

## 血液凝固第 IX 因子濃縮製剤へのアレルギーに対する減感作療法の有効性

鈴木 伸明<sup>1)</sup> 兼松 毅<sup>2)</sup> 岸本磨由子<sup>2)</sup> 鈴木奈瑠子<sup>3)</sup> 岡本 修一<sup>2)</sup>  
田村 彰吾<sup>4)</sup> 清井 仁<sup>3)</sup> 松下 正<sup>1)2)</sup>

血液凝固第 IX 因子 (FIX) 濃縮製剤に対する重度なアレルギーに対し、減感作療法が有効であった血友病 B 2 例を報告する。【症例 1】9 カ月男児。重症。遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 (rFIX) 製剤の定期補充開始後、10 回投与目にアナフィラキシーを発症。【症例 2】55 歳男性。中等症。出血症状に対して、通算 4 回目の血漿由来血液凝固第 IX 因子濃縮製剤を投与したところ、アナフィラキシーを発症。以上の 2 症例に対し、rFIX による減感作療法を実施した。【結果】2 症例とも減感作療法により、FIX に対するアレルギーが消失した。減感作療法中はアレルギー反応を始めとする有害事象を認めなかった。【考察】症例 2 は中等症であり、アレルギーの発症リスクが低い症例であったが、アナフィラキシーを発症し、中等症でも注意が必要であると考えられた。2 症例共にアナフィラキシー発症前後に感度以下の弱力価インヒビターの存在が疑われたことから、インヒビターの発症に注意することはアナフィラキシーの発症予測につながる可能性が示唆された。減感作療法の治療プロトコールについては最適化されておらず、更なる検討が必要であると考えられた。

キーワード：血友病 B, アレルギー, 血液凝固第 IX 因子製剤, 減感作療法

## はじめに

血友病 B 治療における重要な合併症として、血液凝固第 IX 因子 (FIX) 濃縮製剤に対するアレルギーがあげられる。FIX 濃縮製剤に対するアレルギーの発症頻度は 2.5~7.0%<sup>1)~5)</sup>と報告されており、発症時期としては製剤投与開始後、11 回投与目 (中央値) と比較的早期に発症することが知られている<sup>6)7)</sup>。アレルギーの症状としては皮疹、低血圧、徐脈、発熱、喘息、呼吸困難、喉頭浮腫、チアノーゼなど、多岐にわたるが、アナフィラキシー症状を呈するケースが少なくないことや、特にインヒビターを合併する症例では、ネフローゼ症候群を合併する症例が一定数あることが報告されている<sup>8)</sup>。FIX に対するアレルギーの発症メカニズムについては、FIX は血管外にも分布するため、マストセルや肥満細胞の活性化や IgE を介した過敏反応を引き起こしやすいという説や、製剤輸注によって、血液中の FIX が高濃度になるため、免疫複合体が形成されやすいという説があるが、はっきりとした原因は不明である<sup>9)</sup>。

アレルギーの発症は FIX インヒビターの発症と深く関わっている可能性が示唆されており、180 症例を対象

に行った調査研究ではインヒビターの発症が 9 例、アレルギーの発症が 7 例にみられ、そのうち 5 症例において両方を合併したという報告がある<sup>4)</sup>。そして、インヒビターを発症する症例やアナフィラキシーのような重度なアレルギーを発症する症例では、血友病 B の原因となる FIX 遺伝子の病態関連バリエーションは大欠失など、FIX のタンパク生成が全くない、いわゆる null バリエーションである重症症例に多いことが報告されている<sup>10)</sup>。

重度なアレルギーを示す症例では FIX を含有する製剤の投与が出来なくなるため、その止血治療選択肢が著しく制限され、遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子製剤 (ノボセブン<sup>®</sup>) の使用が唯一の選択肢といえる。またインヒビターを合併した症例には免疫寛容導入療法 (immune tolerance induction therapy : ITI) を実施して、インヒビターを消失させる治療選択肢があるが、高度なアレルギーが存在する症例では、FIX を含有する製剤の投与が出来ないため、ITI の実施は困難であり、大きな不利益を被る。アレルギーを克服する治療法に関しては確立されたものはないが、Shibata M らが FIX

1) 名古屋大学医学部附属病院輸血部

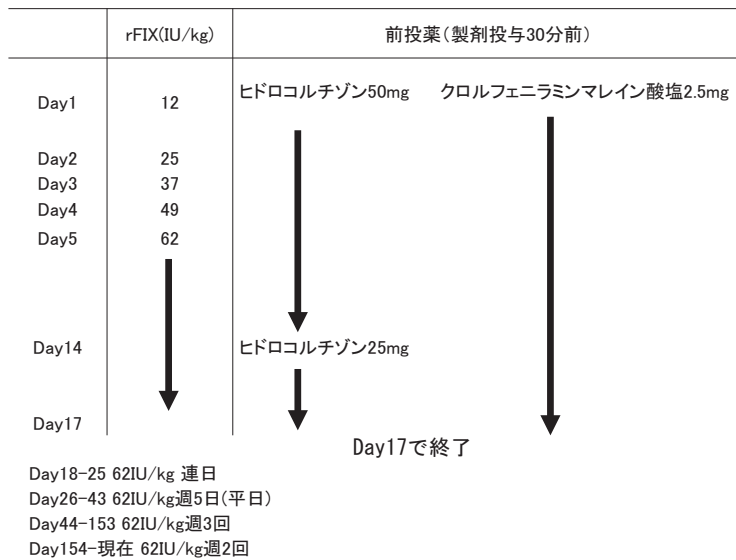
2) 名古屋大学医学部附属病院検査部

3) 名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学

4) 名古屋大学大学院医学系研究科総合保健学専攻細胞遺伝子情報科学

〔受付日：2021 年 9 月 26 日、受理日：2022 年 1 月 19 日〕

(a) 症例1 脱感作療法のプロトコール



(b) アナフィラキシー発症前の薬物動態

投与後経過時間	FIX活性
rFIX(62 IU/kg)投与30分後	31%
投与26時間後	2%

(c) 脱感作療法4か月後の薬物動態

投与後経過時間	FIX活性
rFIX(62 IU/kg)投与36時間後	9%

図1 症例1の減感作療法の経過と薬物動態の変化

(a) 症例1 減感作療法のプロトコール

アレルギー予防として、ステロイド（ヒドロコルチゾン）と抗ヒスタミン薬（クロルフェニラミンマレイン酸塩）を併用して、rFIXを少量から開始して漸増。経過中、アレルギーやインヒビターの発症、およびネフローゼ症候群を疑わせる症状や検査結果はなかった。

(b) アナフィラキシー発症前の薬物動態

rFIX 62IU/kg 投与30分後の回収率は約0.5であり、弱いインヒビターが存在する可能性が疑われる。投与26時間後の活性値からは半減期の短縮が疑われ、やはりインヒビターの存在が疑われる。

(c) 減感作療法4か月後の薬物動態

(b)の結果と比較して、半減期が延長していることが見て取れる。

に対し、アレルギーを発症した症例に対し、少量からFIX濃縮製剤を投与し、段階的に増量する治療プログラムが有効であったという報告をしている<sup>11)</sup>。これは減感作療法、あるいはアレルギー免疫療法と呼ばれる治療法を治療戦略背景としているが、減感作療法はアレルギーの原因となる物質をごく少量体内に入れるところから開始して、徐々に量を増やし、免疫応答性を修飾し、アレルギーの過敏な反応を減らしていく治療法である<sup>12)</sup>。

今回、FIX濃縮製剤に対して重篤なアナフィラキシーを起こした血友病B2症例に対して、FIX濃縮製剤の静脈投与による減感作療法を行い、アレルギーの発症を抑えることが出来たため、原疾患である血友病Bの重症度や遺伝子バリエーションを含めて考察し、報告する。

なお、遺伝子解析を含めた本研究について、名古屋大学ゲノム解析研究専門審査委員会(2015-03916869)の承認を得ている。

症例1：9か月男児 血友病B（重症）体重8.3kg.

