

Abstract

小児における後天性 FVIII インヒビターの発生

Acquired anti-FVIII inhibitors in children

R. J. Moraca and M. V. Ragni

後天性第 VIII 因子 (FVIII) インヒビターの発生は小児では稀である。健康であった 4 歳の男児が、連鎖球菌性咽頭炎の治療でペニシリンの投与を受けたところ、後天性 FVIII インヒビターを生じた。リウマチ熱が疑われたためアスピリンによる予防投与療法を開始したところ、全四肢に筋区画症候群が生じたが、これは高用量 FVIII 製剤の投与および外科的減圧により解消した。この患者、ならびに 160 の血友病治療施設を調査して後天性 FVIII インヒビターの発生が確認された他の 5 症例について調べたところ、インヒビター発現時の年齢の中央値は 8 歳で、初期およびピーク時のインヒビター力価の中央値はそれぞれ 4.6 および 6.9 Bethesda units (BU) であった。これら 6 例すべてに血腫 (筋肉内 3 例、頭蓋内 1 例) を含む出血がみられ、また 3 例には斑状出血がみられた。これらの患者の初期 FVIII 値 (中央値) は 0.05 U/ml で、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の初期

値 (中央値) は 79.8 秒であった。5 例 (83%) では FVIII 濃縮製剤、ステロイド、サイトキサン、メトトレキサートによる治療または治療なしで、5 か月以内 (中央値) にインヒビターは解消した。Goodpasture 症候群をもつ 1 例では、ステロイドやサイトキサン、シクロスポリン、 γ -グロブリン静注を用いた治療を行ったが、インヒビターは解消されなかった。2 例ではアスピリン療法により既に進行中の出血が悪化した。この 4 歳児ならびに文献中でみられた他の 3 例におけるペニシリン様薬と後天性 FVIII インヒビターの発生との関連性から、リウマチ熱の疑いでアスピリン投与を行う場合は、破局的出血を回避するために事前に APTT を調べるのが賢明と考えられる。結論として、小児における後天性 FVIII インヒビターの発生は、重症出血を招く恐れがあるが、FVIII 製剤の投与および/または免疫抑制療法により多くの例で改善が見込めると考えられる。

Table 1. Children with acquired anti-FVIII inhibitors.

Age	Race	Sex	Year of diagnosis	Bleeding symptoms	Underlying diagnoses	Coagulation tests			Outcome (Resolved/ time taken for FVIII = 0)	
						FVIII (U mL ⁻¹)	PTT/mix (s)	Anti-FVIII (initial/peak)		
13	W	M	1987 [14]	Haematoma, ecchymoses, Venepuncture bleeding	JRA	0.05	-	3/- BU	Steroids, cytoxan, methotrexate	Yes, 6 months
4	W	M	1989	Muscle haematomas	None	0.04	92.7/47	6.3/8.7 BU	Steroids, FEIBA, FVIII	Yes, 1 month
11	W	F	1992	Postoperative bleeding, mastoid surgery	Mastoiditis, cholesteatoma, antibiotics	0.03	79/53	1.5/5.2 BU	Steroids, FVIII, porcine FVIII	Yes, < 60 months
14	W	M	1996	Intracranial bleeding, haematomas, bruising	Goodpasture's syndrome; endstage renal disease	< 0.01	ND	28/6500 BU	Steroids, cytoxan, Cyclosporin IVIG, FVIII	No
3	W	M	1996	Bruising	None	0.41	37.3/3	1.6 2.0/2.0 BU	None	Yes, 8 months
4	B	M	1997	Compartment syndrome of upper and lower extremities	Penicillin for Streptococcus pharyngitis	0.05	80.7/57	3 9.6/9.6 BU	Immune tolerance, FVIII	Yes, 4 months

W, white; B, black; BU, Bethesda Units; FEIBA, FVIII inhibitor bypassing activity; IVIG, intravenous gamma globulin.