後天性血友病Aの 診断・治療とその問題点

要 旨

後天性血友病Aは、出血傾向の既往歴や家族歴がないにもかかわらず、突然の皮下・筋肉内出血等で発症する自己免疫性後天性凝固第VIII因子欠乏症である。活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time : APTT）の延長、第VIII因子凝固活性（factor VIII coagulant activity : FVIII : C）の低下ならびに第VIII因子インヒビターの存在で診断する。APTTクロスミキシング試験は鑑別に有用である。止血療法と免疫抑制療法で治療を行う。リハビリテーションも必要である。疾患の認識と速やかな専門医への紹介が予後の改善につながる。

〔日内会誌 109 : 1370～1377, 2020〕

Key words 後天性血友病A (AHA), APTTクロスミキシング試験, バイパス止血治療, 免疫抑制療法, 予後

関 義信

はじめに—後天性血友病Aとは—

後天性血友病（acquired hemophilia : AH）とは、後天性に自己凝固第VIII因子（FVIII）もしくは第IX因子（FIX）に対する自己抗体（インヒビター）が生じ、これらの凝固因子活性が著しく低下し、出血傾向を来す自己免疫性後天性凝固因子欠乏症である。本稿では、AHのなかでも頻度の高い後天性血友病A（acquired hemophilia A : AHA）について述べる。

AHAは、出血傾向の既往歴や家族歴がないにもかかわらず、比較的突然、皮下・筋肉・粘膜出血、血尿等の出血症状で発症することが多い。出血症状はしばしば重篤である。2015年に「自己免疫性後天性凝固因子欠乏症」として指

定難病（288）となった。

1. 後天性血友病A（AHA）の疫学

1) 性差及び発症年齢

2001～2003年に英国で施行された全国規模の調査では、100万人に対し年間1.48人の発症率であると報告されている¹⁾。我が国でも、後天性凝固因子インヒビターの実態調査^{2,3)}がなされてきたが、実際の発生率は、これら英国の報告よりも多い印象がある。

性差に関し、我が国の実態調査上は男女比1 : 0.9で、明らかな差は認められなかった。発症年齢は12～85（中央値70）歳で、ピークは70歳

新潟大学医歯学総合病院魚沼地域医療教育センター血液内科

Bleeding Tendency. Topics : V. Diagnosis and treatment of acquired hemophilia A and their medical problems.

Yoshinobu Seki : Department of Hematology, Uonuma Institute of Community Medicine, Niigata University Medical and Dental Hospital, Japan.

代、50歳以上の症例が90%近くを占めた³⁾。高齢者の発症が多いことと年齢に関連した基礎疾患保有率が高いことから、加齢も発症要因の1つに挙げられている¹⁾。

2) 基礎疾患

基礎疾患は、半数以上の症例で認められる。我が国の報告では25%³⁾、英国の報告では63%¹⁾の症例で基礎疾患が明らかでないと報告された。基礎疾患としては、自己免疫性疾患（関節リウマチ、全身性エリテマトーデスならびにSjögren症候群等）と悪性腫瘍（我が国では胃癌及び大腸癌、欧米では肺癌及び前立腺癌等）が二大基礎疾患で、他に妊娠・分娩に伴うもの（分娩後1～4カ月の発症が多く、予後は比較的良好で、インヒビターが自然消失するが多い）や薬剤起因性（ペニシリン、クロラムフェニコール、サルファ剤等の抗菌薬、フェニトイン等の抗痙攣薬、循環器系薬、抗精神病薬、インターフェロンならびにBCG接種等）、皮膚疾患（類天疱瘡、天疱瘡ならびに乾癬等）に伴うものが重要である^{1,3,4)}。

3) 転帰

我が国のAHA 55例の調査で、継続的に追跡可能であった40例のうち、インヒビターが消失（調査期間は3～17カ月、中央値12カ月）したものは52%であった。インヒビター消失症例でのインヒビター消失までの期間は0.5～15（中央値2.0）カ月で、81%が半年以内に消失していた。インヒビター遷延例や再燃例も認められた。25%が死亡したが、死因は4割が感染症（肺炎3割、敗血症1割）、5割が出血であった³⁾。

2. 後天性血友病A（AHA）の病態

先天性血友病Aに発症するインヒビターは、反復する補充療法の結果、製剤中の第VIII因子に対して発症する同種抗体であるが、AHAのイ

ンヒビターは自己抗体である。これにより、第VIII因子凝固活性（factor VIII coagulant activity：FVIII：C）が著しく低下する。AHAでは抗体濃度が増加してもFVIII：Cは完全には失活せずに残存するタイプIIインヒビターが多い。従って、AHAでのインヒビター力価は本症の臨床的重症度と相関しない。軽度のインヒビター力価でも重篤な出血を認めることがあるため、注意が必要である。

3. 後天性血友病A（AHA）の診断

1) 臨床症状

一般に、成人以降に突然、皮下・筋肉・粘膜出血、血尿等で発症し、出血症状は重篤である。出血傾向の既往歴や家族歴がない場合は、常に本症を念頭に置き診断を進める。出血斑は、小さな斑状出血（ecchymosis）から典型的なびまん性出血、広汎性皮下出血（sugillation）まで多様である。出血症状が認められず、術前検査等で偶然診断されることもある。初発時の出血症状は、皮下出血が一番多く、次いで筋肉内出血である。先天性血友病と異なり、関節出血は低頻度である。我が国の実態調査での初診時の出血部位と各頻度を図1に示す³⁾。出血の重篤度に関しては、英国の報告によると、一切の止血療法を必要としなかったものが34%、主な死因となった出血が8%であった¹⁾。

2) 凝血学的検査

(1) スクリーニング検査

血小板数正常、プロトロンビン時間（prothrombin time：PT）正常で活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time：APTT）延長を認める。APTT延長は、軽度延長から100秒を超えるものまでさまざまである。

(2) 確定診断のための検査

次に, FVIII:C の低下, 第VIII因子インヒビ

図1 AHA発症時の出血部位とその頻度

(文献3をもとに著者作成)

皮下出血が最多で, 筋肉内出血, 消化管出血, 関節出血, 後腹膜出血, 血尿と続く. 先天性血友病と異なり, 関節出血は低頻度である.

ター力価の上昇を確認する. さらに, von Willebrand因子 (von Willebrand factor: VWF) 活性 (リストセチンコファクター (ristocetin cofactor: Rcof) 活性が低下していないこと, lupus anticoagulant (LA) の存在を否定する.

(3) APTTクロスミキシング試験

院内で第VIII因子活性や第VIII因子インヒビター力価が測定できない場合は, 結果を得るまでに数日を要する. その場合, APTTクロスミキシング試験を速やかに行う. APTTクロスミキシング試験は, APTTが延長している患者を診たときに, 凝固因子欠乏症, 凝固因子インヒビターならびにLAを大まかに鑑別するのに有用である. 病院レベルであれば, どの機関でも簡便にできる. 凝固因子欠乏症, 凝固因子インヒビターならびにLAの解釈法を解説する (図2)⁵⁾.

正常プール血漿及び被検血漿を 10:0, 8:2, 5:5, 2:8, 0:10あるいはLA用には 10:0, 9:1, 8:2, 5:5, 0:10の容量比で混和し, 室温あるいは37℃で一定時間反応後 (一般

図2 APTTクロスミキシング試験 (文献5をもとに著者加筆)

A: 第VIII因子欠乏血漿に正常血漿を混和したAPTT.

B: 第VIII因子に対するインヒビターを有する血漿に正常血漿を混和したAPTT.

C: LA陽性の血漿に正常血漿を混和したAPTT.

図3 AHAの診断手順と鑑別疾患（文献4をもとに著者が加筆及び改変）

的には2時間）APTTを測定する。

評価は、横軸に混合比、縦軸にAPTT（秒）をとり、プロットする。凝固因子欠乏症では、20%以上の正常血漿の添加で凝固時間は正常域近くまで短縮（正常血漿により補正される）し、下に凸のカーブを示す（A）。凝固因子インヒビターの存在時には、正常血漿の混合比を高くしても正常血漿中の凝固因子活性を阻害するため、APTT延長の補正は不良で、上に凸または直線に近いカーブ（正常血漿により補正されない）を示す。第VIII因子インヒビターの場合は、時間依存性の阻害反応を示すため、37℃、2時間反応後の方が阻害反応は大きい（B）。LAの存在時には、APTT試薬中のリン脂質依存性の抗体の存在により、APTTが見かけ上延長している。正常血漿を混和してもAPTT延長の補正は不良で、上に凸または直線に近いカーブ（正常血漿により補正されない）を示す。LAは即時型インヒビターで、混和直後と2時間反応後の成績の差は少ない（C）。

（4）鑑別診断

前述のとおり、APTT単独延長、FVIII:Cの低下とインヒビターの存在、APTTクロスミキシング試験において正常血漿で補正されないこと、VWF活性の低下を認めないことでAHAと診断できる。FVIII:Cの低下とインヒビター陰性でVWF活性が低下していないときは、先天性血友病Aを考える。FVIII:Cの低下とFVIIIインヒビター陰性でVWF活性が低下しているときは、先天性von Willebrand病（von Willebrand disease：VWD）あるいは後天性von Willebrand症候群（acquired von Willebrand syndrome：aVWS）を考える。LAでは、見かけ上のFVIII:Cの低下やインヒビターの疑陽性が認められることがあるため、注意が必要である（図3）⁴⁾。

