

IgA 腎症を合併した先天性第XIII因子欠乏症の1症例

奈良県立医科大学第1内科学教室

山口 充子, 土肥 和 紘, 椎木 英 夫
竹中 義 正, 石川 兵 衛

CONGENITAL FACTOR XIII DEFICIENCY ASSOCIATED WITH IgA NEPHROPATHY: A CASE REPORT

MICHIKO YAMAGUCHI, KAZUHIRO DOHI, HIDEO SHIIKI,
YOSHIMASA TAKENAKA and HYOE ISHIKAWA

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received November 30, 1992

Summary: A 32-year-old man associated with factor XIII deficiency and IgA nephropathy is reported. According to his family history, the patient's parents were cousins in marriage and his younger brother was also affected by factor XIII deficiency. Twenty-five years ago, moderate proteinuria (1-3 g/day) was first discovered. A renal biopsy specimen showed mild to moderate mesangial proliferative glomerulonephritis with IgA deposits. Hemostatic tests demonstrated typical factor XIII deficiency: marked prolongation of coagulation time, partial thromboplastin time and absence of factor XIII. In his past clinical course he had had a transient cerebrovascular attack presenting with left hemiparesis 15 years ago. At last observation, his renal function remained normal although moderate proteinuria persisted. To the author's knowledge, this is the first reported case associated with these two diseases.

Index Terms

congenital factor XIII deficiency, IgA nephropathy

はじめに

1955年にRatnoffら¹⁾は、臨床的には明確な出血傾向を呈さないのに高度の凝血時間延長を示す症例に遭遇し、既知の凝血因子とは異なる凝血促進因子の欠乏に起因する内因性凝固系障害がこの患者には認められることを明らかにした。この因子は、この患者名に因んでHageman因子と命名され¹⁾、のちに第XIII因子と改められた²⁾³⁾。現在までに先天性第XIII因子欠乏症例の報告は、国外において約200例を越える。一方、本邦における報告例は、1965年の柴田ら⁴⁾による第1例以降、現在までに約15例を数えるにすぎない⁵⁾⁶⁾。著者らは、IgA腎症を合併した先天性第XIII因子欠乏症の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者： 32歳，男性。

主 訴： 蛋白尿。

既往歴： 19歳で虫垂切除，31歳で大腿骨骨折をした。

家族歴： 弟が第XIII因子欠乏症であった。

現病歴： 1966年12月に下肢の倦怠感を自覚して近医を受診し，下腿浮腫と蛋白尿を指摘された。浮腫はまもなく消失したが，蛋白尿は持続していた。1970年12月に奈良県立医科大学第1内科へ精査を目的に入院した。1日蛋白尿は1~3g程度の中等度であったが，腎機能は正常範囲内にあり，高血圧も認められなかった。1976年7月，突然に左不全麻痺が出現して某病院に入院した。頭部CTと脳血管造影には異常が認められず，左不全麻痺は発症10日後に消失した。この時点で，先天性第XIII因子

欠乏症と診断されており、高血圧の合併を初めて指摘された。1977年8月に奈良県立医科大学の関連病院に入院し、第1回目の腎生検を受けた。本例の腎生検所見は光顕像では軽度から中等度のメサンギウム増生を示すメサンギウム増殖性糸球体腎炎であり、蛍光抗体法所見からIgA腎症と診断された。血圧は160/100 mmHg前後に上昇していたが、尿蛋白量は以前と同等の1~3g/日であり、腎機能も正常範囲にあった。以後は著変なく経過したが、1981年4月、再生検を目的に奈良県立医科大学第1内科へ第2回目の入院をした。

