

# 後天性血友病A 診療ガイドライン

後天性血友病A診療ガイドライン作成委員会



一般社団法人 日本血栓止血学会

<http://www.jsth.org>

# 後天性血友病A 診療ガイドライン

後天性血友病A診療ガイドライン作成委員会



一般社団法人 日本血栓止血学会

<http://www.jsth.org>

# 日本血栓止血学会

## 後天性血友病 A 診療ガイドライン

後天性血友病 A 診療ガイドライン作成委員会

### Contents

#### 要旨

1. 目的	5
2. ガイドライン作成の方法	5
3. 概念	6
4. 疫学	6
5. 診断	8
6. 止血治療	12
7. 免疫抑制療法	20
8. おわりに	26
文献	26

田中一郎<sup>\*1, §, †</sup>, 天野景裕<sup>\*2, §</sup>, 松下 正<sup>\*3, §</sup>, 日笠 聡<sup>\*4, §</sup>, 嶋 緑倫<sup>\*1, §</sup>, 瀧 正志<sup>\*5, §</sup>,  
渥美達也<sup>\*6</sup>, 鏑木淳一<sup>\*7</sup>, 富山佳昭<sup>\*8</sup>, 高橋芳右<sup>\*9, ††</sup>

<sup>\*1</sup> 奈良県立医科大学小児科〔〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840〕

<sup>\*2</sup> 東京医科大学病院臨床検査医学科〔〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1〕

<sup>\*3</sup> 名古屋大学医学部附属病院輸血部〔〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65〕

<sup>\*4</sup> 兵庫医科大学血液内科〔〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1〕

<sup>\*5</sup> 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科〔〒241-0811 神奈川県横浜市旭区矢指町 1197-1〕

<sup>\*6</sup> 北海道大学病院第二内科〔〒060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目〕

<sup>\*7</sup> 新赤坂クリニック内科〔〒106-0032 東京都港区六本木 5-5-1〕

<sup>\*8</sup> 大阪大学医学部附属病院輸血部〔〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15〕

<sup>\*9</sup> 新潟県立加茂病院内科〔〒959-1397 新潟県加茂市青海町 1-9-1〕

<sup>§</sup> 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会

<sup>†</sup> 後天性血友病 A 診療ガイドライン作成委員会委員長

<sup>††</sup> 後天性血友病 A 診療ガイドライン作成委員会副委員長

## ガイドライン作成協力者

診断の項：家子正裕<sup>\*10</sup>，山崎雅英<sup>\*11</sup>，止血治療の項：酒井道生<sup>\*12,§</sup>，藤井輝久<sup>\*13,§</sup>，免疫抑制療法  
の項：花房秀次<sup>\*14,§</sup>，新谷憲治<sup>\*15</sup>，毛利 博<sup>\*16</sup>

<sup>\*10</sup> 北海道医療大学歯学部内科，<sup>\*11</sup> 恵寿総合病院内科，<sup>\*12</sup> 産業医科大学小児科，<sup>\*13</sup> 広島大学  
病院輸血部，<sup>\*14</sup> 荻窪病院小児科・血液科，<sup>\*15</sup> 笠岡市民病院，<sup>\*16</sup> 藤枝市立総合病院，<sup>§</sup> 日本血  
栓止血学会学術標準化委員会血友病部会

岡 敏明<sup>\*17,§</sup>，白幡 聡<sup>\*18,§</sup>，高田 昇<sup>\*19,§</sup>，高松純樹<sup>\*20,§</sup>，竹谷英之<sup>\*21,§</sup>，福武勝幸<sup>\*2,§</sup>，堀  
越泰雄<sup>\*22,§</sup>，松本剛史<sup>\*23,§</sup>，三間屋純一<sup>\*24,§</sup>，三室 淳<sup>\*25,§</sup>，吉岡 章<sup>\*26,§</sup>

<sup>\*17</sup> 札幌徳洲会病院小児科，<sup>\*18</sup> 北九州八幡東病院，<sup>\*19</sup> 広島文化学園大学看護学部，<sup>\*20</sup> 愛知県  
赤十字血液センター，<sup>\*21</sup> 東京大学医科学研究所附属病院関節外科，<sup>\*2</sup> 東京医科大学病院臨床  
検査医学科，<sup>\*22</sup> 静岡県立こども病院血液腫瘍科，<sup>\*23</sup> 三重大学医学部附属病院輸血部，<sup>\*24</sup> 静  
岡県熱海健康福祉センター，<sup>\*25</sup> 自治医科大学医学部分子病態治療研究センター分子病態研究  
部，<sup>\*26</sup> 奈良県立医科大学，<sup>§</sup> 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会

## 要 旨

### ■ 診断

1. 本症の診断ならびに治療は専門家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 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うことが重要である. さらに, 必要であれば, 専門家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 のみ延長の段階で専門家にコンサルトもしくは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, 本症が強く疑われる. 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) の低下および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可能性があるため, 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, 本症では臨床的重症度と FVIII:C 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和直後と 37°C で 2 時間孵置後の両方の測定を行うことが推奨される (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°C 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. 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もなう軟部組織への出血に対しては速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凝固第 VII 因子製剤 (rFVIIa) もしくは活性型プロトロンビン複合体製剤 (APCC) を第一選択とする (Grade B, Level III). ただし, 両製剤のうちどちらがより有効かをあらかじめ予想することは困難である.
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. 本症では重症・致死的な出血をきたすことがあり, 診断後直ちに免疫抑制療法を開始すべきである (Grade B, Level IIb). すなわち, 重篤な出血はもちろん, 軽度の出血ですぐに止血治療を必要としない場合でも免疫抑制療法を直ちに開始すべきである.
12. 免疫抑制療法は prednisolone (PSL) の単独療法を基本とし (Grade B, Level IIb), PSL の初期投与量は原則 1mg/kg/日とする. なお, PSL は“凝固因子の障害による出血性素因”

に対する保険適応が認められている。

13. 患者の年齢や基礎疾患、インヒビター力価、出血症状、これまでの免疫抑制剤の使用歴などを勘案した上で、より強力な免疫抑制が必要であり、かつ、患者が忍容できると判断される場合には、PSLとcyclophosphamide (CPA)の併用療法も考慮する (Grade B, Level IIb)。CPAは50~100mg/日の経口投与を基本とするが、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。なお、CPAは全身性エリテマトーデス (SLE: systemic lupus erythematosus) などの膠原病に対して保険適応があるが、“後天性血友病 A”や“凝固因子の障害による出血性素因”に対する保険適応は今のところ認められていない。

14. 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性に対しては、CPAや他のアルキル化剤の使用を避けるべきである (Grade B, Level III)。

15. 免疫抑制療法の効果はインヒビター力価の低下の程度を最も重視する (Grade C, Level IV)。すなわち、治療開始後、順調にインヒビター力価が低下する場合は適時投与量を漸減するが、4~6週間たってもインヒビター力価が低下しない場合は、薬剤の追加や変更を考慮する。

16. PSLとCPA以外の免疫抑制剤は、cyclosporin A (CyA)、azathioprine (AZP)、rituximabなどの中から選択する (Grade C, Level IV)。なお、現時点では、これらの薬剤には“後天性血友病 A”や“凝固因子の障害による出血性素因”に対する保険適応は認められていない。また、高用量γグロブリン製剤の単独投与あるいは併用は推奨されない (Grade B, Level IIb)。

17. 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 B, Level III)。

18. 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)。

**Key words:** acquired hemophilia A, inhibitor, diagnosis, hemostatic therapy, immunosuppressive therapy

## 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<sup>1) 2)</sup>がいくつか作られているが、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るのが現状である。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作成した。本症は発症年齢の幅が広く、その背景も多岐に渡るため、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、皮膚科など広い範囲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専門家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。

## 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、血液学専門医ならびに免疫学専門医からなるガイドライン作成委員・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。特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応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 The UK Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO)<sup>1)</sup> や The Italian Association of Haemophilia Centres (AICE) のインヒビター診療ガイドライン<sup>3)</sup> が採用している Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) (現 Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)) の定義<sup>4)</sup> に従った (表 1)。

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  
( Agency for Healthcare Policy and Research (AHCPR) 1992<sup>4)</sup>)

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	少なくとも一つがよくデザインされた比較研究 (非無作為化)
	IIb	少なくとも一つが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・臨床経験

### 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<sup>5)・9)</sup>。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<sup>10)</sup>。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<sup>5)・7)・9)</sup>。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、後天性血友病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 も海外では報告<sup>7)</sup> されているが、わが国での報告例はなく極めてまれである。

### 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<sup>11)・12)</sup> と考えられてきたが、最近、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 人の発症と報告された<sup>13)</sup>。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)<sup>14)</sup> 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

わが国の調査では男女比は1:0.9で、明らかな性差はない<sup>14)</sup>。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9割近くを占め、小児期の発症はまれである。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<sup>13) 15) 16)</sup>。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<sup>15) 16)</sup>。

