



術後髄液漏および低髄圧症候群に対する血液凝固第13因子の効果について

魚住, 洋一
石原, 正一郎
甲村, 英二

(Citation)

脊椎外科, 31(2):135-139

(Issue Date)

2017

(Resource Type)

journal article

(Version)

Version of Record

(Rights)

© 2017 日本脊椎外科学会

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/90005762>



術後髄液漏および低髄圧症候群に対する 血液凝固第 13 因子の効果について

Efficacy of Intravenous Factor XIII Administration for Postoperative Cerebrospinal Fluid Leakage and Spontaneous Intracranial Hypotension

魚住 洋一^{*1,2} 石原 正一郎^{*3} 甲村 英二^{*1}
Yoichi Uozumi, M.D., Ph.D.^{*1,2}, Shoichiro Ishihara, M.D., Ph.D.^{*3},
Eiji Kohmura, M.D., Ph.D.^{*1}

Key words :
cerebrospinal fluid leakage
intracranial hypotension
Factor XIII

Spinal Surgery 31 (2) 135-139, 2017

はじめに

脊椎外科手術、脳神経外科手術の術後髄液漏は、その治療が一筋縄ではいかない症例も少なくなく、可能なかぎり避けたい合併症の 1 つである。特に髄液漏出部位の特定が困難な場合や、再手術による髄液漏出部位の閉鎖が困難な場合は治療に難渋する。低髄圧症候群は、起立性頭痛に代表される諸症状をきたす疾患で、その治療は診断基準に基づき髄液漏出部位が確認された患者には硬膜外腔に自己血を注入するブラッドパッチ（以下、ブラッドパッチ）が有効とされる^{1,2)}。ブラッドパッチは 2016 年 4 月に「硬膜外自家血注入」として保険収載された。しかし、低髄圧症候群の患者の中には少なからずブラッドパッチ無効例が存在することから^{1,3)}、ブラッドパッチ以外の治療法も望まれるところである。

血液凝固第 13 因子（以下、第 13 因子）は、1948 年 Laki ら⁴⁾によって発見された血液凝固因子の 1 つで、凝固の最終段階でフィブリン分子間の架橋形成を触媒することで強固なフィブリン網形成の触媒として止血を完成させる役割を果たす一方、創傷治癒過程においても線維芽細胞増殖および表皮形成を促進させることで大きな役割を果たす酵素である⁵⁻⁷⁾。脳神経外科領域では、術後の髄液漏に対する有効性が症例報告として散見されるほか⁸⁻¹⁰⁾、低髄圧症候群に対する第 13 因子投与の有効性を示す報告がある^{11,12)}。

本稿では第 13 因子の基本的事項、および第 13 因子の術後髄液漏と低髄圧症候群に対する治療効果について文献的考察を加えて概説する。

1. 血液凝固第 13 因子とその働き

第 13 因子は、1948 年 Laki ら⁴⁾によって発見された血液凝固因子の 1 つで、触媒部位をもつ A サブユニット二量体とそれを保護する B サブユニット二量体からなる異種四量体として血中を循環している¹³⁾。

第 13 因子の生体内での役割が明確になったのは、Duckert らが先天性の第 13 因子欠損症を報告した 1960 年以降のことである^{5,6)}。先天性第 13 因子欠損症は、出血、創傷治癒遅延、習慣性流産が 3 主徴であることからわかる通り、臨床的には第 13 因子は止血および創傷治癒に関与している。

第 13 因子は凝固の最終段階でトロンピンにより活性化され、フィブリン分子間の架橋形成を触媒することで強固なフィブリン網形成の触媒として止血を完成させる役割を果たす一方、創傷治癒過程においては上記フィブリン網上に線維芽細胞が増殖し肉芽組織が形成され創傷治癒を促進させることに大きな役割を果たす酵素である⁶⁾。手術侵襲や出血により第 13 因子活性が低下し、その結果出血傾向や創傷治癒遅延・瘻孔などをきたす。これらの症状は、第 13 因子の補充で軽快することが知られ

