
原 著

消化性潰瘍による上部消化管出血症例における血液凝固第XIII因子活性の低下

増田和彦¹⁾, 宮城順子²⁾, 堀内宣昭²⁾, 藤中雄一²⁾, 藤本大策²⁾,
棚橋俊仁³⁾, 中野綾子²⁾, 武市俊彰²⁾, 藤本浩史⁴⁾, 坂東儀昭⁵⁾

¹⁾きたじま田岡病院内科

²⁾徳島県鳴門病院内科

³⁾同 健康管理センター

⁴⁾川島病院内科

⁵⁾徳島県鳴門病院外科

(令和2年6月5日受付) (令和2年9月3日受理)

消化性潰瘍 (PU) による上部消化管出血 (UGIB) での血液凝固第XIII因子 (F13) 活性について検討した。

【方法】 2011年1月から2016年12月に, PUでUGIBをきたし内視鏡的止血術 (止血術) を施行し, F13活性 (正常活性値: 70-140%) が測定されていた42例を後ろ向きに検討し, 止血成功32例と再出血10例で, 臨床症候・末梢血・生化学・凝固・F13活性・内視鏡所見についてロジスティック回帰 (LRA) で検討し, 相関係数も求めた。**【結果】** 70歳以上が59.5%と高齢者が多く, F13活性の平均が $65.7 \pm 22.5\%$, 止血成功例でも $68.3 \pm 22.1\%$ と正常下限値以下, 再出血例は $57.5 \pm 18.1\%$ とさらに低下していた。LRAでForrest分類とF13活性に再出血との関連を認め, F13活性とHb・アルブミン・総蛋白に相関を認めた。**【結論】** PUによるUGIBでは高率にF13活性が低下し, 再出血とForrest I・F13活性に有意な関連を認めた。

上部消化管出血 (UGIB) の初期治療として内視鏡的止血術 (止血術) が第1選択となり^{1,2)}, 再出血や外科手術・死亡例は著明に減少しているが, 国内では依然として年間2500人余りが死亡している³⁾。その要因として, 止血術後の再出血が重要な課題として残されている⁴⁻⁸⁾が, 止血に重要な凝固因子について検討した報告はほとんどみられない。

われわれは, 消化性潰瘍 (PU) によるUGIBに対す

る止血術後の再出血例において血液凝固第XIII因子 (F13) 活性が低下している例がみられることを報告してきた^{9,10)}。今回, 多数例でF13活性について検討し, 再出血との関連を認めたので報告する。

対象・方法

2011年1月1日から2016年12月31日までの6年間に, 徳島県鳴門病院において, PUによりUGIBをきたし止血術を施行した186例のうち, F13活性が測定されていた42例について検討した。内訳は胃潰瘍33例, 十二指腸潰瘍8例, 吻合部潰瘍1例であった。

42例において, 止血術後の再出血の有無に注目し, 性別・年齢・F13活性・潰瘍径の大/中/小・Forrest分類I/I以外・ショックの有無・白血球数 (WBC)・ヘモグロビン (Hb)・血小板数・総蛋白 (TP)・アルブミン (Alb)・PT-INR・活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)・抗血小板薬・ワルファリン・非ステロイド抗炎症薬服用との関連について, 後ろ向きに検討した。

ロジスティック回帰 (LRA) にはjamovi¹¹⁾を用い, $p \leq 0.05$ を有意差ありとした。CORREL関数による相関係数も検討した。

止血術¹⁾には, まずクリップ法を施行し, 止血困難な場合に高張食塩水エピネフリン止血法を併用し, クリップ法が困難であった1例で高周波熱凝固法を併用した。

実施は40例を消化器内視鏡学会専門医が、2例を専門医立ち合いのもとで行った。術後はプロトンポンプ阻害薬を投与した。

F13活性の測定には、ベリクローム FX III (シスメックス社製 正常活性値: 70-140%) を用いた。測定は、21例が止血術前/輸血前、13例が止血術後/輸血前、1例が止血術前/輸血後、7例が止血術後/輸血後であった。再出血時の測定例は除外した。

結 果

対象42例の性別は、男性31例 (73.8%)、女性11例 (26.2%) で、男性が女性の2.8倍と多かった。

年齢は、70歳以上の高齢者が25例 (59.5%) と多かった。

ショックの有無では、ショック (+) が18例 (42.9%)、ショック (-) が24例 (57.1%) であった。

内視鏡所見で、潰瘍の径が、大11例 (26.2%)、中19例 (45.2%)、小12例 (28.6%) であり、Forrest I a・I b が18例 (42.9%)、Forrest II a・II b・II c が24例 (57.1%) であった。

