

繰り返す術後出血を契機に診断された自己免疫性 後天性凝固第13因子 (FXIII) 欠乏症の1例

高島 靖¹, 川西 博晃¹, 小谷 慎一²

渡邊 拓樹¹, 横関 仁志¹, 舟橋優里奈¹

高岡 直澄¹, 藤原 真希¹, 奥村 和弘¹

¹天理よろづ相談所病院泌尿器科, ²天理よろづ相談所病院血液内科

A CASE OF AUTOIMMUNE ACQUIRED FACTOR XIII DEFICIENCY DIAGNOSED FROM RECURRENT POSTOPERATIVE BLEEDING

Yasushi TAKASHIMA¹, Hiroaki KAWANISHI¹, Shinichi KOTANI²,
Hiroki WATANABE¹, Hitoshi YOKOZEKI¹, Yurina FUNAHASHI¹,
Naoto TAKAOKA¹, Maki FUJIWARA¹ and Kazuhiro OKUMURA¹

¹The Department of Urology, Tenri Hospital

²The Department of Hematology, Tenri Hospital

The patient was a 79-year-old man with ureteroileal anastomotic stricture after a Bricker ileal conduit. Endourological treatment of stenosis was performed via percutaneous nephrostomy and ileal conduit. The patient experienced lower abdominal pain on the following day, and computed tomographic (CT) scan showed hematoma retention around the kidney and active bleeding from the renal artery branches. Transarterial embolisation (TAE) was performed and the bleeding was controlled. Two days later, there was a sudden progression of anemia and CT showed an increase in hematoma around the kidney. We subsequently performed nephrectomy for hemostasis. Five days later, the anemia progressed further. There was hematoma retention in the retroperitoneal cavity, and emergency laparotomy hemostasis was performed. Routine coagulation test results were normal. Heavy bleeding was observed several days after TAE and the possibility of coagulation factor XIII deficiency was considered. Factor XIII deficiency was confirmed by a low factor XIII activity level. The patient was given plasma-derived factor XIII. After receiving factor XIII replacement, factor XIII activity remained unchanged and the patient continued to bleed. Thereafter, a cross-mixing test was performed and the patient was diagnosed with autoimmune acquired factor XIII deficiency. Cortical steroids were administered to remove the factor XIII inhibitor. Steroid administration showed a rapid increase in factor XIII activity, and bleeding symptoms were no longer observed. In cases of serious bleeding of unknown cause with a normal coagulation profile, acquired factor XIII deficiency should be suspected and factor XIII activity measured.

(Hinyokika Kiyō 69 : 169-173, 2023 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_69_6_169)

Key words : Autoimmune acquired factor XIII deficiency, Postoperative bleeding

緒 言 症 例

自己免疫性後天性凝固因子欠乏症は凝固因子に対するインヒビターの出現により、当該因子の活性が著明に低下し、出血症状を呈する自己免疫疾患である。その大部分は凝固第8因子 (FXIII) に対するインヒビター症例で、その他の凝固因子に対する例はきわめて稀である。今回われわれは、回腸導管造設後の回腸尿管吻合部狭窄に対する拡張術後に原因不明の出血を繰り返し診断に難渋した自己免疫性後天性凝固第13因子 (FXIII) 欠乏症の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

患者 : 79歳, 男性
主 訴 : 水腎症
既往歴 : 2型糖尿病, 心房細動, 臀部出血 (2020年6月)
家族歴 : 特記事項なし
現病歴 : 膀胱小細胞癌 cT2N0M0 に対してエトキシド・シスプラチンによる術前補助化学療法施行後に2019年8月ロボット支援腹腔鏡下膀胱全摘・回腸導管造設術を施行した。手術時間は6時間14分, 出血量は100 ml で輸血は行わなかった。周術期は特に問題なく経過し, 術後14日目に自宅退院となった。病理結果は ypT0pN0 で, 以後定期的な画像フォローとしてい

たが再発は認めなかった。2020年2月に施行した腹部超音波検査で右水腎症を認め、回腸尿管吻合部狭窄が原因と考えられた。徐々に水腎症増悪、腎機能の低下も認めため、2020年11月に狭窄部拡張術を計画した。

