症例報告

慢性腎不全を合併し、維持血液透析を施行した血友病 A の 1 例

篠 朱 美 岡田 知也 松 本 博 韓 明 基
 日 高 宏 美 吉 野 麻 紀 山 田 親 行 長 岡 由 女
 中 尾 俊 之 福 武 勝 幸*
 東京医科大学腎臓科 同臨床病理科*

key words : 慢性腎不全, 維持血液透析, 血友病 A

〈要旨〉

慢性腎不全を合併した血友病 A 患者に血液透析を施行し、透析中の凝固トラブルや透析後の止血、出血等の合併症を良好にコントロールして、維持透析を継続し得た症例を経験したので報告する。症例は 58 歳男性。幼少時より出血症状あり、17 歳時、血友病 A と診断された。気管、上部および下部消化管、腎、全身の関節内に出血の既往あり。原因不明の慢性腎不全にて、47 歳頃より徐々に腎機能低下、1996 年 2 月、56 歳時、第Ⅷ因子製剤持続注入下に、左前腕内シャント造設術施行。同年 3 月、血液透析導入となった。

週 3 回 4 時間の透析時、抗凝固剤は使用せず、毎回終了直前に第Ⅷ因子製剤 1000 単位を静注し、5~10 分で止血可能であった。同剤輸注 48 時間後の採血にて、第Ⅷ因子 15~20% と良好に維持。血液透析導入後は、関節内出血や血尿は稀となったが、出血が疑われる際には、臨時で同剤 1000 単位を連日自己注し、4~5 日で軽快した。透析前日に輸注した時のみ、翌日透析時、nafamostat mesilate (フサン®) を、40 mg/h で持続注入した。現在のところ、第Ⅷ因子インヒビターは陰性である。

Successful hemodialysis for a patient with hemophilia A and chronic renal failure

Tamami Shino, Tomonari Okada, Hiroshi Matsumoto, MyeongGi Han, Hiromi Hidaka, Maki Yoshino, Chikayuki Yamada, Yume Nagaoka, Toshiyuki Nakao, Katsuyuki Fukutake*
 Department of Nephrology, Clinical Pathology*, Tokyo Medical College

A 58-year-old man with moderate hemophilia A (factor VIII activity 7.5%) has been stably treated with hemodialysis for two years. During early childhood, he received several blood and plasma transfusions due to excessive bleeding episodes. He was diagnosed as having hemophilia A at the age of 17. At 47 years of age, renal insufficiency of unknown origin was pointed out. Despite extensive therapy, his renal failure progressed gradually. In February 1996 (56 years), an internal arterio-venous shunt was constructed with factor VIII infusion and hemodialysis was initiated one month later. Anticoagulant was not administered during the hemodialysis. To prevent hemorrhagic complications, he was given 1000 units of factor VIII three times a week at the end of dialysis. The factor VIII level was maintained at 20-30% by constant factor VIII infusions. When intra-articular hemorrhage or macroscopic hematuria occurred, he was given an extra 1000 units of factor VIII infusion for several days. On such occasions, he required 40 mg/h of nafamostat mesilate during hemodialysis. At present, serological examinations for human immunodeficiency virus (HIV) and an inhibitor against factor VIII are negative.

Our findings indicate that hemodialysis is a relatively safe modality for patients with hemophilia A.

結 言

血友病Aは、血液凝固第Ⅷ因子の先天性欠乏症で、関節内出血や血尿などの出血傾向を呈する疾患である¹⁾。血友病Aに慢性腎不全を合併することは稀であり、特に血液透析に導入された場合には、凝固因子補充療法や体外循環での抗凝固療法に工夫を要するところであろう。今回我々は、慢性腎不全を合併した血友病A患者に血液透析を施行し、透析中の凝固トラブルや透析後の止血、出血等の合併症を良好にコントロールし、維持透析を継続し得ている症例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例：58歳、男性。

主訴：出血傾向。

家族歴：弟が3歳時に頭部打撲による頭蓋内出血で死亡。妹は血友病Aであり第Ⅷ因子活性は45%。

既往歴：18歳時にC型肝炎。

現病歴：幼少時より出血症状あり、17歳時に血友病Aと診断された。以後、消化管、関節内等の出血や血尿をくり返し、第Ⅷ因子補充療法を受けていた。47歳頃より徐々に原因不明の腎機能低下あり。1996年2月、56歳時、第Ⅷ因子製剤持続注入下にて、左前腕内シャント造設術施行。同年3月より血液透析導入となり、同年4月より当院にて血液透析施行中である。

