後天性血友病Ⅻを伴う末期腎不全患者に対し 透析療法を導入した経験

神田 壮平¹ 齋藤 満¹ 福田 歴視² 山本 竜平¹
小泉 淳¹ 五十嵐 龍馬¹ 千葉 修治¹ 沼倉 一幸¹
秋濱 晋¹ 井上 高光¹ 成田 伸太郎¹ 土谷 順彦¹
佐藤 滋³ 羽瀧 友則¹

¹秋田大学大学院医学研究科腎泌尿器科学講座 ²藤原記念病院泌尿器科

³秋田大学医学部附属病院腎疾患先端医療センター

キーワード：後天性血友病Ⅻ，慢性腎不全，透析療法

〈要旨〉

症例は84歳女性。慢性腎不全に対し血液透析導入目的に前医で左前腕内シャント造設術施行。術後、創部からのoozingが持続しシャント手術部に出血を伴う血腫形成を認め、当院へ救急搬送された。血小板数、PT、APTT値は基準値内であった。左前腕内シャント吻合部瘤切除および内シャント閉鎖術を施行。後日、右前腕内シャントを造設し完全な止血が得られていたが、術翌日に突然創部から出血し右前腕内シャント閉鎖術を余儀なくされた。凝固第Ⅻ因子（F13）異常を疑いF13活性を測定。17%（基準値：70-140%）と著明な低下を認め、後天性血友病Ⅻと診断した。F13濃縮製剤を予防投与し腹膜透析用カテーテルを留置。腹膜透析を導入し得たが、横隔膜交通症により断念。F13濃縮製剤を予防投与し血液透析用長期留置型バスキュラーカテーテルを右鎖骨下静脈に留置。出血や創傷治癒遅延などの問題なく、血液透析療法を安全に導入し得た。

Hemodialysis initiation for a case of end-stage renal disease with hemorrhagic-acquired F13 deficiency

Sohei Kanda¹, Mitsuru Saito¹, Hisami Fukuda², Ryohei Yamamoto¹, Atsushi Koizumi¹,
Ryoma Igarashi¹, Shuji Chiba¹, Kazuyuki Numakura¹, Susumu Akihama¹, Takamitsu Inoue¹,
Shintaro Narita¹, Norihiko Tsuchiya¹, Shigeru Satoh³, Tomonori Habuchi¹

¹Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine, ²Fujiwara Memorial Hospital,

³Center for Kidney Disease and Transplantation, Akita University Hospital

Key words : hemorrhagic-acquired F13 deficiency, chronic renal failure, dialysis therapy

〈Abstract〉

For hemodialysis therapy in an 84-year-old woman with end-stage renal disease, arteriovenous shunt formation was performed in the left wrist. Because of massive postoperative bleeding with an unknown cause, she was admitted to our hospital and the arteriovenous fistula was closed. Blood platelet count, prothrombin time and activated-partial thromboplastin time were within the normal ranges at the time of hospitalization. An arteriovenous fistula was then created in the right wrist ; however, massive bleeding from the surgical site occurred suddenly 1 day after surgery. We closed the arteriovenous fistula and suspected factor Ⅻ (F13) deficiency. Her plasma F13 activity level was 17% (normal range : 70-140%), and she was diagnosed with hemorrhagic-acquired F13 deficiency. A continuous ambulatory peritoneal dialysis catheter was placed safely in the abdominal cavity along with a prophylactic infusion of factor Ⅻ concentrate. A few weeks later, she developed pleuroperitoneal communication. Continuous ambulatory peritoneal dialysis was discontinued. Finally, in this patient, a permanent

replacement catheter was inserted into the right subclavian vein along with prophylactic infusion of factor Ⅲ concentrate. No critical problems were found, such as fatal bleeding or delay in wound healing at the insertion site. She has been receiving maintenance dialysis therapy without any significant problems.

