

クロピドグレルによる発症が疑われた 後天性血友病 A の 1 例

渡 邊 彰[†] 阿 部 聖 裕 岩 田 猛^{*}

IRYO Vol. 68 No. 8 (400-404) 2014

要 旨

症例は90歳，男性．脳梗塞後遺症，脳血管性認知症などにてグループホームに入所中であつた．誤嚥性肺炎に対しイミペネム・シラスタチンの筋肉内注射を開始したところ，皮下出血，貧血を認めたため愛媛医療センターに入院した．

入院時，両上腕，背部，左側腹部，臀部などに広範な皮下血腫，紫斑を認め，入院9日前12.2 g/dl あつたヘモグロビンが7.4 g/dl まで低下していた．APTT 180 sec 以上，第Ⅷ因子活性1 % 未満，第Ⅷ因子インヒビター101 BU/ml であることから後天性血友病 A と診断した．入院2カ月前よりクロピドグレルを内服していたため，これを中止し，経口ステロイドを開始した．入院後新規の出血は認めず，9週間で治療を終了した．後天性血友病 A の発症率は100万人あたり1.48人と報告されており，まれな疾患である．海外ではクロピドグレル内服中の後天性血友病 A の発症が報告されているが，本邦ではこれまで報告がなく，貴重な症例と考えられた．

キーワード 後天性血友病 A，クロピドグレル，高齢者

緒 言

後天性血友病 A は第Ⅷ因子に対する自己抗体の産生を病態の中心とした疾患であり，突然の出血症状で発症し重篤となることが多い．患者の半数以上は70歳以上の高齢者であると報告されている¹⁾．今回，われわれは脳梗塞後遺症のためクロピドグレル内服中に著明な皮下出血・筋肉内出血をきたして発症した後天性血友病 A を経験した．後天性血友病 A の発症率は100万人に1.48人と報告されている²⁾．近年高齢者の報告例が増加しており，今後注視すべ

き疾患であると考えられるため報告する．

症 例

症例：90歳，男性．

主症状：体幹，両上肢の皮下出血，貧血の進行，発熱．

既往歴：89歳 脳梗塞（左半身麻痺），認知症．

家族歴：特記すべき事項なし．

現病歴：愛媛医療センター入院7カ月前に脳梗塞を発症，入院5カ月前に嚥下障害のため胃瘻を造設さ

国立病院機構愛媛医療センター 呼吸器内科 *循環器内科 †医師
別刷請求先：渡邊 彰 国立病院機構愛媛医療センター 呼吸器内科 〒791-0281 愛媛県東温市横河原366
e-mail : awatanabe@ehime-nh.go.jp

（平成25年10月21日受付，平成26年3月14日受理）

A Case of Acquired Haemophilia A which may be Associated with Clopidogrel
Akira Watanabe, Masahiro Abe and Takeshi Iwata, NHO Ehime Medical Center
（Received Oct. 21, 2013, Accepted Mar. 14, 2014）

Key Words : acquired haemophilia A, clopidogrel, elderly patients

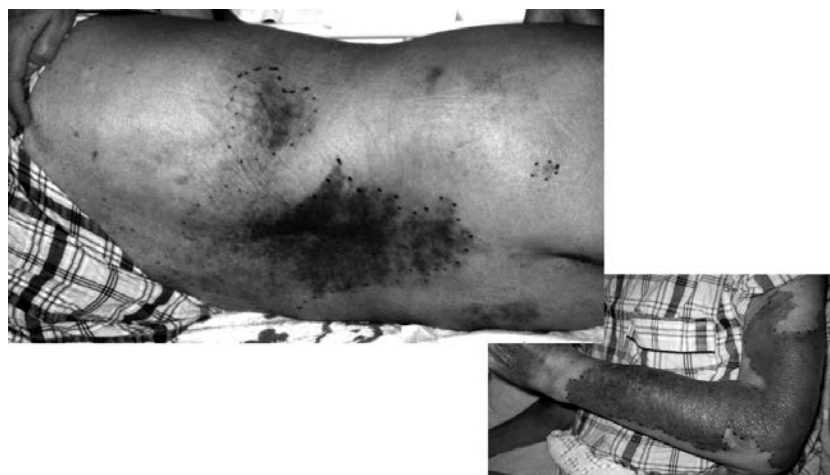


図1 全身の身体診察にて，左前腕や背部など全身に皮下出血斑を認める



図2 CTにて右広背筋，大臀筋，皮下などに血腫を認める

れた際には出血時間，全血凝固時間に異常は認めなかった。薬疹のためそれまで内服していたアスピリン，ランソプラゾールを中止し，入院77日前よりクロピドグレル，ファモチジンを開始した。その後しばしば発熱を認めたため誤嚥性肺炎と診断され入院15日前よりイミペネムの筋肉内注射を開始，改善が認められないためリンコマイシンの筋肉内注射に切り替えたところ，入院6日前皮下出血が出現，臀部から腰部にかけて広範な出血を認め，入院前日には注射を行っていない上腕部にも皮下血腫を認めた。Hb 7.7 g/dl と貧血の進行も認めたため，精査加療目的で当院に入院した。

