症例報告

胆嚢摘出術後腹部ドレーン出血を契機に診断された先天性血友病 B の 1 例

川本 潤¹⁾ 三浦 世樹¹⁾ 深田 忠臣¹⁾ 林 達也¹⁾¹⁾佐々木研究所附属杏雲堂病院消化器外科

術後出血を契機に診断された血友病 B の 1 例を経験したので報告する。症例は 70 歳の男性で、胆嚢結石症の診断で腹腔鏡下胆嚢摘出術を行った。術後に胆嚢床部ドレーンから凝血塊を伴わない出血を認め、凝固異常症を疑い、新鮮凍結血漿製剤 (frozen fresh plasma; FFP) を緊急投与した。腹部 CT で腹腔内に貯留液は認めず、ドレーン挿入部皮下筋層からの出血と診断して局所麻酔下に止血処置を行った。後日第 IX 因子が 17% まで低下していたことにより血友病 B の診断となった。第 IX 因子製剤投与後腹部ドレーンを抜去、術後 15 日目に退院となった。さらに、今回の診断を契機に 40 歳代の長女が保因者 (第 IX 因子: 56%) で、10 歳代の孫息子が血友病 B (第 IX 因子: 14%) であることが判明し、70 歳の患者本人も含めて先天性血友病 B の診断となった。高齢患者においても観血的処置後に遷延する出血を認めた場合には、まれではあるが本疾患を疑い、迅速かつ適切な対応が要求されると考えた。

キーワード: 血友病 B, 術後出血, 高齢者

はじめに

血友病患者に対して観血的治療を行うときには、周術期における十分な凝固因子補充療法と、さらなる慎重な手術操作が要求される^{1)~4)}。また、非常にまれではあるが、術後止血困難を契機に初めて血友病と診断された場合には、極めて迅速かつ適切な対応が要求される。今回は、腹腔鏡下胆嚢摘出術後腹部ドレーン出血を契機に診断された高齢者先天性血友病 B の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例は 70 歳の男性で、右季肋部痛を主訴に来院された。腹部精査で胆嚢結石症、急性胆嚢炎の診断となり、手術目的に当科入院となった。

既往歴: 40 年前に内痔核根治術後出血で輸血歴がある以外に出血のエピソードはなく、2 年前に C 型肝炎に対してインターフェロン治療を行った。家族歴に特記すべきことはなかった。

入院時現症: 身長 160 cm, 体重 67.0 kg で、発熱はなく、外来初診時に認めた右季肋部痛は認めず、腹部は平坦、軟であった。

入院時血液検査所見: WBC 4,470/ μ l, Hb 13.6 g/dl, Ht 40.9%, Plt 22.3×10^4 / μ l, T.Bil 0.8 mg/dl, AST 20 IU/l, ALT 13 IU/l, Alb 4.3 g/dl, CRP 0.1 mg/dl, と炎症反応および肝機能障害は認めず、凝固機能に関しては、PT-INR は 1.12 とほぼ正常値であったが、APTT が 42 秒 (正常値: 25~40 秒) と軽度延長していた。出血時間は 2 分 30 秒と正常値であった。腫瘍マーカー (CEA, CA19-9) は正常値であった。

腹部超音波検査所見: 胆嚢内に 2 個 (20 mm, 9 mm) の結石を認めた。胆嚢壁肥厚所見は認めなかった。

Fig. 1 CT shows a mild fluid collection at the tract of the drain without space of the post cholecystectomy (arrows).

