

第 X 凝固因子欠亡を伴った原発性 アミロイドーシスの 1 例

茅野千春¹⁾²⁾ 長崎正明¹⁾ 遠藤良平¹⁾²⁾
樋口 誠²⁾³⁾ 千葉 恭³⁾ 斉藤 博²⁾
古田精一²⁾

- 1) 昭和伊南総合病院内科
- 2) 信州大学医学部第 2 内科学教室
- 3) 飯田病院内科

A Case of Factor-X Deficiency in Primary Amyloidosis

Chiharu CHINO¹⁾²⁾, Masaaki NAGASAKI¹⁾, Ryohei ENDO¹⁾²⁾, Makoto HIGUCHI²⁾³⁾
Kyo CHIBA³⁾, Hiroshi SAITO²⁾ and Seiichi FURUTA²⁾

- 1) *Internal Medicine, Syowainan-sogo Hospital*
- 2) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*
- 3) *Internal Medicine, Iida Hospital*

A 52-year-old man who complained of general fatigue and weight loss, was diagnosed to have primary amyloidosis by rectal biopsy. These symptoms improved spontaneously without any specific therapy in approximately 2 months. He showed a blood coagulation disorder due to factor-X deficiency of 9% of normal activity, other clotting factors however being in normal ranges. His past history did not reveal any hemorrhagic diathesis, and no bleeding tendency was noted in his family. Consequently the coagulation defect in this patient was thought to be acquired.

During the clinical course there occurred a spontaneous bleeding into the spleen accompanied by severe pain in the left upper abdomen. The size of the intrasplenic hematoma gradually decreased.

The patient died of renal failure 1 year and 5 months after the diagnosis of primary amyloidosis was made. The pathophysiology of a single blood coagulation factor deficiency in primary amyloidosis was discussed. *Shinshu Med. J.*, 39 : 313-318, 1991

(Received for publication September 6, 1990)

Key words: primary amyloidosis, blood coagulation disorder, factor-X deficiency, intrasplenic hematoma

原発性アミロイドーシス, 凝固異常, 第 X 因子欠乏, 脾臓内血腫

I はじめに

原発性アミロイドーシスは線維構造を有する特異な蛋白(アミロイド)が細胞外に沈着する原因不明の代謝病である。アミロイドの沈着は全身の諸臓器におよ

び様々な臓器障害を引き起こす¹⁾。一方、原発性アミロイドーシスに合併する第 X 凝固因子欠乏症例が、1962年 Korsan-Bengtzen ら²⁾によって報告されアミロイドーシスに伴う凝固異常が指摘された。我が国でも 1984年 Shibuya ら³⁾によって報告されている。今回

我々も同様の症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

II 症 例

患者：53歳，男性，農林業。

主 訴：全身倦怠感，体重減少。

家族歴：父が直腸癌で死亡。

既往歴：38歳，アキレス腱損傷。43歳，尿管結石。輸血歴なし。アルコール機会飲酒。

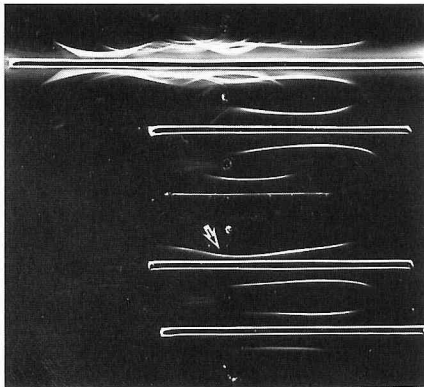
現病歴：昭和62年4月頃より上腹部鈍痛を伴う食欲不振，全身倦怠感が出現，体重減少（10kg/2カ月），歯肉出血も認めるようになった。近医で蛋白尿，コレステロール高値を指摘されて昭和62年6月30日当科受診，7月7日精査入院となった。

入院時現症：身長168cm。体重71kg。血圧126/80。脈84/分，整。貧血なく皮下出血斑，巨大舌を認めず。軽度の歯肉出血あり。心雑音なく，肺野に異常なし。腹部に圧痛なく，右鎖骨中線で弾性硬の肝臓を3横指触知した。血管雑音，腹水を認めず。下腿浮腫なし。神経学的に異常所見を認めなかった。

