

先天性第Ⅶ因子欠乏症 (CRM 陰性例) の1例

高宮 脩^{1)*} 下平滋隆²⁾ 石田文宏²⁾
北野喜良²⁾ 降旗謙一³⁾ 斉藤 博⁴⁾

- 1) 信州大学医療技術短期大学部衛生技術学科
- 2) 信州大学医学部第2内科学教室
- 3) 信州大学医学部臨床検査医学教室
- 4) 長野赤十字病院内科

A Case of Congenital Factor VII Deficiency (Cross Reacting Material Negative Type)

Osamu TAKAMIYA¹⁾, Shigetaka SHIMODAIRA²⁾, Fumihiro ISHIDA²⁾
Kiyoshi KITANO²⁾, Kenichi FURIHATA³⁾ and Hiroshi SAITO⁴⁾

- 1) *Department of Medical Technology, School of Allied Medical Sciences, Shinshu University*
- 2) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*
- 3) *Department of Laboratory Medicine, Shinshu University School of Medicine*
- 4) *Department of Internal Medicine, Nagano Red Cross Hospital*

A case of congenital factor VII deficiency was reported. The patient was a 48-year-old female who complained of epistaxis. Her parents were not consanguineous. Prothrombin time was prolonged but partial thromboplastin time was normal in the routine clotting test, and she had no acquired inhibitors in the extrinsic system of blood coagulation. Factor VII activity (VII : c) measured by one stage assay and factor VII antigen (VII : ag) measured by ELISA were both at decreased levels of <1 %.

The VII : c showed no significant difference when thromboplastins from different sources were used. Other blood coagulation factors were within normal ranges. The patient's mother, her two sisters, and a nephew had 30~44 % of normal VII : c and VII : ag. Consequently it was shown that the patient had a cross reacting material negative (CRM⁻) type deficiency and the four other family members tested would be gene-carriers. *Shinshu Med J 42 : 301-306, 1994*

(Received for publication March 15, 1994)

Key words : congenital factor VII deficiency, cross reacting material negative, factor VII antigen, ELISA

先天性第Ⅶ因子欠乏症, CRM 陰性, 第Ⅶ因子抗原, ELISA 法

はじめに

先天性第Ⅶ因子欠乏症は1/500,000の発生頻度と推

* 別冊請求先: 高宮 脩
〒390 松本市旭3-1-1 信州大学医療技術短期
大学部衛生技術学科

定されるまれな先天性凝固障害症の一つである¹⁾。

Alexiander ら²⁾の報告以来, 世界で約150例が報告され, 本邦では勝沼ら³⁾の報告以来20数家系をみるに過ぎない⁴⁾。

Mariani ら⁵⁾は抗ヒト第Ⅶ因子家兎血清を用いた抗体中和法により先天性第Ⅶ因子欠乏症を第Ⅶ因子抗原

表1 初診時検査成績

<CBC>		<Blood chemistry>	
WBC	2,900 /mm ³	T. P.	6.9 g/dl
Band	1 %	Alb.	3.7 g/dl
Seg.	29 %	A/G	1.2
Eos.	4 %	GOT	20 IU/l
Bas.	0 %	GPT	10 IU/l
Lym.	55 %	LDH	356 IU/l
Mo.	11 %	ALP	100 IU/l
RBC	342×10 ⁴ /mm ³	γGTP	11 IU/l
Hb	9.3g/dl	T.Bil.	0.3 mg/dl
Hct	31.1 %	Amy.	130 IU/l
Plt	30.1×10 ⁴ /mm ³	Chol.	164 mg/dl
		T.G	71 mg/dl
		BUN	11 mg/dl
<Serological Test>		Crea.	0.8 mg/dl
HBsAg	(-)	UA	5.5 mg/dl
TPHA	(-)	Na	136 mEq/l
CRP	0.1 mg/dl	K	3.9 mEq/l
IgG	1,500 mg/dl	Cl	102 mEq/l
IgA	461 mg/dl	Fe	21 μg/dl
IgM	311 mg/dl		
RA	(-)		
LE test	(-)		

陰性例 (cross reacting material: CRM⁻), 第Ⅶ因子抗原陽性例 (CRM⁺) および第Ⅶ因子抗原低下例 (CRM^h) の3病型に分類した。しかし, 第Ⅶ因子の血中濃度はきわめて少ないため, 正確で感度の良い抗原量の測定は容易ではなかったが, RIA法やELISA法の開発により高感度の測定法が可能となった^{6)~8)}。本邦の既報例でも抗原量を併せて検索しているものは数少ない⁹⁾。第Ⅶ因子欠乏症の出血症状は一般的に血友病類縁疾患に比べて軽い。

