

症 例

緩徐に自然寛解した後天性第V因子インヒビターの1例

岡山赤十字病院 血液内科¹⁾, 岡山大学病院 血液腫瘍内科²⁾

近藤 歌穂¹⁾, 藤井総一郎¹⁾, 竹内 誠¹⁾, 新谷 憲治²⁾

(令和元年10月6日受稿)

要 旨

症例は88歳, 女性. 発作性心房細動に対してワルファリンを内服していた. 血液検査で, 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT), プロトロンビン時間 (PT) の延長と貧血の進行を認めたため, ワルファリンを中止した. 血液検査が改善しないため, 当科紹介となった. クロスミキシングテストは下に凸, 第V因子凝固活性1.0%, インヒビター力価が1.0BU/mLと低値であったため先天性第V因子欠乏症と診断した. 8か月後, 無治療で第V因子凝固活性は緩徐に自然軽快した. 当初は先天性第V因子欠乏症と診断したが, 臨床経過より低力価の後天性第V因子インヒビター, 自然軽快例と診断した. 本症例はクロスミキシングテストで先天性血友病のパターンを示したことから診断に難渋した1例である. 後天性第V因子インヒビターの病初期では, クロスミキシングテストで阻害パターンを示さず, 先天性と診断されることがある. 第V因子凝固活性の低下時はクロスミキシングテストを繰り返すとともに, 後天性の可能性も考えインヒビター測定が重要である.

Key words : acquired factor V inhibitor, cross mixing test, spontaneous regression

緒 言

後天性凝固因子インヒビターは, 凝固因子に対する自己抗体により凝固因子活性が低下する出血性疾患である. 多くは第VIII因子に対するインヒビター症例で, その他の凝固因子に対する症例は稀である.

今回, 我々は初診時に活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time : APTT)とプロトロンビン時間(prothrombin time : PT)のクロスミキシングテストの両方の検査で先天性凝固因子欠乏症のパターンを呈し, 緩徐に自然寛解した後天性第V因子インヒビター症例を経験したので報告する.

症 例

患 者 : 88歳, 女性.

主 訴 : 凝固検査異常.

既往歴 : 50歳, 子宮筋腫, 手術.

生活歴 : 喫煙歴なし, 飲酒歴なし.

家族歴 : 兄弟間での出血イベントなし.

現病歴 : Y年発作性心房細動のため近医にてワルファリンを投与された. Y+2年3月凝固検査異常を認めた. ワルファリン投与を中止したが検査異常が改善しなかったため前医を受診した. 血液検査にてPT-INR 4.9, APTT 89sec, 第V因子凝固活性(FV:C)の低下を認めたため精査加療目的にて当科を受診した.

初診時検査 : 凝固系検査では, PT-INR 2.8, APTT 102sec, fibrinogen 323mg/dL, FDP 2.5 μ g/mL, D-dimer 0.5 μ g/mL, AT-III 99%とPT-INRとAPTTの延長あり. APTTクロスミキシングテストでは即時反応と遅延反応はともに下に凸で, 先天性凝固因子欠乏パターンを示した. PTクロスミキシングテストも実施し, APTTクロスミキシングテストと同様, 即時反応と遅延反応はともに下に凸で先天性凝固因子欠乏パターンを示した. FV:C 1%, 第VIII因子凝固活性171%, 第IX因子凝固活性137%で, 第V因子インヒビターは1.0BU/mL (基準値<0.5BU/mL)であった. 抗核

表 1

Complete blood cell count		Coagulation study		Biochemistry		Other	
RBC	426 ×10 ⁴ /μL	PT	30.4 sec	TP	7.5 g/dL	ANA	40 倍
Hb	11.9 g/dL	PT-INR	2.83	Alb	3.7 g/dL	抗 ds-DNA 抗体	5.4 IU/mL
Ht	36.7 %	PT (%)	14 %	T-Bil	0.5 mg/dL	LA	1.2 以下
WBC	4,700 /μL	APTT	102 sec	AST	16 U/I	抗 CL-β2GP1抗体	1.3 U/mL
Band	0 %	Fib	323 mg/dL	ALT	9 U/I	PS	90.8 %
Seg	71 %	FDP	2.5 μg/mL	LDH	165 U/I	PC	92 %
Ly	18 %	D-dimer	0.5 μg/mL	γGTP	14 U/I	VWF 活性	171 %
Mo	6 %	AT-III	99 %	BUN	21 mg/dL	F V inhibitor	1 BU/mL
Eo	5 %	F II : C	88 %	Cr	1 mg/dL	F VIII inhibitor	0.5> BU/mL
Plt	25 ×10 ⁴ /μL	F V : C	1 %	UA	5.3 mg/dL	F IX inhibitor	0.5> BU/mL
		F VII : C	85 %	Na	138 mg/dL		
		F VIII : C	171 %	K	4.5 mg/dL		
		F IX : C	137 %	Cl	104 mg/dL		
		F X : C	75 %	CRP	0.1 mg/dL		
		F XI : C	85 %				
		F XII : C	40 %				