*1 神戸大学大学院医学研究科脳神経外科分野 / Department of Neurosurgery, Kobe University Graduate School of Medicine
連絡先：〒650-0017 神戸市中央区楠木町 7-5-2 神戸大学大学院医学研究科脳神経外科分野 魚住洋一 [Address reprint requests to: Yoichi Uozumi, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-2, Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo 650-0017, Japan]

*2 北播磨総合医療センター脳神経外科 / Department Neurosurgery, Kita-Harima Medical Center

*3 埼玉石心会病院脳神経外科 / Department Neurosurgery, Saitama Sekishinkai Hospital

ている^{14~16)}。本邦における第13因子製剤の適応は、1980年に先天性第13因子欠損症に対して承認以降、1985年に血液第13因子の低下に伴う縫合不全および瘻孔に、1992年にHenoch-Schönlein紫斑病における腹部症状、関節症状の改善に、2013年には後天性第13因子欠乏症にそれぞれ追加適応症承認されている。

脳神経外科領域ではGerlachら¹⁷⁾が876症例、910回の開頭手術を前方視的に検討した結果、39手術(4.3%)に術後出血を認め、非出血群と比較して術前・術後ともに出血群は第13因子活性が有意に低値であり、術後出血の相対危険度は第13因子活性が80%未満では3.9倍に、60%以下では6.4倍に上昇すると報告している。さらにはほかの凝固因子は正常範囲であることが多く、通常の術前採血の凝固系スクリーニングでは異常がみつからないと注意喚起している。Boscheら¹⁸⁾は特発性の慢性硬膜下血腫における第13因子との関連を前方視的に検討し報告している。117例の慢性硬膜下血腫のうち外傷既往のない特発性慢性硬膜下血腫18例と外傷性慢性硬膜下血腫の第13因子活性を測定したところ、65% vs 93%と特発性慢性硬膜下血腫群は有意に第13因子活性が低く、特発性慢性硬膜下血腫18例中6例に再出血がみられた。また、再出血を繰り返した脳出血患者で、第13因子欠乏が後の精査で判明したとの症例報告がある¹⁹⁾。本邦からは再出血のため治療に難渋した急性硬膜下血腫症例において、第13因子欠乏が後の精査で判明したとの症例報告が複数みられる^{20,21)}。

2. 術後髄液漏に対する第13因子の効果について

術後髄液漏に対する第13因子の有効性が、症例報告として散見される。頭蓋底外科手術後の髄液漏に第13因子が有効であったとの症例報告がなされているほか、経蝶形骨洞手術後の髄液漏に第13因子が有効とする報告も複数ある^{8~10)}。土持ら⁹⁾は、経蝶形骨洞的腫瘍摘出および開頭腫瘍摘出後4~5日後(1例で時期不明確)に髄液漏を生じ、血漿第13因子活性が70%以下であった4症例について第13因子を投与したところ、保存的加療で髄液漏が治癒したと報告している。河村ら⁸⁾は小脳橋角部の巨大髄膜腫を経錐体骨到達法で腫瘍摘出を行い、術1週間後に髄液漏を生じ、2週間の安静腰椎ドレナージ管理を行ったが髄液漏が改善しなかった症例に対して、血漿第13因子活性を測定したところ30%以下に低下していた。その症例に対して第13因子製剤を投与したところ、投与から1週間で治癒したと報告している。頭蓋咽頭腫に対して拡大蝶形骨洞手術を行った10日後に髄液

漏を生じた症例に対して、押野ら¹⁰⁾は血漿第13因子活性を測定し52%と活性が低下していたため、第13因子製剤を投与し1週間で治癒したと報告している。

第13因子欠乏による髄液漏を疑った場合は、まず血漿第13因子活性を測定する。正常の70%以下に低下している場合は、血漿由来の第13因子濃縮製剤(240単位/バイアル)を外科領域の止血や瘻孔閉鎖目的で使用する場合と同量の1日3~6バイアル、連日5日間投与し、投与完了後1週間程度かけて臨床症状、画像検査などで効果判定する。

