

Abstract

非血友病患者における後天性第 VIII 因子インヒビター：15 例の臨床経験

Acquired factor VIII inhibitors in non-haemophilic patients: clinical experience of 15 cases

Y.-W. Huang, P. Saidi and C. Philipp

今回我々は、後天性第 VIII 因子 (FVIII) インヒビターが発現した非血友病患者 15 例について後方視的解析を行った。これらの患者は、1990 年 1 月から 2001 年 12 月にかけて当施設に紹介された患者である。年齢の中央値は 55 歳であった (21 ~ 80 歳)。このうち、50 歳以上の患者の約 70% は男性であり、50 歳未満であった 5 例はすべて女性であった。最も多くみられた臨床背景は、妊娠および分娩後であった (20%)。全症例の約 27% では、インヒビターの発現に関連する基礎疾患もしくは臨床背景を特定できなかった。また、約 27% が何らかの疾病を有していたが、インヒビター発現との関連は否定的であった。最も高頻度に認められた症状は、軟部組織、皮膚あるいは関節における自然出血であった。プレドニゾン単独またはプレドニゾンとシクロホスファミドとの併用治療により、評価可能であった 13 例中 12

例 (92.3%) で完全寛解 (CR) が得られたが、臨床経過は症例ごとに多様であった。治療効果がみられるまでの期間 (中央値) は 21.5 週 (2 ~ 176 週) であり、治療期間の中央値は 9 か月 (1.25 ~ 66 か月) であった。プレドニゾン単独投与により治療を開始し、3 ~ 4 か月以内に反応が認められない場合はシクロホスファミドを併用するという治療コースは 6 例が受けしたが (うち 3 例がプレドニゾン単独投与では効果がみられなかった)、この 6 例では全例において CR が得られた。一方、プレドニゾンとシクロホスファミドの併用投与で治療を開始した 5 例では、4 例が CR に達した。50 歳以上の患者における有効率、反応が得られるまでに要した期間 (中央値) および治療期間 (中央値) は、50 歳未満の患者とほぼ同等であった (それぞれ 83% vs. 100%, 21.5 週 vs. 32 週, 8 か月 vs. 16.5 か月)。また、治療効果が得られるま

Table 1. Patient characteristics

Patient number	Age/ gender	Presenting symptoms	Associated conditions	Symptoms to diagnosis (weeks)	Bleeding episodes
1	76/M	Haemarthrosis/haematoma	Prostate cancer*	2	4
2	69/M	Haematoma/ecchymosis after venipuncture	Metastatic colon cancer*	<1	1
3	80/M	Haematoma	Asthma, diabetes	<1	3
4	54/F	Rectal bleeding after polypectomy	Colonic polyps	1	1
5	77/F	Intra-abdominal haematoma after a fall	Severe aortic stenosis	<1	1
6	55/M	Retroperitoneal haematoma after renal biopsy	Metastatic colon cancer*	<1	5
7	73/F	Bruise/ecchymosis	None	4	1
8	74/M	Haematoma/ecchymosis	None	3	5
9	35/F	Abdominal pain/uterine intrafibroid bleeding	Pregnancy (third trimester)	<1	>10
10	53/M	Ecchymosis	None	20	3
11	40/F	Severe anaemia/tongue haematoma	Fluphenazine for schizophrenia	<1	2
12	70/M	Pleural effusion/soft tissue haematoma	Coronary artery disease	<1	1
13	21/F	Ecchymosis/haemarthrosis of knees	3 weeks postpartum	20	2
14	37/F	Bruise/haemarthrosis of right knees	6 weeks postpartum	5	3
15	33/F	Haematoma	None	<1	1

M, male; F, female.

*No evidence of cancer at diagnosis of acquired inhibitors.

Table 4. Treatment regimens and outcome.

Patient number	Haemostatic therapy	First-line immunosuppressives	Second-line immunosuppressives	Response	Time to complete response (weeks)	Treatment duration (months)	Follow-up duration (months)
1	Porcine FVIII	IVIg, prednisone		CR	23	9	18
2	FEIBA TM , DDAVP Porcine FVIII	Prednisone/CTX		CR	2	1.25	12
3	Porcine FVIII	Prednisone/CTX		CR	86	26	38
4	DDAVP rFVIIa	IVIg, prednisone	Prednisone/CTX	CR	7	7	11
5	None	IVIg, prednisone/CTX		CR	24	7	12
6	FEIBA TM	IVIg, prednisone/CTX		NR	8†	18	
7	The patient was treated by a community haematologist						
8	FEIBA TM Prednisone/CTX	IVIg, prednisone	Pulse dexamethasone‡	CR	36	9	9
9	FEIBA TM	IVIg, CVP chemo × 3 cycles	Prednisone × 10 months then intermittent prednisone/CTX	CR	176	66	123
10	None	Prednisone		CR	6	7	21
11	FEIBA TM , FVIII, FFP	CVP chemo × 4 cycles		NR	4§	17	
12	Plasmapheresis	IVIg, CTX	Prednisone/CTX	CR	20	9	13
13	FEIBA TM	IVIg, prednisone	CR	44	16	23	
14	None	Prednisone/CTX		CR	20	17	65
15	FEIBA TM , DDAVP	IVIg, prednisone	Prednisone/CTX	CR	20	8	38

†The patient died of pulmonary aspergillosis 18 months after diagnosis.

‡Dexamethasone 40 mg day⁻¹ × 4 days.

§This patient was lost to follow-up after four cycles of factor VIII-CVP chemotherapy.

CR, complete remission; CTX, cyclophosphamide; rFVIIa, recombinant activated factor VII.

でに要した時間および治療期間と、インヒビターの治療開始前値およびピーク値との間には関連を認めなかった。死亡例は1例のみで、この症例は後天性インヒビターの診断から18か月後に治療関連性の肺アスペルギルス症で死亡した。出血による死亡例はなかった。

結論すると、これらの患者では、臨床経過およびステロイド治療または免疫抑制治療に対する反応に極めて大きな多様性が認められた。大多数の症例ではインヒビターは6か月以内に消失したが、2例で

は1年以上インヒビターが持続的に検出された。まず最初にプレドニゾン単独で治療を開始し、反応が得られなかった場合にシクロホスファミドを併用するという治療戦略は、当初から両者を併用した場合と同等に有効であると考えられた。2-クロロデオキシシアデノシン (2-CDA) やリツキシマブといったより新しい治療薬が使用可能になっており、従来の免疫抑制療法に難治性の症例に対するこれらの薬剤の有効性を今後検討する必要がある。