## 4.3 基礎疾患(病態)

第VIII因子に対する自己抗体の発症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<sup>10) 17)</sup>。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%)<sup>13) - 15) 18) - 20)</sup>、本症が高齢者に多く見られることから、加齢も発症要因の一つに挙げられる<sup>13)</sup>。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<sup>6)</sup>(エビデンス: 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<sup>14) 15) 18) 19)</sup>。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<sup>6) 14) 15) 21) - 25)</sup>。

### 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<sup>14) 15) 18) 19)</sup>。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<sup>14) 26) 27)</sup>。その他、膵臓、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<sup>14) 26) - 28)</sup>。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<sup>29) - 31)</sup>。

### 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%を占める<sup>13) 14) 18) 19) 32) 33)</sup>。発症時期は分娩後1~4か月が最も多いが、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<sup>34)</sup>。予後は比較的良好で、インヒビターが自然消失する例が多いが、死亡例の報告もある<sup>34) - 36)</sup>。次の妊娠時の再発はまれ<sup>37)</sup>であるが、インヒビターが次の妊娠時にも継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症状を引き起こした症例が報告されている<sup>38)</sup>。

### 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%<sup>15) 18) 19)</sup>を占めるが、明らかな因果関係の証明は困難なことが多い。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<sup>15) 18) 39)</sup>。その他、メチルドーパやフルダラビン、インターフェロン $\alpha$ 、BCG接種などの報告がある<sup>15) 18) 40) - 42)</sup>。

### 4.3.5 その他

天疱瘡や乾癬、剥脱性皮膚炎などの皮膚疾患は本症の2.0~5.9%にみられる<sup>14) 15) 18) - 20)</sup>。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<sup>15) 18) 19) 43) - 46)</sup>。術後数日以内にインヒビターが発生した症例<sup>47)</sup>やウイルス感染後に発症した小児例<sup>48)</sup>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、後天性血友病 A 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場合もある。

### 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。後天性血友病 A 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性欠乏やループスアンチコアグラント (lupus anticoagulant : LA) の存在が挙げられるが、ヘパリンなど抗凝固剤の混入にも留意する。

### 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 が共に延長するが、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<sup>49)</sup>。もし、抗凝固剤の混入が疑われる場合は、混入がない条件で再度採血を行って評価する。

### 5.4 確定診断のための検査

FVIII : C, インヒビター力価とともにフォンヴィレブランド因子 (von Willebrand factor : VWF) のリストセチンコファクター (ristocetin cofactor) 活性 (VWF : RCo) 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時間を要する場合は、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<sup>50)</sup>。

#### 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、37℃で2時間孵置後に APTT を測定すると、APTT の延長が凝固因子欠乏によるのか、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 に示すように凝固因子欠乏では、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、インヒビターの存在下では、APTT 延長が補正されにくく、上に凸もしくは直線的に低下するパターンを示す。そのため、明らかに下に凸のパターンを示さない場合はインヒビターの存在を考慮する。

なお、本試験は 2008 年 4 月から「凝固因子インヒビター定性 (クロスミキシング試験)」として保険適応になった。

#### 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 (von Willebrand syndrome : VWS) と呼ばれる。後天性 VWS の確定診断に関しては専門家に精査を依頼するのが望ましい (Grade C, Level IV)。

#### 5.4.3 LA について

LA の出現を伴う抗リン脂質抗体症候群でも APTT の延長が認められ、APTT クロスミキ

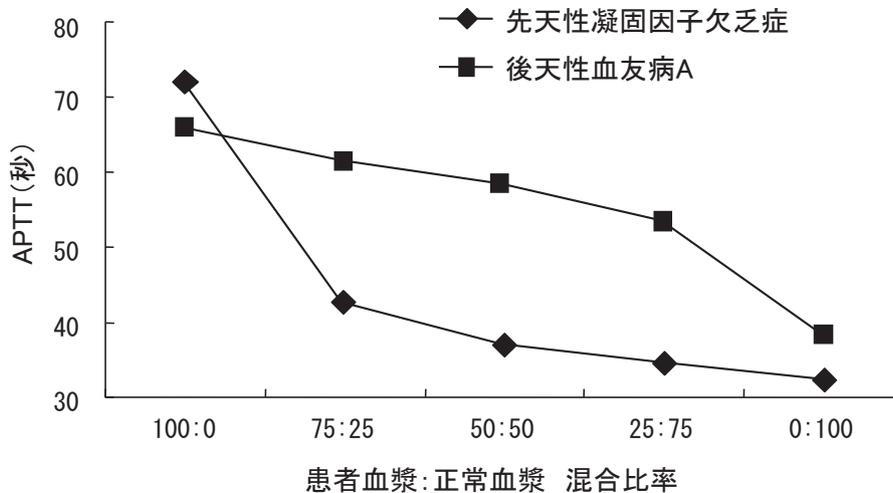


図1 APTT クロスミキシング試験

凝固因子欠乏症では、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、インヒビターの存在下では、APTT 延長が補正されにくく、上に凸もしくは直線的に低下するパターンを示す。

APTT : activated partial thromboplastin time

シング試験では補正されずに上に凸のパターンを呈する。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、これらの検査結果のみでは鑑別が困難な場合がある<sup>51)</sup>。抗リン脂質抗体症候群の基本的な臨床像は血栓症状であり、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、小児ではウイルス感染などに関連して LA が一過性に出現し APTT の延長とともに出血症状がみられることがある。

## 5.5 診断のまとめ

FVIII : C が低下し、インヒビター力価が 1 Bethesda 単位/mL (BU/mL) 以上であり、かつ VWF 活性の低下および LA の存在が否定されれば、後天性血友病 A 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、0.6~1.0BU/mL の結果が出た場合は専門とする施設に再評価を求めることが望ましい (Grade C, Level IV)。図 2 に後天性血友病 A の診断の手順を示す。

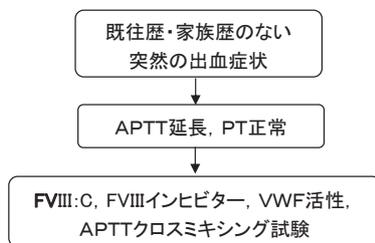
## 5.6 検査応用上の注意点

### 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<sup>52)</sup> (Grade C, Level IV)。

### 5.6.2 APTT クロスミキシング試験 (APTT 交差混合試験)

第 VIII 因子に対するインヒビターの反応は時間および温度依存性であるため、混和直後と 37°C で 2 時間孵置後の両方で APTT を測定することが推奨される<sup>50)</sup> (Grade C, Level IV) (図 3)。



	FVIII:C	FVIII インヒビター	VWF 活性	APTT クロス ミキシング試験
後天性血友病 A	低下	陽性	低下なし	補正されない
先天性血友病 A	低下	陰性	低下なし	容易に補正される
先天性 VWD あるいは 後天性 VWS	低下	陰性	低下	
LA	正常ないし見 かけ上低下*	陰性ないし 偽陽性*	低下なし	補正されない

\* LAでは凝血学的検査の特性上、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。

図2 後天性血友病 A の診断手順

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

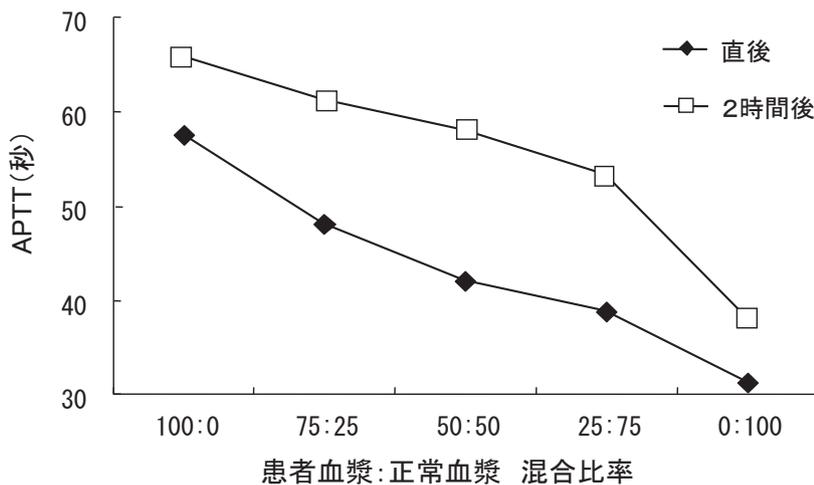


図3 APTT クロスミキシング試験に及ぼす孵置時間の影響

後天性血友病 A の場合、混和直後は明らかに上に凸のパターンとは言えないが、37°C、2時間孵置後は上に凸のパターンが明瞭になる。

APTT : activated partial thromboplastin time

### 5.6.3 インヒビター力価の測定

#### 5.6.3.1 インヒビターによる FVIII : C 不活化様式

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 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<sup>53)</sup>。一方、タイプ II では、抗体濃度の上昇による残存

