

## 抗凝固剤内服中に発症した後天性血友病 A における診断の問題点

下村 (滝本) とも子<sup>1)</sup> 堀池 重夫<sup>1)2)</sup> 志村 勇司<sup>1)</sup> 知念 良顕<sup>1)</sup> 杉谷 (山本) 未央<sup>1)</sup>  
 古林 勉<sup>1)</sup> 黒田 純也<sup>1)</sup>

凝固因子に対するインヒビター出現に起因する後天性血友病では、診断の遅れが出血症状を重篤にし、結果として必要以上の輸血が行われる可能性がある。今回、我々は抗凝固剤内服中に後天性血友病 A を発症し、紹介受診にいたるまで一定の期間を要した一例を経験した。症例は 66 歳男性。近医内科で、心房細動に対して 10 年来ワルファリン、3 年前からリバーロキサバンでプロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) は 1.4~2.4 に維持されていた。作業中の筋肉内・皮下出血を繰り返すため、2016 年 3 月にアピキサバン、同年 4 月に再度ワルファリンへ変更されたが出血傾向が持続するため当院紹介となった。ワルファリン休薬後も出血傾向と活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 延長を認め、血液内科紹介時には血腫増大とともにプレシヨック状態を呈した。入院時には凝固第 VIII 因子著減とミキシングテストにより後天性血友病 A の診断に至り、赤血球液輸血とともに免疫抑制療法およびバイパス療法にて軽快を得た。高齢化社会を迎えて抗凝固療法の必要性が高まる中、後天性血友病を発症した際には凝固検査修飾に伴う診断の遅れに注意が必要である。

キーワード：後天性血友病 A, ワルファリン, 直接的経口抗凝固薬, DOAC, 凝固検査異常

## はじめに

後天性血友病 A は、悪性腫瘍や膠原病、妊娠出産などを背景として凝固第 VIII 因子に対する自己抗体が出現し、第 VIII 因子活性が著減することで突発的な出血症状を来す疾患であり、活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time ; APTT) の延長と第 VIII 因子インヒビター力価の上昇を伴う第 VIII 因子活性の低下を特徴とする<sup>1)</sup>。近年、高齢化社会の到来とともに経口抗凝固療法の必要性が増しており、新規経口抗凝固剤の開発も続いている。今回、我々は直接経口抗凝固剤 (Direct oral anticoagulant ; DOAC) 内服中の非弁膜症性心房細動患者が後天性血友病 A を発症した一例を経験した。必然的に凝固異常を伴う DOAC 内服中に発症する後天性血友病 A は稀ではあるものの、高齢化社会を背景に今後増加する可能性がある。診断の遅れによる重症化には十分に注意する必要がある。

## 症 例

症例は 66 歳男性。糖尿病と非弁膜症性心房細動に対し、近医内科で経口糖尿病薬と抗凝固薬の処方を受けていた。抗凝固療法として 10 年前からワルファリン、

3 年前からはリバーロキサバンに変更され、プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) は 1.4~2.4 でコントロールされていた。2016 年 3 月頃から和菓子製造作業中の皮下出血を繰り返すようになったためアピキサバンに変更されたが、改善をみないため同年 4 月からはワルファリンに再度変更された。同年 5 月に皮下出血を主訴に当院皮膚科を救急受診した際には、左大腿血腫、左前胸部皮下出血とともに、Hb 9.5g/dl, PT-INR 2.45, 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 106.4 秒 [基準値 : 24.2~34.1 秒, 試薬キット : トロンボチェック<sup>®</sup>, Sysmex 社] の検査異常値を認めた (表 1)。さらにワルファリン中止 12 日後も皮下出血は持続し、循環器内科紹介受診時には同部位の血腫とともに収縮期血圧 80~90mmHg, 脈拍 108 回/分, SpO<sub>2</sub> 99%, 呼吸数 16 回/分, 体温 36.7 度のプレシヨック状態を呈し、一過性の意識レベル低下を伴った (図 1A)。緊急入院時の採血所見は Hb 7.1g/dl, PT-INR 1.17, APTT 64.7 秒であり、APTT クロスミキシング試験混和 2 時間後の遅延反応でインヒビター型を呈したため後天性血友病が疑われ、即日当科紹介となった (図 1B)。後日判明した凝固第 VIII 因子活性は検出感度以下、第 VIII 因子インヒビター力価 20.2BU/ml であり、後天性血友病 A の確

1) 京都府立医科大学血液内科学

2) 京都府立医科大学附属病院輸血・細胞医療部

[受付日 : 2017 年 12 月 19 日, 受理日 : 2018 年 1 月 26 日]