現 症：腹部平坦軟、背部叩打痛なし

尿沈渣：RBC 1~4/HPF, WBC 1~4/HPF

血液検査：WBC 7,850/ μ l, Hb 11.3 mg/dl, PLT 26.6×10^4 / μ l, PT-INR 1.04 (正常範囲0.85~1.15), APTT 24.9 sec (正常範囲20~40 sec), Cre 1.4 mg/dl, Alb 4.0 g/dl, LDH 222 U/l

画像所見：造影CT検査では回腸尿管吻合部を閉塞起点に右尿管の拡張、水腎症の所見を認めた。

治療経過：入院1日目に超音波ガイド下に穿刺を行い、14 Fr 腎盂バルーンを留置し右腎瘻を造設した。

入院4日目に回腸尿管吻合部拡張術を施行した。全身麻酔下半側臥位とし、腎瘻側・導管側の両方から順行性・逆行性に吻合部にアプローチした。腎瘻側から14 Fr アクセスシースを留置し狭窄部を軟性鏡で確認し、バルーンダイセクターで拡張後、切開刀・Holmium YAG laser で切開した。特に問題なく手術は終了した。手術時間は2時間14分、出血は少量であった。手術翌日の入院5日目に下腹部痛が出現し、貧血進行を認めため、腹部造影CT検査を施行したところ右腎周囲の血腫貯留と右腎動脈分枝からの活動性出血を認めた (Fig. 1a)。TAEによる止血を行う方針とした。血管造影検査により、腎瘻挿入部近傍の腎動脈分枝・右腎被膜動脈2カ所からの出血が認められ、それぞれコイルを使用して塞栓した (Fig. 1b, c)。治療後は貧血の進行も見られなかった。しかし入院7日目