Hb は、7.0g/dl 未満が11例 (26.2%)、7.0-9.9g/dl が15例 (35.7%)、10.0-12.9g/dl が11例 (26.2%)、13.0g/dl 以上が5例 (11.9%) であった。

輸血は22例で行われ大部分が9g/dl 以下、新生凍結血漿 (FFP) 投与は6例で、大量輸血例か PT-INR1.30 以上で行われていた。

抗血小板薬服用は6例、ワルファリン服用3例、直接経口抗凝固薬服用1例であった。

F13活性 (図1) は、70%未満への低下が28例 (66.7%)、正常13例 (31.0%)、増加1例 (2.4%) と低下例が多く、全例での平均が $65.7 \pm 22.5\%$ と正常下限値以下に低下していた。止血成功例でも低下20例 (62.5%)・正常11例 (34.4%)・増加1例 (3.1%) と低下例が多く、平均は $68.3 \pm 22.1\%$ と正常下限値以下であり、再出血例では低下8例 (80%)・正常2例 (20%) で、平均は $57.5 \pm 18.1\%$ とさらに低下していた。低下例は高齢者で多かった。

42例のうち再出血をきたしたのは10例 (23.8%) であり、止血術2日目が8例、12日目が2例で、2日目が多かった。

F13活性低下28例のうち再出血したのは8例 (28.6%)、正常および増加14例では2例 (14.3%) であり、低下例で再出血が多かった。

再出血の有無と各因子との関連について、尤度比検定 (表1) に基づき、LRA (表2) にてForrest I ($p = 0.017$) と F13活性 ($p = 0.046$) に有意差を認め、再出血との関連性を認めた。

CORREL 関数による、F13活性との相関係数は、Hb が 0.444 、Alb が 0.443 、TP が 0.395 と、TP よりも Alb により強い相関を認めた。

再出血した10例の転帰は (図2)、F13活性が正常であった2例中1例は再止血術のみ、他は経動脈的塞栓術 (TAE) で永久止血した。F13活性が低下していた8例

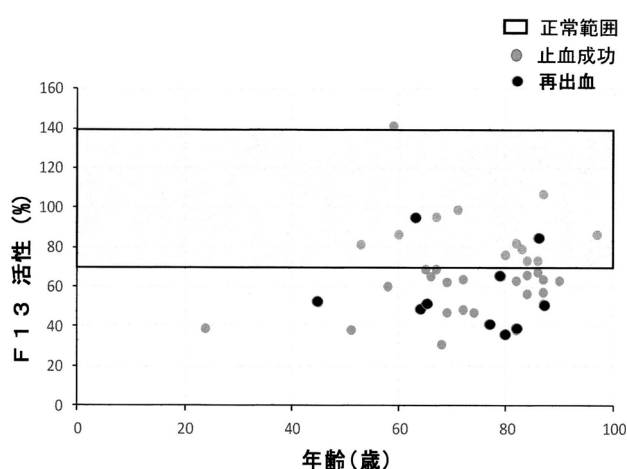


図1 年齢と F13活性
F13活性は、平均が止血成功例でも正常下限値以下、再出血例ではさらに低下していた。

表1 ロジスティック回帰での尤度比検定

	χ^2	自由度	p 値
性別	0.00482	1	0.945
年齢	0.12751	1	0.721
F13活性	1.98214	1	0.159
潰瘍径	4.89403	2	0.049
Forrest I	3.86841	1	0.087
ショック	0.21355	1	0.644
WBC	1.87369	1	0.171
Hb	0.00058	1	0.981
血小板数	0.51218	1	0.474
Alb	0.17384	1	0.677
PT-INR	0.91343	1	0.339
抗血小板薬	4.09433	1	0.043
ワルファリン	0.12475	1	0.724
非ステロイド系抗炎症剤	0.01643	1	0.898

表2 ロジスティック回帰

	回帰計数 推定値	95%信頼 区間下限	95%信頼 区間上限	標準誤差	統計値 Z	p 値	odds ratio
切片	1.8740	-3.086	6.8342	2.5307	0.741	0.459	6.514
F13活性	-0.0734	-0.145	-0.0013	0.0368	-1.995	0.046	0.929
潰瘍径							
大	-2.2765	-5.137	0.5843	1.4596	-1.560	0.119	0.103
中	-0.5529	-3.027	1.9215	1.2625	-0.438	0.661	0.575
PT-INR	0.9353	-0.351	2.2213	0.6562	1.425	0.154	2.548
Forrest I	2.8051	0.508	5.1020	1.1719	2.394	0.017	16.529

