

後天性血友病 A

診療ガイドライン
2017年改訂版

後天性血友病A診療ガイドライン作成委員会

後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 年改訂版

Guidelines for the management of acquired hemophilia A: 2017 revision

後天性血友病 A 診療ガイドライン作成委員会

酒井道生^{*1, \$, #}, 天野景裕^{*2, \$}, 小川孔幸^{*3}, 高見昭良^{*4}, 徳川多津子^{*5, \$}, 野上恵嗣^{*6, \$},
羽藤高明^{*7}, 藤井輝久^{*8, \$}, 松本 功^{*9}, 松本剛史^{*10, \$}

- ^{*1} 宗像水光会総合病院小児科〔〒 811-3298 福岡県福津市日蔭野 5-7-1〕
^{*2} 東京医科大学臨床検査医学分野〔〒 160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1〕
^{*3} 群馬大学大学院医学系研究科内科学講座血液内科学分野〔〒 371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-22〕
^{*4} 愛知医科大学血液内科〔〒 480-1195 愛知県長久手市岩作雁又 1-1〕
^{*5} 兵庫医科大学病院血液内科〔〒 663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1〕
^{*6} 奈良県立医科大学小児科〔〒 634-8522 奈良県橿原市四条町 840〕
^{*7} 愛媛大学医学部附属病院輸血・細胞治療部〔〒 791-0295 愛媛県東温市志津川〕
^{*8} 広島大学病院輸血部〔〒 734-8551 広島市南区霞 1-2-3〕
^{*9} 筑波大学医学医療系内科膠原病・リウマチ・アレルギー〔〒 305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1〕
^{*10} 三重大学医学部附属病院輸血部〔〒 514-8507 三重県津市江戸橋 2-174〕
^{\$} 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会
[#] 後天性血友病 A 診療ガイドライン作成委員会委員長

ガイドライン作成協力者

診断の項：家子正裕^{*11}, 止血治療の項：武山雅博^{*6},
免疫抑制療法の項：関 義信^{*12}, 日笠 聡^{*5, \$}, 備後真登^{*2}

^{*11} 北海道医療大学歯学部内科, ^{*12} 新潟大学地域医療教育センター魚沼基幹病院血液内科

岡 敏明^{*13, \$}, 小倉妙美^{*14, \$}, 白幡 聡^{*15, \$}, 鈴木隆史^{*16, \$}, 嶋 緑倫^{*6, \$}, 瀧 正志^{*17, \$}, 竹谷英之^{*18, \$},
西田恭治^{*19, \$}, 長江千愛^{*20, \$}, 福武勝幸^{*2, \$}, 堀越泰雄^{*14, \$}, 松下 正^{*21, \$}, 窓岩清治^{*22, \$}

^{*13} 札幌徳洲会病院小児科, ^{*14} 静岡県立こども病院血液腫瘍科, ^{*15} 北九州八幡東病院, ^{*16} 荻窪病院血液科, ^{*17} 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科, ^{*18} 東京大学医科学研究所附属病院関節外科, ^{*19} 大阪医療センター感染症内科, ^{*20} 聖マリアンナ医科大学小児科, ^{*21} 名古屋大学医学部附属病院輸血部, ^{*22} 東京都済生会中央病院臨床検査医学科

評価委員会

委員長：金沢大学医薬保健研究域保健学系検査技術科学専攻 森下英理子

委員：北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野 渥美達也

大阪大学医学部附属病院輸血部 富山佳昭

三重大学大学院医学系研究科検査医学 和田英夫

要旨

■ 診断

1. 本症の診断ならびに治療は本疾患に精通している医師(以下、熟練医)の指導のもとで行われることが望ましい(**Grade C, Level IV**). すなわち、突然の出血症状とともに、スクリーニング検査で APTT のみが延長(血小板数正常, PT 正常)し、さらに第 VIII 因子活性(FVIII:C)の低下を認めた場合は、本症を疑い熟練医へコンサルトすることが勧められる。ただし、出血症状が重篤であり、すぐに FVIII:C や第 VIII 因子インヒビター(以下、インヒビター)の結果が得られない場合は、APTT のみ延長が判明した段階で熟練医へコンサルトもしくは本疾患の診療が可能な診療施設へ搬送することが望ましい。
2. APTT 延長, FVIII:C の低下に加え、インヒビターが陽性であれば、本症の疑いが極めて強い。ただし、確定診断のためには、フォンヴィレブランド因子(von Willebrand factor : VWF)の低下やループスアンチコアグラント(lupus anticoagulant : LA)の存在を否定する必要がある。
3. インヒビターが検出された時点で明らかな基礎疾患がなくてもその後に基礎疾患が判明する場合があるので、絶えず自己免疫疾患や悪性腫瘍の存在に留意すべきである(**Grade C, Level IV**)。
4. 先天性血友病 A と異なり、本症では FVIII:C と臨床的重症度は一致しない。そのため、FVIII:C が検出された場合でも重篤な出血を起こす可能性があることに留意すべきである(**Grade C, Level IV**)。
5. インヒビターの FVIII:C 抑制作用は時間および温度依存性であるため、APTT クロスミキシング試験を行う場合は、混合血漿を作成直後と 37℃ で 2 時間孵置後の両方の測定が必須である(**Grade C, Level IV**)。
6. インヒビター力価を測定する際には、あらかじめ被検血漿を 56℃ で 30 分間孵置し、血漿中に存在する第 VIII 因子を不活化することが勧められる(**Grade C, Level IV**)。
7. 本症のインヒビターはしばしばタイプ II といわれる反応動態を示す。タイプ II インヒビターの力価測定法はいまだ標準化されておらず、インヒビター力価を臨床的重症度の絶対的な指標としない(**Grade C, Level IV**)。むしろ、免疫抑制療法の効果判定のための検査として評価した方がよい。

■ 止血治療

8. 生命予後に直結する臓器出血もしくは貧血の進行をとまなう軟部組織への出血に対してはすみやかに止血治療を開始すべきである(**Grade C, Level IV**)。
9. 止血治療として、遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤(recombinant activated factor VII : rFVIIa)(**Grade B, Level III**)、活性型プロトロンビン複合体製剤(activated prothrombin complex concentrate : APCC)(**Grade B, Level III**)、もしくは乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII

因子製剤(FX/FVIIa) (**Grade C, Level IV**)のいずれかを選択する。一般に、3 製剤のうちいずれの製剤がより有効かをあらかじめ予測することは困難で、投与後の臨床症状の改善度によってその効果を判定する必要がある。なお、FX/FVIIa は2014 年11 月からわが国でのみ使用可能となったが、実臨床における使用成績に関する報告はまだ少ない。

10. インヒビター力価が低く、かつ FVIII:C が検出される場合には DDAVP もしくは第 VIII 因子製剤の使用も考慮される (**Grade C, Level IV**)。ただし、その効果判定には FVIII:C を注意深くモニタリングする必要がある。

■ 免疫抑制療法

11. 本症では、多くの場合はインヒビターが消失するまで常に出血リスクを伴い、死因の約半数を出血が占めるとされているため、免疫抑制療法は本症の診断後直ちに開始すべきである (**Grade B, Level IIb**)。
12. 本症に対する免疫抑制療法の第一選択は、prednisolone (PSL) 単独投与もしくは PSL と cyclophosphamide (CPA) の併用療法とする (**Grade B, Level IIb**)。
13. PSL の初期投与量は 1 mg/kg/日を基本とする (**Grade C, Level IV**)。治療開始時あるいは治療中に PSL の代替として methylprednisolone (m-PSL) によるステロイドパルス療法を選択することも可能であるが、PSL よりも有効であることを示すエビデンスはない。
14. CPA は 1~2 mg/kg/日の経口投与を基本とする (**Grade C, Level IV**)。治療開始時に CPA を併用するかは、症例毎にベネフィットとリスクを検討した上で判断する。また、高齢者などで感染症などの副作用のリスクが高いと判断される場合には CPA パルス療法も考慮する。
15. 妊娠中あるいは妊娠する可能性のある女性に対しては、できるだけ CPA や他のアルキル化剤の使用を避ける (**Grade B, Level III**)。
16. 免疫抑制療法の効果判定は、第 VIII 因子活性 (FVIII:C)、インヒビター力価および APTT の測定で行う。中でもインヒビター力価を最も重視し、インヒビター力価の低下~消失が認められた場合は適時用量の減量および中止を、一方で、治療開始 3~5 週間後でも効果が認められない場合は、薬剤の変更や追加を考慮する (**Grade C, Level IV**)。
17. PSL と CPA 以外の免疫抑制剤は、抗 CD20 抗体: rituximab (RTX)、cyclosporin A (CyA) などの中から選択する (**Grade C, Level IV**)。とくに RTX については、PSL 単独投与もしくは PSL+CPA 併用療法への治療抵抗例、および PSL と CPA の投与禁忌例において、RTX 単独投与もしくは PSL や CPA との併用療法が第二選択として推奨される (**Grade B, Level III**)。ただし、現時点ではこれらの薬剤に、“後天性血友病 A”や“凝固因子の障害による出血性素因”に対する保険適用は認められていない。なお、高用量 γ グロブリン製剤の単独投与、あるいは併用療法は推奨されない (**Grade B, Level IIb**)。
18. 基礎疾患を有する場合や薬剤関連発症例では、原疾患の治療や被偽薬の中止が可能であれば、免疫抑制療法と並行して考慮すべきである (**Grade C, Level IV**)。
19. 本症の死因の約半数は感染症に起因するとの報告があり、免疫抑制療法中は免疫機能を十分に評価しながら、感染症の予防ならびに早期発見に努めるべきである (**Grade C, Level IV**)。
20. 治療終了後に再燃をきたす症例が報告されており、寛解後も長期にわたる慎重なフォローアップが勧められる (**Grade C, Level IV**)。

1. 目的

後天性血友病 A (acquired hemophilia A) は、重篤な出血症状を呈する難治性の出血性疾患である。近年、報告例が増えつつあり、徐々にその存在が知られるようになってきた。海外ではすでに本症の診療ガイドライン¹⁻⁴⁾がいくつか作られているが、数年前までわが国においては診断および治療についての指針がなく、各施設が独自に診療を行っていた。そこで、日本血栓止血学会は本症の診断と治療の標準化を目的として、後天性血友病 A 診療ガイドライン作成委員会を設置し、国内外の文献的考察と専門家の意見を基にした診療ガイドラインを 2011 年に作成した⁵⁾。その後、5 年以上が経過し、今回、その内容を見直し、改訂版を作成することとした。本症は発症年齢の幅が広く、その背景も多岐にわたるため、血液を専門とする医師のみならず、一般の内科や小児科、産婦人科、外科、整形外科、皮膚科など多領域の医師が遭遇する可能性がある。そのため、本ガイドラインでは最初に遭遇する可能性のある一般施設の医師が適切に本症を鑑別し本疾患に精通した医師(以下、熟練医)にコンサルトできるように指針を提示した。本ガイドラインの普及により、わが国でも本症の認識がより一層深まり、早期診断ならびに適正治療が行われることが期待される。

なお、今回の改定のポイントを以下に示す。

診断：

- ・代表的な検査所見や鑑別診断の手順の図を追加し、視覚的にも理解しやすくした。
- ・検査結果の解釈で誤解を生じやすい、内因系凝固因子活性測定におけるインヒビターによるアーティファクトについての説明を追記した。

止血治療：

- ・大規模な前方視的研究である European Acquired Haemophilia (EACH2) registry で、遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤(recombinant activated factor VII：rFVIIa)と活性型プロトロンビン複合体製剤(activated prothrombin complex concentrate：APCC)の止血効果はほぼ同等で高い有効性(93% vs 93%)であると示されたことを追記した。
- ・バイパス止血製剤として、わが国で新たに使用可能となった乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤(FX/FVIIa)に関して追記した。

免疫抑制療法

- ・これまでわが国では定義されていなかった、免疫抑制療法の効果判定基準を明記した。
- ・EACH2 registry の結果や海外のガイドラインを考慮して、本症に対する免疫抑制療法の第一選択を、「prednisolone(PSL)単独投与」から、「prednisolone(PSL)単独投与もしくは PSL と cyclophosphamide(CPA)の併用療法」に変更した。
- ・「血栓予防」の項を新たに設けた。

その他

- ・その他(リハビリテーション)のパートを新たに設けた。

2. ガイドライン作成の方法

日本血栓止血学会は同学術標準化委員会所属の血友病部会の申請を受けて、後天性血友病 A 診療ガイドライン作成委員会を設立した。構成メンバーは血友病部会の 6 名の委員に加え、血友病部会以外から 2 名の学会内部委員および 2 名の外部委員が選任された。その後、同委員会により作成作業が行われ、血液学に精通した医師ならびに免疫学に精通した医師からなるガイドラ

表1 エビデンスレベルおよびそれに基づいた推奨のグレード

推奨のグレード	エビデンスレベル	研究デザイン
A	Ia	複数の無作為化比較研究のメタアナリシス
	Ib	少なくとも一つの無作為化比較研究
B	IIa	少なくとも一つのよくデザインされた比較研究(非無作為化)
	IIb	少なくとも一つのよくデザインされた準実験的研究
	III	よくデザインされた非実験的記述研究(比較・相関・症例研究)
C	IV	専門家の報告・意見・臨床研究

(Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) 1992)

イン作成委員・協力者のオピニオンに加え、国内外の関連論文のエビデンスが収集された。とくに止血治療および免疫抑制療法に関しては系統的に文献を検索し、得られた知見をもとにエビデンスレベルを付記した。また、それらの研究の質や結果を考慮し、さらに日本の保険適用などの現状を加味した上で、委員会での協議により推奨度を設定した。エビデンスレベルとそれに基づいた推奨のグレードは、初版の本ガイドライン⁵⁾で採用した Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) (現 Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ))⁶⁾の定義に従った(表1)。

3. 概念

本症は後天性に第 VIII 因子に対する抑制物質(以下、インヒビター)が出現し、その結果、第 VIII 因子活性(以下、FVIII:C)が著しく低下して、突発的な皮下出血や筋肉内出血などの出血症状を呈する疾患であり、重篤な出血もまれではない⁷⁻¹¹⁾。その本態は膠原病や悪性腫瘍、分娩などを背景に第 VIII 因子に対する自己抗体(autoantibody)が産生される自己免疫疾患である¹²⁾。止血検査では活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time: APTT)の延長と FVIII:C の低下がみられ、しばしばインヒビターと FVIII:C が共存する。治療は、出血時の止血治療とともにインヒビターを消失させるための免疫抑制療法を行うが、両者はしばしば併行して必要となる^{7-9, 11)}。一方、先天性の第 VIII 因子欠乏症である血友病 A 患者でも補充療法を反復することによって第 VIII 因子に対するインヒビターが出現することがあるが、この場合は同種抗体(alloantibody)であり、本症で認められる自己抗体とは区別される。なお、後天性に第 IX 因子に対する自己抗体が出現する後天性血友病 B も報告⁹⁾されているが、極めてまれである。

4. 疫学

4.1 発生頻度

本症はまれな疾患で、これまで年間 100~400 万人に 1 人の発症率^{13, 14)}と考えられてきた。2001~2003 年の 2 年間に英国で行われた全国規模の調査では年間 100 万人に対して 1.48 人の発症率と報告された¹⁵⁾。わが国では日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会が行った 3 年間のコホート調査研究(2008 年)¹⁶⁾で 55 例が報告されているが、実際の患者発生数はさらに多く、海外での発症率に近いものと推測される。

4.2 性差および発症年齢

わが国での調査では男女比は1:0.9で明らかな性差はない¹⁶⁾。発症年齢は12~85歳(中央値70歳)と幅広いが、50歳以上の症例が90%近くを占め、小児期の発症はまれである^{17,18)}。海外の報告でも男女比は1:0.9~1.3で、60~70歳代の発症が多い^{15,19,20)}。また、本症の特徴として、20~30歳代に分娩後発症に関連する女性優位のピークが認められ、高齢者とともに二峰性の年齢分布をとる¹⁹⁻²⁴⁾。

4.3 基礎疾患(病態)