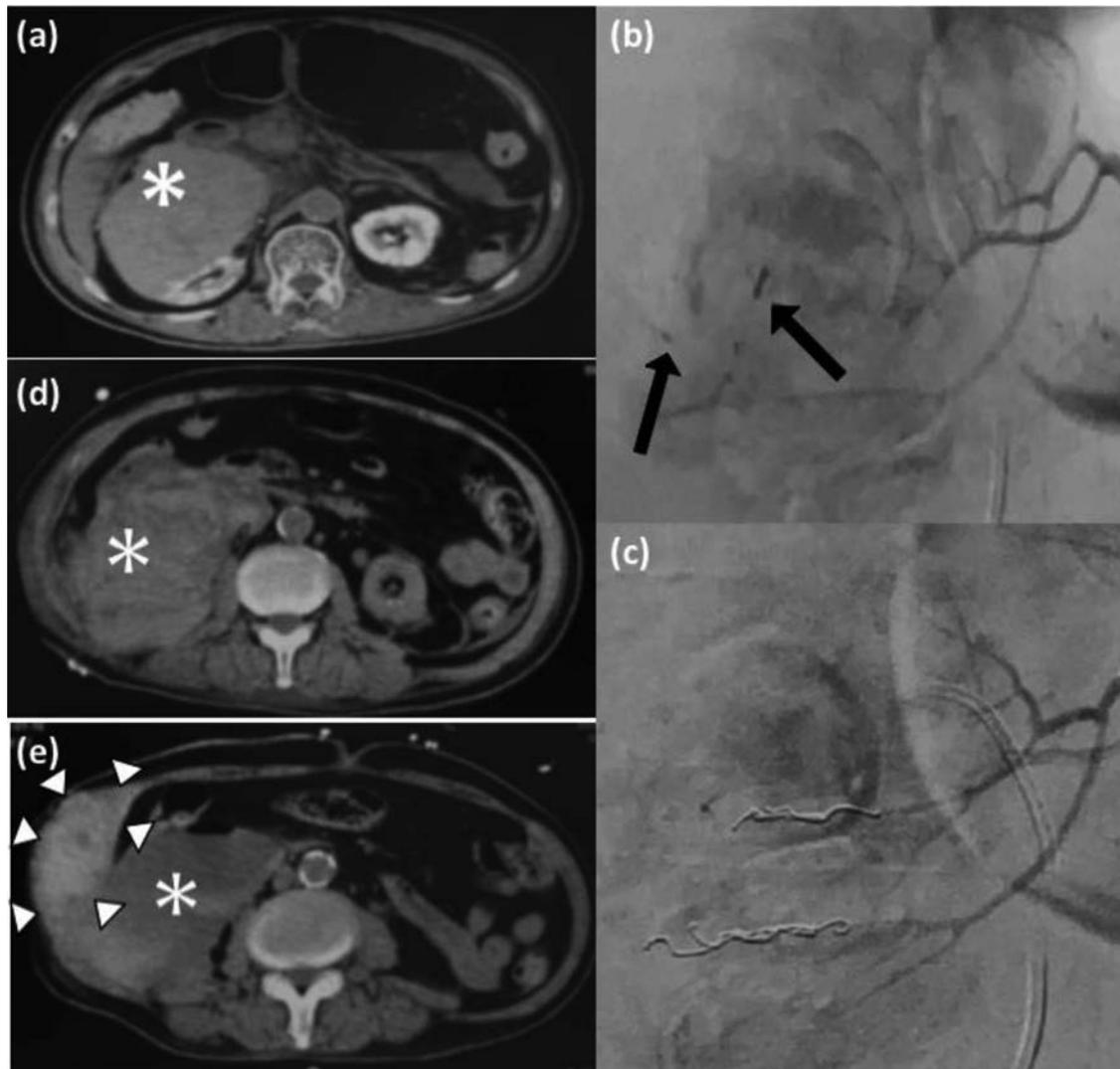


Fig. 1. (a) On day 5, axial contrast-enhanced CT image shows a large amount of hematoma (asterisk) in the right perinephric space. (b) Right renal artery angiogram shows extravasation of contrast medium (arrows) from interlobar branches of right renal artery. (c) Completion angiogram shows complete embolization of the posterior branches. (d) On day 12, axial contrast-enhanced CT image shows retroperitoneal hematoma (asterisk) after nephrectomy. (e) On day 27, axial contrast-enhanced CT image shows retroperitoneal hematoma (asterisk) and intramuscular hematoma (arrowheads).

の検査で再度貧血進行があり, CT で腎周囲の血腫の再増大を認めた. 出血性ショックに至ったため, 止血目的に腎摘を行う方針とした. 全身麻酔下に腰部斜切開で後腹膜腔を展開したところ, 腎周囲に充満する血腫を認めた. 血腫除去後, 腎周囲を剥離, 腎茎部を処理し腎臓を摘出した. 出血点は同定できず, 腎摘出後の術野にも出血は認めなかった. 手術時間は2時間34分, 術中出血量は2,500 ml (血腫込み) であった. 手術中に赤血球製剤 (RBC) 18単位, 新鮮凍結血漿 (FFP) 16単位の輸血を行った. 術後経過は良好で貧血進行は認めなかったが, 入院12日目の検査で貧血進行と後腹膜腔への血腫再貯留を認めた (Fig. 1d). 再度出血性ショックに至ったため, 緊急開腹止血術を行った. 後腹膜腔に貯留した血腫を除去し観察したが, 今回も活動性の出血は認めなかった. 手術時間は1時間25分, 術中出血は850 ml (血腫込み) であった. 術中に RBC 4単位, FFP 4単位の輸血を行った.

TAE や手術によって一時的に止血が得られるものの, 術後数日経ってからの大量出血を繰り返しており, 血液疾患の可能性を考慮し血液内科にコンサルトした. PT や APTT などの凝固能検査に異常が見られないにも関わらず出血症状を繰り返しており, 凝固第13因子 (FXIII) 欠乏の可能性を考え, 入院14日目に FXIII 活性の測定を行った.

入院17日目に再度貧血進行があり, 出血による消耗性と思われる APTT の過延長 (>140) も認めた. CT で後腹膜血腫貯留を認めたが動脈性の出血は認めず, RBC・FFP の投与により速やかに貧血は改善し, APTT は正常範囲に戻った. 入院20日目に FXIII 活性

