

症例報告

先天性無フィブリノゲン血症患者に対する回盲部切除術における 周術期管理の1 経験例

京都府立医科大学消化器外科

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

今回、我々は先天性無フィブリノゲン（以下、Fbg と略記）血症患者に対し、Fbg 製剤補充下に回盲部切除術を施行し、良好な経過を得たので報告する。症例は36歳の男性で、主訴は右下腹部痛。以前より先天性無Fbg血症と診断されていた。急性虫垂炎による限局性腹膜炎と診断し手術を行った。入院時の血漿Fbg値は50mg/dl（基準値200~400mg/dl）であった。手術直前にFbg製剤10gを静注し、執刀直前の血漿Fbg値は198mg/dlであった。開腹所見より憩室炎と診断し、回盲部切除術を施行した。術中出血傾向は認めなかった。術後もFbg製剤を血漿Fbg値を目安に静注投与し、血漿Fbg値は術後8日目まで100~199mg/dlで推移した。術後は特に合併症なく経過した。本症例においてはFbg製剤補充療法が有用と考えられた。また、血漿Fbg値は100mg/dl以上に維持することが望ましいと考えられた。

はじめに

先天性無フィブリノゲン血症は、フィブリノゲン合成障害に基づく常染色体劣性遺伝の極めてまれな出血性疾患である。また、創治癒遅延を来すため腸管吻合後の縫合不全のrisk factorとなる。今回、我々は大腸憩室炎を来した先天性無フィブリノゲン血症患者に対し、フィブリノゲン製剤補充下に回盲部切除術を施行し、良好な経過を得たので報告する。

症 例

患者：36歳、男性

主訴：右下腹部痛

家族歴：血縁者に出血傾向を示すものはなし。

既往歴：出生直後の持続性臍出血から先天性無フィブリノゲン血症と診断された。9歳時内臓出血に対し、保存的治療をうけた。29歳時左足関節症に対し、関節固定術を施行された。33歳時C型肝炎に対し、インターフェロン治療を施行された。入院時まで近医にて4週間に1回の割合で

フィブリノゲン製剤の補充療法を受けていた。

現病歴：平成13年10月下旬に右下腹部痛が出現した。その後も腹痛が軽快しないため近医を受診し、急性虫垂炎の診断にて当科紹介入院となった。

入院時現症：身長173cm、体重68kg、血圧140/80mmHg、脈拍72回/min・整、体温37.5℃、右下腹部に圧痛、反跳痛を認めた。筋性防御は認めなかった。

入院時血液検査所見：白血球12,400/ μ l、CRP 8.9mg/dlと炎症所見を認めた。出血凝固系検査では、プロトロンビン時間(PT)10%（基準値100 \pm 20%）、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)240秒（基準値28~38秒）、血漿フィブリノゲン値50mg/dl（基準値200~400mg/dl）と異常を認めた。出血時間は先天性無フィブリノゲン血症と診断がついていたため施行しなかった。

腹部単純X線検査：小腸ガスを認めたが、明らかなair-fluid levelは認めなかった（Fig. 1）。

腹部造影CT：回盲部に造影される壁肥厚とその内部に糞石と考えられる石灰化を認めた（Fig. 2）。

Fig. 1 Abdominal X-ray film revealed small intestinal gas and no air-fluid level.

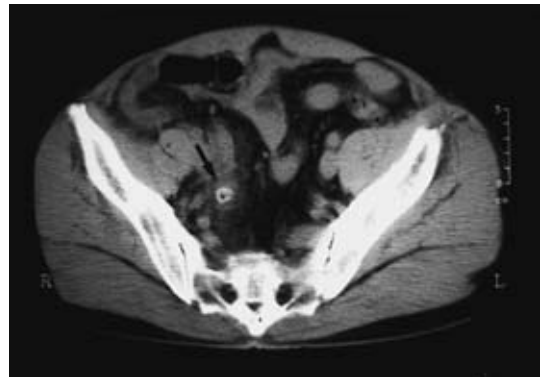


以上より、急性虫垂炎による限局性腹膜炎の診断にて手術を施行した。手術直前にフィブリノゲン製剤 10g を静注し、執刀前の血漿フィブリノゲン値は 198mg/dl であった。

手術所見：右傍腹直筋切開にて開腹した。虫垂の発赤・腫脹のほかに盲腸壁のびまん性肥厚と多数の憩室を認め、憩室炎と診断した。炎症の程度が高度であり、術後に穿孔を生じる可能性が高いと判断し、回盲部切除術を行った。吻合は端々吻合、Albert-Lembert 縫合で行った。炎症性癒着があり、手術操作に時間がかかったため手術時間は 2 時間 23 分となり、出血量は 286g と多くなったが、術中に凝血塊も認められ、止血に難渋するような異常出血は認めなかった。

