症例報告

後天性血友病 A に対し、プレドニゾロン投与と DFPP (double filtration plasmapheresis) が奏功した 血液維持透析患者の 1 例

小松 水樹¹ 栗野 啓子¹ 岡崎 真之¹ 常盤 峻士²
 土谷 健³ 新田 孝作³ 川口 洋¹
¹常磐病院腎臓内科 ²常磐病院泌尿器科
³東京女子医科大学第四内科

キーワード：後天性血友病 A, 血液維持透析, DFPP

〈要旨〉

症例：62 歳，男性．既往歴に出血傾向なし．特記すべき家族歴なし．2009 年 7 月より良性腎硬化症による慢性腎臓病で血液維持透析導入となり，当院で透析通院していた．2012 年 7 月頃から透析終了後の止血に時間を要するようになり，7 月某日表在化動脈止血困難，1 時間半の圧迫で止血し，帰宅するも再出血のため同日来院し入院．次の定期透析では左上腕から胸部にかけての皮下出血と腫脹，疼痛著明のため再入院となった．凝固機能の検査をしたところ，活性化部分トロンボプラスチンの延長と第Ⅷ因子活性の著明な低下，さらに第Ⅷ因子インヒビター 10BU/mL と異常を認めたことより，後天性血友病 A と診断した．治療として止血療法はバイパス療法，インヒビター除去にはプレドニゾロン 30 mg/日の内服としたが，60 歳以上のためステロイドの早期離脱が望ましく，また第Ⅷ因子インヒビターは自己抗体であることから，double filtration plasmapheresis (DFPP) を併用した．DFPP は計 6 回施行し，第Ⅷ因子インヒビターは検出されず，止血も正常化と経過良好で治癒退院した．本症例に対しては，低用量ステロイド療法と DFPP による第Ⅷ因子インヒビターの除去が有効と考えられた．

A case report : Successful treatment of a patient with acquired hemophilia A using a combination of low-dose prednisolone and double filtration plasmapheresis

Mizuki Komatsu¹, Keiko Awano¹, Masayuki Okazaki¹, Michio Tokiwa², Ken Tsuchiya³, Kosaku Nitta³ and Hiroshi Kawaguchi¹

¹Division of Nephrology, Jyoban Hospital, Tokiwakai Group ; ²Division of Urology, Jyoban Hospital, Tokiwakai Group ; ³Department of Medicine IV, Tokyo Women's Medical University

Key words : acquired hemophilia A, hemodialysis, double filtration plasmapheresis

〈Abstract〉

A 62-year-old man with no evidence of a bleeding tendency or a family history of hereditary bleeding disease began receiving dialysis therapy for the treatment of end-stage renal disease arising from benign nephrosclerosis in July 2009 at another hospital ; he was subsequently referred to our hospital for regular dialysis treatment. For several years, no difficulties in treating this patient were encountered. In July 2012, however, we began to note that a longer period of time seemed to be required for the patient to stop bleeding from the vascular access puncture sites after the completion of his dialysis treatments. On one occasion, the application of pressure hemostasis for more than one hour was required before the bleeding could be stopped and the patient was able to go home. However, the patient subsequently returned to the hospital and was admitted because of a massive

小松 水樹 (財)ときわ会常磐病院腎臓内科 〒972-8322 福島県いわき市常磐上湯長谷町上ノ台 57

Mizuki Komatsu Tel : 0246-43-4175 Fax : 0246-42-3153

〔受付日：2013 年 4 月 3 日，受理日：2013 年 7 月 18 日〕

subcutaneous hemorrhage extending from his left upper arm to the chest due to re-bleeding from the puncture sites. During the period of hospitalization, since intractable subcutaneous upper arm bleeding occurred on repeated occasions, we examined his bleeding and coagulate functions. His activated partial thromboplastin time was markedly extended and his factor VIII activity level was significantly decreased, with the presence of 10 Bethesda units/mL of factor VIII inhibitory activity. Accordingly, we diagnosed the patient as having acquired hemophilia A. Considering his old age and his uremic immune-compromised state, the early cessation of steroid treatment was desired. Consequently, we treated him using bypass therapy and the removal of inhibitory antibodies in combination with a low-dose, short-term steroid administration period. Double filtration plasmapheresis (DFPP) was used to remove the antibodies effectively. After 6 sessions of DFPP, the inhibitors disappeared and his hemostasis eventually recovered to normal. We concluded that DFPP is an effective modality for treating patients with acquired hemophilia A, especially those with an immune-compromised state such as uremia, when used in combination with low-dose steroid administration.

