

自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成
に関する研究

分担研究課題 相談と研究的精密検査（主に F8）

研究分担者 家子 正裕 北海道医療大学 歯学部 生体機能病態学系 内科学分野 教授

研究要旨

後天性血友病 A (AHA) の治療効果の判定に関する検討を行った。今年度は 9 例の AHA をコンサルトし、30 サンプルを検討した。AHA における免疫抑制療法の中止時期の判定は現在抗第 VIII 因子抗体 (VIII-INH) 活性の消失で判断されるが、今回の検討により、症例によっては VIII-INH 量が残存しており、再発する可能性があることが分かった。AHA の治療は、VIII-INH 量の消失をもって判断するオプションも必要である。

A. 研究目的

後天性血友病 A (AHA) は、凝固第 VIII 因子 (FVIII) に対する自己抗体により FVIII 活性 (VIII:C) が低下し、時に突然の致死的な出血をきたす難病である。AHA は、診断と共に免疫抑制療法を開始し、抗 FVIII 抗体 (VIII-INH) 活性の低下でその中止を考慮する。しかし、AHA の再燃率は比較的高く、20~30%とされている [1]。今回の検討では、AHA の免疫抑制療法の終了判断として VIII-INH 活性の測定が適切であるか確認することを目的とした。VIII-INH 活性と VIII-INH 量と比較して検討した。

B. 研究方法

1. 対象：2017~2018 年度に当科にコンサルト依頼があった 9 症例 (30 サンプル) を対象とした。9 例中、1 例は Lupus Anticoagulant (LA) であり、解析対象は 8 例であった。血漿サンプルは、凝固検査検体取り扱いに関するコンセンサス [2] に従って作成し、測定まで -80℃ で保存した。

2. 方法：(1) FVIII 活性は FVIII 欠乏血漿 (Sysmex) を用いて、凝固検査測定汎用機 CP3000 (積水メディカル) で測定した。

(2) VIII-INH 活性および量の測定：VIII-INH 活性は Bethesda 法で測定した。また、VIII-INH 量 (quantity) は、Hyphen 社製測定キット (Zymutest Anti-VIII IgG Mono Strip) を用い、取り扱い説明書に従い 12.0 AU/mL 以下を正常域、12.0~24.0 AU/mL をグレイゾーン (±) とした。

(倫理面への配慮)
本研究は北海道医療大学歯学部倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1. 個々の症例における検討：対象 9 例中、治療の判断まで終えた症例は 3 例であった。それぞれ治療と判断した時点の VIII-INH 活性、VIII-INH 量および VIII:C を Table 1 に示す。

Table 1 3 症例の VIII-INH 値

症例	VIII-INH 活性	VIII-INH 量	VIII:C
(症例 6)	0.58 BU/mL	436.5 AU/mL	36.2%
(症例 8)	0.80 BU/mL	75.7 AU/mL	38.6%
(症例 9)	0 BU/mL	18.8 AU/mL	109.1%

AHA 8 例中 7 例では治療後再燃はなかったが、症例 8 は再燃と寛解を繰り返し、現在なお治療中である。

2. VIII:C の回復に関する検討：症例 9 をのぞいて VIII-INH 活性が消失しても VIII:C は回復しなかった。VIII-INH 活性が消失 (<1.0 BU/mL) しても、VIII:C が回復しない理由は明確ではない。

症例 9 では VIII-INH 量がほぼ消失していたため、VIII:C と VIII-INH 活性および量との相関を全症例 (30 サンプル) で検討した。VIII:C と VIII-INH 活性は相関を認めなかった (Fig. 1) が、VIII:C と VIII-INH 量には弱い相関 ($r^2=0.2353$, $r=0.4850$) を認めた (Fig. 2)。

Fig.1 VIII 因子活性とインヒビター活性

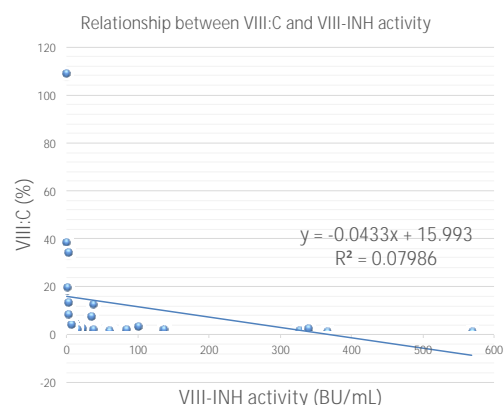
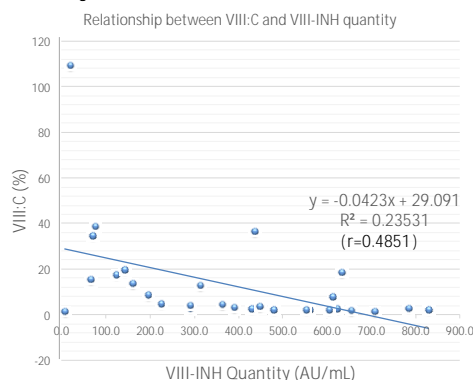


Fig.2 VIII因子活性とインヒビター量



D. 考察

VIII-INH量が残存している場合には再燃する可能性が示唆されるが、症例6のように再燃しない場合もある。しかし、再燃例では免疫抑制療法の中止をVIII-INH量で確認することは有用と思われる。治療終了の最終判断は、将来的にはVIII-INH量の消失をもって判断すべきである。

以前より、AHA においては VIII:C と VIII-INH 活性が相関しないことが言われている。特に、免疫抑制剤療法終了後も VIII:C の回復が遅い原因の1つには、VIII-INH 量で測定され FVIII に対するクリアランス抗体が存在する可能性[3]が示唆された。FVIII-INH には、中和抗体、クリアランス抗体そして非機能抗体があると推定される。我々が用いた VIII-INH 量測定キットはその全てを測定するが、中和抗体とクリアランス抗体の総和もある程度反映するため、VIII:C と弱い相関を示すものと推察される。見方を変えれば、VIII:C の回復が悪い場合には、まだ血液中に中和抗体のみならずクリアランス抗体が残存しており、再発の可能性があることになる。VIII-INH 量の測定ができない場合の簡便な治療中止目安として、VIII:C の回復程度を参考にすることも有用と考えられる。

(参考文献)

1. 酒井道生 他、後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 年改訂版 日本血栓止血学会誌 2017; 28: 715-747. □
2. 家子正裕、他.凝固検査検体取扱いに関するコンセンサス.日本検査血液学会雑誌 2016; 17: 149-168 □
3. 家子正裕.その他の後天性インヒビター - 後天性抗凝固因子抗体-.図説 血栓・止血・血管学,一瀬白帝 編.中外医学社(東京).2005, pp422-430.

E. 結論

1. AHA における免疫抑制療法の中止時期の判定は現在 VIII-INH 活性の消失で判断されるが、症例によっては不十分な場合があり、VIII-INH 量の消失を持って判断するオプションも必要である。
2. AHA における VIII:C の低下は、VIII-INH 量と弱い相関を示した。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし(現在準備中)
2. 学会発表
なし

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