定診断に至った。なお、フォンヴィレブランド病や抗リン脂質抗体症候群、その他の基礎疾患に関しては、精査の結果これらを疑わせる所見はなかった(表2)。

入院直後より出血に対する赤血球液輸血とともに、中等度以上の出血と判断し凝固因子抗体迂回活性複合体(APCC)製剤4,000~12,000U/日の投与を行い、プレドニゾン1mg/kg(70mg/日)を開始した。この間抗凝固剤は休薬し、輸血による心負荷に対する利尿剤投与、ステロイド投与中のインスリン強化療法、抗真菌薬とST合剤による感染予防を合わせて実施した。

表1 5月外来受診時の血液検査結果。

WBC	9,500 / $\mu$ l
(neut)	83.8 %
Hb	7.9 g/dl
MCV	96.3 fl
Plt	$14.0 \times 10^4$ / $\mu$ l
PT	29.1 sec
(PT-INR)	2.45)
APTT	106.4 sec
D-dimer	1.0 $\mu$ g/ml
LDH	272 IU/l
T-Bil	1.08 mg/dl

APCC製剤投与開始7日目には貧血および出血傾向が改善したためAPCC製剤を中断したところ、その3日後に意識レベル低下を伴う右前胸部への再出血を来した。このためバイパス療法の再開と赤血球液輸血が必要となり、入院後19日目までの16日間で11万9千単位のAPCC製剤および18単位の赤血球液輸血を要した(図2)。インヒビター力価は週ごとに徐々に低下傾向ではあったものの、免疫抑制療法開始4週後も4.8 BU/mlと陽性であり、同時にステロイド投与に伴う糖尿病悪化とミオパチーの進行もみられたため、プレドニゾンを漸減するとともにシクロフォスファミド50mg/日を追加した。その3週間後には、インヒビター力価が陰性化するとともに第VIII因子活性は80.4%まで回復し、入院後54日目に退院可能となった。外来通院にて免疫抑制剤を慎重に漸減し、9カ月で中止、中止後11カ月の現在まで経過良好で、インヒビターの再燃をみていない。なお、心房細動に対する抗凝固療法は第VIII因子活性の上昇を確認後、ワルファリンから再開し、現在アピキサバン内服中である。

## 考 察

後天性血友病Aは高齢者に多く、重篤な出血や貧血進行を起こすため迅速な診断と治療が必要な自己免疫性疾患である。治療薬としての免疫抑制剤投与に伴う

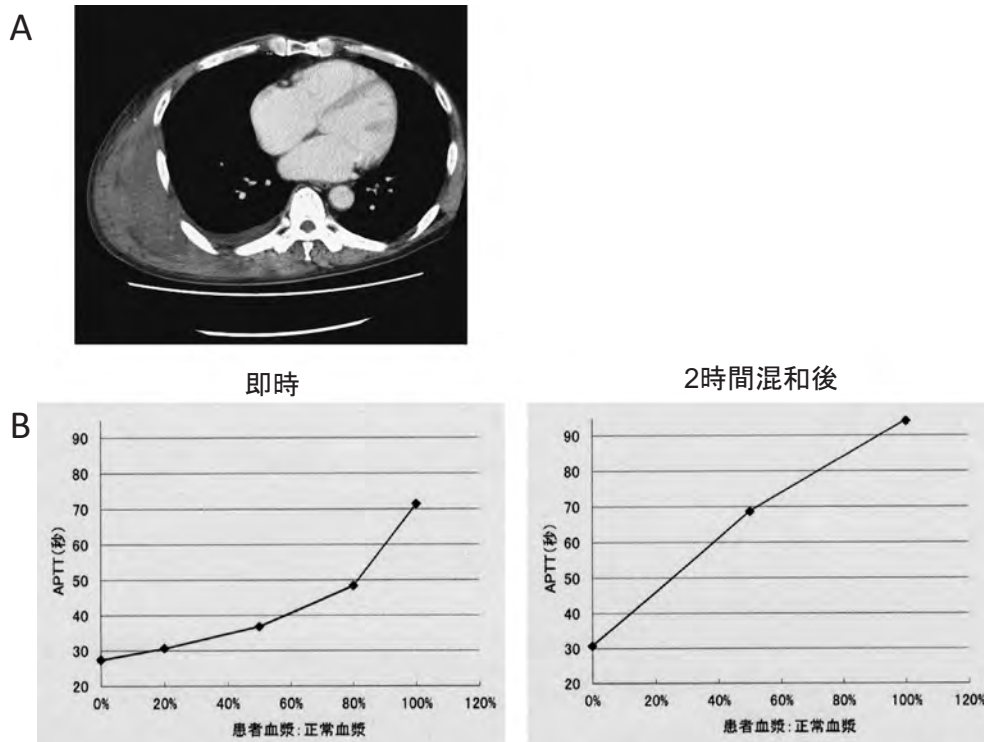


図1A 胸部造影CT検査にて右側胸部の巨大血腫を認めた。

図1B 入院後速やかに施行したAPTTクロスミキシング試験結果。

即時結果では下に凸, 2時間混和後上に凸を示し、後天性血友病を示唆する所見であった。

表2 入院時血液検査結果.

