

## 海外のガイドラインにみるインヒビター保有血友病患者に 対する止血治療の現状

—わが国のガイドライン作成に向けて—

田中 一郎, 嶋 緑倫

奈良県立医科大学小児科

Current Status of Hemostatic Treatment for Patients with Hemophilia and Inhibitors in  
Overseas Guidelines: Towards the Establishment of a Domestic Guideline

Ichiro TANAKA and Midori SHIMA

Department of Pediatrics, Nara Medical University

**Abstract** The primary approach to the hemostatic management of patients with hemophilia and inhibitors includes treatment with bypassing agents or inhibitor neutralization with high doses of factor VIII (IX) concentrates. The choice of treatment for acute bleeding or surgery in inhibitor patients is dictated by the severity of the bleed, the current inhibitor titer, and the previous anamnestic response to factor VIII (IX). In general, a certain consensus for the choice of treatment has been established in overseas guidelines. Inhibitor neutralization therapy is recommended in low responder patients with a current titer of less than 5 Bethesda units (BU)/ml, while treatment with bypassing agents is recommended in high responders with a current titer of more than 5 BU/ml as the first-line therapy. In high responders with a current titer of less than 5 BU/ml, treatment with bypassing agents is chosen in minor bleeding, whereas the therapeutic choice in severe bleeding or surgery is controversial. Many of the guidelines do not fix an order of priority for the choice of bypassing agent, except for the recommendation of recombinant activated factor VII concentrates on the Australian guideline. These issues have been reviewed in this article for development of a domestic guideline for the treatment of patients with hemophilia and inhibitors.

**要 旨** インヒビター保有血友病患者に対する止血治療にはバイパス止血療法とインヒビター中和療法がある。両者の選択には出血の重症度やインヒビター力価、インヒビターの反応性が重要な要素となる。海外のガイドラインをみると、その治療選択については、概ね一定のコンセンサスが得られている。すなわち、ローレスポンドーではインヒビター中和療法が、5 Bethesda 単位 (BU) /ml 以上の高力価インヒビターをもつハイレスポンドーではバイパス止血療法が第一選択とされている。しかし、5 BU/ml 未満の低力価インヒビターをもつハイレスポンドーでは、軽度出血時はバイパス止血療法が第一選択とされているが、重度出血や手術時にはその選択が分かれていた。また、バイパス製剤の選択では優先順位を付けないガイドラインが多かったが、オーストラリアのみ遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤を第一選択としていた。わが国のガイドライン作成に向けて、これらの現状と問題点を検証した。

**Key words:** inhibitor, hemophilia, bypassing agent, inhibitor neutralization

別刷請求先：〒634-8522 橿原市四条町 840 奈良県  
立医科大学小児科 田中一郎

Reprint requests to Ichiro Tanaka, Department of  
Pediatrics, Nara Medical University, 840, Shijo-cho,  
Kashihara, 634-8522 Japan

### I. はじめに

先天性血友病 A 患者に第 VIII 因子製剤を、血友病 B 患者に第 IX 因子製剤を反復して投与した結果、一部の患者にそれぞれ第 VIII 因子、もしくは第 IX 因子に対す

同種抗体 (以下, インヒビター) が発生する<sup>12)</sup>. インヒビターをもたない血友病患者に対して行われる補充療法の場合は, 出血の重症度に応じて不足する第 VIII (IX) 因子を適正に補充するというシンプルでわかりやすい治療法であるが, インヒビター保有血友病患者 (以下, インヒビター患者) に対する止血治療は複数の要因が関係するため, それほど単純なものではない. すなわち, 出血症状の重症度といった患者サイドの要因とともに, インヒビターの力価や第 VIII (IX) 因子製剤に対する反応性といったインヒビター側の要因も考慮した上で治療法を選択する必要がある. 一般に, インヒビター患者の止血治療として, 高用量の第 VIII (IX) 因子製剤によるインヒビター中和療法 (以下, 中和療法), もしくは第 VIII (IX) 因子を迂回して止血をはかるバイパス止血療法 (以下, バイパス療法) が行われることが多い. このうち, 後者で使用される製剤 (以下, バイパス製剤) として遺伝子組換え活性化型第 VII 因子 (recombinant activated factor VII; rFVIIa) 製剤と活性化型プロトロンビン複合体製剤 (activated prothrombin complex concentrates; aPCC) がある. 海外ではすでに英国やイタリア, カナダ, オーストラリアなどのいくつかのガイドラインが公表されており, 英国やイタリア, オーストラリアでは逐次改訂が行われている<sup>3,6)</sup> (Table 1). 一方, わが国では施設ごとにインヒビター患者の治療を行っているのが現状であり, 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会が行った血友病専門施設を対象にしたアンケート調査でも, 施設によってその製剤選択が一様でないことが明らかになった<sup>7)</sup>. そこで, わが国でもインヒビター患者に対する止血治療の標準化を推進する目的で, 現在, 同血友病部会が中心になってガイドラインの作成が行われているところである. ここでは止血治療の有効性のエビデンスを検証するとともに, 国内専門医によるオピニオンや海外のガイドライン, 成書, 総説等を参照しながら作成が行われている. 本稿では各国のガイドラインを

比較検討しながら, わが国のガイドライン作成に向けて, インヒビター患者に対する止血治療の現状と問題点を整理した.

## II. 用語の定義

ガイドライン作成にあたっては定義を明らかにし, 用語を統一しておくことが前提となる.

### 1. インヒビターの反応性

第 VIII (IX) 因子製剤輸注に対するインヒビターの反応性は既往免疫反応 (anamnestic response) によって分類される. 国際血栓止血学会 (The International Society on Thrombosis and Haemostasis; ISTH) の学術標準化委員会 Factor VIII and Factor IX 小委員会の勧告では既往免疫反応により 5 Bethesda 単位 (BU) /ml を境界として high response inhibitor と low response inhibitor に区分している. すなわち, 第 VIII (IX) 因子製剤の反復輸注にもかかわらず, インヒビター値が一貫して 5 BU/ml 未満であるものを low response inhibitor とし, 一度でも 5 BU/ml を超えるものを high response inhibitor と定義している<sup>8)</sup>. 過去には両者の区別を 10 BU/ml としていた時代があり, 現在, わが国でも両者の境界を 5 BU/ml とするか 10 BU/ml とするかで一部, 混乱がみられるのが現状である. しかし, 境界を何 BU/ml にするかで治療選択が大きく変わってくるため, この定義はガイドラインにとって本質的な問題である. 現在, ISTH の勧告に沿った形で海外のガイドラインや成書<sup>9)</sup>, 総説<sup>10,11)</sup> はすべて 5 BU/ml で統一されていることから, 今後, わが国でもガイドライン等での啓発が必要と思われる. また, 5 BU/ml を high response に含むのか low response に含むのかについては ISTH の勧告でも明らかな記載がなく, 海外のガイドラインや成書, 総説でも一定していない. さらに, 勧告にある high もしくは low response inhibitor といった表現も, ガイドラインによっては high もしくは low responder や, high もしくは low responding inhibitor

Table 1 The overseas guidelines for treatment of patients with hemophilia and inhibitors

