

症例報告

食道癌術後に第 VIII 凝固因子インヒビターによる 後天性血友病を発症した 1 例

兵庫県立がんセンター消化器外科

川崎健太郎 大澤 正人 小林 巖 中山 俊二
金治 新悟 仁和 浩貴 大野 伯和 藤野 泰宏
富永 正寛 中村 毅

症例は 55 歳の男性で、食道癌に左開胸開腹下部食道噴門側胃切除 (well diff. adenocarcinoma, Ae, 10mm, T1aMM, n0, M0, stage 0) を施行した。周術期に出血傾向はなかった。術後 53 日目 (53 POD) 右股関節が腫脹、その後右背部も腫脹してきたため 64 POD 当院を受診した。Hb 7.5g/dl と貧血を認め緊急入院となった。CT で右腸腰筋から右股関節、背部の筋肉内に広範な出血を認めた。PT が軽度、APTT が高度に延長していた。輸血、FFP で経過を観察したが出血は持続、71 POD 血管造影にて塞栓術を行った。しかし、貧血は進行、第 VIII 凝固因子活性が 1% 以下と判明したため全身疾患を疑い転院となった。精査の結果、第 VIII 凝固因子インヒビターによる後天性血友病であり、第 VII 凝固因子製剤による By-pass 療法とステロイドで軽快した。消化器癌術後の凝固因子インヒビターによる出血はまれな疾患であるが、重篤な結果を招くこともあり、本疾患に対する認識と迅速な対応が必要であると思われた。

はじめに

血液凝固反応において凝固因子は必須のものであり、第 VIII と第 IX 凝固因子の先天性欠乏症は血友病として知られている¹⁾²⁾。一方、全く出血傾向の既往や凝固因子製剤の使用歴がないにもかかわらず、自己免疫疾患、悪性腫瘍、分娩などを契機に凝固因子に対するインヒビターが出現することがあり、特に第 VIII 凝固因子活性の低下を起こすものは後天性血友病と呼ばれている³⁾。近年、第 VIII 凝固因子インヒビター症例の報告³⁾が増えつつあるが消化器癌手術を契機として発症することは比較的まれである。今回、我々は食道癌術後に第 VIII 凝固因子インヒビターによる後天性血友病を発症した 1 例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：55 歳、男性

主訴：右股関節腫脹、疼痛

既往歴：高血圧 (投薬なし)

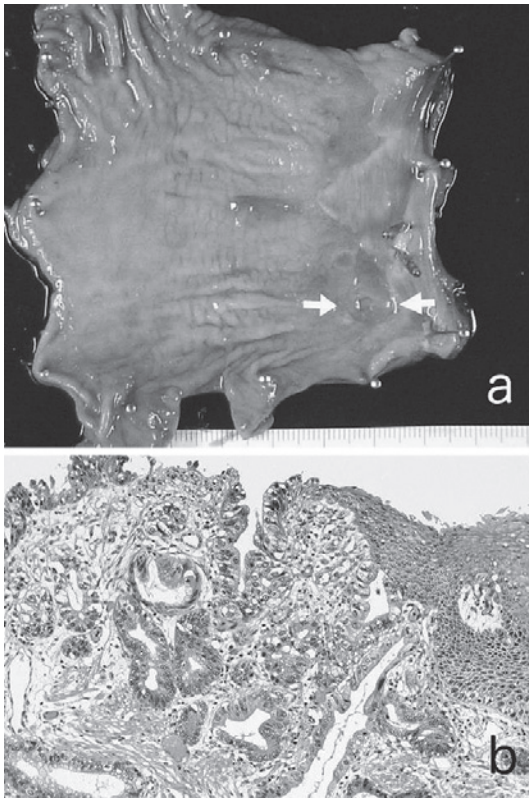
家族歴：父 胃癌、母 膵癌、兄 前立腺癌

現病歴：腹部食道癌 (術前診断 Ae, T1b, N0, M0, stage I) で左開胸開腹下部食道噴門側胃切除 (well differentiated adenocarcinoma, Ae, IIC, 10 mm, T1aMM, i.e. (-), ly0, v0, IM0, n0, M0, stage 0) を施行した (Fig. 1)。手術時間 5 時間 42 分、出血量 640ml で輸血はしなかった。抗生剤はセファロスポリンを 2 日間使用した。周術期に出血傾向はなく術後経過良好で術後 20 日目 (20 POD) に退院となった。46 POD の当院での外来では採血結果も含めて異常はなかった (Table 1)。53 POD より突然、右股関節が腫脹してきた。近医整形外科を受診するも異常なしと言われ経過観察していた。62 POD 頃から右背部が腫脹してきたため 64 POD 当院を受診した。

