

肉眼的血尿, 前立腺生検後の皮下出血を契機に診断された後天性血友病の1例

木村 博子¹, 植垣 正幸¹, 青山 輝義¹

三好 隆史², 永井 謙一², 橋村 孝幸¹

¹関西電力病院泌尿器科, ²関西電力病院血液内科

ACQUIRED HEMOPHILIA PRESENTING AS GROSS HEMATURIA AND PERINEAL SUBCUTANEOUS HEMORRHAGE AFTER PROSTATE BIOPSY: A CASE REPORT

Hiroko KIMURA¹, Masayuki UEGAKI¹, Teruyoshi AOYAMA¹, Takashi MIYOSHI², Kenichi NAGAI² and Takayuki HASHIMURA¹

¹The Department of Urology, Kansai Electric Power Hospital

²The Department of Hematology, Kansai Electric Power Hospital

Acquired hemophilia is a rare disease that can result in life threatening bleeding associated with coagulation factor VIII inhibitors. A 61-year-old man presented gross hematuria and urinary retention. A retrograde pyelography, cystoscopy, abdominal computed tomography and prostate biopsy showed no finding suggestive of malignancy. Extensive subcutaneous hemorrhage over the perineal region and severe hematuria were observed after the prostate biopsy. Further hematological evaluation showed the presence of coagulation factor VIII inhibitors, which led to the diagnosis of acquired hemophilia. All symptoms disappeared without complication after administration of prednisolone and recombinant activated factor VII.

(Hinyokika Kyo 59 : 305-308, 2013)

Key words : Acquired hemophilia, Gross hematuria

緒 言

後天性血友病は、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) が延長し、成人発症の出血症状を特徴とする稀な疾患である。しかし、診断・治療の時期を逸すると重篤な合併症により致命的となる。われわれは今回、肉眼的血尿および前立腺生検後の高度の皮下出血を契機に後天性血友病と診断し、早期の治療により致命的な合併症を回避し、寛解を得た症例を経験したので若干の文献的考察を含めて報告する。

症 例

患者 : 61歳, 男性

主訴 : 肉眼的血尿, 血塊による尿閉

既往歴 : 出血傾向を含む特記すべき既往なし

家族歴 : 特記事項なし

喫煙歴 : 20歳から初診時まで1日40本

現病歴 : 2011年11月, 肉眼的血尿, 尿閉を主訴に近医より紹介受診。尿路悪性腫瘍の精査目的に, 膀胱鏡, 逆行性腎盂造影 (RP) を行った。また, PSA 上昇の精査として経会陰前立腺生検を同時に施行した。

入院時現症 : 血尿は入院時には消失していた。

検査所見 : 肝機能, 腎機能, 電解質, CRP に異常を認めない。WBC $7.3 \times 10^9/l$, RBC $4.74 \times 10^{12}/l$, Hb 15.1 g/dl, Ht 43.7%, Plt $286 \times 10^9/l$, PT-INR 1.14 (0.87~1.14), PT 13.4 (10~12) sec, APTT 64.1 (24~34) sec, PSA 4.33 ng/dl (基準値)。

造影CT : 血尿の原因となる尿路の特記すべき所見や, リンパ節腫脹を含め悪性疾患を示唆する所見を認めなかった。

膀胱鏡 : 腫瘍性病変を認めず前立腺部尿道からの軽度の出血を認めるのみであった。

点滴腎盂造影・逆行性腎盂造影 : 陰影欠損などの悪性腫瘍を示唆する所見を認めなかった。

前立腺生検病理診断 : 33カ所生検施行。拡張した腺管が密に増殖しており, 腺管上皮は2層性を保っている。Benign prostatic hyperplasia。

臨床経過 : 前立腺生検後より高度血尿が認められ, 膀胱持続還流を施行した。検査後4日目, 血尿の改善がみられ尿道カテーテルを抜去した。臀部および会陰部に広がる皮下出血を伴っていた。検査後5日目, 血塊による尿閉となり, 尿道カテーテルを再留置し膀胱持続還流を再開した。広範な皮下出血の出現や持続性の高度血尿に対し, 出血傾向の精査として当院血液内

科を受診した。

診断および治療：APTT 延長を伴う出血症状の診断目的にて行った血液検査にて第Ⅷ因子活性3%（基準値：60~150%）と低下，第Ⅷ因子インヒビター 12 BU/ml(基準値：陰性)が陽性であった。von Willebrand 因子および APTT クロスミキシング試験結果とあわせて後天性血友病と診断した。免疫抑制療法としてプレドニゾロン，止血療法として血尿の強さを指標に活性型凝固第Ⅷ因子製剤投与を計15回施行した。