が<10% (基準70~140%) と著明に低下していることが判明し自己免疫性後天性 FXIII 欠乏症 (AiFXIIIID) の可能性が示唆された. そのため入院21日目より FXIII 製剤 (フィブロガミン P®) の投与 (5 V : 20 ml/日) を開始した. FXIII 活性をモニタリングするとフィブロガミン投与で濃度は上昇するが, 数時間で失活することが確認されインヒビターの存在が疑われた. 入院25日目にインヒビターの存在を確認するために健常凍結血漿と患者血漿を 1 : 1 で混合し FXIII 活性を測定 (交差混合試験) した. 結果が出るまでの間, 十分な FXIII 活性の上昇は見られずに出血傾向は継続していた. 入院27日目に創部筋層血腫 (Fig. 1e) による痛みが増強, また後腹膜血腫に感染を疑う所見があったため再度開腹手術を施行し血腫を除去した. 後腹膜腔・筋層内ともに活動性の出血はなかった. 入院29日目には下血があり, 下部消化管内視鏡にて急性出血性直腸潰瘍との診断を受け, 内視鏡的に止血した. 入院35日目に交差混合試験結果が判明し FXIII 活性は6%と低下したままであった. FXIII インヒビターの存在が示唆されたため, AiFXIIIID と確定診断した. 入院36日目より副腎皮質ステロイド製剤 (プレドニゾロン® 25 mg/日) による免疫抑制治療を開始した. FXIII 活性はステロイドの投与により速やかに上昇し, 出血傾向も改善した. 入院39日目以降は輸血を要しなくなり, 53日目に退院となった (Fig. 2). その後1年7カ月経過しているが新たな出血症状は認めていない. ただステロイド製剤を減量すると FXIII 活性が低下するため, 現在もプレドニゾロン® 10 mg/日で継続している.

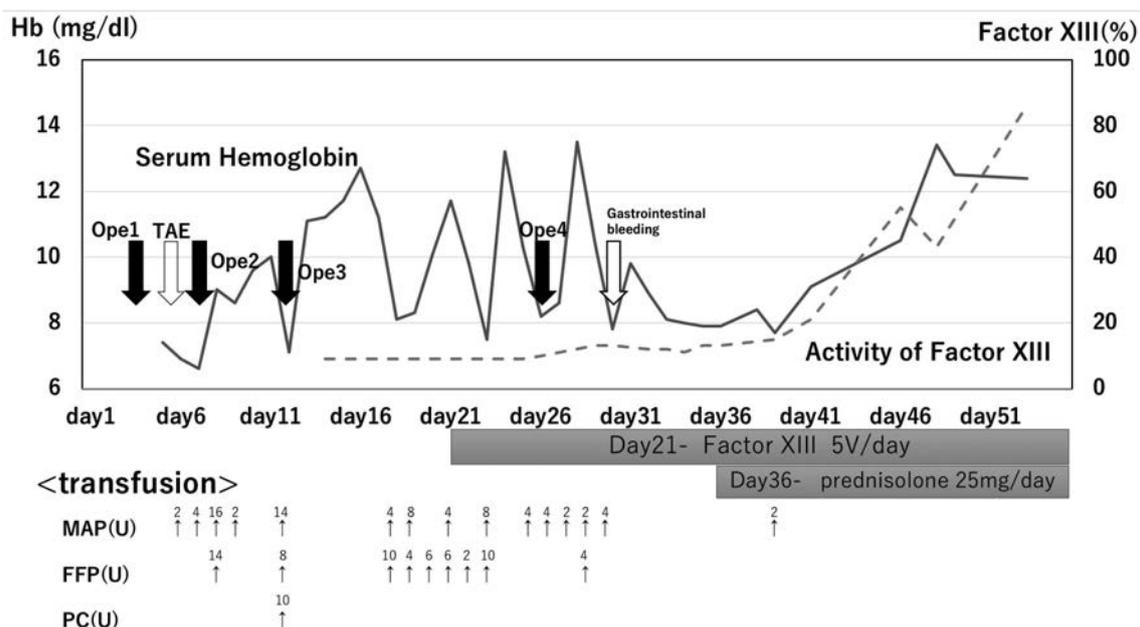


Fig. 2. Summary of clinical course and treatment. ope*1 endourological treatment of ureteroileal anastomotic stricture. ope*2 nephrectomy. ope*3,*4 laparotomy hemostasis.