検査成績（表1）：赤沈1時間値34mmと亢進。尿蛋白陽性，熱試験法でベンスージョーンズ蛋白陽性。便潜血陰性。RBC543万/mm³，Hb15.8g/dl，血小板29.3万/mm³。白血球数は10,110/mm³と増加し軽度の好中球核左方移動が認められた。TP7.3g/dl，Alb4.6g/dlと正常値であったが，膠質反応はZTT 2.2U，TTT 0.4Uと低く，γ-グロブリンは9.4%と低下傾向を示した。T. bil 1.7mg/dl，ALP 312 IU/l，γ-GTP

表1 入院時検査成績 (1)

Urine		T. bil	1.7 mg/dl
protein(3+)	1.0g/day	D. bil	0.7 mg/dl
sugar	(-)	ZTT	2.2 U
urobilinogen	(N+)	TTT	0.4 U
bilirubin	(-)	GOT	36 IU/l
occult blood	(-)	GPT	29 IU/l
Sediment		LDH	130 IU/l
RBC	5-7/HPF	ALP	312 IU/l
WBC	10-15/HPF	γ-GTP	139 IU/l
cast	(+)	Amylase	34 IU/l
Feces		CPK	26 IU/l
occult blood	(-)	Ch-E	577 IU/l
		T. Chol	400 mg/dl
RBC	543万/mm ³	TG	308 mg/dl
Hb	15.8g/dl	Fe	75 μg/dl
Ht	48.2%	BUN	21 mg/dl
Plt	29.3万/mm ³	Creatinine	1.2 mg/dl
WBC	10,110/mm ³	Uric acid	8.5 mg/dl
band	11%	Na	141 mEq/l
seg	56%	K	4.5 mEq/l
eosino	5%	Cl	102 mEq/l
mono	6%	Ca	10.8 mg/dl
lymph	22%	P	5.6 mg/dl
TP	7.3g/dl	ESR	34/1hr-64/2hr
Alp	4.6g/dl	ワ氏	(-)
alb	61.7%	HBs 抗原	(-)
α1	4.6%	CRP	(+)
α2	10.5%	Ig-G	900 mg/dl
β	13.6%	Ig-A	114 mg/dl
γ	9.4%	Ig-M	124 mg/dl



正常血清
抗-ヒト全血清
患者尿
抗-IgG
正常血清
抗-IgG
患者尿
抗-κ
正常血清
抗-λ
患者尿

図1 患者尿(濃縮100倍)の免疫電気泳動
患者尿と抗-κとの間にM-bowを認める。

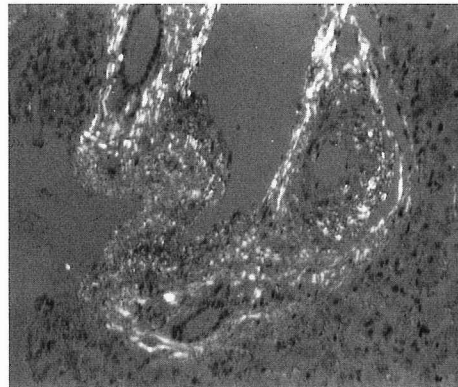


図2 直腸生検の弱拡大顕微鏡写真
コンゴレッド染色偏光

139 IU/1, GOT 36 IU/1, GPT 29 IU/1 と胆道系酵素優位の軽度の肝機能異常および, T. Chol 400mg/dl, TG 308mg/dl と高脂血症を認めた。

BUN 21mg/dl, Cr 1.2mg/dl, 尿酸 8.5mg/dl。24時間内因性クレアチンクリアランスは139 l/日と異常なかった。1日尿蛋白 1.0g/dl。血清免疫グロブリンでは Ig-G 900mg/dl, Ig-A 114mg/dl, Ig-M 124mg/dl であり免疫電気泳動上 M-bow を認めなかったが, 尿の免疫電気泳動において, κ-タイプの free light chain を認めた(図1)。骨髓穿刺では, 有核細胞数 98,000/mm³, 巨核球数 140.4/mm³, G/E 比 1.6, 形質細胞は 3.2% とやや増加していたがすべて成熟型であった。直腸生検では, コンゴレッド陽性のアミロイドの沈着を血管壁に強く認め, 偏光顕微鏡下で黄緑色を示し複屈折性を呈した(図2)。胸部単純写真上, 心胸郭比 56%。心電図で, II, III, aV_F に陰性 T 波, および低電位傾向を認めた。心エコー上, 駆出率 0.69 と異常なし。頭部単純写真で骨打抜き像なく, 骨シンチグラフィでも異常集積像を認めなかった。