血友病B関連遺伝子バリエーション：F9 g.17594\_28659 del (NG\_007994) (F9 exon 5-6 deletion)

アレルギー歴：なし。

遺伝子組換え血液凝固第IX因子(rFIX)製剤(ノナコグアルファ)による週1回の定期補充療法を開始したところ、10回目投与後に口唇の腫脹、呼吸困難(アナフィラキシー)を生じた。ヒドロコルチゾンの投与により、症状は沈静化した。その6日後にアレルギー予防に抗ヒスタミン薬を併用し、rFIX製剤を投与した所、アレルギー症状と考えられる口唇の腫脹とSPO<sub>2</sub>の低下(90%)が出現したため、最初のアナフィラキシー発症から17日目に減感作療法を開始した。治療プロトコールは図1aに示すとおりである。アレルギー予防の前投薬としてヒドロコルチゾンと抗ヒスタミン薬(クロルフェニラミンマレイン酸塩)を併用した。rFIX製剤の投与量は12IU/kgにて開始。翌日以降漸増し、Day5に62IU/kgとしたのちは、Day14にヒドロコルチゾンを減量し、Day17でヒドロコルチゾンとクロルフェニラミンマレイン酸塩を中止した。その後、rFIX製剤の投与間隔を空けていき、Day154にアレルギー発症前の定期補充療法の用量、回数に移行し、問題なく投与継続している。経過を通じてタンパク尿の出現はなく、減感作療法開始後は、アレルギー症状は見られなかつ

	rFIX(IU/kg)	前投薬(製剤投与30分前)	
Day1	0.7	ヒドロコルチゾン500mg +クロルフェニラミンマレイン酸塩10mg	
Day2	1.4	↓	
Day3	3.5		
Day4	7.0		
Day5	10.5		
Day6	14.1		
Day7	17.6		
Day8	21.1		
Day9	24.6		
Day10	28.2		
Day11	35.2		
Day12-14	42.3		
Day15	49.3		ヒドロコルチゾン250mg+クロルフェニラミンマレイン酸塩10mg
Day16-18	↓		ヒドロコルチゾン100mg+クロルフェニラミンマレイン酸塩10mg
Day19-21			クロルフェニラミンマレイン酸塩5mg
Day22-24			
Day25-27		Day27で終了	
Day30よりrFIX42.3IU/kg 週3回			
7ヶ月後よりrFIX42.3IU/kg週2回			
8ヶ月後よりrFIX42.3IU/kg週1回			
10ヶ月後rFIX定期輸注終了			

図2 症例2の減感作療法のプロトコールと経過

症例1と同様にアレルギー予防として、ステロイド(ヒドロコルチゾン)と抗ヒスタミン薬(クロルフェニラミンマレイン酸塩)を併用。FIXインヒビターはDay1に1BU/ml検出されたが、Day3以降は感度以下となった。経過中、アレルギー症状の出現やネフローゼ症候群の出現は確認されなかった。

た。薬物動態を見ると、アレルギー症状発症前は、rFIX製剤62IU/kg投与26時間後の残存FIX活性は2%であったが(図1b)、減感作療法開始して約4カ月後(Day121)の採血結果では、rFIX製剤62IU/kg投与36時間後の残存FIX活性は9%であり(図1c)、減感作療法開始前よりも、良好な薬物動態を示していた。原因として、薬物動態の個体内変動やインヒビターの関与が疑われたが、アナフィラキシー発症から脱感作療法終了後までの期間における、ベセスダ法によるFIXインヒビター検査では感度以下であった。

