

## Guidelines – Full Translation

### 抗体をもつ血友病 A 患者の免疫寛容療法：ドイツの指針

#### German recommendations for immune tolerance therapy in type A haemophiliacs with antibodies

H.-H. Brackmann, H. Lenk, I. Scharrer, G. Auerswald and W. Kreuz

**要約：**血友病 A は最も一般的な X連鎖（伴性）遺伝性出血疾患で、血液凝固第 VIII 因子活性の低下によって引き起こされる。患者は様々な出血症状を呈し、第 VIII 因子量の低下により主に関節と筋肉内へ出血が起こる。血漿由来製剤や組換え型製剤による外因性第 VIII 因子の補充が、唯一の治療法ないし予防法である。治療に伴う最も重大な合併症はインヒビターの発生で、重症例の約 20～50% で発生する。これらの抗体は、第 VIII 因子濃縮製剤の治療効果を中和し、突発する出血（bleeding episode）の再発や進行性の（progreident）関節障害をきたし、時には生命を脅かす状況さえもたらす。このような患者

のインヒビターを完全かつ永久に根治する唯一の方法は、高用量の第 VIII 因子を用いて第 VIII 因子を補充する免疫寛容療法（ITT；immune tolerance therapy）である。第 VIII 因子か第 IX 因子か判定できない（non-compared）インヒビターが発生した患者の治療には、患者の厳密な治療遵守と医師の一層の努力が要求される。ITT を着実に実行し、好成績を増大させるための必要条件が、ドイツ血友病センターにより確立された。

**Key words：**血友病 A，インヒビター，免疫寛容療法，high responder（抗体反応値が高い患者），low responder（抗体反応値が低い患者）

ドイツにおける血友病 A の治療は、「血友病治療のための統一見解（Consensus recommendations for therapy of haemophilia）」<sup>(1)</sup> と、ドイツ連邦医師会（Federal Chamber of Physicians）（Bundesärztekammer）による「血液成分と血漿分画製剤による治療についてのガイドライン（Guidelines for treatment with blood components and plasma derivatives）」<sup>(2)</sup> に要約された基準に従って施行される。この 2 つのガイドラインは、インヒビター、すなわち第 VIII 因子（FVIII）あるいは第 IX 因子に対する抗体が発生した患者の治療について概説している。ドイツ血友病センターは、この血友病患者群を治療するに当たって生じる問題に関して次のように発表した。

重症血友病 A 患者の 20～50% で、FVIII インヒビターが発生する。FVIII 濃縮製剤による治療には、2 つの重要な問題がある。第 1 に、通常の出血に対して用いられる FVIII による治療では、FVIII 血漿濃度の上昇がみられないこと、そして第 2 に、FVIII 補充後は抗体濃度が増加あるいは上昇しやすく、治療をより困難にする危険性があることである。抗体を有する患者に突発する出血には、ファイバ®（Feiba®）（注意：インヒビターを増加させる可能性がある）や組換え型 FVIIa（rFVIIa；NovoSeven®）（インヒビターを増加させることなし）などの活性型プロトロンビン複合体濃縮製剤による治療がより効果的である。Hyate C®（ブタ第 VIII 因子、ドイツでは認可されていないが、英国へ直接注文して得ることができる）など動物由来の FVIII を使用することにより解消される出血もある。

インヒビターが発生した患者では、生命を脅かす

出血のリスクが増大し、出血が突発するごとに治療がより困難になる。このような患者では、QOLは低下し、寿命も短縮する。したがって、その後に突発する出血の治療を容易にするために、抗体を除去あるいは減少させる治療スケジュールを優先させるべきである。「Bonn プロトコール」として知られるITTは、これらの患者の治療に非常に効果的であることが立証されており<sup>(3)</sup>、さらに過去15年間にわたり、他の研究者により部分的に改訂されてきた<sup>(4,5)</sup>。

インヒビターが発生した血友病患者の登録が、最も一般的に施行される幾つかのITTの効果を評価する上で有用であることが立証された<sup>(6,7)</sup>。血友病A患者以外に生じたインヒビターの治療を除外して、血友病センターはITTで好成績を取めるための詳細な必要事項をまとめ、以下のことを推奨事項として挙げている。

## 診断法

インヒビター力価はBethesda法<sup>(8)</sup>により測定し、Nijmegen法<sup>(9)</sup>により修正され、Bethesda単位(BU)で示される。1BUは、37°Cで2時間インキュベーションした後、正常血漿プール中の有効なFVIIIの50%を不活化するインヒビター活性とする。

