

## 腎生検後に巨大血腫を合併した IgA 腎症合併成人血友病 A

島田 恒幸<sup>1)</sup> 山本 晃士<sup>2)</sup>

凝固因子製剤の在宅自己注射療法の普及により、成人血友病患者は健常男性とほぼ同様の平均寿命となってきた。それにともない、慢性腎臓病などの腎疾患を含む生活習慣病を指摘される血友病患者も増えつつある。今回タンパク尿を有する中等症成人血友病 A 患者に対して腎生検を行い、その後腎周囲に血腫を併発した症例を経験した。症例は 27 歳男性で、1 歳時に中等症血友病 A と診断されている。数年前より蛋白尿を指摘されていた。左腎臓に対する生検前に、FVIII : C ピーク値を 60~70% 目標としてルリトコグアルファ 2,000IU を投与した。生検 1 時間後にも同製剤 2,000IU の追加補充を行った。十分量の遺伝子組み換え型標準第 VIII 因子製剤による補充療法を行って腎生検を施行したが、生検 1 日目に腎周囲に巨大血腫を併発した。生検 1 日目から 44 日目までオクトコグアルファ 2,000 IU の投与を行い、血腫は縮小した。その後、ルリオクトコグアルファの population PK (my PK-FIT<sup>®</sup>) を行い、同製剤の投与量を 1,500IU/回、週 3 回で出血予防目的に定期補充療法を開始した。補充療法を開始後 2 年間で出血症状は認めなかった。出血の十分なコントロールのためには症例毎に PK などを行う必要があると考えられた。

キーワード：血友病 A, IgA 腎症, 腎周囲出血, 母集団薬物動態

## 緒 言

凝固因子製剤の在宅自己注射療法の普及により、成人血友病患者 (people with hemophilia : PWH) は健常男性とほぼ同等の平均寿命となってきた<sup>1)2)</sup>。PWH においても健康診断で慢性腎臓病などの腎疾患を含む生活習慣病を指摘され、動脈硬化症を中心としたエイジング関連疾患も問題となってきている<sup>1)~4)</sup>。今回、蛋白尿を有する中等症成人血友病 A 患者に対して十分量の遺伝子組み換え型標準第 VIII 因子製剤による補充療法後に腎生検を行ったが、その後、腎周囲に巨大血腫を併発した症例を経験した。本邦での IgA 腎症発症率は 10 万人あたり 3.0~4.5 人/年推定されており、男性においては 10~60 歳代にかけてまんべんなく分布している<sup>5)</sup>。しかし成人血友病 A の IgA 腎症合併例はこれまで殆ど報告されていない。実際、血尿と蛋白尿を呈した成人血友病症例は多数存在しているが<sup>6)</sup>、腎生検にまで至らない症例がほとんどであり、腎生検が行われていても報告されていないのが実状であると推測する。IgA 腎症合併 PWH において、腎生検後に定期補充療法を導入した極めて貴重な症例を経験したので報告する。

## 症例提示

症 例：27 歳，男性。

主 訴：蛋白尿，尿潜血。

既往歴：1988 年 1 月 (1 歳時) に血友病 A 中等症と診断された。2009 年 7 月，原因不明の腹腔内血腫の診断で掛り付け医より当科に紹介となった。遺伝子組換え標準型第 VIII 因子製剤オクトコグアルファ補充療法にて軽快。退院後は出血に対し，かかりつけ医にて出血時の on demand で同製剤を投与されていた。

現病歴：2014 年 11 月から当院定期受診を開始。前医より蛋白尿，尿潜血を指摘されており，当院にて腎生検を含めた精査を開始した。

身体所見：身長 171cm，体重 54.7kg，BMI 18.7，血圧 138/80mmHg，脈拍 95/分，整。心雑音はなく，肺雑音もみられなかった。筋肉，関節内に血腫は認めなかった。

