

症 例

食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法後に第V因子欠損症を来した1例

山田和俊 北村和哉 丹尾幸樹 島上哲朗 荒井邦明
 柿木嘉平太 山下太郎 酒井佳夫 水腰英四郎 金子周一

金沢大学附属病院 消化器内科

要 旨

症例は57歳男性、食道静脈瘤に対し内視鏡的硬化療法（EIS）を施行したが、その際の止血に難渋した。凝固能の低下、プロトロンビン時間（PT）、ヘパプラスチンテスト（HpT）の解離、第V因子の著明な低下、第V因子インヒビターの上昇などを認め、後天性第V因子欠損症と診断した。診断時には出血症状を認めておらず、慎重に経過観察をしたところ、自然経過にて凝固能は改善と第V因子インヒビター力価の低下を認めた。内視鏡治療により生じた後天性第V因子欠損症は非常に稀であり、報告する。

Key words 内視鏡的硬化療法／第V因子欠損症／合併症

I 緒 言

後天性第V因子欠損症は、種々の原因により第V因子インヒビターが獲得され、出血傾向を来す稀な症候群である。無症候性のものが多いが、稀に重度の出血を認め致命的な経過を辿ることもある。今回われわれは、内視鏡的静脈瘤硬化療法（以下EIS）後に出血傾向を認め、第V因子インヒビターの出現を確認しえた1例を経験したので報告する。

II 症 例

症例：57歳、男性。

主訴：食道静脈瘤治療目的。

既往歴：49歳 気胸。輸血歴なし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2003年に健診で肝機能異常を指摘され、精査を勧められたが放置していた。2008年2

月に前医でB型肝硬変、食道静脈瘤《Ls, F2, Cb, RC1》と診断され、エンテカビルの内服を開始された。同年11月に肝細胞癌を指摘され当院へ紹介となった。精査の後にラジオ波焼灼術が施行されたが、その際の内視鏡検査で《Ls, F2, Cb, RC2 (CRS, RWM), Lg-c, F1》と食道静脈瘤の増悪を認めたため、食道静脈瘤治療目的に2009年2月再入院となった。

入院時現症：意識清明、体温36.4℃、血圧112/68mmHg、脈拍80/分整、結膜：貧血・黄疸なし、腹部：平坦・軟、圧痛なし、四肢：羽ばたき振戦なし、下腿浮腫なし。

臨床検査成績：血小板の低下と肝胆道系酵素の軽度上昇を認めた。プロトロンビン時間（PT）の軽度延長、PT活性の軽度低下を認めたが、肝予備能はChild-Pugh A（6点）であった（Table 1）。

臨床経過：第2病日にEISを施行した。まず3時方向のF2静脈瘤を穿刺し、血液の逆流を確認したのち硬化剤（5% ethanolamineoleate with iopamidol；以下EOI）を計8ml注入した。硬化剤は、噴門静脈叢を介して左胃静脈まで注入された。十分に硬化剤を滞留させた後、抜針し、内視鏡装着バルーンにて圧迫止血を行った。次に12時方向のF2静脈瘤に対しても穿刺を行い、5% EOIを計8ml注入した。硬化剤は、噴門静脈叢よ

Gastroenterol Endosc 2014；56：451-6.

Kazutoshi YAMADA

A Case of Acquired Factor V Deficiency Caused by Endoscopic Injection Sclerotherapy.

別刷請求先：〒920-8641 金沢市宝町13-1

金沢大学大学院医学系研究科 恒常性制御学
 山田和俊

Table 1 臨床検査成績.