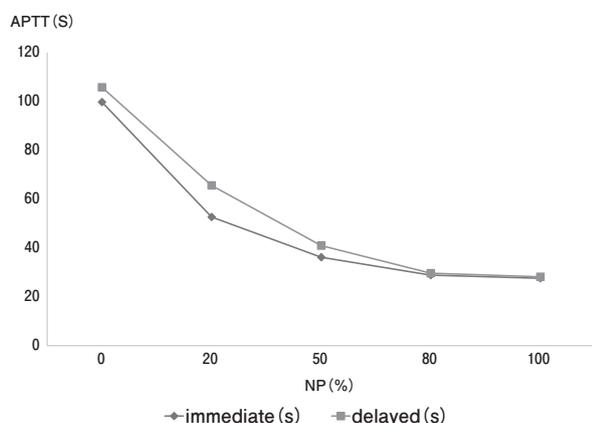


図 1

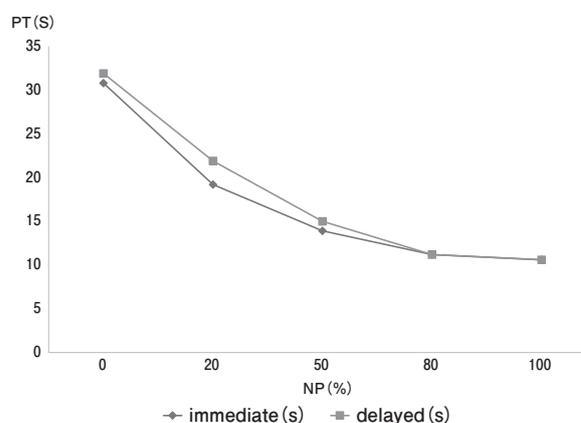


図 2

抗体価 40 倍，抗 ds-DNA 抗体 5.4IU/mL，lupus anticoagulant 1.2 以下，抗 CL/β2GP1 抗体 1.3U/mL，protein S 90.8%，protein C 92%。FV : C の著明な低下と第 V 因子インヒビターの軽度上昇を認めた。第 V 因子インヒビターが低力価で APTT と PT のミキシングテストで先天性凝固因子欠乏パターンであったため，初診時は先天性第 V 因子欠乏症と診断した。

身体所見：身長 154cm，体重 68kg，体温 36.6℃，脈拍 64/分，血圧 151/86mmHg，胸部：心音，不整，心雑音なし，呼吸音，清，腹部：平坦，軟，皮膚：紫斑なし，口腔粘膜：出血所見なし，鼻出血なし，関節内出血なし，左下肢の第 1 趾に陥入爪に伴う肉芽形成あり。

経過：その後も凝固検査異常は持続したが明らかな出血症状は認めなかった。陥入爪に伴う肉芽形成があり当院皮膚科にて処置を行っていたが症状が改善しないため，Y + 2 年 9 月入院にて肉芽

切除術を施行した。手術前日に FFP 輸血を 4 単位と術後 3 日間，各 2 単位実施し術後出血は認めなかった。FFP 輸血後には PT-INR と APTT の一過性にわずかに改善した。12 月より検出感度以下であった FV : C が 16% と軽度上昇し，凝固検査値は PT-INR 1.2 と APTT 41.0sec と改善した。その後，FV : C は緩徐に増加し Y + 3 年 6 月には 88% と正常化した。無治療にて PT-INR 1.0，APTT 34.4sec と凝固検査値も正常化したため，自然寛解と判断した。自然寛解した臨床経過より凝固異常は後天性第 V 因子インヒビターと確定診断した。経過中に，凝固検査の改善の契機となるイベントは，認めなかった。その後も凝固検査異常の再燃はなく Y + 4 年 6 月より近医にて経過観察している。

