

3 | 後天性血友病 A

ポイント

- 後天性血友病 A は凝固第 VIII 因子 (FVIII) に対する自己抗体が出現し、皮下出血や筋肉内出血などの出血症状をきたす疾患で、重篤な出血症状により死亡する場合もある。
- 凝固検査で PT 正常、APTT 延長、FVIII 活性低下、VWF 活性正常、FVIII インヒビターが陽性の場合、後天性血友病 A と診断する。
- 血腫形成をともなう症例においては、FDP、D-dimer の上昇を認めることがあるため、しばしば播種性血管内凝固 (DIC) と誤診されることがあるが、DIC とは異なり血小板、フィブリノゲンの減少や PT の延長は基本的に認めない。
- 止血治療は第 VIII 因子を経由せずに、主に外因系凝固因子を活性化させて凝固反応を促進するバイパス止血療法が主体である。
- 2022 年、後天性血友病 A の出血予防 (止血治療ではない) に対して、FVIII 機能代替二重特異抗体製剤エミズマブ (商品名：ヘムライブラ[®]) の保険適応が承認された。
- バイパス止血療法に用いられる薬剤は、活性型プロトロンビン複合体製剤 (aPCC 商品名：ファイバ静注用 1000[®] 製造販売元：武田薬品工業株式会社)、遺伝子組み換え型活性化第 VII 因子 (rFVIIa 商品名：ノボセブン HI 静注用シリンジ[®] 製造販売元：ノボノルディスクファーマ株式会社) 製剤、あるいは凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子 (FVIIa/X 商品名：バイクロット[®] 製造販売：KM バイオロジクス株式会社 プロモーション提携：一般社団法人日本血液製剤機構) 製剤の 3 種類がある。各薬剤の止血効果の優劣を示すエビデンスはないため、いずれの薬剤を用いて止血管理を開始しても構わない。ただし、ヘムライブラ[®] による出血予防を開始した後は、原則ノボセブン HI[®] による止血管理が推奨される。
- 後天性血友病 A の止血機能を正常化し、出血のリスクを除去するためには、免疫抑制療法によるインヒビターの抑制・根絶が必要である。免疫抑制療法は診断後直ちに開始することが推奨される。
- インヒビターを除去するための免疫抑制療法により、大部分は寛解に至るが、一部の症例は出血症状あるいは免疫抑制療法に伴う感染症によって死亡する。
- 後天性血友病 A の診断と治療については、日本血栓止血学会より 2017 年に「後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 年改訂版¹⁾」が発行されている。
→ [http://www.jsth.org/publications/pdf/guideline/HP_用_後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 改訂版 .pdf](http://www.jsth.org/publications/pdf/guideline/HP_用_後天性血友病A診療ガイドライン2017改訂版.pdf)

1. 疾患概要

後天性血友病 A は、後天的に凝固第 VIII 因子 (FVIII) に対する自己抗体が生じることによって、FVIII 活性が低下し、様々な出血症状をきたす疾患である。自己免疫疾患や悪性腫瘍、分娩、薬剤投与などの基礎疾患から発病する 경우가多いが、一部は特に基礎疾患を有しない。発症年齢は 50 歳以上が 90% 近くを占め、60 ~ 70 歳代での発症が最も多い。女性の場合はしばしば分娩後に発症するため、20 ~ 30 歳代にもピークがあるが、全体の男女比には差はない。

2. 主要症状

出血は皮下出血と筋肉内出血の頻度が高く、時に消化管出血、手術後・産後出血、腹腔内出血、頭蓋内出血などの重篤な出血症状をきたす。特に皮下出血は最も頻度が高く、打撲部や採血・注射部位に生じやすい。皮下出血や筋肉内出血は、しばしば広範でなかなか消退せず、重度の貧血を伴うこともある。一方、先天性の血友病の出血症状として最も頻度が高い関節内出血は、後天性血友病 A においては比較的少ない。出血以外の症状は特にない。