4. 後天性血友病A（AHA）の治療

出血時に行う止血療法と自己抗体の消失（病態の根治）を目的とした免疫抑制療法からな

表 我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4をもとに著者作成）

製剤	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体 (APCC) 製剤	遺伝子組み換え活性型凝固第VII因子 (rFVII) 製剤	乾燥濃縮人血液凝固第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	パイクロット®配合静注用
製造/販売会社名	武田薬品工業株式会社	ノボノルディスクファーマ株式会社	KMバイオロジクス株式会社
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）	FVIIa 1.56 mg/FX 15.6 mg（2.5 ml）
推奨される初期治療の用量	50～100単位/kg	90～120 µg/kg	FVIIaとして60～120 µg/kg
用法	8～12時間間隔	2～3時間毎	1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。	追加投与は1回とし、8時間以上の間隔を空けて行い、初回投与量とあわせて180 µg/kgを超えないこと。
		出血後可及的早期の投与がより有効的である。	
	トラネキサム酸*との同時併用は避けるべきである。	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。	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時間以上空けること。

*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

る。出血の状態により、止血療法が必ずしも必要でない場合がある。我が国で使用できる薬剤を中心に解説する。一般内科医もしくは血液内科非専門医にとって重要なことは、早期にAHAを診断もしくは疑い、専門医へご紹介いただくことである。

1) 止血治療

生命予後に直結する重篤な臓器出血及び貧血の進行を継続して認める出血に対しては、速やかに止血療法を開始すべきである。現在、我が国では、遺伝子組み換え活性型凝固第VII因子（recombinant activated factor VII：rFVIIa）製剤、乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体（activated prothrombin complex concentrate：APCC）ならびに乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子（FX/FVIIa）製剤のいわゆるバイパス止血製剤が使用でき、これらのいずれかを選択する。我が国で使用可能なバイパス止血製剤と

その特徴を表に示す⁴⁾。インヒビター力価が低く、FVIII：Cが検出される場合には、デスマプレシン酢酸塩水和物（1-desamino-8-D-arginine vasopressin：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が、AHAの出血症状はしばしば重篤であるため、バイパス止血製剤の使用をまず考慮する。

FVIIaとAPCCの有用性に関しては、European Acquired Haemophilia（EACH2）registryの大規模前方視的研究で、両製剤の止血効果はほぼ同等で、且つ極めて高い有効性（93%vs. 93%）があることが報告された⁶⁾。フランスで施行された大規模前方視的研究（Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquisée：SACHA registry）でも、両製剤共に高い止血効果（81%vs. 100%）を示したと報告されている⁷⁾。FX/FVIIaは2014年から我が国でのみ使用可能になった製剤で、1回の投与あるいはその追加投与で止血を期待できる製剤で、今後の

データの集積が待たれる。

止血療法開始後に十分な止血が得られないことをしばしば経験する。その場合、最初に使用した止血製剤以外の他の製剤に切り替えることで止血が得られることがある。従来は、FVIIaとAPCC間での交替療法が報告されていた。交替時期に関するエビデンスは確立されていないが、2～3日程度で判断するのが良いと思われる。

止血の判断に関しては、20カ国の専門家からのコンセンサスが示されている。出血部位により多少異なるが、腫脹や疼痛の軽減、新たな出血がないこと、神経/血管機能の改善、可動域や筋力の増加、ヘモグロビンの安定、輸血が不要となること、バイタルの安定ならびに血尿の軽減等が示されている⁸⁾。

2) 免疫抑制療法

一部の軽症症例では、インヒビターの自然消失症例も存在するが、前述のとおり、インヒビター力価と出血症状は相関しないため、インヒビター消失までは常に出血リスクを伴う。よって、自己抗体の消失（病態の根治）を目的とした免疫抑制療法は診断後、可及的速やかに開始すべきである。

免疫抑制薬の第一選択としては、prednisolone (PSL) 単独投与もしくはPSLとcyclophosphamide (CPA) の併用が推奨されている。PSLの初期投与量は1 mg/kg/日を基本とし、重症糖尿病等の基礎疾患を有するときは、適宜0.5 mg/kg/日程度に減量する。methylprednisolone (mPSL) によるステロイドパルス療法に関しては、即効的な効果を期待できる可能性があるが、PSL療法よりも有効であるというエビデンスは認めない。

CPAは1～2 mg/kg/日 (50～100 mg/body/日) を基本とする。原病の重症度（出血症状が重篤、インヒビター力価が高い等）やPSLに対する治療反応性（凝血学的改善度やインヒビター力価の低下が遅い等）、あるいは基礎疾患（他の自己