考 察

第 V 因子は分子量 33,000 の一本鎖の糖蛋白質で

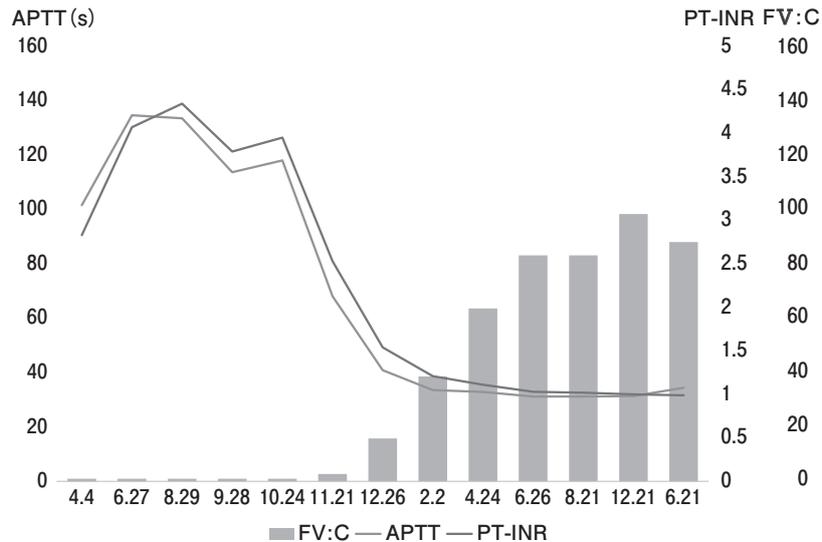


図 3

共通系に属するビタミンK非依存性の凝固因子である。第V因子は活性型X因子がCaイオンを通じてリン脂質と結合しプロトロンビンをトロンビンに転換する反応を促進させる補酵素として機能する。第V因子蛋白の大部分は肝臓で合成され、一部は血小板と巨核球で合成される。第V因子の80%は血中に、20%は血小板の顆粒内に存在し、半減期は12時間から15時間である。凝固検査では、第V因子が著明に低下した場合、APTTとPTの両方が延長する。先天性第V因子欠乏症では、臨床所見の特徴として凝固検査の異常値に比較して出血症状が乏しいことが挙げられる。血小板中に機能を有する第V因子が含まれており出血症状の乏しい理由と考えられている。

後天性第V因子インヒビターは第V因子に対する自己抗体を生じる稀な疾患で、2001年までに海外例で約120症例が報告されている。臨床症状として、多くは出血症状を呈するが比較的軽度で無症状のこともある。出血症状は多彩で尿路出血や消化管出血が多く、軽症から致命的なものまで種々の重症度の出血症状を発症する¹⁾。第V因子インヒビターを発症する原因として、約2/3の症例で、外科手術での止血時に使用されていたウシトロンビン製剤との関連が報告されている。それ以外の原因に、感染症や抗菌薬の使用、手術、悪性腫瘍、自己免疫疾患、輸血などが報告されているが、30%の症例では契機は不明である^{2)~6)}。本症例では契機となる悪性腫瘍や自己免疫疾患の合併は認めなかった。子宮筋腫の手術歴があるが、こ

際のウシトロンビン製剤の使用については確認できていない。発症前に感染徴候や抗菌薬や輸血の使用もなくインヒビター発生の契機に関しては特定できなかった⁵⁾⁷⁾。

後天性第V因子インヒビターでは、半数の症例で自然寛解が報告されている一方で、時に致死性の出血を来すことがある¹⁾。そのため、症例毎に治療方針の検討を要する。APTTとPTが著明に延長し出血の危険性が高い患者や、既に出血症状を認める症例に対しては治療の適応と考えられる。治療方法は止血療法とインヒビター除去療法に分けられる。止血療法として血小板輸血やFFP輸血が行われる。血小板輸血はその顆粒中に第V因子が保護されるため効果があり、約7割の症例で有効であったとの報告もある。本症例でも皮膚科での小手術の際にFFPを合計10単位輸血し、一過性にAPTT、PT-INRは改善した。止血治療には活性型凝固第VII因子製剤や活性型プロトロンビン複合体製剤が有効である。インヒビター除去療法では副腎皮質ステロイドが第1選択である。無効例に対してはシクロホスファミドやリツキシマブなどの免疫抑制薬が検討される⁵⁾⁶⁾⁸⁾。凝固因子インヒビターの症例は高齢者であることも多く、副腎皮質ステロイドの使用には感染症や糖尿病の発症や悪化、骨粗鬆症などの合併症に注意を要する。出血症状が改善しない場合には血漿交換や免疫吸着療法などのインヒビター除去療法が有効とされる。血漿交換を施行した8例中5例が有効だった報告や免疫抑制薬との併用により効果を認めたと

の報告もある。本症例では、明らかな出血症状も認めなかったため積極的な治療介入を行わなかった。経過観察中に明らかな出血症状はなく6か月の期間をかけ緩徐に自然寛解した。自然寛解の契機となった明らかなイベントはなく、皮膚科での小手術の際のFFP輸血が考えられるが、同様の報告はなく関連性に関しては不詳である。

本症例では、初診時にAPTTとPTのクロスミキシングテストにて先天性凝固因子欠乏パターンを示した。その原因として凝固因子インヒビターが低力価であったこととの関連が推定された。

本症例は寛解状態が持続しており、高齢でもあるため近医にて経過観察を継続している⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

結 語

本症例は、無症状で経過し自然寛解した後天性第V因子インヒビター症例である。原病が再燃する可能性もあるため今後も十分な経過観察が必要である。本邦における自然寛解したインヒビター症例の報告例は稀であり、症例を蓄積して治療指針を確立することが望ましい。

参 考 文 献

- 1) 田中一郎, 天野景裕, 他: 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. 日本血栓止血学会誌 **19**(1): 140—153, 2008.
- 2) 金城泰幸, 吉村和晃, 他: 抗菌薬投与後に生じた無症候性後天性第V因子インヒビター. 臨床血液 **55**: 2311—2315, 2014.
- 3) Imashuku S, Hasegawa T, et al: Anti-Factor V inhibitor in patients with autoimmune diseases: case report and literature review. *Int. Med. Case Rep. J.* **4**: 31—34, 2011.
- 4) Ang AL, Kuperan P, et al: Acquired factor V inhibitor. A problem-based systematic review. *Thromb. Haemost.* **101**: 852—859, 2009.
- 5) Franchini M, Lippi G: Acquired factor V inhibitors: a systematic review. *J. Thromb. Thrombolysis* **31**: 449—457, 2011.
- 6) 野上恵嗣: 後天性凝固因子インヒビター. 臨床血液 **56**: 160—168, 2015.
- 7) 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生化学的特性—。臨床血液 **46**: 91—98, 2005.
- 8) 小山高敏: 後天性凝固因子インヒビターの治療. 臨床血液 **55**: 67—74, 2014.
- 9) 大森 司: 出血性疾患の診断アプローチ. 臨床血液 **54**: 1888—1896, 2013.
- 10) Kalafatis M, Simioni P, et al: Isolation and characterization of an antifactor V antibody causing activated protein C resistance from a patient with severe thrombotic manifestations. *Blood* **99**: 3985—3992, 2002.
- 11) Aljohani NI, Matthews JH: Acquired factor V inhibitor in a patient with mantle cell lymphoma presenting with hematuria followed by thrombosis: a case report. *Int. Med. Case Rep. J.* **7**: 27—30, 2014.

<Abstract>

A case of acquired factor V inhibitor with slow spontaneous remission

Kaho Kondo¹⁾, Soichiro Fujii¹⁾, Makoto Takeuchi¹⁾ and Kenji Niiya²⁾

¹⁾Department of Hematology, Japanese Red Cross Okayama Hospital

²⁾Department Hematology and Oncology, Okayama University Hospital

The patient was an 88-year-old female. She was on warfarin for paroxysmal atrial fibrillation. Following a blood test that showed prolonged activated partial thromboplastin time (APTT) and prothrombin time (PT) and progression of anemia, warfarin was discontinued. She was referred to our department because blood tests did not show improvement. Given a convex downward curve of the cross-mixing test, 1.0% of factor V coagulation activity and factor V inhibitor titer as low as 1.0BU/mL, she was diagnosed with congenital factor V deficiency. Eight months later, even without any treatment, the factor V coagulation activity were slowly and spontaneously improved. Although the patient was initially diagnosed with

congenital factor V deficiency; yet instead, this was considered as a case of a spontaneous remission of a low titer of an acquired factor V inhibitor based on the clinical course. This case was difficult to diagnose because the cross-mixing test showed a pattern of congenital hemophilia. Cases of the early stages of acquired factor V inhibitors can be diagnosed as a congenital disorder because cross-mixing tests do not show an inhibition pattern. In the case that factor V coagulation activity is reduced, it is necessary to repeat cross-mixing tests and conduct a measurement of factor V inhibitor considering the possibility of acquired conditions.