後天性血友病の診断と治療

朝倉 英策

Key words 後天性血友病, 第VIII因子インヒビター, クロスミキシング試験, 活性化部分トロンボプラスチン時間, APTT

はじめに

単に血友病 (hemophilia) と言えば、通常は先天性出血性疾患を指しており、伴性劣性遺伝するために原則として男性のみの疾患である。しかし、後天性血友病 (acquired hemophilia) が病態・診断・治療等の観点から、近年話題になっている。日本血栓止血学会では、「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)も公表している¹⁾。通常、後天性血友病と言えば、後天性血友病Aを指している。後天性血友病Bについては、海外からの報告は皆無ではないが²⁾、我が国での報告はない。全凝固因子のなかでは、第VIII因子の免疫原性が最も高いと考えられている。

後天性血友病は、従来、出血性素因がみられなかった個人において、血液凝固第VIII因子に対する「自己抗体」(第VIII因子インヒビター)が出現するために、第VIII因子活性の低下を来

たし、出血症状(しばしば重篤)を発症する後天性出血性疾患である。男女共に発症する。

先天性の血友病Aにおいても、第VIII因子製剤の投与に伴って第VIII因子に対する「同種抗体」(第VIII因子インヒビター)が出現することはあるが、後天性血友病とは別の病態である。

先天性血友病A、後天性血友病Aのいずれにおいても、第VIII因子インヒビターは重要な意義を有しているが、共通点として、1) 出血症状がみられること、2) 活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time : APTT) が延長すること、3) 凝固第VIII因子活性が低下すること、4) プロトロンビン時間 (prothrombin time : PT) や出血時間が正常であること、5) 通常、第VIII因子製剤が無効であることが挙げられるが、一方で、病態、出血部位等の相違点も多い(表1)。

金沢大学附属病院高密度無菌治療部

114th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 16. Diagnosis and treatment for acquired hemophilia.

Hidesaku Asakura : Protected Environment Unit, Kanazawa University Hospital, Japan.

本講演は、平成29年4月16日(日)東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

表1 血友病Aと後天性血友病Aの比較

病態・所見等	(先天性) 血友病 A		後天性血友病 A
	インヒビターなし	インヒビター保有	
抗体	なし	同種抗体	自己抗体
出血部位	関節内 筋肉内	関節内 筋肉内	皮下出血 筋肉内
APTT	延長	延長	延長
PT	正常	正常	正常 (※1)
フィブリノゲン	正常	正常	正常 (※2)
FDP/Dダイマー	正常	正常	正常 (※3)
第Ⅷ因子活性	低下	低下	低下
VWF活性	正常	正常	正常 (※4)
クロスミキシング試験	Def.	Inh.	Inh.
第Ⅷ因子製剤	有効	無効	無効
バイパス製剤	不要	有効	有効

(※1) 基礎疾患に伴い肝障害やビタミンK欠乏があれば、延長する。

(※2) 基礎疾患に伴い炎症があれば、上昇する。

(※3) 大皮下血腫の吸収に伴い上昇することがある。

(※4) 基礎疾患に伴い炎症があれば、上昇する。

Def.: deficiency pattern, Inh.: inhibitor pattern, APTT: activated partial thromboplastin time,

PT: prothrombin time, FDP: fibrin degradation product, VWF: von Willebrand's factor.

1. 疫学

後天性血友病の発症率は年間1.48人/100万人³⁾で、我が国では毎年約100人程度の発症と考えられてきた。ただし、この数字は相当に低く算出されている可能性がある。筆者の経験のみでも、平均2〜3人/年の後天性血友病症例について、自施設及び関連医療機関から相談を受けている。発症率において、全体的には男女差はあまりない（ただし、若年層はほとんど女性）。死亡率は報告によっても異なるが、10〜30%程度であり、難病と言ってよい。出血のみならず、感染症や基礎疾患そのものも死因となりやすい。

寛解率は70〜80%であるが、再燃も7.5〜20%にみられる^{1,3)}。

発症年齢は20〜40歳（小さいピーク）と60〜80歳（大きいピーク）に、2つのピークがある。20〜40歳にピークが認められる理由としては、分娩後の女性に発症することがあるためで