インヒビター力価が5BU以上の患者はhigh responder (抗体反応値が高い者)、また0.6~5BU未満の患者はlow responder (抗体反応値が低い者)と定義されている。

抗体の存在が明らかにされた患者は、適切な設備を有するセンターで治療を受ける必要がある。

## ITT 開始前の出血の治療 (インヒビター力価 > 5 BU)

- 1 FVIII濃縮製剤による補充は、FVIIIインヒビターのブースター効果(booster effect)をもたらし、その後のITTをより困難にする可能性があり、できれば避けるべきである。
- 2 急性出血における活性型プロトロンビン複合体濃縮製剤 [例えば、ファイバ® (イムノ)] の利用に関しては長期間にわたる多くのデータがある<sup>(10,11)</sup>。

用量：ファイバ® 50~100 U kg<sup>-1</sup> BW, 1日2回。

- 3 ノボノルディスク社の rFVIIa NovoSeven® は、ドイツで2年前に承認されている<sup>(12,13)</sup>。この製剤は、インヒビターを増加させない。推奨される治療法は、2時間ごとに90~120 µg kg<sup>-1</sup>を投与することである。
- 4 合併症が生じたり、ファイバやNovoSevenの効果の不十分な場合には、ブタFVIII (Hyate C®) による補充療法を選択することができる<sup>(14,15)</sup>。用量：50~100 U kg<sup>-1</sup> BW, 最高1日2回。交差反応性(CR; cross-reactivity)に注意し、

$$CR = \frac{\text{ブタ FVIII のインヒビター}}{\text{ヒト FVIII のインヒビター}} \times 100$$

を治療前に確立しなければならない。CRが30%を上回る場合、通常、Hyate Cは推奨されない。本療法中は、ブタFVIIIに対するインヒビターが発生する可能性がある。用量依存性の軽度の血小板減少は副作用であるかもしれない。Hyate Cを投与する前に、コルチコステロイド(100 mg)を注入してもよい。Hyate CとCR測定用試薬は、英国のSpeywoodから直接入手できる。Tel: (44) 1426 971992

## ITT の開始

ITTは、インヒビターを検出し、インヒビター力価を測定した後、可能な限り速やかに開始すべきである。速やかに開始するためには、十分な静脈アクセスや患者の治療遵守、患者や両親による十分な協力とITTの受け入れ、健康保険の届け出、および正当性などが必要となる。

ITTの開始が遅れた場合、FVIIIの潜在的なブースター効果により有効性が低下し、ITT期間が延長する。その結果、突発する出血の治療がより困難になることが予想される。活性型プロトロンビン複合体濃縮製剤でも、ブースター効果を起こす可能性がある。さらに、この時点で生命を脅かす出血が起こる可能性もあり、治療に重大な問題が生じることが多い。乳幼児では体重が少ないために、より迅速に、少ない濃縮製剤でITTが達成されることが経験から明らかになっている<sup>(16)</sup>。

しかしながら、ITT を速やかに開始することは重要ではあるが、後に治療に支障をきたし、治療の中断などを迫られるようでは、患者を重大な危機に陥れてしまうことになる。したがって、本療法は慎重かつ綿密に計画されるべきである。

## ITT 中の FVIII の使用（治療法）

ブースター効果を避けるために、ITT 中に FVIII を追加補充することは避けるべきである。以下の用量は、前述の2つのガイドラインの中で推奨されている。

### Low responders (0.6 ~ 5 BU)

小児：回収率と半減期が正常化するまで、FVIII 濃縮製剤  $50 \sim 100 \text{ U kg}^{-1} \text{ BW}$  を毎週 3 回投与する。治療中に inhibition（インヒビター力価）が増大する場合は、高用量（例えば、1 日 1 回  $100 \text{ U kg}^{-1} \text{ BW}$ ）を投与する。治療中に、FVIII インヒビター力価が 5 BU を超えた場合は、high responders を対象とした手順に従うべきである。

成人：インヒビターを除去する療法（elimination therapy）は適応とならない。予防療法の場合には、FVIII 濃縮製剤  $50 \text{ U kg}^{-1} \text{ BW}$  を毎週 3 回投与する。