今回, われわれは鼻出血を主訴としたCRM陰性の先天性第Ⅶ因子欠乏症の1家系を経験したので報告する。

症 例

発端者: 48歳, 女性。

主訴: 鼻出血。

既往歴: 昭和40年に子宮筋腫で手術した際, 術前, 術後に異常な出血は見られなかった。

家族歴: 家系内には血族結婚はない。兄は鼻出血を来しやすく, 脳内出血で死亡しているが, 他の同胞には出血は認められなかった。

現病歴: 幼少時より, 鼻出血, 打撲後に, 紫斑が生

じやすかった。鼻出血は通常, 容易に止血したが, 1年に1度程度止血困難のため, 耳鼻科医を受診し, 処置を受けていた。40歳を過ぎると, 鼻出血の頻度はやや減少してきた。

平成2年3月ころより, ふたたび鼻出血を繰り返すようになり, ばね指の整形外科手術の目的で止血検査を施行して, プロトンビン時間の延長が認められ, 長野県立木曽病院内科を受診した。さらに, 凝血学的検査のため信州大学医学部第2内科ならびに同医療技術短期大学部に紹介された。

入院時現症: 身長145cm, 体重50kg, 脈拍66回/分, 血圧122/76mmHg, 体温36°C。眼瞼結膜軽度貧血様, 眼球結膜黄疸なし, 胸腹部所見異常なし, 左下肢に紫斑を2箇所認めた。

入院時一般検査所見: 末梢血液検査では軽度の貧血, 白血球減少と血清鉄の低下がみられるも, 他に異常は認められなかった(表1)。

方 法

発端者および家族の血液は肘静脈より採血し, 直ちに1/10容量の3.2%クエン酸ナトリウム液と混和して3,000rpmで10分間遠心後, 血漿分離した。スクリー

先天性第Ⅶ因子欠乏症

表2 止血検査成績

出血時間	3分30秒	(1～4分)
PT	54秒	(10～12秒)
APTT	29秒	(25～35秒)
トロンボテスト	5%以下	(70～100%)
外因系凝固循環抗凝血素	(-)	(-)
Fibrinogen	336 mg/dl	(200～400mg/dl)
第Ⅱ因子活性	84%	(50～150%)
第Ⅴ因子活性	93%	(50～150%)
第Ⅶ因子活性	1%以下	(50～150%)
第Ⅷ因子活性	135%	(50～150%)
第Ⅸ因子活性	160%	(50～150%)
第Ⅹ因子活性	60%	(50～150%)
第Ⅺ因子活性	85%	(50～150%)
第Ⅻ因子活性	180%	(50～150%)
第Ⅻ因子活性	121%	(50～150%)
Protein C 活性	80%	(50～150%)
第Ⅶ因子阻害活性	0.1unit/ml*	(0.1unit/ml 以下)

*Bethesda unit/ml

表3 各種組織トロンボプラスチンを用いたPT時間と第Ⅶ因子活性

組織トロンボプラスチン	PT	第Ⅶ因子活性
ヒト胎盤由来 (Thromborel S [®])	56.6秒 (13.3)	1%以下
ウサギ脳由来 (CRB Thromboplastin [®])	154.0秒 (12.6)	1%以下
ウサギ脳・肺由来 (Simplastin [®])	29.2秒 (16.6)	1%以下
サル脳由来 (Thromboplastin [®])		1%以下
ウシ脳由来 (Home made)		5%以下

ニング検査以外は測定まで-80℃に保存し、用時に溶解して直ちに測定した。また、第Ⅶ因子の cold activation を避けるために0℃付近での保存や処理は出来るだけさけた⁹⁾。

第Ⅶ因子活性測定は第Ⅶ因子除去血漿を基質として、家兎脳由来トロンボプラスチン (CRB thromboplastin <Roche>[®], Roche Diagnostica, スイス), 家兎脳および肺組織由来トロンボプラスチン (Simplastin[®], Organon Teknika Co, 米国), ヒト胎盤由来トロンボプラスチン (Thromborel S[®], Behring, 独国) を用いた1段階にて測定した¹⁰⁾。第Ⅶ因子抑制物質は Kasper ら¹¹⁾の第Ⅷ因子抑制物質測定法に準拠した。第Ⅶ因子抗原は著者⁹⁾の方法にて抗ヒト第Ⅶ因子特異家兎 IgG を用いた ELISA 法により測定した。