ある。

2. 基礎疾患

後天性血友病の基礎疾患としては、以下ののような疾患が知られている。換言すると、後天性血友病症例に遭遇した場合に、以下の疾患が隠れていないかどうかチェックする必要がある。ただし、精査しても基礎疾患がはっきりしないことも少なくない（高齢のみが危険因子であることもある）。

◆自己免疫疾患（及び免疫関連疾患）としては、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、側頭動脈炎、潰瘍性大腸炎、皮膚筋炎、多発性筋炎、Sjögren症候群、移植片対宿主病（graft-versus-host disease: GVHD）（同種骨髄移植後）、重症筋無力症、多発性硬化症、天疱瘡、乾癬等が知られている。

◆悪性腫瘍としては、固形腫瘍（胃癌、大腸癌、肺癌、肝癌、腎癌、前立腺癌等）、血液腫瘍（慢

性リンパ性白血病，リンパ腫等）等が知られている。

◆分娩時の大出血の原因として，播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation：DIC）（常位胎盤早期剥離，羊水塞栓等に起因）と共に，後天性血友病を忘れてはいけない。

◆薬物に起因するものとしては，ペニシリン，クロラムフェニコール，フェニトインおよびその他抗痙攣薬，スルホンアミド，インターフェロン α ，フルダラビン等が知られている。

3. 症状

先天性血友病では，特に関節内出血が特徴的であるが，後天性血友病では関節内出血は極めて例外的であり，皮下出血，筋肉内出血（共にしばしば広範囲）が最も見られる。その他，消化管出血，創傷出血，口腔内出血，血尿等の報告も見られる。筋肉内出血はしばしば激痛を伴い，コンパートメント症候群を来すこともある。

出血の程度に応じた貧血が見られるが，しばしば高度である。

軽症例では，観血的処置後の出血遷延をきっかけに疑われたり，術前検査で初めて発見されたりすることもある。

なお，患者はまず，筋肉内出血に伴う腫脹や疼痛のために整形外科等，あるいは皮下出血や紫斑のために皮膚科を受診することがあり（筆者は，前医で長く蜂窩織炎と誤診されていた例を経験している），出血症状の出現から血液凝固検査に基づく確定診断に至るまでに1～2週間以上を要することも少なくない。本疾患が内科系のみならず，外科系も含めた多くの臨床医に啓蒙されることが肝要である。

4. 診断

1) 出血症状とAPTTの延長

後天性血友病の確定診断のためには，まず出血症状に対して血液検査を行い，APTTが延長していることを確認するところがスタート地点となる（図1）。その他の出血関連スクリーニング検査（血小板数，PT，フィブリノゲン，FDP，Dダイマー）は原則として全て正常である。ただし，皮下血腫や筋肉内出血量が多い場合には，血腫の吸収に伴い，FDPやDダイマーが上昇することがある。このFDPやDダイマーの上昇を，凝固・線溶活性化状態を反映していると誤解釈（DIC，DIC準備状態と誤診）してはいけない。なお，大量の胸・腹水でも凝固・線溶活性化状態を反映しないFDPやDダイマーの上昇がみられる場合がある。

また，患者の病態や基礎疾患によって，PT延長（肝障害やビタミンK欠乏の合併等），フィブリノゲン上昇（炎症等）がみられることもある。

2) クロスミキシング試験

患者血漿と正常血漿を一定の比率で混合し，APTTを測定する。クロスミキシング試験は，PTやAPTTの院内測定が可能な医療機関であれば，どこでも検査可能である（保険収載されている）。外注検査会社では行っていないため，自施設の検査部で施行する必要がある。

クロスミキシング試験は，その後の診断の方向性を決定づける極めて重要な検査であり（図2），出血がみられ，後天性血友病の疑いのある例では，必ず即日検査して結果を揃えるべきである（第VIII因子活性や第VIII因子インヒビターは，外注の場合，即日結果が出ないことが多いが，APTTを院内で測定している医療機関であれば，クロスミキシング試験の結果を即日出すことは比較的可能である）。

注意点としては，後天性血友病を疑った場合

図1 後天性血友病Aの検査の流れ

PT：prothrombin time, APTT：activated partial thromboplastin time,
VWF：von Willebrand's factor, ASAP：as soon as possible

