

## 9 透析導入を行った血友病 B の一例

信州大学医学部附属病院腎臓内科

加藤 雅樹、松井 大介、信岡 智彦、佐藤 雄一、原田 真、橋本 幸始、上條 祐司

## 【背景】

血友病の治療は全血・血漿輸血から始まり、1970年代には血漿由来高度濃縮凝固因子が開発された。1980年代後半には遺伝子組み換え凝固因子製剤が生産されるようになったことで、補充療法の安全性が大幅に向上した。近年では定期補充療法が普及しつつあり、半減期延長型凝固因子製剤（以下 EHL 製剤）や Non-factor 製剤が開発され、血友病治療は大きく進歩している<sup>1)</sup>。結果として平均寿命が延長し、加齢に伴う心血管疾患や悪性腫瘍、慢性腎臓病の発症が他の高齢者と同様に増加している<sup>2)</sup>。

血友病患者の末期腎不全における腎代替療法は出血リスクの観点から腹膜透析を選択されることが多い一方で<sup>3)</sup>、血友病性関節症による手技操作の獲得困難や肝硬変による腹水で透析効率低下などの理由から腹膜透析を施行できない患者も存在する<sup>4)</sup>。そのため血液透析を選択せざるを得ない血友病患者が一定数存在するが、血友病患者の血液透析における抗凝固薬や凝固因子製剤に関して一定の見解は得られていない。今回、EHL 製剤の定期投与のみで血液透析を導入しえた症例を経験したので報告する。

## 【症例】

症例：67 歳、男性

主訴：顔面浮腫、倦怠感

現病歴：X-38 年に側胸部打撲で血胸による出血性ショックを来し、その際に先天性血友病 B と診断されて、乾燥濃縮ヒト血液凝固第 IX 因子 1000 単位

/週の投与を開始された。X-9 年頃から血友病性関節症による転倒と出血が頻回となり、同時期より当院へ転医となった。この時点で腎機能は Cre 1.20 mg/dl 程度であったが、以降緩徐に増悪し、X-1 年 5 月時点で Cre 6.13 mg/dl まで増悪した。高度の血友病性関節症のため腹膜透析の手技獲得が困難で、独居のためアシスト PD も困難であったことから、腎代替療法として血液透析を希望し、X 年 1 月に右肘部内シャント造設術が施行された。同年 4 月末頃から顔面浮腫、倦怠感が出現し、体動困難となったため、5 月 2 日に血液透析導入目的で当科入院となった。

既往歴：左腎結石（X-38 年 左腎摘出術）、血友病性関節症（X-32 年 左股関節人工関節置換術）、左大腿骨遠位端骨折（X-31 年）、C 型肝炎（X-29 年）、外傷性くも膜下血腫（X-9 年）、出血性びらん性胃炎（X-9 年）、小腸出血（X-2 年）、アルコール性肝硬変、高血圧症、高尿酸血症

使用薬：アムロジピン 5 mg、アルファカルシドール 0.75 μg、炭酸水素ナトリウム 3 g、クエン酸第一鉄 50 mg、フェブキソスタット 20 mg、ボノプラザン 20 mg、ベタヒスチン 18 mg、フェキソフェナジン 60 mg、複合ビタミン B 製剤 3 カプセル、ビフィズス菌製剤 3 錠、ロラゼパム 0.5 mg、エチゾラム 0.5 mg、アルブトレペノナコグ（EHL 製剤） 3500 単位/週、エポエチン ベータペゴル 150 μg/4 週

家族歴：血液疾患の家族歴なし。

生活歴：喫煙は 15 本/日（20-50 歳）、飲酒は日本酒 2 合/日、ADL は杖歩行。

アレルギー：オロパタジン（搔痒感）。

問合せ先：加藤雅樹 〒390-8621 松本市旭 3-1-1

信州大学医学部附属病院腎臓内科 (TEL 0263-37-2634)

入院時現症：身長 158.0 cm、体重 53.2 kg、体温 36.8 °C、脈拍 61 回/分、血圧 150/98 mmHg、SpO<sub>2</sub> 95% (室内気)。頭部：眼瞼結膜は蒼白で、眼球結膜の黄染はない。胸部：心雑音はなく、両側胸背部に crackles を聴取する。腹部：膨満、軟で、圧痛はない。両側下腿に浮腫を認める。両肘、両膝両股関節の可動域制限がある。シャント血管は強く蛇行している。シャント音は良好で、thrill を触知する。

