

分娩後第 VIII 因子インヒビターの 1 例

秋保直樹, 糸 潔, 菊地 正
 遠藤文朗, 遠藤一靖, 鈴木宗三*
 石川正明*

はじめに

内因系の血液凝固障害による出血性素因としては、先天性の血友病がよく知られており、筋肉内などの軟部組織の出血がよくみられる。一方、後天的に活性化トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長をきたし、内因系凝固障害から出血傾向を示す疾患は、DIC や、ヘパリン投与などによるものを除くと、非常にまれである。

今回われわれは、APTT の延長を認め、内因系凝固障害による著明な出血傾向を示した、分娩後血液凝固第 VIII 因子インヒビターの症例を経験したので報告する。

症 例

患者：33 歳，女性。

主訴：右下肢の溢血斑，腫脹及び疼痛。

家族歴：出血性素因なし。いとこ結婚なし。

既往歴：平成 8 年 6 月 4 日，第一子を満期自然分娩にて出産したが，出血傾向はみられなかった。

現病歴：平成 8 年 8 月，軽い打撲で皮下出血が出現するようになり，9 月 17 日，特に誘因なく肉眼的血尿が出現した。近医泌尿器科にて精査するも原因不明で，止血剤（トラネキサム酸）にて落ち着いた（後ほど問い合わせたところ，APTT 78.2 秒と延長していたとの事）。10 月 4 日，右下腿前面に運動時痛が出現した。10 月 7 日，右前腕にも疼痛出現し，当院整形外科初診となり，筋炎を疑われた。10 月 15 日右上下肢に溢血斑出現し，腫脹疼痛著明なため，整形外科受診し，入院となっ

た。関節周囲や筋肉内出血より，出血性素因を疑われ，内科に紹介となった。

入院時現症：体温 37.5°C。脈拍 108/分，整。結膜貧血著明。右肘関節周囲および下腿に溢血斑ひろがり，腫脹，疼痛あり。上腕周囲長：右 26 cm，左 21 cm，下腿周囲長：右 38 cm，左 29 cm，と左右差あり。

入院時検査成績 (表 1)：ヘモグロビン (Hb) 5.5 g/dl と著明な貧血を認め，血小板数 (Plt) は正常で，網状赤血球は 7% と増加していた。出血時間，プロトロンビン時間 (PT)，フィブリノーゲン (Fbg) などは正常であったが，APTT は著明に延長し，内因系凝固因子の低下が疑われた。後日，東北大学第三内科にて測定した凝固因子活性では第 VIII 因子が 4.6% と低下していたが，その他の凝固因子活性はほぼ正常であった。後ほど検査した第 VIII 因子インヒビター活性は，285 ベセスダ単位と非常に高値を示した。その他の検査では，赤沈はやや亢進していたが，CRP は陰性で，SLE や抗リン脂質抗体症候群の所見も認めなかった。免疫複合体 (IC) は，抗 C3d 抗体法で高値であったが，Clq 法では陰性であった。生化学的には低蛋白血症のみの異常であった。

患者血漿と正常プール血漿をさまざまな割合で混合し APTT を測定したクロスミキシングテスト (図 1) では，1:1 の混合にて 82.9 秒と延長しており，循環抗凝血素の存在が疑われた。

臨床経過 (図 2)：入院時，筋肉内などの軟部組織内出血が続いており，疼痛も強く緊急な止血が必要と思われた。先天性な出血性素因は，病歴より否定され，DIC なども否定的であった。東北大学第三内科血液凝固班に相談したところ，第 VIII 因子インヒビターの可能性が高いとのことで，リ