検査所見 (Table 1)：末梢血検査にて RBC 431 万/ $\mu$ l，Hb 12.6g/dl，Ht 39%。凝固一般検査で APTT 83.2 秒 (基準 28~41 秒)，PT 13.6 秒 (基準 11.4~14 秒)，凝固第 VIII 因子活性 (FVIII : C) 1% であり，中等症血友病 A と確認された。生化学検査にて TP 7.2g/dl，Alb 4.1g/dl，A/G 1.3，BUN 13mg/dl，Cr 0.66mg/dl，eGFRcr. 118ml/min，IgG 1,581mg/dl，IgA 419mg/dl，IgM 111mg/dl と軽度 IgA の上昇を認めた。尿検査では蛋白定性 30mg/dl，尿潜血反応 2+，尿クレアチニン

1) 埼玉医科大学病院血液内科

2) 埼玉医科大学総合医療センター輸血細胞医療部

〔受付日：2018 年 3 月 9 日，受理日：2018 年 8 月 9 日〕

Table 1 Laboratory findings on pre-renal biopsy

<u>Peripheral blood cell counts</u>		<u>Coagulation</u>		ANA (FA)	<40
WBC	8,400 / $\mu$ l	PT	13.6"	CRP	0.10 mg/dl
Neutro	63 %	APTT	83.2"	<u>Urinalysis</u>	
Eosino	11.8 %	FVIII: C	1 %	Protein (Up)	30 mg/dl
Baso	0.8 %	vWF: Ag	62 %	occult blood	2+
Mono	6 %	<u>Serum Chemical</u>		urine creatinine (Ucr)	253 mg/dl
Lympho	18.4 %	AST	19 U/l	Up/Ucr	0.19 mg/g · Cr
RBC	$431 \times 10^4$ / $\mu$ l	ALT	18 U/l	NAG	8.1 U/l
Hb	12.6 g/dl	LD	202 U/l	$\beta$ 2MG	
Ht	39.0 %	TP	7.2 g/dl	GlomerularRBC	10-19 /HPF
PLT	$24.5 \times 10^4$ / $\mu$ l	ALB	4.1 g/dl	Renal tubular	1-4 /HPF
Bleeding time	1'15"	A/G	1.3	Glass cylindrical	5-9 /HPF
<u>Blood type</u>		BUN	13 mg/dl	Epithelium cylindrical	1-4 /HPF
B Rh +		Cr	0.66 mg/dl	Granular casts	1-4 /HPF
<u>Infection</u>		eGFR	118 ml/min.	RBC casts	1-4 /HPF
HBs Ag	0.04 IU/ml	<u>Immunology</u>		24-hour urine collection proteinuria	332 mg/day
HCV Ab	0.05 S/CO	IgG	1,581 mg/dl		
HIV 1/2	0.10 C.O.I	IgA	419 mg/dl		
		IgM	111 mg/dl		

