

後天血友病之介紹與治療

高雄長庚紀念醫院藥劑部藥師 王芙蓉、李炳鈺

高雄長庚紀念醫院醫師 王銘崇

澎湖縣政府衛生局藥師 林凱逸

摘要

先天血友病是一種性聯遺傳疾病，因第八或第九凝血因子缺乏所致，病人常在幼年時發病，典型是出現關節出血的問題；後天血友病則是成年人的一種罕見自體免疫疾病，與第八凝血因子被去活化有關，典型症狀與先天血友病不同，主要出現大範圍的表皮紫斑和內部出血。後天血友病的診斷是依據第八凝血因子量過低且血漿有抑制劑存在。治療主要是使用活化態的濃縮 prothrombin 複合體或活化態的第七凝血因子控制出血；使用免疫抑制劑合併類固醇降低抑制劑的產生和增加第八凝血因子的量；rituximab 則是治療後天血友病的新選擇。

關鍵字：後天血友病、第八凝血因子、第八凝血因子抑制劑、acquired hemophilia、coagulation factor VIII、coagulation factor VIII inhibitor

壹、前言

後天血友病則是成年人的一種自體免疫疾病，產生自體抗體(抑制物)，使第八凝血因子被去活化，主要出現大範圍的表皮紫斑和內部出血，嚴重可能致死，需早期診斷，提早治療。後天血友病的死亡率與年齡、抑制劑的效價高低、潛在疾病、延誤確診、不正確的處置、出血併發症、為控制出血而施行一些侵入性治療和治療產生的副作用有關。後天血友病因很罕見，容易被誤診，而延誤治療，所以本文介紹後天血友病的流行病學、臨床表徵、診斷與治療趨勢，作為以

後處理類似病例之參考。

貳、流行病學、臨床表徵與血液檢查

後天血友病的發生率約每年每百萬人有一-4個案例，主要發生在大於85歲的老人，好發年齡的另一個高峰在20-40歲，大多與懷孕相關，且上述發生率常會與其他後天出血疾病混淆，所以發生率應是被低估的。約90%的後天血友病會發生嚴重出血，因未被確診或不正確處置，致死率高達44%¹。後天血友病與先天血友病患者的出血處不太一樣，很少會關節出血，大部分病人的出血處在軟組織、黏膜(鼻出血、吐血、黑便或血

尿) 或長時間的產後出血，且第一次出血的症狀通常是發生在手術、分娩或其他侵入性手術後。但依 Delgado J 等人的研究，有約 25% 病人不需治療會自動痊癒，這些多為藥物或懷孕相關的後天血友病患者²。當病人有出血的症狀，但無出血的個人病史或家族史，實驗檢查為活性部分血栓時間 (APTT) 延長、thrombin 時間和 prothrombin 時間 (PT) 正常，就要懷疑後天血友病的可能。混合血漿凝血酶原時間試驗 (mixing test) 是使用一比一的正常人和病人血漿混合，若病人的內在路徑的凝血因子缺乏時，APTT 延長的情況可被校正，但若 APTT 延長無法被校正時，即表示病人的血漿裡有凝血因子的抑制物存在。第八凝血因子抑制物的定量是使用 Bethesda 試驗測其效價，當效價大於等於 0.6BU 即表示有抗體存在。與血液腫瘤相關的後天血友病患者，其第八凝血因子抑制物的效價通常很高 (中位數為 83.9 BU)。

參、後天血友病之治療趨勢

後天血友病一旦有出血徵象時，應積極治療，否則嚴重可能會致死，建議由有經驗的血液科專家來處理。治療之前需完整的回顧病人病史和用藥史，找出是否有與後天血友病相關的問題，目前案例報告與後天血友病有關的潛在疾病或藥物如表一³，不過有約 50% 病人找不出原因。治療的選擇依出血部位、嚴重度和病人特性而定，所以即使有大範圍的表皮紫斑，也不一定需要治療。後天血友病治療原則在控制出血、清除第八凝血因子抑制物和治療潛在疾病。控制出血，因第八凝血因子很快被抑制物去活化，即使使用高劑量第八凝血因子，大部分止血效果仍不佳，需使用繞道治療 (bypassing therapy)，如活化態的濃縮 prothrombin 複