考 察

FXIII は止血や創傷治癒に関わる凝固因子で、血液凝固の最終段階で働き、フィブリンの安定化に関与する。FXIII が障害されると安定化したフィブリンが形成されず、出血傾向や創傷治癒遅延となり、さらに組織の修復が進む前に止血栓が溶解されてしまうため、一度止血を得ても再出血しやすい状態になる^{1,2)}。

FXIII 活性の低下は先天性と後天性に分類される。先天性は常染色体劣性遺伝疾患で約300~500万人に1人の頻度であり³⁾、生涯にわたる出血傾向、創傷治癒異常、反復性流産が三主徴であり、出生後の臍帯出血で初発することが多い⁴⁾。一方、DIC、大手術、肝疾患、その他の疾患に起因するFXIIIの消費亢進および産生低下により生じる二次的FXIII欠乏症はたびたび認められるが、FXIII活性低下は軽度で出血を伴うことは少ない^{5,6)}。しかし2003年以降インヒビターによるFXIII活性低下から出血傾向を来たす自己免疫性後天性凝固第XIII因子欠乏症(AiFXIII D)の報告がみられるようになった⁶⁾。一瀬らは2009年に厚生労働省科研の班研究でAiFXIII Dの全国調査を開始し、2016年に厚労省指定難病288に採用された⁵⁾。その後、自己免疫性後天性凝固第8因子(FXIII)欠乏症(AiFXIII D)(後天性血友病A)、自己免疫性後天性 von Willebrand factor (VWF)欠乏症(AiVWF D)、自己免疫性後天性凝固第V/5因子(FV/5)欠乏症(AiF5D)、自己免疫性後天性凝固第X因子(FX)欠乏症(AiF10D)の調査も行われ、それぞれ指定難病288に追加されている⁷⁾。わが国における自己免疫性凝固因子欠乏症の症例数は、多い順にAiFXIII Dが推算で2,545名、AiFVDは実数201名、AiFXIII Dは実数84名、AiVWF Dは実数40名、AiF10Dは実数3名が確認されている(2022年1月13日現在)⁸⁾。

AiFXIII Dでは、自己抗体によるFXIIIの活性阻害や、自己抗体と標的凝固因子の免疫複合体が迅速に除去されるために凝固因子が減少することが出血の原因となる。2017年のAiFXIII D患者59症例の報告によると、平均年齢は70.1歳(中央値71歳)で高齢者に多く、男/女比は1.68とやや男性に多い。症状としては主に誘因なく軽い打撲により広範な皮下血種や筋肉内血種が出現し、疼痛を伴うことが多い。あらゆる箇所に出血が生じる可能性があり、頭蓋内出血や胸腔内出血、後腹膜出血などを呈する場合もある。近年の報告では3割程度は術後出血を初発症状として診断されている⁹⁾。基礎疾患は多い順に、自己免疫疾患、固形腫瘍、肝炎であるが、半数は基礎疾患のない特発性である¹⁰⁾。今回の症例では、吻合部狭窄拡張術の5カ月前に誘因なく突然に臀部出血を起こしていた。内科入院で検査・治療を行ったがこの時はFXIII/13活性

の検査は行われず、バイアスピリンを内服中止にして保存的に経過をみることで改善した。この時点でAiFXIII Dを発症していたと考えるが、特に誘因はなく特発性であると考えられる。

AiFXIII Dでは、他の後天性凝固因子欠乏症と異なり、一般的な凝固時間検査(PT, APTTなど)の値は基準範囲にあるので、FXIII活性を測定することが診断に必要な。FXIII活性の低下を確認したのち、交差混合試験(健常血漿と患者血漿を一定比率で混和し凝固活性を測定する検査)でFXIIIインヒビターの存在を証明するか、イムノブロット法、ELISA、イムノクロマト法などの免疫学的検査で自己抗体を検出することで確定診断を行う⁸⁾。

治療にはまず止血のためにFXIII濃縮製剤を静注することが必要である。補充のための製剤には乾燥濃縮FXIII製剤、フィブロガミンP[®](CSLベーリング)がある。フィブロガミンP[®]1バイアル(4ml)中には健常人血漿1ml中のFXIIIの240倍以上が含まれている¹¹⁾。数%の活性でも小出血であれば十分止血が得られるが、深部出血や手術時にはさらに活性値を上昇させる必要がある。おおむね小出血で10%以上、深部内出血などでは30%以上、手術時には50%、頭蓋内出血など重篤なものでは100%を目標に補充すべきでとされている¹²⁾。ただし、自己抗体によるインヒビターや免疫複合体除去亢進があるので、投与したFXIII製剤が著しく短時間で効果を失うため、止血するまで投与薬の増量、追加を試みるべきである。また、FXIIIインヒビターの存在が証明されれば、これを除去するために副腎皮質ステロイドやサイクロフォスファミドなどの免疫抑制療法を開始する。さらに、治療抵抗性の症例にはリツキシマブやシクロスポリンA、アザチオプリンなどの投与も考慮する¹³⁾。今回の症例では、フィブロガミン投与開始後も十分なFXIII活性の上昇は見られず出血傾向は継続しており、インヒビターによりフィブロガミンの効果が失われていたと考えられる。幸い免疫抑制療法としてのステロイド投与によりFXIII活性の速やかな上昇を認め寛解をえることができた。ただ交差混合試験の結果が出るまで日数を要し、その間も出血は持続していた。インヒビターが原因でない場合免疫抑制療法を実施することは有害事象の発生につながる可能性があり、交差混合試験の結果を待つことにしたが、結果がでるまで時間を要してしまうので、より早期の検査実施が重要である。

