<症例報告>

多彩な出血症状を呈した抗第Ⅷ因子抗体陽性の 非血友病高齢者の1例

定方 宏人¹⁾³⁾ 谷田部 寛¹⁾ 篠崎 忠利²⁾
 榎原 伸裕³⁾ 成清 卓二³⁾ 土屋 純⁴⁾

<要 約> 症例は81歳、男性。血尿、皮下出血斑が認められ、精査加療目的にて1992年12月当院に入院した。入院時四肢、体幹に広範な皮下出血があり、血尿も認めた。入院後さらに右頬部、頸部の皮下出血、口腔内及び咽頭血腫が出現した。凝固時間20分以上、APTT 108.6秒と著明に延長を認め、第Ⅷ因子活性は4%と著減していた。抗第Ⅷ因子抗体は65.0Bethesda Unit/ml (以下BU)と高値を示した。血清生化学的に異常なく、基礎疾患を疑わせる所見はなかった。以上より本例は高齢者に発症した後天性血友病と診断された。

血腫による気道狭窄がみられ、早急な治療が必要とされたため、血漿交換 (Plasma Exchange, 以下PE) を施行し、終了後に第Ⅷ因子製剤2,000単位を投与した。また Prednisolone (以下PSL) を開始した。治療後抗体活性は低下し、各出血部位の症状所見も改善した。PSL投与開始3週目に一時悪化したため再度PEを施行し、Cyclophosphamide (以下CPM) を追加した。以降出血も認めず、入院約1ヵ月後に因子活性は正常化し、抗体も陰性化した。経過中慢性硬膜下血腫によると思われる全身性痙攣が出現したが、抗痙攣剤の投与にて軽快し、翌年3月退院となった。

外来では問題なく経過していたが、PSLを減量後、8月より血痰、血尿が出現し再入院となった。第Ⅷ因子活性は21%、抗体は3.0BUであった。入院後、PSLを増量したところ、出血症状は消失し、因子活性も正常化、抗体も陰性化した。

多彩な出血症状を呈し、抗第Ⅷ因子抗体の除去と産生を抑制する目的で施行した血漿交換療法と免疫抑制剤療法が有用であった症例と考え報告した。

Key words: 非血友病高齢者、抗第Ⅷ因子抗体、血漿交換、Prednisolone、Cyclophosphamide

はじめに

血友病A患者の加療中に第Ⅷ因子に対する抗体が発生することは知られている。また非血友病患者で自己免疫疾患、悪性腫瘍、分娩後等あるいは基礎疾患のない症例でも抗第Ⅷ因子抗体が出現することが報告されている¹⁾。今回我々は基礎疾患のない高齢者に発症した抗第Ⅷ因子抗体症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 81歳、男性。

主訴: 血尿、皮下出血斑。

既往歴、家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 生来健康であった。1992年11月左手背に皮下出血が出現、近医で貧血を指摘された。12/7より血尿が出現し、11日当院泌尿器科に入院となった。血尿の原因は不明で、また誘因なく四肢や背部に皮下出血が出現したため、16日当科に転科となった。

転科時現症: 身長163cm、体重49kg、眼瞼結膜は貧血性、胸部異常なし、腹部に肝脾触知せず。表在リンパ節は触知せず。精神神経学的に異常なし。四肢(両手背、足背部、両上肢)及び体幹(右肩甲部、側胸部、左腰部)に広範な皮下出血があり、血尿も認めた。

検査所見(表1): 軽度の貧血あり。血清生化学的に

1) H. Sadakata, H. Yatabe: 上毛泌尿器科記念善衆会病院内科

2) T. Shinozaki: 同 泌尿器科

3) H. Sadakata, N. Narahara, T. Naruse: 群馬大学医学部第三内科

4) J. Tsuchiya: 群馬大学医療短期大学

受付日: 1994. 10. 12, 採用日: 1994. 11. 7

表1 第1回入院時検査所見

検尿		止血凝固		血清生化学	
糖	(-)	出血時間	2分	TP	6.4 g/dl
蛋白	(-)	凝固時間	20分以上	GOT	36 IU/l
潜血	(3+)	Fbg	417 mg/dl	GPT	19 IU/l
RBC	無数/1視野	PT	11.6 sec.(86%)	LDH	437 IU/l
検便		APTT	108.6 sec	ALP	107 IU/l
潜血	(-)	FDP	17.5 μ g/dl	T-Bil	1.0 mg/dl
末梢血		凝固因子活性		BUN	17.5 mg/dl
WBC	6,700 / μ l	F-II	56%	Creat.	0.9 mg/dl
RBC	354 $\times 10^4$ / μ l	F-V	70%	CRP	(-)
Hb	11.3 g/dl	F-VII	100%	RA	(-)
Ht	35.0 %	F-VIII	4%	ANA	(-)
Plt.	17.7 $\times 10^4$ / μ l	F-IX	44%	CH ₅₀	40.0 U/ml
腫瘍マーカー		F-X	60%	IgG	1,074 mg/dl
AFP	5.0 ng/ml>	vWf: Ag	238%	IgA	198 mg/dl
CEA	2.8 ng/ml	vWf: RCo	186%	IgM	94 mg/dl
CA19-9	6.0 U/ml>	Lupus Anticoagulant	(-)	クームス試験	直接(-)
PAP	1.1 ng/ml	F-VIII inhibitor			間接(-)
		65.0 Bethesda U/ml		マイクロゾームテスト	(-)
		F-IX inhibitor	(-)	サイロイドテスト	(-)

図1 第1回入院経過

異常なく、基礎疾患を疑わせる所見はなかった。凝固時間20分以上、APTT 108.6秒(対照31.4秒)と著明に延長していた。第Ⅷ因子活性は4%と著減し、抗第Ⅷ因子抗体は65.0Bethesda Unit/ml (BU)と高値を示した。この抗体は抗ヒト免疫グロブリン血清による中和試験で、IgG, κ , λ 型と判定された。胸部X線、腹部CTでは異常を認めなかった。以上より本症例は抗第Ⅷ因子抗体により後天的に出血傾向を生じたものと考えられた。

臨床経過(図1): 12/21に両上肢の皮下出血増悪、右頬部、頸部の皮下出血、口腔内血腫が出現したため、第Ⅷ因子製剤(コンファクトF®)を1,000単位投与したが、止血は不十分であった。翌日嚥下困難、構語障害、呼吸困難が出現、咽頭後壁に血腫を認め、気道狭窄がみられた。抗体を除去する目的で血漿交換(PE)を2.8L施行し、終了後に第Ⅷ因子製剤2,000単位を投与した。またPSLを80mg/日で開始した。PE後抗体は低下し、2回目のPEを3.4L施行後、各出血部位の症状所見は改善した。因子活性も11%と上昇、抗体は5.3BUと低下し落ちていたが、1993年1月2日にPE用カテーテル挿入部から出血が始まり、因子活性は4.5%と低下、抗体も9.2BUと悪化したため、PEを3.1L施行し、Cyclophosphamide(以下CPM)50mg/日を追加した。以降出血も認めず、入院約1ヵ月後に因子活性は正常化し抗体も陰性化した。PSL漸減中に肺炎を認めたため、CPMを中止しPSLを減量した。肺炎は軽快したが、経過中全身性痙攣があり、頭部CTで左前側頭葉側に慢性硬膜下血腫を認めた。保存的に抗痙攣剤投与にて軽快し、3/23退院となった。

外来経過: PSLを漸減し、7/6より5mg/隔日にした。第Ⅷ因子活性は80~140%と正常であり、抗体も陰性であった。

第2回入院(図2): 1993年8月7日より血痰、血尿が出現し入院となった。口腔咽頭に出血なく、胸部X

図2 第2回入院経過

線上也異常はなかった。第Ⅷ因子活性は21%，抗体は3.0BUであった。入院後PSLを60mgに増量したところ、血痰、血尿は消失し、因子活性も正常化、抗体も陰性化した。退院後、外来通院中である。