Country	Title of guideline	Organizer	Year
Australia	Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products <sup>6)</sup>	Australian Health Ministers' Advisory Council (AHMAC)	2006
United Kingdom	The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors <sup>3)</sup>	The UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO)	2006
Italy	Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors <sup>9)</sup>	The Italian Association of Haemophilia Centres (AICE)	2005
Canada	Suggestions for the management of factor VIII inhibitors <sup>5)</sup>	The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada (AHCDC)	2000

というように記述が異なっている。本稿では混乱を避けるために、両者の表現をハイレスポンダーおよびローレスポンドーと統一し、5 BU/ml をハイレスポンダーに含めることとする。なお、インヒビター力価、すなわち、低力価インヒビターと高力価インヒビターの定義についても統一が必要であるが、海外のガイドラインや成書、総説ではインヒビターの反応性の定義にならって、両者の境界を5 BU/ml とするものが多い<sup>3,6,9-11)</sup>。

2. 重症度分類

出血の重症度によって治療選択が変わってくることから、重症度の定義も重要である。出血エピソードの重症度の表現については、minor もしくは major bleeding とするもの、mild もしくは limb/life-threatening bleeds と分類するもの、mild-moderate もしくは severe bleeds とするものなどさまざまであるが、概して、重度の出血とは致死的な出血や四肢に後遺症を残す可能性のある出血を意味し、それ以外の軽度あるいは中等度の出血と区別する傾向にある<sup>3,6)</sup>。一方、手術に関する分類を行っているガイドラインは見当たらないが、2003年にローマで開かれた欧米の血友病専門家会議 'Inhibitor Management Strategies: Surgery' (以下、ローマ会議) では主として整形外科的手術の分類として滑膜洗浄術や関節穿刺を小手術、関節鏡や神経圧解除、骨増殖体や小嚢胞の除去を中等度手術、骨折時の骨固定術、関節置換術、関節固定術、滑膜切除術、骨切術、偽腫瘍除去術および金属除去術を大手術と定義している<sup>12)</sup>。

III. 製剤の選択

インヒビター患者の急性出血または手術時の治療には前述の通り、大きく分けて中和療法とバイパス療法がある。海外のガイドラインではこの両者の選択に関するアルゴリズムをフローチャートで表しているものが多い<sup>3,9)</sup>。選択にあたっては、①出血の重症度、②最新のインヒビター値、③既往免疫反応の3つの要因により分けられているものが多い。

1. ローレスポンドー

ローレスポンドーでは多くのガイドラインで出血の重症度にかかわらず中和療法が第一選択とされている<sup>3,9)</sup> (Table 2)。中和療法の有効性に関するエビデンスは乏しいが、ローレスポンドーでは理論上確実な止血が期待でき、バイパス療法に比べて経済的であるためと思われる。Textbook of Hemophilia には、「ローレスポンドーでは臨床的状況を問わず、高用量の第 VIII 因子製剤を優先的に使用することが論理的と思われる」との記載<sup>9)</sup>があり、海外のガイドラインや総説などでも一定のコンセ

Table 2 Treatment option for bleeding or surgery in patients with hemophilia and inhibitors on the overseas guidelines

	Low responder			High responder		
	< 5 BU/ml			≥ 5 BU/ml		
	Minor bleeding	Major bleeding/Surgery	Minor bleeding	Major bleeding/Surgery	Minor bleeding	Major bleeding/Surgery
AHDCDC Canada 2000 <sup>3)</sup>	HD FVIII	HD FVIII	1. Bypassing agents 2. Porcine FVIII	1. HD FVIII/Porcine FVIII 2. Bypassing agents	1. Bypassing agents 2. Porcine FVIII	1. Bypassing agents/ Porcine FVIII 2. HD FVIII after plasma exchange/Immunoadsorption
AICE Italy 2005 <sup>4)</sup>	1. HD FVIII (IX) 2. Bypassing agents	1. HD FVIII (IX) 2. Bypassing agents	1. Bypassing agents 2. HD FVIII (IX)	1. HD FVIII (IX) 2. Bypassing agents	Bypassing agents	1. Bypassing agents 2. HD FVIII (IX) after immunoadsorption
UKHCDO UK 2006 <sup>5)</sup>	1. HD FVIII (IX) 2. Bypassing agents	1. HD FVIII (IX) 2. Bypassing agents	Bypassing agents	1. HD FVIII (IX) 2. Bypassing agents	Bypassing agents	1. Bypassing agents 2. HD FVIII (IX) after plasma exchange/Immunoadsorption
AHMAC Australia 2006 <sup>6)</sup>	Not stated	HD FVIII (surgery only)	Bypassing agents	Bypassing agents	Bypassing agents	1. Bypassing agents 2. HD FVIII after plasma exchange/Immunoadsorption

AHDCDC: The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada, AICE: The Italian Association of Haemophilia Centres, UKHCDO: The UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation, AHMAC: Australian Health Ministers' Advisory Council, HD FVIII (IX): high doses of factor VIII (IX) concentrates, BU: Bethesda unit.

ンサスが得られている。

## 2. ハイレスポンドー (低力価インヒビター)

現在のインヒビター値が5 BU/ml未滿のハイレスポンドー患者では、重症度に応じて治療選択を行っているガイドラインが多い (Table 2)<sup>3,9)</sup>。軽度出血時にはすべてのガイドラインでバイパス製剤が第一選択となっているが、これは将来に起こるかもしれない重篤な出血や大手術に備えて中和療法を温存しておくため、もしくは免疫寛容導入 (Immune Tolerance Induction; ITI) 療法を控えて、インヒビターの上昇を避けるためと説明されている<sup>3,9)</sup>。

一方、重度出血もしくは手術の場合は、多くのガイドラインで中和療法を第一選択としているが、オーストラリアのガイドラインではバイパス製剤、とくに rFVIIa 製剤を推奨している<sup>3,6)</sup> (Table 2)。バイパス療法に比べ中和療法の有効性に関するエビデンスが乏しいことから、オーストラリアのエビデンスを基にしたガイドラインでは、「ハイレスポンドーの患者に第 VIII 因子製剤を使用するのは避けるべきである (リコンビナント製剤については今後のエビデンス待ち)」という立場をとっている<sup>6)</sup>。それに対し、英国のガイドライン<sup>3)</sup>では、「5 BU/ml未滿の重症出血ではローレスポンドーもしくはハイレスポンドーにかかわらず、高用量第 VIII 因子製剤が考慮される」と記載されており、イタリアのガイドライン<sup>4)</sup>でも、「高用量の第 VIII (IX) 因子製剤は致死出血もしくは大手術に限って考慮される」と記載されている。これらは専門医のコンセンサスを基にした推奨であるためエビデンスレベルは高くないが、致死的な状況では既往免疫反応が起こるまでの4~7日間、第 VIII (IX) 因子活性でモニタリングしながら確実に止血を図る中和療法が経験的に望ましいためと思われる。

