

# 後天性血友病

**Paul Giangrande**

オックスフォード血友病センター・血栓症ユニット  
Oxford, UK

## 世界血友病連合(WFH)刊行

© World Federation of Hemophilia, 2005

WFHは、非営利の血友病団体が、教育目的でWFH刊行物を配布することを奨励しています。本書の複製、配布または翻訳の許可に関しては、下記住所の広報部に連絡してください。

本書はWFHのウェブサイトwww.wfh.orgから閲覧できます。別刷りは下記のWFHから入手できます。

World Federation of Hemophilia  
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010  
Montréal, Québec H3G 1T7  
CANADA  
電話：(514) 875-7944  
ファックス：(514) 875-8916  
Eメール：wfh@wfh.org  
URL：www.wfh.org

「血友病の治療」シリーズは、血友病の治療と管理に関する全般的な情報を提供することを目的としてまとめられたものです。WFHは医療機関ではありませんので、提示された個々の治療法を推奨するものではありません。投与量および他の治療法については継続的に更新し、新たに報告された副作用についても紹介します。WFHは、本書で推奨された製剤の用量または他の治療法の確実性について提言、または暗示するものではありません。従って、読者の方々には本書に記載された製剤の投与を行う際には、医師に相談するか、製薬会社が提供する印刷物を参照してください。

本書で述べられた内容および意見は必ずしもWFH、その役員会あるいは職員の見解、方針または勧告を表すものではありません。

「血友病の治療」論文シリーズ

編集者

Dr. Sam Schulman

## もくじ

---

■ 要 約	1
■ 臨床的特徴	1
■ 疫 学	2
■ 臨床検査	2
■ 臨床的管理	3
■ 分娩に続発した後天性血友病	5
■ 参考文献	5
■ 用語解説	6

# 後天性血友病

Paul Giangrande

翻訳監修 兵庫医科大学医学部医学科 内科学血液内科 講師 日笠 聡

## 要約

古典的血友病は、血液凝固第Ⅷ因子または第Ⅸ因子の欠乏による遺伝性の凝固障害であり、通常は幼児期から出血性障害を伴い、関節内出血が特徴的な所見として認められる。後天性血友病はまれな疾患であり、成人後、第Ⅷ因子を不活化する自己抗体が発現することが原因である。後天型の典型的な臨床所見は、広範な皮膚の紫斑と内出血であるが、関節内出血は特徴的な所見ではない。発生率に性差は認められず、基礎疾患が明らかなことが多い。診断は血漿中の時間依存性の(第Ⅷ因子)インヒビターの出現を随伴した第Ⅷ因子濃度の低下に基づく。後天性血友病の治療法は、活性型プロトロンビン複合体濃縮製剤(ファイバ®など)または遺伝子組換え活性型第Ⅷ因子製剤(注射用ノボセプン®)を使用して出血エピソードを抑えることである。さらにステロイドによる免疫抑制はインヒビターの産生抑制と第Ⅷ因子濃度の持続的な上昇に通常有効である。リツキシマブは後天性血友病の治療に有望な新薬である。

## 臨床的特徴

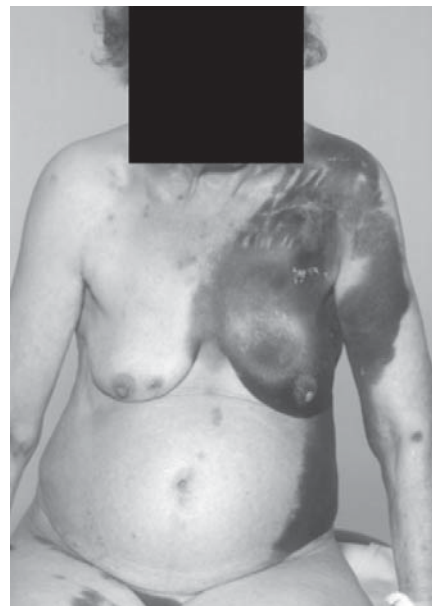
古典的血友病では、第Ⅷ(またはⅨ)因子の減少に伴って先天的な出血傾向がおきる。色盲と同じく、血友病は性染色体性の遺伝疾患であるため、患者はほとんどが男性であるが、通常は重大な出血障害が認められない女性キャリアーによって次世代に伝えられる。これに対して、後天性血友病は一般に中年以後に発症する疾患であり、発生率に性差はない。疾患の原因は第Ⅷ因子に対する自己抗体の発現にあり、その結果として血液凝固因子が減少して重大な出血傾

