先天性第 XII 因子欠乏症患者の 凝血学的な手術管理

柏木 博之* 小川 俊隆* 寺田 国昭* 佐山 尚子*
相馬 広明* 指田 達郎** 長沢 洋*** 藤巻 道男***

Coagulative management during operation in a patient with Factor XII deficiency

Hiroyuki KASHIWAGI*, Toshitaka OGAWA*, Kuniaki TERADA*,
Syoko SAYAMA*, Hiroaki SOMA*, Tatsuro SASHIDA**,
Hiroshi NAGASAWA*** and Michio FUJIMAKI***

Key words : prolonged PTT, factor XII deficiency, frozen
plasma transfusion, hysterectomy

Since factor XII deficiency was first described by Ratnoff (1955), more than 100 cases have been reported. Patients with factor XII deficiency are usually not subject abnormal bleeding and have been able to undergo major surgery or delivery without bleeding tendency. A 49-year-old woman was found to have prolonged PTT during routine studies before hysterectomy for myoma uteri. The patient has never experienced bleeding episodes in deliveries and appendectomy. This report presents our results of coagulative management during myomectomy for such a patient.

Results :

- 1) In this patient, abnormal prolonged PTT (245 sec) and deficient factor XII activity (levels of under 1%) were found, but other coagulation factors and kallikrein were within normal range.
- 2) After the trial transfusion of four units of fresh frozen plasma (FFP) to the patient, PTT shortened 97.3 seconds and factor XII activity raised 16.5%. 96 hours after trial injection of FFP, PTT prolonged again 124 seconds and factor XII activity decreased to 2.2%.
- 3) From these data, the patient was given twelve units of FFP before surgery and four units of FFP twelve hours after operation. As a result, PTT, APTT and SPTT were remarkably reduced. Although factor XII activity raised to 29~30% after twelve

* 東京医科大学産婦人科 [〒160 東京都新宿区西新宿 6-7-1], Department of Obstetrics & Gynecology, Tokyo Medical College Hospital, Tokyo, Japan.

** 中野総合病院産婦人科, Department of Obstetrics & Gynecology, Nakano General Hospital, Tokyo, Japan.

*** 東京医科大学臨床病理, Department of Clinical Pathology, Tokyo Medical College Hospital, Tokyo, Japan.

units of FFP transfusion, it was reduced again to 6.6% 120 hours after the operation.

In conclusions, blood loss was 233 g during myomectomy and no abnormal eqisodes were demonstrated during and after the operation in this patient.

はじめに

先天性第 XII 因子欠乏症は、Ratnoff¹⁾²⁾ら (1955) の報告以来、世界中で 150 例以上、日本では 1977 年迄に 7 例³⁾が報告されている。

第 XII 因子は、哺乳動物血液中に広く含まれるが、Robinson (1969)⁴⁾、Saito ら (1976)⁵⁾により、クジラ類での本因子の欠損が報告されて以来、私どももスジイルカの凝固因子を測定した結果、第 XII 因子やプレカリクレイン欠乏を見出した。それにもかかわらず、これら動物の分娩時出血は、ヒトの間に胎盤構造上の明らかな相違はあっても、出血は少ないとされている。第 XII 因子欠乏症患者も、意外に出血傾向を示さず、手術や妊娠時などの凝固検査で発見されるというが、私どもはたまたま 49 歳の経産婦が月経過多を主訴として来院し、子宮筋腫の診断で、子宮全摘出術をすすめられ、行った凝固検査で、PTT の異常延長を認め、その結果、各凝固因子の定量を行い、第 XII 因子欠乏症であることが発見された例を経験した。この患者は、既往に、正常分娩 2 回、虫垂切除術も受けており、その際異常出血を認めていない。しかし今回入院後、術前から術中、術後にかけて凝血学的な管理の下に手術を施行し、経過順調で退院したので、その凝血学的な成績を報告する。なお、患者の両親はいとこ同志の結婚である。