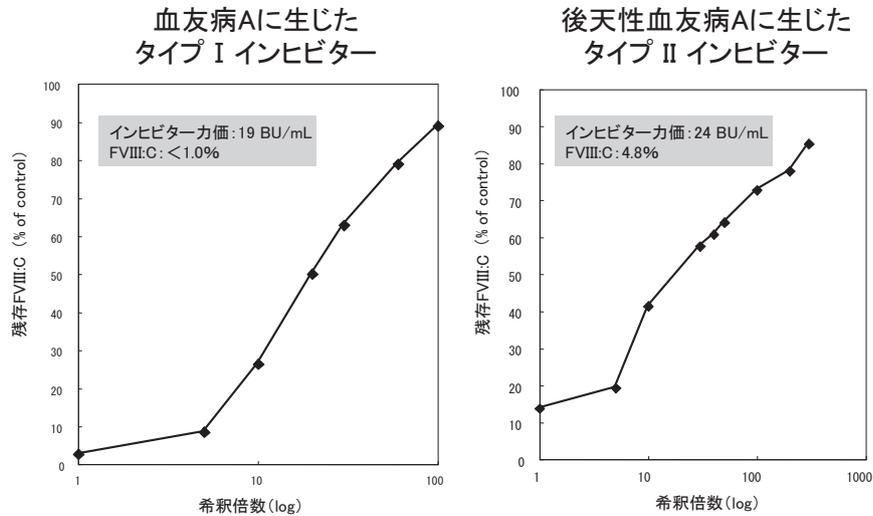


図4 インヒビターによるFVIII:C不活化様式

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

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<sup>50) 53)</sup> (図4)。

#### 5.6.3.2 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<sup>50)</sup> (表2)。

従って、後天性血友病A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。

#### 5.6.3.3 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。特にインヒビターが低力価の場合は見かけ上、インヒビターが検出されない可能性もある。そのため、インヒビター測定時には被検血漿をあらかじめ56℃で30分孵置した方がよい<sup>54)</sup> (Grade C, Level IV)。

ここで記載された事項は、公式に検査の標準化として検討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。

表2 タイプ I および タイプ II インヒビターの力価測定

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 FVIII : C (% 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 FVIII : C (% 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

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

## 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等の軟部組織への出血に対しては速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凝固第 VII 因子製剤 (recombinant activated factor VII : rFVIIa) もしくは活性型プロトロンビン複合体製剤 (activated prothrombin complex concentrate : APCC) を第一選択とする。用法, 用量はインヒビター保有先天性血友病に準じ, 通常, rFVIIa では 90~120 $\mu$ g/kg を 2~3 時間毎に投与し, APCC では 50~100U/kg を 8~12 時間毎に投与する (Grade B, Level III)。一般に, 両製剤のうちどちらがより有効かをあらかじめ予想することは困難で, 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。
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~ 2010 年 9 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) となりう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。このうち, Grade B, Level III 以上と考えられた文献<sup>55) - 66)</sup> について, 止血治療の方法, 対象症例, 出血エピソード, インヒビター力価, 治療の有効性および有害事象の各項目を表 3 にまとめた。

#### 6.1.2 専門施設に対するアンケート調査

後天性血友病 A の止血治療の現状について血友病・血栓止血疾患の診療を専門的に行って

表 3 後天性血友病に対する止血治療

製剤	投与量・投与方法	対象患者	出血エピソード	インヒビター力価 (BU/mL) 中央値または平均値 (範囲)	エビデンスレベル	推奨のグレード	治療の有効性	有害事象	年	文献
FVIII 製剤	FVIII 製剤大量投与	後天性血友病 4 例	不明		III	B	低力価のタイプ II インヒビター 2 例には有効、高力価インヒビター 1 例には無効	記載なし	1997	55)
rFVIIa	90 $\mu$ g/kg を 2 時間毎、必要に応じて 120 $\mu$ g/kg まで増量	後天性血友病 6 例	重症関節・筋肉内出血 35 エピソード	26	III	B	有効/やや有効 97% (関節内出血), 82% (筋肉内出血)	記載なし	2000	56)
rFVIIa	90 $\mu$ g/kg ボーラス投与 8 例、持続投与 7 例	Italian registry of acquired hemophilia 登録の後天性血友病 15 例	ファーストライン治療: 19 エピソード, サルベージ治療: 1 エピソード (筋肉内出血 11, 皮下出血 7, 関節内出血 1, 血胸 1)	15 (2.5-323)	III	B	90% においてコントロール可能	なし	2004	57)
rFVIIa	90.4 $\mu$ g/kg (45-181) を 2~6 時間毎、28 回 (1-541)/エピソード, 3.9 日間 (0-43)	NovoSeven compassionate use program における後天性血友病 38 例	ファーストライン治療: 14 エピソード, サルベージ治療: 60 エピソード (関節内出血 7, 筋肉内出血 40, 尿路・消化管出血 20, 外科処置 3)	43 (1-4,500)	III	B	ファーストライン治療: 有効 100%, サルベージ治療: 有効 75%, やや有効 17%, 無効 8%	出血関連死亡 3 件 DIC による死亡 1 件 (おそらく hypovolemic shock, 大量輸血, PCC 使用に関連)	1997	58)
rFVIIa	90 $\mu$ g/kg を 2 時間毎、必要に応じて 120 $\mu$ g/kg まで増量	後天性血友病 4 例	重症腹部出血	13-36	III	B	有効 3 例	なし	2000	59)
rFVIIa	84 $\mu$ g/kg を 2~4 時間毎	血友病など 43 例 (後天性血友病 13 例を含む)	全症例で 50 エピソード	38 (1-875)	III	B	著効 30%, 有効 46%, やや有効 12%, 無効 12%	死亡 2 件 (詳細不明 1 件, 因果関係なし 1 件)	1996	60)
rFVIIa	出血: 90 $\mu$ g/kg を 2 時間毎、必要に応じて 120 $\mu$ g/kg を 2 時間毎、必要に応じて 120 $\mu$ g/kg まで増量、大手術: 90 $\mu$ g/kg を処置前とその後 2~3 時間毎に 1~2 日間、2~4 時間毎に 6~7 日間、6~8 時間毎に 2 週間	先天性血友病 A もしくは B19 例, 第 VII 因子欠乏症 4 例, 後天性血友病 4 例	全症例で重症出血 45 エピソード, 外科処置 22 エピソード	記載なし	IIb	B	全症例で有効 69%, やや有効 16%	静脈血栓症 2 件	1999	61)
rFVIIa	60~120 $\mu$ g/kg, 以後 90 $\mu$ g/kg を必要に応じて 2 時間毎に追加	後天性血友病 17 例, 血友病 A 68 例, 血友病 B 21 例, 第 VII 因子欠乏症 5 例	全症例で関節内出血 346 エピソード, 筋肉内出血 148 エピソード	記載なし	III	B	全症例で有効 79% (関節内出血), 62% (筋肉内出血)	記載なし	1996	62)
rFVIIa	90 $\mu$ g/kg を 2~3 時間毎、必要に応じて 120 $\mu$ g/kg まで増量	血友病他 102 例 (後天性血友病 23 例を含む)	1,580 エピソード (うち後天性血友病 45 エピソード)	記載なし	III	B	後天性血友病の有効率は 53.3% (24/45 エピソード) 治療開始まで平均 5 日 (標準偏差 8 日, 2.5 時間~36 日の範囲, 中央値 2 日)	副作用発現率は 4.3% (1 件)	2006	63)
APCC	60~100U/kg を 6~12 時間毎	60 例 (後天性血友病 A 6 例を含む)	全症例で 441 エピソード (関節内出血 298, 筋肉内・軟部出血 79, 粘膜・後腹膜出血 34, 外科処置 30)	記載なし	III	B	全症例で有効/著効: 81%, 無効: 17%	全症例中, early intolerance 2 件, DIC 3 件	1997	64)
APCC FVII 製剤 rFVIIa	APCC 50U/kg 7 例 FVIII 製剤 1 例 FVIII 製剤+rFVIIa 1 例	後天性血友病 9 例	8 重症エピソード	1-648	III	B	管理可能	感染症による死亡 1 件, APCC 投与後脳出血 1 件	2001	65)
APCC	75U/kg を 8~12 時間毎、重症出血で 10 回、中等症出血で 6 回	後天性血友病 34 例	55 エピソード (重症 21, 中等症 13 を含む)	63.5 (22-1,314)	III	B	有効/著効: 76% (重症出血) 100% (中等症出血)	なし	2004	66)

rFVIIa: recombinant activated factor VII, APCC: activated prothrombin complex concentrate, PCC: prothrombin complex concentrate  
BU: Bethesda unit, DIC: disseminated intravascular coagulation, FVIII: factor VIII

いる施設にアンケート調査を行った（2007年）。対象施設は、北海道医療大学内科、東京医科大学病院臨床検査医学科、聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科、名古屋大学医学部附属病院血液内科、金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学、奈良県立医科大学小児科、兵庫医科大学血液内科、笠岡市立市民病院、広島大学病院輸血部、産業医科大学小児科の10施設であった。

