第Ⅷ因子阻害物質を生じた非血友病患者に対する血漿交換の経験

根木 茂雄 嶋 渡 上田 俊郎 小畑 弘嗣
戎 直志 松尾 恒久 谷口 昌弘 打田 和宏
阿部 富弥

和歌山県立医科大学腎センター

(平成1年11月6日受付, 同2年2月26日受理)

key words : 第Ⅷ因子阻害物質, 非血友病, 急性腎不全, 血漿交換

〈要旨〉

第Ⅷ因子に対する阻害物質が認められた症例に対して血漿交換を施行して良好な結果を得たので報告する。

症例は60歳の男性で, 基礎疾患は特に認められない。肉眼的血尿と両側側腹部痛を主訴として某病院に入院し, 入院後急性腎不全を発症したため, 血液透析目的で当科入院。入院後の検査で第Ⅷ因子に対する阻害物質が認められた。阻害物質除去目的で2回血漿交換を行い, 以後プレドニゾロンを使用することにより阻害物質の減少, および出血傾向の改善が認められた。

第Ⅷ因子に対する阻害物質の認められる症例に対しては血漿交換で阻害物質のレベルを低下させた後, プレドニゾロンなどの免疫抑制剤を使用することが効果的であると思われる。

Plasma exchange in the non-haemophilic patient with inhibitor to factor VIII

Shigeo Negi, M. D., Wataru Shima, M. D., Shunro Ageta, M. D., Hirotsugu Kobata, M. D., Tadashi Ebisu, M. D., Tsunehisa Matsuo, M. D., Masahiro Taniguchi, Kazuhiro Uchita, M. D., Tomiya Abe, M. D.

Kidney Center of Wakayama Medical College

In a patient with inhibitor to factor VIII, favorable result was obtained by plasma exchange.

The patient was a 60-year-old man with no detectable underlying disorder. His chief complaints were macroscopic hematuria and abdominal pain. He was admitted to a local hospital, but was transferred to our department for hemodialysis following the onset of acute renal failure. Investigation after admission disclosed an inhibitor to factor VIII. Plasma exchange was conducted twice to remove the inhibitor, and thereafter prednisolone was administered. The inhibitor level decreased and the hemorrhagic tendency improved.

It seemed effective in this patient with factor VIII inhibitor to administer immunosuppressive agents such as prednisolone after lowering the level of circulating inhibitor by plasma exchange.

はじめに

血友病Aの患者に第Ⅷ因子製剤を頻回に輸注することにより第Ⅷ因子阻害物質が発生することはよく知られている¹⁾。またそれ以外にも分娩後の女性²⁾, 自己免疫疾患³⁾, 悪性腫瘍患者⁴⁾, 薬剤アレルギーの患者⁵⁾, 高齢で基礎疾患のない患者等¹⁾においても第Ⅷ因子阻害物質が発生することも報告されている。

今回, 我々は腎後性急性腎不全を契機に発見し得た第Ⅷ因子阻害物質陽性の非血友病患者に対して血漿交換を施行し, 良好な結果を得たので若干の文献的考察を加え

て報告する。

症例

患者: 60歳, 男性

主訴: 無尿

家族歴: 特記すべき事項なし。

既往歴: 2~3年前より出血傾向あり。

現病歴: 昭和63年12月30日より肉眼的血尿に気がつくも放置。翌年1月2日両側側腹部痛出現したため, 近医救急入院。尿路結石の診断のもとにCT, DIP, 超音波検査施行するも異常所見は認められなかった。1月10日再び両側側腹部痛出現したため, 同12日某総合病院泌尿器科受診, 膀胱鏡検査の結果, 両側尿管からの出血が

根木 茂雄 和歌山県立医科大学腎センター

〒640 和歌山市七番丁27 (0734-31-2151)