第VIII因子に対する自己抗体の発生機序は今なお不明な点が多いが、背景に存在する基礎疾患(病態)により免疫機構が破綻するためと考えられている^{12,25)}。ただし、基礎疾患の明らかでない特発性の症例が少なからず認められ(25~63.3%)^{11,15,16,19,26,27)}、本症が高齢者に多くみられることから、加齢も発症要因の一つに挙げられる¹⁵⁾。インヒビターが検出された時点で明らかな基礎疾患がなくても、その後に基礎疾患が顕在化する場合があるので、絶えず自己免疫疾患や悪性腫瘍の存在に留意する必要がある⁸⁾(Grade C, Level IV)。

4.3.1 自己免疫疾患

全身性エリテマトーデス(SLE: systemic lupus erythematosus)や関節リウマチ、Sjögren's症候群、皮膚筋炎などの自己免疫疾患が本症の11.7~18.4%に存在する^{8,16,19,26)}。その他、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、Basedow病、橋本病、自己免疫性肝炎、Goodpasture症候群などの報告がある^{8,20,26-31)}。

4.3.2 腫瘍性疾患

腫瘍性疾患は本症の5.5~17%に認められ、血液腫瘍よりも固形腫瘍が多い^{16,19,26,32)}。固形腫瘍のうち、わが国では胃癌と大腸癌が多く、海外では肺癌と前立腺癌が多い^{16,33,34)}。その他、脾臓、腎臓、肝臓、胆管、舌、皮膚、喉頭、子宮、乳房の癌などの報告がある^{16,33-35)}。一方、血液腫瘍では多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病、Waldenströmマクログロブリン血症、悪性リンパ腫、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、赤白血病に合併した本症の報告がある³⁶⁻³⁸⁾。

4.3.3 妊娠・分娩

妊娠・分娩を契機に発症したと考えられるケースは全体の2~21%を占め、50歳未満の若年女性では発症者の64%が妊娠関連であったという欧州からの報告もある^{15,16,24,26,32,39,40)}。発症時期は分娩後1~4カ月が最も多いが、妊娠中や分娩後1年以上経って発症する例も報告されている⁴¹⁾。予後は比較的良好で、インヒビターが自然消失するケースが多いが、死亡例の報告もある^{24,41-43)}。次の妊娠時の再発はまれ⁴³⁾であるが、インヒビターが次の妊娠時にも持続して存在した結果、経胎盤性に移行したIgG抗体が新生児に重度の出血傾向を引き起こした症例が報告されている^{24,44)}。

4.3.4 薬剤

薬剤に起因すると考えられる症例は2.9~5.6%^{19,26,32)}を占めるが、明らかな因果関係の証明は困難な場合が多い。ペニシリンやクロラムフェニコール、サルファ剤などの抗菌薬、フェニトインなどの抗けいれん薬が本症との関連を疑われている^{19,26,45)}。その他、メチルドーパやフルダラビン、循環器系薬、抗精神病薬、インターフェロン、BCG接種などの報告がある^{19,23,26,46-48)}。

4.3.5 その他

天疱瘡や乾癬、剥離性皮膚炎などの皮膚疾患は本症の2.0~5.9%に認められる^{16,19,26,27,32)}。その他、多発性硬化症、気管支喘息、潰瘍性大腸炎、Crohn病、移植片対宿主病(GVHD: graft versus host disease)、糖尿病、肝炎、ネフローゼ症候群、側頭動脈炎などの報告がある^{19,26,32,49-52)}。

術後数日以内にインヒビターが発生した症例⁵³⁾やウイルス感染後に発症した小児例⁵⁴⁾の報告もある。

5. 診断

本症は臨床症状と凝血学的検査により診断される。ここでは、まず、本症の診断への道筋を示し、次いで、検査応用上の注意点を付記する。

5.1 臨床症状の確認

一般的に、成人以降に突然、広範囲におよぶ皮下・筋肉内出血で発症し、出血傾向の既往歴や家族歴が認められない場合には、本症を念頭に置く。ただし、出血症状が全くなく、術前検査などで偶然発見されることもある。

5.2 スクリーニング検査

一般に、出血傾向のスクリーニング検査として、血小板系検査では出血時間と血小板数が、凝固系検査では APTT とプロトロンビン時間(prothrombin time : PT)が行われる。本症では、出血時間、血小板数、PT は正常で、APTT 延長のみが認められる。この場合、鑑別すべき病態として、内因系凝固因子の先天的欠乏の他、ループスアンチコアグラント(lupus anticoagulant : LA)の存在やヘパリンなど抗凝固剤の混入に留意する。

5.3 抗凝固剤混入の否定

大量のヘパリンが混入した場合は PT と APTT がともに延長するが、少量の混入では、APTT のみの延長がみられるので、抗凝固剤投与や採血ラインへのヘパリン混入の有無を主治医に確認する⁵⁵⁾。もし、抗凝固剤の混入が疑われる場合は、混入がない条件下で再度採血し評価する。

5.4 確定診断のための検査

FVIII:C、インヒビター力価(Bethesda 法)とともに、フォンヴィレブランド因子(von Willebrand factor : VWF)活性としてリストセチンコファクター活性(ristocetin cofactor : Rcof)を測定する。さらに診断を確定するためには、LA の存在を否定する必要がある。インヒビター力価の結果を得るまでに長時間かかる場合には、APTT クロスミキシング試験を実施すると、先天性血友病 A と本症を鑑別する際に参考となる⁵⁶⁾。

FVIII:C が低下しており、VWF 活性の低下がなく、LA が否定された場合に、インヒビター力価が 1 Bethesda 単位/mL (BU/mL) 以上であれば、本症と診断する。なお、後述するように本症におけるインヒビター力価測定は熟練を要するため、0.6~1.0 BU/mL の結果が出た場合は本疾患に精通した施設に再評価を依頼することが望ましい(Grade C, Level IV)。

5.4.1 APTT クロスミキシング試験 (APTT 交差混合試験)

被検血漿に正常血漿を各種比率で混合し、混合直後(即時反応)と 37℃ で 2 時間孵置後(遅延反応)の両方で APTT を測定すると、APTT の延長が凝固因子欠乏によるのか、何らかのインヒビターの存在によるのかを鑑別することができる。図 1 に示すように先天性血友病 A のような凝固因子欠乏では、即時反応も遅延反応も正常血漿の添加により APTT 延長は容易に補正され、下に凸のパターンを示す。一方、本症の場合は図 2 のように、即時反応では APTT 延長が補正されても、遅延反応では上に凸もしくは直線的に低下するパターンを示す。典型的には即時反応と比

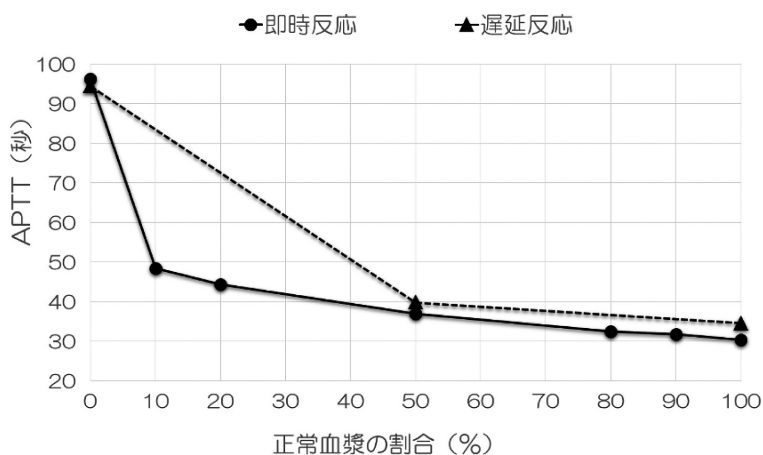


図1 APTT クロスミキシング試験 先天性血友病 A

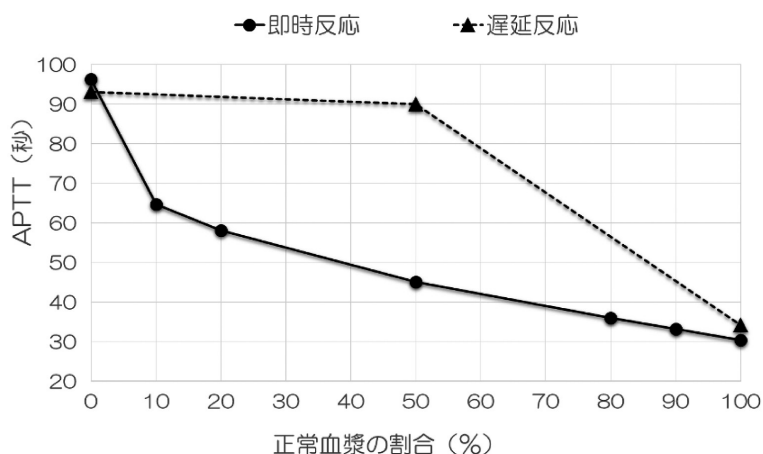


図2 APTT クロスミキシング試験 後天性血友病 A

較して遅延反応で、上に凸がより明確になることが多い(とくに 50%混合血漿での即時反応と遅延反応に凝固時間の開きが認められる)(Grade C, Level IV). LA では即時反応も遅延反応も同様な直線または上に凸のパターンを示す(図 3). APTT クロスミキシング試験による APTT 延長症例の鑑別診断を図 4 に示す.

なお、本試験は「凝固因子インヒビター定性(クロスミキシング試験)」として保険適用である.

5.4.2 フォンヴィレブランド病(von Willebrand disease : VWD)の鑑別

VWF が先天的に低下している VWD でも、FVIII:C の低下をきたすため鑑別が必要となる. また、VWF の低下は後天的に生じることもあり、後天性フォンヴィレブランド症候群(Acquired von Willebrand syndrome : Acquired VWS)と呼ばれる. 後天性 VWS の確定診断に関しては同疾患に精通した施設に精査を依頼することが望ましい(Grade C, Level IV).

5.4.3 LA について

LA は独立した血栓性リスクであり、APTT の延長でスクリーニングされる. APTT クロスミキシング試験では、図 3 のように即時反応および遅延反応で補正されずに同様な直線もしくは上に凸のパターンを呈する(Grade C, Level IV). 凝血学的検査の特性上、LA でも見かけ上の FVIII:C 低下が認められることがあり、またインヒビターも偽陽性となることがあるため、これらの検査

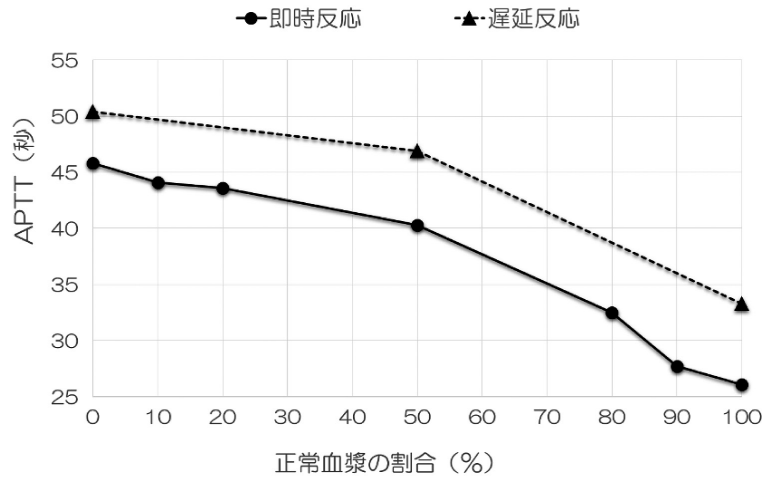


図3 APTT クロスミキシング試験 ループスアンチコアグラント(LA)

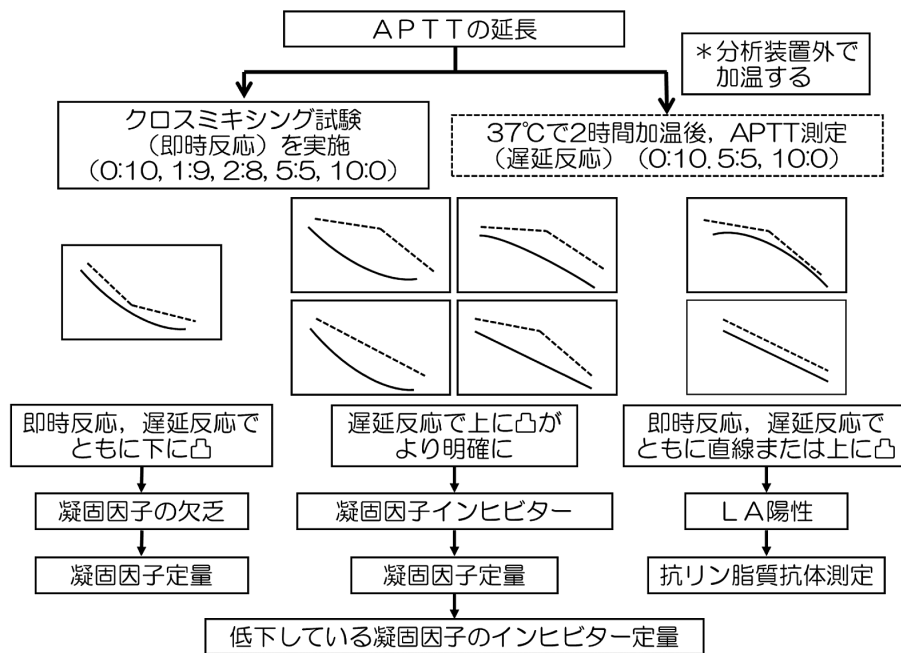


図4 APTT 延長症例の鑑別診断

即時反応を実線, 遅延反応を点線で示す.

LA : lupus anticoagulant

(文献 133 から引用し一部改変)

結果のみでは鑑別が困難な場合がある⁵⁷⁾. LA が招く病態は通常は血栓症状であり, 出血症状をきたす後天性血友病 A とは臨床像が異なるため, 鑑別のためには十分な情報収集と臨床症状の観察が重要である. ただし, LA が一過性に出現しプロトロンビン活性の低下に伴い出血症状がみられること (Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome : LAHPS)があるので注意を要する.

5.5 診断のまとめ

図5に本症の診断の手順を示す.

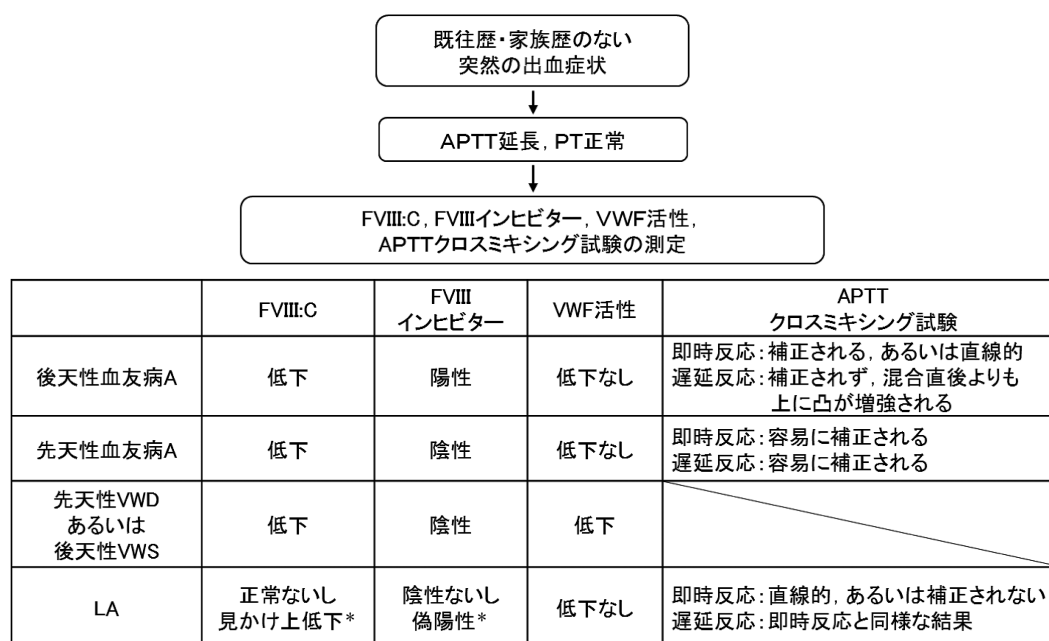


図5 後天性血友病Aの診断手順

*LAでは凝血的検査の特性上、見かけ上のFVIII:C低下やインヒビター偽陽性がみられることがある。

PT: prothrombin time, APTT: activated partial thromboplastin time

FVIII:C: factor VIII coagulant activity, VWF: von Willebrand factor

VWD: von Willebrand disease, VWS: von Willebrand syndrome, LA: lupus anticoagulant

5.6 検査応用上の注意点

5.6.1 APTT 試薬

APTT 試薬には多くの種類があり、凝固因子活性低下に対して感度の高い試薬やLA 検出に対する感度の高い試薬など、それぞれに特徴がある。凝固因子活性の低下に感度の低い試薬では、軽度のFVIII:C低下が反映されないこともある。検査室では、使用しているAPTT 試薬の特徴を把握し、臨床側と緊密な連絡をとり、予想される病態を考慮して、それぞれに適した試薬で測定することが望ましい⁵⁸⁾ (Grade C, Level IV)。

5.6.2 インヒビター力価の測定

5.6.2.1 インヒビターによるFVIII:C不活化様式

本症ではしばしばタイプIIといわれる反応動態を示す。タイプIでは、抗体濃度の上昇とともに残存FVIII:Cは直線的に減衰し完全に失活するため、インヒビター存在時のFVIII:Cは通常1%未満である。一方、タイプIIでは、抗体濃度の上昇による残存FVIII:Cの減衰は比較的緩やかでインヒビターが存在するにもかかわらずFVIII:Cが検出される⁵⁶⁾ (図6)。

5.6.2.2 タイプIIインヒビターの力価測定

インヒビター力価を測定する際には、段階希釈した被検血漿と正常血漿を等量混合し、37℃で2時間孵置後の残存FVIII:Cを測定する(Bethesda法)。残存FVIII:Cが25~75%に入る希釈倍率で得られたインヒビター力価に、その希釈倍率を乗じて最終インヒビター力価とする。タイプIインヒビターでは、25~75%の範囲で、どの希釈倍率でもほぼ同様のインヒビター力価が得られるが、タイプIIでは、希釈倍率を上げるほどインヒビター力価が高くなる⁵⁶⁾ (表2)。

したがって、本症のインヒビター力価の測定にあたっては、残存FVIII:Cが初めて50%を超え

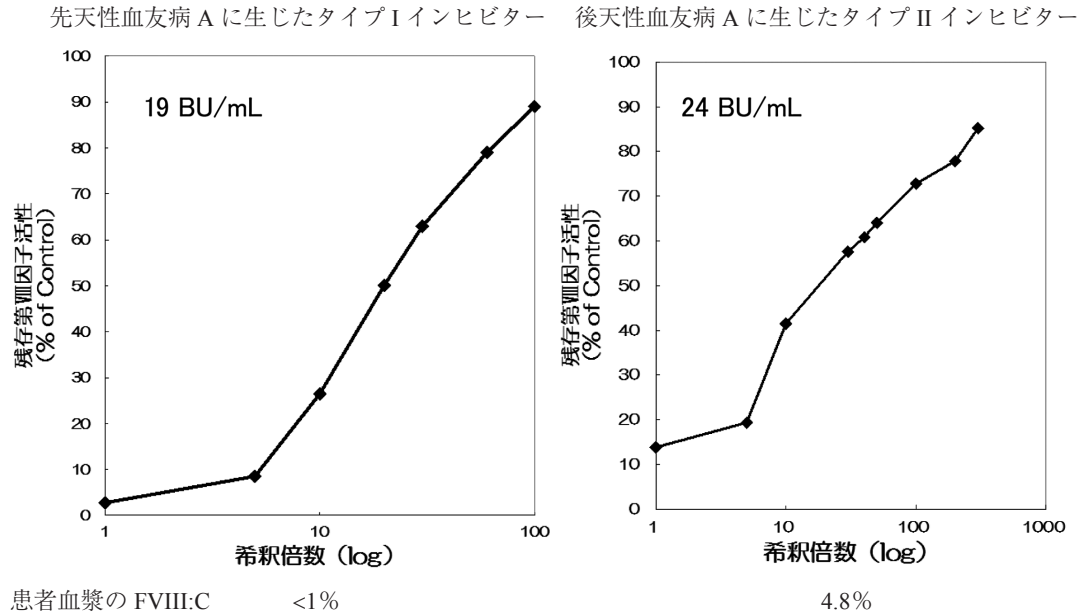


図 6 インヒビターによる FVIII:C 不活化様式

BU: Bethesda unit, FVIII:C : factor VIII coagulant activity

表 2 タイプ I およびタイプ II インヒビターの力価測定

先天性血友病 A に生じたタイプ I インヒビター				後天性血友病 A に生じたタイプ II インヒビター			
希釈 倍数	残存第 VIII 因子 活性 (% of control)	希釈検体の インヒビター (BU/mL)	最終 インヒビター (BU/mL)	希釈 倍数	残存第 VIII 因子 活性 (% of control)	希釈検体の インヒビター (BU/mL)	最終の インヒビター (BU/mL)
1	2.7	5.2	5.2	1	13.8	2.9	2.9
5	8.5	3.6	17.8	5	19.4	2.4	11.8
10	26.4	1.9	19.2	10	41.5	1.3	12.7
20	50.2	1.0	19.9	30	57.6	0.8	23.9
30	62.9	0.7	20.1	40	60.8	0.7	28.7
60	79.0	0.3	20.4	50	64.1	0.6	32.1
100	89.1	0.2	16.7	100	72.8	0.5	45.8
				200	77.9	0.4	72.1

BU: Bethesda unit

た希釈倍率をもってインヒビター力価を算出する方法に統一することが望ましい(Grade C, Level IV). しかし、現時点では、検査の標準化はなされていないことから、インヒビター力価を生物学的な絶対強度と捉えるのは困難であり、むしろ、個々の患者に対する治療反応性のモニタリングとして評価した方がよい。

5.6.2.3 被検血漿の前処置

被検血漿中に FVIII:C が認められる場合、正常血漿と混和した反応液中では FVIII:C が多く存在することになり、測定に影響を及ぼすことが考えられるので、被検血漿をあらかじめ 56℃で 30 分孵置しておくことが望ましい⁵⁹⁾ (Grade C, Level IV).

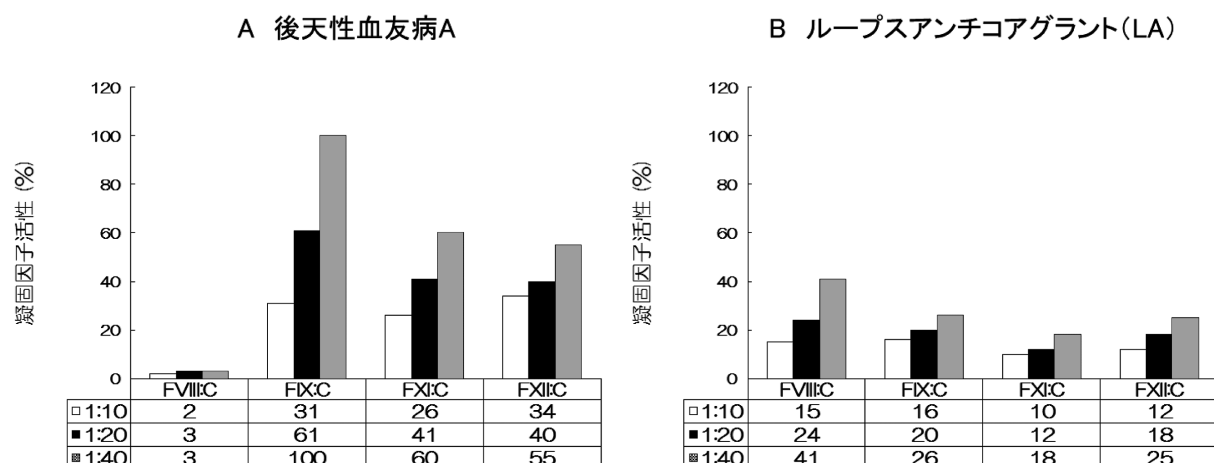


図7 内因系凝固因子活性測定におけるインヒビターによるアーティファクト

FVIII:C : factor VIII coagulant activity, FIX:C : factor IX coagulant activity

FXI:C : factor XI coagulant activity, FXII:C : factor XII coagulant activity, LA: lupus anticoagulant

5.6.3 内因系凝固因子活性測定におけるインヒビターによるアーティファクト

FVIII に対するインヒビターが存在する場合、第 IX 因子などの他の内因系凝固因子活性も低値に測定される場合がある⁵⁶⁾。その理由の多くは、凝固一段法による凝固因子活性測定では、それぞれの凝固因子の欠乏血漿を基質として測定するために、FVIII インヒビターが基質中の FVIII を失活させることで、見かけ上、他の凝固因子活性が低下するからである。よって、本症における FVIII 以外の凝固因子活性測定時は、上記の影響を少なくし、インヒビターの FVIII への特異性をより明確にするために、検体の希釈倍率を高くして測定することが望ましい。複数の希釈倍率を用いて測定し比較すると、さらに有用である。一方、LA では測定系に存在するリン脂質をブロックするために、全内因系凝固因子活性が見かけ上低下することになる。そのため、希釈倍率を高くすることで FVIII 以外の凝固因子活性が上昇する場合は、本症の可能性が高くなり(図 7A)、全ての内因系凝固因子活性が上昇する場合は LA であることが示唆される(図 7B) (Grade C, Level IV)。

ここで記載された事項は、本領域に精通する医師らの推奨する方法であり、公式に標準化されたものではない。例えば APTT クロスミキシング試験においては、混和比率の設定に決められたものではなく、その結果解釈は「容易に補正される」「下に凸」などの抽象的な表現であり、具体的な数値設定がされていない。あくまでも、医師による臨床判断のための参考事項であることに留意されたい。

6. 止血治療

止血治療に関する推奨

1. 生命予後に直結する重篤な臓器出血ならびに貧血の進行を継続して認める皮下出血などの軟部組織への出血に対してはすみやかに止血治療を開始する (Grade C, Level IV)。
2. 止血治療として、遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤(recombinant activated factor VII : rFVIIa)

(**Grade B, Level III**), 活性型プロトロンビン複合体製剤(activated prothrombin complex concentrate: APCC)(**Grade B, Level III**), もしくは乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤(FX/FVIIa)(**Grade C, Level IV**)のいずれかを選択する. 用法・用量はインヒビター保有先天性血友病と同様で, 通常, rFVIIa では 90~120 µg/kg を 2~3 時間毎に投与し, APCC では 50~100 U/kg を 8~12 時間毎に投与する(**Grade B, Level III**). FX/FVIIa は初回に 60~120 µg/kg を投与する. 追加投与は 8 時間以上の間隔をあけて行い, 初回投与の用量と合わせて, 180 µg/kg を超えないこととし, 追加投与は 1 回とする(**Grade C, Level IV**). 一般に, 3 製剤のうちいずれの製剤がより有効かをあらかじめ予測することは困難で, 投与後の臨床症状の改善度によってその効果を判定する必要がある. なお, FX/FVIIa は 2014 年 11 月からわが国でのみ使用可能となったが, 実臨床におけるその使用成績に関する報告はまだ少ない.

3. インヒビター力価が低く, FVIII:C が検出される場合には DDAVP または第 VIII 因子製剤により, FVIII:C が上昇する可能性がある. この場合には必ず FVIII:C の注意深いモニタリングを実施すべきである(**Grade C, Level IV**).

6.1 作成方法

6.1.1 文献検索

文献は系統的に検索した. MEDLINE(Ovid)(1966 年~2017 年 1 月)を対象に, (acquired hemophilia) AND ((feiba) OR (apcc) OR (pcc) OR (prothrombin complex concentrate) OR (novoseven) OR (factor VIII concentrate) OR (factor VII) OR (rFVIIa) OR (DDAVP) OR (desmopressin) OR (tranexamic acid)) の式において得られた文献のうち止血治療のエビデンス(Level I~IV)となり得るものを対象とした. さらに, 既存のガイドラインにおいて引用されている文献ならびに専門家の指摘によって得られた文献についても検討対象に加えた⁶⁰⁻⁹⁶⁾.

6.2 出血症状の特徴と止血治療の開始基準

インヒビターが除去されない限り, 重症・致命的な出血症状をきたすリスクが存在しており, リスク除去のためには, 診断後直ちに免疫抑制療法を開始する必要がある. その上で, 治療すべき出血症状がある場合には何らかの止血治療が必要となる.

一般に, 本症の出血症状は先天性血友病患者に比べ重篤なものが多い^{14, 16, 32, 72)}. 先天性血友病の特徴である関節内出血は比較的少なく, 広範な皮下出血や筋肉内出血が多い^{7, 8, 16)}. 2003 年にわが国で初めて行われたアンケート調査²⁷⁾では, 後天性血友病 A 58 例のうち, 初発出血症状は皮下出血 28 例, 筋肉内出血 19 例, 創傷出血 9 例, 関節内出血 8 例であり, これら 4 出血で全体の 86% を占めていた. 他は, 鼻出血 2 例, 血尿 3 例, 消化管出血 2 例, 中枢神経系出血 1 例, 性器出血 1 例, 喀血 1 例であった. 続いて 2008 年に発表されたわが国の調査¹⁶⁾では, 後天性血友病 A 55 例中, 皮下出血 34%, 筋肉内出血 22%, 創傷出血 8%, 関節内出血 3% であった. 一方で腹腔内出血や後腹膜出血, 卵巣出血, 胸腔内出血, 頭蓋内出血といった重篤な出血が 11% にみられた. 生命予後に直結するこれらの重篤な出血症状に対しては直ちに止血治療を開始する必要があることは言うまでもない(**Grade C, Level IV**). 実際, 本症では出血死のリスクが高く, 田中ら¹⁶⁾は 12.5%, Collins ら¹⁵⁾は 9.1% と報告している. また, 悪性腫瘍など予後不良の基礎疾患を持つ症例ではより症状が重篤な場合が多く, 早期診断と確実な止血治療が患者の生命予後に大きく影響する. 一方, 皮下出血は最も頻度が高く, 打撲部や採血・注射部位に生じやすいが, 皮下出血のみでも輸血を要する程度の貧血を呈することがある. また, 初発時の症状として筋肉

内注射やカテーテル挿入、外科処置後の止血困難がみられることもある。このように、直接生命予後に脅威を与えないように見える出血症状でも貧血が進行する場合や頸部圧迫による窒息等の危険が認められる場合には速やかに止血治療を開始する必要がある (**Grade C, Level IV**)。

一方、とくに広範な皮下出血や筋肉内出血は、止血後も長期間紫斑や血腫が残存するので、貧血の進行がない場合には積極的な止血治療は不要である¹⁵⁾。止血効果は疼痛や腫脹などの臨床症状の軽減や貧血の改善(進行の抑制)を参考にして判定する。止血治療に用いる製剤は非常に高額なものが多く、漫然と長期に製剤の投与を継続することは慎まねばならない。もちろん、可能であれば、製剤投与以外に局所処置による止血を図るよう最大限に努力することが必要である。また、直ちに止血治療を開始する症例においては免疫抑制療法をできるだけ早期に並行して開始することが患者の予後改善に重要である(免疫抑制療法の項参照)。

6.3 各種製剤の止血効果

本症の止血治療としてこれまで、rFVIIaであるノボセブン®HI(ノボノルディスクファーマ)もしくはAPCCであるファイバ®(シャイアー)が広く使用されてきた。一方、2014年11月に乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子製剤(FX/FVIIa)であるバイクロット®(化学及血清療法研究所)がわが国でのみ使用可能となったが、その実臨床における使用成績に関する報告はまだ少ない。