## 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来すリスクは存在しており、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<sup>12) 14) 19) 67)</sup>。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<sup>5) 6) 14)</sup>。2003年に本邦で初めて行われたアンケート調査<sup>20)</sup>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、咯血1例であった。続いて2008年に発表された本邦の調査<sup>14)</sup>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<sup>14)</sup>は12.5%、Collinsら<sup>13)</sup>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、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、特に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<sup>13)</sup>。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、長期に渡り漫然と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はか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出来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

本症の止血治療の第一選択としてrFVIIaであるノボセブン<sup>®</sup>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<sup>®</sup>（バクスター）が広く使用されている。かつては別のAPCCであるオートプレックス<sup>®</sup>（バクスター）、あるいはプロトロンビン複合体制剤（prothrombin complex concentrate:PCC）であるプロプレックス<sup>®</sup>（バクスター）が用いられたが、現在では販売が中止されている。以後、バイパス止血製剤とは国内で販売されているrFVIIaもしくはAPCCを指す。なお、欧米で使用されていた精製ブタ第VIII因子製剤はわが国では

市販されたことはない（欧米では現在遺伝子組換えブタ第 VIII 因子製剤が開発中である）。

本症における rFVIIa と APCC 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。そのため、どちらの製剤がより有効かをあらかじめ予想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<sup>68)</sup>。また、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<sup>58) 69) 70)</sup>。一方、両製剤とも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 4 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。

表 4 わが国で使用可能なバイパス止血製剤とその主な特徴（文献 68）より改編して転載）

製 剤	血漿由来活性化型プロトロンビン複合体製剤 (APCC)	遺伝子組換え活性化型凝固第 VII 因子製剤 (rFVIIa)
製 剤 名	ファイバ <sup>®</sup>	ノボセブン <sup>®</sup> HI
製造/販売会社名	バクスター株式会社	ノボノルディスクファーマ株式会社
規格 (溶解液量)	500 単位 (10mL) 1,000 単位 (20mL)	1mg (1.1mL) 2mg (2.1mL) 5mg (5.2mL)
推奨される用法・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
コメント	1 日最大投与量は 200 単位/kg を超えない。	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。
	トラネキサム酸との同時使用は避けるべきである。	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。

APCC : activated prothrombin complex concentrate, rFVIIa : recombinant activated factor VII

### 6.3.1 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 年の本邦の調査<sup>20)</sup>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<sup>14)</sup>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 年の調査時に比べ、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。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可能性もあり、この点にも注意が必要である。

### 6.3.2 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<sup>58)</sup>。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  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (範囲45~181  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 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<sup>71)</sup>。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。

本邦の2003年のアンケート調査<sup>20)</sup>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<sup>14)</sup>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)。

一方でわが国におけるrFVIIaの市販後調査の中間報告結果が公表されており、このうち、後天性血友病A 23例の総有効率は53.3% (24/45エピソード)と既報よりも低かった<sup>63)</sup> (Grade B, Level III)。しかしながら、後天性血友病Aでは出血から治療開始までの時間が平均5日(標準偏差8日、範囲2.5時間~36日、中央値2日)とインヒビター保有先天性血友病の平均2.9時間(標準偏差3.9時間、範囲0~44.5時間、中央値2時間)に比べて著しく長く、治療開始の遅れがrFVIIaの有効率低下の要因である可能性は否定できない。なお、この調査における副作用発現率は4.3% (1件)と報告されている。

### 6.3.3 APCC

2004年、Sallahら<sup>66)</sup>は34例を対象とした後方視的研究において、APCC (ファイバ<sup>®</sup>) 75U/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<sup>72)</sup>はAPCC 70U/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50~100U/kgで、8~12時間毎が妥当と思われる。

2003年の本邦の調査<sup>20)</sup>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。この他に、プロプレックス<sup>®</sup>が13例(23%)で、オートプレックス<sup>®</sup>が3例(5%)で使用されていた。続く2008年の調査<sup>14)</sup>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)。

### 6.3.4 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知れない<sup>73)</sup>。22例の文献レビューを含むMudadらの報告<sup>74)</sup>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。特に、インヒビター力価が2BU/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<sup>75)</sup>およびFranchiniら<sup>76)</sup>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（ $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、皮下注<sup>(注1)</sup>を3～5日）を行い有効であったと報告している（Grade C, Level IV）。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 レベルを注意深くモニタリングする必要がある。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 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<sup>®</sup>）による小手術の管理経験<sup>77)</sup>や、詳細不明の手術に対する rFVIIa（ノボセブン<sup>®</sup>）による管理<sup>58)</sup>が報告されているのみである（Grade C, Level IV）。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るべきであり、同時に専門家へのコンサルトが必要であろう。

## 6.4 専門施設に対するアンケート調査

10 専門施設にこれまでに経験した後天性凝固因子インヒビターについての調査を実施したところ、後天性血友病 A の回答が合計で 63 例あった。後天性血友病 A に対する止血治療としては 4 施設で第 VIII 因子製剤の使用経験があり、うち 3 施設ではインヒビター力価が 10BU/mL 以下の症例の手術時に中和目的で使用していた。バイパス止血製剤では APCC（ファイバ<sup>®</sup>）が 7 施設、rFVIIa（ノボセブン<sup>®</sup>）は全 10 施設で使用経験があった。その他、PCC（プロプレックス<sup>®</sup>）は 2 施設、トラネキサム酸は 8 施設で使用したことがあると回答があったが、DDAVP を用いた経験のある施設はなかった（図 5）。なお、6 施設で rFVIIa とトラネキサム酸の併用の経験があった。

次に止血治療の第一選択薬について質問を行った（図 6）。具体的に、症状毎の治療剤の選択について尋ねたところ、筋肉・関節内出血の第一選択薬として rFVIIa が 60% で選択されていたが、APCC は第二選択薬として 40% で選択されていた。また、比較的軽症の皮下出血や口腔・鼻腔・尿路出血に対してはバイパス止血製剤を積極的に使用している施設は少なかったが、その他の多くの出血症状に対しては rFVIIa が第一選択薬として選ばれていた。もっともこの背景にはわが国における健康保険上の事情<sup>(注2)</sup>が影響している可能性がある。また、10 施設中 3 施設はインヒビター力価が 5BU/mL を境として治療法の切り替えを行っており、5BU/mL 未満の時と 5BU/mL 超の時とで異なる回答を得た。すなわち、これら 3 施設では基本的にバイパス止血製剤を第一選択とするものの、生命にかかわる出血や手術時で、かつインヒビター力価が 5BU/mL 未満であれば、第 VIII 因子製剤による中和療法を選択肢の一つとして考慮していた。ただし、本症のインヒビターの特性を考えると中和療法を選択した場合の止血モニタリングは、インヒビター力価よりも実際の FVIII : C の回収率や血中半減期をより重要視すべきであろう。

アンケート結果をまとめると、本症の止血治療の第一選択はインヒビター力価に係らず rFVIIa を使い、止血効果が悪い時には APCC に変更する施設が多かった。また、投与量については添付文書上の用量である  $90\sim 120 \mu\text{g}/\text{kg}$ （rFVIIa）、 $50\sim 100\text{U}/\text{kg}$ （APCC）がそれぞれ

注1 わが国では軽症・中等症血友病 A に対するデスマプレシン注の保険適応は静注のみである。

注2 効果効能として rFVIIa では「血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病及び後天性血友病患者の出血抑制」となっているのに対し、APCC では単に「血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子インヒビターを保有する患者に対し、血漿中の血液凝固活性を補いその出血を抑制する」となっている。また、2008 年 3 月以前においては APCC の投与日数は原則 3 日間という通達があった。

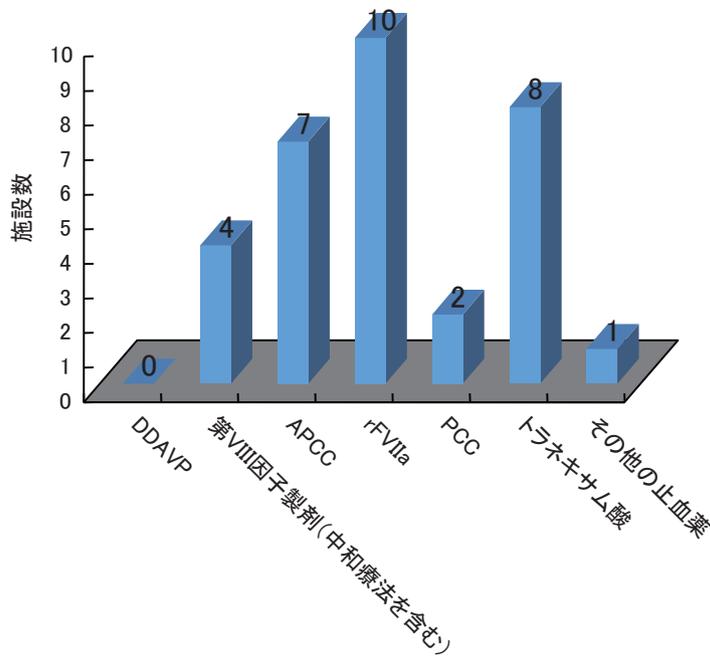


図5 専門施設における止血治療の実施状況

APCC : activated prothrombin complex concentrate, PCC : prothrombin complex concentrate  
rFVIIa : recombinant activated factor VII

