



図 軽症血友病 A 患者における DDAVP 輸注試験例
軽症血友病 A 患者に $0.4\mu\text{g}/\text{kg}$ の DDAVP を静脈内投与した後、第 VIII 因子活性 (FVIII:C) を経時的に測定した。FVIII:C は 1 時間後に頂値に達し、漸減した。4~6 時間の効果を有していると考えられた。

皮細胞から vWF と共発現される結果、あるいは vWF の分泌により第 VIII 因子の安定性が高まるためと考えられている²⁾。このように内因性の vWF と第 VIII 因子が増加することにより、これらの患者で止血効果が得られる。

3. DDAVP の臨床応用

DDAVP が止血療法として用いられるのは一般に vWD と軽症血友病 A である。血小板機能異常症での有効性に関する報告も散見されるが評価は確立されていない。血友病 B に関しては一般に無効とされる。

3.1 血友病 A

血友病 A においてその第 VIII 因子活性が 1% 未満の重症型では第 VIII 因子活性の上昇はほとんどみられず、適応とならない。第 VIII 因子活性が 1% 以上~5% 未満の中等症型、5~30% の軽症型において治療効果が期待できる。

わが国での中等症あるいは軽症型の血友病 A 患者 54 例の臨床試験でも、それぞれ 100% と 85.7% の良好な有効率を示している³⁾。投与 30~

60 分後にピークが見られ、前置の 2~3 倍に上昇した後、次第に低下し、6~8 時間後には前置に戻ることが多い (図)。ただし効果には個人差があり、注入試験をして頂値や持続時間を評価しておくことが望ましい。小出血、抜歯や小外科処置などがよい適応となると考えられる。DDAVP はプラスミノゲンアクチベーターの放出も促すため、特に線溶系の亢進している口腔内出血での使用には注意を要し、トラネキサム酸など抗線溶薬の併用を考慮すべきである。

3.2 von Willebrand 病

vWD における DDAVP の治療効果は病型により異なる。type 1 vWD に最も有効で、通常 DDAVP 投与 30~60 分後に vWF:RCoF、vWF:Ag とともに前置の 2~5 倍に達し、12~24 時間後に前置に復する場合が多い。マルチマーの欠如する type 2A でも有効性は示されているが vWF の質的異常により RCoF の十分な上昇が期待できないことがある。type 2B では、DDAVP 投与により血小板過凝集が惹起される危険性があり原則的に禁忌である。第 VIII 因子との結合異常である type 2N では DDAVP 投与により比

較的高いレベルの第 VIII 因子活性が得られるが、放出された第 VIII 因子の半減期が非常に短く十分な止血効果は得られない。type 3 は vWF がほとんど検出されない重症型であり、通常 DDAVP に反応せず適応とならない⁴⁾。軽症血友病 A と同様、軽度な出血や待機的な小外科的処置、小手術に対してよい適応があると考えられる。いずれのタイプにせよあらかじめ投与試験を行って、症例ごとにその有効性を評価しておくことが重要であると考えられる。一方、緊急出血時、生命を脅かすような出血や出血量が多いと予想される手術などでは、安定した RCoF が得られる vWF/FVIII 複合体製剤による管理を選択すべきである。

4. DDAVP の投与方法

DDAVP の投与経路は静脈内投与が一般的である。高容量製剤を用いた皮下注射でも効果は得られるが、わが国では未承認である。欧米では鼻腔粘膜経路として DDAVP の点鼻薬が血友病 A あるいは vWD 患者に使用されているが、わが国の適応は中枢性尿崩症および夜尿症に限られている。鼻粘膜からの吸収は悪く、1 回量は静脈内投与の 20 倍以上を要する。

推奨される投与法は、 $0.2\sim 0.4\mu\text{g}/\text{kg}$ を $20\sim 100\text{ml}$ の生理食塩水で希釈し $20\sim 60$ 分でゆっくり静注する。

DDAVP は用量依存性ではあるが、 $0.4\mu\text{g}/\text{kg}$ を超えてもそれ以上の効果は期待できない。必要な時には $12\sim 24$ 時間ごとの投与が行われるが、3 日以上に及ぶ反復投与で反応性が減弱することをしばしば経験する。これはある程度の間隔をおくことで改善することから、貯蔵プールでの vWF および第 VIII 因子の枯渇が原因と考えられる。

DDAVP 投与時のモニタリングには APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間)、第 VIII 因

子活性あるいは RCoF を測定する。フォンヴィレブランド試薬 (Dade Behring 社) は短時間で RCoF を定量でき有用である。

5. DDAVP の副作用

副作用は顔面紅潮、頻脈、結膜充血、動悸、全身倦怠感、乏尿などが考えられるが、多くは軽微で認容できるものである。特に顔面紅潮は多くの症例で経験するものであるが、中断を要することは少ない。投与中は心拍数や血圧のモニタリングをすることが望ましい。長期使用時や腎機能の低下した高齢者などでは水分貯留に注意すべきである。

6. おわりに

DDAVP は血液製剤および遺伝子組替製剤を用いずに止血機能を高めることができ、vWD や軽症血友病 A 患者で非常に有効な治療法と考えられる。しかし、個々の症例で反応性の異なることや重篤な出血時には他の治療法も存在することを考慮し、症例と状況を選んで使用することが重要である。

文 献

- 1) Cash JD, Gader AM, da Costa J : Proceedings : The release of plasminogen activator and factor VIII to lysine vasopressin, arginine vasopressin, 1-desamino-8-d-arginine vasopressin, angiotensin and oxytocin in man. *Br J Haematol* **27** : 363-364, 1974.
- 2) Mannucci PM : Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders. the first 20 years. *Blood* **90** : 2515-2521, 1997.
- 3) 吉田邦男, 安部英, 池田康夫ほか : 血友病 A および von Willebrand 病患者に対する 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) の止血効果—多施設臨床試験成績。臨床と研究 **63** : 1385-1402, 1986.
- 4) Federici AB : The use of desmopressin in von Willebrand disease. the experience of the first 30 years (1977-2007). *Haemophilia* **14** Suppl 1 : 5-14, 2008.