

- 22) Schneiderman J, Rubin E, Nugent DJ, et al: Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant FVIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors: Update of our previous experience. *Haemophilia* 13: 244-248, 2007
- 23) Marijke van den Berg, Fischer K: Hemophilia A, Prophylaxis. *Textbook of Hemophilia*, Lee CA ed Blackwell Publishing Massachusetts 2005, 39-45
- 24) Hilgartner MW, Makiperna A, DiMichele DM: Long-term FEIBA prophylaxis does not prevent progression of existing joint disease. *Haemophilia* 9: 261-268, 2003
- 25) Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, et al: Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 5: 1904-1913, 2007
- 26) Inoue T, Shima M, Takeyama M, et al: Higher recovery of factor VIII (FVIII) with intermediate FVIII/von Willebrand factor concentrate than with recombinant FVIII in a haemophilia A patients with an inhibitor. *Haemophilia* 12: 110-113, 2006

◆ 原 著 ◆

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—

田中一郎^{*1}, 天野景裕^{*2,3}, 瀧 正志^{*2,4}, 岡 敏明^{*2,5}, 酒井道生^{*6},
白幡 聡^{*2,6}, 高田 昇^{*2,7}, 高松純樹^{*2,8}, 竹谷英之^{*2,9}, 花房秀次^{*2,10},
日笠 聡^{*2,11}, 福武勝幸^{*2,3}, 藤井輝久^{*7}, 松下 正^{*2,12}, 三間屋純一^{*2,13},
吉岡 章^{*1,14}, 嶋 緑倫^{*1,2,15}

わが国における後天性凝固因子インヒビター患者の実態を把握する目的で3年間にわたるアンケート調査を行った。42施設から56例が登録されたが、うち55例が後天性血友病Aであり、その年齢分布は12-85(中央値70)歳であった。基礎疾患は自己免疫疾患と悪性腫瘍がそれぞれ17%を占め、出血症状は皮下出血や筋肉内出血の他、全経過中に重篤な出血が11%にみられた。インヒビターの最高値は1.1-758(中央値29.5) Bethesda 単位/mlであり、診断時に第VIII因子活性が同時に検出されたものが54%を占めた。止血療法はバイパス製剤の使用が多く、免疫抑制療法はプレドニゾロンの単独または他の免疫抑制剤との併用が多かった。経過を追跡しえた40例中21例でインヒビターが消失したが、9例は寛解に至らず、10例は死亡した。予後に影響を及ぼす因子として、止血療法、免疫抑制療法に対する反応性ならびに、経過中の感染症合併の有無で有意差がみられ、本症の治療に際しては、止血管理とともに感染症のコントロールが重要と思われた。

Key words: acquired inhibitor, acquired hemophilia, autoantibody, survival analysis

^{*1} 奈良県立医科大学小児科 [〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840]

Department of Pediatrics, Nara Medical University (840 Shijo-cho, Kashihara, Nara 634-8522, Japan)

Tel: 0744-29-8881 Fax: 0744-24-9222 e-mail: i.tanaka@nmu.office.ne.jp

^{*2} 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会

Subcommittee of Hemophilia, Scientific Standardization Committee of The Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis

^{*3} 東京医科大学臨床検査医学科

Department of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University

^{*4} 聖マリアンナ医科大学横浜西西部病院小児科

Department of Pediatrics, St. Marianna University, School of Medicine, Yokohama City Seibu Hospital

^{*5} 札幌徳洲会病院小児科

Department of Pediatrics, Sapporo Tokushuukai Hospital

^{*6} 産業医科大学小児科

Department of Pediatrics, University of Occupational and Environmental Health, Japan

^{*7} 広島大学病院輸血部

Division of the Blood Transfusion Services, Hiroshima University Hospital

^{*8} 名古屋大学医学部附属病院輸血部

Department of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital

^{*9} 東京大学医科学研究所附属病院関節外科

Department of Joint Surgery, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

^{*10} 荻窪病院血液科

Department of Hematology, Ogikubo Hospital

^{*11} 兵庫医科大学血液内科

Department of Hematology, Hyogo College of Medicine

^{*12} 名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学

Department of Hematology and Oncology, Nagoya University Graduate School of Medicine

^{*13} 静岡県立こども病院血液腫瘍科

Division of Hematology and Oncology, Shizuoka Children's Hospital

^{*14} 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会担当理事

Senior Director of Subcommittee of Hemophilia, Scientific Standardization Committee of The Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis

^{*15} 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会部会長

Chairman of Subcommittee of Hemophilia, Scientific Standardization Committee of The Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis

受付: 2007年10月3日 受理: 2007年11月5日

1. 緒言

今まで全く出血傾向の既往がないにも関わらず、自己免疫疾患や悪性腫瘍、分娩などを契機に凝固因子に対する自己抗体、すなわち後天性凝固因子インヒビターが出現することがある¹⁾²⁾。その代表的疾患が抗第 VIII 因子自己抗体による後天性血友病 A である。本疾患は従来まれな疾患と考えられていたが、近年は認知度が高くなり、報告例が増加しつつある³⁾⁴⁾。海外ではすでにいくつかの疫学調査⁵⁾⁹⁾が行われているが、本邦でも2001年から2002年にかけて日本血栓止血学会凝固検討部会（現日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会）が主体となり、全国規模の後天性凝固因子インヒビターの実態調査が行われた¹⁰⁾。今回、後天性凝固因子インヒビターの臨床経過を詳細に把握する目的で新たに継続的な調査研究を実施し、予後因子に関する検討を行った。

2. 方法

日本血栓止血学会評議員の所属する施設に事前にアンケートの協力を依頼し、新規症例が発生した段階で登録を行い、その後可能な限り前向きに継続調査を行った。また、症例の発生したその他の施設に対して、直接、調査協力を依頼し、同様に継続調査を行った。調査期間は2003年10月1日から2006年9月30日までの3年間とした。なお、2005年10月からは個人情報取り扱いを見直し、対象を同意書の取得できた症例のみに限定した。そのため、本調査はわが国における後天性インヒビターの発生数を正確に反映していない。アンケート内容は、一次調査の段階で、基本項目として性別、診断時年齢、インヒビターの種類、診断時のインヒビター力価、初発出血症状および基礎疾患について調査した。さらに二次調査では、①発症時もしくは発症前の薬剤使用、②診断時および最新の凝固因子活性、③インヒビター力価の最新

値および現在までの最高値と最低値、④止血療法の内容とその効果、⑤免疫抑制療法の内容とその効果、⑥血漿交換ないし抗体吸着体の使用の有無、⑦経過中の出血症状の推移、⑧経過中の感染症、⑨転帰の9項目について質問した。引き続き行った継続調査では最新の凝固因子活性とインヒビター力価とともに④-⑨の項目を再度質問した。

統計学的解析は GraphPad Prism 4 (GraphPad Software Inc, San Diego, CA) および JMP6 (SAS Institute Inc, Cary, NC) を用いて行った。すなわち、診断時の年齢やインヒビター値、第 VIII 因子活性 (FVIII:C)、インヒビター最高値などの連続変数については、登録症例を生存群と死亡群に分けて Mann-Whitney's *U* 検定によるノンパラメトリック解析を行った。カテゴリ変数である性別や基礎疾患、診断時 FVIII:C 検出の有無、経過中の感染症合併の有無、止血療法や免疫抑制療法に対する反応性については、Kaplan-Meier 法による生存分析を行った。単変量解析による生存曲線の比較は Log-rank テストおよびハザード比 (95%信頼区間) を用い、さらに、多変量解析は Cox 比例ハザードモデル (Cox 回帰分析) を用いた。なお、 $P < 0.05$ を統計学上有意とした。

