

|||||
症例報告
 |||||

新規血友病 A 患者に対する第Ⅷ因子製剤を用いた緊急対応

— 2 乳児例報告 —

獨協医科大学 医学部 小児科学

市川 純子 佐藤 雄也 加納 優治 奥谷真由子
 今高 城治 福島啓太郎 黒澤秀光 有阪 治

要 旨 確定診断前に凝固第Ⅷ因子 (FⅧ) 製剤の緊急投与を要した重症型血友病 A の 2 乳児例を報告する。症例 1 は 10 か月男児。反復する嘔吐を主訴に入院した。左上肢に腫張を伴う筋肉内出血と硬膜外血腫を認めた。症例 2 は 10 か月男児。止血困難な口唇裂傷後の出血を主訴に来院し、重度の貧血を認めた。2 例ともプロトロンビン時間 (PT) 正常、活性化プロトロンビン時間 (APTT) の著明な延長より、血友病を強く疑った。いずれも重篤な出血を認めたため、凝固因子活性値による確定診断を待たず、緊急で FⅧ製剤の投与を試みた。投与後 2 例とも APTT は改善し、出血症状も改善した。後日 2 例ともに FⅧ活性が 1% 未満と判明し、重症型血友病 A と確定診断された。

Key Words : 重症型血友病 A, 凝固第Ⅷ因子製剤, 活性化部分トロンボプラスチン時間

緒 言

血友病 A は凝固第Ⅷ因子 (FⅧ)、血友病 B は凝固第Ⅸ因子 (FⅨ) の欠損ないし活性低下による血液凝固異常症である。先天性血液凝固異常症で最も多く、国内の血液凝固異常症約 6800 人の罹患調査で、登録された患者数は血友病 A が約 4800 人、血友病 B が約 1000 人とされる¹⁾。遺伝形式は X 染色体劣性遺伝で、血友病 A は X 染色体長腕 (Xq28) 上の FactorⅧ遺伝子²⁾、血友病 B は X 染色体長腕 (Xq27.1-27.2) 上の FactorⅨ遺伝子³⁾ が責任遺伝子である。出血症状は深部出血が中心で、関節内や筋肉内に出血が起こると関節の変形や拘縮を来たす⁴⁾。出血時間正常、プロトロンビン時間 (PT) 正常、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 延長および、他の疾患を除外することが必要であり、FⅧ活性あるいは FⅨ活性の低下により確定診断される。

APTT の延長を伴う先天性凝固異常症では、血友病 A が 64.7%、血友病 B が 14.6%、von Willebrand 病 (vWD) が 12.5%、その他類縁疾患が 8.2% を占め¹⁾、血友病 A の

頻度が最も高いことがわかる。重症の血友病の治療は血液凝固因子製剤の補充であり、出血時に投与するオンデマンド法と予防的に行う定期補充療法に分けられる⁵⁾。

我々は、初発時に重篤な出血症状を認めたため、確定診断を待たずに遺伝子組換え型 FⅧ製剤 (rFⅧ) の緊急的な投与を実施し、出血をコントロールし得た乳児 2 例を報告する。

症 例

症例 1 : 10 か月, 男児。

主訴 : 嘔吐。

既往歴 : 特記事項はない。

家族歴 : 血友病の家族歴はなし。父方叔父が血球貪食症候群。

現病歴 : 3 日前から繰り返す嘔吐を主訴に近医を受診した。発熱と下痢を伴っていたことから胃腸炎として治療を受けたが、嘔吐が続くため当院へ紹介され入院した。

入院時現症 : 体温 37.1℃, 血圧 84/55 mmHg, 心拍数 120 回/分, 酸素飽和度 (SpO₂) 98%。顔色は蒼白で、眼瞼結膜は貧血様、胸部は呼吸音清、腹部は平坦・軟で、圧痛は無かった。肝・脾は触知せず、皮膚に出血斑や紫斑は無かった。

