セツキシマブ併用放射線療法後に発症した後天性血友病

秋 定 直 樹¹⁾ 門 田 伸 也¹⁾ 波 呂 卓²⁾
 岸 野 毅 日 人^{1,3)} 青 井 二 郎¹⁾ 林 祐 志¹⁾
 高 橋 紗 央 里¹⁾ 中 村 匡 孝¹⁾ 上 田 陽 子⁴⁾
 藤 崎 智 明⁴⁾

要旨：後天性血友病 A は、凝固第Ⅷ因子に対する自己抗体が出現し出血症状を呈する疾患である。われわれはセツキシマブ併用放射線療法後に生じた後天性血友病 A の 1 例を経験した。症例は 81 歳，男性。20XX-5 年に下咽頭癌に対しセツキシマブ併用放射線療法を施行し CR となったが，20XX 年に頬粘膜に出血を認め，後天性血友病と診断され現在治療中である。

後天性血友病の原因は様々な疾患が考えられているが，本疾患患者のうち 17% は担癌状態との報告もある。悪性腫瘍治療後の患者が後天性血友病を発症した場合，再発・転移の可能性を考慮し一層注意深く経過観察を行う必要があることは，内科医のみならずわれわれ耳鼻咽喉・頭頸部外科医も留意すべきである。

キーワード：後天性血友病，凝固第Ⅷ因子，第Ⅷ因子インヒビター，出血性疾患，免疫関連有害事象

Summary A case of acquired haemophilia A after combined cetuximab and radiotherapy for hypopharyngeal cancer:

Naoki Akisada¹⁾, Nobuya Monden¹⁾, Takashi Haro²⁾, Takehito Kishino^{1,3)}, Jiro Aoi¹⁾, Yuji Hayashi¹⁾, Saori Takahashi¹⁾, Masataka Nakamura¹⁾, Yoko Ueda⁴⁾ and Tomoaki Fujisaki⁴⁾. ¹⁾ Department of Head and Neck Surgery, National Hospital Organization, Shikoku Cancer Center, ²⁾ Department of Hematology, Clinical Immunology and Infectious Diseases, Ehime University Graduate School of Medicine, ³⁾ Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Kagawa University, ⁴⁾ Department of Internal Medicine (Department of Hematology), Japanese Red Cross Society, Matsuyama Red Cross Hospital

Acquired hemophilia A is a bleeding disorder characterized by the development of autoantibodies to coagulation factor Ⅷ. Herein, we report a case of acquired hemophilia A in an 81-year-old man that developed after he was treated for hypopharyngeal cancer with combined cetuximab and radiation therapy in 20XX-5. Although there was no recurrence or metastasis of the cancer, the patient experienced bleeding of the buccal mucosa and was diagnosed with acquired hemophilia in 20XX, for which he is currently undergoing treatment.

Acquired hemophilia is thought to be caused by autoimmune disorders, antihypertensive agents, antibiotics such as penicillin-based drugs, skin diseases such as pemphigus, and malignant tumors. Tumors are present in 17% of patients with acquired hemophilia. Patients who develop acquired hemophilia after treatment for malignancy require more careful follow-up in view of the possibility of recurrence and/or metastasis of cancer. This information should be noted by both physicians and otolaryngologists.

¹⁾ 国立病院機構四国がんセンター頭頸科・甲状腺腫瘍科

²⁾ 愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科学
(第一内科)

³⁾ 香川大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科

⁴⁾ 日本赤十字社松山赤十字病院内科 (血液内科)

[令和 2 年 5 月 22 日受付，令和 2 年 8 月 14 日受理]

Key words: acquired hemophilia, coagulation factor VIII, factor VIII inhibitor, bleeding disorders, immune related adverse events

[Received May 22, 2020, Accepted Aug. 14, 2020]