3. 結果

3年間のアンケート調査期間で42施設から56例が登録された (Table 1)。このうち、一次調査のみで終了したものが15例で、二次調査以降の継続調査が可能であったものが41例あった。二次調査を行った41例中、さらに3回目の調査を行った症例は21例、4回目の調査を行った症例は4例あった。

1) インヒビターの種類

インヒビターの内訳は56例中55例 (98%) が抗第 VIII 因子抗体による後天性血友病 A であり、残る1例が抗第 V 因子抗体であった。前回の調査時¹⁰⁾ に比べ、抗第 VIII 因子抗体の

Table 1 Collaborators of the questionnaire survey

Akihiro Ihara, MD	Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Kure Medical Center
Akihiro Sawada, MD	Department of Hematology, Hyogo College of Medicine
Akitoshi Nagasaki, MD	The 2nd Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus
Daisuke Imanishi, MD	Department of Hematology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University
Hajime Tsuji, MD	Department of Blood Transfusion Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine
Hideki Takami, MD	The 1st Department of Internal Medicine, Hirosaki University, School of Medicine
Hiraku Mori, MD	Department of Hematology, Showa University Fujigaoka Hospital
Hiroaki Shimizu, MD	Department of Pediatrics, Nara Medical University
Hiroshi Mohri, MD	Division of Health Promotion Service, Tokai University, School of Medicine
Hitoshi Imamura, MD	Department of Internal Medicine, Midorigaoka Hospital
Jun-ya Kanda, MD	Department of Hematology, Osaka Red Cross Hospital
Kazuhide Ogawa, MD	The 1st Department of Internal Medicine, Fukushima Medical University
Kazutoshi Fujikawa, MD	Department of Hematology, Chibaken Saiseikai Narashino Hospital
Kenji Nishio, MD	Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nara Medical University
Kenji Sekiguchi, MD	Department of Internal Medicine, Fukuoka Tokusuyukai Medical Center
Kenji Shinohara, MD	Department of Hematology, Yamaguchi Prefectural Central Hospital
Kohei Ogawa, MD	Department of Pediatrics, Nara Medical University
Koichi Hirakawa, MD	Department of Internal Medicine, Fukuchiyama City Hospital
Kumi Morita, MD	Department of Internal Medicine, Otemae Hospital
Masashi Taki, MD	Department of Pediatrics, St. Marianna University, School of Medicine
Mitsuru Ohi, MD	Department of Internal Medicine, Kakogawa City Hospital
Morio Arai, MD	Department of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University
Naofumi Yamauchi, MD	Department of Internal Medicine, Kiyota Hospital
Saeko Shibazaki, MD	Department of Internal Medicine, Toyooka Hospital
Seiji Madoiwa, MD	Department of Hematology, Jichi Medical School Hospital
Shigeyoshi Makino, MD	Department of Internal Medicine, Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital
Shin Koga, MD	Department of Hematology and Oncology, Wakayama Medical University
Shouchi Nagakura, MD	Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Kumamoto Medical Center
Tadashi Matsushita, MD	Department of Hematology and Oncology, Nagoya University, Graduate School of Medicine
Takaaki Hatoh, MD	The 1st Department of Internal Medicine, Ehime University, School of Medicine
Takahiko Yasuda, MD	Department of Hematology, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital
Takamasa Hayashi, MD	Department of Hematology, Tenri Hospital
Takashi Okamura, MD	Division of Hematology, Department of Medicine, Kurume University
Takatoshi Koyama, MD	Department of Hematology, Tokyo Medical and Dental University
Takeo Toyoda, MD	Department of Internal Medicine, Nerima General Hospital
Tateo Sugiyama, MD	The 2nd Department of Internal Medicine, Japan Red Cross Society, Wakayama Medical Center
Teruhiko Kozuka, MD	Department of Hematology and Oncology, Ehime Prefectural Central Hospital
Teruhisa Fujii, MD	Division of the Blood Transfusion Services, Hiroshima University Hospital
Tomoko Shinkawa, MD	Department of Pediatrics, Nara Medical University
Toru Mitsumori, MD	Department of Hematology, University of Yamanashi, Faculty of Medicine
Toshimasa Uchiyama, MD	Division of Internal Medicine, Takasaki National Hospital
Tsuyoshi Muta, MD	Department of Hematology, Hamanomachi Hospital
Tsuyoshi Ohnishi, MD	Department of Internal Medicine, Hiroshima Prefectural Hospital
Yasuhiro Matsuura, MD	Department of Internal Medicine, Narita Red Cross Hospital
Yoshiki Tanaka, MD	Department of Hematology, Yamaguchi Prefectural Central Hospital
Yoshiko Tamai, MD	The 1st Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine
Yoshinobu Seki, MD	Department of Internal Medicine, Niigata Prefectural Shibata Hospital
Yutaka Yatomi, MD	Department of Clinical Laboratory, The University of Tokyo Hospital

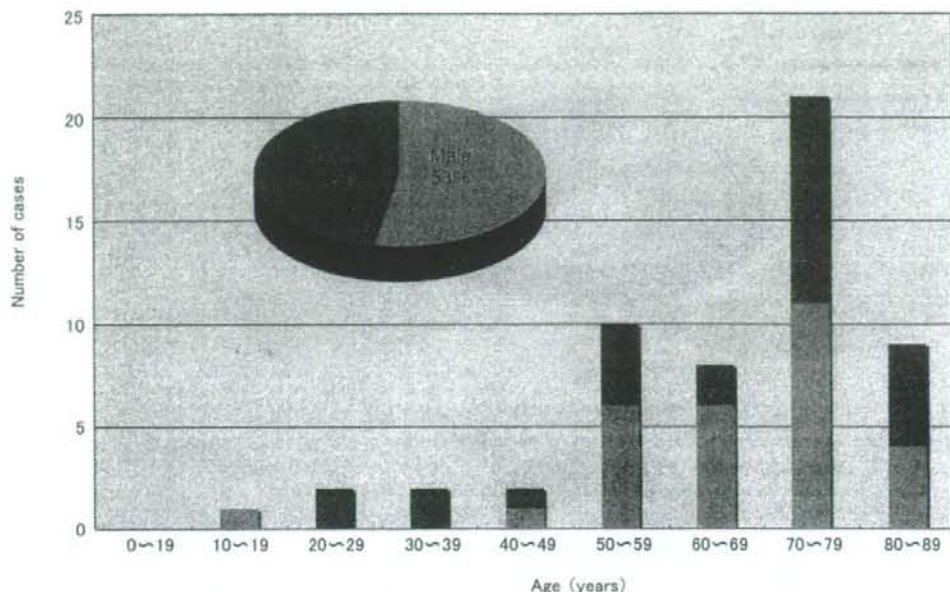


Fig. 1 Sex and age distribution of patients with acquired hemophilia

The male to female ratio of patients with acquired hemophilia was approximately even (1:0.9). Age distribution of the patients ranged from 12 to 85 years with a median age of 70 years, and the majority of the patients were over 50 years of age. There was a single peak in their seventies, whereas no distinct peak was observed in young women group.

