

症例報告

リツキシマブとその後のステロイド治療により寛解達成し得た
出血性胃潰瘍合併後天性血友病 A の 1 例

小川 孔幸¹, 柳澤 邦雄¹, 内藤 千晶¹, 石崎 卓馬¹, 三原 正大¹, 野口 紘幸¹, 三井 健揮¹,
清水 啓明², 半田 寛¹, 野島 美久¹

1 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科生体統御内科学

2 群馬県前橋市昭和町3-39-15 群馬大学医学部附属病院腫瘍センター

要 旨

後天性血友病 A (AHA) は凝固第 VIII 因子 (FVIII) に対する自己抗体が産生されることにより発症する稀な出血性凝固異常症である。今回、我々は出血性胃潰瘍を契機に AHA と診断され、ステロイドによる治療介入が不相当と考えられた症例に対して、初回治療としてリツキシマブ投与を行い良好な経過を辿った症例を経験したので文献的考察を含め報告する。症例は、78 歳の男性。X 年 6 月頃から誘因なく四肢の紫斑形成あり。12 月に腹部症状、黒色便、貧血症状を認め、出血性胃潰瘍の診断で前医に入院。内視鏡的止血処置を繰り返したが、止血不良であり、APTT 延長も認めたため、精査目的に当院転院。FVIII 活性 2.0%, FVIII inhibitor 34.9 BU/mL で AHA と診断した。出血性胃潰瘍を合併しており、この時点でのステロイド治療が躊躇われたため、リツキシマブで免疫抑制療法を開始した。リツキシマブを 4 回投与後に inhibitor 力価の低減を認めたため、もう 1 ヶ月の経過観察を行い、胃潰瘍の改善を待って、プレドニゾロン (PSL) 25 mg/日 (0.5 mg/kg) の追加治療を行った。治療開始後第 85 病日に inhibitor 検出感度以下、FVIII 活性正常化を確認し、寛解判定となる。以降は外来で PSL を漸減しているが、AHA の再燃なく経過している。胃潰瘍はやや治癒遅延したが、消化管安静と制酸剤治療等により最終的には癒痕治癒した。これまでに AHA に対するリツキシマブ治療の有効性に関する報告が複数存在するが、本邦では、現時点でリツキシマブは AHA に対して保険適応となっていない。本疾患群に対するリツキシマブ治療の有効性と安全性を明らかにし、保険適応拡大を目指す必要があると考えられる。

文献情報

キーワード：

後天性血友病 A,
凝固第 VIII 因子インヒビター,
リツキシマブ,
免疫抑制療法,
出血性胃潰瘍

投稿履歴：

受付 平成27年12月24日
修正 平成28年3月9日
採択 平成28年3月10日

論文別刷請求先：

小川 孔幸
〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22
群馬大学大学院医学系研究科生体統御内科学
電話：027-220-8166
E-mail: yo-ogawa@gunma-u.ac.jp

緒言

後天性血友病 A (AHA) は、凝固第 VIII 因子 (FVIII) に対する自己抗体=インヒビターが産生されることにより発症する比較的稀な凝固異常症である。出血傾向の既往や家族歴のない高齢者に突然に生じ、広範な皮下出血や筋肉内出血等の重篤な出血症状を呈する難治性の出血性疾患である。¹ 近年、人口の高齢化にともない本邦でも症例数が増加している。² 自己抗体の根絶を目標として免疫抑制療法が施行され、初回標準治療はステロイド治療である。³ リツキシマブは B リンパ球表面の分化抗原 CD20 に対するマウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体であり、本邦では 2001 年に B 細胞性リンパ腫の治療薬として承認された。リツキシマブは正常な CD20 陽性 B リンパ球も標的としており、これを著明に減少させることにより、抗体産生を含む免疫を強力に抑制するため、⁴ B 細胞性リンパ腫治療のみならず、種々の自己免疫疾患に対して有効であることが報告されている。⁵⁻⁷ 公知申請により、2013 年にウェゲナー肉芽腫、顕微鏡的多発血管炎に保険適応となった。これまでに AHA に対するリツキシマブ治療の有効性に関する報告

