
後天性血友病XIII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^{*}、齋藤 満^{*}、福田歴視^{**}、山本竜平^{*}、小泉 淳^{*}、
五十嵐龍馬^{*}、千葉修治^{*}、沼倉一幸^{*}、秋濱 晋^{*}、井上高光^{*}、
成田伸太郎^{*}、土谷順彦^{*}、佐藤 滋^{***}、羽瀨友則^{*}

秋田大学大学院医学研究科腎泌尿器科学講座^{*}、藤原記念病院泌尿器科^{**}、
秋田大学医学部附属病院腎疾患先端医療センター^{***}

Hemodialysis Initiation for a Case of End Stage Renal Disease with Deficiency of Factor XIII

Sohei Kanda^{*}, Mitsuru Saito^{*}, Hisami Fukuda^{**}, Ryohei Yamamoto^{*},
Atsushi Koizumi^{*}, Ryoma Igarashi^{*}, Shuji Chiba^{*}, Kazuyuki Numakura^{*},
Susumu Akihama^{*}, Takamitsu Inoue^{*}, Shintaro Narita^{*}, Norihiko Tsuchiya^{*},
Shigeru Satoh^{***}, and Tomonori Habuchi^{*}

Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine^{*},
Fujiwara Memorial Hospital^{**}, Center for Kidney Disease and Transplantation,
Akita University Hospital^{***}

<諸言>

我々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 prothrombin 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XIIIとして注目されている。今回我々は後天性血友病XIII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。

<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。抗凝固剤の服用は無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見られなかった。術後第17病日、シャント手術部に出血を伴う腫瘍形成を認め、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及び内シャント閉鎖術、前腕皮下血腫除去術を施行。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、創部およびドレーンからのoozingが持続していたがPT・APTT値は正常であり、出血に伴う血小板減少による出血傾向の影響と判断した。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。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、スリルの触知はともに良好で創部からの出血も見られなかったが、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。PT・APTT値が正常にもかかわらず異常な出血傾向を認めたため凝固第XIII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%）しており（表1）、後天性血友病XIII（出血性後天性凝固第13因子欠乏症）と診断した。抗第13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XIII因子が消費性に低下したことが病因と考えられた。

表1 当院入院時の血液凝固因子活性値

検査項目	測定値	基準値
PT (%)	104.5	80-120
APTT (s)	33.1	30-50
FDP (μ g/ml)	88	10 \geq
Dダイマー (μ g/ml)	35.2	1 \geq
凝固第VIII因子 (F8) 活性 (%)	93	60-150
凝固第XIII因子 (F13) 活性 (%)	17	70-140
凝固第XIII因子 (F13) 抗体	陰性	
Von Willebrand 因子活性 (%)	115	60-170

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、毎回の穿刺・抜針時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XIII因子製剤であるフィブロガミンP[®] (CSL Behring) 240単位/vialを5 vial/日、5日間連続投与し、凝固第XIII因子活性が基準域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日間連続でフィブロガミン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であることが明らかとなり、胸水貯留、呼吸苦症状が出現したため腹膜透析の継続を断念。第129病日に右大腿静脈に血液透析用カテーテル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、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、フィブログミン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。

<考察>

先天性XIII因子欠乏の慢性腎不全症例に対して血漿凝固第XIII因子（F13）濃縮製剤であるフィブログミン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⁾は見られるものの、後天性血友病XIII（出血性後天性凝固第13因子欠乏症）症例に対し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XIIIは様々な原因による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参与している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。