## 3. ハイレスポンドー (高力価インヒビター)

現在のインヒビター値が5 BU/ml以上のハイレスポンドーでは、すべてのガイドラインでバイパス製剤が第一選択となっている<sup>3,6)</sup> (Table 2)。バイパス療法の効果が不十分なときは、血漿交換や免疫吸着カラムを用いてインヒビター力価を低下させた上で中和療法が行われる。わが国の血友病専門施設のアンケート調査では10 BU/mlを超える場合はバイパス製剤のみが選択されていたが、5~10 BU/mlの場合は重度出血もしくは手術時に限って中和療法を選択肢の1つとする施設があった<sup>7)</sup>。しかし、5~10 BU/mlのインヒビターに対する中和療法については、海外のガイドラインでは全く選択肢に挙がっていない<sup>3,9)</sup>。Textbook of Hemophiliaでも、「一般に10 BU/ml以上のインヒビターは高用量の第 VIII 因子で中

和できない。5~10 BU/mlでは臨床的有益性を予測できない」と記載されている<sup>9)</sup>。しかし、第 VIII (IX) 因子製剤の濃縮率が上がり、少量の輸注量で高用量の製剤投与が可能になった現在、血漿交換でインヒビターを低下させなくても、理論的には高用量の第 VIII (IX) 因子製剤による中和が可能である。プロテイン A 吸着カラムの使用が認められていないわが国では、バイパス療法に不応の場合のレスキューとして選択肢の1つになりうるものと思われる。

## 4. ITI 療法開始前のハイレスポンドー

ITIに関する国際研究も含め ITI の開始基準をインヒビター値が10 BU/ml未滿としている施設が多い<sup>10)</sup>。そのため、ハイレスポンドーで ITI 療法を受けるために待機中の場合はインヒビターの上昇を避けるために、バイパス製剤の使用を勧めるガイドラインが多い<sup>3,9)</sup>。とくに aPCC によるインヒビター上昇の既往のある患者は rFVIIa 製剤の使用が推奨されている。

## 5. アレルギー反応の既往をもつ血友病 B インヒビター

英国のガイドラインでは、アナフィラキシーなど第 IX 因子に対するアレルギー反応の既往をもつ血友病 B インヒビターの場合は、rFVIIa 製剤の使用が勧められている<sup>3,10)</sup>。ただし、やむをえず第 IX 因子製剤を使用する際は、抗ヒスタミン薬やステロイド薬の前投与が必要とされている。

## 6. インヒビター保有中等症~軽症血友病 A

英国のガイドラインでは、軽症血友病 A 患者でインヒビターが発生した場合、酢酸デスマプレシン注 (DDAVP) が選択肢の1つに挙げられている<sup>3)</sup>。これは、中等症~軽症患者のもつ変異第 VIII 因子と製剤中の第 VIII 因子に対して発生したインヒビターが反応しない症例が適応となる。ただし、効果の予測がつきにくく、反復使用が困難なことから、ガイドラインでは軽度の出血時の使用に限定されている。

## 7. バイパス製剤の選択

海外のガイドラインをみると、rFVIIa 製剤と aPCC に優先順位を付けていないものが多い<sup>3,9)</sup>。唯一、オーストラリアのガイドラインには、「rFVIIa 製剤は安全性と効果の面でハイレスポンドー治療のファーストラインとしてベストオプションである」という記載や、「aPCC は止血の予測がつきにくく、血栓症の可能性のあることから、致死出血のファーストラインとして推奨されない」という記述がある<sup>6)</sup>。しかし、両者の優劣を証明した報告はなく、英国やイタリアのガイドラインでは、「有効性および易血栓性の違いについての明らかなエビデンスはない」としている<sup>3,9)</sup>。実際、関節内出血に対する両者

の有効性を比較した最近の研究 (Feiba NovoSeven Comparative study; FENOC) でも、治療後 12 時間までは一部の患者で有効性に差がみられたものの、概ね同等の有効性を有すると報告されている<sup>15)</sup>。そのため、実際の臨床現場では種々の要因によって使い分けられているのが現状である。例えば、過去の出血に対する製剤の有効性を参考にして患者個々で選択する場合や、rFVIIa 製剤は早期治療がより有効であるため、出血後の時間経過によって使い分けている場合もある。また、rFVIIa 製剤は半減期が短いため、2~3 時間ごとに複数回の投与が必要となる場合が多い。とくに夜間の投与など患者側、医療者側の双方にとって不都合な状況では aPCC が選択される場合がある。それに対して、aPCC 使用による既往免疫反応を避けたい場合や、アレルギー反応の既往のある血友病 B インヒビター患者では、むしろ rFVIIa 製剤が優先される。さらに、血漿由来製剤カリコンビナント製剤かという観点において、患者や両親の希望も尊重しなければならない。また、長年の間、わが国では aPCC は連続 3 日以内の使用に限るという保険診療上の制約が両者の選択に大きく影響してきたが、血友病部会など各方面の働きかけにより、この制約は平成 20 年 4 月 1 日付で撤廃された。これにより、わが国でも欧米並みの自由度の高い製剤選択が可能になったことは喜ばしいことである。

#### IV. 治療法の実際

##### 1. aPCC の用法用量

多くのガイドラインでは aPCC の 1 回投与量は 50~100 U/kg と設定されており、1 日最大投与量は 200 U/kg を超えて使用しないことが明記されている (Table 3)。一方、前述のローマ会議では小手術で 50~75 U/kg を、中等度~大手術で 75~100 U/kg を 1 回投与量とし、

手術の内容によって差をつけている<sup>12)</sup> (Table 4)。さらに、最大投与量は 200 U/kg を超える量 (250 U/kg) の使用が設定されているが、致死的な状況においては短期間であれば、200 U/kg を超える高用量の使用でもリスクを上回る恩恵が得られるためと考えられる<sup>12,16)</sup>。ただし、これはあくまで欧米の血友病専門医による経験をもとにしたオピニオンであり、わが国の保険診療上、認められているものではない。一方、投与回数については、いずれのガイドラインでも具体的記述に乏しい。ローマ会議では中等度~大手術の場合、術後 1~5 日目は 8~12 時間ごととし、6~14 日目は 12 時間ごとの投与を推奨している (Table 4)<sup>12)</sup>。

##### 2. rFVIIa 製剤の用法用量

海外のガイドラインでは概ね 90~120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の投与量が推奨されている (カナダのガイドラインは少し古いために、70~90  $\mu\text{g}/\text{kg}$  となっている)<sup>3,6)</sup> (Table 5)。近年、高用量単回投与が通常量の 3 回投与と同等に有効かつ安全であるとの報告<sup>17,18)</sup> が散見されるが、通常量投与とのすみ分けなど具体的な使用法が明らかでなく、ガイドラインではいまだ明確な位置づけがなされていない<sup>3,6)</sup>。投与回数については、ローマ会議では中等度~大手術の場合、術後 1 日目は 2 時間ごと、2 日目は 3 時間ごと、3~5 日目は 4 時間ごと、6~14 日目は 6 時間ごとの投与を推奨している (Table 4)<sup>12)</sup>。また、rFVIIa 製剤は生体内半減期が短いため、重度出血や手術時など頻回の投与が必要になる場合は、ボラス投与ではなく持続輸注が行われることがある<sup>19)</sup>。しかし、rFVIIa 製剤の持続輸注について、ガイドライン上、明らかな位置づけはなされておらず、オーストラリアのガイドラインで代替法として取り上げられているのみである<sup>3,6)</sup>。ただし、ローマ会議の声明では 15~50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$  の速度での持続輸注も併記されている (Table 4)<sup>12)</sup>。

