



## 【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)

本編は次ページより掲載しております。

# 後天性血友病 A の診断と治療

小川孔幸\*



小川孔幸

## Diagnosis and treatment of acquired hemophilia A

Yoshiyuki OGAWA

**要約：**後天性血友病 A (AHA) は、凝固第 VIII 因子 (FVIII) に対する自己抗体 (インヒビター) が産生されることにより発症する後天性凝固異常症で、近年本邦での報告数が増加しているため、疾患啓発の観点からも注目されている。自己免疫性疾患や悪性腫瘍を背景に発症することがあり、基礎疾患の検索は重要である。出血傾向の既往のない高齢者が突然に広範な皮下出血や筋肉内出血を呈し、APTT 延長のみを認めた際には、本症を疑い精査を進めるべきである。AHA は FVIII 活性の著減と FVIII インヒビター検出により診断できる。診断後直ちにステロイド、シクロフォスファミドやリツキシマブなどによる免疫抑制療法を実施すべきであるが、本邦において AHA に保険適用の免疫抑制剤はプレドニゾロンのみで治療上の制限が多い。免疫抑制療法により 70~80% が完全寛解に至るが、寛解後に再燃することもある。重篤な出血症状を呈する際は、バイパス製剤による高額な止血治療が必要となる。死亡率はおおむね 25% 前後で、死因は出血死と免疫抑制療法に起因した感染症である。2015 年に本症は指定難病に認定され、2017 年に改訂版診療ガイドラインが刊行された。

2002年3月  
山形大学医学部 卒業  
同年6月  
群馬大学大学院生体統御内科学講座 (旧第3内科) 入局  
2008年10月  
群馬大学医学部附属病院  
血液内科 助教  
2013年10月  
群馬大学大学院生体統御内科学講座 助教  
2017年4月  
群馬大学大学院内科学講座  
血液内科学分野 助教  
2018年3月  
群馬大学大学院 博士課程  
修了  
2018年4月  
群馬大学大学院内科学講座  
血液内科学分野 部内講師

**Key words:** acquired hemophilia A, FVIII inhibitor, autoimmune disease, immunosuppressive therapy, rituximab

## 1. はじめに

後天性血友病 A (acquired hemophilia A: AHA) は、凝固第 VIII 因子 (FVIII) に対する抑制物質 (以下、インヒビター) が産生されることにより、FVIII 活性 (FVIII:C) が著しく低下し、その結果として出血傾向の既往や家族歴のない個人において、突発的に広範な皮下出血や筋肉内出血等の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、人口の高齢化に伴い本邦でも報告症例数が増加しているため、疾患啓発の重要性と相まって注目されている。本邦

における本症のエビデンスは限られており、日本血栓止血学会が実施した 2 回の全国アンケート調査<sup>1,2)</sup> がそのほとんどを成している。その結果と海外エビデンスを基に 2011 年に日本血栓止血学会より「後天性血友病 A 診療ガイドライン」<sup>3)</sup> が公表され、2017 年に改訂版<sup>4)</sup> が刊行された。当院では 1999~2015 年までの 17 年間で 25 例の AHA 症例の診療経験がある<sup>5)</sup>。本稿では、最新の改訂版ガイドラインの追記・改正点や当院の診療データを提示し、AHA の診断と治療について概説したい。

## 2. 疫学

AHA は稀な疾患であり、その正確な発症頻度は不明である。2001 年 5 月~2003 年 4 月の 2 年間に英国で実施された調査で年間 1.48 人/100 万人の発症率

\*責任者連絡先:

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  
Tel: 027-220-8166, Fax: 027-220-8173  
E-mail: yo-ogawa@gunma-u.ac.jp

と報告された<sup>6)</sup>。これ以外に発症頻度を明示した報告はないが、英国の発症頻度から推計すると本邦の年間予測症例数は約180人程度であると考えられる。本邦では日本血栓止血学会が2003年10月～2006年9月の3年間で実施したコホート調査研究<sup>2)</sup>で55例が報告されているが、これは実際の発症例の一部しか登録されていないものと考えられる。われわれの施設の経験から群馬県における発症頻度を推計すると0.74人/100万人/年(17年間)であり、近年は1.83人/100万人/年(2013～2015年)と増加傾向である<sup>5)</sup>。この発症頻度は英国のデータとほぼ同じく、現在の日本におけるAHAの発症率も1～2人/100万人/年程度と推測される。