症例2: 55歳男性 血友病B(中等症 FIX C: 3~4%) 体重71kg。

血友病B関連遺伝子バリエーション: F9 c.87A>G, p. Thr29Thr (F9 mRNA スプライシング異常)

アレルギー歴: なし。

生来出血症状に乏しく、21歳時に臀部筋肉内出血を契機に血友病Bと診断。通算FIX濃縮製剤投与回数は4回であり、最終投与は当イベントの約1カ月前に左肩の痛みに対して血漿由来血液凝固第IX因子(plasma derived Factor IX: pdFIX)製剤56.3IU/kgを投与され、副作用なく、効果も良好であった。今回特に誘因なく左中殿筋に筋肉内出血を発症。pdFIX製剤56.3IU/kgを投与した所、顔面紅潮、口唇のしびれ、膨疹、血圧84/64mmHg(アナフィラキシー)が出現したため、pdFIX

製剤に対するアレルギー反応と診断、メチルプレドニゾロン125mgを投与し、改善が得られた。翌日、止血効果不十分であったため、遺伝子組換え血液凝固第IX因子Fc融合タンパク質(rFIXFc)製剤28.2IU/kgを輸注したが、回収率0.21と不良であり、実際の止血効果も不十分であった。そのため、さらに2日後にrFIXFc製剤28.2IU/kgを投与したところ、アナフィラキシーが出現し、ヒドロコルチゾンで対応した。止血状況が不十分であったため、さらに5日後にヒドロコルチゾンを前投薬として、rFIXFc製剤56.3IU/kgを投与したところ、SPO<sub>2</sub>の低下を伴う呼吸困難と血圧低下(アナフィラキシーショック)をきたし、当院へ緊急搬送となった。来院時の採血ではFIXインヒビターは検出感度以下であったが、rFIXFc製剤56.3IU/kgの投与から2時間後にもかかわらず、FIX活性は感度以下であった。したがって、感度未満の弱力価インヒビターの発症を伴う高度なFIXアレルギーと診断し、初回のアナフィラキシーから55日目にrFIX製剤による減感作療法を開始した。治療プロトコールと経過を図2に示す。rFIX製剤を0.7IU/kgで投与開始。翌日以降、漸増投与し、day15には49.3IU/kgにまで投与量を増加したが、経過中アレルギー症状は見られず、前投薬の中止後もアレルギー症状は再燃しなかった。FIXインヒビターは最初のアナフィラキシー発症から20日目の採血で1BU/

ml が検出され、減感作療法開始日まで検出されたが、Day3 に感度以下となり、以降は検出されていない。

## 考 察

今回 FIX 濃縮製剤に対して重度のアレルギーを引き起こした血友病 B の 2 症例を経験した。症例 1 は rFIX 製剤、症例 2 は pdFIX 製剤でのアレルギーであったが、この 2 種類の製剤におけるアレルギー発症率は、それぞれ 2.45% と 3.41% で明らかな差はないと報告されている<sup>4)</sup>。患者側の要因としてはアナフィラキシーのような重度のアレルギーを呈するものは FIX 遺伝子完全欠損の重症症例に多いことが知られており、既報では null バリエーションでは 26% にアナフィラキシーの発症が確認された一方、ミスセンスバリエーションでは、重度なアレルギーはほとんど見られなかったという報告がある<sup>10)</sup>。症例 1 は遺伝子バリエーションの種類からもタンパク生成がなされない null バリエーションの重症症例であり、発症時期も製剤投与開始 10 回目でアレルギーを発症していることから、アレルギーが発症しやすい患者背景と好発時期であったと言える。このようなタンパク生成がなされない重症血友病 B 症例では、アレルギー発症の好発時期である 20 回投与目くらいまでは、外来でもアナフィラキシーに対応できる環境下で製剤投与することが望ましいと考えられ、そのためには遺伝子解析により、null バリエーションかそうでないかを明らかにしておくことはリスク因子の把握の点で効果的であるといえる。症例 2 は F9 mRNA のスプライシング異常を呈する 1 塩基置換の症例であり、我々は本バリエーションが FIX のインフレイムを起こし、その異常型 FIX の分泌は極端に低下することを明らかにしている<sup>13)</sup>。一方、本遺伝子バリエーションは null バリエーションではなく、事実、この症例におけるアレルギー発症前の FIX 活性は 3~4% 程度に保たれていた。そのため、出血症状は軽微で 55 歳時のアレルギーを発症した時の製剤投与が通算で 4 回目の FIX 濃縮製剤投与であった。このことから、非重症例であってもアレルギーの発症リスクはあるということと、投与回数が少なければ、年齢は関係なく、注意が必要であることを示唆する症例であった。