術後 1, 2, 4 日目にフィブリノゲン製剤を 5g, 5g, 3g 静注投与し、血漿フィブリノゲン値は術後 8 日目まで 100~199mg/dl で推移した (Fig. 3)。また、フィブリノゲン製剤投与による血栓症予防のため、ヘパリン 4,000IU/day を術後 3 日目から 3 日間持続静注した (Fig. 3)。周術期のフィブリノゲン製剤総投与回数は 4 回、計 23g であった。術後出血や縫合不全、創傷治癒遅延、血栓症などの

Fig. 2 Abdominal enhanced CT showed the cecal wall thickening with enhanced and containing the calcification suspected of the fecalith (arrow).



合併症なく経過し、術後 14 日目に軽快退院した。また、病理検査の結果、悪性所見はなかった。

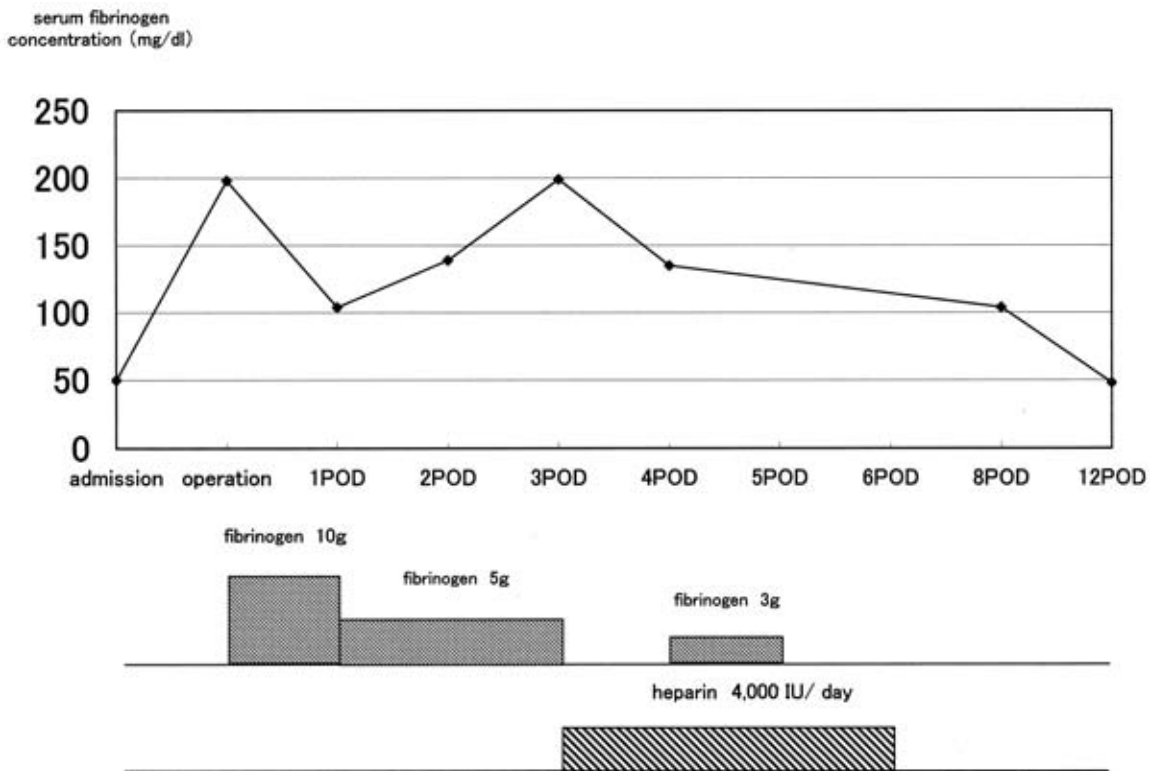
考 察

先天性無フィブリノゲン血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: 4q28) の極めてまれな出血性疾患であり、200 万人に 1 人の割合で発症すると推定されている。また、男女比には差異はなく、近親婚が原因となることが多い¹⁾²⁾。

臨床症状は出血傾向であり、新生児期には頭血腫、帽状腱膜下血腫、下血、臍出血がみられる。特に臍出血は本症と第 13 因子欠乏症に特徴的である。新生児期以降は、皮下出血や鼻出血、頭蓋内出血、腹腔内出血などがみられるが、自発性出血は少なく外傷に起因するものが多い。血友病と異なり、関節出血は少ない。思春期以降は月経過多、習慣性流産がみられることがある¹⁾²⁾。

また、フィブリノゲンはフィブロンectin や組織蛋白質コラーゲンとともに接着分子として働き、組織修復や創傷治癒機転を始動させる作用があり、本症では創傷治癒遅延も認められる^{1)~6)}。Drew ら⁷⁾によるとフィブリノゲン欠損マウスは正常マウスと同様に上皮化や肉芽形成、血管新生、癒着形成はみられるという。しかし、肉芽形成が不十分なため、再生組織は十分な強度と安定性が得られないという。そのため、無フィブリノゲン

Fig. 3 Clinical course.