WBC	9,600 / $\mu$ l	CK	61 IU/l
(neut)	90.5 %	AST	11 IU/l
Hb	7.1 g/dl	ALT	9 IU/l
MCV	100.9 fl	LDH	526 IU/l
Plt	$18.5 \times 10^4$ / $\mu$ l	T-Bil	1.91 mg/dl
		D-Bil	0.14 mg/dl
PT	13.8 sec	BUN	13.2 mg/dl
(PT-INR)	1.17	Cre	0.78 mg/dl
APTT	64.7 sec	TP	5.1 g/dl
FIG	335 mg/dl	Alb	2.9 g/dl
D-dimer	26.5 $\mu$ g/ml	Na	125 mEq/l
		K	5.0 mEq/l
第 VIII 因子活性	<1.0 %	Cl	93 mEq/l
第 VIII 因子インヒビター	20.2 BU/ml	CRP	2.4 mg/dl
第 IX 因子活性	88.3 %	Glu	397 mg/dl
第 IX 因子インヒビター	<0.5 BU/ml	HbA1c	6.9 %
VWF 抗原	183 %		
VWF 活性	192 %		
ループスアンチコアグラント	12.5 sec		
抗カルジオリビン抗体	1.2 U/ml		

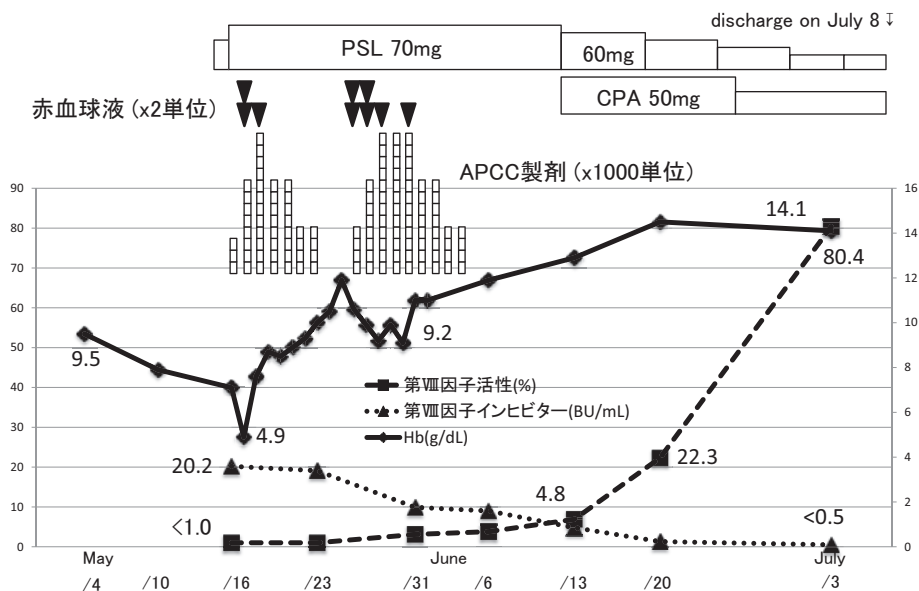


図2 入院中治療経過. 再出血後も含め赤血球液 18 単位の輸血とともに APCC 製剤 11 万 9 千単位を要した. また, ステロイドは 70mg/body より開始したが, 3 週間以上にわたってインヒビターが残存したため, シクロフォスファミド 50mg/body の追加を要した.

感染症などの合併症のリスクも高いため, 適切な内科的管理を長期間必要とする. 年間 100~400 万人に 1 人の発症率と推測されているものの<sup>1)</sup>, 診断に至らなかった潜在的症例の存在も疑われ, 実際の罹患率はより高いとされており, 凝固異常に対する的確な判断とともに疾患自体に対する意識の向上も求められている. さらに, 高齢化社会を迎えて血栓塞栓疾患への治療および予防目的で抗凝固剤を継続内服している患者が増加していることに加え, 後述するように従来のワルファリンよりも選択的で半減期の短い新規抗凝固薬剤が急

速に広まりつつある状況は, 凝固異常症の個々の診断にも大きく影響する可能性がある.