免疫性疾患を併発しており難治性である、PSLをなるべく早く減量したい等）により併用を考慮するとよい。感染症のリスクの高い患者への投与には十分注意すること（特に高齢者）と、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

免疫抑制療法の効果判定にはAPTT, FVIII:Cならびにインヒビター力価の測定を治療開始時や出血時は毎週1回、安定後は1～2週に1回程度施行する。一般的に、APTTの正常化とFVIII:Cの回復、その後インヒビターが消失する。自験例での検討ではAPTT正常化までの中央値は42日、インヒビター消失までの中央値は61日であった⁹⁾。なかでもインヒビター力価は重要で、十分な低下ないしは消失を確認後、免疫抑制薬の減量ないしは中止を行う。また、治療開始3～5週後も効果が認められない場合は、薬剤の変更や追加を考慮する。

その他の薬剤としては、マウス-ヒトキメラ型抗CD20抗体：rituximab (RTX)、cyclosporine A (CyA) が再発難治例に使用されているが、保険適用はない。高用量γグロブリン製剤の単独投与あるいは併用投与は推奨されていない。

前述のように、感染症のリスクが高く、死因の50%を占めていることから、免疫抑制療法中は感染症の早期発見と予防に努める。「後天性血友病A診療ガイドライン2017年改訂版」⁴⁾における免疫抑制療法のアルゴリズムを図4に示す。

3) リハビリテーション

患者の多くは高齢者で、重篤な出血時はベッド上安静が必要であることから、リハビリテーションは重要である。どのようなプログラムをいつから開始すべきかのエビデンスに極めて乏しい。止血を十分に確認後、できるだけ早期に開始すべきであるが、インヒビター力価が十分低下していない時期の早期開始は再出血のリスクが大きい。

図4 免疫抑制療法のアルゴリズム (文献4をもとに著者が加筆及び改変)

cCR (coagulative complete remission) : 凝固能的完全寛解はヨーロッパ等でしばしば使用されている「FVIII : C の正常化且つインヒビター検出感度以下且つ免疫抑制薬の終了」と異なるため、注意が必要である。

5. 後天性血友病 A (AHA) の臨床上的問題点と今後のあるべき診療体制

AHA では、高価なバイパス止血製剤を使用するために高額医療となる。治療に要する期間も長期である。その割には、従来、納得できる予後が得られなかった。高齢者が多く、元々 performance status が悪いため、救命はできるものの寝たきりになる等、社会復帰できない症例も多かった⁹⁾。予後改善のためには早期診断・治療が重要となるが、初診時の医師が AHA を疑うか否かによって、専門医紹介までの時間が異なってくる。我々の調査でも、内科 (23%)、整形外科 (23%)、臨床研修医 (20%)、外科 (10%) の順に遭遇率が高かった¹⁰⁾が、AHA と

認識されていない場合もあると思われ、さらなる疾患の啓蒙が必要である。特に初動診療科になり得るとされる内科、総合診療科、整形外科、皮膚科ならびに救急科への啓蒙は急務と思われる。

おわりに

AHA の診断・治療とその問題点を概説した。誌面の都合で解説しきれなかった事項については、「後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 年改訂版」⁴⁾を参照いただきたい。

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) Collins PW, et al : UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation : Acquired hemophilia A in the United Kingdom : a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctor' Organisation. Blood 109 : 1870-1877, 2007.
- 2) 嶋 緑倫, 他 : 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.
- 3) 田中一郎, 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—. 血栓止血誌 19 : 140-153, 2008.
- 4) 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2017年改訂版. 血栓止血誌 28 : 715-747, 2017.
- 5) 関 義信 : 血液診療における血栓止血系検査の選択方法と解釈のしかた. 臨床血液 57 : 2151-2158, 2016.
- 6) Baudo F, et al : EACH2 registry contributors : Management of bleeding in acquired hemophilia A : results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. Blood 120 : 39-46, 2012.
- 7) Borg JY, et al : Outcome of acquired haemophilia in France : the prospective SACHA (Surveillance des Auto anti-Corps au cours de l'Hémophilie Acquise) registry. Haemophilia 19 : 564-570, 2013.
- 8) Tiede A, et al : Clinical evaluation of bleeds and response to haemostatic treatment in patients with acquired haemophilia : A global expert consensus statement. Haemophilia 25 : 969-978, 2019.
- 9) 関 義信, 他 : 当院での後天性血友病A症例の治療の現状と長期予後における問題点の検討. 血栓止血誌 27 : 64-69, 2016.
- 10) 関 義信, 他 : 後天性血友病Aの診療実態を把握するための臨床医の意識調査報告. 血栓止血誌 28 : 510-517, 2017.