入院後経過 : 入院時、白血球数 (WBC) 1.98×10⁴/μl、赤血球数 (RBC) 383×10⁴/μl、ヘモグロビン (Hb)

平成 27 年 2 月 26 日受付, 平成 27 年 5 月 28 日受理
 別刷請求先 : 市川純子

〒 321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880
 獨協医科大学 医学部 小児科学

表1 入院時検査所見

	症例1	症例2
【末梢血液検査】		
WBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	1.98	1.03
Band (%)	1.5	0
Seg (%)	58.5	39.5
Eos (%)	1	0
Baso (%)	0	0.5
Mono (%)	13.5	4
Lymph (%)	29	55
RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	383	213
Hb (g/dl)	8.7	3.7
Ht (%)	28	13.7
MCV (fl)	73.1	64.3
MCH (pg)	22.7	13.7
MCHC (g/dl)	31.1	27
PLT ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	60.2	47.5
【凝固機能検査】		
PT (秒)	13.2	14.2
PT-INR	1.10	1.16
APTT (秒)	116.5	110.3
APTT-NC (秒)	30.4	31.6
Fibrinogen (mg/dl)	311	141
HPT (%)	90	51
P-FDP ($\mu\text{g/ml}$)	8.8	2
D-dimer ($\mu\text{g/ml}$)	4.4	0.3

8.7 g/dl, ヘマトクリット (Ht) 28.0%, 血小板数 (Plt) $60.2 \times 10^4/\mu\text{l}$ と貧血を認めた (表1)。C 反応性タンパク (CRP) は 2.82 mg/dl と上昇していたため、セフォタキシム投与にて経過観察した。入院翌日に左肩から前腕にかけて疼痛と腫脹を伴う筋肉内出血が出現し、Hb 6.1 g/dl と貧血の進行も認めた。凝固検査は PT 13.2 秒 (PT-INR 1.10) と正常で、APTT 116.5 秒と著明な延長を認めた。凝固異常症を疑い、嘔吐の原因精査として頭部単純 computed tomography (CT) (図 A) 検査を行ったところ、左前頭および側頭に硬膜外血腫がみられた。経過および凝固系検査から凝固異常症を疑い、FⅧ活性、FⅨ活性、vW 因子活性を検査するとともに、硬膜外血腫による脳圧亢進症状を呈したため、検査結果を待つことなく、rFⅧ製剤 (アドベイト[®] 50 単位/kg) の投与を開始した。投与後6時間で、APTT は 44.8 秒に改善した。後日 FⅨ活性と vW 因子活性に異常はなく、rFⅧ製剤投与前の FⅧ活性が 1% 未満 [正常値: 60~150%] と低下しており (表2)、重症型血友病 A と診断した。

症例2: 10 か月, 男児。

主訴: 止血困難な口腔内出血。

表2 凝固因子検査

	症例1	症例22
第Ⅷ因子活性 (%)	<1	<1
第Ⅸ因子活性 (%)	88	70
Von Willbrand 因子活性 (%)	185	209

既往歴: 特記事項はない。

家族歴: 血友病の家族歴はなし。

現病歴: 自家用車内で転倒し、口腔内を切った。近医で縫合術を施行したが止血は困難であった。Hb 4.3 g/dl と貧血を呈したため、当院へ緊急入院した。

来院時現症: 体温 36.4℃, 血圧 103/49 mmHg, 心拍数 160 回/分, SpO₂ 100%, 意識は清明, 顔色は蒼白で眼瞼結膜は貧血様であった。上唇小帯に 2 mm の裂傷を認め、出血は持続していた。胸部所見に異常なく、腹部は平坦, 肝・脾は触知しなかった。皮膚に出血斑や紫斑は認めなかった。

