

自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成に関する調査研究
に関する研究

分担研究課題 第V因子インヒビターの診断と治療に関する検討

研究分担者 朝倉 英策 金沢大学附属病院 准教授

研究要旨

後天性第V因子インヒビターの診断においては、突然のPT、APTTの延長とHPTとの乖離所見が有用であり、HPTはクロスミキシング試験と同様にFVインヒビターの診断に欠かせない検査と考えられた。治療においては、無症候の症例では自然軽快が期待される一方で、致命的出血をきたす例もあり注意が必要である。

A. 研究目的

第V因子（FV）インヒビター（自己免疫性第5因子欠乏症（AFV/5D））発生例において、実際には診断に要する時間が課題である。クロスミキシング試験は即日結果が得られる施設が増えているが、凝固因子活性やインヒビター力価は、院内測定可能な施設は限られており、外注している医療機関では結果が判明するまでに日本では1週間程度を要することが多い。

そこで、我々は、多くの施設で即日検査可能であるヘパラスチンテスト（HPT）に注目した。突然のPT、APTT 両者の延長を認めた際に、HPT を測定し、両者の間に乖離を認めた場合、HPT 検査の特性からFV 欠乏あるいはFV インヒビターの存在を疑い、クロスミキシング試験の結果と併せてより迅速にFV インヒビターの診断が可能になるか検討した。

B. 研究方法

2009年から2017年に当施設で経験したFVインヒビターを集積した。その結果、5例の後天性FVインヒビター症例が判明した。

いずれも発症時のPTとHPTとの間に乖離を認めており、FVインヒビターの診断においてHPTは有用な検査と想定されたので、これらの症例について検討を加えた。

また、出血症状のない症例はいずれも自然軽快しており、発症当初よりFVインヒビターを疑うことで、治療介入の必要性の有無について迅速に判断を行うことが可能であった点においてもHPT測定の意義があるかどうか検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、金沢大学の倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

【Case 1】50歳代男性。2008年にB型肝炎硬変、食道静脈瘤と診断された。同年に肝細胞癌を指摘され当院へ紹介となり、ラジオ波焼灼術（radiofrequency ablation: RFA）を施行した。2009年に食道静脈瘤の治療目的に当院再入院となった。入院時血液検査では血小板数 $35 \times 10^9/L$ （基準値： $130-350 \times 10^9/L$ ）、PT13.6秒（基準値：10.5-12.9秒）、APTT32.2秒（基準値：27.3-40.3秒）、肝予備能はChild - Pugh A（6点）であった。第2病日に食道静脈瘤に対し内視鏡的硬化療法（endoscopic sclerotherapy: EIS）を施行した。この際、穿刺部にトロンピン（ウシトロンピン製剤）を散布し、穿刺後の止血に問題を認めなかった。第9病日に再度EISを施行し、抜針後に針孔出血を認め、圧迫止血に約30分要した。第10病日の採血で、PT28.9秒、APTT59.6秒と延長を認め当科紹介となった。PTが変動したのにもかかわらずHPTは不変であったことより、FVインヒビターを疑った。クロスミキシング試験は遅延型のインヒビターパターンを示し、FV活性1%、FVインヒビター16.0BU/mLであり、後天性FVインヒビターと診断した。第10病日以降、出血症状を認めず、自然経過にて約3週間でPTは改善した。

【Case 2】70歳代男性。2009年下血を認め、精査の結果、進行性直腸癌、多発肝転移と診断された。前医の術前検査にてPT79.0秒、APTT132.5秒と延長を認め、新鮮凍結血漿（FFP）輸注が行われたが改善しなかった。HPT90%と正常であり、FV欠乏症またはFVインヒビターが疑われ、当院外科転院および当科紹介となった。クロスミキシング試験は、遅延型のインヒビターパターンを示し、FV活性1%、FVインヒビター4.2BU/mLであり、後天性FVインヒビターと診断した。腫瘍による腸閉塞の危険性が高く、早