が複数存在するが,⁸⁻¹⁰ 本邦では、現時点でリツキシマブは AHA に対して保険適応となっていない。今回、我々は重篤な出血性胃潰瘍を契機に診断された AHA 症例を経験した。胃潰瘍の急性期でステロイド大量投与が不可能な状況であったため、初回免疫抑制療法として、リツキシマブ治療を選択し、病勢コントロールに有用であったため、その治療経過を若干の文献的考察とともに報告する。なお本論文発表に際し、患者には当院臨床試験審査委員会承認された研究課題「後天性凝固異常症の実態と予後に関する観察研究」の同意を取得し、本人から書面同意を得た。

症例報告

症 例：78 歳、男性。

主 訴：めまい、黒色便

家族歴：弟が脳卒中

既往歴：8 年前に胃潰瘍で内視鏡治療、3 年前と 1 年前に白内障手術、手術時に止血不良なし

現病歴：X 年 6 月に特に誘因なく右下肢に紫斑が出現し、8 月には上腕に紫斑出現した。12 月上旬から食欲不振が出現。下旬には嘔気、めまいと黒色便あり、前医受診。緊急上部内視鏡検査 (GIF) で胃前庭部小彎に出血性胃潰瘍 (A1 stage) を認め、クリッピング等の止血治療後に緊急入院となる。Hb 5.8 g/dl の高度貧血あり、適宜赤血球輸血を施行。止血確認の GIF で出血を認め、連日内視鏡的止血処置を行うも止血不良であった。APTT 100.9 秒と延長していたため、凝固異常の精査目的に X+1 年 1 月中旬に当科転院となった。

入院時現症：体温 36.2°C、血圧 119/64 mmHg、脈拍整、意識清明。眼球結膜軽度貧血あり。胸部は心音・呼吸音に異常なし。腹部は平坦・軟で圧痛なし、腸蠕動はやや減弱していた。四肢浮腫なし。体表に明らかな出血所見なし。

入院時血液検査所見 (Table 1)：Hb 12.1 g/dl と軽度の貧

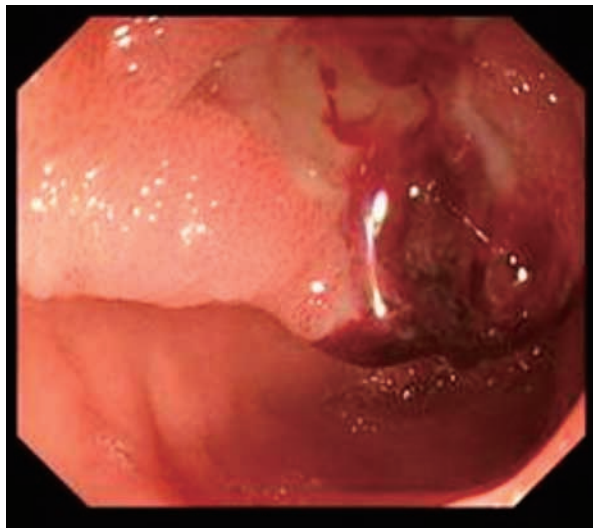
血あり。総ビリルビン値 2.3 mg/dl、GOT 51 U/l、GPT 68 U/l、LDH 280 U/l と軽度の肝機能障害あり。凝固学検査で PT は正常だが、APTT 91.6 秒と著明に延長していた。ルーブスアンチコアグラント陰性、抗リン脂質の特異抗体も陰性であり、FVIII 活性 2.0%と著減し、FVIII inhibitor を検出 (34.9 BU/ml) したため、AHA と診断した。