入院時現症：身長155 cm、体重56 kg。血圧160/100 mmHg。眼底H₂S₀。他の身体所見には異常が認められない。

入院時検査成績：検尿では、尿蛋白が1~3g/日であり、沈渣に少数の赤血球が認められた。Ccrは120 ml/分であり、正常範囲にあった。一方、濃縮試験は694 mOsm/Kg・H₂Oであり、軽度に低下していた。血液学的検査および血液生化学的検査は明らかな異常を示さなかった。出血・凝固検査では、出血時間とプロトロンビン時間(PT)は正常範囲内であったが、凝固時間、血漿カルシウム再加時間と部分トロンボプラスチン時間(APTT)が高度に延長していた。さらに凝固因子については、第Ⅲ因子は1%以下であり、高度に低下していた(Table 1, 2)。なお、線溶系検査は異常を示さなかった。

第2回腎生検所見：腎生検光顕像は、第1回の所見と同様であり、軽度から中等度のメサンギウム増生を呈していた(Fig. 1)。蛍光抗体法所見ではメサンギウム域に

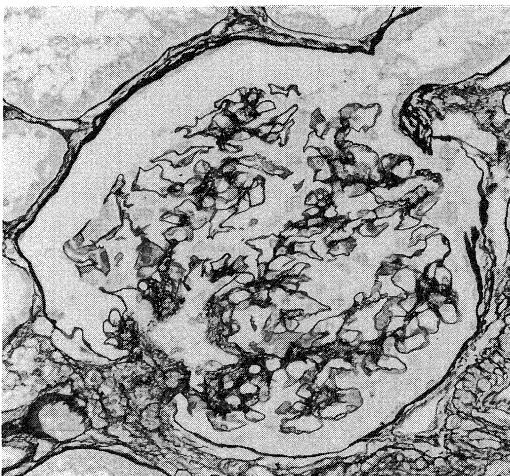


Fig. 1. The glomerulus shows mild cellular proliferation of the mesangium, without thickening of the capillary and lobulation of the glomerular tuft. (H-E stain, ×100)

びまん性のIgA沈着に加えて軽度のC3沈着も認められたが、他の免疫グロブリン、補体およびフィブリン体の沈着は認められなかった。電顕所見では、メサンギウム域に electron dense deposit の沈着が認められたが、基底膜の肥厚や断裂像などの病変は認められなかった。

退院後の経過：1984年2月13日に再度、脳梗塞の発作のため、某病院に1年間入院した。以後、近医で降圧

Table 1. Laboratory data on admission(I)

Urinalysis		Biochemistry	
protein	(+)	total-protein	6.6 g/dl
glucose	(-)	Alb	66.4 %
sediments		Glb	α_1 1.7 %
RBC	3~5/HPF	α_2	8.6 %
WBC	0~1/HPF	β	7.1 %
hyalin cast	5/au	γ	16.2 %
		GOT	15 IU/L
		GPT	12 IU/L
		LDH	364 IU/L
		BUN	15.0 mg/dl
		creatinine	1.3 mg/dl
		Na	138 mEq/L
		K	4.2 mEq/L
		Cl	98 mEq/L
		Ca	9.6 mg/L
		P	2.4 mg/L
Hematology			
RBC	554 ×10 ⁴ /μl		
Ht	51 %		
Hb	16.9 g/dl		
WBC	7,700 /μl		
Plt	35.7 ×10 ³ /μl		
Serology			
RA test	(-)		
CRP	(+)		
ASLO	<100 Todd		
LE test	(-)		
HB _s -Ag	(-)		
HB _s -Ab	(+)		
IgA	231mg/dl		
IgG	1,152mg/dl		
IgM	231mg/dl		
C3	93mg/dl		
C4	35mg/dl		

Table 2. Laboratory data on admission(II)

Hemostatic tests		Fbg	413 mg/dl
Bleeding time	2.0 min	s-FDP	(-)
Coagulation time	40.0 min	plasminogen	10.5 mg/dl
Recalcification time	5.0 min	AT-III	142 mg/dl
Prothrombin time	12.4 sec	α_2 -MG	30.5 mg/dl
APTT	>300 sec	α_1 -AT	215 mg/dl
Thrombo test	46 %		
Coagulation factor		Renal function tests	
II	110 %	Ccr	120 ml/min
V	140 %	Conc. test	694 mOsm/Kg・H ₂ O
VII	100 %		
		Endocrinological tests	
VIII	170 %	PRA	2.5 ng/ml/hr
IX	200 %	Angiotensin I	129 pg/ml
X	100 %	Angiotensin II	4 pg/ml
XI	110 %		
XII	<1 %		