急に手術が必要となり、第 9 病日、第 11 病日、第 13 病日に血漿交換を施行した。血漿交換 3 回施行後に PT15.7 秒、APTT32.3 秒まで改善し、第 14 病日に腹腔鏡補助下直腸低位前方切除術を施行した。また、術後に血小板製剤 (PC) 10 単位輸注し、止血は良好であった。しかしながら、術後 1 週間で PT70.0 秒、APTT160.1 秒と再延長し、術後 2 週間頃より再び下血を認めるようになった。インヒビターに対し免疫抑制療法を検討したが、転移巣が増大し、大腸癌に対し積極的な治療を行わない方針となったこと、高齢であること、術後であることなどから免疫抑制療法によるメリットが少ないと判断し、下血の際は PC 輸注で対応することとし、術後約 3 週間で転院した。

【Case 3】60 歳代男性。C 型肝硬変にて通院中、2009 年に食道静脈瘤破裂に対し内視鏡的静脈瘤結紮術 (endoscopic variceal ligation: EVL) を施行、2010 年に肝細胞癌に対し RFA を施行、2010 年 2011 年に食道静脈瘤に対し複数回 EIS を施行された。2012 年肝細胞癌再発、食道静脈瘤の加療目的に当院入院となった。入院時検査所見では、血小板数 $6.4 \times 10^4 /\mu\text{L}$ 、PT14.5 秒、APTT33.2 秒、肝予備能は Child - Pugh B (9 点) であった。第 3 病日に肝動脈化学塞栓療法を施行し、第 12 病日に EVL を施行した。EVL の際にトロンビン (ウシトロンビン製剤) 散布を行い止血に問題を認めなかった。第 13 病日に PT 20.0 秒、APTT 42.5 秒と延長、HPT の推移は不変であり、後天性 FV インヒビターの疑いで当科紹介となった。クロスミキシング試験の結果は直線的で典型的なインヒビターパターンではなかったが、FV 活性 22% と低下を認め、後天性 FV インヒビターと診断した。診断時には出血症状を認めず、自然経過にて約 2 週間で PT は改善した。

【Case 4】70 歳代女性。C 型肝硬変、肝細胞癌にて通院中、2013 年肝細胞癌に対する加療目的に当院入院となった。入院時検査所見では、血小板数 $18.8 \times 10^4 /\mu\text{L}$ 、PT11.8 秒、APTT27.9 秒、肝予備能は Child - Pugh A (6 点) であった。第 12 病日に RFA を施行し、セフトリアキソンを開始した。第 19 病日に蕁麻疹が出現したため、セフトリアキソンを中止し、レボフロキサシンを開始した。第 22 病日の検査で PT 30.5 秒、APTT 72.0 秒と延長を認め当科紹介となった。HPT87% と正常であり、後天性 FV インヒビターを疑った。クロスミキシング試験は遅延型のインヒビターパターンであり、FV 活性 7% と低下を認め、後天性 FV インヒビターと診断した。診断時には出血症状を認めず、自然経過にて約 1 週間で PT は改善した。

【Case 5】70 歳代女性。C 型慢性肝炎にて通院中、2017 年肝細胞癌に対する加療目的に当院入院となった。入院時検査所見では、血小板数 $12.8 \times 10^4 /\mu\text{L}$ 、

PT11.4 秒であった。第 2 病日、第 9 病日に RFA を施行し、セフトリアキソンを開始した。第 10 病日に皮疹が出現し、蕁麻疹の疑いでセフトリアキソンを中止した。第 14 病日の検査で PT 24.3 秒、APTT 48.0 秒と延長を認め当科紹介となった。HPT92% と正常であり、後天性 FV インヒビターを疑った。クロスミキシング試験は遅延型のインヒビターパターンであり、FV 活性 26% と低下を認め、後天性 FV インヒビターと診断した。診断時には出血症状を認めず、自然経過にて約 1 週間で PT は改善した。

なお、Case3、4、5 は、当科紹介時、既に PT は改善傾向にあり、出血症状も認めていなかったため、FV インヒビター (Bethesda 法) の測定は行わなかったが、クロスミキシング試験のインヒビターパターンと一時的な FV 活性低下より、後天性 FV インヒビターと確診された。