割合が多かったが、調査方法によりバイアスがかかった可能性も否定できず、真に抗第VIII因子抗体の占有率を示すものかどうかは不明である。

2) 性別と年齢分布

後天性血友病 A55 例のうち、男性が 29 例 (53%)、女性が 26 例 (47%) で男女比は 1:0.9 とほぼ拮抗していた。年齢分布は 12-85 (中央値 70) 歳で、ピークは 70 歳代にみられたが、前回の調査¹⁰⁾でみられた 20-30 歳代での小ピークは明らかではなかった (Fig. 1)。ちなみに、抗第 V 因子抗体をもつ症例は 56 歳の男性であった。

3) 基礎疾患もしくは病態 (複数回答)

後天性血友病 A55 例のうち、「基礎疾患なし」という回答が最も多く 25% であった。次いで自己免疫疾患と悪性腫瘍が 17% ずつ、糖尿病が 7%、分娩後が 6%、天疱瘡などの皮膚疾患

が 5% であった (Fig. 2)。このうち、自己免疫疾患の内訳は関節リウマチが最も多く、次いで SLE や Sjögren 症候群、自己免疫性肝炎などであった。これらの患者の男女比は 1:4.5 と女性に多く、年齢分布は 34-83 (中央値 72) 歳であった。一方、悪性腫瘍の内訳は胃癌が最も多く、次いで大腸癌、腎細胞癌の順であった。他の腫瘍も含め、すべて固形腫瘍であり、血液腫瘍は 1 例もなかった。これらの患者の男女比は 1:0.2 と男性に多く、年齢分布は 54-83 (中央値 77) 歳であった。分娩後発症の 4 例の年齢分布は 21-39 (中央値 31.5) 歳であり、このうち、3 例の発症時期は分娩後、それぞれ 3 か月、4 か月および 10 か月であったが、初産か経産かの記載はなかった。発症前もしくは発症時に何らかの薬剤を使用していた例は全体の 35%、19 例あった。内訳は副腎皮質ホルモンや血圧降下薬、H₂ 受容体拮抗薬、血管拡張薬、

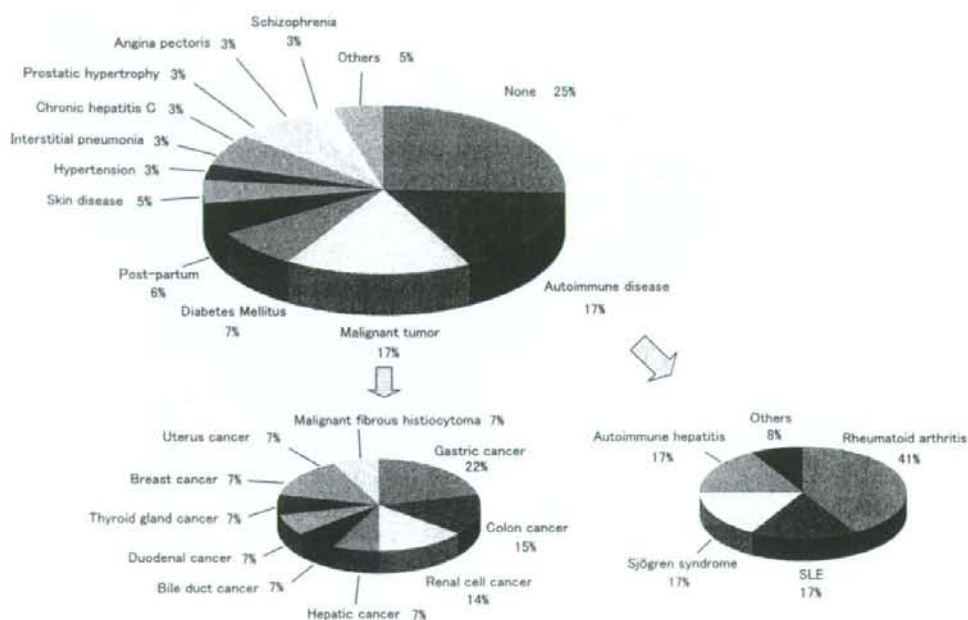


Fig. 2 Associated disorders or conditions of patients with acquired hemophilia

No underlying disorder was observed in 25% of acquired hemophiliacs. In 17% of the patients, an autoimmune disease such as rheumatoid arthritis, SLE, Sjögren syndrome or autoimmune hepatitis was associated with the development of the inhibitor. In 17% of the patients, a cancer was associated with acquired inhibitors, including gastric, colon and renal cell cancers. All of them were not hematologic malignancies, but solid tumors. SLE: Systemic lupus erythematosus

高脂血症用薬、経口糖尿病用薬など多岐にわたっていた。これらのほとんどは基礎疾患に対する治療薬として使用されたものであり、発症との因果関係が疑われたものは1例もなかった。なお、過去の報告⁵⁾⁶⁾¹¹⁾に比べ、基礎疾患を有する症例が75%と多かったが、これは高血圧などの common disease のほか、発症との因果関係が明らかでないものも多く含まれるためと思われた。また、抗第V因子抗体をもつ症例に基礎疾患はなかった。

4) 出血症状 (複数回答)

後天性血友病A患者の初発出血症状の多くは皮下出血と筋肉内出血であり、両者で70%を占めた。その他、重篤な後腹膜出血や腹腔内出血、卵巣出血、胸腔内出血で発症した例は7%にみられた (Fig. 3A)。全経過中の出血症状は皮下出血が34%、筋肉内出血が22%、創傷

出血が8%であり、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も11%にみられた (Fig. 3B)。なお、抗第V因子抗体をもつ症例の初発症状は血胸および胆嚢穿刺後の肝血腫であった。

5) 凝固因子活性とインヒビター値

後天性血友病A患者の診断時のFVIII:Cは<1%が46%、1-5%が39%、>5%が15%であり、インヒビター存在下でも活性が存在するものが半数を超えていた (Fig. 4A)。経過中のインヒビター最高値は1.1-758 Bethesda 単位 (BU)/ml とばらつきがみられたが、多くは50BU/ml以下であり中央値は29.5BU/mlであった (Fig. 4B)。インヒビター値とFVIII:Cの関係が治療の過程でどのように変化するかを、詳細な追跡が可能であった14例で検討した。その結果、診断時FVIII:Cが検出され

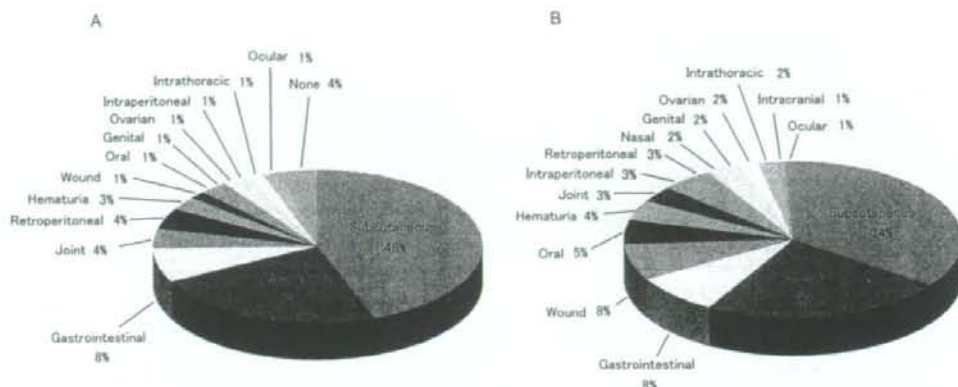


Fig. 3 Bleeding symptoms of patients with acquired hemophilia at onset and during the whole course. Subcutaneous and muscle bleeds were major bleeding episodes at onset, although 7% of patients began with sudden severe bleeding episodes, including intraperitoneal, retroperitoneal, ovarian or intrathoracic bleeding (Fig. 3A). During the whole course of the disease, subcutaneous and muscle bleeds were also major bleeding episodes, while life-threatening bleeds such as intraperitoneal, retroperitoneal and intrathoracic bleeding were observed in 11% of the patients (Fig. 3B).