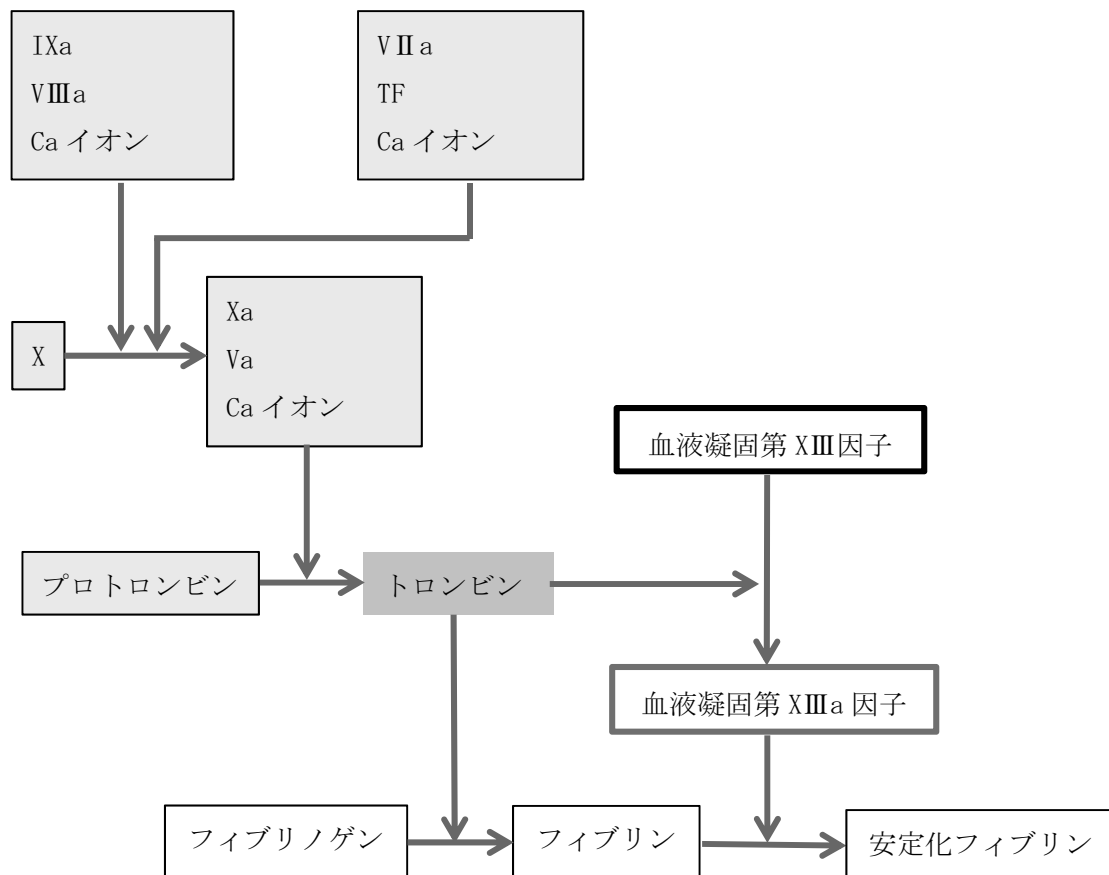


図1 血液凝固第XIII因子の凝固系における作用

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XIII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肝要である。血漿F13活性の基準域は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殆どの症例で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ブラッド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。いっぽう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、予めF13製剤を投与して血漿F13活性を基準域まで上昇させておいたことで十分に止血が得られた。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XIII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活性を上昇させることによって、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XIII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XIII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。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) Howatashi A, Usui J, Sato C, et al.: Induction of hemodialysis therapy in a case with factor XIII deficiency. *Clin Exp Nephrol* 15 : 791–792, 2011.
- 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 XIII: fibrin-stabilizing factor. *Progress in hemostasis and thrombosis* 5 : 245–290, 1980.
- 4) Ichinose A, Tanaka K, Davie EW, et al.: Pathophysiology of transglutaminase including Factor XIII. *Recent Advances in Thrombosis and Hematostasis 2008*, 348–360, Springer, 2008.
- 5) Ichinose A: Extracellular transglutaminase: factor XIII. *Prog Exp Tumor Res* 38 : 192–208, 2005.
- 6) 一瀬白帝：後天性血友病XIII(13) (出血性後天性凝固第13因子欠乏症)とは？ *日本内科学会雑誌* 99 : 1934–1943, 2010
- 7) 佐分利益穂：凝固XIII因子欠乏による出血症状をきたした骨髄増殖性疾患3症例、*臨床血液*51 : 1090, 2010
- 8) 小幡 綾：大量性器出血により診断されたUAEが有効であったXIII因子欠乏症の一例、*現代産婦人科* 59 : 29–32, 2010
- 9) 川添健生：後天性血友病XIIIによる膝関節血症の1例、*中部日本整形外科災害外科学会雑誌*54 : 735–736, 2011
- 10) 篠原 恵：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、*関東整形災害外科学会雑誌* 43 : 17–20, 2012
- 11) Bajo MA, del Peso G, Jimenez V, et al.: Peritoneal dialysis is the therapy of chronic for end-stage renal disease patients with hereditary clotting disorders. *Adv Perit Dial* 16 : 170–173, 2000.
- 12) Kusztal M, Kuzniar J, Weyde W, et al. Haemodialysis in a patient with haemophilia B. *Nephrol Dial Transplant* 23 : 424–425, 2008.