向が生じる。しかし、後天性血友病の出血パターンは、先天型で高頻度に認められるものとはかなり異なる。関節内への出血(関節内出血)は重症の先天性血友病に特徴的な所見であるが、後天性血友病では関節内出血は少なく、主として皮膚(紫斑)および軟部組織の出血が認められる。図1および図2は、後天性血友病で

図1 62歳の後天性血友病患者に認められた側腹部の広範な紫斑



図2 78歳の後天性血友病患者に認められた胸部および腹部の広範な紫斑



広範な紫斑をきたした典型的な症例を示している。

後天性血友病で出血パターンが異なる理由は不明であり、血小板機能に明らかな障害は認められない。単一施設で治療を受けた24症例を28年間調査した研究では、23例の主な受診理由が紫斑および軟部組織の出血であった[1]。軟部組織への出血は急速に悪化してコンパートメント症候群を生じる可能性がある。その他の受診理由は血尿(4例)、消化管出血(2例)、および分娩後出血の遷延(4例)であった。この研究では、3例(11%)が出血性合併症が直接的な原因で死亡しており、出血が生命を脅かす可能性も示されている。その他の報告でも死亡率は同じく8~22%の範囲であり、受診後の数週間が最もリスクが高い[2,3,4]。この自己免疫性障害にはしばしば基礎疾患が随伴することが知られており、種々の調査でその他の自己免疫疾患、悪性腫瘍、ある種の薬剤および妊娠との関連性も認められている。また、全症例のほぼ半数では明らかな基礎疾患が認められない特発性と考えられている[2]。

## 疫学

後天性血友病は遺伝性血友病より明らかに発生率が少なく、一般集団100万人あたり約1~4人の割合である。遺伝性血友病と同様、全ての人種で生じ、世界中で認められている。しかしながらそれと診断されない、あるいは播種性血管内凝固症候群(DIC)などの他の後天性出血障害と誤診される例が少なくない。施設内の症例報告や症例検討会は他の領域の医療従事者に本症を周知させるのに役立つ。

後天性血友病は一般に中年以後で発生する。小児にもまれに生じるが、小児のスクリーニング検査でインヒビターの存在が認められた場合はループスアンチコアグラント(抗リン脂質抗体)である例がはるかに多い。20の調査から得られた249例の患者のデータを一括して解析した結果、後天性血友病患者の年齢は中央値が64歳、範囲は8~93歳であった[5]。またイギリス(人口5,800万人)の調査では、1985~1996年の10年間に

240例の後天性血友病患者が報告された[6]。これらの患者の診断時の年齢は20~99歳であり、50歳未満の患者は24例(10%)にすぎなかった。患者の98例(41%)に癌や妊娠などの診断の原因となる状態が特定された。

## 臨床検査

後天性血友病の典型的な所見は、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の延長と第Ⅷ因子活性の低下である。後天性血友病患者ではトロンビン時間、プロトロンビン時間に異常は認められず、血小板の数および機能も正常である。第Ⅷ因子の時間依存性インヒビターの存在は混合試験で確認することができる。抗第Ⅷ因子抗体の検出とその定量を目的とした血漿試料のスクリーニング検査法は、WFH臨床検査マニュアルのセクション13および23の「血友病およびその他の出血性障害の診断」に詳しく記載されている[7]。また抗第Ⅷ因子インヒビターと、より高い頻度で認められる抗リン脂質抗体(「ループスアンチコアグラント」)の区別が重要となる。インヒビターが存在する場合、被験血漿と正常血漿を混合した直後にベースラインAPTT値の是正は認められない。