入院時現症：意識は清明，体温37.0度，血圧94/56 mmHg，脈拍96/分，SpO₂ 95% (O₂ 1 L/分投与下)。

胸部聴診所見，前胸部では呼吸音はやや減弱し，背部に湿性ラ音を聴取した。側腹部・背部を中心に広範な皮下出血斑がみられた（図1）。左半身麻痺を認めた。その他関節症状や乾燥症状など膠原病を示唆する所見は認めなかった。

検査所見：入院時検査所見を表1に示す。血小板数は正常，凝固系検査では，PTは正常，APTTは180sec以上と著明な延長を認め，正常血漿との1：1混合試験でもAPTTは180sec以上のままであった。第Ⅷ因子活性は1%未満，第Ⅷ因子インヒビターは101 BU/mlと高値であった。入院時のヘモグロビンは7.4 g/dlであり入院2日前の7.7 g/dlと著変なかったが，入院9日前の12.2 g/dlに比べ

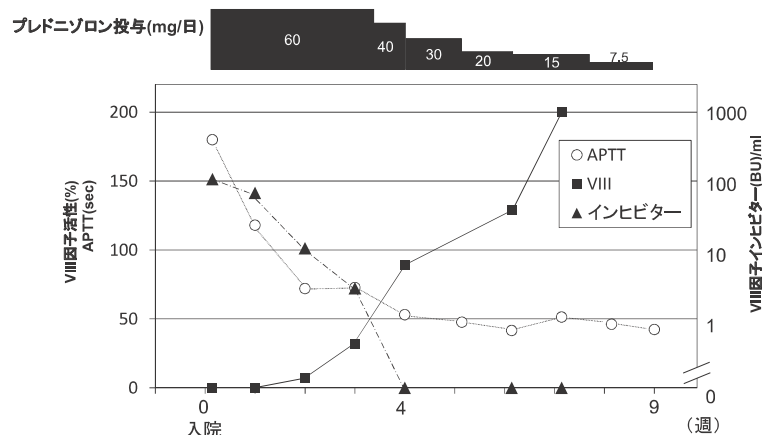


図3 臨床経過

PSL 投与4週でインヒビターは消失。3週目より PSL は漸減し9週で投与終了した

表1 入院時血液検査所見

WBC	7230 / μ l	PT (INR)	1.09
RBC	274×10^4 / μ l	APTT	>180 sec
Hb	7.4 g/dl	第Ⅷ因子活性	<1%
Ht	24.0 %	第Ⅷ因子インヒビター	101 BU/ml
Plt	22.6×10^4 / μ l	第Ⅸ因子活性	91%
		フォンビルブラント因子活性	>201%
TP	7.4 g/dl	抗カルジオリピン抗体IgG	<8.0 U/ml
T.bil	1.4 mg/dl	抗核抗体	320倍
GOT	39 IU/l		homogeneous
GPT	16 IU/l		
LDH	273 IU/l		
ALP	317 IU/l	凝固因子インヒビター定性	陽性
BUN	50.0 mg/dl		
Cr	1.61 mg/dl		
Glu	111 mg/dl		
CRP	5.55 mg/dl		

著明に低下していた。CT では広範な皮下出血，筋肉内出血を認めた（図2）。

また入院12日目のデータではあるが，抗 ds-DNA 抗体，抗 Sm 抗体，抗 CCP 抗体，抗 SS-A 抗体などの自己抗体はすべて陰性であった。

臨床経過（図3）：入院当日よりクロピドグレルを中止し，プレドニゾロン（以下 PSL）60 mg/日の投与を開始，濃厚赤血球輸血も行った。イミペネムやリンコマイシンによる薬剤性後天性血友病の可能性も考慮し，誤嚥性肺炎に対してはミノサイクリンの投与を開始した。入院後新たな出血は認めず，PSL 投与開始後1週間で APTT 118 sec と改善傾向を認め，3週間後には第Ⅷ因子活性7%と上

昇，4週間後には第Ⅷ因子活性89%となり，第Ⅷ因子インヒビターも消失した。その後 PSL を漸減し9週で投与終了した。以後前医にて経過観察され，誤嚥性肺炎の再発に対しアンピシリンを投与されてもいるが，発症8カ月後の時点で後天性血友病 A の再発は認めていない。

考 察

後天性血友病 A は，本邦での発症年齢は若年女性と60歳以上の高齢者の二峰性であった¹⁾²⁾。また海外での報告では，発症年齢の中央値は74.9歳と報告されており高齢者に多い疾患である³⁾。現在のところその発症原因は解明されておらず，悪性腫瘍，自

