

告示	番号	33	血液疾患
	疾病名	先天性フィブリノーゲン欠乏症	

先天性フィブリノーゲン欠乏症

せんてんせいふいぶりのーげんけつぼうしょう

概念・定義

血友病は血液凝固第 VIII 因子の量的・質的異常症である血友病 A と、第 IX 因子の量的・質的異常症である血友病 B とがある。X 連鎖劣性遺伝形式を示す先天性凝固障害症であり、出血症状が幼少時から反復する。患者は通常男性で、女性は保因者となる。女性血友病は極めて稀である。孤発例も約 30%に見られる。第 VIII 因子または第 IX 因子遺伝子は X 染色体長腕上にあり、これらの遺伝子異常により発症する。血友病 A では欠失や点変異、挿入、逆位など多岐にわたるが、イントロン 22 の逆位は重症型の約 40%にみられる。一方、血友病 B は点変異が多い。第 VIII 因子と第 IX 因子は血液凝固反応における第 X 因子の活性化に必須である。従って本症は、第 VIII 因子または第 IX 因子が欠乏することにより第 X 因子活性化障害をきたし、トロンビン産生が低下することにより著明な出血傾向を呈する。

症状

凝固因子欠乏症では関節内や筋肉内といった深部出血が特徴といわれるが、鼻出血や皮膚の出血斑も多い。血友病類縁疾患の臨床症状は欠乏する凝固因子によっても様々である。新生児の遷延する臍出血はフィブリノーゲン欠乏症や先天性第 XIII 因子欠乏症に特徴的である。またフィブリノーゲン欠乏症や先天性第 XIII 因子欠乏症は自然流産の原因になる。

① 先天性フィブリノーゲン欠乏/異常症

フィブリノーゲンは血小板の凝集、炎症反応の防御、組織修復・創傷治癒に関与し、妊娠の成立、維持の必須因子でもある。そのため先天性フィブリノーゲン欠乏症では臍出血、頭血腫、消化管・頭蓋内・関節内出血、自然流産（習慣性流産）や創傷治癒の遅延が出現する。フィブリノーゲン欠乏症の女性では排卵に伴う卵巣出血により腹腔内出血を生じることもある。一方、フィブリノーゲン異常症では出血症状だけでなく血栓傾向を認める患者が約 15%存在し、一部の患者では出血傾向と血栓傾向の両者を認める。自然流産の原因ともなり、分娩後に過多出血や血栓塞栓症が出現することもある。

② 先天性プロトロンビン欠乏/異常症

皮下・鼻・歯肉出血、関節内・筋肉内血腫が生じる。異常症は無症候か比較的軽症である。

③ 先天性第 V 因子欠乏症

バラ血友病と称される。皮下・鼻・歯肉出血、月経過多、筋肉内血腫を生じる。重症例もあるが、血友病に比較して臨床症状は比較的穏やかで無症候例もある。

④ 先天性第 VII 因子欠乏症

皮下・鼻・歯肉・抜歯後・外傷後出血、月経過多を生じ、頭蓋内出血や胸腔内出血を認めることもある。血友病と比較すると症状が軽微であるが、凝固因子活性が1%以下の患者では重症血友病に類似した重症出血を生じることがある。

⑤ 先天性第 X 因子欠乏症

皮下・鼻・歯肉出血、外傷後過剰出血、月経過多、頭蓋内・関節内出血を生じる。出血の程度は第 X 因子活性と相関し、凝固因子レベルが1%以下の患者では、関節内、軟部組織、粘膜からの重症出血を生じる。

⑥ 先天性第 XI 因子欠乏症

血友病 C と称され、術後・外傷後出血を生じる。無症状も多く出血症状は比較的軽度であるが、線溶活性が亢進するため、線溶活性が高い部位での手術や外傷、抜歯時には出血傾向が強く現れる。

⑦ 先天性第 XII 因子欠乏症

通常出血傾向は認められない。

⑧ 先天性第 XIII 因子欠乏症

臍出血、臍帯脱落遅延、創傷治癒遅延、皮下出血、筋肉内・関節内出血、頭蓋内出血、自然流産（習慣性流産）を生じる。第 XIII 因子は、フィブリンの架橋ならびにフィブリン塊の安定化に必須であるため、第 XIII 因子欠乏症では凝血塊が機械的に不安定となり、線溶系に対する感受性が高いため出血傾向を生じる。一時的に止血して 24-36 時間後に再び出血する後出血が特徴である

治療

血友病類縁疾患の患者の出血時や手術などの観血的処置を行う際には、不足した凝固因子活性を補正するため血液凝固因子製剤や新鮮凍結血漿（FFP）による補充療法が行われる。FFP にはあらゆる凝固因子が含まれているが、含有する個々の因子量は限られているため必要量を補充しようとする、過剰な容量負荷になる危険性がある。FFP の使用は他に安全で効果的な血漿分画製剤あるいはリコンビナント製剤などの代替医薬品がない場合にのみ適応となること、血液凝固因子欠乏症にはそれぞれの濃縮製剤を用いることが原則であるとわが国の血液製剤の使用指針では規定されている。FFP の適応は、凝固第 V、第 XI 因子欠乏症、またはこれらを含む複数の凝固因子欠乏症のみである。投与量や投与間隔は患者の重症度と出血の程度、それぞれの凝固因子の必要な止血レベル、生体内半減期や回収率を考慮して治療計画をたてる。十分な凝固因子製剤の補充療法が行われていても、手術時の出血量などにより変動することがあるため、臨床症状と術前・術後の凝固因子活性のモニタリングを行い、適宜投与量、投与間隔を調整しながら止血管理を行う。FFP や血漿由来の凝固因子製剤の使用時には、感染症や同種免疫反応などの危険性を常に念頭におき、その適応を十分に吟味する。フィブリノゲン欠乏症、第 XIII 因子欠乏症では、重篤な出血症状の既往のある患者の場合、出血予防を目的として 2-4 週間ごとにフィブリノゲン製剤、第 XIII 因子製剤をそれぞれ定期的に補充することが試みられている。それぞれの疾患の止血治療薬、その半減期、止血に必要な最小必要濃度を下記に示した。

疾患名	治療薬	半減期	止血に必要な最小必要濃度
先天性フィブリノゲン欠乏/異常症	乾燥人フィブリノゲン	4日	60~100mg/dl
先天性プロトロンビン欠乏/異常症	プロトロンビン複合体製剤	60時間	10~40%
先天性第V因子欠乏/異常症	FFP	12~15時間	25%
先天性第VII因子欠乏/異常症	・ プロトロンビン複合体製剤 ・ 遺伝子組換え活性化型血液凝固第VII因子製剤	2~4時間	10~25%
先天性第X因子欠乏/異常症	プロトロンビン複合体製剤	24~40時間	10~30%
先天性第XI因子欠乏/異常症	FFP	30~74時間	30%
先天性第XII因子欠乏/異常症	必要なし	50~70時間	
先天性第XIII因子欠乏/異常症	ヒト血漿由来乾燥血液凝固第XIII因子	10日	2~3%

抜粋元：http://www.shouman.jp/details/9_22_37.html