緒 言

特に出血傾向の既往や家族歴がないにもかかわらず、自己免疫疾患や腫瘍、糖尿病、分娩、薬剤投与などを契機に、または基礎疾患を有さなくても凝固因子に対し、後天性に阻害因子が出現し、さまざまな出血症状を生じることがある。阻害因子は後天性凝固因子インヒビターと称され、ほとんどすべての凝固因子や von Willebrand 因子などの凝固関連因子に対して生じるが¹⁾、代表的な疾患は抗第Ⅷ因子自己抗体による後天性血友病 A (acquired hemophilia A : AHA) である。一部の先天性血友病患者にも、凝固因子の補充療法によって、補充した凝固因子に対するインヒビターが出現するが、この場合は同種抗体であり、後天性凝固因子インヒビターにみられる自己抗体とは区別される。

血液透析では、血液とダイアライザーとの接触により、内因系凝固機序と血小板が活性化されるだけでなく、補体系の活性化が単球を活性化させ、組織トロンボプラスチンの発現を介して外因系凝固機序を活性化させる²⁾。また、血液透析施行中は、ヘパリンなどの抗凝固薬を使用することが必須である。血液透析を施行中に出血傾向が出現した場合は、これらの凝固系やダイアライザーの生体適合性、ヘパリン誘発性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia : HIT)³⁾などを考慮する必要がある。

本例は血液維持透析患者において発症した AHA に対し、バイパス止血療法と免疫抑制療法および double filtration plasmapheresis (DFPP) の併用で奏効した貴重な症例と考えられ報告する。

I. 症 例

症例：62 歳，男性。

主訴：左胸部から前腕にかけての皮下出血。

既往歴：20 歳時に脊椎損傷で両下肢不全麻痺，30 歳頃より高血圧，50 歳大腸ポリープ，外痔核手術，左白内障手術。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：59 歳良性腎硬化症で透析導入。以後当院で維持透析を継続していた。2011 年 7 月上旬透析終了後、表在化動脈穿刺部の止血困難があり、プロタミン投与して 1 時間以上の圧迫止血で帰宅したが、穿刺部からの再出血があり同日一泊入院となった。次の透析の来院時、左上腕部から胸部にかけての広範囲な皮下出血、強い疼痛と腫脹のため再入院となった。定期薬として、メチルドパ 250 mg/日、トリアゾラム 0.25 mg/日、ニフェジピン 60 mg/日、テルミサルタン 80 mg/日、アムロジピン 10 mg/日、オメプラゾール 20 mg/日、アルファカルシドール 0.5 μ g/日、沈降炭酸カルシウム 500 mg/日、サルボグレラート 300 mg/日を内服していた。2010 年 3 月より下肢冷感の訴えあり、下肢血管エコーにて両側大腿動脈の血流不良を認めたため、サルボグレラート内服が開始されていたが、2011 年 6 月下旬透析終了後、止血に時間を要したため同薬を中止した。また、感冒症状や新規薬剤の開始はなかった。

入院時現症：意識清明。身長 150 cm，体重 39.2 kg (ドライウェイト 39.3 kg)。血圧 142/73 mmHg，脈拍 70/分・整。体温 37.0℃。左胸部から肩と前腕にかけての広範囲な皮下出血があり、左上腕は腫脹も伴った。