なかった7例中6例は、経過の途中でインヒビターが低下するとともにFVIII:Cが検出され、両者が共存した後、インヒビターが消失した。このうち、3例ではインヒビター値が1.1, 2.7, 1.0 BU/mlと低値になってFVIII:Cがそれぞれ、6.5, 2.0, 29%と出現していたが、残りの3例ではインヒビター値が6.0, 8.8, 59.2 BU/mlと依然高値にも関わらず、FVIII:Cがそれぞれ56.0, 13.4, 6.1%と認められた。一方、診断時にFVIII:Cが同時に検出された7例中5例はインヒビターとFVIII:Cが共存した状態のままインヒビターが消失した。なお、抗第V因子抗体をもつ症例の診断時の第V因子活性は3%でインヒビターは1 BU/mlであった。

6) 経過中の感染症 (複数回答)

後天性血友病A患者のうち、経過中に感染症を合併したものが11例、14件あった。その内訳は肺炎が5件で36%、敗血症が4件で29%と両者でほぼ2/3を占めた。ほかに、胆管炎や尿路感染症、外陰部ヘルペス、帯状疱疹、創部感染が1件ずつであった。これらの感染症が偶然合併したのか、基礎疾患もしくは免疫

抑制療法に起因するものかは明らかではない。なお、抗第V因子抗体をもつ症例の経過中の感染症については不明である。

7) 止血療法 (複数回答)

後天性血友病A患者では、遺伝子組換え活性型第VII因子 (recombinant activated factor VII; rFVIIa) 製剤が23例と最も多く使用されていた。その効果は18例で有効、4例でやや有効であり、無効が1例であった。活性型プロトロンビン複合体製剤 (activated prothrombin complex concentrates; aPCC) は5例で使用され4例で有効、1例が無効であった。一方、第VIII因子製剤は6例で使用され、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した8例では、5例が無効であった (Fig. 5A)。前回の調査時¹⁰⁾に比べ、第VIII因子製剤を使用する施設が減っており、代わってバイパス製剤、とくにrFVIIa製剤を使用する施設が増えていた。なお、治療の詳細の明らかな41例中12例 (29%) では止血療法が行われていなかった。また、抗第V因子抗体をもつ症例では、aPCCがやや有効であった。

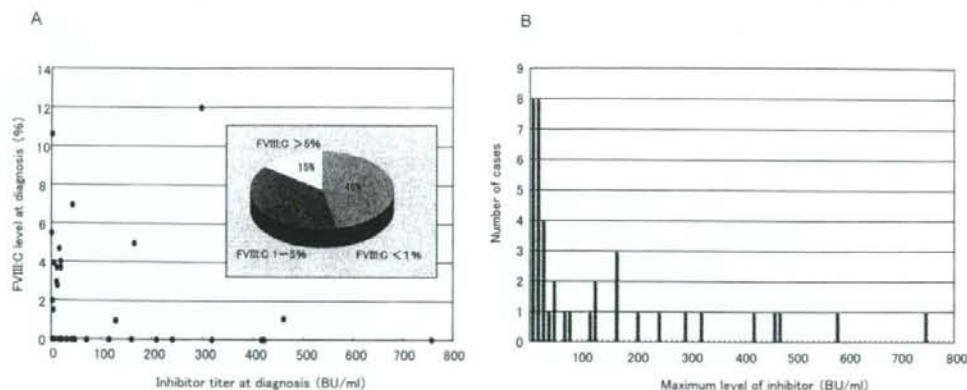


Fig. 4 FVIII : C levels and inhibitor titers in patients with acquired hemophilia

The relationship between FVIII : C and inhibitor titer at diagnosis is shown in Fig. 4A, and percentage constituent of FVIII : C is also shown in figure in Fig. 4A. There was no correlation between FVIII : C and inhibitor titer. Coexistence of FVIII : C with inhibitor antibodies at diagnosis was observed in more than half of the patients. Maximum level of inhibitor during the course of the disease ranged from 1.1 to 758 BU/ml with a median titer of 29.5 BU/ml (Fig. 4B).

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

8) 免疫抑制療法 (複数回答)

後天性血友病 A 患者のうち、治療の詳細の明らかな 41 例中 40 例で免疫抑制療法が行われていた (Fig. 5B)。このうち、プレドニゾロン (Prednisolone ; PSL) 単独の経口投与が 19 例と最も多く使用されていた。その効果は、9 例でインヒビターが消失し、8 例で低下、2 例は無効であった。PSL とシクロフォスファミド (Cyclophosphamide ; CPA) の併用は 8 例で行われていたが、6 例でインヒビターが消失し、2 例で低下していた。PSL とステロイドパルス療法を組み合わせた治療は 4 例で行われ、3 例でインヒビターが消失し、1 例は無効であった。PSL とシクロスポリン (Cyclosporin ; CYA) の併用が行われた 4 例中 2 例でインヒビターが消失したが、残りの 2 例は無効であった。リツキシマブは 2 例で使用されており、1 例は PSL と CYA の併用、1 例は PSL 単独の治療が無効であったため、二次治療薬として使用されていた。いずれもインヒビターの低下がみられたが、1 例は発症から 2 か月半後に敗血症で、1 例は発症から 1 か月後に出血多量で死亡した。

また、抗体除去を目的として血漿交換も 2 例で行われていたが、抗体吸着体の使用は 1 例もなかった。なお、抗第 V 因子抗体をもつ症例は、PSL+アザチオプリン (Azathioprine ; AZP) + ステロイドパルス療法によりインヒビターが消失した。

9) 転帰

後天性血友病 A55 例のうち、継続的に追跡可能であった症例が 40 例あった。このうち、インヒビターが消失したものが 21 例、52% とほぼ半数を占め、調査終了時にインヒビターが残存していたものが 9 例 (観察期間は 3-17 か月、中央値 12 か月)、死亡は 10 例であった (Fig. 6)。インヒビターが消失した 21 例の発症からインヒビター消失までの期間は 0.5-15 (中央値 2.0) か月で、81% が半年以内に消失していたが、12 か月、15 か月経った時点でようやく消失した例など遷延化するものもみられた。また、消失例のうち 1 例は一旦インヒビターが消失し、8 か月後に再燃後、再び 7 か月後にインヒビターが消失した症例であった。一方、インヒビターが残存する 9 例のうち 2 例