D. 考察

後天性 FV インヒビターに関する過去の報告の多くは、手術時の止血目的に用いられるウシトロンビン分画を含むフィブリン糊の使用後に発生している。ウシトロンビン分画中に少量混入しているウシ FV が、ヒト FV との共通抗原に対して抗体産生を促すと考えられている。ウシ由来トロンビン分画からヒト血漿由来トロンビン分画への変更や遺伝子組換えトロンビンの使用の増加により、ウシ FV 関連の FV インヒビター症例は今後減少していくと考えられる。なお、ヒト血漿由来トロンビン分画による FV インヒビターも報告されているが、発症の原因として、過去のウシトロンビン暴露との関連が考えられている。

ウシトロンビン関連や FV 欠損症患者で発生する FV インヒビター症例を除くと、基礎疾患として自己免疫性疾患や悪性腫瘍を認める症例は約 30% である。何らかの薬剤を使用していた症例は約 40% で、抗生剤の投与が最も多く、その他手術、感染症、移植なども発症要因としてあげられる。実際には、悪性腫瘍、手術、感染症、抗生剤使用などいくつかの要因が重なることが多く、インヒビター発生の要因の特定は困難である。また、約 20% は特発性であった。自験例では、いずれの症例も消化器悪性腫瘍が背景にあり、症例 1、3 では食道静脈瘤の治療に際してウシトロンビン製剤を使用していること、症例 4、5 では RFA 後に抗生剤を使用していることやその他肝炎ウイルスなどもインヒビター発症の要因と考えられ、要因を一つに特定することは困難であった。

これら基礎疾患や薬剤使用の有無、出血症状の有無に関わらず、突如、PT、APTT の延長を認めた際には、凝固因子インヒビターの存在を念頭に、診断に必要な検査を進める。今回の症例は、いずれも入院経過中に、突如 PT、APTT 両者の延長を認め、全例で発症時の PT、APTT と HPT との間に乖離所見を認めた。5 例全例で、この乖離所見が最初に FV インヒビター

を疑う契機となった。

HPT は、PT に類似した検査で、外因系凝固因子活性を反映する。測定試薬に組織因子および硫酸バリウム吸着ウシ血漿が添加され、FV、フィブリノゲンが補われているため、外因系凝固活性化機序のうち FV とフィブリノゲンの影響が除かれ、ビタミン K 依存性凝固因子である第 VII、X、II 因子の変化を反映する。このため、PT が延長しているにも関わらず、HPT が正常であれば、FV の低下が疑われる（フィブリノゲンの低下がないことが前提）。PIVKA の影響を受けにくい点がトロンボテストと異なる。HPT は肝で生成される第 VII、X、II 因子活性を総合的に反映するため、肝予備能のマーカーとして使用される。日本では、近年まで全国の医療機関、特に消化器内科や肝臓専門医によって頻りに測定されてきた。

肝予備能の低下した症例では HPT の低下を認める。ただし、PT、APTT の突然の延長にもかかわらず HPT が低下しなければ、両者の間に乖離があると判断する。今回とくに、症例 1、3 では肝予備能の評価目的に HPT が定期的に検査されていたため、PT、APTT 延長時の HPT が低下していたにも関わらず、その推移は不変であり、乖離所見があると即座に判断できた。そして、この乖離所見より、後天性 FV インヒビターを疑い、クロスミキシング試験、FV 活性値、臨床経過などから総合的に判断し、FV インヒビターの診断を確定した。

HPT を評価する際の注意として、前述の肝予備能が低下している症例のほか、測定試薬に硫酸バリウム吸着ウシ血漿が添加され、FV が補われているが、FV インヒビター力価の高い症例では、試薬中の FV が中和されてしまうので HPT が低下する可能性もあると推測される。また、HPT は主に肝予備能のマーカーとして用いられてきたが、PT でも代用可能な検査であるため、本邦では 2018 年 4 月から、保険点数のつかない検査となった。しかしながら、HPT は FV インヒビターの診断のためには簡便かつ有用な検査であり、今後も果たす役割は大きいと考えられる。