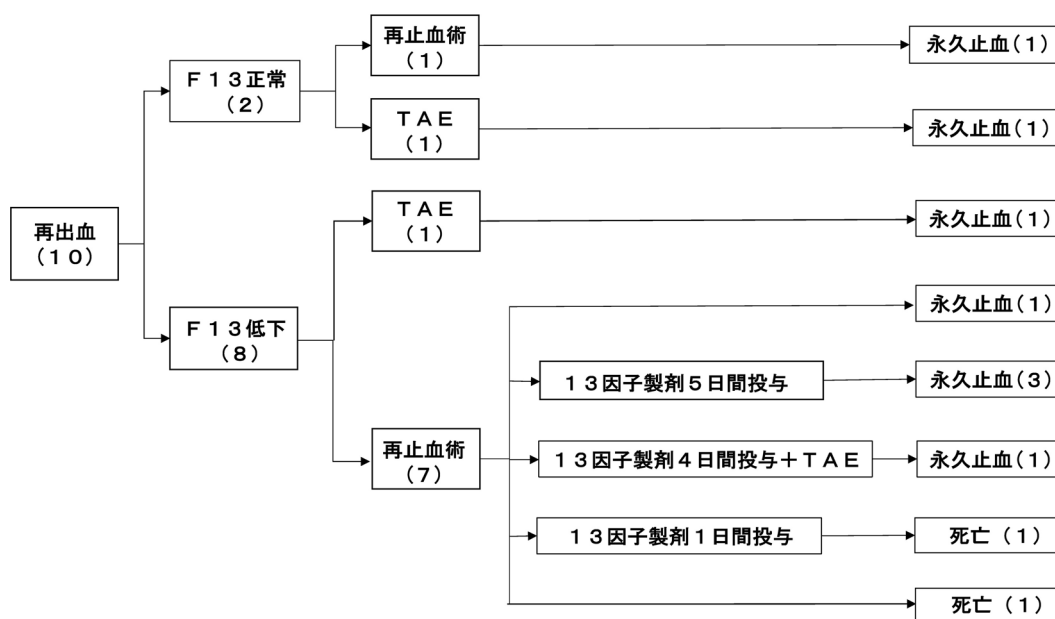


図2 再出血10例の転帰
TAE：経動脈的塞栓術

表3 F13活性との相関係数

年齢	0.098
WBC	-0.122
Hb	0.444
血小板数	-0.145
Alb	0.443
TP	0.395
BUN	-0.311
Cr	-0.323
PT-INR	-0.149
APTT	-0.137

のうち、1例はTAEで永久止血した。7例に止血術を追加し、1例が止血術のみで永久止血、5例にF13製剤の投与を行い、5日間投与した3例で永久止血、1例は4日間投与し止血術を5回追加したが止血し得ずTAEにて止血し得た。1例は投与が1日のみで多臓器不全で死亡し、1例は止血術翌日に死亡した。死亡した2例は重篤な基礎疾患で入院中に出血をきたした例であった。

再止血術時にF13製剤を投与することにより、止血効果が改善する可能性がある。

考 察

F13^{12,13)}は、フィブリン安定化因子とも呼ばれ血液凝固のみならず創傷治癒にも関与し、Aサブユニット(F13-A)二量体とBサブユニット(F13-B)二量体からなる四量体として血漿中に存在する。F13-Aは、骨髄系細胞によって産生され、F13-Bは肝細胞で生合成され血中に分泌される。トロンピンにより活性化され、フィブリンモノマー同士を架橋フィブリン多量体に変換し、プラスミンによる線溶に対し抵抗性を増強し、止血栓を安定化させる。

F13活性低下状態は、一般的検査で行われることが多い凝固時間・PT-INR・APTT・血小板数などでは異常を示さないため、低下していても見逃されている可能性が高い。

先天性F13欠乏症では、出産後に一旦止血していた臍帯出血が0.5-2日後に再出血する「後出血」が特徴であり、後天性F13欠乏症では突然の出血症状で発症する。

再出血は、非静脈瘤性UGIBにおける内視鏡診療ガイドライン(ガイドライン)¹⁾では止血後3日以内に起こることが多いとされており、本報告でも再出血した10例中8例が2日目に起こっていた。

止血術後の再出血の危険因子として、不安定な循環動態・高度貧血(Hb<8g/dl)・活動性出血(Forrest I a/I b)・2cm以上の大きな潰瘍・吐血・2mm以上の露出血管が示されている。今回、再出血の有無と各因子との関連についてLRAによる検討(表2)で、Forrest IとF13活性に有意差を認め、F13活性低下と再出血との関連性が明らかとなった。