インヒビターとの関連性については、2 症例ともアナフィラキシー発症前にインヒビター検査をしていないが、症例 1 はアナフィラキシーの発症前と減感作療法後で、薬物動態が改善したこと。症例 2 では突然、出血傾向が悪化したことから、2 症例ともにアナフィラキシーを発症する前にインヒビターが存在していた可能性を否定できない。インヒビターとアレルギーの発症時期の関係性については詳細な研究はされておらず、どちらが先に発症するのかは明らかではないが、アナフィラキシー発症前にインヒビターを発症する症例も、

存在する可能性があり、治療効果が十分でないときや、出血症状の悪化を認めるときにはインヒビターを疑うと同時に、アナフィラキシーの発症にも注意を払うべきだと考えられた。

減感作療法については、本報告を含めた症例報告ではアレルギー症状の改善が報告<sup>11)14)15)</sup>されており、FIX アレルギーを発症した症例では治療選択肢として検討する価値があると考えられるが、制御不能な重症アレルギーを誘発する可能性を完全には否定できず、治療レジメンについても、その開始時期や、FIX 因子濃縮製剤の増量方法、併用抗アレルギー剤の種類など、十分な検討がされていないため、課題が多い。ただし、限られた報告の中では、前投薬を使用せずに実施した報告例では、本プロトコルよりも低用量の投与量で開始しているものの、経過中にアレルギーが出現しており<sup>14)15)</sup>、そのうち、Kuhn J らの報告では抗ヒスタミン薬の前投薬により、アレルギー症状が消失したと報告されている<sup>15)</sup>。一方、Shibata M らの報告では、我々のプロトコルとはほぼ同量の FIX 濃縮製剤投与量で開始しているが、ヒドロコルチゾンの前投薬として、最初の 8 日間使用した所、アレルギー症状は生じなかったと報告している<sup>11)</sup>。我々のプロトコルでもヒドロコルチゾンとクロルフェニラミンマレイン酸塩の前投薬を採用し、アレルギー症状が出なかったことから、前投薬を実施することの重要性が示唆されると考えられた。

著者の COI 開示：鈴木伸明：講演料など(中外製薬株式会社、ノボノルディスクファーマ株式会社、武田薬品工業株式会社)、松下正：講演料など(中外製薬株式会社、ノボノルディスクファーマ株式会社、武田薬品工業株式会社、バイエル薬品株式会社、CSL ベーリング株式会社、サノフィ株式会社)、奨学寄附金(中外製薬株式会社)

## 文 献

- 1) Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, et al: Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood*, 98 (13): 3600—3606, 2001.
- 2) Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, et al: The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood*, 105 (2): 518—525, 2005.
- 3) Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST, et al: Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. *Haemophilia*, 16 (3): 460—468, 2010.