成 績

発端者の止血スクリーニングテストでは表2に示し

たとく、プロトロンビン時間 (PT) が54秒と著しく延長し (正常参照血漿:12秒), トロンボテスト値も5%以下に低下した。一方, 出血時間, 血小板数, 活性化部分トロンボプラスチン, フィブリノゲン, FDP は正常範囲内にあった。第Ⅶ因子活性は1%以下と著明な低下が見られたが, 他のビタミンK依存性凝固因子—第Ⅱ因子, 第Ⅸ因子, 第Ⅹ因子, プロテインC—を含む第Ⅴ因子, 第Ⅷ因子, 第Ⅺ因子, 第Ⅻ因子, 第Ⅻ因子はすべて正常範囲内にあった。また, PTによる補正試験にて外因凝固系に關与する阻害物質の発生がないことを確認した。また, Kasper らの第Ⅷ因子抑制物質測定法に準じて第Ⅶ因子抑制物質を測定したが, 発端者の血漿中にはその存在は認められなかった (表2)。第Ⅶ因子活性は抽出源の異なる数種類の組織トロンボプラスチン—家兎脳由来, 家兎脳および肺組織由来, ヒト胎盤由来, ウシ脳由来, サル脳由来—を用いて測定したが, いずれも1%以下の凝

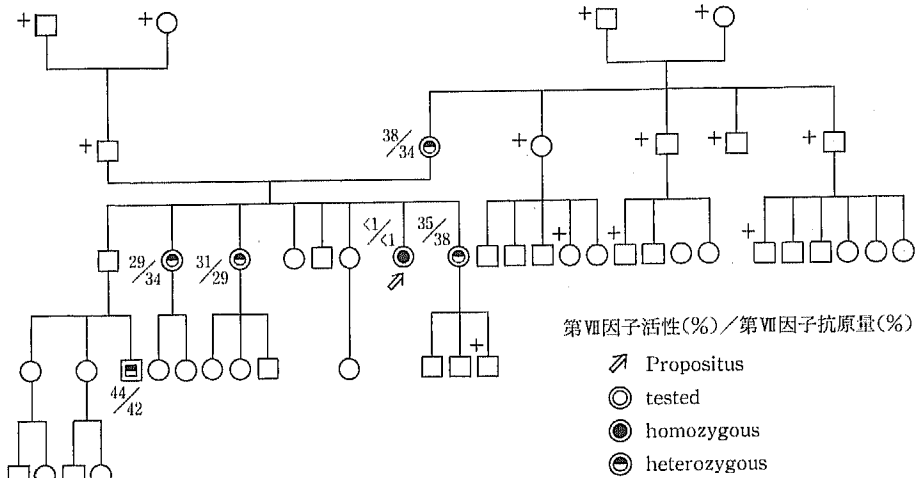


図1. 家系図

固活性を示した。(表3)。第Ⅶ因子抗原量は凝固活性と並行して1%以下と著しい低下がみられた。

発端者の母, 2人の姉, 妹および甥の5人について血液凝固スクリーニング検査ならびに各凝固因子を測定した。止血スクリーニング検査ではいずれも異常は見られなかった。しかし, これら発端者家系5人の凝固因子活性は第Ⅶ因子のみが30から44%に中等度低下していた。第Ⅶ因子抗原は凝固活性と並行して中等度の低下がみられた(図1)。

考 察

第Ⅶ因子は血管障害を来した際, 発現した組織因子とカルシウムイオンの存在下で1対1のステオキオメトリックな複合体を形成する。組織因子と複合体を形成した第Ⅶ因子は活性化第Ⅹ因子や活性化第Ⅹ因子などによって活性化第Ⅶ因子となり, 酵素活性が増強し, 第Ⅹ因子や第Ⅸ因子を活性化させて凝固が進行する¹²⁾。組織因子と第Ⅶ因子との複合体形成は凝固の初期反応と考えられている。したがって, 第Ⅶ因子の欠乏や分子異常は凝固反応に異常を来すこととなる。しかしながら, 第Ⅶ因子欠乏症や異常症の出血症状は多様であり, *in vitro*での凝固活性と出血症状は必ずしも一致しない¹³⁾。この原因については未だ明らかではない。Zimmermanら¹⁴⁾は第Ⅶ因子活性が10%以下で出血傾向を示すと述べたが, 10%以下でもほとんど出血傾向のみられない例もある^{15)~18)}。Zijlmansら¹⁹⁾は成人後にはじめて筋肉および皮下血腫の見られた先天性第Ⅶ因子欠乏症の1例を報告しているが, この患者の後天