本症における3剤の止血効果に関する明確な比較試験はこれまで行われていない。また、実臨床における止血効果についての報告は、ほとんどがrFVIIaとAPCCに関するものである。そのため、いずれの製剤がより有効かをあらかじめ予測することは困難であり、投与後の臨床症状の改善度によってその効果を判定する必要がある⁷³⁾。しかしながら、rFVIIaとAPCCの比較に関しては、最近、Baudoら²⁴⁾は、European Acquired Haemophilia (EACH2) registryの大規模な前方視的研究で、両製剤の止血効果がほぼ同等で極めて高い有効性(93% vs 93%)があることを示した。またBorgら⁷⁴⁾はフランスで施行された前方視的研究(SACHA registry)でも両製剤とも高い止血効果(81% vs 100%)を示したと報告している(ともに**Grade B, Level III**)。一方、最初に使用したバイパス止血製剤が無効であっても、他の製剤に切り替えることによって止血が得られる場合もある^{63, 75, 76)}が、変更のタイミングについては一定した見解は見あたらない。なお、少なくともrFVIIaとAPCCに関しては、これまでの報告から、通常の使用量の範囲では血栓塞栓症をはじめとした副作用の頻度は低いと考えられる。表3にわが国で使用可能なバイパス止血製剤とその主な特徴をまとめた。

6.3.1 rFVIIa

Hayらは“NovoSeven compassionate and emergency use program”に参加した施設から集積された38症例、60出血エピソードに対するrFVIIaの止血効果を後方視的に検討した⁶³⁾。この中には他の止血治療・製剤が奏功しなかった重症出血に対するサルベージ療法も含まれていた。初期投与量の中央値は90.4 µg/kg(範囲45~181 µg/kg)で2~6時間毎に中央値で28回(範囲1~541回)、3.9日間(範囲0~43日間)投与された。ファーストラインで使用された場合の有効率は100%であり、サルベージ療法として用いられた場合は有効が75%、やや有効が17%であった。治療に対する反応は、ほぼ8~24時間後に得られており、この時間以内に効果が得られない場合は他の治療法への切り替えが必要と考えられた(**Grade B, Level III**)。Sumnerらは上記Hayらの症例を含むHemophilia and Thrombosis Research Society (HTRS) Registryのデータを解析し、文献的な考察を行った⁷⁷⁾。139例の204出血エピソードに対してrFVIIaが使用されており、有効およびやや有効を合わせた総有効率は88%であった。このうち、ファーストラインで使用された場合の有効率

表3 わが国で使用可能なバイパス止血製剤とその主な特徴

製剤	血漿由来活性型プロトロンビン複合体製剤 (APCC)	遺伝子組換え活性型凝固第VII因子 (rFVIIa) 製剤	血漿由来第X因子加活性化第VII因子 (FX/FVIIa) 製剤
製剤名	ファイバ®	ノボセブン®HI 静注用シリンジ	バイクロット® 配合静注用
製造/販売会社名	シャイアー株式会社	ノボノルディスクファーマ株式会社	化学及血清療法研究所
規格(溶解液量)	500 単位 (10 mL) 1,000 単位 (20 mL)	1 mg (1.1 mL) 2 mg (2.1 mL) 5 mg (5.2 mL) 8 mg (8.1 mL)	FVIIa 1.56 mg/FX 15.6 mg (2.5 mL)
推奨される初期治療の用法・用量	50~100 単位/kg 8~12 時間毎 1~3 回	90~120 µg/kg 2~3 時間毎 1~3 回	FVIIa と し て 60~120 µg/kg 1 回
コメント	1 日最大投与量は 200 単位/kg を超えない。 トラネキサム酸との同時使用は避けるべきである。	小児では半減期が短いため、2 時間毎の投与間隔が推奨される。 出血後可及的早期の投与がより有効である。 急性出血時や手術、抜歯時にはトラネキサム酸との併用が有効であるが、腎尿路出血では併用しない。	追加投与は 1 回とし、8 時間以上の間隔を空けて行い、初回投与量とあわせて 180 µg/kg を超えないこと。 初回投与から 36 時間以内の本剤投与は追加投与として取り扱うこと。 追加投与の後、次に本剤を投与するまでの間隔は 48 時間以上空けること。

トラネキサム酸 1 回 15~25 mg/kg を 1 日 2~3 回の経口投与もしくは 1 回 10 mg/kg を 1 日 2~3 回の静注
APCC: activated prothrombin complex concentrate, rFVIIa: recombinant activated factor VII, FX: factor X

は 95% であり、サルベージ療法の場合の有効率は 80% であった。また、EACH2 registry の報告でも同様に、出血エピソードに対してファーストラインで使用された場合の有効率は 93.0% であった (**Grade B, Level III**)²⁴⁾。

わが国の 2003 年のアンケート調査²⁷⁾で第 VIII 因子製剤の次に使用頻度の高かったのが rFVIIa で 16 例 (29%) に使用されており、有効率は 93% であった。これが 2008 年の調査¹⁶⁾になると 55 例中 23 例と最も多く使用された止血治療となった。このうち、18 例で有効、4 例でやや有効であり、無効が 1 例であった (**Grade C, Level IV**)。さらにわが国における本症での急性出血に対する rFVIIa による治療について、10 年間の市販後調査データの解析が発表された⁷⁸⁾。患者 132 例における出血エピソード 371 件について、92% のエピソードで rFVIIa 投与により出血の改善がみられた (著効 41%, 有効 10%, やや有効 41%)。奏効率は、初回投与量が 90 µg/kg 以上であった患者において、90 µg/kg 未満であった患者と比較して有意に良好であった。また、出血開始後により早期に rFVIIa を投与した場合に奏効率が有意に良好であった。患者 6 例に重篤な有害事象 12 件が記録され、このうち 5 件は、いずれも明らかな合併症を有する高齢患者 3 例に生じた

重篤な血栓塞栓性イベントであった(**Grade B, Level III**).

6.3.2 APCC

2004年, Sallah ら⁷¹⁾は34例を対象とした後方視的研究において, APCC(ファイバ®)75 U/kgを8~12時間毎に投与した結果, 有効率は重症出血で76%, 中等度出血で100%であったと報告した. 重症出血では効果発現までに中央値で10回の投与および48時間を要し, 中等度の出血では中央値で6回の投与および36時間を要した. 副作用は軽微であり, 血栓塞栓症は見られなかった(**Grade B, Level III**). 一方, Holme ら⁷⁹⁾はAPCC 70 U/kgを8時間毎に投与する方法で8例の重症出血の止血管理を行うことができたと報告している(**Grade C, Level IV**). これらのことより, 本症に対するAPCCの投与量はインヒビター保有先天性血友病と同様に50~100 U/kgで, 8~12時間毎が妥当と思われる. また, EACH2 registryの報告でも同様に, 出血エピソードに対してファーストラインで使用された場合の有効率は93.0%であった(**Grade B, Level III**)²⁴⁾. Negrier ら⁸⁰⁾は本症10人にAPCCを77.0 IU/kg投与した結果, APCCの投与回数(平均値)は2.1回, その有効率は100%であったと報告し, Borg ら⁷⁴⁾は, 本症34人にAPCCを75.4 IU/kg投与し, APCCの投与回数(中央値)は7.5回, 投与日数(中央値)は4.0日, その有効率は86%であったと報告した(ともに**Grade B, Level III**).

2003年のわが国の調査²⁷⁾ではAPCCは10例(18%)に投与されており, 有効は70%で, やや有効と合わせた有効率は90%であった. 続く2008年の調査¹⁶⁾ではAPCCは5例で使用され, 4例が有効, 1例が無効であった(**Grade C, Level IV**).

6.3.3 FX/FVIIIa(バイクロット)

バイクロット配合静注用使用成績調査中間報告(第4回安全性定期報告)によると, 本症解析対象の5出血エピソードに使用され, 3エピソードに有効であったと報告されている⁹⁶⁾.

6.3.4 DDAVP(デスマプレシン)

インヒビター力価が低くFVIII:Cが検出される場合には, DDAVPによりFVIII:Cが上昇する可能性があり, 生命予後に影響を与えない軽微な出血症状には有効かもしれない⁸¹⁾. 22例の文献レビューを含むMudad らの報告⁸²⁾では, FVIII:Cが5%以上の12例でDDAVPによりFVIII:Cが16~140%の範囲で上昇した. とくに, インヒビター力価が2 BU/mL以下の5例については最も良く反応し, FVIII:Cのピークは80%に達し, 半減期は4~6時間であった. 一方, FVIII:Cが3%未満の10例では, 7例の反応が不良で治療後の活性は6%未満にとどまったが, 残りの3例では15~27%の上昇を認め, 臨床効果も良好であった(**Grade C, Level IV**). また, Gandini ら⁸³⁾およびFranchini ら⁸⁴⁾もインヒビター力価の低い症例で生命予後に影響を与えない軽微な出血(血腫, 粘膜出血, 関節内出血)に対してDDAVP単独投与(0.3 µg/kg/日, 皮下注を3~5日)を行い有効であったと報告している(**Grade C, Level IV**). EACH2 registryの報告でも, 出血エピソードに対してファーストラインで使用された場合の有効率は64.3%であった(**Grade B, Level III**)²⁴⁾. しかし, インヒビター力価がどの程度低ければDDAVPが有効であるという明確なエビデンスはなく, DDAVP使用時はFVIII:Cレベルの注意深いモニタリングが必須であろう. また, 本症の患者は高齢者が多いため, 高血圧や動脈硬化を有する場合は血圧上昇に十分注意して投与する必要がある.

6.3.5 第VIII因子製剤

多くの症例では第VIII因子製剤は出血に対して不応性である. 本症のインヒビターの特性上, 輸注後のFVIII:Cの動態は予測困難であり, インヒビター保有先天性血友病患者で使用される算定式をもとに中和量を推定することは一般に困難である.

2003年のわが国の調査²⁷⁾では, 止血治療製剤のうち第VIII因子製剤の使用例が最も多く, 56

例中 23 例(41%)であった。しかし、その止血効果は有効 2 例、やや有効 4 例で、無効が 14 例と最も多かった(**Grade C, Level IV**)。その後の 2008 年の調査¹⁶⁾では、第 VIII 因子製剤は 55 例中 6 例のみに使用され、うち 2 例が有効、1 例がやや有効であったが、無効も 3 例にみられた。新鮮凍結血漿を使用された 8 例でも、5 例が無効であった(**Grade C, Level IV**)。2003 年の調査時と比較して、第 VIII 因子製剤を使用する施設が減っており、代わってバイパス止血製剤、とくに rFVIIa を使用する施設が増えていた。EACH2 registry では、第 VIII 因子製剤あるいは DDAVP による補充療法はバイパス止血製剤より止血効果が不良であった(68.3% vs 93.3%, **Grade B, Level III**)²⁴⁾。本症における第 VIII 因子製剤投与については推奨できないとするエビデンスはないが、有効性は概して低く、使用に際しては十分な検討が必要であろう。また、抗原刺激による anamnestic response によりインヒビター力価がさらに上昇することもあり、この点にも注意が必要である。一方、Zhang ら⁸⁵⁾の報告では、rFVIIa 少量と第 VIII 因子製剤の併用が、rFVIIa 少量単独あるいは APCC 少量と第 VIII 因子製剤の併用よりも有効であったと報告している(有効率 95% vs 58.3%, 41.7%)(**Grade B, Level III**)。これについては今後さらなる症例の蓄積が必要であろう。

6.3.6 手術時の止血方法

本症患者の手術・観血的処置における安全な止血方法については極めてエビデンスが少ない。APCC(ファイバ®)による小手術の管理経験⁸⁶⁾や、詳細不明の手術に対する rFVIIa(ノボセブン®)による管理⁶³⁾が報告されているのみである(**Grade C, Level IV**)。最近、竹谷らが先天性および後天性血友病患者の手術例に rFVIIa を使用した 10 年間のデータを発表し、rFVIIa の手術時の止血効果について報告している⁸⁷⁾。また、Ma ら⁸⁸⁾は HTRS registry で、本症 37 人 58 例における手術時の rFVIIa の止血効果について報告している。しかし、現在のところ報告例は限られており、安全な止血が担保される保証はないので、手術による効果とリスクを十分に勘案してその適応を決定すべきであり、同時に専門家へのコンサルトが必要であろう。

6.4 治療法の実際と安全性

6.4.1 バイパス止血療法による治療の実際

本症は、専門とする施設以外で診断・治療される例が増えているが、バイパス止血製剤の使用にあたっては基本的な留意点がいくつか存在する。以下の項では 2013 年に改訂版、2014 年および 2015 年に補遺版が刊行された「インヒビター保有血友病患者に対する止血治療ガイドライン」⁷³⁾、「インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン」⁸⁹⁾をもとに、治療法の実際とその安全性についてのオピニオンを製剤毎にまとめた。

6.4.1.1 rFVIIa

ノボセブン®HI 90~120 µg/kg を 2~3 時間毎に十分な止血が得られるまで投与する。また、出血後可及的早期の投与がより有効であることがインヒビター保有先天性血友病で数多く報告されている^{68, 90)}。軽度~中等度の出血であれば 1~3 回の投与を行い、必要であればさらに 1 回の追加投与を行う。重篤な出血では 2 時間毎の投与を 1~2 日間行う。添付文書上、トラネキサム酸と rFVIIa は併用注意と記載されているが、インヒビター保有先天性血友病の急性出血や手術、抜歯時にはトラネキサム酸の併用(1 回 15~25 mg/kg を 1 日 2~3 回の経口投与または 1 回 10 mg/kg を 1 日 2~3 回の静注)が有効とされている^{3, 91, 92)}。ただし、腎尿路出血では尿路閉塞のおそれがあり、併用しないことが推奨されている⁷³⁾(**Grade C, Level IV**)。なお、インヒビター保有先天性血友病において高用量単回投与(270 µg/kg を 1 回)が通常量の投与(90 µg/kg を 3 時間毎 3 回)と同等に有効かつ安全であると報告されているが、後天性血友病 A に対する知見は不足している。

6.4.1.2 APCC

通常、ファイバ® 50～100 U/kg を 8～12 時間毎に緩徐に静注もしくは点滴静注するが、1 日最大投与量は 200 U/kg を超えて使用しない⁹³⁾ (**Grade B, Level III**)。インヒビター保有先天性血友病に対する治療経験では、軽度～中等度の出血に対し 1～2 回/日の投与を 1～3 日間行えば、十分な止血が得られることが多い。一方、重篤な出血や大手術時には 2～3 回/日の投与を 1～2 週間行う。添付文書上、APCC とトラネキサム酸とは併用注意であり、少なくとも同時使用は行わない(表 3)。なお、インヒビター保有先天性血友病に対して APCC の定期投与で出血予防の有効性^{94, 95)}は報告されているが、本症での有効性ならびに安全性については一定の見解が得られていない。

6.4.1.3 FX/FVIIa

バイクロット®(FX/FVIIa)は、現在のところ本症に対する実臨床での使用成績に関する報告はまだ少ない⁹⁶⁾。用法・用量は FVIIa として 1 回 60～120 µg/kg を投与する。追加投与は、8 時間以上の間隔をあけて行い、初回投与の用量と合わせて、180 µg/kg を超えないこととし、追加投与は 1 回とする (**Grade C, Level IV**)。

6.4.1.4 DDAVP

デスモプレシン注®(協和発酵キリン)0.2～0.4 µg/kg を 20 mL の生理食塩水に混和し、10～20 分かけ緩徐に静注するが、繰り返し本剤を投与すると FVIII:C 上昇効果が減弱することが知られている。なお、本症では知見が極端に不足しており、得られる効果についても個人差が大きいので、あらかじめ投与試験を行って FVIII:C の上昇の程度を確認しておくことが望ましい (**Grade C, Level IV**)。また、本剤の投与にあたっては、その副作用を十分理解し、とくに 2 歳以下の小児の場合は水中毒に、高血圧や動脈硬化を有する高齢者の場合は血圧上昇に注意して投与する⁸⁹⁾。

6.4.2 止血モニタリング検査

現在、バイパス止血療法のモニタリング検査として最適なものはないが、インヒビター保有先天性血友病においてはトロンボエラストグラフィー(thromboelastography: TEG, ROTEM)や PT, APTT, 第 VII 因子活性(rFVIIa の場合)、トロンビン生成試験や凝固波形解析などが有用との報告がある⁷³⁾。また後天性血友病についても、TEG・ROTEM、トロンビン・プラスミン生成試験などが有用である可能性が報告されている^{97, 98)}。

