

両側腎出血を発症した後天性血友病Aの1例

加藤 琢磨^{1*}, 増井 仁彦¹, 吉田 徹¹
 相馬 隆人^{1**}, 三品 睦輝¹, 奥野 博¹
 奥野 芳章², 寺島 剛^{3***}, 南口早智子³

¹国立病院機構京都医療センター泌尿器科, ²国立病院機構京都医療センター血液内科

³国立病院機構京都医療センター研究検査科病理

ACQUIRED HEMOPHILIA A DEVELOPING AT BILATERAL RENAL BLEEDING : A CASE REPORT

Takuma KATO¹, Kimihiko MASUI¹, Toru YOSHIDA¹,
 Takahito SOMA¹, Mutsuki MISHINA¹, Hiroshi OKUNO¹,
 Yoshiaki OKUNO², Tsuyoshi TERASHIMA³ and Sachiko MINAMIGUCHI³

¹The Department of Urology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

²The Department of Hematology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

³The Department of Pathology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

A 82-year-old woman with asymptomatic gross hematuria was referred to us for a consultation. Computed tomography and magnetic resonance imaging revealed hydronephrosis in the right kidney and retrograde pyelography showed a filling defect in the right renal pelvis. Cystoscopy revealed gross hematuria from right ureteral orifice concomitant with superficial papillary bladder tumor (catheterized urine cytology : positive) (transurethral resection of bladder tumor UC G1 pTa). She was diagnosed with right renal pelvic carcinoma, and we performed a total right nephroureterectomy. Histopathological findings showed no evidence of malignancy, but extensive hemorrhaging was observed in the subepithelium. There was hematoma in the retroperitoneum and she suffered from endotoxic shock after the operation. In the post-operative period, she showed complications involving left renal bleeding. She was diagnosed with acquired hemophilia A based on a decline in factor VIII activity, prolonged APTT and the presence of anticoagulant. Although we administered steroids to her, her general condition deteriorated and she died of postrenal renal failure 37 days after the operation. To our knowledge, this is the fourth case worldwide and the third case in Japan of acquired hemophilia A discovered by renal bleeding.

(Hinyokika Kiyo 55 : 215-218, 2009)

Key words : Acquired haemophilia, Bilateral renal bleeding, Postrenal renal failure

緒 言

後天性血友病は100万人に1人発症する稀な疾患といわれてきた。しかし、近年その疾患概念の浸透と共に、報告例は増加している。今回われわれは、後天性血友病により両側腎出血を発症し、血尿による腎後性腎不全にて死亡した症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：81歳，女性

既往歴：胆嚢摘出術（78歳），白内障手術（81歳），

糖尿病（78歳から）

現病歴：2006年11月，肉眼的血尿が出現。近医を受診後，12月6日当科紹介となる。当科受診時，顕微鏡的血尿は見られたものの，血液検査にて血糖のコントロール不良，高度の炎症所見があり緊急入院となった。

受診時現症：体温 37.1℃，心拍数 84 bpm，血圧 129/84 mmHg。眼瞼結膜に貧血なし。背部に叩打痛を認めず。

検査：WBC 12,700/ μ l，Hb 11.6 g/dl，Plt 20.2×10^4 / μ l，CRP 14.64 mg/dl，BUN 37 mg/dl，Cr 1.4 mg/dl，BS 498 mg/dl と高度の炎症の所見，血糖コントロール不良，軽度の腎機能障害が見られた。検尿では RBC 10~19/HPF と顕微鏡的血尿のほか異常は見られなかった。

臨床経過：入院後，血糖のコントロールと共に，炎

* 現：坂出市立病院泌尿器科

** 現：相馬病院泌尿器科

*** 現：滋賀県立成人病センター病理部

症原因の精査を進めるも同定出来なかった。高度な血尿も出現し、Hb 値も 11.6 g/dl から 8.1 g/dl へと低下した。膀胱鏡では右尿管口から血尿流出の所見があり、CT では右水腎・水尿管の所見が見られた。逆行性尿路造影では上腎杯、中腎杯に陰影欠損・腎盂尿管移行部下の尿管に不正像がみられた。また、その際の尿細胞診では class II であり、右尿管口外側には表在性乳頭状の膀胱腫瘍を認めた。12月27日経尿道的膀胱腫瘍切除術施行 (UC G1 pTa)。また、同時に尿管カテーテルを用いて、右腎盂尿を再度採取した。右腎盂尿細胞診の結果 class V であり、右腎盂癌と診断し、2007年1月22日 (POD0) に右腎尿管全摘が施行された。

