

筋肉内、消化管などが多く、関節内出血はまれである。先天性血友病の出血症状では関節内出血が多く、同出血による関節障害が問題となるが、後天性血友病とは対照的である。皮下出血や筋肉内出血はしばしば広範でなかなか消退せず、しばしば重度の貧血を伴う。さらに、後天性血友病は筋肉注射、カテーテル挿入、気管切開などの外科的処置後の出血遷延などが初発の症状であることもある。特に、インヒビター力価が低い軽症例では手術の際の術前検査で初めて診断される場合も多々ある。

3. 診 断

後天性血友病の診断の第一歩は、特に中高年以降に突然見られる出血症状と活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) の延長である。このような症例に遭遇した場合には、第 VIII 因子活性の測定を実施し、低下する場合は抗第 VIII 因子インヒビターの測定を実施する。後天性血友病ではプロトロンビン時間、血小板数、トロンビン時間、フィブリノゲンや von Willebrand 因子 (VWF) は正常である。

後天性血友病の凝血的診断においていくつかの注意点があるので列挙する。

1) 第 VIII 因子が存在する例が多い

後天性血友病の本態である抗第 VIII 因子インヒビターは後述するように第 VIII 因子と共存するタイプが多い。しかしながら、先天性血友病と異なり、最も特徴的なことは第 VIII 因子が存在しても出血症状は重篤であることである。この原因としてはインヒビター力価が低い症例の場合とタイプ 2 インヒビターが考えられる。インヒビター力価が低い場合は、Bethesda 法で検出されない場合もある。特に、回復期、インヒビターが検出されなくとも第 VIII 因子活性が低下している場合は、インヒビター消失と判断するのは早計である。抗第 VIII 因子インヒビターは第 VIII 因子活性の抑制パターンによりタイプ 1 インヒビターとタイプ 2 インヒビターに分類される。前者はインヒビターの濃

度に比例直線的に第 VIII 因子を失活するもので先天性血友病に出現するインヒビターの多くがこのタイプを呈する。一方、タイプ 2 インヒビターは比例直線的に失活しないタイプで、血漿検体を希釈しても残存第 VIII 因子活性が低値を示すためにベセスダ法によるインヒビター測定がしばしば困難になる。したがって、タイプ 2 インヒビターの場合は、第 VIII 因子残存活性が 50% を越え、かつ、50% に最も近くなる時の希釈倍数を持ってインヒビター力価とする。

2) 他の内因系凝固因子活性も低下する場合

高力価の抗第 VIII 因子インヒビターが存在する場合、第 IX 因子や他の内因系凝固因子活性も低下することがある。これは凝固因子活性をそれぞれの凝固因子の欠乏血漿を基質として測定する 1 段法で測定する場合、抗第 VIII 因子インヒビターが基質中の第 VIII 因子を失活するためであり、複合凝固因子インヒビターと判断するのは早計である。複合凝固因子インヒビターとの鑑別が困難な場合は、それぞれの凝固因子活性のみならず凝固因子抗原を測定する方法や ELISA などで特異的抗凝固因子結合抗体を検出する方法がある。

ループスアンチコアグラント (LA) が陽性でも aPTT は延長し、また、第 VIII 因子をはじめ内因系凝固因子活性も見かけ上、低下するために日常臨床上鑑別が困難なことがある。これは LA が凝固因子測定で使用するリン脂質をブロックするためである。LA が陽性な場合、血漿検体を十分希釈して測定すること、血小板やリン脂質中和試験を実施すること、第 VIII 因子抗原を測定することなどで鑑別できる。

4. 治 療

後天性血友病の治療の根本は止血療法と免疫学的療法である。しかしながら、出血症状はインヒビターが存在する限り出現する危険性があるために、免疫学的治療によるインヒビター除去が後天性血友病の最も重要な治療である。

1) 止血療法

後天性血友病の出血症状はしばしば重篤で重度の貧血を伴う。特に生命の危険を及ぼすような重篤な出血や進行中の出血症状については可及的に止血療法を開始する必要がある。しかしながら、出血症状が慢性期で貧血の進行もない場合は積極的な止血療法は不要で、むしろ後述するインヒビター除去のための免疫的治療が中心となる。特に、広汎な皮下出血や筋肉内出血も止血後も症状は相当な期間持続する。したがって、出血症状の存在のみで止血療法を持続するのは、望ましくない。止血療法の主体はバイパス止血製剤によるバイパス止血療法である。現在、わが国で使用できるバイパス止血製剤は活性型第 VII 因子製剤 (rFVIIa: ノボセペン; ノボノルディスク社) と活性型プロトロンビン複合体製剤 (aPCC: Feiba イムノ; Baxter 社) である。

