◆ 症例報告 ◆

先天性フィブリノゲン欠損症患者に合併した脳内出血の1例

福尾 祐介¹⁾ 川端 信司¹⁾ 朴 陽太¹⁾ 辻 優一郎¹⁾
 二村 元¹⁾ 矢木 亮吉¹⁾ 藤城 高広¹⁾ 黒岩 敏彦¹⁾

要旨：血液凝固異常症の一つである先天性フィブリノゲン欠損症は非常に稀である。今回、先天性フィブリノゲン欠損症患者に合併した脳内出血の1例を経験した。症例は46歳男性。2日前からの頭痛と全身しびれ感を主訴に近医へ救急搬送となり、右脳皮質下出血の診断にて当院転院となった。搬送後に意識レベル低下、瞳孔不同および左上肢麻痺(MMT 2/5)が出現し、頭部CT検査で血腫増大を認めたため手術適応と判断した。先天性フィブリノゲン欠損症の既往があり、術前検査で止血凝固異常を認めたため、術前より新鮮凍結血漿(fresh frozen plasma: FFP)を投与し、開頭血腫除去術を施行した。周術期はフィブリノゲン製剤を定期投与した。先天性フィブリノゲン欠損症に対してFFPやフィブリノゲン製剤を適切に投与することで再出血は認めず、良好な経過をたどった症例であった。

Key words: congenital afibrinogenemia, intracerebral hemorrhage, coagulation disorders

はじめに

先天性フィブリノゲン欠損症は、フィブリノゲン合成障害に基づく常染色体劣性遺伝の血液凝固異常症の一つで、非常に稀な疾患である¹⁾。ゆえに診療に当たる機会は少なく、出血性疾患や手術を要するような症例に対する管理について十分な理解がなされていないことが多い。今回我々は、先天性フィブリノゲン欠損症患者に発症した脳内出血に対して手術加療を行い、良好な経過を得た1例を経験したため報告する。

症 例

患者：46歳、男性

主訴：後頭部痛

既往歴：幼少時に先天性フィブリノゲン欠損症と診断され、高校生時までフィブリノゲン製剤の定期補充療法が行われていた。その後は自己中断され、歯科治療などの際に一時的に投与することや、内出血を来した際には新鮮凍結血漿(fresh frozen plasma: FFP)投与を行うなどして経過していた。フィブリノゲン製剤の最終投与は3

年前。

内服歴：特記事項なし

家族歴：本症例は3兄弟の次男。弟が先天性フィブリノゲン欠損症と診断。兄、両親、祖父母は指摘されていない。また両親、祖父母に近親婚なし。

現病歴：入院2日前の夜間より頭痛を自覚し、入院前日にも頭痛を認めていた。就寝後に後頭部痛が増強したため救急要請され、近医に救急搬送となった(午前7時)。前医搬送時の意識レベルはJCS I-1であった。頭部CT検査で右頭頂葉皮質下に脳内出血を認め(Fig. 1A~D)、周囲にくも膜下出血を認めた。既往に先天性フィブリノゲン欠損症があることから集学的治療が必要と判断され、当院へ転院となった(午前8時30分)。

来院時現症：血圧138/78 mmHg, JCS II-10, GCS 13 (E3, V4, M6)、瞳孔不同はなく(2.5/2.5 mm)、対光反射は両側迅速であった。顔面を含む左半身麻痺(上下肢MMT 4/5)を認めた。

検査所見：血液検査所見ではPT-INR $\geq$ 10, APTT $\geq$ 360 sec, フィブリノゲン値 $<$ 30 mg/dLと凝固機能異常を認めたが、その他の異常所見は認めなかった。

入院後経過：当院搬送後に頭部CT検査の再検を行うと、血腫増大、正中偏位を認めた(Fig. 1E~H)。血管造影(digital subtraction angiography: DSA)検査にて出血源となるような異常血管は認めなかった(Fig. 2)。DSA施

¹⁾大阪医科大学脳神経外科・脳血管内治療科
 (2018年12月11日受付, 2019年3月3日受理)
 doi: 10.3995/jstroke.10693

Fig. 1 発症日の頭部 CT 検査

A～D：前医搬送時 E～H：当院到着時
血腫の増大，脳溝の消失を認めた。

Fig. 2 術前脳血管撮影(右内頸動脈 DSA)