F13活性(図1)は、42例中28例(66.7%)で低下、再出血10例ではさらに低下しており、UGIB症例ではF13活性が高頻度に低下していた。

UGIBの治療では止血術が欠かせないが、F13活性低下例における再出血時の治療には欠乏しているF13の補充が有効^{9,10)}と考えられる。F13製剤は1バイアル中240単位を含有しているが、FFPは約1単位/mlしか含有しておらず¹³⁾、赤血球濃厚液は血漿の大部分を除去されておりF13の補充には不十分で、F13製剤の補充が欠かせない。

PUとF13活性の関連についての検討¹⁴⁾では、胃切除術後2-6病日に83±6%と一過性に低下し、切除胃組織では潰瘍底の肉芽組織内で新しい線維化の加わった時期に増加しており、潰瘍底の線維化に関与しているとし

ている。

Rutgeertsら⁷⁾中村ら¹⁵⁾は、F13・トロンピン・フィブリンノーゲンを含むフィブリン接着剤を用いた止血術の有効性を示しフィブリンノーゲンの効果に注目しており、中村らはF13が有効である可能性に触れているが検証されていない。

外科周術期におけるF13活性の検討¹⁶⁾では、術後3日目に侵襲の強いものほど低下し、合併症を起こした例で著明に低下、TPとの相関を認めている。

F13活性とHb・Alb・TPに相関を認めた(表3)ことは、多量出血例や低栄養状態ではF13活性低下に留意しないといけないことを示している。低Alb血症がUGIBの予後に関連していたとの報告^{6,8,17)}は、F13活性の低下に随伴した変化であったと考えられる。低Alb血症が認められた場合にAlbを投与しても止血率の向上は期待できないが、F13製剤の投与により止血率の改善が期待できる^{9,10)}。

F13活性は年齢による差はないと報告¹⁸⁾されているが、本報告ではF13活性が高頻度に低下していた。

F13活性低下の機序として、加齢に伴った造血機能の低下¹⁹⁾と、高齢化で食事摂取が減少し低栄養状態に陥ったことによる肝細胞でのF13生合成の減少が考えられる。高齢社会化に伴いUGIB症例も高齢化が進み^{1,4,6)}、基礎疾患を持つ患者や低栄養患者の割合がさらに増加することが懸念され、F13減少に注目する必要がある。

UGIB症例に対して緊急手術がなされた場合、本邦では約4.5%⁵⁾が死亡している。F13活性の低下に気づかぬまま緊急手術が施行されれば、手術創の離開・縫合不全などの合併症をきたし予後不良となることも予見される。