仙台市立病院内科

* 東北大学第三内科

表 1. 入院時検査所見

WBC	8,400/ μ l	血液凝固因子 (H8. 10. 16)	
RBC	187×10^4 / μ l	II	108%
Hb	5.5 g/dl	V	138%
Ht	16.6%	VII	107%
Plt	28.5×10^4 / μ l	VIII	4.6%
網状赤血球	7.0%	IX	72%
出血時間	2 min	X	96%
PT	99%	XI	61%
TT	100%	XII	32%
APTT	105.0 sec	XIII	50~70%
Fbg	399 mg/dl		
FDP	10.9 μ g/ml	第 VIII 因子抑制力価	
AT III	126%	285 Bethesda 単位	
α_2 PI	109%		
Plg	103%		
赤沈	40 mm/h	GOT	15 IU/l
CRP	0.24 mg/dl	GPT	9 IU/l
TPHA	(-)	ALP	140 IU/l
RPR	(-)	LDH	398 IU/l
抗核抗体	<20 倍	TB	1.2 mg/dl
抗 ss-DNAIgG 抗体	3 U/ml	TP	5.9 g/dl
抗 ds-DNAIgG 抗体	2 U/ml	alb	3.5 g/dl
抗 RNP 抗体	(-)	BUN	19 mg/dl
抗 Sm 抗体	(-)	Cr	0.7 mg/dl
IC (C1q 法)	<1.5 μ g/ml	Na	144 mEq/l
IC (抗 C3d 抗体法)	≥ 40 μ g/ml	K	3.7 mEq/l
抗カルジオリピン IgG 抗体	<0.5	Cl	107 mEq/l
CH50	59.0 U/ml	尿糖	0.02 g/dl
血液型	O Rh+	尿蛋白	3 mg/dl
クームステスト	直接 (-) 間接 (-)	尿潜血	(-)
		尿沈渣	異常なし

コンビナント第 VIII 因子製剤 (F. VIII) を 2,000 単位静注し、さらにプレドニゾン 60 mg を静注した。その結果、翌日には出血部位の腫脹の軽減傾向を認め止血が得られた。

その後さらに腫脹の軽減が見られていたが、第 5 病日、軽いリハビリテーションの運動後に右ソケイ部に疼痛出現、右腸腰筋内出血が考えられた。第 VIII 因子 3,000 単位を静注したが止血せず、メチルプレドニゾン (M.Pr.) 500 mg のステロイドパルス療法を三日間施行した。この治療により止血が得られ、次第に症状改善した。出血による

鉄欠乏生貧血に対して鉄剤の静注 (Fe) を行い、ヘモグロビン (Hb) も次第に増加した。尚、経過中に血腫の吸収に伴うと思われる総ビリルビン (TB) の一過性の上昇も認めた。

APTT は徐々に短縮し、第 VIII 因子の抑制力価も 285 から 4.8 ベセスダ単位に低下した。FDP は、2 回の出血の後、それぞれ軽度の上昇を認めたが、DIC の存在は否定的であった。

第一病日の APTT の経過を図に示した (図 3)。第 VIII 因子の投与直前の値は残念ながら検査していないが、第 VIII 因子静注 30 分後よりも、プレ