3. 救急搬送される可能性と搬送原因

後天性血友病 A は発症時に重篤な出血症状をきたす場合が多いため、初発時に救急医療機関に搬送されて診断・治療を受ける例が多い。逆に診断後は入院加療によって病状が改善する症例が多いため、退院後に本疾患の出血症状が原因で再搬送される可能性は低い。

4. 診断

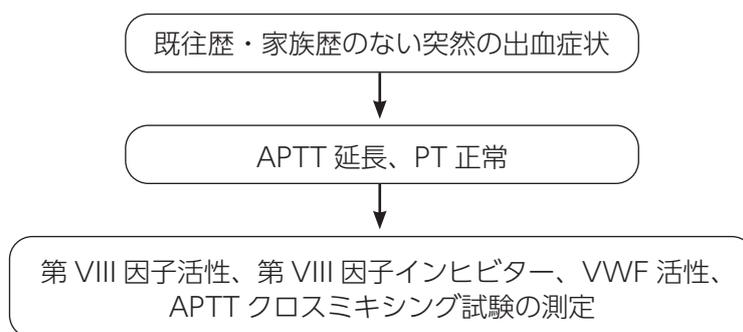
突然の出血症状があり、血小板数、PT、フィブリノゲンが正常で、APTT が延長、さらに第 VIII 因子活性 (FVIII : C) の低下を認めた場合は本症を疑い、VWF 活性が正常、FVIII インヒビターが 1 ベセスタグ単位 (BU) /mL 以上の場合、後天性血友病 A と診断する (図 6)。FVIII : C やインヒビター力価の結果を得るまでに時間を要する場合は、APTT クロスミキシング試験によって、APTT 延長の原因が凝固因子の欠乏によるものか、凝固インヒビターによるものかを鑑別することができる。(p. 5 図 2 参照)

また、血腫形成をともなう症例においては、血腫内で凝固反応によって FDP、D-dimer の上昇を認めることがあるため、しばしば播種性血管内凝固 (DIC) と誤診されることがあるが、本疾患では基本的に血小板、フィブリノゲンの減少や PT の延長を認めない。

なお、後天性血友病 A は自己免疫疾患や悪性腫瘍、分娩、薬剤投与などの基礎疾患を有する例が多いため、後天性血友病 A を診断した場合は、これらの基礎疾患のスクリーニングも必要になる。

なお、一般的な後天性血友病 A の診断と治療に関しては、日本血栓止血学会より 2017 年に「後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 年改訂版¹⁾」が発行されている。

→ [http://www.jsth.org/publications/pdf/guideline/HP用_後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 改訂版 .pdf](http://www.jsth.org/publications/pdf/guideline/HP用_後天性血友病A診療ガイドライン2017改訂版.pdf)



	FVIII 活性	FVIII インヒビ ター	VWF 活性	APTT ミキシング
後天性 血友病 A	低下	陽性	正常	即時反応：補正される、あるいは直線的 遅延反応：補正されず、混合直後より も上に凸が増強される
先天性 血友病 A	低下	陰性	正常	即時反応：容易に補正される、 遅延反応：容易に補正される
先天性 VWD あるいは 後天性 VWS	低下	陰性	低下	
Lupus Anticoagulant	正常ないし 見かけ 上低下*	陰性ないし 偽陽性*	低下なし	即時反応：直線的、あるいは補正 されない 遅延反応：即時反応と同様な結果

図 6. 後天性血友病 A の診断

* ループスアンチコアグラントでは凝血的検査の特性上、
見かけ上の FVIII 活性低下やインヒビター偽陽性がみられることがある。

5. 治療

1) 出血・観血的処置時の止血治療

生命に危険を及ぼすような重篤な出血や進行中の出血症状については、すみやかに止血療法を開始する必要がある。出血症状が慢性期となり貧血の進行もない場合には、積極的な止血治療は不要で、後述する免疫抑制療法が治療の中心となる。特に広範な皮下出血や筋肉内出血は、止血後も紫斑や血腫などの症状がすぐには消退しないので、止血効果は臨床症状（血腫による腫脹や疼痛）のみならず、貧血の改善（進行の抑制）も参考にして判定する。