血算・凝固		生化学			
WBC	3,000 /mL	AST	40 IU/L	TP	7.0 g/dL
Neu	68.7 %	ALT	26 IU/L	alb	62.5 %
Lym	22.0 %	LDH	172 IU/L	α 1	2.6 %
RBC	446 $\times 10^4$ /mL	ALP	418 IU/L	α 2	6.5 %
Hb	14.1 g/dL	γ -GTP	136 IU/L	β	6.7 %
Ht	41.5 %	TTT	24.0 U	γ	21.7 %
Plt	3.5 $\times 10^4$ /mL	ZTT	18.6 U		
PT	13.6 秒	T-Bil	1.9 mg/dL	免疫・血清	
PT-INR	1.38	D-Bil	0.5 mg/dL	CRP	12 ng/mL
PT 活性	62 %	ChE	198 IU/L	ANA	20 H
APTT	32.2 秒	BUN	12 mg/dL	腫瘍マーカー	
HpT	54 %	Cr	0.68 mg/dL	AFP	12 ng/mL
Fbg	199 mg/dL	Na	138 mEq/L	PIVKA II	23 mAU/mL
FDP	0.9 mg/dL	K	3.4 mEq/L		
FDP-DD	0.5 mg/dL	Cl	104 mEq/L		

り後胃静脈まで注入された (Figure 1). 再度圧迫止血を行い, 止血を確認したのち穿刺部にトロンビン1万単位を散布のうえ治療を終了した. この際, 穿刺後の止血には問題を認めなかった. なお, EOIによる溶血の予防目的で, EOI注入時にハプトグロビン4,000単位を経静脈的に投与した.

第9病日に再度EISを施行. 前回硬化剤注入を施行した静脈瘤は概ね血栓化しており, 追加のEISを試みたが静脈瘤内へのEOI注入は行えなかった. しかし両静脈瘤とも抜針後に針孔出血を認め, なかなか止血が得られず, 圧迫止血に30分を要した (Figure 2). 第10病日の採血では, PT, 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長とPT, ヘパプラスチンテスト (HpT) の解離を認め, 凝固因子活性では第V因子のみ著明な低下を認めた (Table 2). また患者血漿と正常血漿との混和試験においてPTの改善を認めず, 第V因子インヒビターの存在が疑われた (Figure 3). 次に第V因子インヒビター活性を測定したところ, 16.0BUと上昇しており (Table 2), 以上の結果から後天性第V因子欠損症と診断した.

診断時には出血症状を認めていなかったため, プレドニゾロンの投与など積極的な治療は行わず, 出血時に備え濃厚血小板と第VII因子製剤を待機のうえ厳重に経過観察を行った. 以後, 自然経過にてPTは改善し, それに比例して第V因子インヒビター力価の低下を認めた (Figure 4). 食道静脈瘤も改善を認め, 退院後も外来にて経過観察を行っているが, 出血傾向など凝固異常の再発

は認めていない.

III 考 察

後天性第V因子欠損症は, 種々の原因により後天的に第V因子インヒビターが獲得される稀な疾患である. 原因としてはウシトロンビンの使用に関連するものが多く^{1),2)}, その機序としては, 手術中に止血剤として使用されたウシトロンビン製剤が, 血液中へ混入することでウシ第V因子に対する同種抗体が産生され, ヒト第V因子に対して交差反応を示すためと考えられている^{3),4)}. 一方, ウシトロンビン製剤の関与がない症例では, 自己免疫疾患, 悪性腫瘍, 感染症, 抗生剤投与, 高齢者, 手術後などがリスク因子と考えられているが, 明確な機序は不明である^{5),6)}. Franchiniらの報告によると, ウシトロンビン製剤の関与がない後天性第V因子欠損症の78例のうち, 10例 (13%) に自己免疫疾患, 17例 (22%) に悪性腫瘍, 33例 (42%) に抗生剤投与, 24例 (31%) に手術, 18例 (23%) に感染症を認めており, そのいずれも認めない症例が16例 (21%) であった⁵⁾. ウシトロンビン製剤の関与がない症例では自己免疫的な機序が発症に関与すると考えられ, ウシトロンビン製剤の関与がある症例に比べ, 重篤な出血傾向を認めることが多いとされる⁷⁾. 改善までに要する期間が長いこと [2.3カ月 vs 5.1カ月] やインヒビター力価がより高値であること [17.2Bethesda units (BU) vs 114 BU] などの違いも報告されている¹⁾.