(1) rFVIIa

a. 止血機序

出血に基づく血管損傷により露出した組織因子 (TF) で形成される FVIIa-TF 複合体が血液凝固外因系を通じて第 X 因子を活性化して微量なトロロンビンが生成される。初期に生成されるトロロンビンは止血に必要な安定したフィブリン形成には不十分であるが、血小板や第 V 因子、第 VIII 因子、第 XI 因子を活性化する結果活性化された血小板上で大量のトロロンビンが生成される³⁾。さらに高濃度のトロロンビンが thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) を抑制して安定したフィブリンが形成される。

b. 止血療法の実際

従来、rFVIIa は先天性血友病に発生する抗第 VIII 因子同種抗体陽性例の止血療法製剤として使用されたが、後天性血友病の止血療法製剤としても有用であることが報告されている。実際の投与方法は血友病インヒビターの止血療法に準ずる (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案・日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会血友病ガイド

ライン作成小委員会・血栓止血誌投稿準備中)。一般的に初回投与量は 90 μ g/kg, その後は出血症状の重症度によるが 60~120 μ g/kg を 2-3 時間毎に反復投与する。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。重篤な出血や手術時は 2 時間毎の投与を 1~2 日間行い、以後漸減する。多くは 1-2 週間の投与で止血が得られるが、特に重篤な場合は 2~3 週間必要な場合があるが、漫然と使用するのには薦められない。臨床的止血効果のみならず貧血の改善も参考に投与計画を立てる。

(2) aPCC 製剤

a. 止血機序

aPCC には活性化凝固因子が含まれる。止血機序については諸説があるが、最近では aPCC の止血機序の本態はプロトロンビンと活性型第 X 因子であり、第 V 因子の存在でさらにトロロンビン生成が増幅されることが家兎のインヒビターモデルで明らかにされている⁴⁾。

b. aPCC 製剤使用の実際

rFVIIa と同様血友病インヒビターの治療製剤として使用されており、後天性血友病の止血療法においてもこれに準ずる。基本的には 50~100 単位/kg を 8~12 時間毎に緩徐に静注もしくは点滴静注する。軽度~中等度の出血では 1~2 回/日の投与 1~3 日間投与する。重篤な出血や手術の場合、2~3 回/日の投与で継続するが、Feiba の連続使用においてはわが国では保険診療上の 3 日以内の制限があり、以後は rFVIIa に変更せざるを得ない。なお、1 日の最大投与量は 200 単位/kg を越えないように使用する。

(3) バイパス止血療法製剤の副作用

rFVIIa や aPCC 製剤投与に関連する副作用はきわめてまれであるが、血栓症が多い。aPCC では DIC, 心筋梗塞, 肺血栓塞栓症などが、rFVIIa では心筋梗塞, 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。ただし、発症者の約 80% に高齢, 虚血性心疾患,

肥満、高脂血症などの血栓症発症リスクファクターを有する患者や製剤の大量・長期使用時に発生している。したがって、おおむね安全ではあるが、血栓マーカーの定期的チェックは必要である。

(4) 第 VIII 因子製剤

後天性血友病はタイプ 2 インヒビターが多く、第 VIII 因子製剤の投与量の決定がきわめて困難である。したがって、特に高力価インヒビター症例では無効なことが多い。

(5) 酢酸デスマプレッシン (DDAVP)

DDAVP は FVIII/VWF 貯蔵プールから両因子を分泌させる作用があり、FVIII/VWF を有する中等～軽症血友病 A およびタイプ 1VWD の止血治療製剤として従来から使用されている。本製剤はバイパス止血療法製剤や第 VIII 因子製剤より安価であり、軽度の出血症状に対して考慮すべき製剤である。ただし、高力価インヒビター例や重度の出血症状には無効な例も多い。DDAVP の使用前に、投与後の第 VIII 因子活性をモニタリングして凝血学的効果を評価しておくことが必要である。また、連続に使用すると止血効果は低下する。

