



症度や症状にもよるが、VWF:RCoとして鼻出血で30~50%を、抜歯などの小手術では50~100%を目標とする。VWF:RCoの半減期は12~16時間であり、投与回数は1日1~2回として止血まで1~数日間継続する<sup>1)2)</sup>。大手術の場合には術中から術後2~3日は100%を、7日目までを60~80%、8日目から14日目までを40~60%に維持することを目標として止血管理する<sup>1)</sup>。いずれの止血管理においても症状や侵襲の程度により、目標とするVWF:RCoレベルや投与期間はフレキシブルに対応していく必要がある。Type3患者の場合、VWF:RCoは<1%であり、血漿量が3000mlであれば、コンファクト® F 500Uの輸注により40%のVWF:RCoが得られることになる。注意すべきは、患者(VWDのType)によって製剤の反応性(回収率や半減期)が異なるため、その使用にあたっては予め投与試験が行われることが望ましい。先に血友病治療に関するガイドラインが本会学術標準化委員会より発表されたが、VWD治療におけるガイドラインが待たれるところである。

## 2. フィブリノゲン

フィブリノゲン(Fbg)は凝固カスケードの最終過程に関わり、トロンビンの作用によりフィブリンとなり止血効果を発揮する。さらに凝固第XIII因子の作用により重合してフィブリン線維~網~塊となり、凝固過程が完成する。Fbgの先天性異常には、量的異常としてFbg欠乏症(無Fbg血症や低Fbg血症)が、質的異常として異常Fbg血症が存在する<sup>3)4)</sup>。Fbgは血漿中には200~400mg/dl存在するが、100mg/dl以下で低Fbg血症、20mg/dl以下で無Fbg血症と診断される<sup>3)4)</sup>。無Fbg血症の臨床症状としては新生児期には臍帯出血がほぼ全例に見られるほか、頭血腫、帽状腱膜下血腫などがあり、以降には皮下・粘膜出血、腎出血、外傷や手術時の止血困難などがある。低Fbg血症では多くが無症状であるが外傷や手術後に異常出血を認める。異常Fbg血症はFbgの分子異常によるものであり、その臨床症状は様々である。無症状のものから出血のみならず創傷治癒遅延、縫合不全、月経過多、自然

流産や動静脈血栓症などが報告されている。これら症状の違いはFbgを構成する3種類のポリペプチド鎖をコードする遺伝子異常によるものである。

治療にはFbgの補充が必要で、製剤には乾燥人フィブリノゲンであるフィブリノゲンHT-Wf(田辺三菱製薬)がある。本剤は血漿Fbg値が著しく低下している患者に用いられるが、あくまでも先天性のものに対してのみの適応である。1瓶中にFbgとして1gを含有し50mlの注射用水で溶解して使用する。血漿Fbg値を100mg/dl上昇させるにはFbg製剤100mg/kg必要とするが、実際の値と半減期などを考慮して投与量は決められるべきである。止血レベルに必要な量は通常50~100mg/dlとされる。Fbgの血中半減期は約90時間と長く、通常1回の投与で有効に止血される。1回量としては通常3gを点滴静注するが、年齢、体重や症状により適宜増減する。周術期には100mg/dl以上を維持し、産科的には、妊娠維持には60mg/dl以上、分娩時には100mg/dl以上に維持する<sup>3)5)</sup>。本製剤を使用する際の注意点として、投与により血小板凝集能が亢進し、血栓を生じやすい状態となることがあり、予防にはヘパリンの併用が有効である<sup>5)</sup>。一方、容量負荷に注意する必要があるが、血漿Fbgの補充は新鮮凍結血漿(FFP)でも可能である。FFP1単位(120ml)中には240~480mgのFbgが含まれるため、5単位で1.2~2.4gの補充が可能である。

## 3. 血液凝固第XIII因子

血液凝固第XIII因子(FXIII)は、酵素活性を有するa鎖とキャリア蛋白であるb鎖が2本ずつ会合したa<sub>2</sub>b<sub>2</sub>の4量体として存在し、血中濃度は約1mg/dlである。トロンビンによりa鎖とb鎖が分離されることで活性型FXIIIとなり、凝固過程の最終段階でフィブリン鎖間に架橋を形成し安定化フィブリンへと変化させる。また、フィブリン同士のみならずフィブロンectin、コラーゲンなどとの間にも架橋を形成する作用を有し、止血機構のみならず創傷治癒過程においても重要な役割を担っている<sup>6)</sup>。したがって、FXIII活性(FXIII:C)の低下や欠損は出血傾向や創傷治