現症：身長173 cm、体重53 kg。両膝関節の拘縮あ

り、歩行には松葉杖使用。その他、紫斑などの所見なし。

検査成績 (表1)：凝固第Ⅷ因子は7.5%と低下、APTTは60.8秒と延長、PTは10.4秒、出血時間は1分と正常であった。第Ⅷ因子濃縮製剤を反復投与されていたが、現在のところインヒビターは陰性である。なお、HCV抗体、およびHIV抗体はともに陰性であった。

透析条件：透析は週3回各4時間で、膜面積1.9 m²のポリスルホン膜ダイヤライザーを使用。血流量は250 ml/min、透析液流量は500 ml/minとした。通常は、抗凝固剤は使用せずに透析を行い、透析中のACT値は145秒であった。なお、エリスロポエチンは1500単位、週3回透析終了時に静注した。

凝固第Ⅷ因子補充療法の経過：1950年代には、新鮮血、保存血、新鮮血漿等にて対処し、1980年頃より乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子(コーエイト[®])、1986年には人血漿由来、血液凝固第Ⅷ因子(クロスエイトM[®])の使用が開始され、250単位×2回/週の投与であった。

1990年から自己注入を開始した。1996年3月の血液透析導入前には、同製剤を250単位×3回/週投与、血液透析導入後は500単位×3回/週投与となった。1996年8月には遺伝子組換え型の血液凝固第Ⅷ因子(リコネイト[®])が使用可能となり、1000単位×3回/週投与した。

血液透析導入後の凝固因子補充療法(表2)：定時補充療法としては、週3回血液透析終了時に凝固第Ⅷ因子製剤(リコネイト[®])を1000単位静注した。これにより同剤輸注48時間後の採血にて、第Ⅷ因子活性は

表 1 導入時検査成績

血液一般検査		Na	142 mEq/l
WBC	5700/ μ l	K	5.1 mEq/l
RBC	384×10 ⁴ / μ l	Cl	98 mEq/l
Hb	12.5 g/dl	血清検査	
Plt	20.2×10 ⁴ / μ l	HBsAg	(-)
血液生化学検査		HCVAb	(-)
TP	6.9 g/dl	HIVAb	(-)
Alb	4.3 g/dl	凝固系検査	
GOT	12 IU/l	凝固第Ⅷ因子	7.5%
GPT	24 IU/l	活性化部分	
LDH	395 IU/l	トロンボプラスチン時間	60.8 sec (C 30.7)
γ GTP	214 IU/l	プロトロンビン時間	10.4 sec (C 10.4)
ALP	220 IU/l	出血時間	1分
ChE	0.30 Δ pH	血小板凝集能	正常
TC	138 mg/dl	リストセチン凝集	正常
TG	115 mg/dl	血小板停滞率	14.5% (Salzmann 法)
BUN	93.1 mg/dl	フィブリノゲン	280 mg/dl
Cr	12.3 mg/dl	アンチトロンビンⅢ	108%
UA	12.4 mg/dl	プラスミノゲン	117%

表 2 血液透析導入後の凝固因子補充療法

1. 定時補充療法	週3回、血液透析終了時 血液凝固第Ⅷ因子（リコネイト®）1000 U i.v.
2. 臨時補充療法	出血症状を自覚時、症状消失するまで連日、血液凝固第Ⅷ因子（リコネイト®）1000 U i.v. (関節出血の場合、7日間程) ↓ 血液透析前日に自己注入した時のみ、翌日の透析時、nafamostat mesilate（フサン®） 40 mg/時で持続注入

図 透析導入後の経過

表 3 凝固因子欠乏症患者の透析例

年度	報告者	症例	経過
1972年	Rao ら	27歳男性 血友病A	血液透析より腹膜透析へ移行
1972年	Kostering ら	63歳男性 血友病A	血液透析より腹膜透析へ移行
1979年	Koene ら	19歳男性 血友病A	血液透析後、腎移植施行
1981年	Gompertis	26歳男性 血友病A	血液透析後、腎移植施行
1984年	遠藤ら	71歳男性 血友病A	血液透析導入後、50日で死亡
1996年	高山ら	57歳男性 血友病A	血液透析導入後、1年間観察中
1996年	尾毛ら	59歳男性 第Ⅴ因子欠乏症	血液透析導入後、20年間観察中
1992年	井岡ら	27歳男性 第Ⅴ因子欠乏症	腹膜透析にて導入
1998年	筆者ら	58歳男性 血友病A	血液透析導入後、3年間観察中