入院後経過: 血液検査 (表1) は Plt 47.5 万/ μl と正常であったが、RBC $213 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 3.7 g/dl, Ht 13.7% と貧血を認めていたため、濃厚赤血球液 1 単位を輸血した。凝固検査では、PT は 14.2 秒 (PT-INR 1.16) と正常で、APTT 110.3 秒と著明に延長しており (表2)、血友病を強く疑った。止血困難な粘膜出血を呈していると判断し、確定診断を待たずに rFⅧ製剤 (アドベイト[®] 30 単位/kg) の投与を行い、3 時間半後に APTT は 33.0 秒と改善し止血した。rFⅧ製剤投与前の FⅨ活性と vW 因子活性に異常はなかったが、rFⅧ製剤投与前の FⅧ活性は 1% 未満と低下しており (表2)、重症型血友病 A と診断した。

考 察

血友病は深部臓器に出血が生じることが特徴である。重症度は、凝固因子活性 1% 未満が重症、1~5% が中等症、5% より高い活性が軽症とされており⁶⁾、我々の 2 例とも重症に分類される。出血症状の部位別頻度は、関節内出血 70~80%、筋肉・軟部組織 10~20%、中枢神経系出血は 5% 以下である⁴⁾。頭蓋内出血による死亡率は 22% と高く、神経学的後遺症を残す可能性もある⁴⁾。また、筋肉・軟部組織出血では末梢神経系や血管系の障害をきたすことがあるため注意を要する⁴⁾。

FⅧ製剤のオンデマンド療法時の投与量は「体重 (kg) \times 目標ピークレベル (%) $\times 0.5$ 」とされる⁵⁾。FⅧ製剤は 1 単位/kg で 2% 上昇し、半減期は 8-10 時間である⁶⁾。重症出血に対する目標凝固因子ピークレベル (%) は、関節内・筋肉内 40~80%、口腔内裂傷 40~60%、消化管

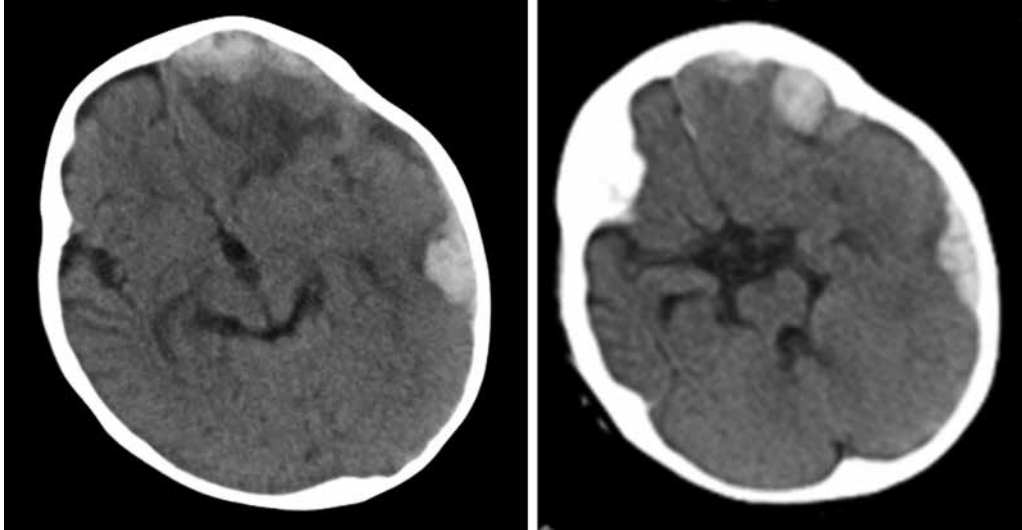


図 頭部単純 CT

症例 1 (入院 2 日目)

左前頭, 左側頭に高吸収域を認める硬膜外血腫を認めた。

出血・気道内 80~100%, 鼻出血 20~40%, 肉眼的血尿 20~40% (疼痛時は 40~60%), 骨折・外傷 80~100% である。また目標凝固因子トラフレベルは頭蓋内出血 100%, 手術時 80~100% に設定する⁷⁾。症例 1 は頭蓋内出血のため目標トラフレベルを 100% とした。症例 2 は口腔内出血を認めたことから目標ピークレベルを 60% とした。