図2 クロスミキシング試験

①患者血漿に正常血漿を加えても、凝固時間延長の是正はない。

②正常血漿に患者血漿を加えると凝固時間が延長する。

①&②のために、上に凸の混合曲線になる (Inhibitor pattern)。ループスアンチコアグラントや第VIII因子インヒビターでみられる (ただし、第VIII因子インヒビターでは2時間incubationを行わないとDeficiency patternになることが多い)。

③患者血漿に正常血漿を加えると、凝固時間延長が是正される。

④正常血漿に患者血漿を加えても凝固時間は延長しない。

③&④のために、下に凸の混合曲線になる (Deficiency pattern)。血友病 (インヒビター非保有)、ビタミンK欠乏症、肝不全等でみられる。

のクロスミキシング試験は、患者血漿と正常血漿を一定の比率で混合した直後の血漿のみならず、2時間incubationを加えた血漿でもAPTTを必ず測定することが重要である。これを行わなければ誤診の懸念がある。つまり、第VIII因子インヒビターが存在していても、混合直後では欠損パターンであるが、2時間incubationを行って初めてインヒビターパターンになることが多い(図2)。

また、ループスアンチコアグラント陽性検体であってもインヒビターパターンになるが、この場合は、混合直後からこのpatternとなることや出血症状がないことで、第VIII因子インヒビターと鑑別する。また、ループスアンチコアグラント陽性例のうち、一部では抗カルジオリピン抗体や抗カルジオリピン- β_2 GPI (glycoprotein I) 複合体も陽性となることがある。

3) 第VIII因子活性の低下

血液凝固第VIII因子活性が特異的に低下する。ただし、第VIII因子インヒビター力価の特に高い後天性血友病では、他の凝固因子がartificial的に低下して測定されることがあるので注意したい。各凝固因子活性は、その凝固因子欠乏血漿を用いた凝固時間法で測定されるため(凝固一段法)、第VIII因子インヒビターが存在すると、その凝固因子欠乏がなくても凝固時間が延長し、その凝固因子活性が低値と測定されてしまう。具体的には、第VIII因子インヒビターの存在によって、artificial的に第XII, XI, IX因子活性(APTT試薬で測定される凝固因子)が低値で測定されることがある。

なお、後天性血友病においては、先天性血友病とは異なり、第VIII因子活性と出血の重症度は相関しない。第VIII因子活性>5%であれば、先天性血友病では軽症と診断されるが、後天性血友病では軽症というわけではない。後天性血友病の第VIII因子インヒビターは、インヒビターが存在するにもかかわらず、第VIII因子活

性は残存する(タイプ2インヒビター)。

さらに、von Willebrand因子(von Willebrand's factor: VWF)活性、VWF抗原量が低下していないことも確認しておく(VWFは第VIII因子のキャリア蛋白であり、VWF低下が原因で第VIII因子活性が低下することがある)。なお、VWFは炎症で上昇するため、後天性血友病患者では、病態や基礎疾患によってはVWFが上昇していることも多い。

特に高力価のループスアンチコアグラント陽性検体の場合にも、artificial的に第VIII因子を含む複数の凝固因子活性が低値で測定されることがあるので注意する。

4) 第VIII因子インヒビター力価の測定(Bethesda法)

第VIII因子インヒビターの力価を測定する(保険収載されている)。なお、研究室レベルではELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) による測定も試みられており、そのレベルは予後と関連すると報告されている⁴⁾。また、第VIII因子に対するIgA自己抗体を有する場合には、再燃しやすく、完全寛解になりにくいという報告もある⁵⁾。

なお、特に強陽性のループスアンチコアグラント陽性検体であっても、第VIII因子インヒビター陽性(Bethesda法)とartificial的に測定されることがあるので注意する。

5. 治療

後天性血友病の治療は、止血療法と免疫抑制療法に大きく分類される。

止血療法は、現在進行形の出血に対して行う治療であり、緊急避難的なものである。止血療法を行っても、後天性血友病が治癒する(第VIII因子に対する自己抗体が消失する)というわけではない。