摘出標本：上皮下の間質には出血が腎杯、腎盂に広範に認められた。動脈や静脈には拡張が目立ち、慢性炎症像を認めるものの、明らかな露出血管や腫瘍性病変は見られなかった (Fig. 1)。術前の逆行性腎盂尿採取にて得られた検体は TUR-Bt に伴う膀胱癌細胞の混入の可能性が示唆された。

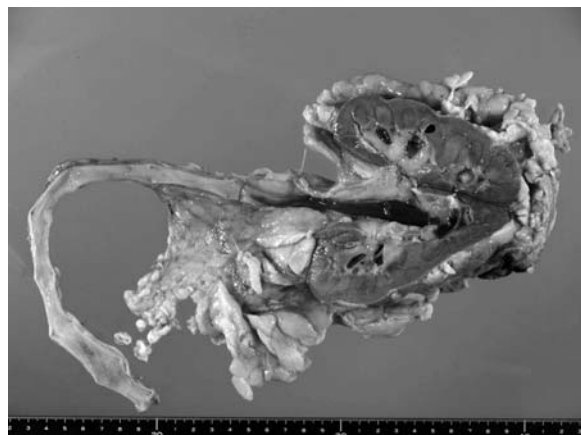


Fig. 1. Resected right kidney and ureter: hemorrhaging is observed from calyx to ureter. The characteristic swelling and restriction give us little reason to suspect urothelial neoplasm.



Fig. 2. Computed tomography revealed hematoma in the right retroperitoneum.

術後経過：POD1 には Hb 8.5 g/dl であったが、POD2 には Hb 5.6 g/dl まで低下、CT にて右後腹膜に巨大な血腫を認め (Fig. 2)、MAP 10単位を投与した。以後貧血の進行は認めなかった。POD2 での血小板数は33.3万であり、他臓器での出血症状を認めないことから、播種性血管内凝固症候群 (DIC) よりは、術後出血による後腹膜血腫が疑われた。その後、患者は血腫に感染をおこし、敗血症性ショックを併発した。その際に DIC のチェックが行われたが、スコアリングの結果は、基礎疾患あり (1点)、出血症状あり (1点)、血清 FDP 値 8.4 $\mu\text{g/ml}$ (基準値；5 $\mu\text{g/ml}$ 以下：0点)、血小板数 $23.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ (基準値；15万～35万/ μl ：0点)、血漿フィブリノゲン値 388 mg/dl (基準値；170～300 mg/dl：0点)、プロトロンビン時間比 1.55 INR (基準値；0.9～1.5 INR：1点) の計3点であり、DIC 発症の可能性は低いものと考えられた。抗生剤投与にて改善したため、全身モニタリング目的に挿入された動脈カテーテルを POD15 には抜去。しかし、抜去部からの出血は POD21 まで続いた。POD22 には再度肉眼的血尿が出現したため、凝固機能検査の再検討を行った。血小板数は43.3万/ μl 、PT (INR) は 1.33 INR であるのに対し、APTT は 64.7秒 (基準値；25.0～40.0秒) と延長を示していた。患者は今回入院の9カ月前に当院にて白内障手術を受けているが、その際の検査では APTT は27.4秒と正常であった。しかし、TUR-Bt 術前の検査では APTT は46.9秒と基準値をすでに逸脱していた。血液内科にコンサルトを行うと後天性血友病の可能性を指摘された。第Ⅷ因子活性、第Ⅷ因子インヒビターの測定を行うとともに、MAP 4 U、FFP 8単位の投与を開始した。第Ⅷ因子活性 1%未滿 (基準値；60～150%)、第Ⅷ因子抗体価 89 BU/ml (基準値；0 BU/ml) と第Ⅷ因子活性の低下と、高力価の第Ⅷ因子インヒビターを認め、POD28 に後天性血友病と診断。POD30 よりプレドニン朝 40 mg、夕 20 mg にて加療を開始したが、突然無尿となった。膀胱鏡および左逆行性腎盂尿管造影では凝血塊が左腎盂、尿管を埋め尽くしており、その結果腎後性腎不全を発症したものと考えられた。S-J カテーテル留置にもかかわらず無尿が続き、透析導入も検討されたが、透析用カテーテルの挿入や血液透析時の抗凝固剤併用により、さらなる出血性合併症発症の可能性があることを考慮し透析導入は断念。患者は急性腎不全により POD37 に死亡された。