腹部造影 CT 所見：腹部超音波所見と同様に、胆嚢内に 2 個の結石を認めた。明らかな胆嚢壁肥厚所見は認めなかった。

DIC-CT 所見：胆嚢管は、中部総胆管左背側より合流しており、明らかな胆嚢管および胆管の破格は認めなかった。

手術所見：4 ポートで腹腔鏡下胆嚢摘出術を行った。胆嚢壁に極軽度肥厚所見を認めるのみで、Calot 三角部の剥離は容易に行えた。胆嚢動脈および胆嚢管処理後、胆嚢を逆行性に剥離して摘出した。手術終了時心窩部ポートを抜去したときにポート部皮下出血を認め、電氣的凝固処置および皮膚縫合による止血処置を行い、止血を確認した。その他、術中に止血困難となるようなことはなかった。胆嚢床部にペンローズドレーン留置して手術を終了した。

術後経過：術後 3 時間より 1 時間に 50 ml 程度の腹部ドレーン出血を認めた。循環動態は安定しており、WBC 10,700/ μ l, Hb 13.5 g/dl, Ht 38.7%, Plt 24.3×10^3 / μ l と貧血所見も認めなかった。ドレーンを観察すると、ドレーン内腔の排液は漿液性で、ドレーン周囲からの出血であることが判明したため、ドレーン刺入部皮下出血を疑い、出血から 1 時間後に刺入部を縫縮するかたちで 2-0 ナイロンを用いて縫合止血処置を行った。一時的に止血されたが、術後半日から凝固血塊を全く伴わない再出血を約 3 時間で 700 ml 程度認めた。循環動態は安定しており、緊急腹部 CT を撮影したところ、腹腔内出血を示唆する貯留液所見は認めず、一度目の出血と同様にドレーン挿入部皮下からの再出血を疑った (Fig. 1)。この時点で凝固異常症を強く疑い、凝固活性を反映する因子 (PT, APTT, 第 VIII 因子, 第 IX 因子, 第 X 因子, 第 XI 因子, 第 XII 因子, 第 XIII 因子, AT III, von Willebrand 因子, 第 VIII 因子インヒビター, 第 IX 因子インヒビター) を外注検査依頼した後に新鮮凍結血漿製剤 (frozen fresh plasma; 以下, FFP と略記) の投与を開始した (FFP 6 単位/日を 2 日間投与)。FFP 投与から 1 時間後に局所麻酔下止血術を行った。腹部ドレーン刺入創部を延長する形で 4 cm の皮膚切開を加え、皮下組織を観察すると、ポート留置時に合併する腹壁動静脈損傷はなく、ドレーンルートに露出した皮下組織および筋層全体からにじみ出でるような出血所見を認めた。同部位に電気メスを用いた凝固止血と 0-PDS による縫合結紮止血を行い、完全止血を確認した。術後 5 日目に外注検査結果報告があり、第 IX 因子が 17% (正常値 70~130%) に低下していることにより、軽症血友病 B の診断となった (Table 1)。術後 5 日目に第 IX 因子製剤 (BeneFIX®) を 2,000 単位投与した後に腹部ドレーンを抜去して、術後 15 日目に退院となった。BeneFIX®投与後 30 分の第 IX 因子は 49%まで上昇したが、投与後 2 日は 27%にまで低下し、投与後 5 日には投与前とほぼ同様の 19%まで再低下した (Fig. 2)。現在、術後 1 年が経過するが再出血は認めず、経過良好で外来通院中である。

さらに、今回の診断を契機に血縁者の調査を行ったところ、40 歳代の長女が保因者 (第 IX 因子：56%)

Table 1 Laboratory findings of coagulation activity		
Coagulation activity	Measured value	Standard value
PT-INR	1.03	0.90–1.10
APTT	51	25–40
VIII (%)	145	60–150
IX (%)	17	70–130
X (%)	87	70–130
XI (%)	75	75–145
XII (%)	55	50–150
XIII (%)	70	70–140
AT III (%)	86	79–121
von Willebrand factor (%)	148	50–155
Anti VIII inhibitor (BU/ml)	Negative	Negative
Anti IX inhibitor (BU/ml)	Negative	Negative

Fig. 2 Clinical course.