これに対して、免疫抑制療法は第VIII因子インヒビターの消失を期待できる治療である。後

表2 バイパス製剤の比較

製剤	活性型プロトロンビン複合体製剤	遺伝子組換え活性型第VII因子製剤	第X因子加活性化第VII因子製剤
商品名	ファイバ®	ノボセブン®	バイクロット®
略称例	APCC	rFVIIa	FVIIa/FX
発売会社	バクسالタ	ノボノルディスクファーマ	化学及血清療法研究所
製造法	血漿分画	遺伝子組み換え	血漿分画
用法用量	50～100単位/kg, 8～12時間毎	90～120 µg/kg, 2～3時間毎	60～120 µg/kg, 8時間以上空けて
半減期	4～8時間	2～3時間	第VII因子活性：2.8時間, 第X因子活性：23時間
備考	<ul style="list-style-type: none"> ・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併用禁忌 	<ul style="list-style-type: none"> ・出血後可及的早期の投与がより有効 ・トラネキサム酸との併用有効, 腎尿路出血では禁忌 	<ul style="list-style-type: none"> ・追加投与は1回, 追加投与の後は48時間空ける ・初回と追加投与を合わせて180 µg/kgを超えない

実際の使用にあたっては、各製剤の添付文書を確認すること。

天性血友病に対する免疫抑制療法は、この病気の根治治療になる。しかし、止血療法を上手に組み合わせないと、患者の救命につながらないことも多々あり、止血療法は重要である。

1) 止血療法

止血療法薬としては、活性型プロトロンビン複合体製剤(activated prothrombin complex concentrate：APCC, ファイバ®)、遺伝子組換え活性型第VII因子製剤(recombinant activated factor VII：rFVIIa, ノボセブン®)、第X因子加活性化第VII因子製剤(FVIIa/FX, バイクロット®)が使用可能である。これらの製剤は、第VIII因子や第IX因子が関与する凝固活性化機序を迂回(バイパス)して、止血機序を発揮するために「バイパス製剤」と呼称されている(表2)。これらの製剤の優劣を検証した報告はないが、それぞれの製剤の特徴を理解して使用する。なお、あるバイパス製剤の効果が不十分であった場合に、他のバイパス製剤に変更すると有効な場合がある。

インヒビターが低力価の場合は、大量の第VIII因子製剤やデスマプレシン(desmopressin：DDAVP)が有効なこともあるとされるが、現在の実臨床で使用されることはほとんどないと考えられる。

バイパス製剤の止血効果は、臨床的な出血症状、貧血進行の有無(Hb(hemoglobin)の推移)等で判断する。なお、バイパス製剤を使用するとAPTTに影響を及ぼす(バイパス製剤が血中に存在する間は、第VIII因子インヒビター力価に相当するAPTTよりも短縮する)ため、免疫抑制療法の効果判定にAPTTを用いてモニタリングするには注意が必要である。バイパス製剤が血中に存在しないタイミングのAPTTで、免疫抑制療法の効果を判断する必要がある。

バイパス製剤の副作用として、稀に動脈血栓症(脳梗塞、心筋梗塞等)、静脈血栓症(深部静脈血栓症、肺塞栓等)を合併することがあるため、これら血栓症の危険因子を元々有している患者では特に注意が必要である。また、DIC合併の報告もある。APTT等の出血と関連したマーカーのみならず、トロンビン・アンチトロンビン複合体(thrombin-antithrombin complex：TAT)、可溶性フィブリン(soluble fibrin：SF)等の凝固活性化マーカーの推移にも注意したい。ただし、前述のように、FDP、Dダイマーは血腫吸収に伴って上昇することもあり、注意して評価する。

図3 後天性血友病に対する免疫抑制療法のアルゴリズム (文献1より引用)

*PSL (1 mg/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, AZT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.

2) 免疫抑制療法

免疫抑制療法としては、副腎皮質ステロイド (第一選択薬) を基本に、力価の高い症例ではシクロホスファミド (エンドキサン®) を併用することもある (図3)¹⁾。ただし、シクロホスファミドの併用により第VIII因子インヒビターは消失しやすくなっても、感染症のリスクはかえって増加するために、必ずしも予後の改善につながることがある点に注意する⁶⁾。リツキシマブやシクロスポリンAが有効という報告もみられるが、質の高い報告はなく、今後の検討課題である (保険収載もされていない)^{6~9)}。