はじめに

後天性血友病 A とは、血液凝固第Ⅷ因子に対する自己抗体（第Ⅷ因子インヒビター）が様々な要因により出現し出血症状を発症する疾患である¹⁾。背景に存在する基礎疾患・原因は、自己免疫疾患、降圧剤、妊娠・分娩、ペニシリン系などの抗菌薬、天疱瘡などの皮膚疾患など多岐に渡るが、本疾患患者の 17% に悪性腫瘍を合併している報告され²⁾、悪性疾患も発症に寄与している可能性が考えられている。2011 年に後天性血友病 A 診療ガイドライン³⁾が作成され 2017 年に改訂されたが、耳鼻咽喉・頭頸部外科を含む外科系医師にはまだまだ馴染みの薄い疾患のひとつである。本疾患は、診断が遅れば、頭蓋内出血や腹腔内出血といった致命的な出血を来す可能性もあり³⁾、早期診断・早期治療が望ましい。また、診断後には悪性腫瘍を含む基礎疾患の検索が重要である³⁾。今回、下咽頭癌に対するセツキシマブ併用放射線療法の 5 年後に後天性血友病を発症した症例を経験したため報告する。なお、本報告は当院倫理審査委員会の承認を得ている（臨 2020-12）。

症 例

患者：81 歳，男性。

既往歴：高血圧，高尿酸血症。

左耳下腺腫瘍（20XX－23 年，当科にて耳下腺深葉切除術，顔面神経再建）。

胆嚢内結石（20XX－5 年，他院にて腹腔鏡下胆嚢摘出術）。

内服薬：アムロジピンベシル酸塩 2.5mg，トピロキソスタット 40mg。

家族歴：血液疾患の家族歴無し。

主訴：右頬粘膜暗赤色腫瘍。

現病歴：下咽頭癌（右梨状陥凹 SCC cT3N2bM0 Stage IVA）（図 1A）に対し 20XX－5 年，放射線療法を施行した。血清クレアチニン 1.15mg/dl，推定クレアチニークリアランス（Ccr）45.7ml/min（Cockcroft&Gault 式）の腎機能障害を認めたためシスプラチンではなくセツキシマブを併用した。セツキシマブ 8 コース投与，治療中断期間なく放射線

照射 70Gy/35fr 実施し，CR となった。

20XX 年 11 月，右頬粘膜暗赤色腫瘍を主訴に当科を受診した。右頬粘膜に易出血の暗赤色腫瘍を認めた（図 2A）。同部位を含め口腔内に活動性出血は認めなかった。組織採取し病理検査に提出するもフィブリン塊のみであり悪性所見は認めなかった。組織採取後 2 週目には消退傾向であり，さらに 2 週後には赤色部分は消失した（図 2B）ため，頬粘膜咬傷として経過観察とした。血液検査は実施しなかった。同年 12 月初旬より左前腕内出血・腫脹を認め A 病院整形外科を受診した。骨折・軟部損傷なく経過観察とされていたが，活性化部分トロンボプラスチン時間（以下，APTT）の延長を認め B 病院内科（血液内科）へ紹介受診となった。B 病院内科（血液内科）にて血液検査を実施。APTT 68.3 秒（基準値 26.9～38.1 秒）と延長しており，凝固第Ⅷ因子活性 1.0% 未満（基準値 78～165%），第Ⅷ因子インヒビター 8.0B.U./ml（基準値 0.0～1.0B.U./ml）であり，von Willebrand 因子活性，凝固第Ⅸ因子活性，第Ⅸ因子インヒビターについては基準範囲内であった（表 1）。

治療経過：以上より B 病院にて後天性血友病 A と診断され，引き続き B 病院にて副腎皮質ホルモン製剤（プレドニゾロン）を 25mg/day より内服開始なるも（図 3，day1），6 日目に大腸憩室からの多量出血，意識レベル低下，収縮期血圧 60 mmHg 台までの低下を認めた。二度の大腸内視鏡検査による出血部位のクリッピングと活性化型第Ⅶ因子製剤の 6 回投与にて止血を行い，さらに赤血球濃厚液合計 6 単位投与した。徐々に全身状態は改善し，ヘモグロビンは上昇，APTT は低下した（図 3）。第Ⅷ因子インヒビターは 8.0B.U./ml から 1.6 B.U./ml（day13）にまで低下した。その後はプレドニゾロンのみの投与にて再出血なくコントロールは良好である。

