

出國報告(出國類別：開會)

2012 世界血友病國際會議

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：錢新南、李宗穎主治醫師

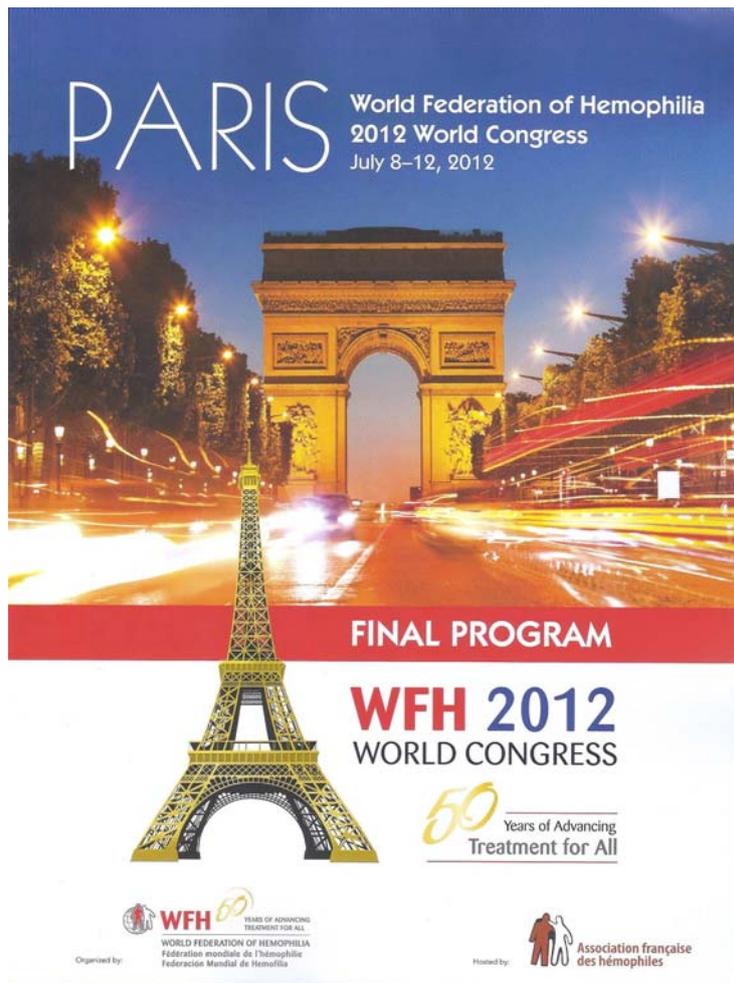
派赴國家：法國巴黎

報告日期：101 年 7 月 21 日

出國時間：101 年 7 月 6 日至 7 月 14 日

摘要

這是兩年一次的世界血友病國際會議，探討的內容包含全世界在血友病的基礎研究、基因工程、臨床研究、診斷方式精進、治療方針、骨科相關問題、復健及物理治療、護理、及社會工作等。本次會議欣逢世界血友病聯盟成立五十周年，所以有許多慶祝活動及歷史回顧，讓我們充分了解血友病的歷史及治療方面的進步。另外一個大會的主題就是縮短世界上血友病治療照顧的差距，因為許多開發中及未開發國家凝血異常疾病的照顧非常缺乏。此次會議因科別及專長不同除共同興趣專題研討參與外，分別就個別最感興趣主題參加會議。包括：血友病預防性治療、第八及第九凝血因子長效藥物研發及臨床運用、產生抗體病因相關因素和風險預估及治療新進展預防、相關血友病關節病變的診斷、治療、復健、手術及相關技術的學習，可以瞭解最新血友病關節病變復健方面的進展。會中學習到血友病關節出血處理、血友病關節復健、血友病運動方式、肌內效貼紮治療及健康相關生活品質評估及臨床評估病人的量表。本院血友病中心團隊也在會議中有5張壁報論文發表有關血友病的研究成果，包含第八凝血因子抗體基礎動物研究、引發輕度血友病於深處內引子變異基因探討個案報告、骨科化學性滑膜去除術及復健科關節玻尿酸注射治療血友病關節病變及血友病人生活品質分析，並與現場專家學者交換意見。