入院時検査所見：

〈血算〉			〈生化学〉		
WBC	3350	/μl	TP	7.3	g/dl
Neut	71.0	%	Alb	3.9	g/dl
Lym	17.0	%	BUN	56.7	mg/dl
Mon	9.0	%	Cre	13.01	mg/dl
Eos	2.4	%	eGFRcre	4	mL/min/1.73m <sup>2</sup>
Baso	0.6	%	UA	6.3	mg/dl
RBC	377万	/μl	AST	18	U/l
Hb	10.3	g/dl	ALT	8	U/l
Hct	33.5	%	γGT	150	U/l
MCV	88.9	fl	T-Bil	0.65	mg/dl
MCHC	27.3	%	ALP	432	U/l
Plt	9.5万	/μl	LDH	180	U/l
〈凝固〉			CK	48	U/l
PT	12.5	sec	Na	137	mmol/l
APTT	34.0	sec	K	4.2	mmol/l
FIBG	267.0	mg/dl	Cl	96	mmol/l
Dダイマー	1.4	μg/ml	補正Ca	9.8	mg/dl
凝固第IX因子 インヒビター	<0.5	BU/ml	P	5.6	mg/dl
			HCO <sub>3</sub>	26.0	mmol/l
			Fe	46	μg/dl
			TSAT	22.7	%
			フェリチン	28.0	ng/ml
			Glu	95	mg/dl
			CRP	2.66	mg/dl
			BNP	163.9	pg/ml

表1 入院時血液検査

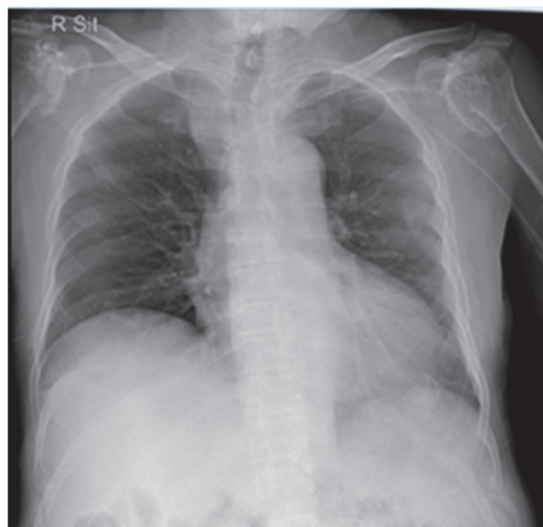


図1 入院時胸部 X 線画像

シャントエコー：上腕動脈血流 934 ml/分、RI 0.43

入院後経過：尿毒症症状、体液貯留を認めたため、第7病日に血液透析を導入した。凝固因子製剤の補充に関しては血液内科とも協議し、凝固第IX因子活性の目標値は動脈穿刺に準じて20%以上とした。外来でもEHL製剤の定期投与のみでトラブル値が25%程度であったため、EHL製剤は3500 U/週の定期投与（非透析日）のみとした。透析条件は週3回×3時間とし、血液透析導入時の抗凝固薬はナファモスタット（30 mg/h）を使用した。モニタリングとしては透析前後で凝固第IX因子活性、APTTを測定した。経過中に、凝固第IX因子活性が20%を下回ることはなく、APTTも過度の延長は認めなかったため、凝固因子製剤の追加投与は行わなかった。透析後の止血時間は10分程度で、軽度の皮下血腫を数回生じた。第11病日にシャント肘関節の出血性関節炎を生じたが、NSAIDsの投与のみで軽快して凝固因子製剤の追加は不要だった。第15病日、透析時に回路内凝固が生じたため、第20病日から抗凝固薬はヘパリン（開始時 300 U、持続 300 U/h）に変更し、透析時の1時間ごとのACT測定を行った。ACTは過度な延長を認めず、透析経過は良好であった。出血リスク管理とシャント保護のために第25病日からは血液透析を週2回×4時間へ変更した。週2回の透析でも体液管理、尿毒素管理が問題ないことを確認し、維持透析、リハビリ目的に近医へ転院とした。

【考察】

EHL製剤の定期補充療法を行っている血友病B患者で血液透析を導入した一例を経験した。血友病患者における血液透析の症例は報告が少なく、本症例のようにEHL製剤のみを使用して、血液透析を導入した症例は、検索し得る範囲で本症例が初めてである。

血友病患者における血液透析の利点は自己血管内シャントであれば感染リスクが低い点、血液透析時の定期的な血液検査で凝固因子活性の管理が行いやすい点、獲得すべき手技や操作がない点などが挙げられる<sup>5)</sup>。一方で、懸念点としては出血リスクの管理である。既報では、抗凝固薬は使用しない症例からナファモスタット、低分子ヘパリンを使用した症例まで様々であり、凝固因子製剤は半減期標準製剤（以下 SHL 製剤）を血液透析後に補充する症例がほとんどであった<sup>3)</sup>。また、SHL 製剤投与前の凝固因子活性は 0.1%以下から 23%と症例により異なっていた<sup>6-9)</sup>。

本症例では凝固第IX因子活性を各透析前、APTT を各透析前後に行い、透析中の抗凝固薬をヘパリンに変更後は透析時に 1 時間ごとの ACT 測定を行った。凝固第IX因子活性は日本血栓止血学会ガイドラインの動脈穿刺のピーク因子レベルに準じて 20%以上を目標とし<sup>10)</sup>、APTT、ACT は透析中の過度の出血傾向を評価する目的で測定した。本症例では EHL 製剤の定期補充療法のみでトラフ値が 25%程度であり、EHL 製剤は高分子量のため透析性が低いと考えられることから、凝固因子製剤の追加投与は行わなかった。また抗凝固薬は出血リスクを鑑みてナファモスタットで開始した後へヘパリンへ変更したが、入院経過中の透析前後の APTT は過度の延長を認めなかった。出血イベントとしては出血性関節炎を 1 度生じたが、APTT の延長や凝固第IX因子活性の低下は認めず、治療強化を要せずにその後出血性関節炎の再燃は見られなかった。その他、透析後の止血時間は 10 分程度で、著明な皮下血腫は認めなかった。

本症例は血友病に対して元々使用していた EHL 製剤を透析導入期も同量で継続し、既報のような透析毎の凝固因子製剤補充を行わなかったが、著明な出血イベントを生じずに透析導入が可能であった。凝固第IX因子製剤において、SHL 製剤の半

減期は 20~24 時間であるのに対し、EHL 製剤は凝固第IX因子にアルブミンや免疫グロブリンの Fc 領域などを融合することで半減期は SHL 製剤の 2.4~4.8 倍に延長した<sup>11)</sup>。そのため、定期補充療法における薬剤投与頻度が減少し、患者負担の軽減につながると考えられる。今後 EHL 製剤の定期投与で管理されている血友病患者の透析導入が増加することが予想され、症例によっては補充療法の変更を要せずに円滑な透析導入を行える可能性がある。

### 【結語】

血友病合併の慢性腎臓病患者においても、凝固因子活性や各種出血時間のモニタリングを行うことで安全に血液透析を導入できる。EHL 製剤を使用している患者においては、補充療法の変更を要せずに血液透析が導入できる可能性がある。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI)  
開示 : 本論文に関して特に申告なし。

### 【参考文献】

- 1) 徳川多津子. 日本における血友病の止血治療とガイドラインの変遷. 日本内科学会雑誌 114 : 1219-1225, 2025
- 2) Canaro M, Goranova-Marinova V, Berntorp E. The ageing patient with haemophilia. Eur J Haematol 94 Suppl 77 : 17-22, 2015
- 3) Komatsumoto M, Nakazawa D, Endo T et al. Successful initiation of hemodialysis for a hemophilia A patient with factor VIII inhibitor : a case report and literature review. CEN Case Rep 13 : 117-120, 2024
- 4) Lambing A, Kuriakose P, Lanzon J et al. Dialysis in the haemophilia patient : a practical approach to care. Haemophilia 15 : 33-42, 2009
- 5) Esposito P, Rampino T, Gregorini M et al. Renal diseases in haemophilic patients : pathogenesis

- and clinical management. *Eur J Haematol* 91 : 287-294, 2013
- 6) 高橋佐智子, 里村厚司, 丸山高史 他. 重症血友病 B にステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を合併し、体外限外濾過で全身浮腫をコントロールした 1 例. *日本透析医学会雑誌* 38 : 51-56, 2005
  - 7) 曲友弘, 羽鳥基明, 小野芳啓 他. 慢性腎不全に腎盂腫瘍を合併し、血液透析導入、外科手術を行った血友病 B の 1 例. *日本透析医学会雑誌* 36 : 1731-1736, 2003
  - 8) Fujii T, Takata N, Saito S et al. Management of haemostasis during haemodialysis in a patient with haemophilia B. *Haemophilia* 14 : 1135-1137, 2008
  - 9) Kuzstal M, Kuzniar J, Weyde W et al. Haemodialysis in a patient with haemophilia B. *Nephrol Dial Transplant* 23 : 424-425, 2008
  - 10) インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2013 年改訂版. 日本血栓止血学会, 2013
  - 11) Young G, Mahlangu JN. Extended half-life clotting factor concentrates : results from published clinical trials. *Haemophilia* 22 : 25-30, 2016