癒不全を引き起こすことになる。補充のための製剤には乾燥濃縮人FXIII製剤、フィブロガミン<sup>®</sup>P (CSL ベーリング) がある。フィブロガミン<sup>®</sup>P1バイアル (4ml) 中には健常人血漿 1ml 中のFXIII:Cの240倍以上が含まれる (つまり60倍以上/ml)<sup>6)</sup>。適応疾患や病態に合わせた使用方法について述べる。

#### (1) 先天性FXIII欠損症

常染色体劣性遺伝形式による疾患で、多くはFXIII:Cが<1%である。出血性素因と創傷治癒遅延を特徴とし、一度止血した後、24から36時間後に再出血を起こすことが知られている。新生児期に臍出血を起こすことが特徴的であり、頭蓋内出血もきたしやすい。日常の小出血にはFXIII:Cを10%、卵巣出血や筋肉内出血では20~30%、手術時には50%以上、重篤な出血や大手術では100%以上を目標にフィブロガミン<sup>®</sup>Pを投与する。フィブロガミン<sup>®</sup>P1倍/kgによりFXIII:Cは約2%上昇する。体重50kgの場合、1バイアルでFXIII:Cは約10%上昇することになる。妊娠維持にはFXIII:Cを5%以上に維持するよう定期補充が必要である。FXIII:Cの半減期は約10日と非常に長いため、月1回4~6バイアルの定期投与によりFXIII:Cレベルを最低2~10%に維持することで平素の出血予防が可能である<sup>6)</sup>。

#### (2) FXIII低下に伴う縫合不全および瘻孔

外科領域において術後縫合不全や瘻孔などの難治性創傷治癒不全をきたした症例においてFXIII:Cの低下が確認されている。これは組織修復過程における創傷局所でのFXIIIの消費によるもので、FXIII:Cが70%以下を示す症例に対してFXIIIの補充療法が有効である。通常、フィブロガミン<sup>®</sup>Pを1日1回3~6バイアルの5日

間投与で症状の改善が期待できる<sup>7)</sup>。

(3) シェーンライン・ヘノッホ紫斑病 (Schönlein-Henoch 紫斑病;SHP)

3~7歳の小児に好発する後天性の出血性疾患で、出血斑以外に腹部症状、関節症状、腎症状を引き起こす。アレルギー性紫斑病、アナフィラクトイド紫斑病、血管性紫斑病などとも呼ばれる。腹部症状は約2/3でみられるが、症状の強い症例ではFXIII:Cが低下していることが多いとされる。関節症状は主として足や膝関節痛が主である。SHPにおけるFXIII:C低下の原因は未だ不明であるが、消化管の炎症による局所の消費やプロテアーゼによる分解による減少と考えられている。これらSHP症状に対しては、FXIII:Cが90%以下に低下している症例にフィブロガミン<sup>®</sup>Pを1日1回4~5バイアルを3日間の投与により速やかに症状の消失をみる<sup>8)</sup>。一方、SHPの中には自然に寛解する症例や副腎皮質ステロイドも有効であり、その選択には合併症などを考慮して決定されるべきである。

## 文 献

- 1) 西野正人：von Willebrand 病の診断と治療。日小血会誌 **13**：410-420, 1999.
- 2) 高橋芳右：6. von Willebrand 病。特集・先天性出血性疾患の病態と治療～最近の進歩～血液フロンティア **11**：1119-1128, 2001.
- 3) 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.
- 4) 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。日本臨床 **21**：449-455, 1998.
- 5) 田儀知之, 菊池正二郎, 岡山徳成, 落合登志哉, 園山輝久, 山岸久一：先天性無フィブリノゲン血症患者に対する回盲部切除における周術期管理の1経験例。日消外会誌 **38**：1475-1479, 2005.
- 6) 大石毅, 福江英尚：7. 先天性XIII因子欠乏症。特集・先天性出血性疾患の病態と治療～最近の進歩～血液フロンティア **11**：1129-1136, 2001.
- 7) 熊井浩一郎：第XIII因子製剤 - 外科；性状と作用機序～臨床。Biomedical Perspectives **8**：38-44, 1999.
- 8) 白幡聡：第XIII因子製剤 - 小児科；Schönlein-Henoch 紫斑病。Biomedical Perspectives **8**：45-52, 1999.