血液凝固系検査の成績は表 2 に示したごとく出血時間 1 分 30 秒, 全血凝固時間 12 分と正常であったがプロトロンビン時間 28.3 秒, 活性化部分トロンボプラスチン時間 62.6 秒と延長が見られ, トロンボテスト 8.4%, ヘパプラスチンテスト 26% と低値を示した。

各凝固因子活性では第 X 因子のみ 9% と低値であった。第 X 因子活性値低下の原因として, 第 X 因子欠乏もしくは第 X 因子に対する循環抗凝血素の存在が考えられ以下の検討を行った。すなわち図 3 に示したごとく

く患者血漿と正常血漿を種々の割合で混合した血漿について, プロトロンビン時間 (PT) および活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を測定したところ, APTT は患者血漿 8 対正常血漿 2 の混合血漿において正常化し PT は 14.3 秒と著明に短縮した。したがって本例の凝固異常の原因は第 X 凝固因子欠乏によるものと考えられた。なお歯肉出血については歯周炎(歯槽膿漏)が原因と考えられ歯肉生検によるコンゴレッド染色は陰性であった。

臨床経過: 入院後特別の治療を行わずに経過観察していたところ, 全身倦怠感, 体重減少などの自覚症状は改善され昭和 62 年 8 月 28 日退院した。外来で経過観察していたが, 同年 10 月の腹部 CT で脾臓内に低吸収のほぼ円形の腫瘤陰影を認めた(図 4)。入院時のエコー, CT では捉えられていないものであった。ガリウムシンチ上腫瘤陰影への集積はなく CT 値より血腫と診断した。7 月中, 一時強い左季肋部痛, 貧血の進行を認めており, 入院中脾臓内に血腫を形成したものと推定された。昭和 63 年 10 月の腹部 CT で血腫は吸収され縮小していた(図 5)。

昭和 62 年入院時より蛋白尿を認めていたが, 昭和 64 年に入って腎不全が急激に進行し, 平成 1 年 1 月 23 日, 腎不全のため死亡した。アミロイドーシスの診断後 1 年 5 カ月の経過であった。

