

Review Article – Full Translation

血友病 A 患者におけるインヒビターの発生率： 組換え型と血漿由来型の第 VIII 因子濃縮製剤に関する近年の研究の概説

Incidence of inhibitors in haemophilia A patients – a review of recent studies of recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates

I. Scharrer, G. L. Bray and O. Neutzling

要約：第VIII因子（FVIII）と第IX因子（FIX）に対するインヒビターの発生は、血友病治療における最も重篤な合併症である。初期の調査では、インヒビターの発現率（prevalence）は3.6～25%であったが、近年の研究、特に組換え型（rFVIII）DNA由来の製剤を用いた研究では、純度の極めて高い製剤はインヒビターの発生率を高める可能性があることが示唆されている。これまでに血友病治療を受けたことのある患者群（PTPs）に超高純度のrFVIIIを投与した研究では、インヒビター発生のリスク増加は認められていないが、治療を受けたことのない重症血友病A（FVIII<2%）の患者群（PUPs）では、累積発生率は約30%であった。これらのインヒビターの大半はlow responderで、多くは製剤の継続投与にもかかわらず、自然消滅している（すなわち一過性のインヒビター）。これは、頻回にインヒビター検査を行ったために検出された可能性が極めて高い。血友病を惹起する突然変異は、インヒビターを発生させる重大な危険因子の1つであることが、最近明らかにされた。内因性第VIII因子蛋白の欠如（たとえば、

多領域にまたがる大きな欠失、ナンセンス突然変異、イントロン22逆位）に至る変異が、インヒビターの発生リスクを最も高めることにつながるのである。更に、血漿由来製剤を用いた最近の前向き研究（prospective study）では、インヒビター発生率（21～52%）は組換え型製剤を用いた場合とほぼ同じであった。また、他の前向き研究では、血漿由来製剤と組換え型製剤を用い、重症血友病A患者を対象にhigh responder（免疫反応で抗体価が高い）インヒビター（>10 BU/mL）の発生率（11～41%）を比べると、両剤間に差異は認めなかった。今後、血漿由来製剤と組換え型製剤のいずれかを用いる研究では、インヒビター形成に影響を与える既知のパラメータすべてを考慮すべきであり、そうすることにより、インヒビター発生リスクの比較を有益かつ容易にすると思われる。

Key words：血友病 A，インヒビター，発現率（prevalence），発生率（incidence），臨床研究，組換え型第VIII因子

はじめに

血友病 A の治療に伴う危険性についての考え方は、この10年で大きく変化した。ウイルスを効果的

に不活化・減弱化させる方法（ヨーロッパ各国の当局が当時要請していた、2つの別々のウイルス不活化・減弱化段階を製造工程に組み入れる方法も含める）を血液凝固因子濃縮製剤に導入することによって、血液媒介性ウイルスを伝播する危険を最小限に抑えることとなった。組換え型第VIII因子（rFVIII）は

1992～93年にかけて欧米で導入されたが、それ以前から、FVIII濃縮製剤の使用に関してはその安全性がすでに確立されていた。

今日、FVIIIに対するインヒビターの発生は、血友病Aの治療における最も重篤な合併症と考えられている。これに対し適切な治療を施さなければ、出血を治療するための血液凝固因子濃縮製剤の有効性に影響が及び、多くの症例では予防も不可能となり、致死的な出血をきたす恐れもある。インヒビターを有する患者は有していない患者に比べ、出血頻度が特に高くはないが、血液凝固因子濃縮製剤による治療に対してインヒビターは悪影響を及ぼすために、1970年代まで、インヒビターを有する患者の死亡例が増大した⁽¹⁾。その後、活性化プロトロンビン複合体濃縮製剤の開発 [Autoplex[®], Baxter Hyland-Immuno社 (Glendale, USA), FEIBA[®], Baxter Hyland-Immuno社 (Vienna, Austria)] や免疫寛容 (immune tolerance) プロトコール (Bonn療法) の導入により、死亡率は大幅に低下したが、high responder インヒビターを有する患者では、今日に至っても、高価だが効果が低い治療選択肢しかないのが現状である。しかし近年、欧州では組換え型FVIIa [NovoSeven[™], Novo-Nordisk社 (Denmark)] が入手できるようになり、更に *ex vivo* の免疫吸着療法に発展がみられ^(2,3)、インヒビターを有する患者に対して適用可能な治療選択肢の幅が広がってきた。とはいえ、こうした新しい治療法がインヒビターを有しない血友病患者の場合と同等のQOLをもたらし得るかどうかは未だ明らかではない。

本論文では、rFVIIIに関する最近の検討と血漿由来製剤についてreviewし、インヒビター形成の危険因子(既知のものと疑いのあるもの)に焦点を絞り、それらの検討結果について解説する。

インヒビターの疫学と危険因子

FVIIIのインヒビターは、凝固因子補充療法の黎明期から認められ、平均して患者の10～20%に影響を及ぼしていると従来は考えられていた。初期の研究では、血友病A患者の3.6～25%にインヒビター発生が考えられていた⁽⁴⁻⁷⁾。しかし、これらのデー

タは、自然に消滅する(一過性の)インヒビターや免疫寛容導入によって根絶されたインヒビターを考慮に入れておらず、インヒビター産生の真の危険性の一面を示すのみである。したがって、適切な対象患者を選定し、一定の観察期間中のインヒビターの発生を観察すれば、その発現率はより高くなると想定されていた。

抗FVIIIモノクローナル抗体で精製した濃縮製剤をそれまで治療を受けていなかった患者(PUP)に投与した研究の結果から、超高純度製剤の使用にインヒビター発生の高リスク化を伴うか否かについて議論が湧き起こった⁽⁸⁾。Monoclate^{®(9,10)}とHemofil^{®M(11)}では、インヒビター形成の累積発生率はそれぞれ18%、6%であった。これに対し、中純度のFVIII製剤を投与された患者群におけるインヒビター発生率は高く、インヒビターの発症症例が若年であるという指摘があった^(12,13)。現在承認されている2つのrFVIII製剤 [Recombinate[™], Baxter Hyland-Immuno社 (Glendale, USA); Kogenate[™], Bayer社 (Berkeley, USA)] を用い、PUPを対象に行われた研究では、超高純度FVIII製剤による治療でインヒビター発生(および発症年齢の若年化)リスクが高くなる可能性が強く示唆された。血漿由来製剤とrFVIII製剤をPUP群に投与した最近の前向き研究^(11,14-18)では、はじめてインヒビター発生リスクを判定するための有意義な比較を可能とするデータが得られた。それらのデータは、患者特性(血友病の重症度、年齢)、累積FVIII投与量(cumulative FVIII exposure)、用量、インヒビター検査間隔といったキーとなる情報を提供する。更に、インヒビター発生の原因となる血友病遺伝子の突然変異⁽¹⁹⁾の役割や人種、民族性^(7,20,21)、インヒビター形成においてHLA遺伝子型⁽²²⁾が及ぼす影響等に関する研究が行われ、インヒビター発生リスクに関するそれまでの解釈と対立する新しい解釈を提示した。Table 1にインヒビター検出に影響を及ぼす、確認されたものばかりでなく、その可能性のあるものも含めた指標(パラメータ)をまとめた。インヒビターに関する多くの研究で得られた初期の一般的な観察結果は、ほとんどのインヒビターは重症血友病A患者で発生するものの⁽⁷⁾、FVIII凝固抗原の有無とインヒビター形成との相関は明らかでな

いというものであった⁽²³⁾。Schwaab らによる最近の調査結果^(19,24)には、ドイツのボンにある血友病センターで追跡検査を受けている患者群から得た FVIII 遺伝子の突然変異のデータと、重症血友病 A 患者 (<1%FVIII 活性)に関する大規模な血友病データベース (HAMSTeRS データベース) から得たデータが含まれている。彼らの調査結果を Fig. 1 にまとめた。重症血友病 A の患者群のうち、FVIII 生合成を妨げる突然変異 (すなわちイントロン 22 逆位, 大欠失, ナンセンス突然変異) を有する患者の方が、ミスセンス突然変異や小欠失を有する患者よりもインヒビターを発生するリスクが有意に高い (約 35%

対各々 4.3%, 7.4%) ことが明らかにされている。Schwaab らは、インヒビターが発生するリスクは内因性 FVIII の欠如と相関していると結論づけている。中純度, 高純度, 超高純度の FVIII 濃縮製剤, または血漿由来か組換え型の FVIII 遺伝子濃縮製剤の使用に伴うインヒビター発生率に差は認められなかった。FVIII 遺伝子イントロン 22 逆位を有する患者からも同様な結果が Tizzano らによって報告されている⁽²⁵⁾。フレームシフトをきたす小欠失患者でインヒビター発生率が低いことは、FVIII 転写が部分的に FVIII の DNA 複製中や RNA 転写中に修復され、その結果、機能的な FVIII 蛋白の部分的発現にいたるという一連

Table 1. Factors influencing inhibitor formation and detection.

Patient-related	Severity of haemophilia
	Type of mutation causing haemophilia
	Race, ethnicity
	Family history of inhibitors
	Age (and age at first factor replacement therapy)
	HLA genotype
Therapy-related	Blood transfusion prior to factor replacement
	Immune system activation (e.g. 2° catheter infections, immunizations)
	Type of FVIII product/viral inactivation method(s)
	Other medications (e.g. interferon)
Assay-related	Method, sensitivity, and specificity of inhibitor assay
	Frequency of inhibitor testing
	Definition of high-responder, low-responder and transient inhibitor
	Presence of auto-antibodies or antiphospholipid antibodies

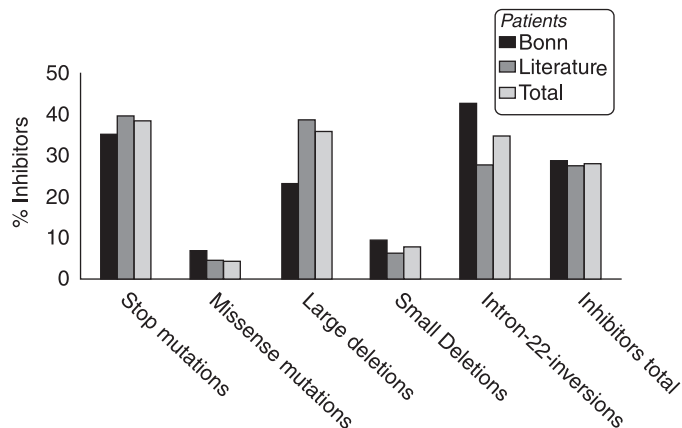


Fig. 1. Type of mutation and inhibitor incidence in patients with severe haemophilia A after Schwaab *et al.* (1995) [19].

の事象を示唆する最近の研究データ^(19,26)で説明することができるであろう。

HLA 遺伝子型とインヒビターリスクとの関連が認識されてから、かれこれ 20 年以上になるが、未だ、それを決定的に示した研究はない^(27~30)。イントロン 22 逆位を有する患者を対象とした Oldenburg らの最近の研究でも⁽²²⁾、HLA 遺伝子型とインヒビター発生との間に強力な相関関係を見いだしていない。しかし、特異的な HLA 対立遺伝子（北欧で高率に発生）はインヒビターを有する患者で、より高率に認められた。同じような観察結果が Ollier らによっても得られている⁽³¹⁾。

全米心肺・血液研究所共同の血友病におけるインヒビターの自然経過に関する研究（National Heart Lung and Blood Institute Cooperative Natural History Study of Inhibitors in Haemophilia）は、アフリカ系人種の患者は白色人種や他の人種に比べ、インヒビターの発現率が高い（20.9% 対各々 13.9%, 9.9%）という観察結果を初めて報告したものである⁽⁷⁾。この原因は未だ明らかでないが、この報告の後、Addiego らは⁽²¹⁾、血友病 A の 3 つの PUP 群（RecombinateTM と KogenateTM 群を含む）でアフリカ系人種のインヒビター発生率が約 50% であることを示し（Table 2）、この観察を支持した。Rothschild らによる研究データも⁽²⁰⁾この観察結果と一致しており、アフリカ系フランス人の血友病患者では、インヒビター発生率が白色人種よりも高いことを示した。この群のアフリカ系患者群における血友病突然変異と HLA 遺伝子についての詳細な評価が行われることで、この患者群における高頻度なインヒビター発生の原因が解明されるかもしれない。

オランダ、ベルギー、ドイツにおける近年の経験

から、FVIII の製造工程やウイルス不活化工程に変更を与えることにより、neoantigenicity（新抗原性）だけでなく FVIII 生物活性の変化をももたらし得ることが判明した^(32~35)。特に、有機溶媒・界面活性剤処理と低温殺菌を併用することにより、FVIII 分子に修飾を生じさせ、その結果トロンビンによる蛋白分解を遅延させ、第 X 因子（FX）活性化複合体の存在下で FXa をより迅速に産生させ、リン脂質との結合を強め、ひいては C2 領域の抗原性を高めることになることが明らかになった^(36,37)。要するに、特定の濃縮製剤の使用に伴い、多回輸血を受けた患者（本質的に新しいインヒビターを生じるリスクが低い患者群）で予期せぬインヒビター形成が認められたという報告は^(32~35)、製剤によりインヒビター発生リスクに差があることや、新規の FVIII 濃縮製剤や修飾あるいは改良された FVIII 濃縮製剤を評価するにあたり、潜在的な neoantigenicity があるかどうか細心の注意が払われるべきであるということ了我々に再認識させる。

DiMichele & Aledort は、rFVIII 治療を行った 3 つの患者群におけるインヒビター発生の有無を検討し、インヒビター検査を施行する間隔とインヒビター検出の頻度の関係を明らかにした⁽³⁸⁾。第 I 群の患者は rFVIII 単独投与の前向き臨床研究で評価された PUP 群で、インヒビター検査を 3 か月ごとに行ったところ、3 群のなかで最も高い発現率を示した [35% (13/37)]。第 II 群の患者は rFVIII 単独投与の PUP 群であるが、年に 1~2 回および治療に反応がない時にインヒビター検査を行うという標準的な経過観察を受けた。その結果、発現率は 10% (6/62) であった。インヒビター発現率が最低であったのは第 III 群（PTP：以前に治療を受けたことがある患者）であっ

Table 2. Influence of race on inhibitor development.

	Recombinate TM [18]	Kogenate TM [17]	U.S. Retrospective Study* [21]
Total patients (≤ 2% FVIII)	72	64	89
African Americans	9	8	10
with inhibitors	5 (55.5%)	4 (50%)	5
Caucasians and others	63	56	79
with inhibitors	17 (27.4%)	14 (25%)	20 (25.%)

*Study subjects received either cryoprecipitate or intermediate purity FVIII concentrates.

た。この群は、血漿由来のFVIII投与からrFVIII投与へ切り替えていた。この第III群では、293例中わずか6例（2%）でインヒビターが発生した。また、これら6例では、インヒビター検出時点で、いずれのFVIII製剤も引き続き使用していなかった⁽³⁸⁾。

rFVIII製剤および血漿由来FVIII製剤を用いた臨床研究

Recombinate™とKogenate™を用いて行った承認前の第III相PUP臨床試験（完了またはほぼ完了）に加え、承認後もいくつか同様の研究が行われ、またいくつかは進行中であり、これらの製剤の使用に伴うインヒビター発生リスクに関して洞察を加えている^(20,39)。Pharmacia-Upjohn社（Stockholm, Sweden）が開発したBドメイン欠損rFVIIIであるrFVIII SQを用い、PUPを対象とした研究は、未だ実施の初期段階ではあるが、この問題に貴重な知見を与えてくれるのではないかと期待されている⁽⁴⁰⁾。これらの臨床研究の結果をTable 3にまとめた。また、純度が様々な血漿由来FVIII濃縮製剤を用いて最近行われた

前向き、および後向き研究の結果をTable 4に示した^(9~11, 14~16, 41, 42)。比較を容易にするため、こうした研究からはFVIII活性のベースライン値が2%未満（重症）である患者のみを抽出している。軽症、もしくは中等症血友病患者ではインヒビターが稀にしか発生しないことを考慮に入れた。

Table 3とTable 4に示したデータから、インヒビター形成の累積発生率（約30%）は、治療に用いた製剤の種類とは無関係に重症血友病A患者ではほぼ等しいことが示唆される⁽⁴³⁾。これらの研究の一部は、比較的最近開始されたばかりであったり、high responderであるインヒビターの下限値の定義が各研究でまちまちであったり、あるいはインヒビター検査の間隔に大きなばらつきがある。これらを考慮すると、データは組換え型製剤のインヒビター発生リスクの方が血漿由来型製剤より大きいと示唆してはいない。更に、最も臨床に関係のあるインヒビター（>10 BU/mLの最高力価を示すもの）は、ほぼすべての研究で重症血友病A患者の約10~20%に生じたようである。この統計結果は、非集中的に患者群の経過観察を行っていた昔の後向き（retrospective）

Table 3. Inhibitor incidence in severe haemophilia A: patient cohorts treated with recombinant products #.

	Gruppo <i>et al.</i> 1998	Lusher <i>et al.</i> 1997	Rothschild <i>et al.</i> 1998	Gringeri <i>et al.</i> 1997	Lusher <i>et al.</i> 1998
Product	Recombinate™	Kogenate™	Recombinate™ Kogenate™	Kogenate™	r-VIII SQ
Start of study	1990	1989	1993	1993	1994
Patient No. with <2% FVIII	72	64	52	29	97
Inhibitor testing interval	3 mos	3 mos	3–6 mos	max. 3 mos	3 mos
Incidence (%)	22 (30.5%)	18 (28.1%)	15 (28.8%)	6 (20.7%)	26 (27.6%)
Def. HR	>10 BU	>10 BU	>10 BU	>10 BU	>5 BU
HR (%)	7 (9.7%)	10 (15.6%)	5 (9.6%)	2 (6.9%)	9 (9%)
LR (%)	15 (20.8%)	8 (12.5%)	10 (18.9%)	4 (13.8%)	17 (5.8%)
Transient inhibitors (<i>n</i>)	14	7	5	N/A	N/A
Inhibitor prevalence	11.1%	17.2%	19.0%	N/A	N/A
Median FVIII ED at inhibitor diagnosis	10	9	18	9	9.5
Inhibitor lower limit (BU)	>0.6BU	>0.6BU (?)	>0.5BU	?	?
Reference	[18]	[17]	[20]	[39]	[40]

For purposes of comparison, only patients with baseline FVIII levels of $\leq 2\%$ are considered in the studies cited.

Abbreviations: Def HR – Definition of a high-responder inhibitor; HR – high-responder inhibitor; LR – low-responder inhibitor; ED – exposure days; BU – Bethesda Unit; N/A – information not available.

Table 4. Inhibitor incidence in severe haemophilia A: patient cohorts treated with plasma-derived products.

	Patient group (%)	Inhibitors/patients (transient)	High/low responder	Ref.
<i>Prospective pdFVIII</i>				
Ehrenforth <i>et al.</i> 1992 (various concentrates)	Young children <1% FVIII activity	14/27 (52%)	HR*: 12 (N/A) LR: 2 (N/A)	(14)
Ljung <i>et al.</i> 1992 (various concentrates)	Young children <1% FVIII activity	16/77 (21%)	HR***: 6 (0) LR: 10 (5)	(15)
de Biasi <i>et al.</i> 1994 (various concentrates)	Young children <1% FVIII activity	11/48 (22%)	HR*: 9 (0) LR: 2 (0)	(16)
Lusher <i>et al.</i> 1990 Monoclate®	PUPs <1% FVIII activity	6/25 (24%)	HR***: 5 (N/A) LR: 1 (N/A)	(10)
Addiego <i>et al.</i> 1992 (Hemofil® M)	PUPs <3% FVIII activity	3/30 (10%)	HR*: 2 (N/A) LR: 1 (N/A)	(11)
<i>Retrospective pdFVIII</i>				
Addiego <i>et al.</i> 1993 (cryo. and low purity)	PUPs <1% FVIII activity	25/89 (28%)	HR*: 21 (1) LR: 4 (1)	(41)
Muntean, 1997 (Humate-P, Beriate-P)	PUPs <1% FVIII activity	9/21 (43%)	HR***: 2 (N/A) LR: 7 (7)	(42)

*HR defined as >5 BU; **HR defined as >10 BU.

Abbreviations: cryo. – cryoprecipitate; pdFVIII – plasma-derived FVIII.

研究でみられた発現率を思い起こさせる^(4,7)。ただ 1 つ目立った例外は Ehrenforth らの研究⁽¹⁴⁾で、大半のインヒビター (14 例中 12 例) が high responder であった。この研究では、インヒビターを発生した患者全員が、多量の FVIII による免疫寛容療法導入へと直接進んでいたもので、おそらく、力価の低いインヒビターを 10 BU/mL 以上へ高騰させ、low responder の数を人工的に少なくしていたのであろう。

Table 3 および Table 4 に示された患者群におけるインヒビターの発生頻度とは対照的に、異例に低い発生頻度を示す報告もある。たとえば、Pasi らは⁽⁴⁴⁾、乾燥加熱処理された中純度の英国の製剤 [8Y, Bio-Products Laboratories 社 (Elstree)] のみを投与した 19 例 (7 例の PUP を含む) の小児群中、1 例の PTP のみがインヒビターを発生したと報告している。インヒビター発生リスクの正確な評価に欠かせない詳細事項 (FVIII 遺伝子変異、血友病の重症度、インヒビター検査回数、累積投与日数) はこの予備的な評価から抜け落ちているものの、FVIII 活性が 2% 未満の PUP 群 37 例におけるこの製剤の追跡調査の結果、インヒビターリスクが低いことが確認された。すなわち、FVIII 投与日数が 40 日～700 日に及ぶ観察期間中 (1985 年～95 年)、たった 1 例の患者に一過性の low responder インヒビターが発生した

だけであった⁽⁴⁵⁾。この 3% というインヒビター発生率は、この 2 つの血友病センターで 1975～1985 年に施行された PUP 群の追跡検査でのインヒビターの発生率が 15% であった⁽⁴⁵⁾ ことに比べると、異常に低い値である。純度や特性が 8Y とほぼ同じでありながら、有意に高いインヒビター発生率を伴う他の製剤に関する研究結果^(14,41) を考慮すると、8Y 中の von Willebrand 因子の含量が高いことにより FVIII の L 鎖上の阻害エピトープが遮断され、それによって免疫原性が低下したと考えるのは説得力に欠けると思われる。FVIII 活性が 1% 未満の PUP 群 56 例を対象にフランスで行われた臨床研究でも、高純度の有機溶媒・界面活性剤処理した FVIII 製剤 (HPSD-VIII) の投与で、同様に低いインヒビター発現率 (8.9%) が得られた⁽⁴⁶⁾。しかし、これらのデータが報告された時点では、56 例中の 25 例 (47%) への FVIII 投与日数は 20 日未満で、18 例 (32%) で 50 日を超えていた⁽⁴⁶⁾。クリオ製剤のみを投与されたオランダの重症血友病 A 患者 48 例では、インヒビターは 3 例 (6%) にのみ検出された⁽⁴⁷⁾。この患者群は、フランスの患者群より長期にわたる追跡調査を受けたが、インヒビター検査が 1 年に 1 度だけであり、極めて低い力価のインヒビターや一過性のインヒビターが検出されなかった可能性がある。