後天性血友病 A の止血治療に用いられる薬剤は、先天性血友病インヒビター保有例のバイパス止血療法に用いる薬剤と同じく、活性型プロトロンビン複合体製剤 (aPCC) (乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体 商品名：ファイバ静注用 1000[®] 製造販売元：武田薬品工業株式会社)、遺伝子組み換え型活性化第 VII 因子製剤 (rFVIIa) (エプタコグ アルファ 商品名：ノボセブン HI 静注用シリンジ[®] 製造販売元：ノボノルディスクファーマ株式会社)、あるいは凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤 (FVIIa/X) (乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子 商品名：バイクロット[®] 製造販売：KM バイオロジクス株式会社 プロモーション提携：一般社団法人日本血液製剤機構) の 3 種類があり、これらによるバイパス止血療法が主体である。各製剤の使用方もインヒビター保有 (先天性) 血友病と同じ (p.18 表 6 参照) である。現状ではノボセブン HI[®] が最も多く使用されているが、各製剤の効果の優劣を示すエビデンスはない。

バイパス止血療法は、APTT やその他の凝固検査にその効果が反映されないため、モニタリングが困難であり、現状では臨床症状（血腫による腫脹、疼痛の程度、貧血の進行等）の改善の度合いによって、効果を判定する以外に方法がない。

その他、出血の治療・防止にトラネキサム酸が使用される場合もあるが、いずれのバイパス止血製剤もトラネキサム酸との併用により血栓形成をきたす可能性があるため、併用には注意を要する。

病院内で血友病治療製剤がすぐに入手できない場合、バイパス止血製剤については、夜間や休日な

どの業務時間外でも薬剤の供給が可能な場合があるので、以下に紹介しておく。

- ・ファイバ静注用 1000[®] (武田薬品工業)
 メディパルグループに取引のある病院
 平日 8:00 ~ 17:00 : SPLine 株式会社 TEL : 03-3517-8300
 平日 17:00 ~ 翌 8:00 土・日・祝 24 時間 : コールセンター TEL : 0120-185-268
 Takeda Medical Site : <https://www.takedamed.com/page.jsp?id=1048449>
- ・ノボセブン HI 静注用シリンジ[®] (ノボ ノルディスクファーマ)
 ノボケア相談室
 月曜日から金曜日 (祝日・会社休日を除く) TEL : 0120-180363
 夜間及び土日・祝日・会社休日 TEL : 0120-359516
- ・バイクロット[®] (KM バイオロジクス)
 各スズケングループ担当支店に問い合わせ

2) 出血の予防

2022 年 6 月、先天性血友病 A に使用されてきた FVIII 機能代替二重特異抗体製剤エミシズマブ (商品名: ヘムライブラ[®]) の、後天性血友病 A の出血抑制に対する保険適応が承認された。現状では、後天性血友病 A に対するヘムライブラ[®] の使用に関するエビデンスは、日本で行われた臨床試験のデータ²⁾ のみで、効果と副作用に関する知見がまだ十分とは言えないが、本薬剤の投与によって患者の凝固機能は FVIII に換算して約 15% 程度上昇するため、ヘムライブラ[®] 投与後の出血頻度は大幅に減少すると推測される。これによって、後天性血友病 A 患者のリハビリテーションや他の医療施設への転院、あるいは退院が、これまでよりも早く安全に実施可能となると期待されている。ただし、投与量を増量してもそれ以上に凝固機能が改善することがないため、出血の止血治療や手術時の出血予防には使用できない。

後天性血友病 A に対するヘムライブラ[®] の投与量は、先天性血友病 A に対する投与量と大きく異なり、1 日目に 6 mg/kg (体重)、2 日目に 3 mg/kg (体重) を皮下投与し、8 日目から 1 回 1.5 mg/kg (体重) を週に一度の間隔で皮下投与する。後天性血友病 A は免疫抑制療法により FVIII 活性が回復してくるため、最後に出血の治療のために使用した血液凝固因子製剤投与後 72 時間を超え、FVIII 活性が 50% 以上となればヘムライブラ[®] の投与を中止する。