20～30%と良好に維持し得た。なお、同剤輸注直後のACT値は105秒であり、穿刺部は、5～10分で止血可能であった。

血液透析導入後は、第Ⅷ因子製剤投与頻度および投与量の増加に伴う第Ⅷ因子活性の上昇により、関節内出血や血尿は稀となった。ただし、出血症状を自覚した時のみ臨時補充療法として、症状が消失するまで、同剤1000単位を連日自己注入した。血液透析前日に自己注入した時のみ、翌日の透析時、nafamostat mesilate（フサン®）を40 mg/hで持続注入した。この時の透析後の、止血時間は5分であった。

II. 考 察

血友病Aは、血液凝固第Ⅷ因子の先天性欠乏症であり、内因性凝固因子欠乏により、APTTが延長し、関節内出血や血尿などの出血傾向を呈する疾患である。治療としては、第Ⅷ因子活性レベルを維持するために、凝固第Ⅷ因子製剤を頻回に輸注する補充療法が行われている²⁾。これまでに、先天性凝固因子欠乏症患者の透析に関しては、8例の報告があり、その内訳は血友病Aが6例、第Ⅴ因子欠乏症が2例であった。このうち、7例で血液透析にて導入となっているが、海外の報告では全例、腎移植ないしは腹膜透析に移行しており、

血液透析を継続した報告は、自験例も含め本邦での3例のみである³⁻¹⁰⁾。海外の報告例での、血液透析から腎移植ないしは腹膜透析への移行の理由は、単に個人的および社会背景によるものであり、止血困難などが血液透析の継続に影響を与えてはいなかった。

一般に、先天性凝固因子欠乏症患者の血液透析の際の問題点は出血傾向であるため、慎重な穿刺や針抜はいうまでもなく、筋肉内出血も起こしやすいため、血圧測定時のマンシェットでも必要以上の圧迫を避けるなどの注意が必要である。また、出血合併症防止のための透析中の凝固時間の適度なコントロール、凝固因子製剤の使用量や頻度は、非常に重要であるため、経時的にAPTT、第Ⅷ因子活性レベルおよびインヒビターの有無を検査する必要がある。本例では、通常の血液透析は抗凝固剤を使用せずに行っているが、透析中のACTは145秒と良好な値を維持していた。また、透析終了直前の第Ⅷ因子製剤（リコネイト®）1000単位の投与により、ACTは約105秒と短縮し、透析後の止血は良好であった。一般に、血友病Aの管理において、第Ⅷ因子活性は最低10～20%を維持するのが理想であるといわれているが²⁾、本例では、前述のような投与法によって第Ⅷ因子活性は20～30%を維持した後は、透析中や透析間のいずれにおいても、年に数回の軽度関節出血や軽度血尿を認めた以外は、重篤な出血

合併症はない。したがって、血友病Aを合併した血液透析患者では、第Ⅷ因子活性は20～30%を目標とするのが望ましいと考えられた。本例では表2に示す方法によりこのレベルを維持できたが、凝固因子の補充療法については個々の症例で異なる可能性があると考えられた。

また、第Ⅷ因子製剤の半減期は14.2時間であり¹¹⁾、臨時で投与した翌日が透析日にあたる場合は凝固活性が亢進しており、透析時に何らかの抗凝固剤の投与を要すると考えられた。しかし通常のheparin sodium (ヘパリン®) や dalteparin sodium (フラグミン®) の投与では、過剰な凝固時間の遷延をもたらす危険性がある上、終了直前の第Ⅷ因子製剤の過量にもつながらると考え、本例では nafamostat mesilate を使用した。

血液透析では透析後の止血管理のために、第Ⅷ因子製剤の定時投与量の増加を余儀なくされるが、これが結果的には出血症状の頻度を減らし、透析時以外の臨時補充療法の頻度も1～2回/月に抑えられるという利点ももたらしている。一般に第Ⅷ因子製剤の使用は血友病患者の quality of life を上昇させ、様々な手術なども可能となっているが¹²⁻¹⁴⁾、その一方で過剰投与によるインヒビターの出現が問題になっており¹⁵⁾、いたずらな過剰投与は慎むべきである。