後天性血友病患者に認められる抗体は第Ⅸ因子ではなく、常に第Ⅷ因子と反応する。通常はポリクローナルIgG4(まれにIgMまたはIgA)抗体で、ほとんどが第Ⅷ因子の44kDのA2ドメインないし72kDのC2ドメインに結合し、補体とは結合しない。

後天性血友病患者の第Ⅷ因子と不活化抗体との相互作用の動態は特異であり、インヒビターを保有する先天性血友病患者で認められる通常のパターンとは異なっている。そのプロファイルでは非線形の不活化パターン(Ⅱ型動態)が認められ、高濃度の抗体とかなりの時間反応させた後でも多少の残存第Ⅷ因子活性が検出される。これは後天性血友病の抗体が第Ⅷ因子と反応して形成した複合体に多少の残存活性があることによる[8]。このため、後天性血友病患者では、高力価のインヒビター抗体が存在しても第Ⅷ因子濃度が測定可能な場合がある。

## 臨床的管理

後天性血友病はまれな疾患であり、重大な出血障害をおこす可能性が高い。したがって、そのような患者の管理は必要な教育を受けた専門医と血液製剤が利用できる特別な止血診療ユニットで行うのが望ましい。

本症の患者の多くが高齢者や虚弱者であるため、糖尿病、精神病、骨粗鬆症および白内障などのステロイドによる副作用をとくに受けやすいことを忘れてはならない。また、基礎疾患をどの程度まで詳細に検討して真のインフォームドコンセントを取得するかという判断に関連した倫理的な問題や、治療費用の問題もある[9]。少なくとも問診により他の医学的な問題を発見し、範囲を限定した血液検査と放射線検査を併用した理学的検査により基礎疾患を明らかにすべきである。

特定の薬剤に対する非常にまれな副作用として後天性血友病が発現した例が報告されているため、最近の薬剤使用歴を慎重に調べる必要がある。抗生物質(ペニシリン、スルホンアミド、シプロフロキサシンなど)、免疫調節薬(インターフェロン、フルダラビン)、向精神薬(フェニトイン、フルペンチキソール、ズクロペンチキソール)および抗血小板薬のクロピドグレルにより後天性血友病が発現した症例が報告されている。しかしこれは包括的なリストではない。最近使用した薬剤が出血障害の原因である可能性を考慮する必要がある。

出血エピソードの治療に使用できる主な製品には、活性型プロトロンビン複合体濃縮製剤(活性型第Ⅶ、第Ⅸおよび第Ⅹ因子を含むファイバ®など)や遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤(注射用ノボセブン®)がある。製品および用量の最終的な選択は、出血の部位と重症度により決定される。ここで注意すべき点は、皮膚の広範な紫斑に対する治療は必ずしも必要でないことである。

ファイバ®は血漿由来の濃縮製剤であり、バイアルごとに乾熱・蒸気滅菌され不活化されている[10]。50~100単位/kgの用量で静脈内に輸注されるが、静脈血栓症のリスクがあるため、総用量が24時間以内で200単位/kgを超えないことが重要である。34例の

後天性血友病患者を対象とした最近のレトロスペクティブな調査では、75単位/kgを8~12時間ごとに投与する標準的な投与法により、最終的に86%の十分な止血効果が認められた[11]。出血管理に要した投与回数(中央値は、「中等度」の出血の6回)に対して「重度」の出血では10回であった。ファイバ®に対する反応を臨床検査や臨床所見からモニターすることは困難である。

遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤(注射用ノボセブン®)は血漿由来の濃縮製剤の代替薬であり、血液を介したウイルスその他の病原体の伝染リスクがないという利点がある。34例の後天性血友病患者の74件の出血エピソードについて検討した初期の臨床試験では、出血性エピソードの75%で注射用ノボセブン®は著効であり、17%でやや有効であった[4]。この試験は他の血液製剤による前治療が不成功であった患者を対象としていたため、他の製品の投与を受けていない新規患者の有効率はさらに高いと予想できる。以後のより小規模な試験および症例報告でも注射用ノボセブン®が後天性血友病の管理に有効であることが裏付けられている。注射用ノボセブン®は半減期が比較的短く約2.5時間であるため、頻回の投与が必要となると思われる。標準的な用法は、出血が抑えられるまで3時間ごとに90~120 $\mu$ g/kgを投与する。ファイバ®と同じく、臨床検査によるモニタリングは困難である。治療に対する反応は臨床所見だけで十分に評価できるが、第Ⅶa因子測定用の特別なキットが市販されており、第Ⅶ因子の測定法も治療効果のモニタリングに使用できる。遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤を投与するとプロトロンビン時間(PT)は短縮すると予想される。

遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤には投与により心筋梗塞をきたした後天性血友病患者1例を含め、動脈血栓症の発症例が報告されている[12]。散発的な症例報告からリスクを定量することは困難であるが、心血管危険因子が確認されている患者に遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤を使用する際は注意する必要がある。

ヒト第Ⅷ因子製剤は高力価のインヒビター抗体によって非常に急速に不活化されると考えられるため、

高用量であっても実際には使用できない。以前はブタ由来第Ⅷ因子製剤(Hyate:C<sup>®</sup>)が後天性血友病の管理に広く使用されていた[3]。この治療法の理論的な根拠は、ブタの第Ⅷ因子の構造が多少の止血効果を持つという点でヒト第Ⅷ因子と類似しているといえる点にあった。その一方で、ブタの第Ⅷ因子は血中の抗体による不活化を受けにくいという点でヒト第Ⅷ因子とは異なる。この血漿由来製品は現在は市販されていないが、遺伝子工学に基づく新たな製剤が開発されているため、ブタ第Ⅷ因子の遺伝子組換え製剤が市販される日は近いと思われる。

後天性血友病の治療には2通りのアプローチがある。実際出血エピソードを抑えるために止血剤を投与する必要があるが、それに加えて基礎にあるインヒビター抗体の産生を抑制するための何らかの免疫抑制療法も行われる必要がある。免疫抑制療法は、後天性血友病の診断が確定され次第できるだけ速く開始するのが望ましい。通常の治療法は、プレドニゾン(プレドニゾン)1mg/kg+シクロホスファミド50~100mg/日の経口併用投与である。この用法は無作為化臨床試験の結果に基づくものである[2]。妊娠可能な年齢の女性では、シクロホスファミドをアザチオプリンに代えるのが望ましい。治療は6週間を上限として継続して行い、定期的にその効果を評価する。ほとんどの患者がこのような併用療法に良好に反応すると予想される。しかし、投与を中止するか用量を減らすと再燃する例は少なくない。実際にはこの治療を長期間継続するのは困難なため、再燃が問題となる可能性がある。解決策としてはステロイドパルス療法を定期的に行って第Ⅷ因子の濃度を十分なレベルで維持する方法が考えられるが、その他の免疫抑制剤の使用も考慮しなければならない。

最近、リツキシマブが後天性血友病の管理に有用であることが明らかとなった。この抗CD20モノクローナル抗体は、Bリンパ球と親和性があることから本来はリンパ腫の管理に使用されている。しかし、リツキシマブは自己免疫性血小板減少症などの種々の自己免疫疾患の管理に適用され、よい結果が得られている。リツキシマブの標準的な用法は、 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を週

1回、計4回の静脈内投与である。臨床的な反応は通常、初回投与後1週間以内に認められ、それに伴って第Ⅷ因子濃度は上昇し、逆にインヒビターの力価は減少する[13-16]。ここで忘れてはならないのは、リツキシマブは主要国の規制当局から後天性血友病の治療薬として承認されておらず、承認前では多くの施設で「保険適応外」の使用が必要になると思われることである。第一選択の治療薬に抵抗性が認められたか、あるいはステロイドないし細胞毒剤の投与を避けるのが望ましい患者では、リツキシマブの使用を考慮すべきであると合意されており、初期の抗体価が高い患者にはリツキシマブの使用を考慮する必要があると考えているグループもある[17]。

