

大量ステロイド療法と血小板輸血が奏功した重症出血を伴う後天性第 V 因子インヒビター

富坂 竜矢¹⁾ 花岡 伸佳¹⁾²⁾ 峯 梓³⁾ 中島 志保¹⁾ 堀端 容子¹⁾
 松浪美佐子¹⁾ 中村 好伸³⁾ 大石 博晃³⁾ 園木 孝志¹⁾²⁾

症例は 66 歳，男性。ふらつき，意識消失を主訴に当院夜間救急外来を受診。右胸部皮下の巨大血腫と緊急検査で高度のプロトロンビン時間 (PT) 延長 (81.0 秒，PT-INR 6.30) が認められた。入院後，活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長 (158.2 秒) とクロスミキシングテストにより共通系凝固因子インヒビターを疑い，第 V 因子 (FV) 活性の低下 (0.6%) と FV インヒビター (0.69BU/ml) の確認により後天性 FV インヒビターと診断された。新鮮凍結血漿による凝固因子補充後に出血が一過性に重症化した，ステロイドパルス療法および血小板輸血などにより PT，APTT は速やかに改善し，血腫も消失したため第 51 病日に退院となった。その後 7 年間で FV 活性が 50% 付近まで低下することもあったが，PT，APTT の変動はなく出血傾向の再燃も認められていない。本症例により，重篤な出血を伴う後天性 FV インヒビターに対して，大量ステロイド療法と血小板輸血療法の有効性が示唆された。

キーワード：PT，APTT，クロスミキシングテスト，ステロイドパルス療法，血小板輸血

はじめに

後天性凝固因子インヒビターは，後天的に生じた凝固因子に対する自己抗体であり，第 VIII 因子や第 V 因子 (FV) に対するものが知られる¹⁾。後天性 FV インヒビターは，共通系の凝固経路に関与するためプロトロンビン時間 (PT)，活性化トロンボプラスチン時間 (APTT) の両検査とも高度に延長を示し，さらに FV 活性の低下と FV に対するインヒビターの検出によって診断が確定する。臨床症状は乏しいことが多い。凝固因子活性とインヒビターの測定には高価な因子欠乏血漿が必要であり，使用できる施設は限られる。対して PT，APTT 検査は，施設の規模に関係なく測定される基本的な検査であり，これを利用するクロスミキシングテストも手技に習熟を要するが比較的簡単に行える。つまり，凝固機能異常が疑われるときは，まず PT，APTT 検査とクロスミキシングテストによるスクリーニングを行い，次に因子欠乏やインヒビターの存在を確認する手順がもっとも効率的と思われる。しかし，FV インヒビターの病態変化をとらえる良い指標は未確立である。さらに，FV インヒビターは重篤な出血を伴わないことが多く^{2)~10)}，治療も定まっていない。今回我々は，

大量ステロイド療法と血小板輸血療法の併用により，重篤な出血から速やかに回復し，7 年間再燃なく経過した後天性 FV インヒビターの 1 症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：66 歳男性。

主 訴：ふらつき，意識消失，右胸部皮下血腫。

既往歴：高血圧。

家族歴：特記すべき事項無し。

現病歴：生来健康であった。右肩関節周囲炎に対して近医で鎮痛目的に右肩甲骨下部に筋肉内注射を受けた。同日深夜，排便時にふらつき，意識消失をきたしたため当院救急外来を受診した。

救急外来受診時の現症：意識清明，血圧 88/44mmHg，脈拍 78/分，体温 35.4℃，呼吸数 24/分，酸素飽和度 100% (room air)。右上肢から右胸部，右下腿側面まで広がる巨大血腫を認めた。