検査所見：入院時検査所見を表 1 に示すが、WBC，CRP，IgG の上昇を認めた。出血傾向に関わるような感染、薬剤に起因する血小板数、機能の異常や、自己

表 1 Laboratory findings at the time of admission

<CBC>		<Biochemistry>		<Immunology>	
WBC	10,100/mL	Total protein	6.1 g/dL	ANA	20<
RBC	$2.05 \times 10^6/\mu\text{L}$	Albumin	3.6 g/dL	LA	1.09
Hemoglobin	6.4 g/dL	AST	14 IU/L	$\beta_2\text{GPI}$	1.2 U/mL
Hematocrit	19.60 %	ALT	13 IU/L	C3	121 mg/dL
Platelet	$13.3 \times 10^4/\mu\text{L}$	LD	221 IU/L	C4	26 mg/dL
		ALP	256 IU/L	IgA	298 mg/dL
		BUN	70.8 mg/dL	IgM	80 mg/dL
		Creatinine	8.98 mg/dL	IgG	2,248 mg/dL
		Uric acid	6.8 mg/dL	IgG1	1,120 mg/dL
		Na	137 mEq/L	IgG2	884 mg/dL
		K	5.6 mEq/L	IgG3	106 mg/dL
		Cl	98 mEq/L	IgG4	309 mg/dL
		Ca	8.4 mg/dL		
		P	6.6 mg/dL		
		C-reactive protein	2.29 mg/dL		

WBC, white blood cells ; RBC, red blood cells ; AST, aspartate aminotransferase ; ALT, alanine aminotransferase ; LD, lactate dehydrogenase ; ALP, alkaline phosphatase ; BUN, blood urea nitrogen ; ANA, anti-nuclear antibody ; LA, lupus anticoagulant ; $\beta_2\text{GPI}$, β_2 glycoprotein ; C3, complement 3 ; C4, complement 4 ; IgA, Immunoglobulin A ; IgM, Immunoglobulin M ; IgG, Immunoglobulin G ; IgG1, Immunoglobulin G1 ; IgG2, Immunoglobulin G2 ; IgG3, Immunoglobulin G3 ; IgG4, Immunoglobulin G4

免疫系疾患による凝固異常などを想定したが、膠原病やその他免疫グロブリン、補体系などの関連検査の異常はみられず、また、透析患者として念頭に置くべき HIT も、発症時に塩酸ナファモスタットを使用し、有意な血小板減少がなく、臨床的診断から 4T's スコアリングスコアでも 1 点と低スコアであり、HIT は入院時否定的であった。腹部骨盤 CT で悪性所見および血腫なし。入院中、皮下出血の消退に伴い相関して WBC, CRP は低下したので、血腫の吸収反応であると考えられ、感染、免疫疾患などの合併は否定的であった。

入院後経過：入院後安静、右鼠径部に一時バスキュラーアクセスを留置し透析時はナファモスタットメシル酸塩投与で対応した。皮下出血は徐々に消退したが、38℃以上の発熱あり。カテーテル感染発症と考え再挿入し、その後解熱するも WBC 9,000~15,000/ μL , CRP 5~20 mg/dL で経過し、右大腿後面に限局した皮下出血と右下肢の腫脹が出現。下肢造影 CT では右下肢脂肪層に混濁と肥厚、大腿静脈に一部血栓が認められた。以後も蜂窩織炎様の熱感腫脹、またバスキュラーアクセス挿入部より出血、透析後止血困難が繰り返されたため、出血、凝固系検査を施行した。

Prothrombin time (PT) および activated partial thromboplastin time (APTT) の測定を行ったところ、PT 72%, APTT 81.2 秒と APTT 単独の異常延長が認められた。APTT の単独延長が認められたため、先天性血友病に関しては既往ならびに家族歴などを確認

表 2 Laboratory findings of bleeding and coagulation system

Coagulation status	AT Ⅲ	104 %
PT 75 %	CLT	$20 \geq \text{min}$
APTT 77.9 sec	BT	5.5 min
fibrinogen 402 mg/mL	F Ⅷ : C	<1 %
FDP 16.6 $\mu\text{g/mL}$	F Ⅷ inhibitor	10 BU/mL
DD 11.2 $\mu\text{g/mL}$	F Ⅸ : C	88 %
	VWF	240 %

PT, prothrombin time ; APTT, activated partial thromboplastin time ; FDP, fibrin/fibrinogen degradation products ; DD, D dimer ; AT Ⅲ, Antithrombin Ⅲ ; CLT, whole blood clotting time ; BT, bleeding time ; F Ⅷ : C, factor 8 coagulant activity ; F Ⅷ inhibitor, factor 8 coagulant activity inhibitor ; F Ⅸ : C, factor 9 coagulant activity ; VWF, von Willebrand factor