上部消化管内視鏡所見 (Fig. 1)：胃体下部大彎前壁と前庭部小彎に A1 stage の胃潰瘍あり (Fig. 1a, b)、胃体中部後壁に潰瘍瘢痕あり、左梨状窩に血腫あり。

臨床経過 (Fig. 2)：転院時検査で FVIII 活性 2.0%と著減し、FVIII inhibitor を検出 (34.9 BU/ml) したため、AHA と診断した。前医で連日の内視鏡的止血処置と輸血を行っており、胃潰瘍と梨状窩血腫に対する止血治療としてリコンビナント活性化凝固第VII因子製剤 (rFVIIa: ノボセブ®) を使用した。消化器内科専門医と協議し、出血性胃潰瘍の急性期のためステロイド剤使用は回避すべきという見解が示された。そのため、AHA に対する免疫抑制療法として高用量ステロイドの投与は困難であると判断し、薬事委員会の承認を受け、初回治療としてリツキシマブ 375 mg/m²の週 1 回、点滴投与を 4 回施行した。胃潰瘍に対して絶食と制酸剤投与等の治療を行った。その間にも胃潰瘍出血による貧血進行の際に適宜 rFVIIa による止血治療を行った。リツキシマブ治療 4 回施行後 (5W) に FVIII inhibitor 力価は半分以下 (11.1 BU/ml) まで低下したが、依然として残存しており、FVIII 活性は 3.0%と低値のままであった。しかし、その時点で多発胃潰瘍は H2 stage と治癒途中であり、ステロイド使用は躊躇される状況であった。リツキシマブの持続的な抗体産生抑制効果を期待し、胃潰瘍の改善まで待機的に経過を見たところ、9W に FVIII inhibitor は 6.7 BU/ml まで低下した。FVIII 活性は 3.4%と依然低値のままであり、AHA による出血リスクは残存している状況であった。この時点で多発胃潰瘍は、H2 stage と S1 stage であり、瘢痕化が不十分であった。しかし、AHA による出血と

Table 1 Hematological findings

CBC		Biochemistry		Coagulation	
Hb	12.1 g/dl ↓	TP	7.2 g/dl	PT%	84%
RBC	368 × 10 ⁴ /μl ↓	Alb	3.6 g/dl	APTT	91.6 sec ↑
Hct	35.1% ↓	T-bil	2.3 mg/dl ↑	Fib	430 mg/dl ↑
MCV	95.4 fl	AST	51 U/L ↑	FDP	1.6 μg/ml
MCH	32.9 pg	ALT	68 U/L ↑	D-dimer	0.9 μg/ml
WBC	10100/μl ↑	LDH	280 U/L ↑	FVIII -act (60-170%)	2.0% ↓
Neu	71.0%	ALP	247 U/L ↑		
Eos	0.0%	γ-GTP	89 U/L ↑	FVIII Inhibitor (<0.5 BU/ml)	34.9 BU/ml ↑
Baso	0.0%	BUN	26 mg/dl	LA (DRVVT)	1.15 (-)
Mono	12.0%	Cr	0.89 mg/dl		
Lymph	16.0%	Na	135 mEq/l		
Plt	24.4 × 10 ⁴ /μl	K	4.1 mEq/l		
Ret	6.3 × 10 ⁴ /μl	Cl	100 mEq/l		
		Fe	371 μg/dl ↑		
		UIBC	16 μg/dl		
		Feritin	1951 ng/ml ↑		
				Immunology	
				ANA	(-)
				Anti-CL IgG	<8 U/ml
				Anti-CL/B2GP1	<0.7 U/ml



a



b

Fig. 1 入院時上部内視鏡検査所見. 多発性の出血性胃潰瘍を認める.