A：動脈相 B：静脈相
明らかな血管の異常は認めなかった。

行中に意識レベルの低下(JCS II-30)を認め，瞳孔不同が出現したため，緊急開頭血腫除去術，外減圧術を施行する方針となった(11時手術開始)。先天性フィブリノゲン欠損症に対しては，血液内科医に相談し，FFPを術前術中に8単位，術後さらに8単位投与する方針となり，11時30分より投与開始となった。フィブリノゲン製剤は緊急手術のため手配できず，FFP投与のみで手術を行う方針となった。

手術所見：手術開始時は創部からの出血が持続していたが，FFP投与を行っていくことにより止血が得られる

ようになった。硬膜切開後に血腫直上の皮質切開を行ったところ，凝血塊は確認できず，漿液性の血液の流出を認めた。この時点で脳全体の緊満感は改善されており，顕微鏡での観察内では凝血塊の残存は認めなかった。手術はCTハイブリッド手術室で行っていたため，この時点で頭部CTを施行し，血腫が除去できていることを確認し，手術を終了した。術前・術中に計12単位のFFPの投与を行い，さらに術後に4単位の投与を行った。

手術後経過：術後は全身麻酔を継続し，翌日の頭部CT検査で再出血がないことを確認してから(Fig. 3A)，麻酔を終了し抜管した。一過性に脳腫脹増悪を認めたが高浸透圧性利尿薬を投与しコントロールした(Fig. 3B～D)。左半身麻痺は残存したが(MMT 2/5)，意識レベルは改善し清明となった。先天性フィブリノゲン欠損症に対しては，血液内科医と相談の上，フィブリノゲン値が50～100 mg/dLとなるよう，FFP，フィブリノゲン製剤を補充投与することとした。周術期のプロトコルとして，①フィブリノゲン値低下傾向およびPT-INR，APTT延長した場合はFFP4単位投与，②フィブリノゲン値<50 mg/dLの場合はフィブリノゲン製剤3g投与，で管理した。これらの治療を行うことで，フィブリノゲン値の上昇，PT-INRやAPTTの正常化を認めた。術後8日目より週に1度のフィブリノゲン製剤3gの定期投与を開始した。フィブリノゲン製剤，FFPの投与とフィブリノゲン値の推移をFig. 4に示す。術後37日目には頭蓋形成術(人工骨)を施行した。その周術期管理として術前日にフィブリノゲン製剤3gを投与し，術直前にFFP8単位，さらに術翌日に2単位を投与することで，周術期の出血性合併症は認めなかった(Fig. 3E)。術後経過は良

Fig. 3 術後からの頭部 CT 検査の経過

A : 開頭血腫除去術々後, B : 術後 3 日, C : 術後 15 日, D : 術後 32 日, E : 頭蓋形成術々後

Fig. 4 周術期におけるフィブリノゲン濃度の推移

新鮮凍結血漿, フィブリノゲン製剤を投与することでフィブリノゲン値 >50 mg/dL を目標とした。

好であり, 術後 58 日目にリハビリテーション病院に転院となった。発症後 1 年経過した時点で, 左上下肢麻痺は認めるものの日常生活は介助なしに行えており (mRS2), 先天性フィブリノゲン欠損症に対しては 2 週に 1 度の血液内科への通院, フィブリノゲン製剤 3 g の投与を行っており, 出血性合併症を認めず経過している。

考 察

先天性フィブリノゲン欠損症は非常に稀な疾患であり, 日常的な診療において遭遇する機会は少ない。そのため出血性合併症に対する治療やその周術期管理など適切な治療方針が周知されているとは言い難い。先天性フィブリノゲン欠損症はフィブリノゲン合成障害に基づく常染色体劣性遺伝 (遺伝子座: 4q31.3) であり²⁾, 発症

率は約 100 万人に 1 人の割合である¹⁾。病因として肝細胞での合成低下が考えられ, 少なくとも大きな遺伝子欠損はないとされている³⁾。臨床症状として, 臍帯出血, 分娩の際の頭血腫, 消化管・頭蓋内・関節内出血が挙げられ⁴⁾, 臍帯出血や頭血腫増大は新生児期に見られることが多い。新生児期以降は皮下出血や頭蓋内出血, 腹腔内出血も見られるが, これらも外傷に起因するものが多いとされている^{5,6)}。また, 外傷時の創傷治癒障害の報告もある⁷⁾。思春期以降の女性では, 月経過多や習慣性流産が見られることがあり, 注意喚起がなされている⁸⁾。検査所見として, プロトロンビン時間, 活性化トロンボプラスチン時間やトロンビン時間が延長し, 出血時間の延長, 血小板凝集能低下などがある^{5,6)}。血液が全く凝固しない患者においては, フィブリノゲン定量に