したが問題はなかった。このため、出血、凝固系の検査を再検し表 2 にまとめた。先に第Ⅷ因子活性 (F Ⅷ : C) 1%未満、第Ⅸ因子活性 88%を認めたことから、F Ⅷ : C 低下に起因する凝固機能異常状態であることが判明し、透析終了時に血液凝固第Ⅷ因子製剤を補充した。しかし、必ずしも止血が容易にできるわけではなく、却って透析後の止血に時間を要する日もあった。その後、第Ⅷ因子抗体 10 Bethesda unit (BU)/mL を検出し、最終的に AHA と診断した。AHA の基礎疾患として全身の検索を行ったが、8 月下旬の上部内視鏡および入院の前後で施行した下部内視鏡にも異常は認められなかった。また、入院前腹部 CT、退院後、2012 年 5 月下旬の胸部 CT でも異常なく、悪性腫瘍は

表 3 Changes in coagulation factors and immunoglobulin concentration

Date	17-Sep	20-Sep	24-Sep	27-Sep	1-Oct	4-Oct	8-Oct
Coagulation factors							
F VIII inhibitor, BU/mL (pre→post)	6	4→2	1→1	1→1>	1→→1	1→→1>	1→→1>
F VIII inhibitor of waste fluid, BU/mL		8	4	1	1	1	1>
Immunoglobulin concentration							
IgG, mg/dL	2,248 ↑			822 ↓			464 ↓
IgG1, mg/dL	1,120 ↑			411 ↓			273 ↓
IgG2, mg/dL	884			338			174 ↓
IgG3, mg/dL	106			38			29
IgG4, mg/dL	309 ↑			125 ↑			56

IgG, Immunoglobulin G ; IgG1, Immunoglobulin G1 ; IgG2, Immunoglobulin G2 ; IgG3, Immunoglobulin G3 ; IgG4, Immunoglobulin G4

表 4 Case reports of CKD complicated with AHA

Case	Gender	Age	Primary disease	Complications	Sign and Symptoms
1	M	62	benign nephrosclerosis	(-)	difficult hemostasis at puncture subcutaneous hemorrhage
2	M	71	chronic glomerulonephritis	lung tuberculosis	upper gastrointestinal bleeding
3	M	68	diabetes mellitus	(-)	difficult hemostasis at puncture
4	M	73	diabetes mellitus	rheumatoid arthritis	large hematoma at catheter

Case	Inhibitor (titer : BU/mL)	Therapy	Outcome	Reference
1	10	DFPP PSL	recovery	This case
2	10	PEX Initiation of HD	recovery	8)
3	111	PEX mPSL pulse PSL γ -glo	recovery	9)
4	39	PSL	recovery	10)

CKD, chronic kidney disease ; AHA, acquired hemophilia A ; DFPP, double filtration plasmapheresis ; PSL, prednisolone ; HD, hemodialysis ; PEX, plasma exchange ; mPSL, methylprednisolone ; γ -glo, γ -globulin

透析通院中である。

II. 考 察

本例は血液維持透析中に AHA を発症した症例である。同症の発生頻度は、年間 100 万人あたり 1.5 人と推定されており、極めてまれな疾患に位置づけられている⁵⁾。年齢別には高齢者に多く 65 歳以上が 8 割を占め、中央年齢は 74 歳または 78 歳と報告されている^{5,6)}。国内でも日本血栓止血学会誌の疫学調査によれば近年増加傾向を示しており、実際にはかなりの症例が見落とされてきたと考えられている。男女差はなく、主な基礎疾患としては自己免疫疾患が 17%、悪性腫瘍が 17%、糖尿病 7%、妊娠分娩後 6%、基礎疾患をもたない例が全体の 25% を占めている。悪性腫瘍では胃癌が最も多く、次いで大腸癌、腎細胞癌の順であった⁷⁾。本邦では、抄録での報告が 11 例（保存期 4 例、導入および維持透析 7 例）であり、症例報告がなされているものを表 4 にまとめた^{8~10)}。