2) 免疫学的治療法

後天性血友病の最も重要な治療法である。基本的には免疫抑制剤が中心である。分娩や薬剤関連性の後天性血友病では、インヒビターが自然に消失する場合もある。したがって、経過観察できる場合もあるが、基本的には早期免疫抑制剤の投与開始が勧められている。第一選択として最も多く使用されている製剤はコルチコステロイドである。投与量は一般的に 1 mg/kg/日 で投与期間は 3-6 週間である。

II. 後天性 von Willebrand 病

1. 定義と疫学

後天性 VWD は後天性に von Willebrand 因子 (VWF) が低下することにより出血傾向を呈する疾患である。男女差はない。発症年齢の中央

値は 62 歳である。ほとんどの症例で何らかの基礎疾患がみられ、リンパ増殖性疾患、骨髄増殖性疾患、悪性腫瘍および自己免疫疾患、心血管疾患などの頻度が高い。特に、単クローン性蛋白を伴う疾患、骨髄腫、原発性マクログロブリン血症などが知られている⁵⁾。抗 VWF 抗体の出現による免疫学的な原因と、非免疫学的な原因がある。非免疫学的な機序で発症する後天性 VWD は VWF のクリアランスの増加が主要な原因である。具体的には VWF の蛋白分解の亢進、腫瘍細胞表面への非特異的吸着および結合などが報告されている⁶⁾。

2. 症 状

VWD と同様に紫斑、鼻出血および口腔内出血などの皮膚粘膜出血症状が主体である。

3. 診 断

自己免疫疾患や悪性腫瘍などの基礎疾患を背景に後天的に皮膚粘膜出血を主体とした出血症状をみた場合に本疾患を疑う。しかしながら、約 30% の症例では出血症状がみられない⁵⁾。また、合併疾患が見られない場合でも本疾患が疑われた場合は、基礎疾患が潜む可能性があり、精査の実施が必要である。出血時間や aPTT は正常な例もあり診断価的価値は低い。第 VIII 因子活性は約 60% の症例で低下する。VWF 抗原 (VWF : Ag) の中央値は 33 IU/dl で低下する例が多いが、正常な例もあり、リストセチンコファクター活性 (VWF : Rcof) やコラーゲン結合能 (VWF : CBA) などの VWF 機能測定がより有用である。両測定値の中央値は 20 IU/dl である。第 VIII 因子インヒビターの測定と同様に Bethesda 法に基づいて、正常血漿と患者血漿を混合して残存した VWF 活性の低下により診断できるが、感度は低くインヒビター陽性例は少ない。ELISA により特異的抗 VWF 抗体 IgG を検出することも可能である。約 2/3 の症例で高分子量 VWF マルチマーの欠落を認める⁵⁾。

4. 治 療

一般に、DDAVP が第一選択の止血治療製剤として薦められている。本剤の有効性は症例により異なり、治療にあたっては試験投与によるBT、FVIII:CおよびVWF機能測定による評価が必要である。DDAVPの無効例はFVIII/VWF複合体製剤を用いる。投与後のモニタリングが必須である。近年、欧米ではrFVIIaの有効例が報告されている⁷⁾。免疫学的治療法では副腎皮質ホルモン製剤、免疫抑制剤、 γ グロブリン製剤などが主に使用される。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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, 印刷中
- 3) Hoffman M, Monroe DM: A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* **85**: 958-965, 2001.
- 4) Turecek PL, Varadi K, Gritsch H, Schwarz HP: FEIBA: mode of action. *Haemophilia* **10** (Suppl 2): 3-9, 2004.
- 5) Acquired von Willebrand Syndrome: Data from an International Registry On behalf of the Subcommittee on von Willebrand factor. Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, Budde U, van Genderen PJJ, Mohri H, Meyer D, Rodeghiero F, Sadler JE *Thromb Haemost* **84**: 345-349, 2000.
- 6) 毛利 博: 後天性フォン・ウイブルランド症候群. 血栓止血誌 **14**: 82-90, 2003.
- 7) Successful treatment with recombinant factor VIIa of therapy-resistant severe bleeding in a patient with acquired von Willebrand disease. Friederich PW, Wever PC, Briet E, Doorenbos CJ, Levi M. *Am J Hematol* **66**: 292-294, 2001.