薬を投与されており、数回の臨床検査でも血清クレアチニン値の上昇は指摘されていない。1992年3月18日に当科を受診したが、血圧は117/112 mmHg, 尿蛋白(+++), 尿沈渣には少数の赤血球が認められた。しかし血清クレアチニン値, 血中尿素窒素値, 血清尿酸値は正常範囲にあった。

考 察

先天性第Ⅷ因子欠乏症は、常染色体劣性遺伝であり、凝血時間が高度に延長するにもかかわらず、臨床的には出血傾向を呈しない。出血傾向を呈しない理由は、第Ⅷ因子を介しない内因性凝固系活性経路の存在、あるいは、ごく少量に存在する因子が流血中より局所に効率よく集中することによるものと考え⁷⁾⁸⁾があるが、まだ推測の域を出ていない。一方、線溶系の抑制を重視する意見⁹⁾もあり、第Ⅷ因子の欠損が高度の場合には、血栓形成が高率になり、心筋梗塞・肺梗塞・脳梗塞などを合併しやすくなるという。本例の場合も経過中にRINDと思われる症状の出現をみている。

本例の血液凝固能検査では、血小板数とPTは正常範囲にあるが、APTTが高度の延長を示した。線溶系・キニン系検査では異常が認められなかった。したがって内因系凝固異常の存在を疑い、凝固因子検査を実施したところ、第Ⅷ因子活性が1%以下に低下しており、第Ⅷ因子欠乏症の存在が明らかになった。家系調査によると、両親は血族結婚(いとこ結婚)であり、弟も無症状ではあるが第Ⅷ因子欠乏症を合併していた。Veltkampら¹⁰⁾によると、第Ⅷ因子活性が1%前後に低下している場合はホモ接合体型、50%前後に低下する場合はヘテロ接合体型であるという。本例は、前記の検査結果からホモ接合体型の先天性第Ⅷ因子欠乏症と診断される。

一方、IgA腎症は、Berger & Hinglais¹¹⁾によって初めて報告された糸球体疾患であり、本邦では原発性慢性糸球体腎炎の30~40%を占める。本症の病因については、幾多の検討が重ねられており、まだ解明されたわけではないが、免疫病理学的特徴から免疫複合体の関与を唱える意見が主流を占めている。その抗原については、細菌・ウィルス・食物などの外来性物質を想定する者、各種の自己抗原などを想定する者があり、これも未解決というのが現状である。

加うるに腎炎の発生・進展過程におけるメディエータの問題がある。補体系・凝固系・血小板系・リンパ球系・マクロファージ系などが複雑に絡んで関与しているのは周知のことである。さらに、これらのメディエータを介して、血管内皮障害が起りコラーゲンが血流面へ露出

すると、内因性凝固系を活性化して、糸球体内微小血栓形成を促すことになる可能性が強い。

前述のように凝固・線溶系は糸球体腎炎の発生・進展過程に対する重要なメディエータである。本症例では内因性凝固系障害に起因する凝固・線溶系の異常がIgA腎症の発生・進展に加担しているものと推察される。従来、IgA腎症の予後は比較的良好と考えられてきたが、最近では症例の約20%が15年~20年の経過で慢性腎不全へ移行するとされている¹²⁾¹³⁾。IgA腎症の増悪因子としては、1)中等度以上の蛋白尿(1日1.0g以上)、2)高血圧、3)腎生検時の腎機能低下、4)男性、5)高蛋白食の持続摂取、6)高度の組織障害(高度のマサンギウム増生、硝子化あるいは糸球体硬化、ボウマン嚢癒着、半月体形成、間質の線維化)が挙げられている。ことに半月体形成の有無は予後の推測に重要であり、その形成率が25%~50%の症例は10年生存率が約70%、50%以上の症例は36%に低下するという¹⁴⁾。また、間質の線維化率が30%を越える症例は腎機能低下が多いといわれている¹⁵⁾。