外来現症：血圧 118/60mmHg, 脈拍 115/分, 体温 37.2 度。眼瞼結膜に軽度の貧血を認めた。右股関節は中等度腫脹しており、疼痛が強く歩行困難

<2010 年 1 月 27 日受理>別刷請求先：川崎健太郎
〒673-8558 明石市北王子町 13-70 兵庫県立がん
センター消化器外科

Fig. 1 The depressed lesion was seen at the esophago-gastric junction (a ↑). The well differentiated adenocarcinoma was found (b).



であった。また、右背部にもやや硬い腫瘤を認めた。

採血結果：WBC 15,700/ μ l, CRP 3.9mg/dl と炎症所見の上昇, RBC 250×10^4 /dl, Hb 7.5g/dl と貧血を認めた。血小板は 38.2×10^4 /dl と正常, 生化学検査では LDH が 37IU/l と軽度上昇していたが, その他は異常を認めなかった (Table 1)。

入院時胸腹部造影 CT (64 POD)：右腸腰筋から右股関節、背部の筋肉内に広範な出血を認めた (Fig. 2)。

以上より、右股関節と背部の出血による貧血と判断した。明らかな既往はなかったが、外傷による可能性を疑い、入院し止血剤を点滴内投与、そして輸血を行った。

入院後 2 日目胸腹部 MRI (65 POD)：CT と同じように右腸腰筋から右股関節、背部の筋肉内に

広範な出血を認めた (Fig. 3)。

入院後 3 日目 (66 POD) 再び貧血が進行したために血管造影で止血を試みるも明らかな出血部位は認めなかったため塞栓術は施行しなかった。同日の凝固系の採血で PT 13.4 秒と軽度, APTT 86.5 秒と高度に延長していた (Table 1)。輸血, FFP を使用しながら経過を観察したが、貧血の進行は停止せず、右半身体幹を中心とした皮下から筋肉内の出血が継続した。入院後 8 日目 (71 POD) 再度血管造影を施行し、右大腿回旋動脈よりの出血を認めたため塞栓を行った (Fig. 4)。しかし、翌日も貧血の進行は停止せず、入院後 3 日目 (66 POD) の血液凝固因子の採血結果で第 VIII 因子の活性が <1% と低下していたのが判明したため (Table 2)、全身疾患を疑い神戸大学病院総合内科に転院となった。

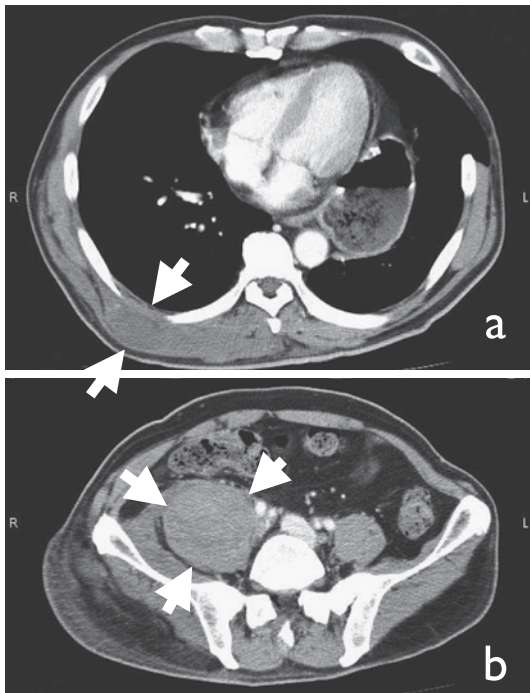
転院後に精査の結果、第 VIII 凝固因子インヒビターが >5.0BU/ml と上昇しており (Table 2)、第 VIII 凝固因子インヒビターによる後天性血友病と判明した。当初第 VIII 凝固因子製剤 1,000IU を投与したが軽快しなかったため、By-pass 療法として第 VII 凝固因子製剤合計 141.6mg を 5 日間で分割投与した。同時にガンマグロブリン 137.5g を 5 日間に分割投与、プレドニゾロン 70mg/day の連日投与を行い 9 日目に止血を得た。その間に MAP 14U 輸血, FFP 4U 投与を行った。インヒビターは発症後約 3 か月半で消失した。現在、当院と神戸大学総合内科で経過観察中である。