他の治療薬に反応しない後天性血友病患者には別の免疫抑制剤2-クロロデオキシアデノシンによる治療も試みられている。従来の治療法では治癒が認められなかった非常に少数(わずか6例)の患者を対象とした試験では、この製剤の有効性と良好な忍容性が認められた[18]。

シクロスポリンを後天性血友病の治療に使用した例も報告されており[19-22]、特にSLEが基礎疾患にある患者には有効のようである。シクロスポリンを長期投与する場合は毒性を最小限にするために血漿中濃度を十分にモニタリングすることが必要である。また、腎不全患者ではシクロスポリンは禁忌である。

免疫グロブリンの輸注も後天性血友病の治療に有用と思われる。プロスペクティブ(非無作為化)試験では、16例の後天性血友病患者に免疫グロブリン1g/日を2日間、または0.4 gを5日間投与し、反応を評価している[23]。反応率は30%で、反応が認められるまでの期間は6.5~40日であった。初期のインヒビター力価が低い患者(0.5~1228 BU)ほど良好な反応が認められた。

249例の患者を対象としたメタ解析では、12ヵ月のフォローアップ後(中央値)の完全寛解率は74%であった[5]。インヒビター関連の死亡率は11%であった。この報告で認められた予後不良因子は、診断時の年齢が65歳以上の場合、完全寛解に至らない場合、および基礎疾患に悪性腫瘍が存在する場合であった。

### 分娩に続発した後天性血友病

この群にはいくつかの異なる特徴があるため、別に考察する必要がある。分娩後に後天性血友病が生じる例はまれであるが、重篤な妊娠合併症となる。出血傾向は重度で、すぐに治療を始める必要がある場合が少なくない。しかし、予後は良好で、51例を対象とした調査でも総合的な転帰は良好で2年間の生存率は97%であった[24]。51例のうち3例は1、5および36ヵ月後に出血のために死亡した。この調査では、初回妊娠後のリスクが最も高かった。患者の平均年齢は28歳であり、症状の初発時期は平均で分娩2ヵ月後であった。最も多く認められた症状は持続的な臍出血で、51例中17例で報告された。分娩後の後天性血友病では抗体の力価が高い場合が多く、インヒビター力価の中央値は20Bethesda単位(BU)であった。完全寛解(インヒビターが消失して第Ⅷ因子活性が正常化すること)率は、30ヵ月後の時点でほぼ100%であった。分娩後に生じたインヒビターは、年月の経過とともに例外なく消失すると思われる。免疫抑制療法により回復は数カ

月早まるものの、総反応率には影響しない。完全寛解までの期間の中央値は、治療を受けなかった患者で16ヵ月であったのに対して、ステロイド療法群では12ヵ月、免疫抑制療法+ステロイド療法の併用群では8ヵ月であった。医師は、免疫療法の有益性がそれに伴わずかなリスクを上回るかどうかを患者ごとに判断しなければならぬ。インヒビターが消失するまでに要する期間の長さを考えれば、寛解を達成するまでに何らかの避妊法を使用するように患者に助言する必要がある。

その後の妊娠でインヒビターが再発することを示唆する限られたデータがあるが、必ずしも再発が認められているわけではない。初期の国際調査では、再発率は11例中0例であった[25]。イタリアの後天性血友病のデータでも、同様な再発率(0/4)が認められた[26]。再発は北米の複数の施設で実施された調査でのみ認められており[27]、分娩後に後天性血友病をきたした14例中3例がその後6回妊娠し、うち4回で既往反応が認められたものの、残る2回では再発は認められなかった。