I. 方 法

第 XII 因子を含む各凝固因子 (一段法)、カリクレイン、プレカリクレイン (S-2302) の測定のほか、PT, PTT, SPTT, APTT, fibrinogen 量を測定した。ことに、新鮮凍結血漿投与後、経時的にこれらの因子を測定し、その変動を追求した。つぎに、第 XII 因子欠乏症の診断には、既知の第 XI 因子欠乏血漿、第 XII 因子欠乏血漿、さらに Fletcher 因子欠乏血漿、Fitzgerald

欠乏血漿との混和により、カリクレイン量の生成変化を追求した。そして各種 activator によるカリクレイン生成量の変化を測定した。Fletcher 因子欠乏血漿、Fitzgerald 因子欠乏血漿との識別には、加熱血漿の添加を行い、また、Kaolin-activated euglobulin 溶解時間を、患者血およびその家族について行った。

II. 成 績

1) 術前、PTT は 245 秒と異常延長を示した。第 XII 因子は、1% 以下という異常低値を示した。他の凝固因子、カリクレイン値、血小板凝集能は正常値を示した。そして、患者の妹、娘ではカリクレイン生成量は、それぞれ 75%、80% であり、父と娘の第 XII 因子は、50%、68% と中等度の低下を示した。

2) Kaolin PTT は 288.0 秒、シリコン処理による Intact PTT は 380.6 秒と著明な延長を示した。

3) 患者血漿に Kaolin を添加し、incubation (15 分以上) を行つての PTT 値では凝固時間の正常化はみられなかった。また、加熱血漿を加えた場合も同様であった。

4) Kaolin-activated euglobulin 溶解時間は、22 時間で溶解を開始した (control は 7 分で完全溶解)。父と娘はおのおの 20 分、35 分と軽度の延長を示した。

5) 既知の第 XI 因子欠乏血漿を加えてのカリクレイン生成量は 81% と補正されたが、第 XII 因子欠乏血漿を加えては全く補正されず、また、Fletcher 因子欠乏血漿を添加した場合には 41% を示した。また、エラジン酸、リン脂質のみでは補正されなかった患者血漿に、さらに第 XII 因子と高分子キヌノーゲンを加えると、カリクレイン値は 125% を示した (表 1)。

6) 術前に補充療法の試験投与を行い、新鮮凍結血漿 4 単位を投与した。第 XII 因子の半減期は一相で 6 時間、二相では 12 時間を示した。

Table 1 Generation of kallikrein (%)

Generation of kallikrein when F XII or F XI deficiency plasma as well as contact activators was added in the patient plasma with deficiency of F XII.

1)

sample	result	control
F. XI deficiency plasma	68	
F. XII deficiency plasma	0	
Patient's plasma + F. XI def. plasma	81	90
Patient's plasma + F. XII def. plasma	0	80

2)

sample	result	control
Fletcher deficiency plasma	0	
Patient's plasma + Fletcher def. plasma	41	45

3)

sample	contact activator	result
Patient's plasma	ellagic acid phospholipid	0
Patient's plasma	ellagic acid phospholipid F. XII HMW kininogen	125

7) 手術に際し、術前、新鮮凍結血漿 12 単位を投与、術後、12 時間でさらに 4 単位を追加投与した。手術開始時、第 XII 因子活性は 29%、30 分後には 30% と上昇を示し、術後 120 時間では 6.6% と低下し、336 時間で 1% 以下となった(図 1)。その結果、第 XII 因子必要量は約 30% となる。

8) 子宮全摘術中、術後ともに異常出血はみられず、術中出血量は 233 g であった。

III. 結論と考察

先天性第 XII 因子欠乏症は、常染色体性劣性遺伝疾患とみなされるが、臨床的には出血症状は、Thompson ら⁶⁾によればほとんど認められず、100 例以上で 1~2 例に軽度の出血がみられたのみであるという。本邦での 7 症例中、鼻出血等の軽度出血をきたしたのは遠藤ら⁷⁾(1976)の報告例のみである。また、本因子欠乏症の妊娠分娩時の異常出血はみられなかったという(Saidi ら, 1979)。

しかし、手術、外傷による出血症状の報告もあり、さらに内因性線溶能の低下によると思われる血栓症⁸⁾の発現も無視できない。そのた

Fig. 1 Variations of the plasma levels of F XII activity, kallikrein and PTT after transfusion of fresh frozen plasma during hysterectomy in a patient with deficiency of F XII.