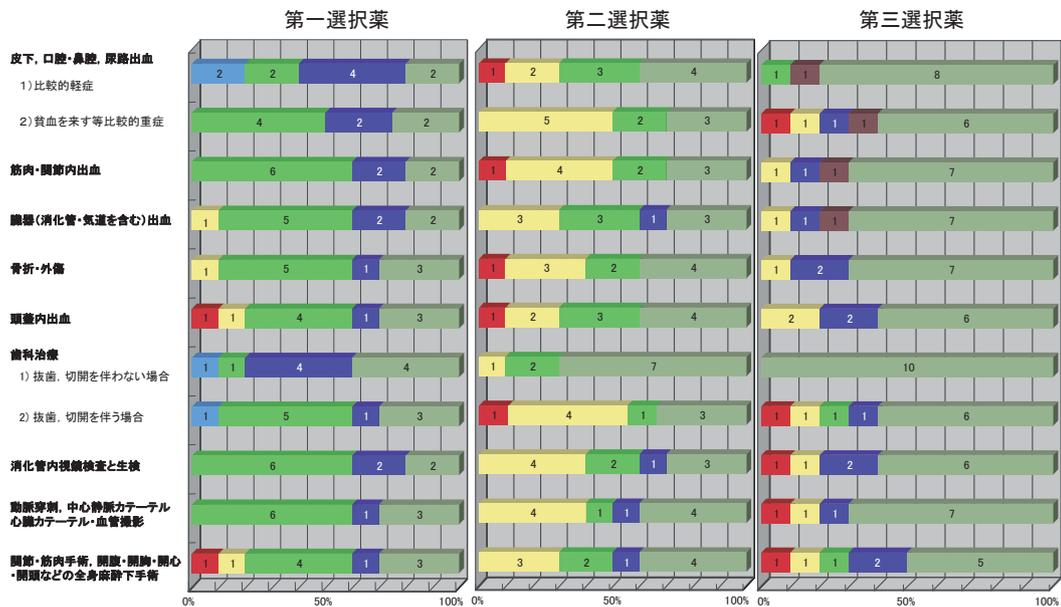


図6 出血症状ごとの止血治療剤の選択\*

\* 10施設中3施設は5BU/mL未満の際の選択

■ DDAVP ■ 第VIII因子製剤 ■ APCC: activated prothrombin complex concentrate  
■ rFVIIa: recombinant activated factor VII ■ PCC: prothrombin complex concentrate ■ トラネキサム酸 ■ 回答無し

れ使用されており、rFVIIa の高用量投与や持続投与などの回答は非常に少なかった。

## 6.5 治療法の実際と安全性

### 6.5.1 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、バイパス止血剤の使用にあたっては基本的な留意点はいくつか存在する。以下の項では 2008 年に刊行された「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」<sup>68)</sup>、「インヒビターのない血友病患者の急性出血、処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン」<sup>78)</sup>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。

#### 6.5.1.1 rFVIIa

ノボセブン<sup>®</sup> HI 90~120  $\mu$ g/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<sup>63) 79)</sup>。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 15~25mg/kg を 1 日 2~3 回の経口投与または 1 回 10mg/kg を 1 日 2~3 回の静注) が有効とされている<sup>1) 3) 80)</sup>。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<sup>68)</sup> (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  $\mu$ g/kg を 1 回) が通常量の投与 (90  $\mu$ g/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。

#### 6.5.1.2 APCC

通常、ファイバ<sup>®</sup> 50~100U/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 200U/kg を越えて使用しない<sup>81)</sup> (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。なお、これまでわが国の保険診療上では、APCC の使用は連続 3 日以内に限られていたが、平成 20 年度よりその制限が撤廃された。また、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 4)。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を行った海外の報告<sup>82)・84)</sup>があるが、そ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。

#### 6.5.1.3 DDAVP

デスマプレシン注<sup>®</sup> (協和発酵キリン) 0.2~0.4  $\mu$ g/kg を 20mL の生理食塩水に混和し、10~20 分かけ緩徐に静注する。本剤の使用は比較的軽度の出血時に限られるが、繰り返し投与すると 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、静注後は FVIII:C の上昇の程度を確認しておく必要がある (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、特に 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<sup>78)</sup>。

### 6.5.2 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 (thromboelastography: TEG) 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<sup>68)</sup>。

### 6.5.3 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<sup>81) 85)</sup>。そのため、特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<sup>68)</sup>があるが、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あける必要がある<sup>3)</sup>。

## 7. 免疫抑制療法

### ■ 免疫抑制療法に関する推奨（図7）

1. 本症は常に出血症状が存在し続けるわけではない。また、出血した場合も適切な止血治療によって管理できる場合が多い。しかしながら、一部は重症・致死的な出血をきたし、死因の約半数を出血が占める。従って、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. 本症は年齢や基礎疾患などの背景が均一な集団ではないため、一律な免疫抑制療法を勧めることは難しい。そこで本ガイドラインは、prednisolone（PSL）の単独療法を基本の免疫抑制療法とする（Grade B, Level IIb）。PSLは“凝固因子の障害による出血性素因”に対する

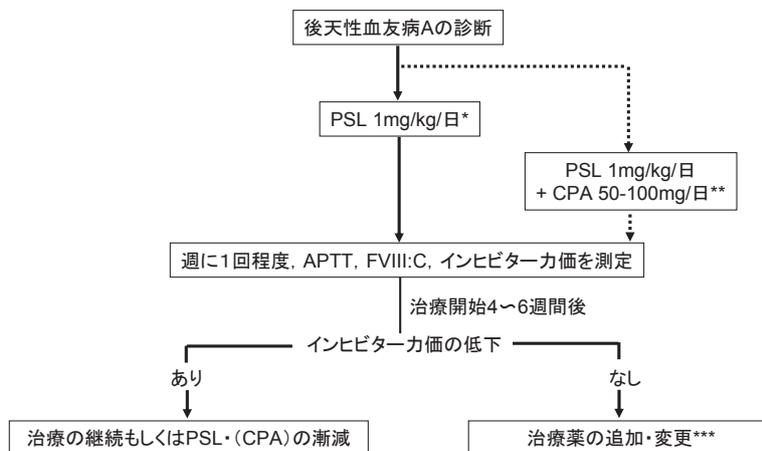


図7 免疫抑制療法のアルゴリズム

\* PSL（1mg/kg/日）の単独療法を基本とするが、すでにステロイドが使用されている患者などでより強い免疫抑制に忍容可能であると判断される場合はPSLとCPAの併用療法も考慮する。

\*\* 高齢者などでCPA連日投与の副作用の危険性が高いと判断される場合は、CPAパルス療法を考慮する。

\*\*\* 追加・変更する薬剤はCPA（PSL単剤で開始した場合）、rituximab, CyA, AZP等から選択する。

PSL：prednisolone, CPA：cyclophosphamide, CyA：cyclosporin A, AZT：azathioprine,

FVIII:C：factor VIII coagulant activity, APTT：activated partial thromboplastin time

保険適応が認められている。

3. PSL の初期投与量は 1mg/kg/日 を原則とする (Grade C, Level IV)。また、治療開始時あるいは治療中に PSL に代わって 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. 患者の年齢や基礎疾患、インヒビター力価、出血症状、これまでの免疫抑制剤の使用歴などを勘案した上で、より強力な免疫抑制が必要であり、かつ、患者が忍容できると判断される場合には、PSL 1mg/kg/日と cyclophosphamide (CPA) の併用も考慮する (Grade B, Level IIb)。CPA は 50~100mg/日の経口投与を基本とするが、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。ただし、CPA は SLE などの膠原病には保険適応があるが、“後天性血友病 A” や “凝固因子の障害による出血性素因” に対しては今のところ保険適応が認められていない。
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は、APTT, FVIII : C, インヒビター力価を測定して判定する。測定の頻度は治療開始当初は週 1 回程度とし、データ改善後は 1~2 週に 1 回程度とする。これらの検査結果の改善の程度によって治療効果を判断するが、中でもインヒビター力価の低下の程度を最も重視する。インヒビター力価の低下が認められた場合は、適時投薬量を漸減するが、治療開始後 4~6 週間たっても低下が認められない場合は、薬剤の追加や変更を考慮する。
7. PSL と CPA 以外の免疫抑制剤は、抗 CD20 抗体 (rituximab), cyclosporin A (CyA), azathioprine (AZP) などの中から選択する (Grade C, Level IV)。ただし、現時点では、これらの薬剤には “後天性血友病 A” や “凝固因子の障害による出血性素因” に対する保険適応は認められていない。
8. 高用量  $\gamma$  グロブリン製剤の単独投与、あるいは併用は推奨されない。 (Grade B, Level IIb)
9. 免疫抑制剤の減量・中止については、年齢や基礎疾患、出血症状、インヒビター力価、薬剤の投与方法とその効果、副作用・合併症などを勘案し、症例ごとに個別に判断する。
10. 本症の死因の約半数は免疫抑制療法による感染症である。従って、免疫抑制剤投与中は、リンパ球数やリンパ球サブセットなどにより免疫機能を評価しつつ、感染症の早期発見に努めるとともに、免疫能低下が著明な場合には感染症の予防対策を講じる必要がある。また、寛解後は漫然と免疫抑制剤の投与を続けないよう心がけるべきである (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、一部で再燃をきたす例がある。そのため、治療終了後の半年間は月 1 回、半年から 1 年までは 2 か月に 1 回、1 年目以降は 6 か月に 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. 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、現状では、初発時の治療と同様の治療が選択されている。