表 12. 後天性血友病 A に対するヘムライブラ[®] の投与量

投与開始時		維持期	投与中止
1 日目	2 日目		
6 mg/kg	3 mg/kg	1 回 1.5 mg/kg/w	最後の血液凝固因子製剤投与後 72 時間超 かつ FVIII 活性 >50%

ヘムライブラ[®] の投与により、凝固機能は FVIII に換算して約 15% 程度上昇するが、追加投与をしても効果は増強しない。このため、出血時や観血的処置時には必ず別途バイパス止血療法を併用する必要がある。

ヘムライブラ[®] とバイパス止血製剤 (特にファイバ[®] およびバイクロット[®]) を併用した場合には、血栓塞栓症、血栓性微小血管症を発症する可能性が高くなるため、ヘムライブラ[®] による出血予防を開始した後に発症した出血症状に対しては、原則としてノボセブン HI[®] による止血治療が推奨される。

ヘムライブラ® と併用する際のノボセブン HI® の初回投与量は 90µg/kg 以下とする。

ノボセブン HI® による止血効果が不十分で、やむを得ずバイクロット® を使用せざるを得ない場合は初回投与量を 60µg/kg 以下、ファイバ® を使用せざるを得ない場合は初回投与量を 50U/kg 以下とし、止血を達成できると考える最低用量にとどめる必要がある。

後天性血友病 A の初発時にはバイパス止血療法が必要な場合が多いが、バイパス止血剤の投与中にヘムライブラ® の併用を開始した場合には、血栓性副作用が懸念される。現状ではどの時点でヘムライブラ® を開始するべきかについては、エビデンスもコンセンサスもない。今後の症例の蓄積が期待される。

また、本薬剤を使用した場合は、APTT が実際の凝固機能よりも大幅に短縮し、通常の方法では APTT、FVIII 活性、FVIII インヒビター力価が正確に測定できなくなる。このため、免疫抑制療法の効果をモニタリングすることもできなくなる。正確な APTT、FVIII 活性、FVIII インヒビター力価を測定するためには、ヘムライブラ® に対する中和抗体を混和してからこれらを測定する必要がある。(中和抗体の入手方法については、中外製薬に問い合わせること)

後天性血友病 A に対するヘムライブラ® の使用には様々な注意事項があるため、リスクの最小化を目的に、現在施設要件及び医師要件を満たす施設のみに使用が制限されている。後天性血友病 A に対してヘムライブラ® を使用するに当たっては、中外製薬の医師向けサイト→ <https://chugai-pharm.jp/contents/ca/055/001/003/> に詳細が記載されているので、適時参照願いたい。

3) 免疫抑制療法

後天性血友病 A の止血機能を正常化し、出血のリスクを除去するためには、免疫抑制療法によるインヒビターの抑制・根絶が必要である。一部の症例では自然軽快が認められるが、インヒビターが存在する限り重篤な出血症状を来す可能性があるため、免疫抑制療法は診断後直ちに開始することが推奨される。

免疫抑制療法に使用される薬剤として、ステロイド単独、あるいはステロイドとシクロホスファミド (CPA) の併用療法の報告が最も多い。最近では、リツキシマブ (RIT) を用いた報告も増加している。

ステロイド単独による治療に比較して、CPA やリツキシマブとの併用療法はインヒビターの消失率が高く、治療期間も短い傾向にはあるが、逆に有害事象の合併率も高くなるため、最終的な生存率には有意な差がない。現状では、どの薬剤による免疫抑制療法が最も優れているかを示すエビデンスはなく、病状や患者背景とそれぞれの選択肢に予想される副作用を考慮した上で臨床的に判断されている。図 7 に我が国のガイドラインの免疫抑制療法のアルゴリズムを示す。