III 考 察

原発性アミロイドーシスに第 X 凝固因子欠乏が合併することは, 1962 年, 初めて, Korsan-Bengtzen ら²⁾

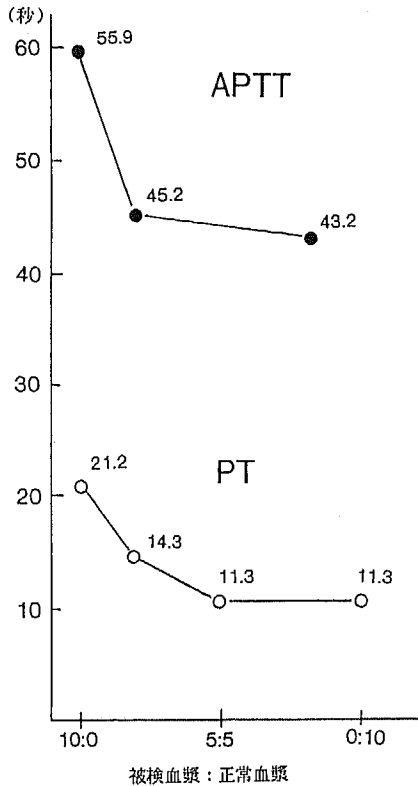


図3 混合血漿におけるPT, APTT時間

によって報告された。Greippら⁴⁾によれば3年間に原発性アミロイドーシスと診断された95例中6例に第X因子欠乏を認めたという。これら欠乏症例に対して *in vivo* における第X因子活性補正の試みとして、ビタミンKや正常血漿の投与を行った報告があるがいずれも十分な効果は得られていない^{24)~6)}。一方 *in vitro* における補正試験においては、我々の症例と同様、わずかな正常血漿を加えるのみで凝固活性は正常化する²⁵⁾。Furieら⁶⁾は、¹³¹Iでラベルした第X因子を用い、患者に投与した第X因子が血中より異常な早さで消失し、患者体内に補足されることを示した。体表より調べた放射能の分布は脾臓、肝臓の部位で高値であった。さらに彼らは第X因子とアミロイド線維との強固な親和性を *in vitro* において証明した。第X因子欠乏が生ずる理由として、第X因子が血管系に露出したアミロイド線維と結合し血流より消失してゆくためであると推定している⁷⁾。脾摘後第X因子欠乏が寛解したという報告があり、アミロイド線維と第X因子が結合する上で脾臓が大きく関与している可能性が示唆さ

表2 入院時検査成績 (2)

骨髓穿刺	
有核細胞数	98,000/mm ³
巨核球	140.4/mm ³
M/E	1.6
形質細胞	3.2%
凝固系検査	
出血時間	1分30秒
全血凝固時間	12分
PT	28.3秒
APTT	62.6秒
トロンボテスト	8.4%
ヘパラスチンテスト	26%
フィブリノーゲン	400mg/dl
ATIII	89%
凝固因子活性	
第II因子 (62-127)	87%
第V因子 (50-150)	128%
第VII因子 (65-135)	77%
第VIII因子 (50-150)	232%
第IX因子 (60-140)	84%
第X因子 (56-138)	9%
第XI因子 (65-135)	68%
第XII因子 (50-150)	84%
第XIII因子 (72-144)	101%

れる⁸⁾。アミロイドーシスでありながら第X因子欠乏を伴う症例と伴わない症例が存在する理由としてGlennier⁹⁾は次のように述べている。原発性アミロイドーシスのアミロイド線維 (AL蛋白) はおもに免疫グロブリンのL鎖より構成される。構成する免疫グロブリンの違いによってアミロイド線維の構造は様々であると推定され、血管系に露出した側鎖と第X因子との反応もまた様々であると考えられる。いわゆる二次性アミロイドーシスの場合、アミロイド線維 (AA蛋白) はおもに単一の蛋白より構成されており分子量の違いはあれアミノ酸配列は同じである。原発性アミロイドーシスに時として第X因子欠乏を伴う理由として、このアミノ酸配列の多様性が大きく関与している可能性のあることが推定されている。第X因子がアミロイド線維に結合するメカニズムについては現在明らかでない。Furieら⁷⁾はビタミンK依存性で構造が似ている第II、第IX、第X凝固因子が程度の差はあれアミロイドに結合することを証明している。臨床的に第X因子欠乏だけが出現する理由として、第IX因子はアミロ

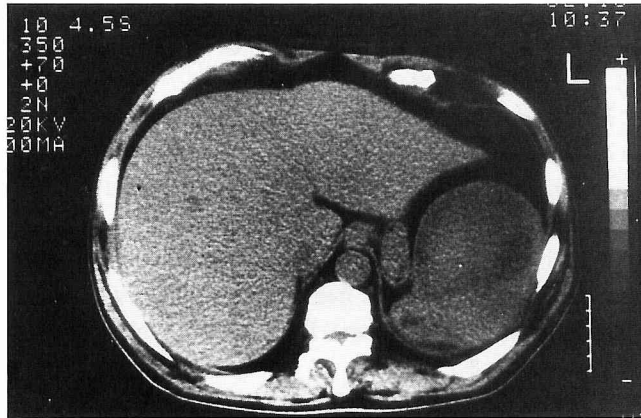


図4 腹部CT (昭和62年10月)