Table 3 Recommended dosage of aPCC on the overseas guidelines

	Minor bleeding	Major bleeding/Surgery
AHCDC Canada 2000 <sup>3)</sup>	50-100 U/kg every 12 h×3-4 as necessary	50-100 U/kg every 12 h×4
AICE Italy 2005 <sup>4)</sup>	50-100 U/kg every 8-24 h (Max 200 U/kg/day)	
UKHCDO UK 2006 <sup>3)</sup>	50-100 U/kg (Max 200 U/kg/day)	
AHMAC Australia 2006 <sup>6)</sup>	60-100 U/kg every 12 h (Max 200 U/kg/day)	

AHCDC: The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada, AICE: The Italian Association of Haemophilia Centres, UKHCDO: The UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation, AHMAC: Australian Health Ministers' Advisory Council, aPCC: activated prothrombin complex concentrates.

**Table 4** Recommended dosages of aPCC and rFVIIa on the International Conference 'Inhibitor management strategies: Surgery' in Rome<sup>12)</sup>

		Procedure	Pre-ope	Day 1-5	Day 6-14
aPCC (Max 250 U/kg daily)	Minor		50-75 U/kg	50-75 U/kg every 12-24 h	1-2 doses
	Intermediate		75-100 U/kg	75-100 U/kg every 8-12 h	75-100 U/kg every 12 h
	Major				
rFVIIa	Bolus injections	Minor	90-120 $\mu$ g/kg (Ped.120-150 $\mu$ g/kg)	90-120 $\mu$ g/kg every 2 h up to 4 doses every 3-6 h for 24 h	
		Intermediate	120 $\mu$ g/kg (Ped.150 $\mu$ g/kg)	90-120 $\mu$ g/kg every 2 h day 1, every 3 h day 2, every 4 h day 3-5	90-120 U/kg every 6 h
		Major			
	Continuous infusion	15-50 $\mu$ g/kg/h	15-50 $\mu$ g/kg/h	15-50 $\mu$ g/kg/h	

aPCC: activated prothrombin complex concentrates, rFVIIa: recombinant activated factor VII concentrates, Ped: pediatric doses.

**Table 5** Recommended dosage of rFVIIa on the overseas guidelines

	Minor bleeding	Major bleeding/Surgery
AHDCDC Canada 2000 <sup>5)</sup>	70-90 $\mu$ g/kg every 2 h $\times$ 3-4 as necessary	70-90 $\mu$ g/kg every 2 h $\times$ 4-6 as necessary
AICE Italy 2005 <sup>4)</sup>	90-120 $\mu$ g/kg	
UKHCDO UK 2006 <sup>3)</sup>	90 $\mu$ g/kg	
AHMAC Australia 2006 <sup>6)</sup>	90 $\mu$ g/kg ( pediatric doses of up to 200-250 $\mu$ g/kg)	

AHDCDC: The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada, AICE: The Italian Association of Haemophilia Centres, UKHCDO: The UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation, AHMAC: Australian Health Ministers' Advisory Council, rFVIIa: recombinant activated factor VII concentrates.

### 3. バイパス製剤と抗線溶薬の併用

海外のガイドラインでは aPCC と抗線溶薬の併用は血栓傾向が増強する恐れがあることから、原則禁止とされている<sup>3-6)</sup>。ただし、オーストラリアのガイドライン<sup>6)</sup>では、歯科手術の際に同時使用でなく引き続いて使用するのであれば可能であること、イタリアのガイドライン<sup>4)</sup>では、抗線溶薬の含嗽であれば併用が可能であることが記載されている。一方、多くのガイドラインで rFVIIa 製剤と抗線溶薬の併用が認められているが、血尿時もしくは血栓症や DIC を合併している場合は除くとされている<sup>3-5)</sup>。

### 4. 小児に対するバイパス療法

Teitel らは専門家によるコンセンサスとして、成人と小児のバイパス療法の違いについていくつかの点を指摘している<sup>10)</sup>。すなわち、①小児よりも成人のほうが血栓のリスクが高いこと、②血漿由来製剤未投与の小児では一般的にリコンビナント製剤のほうが好ましいこと、③成人に比べ小児では rFVIIa 製剤の半減期が短く、より高用量の投与が必要となること、④小児では免疫吸着療

法が施行しにくいこと、⑤言葉の表現がうまくできない幼若小児では痛みの評価がしにくいこと、⑥小児では再受傷しやすいために長めの予防治療を考慮する必要があることなどである。このうち、rFVIIa 製剤の小児投与量について、オーストラリアのガイドラインでは専門医の意見として、200~250  $\mu$ g/kg まで増量することが可能としているが、その他のガイドラインでは小児に対する用量の設定はされていない<sup>3-6)</sup>。一方、ローマ会議では rFVIIa 製剤の術前投与量を小児の場合、小手術で 120~150  $\mu$ g/kg、中等度~大手術で 150  $\mu$ g/kg と少し高めに設定している (Table 4)<sup>12)</sup>。いずれにしても、rFVIIa 製剤の至適投与量については小児、成人も含め、さらなる検討が必要と思われる。

### 5. バイパス製剤のシーケンシャル療法

aPCC と rFVIIa 製剤の止血機序は異なると考えられており、いずれかの製剤の止血効果の乏しい時は他剤に変更すると止血効果が得られることがある<sup>20)</sup>。Schneiderman らは、aPCC もしくは rFVIIa 製剤の単独治療では効果のない出血に対して両者の併用が有効かつ安全であっ

たと報告している<sup>21,22)</sup>。すなわち、aPCCを12時間ごとに投与し、その12時間の間にrFVIIa製剤を1~3回投与するというものである。ただし、aPCCとrFVIIa製剤の間隔は6時間、rFVIIa製剤とaPCCの間隔は2時間以上あけるものとしている。当然ながら、血栓のリスクが高くなることが予測されるため、入院の上、診察や血栓症のモニタリングを毎日行うこと、抗線溶薬の併用は行わないことなどの注意が必要である。英国のガイドラインでは、「この方法は理論的には単独使用に比べ血栓傾向が強くなる恐れがあるが、致死的で不応性の出血の際には考慮される」と記載されている<sup>3)</sup>。しかし、単剤使用との臨床比較試験が行われておらず、その適応や至適投与量、投与間隔、安全性など今後の検討課題は多い。

#### 6. バイパス製剤の定期輸注

インヒビターをもたない血友病患者に対する定期補充療法については一定のコンセンサスが得られており、関節障害の進展や重篤な出血を予防する効果など血友病患者のQOLの向上に役立っている<sup>23)</sup>。一方、インヒビター患者にとっては反復する関節内出血を予防し、血友病性関節症の進展をいかに抑えるかは依然として大きな問題であり、バイパス製剤の定期輸注による出血予防が大いに期待されている。実際、海外を中心にバイパス製剤の定期輸注を行った報告がいくつかある<sup>24,25)</sup>。最近、Konkleらは、rFVIIa製剤を3カ月間投与し、オンデマンド投与に比べ、出血頻度が有意に減少したと報告している<sup>26)</sup>。しかし、その投与量やスケジュール、費用対効果の評価など未解決の部分も多く、海外のガイドラインでも明確な記載がないのが現状である。

