

32歳女性 3週間続く突然の腕、足、背中に出現した打撲傷を主訴に来院。

打撲傷は咽頭痛、アレルギー鼻炎、数日つづいた倦怠感のあとに出現した。

出現の一週間前、右肘と両膝に痛みがあり、易出血性や傷の残りやすい病歴はなし。発熱、体重減少、鼻出血、歯磨きの時の出血、直腸からの出血、性器出血、ドライアイ、ドライマウス、皮疹、筋痛はないが疲労感を訴えていた。

この患者は進展する出血素因の兆候があった。類似するエピソードの病歴がないことで彼女の年齢から先天性より後天性であると考えられる。

突然の打撲傷の出現はコラーゲンカスケードの欠損を示唆する。

関節痛は関節内血腫を反映、しかし凝固障害に関連したリウマチ疾患が患者で発展したことは起こり得る。

後天性の出血素因は時に重症感染症や悪性の状態が前後関係にあるのだが、全身の症状がないことから血液学異常を示唆された。最終的に説明のつかない打撲傷は家庭内暴力も考えられた。

彼女の病歴は目立たず、現在の状況に至る 8週間前、38週で元気な男児を出産している。初産は問題はなかった。

当時の薬はマルチビタミンのみであった。彼女は結婚し夫と子供とすんでいた。

喫煙歴はなく、機械飲酒で1-2杯のワインのみであった。脱法薬物使用歴はなく、家族歴は若年性の乳癌が父親の三親等にいたが易出血性や自己免疫疾患はおらず、家庭内暴力はなかった。

多くの出血素因は出産後にみられる。

itp は出産後におおく、特に妊娠三期(28-40w)に明らかである。

子癇とヘルプ症候群は典型的に出産前に著明で、時に出産後まで出現しない。

妊娠時の急性脂肪肝は血小板減少をとめない、出産後に明らかになり診断が遅れることがある。

なぜならタイムリーな出現と認識されないためである。血栓性血小板減少性紫斑病歴は妊娠後期や出産後に出現。

最終的に凝固阻害因子、最も有名な 13 因子は妊娠後期や出産後早期に現れる。

多くは出血因子は明らかな遺伝性はない。

身体所見

体温 37 度、脈拍 72 回/分、血圧 120/82、呼吸数 14、SpO₂ は 98%。

急性の疼痛なく、結膜黄疸、貧血なし。口蓋の出血なく、紫斑もない。

頸部は柔らかく、甲状腺肥大もない。肺音は清、心音は、整、雑音なく摩擦音なし、ギャロップ音なし。

腕や脚は暖かく、循環不全なく浮腫なし。

広範囲の打撲傷はふくらはぎ、大腿の全面、上肢、そしてびまん性に背中下方にも打撲傷があった。右肘は触診にて熱感あり、すこし腫脹があった。

左肘は屈曲可能だが、右肘は疼痛あり、100度までの屈曲制限があった。両膝には熱感があり、可動制限があった。末梢の拍動は触知可能であった。

所見は凝固因子の障害と一致した血腫や関節内血腫を明らかにした。

血小板以上で見られる粘膜出血、口蓋出血、紫斑、点状出血はなかった。

感染や悪性を疑う所見はなかった。最も緊急的事案はコンパートメント症候群であった。

臨床では5pで表されるが、所見は遅れて出現する。出血素因がある患者は関節や筋膜の痛みは手術となる可能性が高い。

血液生化学検査では肝腎機能は正常であった。乳酸は180U/l(正常135-214)で赤沈は31mmで(正常1-20)あった。wbcは9900で好中球は75.8%、好塩基球2%、リンパ球19%、単球3%。Htは37.6%、血小板は356000。血液スメアは正常で、分裂赤血球もなかった。

PT時間は12秒、APTTは85秒、フィブリンは534、尿検査は特記事項なし。

これらの所見は血小板の疾患をr/oした。正常化PT、フィブリン、PT時間は血管内凝固を示唆する所見でない。

明らかな異常はAPTTが延長していたこと、ヘパリン入りのサンプルではよくおこるが、この現象であるとはかんがえにくい。

独立したAPTT延長がループス抗体を含み、因子欠損、ひどい場合はvon Willebrand症候群。

この患者は13因子抗体が可能性の高い診断であった。典型的に出産後に起こりやすい。ミキシングテストは施行すべきで、APTTテストは患者の血漿がミックスされたあとに再度おこなう。

APTT補正は因子欠損を意味し、APTT補正をおこなわなことは抗体の存在があることを意味する。

患者血清と、aPTT 55 秒のコントロール血清を 1 : 1 で混合したものは、37°C で 30 分保温しながら混合した場合に aPTT は 64 まで上昇した。ループスアンチコアグラントのスクリーニングテストとして、それに反応する aPTT を計測すると初めは陽性であったが、ヘキサゴンフェーズ分析でリン脂質を追加しても、APTT の著明な短縮は認めなかった。希釈ラッセル蛇毒時間法における比は 1.0 と正常であった。IX、XI、XII 因子の数値はすべて正常であった。vWF 活性とリストセチン活性も両方正常。VIII 因子活性は分析感度以下であり (<1% 正常 : 50~150) VIII 因子 inhibitor は 23 (Bethesda 単位) であった。

これらの結果により、後天性第 1 3 因子阻害因子の存在が確認された。APTT が 30 分の増加がこのクラスの阻害因子に比較的特異的であり、それは典型的に IgG 自己抗体で、暖かい培地で保温されると活性が亢進する。ループス抗凝固因子がなくても、第 1 3 因子阻害因子があれば、ループス抗凝固因子スクリーニング試験は陽性となる。その結果の解釈で確認しておくことは、第 10 因子より上流の因子欠損は感知できない希釈ラッセル蛇毒時間 (diluted Russell's viper venom time) 法が正常で、ヘキサゴンフェーズ分析でリン脂質を追加しても、APTT の補正が出来なかったことである。ベセスダ分析で第 VIII 因子 inhibitor が測定されたが、それは患者の血清を連続的に正常血漿で希釈してで抗凝固因子の活性を計測するものである。固定量の正常血清と混合して 50% の因子活性が残存するように希釈した患者血清の逆数をベセスダの一単位と定義する。そして、5 ベセスダ単位以上を高力価と考える。

その患者は出血を止めるため緊急治療が必要である。Inhibitor が底力価の血友病患者は、高容量の VIII 因子投与により治療できることが多いが、少し高力価の偶発性の後天性 inhibitor に対しては効果的な治療法とは言えない。組換え活性化型 VII 因子や、FEIBA (Baxter : 乾燥ヒト血液凝固因子製剤) といった活性化トロンビン複合体のいずれも、inhibitor を抑制する免疫抑制療法とともに治療の第一選択となるだろう。

組換え活性化型 VII 因子を 90 μ g/kg で 3 時間毎とプレドニゾロンを 1mg/kg/day で治療が開始された。3 日の経過で血腫の拡大は停止し、ヘマトクリット値は安定した。患者は PSL 1 コースを終了して帰宅し、4 週毎の組換え活性化型 VII 因子静注を続けた。リツキシマブの治療は外来患者の基準で計画し開始となった。

2 日後、患者は左大腿の血腫増大を訴えて来院し、再入院となった。組換え活性化型 VII 因子による治療を 75 μ g/kg で 6 時間毎、リツキシマブを週 1 回 375mg/m² で開始した。出血傾向は再び安定し、帰宅した。合計で 6 回のリツキシマブの投与を受け、3 ヶ月以上かけて PSL の減量を行った。8 週後の aPTT は 35 秒で VIII 因子活性は 54% であった。最初の

出血後 2 年、新たな出血はなかったが、aPTT は 39 秒まで軽度上昇し、VIII 因子活性も正常の 50-60% にとどまった。

自然発症の第 VIII 因子 inhibitor を持つ患者では、反復性に出血が起こることは珍しくない。免疫抑制療法開始後でも、4~6 週間は inhibitor は検知される。シクロホスファミド併用のグルココルチコイド療法は古くから治療の第一選択であるが、リツキシマブも治療効果がある。Inhibitor が高力価 (>100) の患者では、3 剤同時併用や免疫グロブリン静注、もしくはその両方による、より積極的な治療が必要となる。この患者において、臨床的な改善は満足のいくものであったが、aPTT の軽度上昇と低値~正常の第 VIII 因子活性により、凝固系のわずかな異常が残っていることがわかり、

それはおそらく潜在性か持続性のⅧ因子 inhibitor によるものだろう。

Commentary

多くの医学部や内科レジデントのカリキュラムには「出血性の救急疾患」として典型的には血栓性血小板減少性紫斑病や急性白血物の症状といったトピックが含まれている。このリストに、素早く気づき治療をしないと悲惨な結果となりうる後天性凝固因子 inhibitor を追加するだろう。

最近の症例では、血腫と重症血友病

の出現と急速は増大は凝固カスケードの欠損を強く示唆する。凝固カスケードは複雑だが、損傷に対する反応として、一次血小板凝集に働くフィブリン重合体産生に起因する凝固の反応促進剤と概念化するのが最も良いだろう。それゆえにそのカスケードに欠損があると、出血が固まるのが遅れたり、他の解剖学的部位で微小な外傷を繰り返したりする。一方で血小板欠損は粘膜表面からの顕性出血として現れやすい。