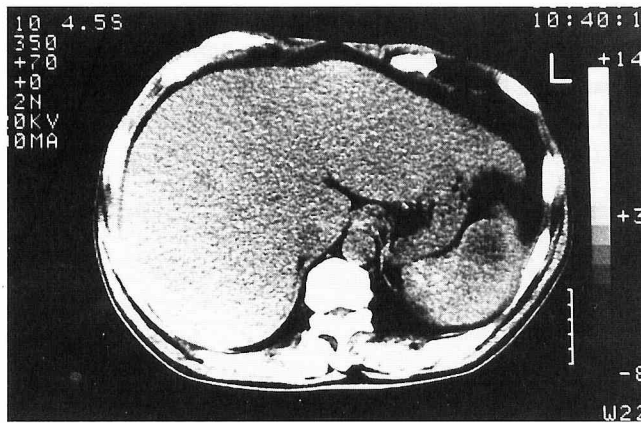


図5 腹部CT (昭和63年10月)

イドとの結合力が弱いこと、第II因子は血中濃度が約1桁大きいことなどを挙げている。

脾臓破裂の原因となる疾患としては種々のものが挙げられているが、原発性アミロイドーシスにおける脾臓破裂の報告も見られる¹⁰⁾¹¹⁾。1955年、Drapiewskiら¹¹⁾は腹部打撲等の既往なく突然脾臓破裂をおこし、剖検で原発性アミロイドーシスと判明した症例を報告しているが凝固異常に関しては触れていない。第X凝固因子欠乏を伴う原発性アミロイドーシスにおける脾臓破裂に関しては1973年のvan der MeerとMosmans-Smits¹²⁾による報告がある。本症例では脾臓内に血腫を形成しており脾臓破裂と同様の機序が推定され

た。先天性第X因子欠乏症に脾内血腫を形成したという報告は我々が検索した範囲ではなく、本症例における第X因子欠乏が脾内血腫の形成にどの程度関与しているかは明らかでない。

IV 結 語

原発性アミロイドーシスに合併した第X凝固因子欠乏症例を報告した。本症例では経過中脾臓内に血腫を形成しており凝固異常との関連も合わせて注目された。本例は第82回日本内科学会信越地方会において発表した。

文 献

- 1) 荒木淑郎：アミロイドーシス 序論，日本臨牀，37：3142，1979
- 2) Korsan-Bengtson, K., Hjort, P. F. and Ygee, J.: Acquired factor X deficiency in a patient with

- amyloidosis. *Thromb Diath Haemorrh*, 7: 558-566, 1962
- 3) Shibuya, H., Azumi, N., Abe, F., Deno, M. and Sakurama, S.: Systemic amyloidosis associated with factor X deficiency. *Acta Pathol Jpn*, 34: 639-647, 1984
 - 4) Greipp, P. R., Kyle, R. A. and Bowie, E. J. W.: Factor-X deficiency in amyloidosis: A critical review. *Am J Hematol*, 11: 443-450, 1981
 - 5) Howell, M.: Acquired factor X deficiency associated with systematized amyloidosis: A report of a case. *Blood*, 21: 739-744, 1963
 - 6) Furie, B., Greene, E. and Furie, B. C.: Syndrome of acquired factor X deficiency and systemic amyloidosis: *In vivo* studies of the metabolic fate of factor X. *N Engl J Med*, 297: 81-85, 1977
 - 7) Furie, B., Voo, L., McAdam, K. P. W. and Furie, B. C.: Mechanism of factor X deficiency in systemic amyloidosis. *N Engl J Med*, 304: 827-830, 1981
 - 8) Greipp, P. R., Kyle, R. A. and Bowie, E. J. W.: Factor X deficiency in primary amyloidosis: Resolution after splenectomy. *N Engl Med*, 301: 1050-1051, 1979
 - 9) Glenner, G. G.: Factor X deficiency and systemic amyloidosis. *N Engl J Med*, 297: 108-109, 1977
 - 10) King, F. H. and Oppenheimer, G. D.: Rupture of amyloid spleen. *Ann Intern Med*, 29: 374-378, 1948
 - 11) Drapiewski, J. F., Sternlieb, S. B. and Jones, R.: Primary amyloidosis with spontaneous rupture of the spleen and sudden death. *Ann Intern Med*, 43: 406-412, 1955
 - 12) van der Meer, J. W. M. and Mosmans-Smits, A. A. H.: Milzruptur bei primaire amyloidose. *Ned Tijdschr Geneesk*, 117: 1733-1735, 1973

(2. 9. 6 受稿)