血症は腸吻合後の縫合不全の risk factor となり、フィブリノゲン製剤補充療法が必要となる。

凝固系検査では全血凝固時間、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、カルシウム再加凝固時間、トロンビン時間のいずれもが延長し、正常血漿または正常フィブリノゲンの添加により補正される¹⁾²⁾。他の凝固因子は通常正常範囲内であり、循環抗凝固物質や線維素溶解酵素系の異常も認めない。

確定診断は血液が全く凝固しないこととあわせてフィブリノゲンの定量による^{1)~3)}。フィブリノゲンの定量の際、凝血的測定法では検出されないが、免疫学的測定法では微量検出されることがあり、血漿フィブリノゲン値が20mg/dl以下であれば低フィブリノゲン血症と診断される¹⁾。

治療は出血症状がある際にフィブリノゲン製剤、新鮮凍結血漿、クリオプレシピテートを投与

する^{1)~3)}。

本症患者の開腹術および腸切除術の報告はほとんどなく、周術期の血漿フィブリノゲン値をどの程度に維持するべきかについてのコンセンサスはないが、安全に開腹手術を行うには血漿フィブリノゲン値が100mg/dl以上必要であるとされている¹⁾³⁾⁸⁾⁹⁾。Tsujiokaら¹⁰⁾はリンパ節郭清を伴う癌手術では、術中の異常出血を防止するためには60mg/dl以上は必要と述べている。

産科では妊娠の継続には少なくとも60mg/dl以上必要であり、分娩時には100mg/dl以上必要であるとされている^{11)~18)}。自験例でも術中・術後の血漿フィブリノゲン値は100mg/dl以上に維持され、止血効果は良好であった。

フィブリノゲン製剤輸注後の生体内半減期は2~4日であるが¹⁵⁾、手術時や出血時には消費により半減期が短縮することがあるため、血漿フィブ

リノゲン値のモニタリングが必要である¹⁾。自験例でも縫合不全が好発する術後4~5日目を経過するまで血漿フィブリノゲン値を測定しながらフィブリノゲン製剤を補充し、血漿フィブリノゲン値を100mg/dl以上に維持した。その際、血漿フィブリノゲン値を約100mg/dl上昇させるにはフィブリノゲン製剤100mg/kg必要であること¹⁹⁾と、血漿フィブリノゲン量および半減期を考慮し、投与量を決定した。

一方、フィブリノゲン製剤の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。そのため、フィブリノゲン製剤を投与後に肺塞栓を生じたという報告²⁰⁾や、フィブリノゲン製剤を投与する前に予防的にヘパリンを投与し、血栓症を予防したという報告もある²¹⁾。自験例でも術後血栓症を予防する目的でヘパリンを併用した(Fig. 3)。

また、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例や²²⁾、脱感作療法を併用して手術を行った報告例もある²³⁾。自験例では、アナフィラキシーショック症状は認めず、抗体は測定しなかった。

先天性無フィブリノゲン血症患者の回盲部切除術において、術中出血傾向を認めず、また術後の創治癒遅延や縫合不全を認めず、フィブリノゲン製剤補充療法が有用と考えられた。腸管吻合術後、約1週間は血漿フィブリノゲン値を100mg/dl以上に維持することが望ましいと考えられた。また、フィブリノゲン製剤の投与は血漿フィブリノゲン値および半減期を考えて必要最小限にすべきであると考えられた。本症例の術前診断は急性虫垂炎による限局性腹膜炎であったが、最終診断は憩室炎であり、この点は反省すべき点であると考えられた。