文献上, ワルファリン内服中に発症した後天性血友病 A についてはこれまでに 8 例の症例報告があり<sup>2)~7)</sup>, 本症例のように DOAC 内服中に発症したと思われる症例もアピキサバン内服中の 1 例<sup>9)</sup>とリバーロキサバン内服中の 2 例<sup>10)11)</sup>が既に報告されている. その他にもヘパリン投与中<sup>12)</sup>や抗血小板薬投与中に発症した症例報告もみられ<sup>13)</sup>, これらの薬剤が血液凝固検査結果に与える影響, いわゆる疾患のマスクングについて, 我々は正し

く周知しておかなくてはならない。一方で、薬剤起因性の後天性血友病では、抗菌薬、抗痙攣剤に加えて、インターフェロンやフルダラビンを含む免疫調整薬に原因薬剤が集中している<sup>14)</sup>。本症例でこれらの薬剤投与歴はなく、また同一薬剤を3年以上にわたって継続中に出血症状が出現していることから、薬剤起因性は否定され、原因となりうる併存症も明らかなものはないことから特発性と考えられる。なお、本症例ではインヒビター陰性化後に、ワルファリンで抗凝固療法を再開し、その後アピキサバンへ変更したが、19カ月にわたって現在まで再発を認めていない。

従来広く用いられてきたワルファリンは凝固因子の第II, VII, IX, X因子タンパク量を低下させ、抗凝固効果を発揮する。その中でもプロトロンビンに対する阻害が最も影響が強いため、日常診療ではPT-INRをモニタリングして投与量を調整するが<sup>9)</sup>、同時にAPTTの延長も来しうる<sup>2)</sup>。また、本症例にも使用されていたリバーロキサバンやアピキサバンなどのDOACについても同様に、Xa因子の阻害によってPT・APTTのいずれも延長させる。しかしながら、半減期が短く血中濃度が変化しやすいこともあり、現時点ではDOAC投与中の凝固能モニタリング法は確立されておらず、過量投与や代謝排泄遅延例には実際の出血症状に細心の注意を払う必要がある<sup>8)</sup>。本症例のようにワルファリン中止後もAPTTの延長を認める症例では、出血症状の重症化を防ぐためにも、抗凝固療法の影響以外に後天性凝固異常症の存在を積極的に疑う必要がある。特に本症例においては出血傾向出現から診断まで約2カ月半を要し、プレショック状態となるまで治療が開始されなかった結果、大量の赤血球液輸血とバイパス療法を必要としており、早期診断は不要な輸血や治療の削減のためにも重要であると考えられる。

後天性血友病においては、急性期の出血に対して輸血やバイパス療法が併用される。APCC製剤もしくは遺伝子組み換え活性化型第VII因子製剤 (recombinant activated FVII; rFVIIa)によるバイパス療法は、血漿由来第VIII因子製剤やデスマプレシン剤投与に比較すると止血効果が優れており、その止血効果は両者間で変わらないと報告されている<sup>15)</sup>。本症例では投与間隔などを考慮しAPCC製剤を用い、3日目には止血効果を得て輸血不要となったものの、後日判明したインヒビターの残存により再出血をきたした。第VIII因子活性が低値である間は再出血のリスクが常に残存するため、対症的な補充療法に加え、十分な免疫抑制状態を保つこともまた重要である。本症例では当初ステロイド単独での治療を開始したがインヒビター力価の低下が緩徐であったため、約1カ月後からシクロフォスファミドの追加投与を要した。ステロイド単剤やリツキシマ

ブレジメンに比較すると、ステロイドとシクロフォスファミドの併用療法が最も奏効率が高いとする報告もあり<sup>16)</sup>、本症例のように骨髄抑制には注意しつつ、経過や出血の程度、全身状態によっては積極的にシクロフォスファミドの追加も検討すべきと考える。

一方で、後天性血友病ではステロイド糖尿病やステロイドミオパチーに加え、免疫抑制療法に伴う感染症などの合併症のリスクが高い。特に感染症は後天性血友病による死因の一つに挙げられており<sup>1)</sup>、疾患自体の再発に注意しつつ、適切なタイミングでの免疫抑制剤減量も考慮されるべきである。