前述の臨床研究で血友病を惹起する遺伝子変異に関するデータは、不完全なものが多い。Recombinate™ や Kogenate™ を用い、PUPを対象とした臨床研究から得た予備データは、前回の結果⁽¹⁹⁾を改めて確認したようである。すなわち、インヒビターの発生はイントロン22逆位が大欠失を有する患者でより高率に生じている^(48,49)。

ウイルス問題に対して安全性を高めたFVIII濃縮製剤で neoantigenicity (上記参照) が PTP 群に認められたことから、この PTP 群は PUP 群に比し、製剤に関連する抗原性の増大を検出するのに感受性が高い患者群である、と一部の研究者は主張した。この点で、現在承認されている2つの rFVIII 製剤において、研究開始時に既に別のFVIII製剤による前投与を相当受けていたPTP群で新規インヒビターの形成がほとんど認められなかったことは注目に値する^(50~52)。このような濃縮製剤の長期使用に伴う neoantigenicity の欠如は、承認後に蓄積された製剤監視データにより裏付けられている⁽⁵³⁾。

Recombinate™ や Kogenate™ を用いた PUP 研究 (それぞれ、1990年、1989年に開始) は、新規のFVIII製剤の安全性と免疫原性を評価する臨床研究の1つのモデルとなった。これらの臨床研究は、PUPが5年間の観察期間 (投与日数100日) 中に単一の製剤を投与され、インヒビター発生の有無が注意深くフォロー、評価された最初の研究である。これらの研究では、重症血友病 (FVIII活性が2%未満) 患者と中等症血友病患者との間に明らかな違いがみられた。インヒビター検査は、2つの血友病センターと1つの中央検査室で3か月ごとに行われ、生体内FVIII回収率、副作用 (adverse reactions)、遺伝子変異の分析 (現在進行中) を含む他の多くのパラメータがモニターされた^(17,18,54)。従って、多くのインヒビターが同時に検出されたが、治療結果に影響を及ぼしたものは少なかった。実際、Recombinate™ の PUP 研究で検出された low responder インヒビター15例のうち7例は1 BU/mL以下であった。更に、使用製剤による治療が継続したにもかかわらず、インヒビターは数回検出されたのを除けば、そのほとんどは自然消失した⁽¹⁸⁾。先に言及したように⁽⁵⁵⁾、かつての研究では、インヒビターのほとんど、あるいは多数

が見過ごされ、重症血友病Aの患者群における「真の」インヒビター発生率を下方推定していたものと思われる。このことは、1993年にドイツで始まり現在も進行中である前向き研究により明らかにされている⁽⁵⁶⁾。この研究では、組換え型か血漿由来型製剤の投与を受けた血友病AおよびBのPUP群を対象とし、インヒビター検査回数は、最近行われた他の研究に比べ、はるかに多い [初めの投与日数 (ED) 20日まで投与3日~4日ごと、その後ED200日まで投与10日ごと)。1998年以来、血友病Aの患者76例と血友病Bの患者15例が凝固因子濃縮製剤による治療を受けている。うち、FVIII活性が1%未満のPUP群41例中21例 (51%) が、現在までにインヒビターを発生している。rFVIII (Recombinate™, Kogenate™, 未承認の rFVIII SQ) のみで治療を受けたPUP群の23例中14例と血漿由来製剤 (すべてドイツで承認されたもの) のみを投与されたPUP群の17例中7例である。この発生率は、初期にドイツで行われた研究⁽¹⁴⁾ とほぼ一致しているが、この研究は未だ初期の段階にあり、インヒビターを発生していない患者の40%のEDは20日以下であった。この患者群の大半は、未だインヒビター発生のリスク下にあり、血漿由来製剤による治療が進行中である。

低力価のインヒビターが形成され、その後消失するという現象は、大きな論議を呼び起こした。その主な理由は、PUP群を対象としたrFVIIIの臨床研究の対象者の中に、こうしたインヒビターの発生が頻繁にみられたからである。一過性のインヒビターの定義について統一見解がなかったことから、これらの研究の臨床的適格性に関する議論も高まった。たとえば、Recombinate™ の PUP 臨床研究を例にとると、rFVIIIの用量や投与法に変化を与えずに投与を継続したにもかかわらず、いくつかの低力価 (1~5 BU/mL) のインヒビターは自然消滅した。更に、必要に応じて用量を増量し治療を続行すると、消滅してゆくインヒビターもあった。また、患者が出血症状のない状況下で、予防治療としてのrFVIIIの定期投与を受けると消滅してゆくインヒビターもあった。これらすべては一過性のインヒビターなのであろうか。後者の患者群は「修飾・改良した (modified)」免疫寛容導入法を受けたのではないかと考える研究