UGIB症例の診療に際し、高齢者や止血術後再出血例で低Alb血症や低蛋白血症が認められる場合には、F13活性の低下に注意しておかねばならない。

結 語

PUによるUGIB症例の66.7%でF13活性の低下を認め、再出血例では80%で低下していた。LRAにて、再出血とF13活性との関連性を認めた。

UGIBの止血術後に再出血をきたした場合には、F13活性低下への注意が必要である。

文 献

- 1) 藤城光弘, 井口幹崇, 角嶋直美, 加藤元彦 他: 非静脈瘤性上部消化管出血における内視鏡診療ガイドライン. *Gastroenterol Endosc*, **57**: 1648-1666, 2015
- 2) 日本消化器病学会編: 出血性胃潰瘍・出血性十二指腸潰瘍(1)内視鏡的治療. *消化性潰瘍診療ガイドライン2015*, 改訂第2版, 南江堂, 東京, 2015, pp. 2-15
- 3) 厚生労働統計. Available from: <http://www.mhl.go.jp/toukei/list/81-1a.html>
- 4) Barkun, A. N., Bardou, M., Kuipers, E. J., Sung, J., *et al.*: *Annals of Internal Medicine* 診療ガイドライン 非静脈瘤性上部消化管出血患者の管理に関する国際合意勧告. *Gastroenterol Endosc*, **53**: 333-363, 2011
- 5) 柏木秀幸, 青木照明, 渡辺正光, 秋庭宏紀: 外科の立場からみた止血困難例. *消化器内視鏡*, **6**: 59-66, 1994
- 6) 比嘉晃二, 山口康晴, 青木圭, 土岐真朗 他: 高齢者出血性消化性潰瘍に対する内視鏡的止血術の検討. *日消誌*, **108**: 418-428, 2011
- 7) Rutgeerts, P., Rauws, E., Wara, P., Swain, P., *et al.*: Randomised trial of single and repeated fibrin glue compared with injection of polidocanol in treatment of bleeding peptic ulcer. *Lancet*, **350**: 692-696, 1997
- 8) Saltzman, J. R., Tabak, Y. P., Hyett, B. H., Xiaowu, S., *et al.*: A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endoscopy*, **74**: 1215-1224, 2011
- 9) 増田和彦, 鈴木康博, 木村成昭, 玉木康民 他: 内視鏡的止血術後再出血した上部消化管出血症例にみられた血液凝固第XⅢ因子の減少. *Gastroenterol Endosc*, **40**(Suppl.1): 411, 1998
- 10) 宮城順子, 小島直, 高橋幸志, 日浅由紀子 他: 内視鏡的止血術後に再出血し第XⅢ因子活性の低下が見られた3症例. 第105回日本消化器内視鏡学会四国地方会発表, 2010
- 11) <http://www.jamovi.org>
- 12) 一瀬白帝: 後天性第XⅢ/13因子欠乏症の診断と治療 —全ての難病指定医のために—. *臨血*, **56**: 2110-2122, 2015
- 13) 一瀬白帝: 後天性血友病XⅢ(13)(出血性後天性凝固第13因子欠乏症)とは?. *日内誌*, **99**: 1934-1943, 2010
- 14) 志沢喜久: 消化性潰瘍の治癒過程と凝固XⅢ因子. *日消誌*, **81**: 1559-1568, 1984
- 15) 中村紀夫, 藤田誠一郎, 松田兼一, 前田宜包: 出血性潰瘍に対するフィブリン局注による内視鏡的止血法の新しい試み. *腹部救急医学会雑誌*, **14**: 399-411, 1994
- 16) 小代正隆, 西満正, 松村千乏, 竹之下満 他: 手術侵襲におけるXⅢ因子の動態とその臨床的意義. *臨床と研究*, **55**: 543-550, 1978
- 17) Tung, C. F., Chow, W. K., Chang, C. S., Peng, Y. C., *et al.*: The prevalence and significance of hypoalbuminemia in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Hepatogastroenterol*, **54**: 1153-1156, 2007
- 18) 叶内和範, 佐藤牧子, 波多野寛治, 大沼沖雄 他: 新規血液凝固第XⅢ因子測定試薬「ヘキサメイトF XⅢ」の基礎的検討. *医学と薬学*, **58**: 121-126, 2007
- 19) 堤久, 大田正嗣: 高齢者の貧血. *日内誌*, **95**: 2021-2025, 2006

Decreased blood coagulation factor XIII activity in upper gastrointestinal bleeding cases due to peptic ulcer

Kazuhiko Masuda¹⁾, Junko Miyagi²⁾, Noriaki Horiuchi²⁾, Yuichi Fujinaka²⁾, Daisaku Fujimoto²⁾, Toshihito Tanahashi³⁾, Ayako Nakano²⁾, Toshiaki Takeichi²⁾, Hiroshi Fujimoto⁴⁾, and Yoshiaki Bando⁵⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Kitajima taoka hospital, Tokushima, Japan

²⁾Department of Internal Medicine, Tokushima prefecture Naruto hospital, Tokushima, Japan

³⁾Health Care Center, Tokushima prefecture Naruto hospital, Tokushima, Japan

⁴⁾Department of Internal Medicine, Kawashima hospital, Tokushima, Japan

⁵⁾Department of Surgery, Tokushima prefecture Naruto hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

We report on blood coagulation factor XIII (F13) activity in upper gastrointestinal bleeding (UGIB) due to peptic ulcer (PU). **【Methods】** From January 2011 to December 2016, 42 patients who had UGIB with PU, performed endoscopic hemostasis (EH), and measured F13 activity (normal range : 70-140%), were retrospectively studied. The clinical signs, peripheral blood, biochemistry, coagulation, F13 activity, and endoscopic findings were examined by logistic regression analysis (LRA) in 32 patients with successful hemostasis and 10 patients with rebleeding. **【Results】** There were 25 elderly patients aged 70 and over. The average F13 activity was $65.7 \pm 22.5\%$, $68.3 \pm 22.1\%$ in the case of successful hemostasis, below the lower limit of normal, and further decreased to $57.5 \pm 18.1\%$ in the case of rebleeding. LRA showed association with rebleeding in Forrest classification and F13 activity. **【Conclusion】** F13 activity decreased in many cases of UGIB due to PU, and associated with rebleeding after EH.

Key words : upper gastrointestinal bleeding, endoscopic hemostasis, rebleeding, blood coagulation factor XIII