

て、個々に測定したIVR値が平均値あるいは集団の平均値に比べて特に有用ではなかった。IVR値と患者年齢(1.5~67歳)との間に明らかな関連はみられなかった。一方、FIX製剤では、同一患者内の変動(平均値)は患者間の変動よりも小さかったものの、IVR値と年齢(13~69歳)の間には有意な正の相関が認められた。これらのデータから、年齢別の平均値を使用することと比べた場合、個々のIVR

値を使用することによって得られる利点はほとんどないことが示唆された。これまでは単回投与後の全FVIII:C曲線または全FIX:C曲線を求めることによって、凝固因子製剤の投与量を調節することが正しいとされてきた。しかし、本研究で得られた知見は、試験投与により得られたIVR値に基づいて個々の患者のFVIII製剤投与量またはFIX製剤投与量を調節できるという推論を支持しなかった。

Abstract

重症血友病A患児における第VIII因子製剤の早期投与が及ぼすインヒビター出現への影響

Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A

E. A. Chalmers, S. A. Brown, D. Keeling, R. Liesner, M. Richards, D. Stirling, A. Thomas, V. Vidler, M. D. Williams and D. Young on behalf of the Paediatric Working Party of UKHCDO

最近の研究で、血友病患者におけるインヒビターの出現は、生後6ヵ月以内に初めて第VIII因子(FVIII)製剤を投与された場合に最も頻度が高いと報告された。今回我々は、新生児期に初めてFVIII製剤を投与された血友病患児での小児期におけるインヒビター出現について調査するとともに、遺伝的因子や他の環境因子の影響について検討した。重症血友病A患児348例を対象とした。348例中68例(20%)でインヒビターが出現し、34例(10%)で高力価インヒビターが認められた。インヒビター出現と初回投与時年齢との関係は次の通りであった——生後1ヵ月齢未満:35例中9例(26%),1~6ヵ月:51例中13例(25%),6~12ヵ月:130例中27例(21%),12~18ヵ月:66例中13例(20%),18ヵ月超:66例中6

例(9%)。全例を対象とした場合には、インヒビター出現頻度と初回投与時年齢との間に有意な逆相関の関係が認められたが($p = 0.018$)、初回投与時期を生後1年以内に限定した場合には有意な関連は認められなかった($p = 0.44$)。高力価インヒビターをもつ患児に限定した検討でも、結果は同様であった。また、イントロン22の遺伝子変異をもつ144例のみを対象とした検討でも有意な関連はみられなかった。初回投与時に遺伝子組換え型FVIII製剤を投与された患児では血漿由来FVIII製剤*を投与された患児に比べてインヒビター出現頻度が高く($p = 0.006$)、また、重大な分子異常をもつ患児での出現頻度も高かった($p = 0.009$)。本研究では、製剤の初回投与時期が生後1年以内の場合、新生児期に初めてFVIII製剤を投与された患児で、インヒビター出現頻度が高いという結果は得られなかった。インヒビター出現に係る最も重要な因子は、初回投与時における遺伝子組換え型FVIII製剤の使用と重大な分子異常の存在であった。

* 監修者註:高度純化FVIII単独製剤とVWFを含有する中間型濃縮製剤の双方を含んでいる。

Table 1. Age at first exposure to FVIII and inhibitor development.

Age, months (days)	Number treated, n (%)	All inhibitors, n (%)	High titre inhibitors, n (%)
<1 (<30)	35 (10)	9 (26)	5 (14)
1-6 (30-180)	51 (15)	13 (25)	6 (12)
6-12 (180-360)	130 (37)	27 (21)	16 (12)
12-18 (360-540)	66 (19)	13 (20)	4 (6)
>18 (>540)	66 (19)	6 (9)	3 (5)
Total (with data)	348	68 (20)	34 (10)

Table 2. Intron 22 subgroup: age at first exposure to FVIII and inhibitor development.

Age, months (days)	Number treated	All inhibitors, n (%)
<1 (<30)	14	4 (29)
1-6 (30-180)	18	5 (28)
6-12 (180-360)	50	16 (32)
12-18 (360-540)	25	7 (28)
>18 (>540)	15	3 (20)
Total	122	35 (29)

	Number treated	All inhibitors, n (%)	P-value	High titre inhibitors, n (%)	P-value
Ethnic origin (n = 324)					
Non-caucasian	62	18 (29)	0.161	11 (18)	0.249
Caucasian	262	53 (20)		32 (12)	
Family history (n = 309)					
Positive	31	9 (29)	0.189	6 (19)	0.182
Negative	278	52 (19)		31 (11)	
Initial FVIII product (n = 304)					
Recombinant	172	47 (27)	0.009	26 (15)	0.173
Plasma derived	132	18 (14)		13 (10)	
Molecular defect (n = 231)					
Group 1	141	41 (29)	0.006	26 (18)	0.012
Group 2	90	12 (13)		6 (7)	

Table 4. Factors affecting inhibitor development.

Abstract

従来の化学療法に抵抗性の高力価第VIII因子インヒビターをもつ後天性血友病患者の治療におけるリツキシマブの有用性

Rituximab for the treatment of patients with very high-titre acquired factor VIII inhibitors refractory to conventional chemotherapy

J. J. Field, T. S. Fenske and M. A. Blinder

後天性第VIII因子 (FVIII) インヒビターの出現は稀であるが、この阻害抗体の出現は高い死亡率と関連している。後天性FVIIIインヒビター陽性患者の止血治療はしばしば困難であり、これはインヒビター力価の程度にも左右される。インヒビター力価

が極めて高い [> 100 Bethesda Units (BU)/mL] 患者では、持続性の完全寛解を得ることが難しく、免疫抑制療法や細胞毒性化学療法、血漿交換といった様々な治療法が試みられている。リツキシマブ (抗CD20モノクローナル抗体) は、後天性FVIIIインヒビター陽性患者の治療における有効性が証明されているが、インヒビター力価が100 BU/mLを超える患者に関するデータは非常に限られている。今回我々