Table 1 Recommend schedules of treatment

	Major surgery	Minor surgery	Spontaneous bleeding
Afibrinogenemia	A. Concentrate (20–30 mg/kg) B. FFP (15–20 ml/mL) C. Cryoprecipitate (1 bag per 10 kg) Target: >50 mg/dL until healing is complete	FFP (15–20 mL/kg) Target: >50 mg/dL for 2–3 days	FFP (15–20 mL/kg) Target: >50 mg/dL until bleeding stops

文献 2) より引用

Major surgery の場合は、フィブリノゲン >50 mg/dL となるように推奨されている。

より診断が確定する^{3, 5, 6)}。出血症状がある際には、治療法として、フィブリノゲン製剤や FFP、クリオプレシピテートの投与が効果を示す²⁾。治療の留意点として、フィブリノゲン製剤の投与によって血小板凝集能が亢進し肺塞栓を発症した症例報告がある。本症例では使用していないが、投与前にヘパリン投与を行うことで予防可能と報告されている⁹⁾。また、プロトロンビン複合体製剤の投与により、欠乏している凝固因子以外の凝固因子活性が上昇し、血栓形成の合併症を生じた報告や¹⁰⁾、フィブリノゲン製剤の反復投与による抗体産生およびアナフィラキシーショックを生じた報告がある¹¹⁾。

我々が今回経験した症例のように、緊急手術を要する出血性合併症を発症した場合にどのような管理を行うべきか不明な点も多い。リンパ節郭清を伴う癌摘出術の場合はフィブリノゲン値 60 mg/dL¹²⁾、安全に開腹手術を行うにはフィブリノゲン値 100 mg/dL 以上が必要という報告^{3, 5)}もある。産科領域では、妊娠継続には少なくともフィブリノゲン値 60 mg/dL 以上が必要であり、分娩時には 100 mg/dL 以上が必要と報告されている^{13–15)}。頭蓋内出血に関する症例では、フィブリノゲン製剤の投与での保存的加療を行った外傷歴のない頭蓋内出血症例^{16, 17)}、フィブリノゲン製剤を投与しながら開頭術を行った硬膜外／硬膜下血腫症例¹⁸⁾、フィブリノゲン製剤を投与しながら穿頭血腫ドレナージ術を行った硬膜下血腫症例¹⁹⁾等の報告がある。先天性凝固異常症に対する周術期管理に明確な基準は示されていないが、ガイドラインのレビューとして発表されている¹⁰⁾。Major surgery を行う場合、フィブリノゲン値を 50 mg/dL 以上になるよう、フィブリノゲン製剤 20–30 mg/kg、FFP 15–20 mL/kg、クリオプレシピテート 1 bag/10 kg の投与が提案されている (Table 1)。

今回我々は、血液内科医と連携することにより、緊急開頭血腫除去術／外減圧術施行の際に術前後に FFP 8 単位を投与し、頭蓋形成術の際は手術前日にフィブリノゲン製剤 3 g、術当日に FFP 8 単位を投与しており、迅速な対応ができた。先天性フィブリノゲン欠損症患者にお

いて、フィブリノゲン値 50 mg/dL 以上を維持することにより、脳神経外科領域の major surgery である開頭手術を施行することが可能であったため、適切な管理目標であったと考えた。

結 語

先天性フィブリノゲン欠損症患者に合併した脳内出血の 1 例を経験した。今回のような出血性合併症に対する外科手術施行が避けられない場合は、フィブリノゲン製剤、FFP、クリオプレシピテートを用いて、フィブリノゲン値 50 mg/dL 以上を維持することが必要である。

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

参考文献

- 1) De Moerloose P, Schved JF, Nugent D: Rare coagulation disorders: fibrinogen, factor VII and factor XIII. *Haemophilia* 22 S5: 61–65, 2016
- 2) Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F: Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 104: 1243–1252, 2004
- 3) 山角健介, 奥村 浩: フィブリノゲン, 第 XIII 因子欠乏症. *診断と治療* 86: 1681–1688, 1998
- 4) 長江千愛, 瀧 正志: 出血性疾患 その他の先天性凝固因子欠損症の診断と治療. *日血栓止血会誌* 21(3): 297–300, 2010
- 5) 嶋 緑倫, 吉岡 章: 血友病以外の先天性凝固因子欠損症. *小児内科* 30: 1455–1460, 1998
- 6) 高松純樹: 先天性フィブリノゲン欠乏症/異常フィブリノゲン血症. *日臨* 21: 449–455, 1998
- 7) Drew AF, Liu H, Davidson JM, et al: Wound-healing defects in mice lacking fibrinogen. *Blood* 97: 3691–3698, 2001
- 8) Iwaki T, Sandoval-Cooper MJ, Paiva M, et al: Fibrinogen stabilizes placental-maternal attachment during embryonic development in the mouse. *Am J Pathol* 160: 1021–1034, 2002
- 9) Calenda E, Borg JY, Peillon C, et al: Perioperative management of a patient with congenital hypofibrinogenemia. *Anesthesiology* 71: 622–623, 1989
- 10) Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, et al: The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 10: 593–628, 2004

