日消外会誌　37（5）：578～583，2004年

症例報告

非血友病第 VIII 因子インヒビター血症を伴った膵頭部癌患者の１例

信州大学医学部消化器外科
牧内　知子　　小林　　聡　　三輪　史郎　　野池　輝匡
高木　　哲　　飯島　　智　　宮川　雄輔　　宮川　眞一

非血友病第 VIII 因子インヒビター血症を伴った膵頭部癌患者の１手術例を経験した．症例は 80 歳の女性で，膵頭部腫瘤と閉塞性黄疸をみとめ入院．画像検査で膵頭部癌と診断．入院時の血液検査で APTT の延長，第 VIII 因子活性の低下，さらに第 VIII 因子インヒビターが高値を示していたことから非血友病第 VIII 因子インヒビター血症と診断．第 VIII 因子製剤投与下（術中 20,000 単位）に膵頭十二指腸切除を施行，術中出血傾向はみとめなかった．術後経過良好で，第 20 病日に投与中止（総投与量 231,000 単位）．第 44 病日（投与中止後 24 日目）に，反応性のインヒビター産生増加に伴う筋肉内出血をみとめたが，組換え型第 VII 因子製剤投与と，プレドニゾロン内服による免疫学的治療により軽快した．第 86 病日の退院時，第 VIII 因子インヒビター値は正常範囲となっていた．

はじめに

非血友病第 VIII 因子インヒビター血症は，血友病の治療過程でみられる第 VIII 因子製剤に対するインヒビター血症と異なり何らかの誘因により第 VIII 因子に対する自己抗体を有する比較的まれな疾患で，その発生率は年間 100 万人に 1～5 症例といわれている[1)2)]．同疾患を合併した症例に対する手術は出血の危険性が高く，また周術期の管理が確立されていないため，国内での手術報告例もまだ少ない．今回我々は同疾患を合併した膵頭部癌症例に対し，膵頭十二指腸切除を安全に行いえたので，血液製剤投与を含めた周術期管理を中心に報告する．

症　　例

患者：80 歳，女性

既往歴：生来健康．手術歴なし．平成 13 年 7 月，力仕事ののち右上腕皮下出血をみとめたが自然消失．これ以前に出血傾向はみとめていない．

家族歴：特記すべきことなし．

現病歴：平成 13 年 10 月上腹部不快感，体重減少を主訴に近医受診，膵頭部の腫瘤と閉塞性黄疸を指摘され，平成 13 年 10 月 5 日精査加療目的に入院となる．

入院時身体所見：心窩部に軽度の圧痛をみとめた．皮膚，眼球結膜にわずかに黄染をみとめた．

入院時血液検査所見：生化学検査は閉塞性黄疸を示唆する値であった（**Table 1**）．膵腫瘍関連マーカーはいずれも高値を示した．また，APTT 91.6 秒と著明に延長，第 VIII 因子活性は 4.8% と低下していた．出血時間は 3 分と正常であった．年齢・性別より先天性血友病は否定的で，第 VIII 因子活性を阻害するインヒビターの存在を疑い検査したところ 8.5BU/ml と高値であった．以上から非血友病第 VIII 因子インヒビター血症と診断した．

入院後経過：胆管炎の所見はなかったため，出血の危険を考え閉塞性黄疸に対する減黄処置は施行しなかった．画像検査より膵頭部癌と診断した（**Fig. 1 a，b**）．遠隔転移がみとめられなかったことから手術適応と判断，膵頭十二指腸切除を施行することとした．

非血友病第 VIII 因子インヒビター血症を合併した本症例に対する周術期管理としては第 VIII 因子製剤（商品名：クロスエイト M）による中和療法を行うこととした．投与量決定にあたって，

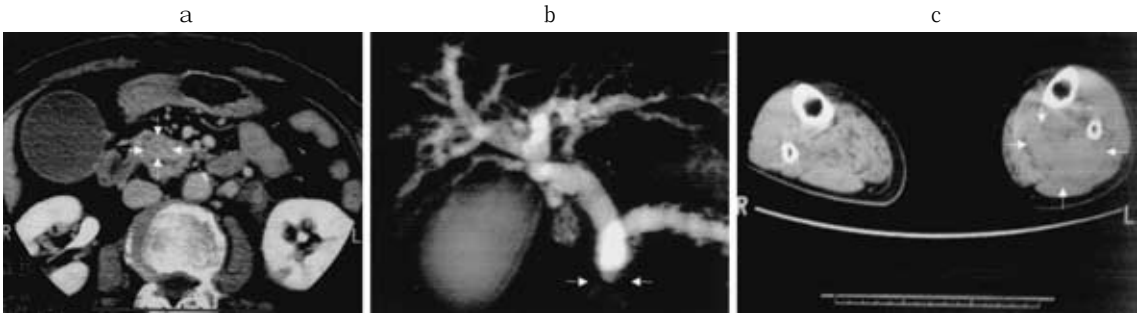
＜2003 年 11 月 26 日受理＞別刷請求先：牧内　知子
〒390-8621　松本市旭 3―1―1　信州大学医学部消化器外科

Table 1 Laboratory findings

Peripheral blood			Tumor markers			Immunological data		
WBC	5,990	/ μl	CEA	5.6	ng/ml	anti-ENA-antibody	× 160	
RBC	439 × 10^4	/ μl	CA19-9	181.9	U/ml	(Speckeled pattern)		
Hb	12.0	g/dl	DUPAN-Ⅱ	200	U/ml	C3	135	mg/dl
Ht	35.50	%	SPAN-Ⅰ	150	U/ml	C4	29.2	mg/dl
Plt	30.4 × 10^4	/ μl	Elastase-1	430	ng/dl	IgG	1,810	mg/dl
						IgA	328	mg/dl
Blood chemistory			Coaguratory data			IgM	89	mg/dl
TP	8.1	g/dl	PT	12.4	sec	IgD	1.4	mg/dl
Alb	4.4	g/dl	APTT	91.6	sec	IgE	17	IU/ml
T-Bil	1.96	mg/dl	Factor Ⅷ	4.80	%			
GOT	258	IU	F-Ⅷ inhibitor	8.5	BU/ml			
GPT	235	IU	Factor-Ⅱ	159.70	%			
ALP	2,429	IU	Factor-Ⅴ	170.00	%			
LDH	304	IU	Factor-Ⅶ	118.10	%			
γ-GTP	1,193	IU	Factor-Ⅸ	80.60	%			
Amy	30	U/l	Factor-Ⅹ	110.00	%			
P-Amy	21	U/l	Factor-Ⅺ	125.00	%			
Cre	0.59	mg/dl	Factor-ⅩⅢ	173	%			
BUN	14	mg/dl	Von willebrand factor	＞200	%			
Na	143	mEq/l	Protein C activity	98	%			
K	3.2	mEq/l	Protein S	97	%			
Cl	104	mEq/l	Bleeding time	3	min.			

Fig. 1

a：Abdominal computed tomography（CT）showed a low density mass in the pancreas head（arrows）with dilatation of the main pancreas duct.
b：Magnetic resonance cholangiopancreatography showed dilated intrahepatic ducts and stenosis of the common bile duct（arrows）.
c：Lower limbs CT revealed a hematoma（arrows）in the muscle of left crus.



まず trial test を行った．通常，インヒビター中和に要する第 VIII 因子製剤の量は【インヒビター値（BU/ml）×体重（kg）×25】で概算される．本症例では計算量通りの投与では APTT の十分な改善は得られなかったため，約 2 倍量の 20,000U を静注した結果，投与後 15 分で APTT は改善がみとめられ，約 3 時間は APTT を 40 秒以下に維持できた（**Fig. 2**）．周術期の止血機能のモニタリングは，測定の簡易さから，第 VIII 因子活性ではなく APTT を用いることとし，正常値上限付近の 40 秒前後でコントロールすることとした．術中の APTT が安定するように，麻酔導入直前に急速静

Fig. 2　Factor-VIII 20,000U i.v.