救急外来受診時検査所見

救急外来受診時の胸部単純 CT 検査では，広範囲にわ

1) 和歌山県立医科大学附属病院輸血部

2) 和歌山県立医科大学医学部血液内科学講座

3) 和歌山県立医科大学附属病院中央検査部

〔受付日：2015 年 4 月 27 日，受理日：2015 年 7 月 29 日〕

たる右側胸腹部皮下血腫が見られた(Fig. 1A). 血液検査所見は Table 1 に示す. 緊急検査として測定された凝固機能検査は PT, フィブリノゲン(Fbg), フィブリン/フィブリノゲン分解産物(FDP)の 3 項目のみであり, APTT 値は不明であった. 末梢血液検査は白血球数

(WBC)が $259 \times 10^2 / \mu\text{l}$ と増加し, 一方で赤血球数(RBC)は $258 \times 10^4 / \mu\text{l}$, ヘモグロビン (Hb) 8.3g/dl, ヘマトクリット (Ht) 25.2% と低下を示し正球性貧血が認められた. 血小板数(PLT)は $24.2 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と基準範囲内であった. 凝固機能検査は, PT 81.0 秒, PT% 4.8%, PT-INR 6.30 と高度に延長し, Fbg, FDP は基準範囲内であった. 生化学検査では, 総蛋白(TP), アルブミン(Alb)が軽度低下を示し, クレアチニンキナーゼ(CK), アスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST), アラニントランスアミナーゼ (ALT), 乳酸脱水素酵素 (LD), グルコース (Glu), C 反応性タンパク (CRP) が高値であった.

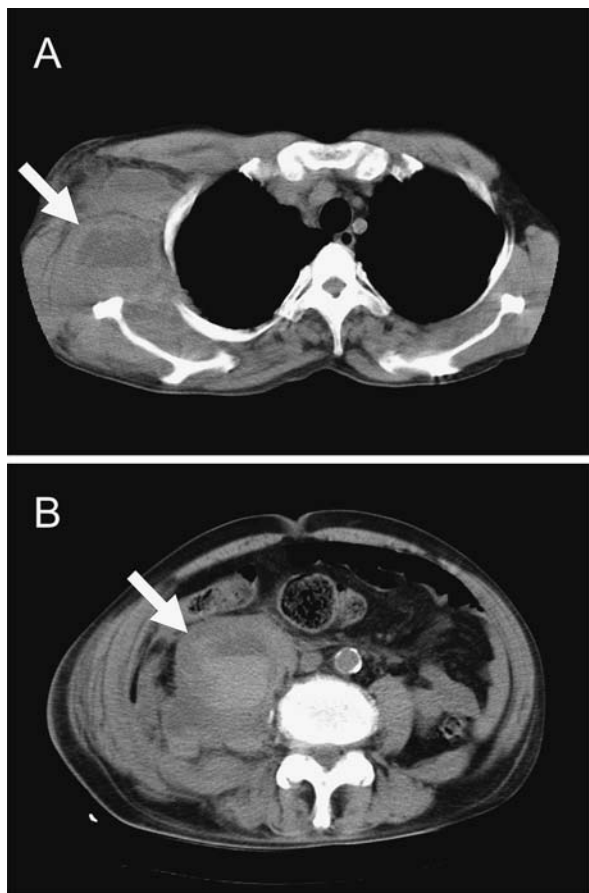


Fig. 1 重篤な出血症状 (胸部単純 CT)
A. 右胸部巨大皮下血腫 (初診時); B. 右腸腰筋内出血 (第 9 病日). 矢印は血腫.

入院後追加検査所見

入院後の追加検査所見を Table 1 に示した. 救急科の病棟に入院後, PT の再検査と APTT の測定を行ったところ, PT, APTT とともに高度に延長し, 共通系の凝固因子に異常があることが推察された. また, PT と APTT のクロスミキシングテストも実施した(Fig. 2). 患者および正常血漿を混合して直ちに測定する即時型では下に凸を示し, 37°C で 2 時間のインキュベーションを行う賦活型では上に凸変化を示した. これらの結果よりインヒビターの存在が疑われたため, 共通系因子 (Fbg, II, V, X) の活性とそのインヒビターの測定を行ったところ, FV 活性が 0.6%, FV インヒビターが 0.69BU/ml であった. プロテイン S, プロテイン C, von Willebrand factor (vWF) 活性に異常は認められなかった. これらの結果より後天性 FV インヒビターと診断された.