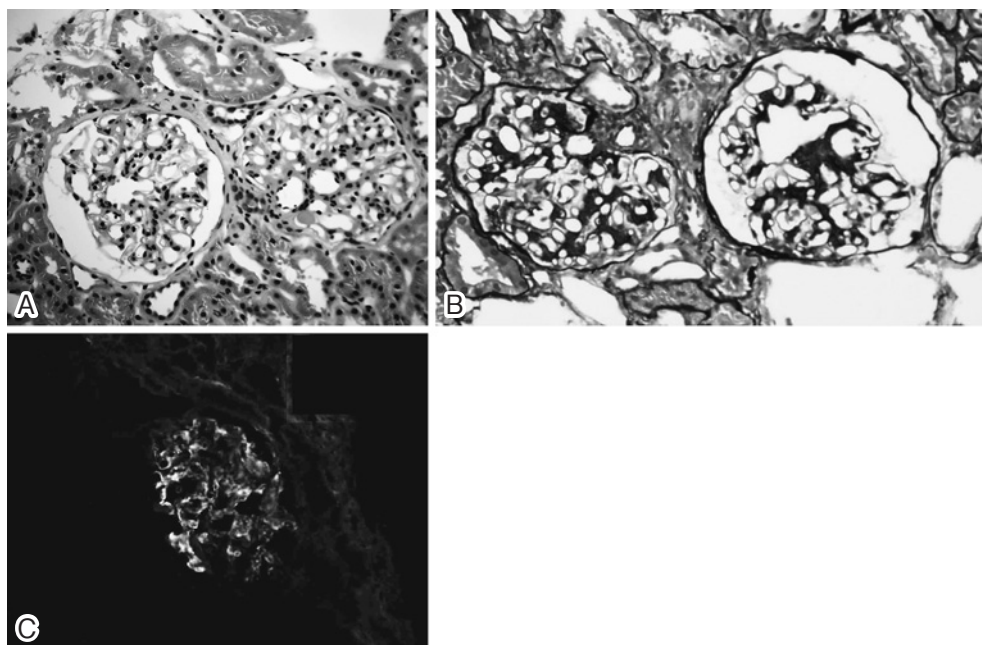


Fig. 1 Histopathology of renal biopsy

(A) The glomeruli show mesangial proliferation. (HE,  $\times 400$ )(B) The glomeruli contain some deposits. (PAM,  $\times 400$ )(C) The glomeruli are positive for IgA. (anti-IgA Immunofluorescence,  $\times 400$ )

253mg/dl, 蛋白尿 0.19mg/g · CRE と尿潜血及び微量蛋白尿を認めた. 24時間蓄尿で尿蛋白は 322mg/日であった. 尿沈渣では糸球体赤血球 10~19/HPF, 腎尿管 1~4/HPF, 硝子円柱 5~9/HPF, 上皮円柱 1~4/HPF, 顆粒円柱 1~4/HPF, 赤血球円柱 1~4/HPF の異常を認めた.

尿異常所見に対する精査として腎生検を行った. 生検標本ではヘマトキシリンエオジン (HE) 染色, PAS 染色で全ての糸球体にメサンジウム細胞の増殖を認め

(Fig. 1A), PAM 染色にて糸球体基底膜の deposit を認めた (Fig. 1B). また, Masson trichrome (TM) 染色にて間質組織に軽度の線維化と炎症細胞の浸潤を認めた. IgA 免疫染色ではメサンジウム領域に IgA の沈着を認め (Fig. 1C), IgA 腎症と診断した.

臨床経過 (Fig. 2): 腎生検 30 分前に FVIII : C ピーク値を 60~80% 目標としてオクトコグアルファ 2,000 IU (36IU/kg) を投与し, 左腎臓に対し 16G 穿刺針で生検を行った. 生検 1 時間後にも同製剤 2,000IU の追加