## 参考文献

1. Yee TT, Taher A, Pasi KJ, Lee CA. A survey of patients with acquired haemophilia in a haemophilia centre over a 28-year period. *Clinical and Laboratory Haematology* 2000; 22(5):275-278.
2. Green D, Lechner K. A survey of 214 nonhemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *Thrombosis and Haemostasis* 1981; 45(3):200-203.
3. Morrison AE, Ludlam CA, Kessler C. Use of porcine factor VIII in the treatment of acquired haemophilia. *Blood* 1993; 81(6):1513-1520.
4. Hay CRM, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thrombosis and Haemostasis* 1997; 78(6):1463-1467.
5. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *British Journal of Haematology* 2003; 121(1): 21-35.
6. Rizza CR, Spooner RJD, Giangrande PLF on behalf of the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Treatment of haemophilia in the United Kingdom 1981-1996. *Haemophilia* 2001; 7(4):349-359.
7. Kitchen S, and McCraw A, for the WFH Laboratory Sciences Committee. Diagnosis of Haemophilia and Other Bleeding Disorders. Montreal, Canada: WFH, 2000. Available in printed format in English and Spanish. May also be downloaded free of charge from internet via [www.wfh.org](http://www.wfh.org).
8. Biggs R, Austen DEG, Denson KWE, Borrett R, Rizza CR. The mode of action of antibodies which destroy factor VIII. II. Antibodies which give complex concentration graphs. *British Journal of Haematology* 1972; 23(2):137-155.
9. Starr JM. Treating acquired haemophilia: an ethical conundrum. *Age and Ageing* 2001; 30(1):87-88.

10. Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, Bertrand M, Rothschild C, Lauroua P, and the members of the French FEIBA study group. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. *Thrombosis and Haemostasis* 2003; 77(6):1113-1119.
11. Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia* 2004; 10(2): 169-173.
12. Guillet B, Pinganaud C, Proulle V, Dreyfus M, Lambert T. Myocardial infarction occurring in a case of acquired haemophilia during the treatment course with recombinant activated VII. *Thrombosis and Haemostasis* 2002; 88(4):698-699.
13. Kain S, Copeland TS, Leahy MF. Treatment of refractory autoimmune (acquired) haemophilia with anti-CD20 (rituximab). *British Journal of Haematology* 2002; 119(2):578.
14. Wiestner A, Cho HJ, Asch AS, Michelis MA, Zeller JA, Peerschke EIB, Weksler BB, Schechter GP. Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2002; 100(9):3426-3428.
15. Jy W, Gagliano-DeCesare T, Kett DH, Horstman LL, Jimenez JJ, Ruiz-Dayao Z et al. Life-threatening bleeding from refractory acquired FVIII inhibitor successfully treated with rituximab. *Acta Hematologica* 2003; 109(4): 206-208.
16. Stasi R, Brunetti M, Stipa E, Amadori S. Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 2004; 103(12):4424-4428.
17. Aggarwal A, Grewal R, Green RJ, Boggio L, Green D, Weksler BB, Wiestner A, Schechter GP. Rituximab for autoimmune haemophilia: a proposed treatment algorithm. *Haemophilia* 2005; 11(1):13-19.
18. Sallah S, Wan JY. Efficacy of 2-chlorodeoxyadenosine in refractory factor VIII inhibitors in persons without hemophilia. *Blood* 2003; 101(3):943-945.
19. Schulman S, Langevitz P, Livneh A, Mortinowitz U, Seligsohn U, Varon D. Cyclosporine therapy for acquired factor VIII inhibitor in a patient with systemic lupus erythematosus. *Thrombosis and Haemostasis* 1996; 76(3): 344-346.
20. Petrovic M, Derom E, Baele G. Cyclosporine treatment of acquired hemophilia due to factor VIII antibodies. *Haematologica* 2000; 85(8):895-896.
21. Au WY, Lam CCK, Kwong YL. Successful treatment of acquired factor VIII inhibitor with cyclosporin. *Haemophilia* 2004; 10(1):98-100.
22. Maize JC, Cohen JB. Cyclosporine controls epidermolysis bullosa acquisita co-occurring with acquired factor VIII deficiency. *International Journal of Dermatology* 2005; 44(8):692-694.
23. Schwartz RS, Gabriel DA, Aledort LM, Green D, Kessler CM. A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. *Blood* 1995; 86(2):797-804.
24. Hauser I, Schneider B, Lechner K. Postpartum factor VII inhibitors. A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thrombosis and Haemostasis* 1995; 73(1):1-5.
25. Collier BS, Hultin MB, Hoyer LW, Miller F, Dobbs JV, Dosik MH, Berger ER. Normal pregnancy in a patient with a prior postpartum factor VIII inhibitor: with observations on pathogenesis and prognosis. *Blood* 1981; 58(3): 619-624.
26. Baudo F, de Cataldo F for the Italian Association of Haemophilia Centres (AICE). Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Haemophilia Register relevant to clinical practice. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003; 110(3):311-314.
27. Solymoss S. Postpartum acquired factor VIII inhibitors: results of a survey. *American Journal of Hematology* 1998; 59(1):1-4.