剖検所見：全身出血傾向あり。左腎杯から尿管内全長に渡って凝血塊が充満し、膀胱まで到達。右後腹膜には直径 25×10 cm、250 g の血腫を認めた。

考 察

後天性血友病は、悪性腫瘍、分娩などを契機に個々

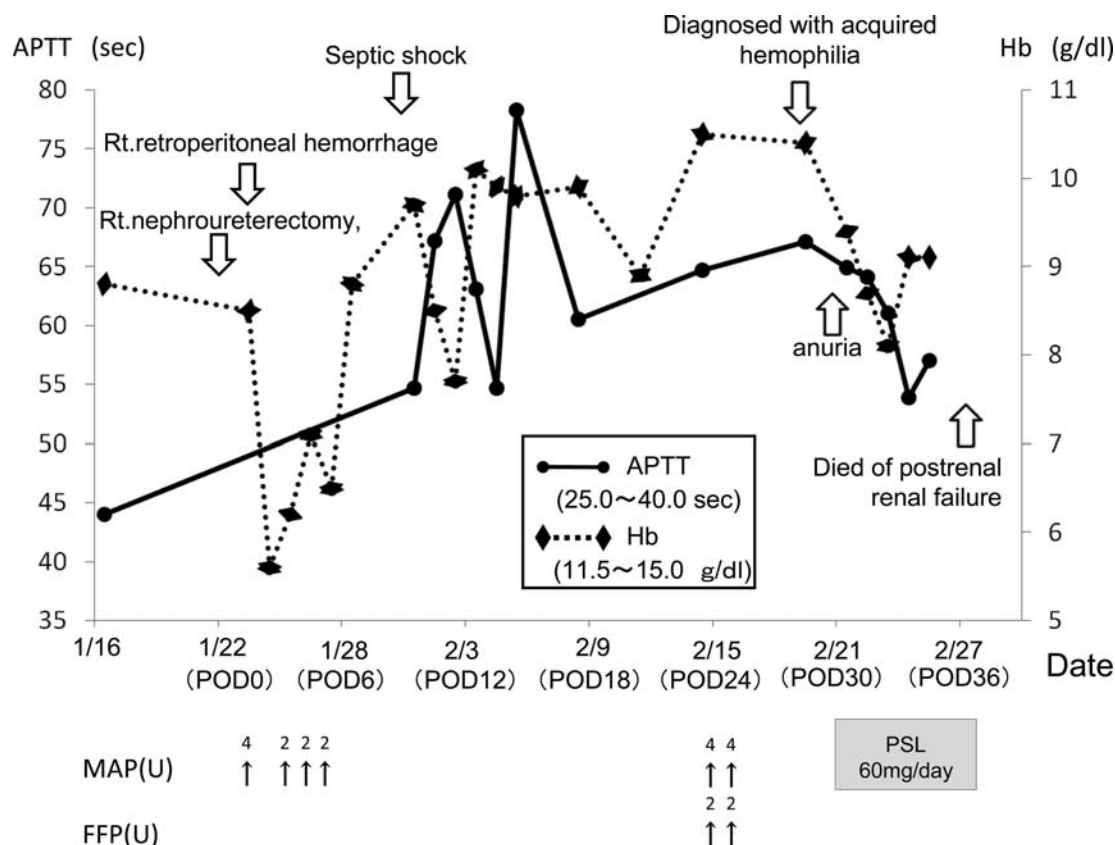


Fig. 3. Summary of clinical course and treatment.

の凝固因子に対する自己抗体が後天的に発生し、その凝固因子活性を阻害、種々の出血症状を呈する疾患である。厳密には第Ⅷ因子インヒビターは後天性血友病A、第Ⅸ因子インヒビターは後天性血友病Bと呼ばれるが、第Ⅸ因子インヒビターはきわめて稀であり、後天性血友病Aは後天性血友病とほぼ同義語で使われることが多い。本邦の調査でも後天性インヒビター75症例のうち、第Ⅷ因子抗体は58例（78%）と最も多く、次いで、抗 von Willebrand 因子インヒビター7例（9%）、抗第Ⅴ因子インヒビター5例（6%）の順であり抗第Ⅸ因子インヒビター単独の症例はない¹⁾。後天性血友病の発症頻度は年間100～400万人に一人とされる²⁾。

発症年齢は20～30歳代と60～70歳代に、二つのピークがある。前者では妊娠分娩が、後者では加齢に伴う基礎疾患の増加が原因と考えられる²⁾。性差は海外ではみられなかったが、本邦の調査では男女比は1:0.61であり¹⁾、やや男性に多い。

後天性血友病の基礎疾患の内訳は特発性の症例が最も多く、その他SLE・慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患、悪性腫瘍、妊娠・分娩に関連した発症、薬剤性、糖尿病などが見られる²⁾。先天性血友病が関節内出血を主症状とする一方、後天性血友病は皮下出血、筋肉内出血、創出血などを契機に診断されることが多い¹⁾。

第Ⅷ因子は第Ⅸa因子と結合することで活性型第Ⅹ因子生成を促進する補因子の働きを考えると考えられており、抗第Ⅷ因子自己抗体は第Ⅸa因子との結合を抑制することでインヒビター作用を発現しているものと推測される。

診断は血液検査上、APTTの延長、第Ⅷ因子活性の低下を認め、正常プール血漿とのAPTT混合補正試験の所見も参考になるが、インヒビターの定量により確定診断される。

治療は出血傾向の是正と、インヒビター産生の抑制に分けられる。出血傾向の治療として、第Ⅷ因子大量投与、血漿交換によるインヒビターの除去、活性化プロトロンビン複合体 (APCC) およびプロトロンビン複合体製剤 (PCC) によるバイパス療法、活性化リコンビナント第Ⅷ因子製剤 (rVIIa)、グロブリン大量療法、デスマプレッシン投与がある。また、インヒビター産生抑制としてステロイドや抗がん剤による免疫抑制療法がある²⁾。PCCの有効率は77%、APCCの有効率は90%、rVIIaの有効率は93%と報告されている¹⁾。ステロイド療法は最も多く使用される治療方法でその有効率は59%であったとされる¹⁾。しかしながら、経過中に重篤な感染症を併発し、致死的となる可能性もあり、個々の患者の状況に応じて慎重に治療法を選択しなければならない。

再発は寛解後約20%の症例でみられ、そのうち約

70%に再寛解が得られるという。生命予後は決して良好ではなく、海外では死亡率が7.9~22%、本邦でも14%と報告されている²⁾。

後天性血友病と先天性血友病に対する第Ⅷ因子製剤の有効率を比較した報告があるが、53.3% vs 70.3%と、明らかに後天性血友病の有効率が低かった³⁾。先天性血友病にインヒビターが生じた場合の診断は血友病専門医によりなされるのに対し、後天性血友病は初診診療科が多岐にわたるため、初診診療科による後天性血友病の診断、さらに血液内科専門医への紹介までに時間を要することが多いためと考えられる。本例も血液内科にコンサルトを行うまでに時間を要し、結果として治療に適する時期を逃してしまうこととなった。消化器外科術後に後天性血友病を発症し、免疫抑制療法とバイパス療法により治癒しえた報告もあるが⁴⁾、同報告でも発症から診断まで1カ月を要しており、当症例と同様に担当医の認知不足から確定診断まで時間を要したと考察される。