現在のところ、先天性凝固因子欠乏症のような出血傾向のある患者が慢性腎不全を合併した際、頻回に凝固因子補給を要する血液透析は敬遠されている傾向にある。しかし、本症例のような厳格な管理を行うことにより、長期にわたり良好に維持血液透析を施行し得るものと考えられる。

結 語

血友病A患者の慢性腎不全合併に対して、第Ⅷ因子製剤(リコネイト®)1000単位を血液透析終了直前毎に投与し、年数回の軽度出血症状出現時のみ、追加で臨時投与を行いながら、長期にわたり血液透析を凝固トラブルなく、安全にかつ平素の出血症状も最小限にコントロールできることが示唆された。

文献

- 1) Sadler JE, Davie EW: Hemophilia A, Hemophilia B, and von Willebrand Disease. In "The Molecular Basis of Blood Diseases" ed Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Majerus PW, Varmus H, 657-700, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1994
- 2) Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz

- RS: Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patient with hemophilia A. N Engl J Med 328: 453-459, 1993
- 3) Rao KS: Peritoneal dialysis in a patient with hemophilia and chronic renal failure. Postgrad Med J 65: 506, 1989
- 4) Kosterling H, Grabner FM, Henning HV, Heimburg P: Peritoneal dialysis and local thrombolysis in hemophilia A with postrenal kidney failure. Z Urol Nephrol 65: 341-346, 1972
- 5) Koene RA, Gerlag PG, Jansen JL, Moulijn AC, Skotnicki SH, Debruyne FJ, Kunst VA, Geerdink P, Wijdeveld PG: Successful haemodialysis and renal transplantation in a patient haemophilia A. Proc Eur Dia Trans Assoc 14: 401-406, 1977
- 6) Gomperts ED, Malekzadeh MH, Fine RN: Dialysis and renal transplant in a hemophiliac. Thromb Haemost 46: 626-628, 1981
- 7) Endo Y, Mamiya S, Nakamoto Y, Miura AB, Watanuki T: Chronic renal failure in a aged hemophilia A patient treated with hemodialysis. ACTA Haematol JPN 47: 173-177, 1984
- 8) 高山政之, 三石亜希子, 大塚正一, 篠田俊雄, 三宅正三: 血友病Aを合併した慢性腎不全に対し血液透析を施行した一例. 内科学会誌 7: 121, 1996
- 9) 尾上千佳, 工藤哲敬, 浅香好雄, 宇都宮一正, 永井博之, 原 晃, 桑原 隆: 経過を観察した第Ⅴ因子欠乏症と思われる血液透析患者の一症例. 透析会誌 29(Suppl 1): 743, 1996
- 10) 井岡 崇, 丹波嘉一郎, 本間寿美子, 雨宮守正, 大野修一, 朝倉伸司, 草野英二, 浅野 泰: 出血を繰り返す慢性腎不全の一例. 臨牀透析 13: 1137-1141, 1997
- 11) 藤巻道男, 武田武夫, 畑江芳郎, 豊田隆謙, 石川正明, 柴田 昭, 高橋芳右, 松田重三, 浜 英永, 福武勝幸, 田中朝志, 稲垣 稔, 花房秀次, 本多康次郎, 三間屋純一, 斉藤英彦, 高松純樹, 緒方完治, 島田司巳, 太田 茂, 吉岡 章, 嶋 緑倫, 辻野儀一, 木下清二, 垣下榮三, 西田恭治, 白幡 聡: 血友病A患者に対する遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子製剤(BL-160)の多施設臨床評価. 血栓止血誌 4: 431-440, 1993
- 12) 板野武司, 中西拓郎, 窪 秀之, 定村景子: 血友病A患者の人工股関節置換術の麻酔経験. 北陸麻酔誌 30: 31-34, 1996
- 13) 柳父宣治, 森敬一郎, 和田康雄, 中村 肇, 山岡義生, 小澤和恵, 小原 弘: 血友病A患者における肝切除術の一例. 日消外会誌 26: 2832-2835, 1993
- 14) 荻原洋司, 北村惣一郎, 大山朝賢, 河内寛治, 森田隆一, 阪井利幸: 血友病Aを伴う大動脈弁閉鎖不全症に対する弁置換. 日胸外会誌 36: 2112-2116, 1988
- 15) 新井盛夫: 第Ⅷ因子インヒビター基礎的展望. 血栓止血誌 5: 213-227, 1994