臨床症状は、先天性血友病 A に認められる頻度が高い関節内出血はむしろ少なく、初発症状として、皮

下出血 (34%)、筋肉内出血 (22%)、消化管出血 (8%)、関節内出血 (8%)、創傷出血 (8%) 等で筋肉や皮膚など軟部組織の出血が 56% と多く、広範囲にわたって認められ、致死的な出血を起こすことがある⁷⁾。診断は、① APTT の延長、② F VIII : C 低下、③ 1 BU/mL 以上の第 VIII 因子抗体の検出（ベセスダ法は健康人血漿の凝固因子活性を 50% にする患者血漿中のインヒビター力価を 1 BU とする）、④ von Willebrand 因子の正常である。ただし、出血症状の重症度と頻度は抗体価の強さとは比例しない。理由として第 VIII 因子不活化様式として、抗体濃度依存性に F VIII : C が直線的に完全に不活化する type 1 と、完全には不活化しない type 2 があり、AHA は後者に多いとされる。4 回目の DFPP 施行後の 01-OCT で ACT が奇異な上昇を示しているが、抗体による第 VIII 因子の不活性化が必ずしも濃度依存性でないために、そのバランスの状況により不活性化が顕著に出現し、結果として ACT の延長をきたしてしまったものと推測される。こうした点からも、本症の軽快・完治には、最終的に抗体産生の抑制と根絶が重要となる。

治療は、止血治療と原因となるインヒビター除去に

大別される。止血療法は出血の重症度と出血部位、インヒビター力価によって決定する。the International Society on Thrombosis and Haemostasis によって、 ≥ 5 BU/mL を高力価とし、 < 5 BU/mL を低力価と定義されている¹¹⁾。実際の治療法は以下があげられている。

1. バイパス療法

高力価における止血の第一選択であり、rF VIIa を用いて外因系から凝固反応を活性化する方法か、活性化プロトロンビン複合体製剤 (aPCC) を用いて直接プロトロンビンを活性化する方法がある。

2. インヒビター中和療法

血漿中に存在するインヒビターを中和し、さらにそれを上回る量の第Ⅷ因子製剤を輸注することで止血を図る方法。インヒビター力価が 5 BU/mL 未満の低力価の場合考慮される。5 BU/mL 以上の高力価の場合、無効な場合が多い。

3. 酢酸デスマプレシン (DDAVP)

DDAVP は、第Ⅷ因子、vWF 因子を貯蔵プールから分泌させる作用があり、止血可能なレベルまで FⅧ:C が上昇することがある。5 BU/mL 未満の低力価、FⅧ:C が 5% 以上の場合には有効とされている。

一方、インヒビター除去療法については、日本血栓止血学会標準委員会が、PSL 1 mg/kg/日投与を原則としており、週 1 回、APTT、FⅧ:C、インヒビターを測定し、インヒビター力価によって治療薬の漸減を推奨している。また Collins ら¹²⁾は、PSL 単独もしくは PSL + cyclophosphamide (CPA) を第一選択として推奨しており、rituximab が第二選択薬として位置づけられている。本例の PSL 投与量は、高齢者における AHA に対し PSL 0.5 mg/kg でも免疫抑制効果をできた報告があったことから¹³⁾、約 0.8 mg/kg で PSL 30 mg/日とした。しかし、AHA の死因の 40% は肺炎や敗血症などの感染症であることから⁷⁾、多量のステロイド投与の長期化、免疫抑制剤との重複を避ける必要がある。また、血液維持透析患者に発症した AHA の場合、定期的透析におけるバスキュラーアクセスの確保と透析中の抗凝固剤の投与量、透析後の止血は深刻な問題である。本例のバスキュラーアクセスは表在化動脈であり、AHA 発症後は動脈瘤を生じ穿刺は危険なため、大腿静脈の直接穿刺で確保していた。抗凝固剤は ACT を透析時に確認して投与量を調整していた。出血の危険性が高く、凝固機能の回復は早急にする必要があり、血漿交換はその選択肢となりうると考えた。海外での AHA に対する体外循環療法は、血漿交換の報告は少なく免疫吸着療法が多い。Jan-

sen ら¹⁴⁾は、AHA に対し積極的に免疫吸着を併用した有効性を報告し、Huth-Kühne ら¹⁵⁾は、生命の危機に瀕する出血性の症例で免疫吸着療法を提唱している。国内ではステロイド抵抗性や重篤な出血を生じた AHA に PEX を施行した症例報告が多く、DFPP は 1993 年 Yamazaki ら¹⁶⁾の報告がある。