副腎皮質ステロイドは、通常1 mg/kgで開始するが、効果がみられるまでに1カ月以上かかることも多く、その間のステロイドの副作用対策が重要である。また、特に高力価の症例では、

減量を急ぐと再燃することがあるため、慎重に対処する。

バイスペシフィック抗体emicizumab (ACE910) は、インヒビター保有及び非保有の先天性血友病Aに対して開発中であり、今後大いに期待されている¹⁰⁾。本抗体は一方が活性型第IX因子 (FIXa)、もう一方が第X因子 (FX) を認識して両凝固因子を反応しやすい位置関係に維持することにより、第VIII因子の代替作用を有するものである。つまり、第VIII因子を補充するわけではなく、第VIII因子がなくても凝固活性化 (止血機序) が進行するようにさせるバイスペシフィック抗体である。半減期が1カ月と長いこと、皮下注射投与であること、インヒビターの有無にかかわらず先天性血友病Aに有効であること等、大きな特徴を有している。理論的には、後天性血友病Aにも有効であるが、

今後の開発に期待したい。

6. 実際の症例

症例：60歳代，男性。

現病歴：X年1月，上下肢の皮下出血，腫脹，筋肉内血腫出現し，精査にてAPTT延長（100.3秒）を指摘され，入院となった。血小板数，PT，フィブリノゲン，FDPは正常。APTTクロスミキシング試験は，混合直後では直線状からむしろ欠損パターンになったが，2時間incubationを加えることにより，典型的なインヒビターパターンになった。第VIII因子活性1%，VWF活性132%，第VIII因子インヒビター42.0 B.U.

1月某日より，副腎皮質ステロイド1 mg/kg/日開始。経過良好にて約2カ月で退院。外来にて経過観察中，副腎皮質ステロイド3 mg/日まで減量したところ，APTTが再延長したため，20 mg/日に増量（外来受診約1週間に第VIII因子活性の再低下，インヒビター再上昇の検査結果を確認）。その後も，外来で当日のAPTTデータを確認しながら，ステロイド用量を調整した。

後天性血友病の病勢評価や経過観察のためには，第VIII因子活性，第VIII因子インヒビター力価，APTT等が用いられるが，第VIII因子活性，第VIII因子インヒビター力価は即日結果を出せない施設が多いと推測される。このような場合，外来におけるステロイド増減のタイムリーな調節は，APTTを見ながら行うのが現実的と考えられる。

おわりに

後天性血友病は，迅速且つ適格な診断と治療が患者の予後を大きく左右する。患者がまず内科以外の診療科に受診することが診断の遅れにつながることもある。APTTの延長が確認されたら，クロスミキシング試験を即日行うことが診療の第一歩と言えよう。止血療法，免疫抑制療法のいずれにおいても，今後のさらなる発展が期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 後天性血友病A診療ガイドライン作成委員会：後天性血友病A診療ガイドライン。血栓止血誌 22：295-322, 2011.
- 2) Krishnamurthy P, et al : A rare case of an acquired inhibitor to factor IX. Haemophilia 17 : 712-713, 2011.
- 3) Collins PW, et al : 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.
- 4) Werwitzke S, et al : Diagnostic and prognostic value of factor VIII binding antibodies in acquired hemophilia A : data from the GTH-AH 01/2010 study. J Thromb Haemost 14 : 940-947, 2016.
- 5) Tiede A, et al : Anti-factor VIII IgA as a potential marker of poor prognosis in acquired hemophilia A : results from the GTH-AH 01/2010 study. Blood 127 : 2289-2297, 2016.
- 6) Collins P, et al : Immunosuppression for acquired hemophilia A : results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). Blood 120 : 47-55, 2012.
- 7) Boles JC, et al : Single-center experience with rituximab as first-line immunosuppression for acquired hemophilia. J Thromb Haemost 9 : 1429-1431, 2011.
- 8) Ichikawa S, et al : Acquired hemophilia A with sigmoid colon cancer : successful treatment with rituximab followed by sigmoidectomy. Int J Hematol 90 : 33-36, 2009.
- 9) Zeng Y, et al : Rituximab for eradicating inhibitors in people with acquired haemophilia A. Cochrane Database Syst Rev 7 : CD011907, 2016.
- 10) Shima M, et al : Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. N Engl J Med 374 : 2044-2053, 2016.