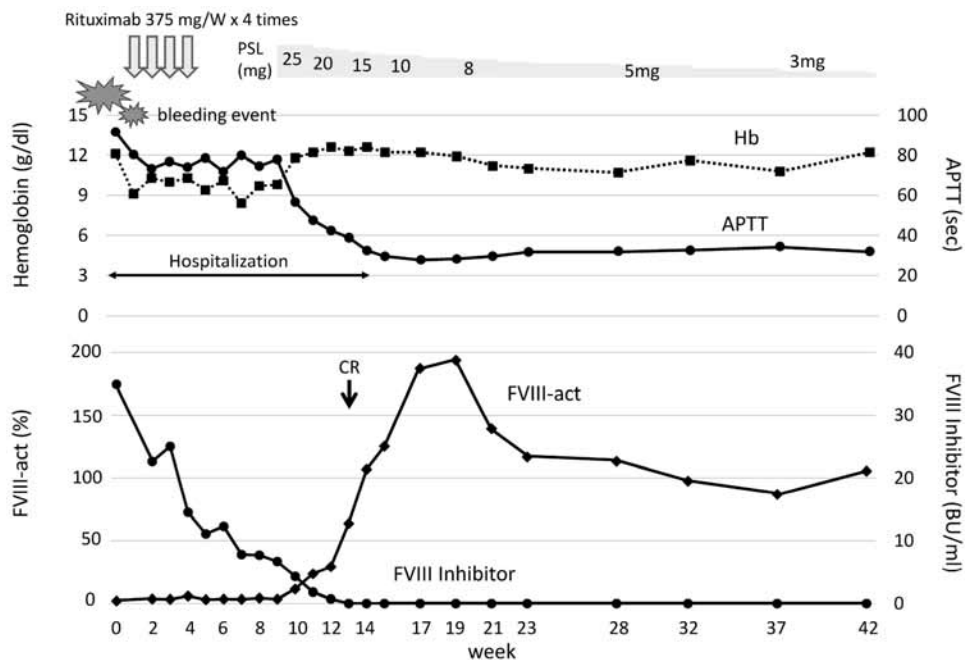


Fig. 2 臨床経過図

最上段: 免疫抑制療法の経過

上段: ヘモグロビン (■), APTT (●) の推移と出血事象

下段: FVIII 活性 (◆), FVIII inhibitor 力価 (●) の推移

胃潰瘍悪化のリスクを天秤にかけ、低用量のステロイド投与がより有益と判断した。AHA の早期緩解を目指し、更なる免疫抑制の強化としてプレドニゾロン 25 mg/日 (0.5 mg/kg, PSL) を追加した。PSL 追加後に速やかに FVIII inhibitor 力価は低下し、13W (治療開始後 85 病日) に検出感度以下となり、FVIII 活性も正常化 (63.8%) したため、寛解判定となった。AHA の病勢を観察しながら PSL を早めに漸減したが、病勢増悪を認めなかった。胃潰瘍は 13W に施行した GIF で S2 stage とほぼ癒痕化をしていた。そのため、14W に退院し、以降は外来で PSL を漸減しているが、AHA は寛解を継続しており、順調に経過している。

考察

AHA に対する治療は、対症的な出血時の止血治療と根治を目標としたインヒビター根絶のための免疫抑制療法に大別される。英国¹¹ や北欧¹² のガイドラインではいずれも本症の診断後直ちに免疫抑制療法を開始することが推奨されている。初回免疫抑制療法としては、ステロイドホルモン治療が施行されることが多く、実際に本邦の後天性血友病 A 診療ガイドライン¹³ でも PSL 1 mg/kg での治療開始が推奨されている。一般的な免疫抑制療法により約 70-80% は完全寛解 (CR) に至るが、CR を達成後に再燃、再発