臨床経過

第 1 病日から第 20 病日の臨床経過を Fig. 3 に, その後の長期的な臨床経過を Fig. 4 に表した. 来院時のふら

Table 1 救急外来受診時および入院後の検査所見

救急外来受診時の血液検査所見				入院後の追加検査所見			
末梢血液検査		生化学検査		尿検査	第 II 因子	101.7 %	
WBC	$259 \times 10^2 / \mu\text{l}$	TP	6.3 g/dl	蛋白	(-)	第 V 因子	0.6 %
RBC	$258 \times 10^4 / \mu\text{l}$	Alb	3.4 g/dl	糖	(-)	第 VII 因子	106.2 %
Hb	8.3 g/dl	CK	788 IU/l	潜血	(-)	第 X 因子	119.4 %
Ht	25.2 %	AST	71 IU/l			第 II 因子インヒビター	≤ 0.1 BU/ml
PLT	$24.2 \times 10^4 / \mu\text{l}$	ALT	47 IU/l	凝固機能検査	第 V 因子インヒビター	0.69 BU/ml	
		LD	321 IU/l	PT	79.6 sec	第 VII 因子インヒビター	≤ 0.1 BU/ml
凝固機能検査		ALP	296 IU/l	PT%	7.1 %	第 X 因子インヒビター	≤ 0.1 BU/ml
PT	81.0 sec	CHE	176 IU/l	PT-INR	6.20	プロテイン S	113 %
PT%	4.8 %	Amy	42 IU/l	APTT	158.2 sec	プロテイン C	142 %
PT-INR	6.30	Cre	0.93 mg/dl	Fbg	607 mg/dl	vWF 活性	440 %
Fbg	387 mg/dl	UA	5.0 mg/dl	FDP	1.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$		
FDP	2.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$	UN	17 mg/dl	D-dimer	0.31 $\mu\text{g}/\text{ml}$		
		Glu	271 mg/dl	HpT	138.7 %		
				TAT	4.3 ng/ml		