考 察

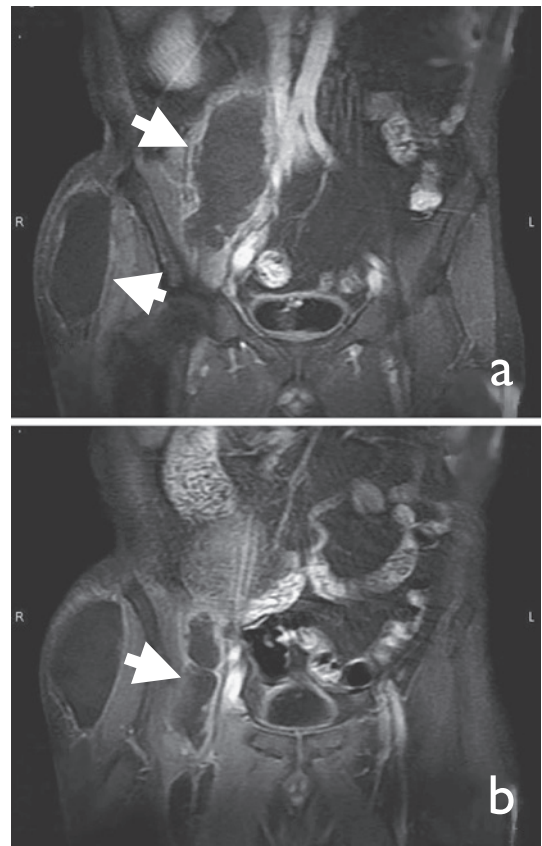
凝固因子は血液凝固反応において必須の因子であり、その第 VIII 因子, 第 IX 因子をコードする遺伝子に変異が入ることによって引き起こされる血友病が重篤な止血障害を来すことはよく知られている¹⁾²⁾。他方、まれではあるが後天性に凝固因子インヒビターの出現で因子活性の欠乏を来す疾患があり、第 V⁴⁾⁵⁾, VII⁶⁾⁷⁾, VIII^{3)8)~15)} 因子に対する疾患が報告されている。ただし、本症例のように消化器癌にインヒビターによる凝固異常を合併することはまれで、「癌」、「凝固因子」、「インヒビター」をキーワードにして医中誌 Web で 1983 年から 2007 年まで検索したところ、自験例を含め

Table 1 The clinical course of the Laboratory Findings

Date	Pre-operation	46POD	64POD	66POD	67POD	68POD	71POD
WBC ($\times 10^2/\mu\text{l}$)	58	73	157 \uparrow	163 \uparrow	104 \uparrow	132 \uparrow	115 \uparrow
RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	522	436	250 \downarrow	218 \downarrow	281 \downarrow	298 \downarrow	232 \downarrow
Hb (g/dl)	17.1	13.6	7.5 \downarrow	6.5 \downarrow	8.5 \downarrow	9.8 \downarrow	7.6 \downarrow
Plat ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	18.6	30.5	38.2	33	29.4	34	38.6
PT (sec)	11.9	—	—	13.4 \uparrow	—	—	13.4 \uparrow
APTT (sec)	32.8	—	—	86.5 \uparrow	—	—	82.5 \uparrow

Fig. 2 (CT of the chest and abdomen) : The intramuscular bleeding was shown at the right dorsal region (a) and iliopsoas muscle (b).

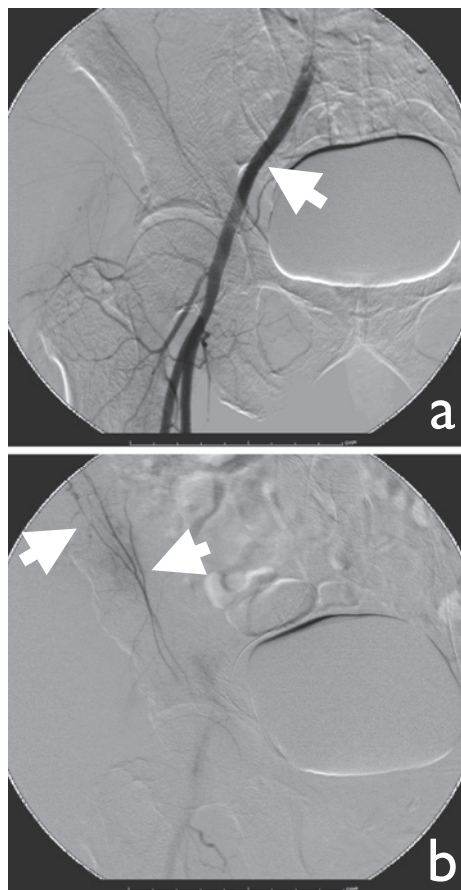
11 件 12 症例の報告しか認められなかった (Table 3)^{4)5)8)~15)}. 発症は術前から発症しているもの 2 例, 入院中に発症 3 例, 術後 2 か月以内 5 例と比較的に早期に発症しているものが多かった. 第 V 因子は 3 例, 第 VIII 因子は 9 例で第 VII 因子はなかった. 12 例を総合的にみると第 V 活性が低下しているものは術後早期に検査異常で発見されることが多いのに対し, 第 VIII 活性の低下している症例はやや遅く出血で発見されることが多い傾向が認め