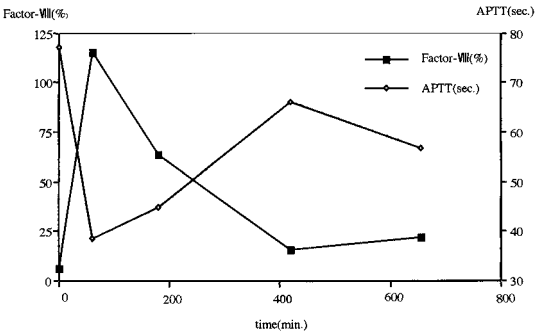


Table 2　Administration of Factor-Ⅷ

	Dosage intervals	Factor-Ⅷ
Before surgery	before 1 hour	20,000 U i.v.
During surgery	time 0 ～ after 4 hours	1,000 U/hour
	～ after 10 hours	1,500 U/hour
	～ after 14 hours	1,000 U/hour
After surgery	～ after 17 hours	1,000 U/hour
	～ after 23 hours	800 U/hour
	～ after 29 hours	600 U/hour
	～ after 40 hours	300 U/hour
	6 hourly for 1 day	1,000 U i.v.
	4 hourly for 1 day	1,000 U i.v.
	6 hourly for 1 day	2,000 U i.v.
	4 hourly for 3 days	2,000 U i.v.
	4 hourly for 6 days	3,000 U i.v.
	8 hourly for 3 days	3,000 U i.v.
	12 hourly for 3 days	2,000 U i.v.
Total	20 days	231,000 U

注投与した後，術中は持続静注を行い血中濃度を維持することとした．trial test 後には反応性のインヒビター産生増加はみとめなかったが，周術期のインヒビター中和には大量の第 VIII 因子製剤が必要であり，投与後反応性にインヒビター産生が増加することも予想された．中和療法でコントロールが困難となった場合には組換え型第 VII 因子製剤（商品名：ノボセブン）を用いたバイパス療法も施行できるよう準備した．

術中管理：手術開始 1 時間前に第 VIII 因子製剤 20,000U を急速静注で投与した（**Table 2**,**Fig. 3**）. 手術開始と同時に 1,000U/hr で持続静注開始. 以降約 2 時間おきに APTT を測定し, 静注量を増減した．手術は予定通り，膵頭十二指腸切除，D 1 郭清，Child 変法再建を施行し，術中は良好な止血が得られた. 第 VIII 因子製剤の術中総投与量は 20,000U であった．

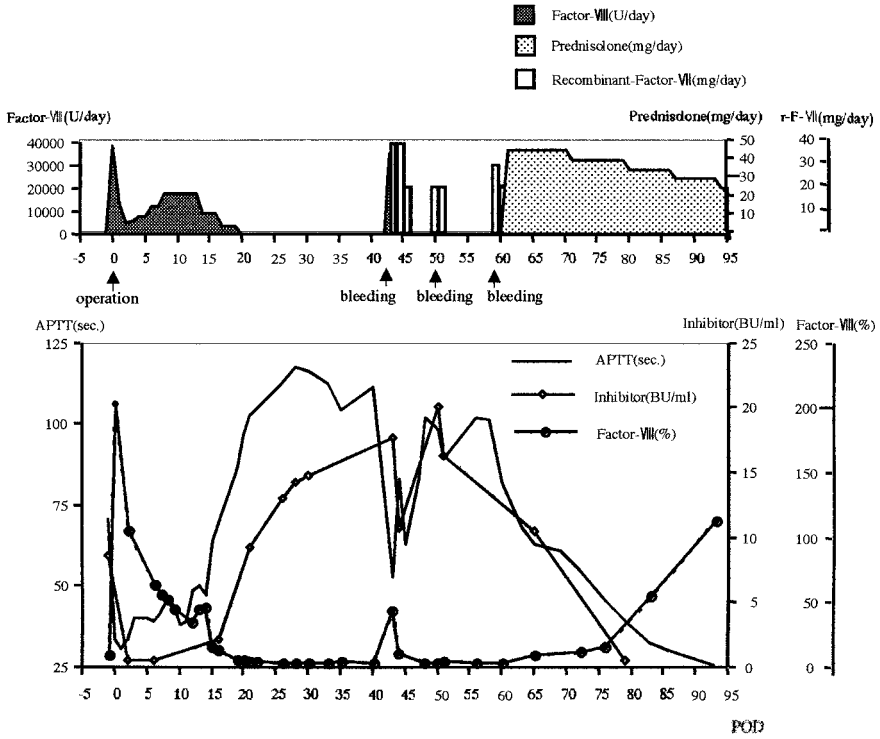
術後管理：第 VIII 因子製剤は, 術翌日は持続静注で，手術後 2 日目以降 2 週間までは間欠的に静注し，その後徐々に漸減，術後 20 日目で投与を終了した．周術期の第 VIII 因子総投与量は 231,000 U となった．投与期間中，出血は生じなかった．