## 7.1 作成方法

MEDLINE (Ovid) (1966 年~2010 年 6 月) を対象に、(acquired hemophilia) OR (acquired 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 (2001 年 1 月~2009 年 12 月) を対象に、後天性血友病 or 後天性第 VIII 因子抗体 or 後天性第 VIII 因子インヒビター or 後天性凝固因子抗体

or 後天性凝固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。得られた文献の数は337本であったが、その大部分242本が会議録(学会抄録)であり、それ以外の文献は95本であった。この中から、免疫抑制療法に関する記載がある文献217本(症例数273例)を選別し、年齢、性別、基礎疾患、治療内容、発表施設が重複しているものを除外すると、文献数は161本(症例数195例)であった。この中で投与薬剤名の記載がある文献数は146本(症例数179例)で、薬剤投与量の記載のある文献数は100本(症例数114例)であった。

## 7.2 免疫抑制療法の開始時期

本症の止血機能を正常化し、出血傾向を改善させるためには、免疫抑制療法によるインヒビター産生の抑制が必要である。

本症の一部、特に分娩後あるいは薬剤性のものについては自然軽快が認められるため、分娩後あるいは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<sup>86) 87)</sup>。しかし、出血傾向が軽度であっても、インヒビターが除去されない限り、将来に重症・致命的な出血症状が生じる危険性は存在している。従って、英国<sup>1)</sup>や北欧<sup>2)</sup>のガイドライン、International recommendation<sup>88)</sup>、Consensus recommendation<sup>89)</sup>ではいずれ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 使用薬剤と投与量

インヒビターを根絶するための免疫抑制療法として、PSL、AZP、CyAなどの免疫抑制剤、CPA、6-mercaptopurine (6-MP)、vincristine (VCR)などの抗腫瘍薬、PSLと他の免疫抑制剤/抗腫瘍薬の併用などが報告されている。これに加え、高用量 $\gamma$ グロブリン製剤の投与、第VIII因子による免疫寛容導入療法、血漿交換やprotein A免疫吸着カラムによる抗体除去療法、あるいはこれらの併用療法の報告がある<sup>86) 88) 90)</sup>。

欧米では、これらの中でPSL単独あるいはPSLとCPAの併用療法の報告が最も多い<sup>86) 88)</sup>。また、最近ではrituximabを用いた治療報告が増加している<sup>86) 88)</sup>。欧米における免疫抑制剤の投与量は、PSLは1mg/kg/日<sup>1) 2) 87) - 90)</sup>、CPAは50~150mg/日<sup>1)</sup>(1~2mg/kg/日<sup>2) 87) - 90)</sup>、CyAは200~350mg/日<sup>1) 2) 16)</sup>(5mg/kg/日<sup>2)</sup>、AZPは2mg/kg/日<sup>2)</sup>が一般的に推奨されている。rituximabは375mg/m<sup>2</sup>/回を1週間毎に4回投与するという報告が最も多い<sup>2) 88) 90) 91)</sup>。

わが国においても、PSL単独あるいはPSLと他の免疫抑制剤の併用療法がこれまで広く行われてきたが、最近、rituximabによる治療報告も増加している<sup>14) 20)</sup>。わが国における免疫抑制剤の投与量について、多施設によるまとまった報告はないが、2001年から2009年の9年間に日本で報告された後天性血友病Aの各症例報告を集計すると、PSLは40~60mg/日または1mg/kg/日、ステロイドパルス療法はmethylprednisolone (m-PSL) 500mg/日または1000mg/日の3日間投与が多い。CPAについては、大部分がPSLまたはステロイドパルス療法と併用されているが、内服として用いられる場合は50mg/日または100mg/日が多く、CPAパルス療法として用いられる場合は500mg/日が最も多い。本症におけるCPAパルス療法の経験およびエビデンスは乏しいが、他の自己免疫疾患においては、概ね300~500mg/m<sup>2</sup>を4週毎に数回用いられることが多い。rituximabは主として1回375mg/m<sup>2</sup>が用いられていたが、投与回数は報告によってまちまちであった。

これら欧米あるいは日本における本症の免疫抑制療法の報告は、大部分が症例報告、単一施設でのコホート研究あるいは後方視的検討である<sup>1) 88) 90) 92)</sup>。どの治療が優れているかを確認するための前方視的ランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)は、症例が少

ないことや自然軽快があり得ることなどの理由で日本では全く行われておらず、欧米でもほとんど報告がない<sup>87) 92)</sup>。欧米における PSL 単独と PSL+CPA 併用の比較試験 (RCT 1 件<sup>93)</sup>, non-RCT 1 件<sup>13)</sup>) では、完全寛解 (complete remission : CR) 率は 76% (単独) vs 78% (併用) で、統計学的な差は認められていない。また、PSL 単独と PSL+CPA 併用の両方が使用されている報告例をまとめた比較でも、CR 率は 77% (単独) vs 79% (併用) で差がない<sup>94)</sup>。一方、PSL 単独または PSL+CPA 併用の効果が記載されている複数の報告を単純に集計して比較すると、CR 率は 70% (単独) vs 89% (併用) で、PSL 単独よりも PSL+CPA 併用の方が優れている<sup>16)</sup>。しかし、CR 率の高さは死亡率の低さとは一致していない。これは、特に高齢者では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<sup>16)</sup>。これらの結果は、現在行われている European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) の中間解析でも同様で、CR 率は PSL 単独 (60%) よりも PSL+CPA 併用 (82%) の方が高いが、副作用は PSL 単独 (25%) よりも PSL+CPA 併用 (39%) の方が多い<sup>92)</sup>。

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く、インヒビター力価によって治療法を変更すべきとするエビデンスもない<sup>94)</sup>。従って、欧米でも日本でも治療の第一選択は、基礎疾患や年齢、病状、それぞれの選択肢に予測される免疫抑制の程度、副作用等を勘案した上で判断されているのが現状である。また、免疫抑制剤の投与量の設定においても、感染のリスクが高いと判断される場合は適宜減量が考慮されるが、その場合は十分な免疫抑制が得られず、満足な治療効果を期待できない可能性がある。必要十分な免疫抑制と感染のリスク回避はしばしば相反するものであり、投与量の設定は個々の症例で慎重に検討されるべきものである。

Aggarwal ら<sup>95)</sup> は、インヒビター力価が 5BU/mL 未満で出血症状が軽微な場合はステロイド単独投与とし、インヒビター力価が 5BU/mL 以上 30BU/mL 未満で出血症状が重篤な場合や、5BU/mL 未満でもステロイド単独の効果が不十分な場合には rituximab を追加するとし、インヒビター力価が 30BU/mL 以上の例には最初からステロイドに加え CPA を併用し、それでもインヒビター力価が低下しない例には rituximab を追加するというアルゴリズムを提唱している。

一方、Collins ら<sup>94)</sup> は、第一選択薬としてステロイドを使用し、これに対する反応が認められない場合は、他の免疫抑制剤または rituximab を追加する。同様に rituximab を最初に使用し、これに対する反応が認められない場合は、ステロイド治療と他の免疫抑制剤を追加する。CyA は第二選択薬として有用であり、重症出血例には第 VIII 因子大量投与と免疫吸着を考慮するとしている。

また、Franchini ら<sup>90)</sup> は、通常 PSL 1mg/kg/日と CPA 1~2mg/kg/日の併用を最低 5 週間行うが、治療関連の副作用を最小限に抑えるため、患者の年齢・性別・全身状態に合わせて調節するとしている。高齢者では特に CPA や他のアルキル化剤による感染症などの副作用の発生頻度が高いため、これらの患者には CPA の投与量を 50mg/日程度に減量し、投与期間も 3~4 週間に短縮するとしている。初回治療のサルベージ療法としては CyA 200~300mg/日の単独あるいはステロイドとの併用を行うとしている。

英国のガイドライン<sup>1)</sup> では、以下の治療法が推奨されている。免疫抑制療法は PSL 1mg/kg/日単独あるいは同量の PSL に CPA 50~100mg/日併用投与、あるいは CPA パルス療法で開始する。ただし、妊娠中あるいは妊娠する可能性のある女性には、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 IIb)。有効例では免疫抑制療法開始後、インヒビター力価の低下あるいは (および) FVIII : C の上昇が認められるが、CR に達するまでの期間は中央値で 4~6 週であり、6~8 週間後に至っても治療に対する反応が認められない場合