することもある。死亡率は概ね 25%前後であり、死因は出血死と免疫抑制療法に起因した感染症である。

AHA に対するリツキシマブ治療の有効性に関してこれまでも海外及び本邦からいくつかの報告がされている。リツキシマブ治療は、他の治療と比べて早期の CR や感染症合併リスクの減少をもたらすと期待されており¹⁴、実際にリツキシマブを第一選択、または第二選択として用いることを支持するデータがいくつか存在する。Sperr らのレビュー¹⁵によると、リツキシマブを用いた治療はプレドニゾン (PSL)+シクロホスファミド (CPA) 併用療法と比較して、CR 率は 78.6% vs 84.1%で若干低い³、CR 到達期間に差異はなく、CR 持続期間は若干短いとされるが、これらに統計学的な有意差は認められていない。また、EACH2 試験でも初回治療としてリツキシマブを他の免疫抑制剤と併用した場合の CR 率は 63%であり、PSL 単独や PSL+CPA 併用と比較して CR 率が高いわけではない¹⁶が、免疫抑制剤との比較試験が存在しないため、現時点ではどちらが優れているのかの結論は出ていない。International recommendation¹⁷や Consensus recommendation¹⁸ではリツキシマブを第一選択の免疫抑制療法の効果が不十分な場合や使用できない場合の第二選択薬として位置づけており、他の代替治療薬よりも推奨度が高くなっている。

本症例はリツキシマブ週 1 回、4 回投与の治療により、FVIII inhibitor 力価を低減させることに成功した。また、投与終了後もリツキシマブの持続的な抗体産生抑制効果を期待し、約 1 か月間無治療で経過を観察したが、その間も徐々に inhibitor 力価は減少した。結果的に治療介入後 9W の段階で inhibitor の消失、寛解は得られなかったが、治療前の 1/5 まで低減できた。リツキシマブ治療により約 2 か月間にわたり、胃潰瘍が改善するまでの時間を確保できたため、ステロイド治療の介入が可能となった。かつ、本症例においては、ステロイドの総投与量も削減できたのは、胃潰瘍治癒促進に有益であったと考える。

本邦では、本疾患を含めた出血性後天性凝固異常症に対する免疫抑制療法として保険適応の治療法はステロイドのみである。しかし本症例のようにステロイド不耐容 (具体的には、重症糖尿病や出血性消化性潰瘍、精神認知障害等を有し、その悪化が懸念される患者)、ならびにステロイド治療の再発・難治例に対してリツキシマブ治療が必要と考えられる症例も相応に存在する。当院でもこれまでに出血性後天性凝固異常症に対して、十分なインフォームドコンセントの上、研究的治療としてリツキシマブ治療を施行してきた。リツキシマブの薬剤費用については当院の先進的医療開発等経費にて負担した。薬剤副作用に対する患者保護や費用負担の観点からも、本邦において早急に本症を含めた出血性後天性凝固異常症に対するリツキシマブの保険適応拡大が必要と考える。

結語

出血性胃潰瘍を契機に診断され、ステロイドによる治療介入が困難と考えられた高齢者 AHA 症例に対して、リツキシマブ投与が奏功し、良好な転帰をたどれた症例を報告した。今後も症例集積し、本疾患群に対するリツキシマブ治療の有効性と安全性を明らかにし、将来的に本邦においてリツキシマブの保険適応への道を開く一助になればと考える。