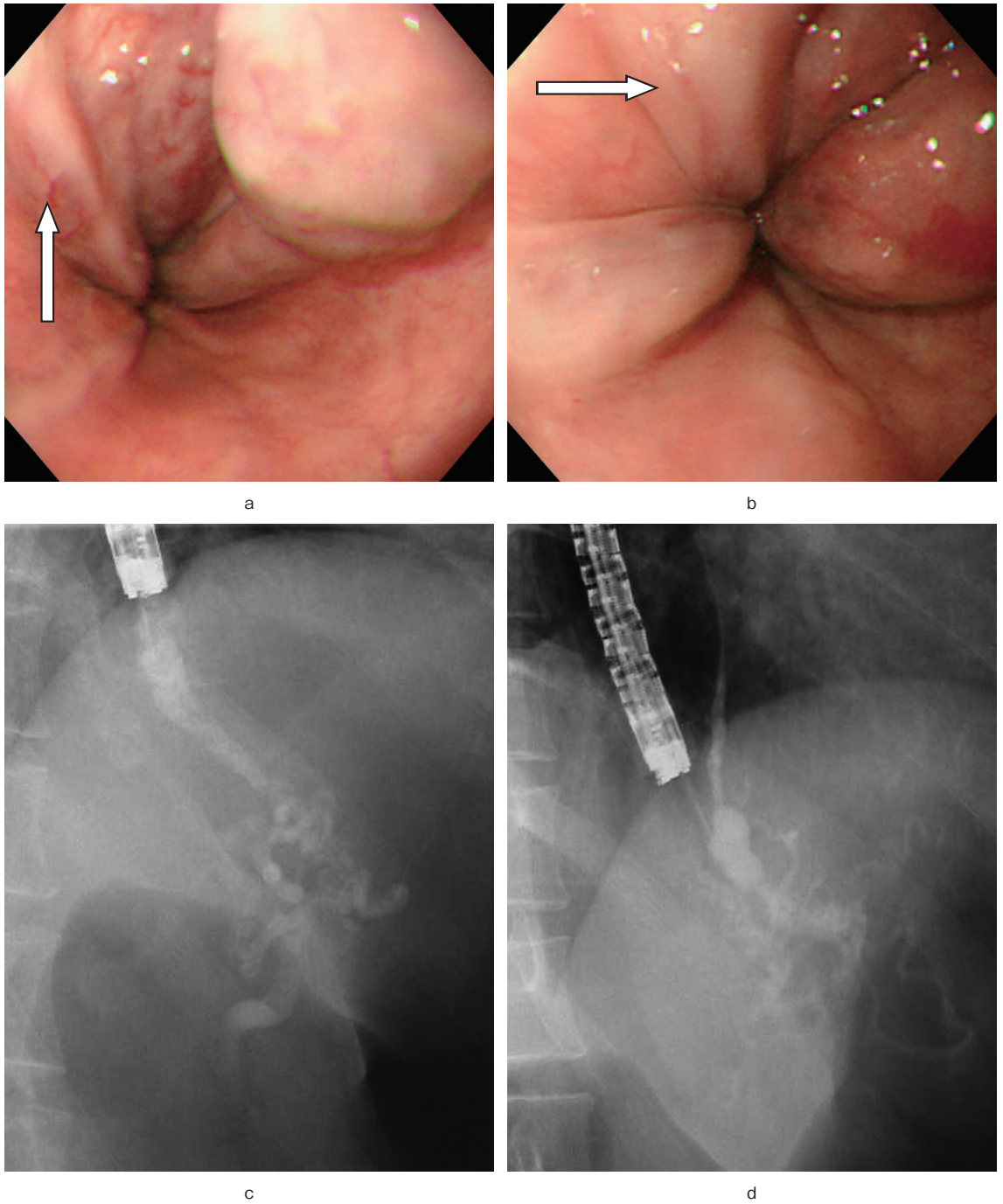


Figure 1 EIS 所見 (1 回目).

3 時方向 (a), 12 時方向 (b) の静脈瘤に穿刺し, 5 % EOI を各 8 ml 注入したところ良好な静脈瘤造影像が得られた (c, d).