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) 後天性血友病A診療ガイドライン, 一般社団法人 日本血栓止血学会ガイドライン作成委員会, 2011.
- 2) Vadikolia CM, Riddell A, Brooks S, et al: Acquired haemophilia masked by warfarin therapy. *Int J Lab Hematol*, 29: 64—68, 2007.
- 3) Talapatra A, Nash MJ, Hay CR, et al: Acquired haemophilia: an easy diagnosis to miss in a patient taking warfarin. *Acute Med*, 14: 122—124, 2015.
- 4) Kantor R, Mayan H, Puritz L, et al: Acquired haemophilia masked by warfarin therapy. *Am J Med Sci*, 319: 197—201, 2000.
- 5) Uggla B, Linder O, Schulman S: Acquired hemophilia masked by warfarin therapy: report on two cases. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 14: 769—772, 2003.
- 6) Lawless S, Benson G: A 75-year-old woman with acquired haemophilia disguised by warfarin treatment. *BMJ Case Rep*, published on line, 6 Oct, 2015.
- 7) Matsunaga H, Mishima H, Katayama Y, et al: Acquired hemophilia A in a patient undergoing aortic valve replacement with warfarin anticoagulation therapy. *Hematol Transfus Int J*, 4: 00078, 2017.
- 8) 家子正裕: 各種抗凝固薬の特徴とリスク評価. *Jpn J Electrocardiology*, 34: 149—156, 2014.
- 9) Kanellopoulou T, Alexopoulou A, Nomikou E: Acquired haemophilia and the new oral anticoagulants (NOACs): coincidence or drug-induced adverse event? *Haemophilia*, 21: 496—497, 2015.
- 10) Sümniig A, Grotevendt A, Westphal A, et al: Acquired hemophilia with inhibitors presenting as an emergency: misinterpretation of clotting results during direct oral anticoagulation. *Dtsch Arztebl Int*, 111: 345—348, 2014.

- 11) Kowar M, Wilhelm K, Jacobs AH: Rivaroxaban-induced hemorrhage—Acquired hemophilia as a rare cause. *J Gerontol Geriatrics*, 65: 173—175, 2017.
- 12) Dragani A, Febo F, Pennese E, et al: Acquired haemophilia masked by heparin therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 17: 227—228, 2004.
- 13) Hwang HW, Kong JH, Yu DW, et al: A patient with acquired hemophilia A induced by clopidogrel. *Korean J Hematol*, 47: 80—82, 2012.
- 14) Franchini M, Capra F, Nicolini N, et al: Drug-induced anti-factor VIII antibodies: a systematic review. *Med Sci Monit*, 13: RA55—61, 2007.
- 15) Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, et al: Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*, 120: 39—46, 2012.
- 16) Collins P, Baudo F, Knoebl P, et al: Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*, 120: 47—55, 2012.

## ONSET OF ACQUIRED HEMOPHILIA A DURING ORAL ANTICOAGULANT ADMINISTRATION — A CONCERN ABOUT DELAYED DIAGNOSIS

*Tomoko Shimomura-Takimoto*<sup>1)</sup>, *Shigeo Horiike*<sup>1)2)</sup>, *Yuji Shimura*<sup>1)</sup>, *Yoshiaki Chinen*<sup>1)</sup>,  
*Mio Sugitani-Yamamoto*<sup>1)</sup>, *Tsutomu Kobayashi*<sup>1)</sup> and *Junya Kuroda*<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Blood Transfusion and Cell Medicine, University Hospital Kyoto Prefectural University of Medicine

### **Abstract:**

Acquired hemophilia A is a hemorrhagic disorder characterized by the development of anti-factor VIII antibodies and disproportionately prolonged activated partial thromboplastin time (APTT). Here, we report a patient who developed acquired hemophilia A during administration of oral anticoagulants. A 66-year-old male had been taking warfarin for over 10 years and was subsequently administered rivaroxaban for three years for thromboprophylaxis associated with atrial fibrillation. Because of the occurrence of repeated subcutaneous bleeding, rivaroxaban was changed to apixaban, which was changed back to warfarin. Finally, warfarin was also discontinued due to continuous bleeding tendency and prolonged APTT and prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR). Although PT-INR went back to normal after cessation of warfarin, APTT remained prolonged and caused life-threatening massive intramuscular bleeding. Acquired hemophilia A was diagnosed based on several coagulation examinations. After admission, the patient was treated with immunosuppressive therapy comprising cyclophosphamide and prednisolone, and bypass therapy using activated prothrombin complex concentrate (APCC). An increase in the number of acquired hemophilia patients due to treatment with anticoagulants may arise as a consequence of the aging population. Extreme care should be taken to diagnose hemorrhagic disorders when administering agents that affect clinical coagulation tests to avoid unnecessary usage of blood products.

### **Keywords:**

Acquired hemophilia A, Warfarin, Direct oral anticoagulant (DOAC), Abnormal coagulation