治療後経過：Hb は 15.1 g/dl から治療開始日には 8.3 g/dl にまで低下した。免疫抑制療法および止血療法にて治療開始5日目には血尿の改善を認めた。その後，膀胱持続還流を終了し尿道カテーテルを抜去し得た。治療開始後，約4週間で APTT は正常化，第Ⅷ因子活性は上昇，第Ⅷ因子インヒビターは減少を続けている。血液内科にてプレドニゾロンを漸減しているが，血尿の再燃なく経過している。

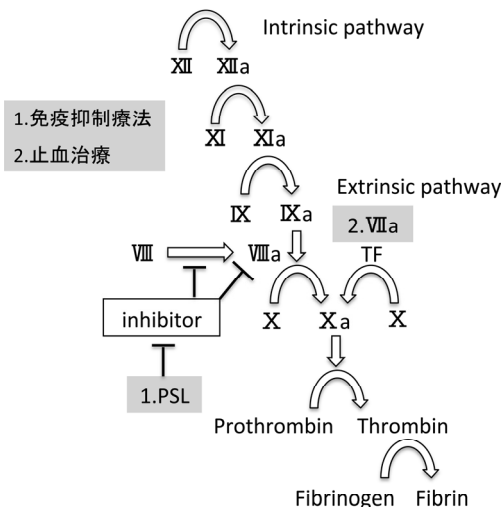
考 察

肉眼的血尿の原因となる疾患として尿路結石，尿路感染症，尿路悪性腫瘍，外傷などの泌尿器科疾患が70%，腎炎などの糸球体疾患である内科疾患が20~25%である¹⁾。今回われわれが経験した症例は血尿に皮下血腫を伴うことから，尿路以外の基礎疾患による血尿を鑑別すべきではないかと考えた。血液検査にて APTT 延長を伴っており，最終診断は後天性血友病であった。

後天性血友病は100万人に1.48人の罹患率という稀な疾患であり²⁾，臨床医にほとんど知られていないという現状がある³⁾。疾患概念としては後天性に第Ⅷ因子に対するインヒビターが出現し，第Ⅷ因子活性が低下することで，突発的な皮下出血や筋肉内出血などの

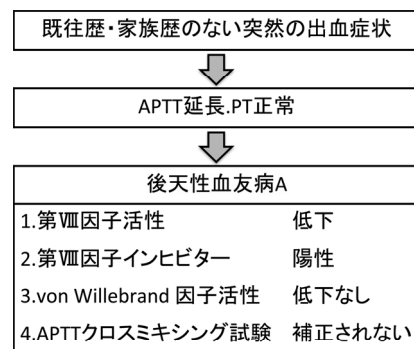
出血症状を呈することを特徴とする⁴⁻⁶⁾ (Fig. 1)。後天性血友病は，適切な診断・治療が行われなければ消化管出血や脳出血などの重篤な合併症により致死的となりえると考えられ，本邦では致死率は14%におよぶと報告されている⁷⁻⁹⁾。本邦で2003年に行われた後天性血友病58例のアンケート調査では，皮下出血28例，筋肉内出血19例，創傷出血9例，関節内出血8例，鼻出血2例，血尿3例，消化管出血2例，中枢神経系出血1例，性器出血1例，喀血1例であった。腹腔内出血，後腹膜出血，卵巣出血，胸腔内出血，頭蓋内出血などの重篤な出血が11%にみられたとある⁷⁾。発生機序としては不明な点が多いが，何らかの基礎疾患により免疫機構が破綻する事によると考えられている^{3,10,11)}。具体的には自己免疫疾患11.7~18.4%，腫瘍性疾患5.5~17%，妊娠・分娩2~21%，薬剤によるものであるが，基礎疾患の明らかでないものも25~63.3%に認められる。性差は男：女=1：0.9で差はないとされ，発症年齢は12~85歳（中央値70歳）で9割以上の症例が50歳以上という特徴がある^{3-5,8,10)}。年齢を重ねるにつれて基礎疾患が増加することによると考えられている^{3,7,9)}。