合體 (Feiba) 和合成的活化型第七凝血因子 (NovoSeven)。清除抑制物，包括中和或移除抑制物，可使病人的止血功能回至正常和減少出血時間。

表一 與後天血友病相關的狀況³

惡性血液病	慢性淋巴性白血病，多發性骨髓瘤，非何杰氏淋巴瘤，骨髓發育不良，骨髓纖維變性
實體腫瘤	肺癌，前列腺癌，胰臟癌，胃癌，黑色素瘤，頭頸部腫瘤
自體免疫疾病	全身紅斑性狼瘡，類風濕性關節炎，潰瘍性結腸癌，Sjogren 症候群，多發性硬化症，重症肌無力，自體免疫甲狀腺疾病，自體免疫溶血性貧血
懷孕相關的	懷孕期間，分娩後 1-4 月
藥物相關的	抗生素 (penicillin 類衍生物，chloramphenicol)，磺胺藥，phenytoin，methyldopa，interferon，fludarabine，clopidogrel
皮膚疾病	乾癬，天皰瘡
其他疾病	急性 B 型和 C 型肝炎，慢性阻塞性肺病

一、控制出血

(一) 繞道治療

Feiba 是目前唯一被核准作為繞道治療的藥物，劑型為凍晶注射劑，使用劑量為 50-100 單位靜脈注射，24 小時總量不可超過 200 單位/公斤，以免發生靜脈血栓。依 Sallah S 等人的研究，Feiba 在後天血友病的整體完全反應率為 86%，使用劑量為 75 單位/公斤，每 8-12 小時注射一次，嚴重出血約需使用 10 個劑量，中度出血約需使用 6 個劑量⁴。要偵測的 Feiba 反應，目前仍無實驗室或臨床表徵當作依據。Feiba 的副作用包括快速的靜脈輸注可能會造成臉部與四肢刺

痛和麻木感、血壓下降和心肌梗塞。依 Hay CRM 等人的研究，NovoSeven 在後天血友病的反應率約75%，但因研究病人是在使用其他血液製劑無效之後才使用，所以預估若當第一線治療時，反應率應該會更高⁵。因為 NovoSeven 的半衰期很短，所以注射頻率需較密集，一般使用90-120 單位/公斤，每2-4小時注射一次至出血受到控制為止。使用 NovoSeven 可以 PT 是否縮短和出血控制情況當作監測依據。NovoSeven 的常見副作用包括皮膚紅疹、動靜脈栓塞、噁心和注射部位疼痛。

(二) Desmopressin (DDAVP)

當抑制物效價很低且還有殘留第八凝血因子時，DDAVP 可增加第八凝血因子的活性，可控制輕度出血。不過，DDAVP的作用時間很短，且須監測第八凝血因子活性。DDAVP 建議劑量為0.3-0.4 $\mu\text{g}/\text{公斤}$ ，加100 mL 生理食鹽水，靜脈輸注至少30分鐘，每隔24小時輸注一次。

(三) 濃縮第八凝血因子

當抑制物效價很低且還有殘留第八凝血因子時，除了 DDAVP 外，還可選用人工合成第八凝血因子，建議使用劑量為50-100單位/公斤靜脈注射，每8-12小時一次或連續靜脈輸注，給藥劑量和頻率需依病人的第八凝血因子量而定。

二、清除第八凝血因子抑制物

(一) 免疫抑制劑

當確定診斷為後天血友病時，建議儘快使用免疫抑制劑，可使止血功能回復正常和抑制潛在疾病產生抑制物。依據英國血友病醫師聯盟的調查報告⁶，使用 prednisolone