Fig. 3 (MRI) : The intramuscular bleeding was shown at the iliopsoas muscle and right hip joint (a), and the bleeding along right inside of the thigh (b).

られた.

本症例で発症原因となった第 VIII 因子インヒビターによる凝固能の低下は先天性血友病患者に第 VIII 因子製剤を投与後に生じるものと第

Fig. 4 (The angiography) : The angiography of the right femoral artery (a), the bleeding from the arteria circumflexa femoris lateralis was seen.



VIII 因子製剤とは関係なく生じるものに分けられる¹³⁾¹⁶⁾。後者は後天性血友病と呼ばれ、発症は年間 100 万人あたり 1 人とまれな疾患である¹⁷⁾。田中らの日本血栓止血学会関連施設に対するアンケート調査によれば、本疾患は 2003 年からの 3 年間で 55 例認められていた³⁾。基礎疾患は自己免疫疾患 17%，悪性腫瘍 17%，糖尿病 7%，分娩後 6% の順で、基礎疾患なしが最も多く 25% を占めていた¹⁾。また、Green らも後天性血友病 211 例を検討し基礎疾患として自己免疫疾患 18%，分娩 7.3%，悪性腫瘍 6.7%，ペニシリンアレルギーなどの薬剤反応 5.6%，皮膚疾患 4.5%，喘息 3.9%，輸血 2.8% の順に多く、基礎疾患なしは 46.1% と報告しており¹⁸⁾悪性腫瘍はいずれの報告でも頻度が

Table 2 Laboratory Findings of Coagulation Activity

Coagulation Activity	Standard (%)	66POD	75POD
II (%)	75-135	115	—
V (%)	70-135	172 ↑	—
VII (%)	75-140	91	—
VIII (%)	60-150	< 1 ↓	—
IX (%)	70-130	122	—
X (%)	70-130	104	—
XI (%)	75-145	86	—
XII (%)	50-150	91	—
Anti VIII inhibitor (BU/ml)	0	—	> 5 ↑

高い。症状は先天性血友病のような関節内、脳内出血は少なく、皮下出血や筋肉内出血が多いとされている³⁾¹⁶⁾。転帰は田中らの報告によれば追跡可能であった 40 例中、インヒビターが消失 21 例、残存 9 例、死亡 10 例であり、25% が死亡する予後不良の疾患である³⁾。

本疾患に対する要点は早期診断と治療である。出血や感染による死亡例が 22-25%³⁾¹⁸⁾と高頻度であるため本疾患が疑われる例では確定診断を待たずに治療する必要がある¹⁶⁾。出血の既往歴がないこと、皮下出血や筋肉内出血が多いなどの特殊な出血のパターン、APTT の著明な延長から本疾患を疑い、各凝固因子活性を測定し確定診断となる¹⁹⁾。ただ、凝固因子活性は判明するまでに時間がかかることから交差混合試験²⁰⁾で簡便に判定する方法も推奨されている。本症例では出血既往のない患者の関節、筋肉内出血であり後天性血友病の典型パターンであったが、本疾患に対する認識が不十分であったことから第 VIII 因子活性の低下が判明するまで専門施設への転院が遅れてしまったことは反省すべき点であった。考察でまとめたように術後しばらくして出血で発症する後天性血友病は第 VIII 凝固因子インヒビターによるものが多いため、迅速に PT や APTT を測定するとともに第 VIII 因子活性とインヒビターを測定すべきであったと思われる。最終的に軽快したが、本疾患に対する知識が必要であることを痛感させら

Table 3 The list of acquired inhibitor against the coagulation factor accompanied with the cancer of the digestive system