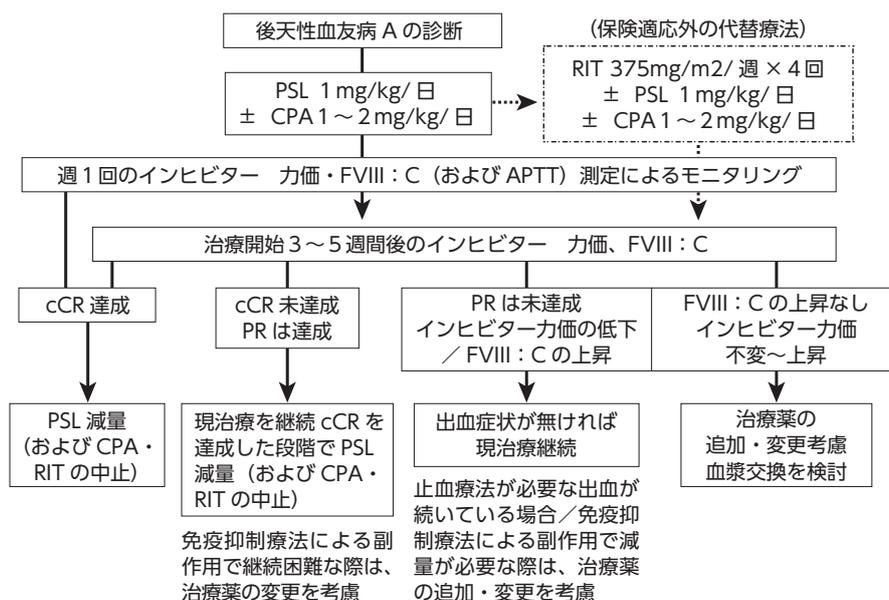


図 7. 後天性血友病 A に対する免疫抑制療法のアルゴリズム

PSL：プレドニゾロン，CPA：シクロホスファミド，RIT：リツキシマブ，FVIII:C：第 VIII 因子活性，
CR（完全寛解）：第 VIII 因子活性正常化かつインヒビター検出感度以下かつ免疫抑制療法終了
cCR（凝固能的完全寛解）：第 VIII 因子活性正常化かつインヒビター検出感度以下
PR（部分寛解）：発症時と比較してインヒビター力価が 1/2 未満に低下

免疫抑制療法の効果は、APTT、FVIII 活性、FVIII インヒビターを週に一回程度計測して判定する。免疫抑制療法開始後は次第にインヒビター力価の低下、あるいは FVIII 活性の上昇が認められ、APTT も短縮する。寛解に達するまでの期間は約 4～6 週が中央値であるが、3 ヶ月あるいは半年以上を必要とする症例もある。治療開始後数週間たってもインヒビター力価の低下が認められない場合は、薬剤の追加や変更を考慮する必要がある。

後天性血友病 A は重篤な出血をきたして死亡する場合があるが、死因の約半数は肺炎や敗血症などの感染症である。強力な、あるいは長期に及ぶ免疫抑制療法を行う際には、このことを念頭に置いて感染症の早期発見・予防にも務めねばならない。

6. 後天性血友病 A とは関連のない疾患・症状で搬送された場合

後天性血友病 A は急性疾患であり、入院加療により寛解した症例が、免疫抑制療法を継続、減量、中止する間、外来に通院する。したがって、再発、再燃時を除き、外来通院中の後天性血友病 A 症例は基本的に寛解状態である。外来通院中の後天性血友病 A 症例が何らかの疾患・症状で搬送された場合、APTT に変化がなければ、搬送の原因となった疾患の治療を通常通り実施すれば良い。APTT の延長が認められる場合は、再度 FVIII 活性と FVIII インヒビターの測定を実施し、再発、再燃であれば、後天性血友病 A の治療を再開、強化する。

7. 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 28 巻 6 号 Page715-74. 2017.
- 2) Shima M, et al. A prospective, multicenter, open-label phase III study of emicizumab prophylaxis in patients with acquired hemophilia A. J Thromb Haemost. 2022.(in press)