目次

壹、摘要.....	2
貳、目的.....	4
參、過程.....	5
肆、心得.....	10
伍、建議.....	12

目的

兩年一次的世界血友病國際會議，參加的學者為目前全世界在血友病基礎及臨床研究、診斷與治療、骨科、復健及物理治療、護理、社會工作等領域的菁英，可以瞭解最新血友病研究、診斷、治療及照顧方面的進展，也可與各領域的專家學者面對面的溝通。

這幾年來三總血友病中心整合血液科、小兒科、骨科、腸胃科、感染科、牙科及復健科提供血友病患全面性的照顧及全人的服務，此次參加會議的目的乃為提升三軍總醫院血友病中心更優質的醫療服務，並可了解全球血友病相關領域的最新趨勢。會議中多篇壁報發表我們的近兩年的研究成果，除了與世界上相關領域的專家學者分享及討論外亦增加本院在國際上的知名度。



巴黎國際會議中心

過程

2012世界血友病國際會議於2012年7月8日至7月12日在法國巴黎舉行。7月6日晚上11:30分搭長榮直飛法國巴黎，除本院二位醫師外包括長庚醫院、台大醫院、中部榮民總醫院醫師及台大醫院護理師一共有十二醫護人在桃園機場會合後，經過14小時長途的飛行，於7月7日到達浪漫的花都巴黎。雖然是最嚴熱夏天，巴黎當地的溫度只有十幾度，開始後悔長袖衣物帶的太少。

七月八日(日)

於巴黎國際會議中心(La Palais des Congres Paris)辦理報到，並參加會前研討會及開幕活動。此次會議參加人數約5300人，參加國家有130國，專題演講計有237場次，論文報告有59篇，論文展示近1000篇。本次會議欣逢世界血友病聯盟成立五十周年，當初世界血友病聯盟成立其宗旨及願景為改善治療與照顧血友病患者，所以有許多慶祝活動及歷史回顧，至今照顧對象擴大及任何有凝血疾病都將為照顧對象。

會前研討會分為論文寫作發表、基因治療、實驗室診斷、護理、精神、社會工作及骨骼肌肉系統等會前會及工作坊。骨骼肌肉系統物理治療會前研討會討論血友病關節病變物理治療過去、現在及未來的展望，另外來自美國的Cindy Baliey報告肌內效貼紮治療骨骼肌肉出血及腫脹。骨科工作坊則是探討血友病與運動，受益良多。會中邀請各國專家學者探討哪些是適合血友病人的運動及運動的好處：第一類(建議可行)對多數血友病人可安全參予的運動如游泳、快走、射箭、高爾夫等。第二類運動帶來的生理，社會及心理上的好處，往往超過其危險性。多數運動都屬此類。運動時要穿戴保護裝備如頭盔，護膝，護肘，護腕，及合適的鞋。如騎腳踏車、慢跑、田徑、羽毛球、網球、棒球、保齡球、飛盤、體操、舉重、滑冰、武術(無身體接觸)、直排輪、排球等第三類運動為危險性大於益處，如拳擊、下坡滑雪、騎馬、冰上曲棍球、曲棍球、武術(身體接觸式)、攀岩、橄欖球、滑雪板、滑雪、滑水。選擇適當的運動除了可以增強肌力、柔軟度、平衡及本體感覺外，還可以減少受傷及關節病變相關關節肌肉系統的負擔

Professional development workshops

SUNDAY, July 8, 2012

- NURSE'S WORKSHOP (08:30-15:00)
- PSYCHOSOCIAL WORKSHOP (09:15-16:15)
- ORTHOPEDICS WORKSHOP (14:30-16:00)
- LABORATORY SCIENCES WORKSHOP (09:00-12:00)
- WOMEN & BLEEDING DISORDERS WORKSHOP (13:00-16:00)
- CLINICAL RESEARCH WORKSHOP (08:30-12:30)
- PUBLISHING WORKSHOP-WILEY-BLACKWELL (13:30-15:00)
- GENE THERAPY WORKSHOP (15:30-17:00)

PRE CONGRESS SESSIONS
SUNDAY, July 8, 2012



報到會場



肌內效貼紮治療

七月九日(一)

今天的議程在骨骼肌肉系統主要是有關關節出血方面最新的研究及發展。1892 年 Konig 是第一位認為血友病患者關節炎可能是因為關節出血後造成的影響，一直到 1950 年代 Swanton 才將血友病關節病變發生的整個過程做詳細的描述說明。根據研究統計，重度血友病患者在無相關治療下平均在出生後 23 個月時開始出現關節出血，主要發生的關節以踝關節、膝關節及肘關節為主。關節出血會造成關節積血、腫脹、血鐵質沉積滑囊膜、嗜中性球淋巴球及單核球浸潤，導致組織血流增加及滑囊膜增生。反覆性的出血會造成增生性滑囊膜炎、軟骨的退化及硬骨的破壞，導致慢性疼痛及功能受損。預防關節出血是保護血友病病人關節最佳的辦法，但是臨床上很難達成此目標，於是治療團隊朝向減少關節出血後不良反應的發生努力。關節出血後，凝血、發炎、傷口修補是必經的過程，此次會議也將相關文獻研究做一整理。

於血友病預防性治療研討會包括初期及續發性之預防性治療：目前先有正確診斷包括實驗室之品管，基因分析為診斷確認及產前診斷，家族史是否有病使，出血病情詳細病情記載，治療劑量處方之擇、次數瀕率給予、何時開始。目前將個人化治療，依個人藥物動力學包括半衰期。劑量及次數瀕率給予將配合臨床出血症狀給予。續發性之預防性治療是有其必要性，除降低出血次數及臨床疼痛症狀，關節病變日後惡化減緩，藥費有其經濟效益。於有抗體病患除予 FEIBA 或 rFVII 治療，也可以豬來源第八因子及豬和人混合第八因子治療出血，proc rFVIII. Proc/Hum hybrid FVIII。在預防性治療是有其必需性，仍然可降低出血次數，臨床疼痛症狀及關節病變日後惡化減緩，增加生活品質。

S-MO-01.3 – MUSCULOSKELETAL **Consequences of intra-articular bleeding in hemophilia: Science to clinical practice and beyond****ROOM: BORDEAUX AMPHITHEATRE**Co-chairs: Angela Forsyth, U.S.A. and Georges Rivard, Canada