1 mg/公斤/天，約60-70%病人的抑制物可被清除掉，而使用 prednisolone 1 mg/公斤/天合併口服 cyclophosphamide 50-150 mg/天，約70-80%病人的抑制物可被清除掉，但上述兩組病人的整體存活率和無病存活率一樣，發病至緩解所需時間的中位數為35天(範圍2-360天)，治療約需6-8週。有些專家建議可使用第八凝血因子合併免疫抑制劑改善反應率，但目前仍無對照試驗的研究證實。免疫抑制劑在停藥或減低劑量後，大部分病人不會再復發。其他組合包括 prednisolone 合併 azathioprine 或 vincristine，因烷化劑(alkylating agents)可能會造成不孕，所以一般建議在懷孕相關的後天血友病，可選用 prednisolone 單獨用使用或合併 azathioprine。與全身紅斑性狼瘡有關的後天血友病患者，使用 cyclosporin A 的療效不錯，劑量約10-15 mg/公斤/天，可單獨使用或合併類固醇治療。長期治療時需監測 cyclosporin A 血中濃度，以減低其副作用(治療濃度範圍 150-350 ng/mL)。Cyclosporin A 在腎衰竭的病人不適合使用。

(二) Rituximab

Rituximab 是一個抗 CD20 的單株抗體，一般用於治療淋巴瘤。近年來，有報告使用 rituximab 治療後天血友病，每週使用375 mg/m^2 靜脈輸注，連續使用4週以上，結果顯示它的耐受性很好，完全緩解率約80%；即使剛開始治療無反應，合併 cyclophosphamide 後，也有機會達完全緩解；復發的病人，輸注 rituximab 亦有反應⁷。使用 rituximab 一般在第一次輸注的一週內，可見第八凝血因子量增加和抑制物的效價下降。不過，目前 rituximab 在後天血友病的應用，健保不給付，一般建議用於第一

線治療無效，或無法使用類固醇或細胞毒殺藥物的病人。也有專家建議用在第八凝血因子抑制物效價很高的病人。

（三）高劑量免疫球蛋白

有報告指出免疫球蛋白使用1 g/公斤，連續注射2天，或0.4 g連續注射5天，反應率約30%，開始反應時間約6.5-40天⁷。一般建議用在第八凝血因子抑制物效價較低的病人和老年病人。高劑量免疫球蛋白合併prednisolone或細胞毒性藥物無幫助。

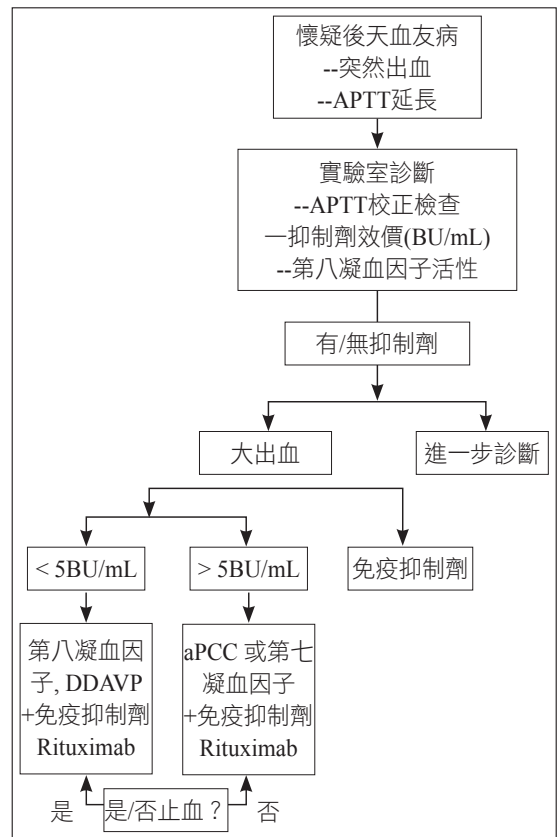
（四）血漿分離術

血漿分離術可用來暫時、快速地將抑制物移除。且建議術後馬上給予濃縮第八凝血因子，可用在有嚴重出血且抑制物效價很高的病人。

後天血友病的治療反應與年齡和潛在疾病有關，大於65歲或與癌症相關的後天血友病，治療反應會較差。產後相關的預後較好，2年存活率約97%，產婦的年齡中位數為28歲，症狀發作的時間約在分娩後2-3個月，最常見的症狀為持續陰道出血，這些病人的抑制物效價通常很高，中位數為20BU，治療後30個月，幾乎100%病人的抑制物可完全消失和第八凝血因子可回復至正常⁸。但有報告指出，產後相關血友病的抑制物會自動消失，沒有接受治療的病人，抑制物自動消失和第八凝血因子回復至正的時間約需16個月；有使用類固醇的患者約需12個月，而使用類固醇合併免疫抑制劑的只需8個月。所以再觀察的建議，只適用在無出血或抑制物效價很低的病人，一般仍建議在確定診斷後，馬上使用免疫抑制劑治療，以降低出血的危險，且在完全緩解之前，患者須採取避孕措施。

肆、結論

後天血友病是一種罕見疾病，可能造成嚴重出血的併發症，需儘早診斷，提早治療。有出血時，應儘速使用合成第七凝血因子、致活性前凝血原酶複合物 (activated prothrombin complex concentrate, aPCC) 或豬的第八凝血因子 (實證等級為 IIb 級)。當確定診斷時，建議提早使用免疫抑制劑治療 (實證等級為 IIb 級)。在生育年齡的病人，應避免使用炔化劑 (實證等級為 IIb 級)。若6-8週內無反應，需考慮第二線治療，包括 rituximab 和 cyclosporin A 等，rituximab 要作為第一線治療仍待進一步的研究證實其療效 (實證等級為 V 級)⁶ (圖一)⁹。



圖一 後天血友病的治療流程⁹

參考資料：

1. Collins P, Hirsch S, Baglin TP, et al: Acquired haemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007; 109: 1870-77.
2. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003; 121: 21-35.
3. Massimo Franchini and Giuseppe Lippi. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2008; 15 (112): 250-255.
4. Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia* 2004; 10(2): 169-173.
5. 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.
6. Charles R. M. Hay, S. Brown, P. W. Collins, D. M. Keeling and R. Liesner. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *British Journal of Haematology* 2006; 133: 591-605.
7. 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: 4424-4428.
8. 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.
9. Von Depka M. Immune tolerance therapy in patients with acquired hemophilia. *Hematology*. 2004; 9: 245-257.

Introduction and Treatment of Acquired Hemophilia

Fu-Jung Wang¹, Kai-Yi Lin³, Ping-Yu Lee¹, Ming-Chung Wan²

Department of Pharmacy¹, Department of Hematology-Oncology², Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital;

Public Health Bureau, Penghu County³

Abstract

Congenital hemophilia is an inherited, sex-linked coagulation disorder due to deficiency of either factor VIII or IX. This is usually associated with bleeding problems from an early age, and bleeding into joints is a typical feature. Acquired hemophilia is a rare condition, and is due to the production of autoantibodies in adult life which inactivate factor VIII. Typical clinical manifestations of the acquired form are extensive cutaneous purpura and internal hemorrhage. Diagnosis is based on the finding of a low factor VIII level associated with the presence of an inhibitor in the plasma. Treatment of the condition involves the use of an activated prothrombin complex concentrate or recombinant activated factor VII to control bleeding episodes, the use of immunosuppression agent with steroids to reduce inhibitor production and bring about a sustained rise in the factor VIII level. Rituximab is a promising new agent in the management of this condition.