### 3. 基礎疾患

AHA発症の背景に基礎疾患を有する可能性があることはよく知られている。基礎疾患の明らかでない特発性症例も少なからず存在し(25～63%)<sup>2,5,9)</sup>、本症が高齢者に多くみられることから、加齢自体も発症要因の一つであると考えられている。頻度の高い基礎疾患は、自己免疫性疾患(11.8～18.4%：関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、多発筋炎など)<sup>2,5,7,9)</sup>と悪性腫瘍(5.5～17%：前立腺癌、肺癌、胃癌、大腸癌などの固形癌が多く、血液腫瘍では悪性リンパ腫が多い)<sup>2,5,7,9,10)</sup>である。それ以外に若年女性における妊娠・分娩を契機としたAHA発症の報告が多数ある<sup>2,5,7)</sup>。妊娠関連AHAは比較的予後良好で、インヒビターが自然消失する場合も多いとされる。また、薬剤起因性AHA症例の報告もあり、被疑薬としては、ペニシリン、クロラムフェニコール、サルファ剤などの抗菌薬やフェニトインなどの抗痙攣薬、抗精神病薬、インターフェロンなどの報告がある<sup>7,9)</sup>。

ここで重要な点は、本症の診療に際して基礎疾患を検索することである。自己免疫性疾患や悪性腫瘍を有している症例では、基礎疾患に対する治療がAHAの病勢改善に寄与する場合があるからである。当院でも食道癌合併例で放射線治療がインヒビター低減に効果を示した症例を経験している<sup>11)</sup>。また、全身検索による癌の早期発見は、その患者の生命予後改善にも寄与する。当院でもAHA診断時の全身

検索で肺癌の合併を発見した症例、早期の胃癌と大腸癌の合併を発見した症例を診療し、2症例ともAHAの病勢改善後に癌に対する内視鏡的処置を実施し、合併固形癌を根治できた経験がある。

### 4. 臨床症状

本症の典型的な臨床症状は、既往歴・家族歴のない個人に生じる突然の広範な皮下出血・筋肉内出血である。先天性血友病の患者においては、関節内出血が多いが、本症では関節内出血の頻度は少ない点が対照的である。この出血症状の差異の理由は明確になっていない。出血部位としては、皮下出血、筋肉内出血が多いが、その他に消化管出血や口腔内出血、血尿、外傷や手術創部出血などあらゆる部位で出血症状を呈する<sup>1,2,6)</sup>。当院症例の出血部位(71事象)<sup>5)</sup>を図1に示す。

また、本症では出血の程度に応じた貧血を認め、しばしば高度貧血を呈する。当院の25例では、全例で軽度から高度の貧血(中央値6.5g/dL; 3.6～12.3g/dL)を認め、うち19例(76%)は重症出血であり、18症例で1回以上の赤血球輸血を要した<sup>5)</sup>。筋肉内出血により激痛を伴うコンパートメント症候群を生じる症例や、大量出血による出血性ショックを呈する症例、中枢神経や胸腔内などの生命を脅かす重篤な部位への出血を生じる症例もあり、後遺障害や死亡の転帰をたどることもあるため、本症の診療に際しては、迅速な診断と治療介入が肝要である。

当院へ紹介されたAHA症例の紹介元診療科別のグラフを提示する(図2)<sup>5)</sup>。患者の医療機関受診動機の大半は出血症状であるが、血液内科専門医を最初に受診することは少なく、多くの患者が出血部位に応じた専門診療科に受診している。

### 5. 診断と検査

#### 1) 診断と確定診断のための検査

##### (1) 確定診断の道筋(図3)

AHAは臨床症状と凝血学的検査の2本立てで診断される。一般的には、上述のように出血傾向の既往や家族歴のない個人に成人以降に突然発症する広範な皮下・筋肉内出血を認めた場合に本症を念頭に

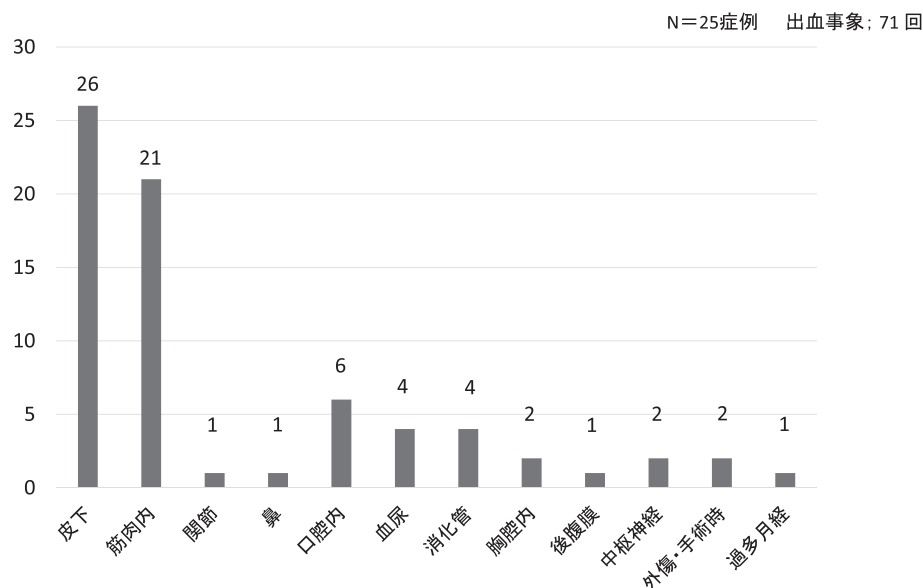


図1 当院症例の出血部位  
(文献5から引用一部改変)

置き、スクリーニング検査を実施する。出血関連のスクリーニング検査は、血小板系検査として血小板数と出血時間が、凝固系検査として活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time: APTT)とプロトロンビン時間(prothrombin time: PT)が実施される。AHAでは出血時間・血小板数・PTが正常で、APTT延長のみが認められる。この場合にAHA以外に鑑別すべき病態として、内因系凝固因子の先天性欠乏、ループスアンチコアグulant(lupus anticoagulant: LA)の存在を考慮するが、ヘパリンなどの抗凝固剤の混入にも留意する必要がある。

確定診断のための検査として、FVIII活性(FVIII:C)の測定を行い、それとともにインヒビター力価(Bethesda法)とフォンヴィレブランド因子(VWF)のリストセチンコファクター活性を測定する。さらに、診断確定のためには、LAの存在を否定する必要がある。FVIII:Cの低下を認め、VWF活性の低下なく、LAを否定し、FVIIIインヒビター力価が1Bethesda単位/mL以上であれば、本症を診断できる。しかしながら、現在本邦では院内検査としてFVIIIインヒビター測定が可能な施設はごく限られており、外注検査(保険適用内)依頼ではインヒビター力価の結果を得るまでに長時間を要することがある。そのよう

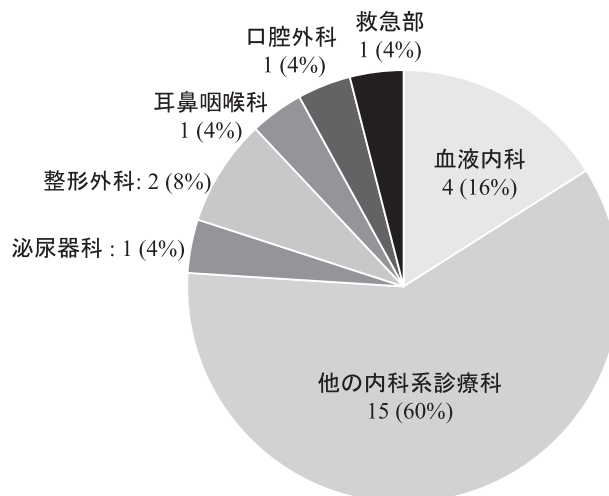
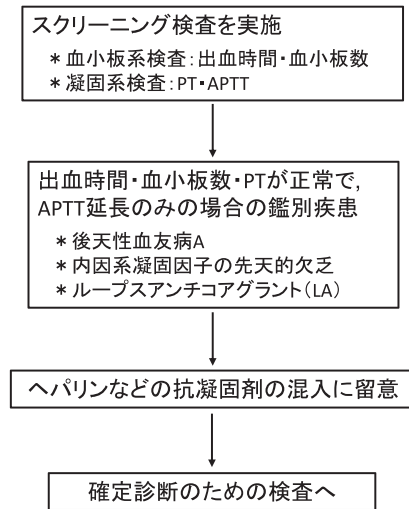


図2 紹介元の診療科  
(文献5から引用一部改変)

な際に、APTTクロスミキシング試験を実施することにより、先天性血友病Aと本症の鑑別に参考となる<sup>12)</sup>。なお、凝固時間測定原理を用いたBethesda法によるFVIIIインヒビター力価の測定は公式に標準化されておらず、手技に習熟した医師または技師による検査実施と結果解釈を要する。インヒビターの性状や測定の詳細はガイドライン<sup>3,4)</sup>や成書をご覧ください。

## A. スクリーニング検査



## B. 確定診断のための検査

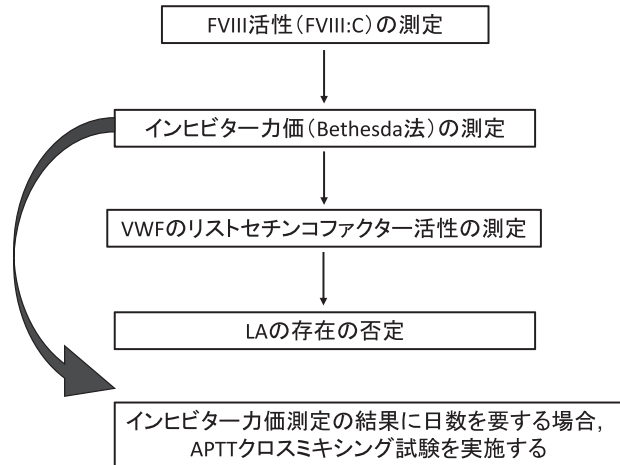


図3 AHA 確定診断の道筋

実際にAHA症例に遭遇した際の重要なポイントとして、本邦の改訂版ガイドライン<sup>4)</sup>では、突然の出血症状とともにFVIII:Cの低下を認め、本症を疑った際には熟練医へコンサルトすることが勧められており、また重篤な出血症状を呈し、すぐにFVIII:CやFVIIIインヒビターの結果が得られない場合は、APTT延長のみが判明した段階で熟練医へコンサルトまたは本疾患の診療が可能な医療機関へ搬送することが望ましいと記載されていることを強調しておきたい。