緒 言

われわれは日常診療において、ときに原因不明の出血傾向を有する症例に遭遇し、治療に難渋することがある。近年、血小板減少やプロトロンビン時間 (prothrombin time: PT)・活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time: APTT) の延長を認めずに重篤な出血傾向を呈する症例の報告例が散見され、後天性血友病Ⅲとして注目されている。今回われわれは後天性血友病Ⅲを伴う末期腎不全症例に対し透析療法を導入した経験を得たのでここに報告する。

I. 症 例

患者：84 歳，女性。

既往歴：1997 年に解離性大動脈瘤で上行・弓部大動脈置換術施行。

現病歴：慢性腎不全に対し加療されていたが徐々に腎機能が悪化し、2012 年 8 月、前医で左前腕内シャント造設術を施行された。抗凝固剤の服用はなかったが創部からの oozing が続いたため圧迫止血を継続されていた。その後、右大腿静脈に血液透析用カテーテルを留置され血液透析導入となった。カテーテル挿入部からの出血はみられなかった。術後第 17 病日、シャント手術部に出血を伴う血腫形成を認め、シャント吻合部瘤ならびに同部位からの出血が疑われ当院へ救急搬送された。

当院入院同日、左前腕内シャント吻合部瘤切除術および内シャント閉鎖術、前腕皮下血腫除去術を施行。

入院時の血小板数、PT・APTT 値は正常であった。術中所見では吻合部瘤および吻合部近傍のシャント静脈からの出血を認めた。術後、創部および皮下ドレーンからの oozing が持続し、ヘモグロビン値の低下および血小板数の減少を認めた。出血に伴う一過性の血小板減少の影響と判断した。照射赤血球濃厚液、新鮮凍結血漿、照射濃厚血小板を適宜輸血し全身状態は改善したが、創傷治癒遅延を認めた。血小板数も正常化し入院後第 15 病日に右前腕内シャント造設術施行。シャント音、スリルの触知とともに良好で完全に止血が得られていたが、術翌日に突然創部から出血。圧迫で止血困難であったため、右前腕内シャント閉鎖術を施行。異常な出血傾向を認めたため凝固第Ⅲ因子の異常を疑い、その活性を評価したところ 17% と低下（正常域：70-140%）していたため（表 1）、後天性血友病Ⅲ（出血性後天性凝固第Ⅲ因子欠乏症）と診断した。抗第Ⅲ因子抗体は陰性であった。原因検索目的の CT 検査で解離性大動脈瘤を認め、偽腔内での血栓形成・溶解が繰り返されることにより、血小板および凝固第Ⅲ因子が消費性に低下したことが病因と考えられた。

その後の治療方針決定に際し、1. 内シャント造設に伴う出血のリスクがあること、2. 内シャント造設が可能であったとしても、維持透析時の穿刺・抜針のたびに出血のリスクがあること、を考慮し腹膜透析を行うこととした。腹膜透析用カテーテル留置術に伴う出血および創傷治癒遅延を回避する目的で、凝固第Ⅲ因子製剤であるフィプロガミン P® (CSL Behring) 240 単位/vial を 5 vial/日、5 日間連続投与し、凝固第Ⅲ因子活性が基準値まで上昇していることを確認のうえ、第 65 病日に腹膜透析用カテーテル留置術を施行。創傷治癒を促すためにさらに 5 日間連続でフィプロガミン

表 1 Activity of blood coagulation factors on admission.
Except for F13, the activity of blood coagulation factors was normal.

検査項目	測定値	基準値
血小板数 (/μL)	14.3 (×10 ⁴)	11.7-32.9 (×10 ⁴)
PT (%)	104.5	80-120
APTT (sec)	33.1	30-50
FDP (μg/mL)	88	10≧
D ダイマー (μg/mL)	35.2	1≧
凝固第Ⅷ因子 (F8) 活性 (%)	93	60-150
凝固第Ⅲ因子 (F13) 活性 (%)	17	70-140
凝固第Ⅲ因子 (F13) 抗体	陰性	陰性
Von Willebrand 因子活性 (%)	115	60-170

P[®]を投与した。第78病日に連続携行式腹膜透析を開始。順調に腹膜透析を施行できていたが横隔膜交通症が明らかとなり、胸水貯留、呼吸苦症状が出現したため腹膜透析を中止。第129病日に右大腿静脈に血液透析用カテーテルを再留置し血液透析を再開。第138病日、フィブロガミンP[®]投与下に血液透析用カテーテルおよび腹膜透析用カテーテル抜去、右鎖骨下静脈に血液透析用長期留置型バスキュラーカテーテル留置術を施行。その後、同カテーテルを使用して血液透析療法を行い、全身状態は改善。第161病日、当院を退院。以後、他院で維持透析療法を施行され、フィブロガミンP[®]投与を行うことなく1年以上経過しているが現在も良好な全身状態を維持している。