6.4.3 安全性

まれではあるが、バイパス止血剤使用による副作用として種々の血栓症が報告されている。APCC では播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation: DIC)や心筋梗塞、肺血栓塞栓症などが、rFVIIa では心筋梗塞や脳血管障害、深部静脈血栓、肺血栓塞栓症、DIC などの報告があるが、両者とも 80% 近くは高齢、潜在性の虚血性心疾患、肥満、高脂血症などのリスクファクターをもつ患者や、製剤の大量・長期使用時に起こっている^{93, 99–102)}。そのため、とくにこれらのハイリスク患者の場合は血栓マーカー検査を適宜行う必要がある。また、添付文書上 APCC は DIC での投与は禁忌であり、rFVIIa では慎重投与とされており、バイパス止血療法を施行する症例においては、DIC もしくは DIC 準備状態に対する慎重な配慮が必要である。

rFVIIa と APCC の併用についてはインヒビター保有先天性血友病 A において有効との報告がある⁷³⁾が、本症については一定の見解はない。両者を併用する場合は、血栓傾向を避けるために、rFVIIa の投与後 APCC の輸注までは少なくとも 3～6 時間を、APCC の投与後 rFVIIa の輸注までは少なくとも 6～12 時間の間隔をそれぞれ空ける必要がある⁹¹⁾。

7. 免疫抑制療法

免疫抑制療法に関する推奨 (図 8)

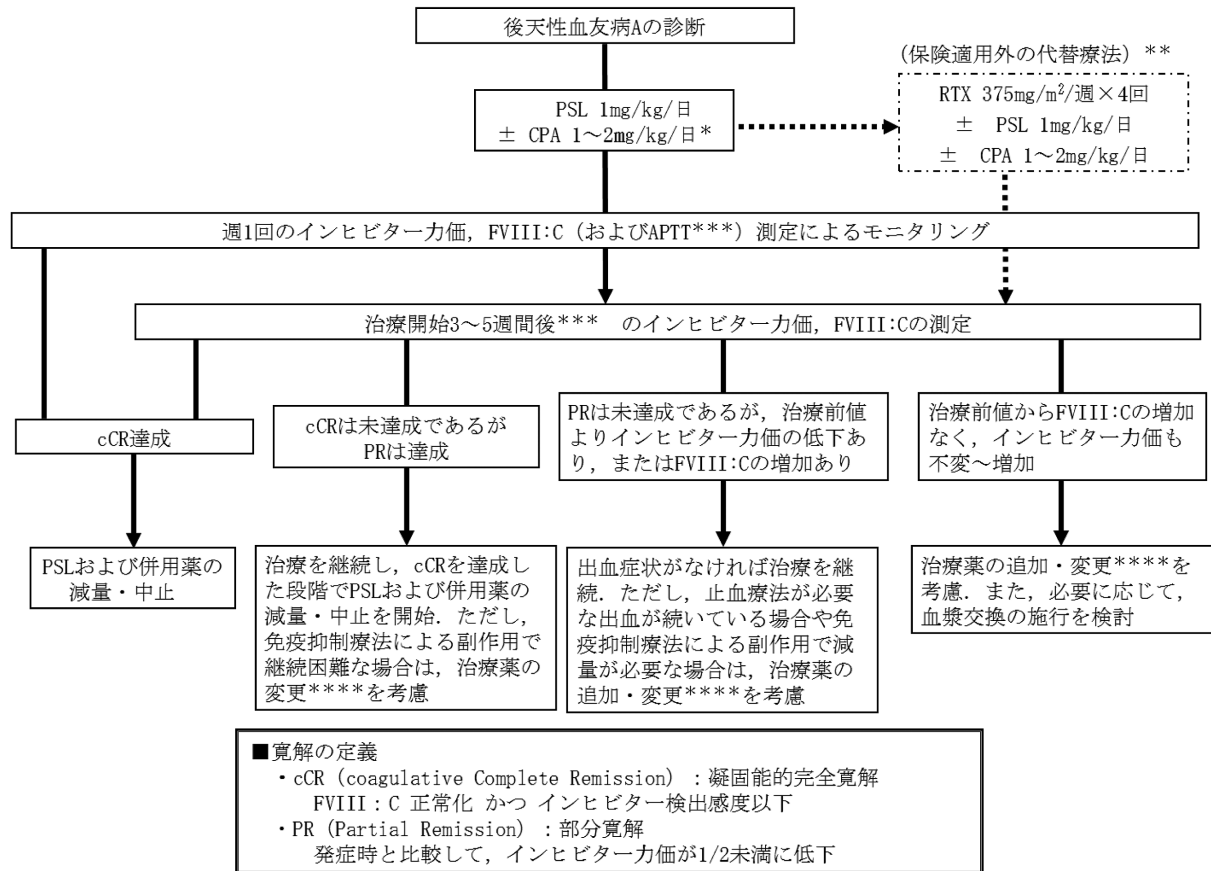


図 8 免疫抑制療法のアルゴリズム

*CPA の併用については, より強い免疫抑制が必要で, かつ忍容可能であると判断される場合に考慮する。また, CPA の連日投与による副作用のリスクが高い(高齢者など)と判断される場合は, CPA パルス療法での代替も考慮する。なお, 妊娠中あるいは妊娠する可能性のある女性に対しては, できるだけ CPA の使用を避ける。

** より強い免疫抑制が必要である場合や PSL や CPA の投与が禁忌である場合には, RTX を用いた代替療法を考慮する(ただし, 第一選択としての RTX 使用はエビデンスが十分ではなく, かつ保険適用外のため臨床試験としての投与が望ましい)。
***APTT は様々な要因で測定値が変動するため, 必ずしも後天性血友病 A の病勢を反映しないことに留意する。また, インヒビター力価も治療開始後すぐには治療効果を反映しないことがあるため, 治療開始後 3 週間未満での治療薬変更や追加は避けることが望ましい。ただし, cCR 達成例においてはどの時点においても減量開始は可能である。

**** 追加・変更する薬剤は, CPA (PSL 単剤で開始した場合), RTX, CyA などから選択する。また, 基礎疾患を有する場合は, 可能であればその治療薬の併用を考慮する。

なお, CPA, RTX, CyA は, 本症に対する保険適用は認められていない。

PSL : prednisolone, CPA : cyclophosphamide, RTX : rituximab, FVIII:C : factor VIII coagulation activity

1. 本症では, 必ずしも全例において出血症状が出現するわけではなく, 一部にはインヒビターが自然消失する例も存在する。しかし, 多くの場合はインヒビターが消失するまで常に出血リスクを伴い, 死因の約半数を出血が占めるとされているため, 免疫抑制療法は本症の診断後直ちに開始する (Grade B, Level IIb)。
2. 本症に対する免疫抑制療法の第一選択は, prednisolone (PSL) 単独投与もしくは PSL と cyclo-

- phosphamide(CPA)の併用療法とする(**Grade B, Level IIb**). ただし, PSL には“凝固因子の障害による出血性素因”に対する保険適用が認められているが, CPA については全身性エリテマトーデスなどの膠原病には保険適用があるものの, 現時点では, “後天性血友病 A”や“凝固因子の障害による出血性素因”に対する保険適用は認められていない.
3. PSL の初期投与量は 1 mg/kg/日を基本とする(**Grade C, Level IV**). また, 治療開始時あるいは治療中に PSL の代替として methylprednisolone(m-PSL)によるステロイドパルス療法を選択することも可能であるが, PSL よりも有効であることを示すエビデンスはない.
 4. CPA は 1~2 mg/kg/日の経口投与を基本とする(**Grade C, Level IV**). 治療開始時に CPA を併用するかについては, 個々の症例でベネフィットとリスクを検討する必要がある. ただし, インヒビター力価が高く, より早急なインヒビター抑制が必要な症例においては併用を考慮する. また, 高齢者などで感染症などの副作用のリスクが高いと判断される場合には CPA パルス療法も考慮する.
 5. 妊娠中あるいは妊娠する可能性のある女性に対しては, できるだけ CPA や他のアルキル化剤の使用を避ける(**Grade B, Level III**).
 6. 免疫抑制療法の効果判定は, 第 VIII 因子活性(FVIII:C), インヒビター力価および APTT の測定で行う. 測定頻度は, 治療開始当初は週 1 回, データ改善後は 1~2 週に 1 回程度とし, 治療効果はこれら検査結果の改善の程度および出血症状によって判断する. 中でもインヒビター力価を最も重視し, インヒビター力価の低下~消失が認められた場合は適時用量の減量および中止を, 一方で, 治療開始 3~5 週間後でも効果が認められない場合は, 薬剤の変更や追加を考慮する(**Grade C, Level IV**).
 7. PSL と CPA 以外の免疫抑制剤は, 抗 CD20 抗体: rituximab(RTX), cyclosporin A(CyA)などの中から選択する(**Grade C, Level IV**). とくに RTX については使用報告例が増えてきており, PSL 単独投与もしくは PSL+CPA 併用療法への治療抵抗例, および PSL と CPA の投与禁忌例においては, RTX 単独投与もしくは PSL や CPA との併用療法が第二選択として推奨される(**Grade B, Level III**). ただし, 現時点ではこれらの薬剤に, “後天性血友病 A”や“凝固因子の障害による出血性素因”に対する保険適用は認められていない.
 8. 高用量 γ グロブリン製剤の単独投与, あるいは併用療法は推奨されない(**Grade B, Level IIb**).
 9. 基礎疾患または薬剤関連発症例もあり, もし原疾患の治療や被偽薬の中止が可能な場合は, 免疫抑制療法に並行して考慮すべきである(**Grade C, Level IV**).
 10. 本症の死因は約半数が免疫抑制療法による感染症である. したがって, 免疫抑制剤投与中は, 感染症の早期発見に努めるとともに, 免疫機能低下が顕著な場合には感染症の予防対策を講じる必要がある(**Grade C, Level IV**).
 11. 免疫抑制療法によってインヒビターが消失し, 治療が終了した後も, 一部でインヒビターの再燃をきたす例がある. そのため, 治療終了後から半年間は月 1 回, 半年から 1 年までは 2 カ月に 1 回, 1 年以降は 6 カ月に 1 回の間隔で APTT と FVIII:C をモニターする. 観察期間は治療終了後 2 年間, 可能であればそれ以上が望ましい(**Grade C, Level IV**).
 12. インヒビターが消失した場合, FVIII:C は正常化するが, 症例によっては正常値以上に増加する場合がある. また, 患者背景として高齢者が多いこともあり, 血栓症に対する注意が必要である. 本症発症前に血栓性疾患の加療中であった場合や, 血栓症リスクが高いと判断された場合には, 抗血栓療法の再開や開始を考慮すべきである(**Grade C, Level IV**).
 13. 再燃例に対する治療については, 非常に限られた報告しかないため, 本ガイドラインで推奨するには至らないが, 初発時と同じ治療の再開もしくは RTX や CyA を使用した治療を検討

する(Grade C, Level IV).

7.1 作成方法

PubMed(2010年7月～2016年10月)を対象に、(acquired hemophilia) OR (acquired factor VIII inhibitor) OR (acquire coagulation factor inhibitor) の式において得られた文献のうち、主に総説およびガイドラインとこれらに引用されている文献について検討した。

日本における文献の検索は、医中誌 Web(2010年1月～2016年10月)を対象に、後天性血友病 or 後天性凝固因子インヒビター or 後天性第 VIII 因子インヒビターの式で得られた文献について検討した。

7.2 免疫抑制療法の開始時期

本症における出血症状を改善させるためには、凝固因子製剤による止血療法と並行して、免疫抑制療法で凝固第 VIII 因子に対するインヒビター(自己抗体)の産生を抑制および根絶する必要がある。一部の症例では自然寛解も報告されており⁴⁰⁾、とくに妊娠関連および薬剤性については、分娩後あるいは原因薬剤中止後に注意深く経過を観察することにより、免疫抑制療法が不要な場合もある^{14, 103)}。また、インヒビターが存在していても、出血症状に乏しい症例も存在する。しかし、通常はインヒビターが根絶されない限り、重症・致命的な出血症状が生じるリスクを常に伴っているため、英国¹⁾やイタリア²⁾のガイドライン、consensus recommendation¹⁰⁴⁾のいずれにおいても、本症の診断後直ちに免疫抑制療法を開始することが推奨されている(Grade B, Level IIb)。

7.3 免疫抑制療法の効果判定(寛解の定義)

様々な疾患において治療効果判定の基準として、完全寛解(complete remission: CR)や部分寛解(partial remission: PR)が定義されていることが多い。本症に関しても、寛解の定義について記載しているガイドラインおよび臨床研究は複数あるが、報告によりその定義は様々である。そのため、各報告での効果判定には相違があることに留意する必要がある。イタリアのガイドライン²⁾では、FVIII:C の正常化 かつ インヒビター検出感度以下(<0.6 BU/mL) かつ 免疫抑制剤の終了を CR の定義としている。また、英国のガイドラインでは、CR の定義は示されていないが、2年間のサーベイランス研究報告¹⁵⁾で、FVIII:C の正常化 かつ インヒビター検出感度以下 かつ 免疫抑制療剤の終了または本症発症前に投与していた用量までの減量達成を CR の定義としている。なお、PR の定義を示しているガイドラインはなく、一部の臨床研究のみで記載されている。

本ガイドラインでは、わが国での今後の免疫抑制療法に関する報告において、治療効果判定が統一化され、より明確な病態把握が可能となることを目的とし、寛解の定義を、以下の通り、明記することとした(なお、本文内に引用した各文献での定義とは必ずしも一致しない)。

- ・ CR: FVIII:C 正常化* かつ インヒビター検出感度以下 かつ 免疫抑制療法の終了または発症前に投与していた用量までの減量を達成(とくに自己免疫疾患合併例など)
- ・ PR: 発症時と比較して、インヒビター力価が 1/2 未満に低下
また、上記 CR・PR に付随し、凝固能的完全寛解についても定義した
- ・ cCR (coagulative CR, 凝固能的完全寛解): FVIII:C 正常化 かつ インヒビター検出感度以下を達成

* FVIII:C 正常化は、原則として発症前値あるいは各施設の FVIII:C 基準値に達した場合とする。

7.4 使用薬剤と投与量

7.4.1 総論

インヒビターの根絶を目的とした免疫抑制療法として、PSL, CyA, Azathioprine(AZP)などの免疫抑制剤や CPA, vincristine(VCR)などの細胞傷害性薬剤, 抗 CD20 モノクローナル抗体である RTX, あるいは γ グロブリン製剤の大量療法, およびこれらの併用療法などが報告されている¹⁰⁵⁻¹¹⁰⁾. その他, 免疫寛容導入療法¹¹¹⁾や血漿交換¹¹²⁾, プロテイン A 免疫吸着カラムによる抗体除去療法(免疫吸着療法)¹¹³⁾も報告されている.

Consensus recommendation¹⁰⁴⁾および英国¹⁾, イタリア²⁾のガイドラインにおける免疫抑制療法の推奨を表 4 に示す.

一次療法として, PSL(1 mg/kg/日)単独投与もしくは CPA(1~2 mg/kg/日)との併用療法が推奨され, RTX を用いた治療は, 一次療法が禁忌な場合の代替療法もしくは一次療法に抵抗性の場合の二次療法として推奨されている. また, 英国のガイドラインでは, RTX 単剤では有効性が低い可能性を示唆し, 他の免疫抑制剤との併用療法を推奨しているが, イタリアのガイドラインでは RTX 単剤での治療も選択肢として挙げ, RTX の用量を 375 mg/m², 週 1 回, 計 4 回投与としている.

二次療法の推奨は, RTX と他の薬剤の併用療法であり, その代替となる選択肢として, CyA を含む複数の免疫抑制剤の併用および免疫寛容導入療法が挙げられている.

また, 各ガイドラインおよび recommendation では, 妊孕性のある女性に対しての CPA を含むアルキル化剤の投与を, 可能な限り避けるべきであるとしている.