#### 7. インヒビター中和療法

海外のガイドライン<sup>3,6)</sup>では中和量に関する算定法の記載はないが、理論上の中和量(単位)は $40 \times \text{体重(kg)} \times \{(100 - \text{ヘマトクリット値(\%)}) / 100\} \times \text{インヒビター}$

値(BU/ml)である。ヘマトクリット値を50%と仮定すると、おおよそ $20 \times \text{体重(kg)} \times \text{インヒビター値(BU/ml)}$ となる<sup>10)</sup>。5 BU/ml未満の低力価インヒビターが対象となるため、中和量は最大で100単位/kgとなる。実際の止血のためには中和量に追加の第VIII(IX)因子を加えた量の製剤を輸注することになる。カナダのガイドラインでは100 U/kgをボラス投与後、50~100 U/kgを1日2~3回投与とし、重度出血や手術時は持続輸注も選択肢の1つとしている<sup>3)</sup>(Table 6)。一方、英国やイタリア、オーストラリアのガイドラインでは明確な投与量の記載はない<sup>3,4,6)</sup>。なお、ハイレスポンダーで中和療法を行う際には、製剤投与4~7日後の既往免疫反応に留意し、適宜バイパス療法に切り替える必要がある。

また、使用する第VIII因子製剤については、第VIII因子単独製剤よりもvon Willebrand因子(von Willebrand factor; VWF)含有第VIII因子製剤のほうがより有効との報告がある<sup>26)</sup>。これは一部の第VIII因子インヒビターはVWFの存在によって第VIII因子との結合が阻害されるためと考えられる。また、比較的古いカナダのガイドラインでは、ハイレスポンダーの治療時にブタ第VIII因子が選択肢の1つに挙げられている<sup>3)</sup>。ブタ第VIII因子と交差反応性の低いインヒビター患者では有効性が高いとされるが、今ではブタパルボウイルス混入の問題で一般には使用されていない。現在、海外ではリコンビナントブタ第VIII因子の臨床試験が進行中である。

#### V. おわりに

インヒビター患者、とくにハイレスポンダー患者の重篤な出血もしくは手術時の止血治療は、専門的な知識と経験、そのうえ適切なモニタリングが可能な検査体制が必要とされ、血友病専門施設で行われることが望ましい。

Table 6 Recommended dosage of high dose FVIII/IX concentrates on the overseas guidelines

	Minor bleeding	Major bleeding/Surgery
AHDCDC Canada 2000 <sup>3)</sup>	100 U/kg bolus, followed by 50-100 U/kg every 8-12 h	100 U/kg bolus, followed by 50-100 U/kg every 8-12 h or continuous infusion at 5-10 U/kg/h
AICE Italy 2005 <sup>4)</sup>	The neutralizing dose (inhibitor level $\times$ plasma volume) + the incremental dose	
UKHCDO UK 2006 <sup>3)</sup>	Higher than normal doses of FVIII	Very large dose of FVIII
AHMAC Australia 2006 <sup>6)</sup>	There were no available studies with data on the effectiveness of high dose FVIII concentrates alone.	

AHDCDC: The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada, AICE: The Italian Association of Haemophilia Centres, UKHCDO: The UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation, AHMAC: Australian Health Ministers' Advisory Council.

これは海外のガイドラインでも明記されている勧告である<sup>3)</sup>。しかし、わが国では専門施設のみで集約して血友病患者の診療を行っている訳ではなく、多くの施設で分散して診療が行われているのが現状である。そのため、適切な初期治療の重要性や専門施設へ紹介するタイミングなど一般医家が知っておくべきことも少なくない。また、インヒビター患者に対する止血治療は高血圧や高脂血症の治療と違い、大規模な無作為化比較試験が困難なことから、これまで十分なエビデンスの蓄積が行われてこなかった経緯がある。今後、製剤メーカーや専門医、関連学会の努力でエビデンスレベルの低い治療法についての再評価が必要であるが、現時点のエビデンスのみでの評価では、新旧製剤で偏重を来す可能性がある。そのため、わが国で作成中のガイドラインでは、最新の知見を基にしたエビデンスだけでなく、専門家の経験を基にしたオピニオンも十分に取り入れて、両者のバランスの取れたガイドライン作りを目指している。今後、わが国でも、近い将来、ガイドラインが公表され、バイパス止血療法の標準化が進むことが期待される。

#### 引用文献

- 1) McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, et al: The natural history of factor VIII:C inhibitors in patients with hemophilia A: A national cooperative study. II. Observations on the initial development of factor VIII:C inhibitors. *Blood* **71**: 344-348, 1988
- 2) Katz J: Prevalence of factor IX inhibitors among patients with haemophilia B: Results of a large-scale North American survey. *Haemophilia* **2**: 28-31, 1996
- 3) The UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO): The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors. *Br J Haematol* **133**: 591-605, 2006
- 4) The Italian Association of Haemophilia Centres (AICE): Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* **11**: 611-619, 2005
- 5) The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada (AHCDC): Suggestions for the management of factor VIII inhibitors. *Haemophilia* **6**: 52-59, 2000
- 6) Australian Health Ministers' Advisory Council (AHMAC): Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasam-derived FVIII and FIX products. <http://www.nba.gov.au>, 2006
- 7) 田中一郎, 天野景裕, 瀧 正志, 他: わが国におけるインヒビター保有先天性血友病患者に対するバイパス止血療法の現状. *血栓止血誌* **18**: 627-639, 2007
- 8) White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, et al: 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 Haemost* **85**: 560, 2001
- 9) Negrier C: Inhibitor to factor VIII, treatment of acute bleeds. *Textbook of Hemophilia*, Lee CA ed Blackwell Publishing Massachusetts 2005, 80-85
- 10) DiMichele DM: Management of factor VIII inhibitors. *Int J Hematol* **83**: 119-125, 2006
- 11) Kasper CK: Diagnosis and management of inhibitors to factor VIII and IX. *World Federation of Hemophilia (WFH)* 1-22, 2004
- 12) Rodriguez-Merchan EC, Rocino A, Ewenstein B, et al: Consensus perspectives on surgery in haemophilia patients with inhibitors: Summary statement. *Haemophilia* **10**: 50-52, 2004
- 13) Hay RCM: Inhibitor to factor VIII/IX, treatment of inhibitors-immune tolerance induction. *Textbook of Hemophilia*, Lee CA ed Blackwell Publishing Massachusetts 2005, 74-79
- 14) Hay CR, Baglin TP, Collins PW, et al: The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: A guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO). *Br J Haematol* **111**: 78-90, 2000
- 15) Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al: A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor. *Blood* **109**: 546-551, 2007
- 16) Teitel J, Berntorp E, Collins P, et al: A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* **13**: 256-263, 2007
- 17) Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, et al: A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost* **4**: 367-371, 2006
- 18) 白幡 聡, 嶋 緑倫, 岡 敏明, 他: 国内における遺伝子組換え活性型凝固第VII因子製剤(注射用ノボセブン<sup>®</sup>)の高用量単回投与に関する臨床研究第I相試験結果—安全性についての報告. *血栓止血誌* **18**: 614-618, 2007
- 19) Schulman S: Safety, efficacy and lessons from continuous infusion with rFVIIa. rFVIIa-CI Group. *Haemophilia* **4**: 564-567, 1998
- 20) Hayashi T, Tanaka I, Shima M, et al: Unresponsiveness to factor VIII inhibitor bypassing agents during hemostatic treatment for life-threatening massive bleeding in a patient with hemophilia A and a high responding inhibitor. *Haemophilia* **10**: 397-400, 2004
- 21) Schneiderman J, Nugent DJ, Young G: Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* **10**: 347-351, 2004