性の出血をビタミンC欠乏との合併によるものと推察した。吉川ら¹⁵⁾の本邦例の集計では出血症状は鼻出血が80%であり, 皮下出血35%, 歯肉出血20%, 関節出血15%と報告した。また, 月経歴のあるものの内70%に月経過多を認めたと述べている¹⁵⁾。一般的には第Ⅶ因子欠乏症は出血症状が軽く, 成人までほとんど診断されないことが多く, 術前止血検査の普及により, プロロンビン時間の延長成績からはじめて診断されることが多い。また, 乳児期や乳児1カ月検診のヘパラスチンテストの異常を契機として発見されたものもある²⁰⁾²¹⁾。

本患者は幼少時より鼻出血を来しやすく, 1年に1回程度止血困難なことがあったが, 40歳を過ぎると, 出血の頻度は減少した。

今回, ばね指の整形外科的手術の検査のため精査し, 第Ⅶ因子欠乏症であることが確認された。第Ⅶ因子欠乏症は凝固活性および抗原が欠如するCRM⁻例, 凝固活性は欠如するも抗原量が正常量存在するCRM⁺例, および凝固活性が低下し抗原量が中等度に低下するCRM[±]例の3病型に分類されている⁵⁾。また, 第Ⅶ因子活性測定に使用される組織トロンボプラスチンの抽出源となる動物の種の違いによって凝固活性値が異なる変異病型も報告されている^{22)~24)}。本症例はウサギ脳由来組織トロンボプラスチンおよびヒト胎盤由来組織トロンボプラスチンのいずれを用いた第Ⅶ因子活性とともに正常人対照の1%以下と著しく低く, 抗原量も凝固活性と並行して1%以下の成績を示したことから, CRM⁻例と考えられる。Tripletら¹³⁾は2抗体法によ

るRIAで26例の第Ⅶ因子欠乏症の第Ⅶ因子抗原量を測定したが、凝固活性と並行して著しい減少(3%以下)のみられた症例は1例のみであった。日本人を対象とした著者ら²⁰⁾の成績では5例中4例がCRM-例であり、Triplet らの報告と異なるが、人種または方法による差か否かは明らかではない。

本症の遺伝形式は常染色体性劣性または常染色体性不完全劣性遺伝することが知られているが、本症例家系も発端者の母親は第Ⅶ因子活性と抗原量が並行して中等度に低下し、ヘテロ接合体と考えられる。また、

発端者の姉妹も母親と同様の成績を示した。長兄は脳内出血が原因ですでに死亡しているが、幼少時より鼻出血があったと言う。死亡のため検索できなかった父親もヘテロ接合体と推測され、本症例は劣性ホモ接合体による第Ⅶ因子の欠損症を呈したものと考えられる。凝固活性の測定と高感度免疫学的測定をあわせて本症のgenetic heterogeneityを明らかにしたが、今後DNA解析等により本症の第Ⅶ因子欠損の原因および遺伝形式をさらに詳細に検討する必要がある。

