

Case 1-2007: A 40-Year Old Woman with Epistaxis, Hematemesis, and Altered Mental Status(volume 356:174-82)

【鑑別診断】

出血傾向を認めた際、考え得る鑑別診断は以下のようなものが挙げられる。

- ① 血小板減少、②血小板機能の低下、③凝固能障害、④線溶系の異常亢進、⑤血管の異常
- これらのうち、まず血小板数正常より①は否定的。

今回のケースでは L/D より③がもっとも可能性が高く、②、⑤は考えにくい。

(②では PT,APTT 延長は説明できず、ヒストリーから⑤も否定的。④については後述。)

そこで③をメインに考える。凝固障害を考える場合、凝固因子の不足と抗凝固因子の存在の2つの可能性があり、血友病 A,B、VitK 欠乏症、循環抗凝固因子、および DIC などが原因としてあがる。

家族歴 (-) より、血友病は否定的。

循環抗凝固因子については、VIII、IX、XI、XII 因子の inhibitor では PT は延長せず、VII 因子 inhibitor では APTT は延長しない。なお、抗リン脂質抗体、ヘパリン-PF4 抗体は (-) であった。

また、入院前は DIC の状態にはない。

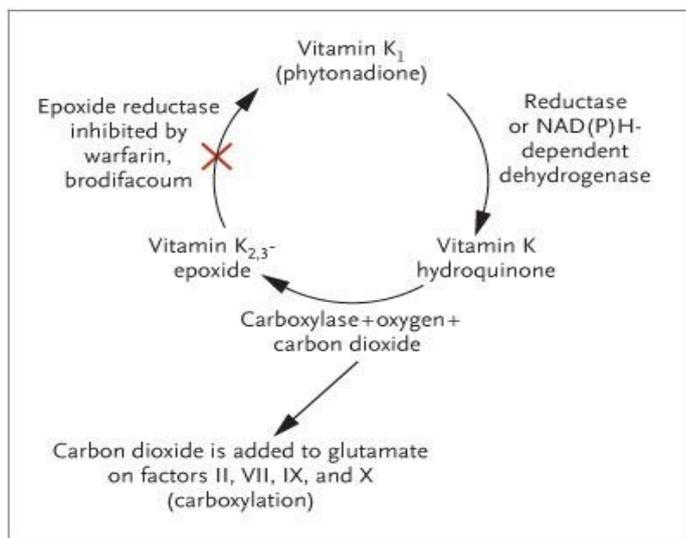
以上より、もっとも可能性が高いのは VitK 欠乏、もしくは VitK 依存性凝固因子産生抑制であり、L/D もそれを支持する結果となっている。

【後天的 VitK 依存性凝固因子不全について】

ここで、このケースに対して考え得る病態は以下の3つである。

- 1) 深刻な VitK 不足
- 2) ワーファリンの不適切な使用、乱用
- 3) ワーファリン関連複合体 (以下、warfarin-related compound) の存在

VitK の代謝は Fig 2 に示すとおりである。warfarin や warfarin-related compound は epoxide reductase を阻害することで VitK 依存性凝固因子の産生を抑制する。



epoxide reductase の阻害作用は warfarin よりも warfarin-related compound の方が強い。これらの物質は superwarfarin と呼ばれ、動物の毒素や殺虫剤などに含まれている。

ここで入院前後の PT、APTT の推移を見ると、VitK の投与などの一連の治療にも関わらずそれらの値が正常まで戻っていない上、入院後の VitK 大量投与後では徐々に延長している。1) や 2) が原因ならば、少量の VitK 投与で回復することが多いため、VitK 大量投与による PT、APTT の回復不良は 3) の可能性を強く示唆する。

なお、この患者は入院時に DIC を呈しており、入院後も血栓症のエピソードがあるが、それらはプロトロンビン複合体による治療の副作用と考えると矛盾しない。

そこで、superwarfarin compound の検出を試みたところ、table2 のような結果を得た。これより、brodifacoum による VitK 依存性凝固因子不全と診断した。

Variable	Normal Range	Day 2	Day 11	Day 14	2 Months after Admission	4.5 Months after Admission*
Brodifacoum (ng/ml)	Not detected	93	78	74	Not performed	<5
Prothrombin time (sec)	11.1–13.1	14.1	16.8	25.8	13.0	13.0
Partial-thromboplastin time (sec)	22.1–35.1	29.0	48.4	37.7	35.7	30.1

\* This was 10.5 months after the initial onset of the bleeding.

#### 【brodifacoum による VitK 依存性凝固因子不全について】

brodifacoum はアメリカ合衆国でよく使われている物質で、殺虫剤や農薬に含まれている。暴露経路としては主に事故や自殺による服用、吸入が多いが、農業や畜産業に従事する人達に経皮吸収が起こることもある。また、コカインやマリファナにも含まれる。

Brodifacoum は脂溶性で、その効果は warfarin の 100 倍と言われる。また、warfarin に比べ半減期が長い (brodifacoum;30days, warfarin;40hours) という特徴がある。同じ暴露量であっても、その吸収量、代謝については個人差が大きく、治療においてどの程度の VitK を要するかはケースバイケースであるが、50~800mg/day 程度の大量投与が長期間に渡って必要となる場合が多い。

今回のケースでは当初 20mg の VitK が投与されたが、効果は不良で、最大 60mg まで増量された。このように VitK の補充を続けつつ、ヘパリン、fondaparinux による抗凝固療法を併用し、入院後 15 日目に退院となった。退院後は神経学的、血栓症、出血によるイベントは特に起こっていない。Fig2 に示すとおり、4 ヶ月後には凝固系検査の値も正常化し、brodifacoum もほぼ検出限界付近まで低下した。

なお、この患者の職業は犬の訓練士で、ノミやダニの駆除剤を日常的に使用していたという。