Case	Author	Year	Age	Sex	Cancer	Onset after operation	Symptom	Factor	Course
1	Hosomi ⁸⁾	1998	68	M	Stomach	9 months	Bleeding (Hematemesis)	VIII	Alive
2	Ichikawa ¹⁰⁾	2000	71	F	Stomach	pre-operation	None (Abnormality of data)	VIII	Alive
3	Okita ⁵⁾	2000	61	M	Esophagus	13 days	None (Abnormality of data)	V	Alive
4	Tsuji ⁹⁾	2000	69	M	Stomach	2 months	Bleeding (Retroperitoneum)	VIII	Alive
5	Kiguchi ¹¹⁾	2000	69	M	Stomach	3 months	Bleeding (Hematemesis, Melena)	VIII	Death
6	Makuchi ¹²⁾	2004	80	M	Pancreas	pre-operation	None (Abnormality of data)	VIII	Alive
7	Wano ¹⁴⁾	2005	66	M	Colon	2 months	Bleeding (Subcutaneous)	VIII	Alive
8	Kawamura ¹³⁾	2005	72	M	Vater	2 months	Bleeding (Subcutaneous, Joint)	VIII	Alive
9	Suzuki ¹⁵⁾	2006	66	M	Stomach	4 months	Bleeding (Melena)	VIII	Alive
10	Oku ⁴⁾	2007	76	M	Liver	11 days	None (Abnormality of data)	V	Alive
11	Oku ⁴⁾	2007	69	M	Liver	18 days	None (Abnormality of data)	V	Alive
12	Our Case		55	M	Esophagus	53 days	Bleeding (Muscle, Joint)	VIII	Alive

れた症例であった。

治療はインヒビターの力価が低い場合は第VIII因子製剤を大量に使用することにより中和できるが、高力価の場合は、1)血漿交換によるインヒビター除去後超大量第VIII因子製剤投与、2)免疫抑制剤などの投与による抗体産生の抑制、3)インヒビター迂回の目的での活性型第VII因子製剤を用いたBy-pass療法などがある⁸⁾。田中ら³⁾の報告によれば止血目的にはBy-pass療法が最も多く用いられておりかつ有効性が高く、また、抗体産生の抑制にはステロイドやシクロフォスアミドが最も多く投与されていた。本症例では輸血、FFP投与で貧血と凝固因子を補正しつつ、遺伝子組換えVII因子製剤、プレドニン、免疫グロブリン投与でインヒビターは消失した。ただリバウンドすることがあると報告されており²¹⁾²²⁾長期の慎重な経過観察が重要であると思われる。

なお発症原因だが、前述の基礎疾患³⁾¹⁸⁾のうち本症例は周術期に輸血、ペニシリンの使用歴、自己免疫疾患、皮膚疾患、喘息、糖尿病なしと該当するものない症例である。また、周術期に投与した点滴、薬剤についてもすべてチェックしたが既存の報告に合致した原因は認めなかった。本症例は術後に発症しており明らかな癌と後天性血友病との因果関係ははっきりしない。ただ食道癌に対する治療を契機として発症しており、癌もしくは手術が発症の要因になっている可能性は否定しきれない。また、消化器癌と凝固因子インヒビターの報告11例中でも(Table 3)、悪性腫瘍や手術侵襲が原因ではないかと推測されるものも多く、消化器癌手術を行う我々消化器外科医にとって本疾患を念頭においておく必要があるのではないかと考えられた。

本発表にご指導、ご協力いただきました神戸大学病院総合内科 秋田穂東教授、金澤健司先生、宮本宣友先生、森寛行先生、兵庫県立がんセンター 病理診断科 梶本和義先生に感謝いたします。

文 献

- 1) 世界血友病連盟/長尾 大訳：血友病治療のガイドライン。日本赤十字社、東京、2005
- 2) 杉本恒明、矢崎義雄：内科学。朝倉書店、東京、2007、p1700-1702