であり、10歳代の孫息子が軽症血友病 B（第 IX 因子：14%）であることが判明し、70歳である患者本人も含めて先天性血友病 B であることが確定した（Fig. 3）。幸い診断された血縁者は、現在までに出血歴はなく、血液内科で経過観察中である。

考 察

血友病は、X 連鎖劣性遺伝性の先天性疾患であり、通常男性のみに発病する¹⁾。1952 年に Biggs ら²⁾が血友病に 2 種の型があることを明らかにし、第 VIII 因子活性が低下する血友病 A および第 IX 因子（Christmas 因子）活性が低下する血友病 B に分類した。血友病 B の原因遺伝子である第 IX 因子遺伝子の異常は、点変異のほか、欠失や付加、挿入が報告されている³⁾。本邦における血友病の有病率は男性人口 10 万人当たり 5 人とされており⁴⁾、血友病 B は、血友病 A の約 5 分の 1 の割合で存在するといわれている⁵⁾。さらに、有病者における 60 歳以上の年齢別分布では、人口 10 万人に対し 0.4 人と著しく低く、非常にまれな疾患である⁶⁾。2010 年度の本邦における全国調査報告によると、血友病 B の累積登録患者数は 952 人（男性 940

Fig. 3 Blood related person.

人、女性 12 人)であった⁷⁾。したがって、一般外科医が日常診療において遭遇する確率は極めて低い。

通常診断は、出血症状と家族歴、第 IX 因子活性測定のみで可能であり、遺伝子診断まで必要となることはないとされている³⁾。

第 IX 因子活性の基準値は 70~130%とされており、凝固因子活性低下の程度により重症度分類されている。活性値が 1%未満を重症、1~5%を中等症、6~25%を軽症としており、重症例は通常幼少期より重篤な出血素因を有することが多いとされている。軽症例は自然出血を来すことはなく、抜歯、出産や手術など、何らかの観血的処置を契機に診断される場合がほとんどであると報告されており⁸⁾、本症例も同様であった。

止血困難時における治療法は、凝固因子補充療法であり、第 IX 因子の目標ピークレベルは開腹手術であれば、術後 1 日までは 50~70%、術後 7 日までは 30~40%、創治癒までは 10~20%とされている。凝固因子投与量は、必要投与量 (単位) = 体重 (kg) × 目標ピークレベル (%) × [0.75-1.0] という計算式から算出される⁹⁾¹⁰⁾。さらに、近年遺伝子組換え製剤が登場したことにより、感染症のリスクが大幅に軽減した。リコンビナント第 IX 因子製剤 (rFIX; BeneFIX®, Wyeth) は、体重 1 kg 当たり 1 単位の第 IX 因子を静脈内投与すると、血漿中の第 IX 因子レベルは成人で約 0.8%上昇するとされている。本症例においても上記凝固因子投与式より算出して、BeneFIX® 2,000 単位を投与した (体重 67 kg × ピークレベル 40% × 0.75 = 2,010 単位)。投与期間は、出血状況に応じて 1~7 日間程度連日投与することが望ましいとされている。本症例は、FFP 投与および止血操作により急性期における止血効果が得られたため、腹部ドレーン除去時直前に単回のみ BeneFIX®を投与して遷延する出血を回避した¹¹⁾。

PT が正常で、APTT のみ延長する場合は血友病の可能性を考慮すべきである。また、出血時の応急対応や第 IX 因子製剤が直ちに投与不可能な場合には、まず FFP の投与が有用であるとされている。凝固因子の血中レベルを 20~30%上昇させるのに必要な FFP 量は 8~12 ml/kg とされており、体重 50 kg の患者であれば、400~600 ml (FFP 5~7 単位) の投与が必要であるとされている¹²⁾。本症例も、診断が確定するまでの間に FFP を投与しており、緊急止血時の対処法として重要であると考えた。また、デスモプレシン (1-deamino-8-D-arginine vasopressin; DDAVP) は、抗利尿ホルモン (ADH) の合成類似体であり、血友病に対する有効な止血剤として広く認識されているが、血漿中の第 VIII 因子とフォンヴィレブランド因子レ