本症例は腎尿管全摘術の10カ月前に白内障手術を当院にて受けているが、術前血液検査では止血機能検査異常は見られなかった。しかし、健常な供血者の17%でも循環血液中で活性を有さない第Ⅷ因子抗体を有しているとの報告もあり⁵⁾、本症例も潜在的な第Ⅷ因子抗体保有者であった可能性もある。本症例ではTUR-Bt術前より軽度のAPTTの延長が見られていたが、右腎尿管全摘術後に急激にAPTT延長の増悪が見られている。手術後に後天性血友病を発症した報告があり、後天性血友病の発症の原因として、手術に伴う免疫系の破綻、組織障害、麻酔薬剤などが想起されている⁶⁾。本症例は、TUR-Btにより膀胱癌が消失した後も、後天性血友病が持続しており、膀胱癌に伴う後天性血友病ではなく、特発性に、あるいは糖尿病が原因で発症していた可能性がある。さらに、手術に関連する種々の要因が、インヒビター産生を亢進したものと推察された。APTTの延長をきたす疾患として、ほかに第Ⅸ因子インヒビター、von Willebrand 因子インヒビター、ループスアンチコアグラントがあげられる。当症例は第Ⅷ因子抗体のみを測定しており、他のインヒビターの存在を確認することが出来なかった。しかし、本邦の調査でも後天性インヒビター75症例のうち、抗第Ⅷ因子+第Ⅴ因子+フィブリノゲン複合体インヒビター1例、抗第Ⅷ因子+第Ⅸ因子複合インヒビター1例との報告もあり¹⁾、その他の後天性インヒビターの併存の可能性も考えられた。

腎出血を契機に後天性血友病と診断された症例は、自験例が世界で4例目、本邦では3例目であった⁷⁻⁹⁾。いずれの症例も肉眼的血尿を主訴に受診。血尿の原因精査の過程では悪性所見を認めず、止血凝固機能検査

の再検討にて後天性血友病と診断され、ステロイド投与により軽快している。本症例では膀胱癌が併存し、右腎盂尿細胞診にてclass Vの所見を得たため、悪性疾患に伴う血尿が疑われた。右腎尿管全摘術後に発症した後腹膜血腫感染の際にDICの検討が行われているが、患者はDICの診断基準を満たすことはなかった。しかし、DICの診断項目にAPTTはなく、そのためにAPTTの値の検討が不十分となった。

発症から診断に至るまでの期間は、1例目では5日と比較的短期間で診断されているが、2例目では22日と本症例と同じく確定診断までに時間を要しており、鑑別疾患に後天性血友病がなかなか上がらなかったためと考察される。

これまで特発性尿路出血と診断された症例の中には後天性血友病が含まれていた可能性もある。血尿の原因検索には、稀な出血疾患も含めた検索が重要であると考えられた。

文 献

- 1) 嶋 緑倫, 田中一郎, 川合洋子, ほか: 本邦における血液凝固後天性インヒビターの実態. 血栓止血誌 **14**: 107-121, 2003
- 2) 田中一郎: 後天性血友病~疫学と止血療法~. 血液フロンティア **16**: 1787-1794, 2006
- 3) 白幡 聡, 岡 敏明, 福武勝幸, ほか: インヒビター保有血友病患者における遺伝子組み換え活性型血液凝固第Ⅷ因子製剤(注射用ノボセブン®)の長期安全性および有効性: 5年間の市販後調査中間解析報告. 血栓止血誌 **17**: 331-344, 2006
- 4) 川村多蔵, 小澤鉄郎, 佐々木進一: 手術後に発症した後天性血友病の1例. 医学検査 **54**: 142-145, 2005
- 5) Algiman M, Dietrich G, Nydegger UE, et al.: Natural antibody to factor VIII (anti-hemophilic factor) in healthy individuals. proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **89**: 3795-3799, 1992
- 6) Theodossianides G, Tsevrenis V, Nomikou E, et al.: Surgery-associated acquired Hemophilia A. Ann hemitol **80**: 691-693, 2001
- 7) Eisenberg RL and Clark RE: Filling defects in the renal pelvis and ureter owing to bleeding secondary to acquired circulating anticoagulants. J Urol **116**: 662-663, 1976
- 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) 芹沢好夫, 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

(Received on September 17, 2008)

(Accepted on December 10, 2008)