

自己免疫性出血病 XIII/13 の治療ガイド 研究班試案

原典：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）「診断困難な（原因不明の）出血性後天性凝固異常症の総合的診療指針の作成」研究班 平成 24~25 年度 総合研究報告書より一部修正
（略語は診断ガイド編に既出）

1. AHXIII/13 の治療（表 1）

- (1) AHXIII/13 は、オリゴクローン性の FXIII/13-A あるいは FXIII/13-B に対する自己抗体を伴う複雑な疾患であり、両方あるいは一方の FXIII/13 サブユニットの様々なレベルの低下がもたらされる。中和/阻害型、クリアランス亢進型など性状の違いや標的部位の違い、重症度の違いなどによって、細やかな個別化医療が必要となるので、本疾患に対する画一的な、明確な診療指針を示すのは困難である。AHXIII/13 疑い症例は、如何なる出血症状のエピソードの治療についても、完全寛解に達するまで凝固専門家に照会/相談するべきである（表 2）。
- (2) **止血治療**；出血症状が起きた場合や、手術を含む如何なる侵襲的な処置を計画する場合は、FXIII/13 含有濃縮製剤（緊急に入手不能の場合は、新鮮凍結血漿も可）を使用する（表 1）。ただし、自己抗体による FXIII/13 のクリアランス亢進や活性阻害の為、多くの場合、輸注に対する反応は比較的短い期間に過ぎないであろう。また、中和/阻害性抗体を凌駕したり、クリアランス亢進に対抗・均衡する為に、通常先天性欠損症に投与するよりも大量の投与が必要である。抗 FXIII/13-B 自己抗体の症例では、血漿由来 FXIII/13 濃縮製剤に含まれる外来性の FXIII/13-B、即ち FXIII/13-A₂B₂ に対する既往反応/免疫増幅効果（ブースト効果）のリスクを減らす為に、組換え FXIII/13-A 製剤を輸注するのが合理的である（ただし、保険適応外である）。頭（在）性出血を停止させるまで、即ち臨床的寛解に到達するまで、止血治療を繰り返すべきである^{a)}（表 3）。
- (3) **抗体根絶治療**；AHXIII/13 の症例は、繰り返す出血の危険に常に曝されているので、特に重篤な出血がある場合は、本疾患と診断され次第、抗体を根絶する為の免疫抑制療法を開始するべきである（表 1）。
抗 FXIII/13-A 抗体が消失しない限り、基礎疾患を治療しても FXIII/13-A レベルが改善したり、正常化したりすることは期待できないが、自己抗体産生を誘発したと思われる薬剤は可及的速やかに中止することが望ましい。
- (4) **抗体減少治療**；緊急の場合は、血漿交換あるいは免疫吸着療法の実施を考慮してもよい。
- (5) **長期的経過観察**；AHXIII/13 は再燃するし、的確に治療されないと突然出血死する可能性がある^{b)}ので、完全寛解、部分寛解の如何に拘らず、寛解後も定期的且つ長期的に経過観察することが極めて大事である^{a)}（表 4）。

参考文献

- a. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, Castellano ME, Shima M, St-Louis J. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009;94:566-75.
- b. Kotake T, **Souri M**, Takada K, Kosugi S, Nakata S, **Ichinose A**. Report of a patient with chronic intractable autoimmune hemorrhaphilia due to anti-factor XIII/13 antibodies who died of hemorrhage after sustained clinical remission for 3 years. *Int J Hematol*. 2015;101:598-602.

表 1. 自己免疫性出血病 XIII/13 の治療指針 試案（厚生労働省難治疾患調査研究班治療の指針案 2012 と JAPAN CRITERION FOR AH13 2012 を改訂）

A. 出血性後天性 FXIII/13 欠乏症全体

診断前止血治療；DIC が無ければ、特に粘膜出血にトランサミン等の抗線溶薬の投与を推奨

持続的な止血を得るまで；1-2 g/日内服、点滴静注など（尿路出血には用いない）

B. 自己免疫性出血病 XIII/13（自己抗体/インヒビター型 FXIII/13 欠乏症）

1) **止血治療**；長期にわたる FXIII/13 濃縮製剤の大量投与（中和抗体やクリアランスを亢進させる抗体が存在するので、先天性欠損症の治療時よりも多く投与し、適宜 FXIII/13 活性の上昇を確認）