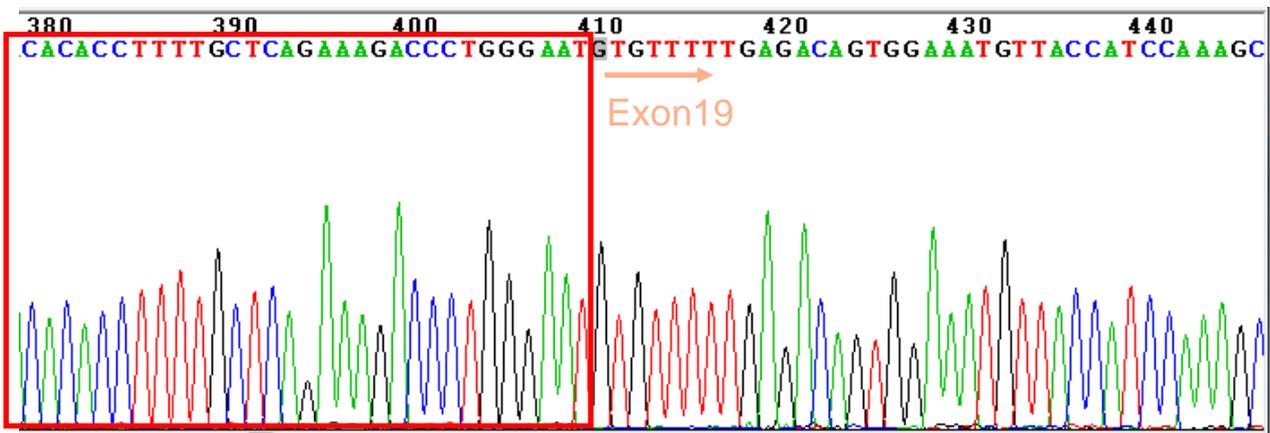
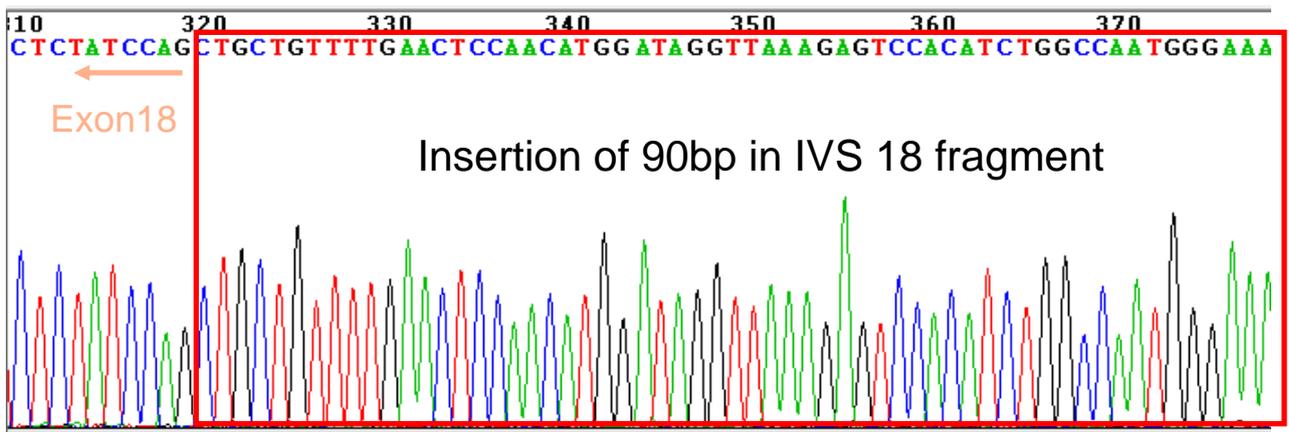
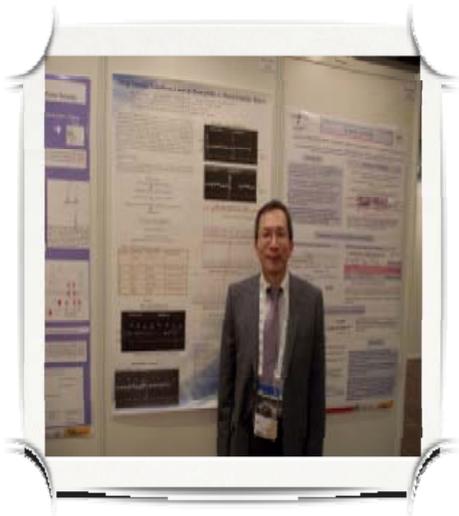
Inflammation*Paul Monahan, U.S.A.***Wound healing in bleeding disorders***Maureen Hoffman, U.S.A.***Translation of results from animal cartilage to human cartilage***Monique van Meegeren, The Netherlands***Synovium***Len Valentino, U.S.A.***Bone defects (tissue engineering)***Francesco Forriol, Spain***The use of ice in acute bleeding***Nichan Zourikian, Canada*

七月十日(二)

今天上午的會議主要探討血友病身體活動、耐力運動與出血危險因子及心肺功能的關係。另外一個會場討論的是血友病人的生活品質。下午的會議提到踝關節融合術治療血友病關節病變，有一位日本醫師覺得關節鏡施行手術也有不錯的效果，但是現場許多骨科醫師還是覺得傳統手術才有足夠的空間處理。另外有學者發表基因標記(genetic marker) 與關節病變的相關性。

另一興趣會議主題為第八及第九凝血因子長效藥物研發及臨床運用。為增加體內第八及第九凝血因子半衰期之方法有 PEGylation, polysialic acids, 白蛋白 albumin, 小分子蛋白鏈合成加入，結果可增加體內第八及第九凝血因子半衰期，為原有 1.4-1.6 倍。於預防性治療是可以降低注射次數，但能於延長多久時間注射一數仍然是一考驗。