## (2) APTTクロスミキシング試験(APTT交差混合試験)

本検査は凝固時間を院内測定している施設では、どこでも実施可能であり、AHAと他のAPTT延長の原因を鑑別する手助けになるので、本症疑い例を診療する際には、実施することが望ましい。

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を測定することにより、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<sup>4)</sup>。先天性凝固因子欠乏では、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(図4A)。一方、本症の場合は、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(図4B)。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4C)。

## 2) 研究的な検査

検査試薬や機器、測定系の標準化などが進んでいないため、日常的な臨床検査として汎用されていないが、AHAの診断や出血症状の程度、病態の把握や治療効果判定に有用と考えられる研究的検査について若干の概説をする。

## (1) 結合抗体の測定

FVIIIインヒビター力価の測定(Bethesda法)は、患者血漿中の自己抗体が正常血漿中のFVIII:Cを阻害する機能の強さを凝固時間法にて測定する検査であり、自己抗体の中和活性を確認する検査(機能検査)である。それに対して、FVIIIに対する結合抗体を測定する検査(ELISA法など)は、自己抗体そのものを定量可能である。FVIII結合抗体は、LAなど他のインヒビターの影響を受けないため、AHAの診断に有用である。また、中和型でない自己抗体も検出できるため、治療経過中の病勢の正確な把握に有用かもしれない。実際に当院でも免疫抑制療法を実施し、インヒビター消失時に結合抗体が残存していた症例を経験している<sup>13)</sup>。

## (2) IgGサブタイプ検査

FVIIIインヒビターは、大部分の症例においてIgG1、IgG2、IgG4のsubtypeが混在する<sup>14)</sup>。AHAで

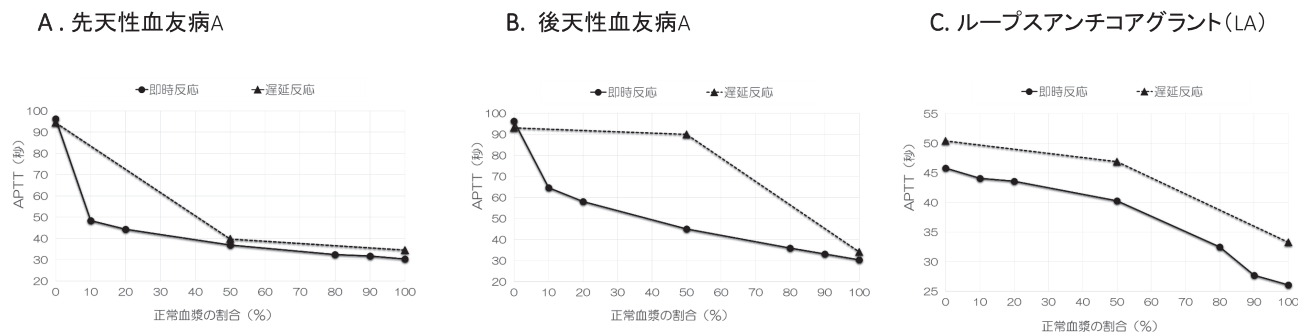


図4 APTT クロスミキシング試験

(文献4から引用)

はIgG4優位であるが、基礎疾患を有する群は有さない群と比べて、IgG1、IgG2を優位に検出する頻度が高いと報告されている<sup>15)</sup>。AHAでは高反応性IgG4での低インヒビター力価の症例も存在し、インヒビター力価とIgG4レベルは必ずしも相関しないとされる<sup>15)</sup>。IgG4は非中和抗体も含んでいるため、Bethesda法では検出できず、乖離現象を呈すると考えられる。

### (3) 包括的凝固機能検査

血友病診療において、凝固1段法による単一の凝固因子活性値と臨床的な出血症状が必ずしも一致しないことがあり、凝固機能を包括的に評価する測定法が注目されている。包括的凝固機能検査としては、①トロンボエラストグラフィーとその改良型であるROTEM(rotational thromboelastometry)、②凝固波形解析(clot waveform analysis: CWA)、③トロンビン生成試験(thrombin generation assay: TGA)などが発展してきている<sup>16)</sup>。各検査の詳細は成書等を参照いただきたい。AHA症例においては、FVIII:Cやインヒビター力価が臨床的な出血症状の重症度を全く反映しないとされている<sup>2)</sup>。松本らは、TGAによる解析で同程度の活性レベルを有するAHAは先天性血友病Aよりpeak thrombin, time to peak, ETP(総トロンビン生成量)が有意に低下する、つまり凝固機能が著しく障害されていることを報告した<sup>17)</sup>。AHA症例にこれら包括的凝固機能検査を実施し、FVIII:Cでは判定できない真の止血能を評価することにより、出血有害事象を回避し、安全にリハビリ介入ができる可能性がある。

