

博士課程用 (甲)

(様式4)

学位論文の内容の要旨

小川 孔幸 印

Clinical characteristics and outcomes of acquired hemophilia A: experience
at a single center in Japan

後天性血友病Aの臨床的特徴と転帰：日本の単施設報告

後天性血友病A(AHA)は、後天的に凝固第VIII因子(FVIII)に対する阻害活性を有する自己抗体(インヒビター)が産生されることにより、FVIII活性の著明な低下を来し、致死的な出血症状を呈する稀な疾患である。近年、日本でも人口の高齢化にともない報告例も増えてきているが、本邦におけるAHAの大規模な報告は、2003年と2008年に日本血栓止血学会が実施した後ろ向きの全国アンケート調査のみであり、それ以外には症例報告や数例をまとめた報告が散見されるのみで、単施設で20例以上の症例の臨床的特徴や経過をまとめた報告は存在しない。本研究では、1999年から2015年までの17年間に当院で診療した25例のAHA症例の臨床的特徴ならびに治療法、転帰を診療録に基づき、後方視的に検討した。

当科は本県の血栓止血性疾患診療の中核をなすセンターである。25例中22例(88%)は、県内一円の主に急性期病院から当科へ紹介されていた。内科系診療科からの紹介が19例と最多であったが、それ以外の6症例は患者の初発出血部位に応じた診療科(整形外科、泌尿器科、耳鼻科等)からの紹介であった。当院でも近年診療症例は増加しており、25例中11例は2013年からの直近3年間の症例であった。診断年齢中央値は、73歳(24-92歳)で、16例(64%)は、66歳以上の高齢者であった。男女比は1.5で、35歳未満の若年者は全て女性で分娩後または自己免疫性疾患を有していた。基礎疾患の内訳は、既報と似た傾向であり、特発性(基礎疾患不明)が14例(56%)で、自己免疫性疾患が16%、悪性腫瘍が12%であった。

治療前のAHA関連検査では、全例でAPTT延長(中央値91.2秒：63.4-201.0秒)を認め、FVIII活性も全例で10%以下と著減(中央値2.0%：<1.0-8.0%)していた。FVIIIインヒビター力価の中央値は47.0 BU/mL(2.0-1010)であった。経過中に全部で71の出血事象を確認したが、出血部位も既報と同様の傾向を示し、皮下出血と筋肉内出血が多かった。少数ではあるが、中枢神経系や気道、後腹膜等の重篤な部位への出血事象も認められた。出血の重症度分類で重篤な出血事象を呈した症例が19例(76%)であり、18例で1回以上の赤血球輸血を要した。バイパス製剤(rFVIIa製剤またはAPCC)による止血治療を実施した症例は、17例(68%)であったが、全例止血治療が奏効し、出血に起因する死亡例は1例もいなかった。

転院翌日に肺炎で死亡した1例を除いた24例に免疫抑制療法を実施した。初回治療レジメンの内訳は、ステロイド単独治療(PSL：0.5-1.0 mg/kg)が21例で、その他の3例は、PSL+シクロフォスファミド(CPA)が1例、リツキシマブ単独が1例、リツキシマブ(RTX)+PSLが1例であった。ステロイド単独治療で効果不十分な症例に対しては、2例でCPAを追加し、もう2例はRTXを追加した。免疫抑制療法を実施した24例中22例(91.7%)が完全寛解(CR)を達成し、CR到達までの期間の中央値は57.5日(19-714)であった。治療前のFVIIIインヒビター力価とCR到達期間には相関を認めなかった。一旦CRを達成した症例のうちで3症例(13.6%)が再発したが、全例免

疫抑制療法の再強化(PSL増量、RTX追加)で再寛解を達成した。経過中に7症例(28%)が死亡し、4症例が当院入院中、3症例はリハビリ目的の転院先であった。死亡症例の平均年齢は、76.1歳(59-92)と高齢であり、7例全例とも死因は、感染症(細菌性肺炎：4例、アスペルギルス肺炎：1例、敗血症：1例、穿孔性腹膜炎：1例)で、出血関連死亡は1例もいなかった。

本研究では、17年間に当院単施設で診療した25例の詳細な臨床的特徴とその転帰を解析した。これまでにAHA患者の臨床経過をまとめた本邦からの報告は、血栓止血学会で実施した2回の全国アンケート調査(各々、2003年：58例、2008年：55例)以外には、症例報告や20例未満のケースシリーズしか存在せず、本報告が単施設報告では日本国内で最多の症例をまとめた報告である。そのため、日本におけるAHAの罹患頻度のデータはない。当院の診療経験から群馬県におけるAHAの罹患率を推計すると、全期間では0.74人/100万人/年、ここ3年では、1.83人/100万人/年であり、これは世界で唯一本疾患の罹患率を示しているイギリスからの報告とほぼ同程度であった。近年の罹患率増加の原因は、本邦の人口高齢化と疾患啓発の普及が挙げられる。

患者年齢分布や基礎疾患比率、出血部位等のデータは、海外既報や本邦のアンケート調査とほぼ同程度であった。当院AHA症例の免疫抑制療法によるCR率は、91.7%であり、既報と比較しても非常に良好な成績であるが、死亡率の28%は既報と同程度であった。既報における死因は、感染症関連死亡が過半数で、残りが出血関連死亡とされている。当院では出血関連死亡は1例も存在せず、7例すべてが感染症死亡であった。本疾患は、併存疾患を有した高齢者の発症が多く、かつ出血症状により全身状態が不良の症例が多いため、免疫抑制療法中の感染症リスクは非常に高い。そのため、本疾患の死亡率低減にはさらなる工夫が必要であると考え。一つ目は、ステロイドの初期用量の調整や他の治療薬(RTXやCPA等)のオプションなど、患者状態に応じた免疫抑制療法の改変が必要である。しかしながら、現在本邦でAHAに保険適応を有している薬剤はステロイドしか存在しないため、今後の本邦における保険適応の拡大が望まれる。2つ目として、当院症例の大半は初発出血症状出現時に出血部位に応じた地元の医療機関を受診している。また、当院での急性期治療でCR達成後にADL低下のため、リハビリ目的に地元医療機関に転院する症例も数多く存在している。そのため、実際には本疾患の診療に非専門医が従事する機会は多く、非専門医への更なる疾患啓発と診療連携体制の構築が重要であると考え。