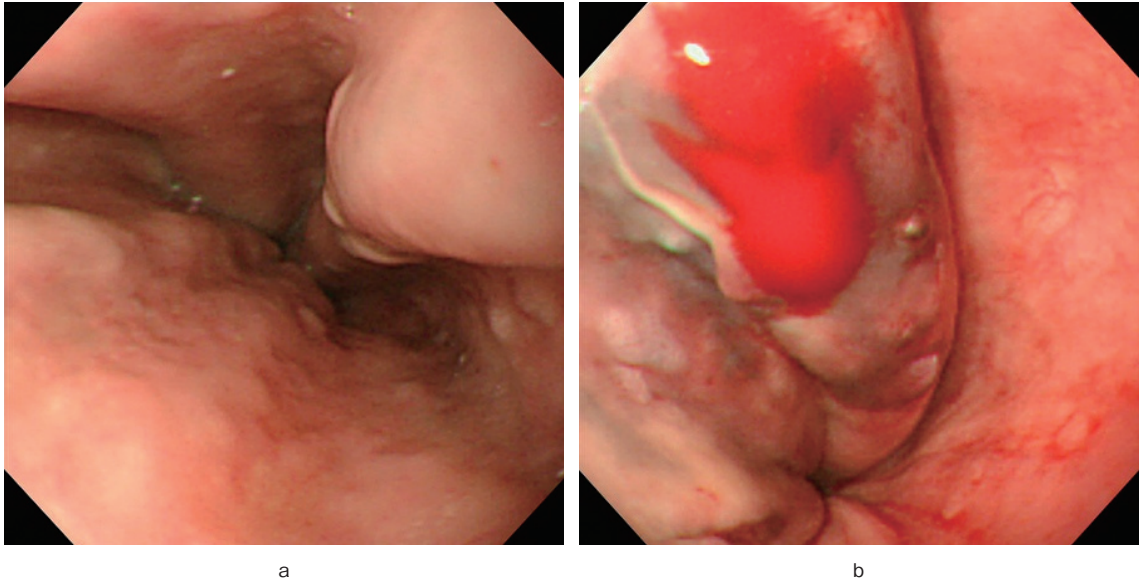


Figure 2 EIS 所見(2回目).

前回 EIS を施行した静脈瘤は血栓化していた (a). 両静脈瘤とも抜針後に針孔出血を認め、止血に長時間を要した (b).

Table 2 臨床検査成績 (出血傾向発症時).

血算・凝固		生化学	
WBC	3,570 / μ L	AST	54 IU/L
Hb	12.8 g/dL	ALT	30 IU/L
Plt	3.5×10^4 / μ L	LDH	241 IU/L
PT	25.5 秒	ALP	273 IU/L
PT 活性	21 %	γ -GTP	110 IU/L
APTT	59.6 秒	T-Bil	1.4 mg/dL
HpT	49 %	Alb	3.5 g/dL
Fbg	261 mg/dL	第II因子	61 %
FDP	4.2 mg/mL	第V因子	1 %
FDP-DD	2.4 mg/mL	第VII因子	109 %
AT-III	61 %	第IX因子	51 %
		第X因子	66 %
		第VI因子インヒビター力価	16.0 BU

後天性第V因子欠損症による出血症状は一般に軽度であり、無症状に経過することも多いが、稀に重篤な出血傾向を認め、致死的となることもある⁸⁾。出血の発症には第V因子活性の低下、PTおよびAPTTの延長がリスク因子と考えられているが、インヒビター力価は、出血や第V因子活性と相関しないとされる^{5),7)}。出血部位としては消化管出血、血尿、手術部位からの出血の報告が多い^{6),7),9)}。

治療は出血のコントロールとインヒビターに対する治療に大別される⁵⁾。凝固異常は自然に回復

する症例も多く、無症候性の症例には積極的な治療は必要ないとされる。緊急的な止血には血小板輸血や第VII因子製剤の投与が有効である。血小板の α 顆粒内に存在する第V因子は体内の第V因子全体の1/4を占めており、インヒビターの影響を受けにくいいため、その補充が有効と考えられている¹⁰⁾。インヒビターの高力価が続く場合には副腎皮質ステロイドの投与が行われることが多い。血漿交換や免疫吸着も、インヒビター力価を低下させ得る。免疫グロブリンの投与は第V因子活性を増加させるとされており¹¹⁾、重症例ではこれらの補充療法や血漿交換療法、免疫抑制療法などを組み合わせて治療を行う。