AiFXIII Dの予後は一般に不良である。出血による死後に確定診断される例が約1割、急性期に出血死する例が約1割、年余にわたり遷延して出血死する例が約1割、遷延して長期療養中の症例が約2割、発症後1年未満で治療中の症例が約2割、寛解中の症例が約

3割とされている⁷⁾。本症例はステロイド減量にて FXIII が低下するため、ステロイドの調整が今後も必要になっている。

AiFXIIIID を診断するには、まずこの疾患の存在を知り疑うことである。われわれはこの疾患の知識がなく、血液凝固検査、血小板数も正常であったことから血液内科への相談を早期にできなかった。入院12日目に2度目の出血を来した際に FXIII 因子活性の測定を行えば数日早く対応が可能であったと思われる。AiFXIIIID はここ10年ほどで研究が進んできた比較的新しい疾患ではあるが、より早期に対応できれば、患者に対する侵襲を軽減できたものと思われる。高齢者で凝固検査に異常がないのに、突然の異常出血を繰り返す症例では AiFXIIIID を想起して、積極的に FXIII の測定をすべきであると考えられた。

結 語

術後に原因不明の出血を繰り返し診断・治療に難渋した自己免疫性後天性凝固第 XIII 因子欠乏症の1例を経験した。高齢者に凝固検査異常のない突然の出血傾向を示す症例では、自己免疫性後天性凝固第 XIII 因子欠乏症を想起してこの検査と治療の特殊性を念頭において診療にあたる必要がある。

文 献

- 1) Komáromi I, Bagoly Z and Muszbek L: Factor XIII: novel structural and functional aspects. *J Thromb Haemost* **9**: 9-20, 2011
- 2) Kohler HP, Ichinose A, Seitz R, et al.: Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost* **9**: 1404-1406, 2011
- 3) 関根芳岳, 関口雄一, 宮尾武士, ほか: 急性陰囊症を契機に気づかれた特発性後天性第13因子欠乏症の5歳男児例. *日小児泌会誌* **30**: 97-100, 2001
- 4) 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? *日内科学会誌* **99**: 1934-1943, 2010
- 5) 一瀬白帝: わが国における自己免疫性凝固因子欠乏症の実態と診療ガイド. *血栓止血誌* **29**: 251-261, 2018
- 6) 柿 佑樹, 宮本和幸, 中村元保, ほか: 多部位の出血を繰り返した自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子欠乏症の1例. *日救急医学会誌* **33**: 272-276, 2022
- 7) 厚生労働省 指定難病288 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症
- 8) 一瀬白帝: 自己免疫性凝固因子欠乏症のすべて(第4回) 自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子 (FXIII/13) 欠乏症. *Thrombosis Medicine* **12**: 52-60, 2022
- 9) Ichinose A: Autoimmune acquired factor XIII deficiency in Japan 2021 update: focused on annual incidence and clinical features. *Haemophilia* **28**: e121-e124, 2022
- 10) Ichinose A: Autoimmune acquired factor XIII deficiency due to anti-factor XIII/13 antibodies: a summary of 93 patients. *Blood Rev* **31**: 37-45, 2017
- 11) 鈴木隆史: 血液凝固因子製剤 (vWF, fibrinogen, factor XIII). *血栓止血誌* **20**: 3-5, 2009
- 12) 和田英夫, 松本剛史: 最新 臨床検査項目辞典. 櫻林郁之介, 熊坂一成 監修. 第1版. pp 113. 医歯薬出版株式会社. 東京. 2008
- 13) Collins PW, Chalmers E, Hart D, et al.: Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol* **162**: 758-773, 2013

(Received on October 14, 2022)

(Accepted on January 19, 2023)