## 用語解説

### ■活性化部分トロンボプラスチン時間 (APPT)

血液の凝固能を測定する検査。プロトロンビン時間正常とともに第VIII、IX、XIおよびXII因子の欠乏を検出するために用いられる最も有用なスクリーニング検査である。

### ■活性型プロトロンビン複合体濃縮製剤 (APCC)

多くの活性型の血液凝固因子を含む血漿由来濃縮製剤。これらの活性型凝固因子は凝固過程の特定の段階を迂回できることから、第VIIIまたは第IX因子インヒビター保有患者の治療に使用される。

### ■既往反応 (アナムネスティック・レスポンス)

異物との過去の遭遇を記憶して抗体産生を誘発する免疫機構。例えば、この免疫機構により血液凝固因子を輸注するとインヒビター力価が急激に上昇する。

**■抗体**

免疫系により産生される体内の異物を攻撃するタンパク。

**■自己抗体**

自分自身の健全な組織を攻撃する抗体。

**■Bethesda単位 (BU)**

血液中のインヒビター濃度を測定する単位。BU値は抗体の強さを表すことから、血液凝固因子を輸注した際の有効性の判定に使用することができる。

**■コンパートメント症候群**

体内で周囲を閉ざされた区域内の圧力上昇(たとえば出血が原因)のために血液循環が制限され、神経、血管および組織の損傷がおきる危険性がある状態。

**■先天性**

出生時に存在し、遺伝するか出生時までの妊娠中に生じた特性または状態。

**■皮膚の**

皮膚に関連した

**■半減期**

輸注した血液凝固因子の効力が1/2になるまでの時間。

**■血尿**

腎臓または膀胱の出血のために血液に尿が混入すること。

**■出血**

体内または体外に血液が血管内から移行することで、重大な失血を伴う。血管の損傷または凝固因子や血小板などの血液凝固に必要な特定成分の欠乏によって生じる。

**■関節内出血**

肩、肘、股、膝または足関節などの関節腔への出血。

**■特発性**

既知の原因によらず発生すること。

**■インヒビター**

体内物質を異物とみなして排除するために産生される抗体で、血液凝固タンパクなどの機能を妨害または抑制する。

**■ブタ血液凝固第VIII因子製剤**

ブタ血液から調製された第VIII因子濃縮製剤で、主に第VIII因子インヒビター保有患者の治療に使用される。

**■分娩後**

出産後

**■プロトロンビン時間 (PT)**

血液の凝固能を測定する検査。PTの延長は血液凝固第I(フィブリノーゲン)、第II(プロトロンビン)、第V、第VIIおよび第X因子の指標となる。

**■紫斑**

皮膚への出血を特徴とする病態。

**■遺伝子組換え**

遺伝子工学を基にタンパクを製造するプロセス。遺伝子組換えタンパクはヒトの血漿に認められるタンパクの合成コピーである。

**■力価**

溶液の容積あたりで表したある成分の効力または濃度を示す標準的な指標。