自験例では2回目のEIS時に出血傾向を認め、正常血漿との混和試験やインヒビター力価測定により、第V因子インヒビターの存在が確認されたが、以後再出血はなく、自然経過で第V因子活性の改善を認めた。後天性第V因子インヒビターの出現には、前述の如く多様な誘因が存在する。自験例においては、背景にB型肝炎ウイルス感染、肝細胞癌の既往、抗生剤投与などのリスクを有していた。しかし、初回のEIS後から1週間の経過でインヒビターが出現したこと、発症時のインヒビター力価が低かったこと、さらに無治療にもかかわらず比較的短期間でインヒビター力価の低下

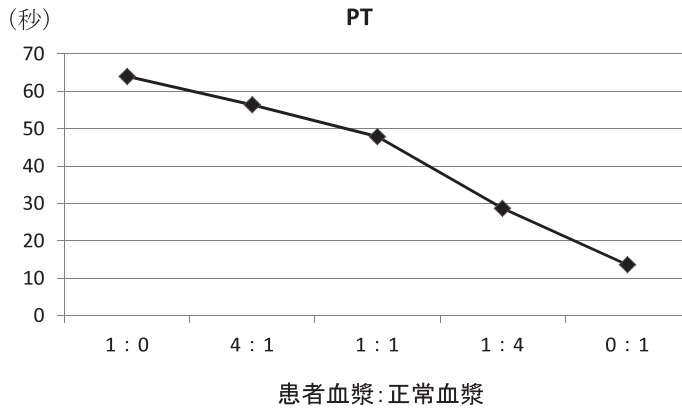


Figure 3 血漿混和試験結果.

患者血漿と正常血漿の混和試験によってもPTの改善は乏しかった。

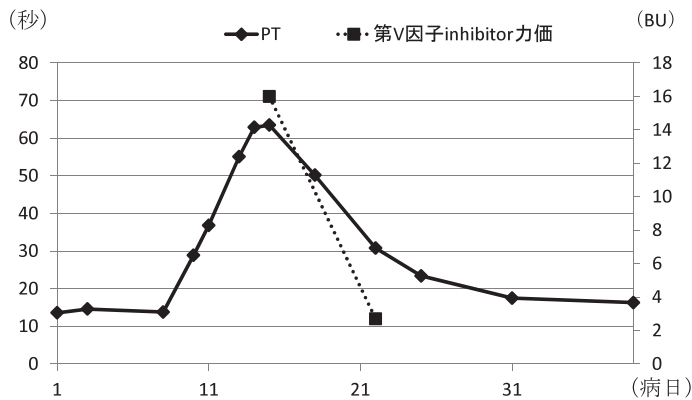


Figure 4 PTの推移.

内視鏡治療後はPT延長にもかかわらず、静脈瘤からの再出血など出血症状は認めなかった。そのため、積極的な治療は行わず出血時に備え濃厚血小板と第VII因子製剤を待機の上、厳重な経過観察を行った。その後、PTは自然経過にてほぼ入院時の値まで改善した。第V因子インヒビター力価もPTの改善に比例して低下していた。

およびPTの改善を認めたことなどから、本例での後天性第V因子インヒビターの出現には、初回EIS時に散布したウシトロンビン製剤の関与が最も疑われた。EISでは直接血管内にトロンビンを注入することはないが、散布したトロンビンが静脈瘤の穿刺部から血管内に混入し、抗原抗体反応を経てインヒビターが出現した可能性が考えられた。

PubMedおよび医学中央雑誌で1983年から2013年1月までの期間に「Acquired factor V deficiency/inhibitor and endoscopy」「後天性第V因子欠損症/インヒビターと内視鏡治療」のキーワードで検索したところ、内視鏡治療時のトロンビン

散布により後天性第V因子欠損症をきたした報告は認めなかったが、出血性胃潰瘍に対し、フィブリンゲルを粘膜下注入したところ第V因子インヒビターが出現したとの報告を認めた¹²⁾。