者もいるであろう。比較的短い間隔で施行された治療の後、low responder インヒビターを発生した患者で良好な結果を得たという報告も、この憶測を支持しているように思われる⁽⁵⁷⁾。また、低力価のインヒビターありと診断された患者を直ちに免疫寛容療法へ振り分ける研究では、高用量のFVIII投与により起こりうる「ブースター」効果による高力価 (high-responder) インヒビターの発生を過大評価し⁽¹⁴⁾、一過性のインヒビターの発生を見過ごしてしまう可能性がある。一方、低力価インヒビターを有する患者のなかには、治療法や用量の調節を必要としない患者も若干みられる。こうした患者へ保存的な治療を施すと、理論的には1つの患者群におけるインヒビター分布は低力価 (low-responder) で一過性のインヒビターが多数を占める方向へ移行するはずである^(42,58)。

現在承認されている rFVIII 製剤の最初の前向き試験は終了しているため、インヒビターの発生と検出に影響を及ぼすとされるすべての因子を考慮すると^(51-53,59,60)、この種の製剤が他種のものより免疫原性が高くないことが明らかである。2つの rFVIII・PUP 研究では、多数の低力価インヒビター (ほとんどが一過性) が検出された。それらのインヒビター

は、治療による生体反応へごくわずかな影響しか及ぼさなかった。一過性のインヒビターを検出できる血漿由来FVIII濃縮製剤の治験を解析すると、この種のインヒビターは初期の研究^(15,42)で示唆された以上に高頻度に発生しているのは明らかである。様々な研究により得られた high-responder インヒビターの発生頻度をみると、今日までに公表された rFVIII に関する研究の結果は、様々な血漿由来製剤を用いた最近の研究の結果とほぼ一致する (Table 5)。実際、臨床上最も重大なインヒビター (最高力価が10 BU/mL を超えるもの) に焦点を合わせると、組換え型製剤のデータはインヒビター発現率スペクトルの最下端に位置している。Kogenate™ か Recombinate™ を投与された重症血友病AのPUP群におけるインヒビター発現率 (それぞれ15%, 17%)^(17,18) は、フランスにて血漿由来FVIII製剤のみを3,435人の患者に投与して得られたインヒビター発現率 (13%) とほぼ一致する⁽⁶¹⁾。結論として、新しい血漿由来濃縮製剤や次世代の組換え型製剤を評価するために最近始まったばかりの研究や現在進展中の研究は、インヒビター発現リスクを正確に評価することを可能とする指標 (遺伝子変異解析など) を組み入れた最新の研究デザインを採り入れるべきである。

Table 5. Rate of high-responder inhibitors in patients with severe haemophilia A.

Study	Product	Period	n < 2% FVIII activity	% Inhibitors (total)	% Inhibitors (>10 BU)	% Inhibitors (>5 BU)	Ref.
Gruppo <i>et al.</i> 1998	Recombinate™	1990-97	72	32%	11%	13%	(18)
Lusher <i>et al.</i> 1997	Kogenate™	1989-96	64	38%	16%	23%	(17)
Lusher <i>et al.</i> 1991	Monoclate®	1986-89	25	24%	16%	20%	(10)
Ehrenforth <i>et al.</i> 1992	various concentrates	1976-91	27	52%	41%	44%	(14)
Addiego <i>et al.</i> 1993	cryo* and low purity products	1975-85	89	28%	21%	24%	(41)
de Biasi <i>et al.</i> 1994	various concentrates	1975-92	48	22%	17%	19%	(16)

*cryo - cryoprecipitate.