### High responders ( $\geq 5 \text{ BU}$ )

小児：回収率と半減期が正常化するまで、FVIII 濃縮製剤  $100 \sim 200 \text{ U kg}^{-1} \text{ BW}$  を毎日 2 回投与し、数か月継続した後に予防療法に切り替える。

臨床経過（出血傾向の増加）により、ファイバ®  $50 \text{ U kg}^{-1} \text{ BW}$  の 1 日 2 回投与を併用する。

成人：回収率と半減期が正常化するまで、FVIII 濃縮製剤  $100 \sim 150 \text{ U kg}^{-1} \text{ BW}$  を毎日 2 回投与し、数か月継続した後に予防療法に切り替える。

臨床経過（出血傾向の増加）により、ファイバ®  $50 \text{ U kg}^{-1} \text{ BW}$  の 1 日 2 回投与を併用する。

## カテーテルの利用（Broviac, port-a-cath）

末梢静脈穿刺が、常にアクセスとして好ましい。これまでの経験から、中心カテーテル法では合併症が生じることが明らかである。一般に、静脈アクセスが十分だと思われる場合、ITT の開始時には中心静脈ラインを用いるべきではない。Broviac 方式と port-a-cath 方式では、様々な問題が生じる。最良の助言は、小児腫瘍疾患管理室（paediatric oncology units）から得ることができる。治療施設では、各患者を注意深く観察しなければならない。カテーテルを埋め込む場合には、ファイバや NovoSeven（rVIIa）の投与に加え、ITT のガイドラインや推薦されている用量、臨床状況に従い、FVIII を術前および術後に投与すべきである。

## ITT 中の出血の治療

### 軽度の出血

できれば追加補充療法を行わず、ITT に変更を加えずに継続し、できるだけ固定や冷却などの局所処置を適用する。

### 治療を必要とする出血

FVIII 濃縮製剤のみを使用する ITT では、臨床有効性が得られるまでファイバ®を 1 日 2 回  $50 \sim 100 \text{ U kg}^{-1} \text{ BW}$ 、または rVIIa（NovoSeven）を 2 時間ごとに  $90 \sim 120 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ BW}$  投与する。

ITT で、すでにファイバ®が使用されている場合は、ファイバ®の用量を  $100 \text{ U kg}^{-1} \text{ BW}$ 、1 日 2 回に増量する。

Hyate C および rFVIIa を使用する際は、手引きとして「ITT 開始前の出血の治療」の項を参照のこと。

## ITT 中の抗体価の経過

ブースター効果（Boostering）は、ITT 開始時に起こりやすい。これは、通常、6 ~ 14 日目に明らかになる。インヒビター力価がピークに達するのは、通常 3 ~ 4 週間目である。一般に、インヒビター力価を 2 BU 以下に低下させるには約 7 か月の治療が必

要であるが、小児においては早期に2 BU以下まで低下する場合もある。また、抗体を完全に消失させるには、通常、さらなる7か月の治療期間が必要である（小児では短い場合もある）。ITT中は、インヒビター力価の変動が予想される。いくつかの検査によりインヒビター値の上昇が認められた場合、これは通常、出血回数が増加や治療遵守の低下、外科手技、感染症などの随伴事項によるためである。

## 回収率と半減期の経過

### 回収率

FVIIIの回収率（recovery）の測定は、投与30分後が推奨されている。インヒビター力価が2 BU以下の場合、投与30分後にFVIII活性にわずかな増加がみられることはよく知られている。

### 半減期

半減期を正常化する重大なパラメータは、12時間回収率の正常化である。わずかなFVIII活性が認められ、抗体価が2 BU以下に低下した時点で正常化したといえる。治療スケジュールを短縮する時は、数週間にわたり繰り返し測定を行い、12時間回収率が正常レベルであること（「ITT終了の判定基準」を参照）を確認する必要がある。1日1回の治療が達成された場合は、FVIII輸注30分後、2時間後、8時間後<sup>(12)</sup>、24時間後に半減期の測定を行うことができる。

ITT終了後、50 U kg<sup>-1</sup> BWを用いたFVIIIの回収率と半減期の測定は、3日間の観察（ウォッシュアウト）期間をおき、FVIII補充10分後、30分後<sup>(1)</sup>、2時間後、8時間後<sup>(12)</sup>、24時間後に採血した後、施行されるべきである。