考 察

1. 後天性血友病について

後天性血友病 A とは，従来出血性素因の認められなかった個人において，血液凝固第Ⅷ因子に対する自己抗体（第Ⅷ因子インヒビター）が様々な要因

図 1 咽頭喉頭内視鏡所見
A：セツキシマブ併用放射線療法前（20XX-5年）
B：後天性血友病発症後（20XX年）

図 2 口腔内所見（20XX年）
A：組織採取時
B：組織採取4週間後

表 1 B 病院内科（血液内科）入院日血液検査所見

検査項目	検査値	基準値	検査項目	検査値	基準値
WBC	$59.2 \times 10^2/\mu\text{l}$	36.0~90.0	PT	12.1 秒	10.2~12.7
RBC	$242 \times 10^4/\mu\text{l}$	435~555	PT-INR	1.0	1.0
Hb	7.2g/dl	13.7~16.8	APTT	68.3 秒	26.9~38.1
Plt	$29.7 \times 10^4/\mu\text{l}$	15.8~34.8	FDP	$28.7 \mu\text{g/dl}$	5 未満
			D-Dimer	$11.9 \mu\text{g/ml}$	1.0 未満
TP	6.5g/dl	6.6~8.1	凝固第Ⅷ因子活性	1.0 未満%	78~165
Alb	4.3g/dl	4.1~5.1	第Ⅷ因子インヒビター	8.0B.U./ml	0.0~1.0
AST	26U/l	13~30	凝固第Ⅸ因子活性	142.1%	67.0~152.0
ALT	24U/l	10~42	第Ⅸ因子インヒビター	0.5 未満 B.U./ml	0.0~1.0
LDH	241U/l	124~222	vWF 活性	131.0%	50~150
CRP	0.88mg/dl	0.00~0.04			

血小板低下は認めなかったが、貧血と凝固第Ⅷ因子活性の低下、第Ⅷ因子インヒビターの上昇を認めた。

図 3 入院後治療経過

RCC：赤血球濃厚液，rFVIIa：活性化型第Ⅶ因子製剤，CF：大腸内視鏡検査

により出現，凝固第Ⅷ因子を非自己と認識し，出血症状を発症する疾患である^{1,4)}。発症率は年間 1.48 人/100 万人と考えられているが，目立った出血症状が出現しないケースもあり，それ以上の発症率の可能性も疑われている¹⁾。第Ⅷ因子インヒビターの発生機序は依然不明な点が多いが，背景に存在する基礎疾患により免疫機構が破綻するためと考えられている³⁾。健常人のうち約 15%には第Ⅷ因子インヒビターが出現しており，通常，抗イデオタイプ抗体と平衡状態であるが，過度のストレス侵襲や炎症等の基礎疾患が加わることでその平衡状態が破綻し，凝固第Ⅷ因子を非自己と認識し本疾患を発症すると推測されている⁴⁾。背景に存在する基礎疾患・原因は，特に全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患，天疱瘡などの皮膚疾患が考えられている。さらに本疾患の 17%には悪性腫瘍を認めると報告されている²⁾。妊娠・分娩，ペニシリン系などの抗菌薬，降圧剤なども原因のひとつと考えられており，嶋らは本疾患患者 58 例中 8 例（13.8%）が降圧剤を内服していたと報告している⁵⁾。そのほか明らかな基礎疾患のない特発性（25%）も多い²⁾が，後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 年改訂版³⁾には，「インヒビターが検出された時点で明らかな基礎疾患がなくても，その後に基礎疾患が顕在化する場合があるので，絶えず自己免疫疾患や悪性腫瘍の存在に留意する必要がある。」と記載されており，この点については耳鼻咽喉・頭頸部外科医も記憶に留めておくべきである。

