

Abstract

自己免疫性血友病に対するリツキシマブ：新しい治療戦略の提案

Rituximab for autoimmune haemophilia: a proposed treatment algorithm

A. Aggarwal, R. Grewal, R. J. Green, L. Boggio, D. Green, B. B. Weksler, A. Wiestner and G. P. Schechter

我々は以前の研究で、インヒビター [力価 5 ~ 60 Bethesda Units (BU)] を有する自己免疫性血友病患者 4 例においてシクロホスファミドの併用・非併用下にリツキシマブとプレドニゾンを使用した短期治療によって持続性の完全寛解が得られたことを報告した。今回我々は、インヒビターを有する新たな 4 例 (うち 2 例はインヒビター力価が 200 BU を超える) におけるリツキシマブ (抗 CD20 モノクローナル抗体) の効果について報告する。プレドニゾン [および免疫グロブリン (1 例)] による短期治療に加えたリツキシマブの週 1 回 4 週間または 8 週間投与により、全例で 2 ~ 35 週後に第 VIII 因子 (FVIII) 活性

レベルは正常化した。2 例では 10 か月後においても完全寛解が維持されていたが、2 例では再発がみられた。うち 1 例は、治療開始時のインヒビター力価が 525 BU で、FVIII 活性レベルの正常化後 3.5 か月で再発し、他の 1 例は長期プレドニゾン依存症例で、治療開始後 8.5 か月で再発した。いずれの症例もリツキシマブとプレドニゾンによる 2 回目の治療コースにより寛解を得た。これらの我々の経験は、プレドニゾンおよびシクロホスファミドを使用した自己免疫性血友病の免疫抑制療法において、リツキシマブは安全で効果的な追加投与可能な治療薬であることを示している。さらに、リツキシマブを使用す

Table 1. Summary of responses to rituximab in the present series.

Patients	Inhibitor titre (BU)	Bleeding	Rituximab doses to maximum benefit (n)	Other concurrent treatment	Response	Time to CR (weeks)	Duration of CR (months)
60 years (male)							
Presentation	525	Yes	8	Prednisone	CR	17	3.5 (relapse)
Relapse	70	Yes	4	Prednisone	CR	8	5 (lost to follow-up)
81 years (female)	203	Yes	4	IVIg Prednisone	CR	15	10+
73 years (male)							
First course	6.7	Yes	4	Prednisone*	CR	2	8.5 (relapse)
Relapse	-	No	4	Prednisone	CR	2	5+
68 years (female)	12.8	No	4	None*	CR	35	10+

CR: Cessation of bleeding, normalization of FVIII and clearance of inhibitor titre, Ig: Immunoglobulin.

*Patients 3 and 4 also received cyclophosphamide previous to rituximab (see text and Figs 3 and 4).

Table 2. Previously published reports of rituximab for autoimmune haemophilia.

Reference	Patients (n)	Rituximab doses to maximum benefit (n)	Concurrent or previous treatment (n)	Inhibitor titre (BU)	Response (n)	Time to response (weeks)	CR duration (months)
Karwal <i>et al.</i> [23,33]	3	4	P Cy, VP, Cs, Ig CSA	56 525 19	CR (1) PR (1) MR(1)	16 56 8	NA
Wiestner <i>et al.</i> [22], Wiestner & Schechter [31]	4	2-4	P (4), Cy (1)	5-23 60	CR (3) PR (1)*	3-12 12	36+ to 38+ 33+
Kain <i>et al.</i> [24]	1	4	None	268	CR (1)†	12	7+
Fischer <i>et al.</i> [29]	1	2	Cy, V, PE, Cs	19800	NR (fatal bleeding)	-	-
Jy <i>et al.</i> [25]	1	4	Cy, M, V, Cs, PE	400	PR (1)	-	NA
Low & Cohen [26]	1	11	Prev: P, Ig, CSA, CyVP	960	CR (1)	104	11+
Mazj <i>et al.</i> [27]	4	2-4	Cs (4), Cy (2), Ig (1)	2-34	CR (4)	2-3	1+ to 12+
Stasi <i>et al.</i> [28]	8	4	P, Cy (1) [Prev: P (4), Cy (4), CyVP (1) PE (1)]	4-96	CR (8)	3-12	2.5 to 42+ (3 relapses, at 10, 14, 20 weeks)
	2‡	8	Cy (2)	160, 250	CR (2)		NA

CR, complete response (normal FVIII level, inhibitor not detectable or <1 BU); PR, partial response (inhibitor titre declined >50%; FVIII level >25%, no further bleeding); MR, minor response (inhibitor titre declined >50%, FVIII level <25%); NR, no response; P, prednisone, M, mitoxantrone; V, vincristine; PE, plasma exchange; Ig, high-dose immunoglobulin; Cs, corticosteroids, CSA, cyclosporine; CyVP, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone; Prev, previous immunosuppressive therapy.

*Mild haemophilia patient, autoantibody cleared and FVIII level returned to baseline level but alloantibody persisted.

†Inhibitor titre fell to <1 BU; FVIII level not available.

‡These two patients had only transient decreases in inhibitor titre after four doses of rituximab but achieved CR after four additional doses of rituximab plus intravenous cyclophosphamide.

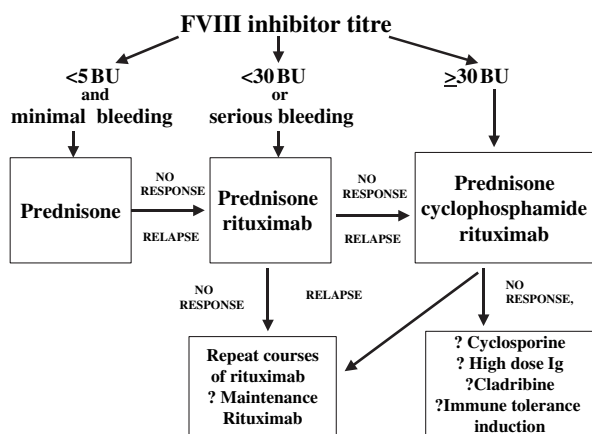


Fig. 5. Proposed algorithm for the treatment of autoimmune haemophilia.

ることによって、有害事象を引き起こす可能性のある前者2つのような薬剤を早期に中止する、あるいは全く使用しないことが可能かもしれない。ただし、高力価インヒビターを有する患者ではリツキシマブを使用した複数回の治療コース、あるいはシクロホスファミドの追加投与が必要かもしれない。本疾患は稀であるとともに致命的であることから、無作為化試験の実施が困難である。前回そして今回の検討結果、さらに他の研究報告に基づき、我々は、無作為化試験の結果を待つことなく、リツキシマブを治療レジメンに組み入れた新しい治療戦略を提案する。