APTT が延長する主要な出血性疾患に、①血友病 A・血友病 B, ② vWD, ③ ビタミン K 欠乏症, ④ 後天性血友病が挙げられる⁵⁾。血友病 B は血友病 A に比し、発症頻度は 5 分の 1 と頻度としては低い。vWD は 1 から 3 型に分類され、1 型が 70% 以上を占め、2 型が 25%, 3 型が 5% 程度である。このうち APTT の著明な延長や、関節内・筋肉内出血などの重度の出血を引き起こすのは 3 型のみであり⁸⁾、疾患の頻度から可能性は低いと考えた。貧血と体重増加不良を契機に発見された vWD 3 型の 7 か月乳児の報告でも、APTT の著明な延長と出血時間の延長があったと報告されている⁹⁾。また、症例 1 と 2 は heparin test (HPT) の著明な低下はなく、ビタミン K 欠乏症は否定的と考えた。後天性血友病は高齢者に多く、また今回 FVIII 製剤の投与で APTT の延長が改善したことから、インヒビターの存在は考えにくい。

重篤な出血症状のある重症型の凝固因子欠乏症患者には、可及的速やかな診断と欠乏因子の補充が求められる。本例と同様に、確定診断前に FVIII 製剤の緊急投与を行った血友病 A の報告には、コンパートメント症候群を呈した重症型血友病 A の 9 か月乳児例¹⁰⁾ や、重症関節出血

を認め、既知血友病患者との混合 APTT 検査 (クロスミキシングテスト) を施行した結果、血友病 A が疑われた 10 か月乳児例¹¹⁾ がある。クロスミキシングテストとは、APTT や PT の延長と凝固因子活性の低下がある場合、それが凝固因子欠損によるものか、またはインヒビターの存在によるかを判断するものである¹²⁾。患者血漿と正常血漿を一定の割合で混合し、一定時間後 (通常 2 時間) に PT や APTT を測定する。患者血漿が典型的な単一の凝固因子欠乏症の場合、25% 程度の活性が存在すれば延長していた凝固系は正常値に近くなるが、凝固因子のインヒビターが存在する場合には補正されない¹³⁾。また、先に述べた症例のように、既知血友病 A 患者の血漿の保存が可能であれば、患者血漿との混和で APTT の延長が改善しない症例は、患者が血友病 A である可能性がより高くなる。クロスミキシングテストのみでは確定診断には至らないものの、診断の手立てになる。よって、FVIII 活性および F IX 活性の結果が速やかに確認できない施設では、既知凝固因子欠乏症患者の血漿の保存とクロスミキシングテストのルーチン化が、重篤な出血をきたした血友病患者の治療開始に有用である。

血友病治療の歴史には、血液製剤による Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染という悲劇があった¹⁴⁾。しかし安全性の高いリコンビナント製剤の開発が進み、積極的な緊急投与が可能となっている。我々は生命に係わるような出血を起こしている血友病疑い例に対し、確定診断前に FVIII 製剤を投与することは有益性が高いと考えている。

結 語

緊急を要する重症な出血や止血困難があり、PT正常でかつAPTT延長を認め、凝固活性の結果が早急に得られない場合、血友病Aの可能性を第一に、クロスミキシングテストの実行や重症度に応じた早期からの第Ⅷ因子製剤の投与を開始することが大切である。