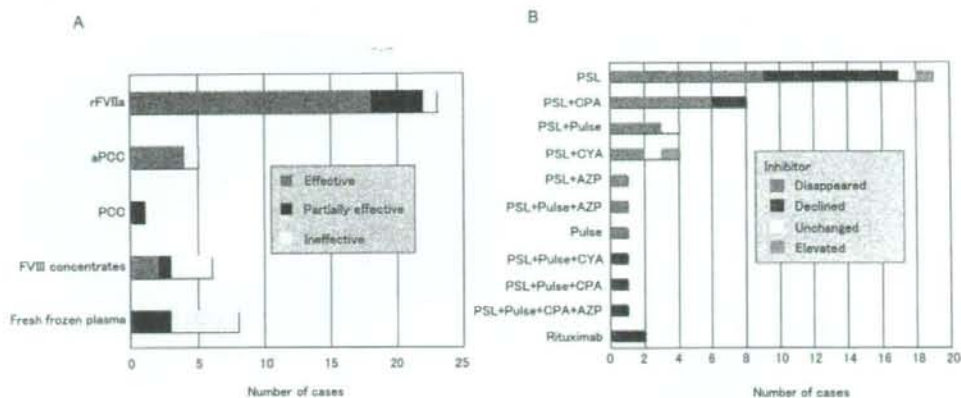


Fig. 5 Therapeutic effect for patients with acquired hemophilia

Efficacy of hemostatic treatment and immunosuppressive therapy are shown in Fig. 5A and Fig. 5B, respectively. While bypassing agents were mainly used for hemostatic treatment, prednisolone alone or in combination with other immunosuppressants was used in most of cases for immunosuppressive therapy. Rituximab was used as a second-line therapy in two patients with severe bleeding.

rFVIIa: recombinant activated factor VII, aPCC: activated prothrombin complex concentrates, PCC: prothrombin complex concentrates, FVIII: factor VIII, PSL: Prednisolone, CPA: Cyclophosphamide, Pulse: High-dose Methylprednisolone, CYA: Cyclosporin, AZP: Azathioprine

はインヒビターが一旦消失したものの、それぞれ5か月後と8か月後に再燃した例であり、再燃後の再消失例を含めて計3例が再発例であった。また、死亡した10例の死因の内訳は肺炎が3例、敗血症が1例と感染症が40%を占め、頭蓋内出血や腹腔内出血、消化管出血などの出血死が50%を占めた (Fig. 6)。発症から死亡までの期間は0.7-40 (中央値1.5) か月であり、10例中8例が3か月までに死亡していた。残る2例のうち、1例は発症から40か月後、インヒビターが消失していた時点で頭蓋内出血によって死亡していた。また、発症20か月後に心筋梗塞で死亡した1例はすでに発症から3か月後にインヒビターが消失した例であった。なお、抗第V因子抗体をもつ症例では、発症から2か月後にインヒビターが消失していた。

10) 統計学的解析

後天性血友病A患者の生命予後を予測する因子について解析を試みた。このうち、診断時の年齢とFVIII:C、インヒビター値、それにインヒビター最高値について、生存群 (30例)

と死亡群 (10例) の差を検討したが、いずれも統計学的な有意差はみられなかった (Fig. 7)。さらに、①性別、②基礎疾患、③診断時のFVIII:C検出、④経過中の感染症、⑤止血療法に対する反応性、⑥免疫抑制療法に対する反応性の6項目について、生存分析を行った。その結果、前3者ではそれぞれに有意差はなかったが、後3者については統計学的な有意差がみられた (Table 2, Fig. 8)。さらに、これらの要素が単独で生存分析に影響を与えているかどうかを検証するために、Cox回帰分析による多変量解析を行ったところ、同様に後3者において有意差を認めた (各々、 $P=0.0192$, 0.0158 , 0.0158)。なお、生存分析を行った対象症例のうち、本症との因果関係が明らかでない死亡例2例 (発症40か月後に頭蓋内出血で死亡した例と発症20か月後に心筋梗塞で死亡した例) を除いた解析でも、Log-rankテストで各々、 $P=0.0313$, 0.0004 , <0.0001 であり、Cox回帰分析でも各々、 $P=0.0237$, 0.0192 , 0.0192 と有意差を認めた。

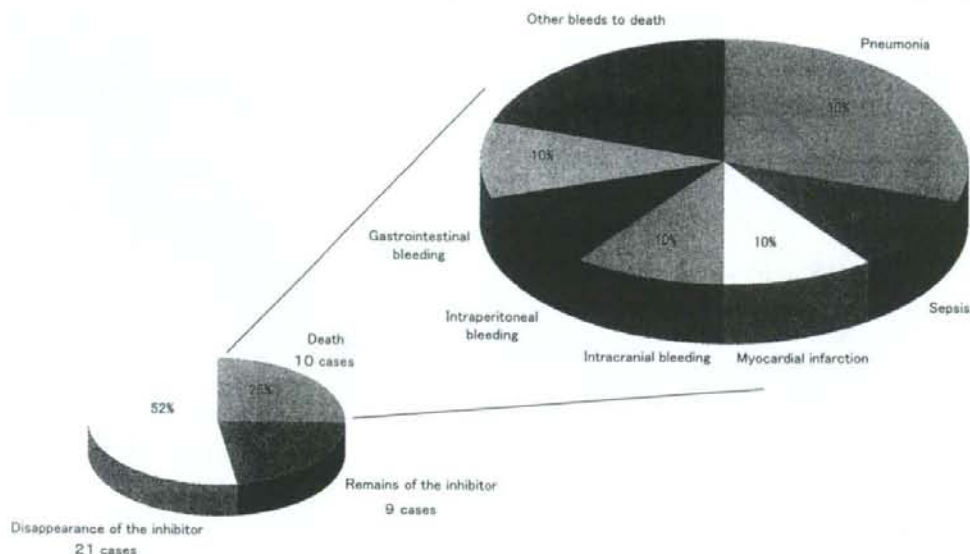


Fig. 6 Clinical outcome of patients with acquired hemophilia

Of 40 evaluable cases, the inhibitor disappeared in 21 patients, and 10 patients died, five of bleeding, four of infection and one of myocardial infarction. In the remaining 9 patients, the inhibitor persisted even at the end point of the survey with a median follow-up of 12 months (range 3-17 months).