なお、本論文の要旨は第59回日本消化器外科学会定期学術総会(2004年7月、鹿児島)にて発表した。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 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—1687, 1998
- 4) Matsuda M: Structure, function, and physiological roles of human fibrinogen. Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol 9: 1—10, 2000
- 5) 山角健介, 奥村重人, 奥村 浩ほか: 創傷治癒障害の臨床 フィブリノゲン臨床応用の現状. 臨病理 104: 37—40, 1997
- 6) 佐藤太一郎, 神谷 武, 家田浩男ほか: 先天性無線維素原血症の1例. 外科 36: 104—109, 1972
- 7) Drew AF, Liu H, Davidson JM et al: Wound-healing defects in mice lacking fibrinogen. Blood 97: 3691—3698, 2001
- 8) Bech EA: Congenital disorders of fibrin formation and stabilization. Lippincott, Philadelphia, 1982, p185—209
- 9) 森 和夫, 酒井秀章, 清野保雄ほか: 先天性無線維素原血症における出血時間, 血小板機能とフィブリノゲン量との相関について. Med Postgrad 15: 15—21, 1977
- 10) Tsujinaka T, Kambayashi J, Kang J et al: Intraoperative management of a dysfibrinogenemic patient with gastric cancer. Jpn J Surg 18: 43—46, 1988
- 11) 稲本 裕, 寺尾俊彦: Congenital afibrinogenemiaの分娩. 産婦の実際 34: 703—713, 1985
- 12) 浦野晴美, 多田和子, 大野明子ほか: 先天性無フィブリノゲン血症の分娩. 産と婦 10: 1487—1490, 1995
- 13) Kobayashi T, Tokunaga N, Asahina T et al: Prenatal and peripartum management of congenital afibrinogenemia. Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol 9: 11—21, 2000
- 14) Kobayashi T, Asahina T, Maehara K et al: Congenital afibrinogenemia with successful delivery. Gynecol Obstet Invest 42: 66—69, 1996
- 15) 寺尾俊彦, 朝比奈俊彦: 先天性血液凝固異常. 日常診療と血 3: 45—52, 1993
- 16) Gilbert J, Reganon E, Vila V et al: Congenital hypofibrinogenemia and pregnancy, obstetric and hematological management. Gynecol Obstet Invest 24: 271—276, 1987
- 17) 伊原由幸, 丹羽隼人, 清水 卓ほか: Congenital Hypofibrinogenemiaの妊娠・分娩. 日産婦会誌 41: 753—756, 1989
- 18) Kobayashi T, Kanayama N, Tokunaga N et al: Prenatal and peripartum management of congenital afibrinogenemia. Br J Haematol 109: 364—366, 2000
- 19) 杉田俊博, 瀬戸利一, 滝沢和則ほか: 先天性無フィブリノゲン血症患児の麻酔経験. 日歯麻会誌 11: 199—204, 1983
- 20) Cornelius C, David F, Ian T: Multiple pulmonary emboli in a patient with afibrinogenemia. Acta Haematol 79: 53—54, 1988
- 21) Calenda E, Borg JY, Peillon C: Perioperative ma-

nagement of a patient with congenital hypofibrinogenemia. *Anesthesiology* **71** : 622—623, 1989

22) de Vries A, Rosenberg T, Kochwa S et al : Precipitating antifibrinogen antibody appearing after fibrinogen infusions in a patient with congenital

afibrinogenemia. *Am J Med* **30** : 486—494, 1961

23) Kitajima T, Urabe K, Ogata H et al : Perioperative management of a patient with congenital afibrinogenemia. *J Anesth* **4** : 366—369, 1990

Perioperative Management of a Patient with Congenital Afibrinogenemia who Underwent Ileocecectomy : A Case Report

Tomoyuki Tagi, Shojiro Kikuchi, Tokunari Okayama,
Toshiya Ochiai, Teruhisa Sonoyama and Hisakazu Yamagishi
Department of Digestive Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

We report a case of congenital afibrinogenemia and perioperative management after ileocecal resection with fibrinogen supplementary therapy. A 36-year-old man followed up for congenital afibrinogenemia and reporting right lower abdominal pain was found in preoperative diagnosis to have localized peritonitis due to acute appendicitis. Preoperative serum fibrinogen was 50mg/dl (normal range : 200–400mg/dl) because he had received supplementary fibrinogen therapy as an outpatient. Serum fibrinogen increased to 198mg /dl after intravenous fibrinogen administration interoperatively. The operative diagnosis was local peritonitis due to diverticulitis, necessitating ileocecal resection with no bleeding tendency. Fibrinogen was also administered postoperatively and serum fibrinogen maintained at 48–199mg /dl .No complications occurred postoperatively. Supplementary fibrinogen therapy effectively prevented abnormal bleeding during operation, wound healing failure, and suture rupture. Perioperative management of afibrinogenemia is unclear and no consensus exists on how to maintain minimum plasma fibrinogen perioperatively. Our findings and discussions in the literature suggest that the serum fibrinogen concentration should be maintained above 100mg/dl perioperatively.

Key words : afibrinogenemia, fibrinogen, perioperative management

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 1475—1479, 2005]

Reprint requests : Tomoyuki Tagi Department of Digestive Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine
465 Kajii-cho, Kawaramachi-Hirokoji, Kamigyō-ku, Kyoto, 602-8566 JAPAN

Accepted : March 30, 2005