Table 2 The list of hemophilia B diagnosed by the postoperative bleeding

Case	Author	Year	Age	Sex	Organ	Diagnosis	Factor IX	Course
1	Kishikawa ⁶⁾	1984	60	M	Colon	Anal bleeding following the polypectomy	32%	Alive
2	Ichikawa ¹⁴⁾	1993	41	M	Duodenum	Gastric ulcer bleeding following the cholecystectomy	4%	Alive
3	Musha ¹⁵⁾	2002	38	M	Stomach	Re-bleeding following the endoscopic hemostasis for gastric ulcer	11%	Alive
4	Toyoda ¹⁶⁾	2006	54	M	Eye	Re-bleeding following the ocular surgery due to the blunt eye trauma	1%	Alive
5	Our case		70	M	Gallbladder	Bleeding from Subcutaneous tissue and Muscles following the cholecystectomy	17%	Alive

ベルのみ上昇させる効果があるとされている。したがって、血友病 A には一時的に有効であるが、本症例のような血友病 B には無効である¹¹⁾。

自己免疫疾患、悪性腫瘍や分娩などを契機に凝固因子に対するインヒビターが出現して凝固因子活性が阻害され、後天性に止血困難となることが報告されており、本症例においても第 VIII, 第 IX 因子インヒビターを測定したが否定された (Table 1)¹³⁾。

術後出血が遷延した部位は、右側腹部 5 mm ポート抜去部から留置した腹部ドレーンルート皮下組織および筋層からであった。軽症血友病を合併する手術では、エネルギーデバイスやクリップを用いた部位からの出血は起こしにくく、鈍的剥離のみで止血操作を行わない手術部位からの出血に注意が必要であると考へた。現に当科では、腹腔鏡下胆嚢摘出術を行う場合においてもその他の鏡視下手術と同様に、極力鈍的剥離のみの操作は行わずに超音波凝固装置などの止血デバイスを積極的に使用して手術を行っている。この操作が胆嚢周囲などからの腹腔内出血を回避できた可能性がある。

本症例は、術後遷延する出血を契機に凝固異常症の可能性を疑い、第 IX 因子を測定したところ、17% (正常値 70~130%) に低下しており、軽症血友病 B の診断を得た。前述の診断基準に則り家族歴の調査を行ったところ、今回初めて 40 歳代の長女が保因者 (第 IX 因子活性: 56%) で、10 歳代の孫息子が軽症血友病 B (第 IX 因子活性: 14%) であることが判明した。幸い孫息子に止血困難歴はなかった。

医学中央雑誌において「血友病 B」, 「術後出血」をキーワードとして 1983 年から 2011 年までについて検索を行ったところ、4 例の報告のみであった (Table 2)^{6)14)~16)}。いずれも診断時の年齢が 38 から 60 歳と自験例よりも若く、本症例の 70 歳が最高齢であった。報告例は全て軽症、中等症の血友病 B であり、術後出血を契機に診断された。全て診断後に第 IX 因子製剤を投与することにより速やかな止血を得ており、生存している。

術後に凝血塊を伴わない遷延する出血を認めた場合には、凝固異常症を疑い速やかに精査することが肝要である。また、本人のみならず、対象親族に本疾患の有無を調査することが今後の社会生活を送るうえで非常に重要であると考えた。

利益相反: なし

文献

- 1) 田中 一郎, 吉岡 章. 血友病の診断と治療. 日本血栓止血学会誌. 2007;18(6):568-71.
- 2) Biggs R, Douglas AS, Macfarlane RG, Dacie JV, Pitney WR, Merskey C. Christmas disease: a condition previously mistaken for hemophilia. Br Med J. 1952;2(4799):1378-82.
- 3) 中 宏之, 嶋 緑倫. 血友病 B. 日本血栓止血学会誌. 2000;11(4):406-10.
- 4) 吉田 邦夫. 血友病治療最新の進歩. Medical Postgraduate. 1980;18:167-70.