APTT 延長は第Ⅷ，Ⅸ，Ⅹ，Ⅻ因子の欠乏により認められる。疾患としては血友病以外に，von Willebrand 病，抗リン脂質抗体症候群，DIC，薬剤性などがある。von Willebrand 病とは一次止血に関与し血小板血栓を形成するために必須であり，かつ第Ⅷ因子へ結合し内因系凝固因子としても働く von Willebrand 因子の遺伝的欠損により血小板の機能異常をきたす。抗リン脂質抗体症候群とは自己抗体により血栓症状をきたし約半数が SLE に合併することを特徴とする。薬剤性に APTT 延長をきたすものとしてヘパリン，低分子ヘパリン，アルガトロバンなどの抗凝固療法が鑑別に挙がる。常染色体異常により出血症状を呈する先天性血友病の臨床的な特徴として家族歴や男性の発症があるが，後天性血友病では成人での突然発症，家族歴を欠く，性差を認めないなどの点で異なり，採血検査に



William Hematology 8th edition p 1836, p 2089-2090⁶⁾ より

Fig. 1. Pathogenesis and treatment of acquired hemophilia.



後天性血友病A診療ガイドライン p 11 より
日本血栓止血学会 2011

Fig. 2. Diagnostic algorithm of acquired hemophilia A.

Table 1. Previously reported cases of acquired hemophilia presenting gross hematuria in Japan

著者	報告年(年)	年齢(歳)	性別	APTT(秒)	VIII因子活性(%)	抑制因子(BU/ml)	治療	転機
柏井 ⁸⁾	1999	81	男	82.7	<1	25.5	PSL	緩解
工藤 ¹⁰⁾	2002	59	女	108.4	7	>5	PSL, CPA	緩解
柴田 ¹³⁾	2003	66	女	147.6	<1	529	mPSL, PSL, rFVIIa, CPA	死亡
松浦 ⁹⁾	2005	74	女	130	<1	21	mPSL, PSL, rFVIIa, CPA	緩解
森岡 ¹⁴⁾	2006	74	女	120	<1	18	APCC, PSL, rituximab	緩解
芦沢 ¹⁵⁾	2007	75	女	64.4	1	82	PSL	緩解
毛利 ¹⁶⁾	2007	64	男	>200	1.9	118	mPSL, PSL, rFVIIa	緩解
山口 ¹⁷⁾	2007	63	女	66.4	7.3	45.4	Rituximab, rFVIIa	緩解
加藤 ¹¹⁾	2009	81	女	46.9	<1	89	PSL	死亡
萩原 ³⁾	2010	91	女	77.2	2	15	PSL	死亡
瀧本 ¹⁸⁾	2010	63	女	82.2	<1	14.1	PSL, rFVIIa	緩解
Otaki ¹⁹⁾	2010	53	女	63.9	1.8	19	PSL, CPA	緩解
自験例	2011	61	男	64.1	3	12	PSL, rFVIIa	緩解

PSL; プレドニゾロン, CPA; シクロフォスファミド, mPSL; メチルプレドニゾロン, APCC; 活性型プロトロンビン複合体製剤, rFVIIa; 活性型凝固第VII因子製剤.

で第VIII因子インヒビターの有無を確認することで鑑別可能である.

本症例では, 臨床経過より DIC や抗凝固療法による APTT 延長は否定的であり, 血液検査にて第VIII因子活性の低下を認め, 第VIII因子インヒビターが陽性であり後天性血友病を疑った. von Willebrand 因子と, ループスアンチコアグラント測定により他の APTT 延長をきたす疾患と鑑別し, 後天性血友病の確定診断を得た^{4,5,9)} (Fig. 2).

治療は第VIII因子インヒビターに対する免疫抑制療法と出血に対する止血療法である. 免疫抑制療法としてプレドニゾロン, シクロフォスファミドなどが, 止血療法として活性型凝固第VII因子製剤 (rVIIa) 投与, 活性型プロトロンビン複合体 (APCC) の投与などがあり, rVIIa, APCC の奏功率はそれぞれ75~95, 50~95%と報告されている^{3,9,14)} (Fig. 1). これらの薬剤は血液製剤であるため適応の十分な検討を症例ごとに行う必要があるが, 出血のリスクが高い症例では免疫療法に加えて使用を考慮する¹⁴⁾.