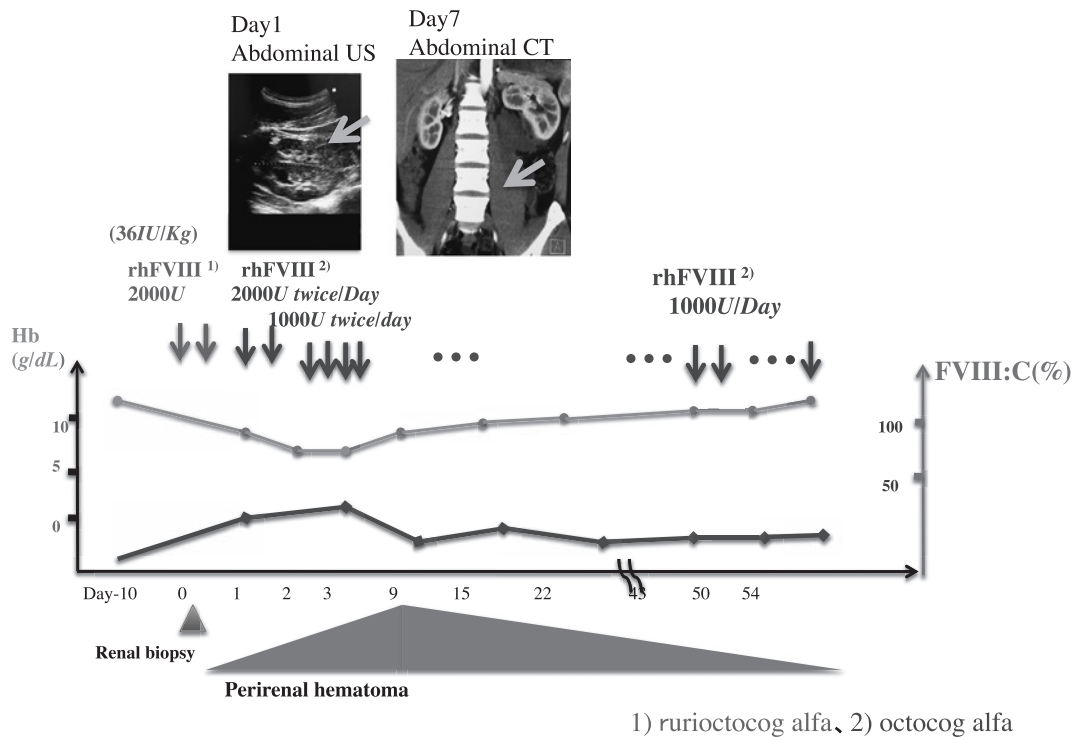


Fig. 2 Clinical course

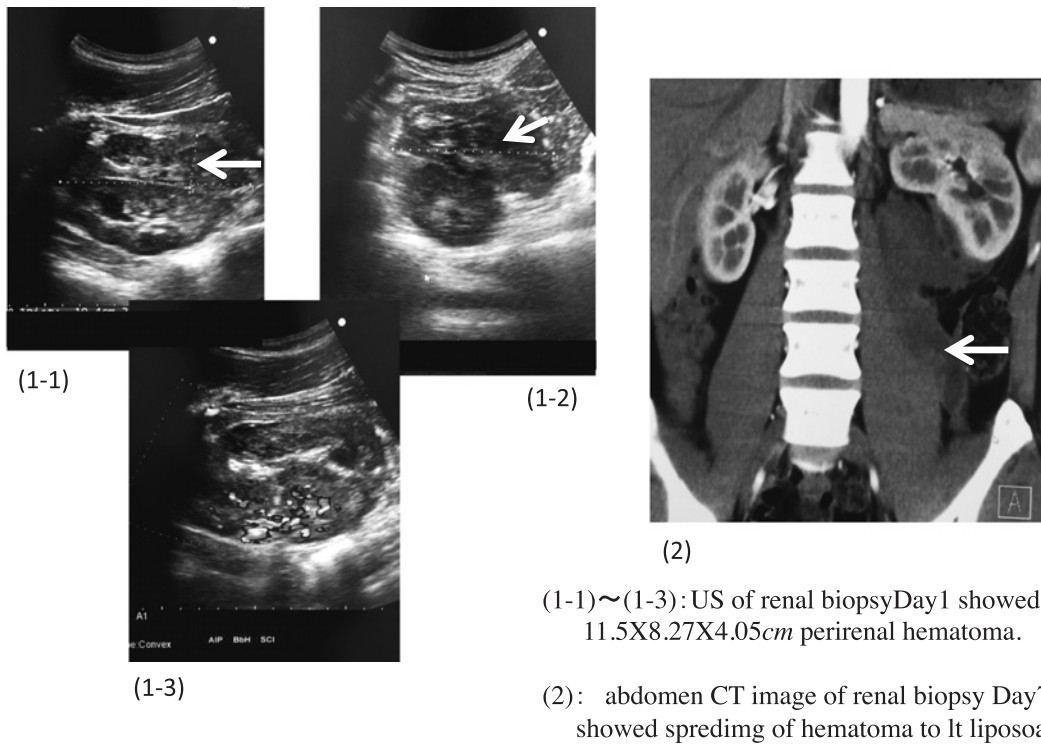


Fig. 3 Lt. kidney images

補充を行った。生検部位に出血や皮下血腫は認めなかった。生検1日目の採血にて WBC 11,890/ $\mu$ l, RBC 291万/ $\mu$ l, Hb 8.3g/dl, Ht 25.2%, Plt 29.5万/ $\mu$ l と貧血の進行を認めたため腹部超音波検査を行ったところ、生

検側の腎臓周囲に 11.5×8.27×4.05cm の低エコー領域を認めた(Fig.3)。FVIII:C トラフ値は 39% と十分な活性値を保っていたが、その後も貧血の進行を認めドプラーエコーで血流を認めず生検後の血腫と診断した。

そこでオクトコグアルファ 1,000IU/回, 1日2回の投与を開始した。生検2日目にてRBC 251万/ $\mu$ l, Hb 7.2g/dl, Ht 22.3%と貧血は進行したが, 以降は徐々に改善を示した。経過を通じてFVIII同種抗体(インヒビター)は陰性であった。15日目にてRBC 349万/ $\mu$ l, Hb 9.9g/dl, Ht 31.4%と貧血は回復傾向にあるものの, 腹部造影CT検査にて左腸腰筋まで血腫の広がり認められた(Fig. 3)。43日目の腹部超音波検査で7.4×5.5×2.2cmまで血腫の縮小を認めたため, 45日目から54日目までオクトコグアルファの投与量を1,000IU/日に減量し退院となった。経過中, 濃厚赤血球輸血は行われなかった。

本症例では2009年に原因不明の後腹膜血腫を経験しており, 血友病A中等症ではあるが活性値比して出血リスクが高いと判断し, 退院後は遺伝子組換え標準型第VIII因子製剤ルリオクトコグアルファによる定期補充を予定し, 凝固第VIII因子製剤輸注後の薬物動態(pharmacokinetics; PK)を把握することにより適正な製剤投与量を推定できることによりPK評価を行った。ルリオクトコグアルファでは, 同製剤輸注後2~3回の血液凝固因子活性を母集団のPKデータに当てはめて患者PKを予測するベイジアン解析法がpopulation PKとして測定できるMy PK-FIT<sup>®</sup>がPKツールとして提供されている。これを用いルリオクトコグアルファ 1,000IU静注後のpopulation PK(My PK-FIT<sup>®</sup>)<sup>67)</sup>を行った。ルリオクトコグアルファ投与前と投与後3時間, 24時間でFVIII:Cはそれぞれ2%, 23%, 6%を示した。PK評価では標準曲線よりやや下回り(Fig. 4-1(A)), 生体内回収率IVR(*in vivo recovery*)は0.93IU·dL<sup>-1</sup>/IU·kg<sup>-1</sup>を示した。FVIII半減期は11.9時間, クリアランスは0.038dl/hr/kgであった(Fig. 4-1(B))。FVIII:Cトラフ値は3%, ピーク値は70%を目標とし, 同製剤の投与量を1,500IU/回(22.9IU/kg), 週3回とした。定期補充療法開始2年時のPK再評価では, ルリオクトコグアルファ 1,500IU投与前と投与後3時間, 24時間で, FVIII:Cはそれぞれ5%, 42%, 14%であった(Fig. 4-2)。トラフ値には問題ないものの, IVRは1.13IU·dL<sup>-1</sup>/IU·kg<sup>-1</sup>と低値であり, 同製剤を2,000IUに増量した<sup>8)</sup>。増量1年後IVRは1.61IU·dL<sup>-1</sup>/IU·kg<sup>-1</sup>と上昇を認めた。

定期補充療法を始めて以来, 一貫してインヒビターは0BUであった。この間に出血傾向は認めなかった。一方, 血圧は収縮期血圧138mmHgと正常高血圧の状態であり, 現在に至るまで腎機能保護を目的にアンジオテンシンII受容体拮抗薬(パルサルタン80mg/day)の投与を継続している。

## 考 察

成人血友病A患者においてIgA腎症を疑った場合, 確定診断には腎生検が必須である。しかしこれまで腎生検報告症例がほとんど存在しないことから, 凝固異常を理由に多くの症例で腎生検を避けられてきたことが容易に推測される。米国における非血友病患者を対象とした腎生検の出血リスクは, 1~10%と報告されている<sup>9)</sup>。他方37年間にわたるParrishの報告では, 生検後血腫が0.89%, 動静脈瘻が0.11%であった<sup>10)</sup>。日本血栓止血学会から出されている「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」<sup>11)</sup>には, 腎生検時の補充療法量の目安は記載されていない。そのため本症例では, 同ガイドラインに記載されている肝臓生検時の補充療法のピーク値を参考に, 生検30分前にFVIII:C 60~80%を目標としてルリオクトコグアルファ 2,000IU (36IU/kg)を輸注し, 生検後にも同量を輸注, 十分なトラフ値を得ていたにもかかわらず腎周囲に血腫を併発した。一方, BMI 30以上の肥満症血友病患者では第VIII因子製剤投与時のIVRが非肥満患者に比べ高値を示す<sup>12)13)</sup>。これは血漿循環量が体重に相関しないことを反映している。本症例は逆にBMI 18.7とやや痩せ型であるが, 実体重から第VIII因子製剤投与量を算定して腎生検前の補充療法を行った。本症例でも標準体重をもとに製剤投与量を算定する必要があったかもしれない。また, 腎生検前にpopulation PKを行う準備ができておらず, IVRを含め評価ができていなかったことも反省点である。

施設によっては, 凝固第VIII因子標準製剤持続輸注にて開復腎生検を行なっている。持続輸注法を用いた開復術での生検は生検後出血リスクが低くなる利点はある。しかし手術に伴う侵襲を考慮すると, 腎生検30分前にピーク値を100%にするようボラス投与を行なった後にエコーガイド下の生検を行い, 生検1日目まで持続輸注を行うというのも選択肢の一つと考える。今回の血腫の原因としては非血友病症例に対する合併症<sup>14)</sup>と同様, 偶発的におこったとも考えられるが, 血友病症例においては薬物動態をきちんと評価すべきであったと考える。なお定期補充療法の導入については, 「血液凝固異常症のQOLに関する研究」平成29年度調査報告書<sup>15)</sup>によると, 中等症血友病Aでの定期補充療法の実施率は66%で, 重症群の87%に比べて低い。出血頻度によっては中等症, 軽症例でも, 定期補充療法の導入を含めた何らかの治療介入が必要であると示唆されている。

PWHの高齢化に伴い, 生活習慣病を合併している年代には非加熱製剤によるHIV感染症, HCV感染症の罹患症例も含まれる。血友病患者における腎症合併症のリスクとしてHIV感染症, HCV感染症, 高血圧症, 高

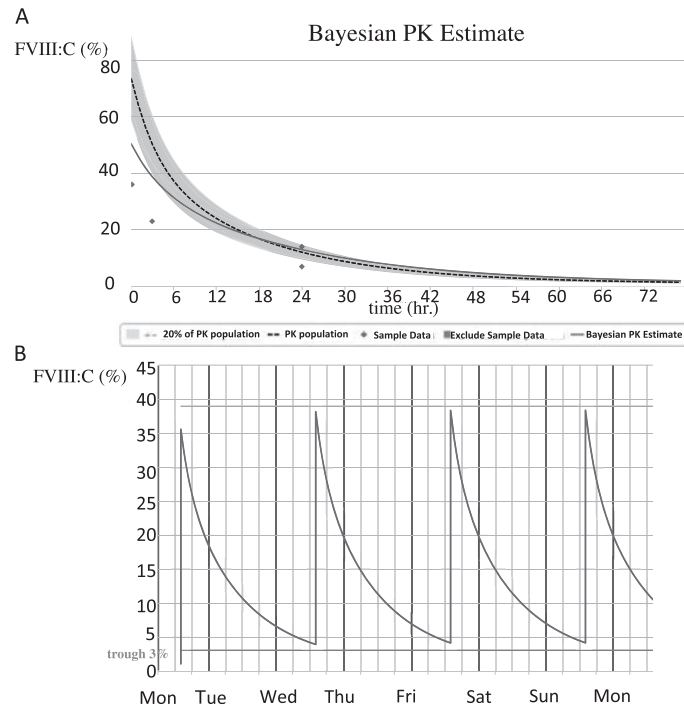


Fig. 4-1 Prophylaxis calculated by MyPKfit®

(A): Bayesian PK Estimate, dosing calculation.

(B): This case on primary prophylaxis with baseline FVIII levels < 3%, 54.7kg body weight and infused with 1,000IU of FVIII for pharmacokinetic determinations. Preinfusion FVIII: C was 2%, after 3hr. was 23% and 24hr. was 6%. MyPKFiT® provided the following data: clearance = 0.038dl/hr./kg, FVIII half-life = 11.9 hr. and IVR = 0.93IU · dl<sup>-1</sup>/IU · Kg.