4. 考案

今回の調査では後天性凝固因子インヒビター56例のうち、後天性血友病Aが55例(98%)集積され、結果として後天性血友病Aの実態を反映した調査結果となった。本症は高齢者に多いとされている³⁾⁴⁾が、本調査でも50歳以上の症例が87%を占めた。出血症状は従来言われている通り、皮下出血や筋肉内出血の頻度が高く、先天性血友病患者に特有の関節内出血の頻度は少なかった³⁾⁴⁾。また、初発出血症状の多くは皮下出血や筋肉内出血であったが、重篤な出血でいきなり発症する例も少なからずみられた(Fig. 3A)。同じ第VIII因子低下症でありながら、インヒビター保有先天性血友病患者と出血症状に差がみられる理由が、同種抗体と自己抗体の違いによるものなのか、加齢を含めて背景にある病態が関与しているのかは不明である。

抗第VIII因子自己抗体によるFVIII:Cの不活化様式はタイプ2のものが多いといわれ、インヒビターが存在するにも関わらず、FVIII:Cが検出される例が少なからずみられる¹²⁾¹³⁾。今回の調査では*in vitro*での検証が行われていないため、厳密なタイプ分けができなかったが、半数以上の54%で診断時にインヒビターとともに1.0-12.1%のFVIII:Cが検出された(Fig. 4A)。そこで、インヒビター値とFVIII:Cの関係が治療の過程でどのように変化するかを検討したところ、診断時FVIII:Cが検出されなかった7例中6例は、治療経過中に両者が共存した後、インヒビターが消失した。しかも、このうち3例では単にインヒビター値が低値になってFVIII:Cが出現してきたのではなく、インヒビター値が6.0-59.2 BU/mlと高値でありながら6.1-56.0%のFVIII:Cが検出されていた。この結果は、治療経過によりインヒビターの性状もしくはポリクロナリティーの分布が変

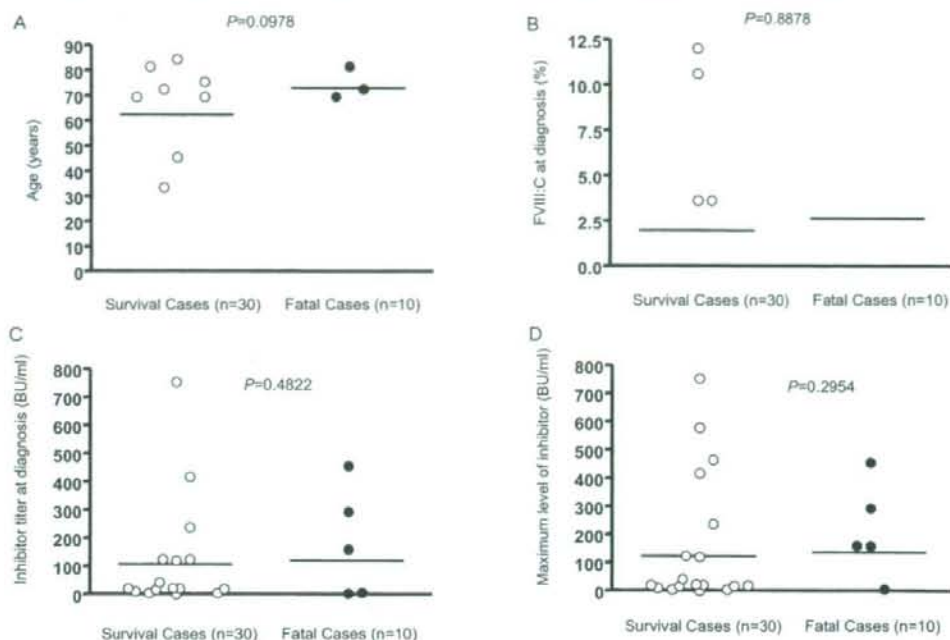


Fig. 7 Comparison between survival cases and fatal cases in patients with acquired hemophilia. The following factors were compared between survival cases (n=30) and fatal cases (n=10); age (Fig. 7A), FVIII:C at diagnosis (Fig. 7B), inhibitor level at diagnosis (Fig. 7C), and the maximum level of inhibitor (Fig. 7D). There were no statistical differences between the two groups in all of the factors.

化しうることを示唆するものであり、本症の病態を考察する上で興味深い。同時に、インヒビタータイプの診断もインヒビター値と FVIII:C の関係が変わりうることを踏まえて慎重に行うべきであると思われる。

後天性血友病の治療は出血に対する治療と同時に、免疫抑制療法が行われることが多い^{3,4)}。Green ら¹⁴⁾は 31 例の後天性血友病患者に対して無作為化比較試験を行った結果、初期治療は PSL で行うべきであり、ステロイド抵抗性の症例にはセカンドラインとして CPA が有効であると述べている。今回の調査でも、PSL 単独では 47% の症例で、PSL と CPA の併用では 75% の症例でインヒビターが消失していた。近年、本症の治療にリツキシマブが有効であったという報告が散見され、新たな選択肢として期待されているが、残念ながらわが国での保険適

応は受けていない¹⁵⁻¹⁷⁾。今回の調査でも、二次治療薬としてリツキシマブが 2 例で使用されていたが、それぞれ感染症と出血で発症早期に死亡していた。今後、リツキシマブ使用のタイミングや他の免疫抑制剤との組み合わせの方法などさらなる検討が望まれる。

後天性血友病の生命予後を予測する因子について統計学的解析を行った結果、性別、基礎疾患、診断時の年齢や FVIII:C、インヒビター値、それにインヒビター最高値の各項目について、いずれも有意差はみられなかった。しかし、経過中に感染症を合併した例、止血療法や免疫抑制療法に対して抵抗性を示す例では有意に生存率が低かった。この結果から、治療に抵抗性を示した症例の予後が不良であることはもちろん、感染症合併の有無が予後に大きな影響を与えることが示唆された。本症の患者は高齢

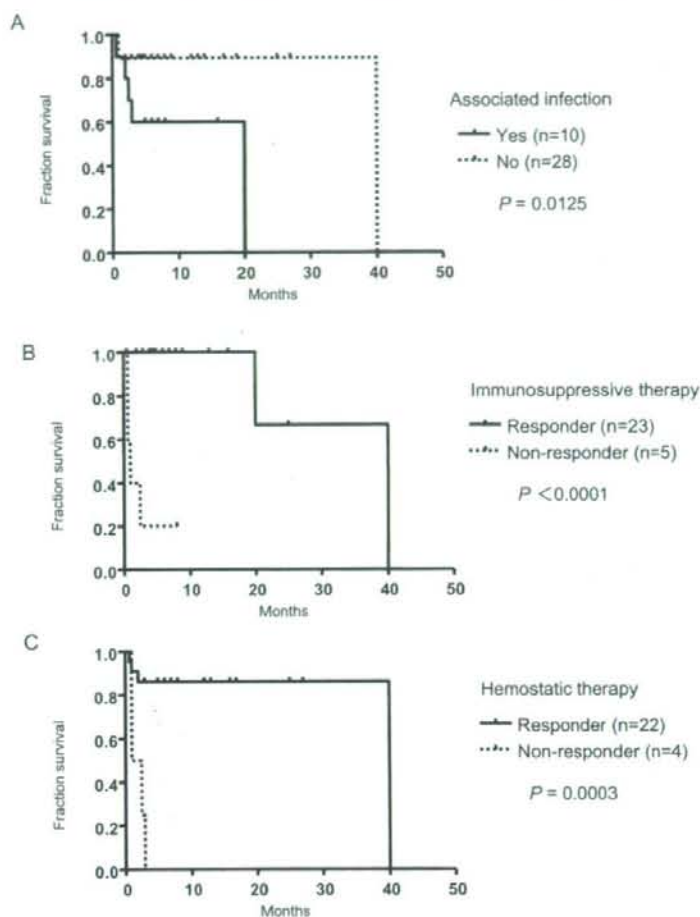


Fig. 8 Overall survival of patients with acquired hemophilia

In univariate analysis for overall survival, the following variables were tested; sex, associated disorders, inhibitor type at diagnosis, infectious complication, immunosuppressive therapy, and hemostatic therapy. Of these, three variables had a significant influence on the overall survival; presence or absence of infectious complication (Fig. 8A), response to immunosuppressive therapy (Fig. 8B) and response to hemostatic therapy (Fig. 8C).