References

- 1 Rasi V, Ikkala E. Haemophiliacs with factor VIII inhibitors in Finland: Prevalence, incidence and outcome. *Br J Haematol* 1990; 76: 369–71.
- 2 Nilsson IM, Berntorp E. Induction of immune tolerance in hemophiliacs with inhibitors, by combined treatment with IVIG, cyclophosphamide and factor VIII or IX – the Malmö Model. *Immunotherapy with Intravenous Immunoglobulins*. Academic Press Ltd, 1991, 333–44.
- 3 Knöbl P, Derfler K, Korninger L, et al. Elimination of acquired factor VIII antibodies by extracorporeal antibody-based immunoabsorption (Ig-Therasorb). *Thromb Haemost* 1995; 74: 1035–8.
- 4 Strauss HS. Acquired circulating anticoagulants in hemophilia A. *N Engl J Med* 1969; 281: 866–73.
- 5 Biggs R. Jaundice and antibodies directed against factors VIII and IX in patients treated for haemophilia or Christmas disease in the United Kingdom. *Br J Haematol* 1974; 26: 313–29.
- 6 Brinkhous KM, Roberts HR, Weiss AE. Prevalence of inhibitors in hemophilia A and B. *Thromb Diath Haemorrh* 1972; (Suppl. 51): 315–21.
- 7 Gill FM. The natural history of factor VIII inhibitors in patients with hemophilia A. *Prog Clin Biol Res* 1984; 150: 19–29.
- 8 Roberts HR. Antigenicity of highly purified factor VIII concentrates. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 1991; 2 (Suppl. 1): 21–3.
- 9 Lusher JM, Salzman PM. Viral safety and inhibitor development associated with factor VIII:C ultra-purified from plasma in haemophiliacs previously unexposed to factor VIII:C concentrates. *Semin Hematol* 1990; 27 (Suppl. 2): 1–7.
- 10 Lusher JM. Viral safety and inhibitor development associated with monoclonal antibody-purified FVIII:C. *Ann Hematol* 1991; 63: 138–41.
- 11 Addiego JE, Gomperts E, Liu S, et al. Treatment of hemophilia A with a highly purified factor VIII concentrate prepared by anti-FVIIIc immunoaffinity chromatography. *Thromb Haemost* 1992; 67: 19–27.
- 12 Kessler CM, Sachse K. Factor VIII:C inhibitor associated with monoclonal-antibody purified FVIII concentrate (letter). *Lancet* 1989; 335: 1403.
- 13 Bell BA, Kurczynski EM, Bergman G. Inhibitors to monoclonal antibody purified factor VIII (letter). *Lancet* 1990; 336: 638.
- 14 Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I, et al. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992; 339: 594–8.
- 15 Ljung R, Petrini P, Lindgren A, Tengborn L, Nilsson IM. Factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs (letter). *Lancet* 1992; 339: 1550.
- 16 de Biasi R, Rocino A, Papa ML, Salerno E, Mastrullo L, de Biasi D. Incidence of factor VIII inhibitor development in hemophilia A patients treated with less pure plasma derived concentrates. *Thromb Haemost* 1994; 71: 544–7.
- 17 Lusher J, Arkin S, Hurst D. Recombinant FVIII (Kogenate) treatment of previously untreated patients (PUPs) with hemophilia A. Update of safety, efficacy and inhibitor development after seven study years. Abstract no. PD-664, ISTH Florence. *Thromb Haemost* 1997; (Suppl.): 162.
- 18 Gruppo R, Chen H, Schroth P, Bray GL. Safety and immunogenicity of recombinant factor VIII (Recombine) in previously untreated patients (PUPs). A 7.3 year update. Abstract no. 291, XXIII Congress of the WFH, The Hague. *Haemophilia*; 4: 228.
- 19 Schwaab R, Brackmann H-H, Meyer C, et al. Haemophilia A: Mutation type determines risk of inhibitor formation. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1402–6.
- 20 Rothschild C, Laurian Y, Satre EP, et al. Inhibitor incidence in French previously untreated patients (PUPs) with severe hemophilia A receiving recombinant factor VIII. One-year additional exposure to rFVIII. Abstract no. 285, XXIII Congress of the WFH, The Hague. *Haemophilia* 1998; 4: 227.
- 21 Addiego JE, Kasper C, Abildgaard C, et al. Increased frequency of inhibitors in African American hemophilia A patients. Abstract no. 943, ASH Nashville. *Blood* 1994; 84 (Suppl. 1): 239.
- 22 Oldenburg J, Picard JK, Schwaab R, Brackmann H-H, Tuddenham EGD, Simpson E. HLA genotype of patients with severe haemophilia A due to intron 22 inversion with and without inhibitors of factor VIII. *Thromb Haemost* 1997; 77 (2): 238–42.
- 23 McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, et al. The natural history of factor VIII:C inhibitors in patients with hemophilia A. A national cooperative study. II. Observations on the initial development of factor VIII:C inhibitors. *Blood* 1988; 71: 344–8.
- 24 Schwaab R, Oldenburg J, Schmitt C, Albert T, Brackmann H-H. Gene defect and inhibitor risk. Abstract no. 341, GTH Vienna. *Ann Hematol* 1997; 74 (Suppl. 2): A144.
- 25 Tizzano EF, Altisent C, Domènech M, Cornet M, Tusell J, Baiget M. Inhibitor development in haemophilia A patients with inversion of the intron 22 of the factor VIII gene. *Thromb Haemost* 1996; 76: 124–8.
- 26 Antonarakis SE, Kazazian HH, Tuddenham EGD. Molecular etiology of factor VIII deficiency in hemophilia A. *Human Mutation* 1995; 5: 1–22.
- 27 Frommel D, Muller JY, Prou-Wartelle O, Allain JP. Possible linkage between the major histocompatibility complex and the immune response to factor VIII in classical haemophilia. *Vox Sang* 1977; 33: 270–2.
- 28 Frommel D, Allain JP, Saint-Paul E, et al. HLA antigens and factor VIII antibody in classic hemophilia. *Thromb Haemost* 1981; 46: 687–9.
- 29 Lippert LE, Fisher JMca, Schook LB. Relationship of major histocompatibility complex class II genes to inhibitor formation in haemophilia A. *Thromb Haemost* 1990; 64: 564–8.
- 30 Hay CRM, Ollier W, Pepper L, et al. HLA class II profile: a weak determinant of factor VIII inhibitor development in severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 1997; 77: 234–7.
- 31 Ollier W, Hay CRM, Pepper L, et al. HLA class II profile: a determinant of inhibitor development in severe haemophilia