---

には第二選択治療を考慮する。これらには、rituximab, CyA, 免疫抑制剤の多剤併用, MalmöあるいはBonnの変法（免疫吸着療法, 高用量 $\gamma$ グロブリン製剤の投与）などが含まれる<sup>94</sup>。

北欧のガイドライン<sup>2</sup>には英国のような具体的な推奨治療は記載されていないが、それぞれの薬剤の投与量と投与期間が以下のように記載されている。PSLは1mg/kgを1日1回経口投与<sup>(注3)</sup>し、6週間の投与後速やかに漸減する。CPAは1.5~2mg/kgを1日1回経口投与し、最長3~4か月まで継続するか、もしくは、10mg/kgを連続2日間静脈内投与し、続いて1.5~2mg/kgを8日間経口投与する。それ以外の方法としてCPAパルス療法をVCR 1.4mg/m<sup>2</sup>とともに4週間毎に行う。AZPは2mg/kgを1日1回6週間経口投与し、その後インヒビター力価とFVIII:Cに応じて徐々に減量し、CR達成後に中止する。CyAは初期投与量1日5mg/kgを2回に分けて経口投与する。

International recommendation<sup>88</sup>では、治療開始時の第一選択として、PSL単独、あるいは（特に、他の医学的状況によりすでにcorticosteroidが投与されている場合）CPAとの併用療法を推奨している。PSLの投与量は1mg/kg/日を4~6週間、CPAの投与量は1.5~2mg/kg/日で、副作用のリスクを軽減するためCPAの投与期間は最長6週間までとしている。そして、治療を6~8週間継続しても効果が得られない場合は、代替の併用療法への変更を考慮するとしている。

Consensus recommendation<sup>89</sup>でも、治療開始時の第一選択として、PSL単独（1mg/kg/日）、あるいはCPA（1~2mg/kg/日）との併用療法を推奨している。そして治療開始2~3週間後に、FVIII:Cの上昇やインヒビター力価の低下が認められない場合は、代替の治療法を考慮するとしている。すなわち、PSL単独で治療を開始し、寛解が得られない場合は、一般的にCPAあるいはrituximabの追加が行われ、その次の選択肢は、それまでrituximabが使用されていなければrituximab、すでに使用されている場合は抗腫瘍薬またはCyAを含んだ治療法としている。

## rituximab

rituximabによる治療は、他の治療と比べて早期の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<sup>96</sup>、rituximab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。Sperrらのレビュー<sup>97</sup>によると、rituximabを用いた治療はPSL+CPA併用療法と比較して、CR率は78.6% vs 84.1%で若干低く、CRまでの期間には差異がなく、CRの持続期間は若干短かいとされるが、統計学的な有意差は認められていない。しかしながら、Aggarwalらはインヒビター力価が高い症例(>100 BU/mL)においては、PSL+CPAによる治療と比較して若干rituximabの効果が劣る可能性があるとしている<sup>95</sup>。EACH2の中間解析でも初回治療としてrituximabを他の免疫抑制剤と併用した場合のCR率は63%であり、PSL単独やPSL+CPA併用と比較してCR率が高いわけではない<sup>92</sup>。いずれにせよ免疫抑制剤による治療との比較試験がないため、現時点でどちらが優れているのかは明言できない<sup>94</sup>。

これらのことから、英国のガイドライン<sup>1</sup>ではrituximabを第一選択とするには、さらに研究が必要であるとしている（Grade C, Level IV）。一方、より新しいInternational recommendation<sup>88</sup>やConsensus recommendation<sup>89</sup>ではrituximabを第一選択の免疫抑制療法の効果が不十分な場合、あるいは使用できない場合の第二選択薬として位置づけており、代替治療として位置づけているAZP, VCR, CyA, mycophenolate mofetil (MMF)などよりも推奨度が高く

---

注3 PSL 1mg/kg/日の経口投与を行う際は大量の服用が必要になるため、通常、わが国では1日1回投与よりも分割投与が行われる。

なっている。

### 高用量 $\gamma$ グロブリン製剤

高用量  $\gamma$  グロブリン製剤を本症の治療に用いた報告は海外、本邦ともに多数あるが、Schwartz らの前方視的研究<sup>98)</sup>、Delgado らのメタ解析<sup>16)</sup>、および英国の後方視的サーベイ<sup>13)</sup>の結果から、その有効性は低く、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。

### 血漿交換

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カラムによる抗体除去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の力価が低下し、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。北欧のガイドライン<sup>2)</sup>では他の止血治療が無効な場合の特別な選択肢として免疫吸着と共に血漿交換が挙げられているが、欧米では主に免疫吸着カラムが使用されているため血漿交換単独での報告は少ない。本邦では免疫吸着カラムが使用できないため、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。

## 7.4 転帰

前述の通り欧米では、各種の免疫抑制療法により本症の 70～80% は CR に至る<sup>13) 93) 94)</sup>。Collins によると、治療開始から CR までの中央値は 57 日 (95% CI, 46～74 日) であった<sup>13)</sup>。一方、EACH2 の中間解析では、CR までの期間の中央値は PSL 単独治療では 33 日、PSL+CPA 併用では 34 日、rituximab と他の免疫抑制剤の併用では 33 日であった<sup>92)</sup>。

2003 年の本邦の報告<sup>20)</sup>によると、後天性血友病 A 54 例中 CR は 34 例 (63.0%) で、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<sup>14)</sup>によると、後天性血友病 A 40 例中、CR は 21 例 (52.5%) で、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。CR に達した 21 例の発症からインヒビター消失までの期間は 0.5～15 か月 (中央値 2.0 か月) 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中央値は 7.5 か月 (範囲 1 週～14 か月) 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<sup>1) 13)</sup>。このことから International recommendation では、免疫抑制療法終了後も半年間は月 1 回、半年から 1 年までは 2 か月に 1 回、1 年目以降は 6 か月おきに 1 年間 (可能であればそれ以上)、APTT と FVIII:C をモニターすることを推奨している<sup>88)</sup>。2008 年の本邦の調査<sup>14)</sup>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 か月後、8 か月後に再燃し、残る 1 例は 8 か月後に再燃した後、再び 7 か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<sup>1)</sup>。Collins らは、後天性血友病 A 112 例中、13 例 (9.1%) が出血により死亡し、中央値は 19 日 (範囲 1～146 日) であったと報告している。また、37 例 (33%) に敗血症が発症し、そのうち 12 例が死亡したと報告している<sup>13)</sup>。EACH のデータ解析では、免疫抑制療法に関連した感染症が後天性血友病 A の死因の第一となっている<sup>90)</sup>。また、Delgado らによる後天性血友病 A 249 例のメタ解析でも、高齢者の CPA 使用例に、主に好中球減少に伴う感染症による死亡が報告されている<sup>16)</sup>。

わが国においては、2003 年の報告<sup>20)</sup>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<sup>14)</sup>では40例中、死亡10例(25%)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か月であり10例中8例までが発症後3か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<sup>14)</sup>。

## 8. おわりに

本症の生命予後は前述の如く、決して良好とは言えない<sup>13)・16) 18) 19) 58)</sup>。特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<sup>13) 14)</sup>。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づ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応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、治療法の進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。

## Disclosure of Conflict of Interest

Ichiro Tanaka has participated in the clinical trial of The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute as a representative.

Tadashi Matsushita has participated in the clinical trials of NovoNordisk and Biogen Idec as a representative.

Satoshi Higasa has received research fund from Baxter Healthcare.

Midori Shima has received honoraria for lecturing and manuscript from Baxter Healthcare and has participated in the clinical trials of Baxter Healthcare, NovoNordisk, Bayer Healthcare, and Biogen Idec as a representative.

Masashi Taki has received honoraria for lecturing and manuscript from Baxter Healthcare and has participated in the clinical trial of Baxter Healthcare as a representative.

The other authors state that they have no conflict of interest.

## 文献

- 1) 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.
- 2) Tengborn L, Ingerslev J, Mäkipernaa A, Tjønnfjord GE, Önundarson PT, Lethagen S. Working Group on Acquired Haemophilia of the Nordic Haemophilia Centres Acquired haemophilia : Nordic Guidelines for diagnosis and treatment. [http://www.medfak.lu.se/pdf/medkirortpdf/koagulation/nordic\\_guidelines](http://www.medfak.lu.se/pdf/medkirortpdf/koagulation/nordic_guidelines).
- 3) Gringeri A, and Mannucci PM : Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* **11** : 611-619, 2005.
- 4) Agency for Health Care Policy and Research : Acute pain management : operative or medical procedures and trauma, Part 2. *Clin Pharm* **11** : 391-414, 1992.
- 5) Hay CR : Acquired haemophilia : *Baillieres Clin Haematol* **11** : 287-303, 1998.
- 6) 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.
- 7) Cohen AJ, Kessler CM : Acquired inhibitors. *Baillieres Clin Haematol* **9** : 331-354, 1996.
- 8) Franchini M, Veneri D : Acquired coagulation inhibitor-associated bleeding disorders : An update. *Hematology* **10** : 443-449, 2005.