者が多いこと、免疫抑制剤使用により易感染性となる可能性があること、深部の血腫が敗血症の病巣になりうることなど、いくつかの危険因子が想定される。死亡例の半数近くは感染症が原因で発症早期に死亡していることから、急性期での感染症のコントロールが重要であると思われた。

今回、後天性インヒビター患者の大多数を占める後天性血友病Aの解析を中心に行ったが、その病態については未だに不明点が多い。例えば、同じ第VIII因子低下症でありながら、先天性血友病A患者に比べて出血症状に差があるのはなぜか、同じ第VIII因子に対する抗体でありながら、第VIII因子活性と共存する

タイプ2のインヒビターが多いのはなぜか、といった点などである。一方、治療に関しても止血療法と免疫抑制療法の双方での検討が必要となる。すなわち、止血治療では治療開始のタイミング、投与期間、止血モニタリング、製剤の選択や変更のタイミングなどの検討課題が、また、免疫抑制療法では薬剤の選択、投与量、投与期間、さらに、リツキシマブの使用などの検討課題が残っている。今後、本症に関する知見がさらに集積されることにより、その病態解明が進み、ひいてはその治療指針が確立されることが期待される。

謝 辞：本調査研究を行うにあたり、ご協力いただいた日本血栓止血学会評議員の先生方、さらにはアンケート調査にご協力いただいた施設の先生方に深謝致します。

文 献

- 1) Cohen AJ, Kessler CM : Acquired inhibitors : *Baillieres Clin Haematol* **9** : 331-354, 1996.
- 2) Franchini M, Veneri D : Acquired coagulation inhibitor-associated bleeding disorders : An update. *Hematology* **10** : 443-449, 2005.
- 3) Hay CR : Acquired haemophilia. *Baillieres Clin Haematol* **11** : 287-303, 1998.
- 4) 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.
- 5) Green D, Lechner K : A Survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *Thromb Haemost* **45** : 200-203, 1981.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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**(5) : 1870-1877, 2007.
- 10) 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.
- 11) Morrison AE, Ludlam CA, Kessler C : Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* **81** : 1513-1520, 1993.
- 12) 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 disease. *Thromb Res* **104**(6) : 381-8, 2001.
- 13) 田中一郎, 嶋 緑倫 : 後天性血友病—本邦における実態と抗第 VIII 因子自己抗体の免疫生化学的特性—, *臨床血液* **46** : 91-98, 2005.
- 14) 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.
- 15) Wiestner A, Cho HJ, Asch AS, Michelis MA, Zeller JA, Peerschke EI, Weksler BB, Schechter GP : Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. *Blood* **100**(9) : 3426-3428, 2002.
- 16) Stasi R, Brunetti M, Stipa E, Amadori S : Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* **103**(12) : 4424-4428, 2004.
- 17) Field JJ, Fenske TS, Blinder MA : Rituximab for the treatment of patients with very high-titre acquired factor VIII inhibitors refractory to conventional chemotherapy. *Haemophilia* **13**(1) : 46-50, 2007.

A 3-year consecutive survey on current status of acquired inhibitors against coagulation factors in Japan — analysis of prognostic factors —

Ichiro TANAKA^{*1}, Kagehiro AMANO^{*2,3}, Masashi TAKI^{*2,4}, Toshiaki OKA^{*2,5}, Michio SAKAI^{*6}, Akira SHIRAHATA^{*2,6}, Noboru TAKATA^{*2,7}, Junki TAKAMATSU^{*2,8}, Hideyuki TAKETANI^{*2,9}, Hideji HANABUSA^{*2,10}, Satoshi HIGASA^{*2,11}, Katsuyuki FUKUTAKE^{*2,3}, Teruhisa FUJII^{*7}, Tadashi MATSUSHITA^{*2,12}, Jun-ichi MIMAYA^{*2,13}, Akira YOSHIOKA^{*1,14}, Midori SHIMA^{*1,2,15}

Key words: acquired inhibitor, acquired hemophilia, autoantibody, survival analysis

In order to assess the current status of patients with acquired inhibitors against coagulation factors in Japan, a questionnaire survey has been conducted for three years. Of 56 cases from 42 facilities, 55 were acquired hemophiliacs with anti-factor VIII antibodies aged 12 to 85 years (median 70). Autoimmune disease and malignant tumors accounted for about one third of associated disorders. Subcutaneous and muscle bleeds were the predominant manifestations of the disease, although a certain degree of serious bleeding was observed. Maximum level of the inhibitor antibodies ranged from 1.1 to 758 Bethesda Units/ml (median 29.5), and more than half of the antibodies were detected together with factor VIII activity. While bypassing agents were mainly used for hemostatic treatment, prednisolone alone or in combination with other immunosuppressants was used in most of cases for immunosuppressive therapy. Of 40 evaluable cases, inhibitor antibodies disappeared in 21 cases, whereas 9 cases did not achieve remission, and 10 cases died. Statistical analysis revealed that three factors, such as infectious complication, response to the hemostatic therapy, and response to the immunosuppressive therapy had a significant prognostic value on survival analysis. These data suggest that infection control might be important as well as the hemostatic control for managing the disease.

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

日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会

日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会

松下 正^{*1}、天野景裕^{*2}、瀧 正志^{*3}、岡 敏明^{*4}、酒井道生^{*5}、白幡 聡^{*5}、高田 昇^{*6}、
高松純樹^{*7}、竹谷英之^{*8}、花房秀次^{*9}、日笠 聡^{*10}、福武勝幸^{*2}、藤井輝久^{*6}、田中一郎^{*11}、
三間屋純一^{*12}、吉岡 章^{*11,†}、嶋 緑倫^{*11,††}

^{*1}名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学

^{*2}東京医科大学臨床検査医学科

^{*3}聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科

^{*4}札幌徳洲会病院小児科

^{*5}産業医科大学小児科

^{*6}広島大学病院輸血部

^{*7}名古屋大学医学部附属病院輸血部

^{*8}東京大学医科学研究所附属病院関節外科

^{*9}荻窪病院血液科

^{*10}兵庫医科大学血液内科

^{*11}奈良県立医科大学小児科

^{*12}静岡県立こども病院血液腫瘍科

† 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会担当理事

†† 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会部会長

Contents

1. はじめに	3
2. ガイドライン作成の方法	4
3. 目標因子レベルを基にした凝固因子製剤の投与量	5
4. 凝固因子製剤持続輸注の方法	8
5. 我が国で血友病に対して使用可能な凝固因子製剤	10
6. DDAVP (酢酸デスマプレシン, デスマプレシン注 [®]) の使用	11
文献	12

1. はじめに

本来、治療ガイドラインは、臨床的有用性を示す科学的根拠をもとに策定されるべきである。しかし、血友病患者の様々な出血に対して、最小限、どの程度まで凝固因子製剤を補充し、因子レベルを上昇させるべきかを明確に示した科学的根拠は、厳密な意味では存在しない。この背景には、関節出血のような頻度の高い出血症状に対してはすでに検証の必要のないほど凝固因子製剤の投与が行われていること、目標因子レベルはある程度の幅を持って設定されていること、製剤バイアルの使用本数の関係で目標量と使用量は厳密に一致しないこと、最も多い関節出血の治療効果判定が患者の自覚症状に負うところが大きいこと、などがあり、この状況は諸外国においても同様である。これに対して、もしさまざまな部位への出血や多様な観血的処置時の補充因子の最少必要量を科学的に確立するのならば、複数の用法・用量を設定した前方視的比較対照試験が必要であるが、上述した背景などからこれらの試験の実施は現実には困難である。一方、5,000人余の血友病患者が1,000以上の施設で治療を受けている我が国の現状を考えると、標準的凝固因子補充療法について、一般医家のみならず、自己注射によって出血時の補充療法を行う患者本人および両親等に、できるだけわかりやすく情報を提供することが望ましい。

