

## 手術のため第 VIII 因子製剤の持続投与を受けた乳児に発生した高力価インヒビター

### High titre inhibitor after continuous factor VIII administration for surgery in a young infant

M. Koestenberger, W. Raith and W. Muntean

Department of Paediatrics and Ludwig Boltzmann Institute for Paediatric, Haemostasis and Thrombosis, University of Graz, Austria

数年にわたる前治療ではインヒビターが発生しなかったにもかかわらず、持続補充療法を受けた直後に高力価インヒビターを発生した2例の患者に関する報告が、最近J. Nightingaleにより発表された<sup>(1)</sup>。

以前我々も、手術前に持続補充療法を行った後に高力価インヒビターの発生を認めた幼児症例に遭遇したことがある。この患児は、生後3週目に遺伝子組換え型第VIII因子 (rFVIII) 製剤による初回補充療法を受けており、投与は24時間以内に2回行われ、用量はそれぞれ50 U/kgであった。投与後4週間は順調に推移した。生後7週目に鼠径ヘルニアの手術が必要となった。術中および術後6日間、4 U/kg/hのrFVIII製剤を持続投与し、更に3日間、2 U/kg/hの投与を行った。順調な回復と良好な血漿濃度が認められ、出血はみられなかった。生後5か月目に自宅でてんかんを起し、入院することとなった。入院時、全身性痙攣の再発がみられた。MRIでは頭蓋内出血の徴候は認められなかった。rFVIII製剤60 U/kg単回投与による補充療法を行ったが、FVIII濃度はわずか8%に増加しただけで、その後急速に低下した。その後、数日にわたりrFVIII製剤投与を繰り返した

が、測定可能なFVIII濃度の増加はみられなかった。精密検査の結果、170 BUにも上る高力価インヒビターの存在が明らかになり、rFVIIa製剤による治療へ切り替えた。修正Bonnプロトコル (modified Bonn-protocol)<sup>(2)</sup>を用い、1年間にわたり免疫寛容誘導を試みたが、インヒビターを完全に抑制することはできなかった。

この患者では、手術のためにrFVIII製剤を持続投与した直後に高力価インヒビターが発生している。長期間の治療を受けていたNightingaleの患者<sup>(1)</sup>とは対照的に、我々の患者はインヒビター発生リスクがより高い状態にあったといえる。小児では、初回投与時のインヒビター発生リスクが高い<sup>(3,4)</sup>。我々の患者は、持続補充療法以前に1回だけしか治療を受けていないにもかかわらず、9日間の投与後、高力価インヒビターを発生させた。これは、血友病治療歴のない血友病A患者に対してrFVIII製剤を使用した研究<sup>(5)</sup>で、インヒビター発生を認めたときの投与日数の中央値と一致している。

いずれにせよ、我々の観察からは、このタイプの補充療法についてより多くの知見が得られるまでは、FVIII製剤持続投与後のインヒビター発生について各患者を注意深くモニターすべきであることが示唆される。

---

Correspondence: W. Muntean, Department of Paediatrics and Ludwig Boltzmann Institute for Paediatric Haemostasis and Thrombosis, University of Graz Auenbruggerplatz 30A-8036 Graz, Austria. Tel.: + 43 316 385 2609; fax: + 43 316 385 2619; e-mail: wolfgang.muntean@kfunigraz.ac.at

Accepted 27 October 1999

---

*Haemophilia* (2000), 6, 120  
© Blackwell Science Ltd.

### References

- 1 Nightingale J, Godwin K, Gregory K, Winter M. Does continuous infusion of factor VIII predispose to inhibitor development? *Haemophilia* 1998; 4: 183 A183 A.

- 2 Kreuz W, Ehrenforth S, Funk M et al. Immune tolerance therapy in paediatric Haemophiliacs with factor VIII inhibitors: 14 years follow-up. *Haemophilia* 1995; 1: 24–32.
- 3 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. Observations on the initial development of factor VIII:C inhibitors. *Blood* 1998; 71: 344–8.
- 4 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.
- 5 Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF et al. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A: safety, efficacy, and development of inhibitors. *N Engl J Med* 1993; 328: 453–9.