- 9) Boggio LN, Green D : Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol* **5** : 389-404, 2001.
- 10) 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.
- 11) Margolius A, Jackson DP, Ratnoff OD : Circulating anticoagulants : a study of 40 cases and a review of the literature. *Medicine* **40** : 145-202, 1961.
- 12) Lottenberg R, Kentro TB, Kitchens CS : A natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. *Arch Intern Med* **147** : 1077-1081, 1987.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Green D, Lechner K : A Survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *Thromb Haemost* **45** : 200-203, 1981.
- 16) 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.
- 17) 田中一郎, 嶋緑倫 : 後天性血友病における免疫応答. 高久史麿, 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.
- 18) Morrison AE, Ludlam CA, Kessler C : Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* **81** : 1513-1520, 1993.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) Sievert R, Goldstein ML, Surks MI : Graves' disease and autoimmune factor VIII deficiency. *Thyroid* **6** : 245-247, 1996.
- 23) Meiklejohn DJ, Watson HG : Acquired haemophilia in association with organ-specific autoimmune disease. *Haemophilia* **7** : 523-525, 2001.
- 24) Moraca RJ, Ragni MV : Acquired anti-FVIII inhibitors in children. *Haemophilia* **8** : 28-32, 2002.
- 25) Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T, Mariani G : Acquired hemophilia A : a concise review. *Am J Hematol* **80** : 55-63, 2005.
- 26) Hauser I, Lechner K : Solid tumors and factor VIII antibodies. *Thromb Haemost* **82** : 1005-1007, 1999.
- 27) Sallah S, Wan JY : Inhibitors against factor VIII in patients with cancer. Analysis of 41 patients. *Cancer* **91** : 1067-1074, 2001.
- 28) Neilson RF, Walker ID, Robertson M : Factor VIII inhibitor associated with hepatocellular carcinoma. *Clin Lab Haematol* **15** : 145-148, 1993.
- 29) Wenz B, Friedman G : Acquired factor VIII inhibitor in a patient with malignant lymphoma. *Am J Med Sci* **268** : 295-299, 1974.
- 30) Sallah S, Nguyen NP, Abdallah JM, Hanrahan LR : Acquired hemophilia in patients with hematologic malignancies. *Arch Pathol Lab Med* **124** : 730-734, 2000.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) Michiels JJ : Acquired hemophilia A in women postpartum : clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Clin Appl Thromb Hemost* **6** : 82, 2000.
- 35) 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.
- 36) Franchini M : Postpartum acquired factor VIII inhibitors. *Am J Hematol* **81** : 768-773, 2006.
- 37) Coller BS, Hultin MB, Hoyer LW, Miller F, Dobbs JV, Dosik MH, Berger ER : Normal pregnancy in a patient with a prior postpartum factor VIII inhibitor : with observations on pathogenesis and prognosis. *Blood* **58** : 619-624, 1981.
- 38) 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.
- 39) Sise HS, Gauthier J, Desforges J, Becker R : Spontaneous circulating anticoagulant (antifactor VIII). *Am J Med* **32** : 964-975, 1962.
- 40) Sallah S, Wan JY : Inhibitors against factor VIII associated with the use of interferon-alpha and fludarabine. *Thromb Haemost* **86** : 1119-1121, 2001.
- 41) 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.
- 42) Ferri GM, Vaccaro F, Caccavo D, Imperato G, Bonomo L : Development of factor VIII : C inhibitors following vaccination. *Acta Haematol* **96** : 110-111, 1996.
- 43) Hoyle C, Ludlam CA : Acquired factor VIII inhibitor associated with multiple sclerosis, successfully treated with porcine factor VIII. *Thromb Haemost* **57** : 233, 1987.
- 44) 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.
- 45) 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.

- 46) Sakai M, Shima M, Shirahata A : Successful steroid pulse treatment in childhood acquired haemophilia with nephrotic syndrome. *Haemophilia* **11** : 285-289, 2005.
- 47) 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.
- 48) Brodeur GM, O'Neill PJ, Willimas JA : Acquired inhibitors of coagulation in nonhemophilic children. *J Pediatr* **96** : 439-441, 1980.
- 49) 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.
- 50) 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.
- 51) Kazmi MA, Pickering W, Smith MP, Holland LJ, Savidge GF : Acquired haemophilia A : errors in the diagnosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* **9** : 623-628, 1998.
- 52) 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.
- 53) Gawryl MS, Hoyer LW : Inactivation of factor VIII coagulant activity by two different types of human antibodies. *Blood* **60** : 1103-1109, 1982.
- 54) 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異および不活化処理の有用性. *血栓止血誌* **19** : 235-243, 2008.
- 55) 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.
- 56) Arkin S, Blei F, Fetten 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.
- 57) Baudo F, de Cataldo F, Gaidano G, Treatment of acquired factor VIII inhibitor with recombinant activated factor VIIa : data from the Italian registry of acquired hemophilia. *Haematologica* **89** : 759-761, 2004.
- 58) 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.
- 59) 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.
- 60) 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.
- 61) Scharrer I : Recombinant factor VIIa for patients with inhibitors to factor VIII or IX or factor VII deficiency. *Haemophilia* **5** : 253-259, 1999.
- 62) Bech RM : Recombinant factor VIIa in joint and muscle bleeding episodes. *Haemostasis* **26**(Suppl 1) : 135-138, 1996.
- 63) 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.
- 64) 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.
- 65) Grunewald M, Beneke H, Guthner C, Germowitz A, Brommer A, Griesshammer M : Acquired haemophilia : experiences with a standardized approach. *Haemophilia* **7** : 164-169, 2001.
- 66) Sallah S : Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia* **10** : 169-173, 2004.
- 67) 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.
- 68) 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 : 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. *血栓止血誌* **19** : 520-539, 2008.
- 69) Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, Berntorp E : A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor : the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* **109** : 546-551, 2007.
- 70) 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.
- 71) Sumner MJ, Geldziler BD, Pedersen M, Seremetis S : Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII : a critical appraisal. *Haemophilia* **13** : 451-461, 2007.
- 72) Holme PA, Brosstad F, Tjonfjord GE : Acquired haemophilia : management of bleeds and immune therapy to eradicate autoantibodies. *Haemophilia* **11** : 510-515, 2005.
- 73) 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.
- 74) Mudar R, Kane WH : DDAVP in acquired hemophilia A : case report and review of the literature. *Am J Hematol* **43** : 295-299, 1993.
- 75) 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.
- 76) Franchini M, Girelli D, Olivieri O, Bozzini C, Guiotto M, Zardini G, Lippi G, Manzato F, Gandin G : Clinical heterogeneity of acquired hemophilia A : a description of 4 cases. *Haematologica* **90** : ECR16, 2005.
- 77) Tjonfjord 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.
- 78) 松下正, 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, 田中一郎, 三間屋純一, 吉岡章, 嶋緑倫: インヒビターのない血友病患者の急性出血, 処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン. *血栓止血誌* **19** : 510-519, 2008.
- 79) 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.
- 80) Rubinger M, Rivard GE, Teitel J, Walker H : Suggestions for the management of factor VIII inhibitors. *Haemophilia* **6** (Suppl 1) : 52-59, 2000.
- 81) 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.
- 82) 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.
- 83) Hilgartner MW, Makiperna A, Dimichele DM : Long-term FEIBA prophylaxis does not prevent progression of existing joint disease. *Haemophilia* **9** : 261-268, 2003.
- 84) 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.
- 85) 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.
- 86) Franchini M : Acquired hemophilia A. *Hematology* **11** : 119-125, 2006.
- 87) Baudo F, Caimi T, de Cataldo F : Diagnosis and treatment of acquired haemophilia. *Haemophilia* **16** : 102-106, 2010.
- 88) Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, Castellano ME, Shima M, St-Louis J : International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* **94** : 566-575, 2009.
- 89) 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** : 161-168, 2010.
- 90) Franchini M, Lippi G : Acquired factor VIII inhibitors. *Blood* **112** : 250-255, 2008.
- 91) Franchini M : Rituximab in the treatment of adult acquired hemophilia A : a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* **63** : 47-52, 2007.
- 92) Collins PW, Percy CL : Advances in the understanding of acquired haemophilia A : implications for clinical practice. *Br J Haematol* **148** : 183-194, 2010.
- 93) Green D, Rademaker AW, Briet E : A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemost* **70** : 753-757, 1993.
- 94) Collins PW : Treatment of acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost* **5** : 893-900, 2007.
- 95) Aggarwal A, Grewal R, Green RJ, Boggio L, Green D, Weksler BB, Wiestner A, Schechter GP : Rituximab for autoimmune haemophilia : a proposed treatment algorithm. *Haemophilia* **11** : 13-19, 2005.
- 96) 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.
- 97) Sperr WR, Lechner K, Pabinger I : Rituximab for the treatment of acquired antibodies to factor VIII. *Haematologica*. **92** : 66-71, 2007.
- 98) 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.