Franchini ら¹¹⁴⁾は, PSL(1 mg/kg/日を 4~6 週間)単独投与もしくは CPA(1.5~2 mg/kg/日, 最長 5 週間)との併用療法を一次療法とし, 二次療法として, RTX(375 mg/m², 週 1 回, 4 週間), CyA, AZP, Mycophenolate, VCR および免疫寛容導入療法を提唱している. PSL と CPA の併用療法については, PSL 単独投与よりもより高率にインヒビターの根絶を達成できる可能性があるが, CPA の治療関連有害事象により, 最終的な生命予後の改善を認めないリスクもあり, 副作用軽減のため, 投与量や投与期間の調整を考慮することも提案している. また, RTX については, 現時点では一次療法とする十分なエビデンスはなく, PSL, CPA による治療が禁忌でない限り, 二次療法として使用されるべきであるとしている. そして, 血漿交換および免疫吸着療法を, 急速なインヒビター力価の低下とともに止血効果も得られることから, 止血治療の二次療法の選択肢として挙げている.

本症はまれな疾患であることや自然寛解があり得ることなどの理由で, 前方視的無作為化比較試験(randomized controlled trial: RCT)は, 世界的にも 1 つの研究しか報告されておらず, いずれかの治療法が他の治療法よりも優れていることを示すエビデンスはない. 欧米でもわが国でも一次療法の第一選択は PSL 単独投与もしくは CPA との併用療法とされているが, 長期治療成績の結果は一次療法の治療選択に影響されない. 現時点においては, 臨床状況に基づき, それぞれの治療法における副作用などを勘案した上で, 個々の症例毎に臨床医に治療選択が委ねられているのが実状である¹¹⁵⁾. また, 免疫抑制剤の用量においても, 感染症のリスクが高いと判断される場合は, 減量した上での治療開始および早期の減量が考慮されることもあるが, その際には十分な治療効果が得られない可能性を伴う. 必要十分な免疫抑制と感染症のリスク回避はしばしば相反するため, 用量の設定および減量開始の時期は, 個々の症例で慎重に検討されるべきである.

7.4.2 prednisolone(PSL), cyclophosphamide(CPA) (CPA は保険適用外)

唯一報告されている RCT¹¹⁶⁾では, 登録された本症 31 例に対し, 一次療法として PSL 1 mg/kg/日を 3 週間投与し, CR を達成しなかった 21 例を PSL 単独投与継続, PSL+CPA 併用療法, CPA

表4 海外の recommendation およびガイドラインにおける後天性血友病 A に対する免疫抑制療法の推奨

	Consensus recommendation ¹⁰⁴⁾	英国 ¹⁾	イタリア ²⁾
発行年	2010	2013	2015
発行		UKCDO*	AICE**
一次療法	推奨：PSL 単独(1 mg/kg/日) あるいは PSL (1 mg/kg/日)+ CPA (1~2 mg/kg/日)	推奨：PSL 単独(1 mg/kg/日) あるいは PSL (1 mg/kg/日)+ CPA (1~2 mg/kg/日) 代替：RTX を用いた治療	推奨：PSL 単独(1 mg/kg/日) あるいは PSL (1 mg/kg/日)+ CPA (1~2 mg/kg/日) 代替：RTX を用いた治療
治療開始から効果 判定(二次療法へ の変更判断)まで の期間	2~3 週間	3~5 週間	8~12 週間
二次療法	一次療法が PSL 単独の場合 は、CPA もしくは RTX を追 加。それでも効果が認められ なければ、RTX 未使用例で は RTX 追加。使用例では細 胞傷害性薬剤あるいは CyA を含んだ治療を考慮	推奨：RTX と他の免疫抑制 剤併用 代替：CyA 等のカルシニュー リン阻害薬、複数の免 疫抑制剤併用、免疫寛 容導入療法	推奨：RTX 単独または RTX と他の免疫抑制剤併用 代替：CyA を含む複数の免 疫抑制剤併用、免疫寛 容導入療法

*United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation

**Associazione Italiana Centri Emofilia

単独投与に無作為化割り付けしている。結果として、治療効果を認めた群(インヒビター力価低下および FVIII:C の上昇を認めた群)と治療抵抗群で、発症時のインヒビター力価および FVIII:C には有意差が認められたが、治療法による差異はみられなかった。また、英国でのサーベイランス研究でも¹⁵⁾、PSL 単独投与群と PSL+CPA 併用療法群の CR 率は 76%と 78%で、統計学的有意差は認められず、上記比較試験と同様の結果であった。

一方、PSL 単独投与と PSL+CPA 併用療法のメタ解析では、CR 率は 70%(単独群) vs 89%(併用群)で、PSL 単独投与よりも PSL+CPA 併用療法の方が高かったが、CR 率の高さは死亡率の低さとは一致していない。これは、とくに高齢者で免疫抑制療法の副作用による死亡例が増加するためと考えられている¹¹⁷⁾。この結果は、2012 年に報告されたヨーロッパにおける大規模患者登録データ解析である European Acquired Haemophilia Registry(EACH2)でも同様で、CR 率は PSL 単独投与(58%)よりも PSL+CPA 併用療法(80%)の方が高いが、副作用は PSL 単独投与(25%)よりも PSL+CPA 併用療法(41%)の方が高率で、両治療群の全生存率(Overall Survival : OS)に有意差は認められなかった¹¹⁸⁾。

また、ドイツとオーストリアで行われた前方視的観察研究(GTH-AH 01/2010 study)¹¹⁹⁾では、PSL 単独投与と PSL+CPA 併用療法についての比較は行われていないものの、治療前値が FVIII:C $\geq$ 1%でインヒビター力価 <20 BU/mL の場合は、PSL 単独投与開始後 3 週間以内の FVIII:C $>50\%$ の達成率が 50%以上であったことより、この条件に適合する症例においては、併用療法より PSL 単独投与を第一選択とすべきことが示唆されている。

わが国においても、PSL 単独投与あるいは PSL と他の免疫抑制剤の併用療法がこれまで広く用いられ、一次療法として PSL (1 mg/kg/日)単独投与もしくは CPA (50~100 mg/日)との併用療法

を施行している報告が多いが、一部 PSL による副作用(糖尿病の増悪など)への懸念や治療開始時のインヒビター力価が低値であることから、PSL を 0.5 mg/kg/日に減量のうえ単独投与もしくは CPA との併用療法での治療開始を選択している症例も認める。また、より早期のインヒビター根絶が必要と判断された症例には、ステロイドパルス療法として m-PSL 500 mg/日または 1,000 mg/日の 3 日間投与が治療開始時に施行され、その後一次療法が後続されている場合もある。CPA については、経口投与以外に一部 CPA パルス療法として用いられる例もあるが、本症での CPA パルス療法の経験およびエビデンスは乏しい。ANCA 関連血管炎に対する無作為化対照試験において、15 mg/kg を 2~3 週間毎に施行する CPA パルス療法群と CPA 2 mg/kg/日を連日経口内服群とで、有効性は同等であるが、パルス群の方が白血球減少の副作用は少なかったという結果が報告されており¹²⁰⁾、本症においても副作用に懸念がある症例においては考慮される。

7.4.3 rituximab (RTX) (保険適用外)

RTX による治療は、他の治療と比較して早期の CR や出血コントロールの達成、あるいは感染症合併のリスク減少をもたらすと期待されており¹²¹⁾、RTX を第一選択、または第二選択として用いることを支持するデータがある。Boles ら¹²²⁾は、12 例に RTX 単独投与(375 mg/m² を day1, 8, 15, 22 の 4 回投与)を施行し、7 例が CR、1 例が PR を達成し、治療効果を認めた群では、治療抵抗群と比較して本症診断時のインヒビター力価の中央値が有意に低く(22 BU/mL vs 834 BU/mL)、治療開始時のインヒビター力価が 100 BU/mL 未満の症例では RTX 単独投与が有効な選択肢である可能性を示した。

EACH2 では¹¹⁸⁾、一次治療として RTX を他の免疫抑制剤と併用した場合の CR 率は 61%であり、PSL 単独投与や PSL+CPA 併用療法と比較して CR 率は高くなく、FVIII:C の正常化も他の治療法よりも長期間(中央値 65 日 vs PSL 単独投与 34 日、PSL+CPA 併用療法 32 日)を要した。また、副作用も 37%に認め、他の治療法と比較して少なくなかった(PSL 単独投与で 25%、PSL+CPA 併用療法で 37%)。ただし、症例数が少なく明確ではないが、再燃率は 2%(51 例中 1 例)と他の治療法(PSL 単独投与で 18%、PSL+CPA 併用療法で 12%)と比較して低かった。

また、Franchini ら¹²³⁾は、RTX で治療された本症 108 例の報告についてレビューし、80%(86 例)で PR 以上の治療効果を認めているものの、良い結果のみが報告されている正のバイアスがかかっている可能性を示唆し、現時点では第一選択ではなく、第二選択もしくは第一選択が禁忌の際の代替療法として RTX を使用すべきであるとしている。

RTX を用いた治療報告は年々増加しており、わが国においても、保険適用外ながら多数の使用経験が報告されている。2010 年 10 月~2016 年 7 月の期間で、わが国における本症に対する RTX 使用は 13 例の報告があり、主に二次療法やインヒビター高力価例に対する一次療法の併用薬として用いられ、一次療法が禁忌な際の代替療法としての使用は 2 例のみであった(1 例は前治療についての記載なし)。また、単剤での投与は 2 例のみで、その他の症例は多くが PSL もしくは PSL+CPA と併用で使用された。1 回用量および用法は、記載のあるものは全て 375 mg/m²で、ほとんどが週 1 回の投与であり、平均投与回数は 3.9 回(1~8 回)であった。また、効果については、MRSA 敗血症で死亡した 1 例以外は、インヒビターの低下~消失、FVIII:C の上昇~正常化が報告されている。

7.4.4 cyclosporin A (CyA) (保険適用外)

CyA は、これまで一次療法に抵抗性である場合の二次療法として用いられることが多く、CR を達成した症例も多く報告されているため^{107, 124)}、二次療法の選択肢の 1 つとして推奨しているガイドラインも多い。Pados-Gea ら¹²⁵⁾は、CyA (5 mg/kg/日で開始、血中濃度を 200~400 µg/dL に調整)または tacrolimus とステロイドの併用を一次療法として 11 例(8 例に CyA を投与)に施行し、

治療開始後期間3週間(中央値)の時点で91%(11例中10例)に治療効果を示したことを報告した。しかし、この研究においては対照群が存在しないため、一般的な一次療法よりも優れているかは不明である。

7.4.5 高用量 γ グロブリン製剤(保険適用外)

高用量 γ グロブリン製剤の本症に対する有効性が1984年Sultanらにより最初に報告され¹¹⁰⁾、その後も海外およびわが国において症例報告はなされているが、Schwartzらの前方視的研究¹²⁶⁾、Delgadoらのメタ解析¹¹⁷⁾、および英国の後方視的サーベイランス¹⁵⁾の結果から、その有効性は低く、有効例もインヒビター力価の低い症例に限られる傾向にあり、投与する利点は認められないとされている。また、EACH2の解析においても¹¹⁸⁾、 γ グロブリン製剤は34例(うち33例は一次療法と併用)に投与されたが、有効性に対する影響は認められなかった。

7.4.6 血漿交換・免疫吸着療法(免疫吸着療法は保険適用外)

物理的に抗体を除去する方法として、血漿交換や免疫吸着療法が用いられる場合がある。これによって急速にインヒビター力価が低下し、第VIII因子製剤の大量投与による止血治療が可能となる症例もある。Zeitlerら¹¹³⁾は、82例の本症に対し免疫吸着療法(免疫吸着に γ グロブリン製剤、PSLおよびCPA、FVIII製剤を併用したmodified Bonn-Malmö protocol)を施行し、早期の出血コントロールおよびインヒビター根絶の達成が可能であったことを報告している。しかし、わが国では本症に対する免疫吸着カラムの保険適用がないため、止血治療に難渋する症例で、インヒビター力価を急速に低下させる必要がある場合には血漿交換を考慮する。また、血漿交換は「インヒビター保有の血友病」に対しインヒビター力価が5 BU/mL以上の場合に保険算定可能である。

7.5 血栓予防

本症は、発症時にはFVIII:C低下による出血傾向が主な症状となるため、抗血栓療法中であつたとしても、診断後はいずれの抗血栓剤も中止する必要がある。しかし、cCRを達成した後は、FVIII:Cが正常化し、また症例によっては正常値以上に上昇する例も認めるため、血栓症合併に留意する必要がある。発症時に抗血栓療法を施行していた例においては、cCR達成後に抗血栓療法を再開する。また、ステロイド、長期臥床、加齢、悪性疾患合併、妊娠・産後、血栓症の既往等は静脈血栓症合併のリスクとなるため、「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2009年改訂版)」¹²⁷⁾に基づいた血栓予防対策を施行する必要がある。さらに、FVIII:Cと静脈血栓症発症リスクに関する検討では、FVIII:C $\geq$ 150%群ではFVIII:C<100%群と比較して静脈血栓症発症率が約6倍であり、またFVIII:Cの上昇とともに静脈血栓症発症率が増加したことも報告されているため¹²⁸⁾、cCR達成後にFVIII:Cが高値を持続する例においては、より静脈血栓症の合併に留意する必要がある。

7.6 転帰

欧米では、各種の免疫抑制療法により、本症の70~80%はCRを達成すると報告されている^{15, 116, 118)}。Collinsらによると、治療開始からCR達成までの期間中央値は57日(95%CI, 46~74日)であった¹⁵⁾。EACH2の結果では、CR達成までの期間中央値は、PSL単独投与で108日(55~208日)、PSL+CPA併用療法で74日(52~151日)、RTX単独投与もしくは他の免疫抑制剤の併用療法で65日(29~144日)であり¹¹⁸⁾、Collinsらの報告より長期間を要しているようであるが、CRの定義が報告により異なるため、データの解釈に留意する必要がある。なお、EACH2での一次療法の差異によるインヒビター陰性化とFVIII:C>70 IU/dL達成までの期間中央値は、PSL単独投与で34日(17~76日)と32日(15~51日)、PSL+CPA併用療法で32日(12~77日)と40日(18~81日)、

RTX 単独投与もしくは他の免疫抑制剤との併用療法で 65 日(29~144 日)と 64 日(28~206 日)であり, また, 診断時のインヒビター力価 <16 BU/mL, FVIII:C 高値が一次療法への反応良好の予測因子であった, としている¹¹⁸⁾.

また, GTH-AH 01/2010 study では, 本症 102 例の予後因子を分析し, 全体で PR は中央値 31 日で 83%が達成し, 治療前値 FVIII:C<1%群では FVIII:C≥1%群と比較して免疫抑制療法の効果が不良であり(それぞれ中央値 43 日 vs 24 日, 77% vs 89%), また CR 率および全生存率(OS)ともに FVIII:C<1%群の方が低かった. さらに, WHO-Performance Status>2 や悪性疾患の合併例も, OS が不良となる結果を示した¹¹⁹⁾.

2003 年のわが国の報告²⁷⁾によると, 本症 54 例中インヒビター消失が 34 例(63.0%), 改善(インヒビター低下)13 例(24.1%), 不変 7 例(13.0%)であった. 続く 2008 年の報告¹⁶⁾では, 本症 40 例中インヒビター消失は 21 例(52.5%), 調査終了時点でインヒビターが残存していたものは 9 例(22.5%)であった. また, インヒビター消失 21 例における発症からインヒビター消失までの期間は中央値 2.0 カ月(0.5~15 カ月)で, 81%が半年以内に消失していた.

本症は免疫抑制療法によって CR を達成後も一部は再燃をきたす. 欧米での報告では, 再燃率は約 20%といわれ, 免疫抑制療法を中止してから再燃するまでの期間中央値は 7.5 カ月(1 週~14 カ月)であり, 再燃例の大部分は免疫抑制療法により再び CR となる^{1, 15)}.

EACH2 の結果においては, PSL 単独投与で 18%, PSL+CPA 併用療法で 12%の再燃を認め, CR 達成からの再燃までの期間中央値はそれぞれ 134 日(36~317 日), 139 日(14~135 日)であった. RTX を用いた治療では, 1 例(3%)のみに CR 達成から 44 日後の再燃を認めた. これら再燃例は, 一次療法と同様の治療法, もしくは PSL 単独投与例は CPA または RTX を含む併用療法, PSL+CPA 併用療法例は RTX を使用した治療法による二次療法を施行され, 治療法選択にかかわらず約 80%で CR の達成を認めた¹¹⁸⁾.

2008 年のわが国の調査¹⁶⁾では 40 例中 3 例(7.5%)で再燃し, このうち 2 例はそれぞれ 5 カ月後, 8 カ月後に再燃し, 残る 1 例は 8 カ月後に再燃した後, 再び 7 カ月後にインヒビターが消失していた.

本症の死亡率は, 欧米では 7.9~42%と報告されており, 死因には出血, 免疫抑制療法の副作用, 基礎疾患などがある¹²⁹⁾. Collins らは, 本症 143 例中 13 例(9.1%)が, 中央値 19 日(1~146 日)で出血により死亡し, また, 敗血症を発症した 37 例(33%)のうち 12 例が死亡したと報告している¹⁵⁾. Borg ら²²⁾は, 82 例の追跡調査研究を施行し, 全死亡数 27 例(33%)のうち 20 人が発症後 3 カ月以内に死亡し, 10 例が敗血症, 3 例が出血であったと報告している.

EACH2 の報告¹¹⁸⁾では, PSL 単独投与での死亡率は 28%, PSL+CPA 併用療法で 33%, RTX を用いた治療は 20%であり, 本症関連の死亡は治療関連敗血症(9 例)が出血(6 例)よりも多かったことが示された. また, 敗血症での死亡例は, 好中球減少を合併していたのは 1 例のみ(PSL+CPA 併用)であった.

わが国においては, 2003 年の報告²⁷⁾では 58 例中死亡 8 例(13.8%)で, 死因は肺炎が 3 例, 出血が 2 例, その他が 3 例で, 2008 年の報告¹⁶⁾では 40 例中死亡 10 例(25.0%)で, 出血による死亡が 5 例, 感染症による死亡が 4 例(肺炎 3 例, 敗血症 1 例)であった. 発症から死亡までの中央値は 1.5 カ月であり 10 例中 8 例までが発症後 3 カ月以内の死亡であった.

いずれの報告でも, 本症の死因は出血とともに免疫抑制療法に伴う感染症が大きな比率を占めていることから, 感染症合併の有無が生命予後に大きな影響を与えることに留意する必要がある.

8. その他(リハビリテーション)

患者の多くは高齢であること、重篤な臓器出血や運動器(とくに筋肉内)出血を起こし得ることより、本症では出血時にしばしばベッド上安静が必要となる。そのため、出血がコントロールされた後に、離床のためのリハビリテーションが必要となる場合も多い。

しかし、いつからどのようなプログラムでリハビリテーションを開始すべきかに関しては、海外からは臨床研究はもとより症例報告さえもほとんどなく、国内からわずかな症例報告¹³⁰⁻¹³²⁾があるのみである。そのため、エビデンスははなはだ乏しいが、それらの報告を参考にして、リハビリ開始時期の目安は、止血を確認後数日以内、もしくは、ベッド上安静が必要となってから2週間以内で開始することを推奨する(**Grade C, Level IV**)。リハビリテーション期間中の出血抑制を目的としたバイパス止血剤の定期投与に関しては、有効とするエビデンスがないので推奨しない。

9. おわりに

本症の生命予後は前述のごとく、決して良好とは言えない。とくに発症早期の死亡が多く、死因の多くは重篤な出血と重症感染症である。本症が予後不良である要因として、①重篤な出血が多い、②高齢者が多い、③基礎疾患自体のリスクが高い、④免疫抑制剤による易感染性のリスクがあるなどが考えられる。さらに、診断の遅れや不適切な治療も要因となる可能性がある。本症ではこれらのことを十分に踏まえた上で、診断および治療にあたることが求められる。

また、rituximabは現在、免疫抑制療法の第二選択薬としての位置付けがなされつつあり、難治例における重要な薬剤の一つと考えられている。そのため、わが国においても本症の治療にrituximabを使用できるよう保険適用の拡大が強く望まれるところである。今後、さらに診断法の確立や治療薬の開発、治療法の伸展など新たな知見が得られることも十分に予想され、本ガイドラインも必要に応じて改訂を行う予定である。

著者の利益相反(COI)の開示：

天野景裕：講演料・原稿料(バイオジェン・ジャパン、バクسالタ)

野上恵嗣：臨床研究費(中外製薬)受託研究、共同研究、寄附金(バイオジェン・ジャパン、ノボルディスクファーマ、シャイアー、中外製薬)

藤井輝久：臨床研究費(バクسالタ、中外製薬)

高見昭良：受託研究、共同研究、寄附金(中外製薬、協和発酵キリン)

松本 功：講演料・原稿料(ブリストルマイヤーズ)受託研究、共同研究、寄附金(中外製薬)

武山雅博：受託研究、共同研究、寄附金(中外製薬、バイエル薬品、バイオジェン・ジャパン)

日笠 聡：臨床研究費(バクسالタ、CSL ベーリング)

その他の著者：本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

- 1) W Collins P, Chalmers E, Hart D, Jennings I, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, R M Hay C; United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization: Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol* **162**: 758–773, 2013.
- 2) Franchini M, Castaman G, Coppola A, Santoro C, Zanon E, Di Minno G, Morfini M, Santagostino E, Rocino A; AICE Working Group: Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood*

- Transfus **13**: 498–513, 2015.
- 3) Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R: The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* **133**: 591–605, 2006.
 - 4) Tengborn L, Astermark J, Ingerslev J, Mäkipernaa A, Tjønnfjord GE, Ölundarson PT. Working Group on Acquired Haemophilia of the Nordic Haemophilia Centres: Acquired haemophilia Nordic Guidelines for diagnosis and treatment.
 - 5) 田中一郎, 天野景裕, 松下正, 日笠聡, 嶋緑倫, 瀧正志, 渥美達也, 鍋木淳一, 富山佳昭, 高橋芳右: 後天性血友病 A 診療ガイドライン. 血栓止血誌 **22**: 295–322, 2011.
 - 6) Acute pain management: operative or medical procedures and trauma, Part 2. Agency for Health Care Policy and Research. *Clin Pharm* **11**: 391–414, 1992.
 - 7) Hay CR: Acquired haemophilia. *Baillieres Clin Haematol* **11**: 287–303, 1998.
 - 8) Kessler CM, Nemes L: Acquired inhibitors to factor VIII, in Rodriguez EC and Lee CA (eds): *Inhibitors in patients with haemophilia*. Blackwell Publishing, 2002, 98–112.
 - 9) Cohen AJ, Kessler CM: Acquired inhibitors. *Baillieres Clin Haematol* **9**: 331–354, 1996.
 - 10) Franchini M, Veneri D: Acquired coagulation inhibitor-associated bleeding disorders: an update. *Hematology* **10**: 443–449, 2005.
 - 11) Boggio LN, Green D: Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol* **5**: 389–404; quiz following 431, 2001.
 - 12) 田中一郎, 嶋緑倫: 後天性血友病の標的自己抗原エピトープ. 臨床免疫 **43**: 507–513, 2005.
 - 13) MARGOLIUS A, JACKSON DP, RATNOFF OD: Circulating anticoagulants: a study of 40 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* **40**: 145–202, 1961.
 - 14) Lottenberg R, Kentro TB, Kitchens CS: Acquired hemophilia. A natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. *Arch Intern Med* **147**: 1077–1081, 1987.
 - 15) Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, Keeling DM, Liesner R, Brown SA, Hay CR; UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation: Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* **109**: 1870–1877, 2007.
 - 16) 田中一郎, 天野景裕, 瀧正志, 岡敏明, 酒井道生, 白幡聡, 高田昇, 高松純樹, 竹谷英之, 花房秀次, 日笠聡, 福武勝幸, 藤井輝久, 松下正, 三間屋純一, 吉岡章, 嶋緑倫: わが国における後天性凝固因子インヒビターの実態に関する 3 年間の継続調査—予後因子に関する検討—. 血栓止血誌 **19**: 140–153, 2008.
 - 17) Moraca RJ, Ragni MV: Acquired anti-FVIII inhibitors in children. *Haemophilia* **8**: 28–32, 2002.
 - 18) Franchini M, Zaffanello M, Lippi G: Acquired hemophilia in pediatrics: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer* **55**: 606–611, 2010.
 - 19) Green D, Lechner K: A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost* **45**: 200–203, 1981.
 - 20) Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A: Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* **121**: 21–35, 2003.
 - 21) Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Lévesque H; EACH2 Registry Contributors: Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* **10**: 622–631, 2012.
 - 22) Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, Goudemand J, Lévesque H; SACHA Study Group: Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquisée) registry. *Haemophilia* **19**: 564–570, 2013.
 - 23) Huang SY, Tsay W, Lin SY, Hsu SC, Hung MH, Shen MC: A study of 65 patients with acquired hemophilia A in Taiwan. *J Formos Med Assoc* **114**: 321–327, 2015.
 - 24) Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Knoebl P; EACH2 registry contributors: Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood* **120**: 39–46, 2012.
 - 25) 田中一郎, 嶋緑倫: 後天性血友病における免疫応答. 高久史磨, 小澤敬也, 坂田洋一, 金倉譲, 小島勢二編集, *Annual Review 2010 血液*. 東京, 中外医学社, 2010, 191–195.
 - 26) Morrison AE, Ludlam CA, Kessler C: Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* **81**: 1513–1520, 1993.
 - 27) 嶋緑倫, 田中一郎, 川合陽子, 辻肇, 中村伸, 森田隆司: 本邦における血液凝固後天性インヒビターの実態. 血栓止血誌 **14**: 107–121, 2003.
 - 28) van den Brink EN, Turenhout EA, Wijn-Maas EC, van der Meer FJ, Voorberg J, Bosch LJ: Disappearance of factor VIII autoantibodies preceding autoimmune haemolytic anaemia. *Haemophilia* **6**: 698–701, 2000.
 - 29) Sievert R, Goldstein ML, Surks MI: Graves' disease and autoimmune factor VIII deficiency. *Thyroid* **6**: 245–247, 1996.

- 30) Meiklejohn DJ, Watson HG: Acquired haemophilia in association with organ-specific autoimmune disease. *Haemophilia* **7**: 523–525, 2001.
- 31) Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T, Mariani G: Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol* **80**: 55–63, 2005.
- 32) Bossi P, Cabane J, Ninet J, Dhote R, Hanslik T, Chosidow O, Jouan-Flahault C, Horellou MH, Leynadier F, Liozon E, Pouchot J, Robin JP, Sanderson F, Schaeffer A, Sicard D, Staikowsky F, Wechsler B, Zittoun R: Acquired hemophilia due to factor VIII inhibitors in 34 patients. *Am J Med* **105**: 400–408, 1998.
- 33) Hauser I, Lechner K: Solid tumors and factor VIII antibodies. *Thromb Haemost* **82**: 1005–1007, 1999.
- 34) Sallah S, Wan JY: Inhibitors against factor VIII in patients with cancer. Analysis of 41 patients. *Cancer* **91**: 1067–1074, 2001.
- 35) Neilson RF, Walker ID, Robertson M: Factor VIII inhibitor associated with hepatocellular carcinoma. *Clin Lab Haematol* **15**: 145–148, 1993.
- 36) Wenz B, Friedman G: Acquired factor VIII inhibitor in a patient with malignant lymphoma. *Am J Med Sci* **268**: 295–299, 1974.
- 37) Sallah S, Nguyen NP, Abdallah JM, Hanrahan LR: Acquired hemophilia in patients with hematologic malignancies. *Arch Pathol Lab Med* **124**: 730–734, 2000.
- 38) Kelsey PR, Leyland MJ: Acquired inhibitor to human factor VIII associated with paraproteinaemia and subsequent development of chronic lymphatic leukaemia. *Br Med J (Clin Res Ed)* **285**: 174–175, 1982.
- 39) Yee TT, Taher A, Pasi KJ, Lee CA: A survey of patients with acquired haemophilia in a haemophilia centre over a 28-year period. *Clin Lab Haematol* **22**: 275–278, 2000.
- 40) Baudo F, de Cataldo F; Italian Association of Haemophilia Centres (AICE): Register of acquired factor VIII inhibitors (RIIA): Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Haemophilia Register relevant to clinical practice. *BJOG* **110**: 311–314, 2003.
- 41) Michiels JJ: Acquired hemophilia A in women postpartum: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Clin Appl Thromb Hemost* **6**: 82–86, 2000.
- 42) Hauser I, Schneider B, Lechner K: Post-partum factor VIII inhibitors. A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thromb Haemost* **73**: 1–5, 1995.
- 43) Franchini M: Postpartum acquired factor VIII inhibitors. *Am J Hematol* **81**: 768–773, 2006.
- 44) Ries M, Wölfel D, Maier-Brandt B: Severe intracranial hemorrhage in a newborn infant with transplacental transfer of an acquired factor VII:C inhibitor. *J Pediatr* **127**: 649–650, 1995.
- 45) SISE HS, GAUTHIER J, DESFORGES J, BECKER R: Spontaneous circulating anticoagulant (antifactor VIII). *Am J Med* **32**: 964–975, 1962.
- 46) Sallah S, Wan JY: Inhibitors against factor VIII associated with the use of interferon-alpha and fludarabine. *Thromb Haemost* **86**: 1119–1121, 2001.
- 47) Mauser-Bunschoten EP, Damen M, Reesink HW, Roosendaal G, Chamuleau RA, van den Berg HM: Formation of antibodies to factor VIII in patients with hemophilia A who are treated with interferon for chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* **125**: 297–299, 1996.
- 48) Ferri GM, Vaccaro F, Caccavo D, Imperato G, Bonomo L: Development of factor VIII:C inhibitors following vaccination. *Acta Haematol* **96**: 110–111, 1996.
- 49) Hoyle C, Ludlam CA: Acquired factor VIII inhibitor associated with multiple sclerosis, successfully treated with porcine factor VIII. *Thromb Haemost* **57**: 233, 1987.
- 50) Seidler CW, Mills LE, Flowers ME, Sullivan KM: Spontaneous factor VIII inhibitor occurring in association with chronic graft-versus-host disease. *Am J Hematol* **45**: 240–243, 1994.
- 51) Dentale N, Fulgaro C, Guerra L, Fasulo G, Mazzetti M, Fabbri C: Acquisition of factor VIII inhibitor after acute hepatitis C virus infection. *Blood* **90**: 3233–3234, 1997.
- 52) Sakai M, Shima M, Shirahata A: Successful steroid pulse treatment in childhood acquired haemophilia with nephrotic syndrome. *Haemophilia* **11**: 285–289, 2005.
- 53) Alumkal J, Rice L, Vempathy H, McCarthy JJ, Riggs SA: Surgery-associated factor VIII inhibitors in patients without hemophilia. *Am J Med Sci* **318**: 350–352, 1999.
- 54) Brodeur GM, O'Neill PJ, Willimas JA: Acquired inhibitors of coagulation in nonhemophilic children. *J Pediatr* **96**: 439–441, 1980.
- 55) Newman RS, Fagin AR: Heparin contamination in coagulation testing and a protocol to avoid it and the risk of inappropriate FFP transfusion. *Am J Clin Pathol* **104**: 447–449, 1995.
- 56) 天野景裕: 後天性血友病 A に関する凝血学的検査の注意点. *臨床病理* **57**: 999–1003, 2009.
- 57) Kazmi MA, Pickering W, Smith MP, Holland LJ, Savidge GF: Acquired haemophilia A: errors in the diagnosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* **9**: 623–628, 1998.
- 58) 稲葉浩, 矢富裕, 篠澤圭子, 鈴木隆史, 天野景裕, 福武勝幸: 軽症血友病 A から検出される第 VIII 因子