- 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



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

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

- <sup>\*1</sup> 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
- <sup>\*2</sup> 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
- <sup>\*3</sup> 東京医科大学臨床検査医学科  
Department of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University
- <sup>\*4</sup> 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科  
Department of Pediatrics, St. Marianna University, School of Medicine, Yokohama City Seibu Hospital
- <sup>\*5</sup> 札幌徳洲会病院小児科  
Department of Pediatrics, Sapporo Tokushuukai Hospital
- <sup>\*6</sup> 産業医科大学小児科  
Department of Pediatrics, University of Occupational and Environmental Health, Japan
- <sup>\*7</sup> 広島大学病院輸血部  
Division of the Blood Transfusion Services, Hiroshima University Hospital
- <sup>\*8</sup> 名古屋大学医学部附属病院輸血部  
Department of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital
- <sup>\*9</sup> 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
- <sup>\*10</sup> 荻窪病院血液科  
Department of Hematology, Ogikubo Hospital
- <sup>\*11</sup> 兵庫医科大学血液内科  
Department of Hematology, Hyogo College of Medicine
- <sup>\*12</sup> 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
- <sup>\*13</sup> 静岡県立こども病院血液腫瘍科  
Division of Hematology and Oncology, Shizuoka Children's Hospital
- <sup>\*14</sup> 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
- <sup>\*15</sup> 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<sup>1)2)</sup>. 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<sup>3)4)</sup>. 海外ではすでにいくつかの疫学調査<sup>5)9)</sup>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因子検討部会 (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<sup>10)</sup>. 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. 引き続いて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<sup>10)</sup>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

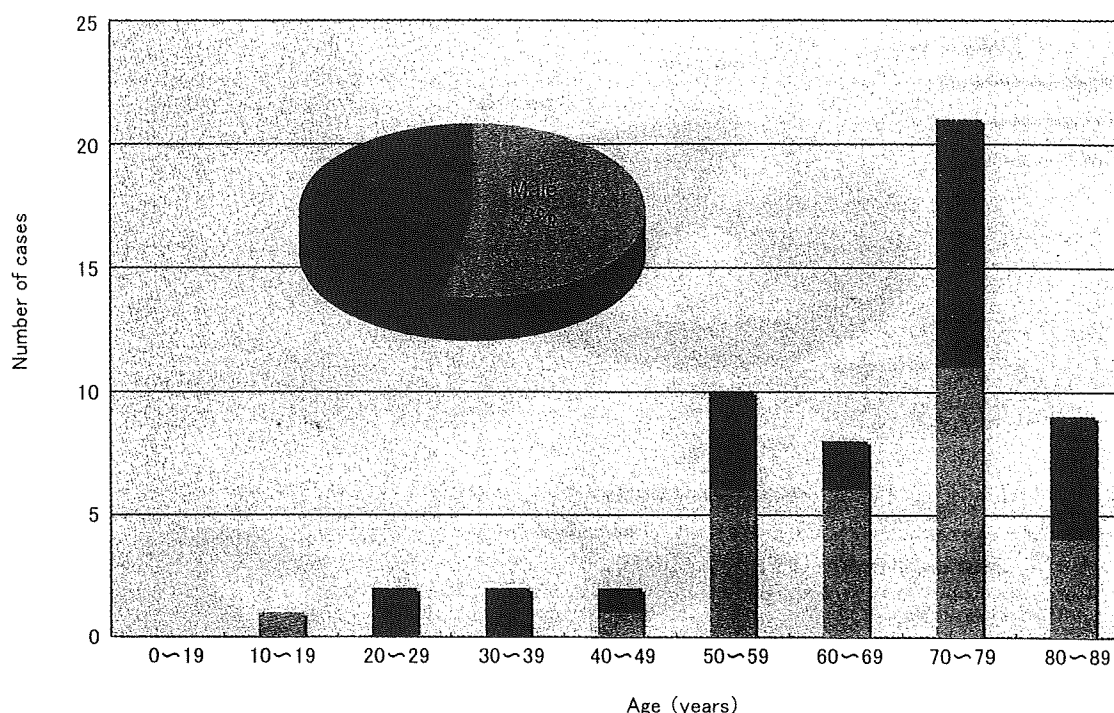


Fig. 1 Sex and age distribution of patients with acquired hemophilia

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<sup>10)</sup>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、H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬、血管拡張薬、

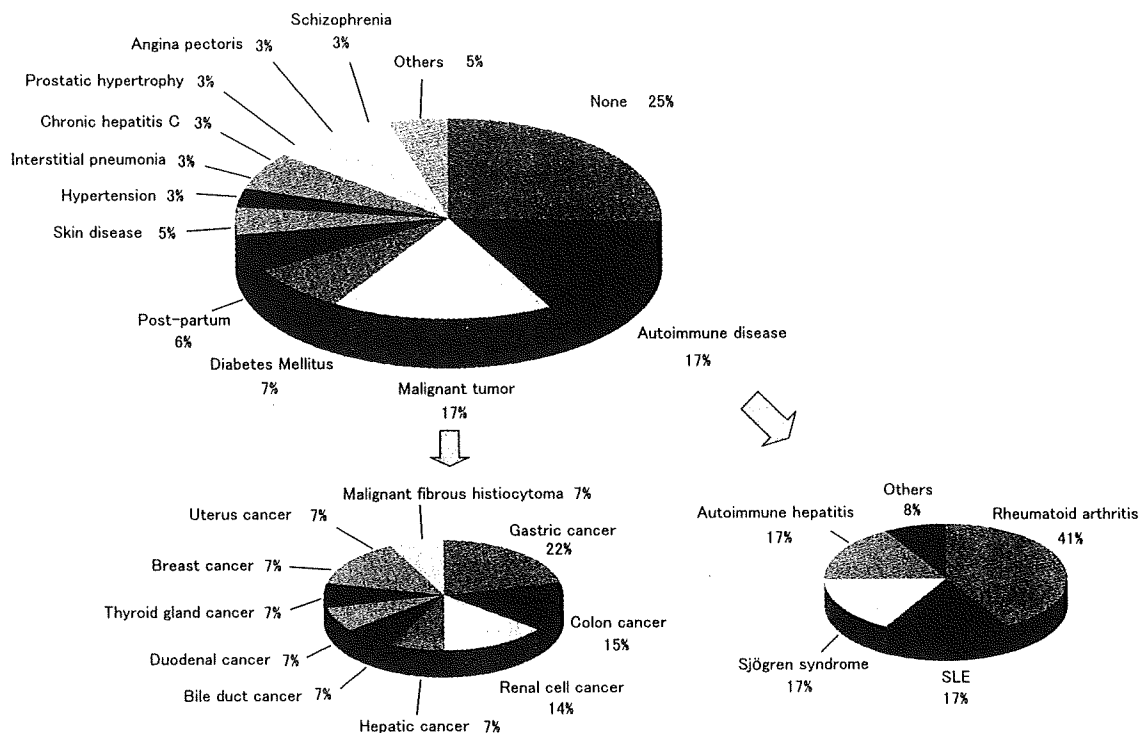


Fig. 2 Associated disorders or conditions of patients with acquired hemophilia

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<sup>5)6)11)</sup>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。