3. 低髄圧症候群について

低髄圧症候群とその治療を取り巻く諸事情について、簡単にまとめた。低髄圧症候群(intracranial hypotension)はSchaltenbrand²²⁾が1938年に報告して以来、1990年代に多数の研究によりその病態生理の解明が進んだ²⁾。低髄圧症候群の症状を示す患者の中に、正常の脳脊髄液圧を示すものが少なからずいることから、脳脊髄液減少症(intracranial hypovolemia)や、その病態生理から脳脊髄液漏出症(cerebrospinal fluid leak)とも呼ばれる。これらの疾患名の通り、低髄圧症候群は脳脊髄液漏出に伴い頭蓋内圧が低下することで、起立性頭痛をはじめとする諸症状を生じる。低髄圧症候群の理解については優れた総説があるため、そちらを参考にしていきたい^{2,23~25)}。現在診断基準は複数あり、内容も作成した団体によってさまざまである。現在臨床現場で頻用される診断基準は、おもに4つと考えられる。①国際頭痛学会による国際頭痛分類第2版²⁶⁾、②国際頭痛分類をもとに外傷との関係性を追加した日本脳神経外傷学会の「外傷に伴う低髄圧症候群作業部会」が作成した診断基準(<http://www.neurotraumatology.jp>)、③日本脳神経外科学会が中心となり、低髄圧症候群の診断治療に関連する学会・専門家などで構成された「脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究班」が公表した「脳脊髄液漏出症」の画像判定基準・画像診断基準²⁷⁾、④日本脳脊髄液減少症研究会による「脳脊髄液減少症ガイドライン」である²⁸⁾。それぞれの立場で作成された診断基準・治療ガイドラインであるが、その作成の背景や経緯については佐藤らの報告に詳しくまとめられており、一読をおすすめする^{3,27)}。

ブラッドパッチは1960年、Gormley²⁹⁾により腰椎麻酔後頭痛に対する治療として報告された。彼はtraumatic tapとなった腰椎穿刺後の患者群には頭痛の訴えが少ないことに着目し、腰椎麻酔後頭痛を訴える患者7名に対して硬膜穿刺部位と同じ高位の硬膜外腔に患者の自己血

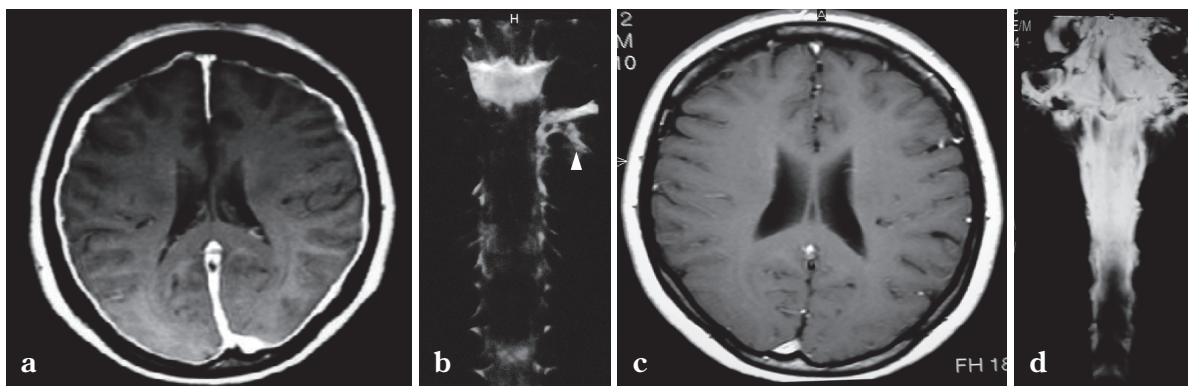


Fig. 1 起立性頭痛で発症した，特発性低髄圧症候群の38歳，女性

血液凝固第13因子を投与し，投与直後から症状消失した．治療前の頭蓋内圧は5 cmH₂Oであったが，治療後は15 cmH₂Oになった．

- a：治療前頭部造影T1強調画像．びまん性硬膜肥厚を認める．
 b：治療前MRミエログラフィー．上位頸髄から漏出する髄液を認める（矢頭）．
 c：治療後頭部造影T1強調画像．びまん性硬膜肥厚は消退している．
 d：治療後MRミエログラフィー．髄液の漏出は認めない．

を数ml投与したところ，直後から頭痛が軽快したと報告した．特発性低髄圧症候群に対するブラッドパッチの報告は，1987年にGaukrogerら³⁰⁾によりもたらされた．本邦では1998年に朝倉ら³¹⁾によって最初の報告がなされた．

2016年4月以降，③の診断基準に伴い脳脊髄液漏出症と確定診断されれば保険診療としてブラッドパッチを行うことができる．2006年の第65回日本脳神経外科学会総会で，学会として脳脊髄液減少症の研究に着手すると宣言がなされた後，厚生労働省研究事業を通じて10年がかりで保険収載されたブラッドパッチであるが，「関係学会の定める脳脊髄液漏出症の画像診断基準に基づき脳脊髄液漏出症として『確定』または『確定』と診断されたものに対してのみ算定できる」とされており，診療報酬請求にあたっては，診療報酬明細書に当該診断基準を満たすことを示す画像所見，撮影日，撮影医療機関の名称などの症状詳記を添付することが求められている．つまり，低髄圧症候群の患者でも画像診断で髄液漏出部位が特定できない患者には，ブラッドパッチは保険治療の適応とならない．さらに，抗凝固療法中の症例や脊椎・脊髄手術後で硬膜外腔の癒着が疑われる症例などには，治療を躊躇する場合があると思われる．また，ブラッドパッチの合併症として，施行中の血圧低下や徐脈，意識障害，施行中・後の腰背部痛，施行後の感染や硬膜外腔癒着に伴う神経炎があることも無視できない^{4,32)}．

4. 低髄圧症候群に対する第13因子の効果について

少ない症例ながら，低髄圧症候群に対する第13因子の

有効性が報告されている．瘻孔閉鎖に効果がある第13因子をIshiharaら¹¹⁾は安静臥床と補液を行っても改善しない特発性低髄圧症候群の患者2例に投与し，症状が軽快したと報告した．代表症例の画像を提示する（Fig. 1）．その後，同施設のNagataniら¹²⁾は第13因子を用いて治療した特発性低髄圧症候群の患者合計11例のうち，Ishiharaらが当初報告した2例を除く9例の治療結果をまとめて報告した．対象は起立性頭痛をはじめとする臨床症状および頭部MRI，脊髄MRI，MRミエログラフィー，脳槽シンチグラフィーで特発性低髄圧症候群と診断された患者のうち，1週間の安静臥床および補液を行っても症状が軽快しなかった9症例（平均年齢42.3歳，男：女＝4：5）である．血漿由来の第13因子濃縮製剤（240単位/バイアル）を1日5バイアル，5～10日間連続で投与した．結果，6例で頭痛の完全寛解が得られ，2例で頭痛改善，1例が不変であり，頭痛が悪化した症例はなかった．治療前の第13因子活性は平均89%（62～138%），治療後のそれは平均156%（109～282%）であった．第13因子投与に伴う副作用は認めなかった．

特筆すべきは，投与前の第13因子活性が70%以上の症例3例中すべての症例で第13因子投与により頭痛の完全寛解が得られたこと，および画像診断で髄液漏出部位が特定できなかった2症例でも第13因子投与により症状が軽快したことである（1例完全寛解，1例症状改善）．これらより外科侵襲の加わっていない特発性低髄圧症候群の患者における第13因子活性には個体差によるばらつきが示唆されること，また特発性低髄圧症候群の病態生理に関してさらなる理解が必要であることが示されている．

血漿第13因子活性は通常、70～130%程度とされている¹³⁾。腹部外科侵襲後の第13因子活性は術後50～60%程度まで低下することが知られているが^{14)～16)}、外科侵襲のない疾患群で第13因子活性が変化するか否か報告がない。Nagataniらの報告はその点で貴重と考えられる。

特発性低髄圧症候群の原因はいまだ明らかになっていないが、解剖学的に脆弱な脊髄神経根周囲の髄膜から髄液が漏れることが原因であろうと推察されている²⁾。ブラッドパッチが保険適応となった現在の本邦では、低髄圧症候群が疑われた患者に対して前述③の診断基準に基づき髄液漏出部位の特定が図られていることと思われる。しかし、臨床症状から低髄圧症候群が強く疑われても画像検査で髄液漏出部位が特定できない特発性低髄圧症候群も、一定の割合で経験する。この原因としては、さまざまな可能性が考えられるが、その1つとして脊髄レベル以外からの髄液漏出が挙げられる。2015年2つの異なる研究グループからはほぼ同時期に「硬膜にはリンパ管構造があり、髄液はこの硬膜リンパ管を通じて深頸リンパ節へ排泄される」との報告がなされた^{33,34)}。中でもAspelundら³⁴⁾は、硬膜リンパ管は円蓋部硬膜には疎で頭蓋底神経孔周囲硬膜に密に発達しており、動脈、静脈、神経に沿うように走行していると硬膜内リンパ管の分布とその働きを報告している。

これらの知見から、低髄圧症候群の患者の一部において髄液は脊髄レベルの神経根周囲から漏出するだけではなく、脳神経周囲から漏出している可能性もあると推察される。現在の診断基準で推奨される検査はいずれも脊髄レベルでの髄液漏出部位の検出に絞られており、頭蓋底からの髄液漏出には注目されていない。これが一部の低髄圧症候群患者の漏出部位特定にいたらない原因の1つではないだろうか。さらに、頭蓋底レベルで髄液が過剰に漏出しているのだとすれば、脊髄レベルから自家血を注入するブラッドパッチが無効であることもうなずける。漏出部位を選ばず創傷治癒促進・瘻孔閉鎖の効果が得られる第13因子の投与は、こういった漏出部位特定が困難な低髄圧症候群に対しても効果が得られる一因となっていると思われる。

なお、現時点で、第13因子は低髄圧症候群に対する保険治療の適応はないことを申し添える。

まとめ

術後髄液漏、低髄圧症候群の治療オプションとして創傷治癒促進・瘻孔閉鎖の効果がある血液凝固第13因子の投与は一考に値すると思われる。

本拙文が皆様の日常臨床の一助となれば幸甚です。

利益相反開示

著者全員は日本脳神経外科学会へのCOI自己申告の登録を完了しています。本論文に関して開示すべきCOIはありません。

文 献

- 1) Berroir S, Loisel B, Ducros A, et al : Early epidural blood patch in spontaneous intracranial hypotension. *Neurology* **63** : 1950-1951, 2004
- 2) Schievink WI : Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. *JAMA* **295** : 2286-2296, 2006
- 3) 佐藤慎哉 : 厚生労働省研究事業の総括。脊椎脊髄 **29** : 926-931, 2016
- 4) Laki K, Lóránd L : On the Solubility of Fibrin Clots. *Science* **108** : 280, 1948
- 5) Duckert F, Jung E, Shmerling DH : A hitherto undescribed congenital haemorrhagic diathesis probably due to fibrin stabilizing factor deficiency. *Thromb Diath Haemorrh* **5** : 179-186, 1960
- 6) Beck E, Duckert F, Ernst M : The influence of fibrin stabilizing factor on the growth of fibroblasts in vitro and wound healing. *Thromb Diath Haemorrh* **6** : 485-491, 1961
- 7) Richardson VR, Cordell P, Standeven KF, et al : Substrates of Factor XIII-A : roles in thrombosis and wound healing. *Clin Sci (Lond)* **124** : 123-137, 2013
- 8) 河村淳史, 玉木紀彦, 米澤一喜, 他 : 経椎体骨到達法による腫瘍全摘出術後難治性髄液漏に対し血液凝固第XIII因子製剤が著効を示した1例。No Shinkei Geka **24** : 1107-1111, 1997
- 9) 土持廣仁, 福島武雄, 阪元政三郎, 他 : 術後髄液漏に対する保存的療法—血液凝固第13因子による新治療法。Biomedical Perspectives **3** : 75-80, 1994
- 10) 押野 悟, 重松朋芳, 齋藤洋一 : フィブログロガミンP症例 脳神経外科領域 拡大経蝶形骨洞手術後の髄液漏に対し、フィブログロガミンPが有効であった1例。Medical Torch **8** : 44-45, 2012
- 11) Ishihara S, Fukui S, Otani N, et al : Evaluation of spontaneous intracranial hypotension : assessment on ICP monitoring and radiological imaging. *Br J Neurosurg* **15** : 239-241, 2001
- 12) Nagatani K, Takeuchi S, Wada K, et al : Treatment of spontaneous intracranial hypotension with intravenous Factor XIII administration : initial clinical experience. *Turk Neurosurg* **25** : 69-72, 2015
- 13) 一瀬白帝 : 凝固13因子関連疾患の基礎と臨床—とくに後天性血友病13(出血性後天性凝固13因子欠乏症)について。日小児血液会誌 **24** : 3-13, 2010
- 14) 武藤輝一, 石引久弥 : BI71.023(フィブログロガミンP)の消化器外科手術後の瘻孔および縫合不全に対する有効性および安全性の臨床的検討。新薬と臨 **44** : 26-42, 1995
- 15) 第XIII因子研究会, 三島好雄, 東京大学医学部第一外科 : 手術侵襲とXIII因子の術後変動—第一報。最新医学 **36** : 2492-2495, 1981
- 16) 第XIII因子研究会, 三島好雄, 東京大学医学部第一外科 : 難治性創傷治癒不全患者に対するXIII因子の治療効果—第二報。最新医学 **36** : 2496-2505, 1981
- 17) Gerlach R, Tölle F, Raabe A, et al : Increased risk for postoperative hemorrhage after intracranial surgery in patients with decreased factor XIII activity : implications of a prospective study. *Stroke* **33** : 1618-1623, 2002
- 18) Bosche B, Molcanyi M, Noll T, et al : Occurrence and recurrence of spontaneous chronic subdural haematoma is associ-