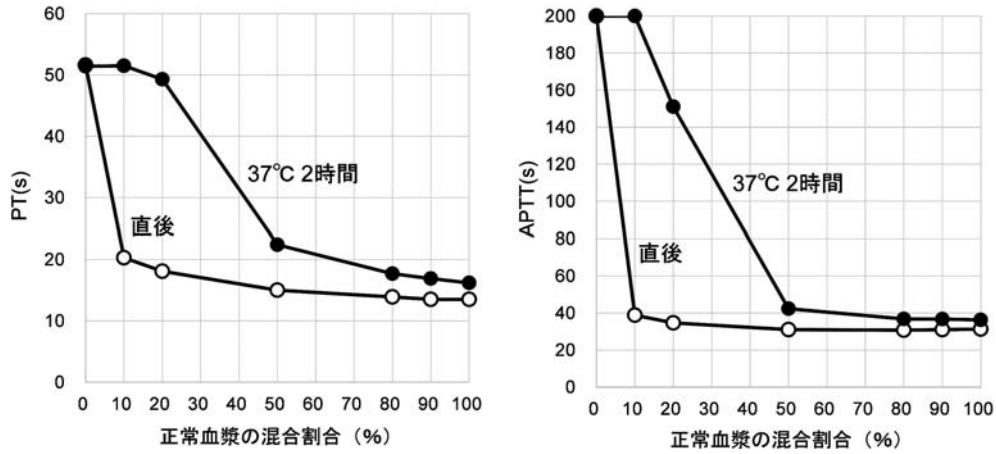


Fig. 2 クロスミキシングテスト
○は正常血漿を混合した直後（即時型）；●は混合後37°C 2時間インキュベーションした後（賦活型）

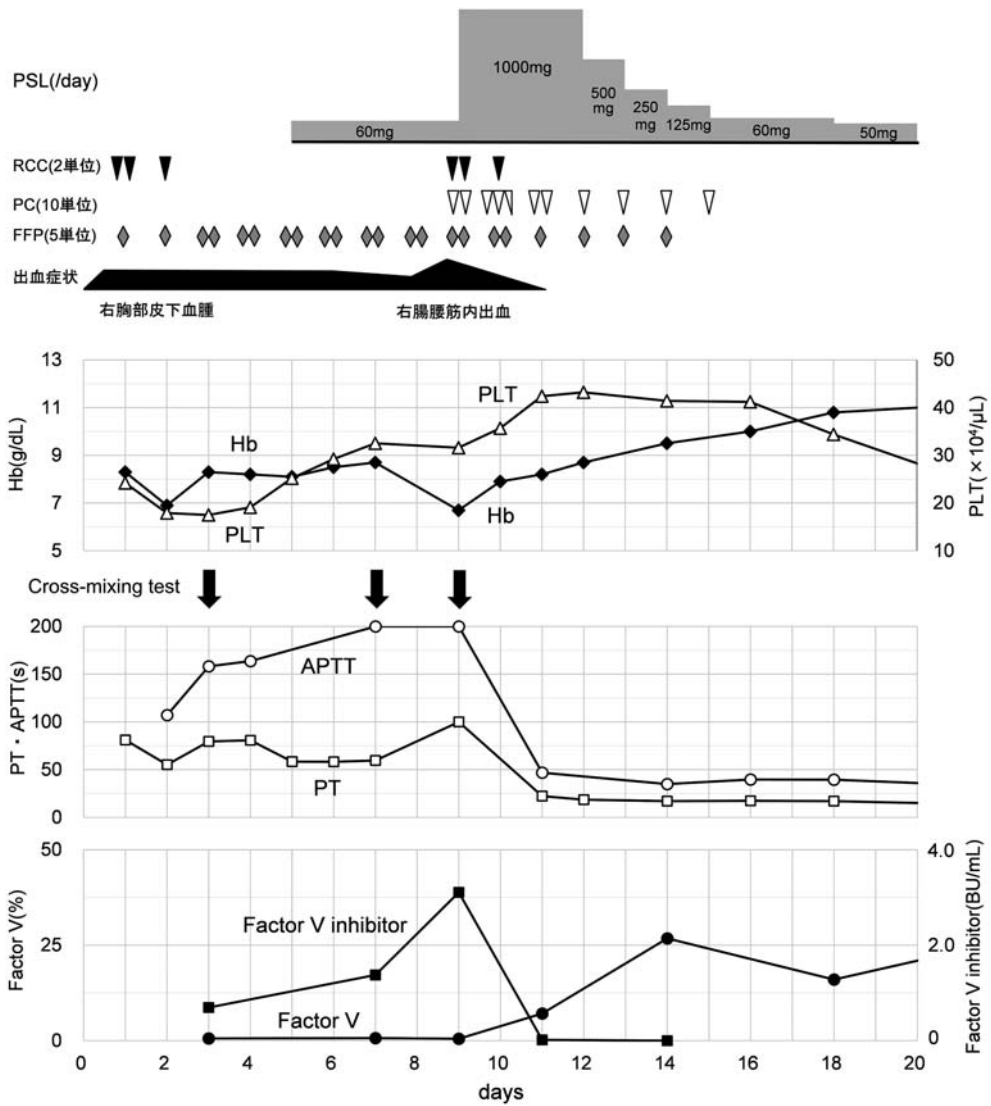


Fig. 3 臨床経過（第1病日～第20病日）
PSL, プレドニゾロン；RCC, 赤血球濃厚液；PC, 濃厚血小板；FFP, 新鮮凍結血漿。

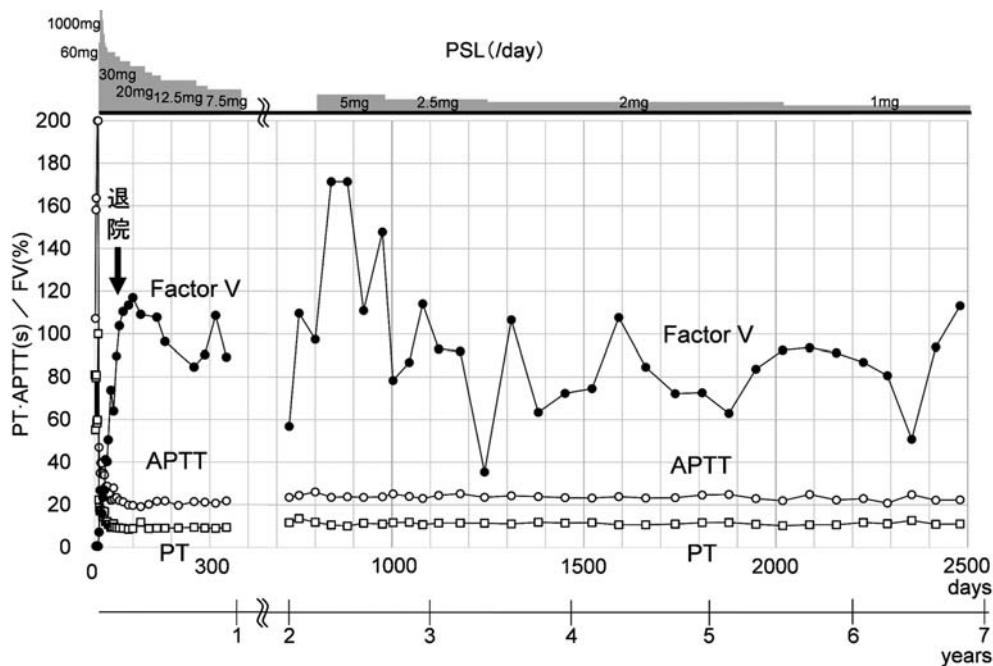


Fig. 4 臨床経過 (長期)

つき、一過性意識消失、および高度の正球性貧血 (Table 1) は、外傷を機転とした右胸部の巨大血腫 (Fig. 1A) が原因と考えられた。血小板数や機能に異常が見られなかったため、凝固異常と判断し、診断が確定するまで赤血球濃厚液 (RCC) と新鮮凍結血漿 (FFP) の輸血が行われた。後天性 FV インヒビターと診断後の第 5 病日には、プレドニゾン 60mg/day による治療が開始された。第 9 病日には PT が 100 秒以上、APTT が 200 秒以上に悪化した。臨床的にも右腸腰筋内に多量の出血を生じ危険な状態になったため (Fig. 1B)、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1,000mg/day, 3 days) と血小板輸血が開始された。第 11 病日には PT 22.3 秒、APTT 46.9 秒と改善すると同時に、1% 以下であった FV 活性測定値が 7.1% と上昇傾向を示した。またピーク時 (第 9 病日) には 3.11BU/ml あった FV インヒビターも 0.02BU/ml にまで下がり、出血も改善した。その後ステロイドの量を第 12 病日には 500 mg/day、第 13 病日は 250mg/day、第 14 病日には 125 mg/day、第 15 病日には 60mg/day と漸減された。FV 活性は第 14 病日に 26.8%、第 35 病日には 50.5% となり、第 49 病日の検査で PT 11.1 秒、APTT 27.9 秒、FV 活性 64.0% まで回復し、第 51 病日に退院となった。FV 活性は、退院 1 年後までは $100 \pm 20\%$ を維持していた。FV 活性の低下を伴う変動は軽度のみられたものの、症状の再燃なく PT、APTT も長期間ほぼ一定であった (Fig. 4)。