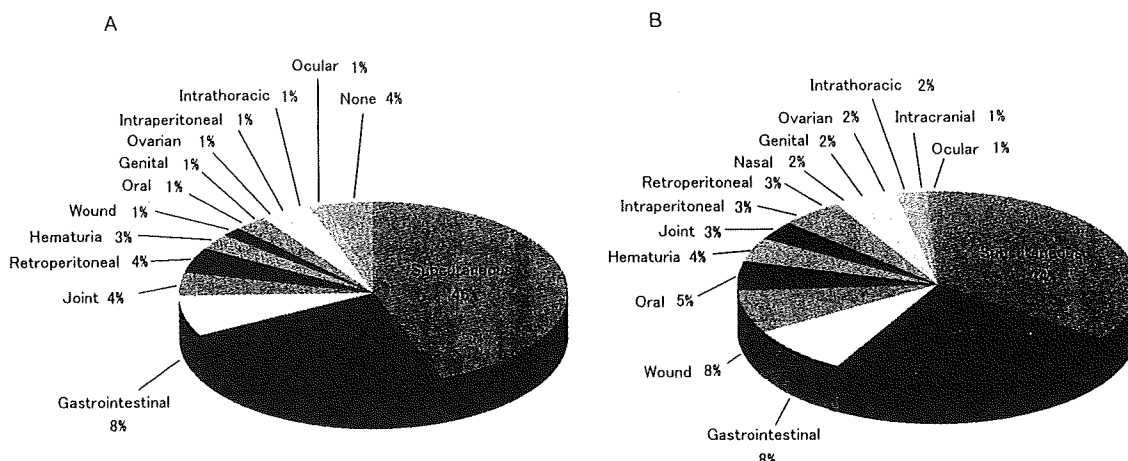
#### 4) 出血症状 (複数回答)

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<sup>10)</sup>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。

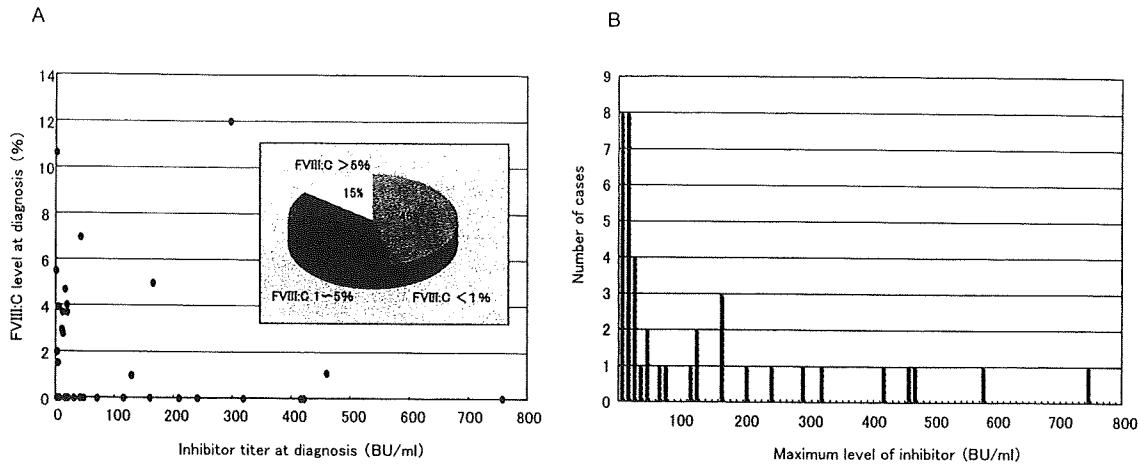


Fig. 4 FVIII : C levels and inhibitor titers in patients with acquired hemophilia

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)

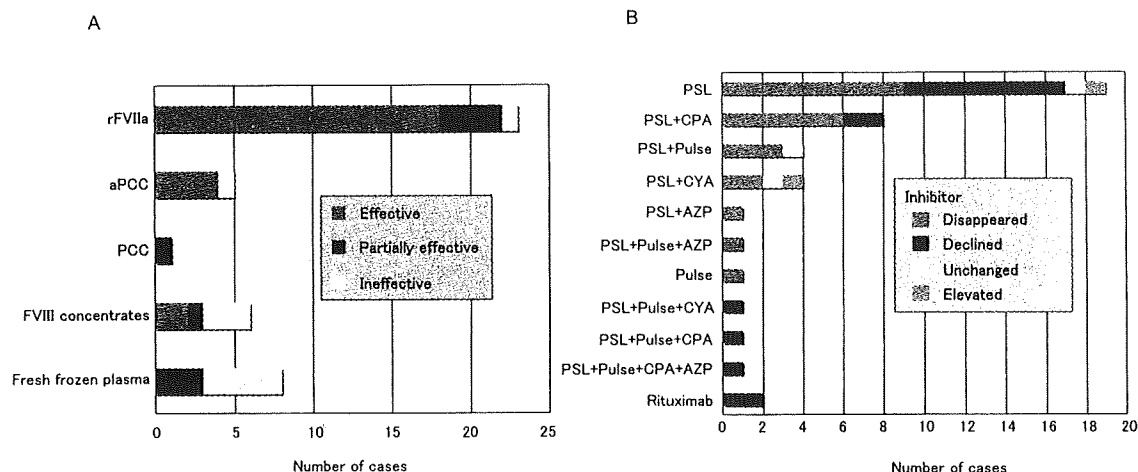
後天性血友病 A 患者のうち、治療の詳細の明らかな 41 例中 40 例で免疫抑制療法が行われていた (Fig. 5B)。このうち、プレドニゾロン (Prednisolone ; PSL) 単独の経口投与が 19 例と最も多く使用されていた。その効果は、9 例でインヒビターが消失し、8 例で低下、2 例は無効であった。PSL とシクロフォスファミド (Cyclophosphamide ; CPA) の併用は 8 例で行われていたが、6 例でインヒビターが消失し、2 例で低下していた。PSL とステロイドパルス療法を組み合わせた治療は 4 例で行われ、3 例でインヒビターが消失し、1 例は無効であった。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 か月経った時点できちんと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。