- ated with a factor XIII deficiency. *Clin Neurol Neurosurg* **115** : 13-18, 2013
- 19) Perez DL, Diamond EL, Castro CM, et al : Factor XIII deficiency related recurrent spontaneous intracerebral hemorrhage : a case and literature review. *Clin Neurol Neurosurg* **113** : 142-145, 2011
- 20) Kawano H, Yamamoto D, Uchihashi Y, et al : Severe inhibitor-negative acquired factor XIII/13 deficiency with aggressive subdural haemorrhage. *Blood Coagul Fibrinolysis* **24** : 638-641, 2013
- 21) 大谷理浩, 井上 智, 馬越通有, 他 : 急性硬膜下血腫の術後に繰り返す後出血から第13因子欠乏症と診断した1例. *脳外速報* **23** : 1390-1394, 2013
- 22) Schaltenbrand G : Neuere anschauungen zur pathophysiologie der liquorzirkulation. *Zentralbl Neurochir* **3** : 290-300, 1938
- 23) Rando TA, Fishman RA : Spontaneous intracranial hypotension : report of two cases and review of the literature. *Neurology* **42** : 481-487, 1992
- 24) 石坂秀夫, 松前光紀 : 特発性脳脊髄液減少症. *No Shinkei Geka* **34** : 453-460, 2006
- 25) 島 克司 : 特発性低髄液圧症候群 : 病態と診断・治療. *神経外傷* **30** : 7-13, 2007
- 26) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会 : 国際頭痛分類 第2版. *日頭痛会誌* **31** : 13-188, 2004
- 27) 佐藤慎哉, 嘉山孝正 : 低髄液圧症候群, 脳脊髄液減少症, 脳脊髄液漏出症. *脳外誌* **22** : 443-451, 2013
- 28) 脳脊髄液減少症研究会ガイドライン作成委員会 : 脳脊髄液減少症ガイドライン2007. 東京, メディカルレビュー社, 2007, pp15-18
- 29) Gormley JB : Treatment of Post Spinal Headache. *Anesthesiology* **21** : 565-566, 1960
- 30) Gaukroger PB, Brownridge P : Epidural blood patch in the treatment of spontaneous low CSF pressure headache. *Pain* **29** : 119-122, 1987
- 31) 朝倉美香, 丹野 英, 永井利恵, 他 : 特発性低髄液圧症候群に対し硬膜外自家血パッチを試みた2症例. *麻酔* **47** : 1243-1245, 1998
- 32) Desai MJ, Dave AP, Martin MB : Delayed radicular pain following two large volume epidural blood patches for post-lumbar puncture headache : a case report. *Pain Physician* **13** : 257-262, 2010
- 33) Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al : Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* **523** : 337-341, 2015
- 34) Aspelund A, Antila S, Proulx ST, et al : A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med* **212** : 991-999, 2015