II. 考察

先天性Ⅻ因子欠乏の慢性腎不全症例に対して血漿凝固第Ⅻ因子(F13)濃縮製剤であるフィブロガミンP[®]を投与し、血液透析用カテーテルを留置して透析療法を導入したという報告¹⁾はみられるものの、後天性血友病Ⅻ(出血性後天性凝固第13因子欠乏症)症例に対して透析療法を導入し得たという報告は本症例が初の報告例である。後天性血友病Ⅻは、F13に対する自己抗体、外傷・事故・手術などによる大出血や各種疾患によるF13の産生低下または消費亢進により発症し、主に高齢者に誘因なくあるいは軽い打撲で皮下出血、筋肉内出血などを起こすことが特徴とされる²⁾。F13はタンパク質同士を架橋結合させる酵素であるトランスグルタミナーゼの一つであり^{3,4)}、トロンビンによって迅速に活性化され(F13a)、単量体同士のフィブリンを共有結合により架橋し止血栓の安定化に貢献している(図1)。F13はAサブユニット二量体とBサブユニット二量体からなる異種四量体として血中を循環している⁵⁾。Aサブユニットの生理的基質として知られているのはフィブリン、 α_2 -プラスミンインヒビター、フィブロネクチンなどであり、前2者の架橋結合は主に止血に、後者のそれは創傷治癒に関与している⁴⁾。本症例では当院入院当初に創傷治癒遅延を認めたが、これはフィブロネクチンの欠乏が影響したと考えられる。

一瀬ら⁶⁾の報告では、全国で年間 120 名程度の後天性血友病Ⅲ症例が存在すると推測されているが、PT・APTT などの凝固時間は正常であることから多くの症例が見逃されている可能性がある」と指摘している。PT・APTT が正常で出血傾向を認める場合は本疾患を疑い、速やかに血漿 F13 活性を測定することが

☒ 1 Function of Factor XIII in the coagulation system. Factor XIII is activated by thrombin, and stabilizes fibrin.

肝要である。血漿 F13 活性の基準値は 70~140%とされているが、従来は 5%以上あれば出血傾向は出現しない⁶⁾とされていた。止血と出血を分ける血漿 F13 活性の境界は専門家の間でも意見が分かれているものの、これまでの報告ではほとんどの症例で F13 製剤投与により止血が得られている^{7~10)}ことから、本疾患に対する F13 製剤の補充は止血栓の安定化に寄与すると考えられている⁶⁾。本疾患では、まず低下した F13 製剤の補充による止血を最優先とし、次に原因となる疾患の治療を行う。また本症例では陰性であったが、約半数の症例で F13 に対する自己抗体が存在⁶⁾し、その場合は免疫抑制療法、血漿交換療法、抗体吸着療法、免疫グロブリン大量静注療法などが有効とされている⁶⁾。本症例では解離性大動脈瘤の偽腔内での血栓形成・溶解が F13 活性低下の病因と考えられたが、患者はそれに対する外科的治療を希望せず、後天性血友病 XIII に対しては無治療経過観察中である。

異常な出血傾向を伴う慢性腎不全患者に透析療法を導入する際、問題となるのは透析方法をどうするか、そして血液透析を選択した場合にはバスキュラーアクセスをどうするか、である。Bajo ら¹¹⁾は血友病 A を伴う慢性腎不全症例に対し、血漿凝固第Ⅷ因子製剤を投与して腹膜透析用カテーテル留置術を施行し、腹膜透析療法を導入し得たことを報告している。一方、Kusztal ら¹²⁾は血友病 B を伴う慢性腎不全症例に対し、血漿凝固第Ⅸ因子製剤を投与して前腕内シャント造設術を施行し、血液透析療法を導入し得たことを報告している。また、同症例に対し維持透析中は第Ⅸ因子の補充投与を行わずに穿刺部の止血も得られた、と報告している¹¹⁾。Hiwatashi ら¹⁾は先天性ⅩⅢ因子欠乏を伴う慢性腎不全症例に対し、シャント造設術やシャント穿