表 1 Laboratory findings on admission

Peripheral blood		TP	5.8 g/dl
RBC	333×10 ⁴ /mm ³	Alb	2.4 g/dl
Hb	10.5 g/dl	GOT	27 U/l
Ht	32.8%	GPT	17 U/l
Plt	38.3×10 ⁴ /mm ³	LDH	265 U/l
WBC	8,000/mm ³	T. Bil	0.4 mg/dl
Stab	18 %	Serological reaction	
Seg	53 %	ESR	81 mm/hr
Eosino	4 %	CRP	102.9 mg/dl
Mono	6 %	RA	(-)
Lymph	18 %	TPHA	(-)
Biochemical examination		LE test	(-)
Na	140 mEq/l	Antinuclear antibody	(-)
K	4.3 mEq/l	AntiDNA antibody	(-)
Cl	108 mEq/l	Immune complex	(-)
BUN	44.7 mg/dl		
Cr	5.5 mg/dl		
UA	7.3 mg/dl		

表 2 Hemostatic findings

Bleeding time	4.5 min
PT	12.7 sec
APTT	108.6 sec
Platelet aggregation, induced by	
Cllagen	Normal
ADP	Normal
Epinephrine	Normal
Ristocetin	Normal
Factor VIII : C	2 %
VIII R : AG	>200 %
VIII R : WF	256 %
Inhibitor against VIII : C	6.1 Bethesda U/ml

図 1 Clinical course

認められた。翌13日午後より無尿状態に陥ったため当科救急入院となった。

入院時現症：身長162 cm，体重43 kg，血圧120/70 mmHg，脈拍66/分，整。眼瞼結膜に軽度貧血を認めた。心，肺異常なく，腹部においては軽度腹部膨満感を認めた。神経学的には異常所見は認められなかった。

入院時検査成績：BUN 44.7 mg/dl，Cr 5.5 mg/dl，UA 7.3 mg/dl と腎機能障害を認めた。また末梢血所見ではHb 10.5 g/dl，Ht 32.8%，RBC 333×10⁴/mm³と軽度貧血を認めた(表1)。凝固系の検査(表2)においてはPT 12.7秒と正常であったが，APTT 108.6秒と著明に延長していた。また第Ⅷ因子活性は2%と著明に低下しており，第Ⅷ因子阻害活性は6.1 Bethesda U/ml⁶⁾であった。

入院後経過(図1)：入院後の超音波検査の結果，両側

に水腎症が認められ，腎後性急性腎不全の診断のもとに，右腎にスプリントカテーテルを留置。その後，利尿が付き，腎機能も回復した。しかし，肉眼的血尿が持続するため凝固系の検索を行い，その結果第Ⅷ因子に対する阻害物質の存在が確認された。血尿に対しては，第Ⅷ因子製剤(コーエイト-HT®)を1,000単位/日，3日間投与することにより消失した。しかし APTT は改善傾向が認められないため，第Ⅷ因子に対する阻害物質の除去目的で，3月21，22日の2日間血漿交換を施行した。方法は膜分離法によるもので，電解質の補正目的で血液透析を併用した。置換液には5%アルブミン3lを使用し，blood accessとしては右大腿静脈にシングルルーメンカテーテルを挿入して脱血し，返血には橈側皮静脈を使用した。当初，3日連続行い，その後ステロイドパルス療法を施行する予定であったが，カテーテル穿刺部より出血を来し，後腹膜に巨大な血腫(図2)が生じ血漿交換前には36.2%あったHtが24.7%まで低下した。そのため血漿交換は2日で中止し，血腫が吸収されるまでステロイドの使用も控えた。2回の血漿交換により inhibitor level は6.9 B U/ml から1.8 B U/ml にまで低下し，APTT も109.5秒から65.4秒になった。

後腹膜の血腫に対しては，非活性型プロトロンビン複合製剤(Prothrombin Complex Concentrate；PCC クリスマシンHT®，プロブレックス®)を4日にわたって計18,400単位投与することにより，出血も止まり，6月に撮影したCTにおいて血腫は完全に消失していた(図3)。

ステロイドは5月9日より prednisolone 40 mg/day にて内服開始した。開始前PT 10.8秒(120%)，APTT 109秒，inhibitor level 2.8 B U/ml，第Ⅷ因子活性1.4%であったのが内服を始めてから改善し始め，prednisolone も徐々に減量させていき，7月11日(prednisolone 5 mg/day)の時点でPT 10.8秒(120%)，

