

Abstract

免疫寛容導入療法の失敗率が高いと予想されるインヒビター陽性血友病A患者に対する高純度 von Willebrand 因子・第VIII因子複合体製剤を使用した免疫寛容導入療法の有効性

Immune tolerance induction with a high purity von Willebrand factor/VIII complex concentrate in haemophilia A patients with inhibitors at high risk of a poor response

A. Gringeri, R. Musso, M. G. Mazzucconi, G. Piseddu, M. Schiavoni, P. Pignoloni and P. M. Mannucci for the Rits-Fitnhes Study Group

免疫寛容導入療法 (ITI) は、インヒビター陽性血友病患者の約70%で有効である。一方、ITIの失敗予見因子としては、6歳を超えた年齢、インヒビター出現から1年以上経過した後のITI開始、200 Bethesda Units (BU) を超えるインヒビター力価ピーク値、ITI開始時の10 BUを超えるインヒビター力価、およびITI不成功の既往が挙げられる。本研究の目的は、ITIが不成功に終わるリスクの高いこのようなインヒビター陽性患者に対して高純度 von Willebrand 因子・第VIII因子 (VWF/FVIII) 複合体製剤を使用した場合のITIの有効性を評価することである。ITI不成功の予後不良因子を1つ以上もつ中等症～重症のハイレスポonder (血友病A患者) を前方視的に追跡した。ITIの「成功」は、インヒビター力価の検出不可能なレベルへの低下と、期待値の66%を超える回収率および半減期の回復が確認された場合と定義した。投与量は各施設で選択された。血友病患者17例 [4～54歳 (中央値23歳)] (重症16例, 中等症1例) が6～71ヵ月間にわたり追跡された。これらの患者は、次の予後不良因子を有していた — ITI開

始の遅れ (16例), 6歳を超えた年齢 (16例), ITI不成功の既往 (4例), 200 BUを超えるインヒビター力価ピーク値 (2例), ITI開始時の10 BUを超えるインヒビター力価 (4例)。4～30ヵ月 (中央値24ヵ月) の治療後に、ITI不成功の既往をもつ4例中の2例を含む9例 (53%) で成功が得られた。7例ではインヒビター力価の持続的低下 [中央値1.5 BU (1.1～2.8 BU)] を伴う部分的奏効が得られたが、これらの患者では回収率と半減期が異常値を示した。残りの1例は、12ヵ月間ITIを継続したが、インヒビター力価が依然として70 BUで経過し、ITIを中止した。これらの結果は、ITIが不成功に終わるリスクの高い患者においても、高純度VWF/FVIII複合体製剤を用いたITIが有効である可能性を示している。

Table 3. Immune tolerance induction (ITI) course and outcomes.

Patient code	Inhibitor level at start of ITI (BU)	Dosage (IU kg ⁻¹)	Peak inhibitor during ITI (BU)	ITI duration (months)	Current inhibitor titre (BU)	Response	Total follow-up (months)	Present regimen
01	2	50 × 3 week ⁻¹	0.5	24	<0.5	Success	38	Prophylaxis
02	5	50 × 3 week ⁻¹	2	11	<0.5	Success	26	Prophylaxis
03	6	50 × 3 week ⁻¹	3	21	1.22	Partial response	23	Tail-off
04	5	50 × 3 week ⁻¹	7	16	2.8	Partial response	16	Ongoing
05	5	50 × 3 week ⁻¹	5	4	<0.5	Success	9	Tail-off
06	6	100 day ⁻¹	14	33	2.2	Partial response	36	Tail-off
07	8	200 day ⁻¹	3	27	1.1	Partial response	35	Prophylaxis
08	2	100 day ⁻¹	66	33	1.5	Partial response	71	Prophylaxis
09	4	50 × 3 week ⁻¹	4	25	<0.5	Success	25	Lost to follow-up
10	200	200 day ⁻¹	302	28	<0.5	Success	30	Tail-off
11	5	100 day ⁻¹	92	12	<0.5	Success	26	Tail-off
12	2	50 × 3 week ⁻¹	2	9	<0.5	Success	20	Prophylaxis
13	5	50 × 3 week ⁻¹	96	12	70	Discontinued	12	Withdrawn
14	5	50 e.o.d.	5	23	1.5	Partial response	25	Tail-off
15	30	100 day ⁻¹	30	26	1.5	Partial response	33	Prophylaxis
16	14	100 day ⁻¹	55	12	<0.5	Success	39	Prophylaxis
17	141	200 day ⁻¹	240	30	<0.5	Success	39	Prophylaxis

e.o.d. = every other day.