先天性血友病は，幼少期より関節内，筋肉内，皮下での出血を反復する⁶⁾のが特徴だが，一方で後天

性血友病は，出血傾向の既往歴や家族歴を認めず，広範囲に及ぶ筋肉内，皮下での出血を突然反復するのが特徴である³⁾。出血部位に差がみられる理由は不明だが²⁾，先天性血友病の場合，小児期の成長に伴い体格が急激に変化することで関節内出血を来すと推測する。

田中ら²⁾による後天性血友病患者 55 症例の調査によると，初発出血部位は皮下（46%），筋肉内（24%），消化管（8%），関節（4%），後腹膜（3%），口腔内（1%）であった。その他，初発出血部位が鼻腔であった症例は以前報告した⁷⁾。鼻出血は，耳鼻咽喉科医にとってありふれた疾患であり，スクリーニングである APTT を検査しない場合が多いと考えている。

後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 年改訂版³⁾によると，血小板数および PT が正常で APTT のみが延長している場合には，本疾患を疑い凝固第Ⅷ因子活性を調べる必要がある。ただし，出血のコントロールがつかない場合には APTT 延長が判明した段階で血液内科専門医へのコンサルトが望ましいとされている。

治療は大きく 2 つに分類される。遺伝子組み換え型第Ⅷ因子製剤などを用いた止血療法と，副腎皮質ステロイド製剤やシクロホスファミドを用いた免疫抑制療法に分けられる¹⁾。遺伝子組み換え型第Ⅷ因子製剤の補充にて止血療法を行っても，自己抗体が消失するわけではなく，あくまで緊急止血の目的で使用する¹⁾。自験例は，下血時にショックバイタル，重度の貧血を来していたために止血療法を行ったが，現在は副腎皮質ステロイド製剤の投与のみで

自己抗体はコントロール良好な状態である。憩室出血後、4 か月が経過したが、再出血は認めていない。

後天性血友病による関連死の原因のほとんどが重篤な出血と、免疫抑制薬による治療関連敗血症であり、およそ 50% ずつと報告されている³⁾。田中ら²⁾は、本疾患 40 例の 20% (8 例) が 3 か月以内、Collins ら⁸⁾は本疾患 112 例の 11.6% (13 例) が約 5 か月以内に死亡したと報告している。予後不良の難治性疾患と言えるだろう。

2. 耳鼻咽喉科領域の出血

耳鼻咽喉・頭頸部外科医として最も診察する機会の多い出血性疾患といえば鼻出血である^{9,10)}。中には止血が困難で入院加療を要する場合や、動脈結紮や動脈塞栓を要する症例もある¹¹⁾。梅本ら¹²⁾の報告によると、入院加療を要した鼻出血患者のうちすでに血液疾患を患っている割合は 0.5% (206 例中 1 例) であった。一方で、田邊ら¹³⁾の報告によると口腔内出血患者のうちすでに血液疾患を患っている割合は 5% (189 例中 10 例) であった。ただし 189 例中 117 例が抜歯など観血的処置後である点を考慮すると、誘因の無い口腔内出血において血液疾患を患っている患者の割合は更に高いと推察される。口腔内出血は、三次救急病院の耳鼻咽喉科でも頻回には経験しないが^{9,10)}、原因不明の口腔内出血の対応時には、より積極的に血液検査を実施し血液疾患の有無の確認を行うことが推奨される。