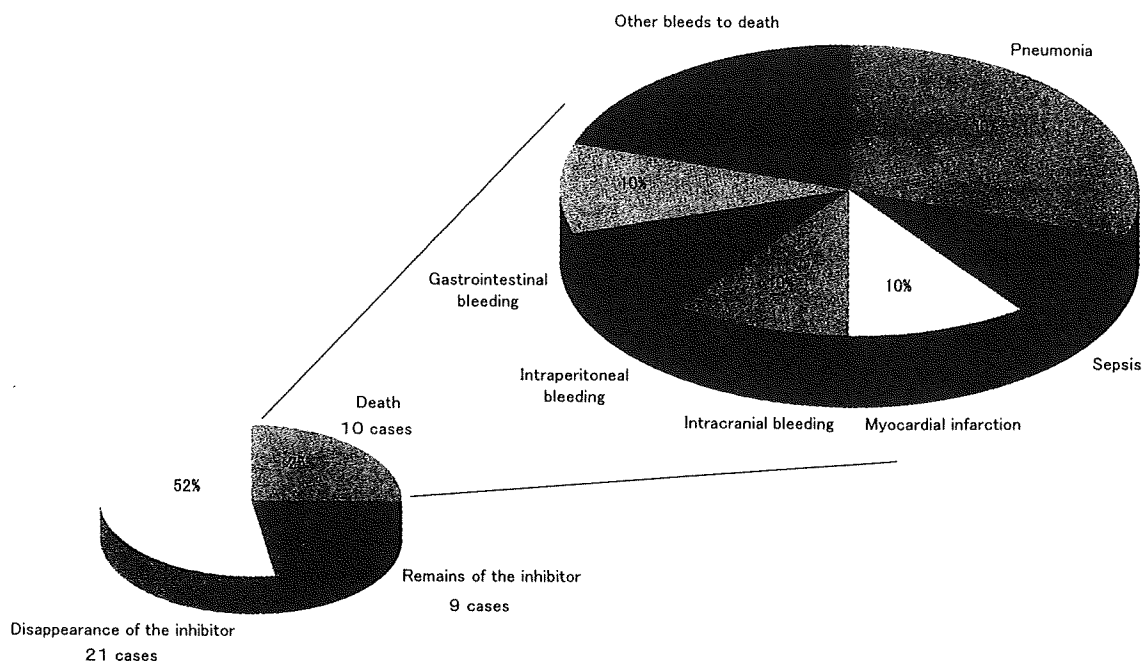


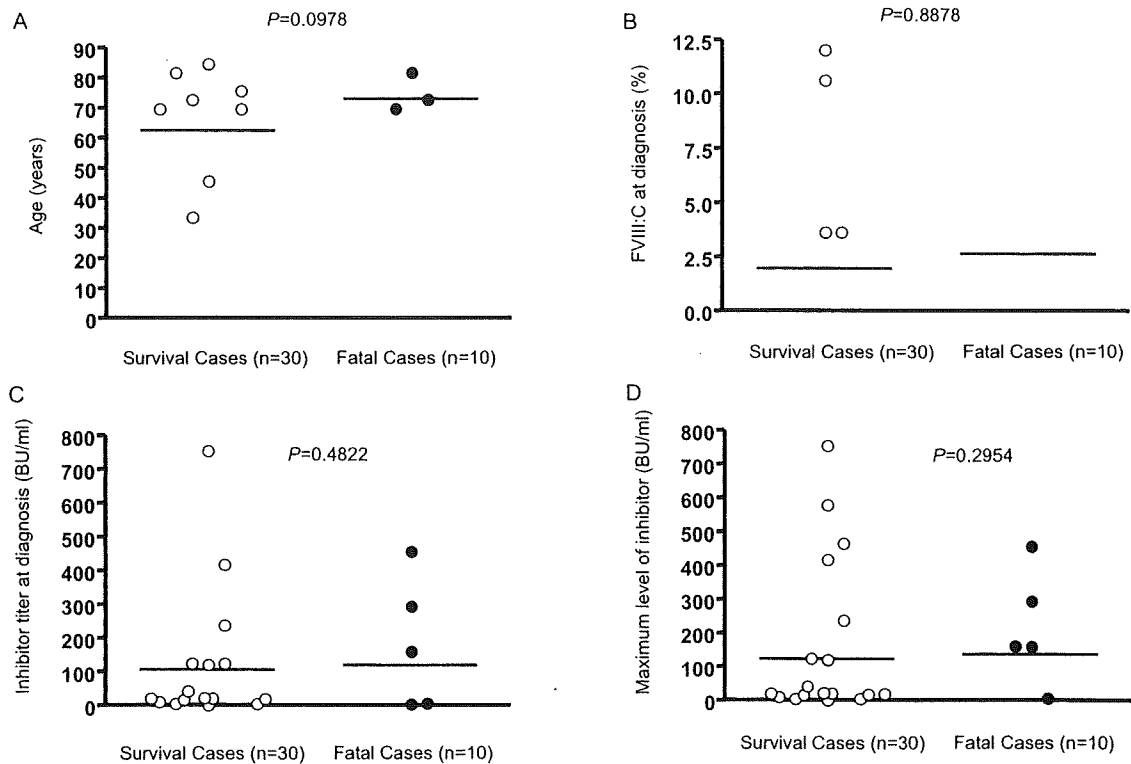
Fig. 6 Clinical outcome of patients with acquired hemophilia

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<sup>3)4)</sup>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<sup>3)4)</sup>。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<sup>12)13)</sup>。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た。

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<sup>3)4)</sup>。Green ら<sup>14)</sup>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<sup>15)-17)</sup>。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

Table 2 Statistical analysis of the effects of patients' characteristics on overall survival

Patient characteristics	Number of subjects	Outcome (Number of subjects)				Overall survival		
		Disappearance of the inhibitor	Remains of the inhibitor	Death	Median survival (Months)	Chi square	P value	Hazard ratio (95% CI)
<b>Sex</b>								
Male	17	9	5	3	40	1.328	0.2492	0.4900 (0.1163-1.748)
Female	23	12	4	7	20			
<b>Associated disorder or condition</b>								
Malignant tumor	9	5	2	2	40			
Collagen disease	8	4	1	3	Undefined	3.151	0.369	
Post-partum	4	3	1	0	Undefined			
No underlying disease	8	5	2	1	Undefined			
<b>FVIII : C at diagnosis</b>								
Not detected	21	11	5	5	40	0.7213	0.3957	0.6047 (0.1441-2.151)
Detected	19	10	4	5	20			
<b>Associated infection</b>								
Yes	10	5	0	5	20	6.233	0.0125	4.422 (1.559-39.98)
No	28	15	9	4	40			
<b>Hemostatic therapy</b>								
Responder	22	13	5	4	40	13.2	0.0003	0.1252 (0.001451-0.1415)
Non-responder	4	0	0	4	1.75			
<b>Immunosuppressive therapy</b>								
Responder	23	20	1	2	40	24.65	<0.0001	0.05323 (0.00004334-0.01278)
Non-responder	5	1	0	4	1			

FVIII : C : factor VIII activity