

後天性血友病Aにおける抗第VIII因子抗大量の測定の有用性に関する研究

研究分担者 家子 正裕 北海道医療大学歯学部内科学分野 教授

研究要旨

後天性血友病 A (AHA) の診断及び治療効果判定には抗第 VIII 因子抗体の測定が必須である。本研究では抗第 VIII 因子抗体量を ELISA で測定し、診断及び治療判定に有用であるかを検討した。当科に解析依頼のあった 21 症例の AHA を対象とし、類似する症状や検査結果を示す 12 症例のループスアンチコアグラント (LA) 症例を比較対象とした。AHA 及び LA の抗第 VIII 因子抗体活性 (ベセスダ法) は 15.8 BU/mL 及び 2.1 BU/mL で陽性であった。ELISA (Hyphen 社製) で測定した抗第 VIII 因子抗体量は AHA で 197.7 (6.4~383.5) AU/mL だったが、LA では全て陰性 (<24.0 AU/mL) であった。また、ベセスダ法による抗第 VIII 因子抗体活性と ELISA で測定される抗体量の相関は弱く ($r=0.417$) であった。また、免疫抑制療法で抗体活性が陰性となったサンプルでも抗体量は陽性を示す症例もあった。出血症状を伴う LA 症例との鑑別診断や免疫抑制法中止の判断には、ELISA による抗第 VIII 因子抗体量の測定は有用であると考えられた。

A . 研究目的

後天性血友病A (AHA) は凝固第VIII因子に対する自己抗体によって発症する重篤な出血性病態である。AHAの診断及び治療効果判定には抗第VIII因子抗体の測定が必須である。一方、血栓リスクであるループスアンチコアグラント (LA) の中には、出血症状を示すものもあり、凝固第VIII因子の見かけ上の低下や抗第VIII因子抗体活性がベセスダ法で検出されることもある (偽陽性)。従って、AHA診断はLAの除外診断を正確に行なわなければならない。また、AHAの免疫抑制療法中止の判断は抗第VIII因子抗体活性の消失 (1.0 BU/mL未満) で行うが、AHAの再発は約20%と報告されている。このようなAHAの誤診例や再発例を少なくするために、ELISAで測定される抗第VIII因子抗体量の有用性の有無を検討することを目的とした。

B . 研究方法

1 . 対象 : 当科に解析依頼のあった後天性血友病A (AHA) 21症例51サンプルを対象とした。一方、診断上問題となる出血を伴うループスアンチコアグラント (LA) 症例12例18サンプルを比較対照群として同様の検討を行った。

2 . 方法 : 1) 凝固第VIII因子活性は第VIII因子欠乏血漿 (シスメックス社) を用いて測定した。2) 抗第VIII因子抗体活性はベセスダ法で測定した。3) 抗第VIII因子抗体量はZymutest Anti-VIII IgG Mono Strip (Hyphen社, France)で測定した。4) 治療開始から終了まで検討できた4症例のAHA例で、再発の可能性を検討した。

C . 研究結果

1 . 凝固第VIII因子活性 : AHA 51サンプルの凝固第VIII因子活性は、中央値 3.0% (0.9~55.7%)であった。LA18サンプルでは、中央値 19.8% (0.1~57.5%)であった。治療終了まで追えたAHA4例では、治療開始時は2.9, 2.4, 0.9, 1.1%で、治療終了時にはそれぞれ55.7, 12.6, 23.5, 19.2%であった。

2 . 抗第VIII因子抗体活性 : AHA 51サンプルの抗第VIII因子抗体活性は、15.8 BU/mL (中央値) (0~1364.9 BU/mL)で、LAの18サンプルでは2.1 BU/mL (中央値) (0~242.1 BU/mL)であった。治療終了まで追えたAHA4例では、治療開始時は2.7, 6.7, 1364.9, 5.2 BU/mLで、治療終了時にはそれぞれ0, 0.4, 0.3, 0.4 BU/mLであった。

3 . 抗第VIII因子抗体量 : AHA 51サンプルの抗第

VIII因子抗体活性は、197.7 AU/mL（中央値）（6.4~383.5 AU/mL）であったが、LAの18サンプルでは8.2 AU/mL（中央値）（5.0~12.9 AU/mL）ですべて陰性（<24.0 AU/mL）であった。2で測定した抗第VIII因子抗体活性とは弱い相関を示した（ $r=0.417$, Spearman rank correlation coefficient）。

治療終了まで追えたAHA4例では、治療開始時は163.0, 260.7, 197.7, 42.9 AU/mLで、治療終了時にはそれぞれ6.4, 63.5, 25.4, 18.0 BU/mLであり、2症例では陰性化しなかった。この2例は、免疫抑制療法中止時期の第VIII因子活性が12.6, 23.5%と回復が悪かった症例であった。

D．考察

AHAの診断は、APTT延長でスクリーニングし、第VIII因子活性低下、抗第VIII因子抗体活性が1.0 BU/mL以上でAHAと診断する。しかし、我々が検討した様に、LA症例でも第VIII因子活性低下、抗第VIII因子抗体活性妖精の場合も少なくない。LAは血栓症のリスクファクターであり、その基本的な治療は抗血栓療法である。もし、LA症例をAHAと誤診し止血剤を投与することになれば、重大な副作用を生じる可能性が出る。本研究の結果のように抗第VIII因子抗体量は、LA症例ではすべて陰性であり、診断が疑わしい症例ではELISAによる抗凝固第VIII因子抗体量の測定が有用になると思われる。

AHAの免疫抑制療法中止判断も抗第VIII因子抗体活性で判断される。通常、1.0 BU/mL以下であれば抗第VIII因子抗体は消失と判断され、免疫抑制療法は中止される。しかし、我々の検討で示されたように、抗第VIII因子抗体活性が1.0 BU/mL未満になっても、ELISAで測定される抗第VIII因子抗体量が陰性にならない症例もある。ELISAで測定された抗第VIII因子抗体のすべてが第VIII因子活性を中和する抗体ではないが、その一部は第VIII因子のクリアランス抗体として作用するものも含まれる可能性がある。ELISAで測定された抗体も、凝固第VIII因子活性に影響する可能性も否定できない。もし、再発を予防するなら、ELISA法で抗第VIII因子抗体量が消失したことを確認した上で免疫抑制療法を中止するのが理想的と考えられる。

E．結論

AHAの診断が明確でない場合には、ELISAで抗第VIII因子抗体量を確認することが有用である。また、免疫抑制療法中止時期は、抗第VIII因子抗体の活性だけでなくELISAで抗体量を確認することにより再発を予防できる可能性がある。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Ieko M, Naito S, Yoshida M, Takahashi N, Ogawa Y, Ichinose A. Significance of quantity of anti-factor VIII antibody in patients with acquired hemophilia A. The 9th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis. (Program Book, p111, 2016)

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし