

臨床懇話会

第 367 回東京医科大学臨床懇話会

冠動脈狭窄症の診療方針決定のため冠動脈造影術を施行した 無フィブリノーゲン血症

A case report: Successful performance of coronary angiography in the patient with afibrinogenemia

日 時: 平成 19 年 1 月 18 日 (木) 18:00~19:00

場 所: 東京医科大学病院 本館 6 階 臨床講堂

当番講座: 東京医科大学内科学第二講座

関連講座: 東京医科大学臨床検査医学講座

東京医科大学病院心臓外科

司 会 者: 富山 博史 (内科学第二講座准教授)

発 言 者: 葉梨 喬芳 (内科学第二講座)

大島 一太 (内科学第二講座)

内田 泰斗 (臨床検査医学講座)

富山: それでは、第 367 回東京医科大学臨床懇話会を始めさせていただきますと思います。

今日は私たち第二内科の講座が担当いたします。テーマは「冠動脈狭窄症の診療方針の決定のため冠動脈造影を施行した無フィブリノーゲン血症の一例」ということで、この患者さまの臨床経過を皆さんと一緒に見ていきながら、要所で質問を受け、ディスカッションをして進めていきたいと思います。

症例の提示は第二内科の葉梨が担当し、コメンテーターとして第二内科の大島、心臓外科の安田助教授、今日は外科の手術のためにかわりに私が代読させていただきます。そして、最後に臨床検査医学科の内田先生から総括ということでお話をいただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

それでは、葉梨先生お願いします。

葉梨 (内科学第二講座): 冠動脈造影検査を施行した先天性無フィブリノーゲン血症の一例を経験したので、報告させていただきます。

症 例 提 示

まずどういう方に冠動脈造影検査をしたのか、簡単に説明させていただきます。

先天性無フィブリノーゲン血症は、先天的にフィブリノーゲンが欠如している出血性の疾患です。1920 年に初めて報告されて以来、世界で 150 例、本邦で 30 例の報告を認めています。常染色体劣性遺伝形式をとり、200 万人に 1 人の割合で発症するという非常に珍しい症例です。

臨床的特徴は重症度の差こそあれ、生涯を通じての出血症状であるとされています。臨床症状としては消化管出血、腎出血、中枢神経系の出血、脾破裂などの報告があります。

また、無フィブリノーゲン血症での妊娠は流産となることが多かったとされていますが、定期的にフィブリノーゲン製剤を投与することにより、補充療法による分娩成功例が 3 例報告されています。

凝固学的検査所見では、先天性無フィブリノーゲン血症では、フィブリノーゲンを最終基質とするすべて

- ・ 臨床的特徴は重症度の差こそあれ、生涯を通じての出血症状である。
- ・ 消化管出血、腎出血、中枢神経系の出血、脾破裂などの報告がある。外傷後の出血や歯肉出血を高頻度に認め、次いで関節内出血が約20%に合併するが、血友病患者の出血に比して程度は軽いことが多い。
- ・ 女性例では生理出血が重篤な場合が多い。
- ・ 無フィブリノゲン血症での妊娠では、流産となることが多かった。しかし定期的にフィブリノゲン製剤を投与することにより、補充療法による分娩成功例が3例報告されている。

図1 臨床症状

の凝固検査、PT、APTT等の凝固が見られないとされています。

症例は40歳代の女性です。出生時に臍帯出血から先天性無フィブリノゲン血症と診断されています。この方は分娩に成功しており、25歳時に妊娠、出産を経験しています。

家族歴は特記すべき事項はありません。冠危険因子も認められませんでした。

主訴は前胸部痛です。現病歴は、一昨年11月初旬、安静時に胸部不快感を自覚するようになりました。11月中旬には強い胸痛を自覚したために近医に入院し、CPK596の上昇を認めたために急性心筋梗塞の診断で保存的加療を行っていました。

しかし、その後も時に胸部症状が出現するため、精査目的にて平成18年1月に当院受診となっています。

外来にて冠動脈CT検査を施行したところ、右冠動脈に中等度以上の狭窄が疑われる所見を認めたために、冠動脈造影検査(CAG)を目的に入院となりました。

入院時、意識は清明、バイタルに異常はなく、身体所見では異常所見は認められませんでした。

検査所見では、血小板の減少は認めていません。来院時のCPKは49と上昇は認められませんでした。

凝固系の検査ですが、先に示したとおり、PT、APTTは凝固しませんでした。また、第一因子であるフィブリノーゲンは測定感度以下となっていました。他の因子も測定しましたが、異常所見は認められませんでした。

富山：無フィブリノーゲン血症は易出血性の病態で、現在、医療機器が発達してきて、冠動脈に疑いのある患者さまにCT検査をすると、感度が85%、特異度は95%と非常に良好に冠動脈の病変の有無を評価することができます。

この患者さまは、CTの結果から85%は冠動脈狭窄の疑いがあり、当方で冠動脈検査を予定するという事で来院されました。

今、既往と検査所見、病歴を提示しましたが、ここまでで質問はありませんか。

それでは、このまま話を進めさせていただきます。

葉梨：入院時のレントゲン所見での心胸比は49%と心陰影の拡大は認められませんでした。また、肺野、肋軟骨の陰影に異常所見は認めていません。

本症例の心電図です。発作時、非発作時を示しました。本症例ではII、III、aVFのSTの低下を認めています。異常Q波は認めていません。

心臓超音波検査は、下壁を含めた壁運動に異常所見は認められませんでした。しかし、この方は胸痛及び意識

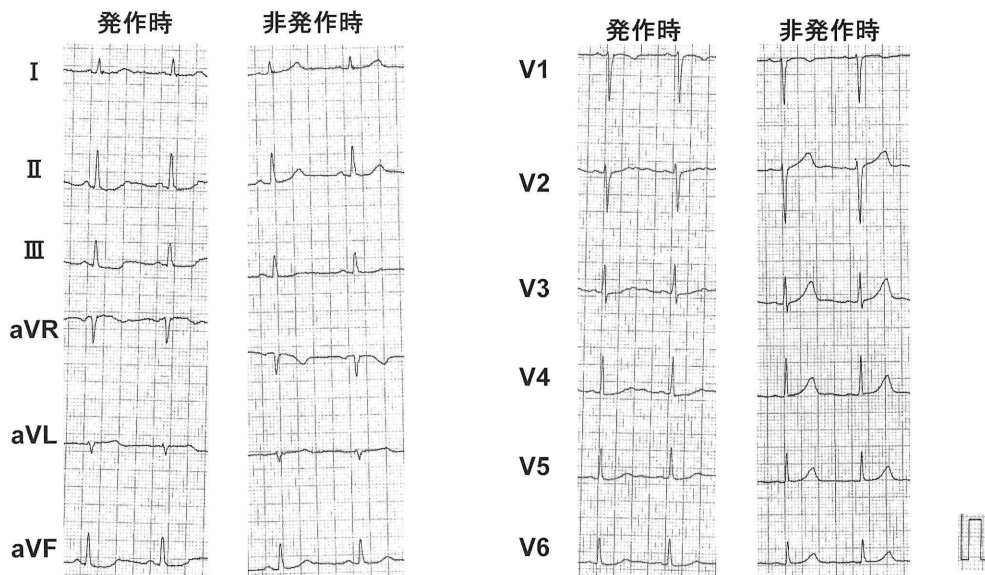


図2 心電図

消失で来院されています。また、胸痛の際に心電図でのSTの低下があること、心筋逸脱酵素が596と上昇が見られることから、冠動脈疾患を疑いました。

富山：現在、不安定狭心症、急性心筋梗塞は一連の流れとして急性冠症候群という概念で示されています。動脈の中にまず動脈硬化が起こり、そこに血栓がつくことで急性心筋梗塞が起こるとされています。私たちは、典型的な胸痛の患者さまで冠動脈狭窄というと、粥状硬化の進展で冠動脈の狭窄が起こるものを多く経験します。しかし、東洋人においては冠動脈の狭窄がなくても、一時的に冠動脈が痙攣して、血流障害によって狭心症を起こす患者さまもしばしば経験します。動脈硬化性の病変であれば、風船の治療（冠動脈形成術）、または外科的なバイパス手術を行いますし、痙攣の場合はカルシウム拮抗薬が非常に効きますので、こういう疾患を鑑別することは私どもにとっては非常に重要なこととなります。

では、何かほかに、この方について胸痛を起こすようなものがないか、こんなことも考えられるのではないかというご意見をお持ちの方がおられましたら、お願いします。

それでは、調べていくともう一つ可能性が出てきましたので、その点について発表させていただきます。

葉梨：通常はフィブリノーゲンが高値だと動脈硬化性の心血管疾患の危険因子とされています。フィブリノーゲンの値を5段階に分けた曲線で見ると、一番高値の曲線は、他の値に比べて有意に動脈硬化性の心血管疾患の危険度が高いことが示されています。一方、無フィブリノーゲン血症では、血栓症を合併することが報告されています。欧米の例ですが、15例中7症例において動脈性血栓症が生じ、いずれも末梢動脈の血栓であったと報告されています。残り8症例は、静脈性の血栓症であったということです。

トロンビンはフィブリノーゲンを安定化フィブリンにする作用を持っています。無フィブリノーゲン血症患者でフィブリノーゲンがない患者では、トロンビンの産生が総体的に増加することが報告されています。また、無フィブリノーゲン血症の患者さまにフィブリノーゲンを投与することによって、健常者と同様のトロンビンの産生が得られることが示されています。

トロンビンの作用についてですが、トロンビンの生理作用として血小板の凝集、血小板活性が挙げられています。総じて、無フィブリノーゲン血症の患者さま

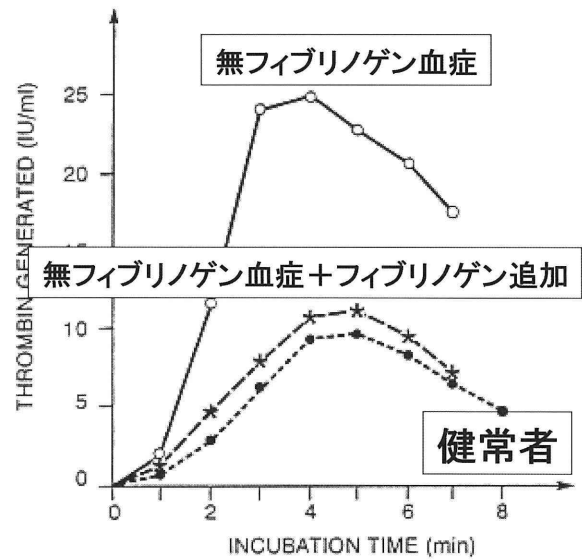


図3 無フィブリノーゲン血症ではトロンビンの産生が亢進している。
=血小板機能活性化亢進

ではトロンビンの産生が亢進していて、トロンビンは血小板凝集、血小板活性の生理作用があることで、血小板血栓を起こしやすいということが報告されています。ゆえに、先ほど推測された2つ異なった機序の冠動脈疾患に加えて、本症例では冠血栓症の可能性も推測しました。

実際、冠動脈造影検査実施に当たって、この方は入院後の経過においても安静時、労作時にかかわらず心電図変化を伴い、またニトロの投与で症状の消失する胸痛が続いていました。冠動脈造影の必要があると考えて冠動脈造影検査を施行することに至りました。

CAGを行うには、検査後の止血のためにFFPの輸血による凝固因子の補充が必要です。その際、凝固に必要なFFPの量を予測する必要がありました。まず体重50kgから循環血漿量は2,500mlと推定しました。止血に必要な血漿フィブリノーゲン値は50~100mg/dlと言われていています。本症例に必要な血漿フィブリノーゲン値は50~100mg/dl×25dlで、1,250~2,500mg。FFP 10単位=800ml中に含まれるフィブリノーゲンは2,000~4,000mgであり、以上よりFFP 10単位を3時間で投与した後、CAGを施行しました。

実際のFFP輸血後のフィブリノーゲン値の推移です。まず、FFP投与前は赤で示すようにフィブリノーゲン定量は測定感度以下であることが示されています。投与直後からフィブリノーゲン値は測定できるようになり、61と、先ほど示した50を超えて止血可能な値であることを確認してCAGを行いました。

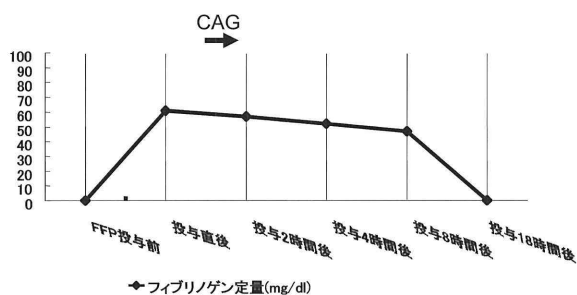


図4 FFP輸血後のフィブリノーゲン値の推移

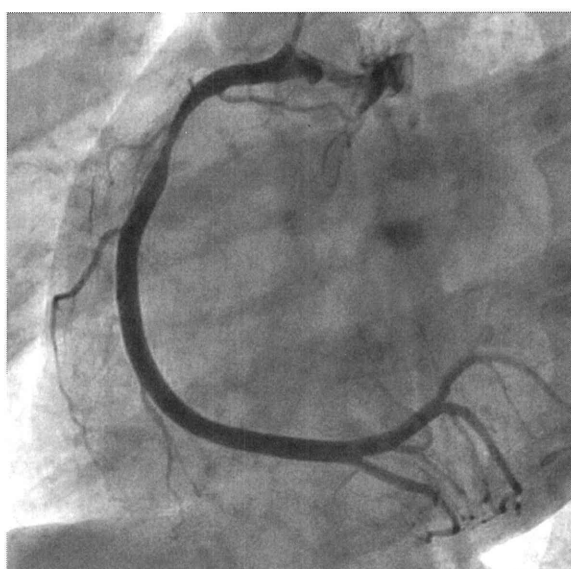


図5

1時間後に検査は良好な止血を得て終了しています。

行われた冠動脈造影です。右冠動脈の2番の部分に75%の狭窄が認められています。左冠動脈では前下行肢、回旋肢ともに狭窄は認められませんでした。

造影後の血液検査でフィブリノーゲン値は57 mg/dlと止血には十分であることを確認した上でシースを抜去しました。シース抜去後の圧迫止血は15分で通常どおり終了しています。止血後の穿刺部ですが、出血等もなく、腫脹や血腫も認められていません。また、同部の超音波では、血腫像や動脈、静脈の間にシャントも認められていません。

検査後の治療方針は胸部症状は安静時に出現し、亜硝酸薬の投与で症状が消失することから、冠攣縮性狭心症の可能性を考慮し、薬物療法の方針としました。

本症例のまとめです。無フィブリノーゲン血症における狭心症の一例を経験しました。無フィブリノーゲン血症において侵襲的検査、治療が必要な場合には、

フィブリノーゲンを補充することにより安全に施行可能であると考えられました。

富山：このように出血傾向を持っておられる患者さまに冠動脈造影を無事に施行することができました。特に外科系の先生方で、こういう易出血性の病態の手術などをご経験されて、何かご意見とかをお持ちの先生がおられましたら、ぜひお願いしたいと思いますが、どなたかおられませんでしょうか。その他、この患者さまについて何かご意見のある方、いかがでしょうか。

無フィブリノーゲン血症と動脈硬化

それでは後半の部分に入りますが、この患者さまについて、検査の部分ではなくて、患っておられる疾患ということからもう一度考えていきたいと思います。

葉梨：無フィブリノーゲン血症の患者の動脈硬化危険因子を考えました。この方は、生理のある45歳の女性です。高血圧はなく、高コレステロール血症もありません。糖尿病もなく、BMI=17.6と肥満も認めませんでした。喫煙もありません。また、冠動脈疾患の家族歴もなく、動脈硬化の危険因子は全く認めませんでした。本症例の冠動脈硬化、器質的病変はなぜ生じたかということが問題となります。

富山：関連病院から当院を紹介されてお見えいただいた45歳という非常に若い女性で、全く冠危険因子がない方です。この方がご覧いただきましたように右の冠動脈には有意な動脈硬化性の病変を有しておられた。これはたまたまあったのか、それとも何か動脈硬化を進展させる問題があるのかという疑問が生じます。

易出血性の病態ですが、その一方で血栓症も起こしやすいというのが無フィブリノーゲン血症の患者さまです。そういうことを踏まえて私どもなりにこの患者さまに対して考えたことを、第二内科の大島医師からお話をさせていただきたいと思います。

大島(内科学第二講座)：本症例の冠動脈硬化はなぜ生じたかというテーマで、これをはっきりさせるのは、日本では30例しかいない病気でもあり、かなり難題ではないかと思いますが、我々の考察を述べさせていただきます。

フィブリノーゲンがないということが、動脈硬化と関係があるのかどうかということに関して、今まで全く報告などはありませんでした。ところが、最近になってフィブリノーゲンが注目されるようになって

きました。昨年「Blood」という雑誌に掲載されたのですが、フィブリノーゲンがないということと、コレステロールが高いということは、動脈硬化を進行させるということが報告されています。

コレステロールが高いと動脈硬化が進行します。コレステロールが高いノックアウトマウスに、その対称として、コレステロールが高く、かつフィブリノーゲンがない、ダブルノックアウトのマウスを使用して実験が行われました。

その結果、コレステロールが高いと内膜が増殖してきます。それに対して、フィブリノーゲンがないマウスはコレステロールが高い動脈硬化のマウスよりもさらに進行してしまうことが分かりました。すなわち、フィブリノーゲンがないと動脈硬化が増悪進展することが示されました。

動脈硬化の進行は、白血球が障害された内皮に接着することが最初の重要な段階です。接着した白血球はさらに内皮を障害し、内膜下組織に入り込んでゆきます。その後、平滑筋細胞、白血球の中でも単球、それから変性した内皮細胞は増殖し粥状動脈硬化巣が形成されます。やがて、粥状動脈硬化巣は風船が破れるような感じで破裂（プラークラプチャー）し、内容物が血管の中にどろどろと流れ出てしまう。こうした病態から心筋梗塞が発症するのではないかと考えられています。

それでは、なぜ白血球が接着するかということ、その原因の一つに血小板が考えられています。この図は今年の「Circulation Research」という雑誌に載っています。血小板が活性化されると、ケモカインとかサイトカインが血小板から流れ出ます。それによって白血球の中でも特に単球が刺激されて、活性化されます。

今回のような無フィブリノーゲン血症患者の動脈硬化の進展の仮説として、フィブリノーゲンがないということが最大の問題点だと言えます。フィブリノーゲンがないことは、すなわちトロンビンの産生が亢進することであり、それがきっかけとなって血小板が活性化されます。その活性化された血小板が白血球、その中でも単球を活性化して血管内皮下組織に入り込んでいく。その結果として動脈硬化が進行すると考えられます。要するに、フィブリノーゲンがないということは、非常に動脈硬化に対して悪いことであると考えられるわけです。

こういう珍しい患者さまですが、動脈硬化とフィブリノーゲンの関係はこのように考えられるのではな

いかと考察しました。

富山：ありがとうございました。

実際、非常に経験することの少ない病態の患者さまです。また、医療の進歩がなければその生命予後が長くなることはなく、不幸にして早くお亡くなりになることが多かったわけです。しかし、血液製剤を使用した治療法の進歩により、出血傾向がありながらも、健康な状態で40、50、60歳と年をとられる患者さまが増えてこられました。今後、この患者さんのように動脈硬化の進展する患者さんが増えるの可能性も考えられています。

今後お年を召してくると、悪性疾患・動脈硬化性疾患に対する治療を実施するも多くなってきます。私たち循環器のほうから言えば、動脈硬化が進み、バイパス手術の可能性も出てきますので、心臓外科の安田助教授にご意見を求めました。将来この患者さまに、易出血性の状態でバイパス手術ができるかということです。今日、バイパス手術が4例も入っており、先ほど緊急手術も入りましたので、私がかわりに安田助教授のコメントを述べさせていただきます。

安田先生は、内科的治療と外科的治療のどちらかをとるということであれば、易出血性があるので、内科的治療を進めるということです。ただ、どうしても外科的な手技をやらないといけない場合、特にバイパス手術などですと体外循環で人工心臓を回すことになり、抗凝固剤を使用することになります。そうした報告があるかどうか安田先生に尋ねましたところ、イギリスで、感染性心内膜炎で弁の一部を切除しないといけない患者さまに、人工心臓を回して無事に手術を乗り切られたということが報告されているとのことでした。

その手技は、先ほど私どもの葉梨医師からお話しさせていただいたように、フィブリノーゲン製剤を使用して、凝固系機能を頻回に測定すれば、無事に手術をすることはできるということです。注意して、しっかり治療方針を立てれば、こういう患者さまでも侵襲的な手技は乗り切れるだろうというご意見でした。

今までご覧いただきましたように、この患者さまは無フィブリノーゲン血症で、関連病院から出血性状態のため大学病院で精査をしてくれということで来られました。出血傾向だけがあるのかということ、中には血栓も起こしやすい病態であることがわかり、さらに、冠危険因子がなくても、この患者さまのように動脈硬化を起こしやすい方が、無フィブリノーゲン血症

ではこの先増えてくるのかもしれないということがわかりました。

それでは、最後に臨床検査医学の内田先生から無フィブリノーゲン血症のまとめをしていただきたいと思います。

内田 (臨床検査医学講座): 当然、無フィブリノーゲン血症なので、フィブリノーゲンを補充すれば血はかたまるようになるだろうというのが根本的な考え方です。では、どれぐらいあったらいいのか。200~400 mg/dl というのが正常な濃度ですが、止血管理ではいろいろな報告があって、その中で平均的に言われているのが 50~100 mg/dl くらいの濃度があると止血はちゃんと得られるんじゃないということでした。

あとは、輸注されたフィブリノーゲンの半減期が約 90 時間という報告、それから、無フィブリノーゲン血症の患者さまはもともと体の中にフィブリノーゲンがほとんどない方なので、フィブリノーゲンが体にとっては異物とみなされてしまうことがあってもおかしくないわけです。そこにフィブリノーゲンをどかんと入れてやると、それを異物とみなして、抗フィブリノーゲン抗体ができてしまうという報告もあります。

それらを前提にこの患者さまを振り返ってみると、いろいろな出血歴があるわけです。生まれた時にへその緒からの血が止まりにくかった。小さいころには何回も皮下出血とか鼻出血、口腔内出血を繰り返していたそうです。10歳の時には交通事故で大量出血をして、輸血をされています。21歳の時には無フィブリノーゲン血症だろうということで、排卵時、月経前の月に2回、FFPの輸注を開始しています。ただ、2週間に1回のFFPの輸注にても十分な止血効果が得られていたわけではなく、その後も頭蓋内出血、腹腔内出血3回などの出血歴がありました。

27歳の時には妊娠7週で流産をされていますが、30歳の時には無事にご長男を出産されています。ただ、その時に感染症スクリーニングでHCV (C型肝炎ウイルス) の感染が確認されています。これは恐らく以前使われた製剤であるとか、輸血にでの感染かと思われます。それ以降は、2週ごとに引き続き FFP 2 単位の輸注を続けられていたということです。

今回入院時はどうやったかということですが、調べたところ、フィブリノーゲン量は 4 mg/dl という本当にわずかな量しか認められていない無フィブリノーゲン血症でした。体重 50 kg、ヘマトクリット 37% とい

うことから血漿量を割り出し、目標値を 60~120 mg/dl として FFP 10 単位を投与しました。

その経過ですが、CAG 直前に投与し、その後経時採血を行ったものを示しています。18 時間後は計測不能と出てしまいましたので、どこまで下がったのかはわかりません。ただ、先ほど葉梨先生からもお示しいただきましたとおり、CAG 後のシースを抜いた後でも血栓をつくることもなく、あるいは皮下出血、血腫なども認めずきちんと止血がされたということです。

今後の展望ですが、CAG 後も刺入部よりの異常出血は認められず、無事止血管理ができました。CAG は動脈を穿刺するわけですから、それだけ圧力が高くて止まりにくい、血腫もつくりやすいのですが、今回はそういったこともなく無事に止められたことから考えると、今後の観血的処置については、例えばそういったオペになったとしても、1 回だけでいいかどうかは置いておいて、投与量としては問題ないのではないかと思います。

FFP (新鮮凍結血漿) のほうは、他の凝固因子も含まれています。フィブリノーゲン以外のものも含まれていますので、この患者さまのように、もしかすると血栓傾向があるかもしれないという患者さまへの FFP の過量投与はやめたほうがいいのではないかと思います。

さらに、フィブリノーゲンを補充するとともに他の凝固因子もたくさん体の中に入ってしまうことによって、よけい血栓ができやすくなってしまうということも懸念されます。

フィブリノーゲン製剤は、ヒトのフィブリノーゲンを濃縮したものであって、この患者さまのように心臓に負担がかかってしまうとよくないという方にとっては、水分負荷はよくないですし、当然、輸血に伴うアナフィラキシーとか、そういったことにおいても懸念することがありませんので、FFP に比べると有利なのではないかと思います。

現在、2週間に1回、2単位だけの輸注を行うことで、患者さまは日常生活における出血予防につながっているとおっしゃってはいますが、先ほど半減期 90 時間と申し上げましたし、2単位入れただけでは止血が十分得られる目標値には届きません。現実問題として、この患者さまは2週目になると非常に出血しやすい状態であるとおっしゃっていますので、今回のエピソードのようにトロンビンの上昇に伴う血小板機能活性化により動脈効果、さらには血栓を誘発する危険

性もあるのではないかと考えられますし、2週間目になると出血も出てきてしまう。そういうことを考えると、今後は半減期を考慮した上で、フィブリノーゲン製剤の投与感覚を短くしていくことも検討する必要があるのではないかと考えます。

以上です。

富山：ありがとうございました。以上、内田先生のショートレクチャーでしたが、何か内田先生にご質問はございませんでしょうか。

今日提示させていただいた患者さまは非常に稀な症例で、他の科の先生からお知恵を拝借して乗り切っていた共同作業のようなところが多く、経験話みたいなことになりました。ご意見がないようでしたら、これで第367回の臨床懇話会を終わりにさせていただきたいと思います。

どうもご清聴ありがとうございました。

(大滝純司 編集委員査読)