- A. Abstract no. PS-2657, ISTH Florence. *Thromb Haemost* 1997; (Suppl.): 651.
- 32 Rosendaal FR, Nieuwenhuis HK, van den Berg HM, *et al.* A sudden increase in factor VIII inhibitor development in multitransfused haemophilia A patients in the Netherlands. *Blood* 1993; 81: 2180–6.
- 33 Peerlinck K, Arnout J, Gilles JG, Saint-Remy J-M, Vermynen J. A higher than expected incidence of factor VIII inhibitors in multitransfused haemophilia A patients treated with an intermediate purity pasteurized factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1993; 69: 115–18.
- 34 Effenberger W, Oldenburg J, Budde U, *et al.* Entwicklung von Faktor-VIII-Hemmkörpern bei zuvor behandelten Patienten (PTP) mit schwerer Hämophilie A unter Anwendung eines doppelt virusinaktivierten plasmatischen Faktor-VIII-Konzentrats (Octavi SD Plus). 26. Hämophilie-Symposium Hamburg, 1995. Scharrer I, Schramm W (eds). Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag, 1997.
- 35 Peerlinck K, Arnout J, Di Giambattista M, *et al.* Factor VIII inhibitors in previously treated haemophilia A patients with a double virus-inactivated plasma derived factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1997; 77: 80–6.
- 36 Barrowcliffe TW, Di Giambattista M, Raut S, *et al.* Modification of FVIII in therapeutic concentrates after virus inactivation by solvent-detergent and pasteurisation. Abstract no. SC-2354, ISTH Florence. *Thromb Haemostas* 1997; (Suppl.): 576.
- 37 Laub R, di Giambattista M, Fondu P, Brackmann H-H, Lenk H, Scandella D. Restricted epitope specificity of factor VIII inhibitors which appeared in previously treated hemophiliacs after infusion with OCTAVI SD plus. Abstract no. OC-2409, ISTH Florence. *Thromb Haemost* 1997; (Suppl.): 590.
- 38 DiMichele DM, Aledort LM. Inhibitor development with post-licensure use of recombinant factor VIII (rFVIII): The US hemophilia region II experience. Abstract no. PS-350, ISTH Florence. *Thromb Haemost* 1997; (Suppl.): 87.
- 39 Gringeri A, Kreuz W, Escuriola-Ettinghausen C, *et al.* Anti-FVIII inhibitor incidence in previously untreated patients (PUPs) with hemophilia exposed to Kogenate (G.I.P.S.I. – German-Italian PUP Study on Inhibitor). Abstract no. 2642, ISTH Florence. *Thromb Haemost* 1997; (Suppl.): 648.
- 40 Lusher JM, Courter S, Spira J. Safety, efficacy and inhibitor development in previously untreated patients (PUPs) treated exclusively with recombinant B domain deleted FVIII (rFVIII SQ). Abstract no. 284, XXIII Congress of the WFH, The Hague. *Haemophilia* 1998; 4: 227.
- 41 Addiego J, Kasper C, Abildgaard C, *et al.* Frequency of inhibitor development in haemophiliacs treated with low-purity factor VIII. *Lancet* 1993; 342: 462–4.
- 42 Muntean W, Male Ch, Streif W, *et al.* Low inhibitor incidence in children treated with pasteurised human factor VIII. Abstract no. PS-2640, ISTH Florence. *Thromb Haemost* 1997; (Suppl.): 647.
- 43 Scharrer I, Neutzling O. Incidence of inhibitors in haemophiliacs. A review of the literature. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 1993; 4: 753–8.
- 44 Pasi KJ, Hamon MD, Perry DJ, Hill FGH. Factor VIII and IX inhibitors after exposure to heat-treated concentrates. *Lancet* 1987; 329: 689.
- 45 Yee TT, Williams MD, Hill FGH, Lee CA, Pasi KJ. Absence of inhibitors in previously untreated patients with severe haemophilia A after exposure to a single intermediate purity factor VIII product. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1027–9.
- 46 Guérois C, Laurian Y, Rothschild C. Incidence of factor VIII inhibitor development in severe hemophilia A patients treated only with one brand of highly purified plasma-derived concentrate. *Thromb Haemost* 1995; 73: 215–18.
- 47 Peerlinck K, Rosendaal FR, Vermynen J. Incidence of inhibitor development in a group of young hemophilia A patients treated exclusively with lyophilized cryoprecipitate. *Blood* 1993; 81: 3332–5.
- 48 Tuddenham EGD, Lalloz MRA, Michaelides K, Esmon PC, Hurst D. Rapid screening of the factor VIII gene by multiplexed SSCP. Application to patients developing inhibitors during treatment with recombinant factor VIII. Abstract no. 1768 ASH St. Louis. *Blood* 1993; 82 (Suppl. 1): 446a.
- 49 Williams JJ, Peake IR, Goodeve AC, and the Recombinate™ PUP Study Group. Recombinate™ PUP mutation study: Relationship between factor VIII mutation and inhibitor development. Abstract no. 290, XXIII Congress of the WFH, The Hague. *Haemophilia* 1998; 4: 228.
- 50 Lee ML, Schroth P, Bray G, Gomperts ED. Determination of inhibitor-risk after receiving significant amounts of factor VIII concentrates. Abstract no. PS-2648, ISTH Florence. *Thromb Haemost* 1997; (Suppl.): 648.
- 51 White Igc, Courter S, Bray GL, Lee M, Gomperts ED. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombine) in previously treated patients with hemophilia A. *Thromb Haemost* 1997; 77: 660–7.
- 52 Schwartz RS, Abildgaard CF, Aledort LM, *et al.* Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (Factor VIII) in the treatment of Hemophilia A. *N Engl J Med* 1990; 323: 1800–5.
- 53 Aygören-Pürsün E, Scharrer I, and the German Kogenate Study Group. A multicenter pharmacovigilance study for the evaluation of the efficacy and safety of recombinant factor VIII in the treatment of patients with hemophilia A. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1352–6.
- 54 Bray GL, Gomperts ED, Courter S, *et al.* A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombine): Safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients. *Blood* 1994; 83: 2428–35.
- 55 Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz RS, *et al.* Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. *N Engl J Med* 1993; 328: 453–9.
- 56 Kreuz W, Auerswald G, Budde U, *et al.* Inhibitor incidence in previously untreated patients (PUPs) with hemophilia A and B. Abstract no. 286. XXIII Congress of the WFH, The Hague. *Haemophilia* 1998; 4: 227.
- 57 Kreuz W, Ehrenforth S, Funk M, *et al.* Immune tolerance therapy in pediatric haemophiliacs with factor VIII inhibitors: 14 years follow-up. *Haemophilia* 1995; 1: 24–32.
- 58 Pollmann H, Richter H. Transient factor VIII inhibitors in two patients with hemophilia A. Abstract no. PS-2658, ISTH

- Florence. *Thromb Haemost* 1997; (Suppl.): 651.
- 59 Ehrlich HJ, Bray GL, Gomperts ED. Comparison of high responder inhibitor frequency in recent studies of previously untreated patients with hemophilia A. *Thromb Haemost* 1998; 79: 242–3.
- 60 Scharrer I, Neutzling O, Schwaab R, Oldenburg J, Ehrlich H. Experiences with recombinant factor VIII products – development of inhibitors and immune tolerance therapy. *Ann Hematol* 1998; 76: A1–A6.
- 61 Sultan Y, and the French Hemophilia Study Group. Prevalence of inhibitors in a population of 3435 hemophilia patients in France. *Thromb Haemost* 1992; 67: 600–2.