- 11) United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation: Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 9: 1–23, 2003
- 12) Tsujinaka T, Kambayashi J, Kang J, et al: Intraoperative management of a dysfibrinogenemic patients with gastric cancer. *Jpn J Surg* 18: 43–46, 1988
- 13) Inamoto Y, Terao T: First report of case of congenital afibrinogenemia with successful delivery. *Am J Obstet Gynecol* 153: 803–804, 1985
- 14) Kobayashi T, Kanayama N, Tokunaga N, et al: Prenatal and peripartum management of congenital afibrinogenemia. *Br J Haematol* 109: 364–366, 2000
- 15) Kobayashi T, Asahina T, Maehara K, et al: Congenital afibrinogenemia with successful delivery. *Gynecol Obstet Invest* 42: 66–69, 1996
- 16) Bötterf IC, Kassubek J, Schumacher M: Unusually quick resorption of an intracerebral hemorrhage in congenital afibrinogenemia. *Neuroradiology* 44: 912–914, 2002
- 17) Henselmans JM, Meijer K, Haaxma R, et al: Recurrent spontaneous intracerebral hemorrhage in a congenitally afibrinogenemic patient: diagnostic pitfalls and therapeutic options. *Stroke* 30: 2479–2482, 1999
- 18) Pati S, Kombogiorgas D, Anwar A, et al: Spontaneous extra-axial intracranial hemorrhage followed by thrombosis in congenital afibrinogenemia: perioperative management of this rare combination. *Surg Neurol* 71: 689–692, 2009
- 19) Sakai N, Akamine S, Tokuyama T, et al: Chronic subdural hematoma in a patient with congenital afibrinogenemia successfully treated with fibrinogen replacement. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 51: 780–783, 2011

Abstract

A case of congenital afibrinogenemia with intracranial hemorrhage

Yusuke Fukuo, M.D.,¹⁾ Shinji Kawabata, M.D., Ph.D.,¹⁾ Yangtae Park, M.D.,¹⁾
 Yuichiro Tsuji, M.D.,¹⁾ Gen Futamura, M.D., Ph.D.,¹⁾ Ryokichi Yagi, M.D., Ph.D.,¹⁾
 Takahiro Fujishiro, M.D.,¹⁾ and Toshihiko Kuroiwa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurosurgery and Endovascular Therapy, Osaka Medical College

Congenital afibrinogenemia, which is one of the coagulation disorders, is an autosomal recessive inherited hemorrhagic disease. Incidence of this disease is extremely rare. We report a case of afibrinogenemia-related intracerebral hemorrhage and discuss about characteristics and management of this clinical situation. A 46-year-old male patient was followed up for congenital afibrinogenemia at our department of hematology. He was taken to the emergency department of a local hospital by ambulance because he had headaches and numbness of the whole body from 2 days ago. Although CT scan showed intracranial hemorrhage, he was thought necessary for intensive care, because of congenital afibrinogenemia, and was transferred to our hospital. CT scan showed a subcortical hematoma in the right parietal region and subarachnoid hematoma in the left fronto-temporal region. Result of his blood test shown as the following: PT-INR ≥ 10 , APTT ≥ 360 s, fibrinogen < 30 mg/dL. He developed consciousness level reduction and appeared anisocoria with left hemiparesis. He underwent craniectomy and external decompression on the right fronto-temporal area, and hematoma removal for the subcortical hemorrhage with fresh frozen plasma (FFP) transfusion. He had no postoperative hemorrhage in the perioperative period with FFP transfusion and fibrinogen administration. There are currently no definitive guidelines for the perioperative management of patients with congenital afibrinogenemia in a case of intracerebral hemorrhage. We found that it is necessary to control the fibrinogen value >50 mg/dL in the case of surgery for intracerebral hemorrhage, as other major surgery.

Key words: congenital afibrinogenemia, intracerebral hemorrhage, coagulation disorders

(Jpn J Stroke 42: 171–175, 2020)