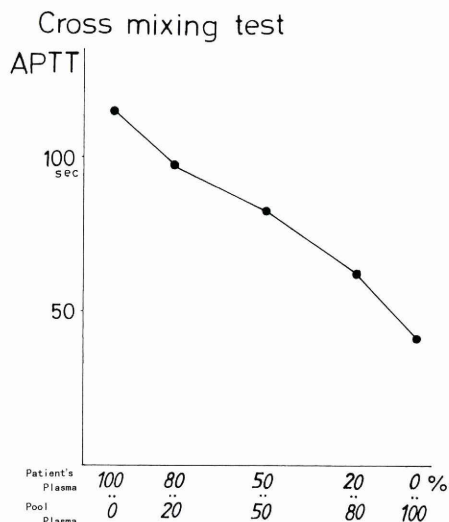


図1. cross mixing test
循環抗凝血素の存在を示す。

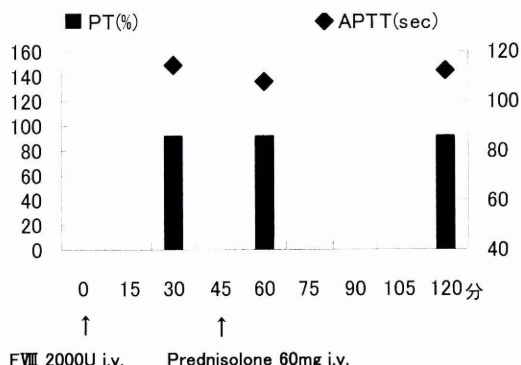


図3. 第一病日の PT, APTT の経過
プレドニゾロン静注後 APTT の短縮を認めた。

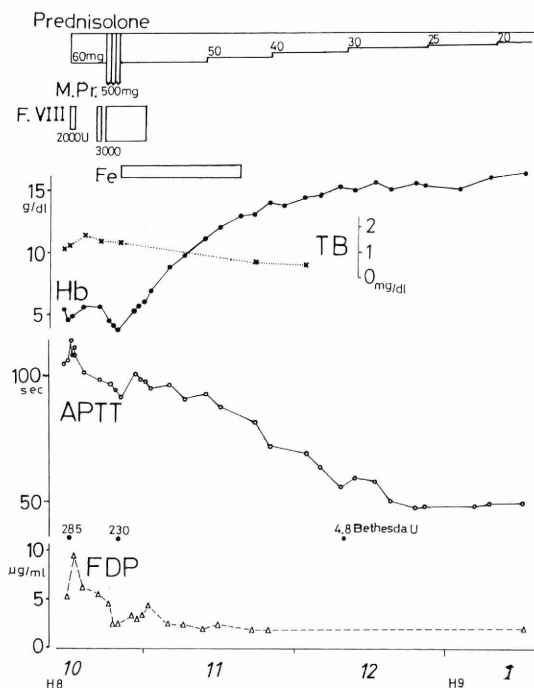


図2. 臨床経過

ドニゾロン静注 15 分後 (第 VIII 因子静注 45 分後) の方が, APTT の短縮を認めており, 凝固因子の投与よりもステロイド剤の投与のほうが, 止血に効果的だった可能性が考えられた。

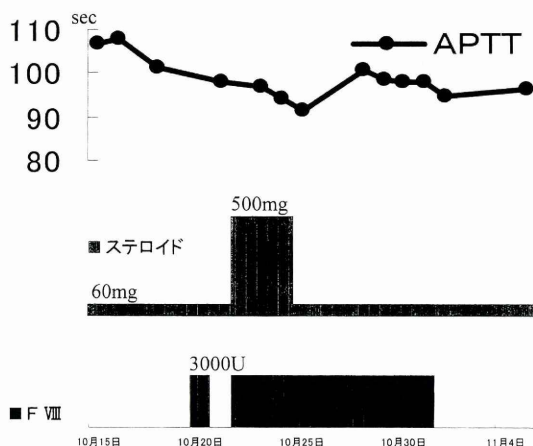


図4. ステロイドパルス療法前後の APTT
パルス療法後 APTT の一時的短縮を認めた。

また, ステロイドパルス療法の施行中は, APTT が一時的に短縮した (図4)。しかも, その短縮は, パルス療法終了後第 VIII 因子の輸注を続けているにもかかわらず, 再度延長してしまった。このことはパルス療法が APTT を短縮して止血に寄与した可能性を示していると思われた。

考 察

本症例は分娩の 3~4 ヶ月後に, 血尿及び, 関節周囲, 筋肉内などの軟部組織内出血で発症した第 VIII 因子インヒビターの一例と考えられた。

後天性凝固因子インヒビターのうち, 第 VIII 因子インヒビターは, ① 血友病 A の治療中, ② 妊娠分娩後, ③ 老齡, ④ 自己免疫疾患, ⑤ 悪

性疾患, ⑥ 薬剤アレルギーなどにおいて認められることがあるとされている¹⁾。

分娩後の第 VIII 因子インヒビター症例についてレトロスペクティブに検討した最近の論文²⁾では, 51 例中 3 例が出血のため死亡しているが, ほとんどの症例は救命され, 約 30ヶ月の経過で完全寛解となったとされている。これらの症例を治療法により A (ステロイドまたは ACTH のみで治療), B (免疫抑制剤の投与を受けている), C (ステロイドも免疫抑制剤も投与されず) の 3 群にわけて検討しているが, A 群と C 群では, 有意差なく, B 群は C 群に比べて寛解にいたる期間が有意に短かったとしている。

しかし, 第 VIII 因子インヒビターの治療において, 寛解導入までの期間も重要ではあるが, 出血のコントロールが生命を守るためにはより重要と思われる。止血を得るための治療としては, ① 第 VIII 因子製剤, ② 新鮮凍結血漿, ③ プロトロンビン複合体濃縮剤 (いわゆるバイパス療法)³⁾ ④ いわゆる止血剤などがあげられる。① は最近リコンビナント製剤が開発されたが, ② 及び ③ は, いわゆる血液製剤であり思わぬ感染などの可能性がある。また, ③ では凝固系の賦活による DIC などの危険が考えられる。

今回我々は, リコンビナントの第 VIII 因子製剤を用い, さらに自己抗体としてのインヒビターに対する治療としてステロイド 60 mg の投与, さらにステロイドパルス療法をおこなった。その結果, APTT の短縮は第 VIII 因子製剤よりも, ステロイド療法によっておこっており, 止血に対してもステロイド療法が有効であった印象がある。

常用量のステロイド剤は, 腎疾患において第 VIII 因子活性など内因系の凝固活性を亢進させ⁴⁾, また, ステロイドパルス療法も第 VIII 因子活性の上昇と APTT の有意な短縮をもたらす⁵⁾。したがって, 第 VIII 因子インヒビターの治療において, ステロイド療法は寛解導入を早める目的のほか, 止血をもたらす治療法としての可能性があると思われた。

早期の寛解導入を期待して, 免疫抑制剤を投与した報告があり, 先の論文²⁾でも有効であるとさ

れているが, 効果に否定的な報告もある⁶⁾。若い女性に使うことはできれば避けたいところであり, 我々は免疫抑制剤の投与はしなかった。尚, 分娩後第 VIII 因子インヒビターの症例で, 寛解後何事もなく次の妊娠出産をした症例も報告され²⁾, 本症例も第一子の出産で今後のことを考慮すると免疫抑制剤の投与は慎重であるべきと思われた。

結 語

- ① 肉眼的血尿, 筋肉内などの軟部組織内出血で発症した分娩後第 VIII 因子インヒビターの一例を経験した。
- ② 第 VIII 因子製剤の静注と, プレドニゾロン 60 mg の投与にて一時症状の軽快を得た。しかし, 体動時に再度筋肉内出血を起し, 第 VIII 因子静注に加え, ステロイドパルス療法を施行して止血した。
- ③ 抗第 VIII 因子活性は 285 Bethesda 単位であったが, ステロイド療法などにより徐々に改善し, 約 2ヶ月後に 4.8 単位となった。
- ④ 分娩後の第 VIII 因子インヒビターの治療において, 常用量のステロイド療法やステロイドパルス療法は自己抗体の消失など寛解の早期導入のほか, APTT の短縮による止血においても有効である可能性が示唆された。

本論文の要旨は第 87 回東北血液同好会 (1999 年 2 月 7 日) にて発表した。

謝辞: 種々の凝血的検査をしていただいた当院検査部の方々に, 深謝致します。

文 献

- 1) 大久保伊都子 他: 分娩後に発現した第 VIII 因子抑制物質. 臨床血液 **27**(9): 1596-1602, 1986
- 2) Hauser I et al: Post-partum factor VIII inhibitors. Thrombosis Haemostasis **73**: 1-5, 1995
- 3) 辻 和之 他: 高力価第 VIII 因子インヒビターを認めプロトロンビン複合体製剤を試みた非血友病の一症例. 臨床血液 **28**: 1187-1193, 1987

- 4) 秋保直樹 他：原発性糸球体疾患におけるステロイド剤の凝血学的影響. 日本腎臓学会誌 **28**: 1429-1436, 1986
- 5) Akiu N et al : Influence of methylprednisolone pulse therapy (MPT) on blood coagulation in glomerular diseases. Abstracts of The Xth International Congress of nephrology : 1, 1987
- 6) Michiels JJ et al : Acquired haemophilia A in women postpartum : management of bleeding episodes and natural history of the factor VIII inhibitor. Eur J Haematol **59** : 105-109, 1997