クロスミキシング試験は、FV インヒビターの診断に欠かせない検査であり、患者血漿に正常血漿を添加し、延長している凝固時間が短縮しなければインヒビターの存在を考える。第 VIII 因子に対するインヒビターの反応は通常、2 時間の加温が必要な遅延型であるが、FV インヒビターは 15 分以内で FV を不活化する即時型が多いとの報告もある。しかし、我々の 5 例中全例で、クロスミキシング試験曲線の即時反応はいずれもほぼ直線的であり、インヒビターの確認のために 2 時間の加温（遅延型インヒビターの精査）も必要とした。この点については、同様の報告も見られており、インヒビター力価との関連が示唆されるが、FV インヒビターを疑った場合のクロスミキシング試験は混合直後（0 時間）のみならず 37、2 時間加温後も実施することが望ましい。

FV インヒビターは、約半数は自然に抗体が消失す

るため、通常、無症候性の場合には治療の必要がない。我々の経験例でも、症例 2 以外は無症候性であり、発症時より FV インヒビターが疑われたため、慎重に経過観察とした。出血症状に対する止血治療としては、FFP、PC、活性型プロトロンビン複合体製剤（APCC）、遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子製剤（rFVIIa）などが用いられるが、FFP 中に含まれる FV は少量のためインヒビターにより容易に不活化され、止血効果は期待できない。血小板には顆粒中に FV が多量に存在しており、活性化して脱顆粒するまではインヒビターから保護されるため、PC 輸注は臨床的に効果があると考えられる。また、重症出血に対しては rFVIIa も使用されるようになってきており効果を得ている。出血症状を認めた症例 2 においても、FFP の効果は得られなかったが、血漿交換を実施し、PC10 単位を輸注したところ、術後の止血コントロールは良好であった。

インヒビターに対する免疫抑制療法としては、副腎皮質ホルモン単独投与あるいは cyclophosphamide、azathioprine などの併用で約 70% が良好な反応を得られると報告されている。また、近年は抗 CD20 抗体である rituximab の有効性も報告されている。血漿交換や免疫吸着療法も、急速にインヒビター力価が低下し効果的である。症例 2 は、早急に手術を行う必要があり、短期間でインヒビター除去を目的として術前に計 3 回の血漿交換を施行し、良好な反応を得た。しかしながら、抗体を一時的に除去するだけで抗体産生自体を抑制しないため、効果は持続せず、約 1 週間程度であった。症例 2 を除いてはいずれも発症時に明らかな出血症状を認めなかったため、治療の介入は行わず慎重に経過観察したところ、出血症状をきたすことなく約 1-3 週間で自然軽快し、その後再発は認めていない。

（その他の自己免疫性凝固因子欠乏症に関する成果）

後天性血友病 A は、重症の出血症状をきたすことが知られている。止血治療として、遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子製剤、血漿由来活性型プロトロンビン複合体製剤に加えて、血漿由来第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤が加わった。我々の使用経験から、血漿由来第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤は、即効性および効果持続の両面で有効である可能性が考えられた。

E. 結論

FV インヒビターは、後天性凝固因子インヒビターの中でも稀な疾患で症状が多彩である。出血症状が軽微あるいは無症状で自然軽快する場合もあれば、致命的な出血症状を呈し、治療を要する場合もあり、診断と治療介入の迅速な判断が重要である。

当施設で経験した 5 例の後天性 FV インヒビター症例は、いずれも悪性疾患を背景に突如、PT、APTT 両者の延長を認め、全例で PT と HPT に乖離を認めた。1 例を除いて診断時に出血症状は認めず、1-3 週間

で自然軽快した。出血症状を認めた1例では血漿交換、血小板輸血を行った。

後天性 FV インヒビターの診断においては、突然の PT、APTT の延長と HPT との乖離所見が診断に有用と考えられた。出血症状が軽微である場合は、自然軽快が期待される。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kadohira Y, Yamada S, Hayashi T, Morishita E, Asakura H, Ichinose A: A discrepancy between prothrombin time and Normotest (Hepaplastintest) results is useful for diagnosis of acquired factor V inhibitors. Int J Hematol, in press.

2. 学会発表

- 1) 門平靖子、寺上貴子、朝倉英策: 後天性凝固因子インヒビター～第 VIII、第 V 因子を中心に～。第 11 回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム。2017.1.21.

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし