

Abstract

インヒビターを有する血友病A患者に対する組換え型第VIII因子による免疫寛容誘導**Induction of immune tolerance with recombinant factor VIII in haemophilia A patients with inhibitors**

J. Batlle, M. F. López, H. H. Brackmann, S. Gaillard, J. Goudemand, J. Humbert, et al.

今回、第VIII因子（FVIII）インヒビターを有する重症血友病A患者11例（血縁関係のない9例と兄弟関係にある2例）に対して、組換え型FVIII（r-FVIII）製剤を用いて免疫寛容誘導（IIT）を行った。患者の年齢は11か月～47歳、インヒビター検出時までの投与日数〔exposure days（ED）〕も11～130日と幅があった。9例はhigh responder（>10 BU）で、インヒビターのピーク値は10～566 BUであった。他の2例はlow responderで、ピーク値は0.7～2 BUであった。インヒビターの検出前、患者は様々な純度の製剤投与を受けていた。IIT療法は均一なものではなく、治療スケジュールも変動的で、1日おきに50 IU/kgの短期間投与に始まり、その後1日おきに100 IU/kg、さらにその後、毎日220 IU/kgを投

与した。治療成績は、IIT療法後のインヒビター値が0.6 BU以下であれば成功とみなした。結果として、11例中9例（81.8%）が成功で、うちhigh responderは7例（77.8%）でlow responderは2例であった。1例のhigh responderには2種類の異なるIIT療法を施行したが、明らかに失敗であった。他のhigh responder 1例は、現在もIIT療法を続けている。IIT療法が成功した患者全例については、現在、必要に応じてあるいは予防的にr-FVIIIを様々な用量で投与している。患者特性およびIITスケジュールは多岐にわたったものの、今回の研究は、IIT療法によるインヒビター除去においてr-FVIIIが効果的な選択肢となることを示した。

Table 1. Main patient data.

Patient	Age I	Age II	Product Pre-IIT	ED at Inhib. detect	Max. Peak (BU)	Titer Pre-IIT (BU)	IIT regimes	Out-come (BU)	IIT duration
France-1 (F-1)	8 m	2,3 y	r-FVIII	26	4.3	0.8	1000 IU day ⁻¹ (6 m) 1000 IU every 2nd day 1 (m)	0.6	7 m
France 2 (F-2)	7 y	10 y	Ion-exchange chromato.-FVIII	130	33	2	<i>pd -FVIII:</i> 50 IU kg ⁻¹ every 2nd day (16 m) 200 IU kg ⁻¹ for 6 × days/w (8 m) <i>r-FVIII:</i> 200 IU kg ⁻¹ day ⁻¹ (5 m)	0.5	29 m
France 3 (F-3)	6 y	48 y	Various products	n.a.	228	30	6000 IU day ⁻¹	<0.4	7 m
France 4 (F-4)	13 y	27 y	Various products	n.a.	53	0.9	6000 IU day ⁻¹ (0.5 m)	0.4	15 d
Germany 1 (G-1)	8 m	17 m	r-FVIII	11	46	46	200 IU kg ⁻¹ day ⁻¹ + i.v. IgG 1g kg ⁻¹ (days 1, 2, 8, 15)	<0.6	14 d
Germany 2 (G-2)	7 y	9 y	Various products	16	2	2	100 IU kg ⁻¹ day ⁻¹	<0.6	2.5 m
Germany 3 (G-3)	10 m	23 m	r-FVIII	>100 infusions	17.9	16.5	100 IU kg ⁻¹ day ⁻¹ (12 days) 50 IU kg ⁻¹ day ⁻¹ (6.5 m) 50 IU kg ⁻¹ 3 times w (1.5 m) no therapy for 3 w 4.2 (relapse) 50 IU kg ⁻¹ day ⁻¹ (ongoing)	0 0.8	6 m
Spain 1 (S-1)	21 m	4 y	r-FVIII	83	566	2.2	200 IU kg ⁻¹ day ⁻¹ (25 w) id + prednisone (2 mg kg ⁻¹ day × 21 days) One month: 300 IU kg ⁻¹ day ⁻¹ + Two cycles of Cyclophosphamide (2 mg kg ⁻¹ × 8 days)/2 w and i.v. IgG 0.4 g kg ⁻¹ × 5 days	103	8 m
Spain 2 (S-2)	44 m	5.8 y	r-FVIII	26	4.3	0.8	100 IU kg ⁻¹ day ⁻¹	0.6	6 m
Switzerland-1 (SW-1)	10 m	23 m	r-FVIII	25 infusions	0.7	0.7	220 IU kg ⁻¹ day ⁻¹ 150 IU kg ⁻¹ day ⁻¹ 125 IU kg ⁻¹ day ⁻¹ (Duration of therapy: 2.5 m)	<0.5	2.5 m
Switzerland-2 (SW-2)	33 m	5.3 m	r-FVIII	15 infusions	34	7	220 IU kg ⁻¹ day ⁻¹ 180 IU kg ⁻¹ day ⁻¹ 100 IU kg ⁻¹ day ⁻¹ 50 IU kg ⁻¹ day ⁻¹ (Duration of therapy: 2 m)	<0.5	2 m

w, weeks; m, months; y, years; n.a., not available. Age I = when inhibition was detected. Age II = when IIT was started.