- 3) 田中一郎, 天野景裕, 瀧 正志ほか: わが国における後天性凝固因子インヒビターの実態に関する3年間の継続調査. 予後因子に関する検討. 日血栓止血会誌 19: 140—153, 2008
- 4) 奥英二郎, 金地泰典, 田代恭子ほか: タココンブ使用により第V因子インヒビターが発生した2例. 日血栓止血会誌 18: 640—645, 2007
- 5) 沖田将人, 国崎主税, 黒沢治樹ほか: 食道癌術後に第V因子インヒビターにより凝固異常を認めた1例. 日消誌 97: 327—330, 2000
- 6) 山本 晃, 北野あさ子, 仁多美奈子ほか: 慢性間質性肺炎の治療中に出現した後天性血友病. 臨血 46: 1156—1159, 2005
- 7) 黒川雅史, 笹井久徳, 鎌倉 綾ほか: 原因不明の頸部深部出血をきたし, 救命しえた一例. 大阪急性期・総合医療七誌 31: 38—43, 2009
- 8) 細見博子, 播磨喜代美, 本間由香里ほか: 胃癌切除術後9ヵ月目に持続的消化管出血をきたし, 凝固第VIII因子インヒビターが検出された症例. 日赤検査 32: 13—19, 1998
- 9) 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1例. 日臨外会誌 61: 495—499, 2000
- 10) 市川英幸: 先天性第V因子欠乏症の高齢者胃癌の1手術例. 日老医誌 37: 245—249, 2000
- 11) 木口 亨, 新谷憲治, 山脇泰秀ほか: 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
- 12) 牧内知子, 小林 聡, 三輪史郎ほか: 非血友病第VIII因子インヒビター血症を伴った腭頭部癌患者の1例. 日消外会誌 37: 578—583, 2004
- 13) 川村多蔵, 小澤鉄郎, 佐々木進一ほか: 手術後に発症した後天性血友病の一例. 十和田中病研誌 18: 55—57, 2005
- 14) 和野雅治, 康裕紀子, 正木康史ほか: Cyclosporin Aが奏効した糖尿病と虚血性心疾患を合併する後天性血友病A. 臨血 46: 1100—1104, 2005
- 15) 鈴木隆之, 新井文子, 小山高敏ほか: 後天性血友病Aの急性出血に対する治療後に発症した虚血性大腸炎. 臨血 47: 310—314, 2006
- 16) 松浦康弘, 青墳信之, 脇田 久: 当院における後天性血友病(血友病に伴わない後天性凝固第VIII因子インヒビター4例)の治療経験. 診療と新薬 42: 159—167, 2005
- 17) ASH: Education Program Book. American Society of Hematology, USA, 1999, p192
- 18) Green D, Lechner K: A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. Thromb Haemost 30: 200—203, 1981
- 19) 嶋 緑倫, 田中一郎, 川合陽子ほか: 本邦における血液凝固後天性インヒビターの実態. 日血栓止血誌 14: 107—121, 2003
- 20) 新井盛夫: 後天性止血異常の現状. 凝固因子自己抗体による出血傾向. 病態の概容と臨床検査診断の留意点. 臨病理 52: 178—181, 2004
- 21) 萩原 剛, 新井盛夫: 【先天性出血性疾患の病態と治療. 最近の進歩】血友病患者に発生したインヒビターの治療. 血液フロンティア 11: 1103—1110, 2001
- 22) 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

**A Case Report of Acquired Hemophilia due to the Inhibitor Against Coagulation Factor VIII
after Esophagectomy for Esophageal Cancer**

Kentaro Kawasaki, Masato Ohsawa, Iwao Kobayashi, Shunji Nakayama,
Shingo Kanaji, Hiroki Niwa, Masakazu Ohno, Yasuhiro Fujino,
Masahiro Tominaga and Takeshi Nakamura
Division of Gastroenterological Surgery, Hyogo Cancer Center

We report a case of hemophilia acquired due to the inhibitor against coagulation factor VIII following esophagectomy. A 55-years-old man, undergoing esophagectomy via a left thoracoabdominal approach. The right hip swelling reported on post operative days (POD) 53, Hb of 7.5g/dl necessitated emergency admission. Computed tomography (CT) showed the bleeding around the right hip joint. The patient had slightly prolonged prothrombin time (PT) and severely prolonged activated partial prothrombin time (APTT). We observed the man using the red cell mannitol adenine phosphate (RC-MAP) and fresh fresh-frozen plasma (FFP), but bleeding continued. And the activity of the Coagulation factor VIII was <1%, and the inhibitor against coagulation factor VIII was >5BU/ml, yielding a diagnose is acquired hemophilia. However rare acquired hemophilia may be, care must be taken against it after cancer surgery.

Key words : acquired hemophilia, inhibitor against coagulation factor VIII, esophageal cancer

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 43 : 893—899, 2010]

Reprint requests : Kentaro Kawasaki Division of Gastroenterological Surgery, Hyogo Cancer Center
13-70 Kitaoji-cho, Akashi, 673-8558 JAPAN

Accepted : January 27, 2010