考 察

後天性 FV インヒビターは非常に稀な疾患ではあるが、後天性第 VIII 因子インヒビター (後天性血友病) に次いで多いことが知られている¹⁾。日本においても散発的ではあるが報告も見られる^{2)~10)} (Table 2)。比較的高齢者に多くみられる疾患ではあるが、幅広い年齢層で見られる。臨床症状は様々であり、出血症状は認められないか軽症であることが多いが³⁾⁴⁾¹⁰⁾、重篤な出血をきたす場合もある¹¹⁾¹²⁾。本症例は 66 歳と高齢であり、重篤な出血が認められた。出血の起源は医原性 (筋肉内注射) であり止血困難 (凝固異常) によって重症化したと考えられた。外傷機転がなくても出血を認めたかは不明である。

後天性 FV インヒビターは、自己免疫疾患や悪性腫瘍などの基礎疾患を伴うことがある (Table 2)。また術中などにおいてウシトロンビン製剤の使用によってインヒビターを獲得したという報告も見られるが¹²⁾¹³⁾、インヒビターの発生の原因は未確立である。Knobl P らは、FV インヒビター患者を「idiopathic inhibitors」を含む 5 つに分類することを提案している¹⁴⁾。本症例も精査したが、手術歴がなく自己免疫疾患や悪性疾患も否定されたため、特発性の後天性 FV インヒビターと考えられた。

後天性 FV インヒビターに限らず、後天性凝固因子インヒビターでは、治療に難渋することが多い。通常の凝固因子欠損と異なり、FFP による凝固因子補充療法の効果は得られない (Table 2)。本症例では、凝固因子の補充効果が得られないばかりか、補充に伴うインヒ

Table 2 これまでの症例報告

症例	年齢	性別	基礎疾患	出血	CMT	治療法	転帰	Ref
1	42	男	なし	肉眼的血尿 採血部位からの血液 滲出	あり	FFP, PSL	FFP 効果なし, PSL 効果あり, 2 病日で 血尿消失 10 カ月後 FVI 残存するも出血傾向なし	2)
2	69	男	MDS	なし	あり	無治療	2~3 週間で凝固機能回復	3)
3	76	男	肝細胞癌	なし	なし	無治療	術後 40 日で自然回復	4)
4	69	男	肝硬変 肝細胞癌	なし	なし	FFP 大量	術後 34 日で回復	4)
5	72	男	なし	鼻出血, 頬粘膜出血 止血不良	あり	PSL	複数の凝固因子活性値の低下あり PSL 効果あり, 7 病日で軽快	5)
6	82	男	尋常性乾癬 ラクナ梗塞	外傷部位からの出血 持続	なし	FFP, PSL	FFP で止血が得られ経過観察 1 年後増悪するも PSL 著効, 2 週間で FVI 消失	6)
7	54	女	なし	血尿, 鼻出血	あり	PSL	PSL 著効, 8 病日で血尿消失	7)
8	63	女	なし	血痰, 血尿	あり	FFP, PSL	FFP 効果なし, PSL 効果あり 3 病日で血痰, 7 病日で血尿消失	8)
9	81	男	重症熱傷	記載なし	あり	VK, FFP PSL, PE	VK, FFP および PSL いずれも効果なし PE は一過性の効果, 149 病日敗血症 ショックにより死亡	9)
10	80代	男	誤嚥性肺炎	なし	あり	VK	VK 効果なし, 8 カ月後に自然回復	10)
11	66	男	なし	右胸部巨大皮下血腫 右腸腰筋内出血	あり	FFP PSL パルス 血小板輸血	FFP 効果なし, 9 病日に右腸腰筋内に多 量の出血 PSL パルスと血小板輸血の併用で著効 11 病日出血改善	本例

CMT: クロスミキシングテスト FFP: 新鮮凍結血漿 PSL: プレドニゾロン FVI: 第 V 因子インヒビター MDS: 骨髄異形成症候群
VK: ビタミン K PE: 血漿交換