内視鏡治療時には止血目的にウシトロンビン製剤の散布が日常的に行われている。後天性第V因子欠損症は稀な疾患ではあるが、内視鏡で観血的な処置を行った場合、ウシトロンビン製剤の曝露によって第V因子インヒビターが生じる可能性を考慮し、内視鏡治療後に原因不明の出血傾向を認めた場合には本疾患の鑑別も念頭におく必要があると考えられた。

IV 結 語

EIS 時に出血傾向を認め、第 V 因子インヒビターの出現を確認した症例について報告した。内視鏡的止血処置の際に使用したトロンビンの散布が原因と考えられ、内視鏡治療後に原因不明の出血傾向を認めた場合には本疾患を念頭に置き検査ならびに治療を行う必要があると考えられた。

文 献

1. Streiff MB, Ness PM. Acquired FV inhibitors: a needless iatrogenic complication of bovine thrombin exposure. *Transfusion* 2002 ; 42 : 18-26.
2. Leus B, Devreese K, van den Bossche J et al. Factor V inhibitor: case report. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006 ; 17 : 585-7.
3. 奥英二郎, 金地泰典, 岡村 孝ほか. タココンプ® 使用により第 V 因子インヒビターが発生した 2 例. *血栓止血誌* 2007 ; 18 : 640-5.
4. Kajitani M, Ozdeir A, Aguinaga M et al. Severe hemorrhagic complication due to acquired factor V inhibitor after single exposure to bovine thrombin product. *J Card Surg* 2000 ; 15 : 378-82.
5. Franchini M, Lippi G. Acquired factor V inhibitors: a systematic review. *J Thrombolysis* 2011 ; 31 : 449-57.
6. 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* 2000 ; 97 : 327-30.
7. Ang AL, Kuperan P, Ng CH et al. Acquired factor V inhibitor. A problem-based systematic review. *Thromb Haemost* 2009 ; 101 : 852-9.
8. Miesbach W, Voigt J, Peetz D et al. Massive bleeding symptoms in two patients with factor V inhibitor and antiphospholipid antibodies after treatment with ciprofloxacin. *Med Klin (Munich)* 2003 ; 98 : 339-43.
9. Wiwanitkit V. Spectrum of bleeding in acquired factor V inhibitor: a summary of 33 cases. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006 ; 12 : 485-8.
10. 山根孝久, 日野雅之, 太田健介ほか. 後天性凝固因子インヒビターの臨床例. *臨床病理* 2000 ; 48 : 1093-101.
11. deRaucourt E, Barbier C, Sinda P et al. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in two patients with acquired factor V inhibitors. *Am J Hematol* 2003 ; 74 : 187-90.
12. Caers J, Reekmans A, Jochmans K et al. Factor V inhibitor after injection of human thrombin (tissucol) into a bleeding peptic ulcer. *Endoscopy* 2003 ; 35 : 542-4.

論文受付 平成25年4月4日
同 受理 平成25年12月18日

A CASE OF ACQUIRED FACTOR V DEFICIENCY CAUSED BY ENDOSCOPIC INJECTION SCLEROTHERAPY

Kazutoshi YAMADA, Kazuya KITAMURA, Kouki NIO,
Tetsuro SHIMAGAMI, Kuniaki ARAI, Kaheita KAKINOKI,
Taro YAMASHITA, Yoshio SAKAI, Eishiro MIZUKOSHI
AND Shuichi KANEKO

Department of Gastroenterology, Kanazawa Unniversity Graduate School of Medical Science.

We report a 57-year-old male with esophageal varices who had difficulty in hemostasis after endoscopic injection sclerotherapy (EIS). Laboratory data revealed a decrease in blood clotting, a dissociation in prothrombin activity with the hepaplastin test results, and a significant reduction in factor V (FV) activity. Therefore, we made the diagnosis of an acquired FV inhibitor. Since the patient had no unusual bleeding at the time of diagnosis, we provided careful observation with no particular treatment. Subsequently we confirmed that there was an improvement in blood clotting and a decrease in the FV inhibitor titer. We report a case of acquired FV deficiency caused by EIS, which is extremely rare.