第Ⅷ因子インヒビターは、免疫グロブリン自己抗体であり、大部分は IgG1 および IgG4 からなるが⁴⁾、凝固活性阻害作用を有するのは主に IgG4 分子である。しかし、本症例における抗第Ⅷ因子抗体が、IgG1 あるいは IgG4 分子と同一であるかは確認できていない。第Ⅷ因子インヒビターの分子細胞学的メカニズムはまだ不明であるが、第Ⅷ因子に対して、Th1 依存性 IgG1、IgG2 と Th2 依存性 IgG4 のサブクラスを持つ IgG 抗体が産生されるが、インヒビター力価との相関は、Th2 依存性 IgG4 との間に認められている¹⁷⁾。本例は 10 BU/mL で、過去の症例報告と比べると低めであり、ステロイド単独での治療も可能であったと考えられるが、AHA の死亡率は 15.4~41.8% と比較的高く、致死性出血では 4.2~11% である⁴⁾。日本血栓止血学会誌の調査によると死亡例の 80% が発症 3 か月以内となっていて、直接死因としては、致死性出血、免疫抑制療法に関連する感染症が主になっている。主な死因が治療経過の感染症であることを考慮すると、ステロイドおよび免疫抑制剤の早期漸減が望ましく、本例の DFPP 前後の抗体価と廃液中からの抗体価を確認したことより DFPP 併用の意義は大きいと考えた。

結 語

血液維持透析患者に透析後の突然の止血困難と皮下出血を契機に凝固因子インヒビターを確認し、AHA を診断。PSL 投与と DFPP が奏功した 1 例を報告した。AHA はまれな疾患ではあるが、透析時にはさまざまな出血、凝固異常を合併する病態が存在し、その中で APTT の異常を伴う出血傾向を認めた際には念頭に置く必要がある疾患である。

謝辞：稿を終えるにあたり、本例の診断および治療にご尽力いただいたいわき市立総合磐城共立病院血液内科の斎 敏明先生に深謝いたします。

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. 日血栓止血会誌 2003; 14: 107-21.

- 2) Hofbauer R, Moser D, Frass M, et al. Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 1578-83.
- 3) Davenport A. Antibodies to heparin-platelet factor 4 complex : pathogenesis, epidemiology, and management of heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 361-74.
- 4) Coppola A, Favaloro EJ, Tufano A, Di Minno MN, Cerbone AM, Franchini M. Acquired inhibitors of coagulation factors : part I -acquired hemophilia A. *Semin Thromb Hemost* 2012 ; 38 : 433-46.
- 5) Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al. UK Haemophilia Centre Doctors' Organization : Acquired hemophilia A in the United Kingdom : a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007 ; 109 : 1870-7.
- 6) Knobel P, Marco P, Baudo F. EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A : results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012 ; 10 : 622-31.
- 7) 田中一郎, 天野景裕, 瀧正志, 他. 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—. *日血栓止血会誌* 2008 ; 19 : 140-53.
- 8) Ogata H, Sakai S, Koiwa F, et al. Plasma exchange for acquired hemophilia. *Ther Apher* 1999 ; 3 : 320-2.
- 9) Narukawa N, Abe T, Shouno M, et al. A case of factor VIII inhibitor-positive acquired hemophilia treated by plasmapheresis. *Ther Apher* 1999 ; 3 : 323-5.
- 10) 米森雅也, 速見浩士, 松下良介, 他. 血液透析への導入を契機に発見された後天性血友病 A の 1 例. *透析会誌* 2012 ; 45 : 501-5.
- 11) White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J, on behalf of the Factor VIII and Factor IX Subcommittee : Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Hemost* 2001 ; 85 : 560.
- 12) Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of a acquired hemophilia A. *BMC Research Notes* 2010 ; 3 : 161-8.
- 13) 林磨由子, 鈴木伸明, 松下正. 当院の後天性血友病 10 例の検討. *日血栓止血会誌* 2012 ; 23 : 177.
- 14) Jansen M, Schmaldienst S, Banyai S, et al. Treatment of coagulation inhibitors with extracorporeal immunoadsorption (Ig-Therasorb). *Br J Haematol* 2001 ; 112 : 91-7.
- 15) Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009 ; 94 : 566-75.
- 16) Yamazaki M, Asakura H, Jokaji H, et al. Successful treatment of patients with idiopathic factor VIII inhibitor with double filtration plasmapheresis and steroid administration. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993 ; 4 : 491-5.
- 17) Reding MT. Immunological aspects of inhibitor development. *Haemophilia* 2006 ; 12(Suppl 6) : 30-6.