文 献

- 1) Williams WJ, Ernest B, Allan JE, Marshall AL: Hematology. 3rd ed, pp 1393-1394, McGraw-Hill, New York, 1983
- 2) Alexiander B, Goldstein R, Landwehr G, Cook CD: Congenital SPCA deficiency: a hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhage rectified by serum fractions. J Clin Invest 30: 596-608, 1951
- 3) 勝沼英宇, 安田 宏, 川西正弘, 福武勝博, 浮田 実: 先天性第Ⅶ因子欠乏症の1例. 臨床血液 4: 260-266, 1963
- 4) 吉岡 章: 小児の出血・凝固異常, 小児科 MOOK No.54, pp100-112 金原出版, 東京, 1988
- 5) Mariani G, Mazzucconi G, Hermans J, Ciavarella N, Faiella A, Hassan HJ, Mannucci PM, Nenci GG, Orlando M, Romili D, Mandelli F: Factor VII deficiency: immunological characterization of genetic variants and detection of carriers. Br J Haematol 48: 7-14, 1981
- 6) Fair D: Quantitation of factor VII in the plasma of normal and warfarin-treated individuals by radioimmunoassay. Blood 67: 784-791, 1983
- 7) Boyer C: An immunoassay (ELISA) for the quantitation of human factor VII. Thromb Haemost 56: 250-255, 1986
- 8) 高宮 脩: ELISA 法による第Ⅶ因子抗原量の測定. 臨床病理 39: 211-215, 1991
- 9) Gjonnaess H: Cold promoted activation of factor VII II. Identification of the activator. Thrombos Diathes Haemorrh 28: 169-179, 1972
- 10) Takamiya O, Funahashi S, Yoshioka K: Preparation of factor VII-depleted plasma by immunoaffinity chromatography of insolubilised anti-factor VII. Med Lab Sci 43: 251-259, 1986
- 11) Kasper CK, Adedort LM, Counts RB, Edson JR, Frataioni J, Green D, Hampton JW, Hilgartner MW, Lazerson J, Levine P, McMillan CW, Pool JG, Shapiro SS: A more uniform measurement of factor VII inhibitors. Thrombos Diathes Haemorrh 34: 869-872, 1975
- 12) Nemerson Y: Tissue factor and hemostasis. Blood 71: 1-7, 1988
- 13) Triplet DA, Brandt JT, Batard MAM, Dixon JLS, Fair DS: Hereditary factor VII deficiency: heterogeneity defined by combined functional and immunochemical analysis. Blood 66: 1284-1287, 1985
- 14) Zimmerman R, Ehlers C, Ehlers W: Congenital factor VII deficiency. Blut 38: 119-122, 1979
- 15) 吉川 昇, 高橋幸博, 三上貞昭, 福井 弘, 花谷正和, 野中秀郎, 石川兵衛, 野中志郎: 先天性第Ⅶ因子欠乏症の1家系. 奈医誌 36: 607-613, 1985
- 16) 中川国利, 古沢 昭, 桃野 哲, 佐々木陽平, 氏家紀一, 森 和夫: 先天性第Ⅶ因子欠乏症の1家系. 最新医学 45: 1459-1462, 1990
- 17) 石木佳英, 棚橋 忍, 下条宏文, 広瀬良和, 亀谷正明, 時光直樹: 先天性第Ⅶ因子欠乏症の1家系. 診断と治療 11: 2705-2707, 1990

- 18) 木村晋也, 越智和夫, 山本昭喜, 丸尾直幸, 近藤元治, 三上貞昭, 高宮 脩: Cross Reacting Material 陽性先天性第Ⅶ因子異常症の1例. 日本輸血学会雑誌 38: 463-466, 1992
- 19) Zijlmans JM, Briet E, van Hulsteyn LH, Kluin-Nelemans JC, Bieger R: Acquired bleeding disorder in a patient with congenital factor Ⅶ deficiency. *Ann Hematol* 63: 119-121 1991
- 20) 井川寛子, 山本よし子, 大藪恵一, 竹内 滋, 高宮 脩: 1ヵ月健診時のヘパプラスチンテストにより発見された先天性第Ⅶ因子異常症の1例, *小児科診療* 2: 261-264, 1988
- 21) 石原明子, 伊藤恭子, 高田 哲, 西野昌光, 李 容桂, 根岸宏邦, 高宮 脩, 木下清二, 吉岡慶一郎: 1ヵ月健診時のヘパプラスチンテストにより発見された先天性第Ⅶ因子異常症の1例. *小児科臨床* 43: 2935-2938, 1990
- 22) Girolami A, Falezza G, Patrssi G, Stenico M, Vettore L: Factor Ⅶ verona coagulation disorder: Double heterozygosis with an abnormal factor Ⅶ and heterozygous factor Ⅶ deficiency. *Blood* 50: 603-610, 1977
- 23) Girolami A, Fabrics F, Dal Bo Zanon R, Ghitto G: Factor Ⅶ padua: a congenial coagulation disorder due to an abnormal factor Ⅶ with a peculiar activation pattern, *J Lab Clin Med* 91: 387-395, 1978
- 24) Takamiya O, Funahashi S, Kinoshita S, Yoshioka K: Factor Ⅶ activity and antigen in a patient with abnormal factor Ⅶ. *Clin Lab Haematol* 10: 159-165, 1988
- 25) 高宮 脩, 木下清二, 吉岡慶一郎: Laurell 法による第Ⅶ因子抗原の測定—基礎的および臨床的検討—. *血液と脈管* 17: 324-334, 1986

(6. 3. 15 受稿)