経過良好であったが, 術後 44 日目, 第 VIII 因子製剤投与中止から 24 日目に左下腿筋肉内出血をみとめた（**Fig. 1 c**）．インヒビター値が 17.6BU/ml と上昇しており，第 VIII 因子製剤 35,000U を使用して止血を図ったが，術直後と比較して抗体中和が困難であった．ただちに組換え型第 VII 因子製剤投与を行い止血を得た. 第 VIII 因子インヒビターは術後 50 日目の 20.0BU/ml がピークとなっていた. 術後 61 日目より，インヒビター産生を抑制するための免疫抑制療法として，プレドニゾロンを 45mg/day で内服開始した．インヒビターの順調な低下がみられたため漸減し，25mg/day まで減量したところで退院となった．さらに外来にて 1～2 週ごとに漸減，7.5mg/day まで減量しそのまま継続することとなった．退院時の第 VIII 因子インヒビターは正常値 0.5BU/ml 以下にまで改善，APTT も 25.7 秒に改善していた. 外来通院となった後も，インヒビター値の再上昇や出血のエピソードはなく経過している．

考　　察

第 VIII 因子インヒビター血症には, 血友病患者において，投与された血液製剤に反応して抗体産生が起こる場合と，非血友病患者にさまざまな誘因によりインヒビターがみとめられる場合とがある．後者の原因としては，妊娠出産を契機に発症するもの，薬剤で誘発されるもの，悪性腫瘍や自己免疫疾患（膠原病）などに伴うものなどが報告されているが[3)4)]，ただ高齢という以外何も誘因の無い場合が約半数ある[5)]．今回の症例では, 腫瘍切除後もインヒビター値の低下はみとめられなかったこと, また術前抗核抗体が 160 倍と陽性であり,

Fig. 3 Perioperative clinical course



その後ステロイド投与により，第 VIII 因子インヒビター値の低下と APTT の正常化が得られたことより悪性腫瘍に伴うものではなく誘因不明の自己抗体が原因と考えられた．その後の検査で本症例のインヒビターは IgG に属し，ELISA 法によるサブクラスの測定では IgG4 力価が非常に高く，Immunoblot 法で Light 鎖認識タイプの抗体であることが判明した．

凝固因子インヒビター血症を伴う血友病患者の出血に対する治療には，第 VIII 因子製剤による抗体中和療法の他に，プロトロンビン複合製剤や組換え型第 VII 因子製剤などによるバイパス療法，ステロイドやシクロフォスファミドなどによる免疫抑制療法，免疫吸着療法などが行われてきた．手術症例に対する周術期管理としては，ことに高インヒビター血症を合併した症例では抗体中和療法は既往免疫反応により，更に抗体産生が高まる危険があるため，近年では第 VII 因子製剤によるバイパス療法が一般的になりつつある．すでに海外では多くの報告がみられ，整形外科領域[6)7)]，心臓弁置換術や胃全摘術などの major surgery でも使用され始めている[8)9)]．

一方，非血友病第 VIII 因子インヒビター血症を合併した症例に対する周術期の出血予防法はいまだ確立されていない．今回我々が周術期管理に第 VIII 因子製剤による中和療法を選択した理由は，凝固因子製剤投与の既往がなく，trial test でインヒビターの中和が良好であり，trial test 後通常 5〜7 日で起こるといわれている[10)]反応性のインヒビター値の上昇が起こらず，APTT による止血効果のモニタリングが簡易で確実であったからである．組換え型第 VII 因子製剤投与に関しては血栓症の報告がみとめられたこと[11)]と，第 VIII 因子活性や APTT の改善といった直接的なモニタリングができないことより，第 VIII 因子製剤での出血コントロールができなくなった際の手段とした．

実際，本症例では第 VIII 因子製剤の大量かつ長期投与により投与期間中は出血を来すことはなかった．しかし，この抗体中和療法が既往免疫反応により抗体産生を高めたため，投与中止後にインヒビター値の上昇に伴う筋肉内出血をひきおこしたと考えられることから，周術期の至適投与量，投与法，および投与期間が確立していない現段階での評価は困難だが，過剰投与であった可能性も否定できない．周術期の予防的投与法に関しては，今後更に症例を蓄積し検討を重ねる必要があると思われた．

また，本症例では筋肉内出血に対し組換え型第 VII 因子製剤の投与でいったんは止血が得られたが，その後もインヒビター値が低下せず出血のエピソードを繰り返したため，ステロイドによる免疫抑制を施行した．その結果抗体産生が抑制され，インヒビター値および APTT は正常化し，現在にいたるまで出血はみとめていない．今回，悪性腫瘍術後であるためステロイドの使用が躊躇されたが，術後早期に免疫抑制療法への移行も必要であったかと思われる．