考 察

Greenら¹⁾は抗第Ⅷ因子抗体陽性非血友病患者215例を検討し、約半数で基礎疾患を認めず、60～80歳代に頻度が高いと報告している。本例は諸検索から基礎疾患のない高齢者に発生した症例と思われる。また抗体が発生すると主要部位の出血が87%に認められ、致死率は22%にも及ぶと報告している¹⁾。本例では皮下出血、血尿、口腔内血腫、咽頭血腫、血痰等の多彩な出血が認められた。硬膜下血腫についても以前に明らかな原因はなく、今回の経過中に発症したものと考えられた。

本症例では第1回、2回の入院時第Ⅷ因子活性は4%，21%と高く、抗体との共存がみられた。Greenら²⁾は抗第Ⅷ因子抗体が0.5～1,500BUの範囲を示した、出血傾向のある31症例で診断時の第Ⅷ因子活性が1%以下～26%（うち8人が10%以上の活性を示した）を示し、活性と抗体の共存がみられたと報告している。その理由としてFeinsteinら³⁾は抗原抗体複合体が第Ⅷ因子活性を示すとしているが、本症例ではこの点を明確にすることはできなかった。

非血友病性抗第Ⅷ因子抗体の多くはIgG抗体であり、本例もIgG, κ , λ 型が証明された。第Ⅸ因子活性も44%と低下していたが、抗第Ⅸ因子抗体は陰性であった。これは桜川ら⁴⁾が述べているように、患者の抗第Ⅷ因子抗体活性が強い場合、測定に使用する欠乏血漿中の第Ⅷ因子を不活化してしまうため、APTTで測定する一段法では凝固時間の延長を来し、第Ⅸ因子活性は見かけ上、低下して測定されるからである。

抗第Ⅷ因子抗体の治療はいまだ確立されておらず、第Ⅷ因子製剤大量投与、免疫抑制剤、血漿交換、バイパス療法等が単独あるいは複数で行われている。

抗体が発生すると通常の因子補充療法は無効で、止血は非常に困難である。抗体が10BU未満の場合、第Ⅷ因子大量投与による中和療法が効果をあげているが、10BU以上の場合は無効である。

免疫抑制剤は主にPSL, CPMが用いられている。その効果発現に日数を要するため、緊急時の効果を期待できない。Greenらのprospective study²⁾では、抗第Ⅷ因子抗体陽性者にPSL (1mg/kg)を3週間投与し、32%に有効であった。残りの68%にPSL継続/CPM単独/PSL+CPM併用のrandomized studyを施行し、各々75%/50%/50%の有効率を得ている。総有効率は70%であった。本例ではPSLもCPMもPE後の抗体増加を抑制する効果があったと考える。

分娩後や基礎疾患がない場合、抗第Ⅷ因子抗体は自然消失することがあるが、本例ではPSL減量中に抗体の再上昇をみている。この際PSLの増量が効果あり、抗体価の低い場合は抑えられることを示している。

出血傾向の著しい症例にプロトロンビン複合体を用いるバイパス療法がある。良好な止血成績が報告されているが、抗体の減少という点では無効である。作用機序については議論の多いところであり、無効例もみられる。血栓症やDIC等の副作用や薬剤が高価である点が加療上の支障となっている。

血漿交換は早急な血中からの抗体除去と因子補給の目的で試みられている。しかし肝炎や抗体活性の反跳等の問題が残されている。

口腔内血腫、咽頭血腫では、気道閉塞の危険が生じるため、緊急の止血を要する⁵⁾。本例では血漿交換にて速やかに抗体除去を試み、窒息を避けることができた。また我々は以前尋常性天疱瘡⁶⁾、十二指腸癌⁷⁾に併発した抗第Ⅷ因子抗体の2例に血漿交換を施行し、良好な結果を得ている。

今回我々は非血友病高齢者に高力価の抗第Ⅷ因子抗体が発生し、そのため多彩な出血症状が出現し、血漿交換や免疫抑制剤にて抗体の消失を認め、止血管理可能となった症例を経験したので報告した。

文 献

- 1) Green D, Lechner K: A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *Thromb Haemostas* 1981; 45: 200—203.