図 2

図 3

APTT 47.3 秒, inhibitor level 1.24 B U/ml, 第Ⅷ因子活性 16% となったため, 7 月 14 日退院となり, 現在外来 follow 中である。

また, 経過中 3 回左前腕～手関節にかけて著明な皮下出血生じたが, プロブレックス® を 80~100 u/kg/day を 2 日間点滴することにより改善した。

考察

血友病患者において第Ⅷ因子阻害物質が出現することはよく知られている¹⁾。その発生頻度は報告者によりまちまちであるが, 諸外国では 5~20%^{1,7)}, 本邦においては 5% 前後^{8,9)} と諸外国に比してやや低い傾向にある。

また, 非血友病患者においても第Ⅷ因子阻害物質が出現することがある。基礎疾患としては分娩²⁾, 自己免疫疾患³⁾, 悪性腫瘍⁴⁾, 薬物アレルギー⁵⁾などが報告されているが, 高齢で基礎疾患のない患者にも出現することが知られている¹⁾。Green ら⁴⁾は第Ⅷ因子阻害物質陽性の非血友病患者 215 名について検討した結果, 46.1% の患者に基礎疾患が認められなかったと報告している。

第Ⅷ因子活性の低下した症例では von Willebrand 病, 血友病 A との鑑別が重要である。本症例ではリストセチンによる凝集能が正常, Ⅷ: WF, Ⅷ: AG が低下していないという点で前者と鑑別可能であり, 後者とも既往に出血傾向, 輸血歴がなく, 発症が高齢であった点から鑑別できる。また病歴, 臨床症状, 検査データからみて本症例は基礎疾患のない高齢者に第Ⅷ因子阻害物質が発生したものと考えられる。同様の症例の報告は本邦においてはそれほど多くなく, 我々が検索し得た範囲では自験例を含め僅か 9 症例に過ぎない^{10~17)} (表 3)。

非血友病患者に第Ⅷ因子阻害物質が出現する原因についてはまだ一定の見解が得られていない。分娩後に発生する機序としては, Margolius ら¹⁸⁾は妊娠, あるいは分

娩時に母体が抗原性を異にする児の第Ⅷ因子に感作され, 母体に異種抗体の産生を来したと考えており, 一方 Voke ら¹⁹⁾は母親自身の第Ⅷ因子に対する一時的寛容の破綻に起因すると推論している。高齢者に発生する原因については老化による免疫機構の乱れから, 第Ⅷ因子に対する自己抗体が出現することによって考えられる¹³⁾。

治療に関しては大きく 2 つに分けられる。1 つは阻害物質の産生の抑制, 阻害物質の除去, もう 1 つは阻害物質による出血に対する治療である。第Ⅷ因子阻害物質産生の抑制の目的で 1. プレドニゾロン, サイクロホスファミドなどの免疫抑制剤^{4,20,21)}, 2. 第Ⅷ因子製剤の大量投与^{9,22)}, 3. 大量 IgG 投与²³⁾, また阻害物質の除去目的で血漿交換^{24,25)}が行われ, 止血目的では第Ⅷ因子製剤, PCC あるいは, 活性型 PCC (APCC) によるバイパス療法²⁶⁾が用いられている。

しかし, 症例により効果はさまざまで上記の治療法を組み合わせる治療しているのが現状であり, 治療法は未だ確立されていない。

本邦において非血友病患者に対して第Ⅷ因子阻害物質の除去目的で血漿交換を施行した報告はそれほど多くなく, 自験例を含めて 9 例^{12~14,27~31)} (表 4) で, 種々の問題点を残している。まず置換液の問題で, 新鮮凍結血漿 (FFP) の場合, 輸血後肝炎の危険性があること, 血漿中に含まれる第Ⅷ因子により血漿交換後阻害物質が急激に増加する症例があるという点で, 我々は 5% アルブミンを使用し, また電解質の補正の意味で血液透析を併用した。次に置換液量, および血漿交換の施行回数という点である。Cobcroft ら³²⁾は歯科手術準備のため週 1 回 1.5 l 8 回の交換を行っているが, Slocombe ら²⁵⁾は, 1 回 4 l の交換を毎日施行することを勧めている。本症例では置換液量 3 l で 2 回の血漿交換により阻害物質のレベルが

表 3 本邦における高齢で基礎疾患のない第Ⅷ因子阻害物質陽性非血友病患者

報告者 (発表年)	症例 年齢・性	インヒビターレベル	治 療 法	転帰
久藤 真 ¹⁰⁾ (1976)	74・男		第Ⅷ因子製剤 Prednisolone	生存
沓沢 智子 ¹¹⁾ (1982)	54・男	48 B U/ml	第Ⅷ因子製剤 Prednisolone・Cyclophosphamide	生存
高田 雅史 ¹²⁾ (1982)	82・男	89.6 B U/ml	PCC・APCC Prednisolone・血漿交換	生存
山本 義久 ¹³⁾ (1983)	80・女	2.42 B U/ml	Prednisolone 血漿交換	死亡
小窪 正樹 ¹⁴⁾ (1984)	69・女	250 B U/ml	第Ⅷ因子製剤・PCC・APCC Prednisolone・Cyclophosphamide・血漿交換	死亡
藤井 万吉 ¹⁵⁾ (1985)	64・男	28 B U/ml	第Ⅷ因子製剤 Prednisolone	死亡
恩田 宏夫 ¹⁶⁾ (1987)	71・男	50.4 B U/ml	PCC・Prednisolone Cyclophosphamide	死亡
本田 順一 ¹⁷⁾ (1989)	61・女	27 B U/ml	第Ⅷ因子製剤・PCC Prednisolone	生存
自 験 例 (1989)	60・男	8.1 B U/ml	第Ⅷ因子製剤・PCC Prednisolone・血漿交換	生存

表 4 本邦における第Ⅷ因子阻害物質陽性非血友病患者に対する血漿交換

報告者 (発表年)	症例 年齢・性	基礎 疾患	置換液・回数	方法	インヒビター レベル	併用治療	転帰
川越 裕也 ²⁷⁾ (1980)	30・女	分娩	FFP 1,000 ml 1 回	Hemonetics Model 30	2.8単位	第Ⅷ因子製剤・ステロイド	生存
高田 雅史 ²⁸⁾ (1981)	45・男	尋常性 天疱瘡	FFP 3,600 ml/ 3,000 ml 2 回	Hemonetics Model 30	20 U/ml (Bloom の 変法)	Betamethasone	生存
高田 雅史 ¹²⁾ (1982)	82・男	(一)	1,500 ml/ アルブミン製剤 1,000 ml 3 回 1,000 ml	Hemonetics Model 30	89.6 B U/ml	APCC・Prednisolone	生存
米田 嘉次 ²⁹⁾ (1982)	30・女	分娩	FFP 2,400 ml 1 回	Hemonetics Model 30	1 U/ml (Bloom の 変法)	第Ⅷ因子製剤 Prednisolone	生存
山本 義久 ¹³⁾ (1983)	80・女	(一)	アルブミン製剤 2,000 ml 2 回 2,000 ml	IBM 2997	1.7 U/ml (Bloom の 変法)	Prednisolone	死亡
小窪 正樹 ¹⁴⁾ (1984)	69・女	(一)			250 B U/ml	第Ⅷ因子製剤・PCC・APCC Prednisolone・Cyclophosphamide	死亡
北野 喜良 ³⁰⁾ (1984)	34・女	分娩		DFPP	950 B U/ml	PCC・Prednisolone Cyclophosphamide	生存
出口 克己 ³¹⁾ (1985)	28・女	分娩			3.8 B U/ml	第Ⅷ因子製剤 ステロイド	生存
自 験 例 (1989)	60・男	(一)	5%アルブミン 3,000 ml 2 回 3,000 ml	膜分離法	8.1 B U/ml	第Ⅷ因子製剤・PCC Prednisolone	生存

6.9 B U/ml から 1.8 B U/ml にまで低下した。我々は置換液 3 l で 3 回施行し、その後阻害物質のレベルを見ながら行うことが適当であると考えている。しかし、血漿

交換自体出血傾向を助長させる危険性があり、今回の我々の症例のように後腹膜に血腫を作ってしまうこともあるため、施行に際しては十分に注意を払うべきである。

問題点は残されているが、今回観察されたように血漿交換は迅速に阻害物質の血中レベルを下げることであり、それにより投与する第Ⅷ因子製剤の量を減少させることができるため、阻害物質発現例において有効な治療法といえる。それ故に、まず血漿交換にて阻害物質のレベルを下げてから免疫抑制剤なり、第Ⅷ因子製剤を用いることが望ましいのではないかと考える。また、対症治療法的に、出血に対してはプロプレックス®が有効であった。

平成1年9月5日現在、本症例は外来 follow 中であるが、第Ⅷ因子阻害物質は 0.3 B U/ml、第Ⅷ因子活性は 89%であり、出血傾向もなく、順調である。

まとめ

腎後性急性腎不全を契機に発見し得た第Ⅷ因子阻害物質発現例に対して血漿交換を施行し以後プレドニゾロンを使用することにより有効な結果が得られたので若干の文献的考察を加え報告した。

文献

- 1) Gralnick HR, Collier BS, Shulman NR, Anderson JC, Helgartner M : Factor VIII. *Ann Int Med* 86 : 598-616, 1977
- 2) 雨宮 章, 浜田 宏, 山田兼雄, 目黒 嵩 : 分娩により第Ⅷ因子に対するインヒビターを認めた1症例. *臨床血液* 23 : 658-665, 1982
- 3) Gobbi F, Stefanini M : Circulating antiAHG anticoagulant in a patient with lupus erythematosus disseminatus. *Acta Haematol* 128 : 155-162, 1962
- 4) Green D, Lechner K : A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitor to factor VIII. *Thromb Haemost* 45 : 200-203, 1981
- 5) Klein KG, Parkin JD, Madras F : Studies on an acquired inhibition of factor VIII induced by penicillin allergy. *Clin Exp Immunol* 26 : 155-161, 1976
- 6) Kasper CK : A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh* 34 : 869-871, 1975
- 7) Gill FM : The natural history of factor VIII inhibitors in patients with hemophilia A. *Prog Clin Biol Res* 150 : 19-29, 1984
- 8) 藤村吉博 : 第Ⅷ因子抑制物質測定法に関する検討. *Immunohaematology* 2 : 252-257, 1980
- 9) 飯塚敦夫 : インヒビター発生例の治療. *臨床血液* 29 : 640-648, 1988
- 10) 久藤 真, 別府 恒, 楠瀬 桂, 仮谷嘉晃, 出口克己, 井上熊野, 山田外春 : 第Ⅷ因子抑制物質による異常を認めた高齢男子の一例. *臨床血液* 17 : 146-147, 1976
- 11) 沓沢智子, 野崎宏幸, 市川幸延, 長尾忠美, 有森 茂 : 第Ⅷ因子阻害物質陽性非血友病者に第Ⅷ因子大量静注と cyclophosphamide 大量1回投与で一時的寛解に達した1例. *臨床血液* 23 : 173-179, 1982
- 12) 高田雅史, 安藤 潔, 塚田裕幸, 田中 広, 蒙 民光, 権田日出海, 小林紀夫, 前川 正, 高橋雅治, 高橋伸夫 : 特発性と思われるⅧ因子阻害物質による出血傾向の一症例—血漿交換による治療—. *臨床血液* 23 : 1624-1627, 1982
- 13) 山本義久, 下間庸光, 板垣信生, 福田幸治, 長谷川廣文, 岩永隆行, 入交清博, 堀内 篤 : 第Ⅷ因子に対する循環抗凝固物質による出血斑を認めた高齢女子非血友病の1例. *Immunohaematology* 5 : 492-495, 1983
- 14) 小窪正樹, 久保良彦, 笹嶋唯博, 和泉裕一, 稲葉雅史, 佐藤綾子, 森本典雄, 鮫島夏樹 : 第Ⅷ因子阻害物質非血友病と大腿動脈穿刺. *脈管学* 24 (Suppl) : 22-23, 1984
- 15) 藤井万吉, 原 忠治, 大隅加直, 大城 巖, 竹中 徹 : 非血友病において第Ⅷ因子抑制物質の発現した1症例について. *衛生検査* 34 : 358, 1985
- 16) 恩田宏夫, 田巻寿人, 真田雅好, 高井和江 : 第Ⅷ因子抑制物質を生じた高齢非血友病の1例. *Immunohaematology* 9 : 225-229, 1987
- 17) 本田順一, 江形康一郎, 長部誠志, 名取英世, 中村栄治, 田中 健, 内藤勝信, 加地正郎 : 第Ⅷ因子大量輸注とプレドニン投与で寛解を得た第Ⅷ因子阻害物質陽性非血友病の1例. *臨床血液* 30 : 520-524, 1989
- 18) Margolius AJr, Jackson DP, Ratnoff OD : Circulating anticoagulants : A study of 40 cases and a review of the literature. *Medicine* 40 : 145-202, 1961
- 19) Voke J, Lestsky E : Pregnancy and antibody to factor VIII. *J Clin Pathol* 30 : 928-932, 1977
- 20) Spero JA : Corticosteroid therapy for acquired F VIII : C inhibitors. *Br J Haematol* 48 : 635-642, 1981
- 21) Green D : The management of Factor VIII inhibitors in non-hemophilic patients. *Prog Clin Biol Res* 150 : 337-352, 1984
- 22) Brackmann HH : Successful treatment of hemophilia A inhibitor patients with induced immunotolerance. *Proceedings IV th International*