本症例のように非血友病第 VIII 因子インヒビター血症を合併した症例に対する手術は，術中から術後にかけての出血の危険が極めて高く，安全に手術を施行するためには抗体中和療法，バイパス療法，免疫抑制療法のそれぞれの特性を組み合わせた綿密な周術期管理が必要であった．

文　献

1）木口　享，新谷憲治，山脇康秀ほか：第 VIII 因子インヒビターを生じた非血友病の 3 症例．臨血 **41**：1195―1200, 2000

2）辻　尚志，光永修一，池田英二ほか：血液凝固第 VIII 因子インヒビター出現が原因となった術後巨大後腹膜血腫の一例．日臨外会誌　**61**：495―499, 2000

3）前原忠史，内山俊正，田中　廣ほか：後天性第 VIII 因子インヒビターにて発症し，十二指腸乳頭部癌が証明された一例．臨血　**30**：2071―2074, 1989

4）高松純樹：非血友病患者にみられる第 VIII 因子インヒビター．血・腫瘍　**38**：275―278, 1999

5）Green D, Lechner K：A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. Thromb Haemost **45**：200―203, 1981

6）Ingerslev J, Freidman D, Gastineau D et al：Major suegery in haemophilic patients with inhibitors using recombinant factor VIIa. Haemostasis **26**：118―123, 1996

7）Tagariello G, Biasi ED, Gajo GB et al：Recombinant FVIIa（NovoSeven）continuous infusion and total hip replacement in patients with haemophilia and high titre of inhibitors to FVIII：Experience of two cases. Haemophilia **6**：581―583, 2000

8）Rocino A, Carola A, Papa ML et al：Major surgery for a gastric cancer in a haemophilic with high inhibitor titer successfully performed by the use of recombinant FVIIa. Haemophilia **5**：441―444, 1999

9）Douri MA, Shafi T, Khudairi DA et al：Effect of the administration of recombinant active factor VII（rFVIIa；NovoSeven）in the management of severe uncontorolled bleeding in patients undergoing heart valve replacement surgery. Blood Coagul and Fibrinolysis **11**：5121―5127, 2000

10）嶋　緑倫：血友病におけるインヒビターの発生機序とその治療戦略．日小児血液会誌　**13**：399―409, 1999

11）Sheth S, Dimichele D, Lee M et al：Heart transplant in a factor VIII-deficient patient with a high-titer inhibitor：perioperative management using high-dose continuous infusion factor VIII and recombinant factor VIIa. Haemophilia **7**：227―232, 2001

A Case of Pancreas Head Cancer with Non-Hemophlic Coagulation Factor-VIII Inhibitor

Tomoko Makiuchi, Akira Kobayashi, Shirou Miwa, Terumasa Noike, Satoshi Takagi,
Satoshi Iijima, Yusuke Miyagawa and Shin-ichi Miyagawa
Department of Surgery, Shinsyu University School of Medicine

We report surgical treatment of pancreatic head cancer with nonhemophilic coagulation factor-VIII（F-VIII）inhibitor.

An 80-year-old woman admitted for a pancreatic head mass and obstructive jaundice was found. In blood coagulation tests on admission to have prolonged APTT(91.6 s), decreased plasma F-VIII activity(4.8%), and elevated F-VIII inhibitor titer（8.6 BU/ml), yielding a clinical diagnosis of pancreatic head cancer with nonhemophilic coagulation factor-VIII inhibitor. The patient underwent pancreatoduodenectomy receiving a large quantity of F-VIII. No bleeding was observed during surgery. On postoperative day（POD）44, 24 days after withdrawal of F-VIII, she developed intermuscular bleeding associated with profoundly elevated F-VIII inhibitor titer. She was treated successfully using recombinant factor VIIa, followed by prednisolone. Plasma F-VIII inhibitor titer had normalized by the time she was discharged on POD 86.

Key words：coagulation factor-VIII inhibitor, pancreatoduodenectomy, pancreas cancer

〔Jpn J Gastroenterol Surg 37：578—583, 2004〕

Reprint requests：Tomoko Makiuchi　Department of Surgery, Shinsyu University School of Medicine
3-1-1 Asahi, Matsumoto, 390-8621 JAPAN