当院で経験した後天性血友病（抗第Ⅷ因子インヒビター）の１例

八木拓也　立花崇孝　伏屋洋志
青木基樹　伊藤仁美　田口　淳

静岡赤十字病院　血液内科

要旨：症例は77歳女性．皮下出血を主訴に近医入院となり，Hb 6 g/dl，PT 96%，APTT 76 secと高度の貧血および凝固能の異常，出血傾向が持続した．精査加療目的で当科紹介受診し入院となった．血液検査においてHb 8.5 g/ml，Plt 25.0×104/μl，PT 11.4 sec，APTT 74 secとAPTTの延長を認めた．凝固第Ⅷ因子活性が1%未満，第Ⅷ因子インヒビター63 Bethesda units[BU]/mlを認め，後天性血友病と診断した．急性出血に対してrFⅦa投与と輸血を行い，根治療法としてPSL+CyA，PSL+CPA投与を行ったところ軽快が認められた．インヒビターの消退が遅延しているため，今後，リツキシマブの投与が検討される．

Key word：後天性血友病，第Ⅷ因子インヒビター

Ⅰ．はじめに

後天性血友病は第Ⅷ因子に対する自己抗体（第Ⅷ因子インヒビター）を獲得する結果，後天性の出血性素因を示す疾患である．第Ⅷ因子インヒビターは後天性インヒビターで最も頻度が高いが，発生頻度は人口100万人あたり年間0.2〜1人と稀な疾患である1）．また，先天性血友病では関節内出血が主な症状であるのに対し，後天性血友病では広範な皮下出血，筋肉内出血が多いことが特徴とされている．後天性インヒビターの発症は一般に高齢者および分娩後に多い．さらに，自己免疫疾患，リンパ腫，慢性炎症性疾患などの基礎疾患を有するものが約半数と言われており，何らかの自己免疫学的機序が示唆されている．治療は出血症状に対する止血療法とインヒビターの消失をはかる免疫抑制療法に大別される．高力価のインヒビター症例では，治療に苦渋することが多く死亡率も高い．今回，当院で第Ⅷ因子インヒビターによる後天性血友病の１例を経験したので報告する．

Ⅱ．症　　例

症　例：77歳　女性
主　訴：皮下出血
既往歴：肺結核手術（27歳），大腿骨頸部骨折手術（63歳）
家族歴：特記事項なし
現病歴：生来出血傾向のエピソードなし．2006年7月初旬より四肢の腫脹を自覚した．7月26日突然の右大腿部腫脹および疼痛を生じたため近医入院した．四肢の皮下出血および筋肉内出血を呈しており，Hb 6 g/dl，PT 96%，APTT 76 secと高度の貧血および凝固能の異常を認めた．輸血針抜去後，止血に縫合を要するほどの出血傾向が持続した．8月10日精査加療目的で当科紹介，同日入院となった．
入院時現症：身長 155cm，体重 42kg．意識清明．体温 37.2℃．血圧 134/62 mmHg．脈拍 88/分・整．眼瞼結膜貧血あり．眼球結膜黄疸なし．心音純，呼吸音清．腹部 平坦・軟，圧痛なし，肝脾触知せず．右上腕・右大腿に皮下硬結あり，左手・上腕浮腫あり，関節痛や可動域制限を認めない．両側胸腹部に皮下出血あり（図１）．両上腕，両下腿，両側胸部に紫斑あり（図１）．Performance status：4．
入院時検査所見（表１，表２）：末梢血においてHb 8.5 g/dlと正球性貧血を認め，網状赤血球23.6×104/μlと上昇を認めた．Plt 25.0×104/μlと異常はなく，凝固系においてPT 11.4 secと正常でAPTTが74 secと延長していた．LDH 555 IU/l

と上昇，間接型優位のビリルビン増加（T-Bil 1.7 mg/dl, D-bil 0.2 mg/dl)が認められた．APTT を用いた交差混合試験でtype 2 のpharmacokineticsを示し，凝固因子インヒビターの存在が示唆された．凝固第Ⅷ因子活性が 1%未満，高力価の第Ⅷ因子インヒビターが検出された（第Ⅷ因子インヒビター 63 Bethesda units[BU]/ml)．腹部単純 CT において両側腹部皮下出血（図 2），また骨盤部単純 CT において両側大臀筋出血を認めた．

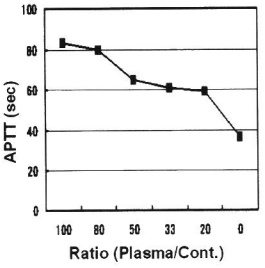
図 1　右側胸部皮下出血

表 1　入院時検査所見 1

〈Peripheral blood〉		〈Coagulation〉		〈Chemistry〉	
WBC	13580 /μl	PT	11.4 sec	TP	6.0 g/dl
Stab	0.5%	PT(INR)	1.01	Alb	3.1 g/dl
Seg	88.0%	APTT	74 sec	T-Bil	1.7 mg/dl
Eosino	0.0%	Fib	453 mg/dl	D-Bil	0.2 mg/dl
Baso	0.0%	FDP-E	1092 ng/ml	AST	45 IU/l
Lymph	5.0%	ATⅢ	94%	ALT	23 IU/l
Mono	6.5%	Protein-C	72%	LDH	555 IU/l
Hb	8.5 g/dl	TAT	18.8 ng/ml	BUN	14.4 mg/dl
Ret-RBC	23.6×10⁴/μl	PIC	1.0 μg/ml	Cr	0.46 mg/dl
Plt	25.0×10⁴/μl	D-Dimer	21.4 μg/ml	CK	638 IU/l
〈Immunology〉		PAI-1	37.2 ng/ml	CRP	10.26 mg/dl
RF	(—)	TM	12.1ng/ml	〈Infection〉	
ANA	(—)	〈Tumor marker〉		Hbs-Ag	(—)
LA	(—)	sIL2-R	783 IU/ml	HIV-1,2	(—)
Coombs	(—)	AFP	2.6 ng/ml	HCV	(—)
Hapto	<10	CEA	3.0 ng/ml	ATLA	(—)

表 2　入院時検査所見 2

凝固因子欠損症が下に凸の typel を示すのに対し，凝固因子インヒビターでは上に凸の typell の pharmaco kinetics を示す



〈Coagulation factor activities and inhibitors〉

Factor Ⅴ	93 %
Factor Ⅷ	<1%
Factor Ⅸ	139%
Factor ⅩⅢ	40-70%
Factor vWF	397%
Ⅷ Inhibitor	63 BU/ml

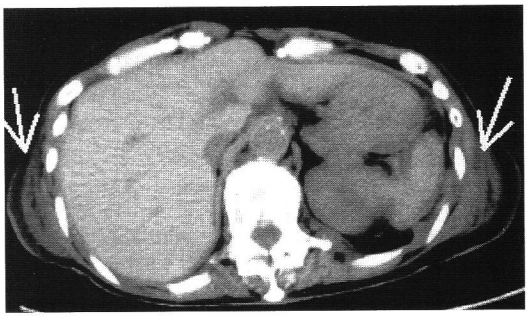


図 2　腹部単純 CT　両側腹部皮下出血(＋)
肝脾腫(－)

入院後経過（表 3）：後天性血友病（第Ⅷ因子インヒビター）と診断し，ステロイドパルス療法（PSL 500 mg×3 days）と急性出血に対して遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子（rFⅦa）製剤 36 mg によるバイパス療法が行った．ステロイドパルス療法後 PSL 20 mg/day を継続していたが，入院後 17 日目，リハビリ開始を契機に右上腕・右下肢に広範な皮下血腫を認めた（図 3）．血圧低下，尿量減少，傾眠が出現し，緊急採血にて Hb 3.5 g/dl であり出血性ショックと診断した．MAP 輸血計 8 単位と rFⅦa 製剤 14.4 mg 投与を行った．その後 PSL 60 mg +Cyclosporine A(CyA)100 mg 投与を開始したが，出血症状が遷延し輸血依存性であり治療効果は不十分であった．このため入院後 38 日目に PSL 60 mg+Cyclophosphamide(CPA)100 mg へと切り替えた．その後輸血せず Hb の上昇が認められ，身体所見上も右上腕・右下肢の広範な皮下血腫の軽減が認められた．第Ⅷ因子インヒビターと第Ⅷ因子活性は各々，入院後 22 日で 41 BU/ml と 8%，37 日目で 31 BU/ml と 11%，54 日目で 19 BU/ml と 1%以下であり，第Ⅷ因子インヒビターの低下が認められた．

表 3　臨床経過

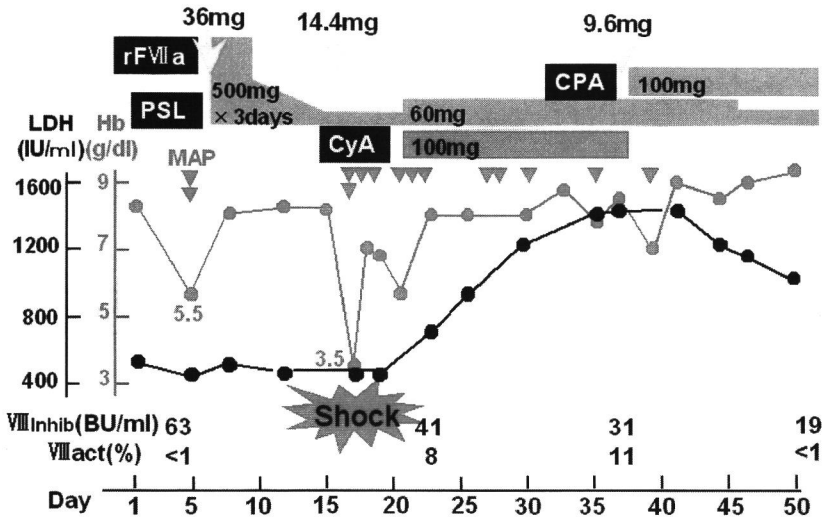


図 3　右下肢皮下出血

Ⅲ. 考　　察

国内における血液凝固後天性インヒビター症例77例の調査研究では，後天性血友病（第Ⅷ因子インヒビター）が最も多く，58例（77%）を占めていた[1]．当院においても後天性血友病の1例を経験した．後天性血友病は年間100万人に1人と極めて稀であり，死亡率が約20%に認められている．原因に関しては，分娩・妊娠関連も含めて何らかの基礎疾患を有していたものは70%程度で残りの30%は明らかな要因を認めなかった．基礎疾患別の頻度は自己免疫疾患，腫瘍，糖尿病，妊娠・分娩，ネフローゼ症候群，心疾患，その他の順であった．本例においては特に明らかな要因が発症以前に認められておらず，原因疾患は不明である．

後天性血友病の治療は急性出血に対する対症療法と根治療法の二つに分けられる．

急性出血に対する対症療法は迅速に行われる必要がある．本症例において，リハビリを契機に急性出血が生じ，Hbが3.5 g/dlまで低下し出血性ショックを生じた．先天性血友病にみられる関節痛を伴う出血症状と異なり，後天性血友病の臨床症状は皮下出血や筋肉内出血を主とし自覚症状に乏しいため，急性出血が生じたとき診断が遅れることがある．また，根治療法は治療効果発現に時間を要するため早期の診断と治療の開始が重要となる．通常の検査室で実施可能なAPTTを用いた交差混合試験は本疾患の推定に極めて有用である．凝固因子欠損症が下に凸のtypeIを示すのに対し，凝固因子インヒビターでは上に凸のtypeIIのpharmacokineticsを示すのが特徴である．急性出血に対する対症療法は出血の程度や部位，インヒビター力価によって決定される[2]．インヒビター値が5 BU/ml未満で出血症状が重篤でない場合，第Ⅷ因子製剤によるインヒビター中和療法やデスモプレシン（DDAVP）が有効であるとされている．一方，インヒビター値が5 BU/ml以上で出血症状を認める場合は，活性型プロトロンビン複合体製剤（APCC）や遺伝子組み替え活性

型第Ⅶ因子（rFⅦa）製剤によるバイパス療法が主体となる．rFⅦa は最近の報告でインヒビター保有血友病患者において止血効果が 70%程度に認められた[3]．また，一般に後天性血友病の急性期治療において第Ⅷ因子量が少ない FFP を投与する意義は少ないと考えられる．しかし，FFP には第Ⅷ因子以外の凝固因子や血清蛋白を補う効果もあり，そのために臨床症状の改善が得られた可能性は否定できず，Hb が半減するような大量出血のある急性期治療では投与を考慮すべきである[4]．本症例においては，第Ⅷ因子インヒビターが高値を認めていたため第Ⅷ因子製剤による中和療法は適応とはならず，臨床症状・血液検査より出血量が多く，急性出血時に rFⅦa 投与と輸血を行い救命することができた．本症例のように大量の出血を認めた場合 FFP の投与も適応であったと考えられる．バイパス療法においても止血が不十分な場合は，血漿交換によるインヒビター除去や免疫グロブリン大量療法も報告されている．

根治療法は，基礎疾患が自己免疫疾患，悪性疾患，高齢者の特発性の症例においては免疫抑制療法が効果的であるとされる．一般に最も多く使用されているのは経口ステロイド剤の単独または CPA との併用療法である[1, 5～6]．他に使用される免疫抑制としては，CyA，azathioprine， vincristine などがある．わが国における経口ステロイド剤の有効性は過半数を超えており，後天性インヒビターの第一選択と考えられる．さらに経口ステロイド剤にシクロフォスファミドの併用することで治療効果を 60～70%に上昇させることが報告されている[5～6]．最近，後天性血友病の新しい治療薬として CD 20+モノクローナル抗体（リツキシマブ）の使用が試されている[7]．リツキシマブは選択的に B 細胞を抑制し，後天性血友病におけるインヒビター除去に効果が高い．ただしインヒビター力価が高い場合は再発もみられるが，この場合でも再投与により寛解が得られている．本邦では保険適用がなくまた海外でも比較試験も行われていないため，その使用はまだ一般的ではない．本症例では，発症当初高力価のインヒビターに対しステロイドパルス療法を行った．その後，PSL 20 mg/day へ減量し経過を診ていたが，再度の急性出血によるショックが認められた．このため PSL を 60 mg/day に増量し，さらに CyA 100 mg/day の投与を加えたが期待した改善が認められず，CPA 100 mg へと切り替えた．CPA の併用後新たな出血は認められておらず，軽快傾向が認められた．今後インヒビターが遷延し免疫抑制剤の減量が難航した場合，リツキシマブの導入を検討している．

本症例を通して診療上の多くの問題点が明らかとなった．出血傾向が認められている際の採血・点滴の管理方法をどのようにすべきかという問題が挙げられる．本症例においては，出血傾向があるため中心静脈カテーテル留置を行わず，末梢点滴にて点滴管理を行い，特に止血において問題は認められなかった．また，急性出血による緊急時の対応，リハビリテーションの適応，退院・外来通院への切り替えの時期といった点について検討が必要であると考えられる．今後の症例の蓄積と治療法の確立が待たれる．

Ⅳ．結　　語

当院において後天性血友病（抗第Ⅷ因子インヒビター）の 1 例を経験した．

文　　献

1）嶋緑倫，田中一郎，川合陽子ほか．本邦における血液凝固後天性インヒビターの実態．日血栓止血会誌 2003；14：107-21.

2）田中一郎，嶋緑倫．後天性血友病　本邦における実態と抗第Ⅷ因子自己抗体の免疫性化学的特性．臨血 2005；46：91-8.

3）白幡聡，岡敏明，福武勝幸ほか．インヒビター保有血友病患者における遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤（注射用ノボセブン）の長期的安全性および有効性：5 年間の市販後調査中間解析報告．日血栓止血会誌 2006；17：331-44.

4）和野雅治，康裕紀子，正木康史ほか．Cycolosporine A が奏功した糖尿病と虚血性心疾患を合併する後天性血友病 A．臨血 2005；46：1100-4.

5）Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor Ⅷ. Thromb Haemost 1981；45：200-3.

6）Green D, Rademaker AW, Briet E. A prospective, randomized tiral of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor Ⅷ autoantibodies. Thromb Haemost 1993；70：753-7.

7）Wiestner A, Cho HJ, Asch AS, et al. Rituximab in the treatment of acquired factor Ⅷ inhibitors. Blood 2002；100：3426-8.

A case of Acquired Hemophilia (inhibitor of coagulation factorⅧ)

Takuya Yagi, Takayoshi Tachibana, Hiroshi Fuseya,
Motoki Aoki, Hitomi Ito, Jun Taguchi

Department of Hematology, Shizuoka Red Cross Hospital

Abstract：Acquired hemophilia is a very rare life-threatening disorder with an incidence of 1 per million persons per year. The cause of this hemorrhagic disease is spontaneous development of autoantibodies against the factor Ⅷ in individuals with previously normal coagulation. Compared with alloantibody inhibitor patients, the incidence of acquired hemophilia is higher in older population. The occurrence in associate with underlying disease such as autoimmune diseases, malignancies and use of certain antibiotics has been also described. Because the bleeding patterns in the disease are more severe, a recent review reported an overall mortality of 20%. We report a case of acquired hemophilia.

A 77 year-old female presented with severe subcutaneous hemorrhage and intramuscular hematoma in her extremities and breast. On the initial laboratory examination, although activated partial thromboplastin time was noted. To make a diagnosis of acquired hemophilia, low plasma level of factor Ⅷ and high-titer of factor Ⅷ inhibitor was conformed. Because the inhibitor level was high and the need to immediately control acute hemorrhagic complication, recombinant factor Ⅶa concentrate was intravenously administered. Though at the same time administration of immunosuppressant composed of predonisolone and cyclosporine A, the bleeding diathesis was controlled poorly. To eradicate the inhibitor to restore the normal coagulation, the immunosuppressive was altered combination of predonisolone and cyclophosphamide. As the inhibitor titer gradually decreased, the massive hematoma disappeared without additional Ⅶa administration.

Key word：**acquired hemophilia, factor Ⅷinhibitor**

連絡先：八木拓也；静岡赤十字病院　血液内科
〒420-0853　静岡市葵区追手町 8-2　TEL　(054) 254-4311　takuyagi@hotmail.com