- 4) Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, et al: A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia*, 17 (3): 494—499, 2011.
- 5) Berntorp E, Keeling D, Makris M, et al: A prospective registry of European haemophilia B patients receiving nonacog alfa, recombinant human factor IX, for usual use. *Haemophilia*, 18 (4): 503—509, 2012.
- 6) Warrior I, Ewenstein BM, Koerper MA, et al: Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B. *J Pediatr Hematol Oncol*, 19 (1): 23—27, 1997.
- 7) 竹谷 健, 花田 良, 川口 裕, 他: アナフィラキシー様症状で発見された血友病Bインヒビターの3例. *臨床血液*, 40 (10): 1124—1126, 1999.
- 8) Chitlur M, Warrior I, Rajpurkar M, et al: Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia*, 15 (5): 1027—1031, 2009.
- 9) DiMichele D: Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. *British journal of haematology*, 138 (3): 305—315, 2007.
- 10) Thorland EC, Drost JB, Lusher JM, et al: Anaphylactic response to factor IX replacement therapy in haemophilia B patients: complete gene deletions confer the highest risk. *Haemophilia*, 5 (2): 101—105, 1999.
- 11) Shibata M, Shima M, Misu H, et al: Management of haemophilia B inhibitor patients with anaphylactic reactions to FIX concentrates. *Haemophilia*, 9 (3): 269—271, 2003.
- 12) 永田 真: 医学と医療の最前線 アレルゲン免疫療法の現状と展望. *日本内科学会雑誌*, 109 (5): 995—1001, 2020.
- 13) Odaira K, Tamura S, Suzuki N, et al: Apparent synonymous mutation F9 c.87A>G causes secretion failure by in-frame mutation with aberrant splicing. *Thrombosis research*, 179: 95—103, 2019.
- 14) Bon A, Morfini M, Dini A, et al: Desensitization and immune tolerance induction in children with severe factor IX deficiency; inhibitors and adverse reactions to replacement therapy: a case-report and literature review. *Ital J Pediatr*, 41: 12, 2015.
- 15) Kuhn J, Noda C, Massey GV: Successful multi-modal immune tolerance induction for factor IX deficiency with inhibitors and allergic reactions. *Haemophilia*, 24 (3): e133—e136, 2018.

## EFFICACY OF DESENSITIZATION THERAPY FOR ALLERGY TO FACTOR IX CONCENTRATES

*Nobuaki Suzuki*<sup>1)</sup>, *Takeshi Kanematsu*<sup>2)</sup>, *Mayuko Kishimoto*<sup>2)</sup>, *Naruko Suzuki*<sup>3)</sup>, *Shuichi Okamoto*<sup>2)</sup>, *Shogo Tamura*<sup>4)</sup>, *Hitoshi Kiyoi*<sup>3)</sup> and *Tadashi Matsushita*<sup>1)2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Clinical Laboratory, Nagoya University Hospital

<sup>3)</sup>Department of Hematology and Oncology, Nagoya University Graduate School of Medicine

<sup>4)</sup>Division of Cellular and Genetic Sciences, Department of Integrated Health Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine

### **Abstract:**

We report two cases of hemophilia B with severe allergy to factor IX concentrates who responded well to desensitization therapy (DT). Case 1 is a 9-month-old boy with severe hemophilia B who developed anaphylaxis on the 10th exposure day (ED) to recombinant factor IX (rFIX) after starting primary prophylaxis. Case 2 is a 55-year-old male with moderate hemophilia B. He received on-demand plasma-derived FIX (pdFIX) for bleeding symptoms and developed anaphylaxis after the 4th ED to pdFIX. DT with rFIX was performed for case 1 and 2. Results: FIX allergy symptoms disappeared in both cases after DT. No adverse events were observed during DT, including allergic symptoms. Discussion: Case 2 developed anaphylaxis despite his disease severity being moderate and risk of allergy considered low. Both patients were suspected of having low inhibitor levels before and after the onset of anaphylaxis, suggesting that attention to the onset of inhibitors may be predictive of anaphylaxis. The treatment protocol for DT remains to be optimized and requires further investigation.

### **Keywords:**

Hemophilia B, Allergy, Factor IX concentrates, Desensitization therapy