## 6. 治療と予後

AHAに対する治療は、出血時の止血治療と根治を目標とした免疫抑制療法の本立てである。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するので、リスク除去のために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。

### 1) 止血治療

止血治療の開始基準を厳密に定義するのは難しいが、一般的に治療すべき出血症状として次のようなものが挙げられる。頭蓋内出血、胸腔内出血、腹腔内出血や後腹膜出血などの生命予後に直結するような重篤な出血症状を呈する場合、皮下出血や筋肉内出血や処置後の止血困難などで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、コンパートメント症候群の徴候がある場合、頸部圧迫による窒息の危険が認められる場合である。このような出血事象には速やかに止血治療を開始する必要があるが、広範な皮下出血や筋肉内出血で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<sup>6)</sup>。

AHAの止血治療には、FVIIIが関与する内因系凝固活性機序を迂回(バイパス)して止血効果を発揮する薬剤(バイパス製剤)が用いられる。現在本邦で使用可能なバイパス製剤は3種類ある。これまでは、遺伝子組換え型活性型第VII因子製剤(ノボセブン®: rFVIIa)と活性型プロトロンビン複合体製剤(ファイ

表1 わが国で使用可能なバイパス止血製剤とその主な特徴

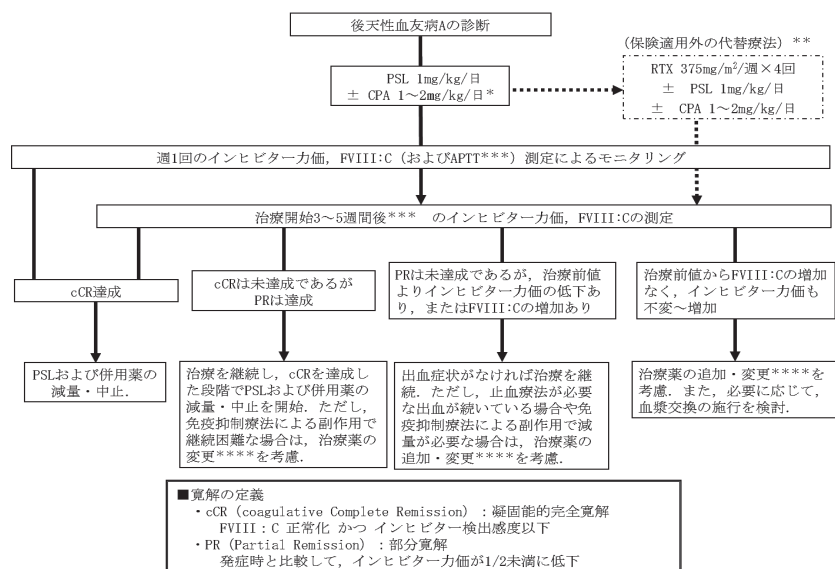
製剤	血漿由来活性型プロトロンビン複合体製剤(APCC)	遺伝子組換え活性型凝固第VII因子(rFVIIa)製剤	血漿由来第X因子加活性化第VII因子(FX/FVIIa)製剤
製剤名	ファイバ®	ノボセブン®HI 静注用シリンジ	バイクロット® 配合静注用
製造/販売会社名	シャイアー株式会社	ノボノルディスクファーマ株式会社	化学及血清療法研究所
規格(溶解液量)	500 単位(10 mL) 1,000 単位(20 mL)	1 mg(1.1 mL) 2 mg(2.1 mL) 5 mg(5.2 mL) 8 mg(8.1 mL)	rFVIIa 1.56 mg/ FX 15.6 mg(2.5 mL)
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 または 270 µg/kg 単回	rFVIIa 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。  270 µg/kg の単回投与は、「軽度から中等度の出血」に適応がある。  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 時間以上の間隔をあけて行い、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 時間以上あけること。

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  
 (文献 4 から引用, 原本の訂正前の旧版)

バ®: APCC)が広く使用されていたが、2014 年 11 月に本邦でのみ第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤(バイクロット®: FX/FVIIa)が使用可能となったため、2017 年改訂版ガイドラインでは FX/FVIIa に関する記載が追記された<sup>4)</sup>。AHA におけるこの 3 剤の止血効果を明確に比較した試験は存在しない。また、本症の実臨床における止血効果に関する報告のほとんどは、rFVIIa と APCC に関するものである。AHA 最大の方前視的研究である EACH2 registry では、両製剤の止血効果はほぼ同等で極めて高い有効性(93% vs 93%)があることが示されている<sup>18)</sup>。当院でもバイパス製剤による止血治療を要した 17 症例(rFVIIa