本症例の APTT 延長は前立腺生検前に測定し, 基準値上限の1.88倍に延長していた. 止血術を同時に行う可能性があり, 生検, RP の検査は腰椎麻酔下に施行した. APTT 延長時における腰椎麻酔の規定に明確なものはないが, 当院の施設基準として APTT 正常上限の2倍を超える場合には腰椎麻酔を推奨しないこととなっている. APTT 延長は正常上限の2倍以上には延長しておらず, 23 G のスパイナル針で腰椎麻酔を行った. また当科では, 経会陰プレート生検を行っており, 本症例では33カ所生検を行った. 生検後の血尿の遷延は生検コア数も影響していると考えられた. 本症例の初診時に, 血小板減少を伴わない APTT

延長に着目していれば, さらに診断が早まった可能性があった.

血尿をきたした後天性血友病の本邦での報告例を示す (Table 1). これらの症例の中には診断までに重篤な合併症を発症し数週以内に死に至った例もある⁸⁾. 後天性血友病の診断が困難であることが推定される.

再燃は20%と報告されていることから^{4,7,9)}, 出血症状や APTT, 第VIII因子活性, 第VIII因子インヒビターを評価していくとともに, 後天性血友病の原因として悪性疾患発症も念頭においた慎重な経過観察を継続している.

結 語

今回, われわれは肉眼的血尿, 皮下出血を契機に診断に至った後天性血友病の1例を経験した. 後天性血友病は稀な疾患だが, 重篤な合併症により致死的となりえる. 高度血尿の原因検索には, APTT 延長などの凝固系検査の異常を看過することなく, 稀な血液疾患を鑑別に含めた精査が必要である.

本論文の要旨は, 第218回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した.

文 献

- 1) 長沢俊彦: 血尿. 総合臨 **33**: 2103-2106, 1984
- 2) Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al.: Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* **109**: 1870-1877, 2007
- 3) 萩原政夫, 華 見, 井上盛浩, ほか: 高齢発症の後天性血友病の2症例. 永寿病紀 **22**: 14-19,

- 2010
- 4) Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, et al.: Acquired haemophilia; review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* **121**: 21-35, 2003
 - 5) Franchini M and Veneri D: Acquired coagulation inhibitor-associated bleeding disorders: an update. *Hematology* **10**: 443-449, 2005
 - 6) Kenneth Kaushansky, Marshall A Lichtman, Williams Hematology 8th edition: 1836, 2089-2090, 2008
 - 7) 田中一郎: 後天性血友病一疫学と止血療法一. *血液フロンティア* **16**: 1787-1794, 2006
 - 8) 柏井浩希, 河田陽一, 平山暁秀, ほか: 右腎出血を契機に発見された後天性血友病Aの1例. *日泌尿会誌* **90**: 928-931, 1999
 - 9) 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
 - 10) 工藤明宏, 柳堀浩克: シェーグレン症候群に発症した後天性血友病の1例. *竹田病医誌* **28**: 58-60, 2002
 - 11) 加藤琢磨, 増井仁彦, 吉田 徹, ほか: 両側腎出血を発症した後天性血友病Aの1例. *泌尿紀要* **55**: 215-218, 2009
 - 12) 後天性血友病A診療ガイドライン作成委員会, 日本血栓止血学会: 後天性血友病A診療ガイドライン: 10-11, 2011
 - 13) 柴田昌一郎, 石川智恵: 後腹膜血腫で発症した後天性血友病Aの1例. *血液フロンティア* **13**: 1256-1258, 2003
 - 14) 森岡健彦, 宮腰重三郎, 杉本英理子, ほか: 高齢者後天性血友病Aの4症例. *老造血管疾患研究会誌* **15**: 25-29, 2006
 - 15) 芦沢好夫, 西尾浩二郎, 斎藤恵介, ほか: 両側腎出血にて発見された後天性血友病の1例. *泌尿器外科* **20**: 203, 2007
 - 16) 毛利 博, 田辺寿一, 高木 博, ほか: 腸腰筋肉内血腫をきたしたステロイドパルス療法を中心とした免疫抑制療法が有効であった後天性血友病. *臨血* **48**: 1544-1548, 2007
 - 17) 山口公平, 山形和史, 玉井佳子, ほか: リツキシマブで治療した高力価インヒビター保有後天性血友病Aの1例. *東北止血血栓研究会誌* **1**: 35-39, 2007
 - 18) 瀧本 円, 名倉重樹, 佐野文明, ほか: 腎出血による急性腎不全を合併した後天性血友病. *臨血* **51**: 407-412, 2010
 - 19) Otaki Y, Kouda R, Fujimura T, et al.: Acute renal failure as a complication of acquired hemophilia due to autoantibody to factor VIII. *Clin Exp Nephrol* **14**: 85-89, 2010

(Received on August 8, 2012)
(Accepted on January 4, 2013)