重症出血（頭蓋内、胸腔内、後腹膜など）；50 単位/kg 以上（正常の活性約 100%以上を目標）

軽症出血（皮下、筋肉内など）；25 単位/kg 以上（正常の活性約 50%を目標）止血が得られた場合は、数日後に投与終了（後出血がないことを確認）

2) **抗体根絶治療（免疫抑制療法）**；必ず診断直後から投与開始、できるだけ FXIII/13 濃縮製剤投与前に開始（FXIII/13 は遺伝的多型性に富むので boost reaction の可能性を否定できない）

第一選択薬；副腎皮質ステロイド； 0.5-1 mg/kg/日

第二選択薬；サイクロフォスファミド； 1-2 mg/kg/日, 100 mg/日

保険適応外薬；リツキシミブ（上記薬に不応例、糖尿病、感染、免疫不全合併例など）； 375 mg/m²/週

その他；サイクロスポリン、アザチオプリン、タクロリムスなど

免疫抑制療法の終了は、インヒビターと自己抗体の陰性化を確認してから（F13 活性の正常化を指標にする場合は、必ず複数回確認してから）

数年間は再発に注意して必ず経過観察

やむを得ず免疫抑制療法をしない場合は、特に注意深く出血の経過観察

- C. 非自己免疫性出血性後天性FXIII/13欠乏症(二次性FXIII/13欠乏型)
- 1) 止血治療；短期間のFXIII/13濃縮製剤投与(適宜FXIII/13活性の上昇を確認)；ただし、原因疾患の根治が出来ない場合は、慢性欠乏症として対処
濃縮製剤投与終了の判定にFXIII/13活性正常化を指標にする場合は、複数回確認
 - 2) 原因疾患の治療

- 表2. 統合的治療に対する反応の判定基準(試案)
- 1) 免疫学的寛解(完全寛解)；出血症状、インヒビター、抗FXIII/13自己抗体の消失が見られる(通常、月の単位)ただし、FXIII/13活性、抗原量の正常化にはより長期間を要する。
 - 2) 機能的寛解(部分寛解I型)；出血症状と検査上のインヒビターの消失が認められるが、抗FXIII/13自己抗体が存続する(通常、週～月の単位)
 - 3) 臨床的寛解(部分寛解II型)；出血症状の消失が認められるが、検査上インヒビターと抗FXIII/13自己抗体が存続する(通常、日～週の単位)
 - 4) 無効；治療に全く反応しないもの
通常、適切な止血療法により3)へ、抗体根絶療法により2)、1)へと進む

- 表3. 止血治療の効果判定基準(試案)^{a)}
- 止血治療の効果は、疼痛や腫脹などの臨床症状の軽減、貧血の改善を参考にして判定する。以下は、止血療法が無効であることを示すので、治療の再実施や方法の変更を検討する必要がある。
- 1) 顕性出血；単位時間当りの失血量(速度)に変化なし
 - 2) 赤血球補充に拘らずHbレベル不変、あるいは低下
 - 3) 画像解析で体腔内、器官/臓器内出血のサイズ増大
 - 4) 的確な治療実施48時間後(重要部位ならば24時間後)も継続する出血の証拠
 - 5) 止血治療中にも拘らず新しい部位へ出血
 - 6) 止血治療にも拘らず血腫に関わる疼痛の増大
 - 7) 国際血栓止血学会/科学及び標準化委員会の簡略版出血評価票2010年版(Bleeding Assessment Tool ver. 2010)の日本語版(JBAT；図2)で評価された出血スコア(BS)の増加あるいは変化無し

表4. 免疫学的寛解後の凝血学的モニター頻度の基準(試案)^{a)}

寛解後の期間	FXIII/13:Act	FXIII/13:Agn
6ヶ月以内	毎月	毎月
6~12ヶ月	2,3ヶ月毎	2,3ヶ月毎
12ヶ月以上*	6ヶ月毎	6ヶ月毎

*；数年間は継続する

自己免疫性 von Willebrand 病(抜粋)