- 5) Biggs R, Spooner RJ. National survey of haemophilia and Christmas disease patients in the United Kingdom. Report on behalf of the Haemophilia Reference Centre directors of the U.K. Lancet. 1978;1(8074):1143-4.
- 6) 岸川 博隆, 水野 力, 高木 格. 内視鏡的ポリペクトミー術後に大量下血をきたした血友病 B の治療経験. Medical Postgraduates. 1984;22(8):495-9.
- 7) 厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査 (平成 22 年度報告書); 2010. p. 3.
- 8) 三間屋 純一, 谷口 和彦, 黒木 久美子. 血友病 A, 血友病 B と出血傾向. 小児内科. 1988;20(7):981-6.
- 9) 江口 豊, 松田 道生. (手術と止血 最近の治療法) 血液凝固異常を伴った患者の手術とその管理. 手術. 1987;41(12):1895-906.
- 10) 松下 正, 天野 景裕, 瀧 正志, 岡 敏明, 酒井 道生, 白幡 聡, ほか. インヒビターのない血友病患者の急性出血, 処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン. 日本血栓止血学会誌. 2008;19(4):510-9.
- 11) 血友病医療のガイドライン. 日本赤十字社; 2005. p. 41-2.
- 12) 血液製剤の使用指針. 厚生労働省; 2007. p. 33-41.
- 13) 川崎 健太郎, 大澤 正人, 小林 巖, 中山 俊二, 金治 新悟, 仁和 浩貴, ほか. 食道癌術後に第 VIII 凝固因子インヒビターによる後天性血友病を発症した 1 例. 日本消化器外科学会雑誌. 2010;43(9):893-9.
- 14) 市川 敏郎, 久米 進一郎, 永山 隆一. 胆嚢摘出後に出血性十二指腸潰瘍を併発した血友病 B 患者の 1 例. 外科診療. 1993;35(7):877-82.
- 15) 武者 信行, 高野 征雄. 出血性胃潰瘍で緊急胃切除術施行後, 血友病 B と診断された 1 例. 日本腹部救急医学会雑誌. 2002;22(5):823-6.
- 16) 豊田 綾子, 井上 新, 真下 永, 松田 弘之, 日下 陽子. 外傷性前房出血を契機に血友病と診断された 1 例. 眼科手術. 2006;19(4):535-40.

CASE REPORT

Hemophilia B Diagnosed as a Bleeding from Subcutaneous Tissue and Muscles Following Cholecystectomy

Jun Kawamoto¹⁾, Seiki Miura¹⁾, Tadaomi Fukada¹⁾ and Tatsuya Hayashi¹⁾

¹⁾Department of Gastroenterological Surgery, Kyoundo Hospital Sasaki Foundation

We report a case of hemophilia B diagnosed as a bleeding from subcutaneous tissue and muscles following the cholecystectomy in an elderly patient. A 70-year-old man, undergoing the laparoscopic cholecystectomy diagnosed as a gallbladder stone. Postoperative subcutaneous bleeding occurred on postoperative day 1 (POD1). Abdominal CT showed a mild fluid collection at a tract of the drain without a space of the post cholecystectomy. We diagnosed the bleeding from a port insertion part of the right lateral abdomen. We performed hemostasis by electrocoagulation and ligation under local anesthesia. We suspected a blood disorder because hemostasis was difficult. He was given a diagnosis of hemophilia B (factor IX: 17%) on POD5. Following initiation of replacement therapy of factor IX, Abdominal drain was removed on POD7. He was discharged on POD15. His daughter was determined as a hemophilia B gene carrier (factor IX: 56%) and his grandson was also given a diagnosis of hemophilia B (factor IX: 14%) after this episode. If the patient has unexpected bleeding after surgery, hematologic disorders must be considered particularly in elderly patients.

Key Words: hemophilia B, bleeding after surgery, elderly patient

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2013;46(9):662-668]

Reprint requests: Jun Kawamoto Department of Gastroenterological Surgery, Kyoundo Hospital Sasaki Foundation
1-8 Kandasurugadai, Chiyoda-ku, 101-0062 JAPAN

Accepted: April 24, 2013