そこで本学会では、欧米のガイドラインを参考に、わが国の血友病専門医の意見に基づき、標準的凝固因子補充療法ガイドライン（以下、ガイドライン）を策定することとした。本ガイドラインはコンセンサスの得られたオピニオンを主体としているが、血友病における特殊な事情を考慮すれば、現時点で我が国において「適切な診療を行う道筋を広く示したもの」と位置づけることが可能と考えられる。以下、本ガイドラインでの治療推奨を示すが、本ガイドラインの中で提唱されている内容は、今後の経験の集積や新たな血友病製剤の登場、また有用なエビデンスの出現により、適宜改訂されるべきものであり、決して今後の科学的検証の可能性を排除するものではない。また、本ガイドラインへの準拠が全ての症例において常に最良の臨床経過を保証するものではなく、この点に留意して診療をすすめる必要がある。

本ガイドラインでは、出血時ならびに手術・処置における凝固因子製剤の投与方法を主体に示すが、出血時の安静、冷却、圧迫、挙上などの処置の重要性や、過激な活動やアスピリンの内服など出血を助長させる要因の回避の重要性についても出血予防の観点から十分に指導する必要がある。

補充療法の重大な合併症として、輸注された凝固因子に対する抗体（インヒビター）の発生がある。血友病のインヒビターの多くは、初回投与から比較的早期に発生することから若年の血友病患者においては、定期的にインヒビターの発生をモニターする必要がある^{注1)}。

わが国の幼児血友病患者に対する補充療法は一部の施設を除き出血時の補充療法が主体であ

注1) インヒビターの出現を認めた場合には、このガイドラインによることなく治療法を変更しなければならない。「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」を参照のこと

る¹⁾。在宅自己注射療法の導入で血友病性関節症などの整形外科的合併症の程度は以前より軽症化しているものの、重症の場合は出血時の補充療法だけでは関節症の発症を防止することは困難なことが多い²⁾。一方、北欧ではすでに重症型血友病患者に対する定期補充療法が幼児期から実施されており、関節症発症を阻止する効果があると報告されている³⁾。定期補充療法は今後重症型患者の標準的な治療法として位置づけられると考えられるが、定期補充療法については、わが国で実施されている前方視的研究の成績も含めて検討を加え、別の機会にガイドラインを提唱する。

なお、本ガイドラインは血友病専門施設のみならず、専門施設以外において血友病患者が治療を受ける際にも利用できることを念頭に作成されているが、本ガイドラインを用いて出血や処置の治療にあたる際には、積極的に専門医に相談することが望ましい。

2. ガイドライン作成の方法

国内内科領域4カ所、小児科領域4カ所の計8カ所の血友病専門施設において、インヒビターのない患者に対し日常行われている補充療法について、出血症状発現時および観血的処置・手術時の、目標因子レベル（ピークまたはトラフレベル）と投与間隔、投与期間、併用薬などを調査し、成人、小児各領域においてそれぞれ標準的と考えられる治療法を集約した。

一方、旧厚生省研究班 昭和56年度研究報告集⁴⁾、米国の小児血液学領域における考え方⁵⁾、その他国内外の指針^{6)~11)}を参考として、血友病患者の出血時および患者が受ける各種の手術・処置時に必要とされる標準的な目標因子レベルを検索した。

以上をふまえ成人、小児両領域において、目標因子レベルを達成するために必要な投与量、投与間隔、減量・中止の判断基準について、両領域においてスタンダードと考えられる投与方法（案）を作成した。

次に本部会員を中心としたエキスパートによる十分な検討を行い、成人と小児で一致する部分は統一して示した。一方、成人あるいは小児にのみ適応される項目についてさらに討論を重ね、インヒビターのない血友病患者に対する補充療法ガイドラインを作成した。作成に当たっては個々の患者における特性、出血の程度、出血から治療までの経過時間などにより補充療法が変化することを特に考慮し、投与量や期間に一定の幅をもうけた。

最後に、ガイドライン案の各項目について設定されている目標因子レベルと具体的な方法に関して各論毎に意見をさらに集約し、科学的に検証すべき課題を抽出し、今後の検討課題とした。

3. 目標因子レベルを基にした凝固因子製剤の投与量

本ガイドラインにおいては止血に必要な目標因子レベルを示すこととし、必要投与量は下記のもっともよく用いられる式を元にその都度計算することを推奨することとした。

本ガイドラインにおいて「ボラス」投与とは通常の方法で静注投与することを指し、次項で解説する「持続輸注」と区別される。

第VIII因子:必要投与量(単位)=体重(kg)×目標ピークレベル(%)×0.5

第IX因子:必要投与量(単位)=体重(kg)×目標ピークレベル(%)×
[0.75-1] (または第VIII因子の必要投与量の1.5-2倍量)

各項目で示されるボラス投与での反復投与の場合、血友病Bに対して第IX因子を投与する場合の投与間隔については、第VIII因子の約2倍とする。

以上をもとに、表1-3に血友病患者における急性出血の補充療法、手術・処置における補充療法について、現時点において推奨される具体的な投与法を記載した。血友病は、頻回に補充療法を必要とする重症型以外に中等症、軽症に分類される。中等症、軽症患者における急性出血の頻度は重症型に比べれば低頻度であるが、特に手術・処置における止血に必要な目標因子レベルはほぼ同一であり多くの場合補充療法が必要である。軽症、中等症患者の場合はそれぞれの患者の治療前の因子レベルを考慮に入れて、目標因子レベルを設定することが望ましい。

血友病患者に対して第VIII因子または第IX因子をボラス投与した場合、各因子の血漿中の活性は、投与直後(実際は10-15分後)をピークとして徐々に低下する(ピーク値:製剤投与後、血漿中濃度が最も高くなった時点の因子活性)。一般的に半減期は第VIII因子では約8-10時間程度、第IX因子では24時間程度であると考えられている。従って製剤を反復でボラス投与を行った場合において、投与直前の血漿中因子活性値(以後トラフ値という)が最も低値を示す。

なお上記の式によって計算される投与量はあくまでも目安であり、個々の症例で血中因子レベルをモニターしながら調整することが望ましい。一般的に乳幼児では成人と比べ体重あたりの循環血漿量が多く、一方新生児および高体重患者では体重当たりの循環血漿量は少ないので注意する。

実際の製剤の使用に関しては、溶解したバイアルの含有量が計算量を超えることがしばしばある。我が国で用いられる主な凝固因子製剤には、250単位、500単位、1000単位の3規格があるので、新生児や未熟児など体重のきわめて少ない患者を除いては、これらをうまく組み合わせ、計算量を超えた分をできるだけ廃棄せず全量が無駄なく投与できるように工夫すると良い。