○ 概要

1. 概要

後天性 von Willebrand 症候群(AVWS)は、多彩な基礎疾患や薬剤に関係して起きる von Willebrand 因子(VWF)の後天性欠陥に基づく疾患であり、遺伝性の von Willebrand 病(VWD)に似た臨床症状を生じる。その内、特に抗 VWF 自己抗体に起因するものを自己免疫性 VWD と定義する。

(中略)

<診断基準>

「確定 definite」と「ほぼ確定 probable」の症例を本疾患と診断する。

自己免疫性 von Willebrand 病の診断基準

A 診断のカテゴリ

<疑い possible>

- (1) 最近突然初発した出血症状がある
- (2) (遺伝性)血友病の家族歴が無い
- (3) 出血症状の既往が無い、特に過去の止血負荷(外傷、手術、分娩など)に伴った出血も無い
- (4) 特異的検査*(B-2 参照)で VWF 関連のパラメーターの異常がある(基準値の 50%以下)

<ほぼ確定 probable>

(5)上記の(1)~(4)に加え、VWF インヒビターが存在する[標準的な RIPA か VWF:RC₀ アッセイを用いた正常血漿との交差混合試験(37°Cで 2 時間加温後)などの機能的検査で陽性]

<確定 definite>

(6)上記の(1)~(4)に加え、抗 VWF 自己抗体が存在する*(ドット・スロット・ウェスタンなどのイムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法などの免疫学的検査で陽性)

(中略)

<重症度分類>

下の表を用いて「重症以上」を対象とする。

1. 重症出血:

- (1) 致命的な出血
- (2) 重要部位、重要臓器の出血(例えば、頭蓋内、脊髄内、眼球内、気管、胸腔内、腹腔内、後腹膜、関節内、心嚢内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血など)
- (3) Hb 値 8 g/dL 以下の貧血、あるいは 2 g/dL 以上の急速な Hb 値低下をもたらす出血
- (4) 24 時間内に 2 単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

2. 軽症出血*:

上記以外の全ての出血**

*: 日本語版簡略版出血評価票(JBAT)も参考にすることを推奨

** : 多発性及び有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき

後天性血友病 A(抜粋)

○ 概要

1. 概要

後天性血友病 A は、凝固第 VIII(8)因子(F8)に対する自己抗体産生に基づく、後天性凝固異常症であり、重篤な出血症状を呈する難治性疾患である。1980 年代に欧米で多数の症例が報告され始め、我が国でも今世紀に入って報告される症例が増加しつつある。

(中略)

<診断基準>

「確定 definite」と「ほぼ確定 probable」の症例を本疾患と診断する。

後天性血友病 A の診断基準

A 診断のカテゴリ

<疑い possible>

以下の条件に合う全ての症例では、後天性血友病 A を考慮するべきである

- (1) 最近突然初発した出血症状がある
- (2) (遺伝性)血友病の家族歴が無い
- (3) 出血症状の既往が無い、特に過去の止血負荷(外傷、手術、分娩など)に伴った出血も無い
- (4) 特異的検査*(B-2 参照)で F8 関連のパラメーターの異常がある(基準値の 50%以下)

<ほぼ確定 probable>

(5)上記の(1)~(4)に加え、F8 インヒビターが存在する[標準的な F8 活性アッセイを用いた正常血漿との交差混合試験(37°Cで 2 時間加温後)などの機能的検査で陽性]

<確定 definite>

(6)上記の(1)~(4)に加え、抗 F8 自己抗体が存在する*(ドット・スロット・ウェスタンなどのイムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法などの免疫学的検査で陽性)

(中略)

<重症度分類>

下の表を用いて重症以上を対象とする。

(日常生活、社会生活に支障がある範囲を設定して下さい、委員会にて修正の可能性あり)

1. 重症出血:

- (1) 致命的な出血
- (2) 重要部位、重要臓器の出血(例えば、頭蓋内、脊髄内、眼球内、気管、胸腔内、腹腔内、後腹膜、関節内、心嚢内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血など)
- (3) Hb 値 8 g/dL 以下の貧血、あるいは 2 g/dL 以上の急速な Hb 値低下をもたらす出血
- (4) 24 時間内に 2 単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

2. 軽症出血*:

上記以外の全ての出血**

*: 日本語版簡略版出血評価票(JBAT)も参考にすることを推奨

** : 多発性及び有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき