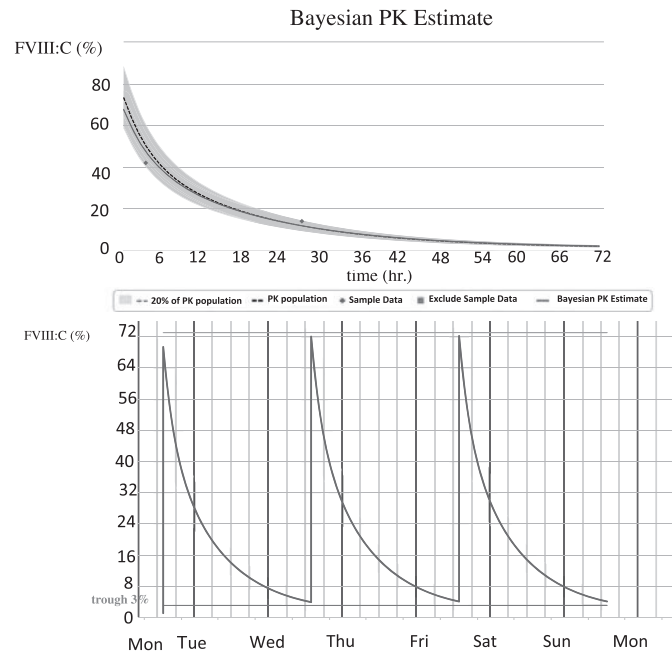


Fig. 4-2 Prophylaxis calculated by MyPKfit® in two years after hematoma

Baseline FVIII levels < 3%, 54.7kg body weight and infused with 1,500IU of FVIII for pharmacokinetic determinations. Preinfusion FVIII: C was 5%, after 3hr. was 42% and 24hr. was 14%. MyPKFiT® provided the following data: clearance = 0.035dl/hr./kg, FVIII half-life = 12.3 hr. and IVR = 1.13IU · dl<sup>-1</sup>/IU · Kg.

齢、薬剤性が知られている<sup>4)</sup>。2016年のドイツの報告では、非血友病患者群に比べ血友病患者群では慢性腎臓病(CKD)合併が有意に高いことが示されている<sup>16)</sup>。PWH症例の高齢化に伴い、特に高血圧症を合併する患者は増えており、CKDを中心とした腎症患者の増加が予測される。全ての症例が腎生検の適応になるわけではないが、適切な治療のために腎生検を行う必要がある症例に対し、血友病であるという理由から腎生検を回避すべきではない。補充療法を含め、安全かつ適切に行うことのできる腎生検プロトコルが必要であろう。そのためにも腎生検にあたっては、可能な限り経験のある医師による十分なPKスタディの実施が望ましい。腎生検に伴う想定外の出血合併症に際しては、十分な凝固因子補充療法と適切な輸血が必要であり、今後同様な症例の蓄積が必要と考える。近年では、統括する医師を含む輸血部スタッフが凝固因子製剤を管理する施設も増えてきている。血友病患者における生検時の合併症についても、本誌の読者に広く啓蒙することは意義のあることと思われる。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

謝辞：腎生検およびIgA腎症診断には埼玉医科大学腎臓病内科瀬戸健先生、友利浩司先生、岡田浩一教授に行って頂きました。IgA腎症病理診断に関しては埼玉医科大学病理学教室石沢圭介先生に行って頂きました。腎生検時補充療法に対しては荻窪病院花房秀次先生に貴重な意見を賜りここに深謝申し上げます。

## 文 献

- Hermans C, de Moerloose P, Dolan G: Clinical management of older persons with haemophilia. *Crit Rev Oncol Hematol*, 89: 197—206, 2014.
- Canaro M, Goranova-Marinova V, Berntorp E: The ageing patient with haemophilia. *Eur J Haematol*, 94(Suppl. 77): 17—22, 2015.
- Franchini M, Mannucci PM: Co-morbidities and quality of life in elderly persons with haemophilia. *Br J Haematol*, 148: 522—533, 2010.
- Esposito P, Rampino T, Gregorini M, et al: Renal diseases in haemophilic patients: pathogenesis and clinical management. *Eur J Haematol*, 91: 287—294, 2013.
- 松尾清一：エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2014。東京医学社。
- Suzuki N, Hirakawa A, Kishimoto M, et al: Retrospective analysis of in vivo recovery and clearance during continuous infusion of recombinant factor VIII products: single-institution study. *Haemophilia*, 23: 215—221, 2017.
- Álvarez-Román MT, Fernandez-Bello I, de la Corte-Rodríguez H, et al: Experience of tailoring prophylaxis using factor VIII pharmacokinetic parameters estimated with myPKFiT<sup>®</sup> in patients with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia*, 23: e50—e54, 2017.
- Björkman S, Folkesson A, Berntorp E: In vivo recovery of factor VIII and factor IX: intra- and interindividual variance in a clinical setting. *Haemophilia*, 13: 2—8, 2007.
- Bandari J, Fuller TW, Turner Li RM, et al: Renal biopsy for medical disease: indications and contraindications. *Can J Urol*, 23: 8121—8126, 2016.
- Parrish AE: Complications of percutaneous renal biopsy: a review of 37 years' experience. *Clin Nephrol*, 38: 135—141, 1992.
- 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。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作成委員会(日本血栓止血学会)。
- Graham A, Jaworski K: Pharmacokinetic analysis of anti-hemophilic factor in the obese patient. *Haemophilia*, 20: 226—229, 2014.
- Boban A, Henrard S, Lambert C, et al: Continuous infusion of factor VIII concentrates in obese patients with severe haemophilia A: is weight-based dose-adjustment required? *Haemophilia*, 22: e62—e64, 2016.
- 鈴木 泰, 小池博之：腎生検組織採取法と合併症対策。日腎会誌, 47: 487—490, 2005.
- 竹谷英之：「血液凝固異常症のQOLに関する研究」平成29年度調査報告書。(国立研究開発法人日本領研究開発機構)。
- Holme PA, Combescure C, Tait RC, et al: Hypertension, haematuria and renal functioning in haemophilia—a cross-sectional study in Europe. *Haemophilia*, 22: 248—255, 2016.

## A CASE OF HEMOPHILIA A COMPLICATED WITH PERIRENAL GIANT HEMATOMA AFTER RENAL BIOPSY FOR DIAGNOSIS OF IGA NEPHROPATHY

*Tsuneyuki Shimada<sup>1)</sup> and Koji Yamamoto<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>Department of Hematology, Saitama Medical University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Saitama Medical Center

### **Abstract:**

Patients with hemophilia A often experience various bleeding episodes, especially in severe cases (FVIII concentration [FVIII: C] less than 1%). We encountered a patient with moderate hemophilia A who developed perirenal hemorrhage after renal biopsy. A 27-year-old patient had had proteinuria for several years. He was diagnosed with moderate hemophilia A as a 1-year-old. He had unknown spontaneous retroperitoneal bleeding at 22 years of age. He underwent left renal biopsy with administration of recombinant FVIII (rurioctocog alfa) 2,000 IU i.v. to obtain a target FVIII peak of 60-70% (height: 171 cm, body weight: 54.7 kg), and was diagnosed with IgA nephropathy. After a 1-hour renal biopsy, he received rhFVIII 2,000 IU i.v. Despite sufficient FVIII: C, he developed a large perirenal hematoma the day after renal biopsy. He was administered rhFVIII (octocog alfa) 2,000 IU/day from day 1 to day 44 after bleeding, and the hematoma was diminished. For the purpose of prophylaxis for bleeding, we performed population pharmacokinetics (PK) (myPKFIT<sup>®</sup> Baxalta) and started regular supplementation of FVIII with rurioctocog alfa 1,500 IU/day three times a week. He has not experienced hemorrhagic episodes for two years. Advancements in hemostatic treatments in recent years have increased the lifespan of hemophilia patients. For good control of bleeding in hemophilia patients, population PK should be performed on a case by case basis.

### **Keywords:**

hemophilia A, IgA nephropathy, perirenal hemorrhage, population PK

---

©2018 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <http://yuketsu.jstmct.or.jp/>