- Symposium on Hemophilia Treatment. Tokyo, p187-196, 1984
- 23) Sultan Y : Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (anti-haemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet* ii : 765-768, 1984
 - 24) Slocombe GW, Newland AC, Colvin BT : The role of intensive plasma exchange in the management of haemorrhage in patients with inhibitors to factor VIII. *Br J Haematol* 47 : 577-585, 1981
 - 25) Francesconi M, Korninger C, Thaler E, Niessner H, Hocker P, Lechner K : Plasmapheresis : Its value in the management of patients with antibodies to factor VIII. *Haemostasis* 11 : 79-86, 1982
 - 26) Lusher JM : Autoplex versus proplex : A controlled, double-blind study of effectiveness in acute hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors to factor VIII. *Blood* 62 : 1135-1138, 1983
 - 27) 川越裕也, 松淵登代子, 篠原慶希, 高宮 脩, 児玉順三 : Weber-Christian 病および FVIII 抗体症に対する血漿交換療法の効果. *臨床血液* 22 : 1616-1619, 1981
 - 28) 高田雅史, 塚田裕幸, 東雲正剛, 田中 廣, 蒙 民光, 権守日出海, 小林紀夫, 前川 正 : 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一症例. *臨床血液* 22 : 1605-1610, 1981
 - 29) 米田嘉治, 柴田和男, 武居勝信, 東條伸平, 森 敏之, 大賀祐造, 小林正義, 伊藤和彦, 木下承皓, 中谷洋子, 山口延男 : 第Ⅷ因子阻止物質保有症例における血漿交換および第Ⅷ因子大量補充療法の経験. *産婦人科の世界* 34 : 421-427, 1982
 - 30) 北野喜良, 山下慶三, 須原 聡, 川上裕隆, 飯島康美, 鍛冶良一, 今井俊輔, 斉藤 博, 古田精市, 北村文明, 平林稔之 : 子宮内膜症より大量腹腔内出血を来した Postpartum Factor VIII Inhibitor の 1 例. 第 26 回日本臨床血液学会総会抄録集, 436, 1985
 - 31) 出口克己, 久藤 真 : Miscellaneous Circulating Anticoagulants. *臨床血液* 26 : 896-898, 1985
 - 32) Cobcroft R, Tamagnini G, Dormandy KM : Serial plasmapheresis in a haemophiliac with antibodies to FVIII. *J Clin Pathol* 30 : 763-765, 1977