め、本症例のような、第 XII 因子活性 1% 以下の先天性第 XII 因子欠乏症患者の開腹手術を必要とする場合、凝固系の諸検査と補充療法による手術管理を行い、安全に手術を遂行する程の用意が必要と考える。

文 献

- 1) Ratoff, O. D., et al. : A familial trait characterized by deficiency of a clot-promoting fraction of plasma. J. Lab. Clin. Med., **44**; 915, 1954.
- 2) Ratnoff, O. D., et al. : A familial hemorrhagic trait associated with a deficiency of a clot-promoting fraction of plasma. J. Clin. Invest., **34**; 602~613, 1955.
- 3) 森島泰雄, 他 : 先天性第 XII 因子欠乏症の一家系 4 症例. 臨床血液, **18**; 1246~1252, 1977.
- 4) Robinson, A. J., Kropatkin, M. & Aggeier, P. M. : Hageman factor (Factor XII) deficiency in marine mammals. Science, **166**; 1420~1422, 1969.
- 5) Saito, H., Poon, M. C., Golosmith, G. H., et al. : Studies on the blood clotting and fibrinolytic system in the plasma from a Sei (Baleen) whale. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **152**; 503~507, 1976.
- 6) Bowie, E. F. W. & Owen, C. A. : Diagnosis of bleeding and coagulation disorders. "Recent Advances in Blood Coagulation" ed. by Poller, L., No. 2, 1977, Churchill Livingstone, Edinburgh, London and New York.
- 7) 安藤安行, 他 : 先天性第 XII 因子欠乏症の 1 例. 第 18 回臨血総会抄録, p. 184, 1976.
- 8) Richard, A., Mcpherson, M. D. : Thromboembolism in Hageman Trait. A. J. C. P. Vol. 68, No. 3, 420~423, 1977.

●わが国唯一の葉酸補酵素研究の完全な集大成！

葉 酸 —基礎と臨床—

編集 京都大学内科教授 内野治人 岐阜歯科大学内科教授 外林秀紀
専門医 18 氏分担執筆

A 5 判 484 頁 図 172 表 104 定価 9,800 円 (〒200 円)

文部省科学総合研究「葉酸補酵素の臨床的应用に関する基礎的研究」の成果をふまえて、さらに最新の葉酸研究を包括して編集した。現時点までの文献をできるだけ集積し、ほぼ完全な集大成ができた。葉酸に関するすべての知識はこの一冊に網羅されている。臨床医のみならず、生化学、栄養学の基礎および应用到に携わる方々の常備すべき一冊である。

●内容：第 1 章 緒言、第 2 章 わが国における葉酸研究の歴史、第 3 章 葉酸の基礎、I. 概説、II. 葉酸の定量法、III. 葉酸補酵素の形態、IV. 葉酸の含量、V. 葉酸補酵素の作用機序、VI. 葉酸補酵素の酵素の生成と相互転換、第 4 章 葉酸の臨床化学、I. 生体内運命、II. 食品の葉酸測定と摂取量、III. 食品中の葉酸の availability、IV. 放射性同位元素を用いる葉酸測定法、V. 正常血液葉酸値、第 5 章 葉酸欠乏症、I. 欠乏症、II. シロネズミの葉酸欠乏飼料の調製法とその応用、III. 無菌動物の葉酸代謝—葉酸代謝に対する腸内細菌の関与面—、IV. 核酸代謝からみた葉酸欠乏症、第 6 章 葉酸の臨床、I. 臨床応用とその展望、II. 葉酸代謝異常症、III. わが国における葉酸欠乏症、IV. 葉酸利用障害、V. 再生不良性貧血における葉酸療法に対する一考察、VI. 再生不良性貧血に対する葉酸の効果。