ビターブースト現象と思われる重篤な腸腰筋内出血が第 9 病日に認められた (Fig. 1B)。インヒビター存在下では, FFP 輸血は慎重に行う必要があることが示唆された。後天性 FV インヒビターに対して, ステロイド剤 (プレドニゾロン: 1mg/kg/day) やステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン: 500mg~1,000mg/day) による免疫抑制療法が行われる。その他, 止血療法として血小板輸血が有効であるとの報告もある¹⁵⁾。これは FV の 18~25% が血小板 α 顆粒内に存在しているためとされる¹⁶⁾。しかしながら, 後天性 FV インヒビターは稀な疾患であるために十分な治療指針もない。本症例では, 経過中に重篤な腸腰筋内出血も認められたが, 強力な免疫抑制療法と大量の血小板輸血を併用したことにより救命できた。免疫抑制剤による維持療法の必要性についても未確立である。治療効果のモニタリングとして病勢を反映する簡便で適切な指標の確立が望まれる。

PT, APTT 凝固機能検査は基本的な検査であるが, 凝固治療薬のモニタリングとして PT, または APTT の片方の検査しかオーダーされないことも多く, また緊急夜間帯などにおいても DIC を見る目的で FDP などの DIC 関連検査項目しか測られないことも多い。共通系凝固因子の異常をみつけるためには PT, APTT の両検査を同時に行うことが肝要である。後天性 FV インヒビターは, 専門の科でなければ診断に至らないケースもある。仮に PT, APTT 検査で異常を見つけれたと

しても, 凝固因子やインヒビター測定に用いられる因子欠乏血漿が高価であり, また症例が少ないことから検査を外注で行っている施設も多い。本症例のように緊急を要する場合, 因子低下の原因をクロスミキシングテストの実施によって即座に判定し臨床にフィードバックすることはとても有意義と考える。FV インヒビターのクロスミキシングテストの賦活型グラフは, これまでの報告と同様に S 字状を示すことが示唆された¹⁷⁾。

本症例は, その後 7 年間外来での経過観察を行い, FV 活性が 50% 付近まで低下を引き起こすことはあるものの, PT, APTT に変動はなく重篤な出血を伴う再発は認められていない。つまり PT, APTT が病態変化を適切に示す指標の可能性が示唆された。今後の症例の蓄積が待たれる。

結 語

重篤な出血を伴う後天性 FV インヒビターの症例を経験した。大量ステロイド療法と血小板輸血療法の併用が有効であった。PT, APTT やこれらを利用したクロスミキシングテストは迅速な診断と適切な治療に有用と考えられた。

