

Abstract

第 VIII 因子インヒビターを有する小児血友病 A 患者に対する免疫寛容導入

Immune tolerance induction in the treatment of paediatric haemophilia A patients with factor VIII inhibitors

A. Unuvar, I. Warriar and J. M. Lusher

第 VIII 因子 (FVIII) 製剤に対するインヒビター発生は、血友病小児の治療を行う上で深刻な問題である。高力価 FVIII インヒビターを有する患者の治療は困難で、現時点では免疫寛容導入 (ITI) がインヒビターを除去できる唯一の方法である。本稿では当院 (Children's Hospital of Michigan Haemophilia Treatment Center) で施行された ITI について検討する。重症血友病 A 小児 14 例 (ハイ・レスポonder 13 例, ロー・レスポonder 1 例) を対象に FVIII 製剤単独投与による ITI を施行した。用量は患者の過

去に測定されたインヒビターピーク値に基づいて決定した。治療は ITI 期, 用量減量期, 維持療法期の 3 期で構成した。ITI 期における用量は 50 または 100 U/kg/day, 用量減量期ではインヒビター力価や FVIII の回復, 半減期に応じて用量を 25 U/kg まで 1 日おきに徐々に減らした。維持療法期 (12 か月) では, 各例に予防投与療法または対症療法を施した。治療の成否は, アナムネスティック反応の有無, FVIII 値, 半減期, およびインヒビター検定で陰性となるまでに要した時間により評価した。14 例中 11

Table 1. The characteristics of 14 haemophilia A patients with inhibitor (INH).

Patient number	Age at first INH	Exposure days until INH	Inhibitor titre (BU)			Interval between first INH and ITI	FVIII dose* (type of FVIII)	IET
			HP	Onset of ITI	Max. during ITI			
Responders								
1	13 months	14	34.0	20.0	3.8	6 months	100 (R)	7 months
2	1 year	14	54.0	3.2	95.0	4 years	100 (PD)	8 months
3	18 months	13	153.0	5.9	388.0	3 years	50 (R)	7 months
4	2 years	4	11.2	1.5	9.2	4 years	100 (PD)	8 months
5	6 months	5	30.0	11.0	0.0	6 months	100 (R)	1.5 months
6	12 years	?	4.6	4.4	0.0	5 years	50 (R)	1 month
7	1 year	?	45.0	6.9	224.0	11 years	100 (R)	On therapy
8	3.5 years	?	160.0	1.8	1.9	13.5 years	50 (PD)	5 months
9**	15 months	12	24.0	22.0	2.5	13 months	100 (R)	7 weeks
10	18 months	?	90.0	0.7	1.58	15.5 years	50 (PD)	7.5 months
11	13 months	8	208.0	11.0	139.0	2 years	100 (R)	0
Non Responders								
12	3 months	8	207.0	207.0	64.0	20 days	100 (R)	N/A
13	3 years	4	1280.0	66.0	714.0	8 years	200 (R)	N/A
14	2 months	14	84.0	84.0	124.0	1 day	100 ⇒ 200 < (R)	N/A

IET, inhibitor elimination time; HP, historical peak; R, recombinant FVIII; PD, plasma-derived FVIII; ?, unknown; N/A, not applicable as patient failed ITI regimen. *FVIII dose measured in U kg⁻¹d⁻¹. **Anamnestic response.

Table 2. Factors affecting the success of ITI.

		Mean \pm SD	Median	Range
Age at onset of first inhibitor (months)	S	35.8 \pm 45.5	18.0	6–144
	F	9.0 \pm 6.1	12.0	2–13
Exposure days	S	9.6 \pm 4.7	12.0	4–14
	F	11.0 \pm 4.2	11.0	8–14
Inhibitor titre (BU)				
Historical peak	S	63.3 \pm 63.0	32.0	4.6–160
	F	112.3 \pm 85.1	84.0	45–208
At onset of ITI	S	39.6 \pm 56.5	15.5	1.5–160
	F	46.7 \pm 36.5	45.0	11–84
Maximum titre during ITI	S	50.9 \pm 136.3	2.2	0–388
	F	162.3 \pm 53.9	139.0	124–224
Age at onset of ITI (months)	S	100.0 \pm 88.4	66.0	13–204
	F	64.7 \pm 72.5	48.0	2–144
Interval between first INH and ITI (months)	S	63.9 \pm 69.4	42.0	6–186
	F	78.0 \pm 76.4	78.0	1 day–132 months

S, successful tolerance; F, failed ITI.

例 (79%) は6か月 (中央値) で ITI に成功し, 2例は現在も治療中である。3例は不成功であった。今回の検討では, 過去のインヒビターピーク値あるいは ITI 中の最大力価が 200 BU 以上の場合, ITI は失敗に終わるか寛容導入に長期を要した。また, 今回の低用量を用いた ITI の成功率やインヒビター除去に要した期間はこれまでの報告と類似していた。

Table 3. The results of immune tolerance protocols.

Protocol (no.)	Success rate (%)	Inhibitor elimination time (months)
Bon Protocol (22)	100	7
Ewing (31)	75	3
Malmö protocol (28)	80	1
Dutch protocol* (32)	87	12
Gruppo (27)	63	24
Our study (14)	79	6

IET, Inhibitor elimination time; no., number of patients; *Inhibitor titre less than 2 BU, and FVIII recovery at least 50% of norm.