刺・抜針は出血のリスクが高いと判断し、F13 製剤を補充して血液透析用カテーテルを留置し、透析療法を導入したことを報告している。本症例も腹膜透析用カテーテル留置術、同抜去術、血液透析用カテーテル留置術などの外科的処置を行う際、予防的にF13 製剤を投与して血漿F13 活性を基準値まで上昇させたことで十分な止血が得られた。異常な出血傾向（凝固因子異常）を有する慢性腎不全患者であっても、凝固因子を補充することで外科的処置に伴う出血は制御可能と考えられる。

また、Hiwatashi ら¹⁾はⅢ因子欠乏を伴う慢性腎不全患者に対して腹膜透析導入を考慮する場合、創傷治癒遅延によってカテーテルの固定が不十分となる可能性を指摘している。しかし本症例では横隔膜交通症が明らかとなるまでは腹膜透析を実施できており、また腹膜透析用カテーテル抜去の際、カフと腹壁は water tight に固着していることが確認され、同部位からの腹水のリークはみられなかった。F13 製剤を投与して血漿F13 活性を十分に上昇させることができれば、創傷治癒遅延は必ずしも問題とはならないと思われる。本症例は横隔膜交通症のために腹膜透析を継続できなかったが、腹膜透析はⅢ因子欠乏を伴う慢性腎不全症例において、腎代替療法の選択肢の一つとなり得ると考えられる。

後天性血友病Ⅲを伴う末期腎不全患者に対し、F13 製剤を投与して血漿F13 活性の上昇を得ることで透析療法を導入し得た。血小板数、PT・APTT が正常でも異常な出血傾向を認める場合は本疾患を疑い、速やかに血漿F13 活性を測定すべきと考える。

文献

- 1) Hiwatashi A, Usui J, Sato C, Hasegawa Y, Yamagata K. Induction of hemodialysis therapy in a case with factor Ⅲ deficiency. Clin Exp Nephrol 2011; 15: 791-2.
- 2) 難病情報センター難治性疾患研究班情報（研究奨励分野）、ホームページ www.nanbyou.or.jp/entry/2306
- 3) Lorand L, Losowsky MS, Miloszewski KJ. Human factor Ⅲ: fibrin-stabilizing factor. Prog Hemost Thromb 1980; 5: 245-90.
- 4) Ichinose A. Pathophysiology of transglutaminase including Factor Ⅲ. In: Tanaka K, Davie EW, eds. Recent Advances in Thrombosis and Hematostasis 2008. Springer, 2008; 348-60.
- 5) Ichinose A. Extracellular transglutaminase: factor Ⅲ. Prog Exp Tumor Res 2005; 38: 192-208.
- 6) 一瀬白帝. 後天性血友病Ⅲ (13) (出血性後天性凝固第13 因子欠乏症)とは? 日内会誌 2010; 99: 1934-43.
- 7) 佐分利益穂, 池辺太一, 安藤健明, 幸野和洋, 緒方正男, 門田淳一. 凝固Ⅲ因子欠乏による出血症状をきたした骨髓増殖性疾患3 症例. 臨血 2010; 51: 1090.
- 8) 小幡綾, 平野由紀夫, 菊井敬子, 他. 大量性器出血により診断された UAE が有効であったⅢ因子欠乏症の一例. 現代産婦人科 2010; 59: 29-32.
- 9) 川添健生, 橋田敏生. 後天性血友病Ⅲによる膝関節血症の1 例. 中部整災誌 2011; 54: 735-6.
- 10) 篠原恵, 浅沼和生, 上野豊, 他. 軟部腫瘍切除後に巨大血腫を生じた後天性血友病13 の1 例. 関東整災外会誌 2012; 43: 17-20.
- 11) Bajo MA, del Peso G, Jimenez V, et al. Peritoneal dialysis is the therapy of choice for end-stage renal disease patients with hereditary clotting disorders. Adv Perit Dial 2000; 16: 170-3.
- 12) Kusztal M, Kuzniar J, Weyde W, Klinger M. Haemodialysis in a patient with haemophilia B. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 424-5.