著者の COI 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 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. 日本血栓止血学会誌, 14: 107—121, 2003.
- 2) 長谷川稔, 田中俊充, 紀 貴之, 他: 血尿で発症した後天性第 V 因子インヒビターによる循環抗凝血素症. 臨床血液, 44: 933—939, 2003.
- 3) 横山雄介, 加藤庸介, 平井徳幸, 他: 骨髄異形成症候群の治療経過中に出現した後天性第 V 因子インヒビターについて. 日本検査血液学会雑誌, 8: 312—318, 2007.
- 4) 奥英二郎, 金地泰典, 田代恭子, 他: タココンプ®使用により第 V 因子インヒビターが発生した 2 例. 日本血栓止血学会誌, 18: 640—645, 2007.
- 5) 清水郁夫, 市川直明, 四本美保子, 他: 複数の凝固因子活性低下を示した高力価の特発性後天性第 V 因子インヒビター. 臨床血液, 49: 413—416, 2008.
- 6) 山之内純, 羽藤高明: プレドニゾロンが著効した後天性凝固第 V 因子インヒビターの症例. 日本血栓止血学会誌, 21: 391—394, 2010.
- 7) 財川英紀, 中沢美恵子, 齋藤準一: 血尿が発見の糸口となった後天性第 V 因子インヒビターの 1 例. 日本検査血液学会雑誌, 11: 316—321, 2010.
- 8) 大口裕人, 沖津庸子, 小林匡洋, 他: 血痰, 血尿で発症した後天性第 V 因子インヒビターの 1 例. 日本内科学会雑誌, 100: 182—184, 2011.
- 9) 安達普至, 吉本広平, 白元典子, 他: 血漿交換を施行した後天性第 V 因子インヒビターの 1 症例. 日本急性血液浄化学会雑誌, 5: 85—87, 2014.
- 10) 金城泰幸, 吉村和晃, 鈴木隆史, 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.
- 11) Coots MC, Muhleman AF, Glueck HI: Hemorrhagic death associated with a high titer factor V inhibitor. *Am J Hematol*, 4: 193—206, 1978.
- 12) Kajitani M, Ozdemir A, Aguinaga M, et al: Severe hemorrhagic complication due to acquired factor V inhibitor after single exposure to bovine thrombin product. *J Card Surg*, 15: 378—382, 2000.
- 13) Zehnder JL, Leung LL: Development of antibodies to thrombin and factor V with recurrent bleeding in a patient exposed to topical bovine thrombin. *Blood*, 76: 2011—2016, 1990.
- 14) Knobl P, Lechner K: Acquired factor V inhibitors. *Baillieres Clin Haematol*, 11: 305—318, 1998.
- 15) Chediak J, Ashenhurst JB, Garlick I, et al: Successful management of bleeding in a patient with factor V inhibitor by platelet transfusions. *Blood*, 56: 835—841, 1980.
- 16) Tracy PB, Eide LL, Bowie EJ, et al: Radioimmunoassay of factor V in human plasma and platelets. *Blood*, 60: 59—63, 1982.
- 17) 内場光浩, 安東由喜雄: 凝固補正試験を用いた凝固時間延長症例へのアプローチ; その応用と問題点. 臨床病理, 57: 1004—1012, 2009.

SUCCESSFUL TREATMENT OF ACQUIRED FACTOR V INHIBITOR WITH SEVERE HEMORRHAGIC MANIFESTATIONS BY STEROID PULSE THERAPY AND PLATELET TRANSFUSIONS

Ryuya Tomisaka¹⁾, Nobuyoshi Hanaoka¹⁾²⁾, Azusa Mine³⁾, Shiho Nakajima¹⁾, Yoko Horibata¹⁾, Misako Matsunami¹⁾, Yoshinobu Nakamura³⁾, Hiroaki Oishi³⁾ and Takashi Sonoki¹⁾²⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine, Wakayama Medical University Hospital

²⁾Department of Hematology/Oncology, Wakayama Medical University

³⁾Department of Central Laboratory, Wakayama Medical University Hospital

Abstract:

A 66-year-old man was admitted to this hospital for light-headedness, loss of consciousness, and right-sided thoracic hematoma. On arrival in the emergency department, prothrombin time (PT) and PT-international normalized ratio (INR) were prolonged (PT, 81.0 s; PT-INR, 6.30). The prolonged activated partial thromboplastin time (APTT) (158.2 s) and abnormal cross-mixing test results revealed the possibility of an acquired inhibitor against a common coagulation factor after admission. He was diagnosed as a severe acquired factor V inhibitor by identification of factor V inhibitor (0.69 Bethesda unit/ml) with decreased activity of factor V (0.6%). Iliopsoas muscle hematoma had progressed during administrations of fresh-frozen plasma. High-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy with a subsequent tapering dose of oral prednisolone and several platelet transfusions dramatically ameliorated coagulation abnormalities and intractable hematoma. Although 50% decreased activity of factor V was transiently detected, the patient has sustained remission with no fluctuation in PT and APTT test results and has had no recurrence of hemorrhagic tendency in the 7 years since treatment. Potent immunosuppressive therapy and platelet transfusions could be an effective strategy for treating acquired factor V inhibitor with severe hemorrhagic manifestations.

Keywords:

PT, APTT, Cross-mixing test, Steroid pulse therapy, Platelet transfusion