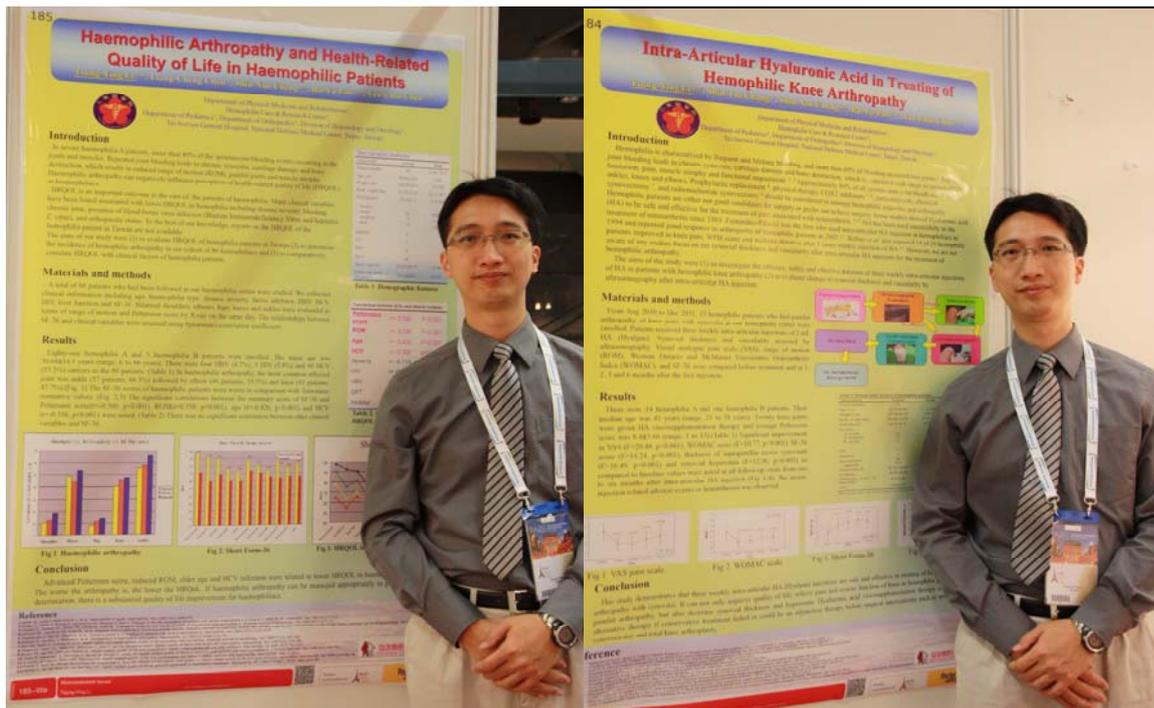
本日論文發表引發輕度血友病於深處內引子變異基因探討個案報告，因近 10% 輕度血友病，在完整基因序列分析，無明顯基因突變。本篇研究分析：四個案 A 型輕度血友病，於 1-26 外引子、前驅域變異分析、內外在引子邊緣區及類血友病第二型常見外引子 18-24 分析及第八因子 mRNA 分析皆為正常，無明顯變異。利用 mRNA 分析發現，第八因子 mRNA18-19，內在引子之間都呈現異常，深部內在引子有 90 個核苷酸人之變異，c:5587-93C>T。結論為我們確定在某些輕度 A 型血友病，存在內在引子深部序列變異為造成疾病之原因。第八因子 mRNA 分析，是一有效工具，在標準第八因子基因序列分析無異常下，進一步檢驗深部內在引子是否有變異。與在場學者交換意見及熱烈交流討論。



七月十一日(三)

本日另一壁報論文發表:血友病關節病變與健康相關生活品質, Haemophilic Arthropathy and Health-Related Quality of Life in Haemophilic Patients, 發現血友病關節病變以踝(57位, 66.3%)、肘(46位, 53.5%)、膝(41位, 47.7%)關節最為常見, 生活品質(SF-36)與關節病變嚴重度(Pettersson score) ($r=-0.560$, $p<0.001$)、總關節活動角度($r=-0.538$, $p<0.001$)、C型肝炎及年齡($r=-0.426$, $p<0.001$)呈負相關。本研究結果顯示血友病患者健康相關之生活品質與關節病變嚴重度及活動角度有關, 建議積極預防及治療血友病關節病變以

增進血友病患者之生活品質。另一篇壁報發表為關節注射玻尿酸治療血友病膝關節病變，Intra-Articular Hyaluronic Acid in Treating of Haemophilic Knee Arthropathy，在血友病膝關節病變經過玻尿酸關節注射治療後1到6個月，我們發現在疼痛指數VAS ($p < 0.001$), WOMAC ($p < 0.001$), SF-36 ($p < 0.001$) 和滑囊厚度減少 ($p < 0.001$)與注射前相比均達到統計學上明顯差異。沒有與注射有關的關節出血或嚴重的副作用發生。本研究結果顯示連續三次每週關節注射玻尿酸治療血友病膝關節病變對於疼痛的緩解、生活品質的提升、膝關節功能的改善及滑囊膜厚度的減少有明顯的效果，可以作為藥物或復健治療無效的另一種選擇，也可以成為延後滑囊膜去除術或人工膝關節置換實施前的替代治療。我們血友病中心團隊這次總共有5篇壁報發表，我們的努力成功提升三軍總醫院的形象。