3. 化学療法、悪性腫瘍との関係性

本邦では頭頸部癌に対し 2012 年にセツキシマブ、2017 年にニボルマブ、2019 年にペムブロリズマブが保険適用され分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬を使用する機会は増加しつつある。ニボルマブにより下垂体機能不全、甲状腺機能低下、筋炎などの重篤な免疫関連有害事象が生じることは周知の事実である¹⁴⁾。同じく免疫チェックポイント阻害薬のひとつである抗 CTLA-4 抗体薬イピリムマブ投与後に後天性血友病を発症した症例も報告されている¹⁵⁾。一方、セツキシマブはヒト上皮成長因子受容体 (EGFR) に特異的に結合する IgG1 モノクローナル抗体薬であり¹⁶⁾、作用機序からは免疫関連有害事象が生じるとは考えにくい、合併症のひとつである間質性肺炎についてもその原因、危険因子は十分に解明されていない¹⁶⁾。免疫チェックポイント阻害薬のみならず、セツキシマブにおいても想定外の有害事象に見舞われる可能性が考えられる。ただ自験例に限れば、セツキシマブの半減期 (53.9 ~ 111.4 時間¹⁷⁾) と、治療終了後 5 年経過している点を合わせて考慮すると、関連は否定的である。

前述の通り、後天性血友病の基礎疾患のひとつと

して悪性腫瘍が挙げられる。特に悪性腫瘍治療後ではなく、担瘤状態の場合に発症リスクが高いと言われている^{18,19)}。Sallah らによる悪性腫瘍合併後天性血友病症例の検討¹⁸⁾によると、第Ⅷ因子インヒビターが減少した 28 例のうち 9 例 (32%) は悪性腫瘍に対する治療後に消失している。さらに、早期癌患者と進行癌患者との比較ではそれぞれ第Ⅷ因子インヒビターが減少した割合は 64% と 11% であり有意な差を認めている ($p=0.0007$)¹⁸⁾。悪性腫瘍治療後の患者が後天性血友病を発症した場合には、後天性血友病の治療と並行して、嚴重に再発・転移の検索を行っていく必要がある。内科医のみならず癌治療を行うわれわれ耳鼻咽喉・頭頸部外科医も留意すべきだろう。自験例の場合、後天性血友病発症時に再発の可能性も考慮し、咽頭喉頭内視鏡検査、PET-CT を実施・撮影したが、幸い再発を疑う所見は認めなかった (図 1B)。

4. 自験例について

第Ⅷ因子インヒビターの発生机序は前述の通り依然不明な点が多いが、背景に存在する基礎疾患により免疫機構が破綻するためと考えられている³⁾。自験例においては降圧剤、悪性疾患、分子標的薬が原因・契機候補といえるが、本疾患患者のうち 25% は基礎疾患が明らかではない点²⁾や、セツキシマブ投与終了後 5 年経過している点、20XX-5 年の当科での治療時には既に高血圧の治療中であった点をあわせて考慮すると、原因の特定は困難である。

自験例は過去に 2 度全身麻酔下に手術を受けているが、耳下腺深葉切除術・顔面神経再建、腹腔鏡下胆嚢摘出術の出血量は、それぞれ 140ml、少量であった。耳下腺深葉切除術については、腫瘍が顔面神経の複数の分枝を跨る形で位置しており、その影響からかやや出血量が多い印象を受けるが、許容範囲といえる。どちらも手術時間も問題のない範囲であった。以上より、少なくともセツキシマブ併用放射線療法直前に施行された腹腔鏡下胆嚢摘出術時点では、後天性血友病を発症していなかったと考えられる。

本報告の特筆すべき点は「口腔内出血が初発症状であった点」、「悪性腫瘍の治療後である点」、「後天性血友病の診断後 PET-CT を含め再発・転移の検索を迅速に行い得た点」と考える。ただし、鼻出血患者と比較すると口腔内出血患者は血液疾患を合併している割合が高く^{12,13)}、出血の対応時には血液疾患の有無の確認が推奨されるが、当科受診時には血液検査を実施せず診断の遅れが生じた。この点については反省すべきである。

今後、頭頸部癌治療を行っていくうえで分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬は必要不可欠であ

る。イピリムマブ投与後に後天性血友病を発症した報告はされており、今後、下垂体炎や後天性血友病などの免疫関連有害事象の報告も徐々に増加するであろう。がん薬物療法後に出血性所見を確認した場合には速やかに血液疾患の診断と治療へ移行し、更に再発・転移の検索をより一層注意深く実施するよう啓発していく必要がある。

ま と め

1. 下咽頭癌治療後に生じた後天性血友病を経験した。
2. 口腔内出血の対応時には積極的に血液疾患を疑うべきである。
3. 悪性腫瘍の治療後に後天性血友病と診断された場合、再発・転移の検索を厳重に行う必要がある。

利益相反に該当する事項なし。

文 献

- 1) 朝倉英策：後天性血友病の診断と治療。日内会誌，106：2010-2017，2017。
- 2) 田中一郎，天野景裕，瀧 正志，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 —。日血栓止血学会誌，19：140-153，2008。
- 3) 酒井道生，天野景裕，小川孔幸，他：後天性血友病A診療ガイドライン。日血栓止血学会誌，28：715-747，2017。
- 4) Lacroix-Desmazes, Navarrete AM, André S, et al: Dynamics of factor VIII interactions determine its immunologic fate in hemophilia A. Blood 112：240-249, 2008.
- 5) 嶋 緑倫，田中一郎，川合陽子，他：本邦における血液凝固後天性インヒビターの実態。日血栓止血学会誌，14：107-121，2003。
- 6) 橘 智靖，中田道広，小河原悠哉，他：血友病患者に発症した咽喉頭血腫の1例。耳鼻と臨，57：296-300，2011。
- 7) 秋定直樹，石原久司，竹内彩子，他：鼻出血を契機に判明した後天性血友病Aの1例。耳鼻と臨，65：87-91，2019。
- 8) Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al: Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Blood 109：1870-1877, 2007.
- 9) 秋定直樹，石原久司，宇野雅子，他：岡山県南東部における夜間・休日の耳鼻咽喉科救急診療の実状。岡山医会誌，131：145-152，2019。
- 10) 秋定直樹，石原久司，藤澤 郁，他：岡山赤十字病院における2016年度の夜間・休日耳鼻咽喉科救急患者の検討。岡山赤十字病医誌，28：34-38，2017。
- 11) 半田 徹，折田洋造，秋定 健，他：難治性鼻出血の2症例。耳鼻臨床補冊，1994：28-32，1994。
- 12) 梅本真吾，立山香織，渡辺哲生，他：入院管理を要した鼻出血症例206例の検討。日鼻科会誌，58：243-249，2019。
- 13) 田邊陽子，飯高史子，兼古晃輔，他：出血性素因が口腔内出血に及ぼす影響 — 救急外来受診症例について —。帝京医誌，35：213-220，2012。
- 14) 安松隆治：免疫チェックポイント阻害薬が切り拓く再発・転移頭頸部癌治療。日本耳鼻会報，122：1202-1208，2019。
- 15) Delyon J, Mateus C, Lambert T: Hemophilia A Induced by Ipilimumab. N Engl J Med 365：1747-1748, 2011.
- 16) Hirasawa K, Okamoto I, Motohashi R, et al: The Efficiency and Adverse Events of Radiotherapy With Cetuximab for Japanese Head and Neck Cancer Patients. Auris Nasus Larynx 44：724-728, 2017.
- 17) 金子健彦，水島昌哉：セツキシマブ（アービタックス®）注射液100mgの薬理学的特徴および臨床試験成績。日薬理誌，133：341-348，2009。
- 18) Sallah S, Wan JY: Inhibitors against factor VIII in patients with cancer. Cancer 91：1067-1074, 2001.
- 19) Sallah S, Singh P, Hanrahan LR: Antibodies against factor VIII in patients with solid tumors: successful treatment of cancer may suppress inhibitor formation. Haemostasis 28：244-249, 1998.