凝固因子のⅧ（血友病 A）、Ⅸ（血友病 B）の遺伝性欠損症が最も一般的である。第Ⅸ因子の欠損は手術後の出血持続の原因となる。共通の経路にある第Ⅹ、Ⅴ、Ⅱ（トロンビン）が欠損することもあるが、稀である。高分子キニノーゲンである第Ⅻ因子とプレカリクレインの欠損により aPTT は上昇しうるが、出血傾向にはならない。専門的ではあるが、ある因子の欠損症ではないが、2N型 Von Willebrand 病は古典的血友病と同じように出血傾向を持つタイプであり、これは第Ⅷ因子分解促進による。遺伝性の凝固因子欠損症は典型例では臨床的に出生時より明らかであり、それまで健常だった成人に突然発症する出血素因は後天性凝固因子 inhibitor を示唆する。主要凝固因子のほとんどに対する inhibitor が記載されているが、第Ⅷ因子 inhibitor が最も一般的である。しかし、第Ⅷ因子 inhibitor もまだ稀な疾患であり、100 万人に 1 人、2 人の発症率である。最近の症例では産後の女性（ほとんどが第一子か第二子出産の後）の発症が典型的である。また、根底にある自己免疫や悪性疾患、診断のついた疾患があるケースもあるだろう。

自発的な紫斑があったり、説明できない新たなAPTTの上昇がある多くの患者において、抑制因子が疑われるべきである。特にAPTTが患者の血漿と健常人の血漿とを1:1で混合したのち補正されない場合は抑制因子が疑われる。健常人の血漿と個々の因子が欠乏している患者の血漿とを用いて、付加的に1:1に混合することによって特異的な抑制因子が確認される。非影響因子の活動は常に残存するが、影響的因子の活動は時間とともに減少していく。その抑制因子の力価はベセスダ力価定量法を用いることにより決定されるべきである。

後天性の第Ⅷ抑制因子を持つ患者たちはしばしば残りの第Ⅷ因子のレベルを感知できる。そしてそれは二つの理由のもと、出血の危険の評価のために用いるベセスダ力価定量法の信ぴょう性をなくしてしまう。まず1つ目の理由は、その抑制因子が第Ⅷ因子に生物学的非活動性を与える一方、活性化プロテインCによって分裂から保護する免疫複合体を形成することである。二つ目の理由は、抑制因子が第Ⅷ因子を血べい表面あるいは生体内の活動において必要なフォンウィルブランド因子のようなタンパク群と結合することから防ぐことができるためである。どちらの場合においても残りの第Ⅷ因子が抑制因子の人工的な低力価を導くが、重症であり、時には治療抵抗性の出血の進展を患者にもたらす。ベセスダ力価定量法はこれらの患者に対し、治療の効力のモニタリングに用いられるものであり、出血のリスクを予測するものではない。ベセスダ力価定量法の信ぴょう性の欠損といった問題は、感知できないほどの第Ⅷ因子のレベルの状態である患者に向けられるのではなく、先天性の血友病Aの患者に最も関与している。

後天性第Ⅷ因子抑制因子を持つ患者の治療は、まず出血のコントロール指示から始まる。長期的な治療が抑制因子産生を抑えるために開始される。ところが、抑制因子が発達している先天性血友病患者は、高容量の第Ⅷ因子に反応するので、この治療法が先天性血友病を持たない患者においてほとんど有用性がない。よってその代わりに、組換え型第Ⅶa因子あるいは活性型プロトロンビンの濃縮物が用いられる。どちらの化合物も内在性第Ⅷ因子の活動を効率的に抑制し、そして第Ⅹ因子の活性化を増幅させる。この過程は必ずしもプロトロンビンの発生に必要ではなく、活性型第Ⅶ因子と非活性型第Ⅸ、Ⅹ因子、そしてプロトロンビンの追加、あるいは活性型第Ⅶ因子単独量の追加をもたらす。

血友病を持たない患者における後天性第Ⅷ因子の希少性のおかげで、組み換え型第Ⅶa因子と活性化プロトロンビン混合濃縮物との比較のランダム化試験の数は欠乏しているが、血友病をもつ患者のランダム化試験のデータは二つの治療法がどちらも効率的であることを示す。

自発的な後天性第Ⅷ因子抑制因子の歴史はさまざまであり、蓄積されたデータは、規則よりもはるかに多い例外が発生することを示す。産後に第Ⅷ因子抑制因子を得た女性たちの間において、致命的な出血の実質的危険性はこの状況のしっかりとした認識と適切な管理を強調するのである。