単独: 14 例, APCC 単独: 1 例, rFVIIa/APCC: 2 例)の全例で止血に成功した<sup>5)</sup>。表 1 として 2017 年改訂版ガイドラインより抜粋した 3 製剤の特徴のまとめ(原本改訂前の旧版)を示す<sup>4)</sup>。各製剤の投与方法や注意点の詳細については、改訂版ガイドラインを参照いただきたい。

なお、バイパス製剤による止血治療の効果を精確に判定できる日常臨床検査は存在しないため、その効果は疼痛や腫脹など臨床症状の軽減や貧血の改善を参考にして判定するしかない。止血効果の定量的客観的判定に関しては、包括的凝固機能検査法の発展とその臨床応用が待たれる。止血治療に用いる製



\* 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、CPAは妊娠中や妊娠可能な女性への投与は避ける。

\*\* 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、AZP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。  
PSL: prednisolone, CPA: cyclophosphamide, RTX: rituximab, AZP: azathioprine, FVIII:C: factor VIII coagulation activity

図5 免疫抑制療法のアルゴリズム

(文献4から引用)

剤は非常に高額であり、かつ製剤投与による血栓症の有害事象も報告されている<sup>18)</sup>ため、止血効果を的確に判定し、漫然とした長期の製剤投与を避けることは重要である。

また、本邦で開発されたバイスペシフィック抗体emicizumab(ACE910)は、インヒビター保有および非保有の先天性血友病Aに対して非常に良好な止血効果を示している<sup>19)</sup>、将来的にはAHAの止血治療薬としても期待される。

## 2) 免疫抑制療法

### (1) 免疫抑制療法の種類とアルゴリズム, 寛解の定義

通常はインヒビターが根絶されない限り、重症・致命的な出血のリスクを常に伴っているため、英国<sup>20)</sup>やイタリア<sup>21)</sup>のガイドライン、consensus recommendation<sup>22)</sup>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。初回免疫抑制療法としては、ステロイドホルモン(プレドニゾロン: PSL)治療が施行されることが多く、2017年改訂版ガイドラインでもPSL 1 mg/kg 単独投与もしくはcyclophosphamide(CPA)併用での治療開始が推奨されている<sup>4)</sup>。他の薬剤としては、Rituximab(RTX)やCyclosporin A(CyA), Azathioprine(AZP), Vincristine(VCR)などの報告があり、主に二次治療として用いられる。その中でもとくにRTX

は有望視されている。しかしながら、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、それ以外の薬剤は現時点では本症に対する保険適用は認められていないという問題がある。2017年改訂版ガイドラインの免疫抑制療法の項の大きな追記・変更事項は、治療アルゴリズムの詳記改変、本邦における寛解の定義を定めたこと、多くの薬剤が保険適用外であることを明記したことである。同ガイドラインから抜粋した免疫抑制療法のアルゴリズムを図5、免疫抑制療法に関する海外文献のまとめを表2に示す<sup>4)</sup>。

なお、2017年改訂版ガイドライン<sup>4)</sup>では、本邦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て、以下の寛解の定義を明示している。

- ・完全寛解(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(とくに自己免疫性疾患合併例など)
- ・部分寛解(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
- ・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



表2 海外の recommendation およびガイドラインにおける AHA に対する免疫抑制療法の推奨

	Consensus recommendation <sup>22)</sup>	英国 <sup>20)</sup>	イタリア <sup>21)</sup>
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

(文献 4 から引用一部改変)

## (2) 治療効果と予後・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<sup>6, 23, 24)</sup>。Collins らの報告では、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<sup>6)</sup>。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<sup>23)</sup>、Collins らの報告より長期間を要しているが、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。血栓止血学会が実施した 2 回のアンケート調査では、2003 年の報告<sup>1)</sup>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。2008 年の報告<sup>2)</sup>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のが 9 例(22.5%)であった。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。当院では、免疫抑制療法を実施した 24 例中 22 例(91.7%)が CR を達成し、期間中央値は、57.5 日(19~714 日)であった<sup>5)</sup>。

前述のように RTX は多くのガイドラインで一次治療の代替薬および二次治療の第一選択薬として位置づけられている。AHA に対する RTX 治療の最新レビューでは、これまでに計 160 症例に RTX 単剤または他の薬剤と併用で初回治療もしくはサルベージ治療として使用され、123 例(76.9%)が CR を達成したと報告されている<sup>25)</sup>。当院では 5 症例に RTX を使用し、4 例(80.0%)で CR を達成している<sup>5)</sup>。

本症は免疫抑制療法によって CR 達成後も一部は再燃をきたす。欧米の報告では、再燃率は約 20%で免疫抑制療法を中止してから再燃までの期間中央値は 7.5 カ月(1 週~14 カ月)であるが、再燃例の大部分は免疫抑制療法により再び CR となる<sup>6, 20)</sup>。2008 年の本邦の調査<sup>2)</sup>では、40 例中 3 例(7.5%)で再燃

を確認している。当院でも CR 達成後に 3 例 (13.6%) が再燃したが、全例再治療で CR となった<sup>5)</sup>。

本症の死亡率は、欧米では 7.9~42% と報告されており、死因は出血と免疫抑制療法の副作用、基礎疾患などがある<sup>26)</sup>。Collins らは、本症 112 例中 13 例 (11.6%) 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 (33.0%) のうち 12 例が死亡したと報告している<sup>6)</sup>。EACH2 の報告<sup>23)</sup> 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、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。

本邦の 2003 年の報告<sup>1)</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 例であった。2008 年の報告<sup>2)</sup> 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。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。当院では、25 例中 7 例 (28.0%) が死亡したが、死因は 7 例すべて感染症 (肺炎 5 例、敗血症 1 例、穿孔性腹膜炎 1 例) であった<sup>5)</sup>。4 例は当院での初回治療中に死亡したが、3 例は ADL 低下のため外来通院不能と判断され、地域の慢性期病院にリハビリ転院した後に感染症を併発して死亡した。

AHA 患者の多くは高齢で、重篤な臓器出血や運動器 (とくに筋肉内) 出血を生じることにより、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。上述のように、本症は CR 達成まで数カ月という長期間を要し、長期入院が必要となるため、急性期病院では入院期間の兼ね合いで CR 前に退院・外来加療へ移行しなければならない場合もある。また、ADL が低下した症例はリハビリ施設へ転院し、免疫抑制療法を継続することもある。そのため、慢性期のリハビリ施設との診療連携体制の構築も AHA 診療における重要な課題の一つといえる。なお、当院における退院・外来移行の目安は、①活動性出血なし、かつ②外来加療可能な量までの PSL 漸減 (年齢・全身状態にもよ

るが、10~15 mg/日以下)、かつ③インヒビター力価の低下 (CR が望ましいが、最低でも 5 BU/mL 以下) としている。

## 7. まとめ

近年、本邦において AHA の報告数が増加している。当院でも直近 3 年間で 11 例 (1.83 人/100 万人/年) を経験しており、患者数が増加している<sup>5)</sup>。これは、日本の人口高齢化に伴い実際に罹患数が増えたのかもしれないし、疾患啓発活動によって AHA の疾患概念が一般医に浸透してきているからかもしれない。実際に AHA 患者は、初発出血部位に応じた診療科を最初に受診している<sup>5)</sup>。さらに、専門医療機関での急性期治療の後に地域の慢性期病院でのリハビリテーションを必要とすることも多い。そういう意味では、血液凝固の非専門医である一般医へのさらなる疾患啓発と地域における病診連携体制の構築が非常に重要であると考えられる。筆者の考える地域における AHA 診療の scheme を図 6 に示すので、ご参照いただきたい。

また疾患啓発と同時に、本邦における AHA の実態をより正確に把握することも重要である。専門家同士の協力のもと、全国的なサーベイランスによる症例の拾い上げにより治療効果判定や予後追跡が進むことが期待される。本症は、厚労科研事業“自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成研究班”の研究成果により、自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の一分疾患として 2015 年に指定難病 288 番に認定された。本症は急性期の止血治療に高額な医療費を要するため、難病指定は AHA 患者の福音となるが、それだけでなく罹患数把握の一助にもなるであろう。

最後に AHA 診療に際する現在の問題点を提示する。本症は約 1/4 が死亡する致死性の疾患であり、死因の半数以上は免疫抑制療法に起因した感染症の併発である。高齢発症が多く、かつ出血事象による ADL 低下例も多いため、死亡率低減には患者に合わせた何らかの免疫抑制療法の工夫が必要であろう。しかしながら、現在日本で AHA に対して保険適用の免疫抑制剤は PSL のみであり、実臨床において非常に制限が多いため、RTX を含めた他の免

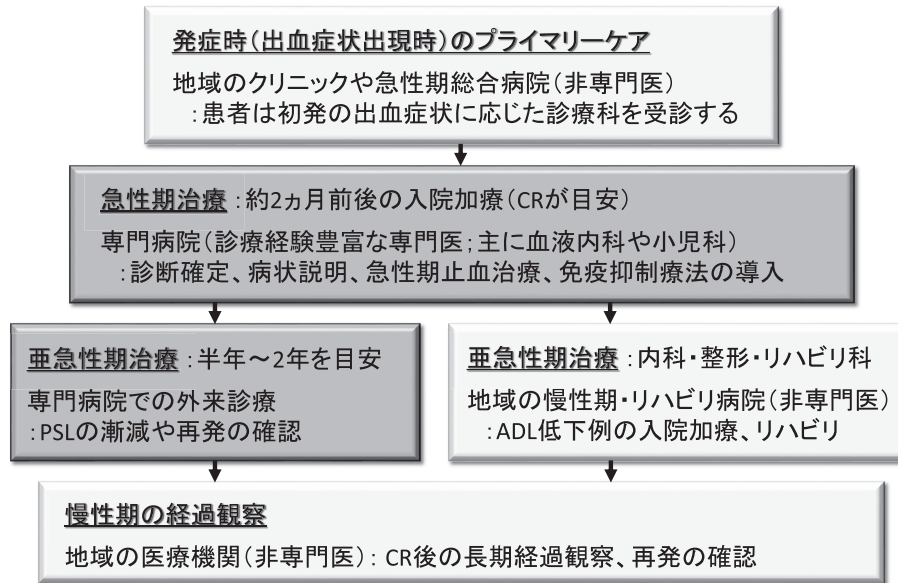


図6 地域におけるAHA診療のScheme(私見)

疫抑制剤のAHAに対する適応追加が望まれる。

著者の利益相反(COI)の開示:

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) 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年間の継続調査一予後因子に関する検討. 血栓止血誌 **19**: 140-153, 2008.
- 3) 田中一郎, 天野景裕, 松下正, 日笠聡, 嶋緑倫, 瀧正志, 渥美達也, 鎗木淳一, 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.
- 4) 酒井道生, 天野景裕, 小川孔幸, 高見昭良, 徳川多津子, 野上恵嗣, 羽藤高明, 藤井輝久, 松本功, 松本剛史: 後天性血友病A診療ガイドライン2017年改訂版. 血栓止血誌 **28**: 715-747, 2017.
- 5) Ogawa Y, Yanagisawa K, Uchiumi H, Ishizaki T, Mitsui T, Gouda F, Ieko M, Ichinose A, Nojima Y, Handa H: Clinical characteristics and outcomes of acquired hemophilia A: experience at a single center in Japan. *Int J Hematol* **106**: 82-89, 2017.
- 6) Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, Keeling DM, Liesner R, Brown SA, Hay CR; UK Haemo-

philia 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.

- 7) Morrison AE, Ludlam CA, Kessler C: Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* **81**: 1513-1520, 1993.
- 8) Boggio LN, Green D: Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol* **5**: 389-404; quiz following 431, 2001.
- 9) Green D, Lechner K: A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost* **45**: 200-203, 1981.
- 10) Napolitano M, Siragusa S, Mancuso S, Kessler CM: Acquired haemophilia in cancer: A systematic and critical literature review. *Haemophilia* **24**: 43-56, 2018.
- 11) 柳澤邦雄, 小川孔幸, 三井健揮, 野口紘幸, 清水啓明, 石崎卓馬, 半田寛, 家子正裕, 一瀬白帝, 野島美久: 併存する食道がんに対する放射線治療後に寛解に至った後天性血友病. 臨血 **57**: 451-455, 2016.
- 12) 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. 臨病理 **57**: 999-1003, 2009.
- 13) 小川孔幸, 柳澤邦雄, 石崎卓馬, 内藤千晶, 三原正大, 半田寛, 静怜子, 井上まどか, 内藤澄悦, 家子正裕, 一瀬白帝, 野島美久: 免疫性血小板減少症の維持療法中に発症した後天性血友病A. 臨血 **57**: 456-460, 2016.
- 14) Fulcher CA, de Graaf Mahoney S, Zimmerman TS: FVIII inhibitor IgG subclass and FVIII polypeptide specificity determined by immunoblotting. *Blood* **69**: 1475-1480, 1987.
- 15) Matsumoto T, Shima M, Fukuda K, Nogami K, Giddings JC, Murakami T, Tanaka I, Yoshioka A: Immunological characterization of factor VIII autoantibodies in patients with acquired hemophilia A in the presence or absence of underlying dis-

- ease. *Thromb Res* **104**: 381–388, 2001.
- 16) 野上恵嗣：包括的凝固検査を用いた血友病診療の発展。血栓止血誌 **28**: 451–459, 2017.
  - 17) Matsumoto T, Nogami K, Ogiwara K, Shima M: A putative inhibitory mechanism in the tenase complex responsible for loss of coagulation function in acquired haemophilia A patients with anti-C2 autoantibodies. *Thromb Haemost* **107**: 288–301, 2012.
  - 18) 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.
  - 19) Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, Fukazawa N, Yoneyama K, Yoshida H, Nogami K: Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med* **374**: 2044–2053, 2016.
  - 20) 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.
  - 21) 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.
  - 22) 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.
  - 23) 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.
  - 24) 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.
  - 25) D'arena G, Grandone E, Di Minno MN, Musto P, Di Minno G: The anti-CD20 monoclonal antibody rituximab to treat acquired haemophilia A. *Blood Transfus* **14**: 255–261, 2016.
  - 26) 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.