## ITT終了の判定基準

前述のように、12時間回収率は、ITTを終了してもよいかどうかを判断する上で、重要な要素である。12時間回収率が6～8週間にわたり正常であった場合、夕方の投与量を10%減らす。12時間回収率がなお正常な場合は、2～4週間毎に朝と夕方の投与量を交互に約10%ずつ減量する。1日当たりの投与

量が当初の50%まで減量されたら、その時点の投与量で1日1回の投与とする。

## ITT療法中止の判定基準

一部の患者では、インヒビターを完全に除去するために非常に長期間にわたる治療を必要とする。しかし、例外はあるものの、(i) インヒビター力価がそれ以上低下しない場合、(ii) 12時間回収率の正常化が達成されなかった場合、(iii) 特定の出血が予測されない場合には、1年後にITTを中止するべきであるとされている。

治療遵守が不十分であれば、療法は早期に中止すべきである。

用量の減量は、FVIIIの1日当たりの投与量が、100 U kg<sup>-1</sup> BWである場合に実施可能である。また、ITTプロトコールの一部としてファイバ®50 U kg<sup>-1</sup> BWの1日1回投与が施行されている際は、それを継続しながら、減量を行うべきである。最初の減量の後、臨床経過とインヒビター力価に応じて、さらなる減量も可能である。

## References

- 1 Federal Chamber of Physicians. Konsensus Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland. *Haemostaseologie* 1994; 14: 81–3.
- 2 Federal Chamber of Physicians. *Leitfaden zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten*. Germany: Ärzte-Verlag. 1995.
- 3 Brackmann H-H, Oldenburg J, Schwaab R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors – twenty years ‘bonn protocol’. *Vox Sang* 1996; 70: 30–5.
- 4 Mauser-Bunschoten EP, Nieuwenhuis HK, Roosendaal G, van den Berg HM. Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors. *Blood* 1995; 86: 983–8.
- 5 Ewing N, Sanders NL, Dietrich SL, Kasper CK. Induction of immune tolerance to Factor VIII in hemophiliacs. *JAMA* 1988; 259: 65–8.
- 6 Mariani G, Ghirardini A, Bellocco R. Immune tolerance in hemophilia. Principal results from the international registry. *Thromb Haemost* 1994; 72: 155–8.
- 7 DiMichele DM, Kroner BL. Analysis of the North American Immune Tolerance Registry (NAITR) (1993–1997): Current practice implications. *Blood* 1997; 90 (Suppl. 1): 156a.
- 8 Kasper CK, Aledort LM, Counts RB, et al. A more uniform

- measurement of Factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; 34: 869–72.
- 9 Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. *The Nijmegen Modification of the Bethesda Assay for Factor VIII:C Inhibitors: Improved Specificity and Reliability. Thrombosis and Haemostasis*. Stuttgart: Schattauer Verlagsgesellschaft, 1995; 73(2): 247–51.
  - 10 Sjamsoedin LJM, Heijnen L, Mauser-Bunschoten EP, *et al*. The effect of activated prothrombin-complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with hemophilia A and antibodies to factor VIII. *New Engl J Med* 1981; 305: 717–21.
  - 11 Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, Bertrand M, Rothschild C, Lauroua P. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with Factor VIII and Factor IX inhibitors. *Thromb Haemost* 1997; 77: 1113–19.
  - 12 Hedner U, Glazer S, Pingel K, *et al*. Successful use of recombinant factor VIIa in patients with severe haemophilia A during synovectomy. *Lancet* 1988; ii: 1193.
  - 13 Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA. Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (Novo Seven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998; 80: 773–8.
  - 14 Brettler DB, Forsberg MS, Levine PH, *et al*. on behalf of the Cooperating Investigators. The use of porcine Factor VIII concentrate (Hyate: C) in the treatment of patients with inhibitor antibodies to factor VIII. A Multicenter US Experience. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1381–5.
  - 15 Hay CRM, Lozier JN, Lee CA, Tradati H, Santagostino E, Ciavarella N, Schiavoni M, Fuki H, Yoskioka A. Porcine factor VIII in patients with congenital hemophilia and inhibitors: efficacy, patient selection and side effects. *Semin Hematol* 1994; 31: 20–5.
  - 16 Kreuz W, Ehrenforth M, Furk G, Auerswald D, Meutzer J, Joseph-Steiner T, Berg D, Kearmann J, Scharer S, Kornhuber B. Immune tolerance therapy in paediatric haemophiliacs with factor VIII inhibitors: 14 years follow-up. *Haemophilia* 1995; 1: 24–32.