文 献

- 1) 益財団法人エイズ予防財団 血液凝固異常症全国調査運営委員会 (委員長 瀧 正志). 厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査 平成 25 年度報告書.
- 2) Gitschier J, Wood WI, Goralka TM : Characterization of the human factor VIII gene. *Nature* **312** : 326-330, 1984.
- 3) Choo KH, Gould KG, Rees DJ : Molecular cloning of the gene for human anti-haemophilic factor IX. *Nature*. **299** : 178-180, 1982.
- 4) 橘川薫, 中島康雄, 長江千愛, 他 : 血友病の画像診断. *画像診断* **33** : 1484-1495, 2013.
- 5) 大森司 : 血小板・凝固検査異常の外来対応における留意点. *血液内科* **64** : 709-717, 2012.
- 6) 嶋緑倫 : 血液・腫瘍 血友病. *小児科診療* **77**(増刊) : 452-455, 2014.
- 7) 日本血栓止血学会 : インヒビターのない血友病患者の急性出血, 処置・手術における凝固因子補充ガイドライン 2013 年改訂版
- 8) 高橋芳右 : von Willebrand 病の診断と治療. *日本血栓止血学会誌* **18** : 572-574, 2007.
- 9) 上山潤一, 奥野啓介, 佐野仁志, 他 : 貧血と体重増加不良を契機に発見されたフォンヴィレブランド病 3 型の乳児例. *日本小児科学会雑誌* **116** : 405, 2012.
- 10) 外松学, 佐野弘純, 朴明子, 他 : 初診時にコンパートメント症候群を合併した血友病 A の 1 乳児例. *小児がん* **46** : 467, 2009.
- 11) 岡 敏明, 大島美保, 雨宮 聡, 他 : 既知血友病患者血漿との混合 APTT 検査により判断し重症関節出血の緊急治療を行った家族歴のない初発血友病乳児例. *小児がん* 46 巻プログラム 総会号 : 469, 2009.
- 12) 小宮山豊, 正木浩哉, 高橋伯夫 : 凝固線溶検査の標準化クロスミキシング試験の標準化と利用 原因不明の出血や血栓を解明するために. *日臨検自動化会誌* **35** : 201-204, 2010.
- 13) 大森 司 : 出血性疾患の診断アプローチ. *臨床血液* **54** : 1888-1896, 2013.
- 14) White GC : Hemophilia : an amazing 35-year journey from the depths of HIV to the threshold of cure. *Trans Am Clin Climatol Assoc* **121** : 61-73 discussion 74-75, 2010.

Emergency Medical Treatment with Recombinant Factor VIII for Hemostatic Control of Newly Diagnosed Hemophilia A : Two Infantile Case Reports

Junko Ichikawa, Yuya Sato, Yuji Kano, Mayuko Okuya, George Imataka,
Keitaro Fukusima, Hidemitsu Kurosawa, Osamu Arisaka

Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University School of Medicine, Mibu Tochigi 321-0293 Japan

The cause of hemophilia A and B involves loss of factor VIII (FVIII) and factor IX (FIX), respectively. The hereditary form of this hemorrhagic disease is X-linked recessive. It is well established that the critical region for hemophilia A is localized on Xq28 and for hemophilia B on Xq27.1-27.2.

The initial symptom is bleeding in the mucous membranes often accompanied by intramuscular and intraarticular hemorrhage. The hemorrhages in the joints cause joint contracture as a sequela. The diagnosis of hemophilia is based on a normal bleeding and prothrombin time (PT) and prolonged activated partial thromboplastin time (APTT). We report here two infants of the severe typical form of hemophilia A who were treated with sufficient needed dosage of recombinant factor VIII before a final diagnosis was made.

Case 1 was a 10-month-old boy. He was hospitalized for

recurrent vomiting.

He had intramuscular bleeding with swelling of the left shoulder and upper extremity. A head CT showed multiple epidural hematomas.

Case 2 was a 10-month-old boy. He was sent to our hospital because of a lip laceration that did not stop bleeding, and he had severe anemia.

We made the diagnosis of hemophilia A based on both their normal laboratory finding of PT and on the finding of extended APTT.

Before confirming the decision diagnosis of hemophilia, we intravenously injected recombinant FVIII immediately, because of the severe hemorrhagic symptoms. After the therapy, both the APTT and hemorrhagic symptoms improved. These two cases were later confirmed as a severe infantile form of hemophilia A with less than 1% factor VIII activity.