- 2) Green D, Rademaker AW, Briët E: A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemostas* 1993 ; 70 : 753—757.
- 3) Feinstein DI, Rapaport SI: Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hamost Thromb* 1972 ; 1 : 75—95.
- 4) 新谷憲治, 桜川信男: 凝固因子インヒビターによる出血. *Medical Practice* 1991 ; 8 : 77—81.
- 5) 定方宏人, 野口俊治, 田村遵一, 檜原伸裕, 村上博和, 成清卓二: 咽頭部および舌下部に血腫をきたした血友病の1症例. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 1994 ; 66 : 451—454.
- 6) 高田雅史, 塚田裕幸, 田中 廣, 権守日出海, 小林紀夫, 前川 正, 他: 尋常性天疱瘡で血漿交換が奏効した第Ⅷ因子阻害物質の発現をみた1症例. 臨床血液 1981 ; 22 : 1605—1610.
- 7) 前原忠史, 内山俊正, 田中 廣, 小林紀夫, 成清卓二, 前川 正, 他: 後天性第Ⅷ因子インヒビターにて発病し, 十二指腸乳頭部癌が証明された1症例. 臨床血液 1989 ; 30 : 2071—2074.

Abstract

Elderly Non-Hemophiliac Patient with Factor VIII Inhibitor Presenting Various Type Hemorrhages

Hiroto Sadakata¹⁾³⁾, Hiroshi Yatabe¹⁾, Tadatoshi Shinozaki²⁾, Nobuhiro Narahara³⁾, Takuji Naruse³⁾ and Jun Tsuchiya⁴⁾

A 81-year-old man who had been healthy without any history of abnormal bleeding, developed ecchymosis and hematuria in November, 1992 and was hospitalized in December, 1992. On admission, he developed widespread ecchymosis in his trunk and extremities, and subsequently ecchymosis of his cheek and neck, and also oral and pharyngeal hematoma. The laboratory data were as follows: whole blood clotting time, >20 minutes; activated partial thromboplastin time (APTT), 108.6 seconds; Factor VIII activity, 4%. The level of Factor VIII inhibitor was high, 65.0 Bethesda Unit/ml. This inhibitor was a IgG type immunoglobulin, which had both κ and λ light chain. His serological and blood

biochemical data of the blood were normal, and tests for autoantibodies were negative. The patient was treated with plasma exchange therapy, Prednisolone (PSL), Cyclophosphamide and Factor VIII concentrate. The hemorrhagic symptoms were improved, the inhibitor disappeared and the activity of Factor VIII returned to normal after one month. Follow-up was continued in the outpatient clinic for 5 months. After the dose of PSL was decreased, he developed bloodysputum and hematuria, and was readmitted in August, 1994. Factor VIII activity was 21% and the titer of Factor VIII inhibitor was 3.0 BU/ml. The hemorrhagic symptoms disappeared soon after increasing the dose of PSL, and the Factor VIII activity was normalized and the inhibitor could not be detected. These treatments appeared to offer effective control on severe hemorrhage in a patient with Factor VIII inhibitor.

Key words: *Elderly non-hemophiliac patient, Factor VIII inhibitor, Plasma exchange, Prednisolone, Cyclophosphamide*

(Jpn J Geriat 1995; 32: 47—50.)

¹⁾ Department of Internal Medicine, Jyomo Urology Memorial Zensyukai Hospital

²⁾ Department of Urology, Jyomo Urology Memorial Zensyukai Hospital

³⁾ The Third Department of Internal Medicine, Gunma University School of Medicine

⁴⁾ College of Medical Care and Technology, Gunma University