己免疫性疾患，分娩や妊娠の合併，特定薬剤投与後が報告されている．また発症の約半数は基礎疾患を認めず，特発性とされている^{1)~3)}．本症例は全身CTでは明らかな悪性腫瘍の合併を認めず，自己免疫性疾患の存在も抗核抗体陽性のほか異常所見を認めず否定的であった．

薬剤としては，後天性血友病 A の原因として β ラクタム系抗菌薬が報告されている⁴⁾が，本症例で投与されていたイミペネムの報告はない．リンコマイシンについても過去に報告はない．また，ステロイド投与終了後約4カ月で誤嚥性肺炎に対しアンピシリンが投与されたが再発はしておらず，抗菌薬は原因薬剤として否定的であった．しかし，発症2カ月前よりファモチジン，クロピドグレルの内服を開始されていた．ファモチジンは経過中投与を継続されていたため原因薬剤としては否定したが，クロピドグレルについては過去に6例が報告されており^{3)~6)}，原因薬剤の可能性が考えられた．過去の報告におけるクロピドグレル内服開始からの発症時期も，投与後3週~3カ月と報告されており本症例と合致していた．過去の報告と異なり本症例では抗核抗体が陽性であった．クロピドグレル投与中の後天性血友病 A の発症になんらかの自己免疫性機序が関与している可能性も考えられた．

後天性血友病 A の初発症状は原因不明の皮下出血，筋肉内出血が特徴的である．本症例では明らかな皮下出血斑を認識されたのは入院6日前であったが，軽度の紫斑はそれ以前より認められていた．しかし高齢寝たきり患者においては血管の脆弱化は頻繁にみられるものであり，またクロピドグレルを内服中であれば，ある程度の出血傾向がみられても異常所見とは認識されなかった可能性がある．さらに本症例では発語困難な寝たきりの認知症患者であったため出血時の痛みを訴えられず発見が遅れた可能性があった．

後天性血友病 A の治療は止血療法と免疫学的療法に大別される．免疫学的療法については1st lineとしてPSL 1 mg/kg/日の投与が推奨されており，これに必要な応じてエンドキサンを追加する．有効性が報告されているリツキシマブについては2nd line以降の使用を期待されているが，現状では保険適応もなく，2011年に日本血栓止血学会より発表された後天性血友病 A 診療ガイドラインでも積極的に使用を推奨されていない⁷⁾．欧州後天性血友病

(the European Acquired Hemophilia Registry : EACH 2) の報告によると完全寛解はステロイド単独療法で58%，エンドキサン併用で80%，リツキシマブ併用で67%とされている．またインヒビター消失までの中央値も各々34日，32日，49日と報告されている⁸⁾．

本症例では幸い止血療法を行うことなく経過し，免疫学的療法としてはPSL (1 mg/kg/日) の投与を行った．1週間後にはAPTT，第Ⅷ因子インヒビターは改善傾向となり，4週間後にはインヒビターは消失した．

後天性血友病 A の死亡率は本邦や欧米の報告に大きな差はなく10数%程度であるが，明らかな出血に基づく死亡例は半数にとどまり，残りの死亡例は感染症によるものであったと報告されている¹⁾²⁾⁷⁾⁸⁾．

本症例でも誤嚥性肺炎の再発が懸念されたため，PSL 投与中は入院を継続して入念な口腔ケアに努めたこともあり，良好な経過をとったと考えられた．

結 語

クロピドグレルによる発症が疑われた後天性血友病 A の高齢者症例を経験した．抗血小板薬投与中の患者や高齢者は，皮下出血や紫斑を異常と認識されない可能性があり，増悪する症例では止血凝固能検査などで原因検索を行う必要がある．後天性血友病 A の治療には免疫療法が必要であり，高齢者に多くみられる本症では感染症対策が重要である．

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし．

【文献】

- 1) 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 2008；19：140-53．
- 2) Collins P, Hirsch S, Baglin P et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom : a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Blood 2007；109：1870-7．
- 3) Knoebl P, Marco P, Baudo F et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A : results from the European Acquired Haemophilia Regis-

- try(EACH 2). J Thromb Haemost 2012 ; 10 : 622-31.
- 4) Franchini M, Capra F, Nicolini N et al. Drug-induced anti-factor VIII antibodies : a systematic review. Med Sci Monit 2007 ; 13 : RA55-61.
 - 5) Hwang HW, Kong JH, Yu DW et al. A patient with acquired hemophilia A induced by clopidogrel. Korean J Hematol 2012 ; 47 : 80-2.
 - 6) Haj M, Dasani H, Kundu S et al. Acquired haemophilia A may be associated with clopidogrel. BMJ 2004 ; 329 : 323.
 - 7) 田中一郎, 天野景裕, 松下 正ほか. 日本血栓止血学会後天性血友病 A 診療ガイドライン. 日血栓止血会誌 2011 ; 22 : 295-322.
 - 8) Collins P, Baudo F, Knoebl P et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A : results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH 2). Blood 2012 ; 120 : 47-55.