- R531H 変異の第 VIII 因子活性とその特徴. 血栓止血誌 19: 788–795, 2008.
- 59) 山崎哲, 鈴木典子, 山崎法子, 高山成伸, 山下敦己, 武藤真二, 長江千愛, 瀧正志: 第 VIII 因子インヒビター測定の特性および不活化処理の有用性. 血栓止血誌 19: 235–243, 2008.
 - 60) Michiels JJ, Hamulyak K, Nieuwenhuis HK, Novakova I, van Vliet HH: Acquired haemophilia A in women postpartum: management of bleeding episodes and natural history of the factor VIII inhibitor. *Eur J Haematol* 59: 105–109, 1997.
 - 61) Arkin S, Blei F, Fettes J, Foulke R, Gilchrist GS, Heisel MA, Key N, Kisker CT, Kitchen C, Shafer FE, Shah PC, Strickland D: Human coagulation factor FVIIa (recombinant) in the management of limb-threatening bleeds unresponsive to alternative therapies: results from the NovoSeven emergency-use programme in patients with severe haemophilia or with acquired inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 11: 255–259, 2000.
 - 62) Baudo F, de Cataldo F, Gaidano G: Italian registry of acquired hemophilia: Treatment of acquired factor VIII inhibitor with recombinant activated factor VIIa: data from the Italian registry of acquired hemophilia. *Haematologica* 89: 759–761, 2004.
 - 63) Hay CR, Negrier C, Ludlam CA: The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost* 78: 1463–1467, 1997.
 - 64) Liebman HA, Chediak J, Fink KI, Galvez AG, Shah PC, Sham RL: Activated recombinant human coagulation factor VII (rFVIIa) therapy for abdominal bleeding in patients with inhibitory antibodies to factor VIII. *Am J Hematol* 63: 109–113, 2000.
 - 65) Lusher JM: Recombinant factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of internal bleeding in patients with factor VIII and IX inhibitors. *Haemostasis* 26 (Suppl 1): 124–130, 1996.
 - 66) Scharrer I: Recombinant factor VIIa for patients with inhibitors to factor VIII or IX or factor VII deficiency. *Haemophilia* 5: 253–259, 1999.
 - 67) Bech RM: Recombinant factor VIIa in joint and muscle bleeding episodes. *Haemostasis* 26 (Suppl 1): 135–138, 1996.
 - 68) 白幡聡, 岡敏明, 福武勝幸, 新井盛大, 花房秀次, 瀧正志, 長尾大, 三間屋純一, 芳賀信彦, 高松純樹, 神谷忠, 嶋緑倫, 垣下榮三, 竹谷英之, 高田昇, 小林正夫, 内田立身, 小野織江, 吉岡章: インヒビター保有血友病患者における遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤(注射用ノボセブン)の長期的安全性および有効性 5 年間の市販後調査中間解析報告. 血栓止血誌 17: 331–344, 2006.
 - 69) Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, Bertrand M, Rothschild C, Lauroua P: Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. French FEIBA Study Group. Factor Eight Bypassing Activity. *Thromb Haemost* 77: 1113–1119, 1997.
 - 70) Grünwald M, Beneke H, Güthner C, Germowitz A, Brommer A, Griesshammer M: Acquired haemophilia: experiences with a standardized approach. *Haemophilia* 7: 164–169, 2001.
 - 71) Sallah S: Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia* 10: 169–173, 2004.
 - 72) Collins P, Macartney N, Davies R, Lees S, Giddings J, Majer R: A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol* 124: 86–90, 2004.
 - 73) 酒井道生, 瀧正志, 家子正裕, 井田孔明, 大平勝美, 勝沼俊雄, 高橋芳右, 野上恵嗣, 日笠聡, 福武勝幸, 松下功, 松本雅則, 窓岩清治: インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン: 2013 年改訂版. 血栓止血誌 24: 640–658, 2013.
 - 74) Borg JY, Nègrier C, Durieu I, Dolimier E, Masquelier AM, Lévesque H; FEIBHAC Study Group: FEIBA in the treatment of acquired haemophilia A: results from the prospective multicentre French 'FEIBA dans l'hémophilie A acquise' (FEIBHAC) registry. *Haemophilia* 21: 330–337, 2015.
 - 75) Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, Berntorp E; FENOC Study Group: A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 109: 546–551, 2007.
 - 76) Hayashi T, Tanaka I, Shima M, Yoshida K, Fukuda K, Sakurai Y, Matsumoto T, Giddings JC, Yoshioka A: Unresponsiveness to factor VIII inhibitor bypassing agents during haemostatic treatment for life-threatening massive bleeding in a patient with haemophilia A and a high responding inhibitor. *Haemophilia* 10: 397–400, 2004.
 - 77) Sumner MJ, Geldziler BD, Pedersen M, Seremetis S: Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal. *Haemophilia* 13: 451–461, 2007.
 - 78) Amano K, Seita I, Higasa S, Sawada A, Kuwahara M, Shima M: Treatment of acute bleeding in acquired haemophilia A with recombinant activated factor VII: analysis of 10-year Japanese postmarketing surveillance data. *Haemophilia* 23: 50–58, 2017.
 - 79) Holme PA, Brosstad F, Tjønnfjord GE: Acquired haemophilia: management of bleeds and immune therapy to eradicate autoantibodies. *Haemophilia* 11: 510–515, 2005.
 - 80) Negrier C, Voisin S, Baghaei F, Numerof R, Novack A, Doralt JE, Romanov V, Gringeri A; FEIBA PASS Study group: Global Post-Authorization Safety Surveillance Study: real-world data on prophylaxis and on-demand treatment using

- FEIBA (an activated prothrombin complex concentrate). *Blood Coagul Fibrinolysis* **27**: 551–556, 2016.
- 81) Chistolini A, Ghirardini A, Tirindelli MC, Moretti T, Mancini F, Di Paolantonio T, Mariani G: Inhibitor to factor VIII in a non-haemophilic patient: evaluation of the response to DDAVP and the in vitro kinetics of factor VIII. A case report. *Nouv Rev Fr Hematol* **29**: 221–224, 1987.
 - 82) Mudad R, Kane WH: DDAVP in acquired hemophilia A: case report and review of the literature. *Am J Hematol* **43**: 295–299, 1993.
 - 83) Gandini G, Franchini M, Manzato F, Lippi G, Aprili G: A combination of prednisone, high-dose intravenous immunoglobulin and desmopressin in the treatment of acquired hemophilia A with high-titer inhibitor. *Haematologica* **84**: 1054, 1999.
 - 84) Franchini M, Girelli D, Olivieri O, Bozzini C, Guiotto M, Zardini G, Lippi G, Manzato F, Gandini G: Clinical heterogeneity of acquired hemophilia A: a description of 4 cases. *Haematologica* **90**: ECR16, 2005.
 - 85) Zhang XH, Zhu XL, Niu T, Sun J, Liu H, Feng R, Yang LH, Wei Q, Ma QH, Wang QM, Feng FE, Fu HX, Mo XD, Lv M, Huang XJ: Combination of FVIII and low-dose rFVIIa improves haemostasis in acquired haemophilia A patients: a collaborative controlled study. *Thromb Res* **135**: 835–840, 2015.
 - 86) Tjønnfjord GE, Brinch L, Gedde-Dahl T, Brosstad FR: Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) treatment during surgery in patients with inhibitors to FVIII/IX. *Haemophilia* **10**: 174–178, 2004.
 - 87) Takedani H, Shima M, Horikoshi Y, Koyama T, Fukutake K, Kuwahara M, Ishiguro N: Ten-year experience of recombinant activated factor VII use in surgical patients with congenital haemophilia with inhibitors or acquired haemophilia in Japan. *Haemophilia* **21**: 374–379, 2015.
 - 88) Ma AD, Kessler CM, Al-Mondhry HA, Gut RZ, Cooper DL: US experience with recombinant factor VIIa for surgery and other invasive procedures in acquired haemophilia: analysis from the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry. *Haemophilia* **22**: e18–24, 2016.
 - 89) 藤井輝久, 天野景裕, 渥美達也, 石黒精, 大平勝美, 岡本好司, 勝沼俊雄, 嶋緑倫, 高橋芳右, 松下正, 松本剛史, 森下英理子: インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン: 2013 年改訂版. *血栓止血誌* **24**: 619–639, 2013.
 - 90) Santagostino E, Gringeri A, Mannucci PM: Home treatment with recombinant activated factor VII in patients with factor VIII inhibitors: the advantages of early intervention. *Br J Haematol* **104**: 22–26, 1999.
 - 91) Gringeri A, Mannucci PM; Italian Association of Haemophilia Centres: Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* **11**: 611–619, 2005.
 - 92) Rubinger M, Rivard GE, Teitel J, Walker H: Suggestions for the management of factor VIII inhibitors. *Haemophilia* **6**(Suppl 1): 52–59, 2000.
 - 93) Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED: Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* **8**: 83–90, 2002.
 - 94) Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, Cortesi P, Jo H, Kavakli K, Lassila R, Morfini M, Négrier C, Rocino A, Schramm W, Serban M, Uscatescu MV, Windyga J, Zulfikar B, Mantovani L: Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* **365**: 1684–1692, 2011.
 - 95) Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N, Grigorian A, Ewenstein B, Wong WY: Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* **20**: 65–72, 2014.
 - 96) バイクロット配合静注用使用成績調査中間報告(第4回安全性定期報告 2014 年 7 月 4 日～2016 年 7 月 3 日) 2016 年 10 月化学及血清療法研究所.
 - 97) Takeyama M, Nogami K, Matsumoto T, Taguchi M, Yada K, Okahashi N, Amano I, Kimura H, Shima M: Possible assessment of coagulation function and haemostasis therapy using comprehensive coagulation assays in a patient with acquired haemophilia A. *Haemophilia* **23**: e46–e50, 2017.
 - 98) Nogami K: The utility of thromboelastography in inherited and acquired bleeding disorders. *Brit J Haematol* **174**: 503–514, 2016.
 - 99) Leissinger CA: Use of prothrombin complex concentrates and activated prothrombin complex concentrates as prophylactic therapy in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* **5**(Suppl 3): 25–32, 1999.
 - 100) Hilgartner MW, Makiperna A, Dimichele DM: Long-term FEIBA prophylaxis does not prevent progression of existing joint disease. *Haemophilia* **9**: 261–268, 2003.
 - 101) Leissinger CA, Becton DL, Ewing NP, Valentino LA: Prophylactic treatment with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) reduces the frequency of bleeding episodes in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia* **13**: 249–255, 2007.
 - 102) Abshire T, Kenet G: Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost* **2**: 899–909, 2004.
 - 103) Franchini M, Capra F, Nicolini N, Veneri D, Manzato F, Baudo F, Lippi G: Drug-induced anti-factor VIII antibodies: A systematic review. *Med Sci Monit* **13**: 55–61, 2007.

- 104) Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano ME, Shima M, St-Louis J, Lévesque H: Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes* **3**: 161, 2010.
- 105) Spero JA, Lewis JH, Hasiba U: Corticosteroid therapy for acquired F VIII:C inhibitors. *Br J Haematol* **48**: 635–642, 1981.
- 106) Söhngen D, Specker C, Bach D, Kuntz BM, Burk M, Aul C, Kobbe G, Heyll A, Hollmig KA, Schneider W: Acquired factor VIII inhibitors in nonhemophilic patients. *Ann Hematol* **74**: 89–93, 1997.
- 107) Petrovic M, Derom E, Baele G: Cyclosporine treatment of acquired hemophilia due to factor VIII antibodies. *Haematologica* **85**: 895–896, 2000.
- 108) Green D: Suppression of an antibody to factor VIII by a combination of factor VIII and cyclophosphamide. *Blood* **37**: 381–387, 1971.
- 109) Lian EC, Villar MJ, Noy LI, Ruiz-Dayao Z: Acquired factor VIII inhibitor treated with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Am J Hematol* **69**: 294–295, 2002.
- 110) Sultan Y, Kazatchkine MD, Maisonneuve P, Nydegger UE: Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (antihaemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet* **2**: 765–768, 1984.
- 111) Nemes L, Pitlik E: New protocol for immune tolerance induction in acquired hemophilia. *Haematologica* **85**: 64–68, 2000.
- 112) Ogata H, Sakai S, Koiwa F, Tayama H, Kinugasa E, Ideura T, Akizawa T: Plasma exchange for acquired hemophilia: a case report. *Ther Apher* **3**: 320–322, 1999.
- 113) Zeitler H, Goldmann G, Marquardt N, Ulrich-Merzenich G: Long term outcome of patients with acquired haemophilia—a monocentre interim analysis of 82 patients. *Atheroscler Suppl* **14**: 223–228, 2013.
- 114) Franchini M, Mannucci PM: Acquired haemophilia A: A 2013 update. *Thromb and Haemost* **110**: 1114–1120, 2013.
- 115) Collins PW: Management of acquired haemophilia A. *J Thromb Haemost* **9**: 226–235, 2011.
- 116) Green D, Rademaker AW, Briët E: A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemost* **70**: 753–757, 1993.
- 117) Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A: Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* **121**: 21–35, 2003.
- 118) Collins P, Baudo F, Knoebl P, Lévesque H, Nemes L, Pellegrini F, Marco P, Tengborn L, Huth-Kühne A; EACH2 registry collaborators: Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood* **120**: 47–55, 2012.
- 119) Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein K, Huth-Kühne A, Gottstein S, Geisen U, Schenk J, Scholz U, Schilling K, Neumeister P, Miesbach W, Manner D, Greil R, von Auer C, Krause M, Leimkühler K, Kalus U, Blumtritt JM, Werwitzke S, Budde E, Koch A, Knöbl P: Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood* **125**: 1091–1097, 2015.
- 120) de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, Luqmani R, Pusey CD, Rasmussen N, Sinico RA, Tesar V, Vanhille P, Westman K, Savage CO; EUVAS (European Vasculitis Study Group): Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* **150**: 670–680, 2009.
- 121) Stasi R, Brunetti M, Stipa E, Amadori S: Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* **103**: 4424–4428, 2004.
- 122) Boles JC, Key NS, Kathuri R, Ma AD: Single-center experience with Rituximab as first-line immunosuppression for acquired hemophilia. *J Thromb Haemot* **9**: 1429–1431, 2011.
- 123) Franchini M, Mannucci PM: Inhibitor eradication with rituximab in haemophilia: where do we stand? *Br J Haematol* **165**: 600–608, 2014.
- 124) Au WY, Lam CC, Kwong YL: Successful treatment of acquired factor VIII inhibitor with cyclosporin. *Haemophilia* **10**: 98–100, 2004.
- 125) Pardos-Gea J, Altisent C, Parra R, Vilardell-Tarrès M, Ordi-Ros J: Acquired haemophilia A. First line treatment with calcineurin inhibitors and steroid pulses: a 10-year follow-up study. *Haemophilia* **18**: 789–793, 2012.
- 126) Schwartz RS, Gabriel DA, Aledort LM, Green D, Kessler CM: A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. *Blood* **86**: 797–804, 1995.
- 127) 安藤太三, 伊藤正明, 應儀成二, 小林隆夫, 田島廣之, 中西宣文, 丹羽明博, 福田幾夫, 増田政久, 宮原嘉之: 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2009年改訂版) http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf (2017.9.30)
- 128) Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR: Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* **345**: 152–155, 1995.
- 129) Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R: The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* **133**: 591–605, 2006.

-
- 130) 梶原和久, 眞測敏, 児玉典彦, 道免和久, 澤田暁宏: 後天性血友病患者に対する理学療法の経験. 第8回血友病理学療法研究会学術集会. 東京, 2015.
 - 131) 河江敏広, 齊藤誠司, 岩城大介, 中島勇樹, 福原幸樹, 筆保健一, 伊藤義広, 山崎尚也, 藤井輝久, 木村浩彰: 後天性血友病患者に対する理学療法の経験. 保健医療学雑誌 **7**(2): 61–66, 2016.
 - 132) Goto M, Haga N, Yokota K, Takamizawa K, Takedani H: A successful physiotherapy management case of a patient with acquired haemophilia A prior to factor VIII inhibitor eradication. *Haemophilia* **22**: e228–e231, 2016.
 - 133) 家子正裕: クロスミキシング試験を臨床に活かすには. 医療と検機器・試薬 **35**: 867–872, 2012.

後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 年改訂版

ISBN978-4-906747-04-7 C3047

2018 年 3 月 10 日 第 1 版発行

著 者 後天性血友病 A 診療ガイドライン作成委員会

発行者 一般社団法人日本血栓止血学会

東京都文京区音羽 1-15-12 アルス音羽 707 号室 (〒112-0013)

電話 03-6912-2895

制作 株式会社メディカルトリビューン

印刷／製本 株式会社アイワード

©一般社団法人 日本血栓止血学会