今年大會的另一主題是縮短世界上凝血相關疾病治療的差距，所以上午南非的醫師報告當沒有凝血因子時該如何治療病人，世界上還是有很多地方經濟落後，醫療支援充分不足，治療凝血疾病真的有許多挑戰。

七月十二日(四)

今天骨骼肌肉系統的內容著重肘部及膝部骨科處理及手術，包含石膏固定治療、肘關節內視鏡滑膜去除術、尺神經轉位治療神經壓迫。下午的會議則主要提到膝關節的處理如角度受限的治療、人工關節置換感染的處理。

於治療新進展專題演講指出為增進凝血因子方式，包括於體內濃度增加延長半衰期如分子合成加入、降低抗體產生，以基因工程合成豬之第八凝血因子或豬與人合成之第八凝血因子、增加生產過程產量以刪除B段基因工程合成之第八凝血因子、增加產能以標靶生物工程技術及增加效價及阻絕去活性之IR8或DSB-基因工程合成之第八凝血因子之技術。

七月十三日(五)

一早便驅車前往戴高樂機場，預約好的接駁車因為塞車延遲了快45分鐘才到飯店，等待時不安的心情無法言喻，雖然通關過程十分緩慢，最後還是順利抵達機場搭乘長榮11:20飛回臺灣，返抵國門於七月十四日清晨六點。

心得

I. 在會場中遇到全世界各地不同領域的專家學者，討論並分享臨床上的經驗，期待對血友病的診斷及治療有更大的進步。我們常常提到醫療是全人照顧，在此次大會可以看到醫療團隊如血液科、小兒科、骨科、復健科醫師、護士、物理治療師、社工、醫工人員、基礎研究人員、藥廠等積極參與。另外病友也積極參加大會吸收新知及經驗分享。此次會議亦有安排醫療室提供病友免費的凝血因子施打讓參予會議的病友無後顧之憂，並且有物理治療室教導病友復健的方式及疼痛的紓解。反觀本院在血友病的診斷及治療能力及團隊照護是夠水準。

II. 對於血友病關節病變方面：

在發炎方面：

1. 滑囊膜受到血鐵質影響，釋放 $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 造成後續發炎反應及軟骨的破壞。
2. 關節出血造成關節內相對缺氧的環境及發炎狀態造成新生血管增生。

所以在治療方面可進行的方式

1. 止血:立即凝血因子的施打來止血，減少出血的量及嚴重度
2. 抽出關節積血: 減少血鐵質的沉積，減少關節腫脹，增加活動角度
3. 降低發炎:短時間(5天)口服類固醇的使用、關節注射類固醇、 COX-2 inhibitor 、生物製劑 ($\text{TNF-}\alpha$ receptor antagonist, etanercept) (Anti IL-6 receptor) (anti-inflammatory cytokine IL-10)

在傷口癒合方面：

1. 多篇研究指出，凝血功能異常會造成傷口癒合較差，可能與thrombin濃度較低有關
2. 血小板凝集塊(Platelet plug)穩定度不佳，12-24小時後再度出血
3. 在組織切片上會發現皮下血腫、傷口處新生血管過多且容易再出血、傷口處鐵質沉積
4. 動物研究(factor IX knockout mice)發現使用celecoxib可以降低新生血管產生且不會延遲傷口癒合。
5. 部分藥物如類固醇或化療藥物可能會延遲傷口癒合

臨床評估：

1. X光片最常用的檢查，可以評估關節骨頭的變化及關節病變分期，但對軟組織的資訊有限。
2. MRI可以評估關節積液、軟組織、關節軟骨及血鐵質沉積，可以早期發現關節病變。
3. 超音波可快速評估關節出血，滑囊膜炎及軟組織病變
4. 抽血檢查生物指標數值(Biomarker)
5. 功能性量表 如WOMAC, DASH, AOFAS score
6. 健康相關生活品質 如 SF36

組織工程：

1. 細胞或組織移植(軟骨細胞、幹細胞)，
2. 各種生長因子促進組織生長
 - a. TGF β (Transforming Growth Factor Beta)
 - b. BMP (Bone morphogenetic proteins)
 - c. PDGF (platelet derived growth factor)