COI

本論文発表内容に関して特に申告すべき著者の COI (conflicts of interest) なし。

文献

- Collins PW. Management of acquired haemophilia A. *J Thromb Haemost* 2011; 9(Suppl. 1) : 226-235.
- 田中一郎, 天野景裕, 瀧 正志ら. わが国における後天性凝固因子インヒビターの実態に関する 3 年間の継続調査—予後因子に関する検討—. *血栓止血学会誌* 2008; 19: 140-153.
- Franchini M, Mannucci PM. Acquired haemophilia A: a 2013 update. *Thromb Haemost* 2013; 110: 1114-1120.
- Reddy V, Cambridge G, Isenberg DA, et al. Internalization of rituximab and the efficiency the efficiency of B cell depletion in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2046-2055.
- Lee YH, Bae SC, Song GG. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int* 2011; 31: 1493-1499.
- Hernandez-Cruz B, Garcia-Arias M, Ariza Ariza R, et al. Rituximab in rheumatoid arthritis: a systematic review of efficacy and safety. *Reumatol Clin* 2011; 7: 314-322.
- Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol* 2015; 19: 1-7.
- Wiestner A, Cho HJ, Asch AS, et al. Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2002; 100: 3426-3428.
- Onitilo AA, Skorupa A, Ronish E, et al. Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. *Thromb Haemost* 2006; 96: 84-87.
- Bonfanti C, Crestani S, Frattini F, et al. Role of rituximab in the treatment of postpartum acquired haemophilia A: a systematic review of the literature. *Blood Transfus* 2015; 13: 396-400.
- Hay CR, Brown S, Collins PW, et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Center Doctors Organization. *Br J Haematol* 2006; 133: 591-605.
- Tengborn L, Ingerslev J, Makiperna A, et al. Working

-
- Group on Acquired Haemophilia of the Nordic Haemophilia Centres Acquired haemophilia: Nordic Guidelines for diagnosis and treatment. http://www.medfak.lu.se/pdf/medkirortpdf/nordic_guidelines.
13. 田中一郎, 天野景裕, 松下 正ら. 後天性血友病 A 診療ガイドライン. 血栓止血学会誌 2011; 22: 295-322.
 14. Stai R, Brunetti M, Stipa E, et al. Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 2004; 103: 4424-4428.
 15. Sperr WR, Lechner K, Pabinger I. Rituximab for the treatment of acquired antibodies to factor VIII. *Haematologica* 2007; 92: 66-71.
 16. Collins PW, Percy CL. Advances in the understanding of acquired haemophilia A: implications for clinical practice. *Br J Haematol* 2010; 148: 183-194.
 17. Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009; 94: 566-575.
 18. Collins P, Baudo F, Huth-Kuhne A, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes* 2010; 3: 161-168.

A Case of Acquired Hemophilia A Complicated by Hemorrhagic Gastric Ulcer Successfully Treated with Sequential Administration of Rituximab and Corticosteroid

Yoshiyuki Ogawa¹, Kunio Yanagisawa¹, Chiaki Naito¹, Takuma Ishizaki¹, Masahiro Mihara¹, Hiroyuki Noguchi¹, Takeki Mitsui¹, Hiroaki Shimizu², Hiroshi Handa¹ and Yoshihisa Nojima¹

1 Department of Medicine and Clinical Science, Gunma University Graduate School of Medicine, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

2 Oncology Center, Gunma University Hospital, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

Abstract

Acquired hemophilia A (AHA) is a rare coagulation disorder caused by autoantibodies against coagulation factor VIII (FVIII). We report herein a case of AHA successfully treated by sequential treatment with rituximab and steroid. A 78-year-old man was hospitalized with severe anemia due to hemorrhagic gastric ulcer. He received repeated sessions of endoscopic hemostatic therapy, but the bleeding remained uncontrolled. On laboratory examination, APTT was prolonged. He was referred to our hospital for evaluation of his coagulation abnormality. FVIII activity was markedly decreased to 2.0% and FVIII inhibitor was positive (34.9 BU/ml), by which the diagnosis of AHA was made. Because of the actively hemorrhaging gastric ulcer, we opted for induction therapy with rituximab as opposed to high-dose steroid therapy. FVIII inhibitor titer was markedly reduced after four times of weekly rituximab administration, but remained positive. We added steroid therapy (prednisolone 0.5 mg/kg) after endoscopically confirming hemostasis of the gastric ulcer. He finally achieved complete remission of AHA with undetectable inhibitors at 85th hospital day. We tapered prednisolone gradually without relapse of AHA. His gastric ulcer was also healed.

Key words:

acquired hemophilia A (AHA),
FVIII inhibitor,
Rituximab,
immunosuppressive therapy,
gastric ulcer