冰敷的使用

我們在急性傷害都會運用RICE的方式處理，冰敷有降低疼痛、減少發炎及腫脹等效用。但是目前動物及人體實驗發現局部低溫會造成出血時間(bleeding time)增加，延長凝血時間。故血友病人本身已是凝血功能異常，急性出血時未注射凝血因子前使用冰敷可能造成延長凝血時間，可能讓出血的量增加。臨床上的使用目前尚無定論，會議中大家也非常踴躍討論。

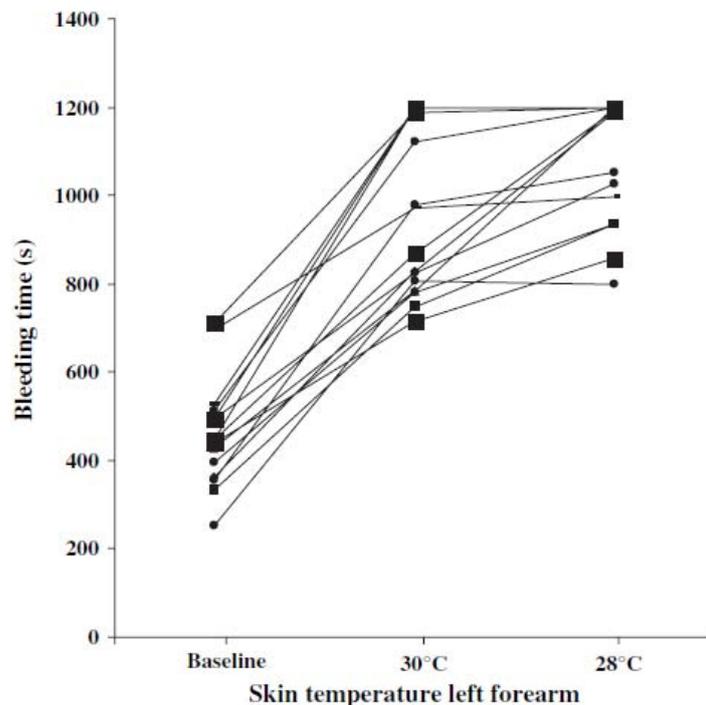


Fig. 1. Individual bleeding times at baseline and after cooling to 30 and 28 °C. Measurements interrupted at 1200 s assigned this bleeding time.

Acta Anaesthesiol Scand. 2007 Feb;51(2):198-201

III. 運動對血友病人相當重要，不僅對肌力、柔軟度、平衡及本體感覺有幫助外也會降低關節出血的頻率。病人在選擇運動時以碰撞少、衝擊力小的運動為主，如游泳便是良好的運動。運動對於心肺耐力亦有幫助。

IV. 當血友病關節病變日益惡化，保守治療及復健已無法處理時，手術是另一個治療選擇。血友病人手術不僅要擔心出血問題，還要擔心感染(因為血液為細菌的溫床)、傷口癒合、骨頭癒合的問題。關節鏡手術的傷口小，可以減少出血及傷口癒合的時間，是手術治療第一選擇，但血友病關節病變關節空間狹窄、關節變形，是執行關節鏡手術的挑戰。

建議

1. 目前冰敷治療對於血友病人凝血功能的影響目前尚無定論，值得進行相關研究探討。
2. 本院已經使用肌內效貼紮治療血友病關節病變，經此次會議，可以加以推廣應用於臨床。
3. 會中提到運動對於血友病患者的重要性，我們除常規復健治療外，應規劃週末復健團體治療及游泳運動班，以推廣血友病復健及其運動。
4. 在大會中學習到許多最新治療的概念和方法，對未來在醫院的臨床服務和研究方法，有許多助益。感謝國防部及醫院給予機會到國外學習，也建議能持續出國開會補助及鼓勵更多同仁到國外吸收新知及爭取院譽的機會。
5. 國外已進行生物製劑 (如TNF- α receptor antagonist, etanercept) (Anti IL-6 receptor) (anti-inflammatory cytokine IL-10)治療血友病滑膜炎及關節病變的動物實驗，亦可作為未來人體實驗研究的方向。
6. 不同長效型第八凝血因子於預防或需求性治療，可以於本國及中心血友病人臨床運用探討其真實效果及問題。