本症例では、上記の増悪因子のうち、1)2)4)6)の4項目が認められている。本例は、発症後すでに約25年を経過しているが、その間に腎機能に有意の増悪はみられなかった。この事実はIgA腎症の進展に対するⅧ因子の関与を考察するうえで情報の1つとして集積すべき知見であろう。本患者では、IgA腎症が偶発的に先天性第Ⅷ因子欠乏症を合併したものであるのか、あるいは先天性第Ⅷ因子欠乏症の存在がIgA腎症の発生になんらかの関与をしているのか興味のもたれるところである。今後検討すべき重要な課題といえる。

結 語

IgA腎症を合併した先天性第Ⅷ因子欠乏症の1例を報告した。本例はきわめて稀な症例であり、われわれが現在までに検索し得た範囲では、両者の合併例はみられない。腎炎の進展を考察するうえで、かかる症例の追跡が重要な意義を持つものと考えられる。

本症例の要旨は第12回日本腎臓学会西部部会(昭和57年)において発表した。

文 献

- 1) Ratnoff, O. D. and Colopy, J. E.: A familial hemorrhagic trait associated with a deficiency of a clotpromoting fraction of plasma. *J. Clin. Invest.* 34: 602, 1955.
- 2) Wright, I. S.: Nomenclature of blood clotting

- factors. *Thromb. Diath. Haemorrh.* **3** : 435, 1959.
- 3) 安部 英 : 第 4 回国際凝固因子選定委員会会議に出席して. *医学のあゆみ* **32** : 98, 162, 219, 1960.
 - 4) 柴田義純, 井出 望, 池田洋一, 板倉利達, 松崎舜乃, 高野尚之, 藤野 旭, 大島一洋, 今川 仁, 小浜貴良, 山中 学, 三好和夫 : Hageman factor 欠乏症の 1 例. *日血会誌*. **28** : 555, 1965.
 - 5) Sano, M., Saito, H., Sugihara, T., Suzuki, H., Kozima, T. and Ohya, I. : Hereditary Hageman factor (factor XIII) deficiency. Report of three families and review of the literature published in Japan. *Acta Haematol. Jps.* **49** : 149, 1986.
 - 6) 藤原通博, 丸山茂雄, 渡部博昭, 鈴木信介, 中山健二, 内田昭弘, 帯刀哲夫 : 先天性第 XIII 因子欠乏症の 1 例. *診断と治療* **5** : 1303, 1988.
 - 7) Saito, H. : Hageman factor (factor XIII) in health and diseases. *Acta Haematol. Jpn.* **44** : 1460, 1981.
 - 8) Kaplan, A. P. and Austen, K. F. : Fibrinolytic pathway of human plasma, isolation and characterization of the plasminogen proactivator. *J. Exp. Med.* **136** : 1378, 1972.
 - 9) Goodnough, L. T., Saito, H. and Ratnoff, O. D. : Thrombosis or myocardial infarction in congenital clotting factor abnormalities and chronic thrombocytopenias : A report of 21 patients and a review of 50 previously reported cases. *Medicine* **62** : 248, 1983.
 - 10) Veltkamp, J. J., Hemker, H. C. and Loeliger, E. A. : Detection of heterozygotes for factor VIII, IX and XII deficiency. *Thromb. Diath. Haemorrh., Suppl.* **17** : 181, 1956.
 - 11) Berger, J. and Hinglais, N. : Les-adpots intercapillaires d'IgA-IgG. *J. Vrol. Nephrol.* **74** : 694, 1968.
 - 12) Couser, W. G. : Rapidly progressive glomerulonephritis : Classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am. J. Kidney Dis.* **11** : 449, 1988.
 - 13) 中本 安 : 糸球体腎炎の全貌. *Medical Practice* **6** : 1589, 1989.
 - 14) 大野丞二 : Chance proteinuria の予後調査成績. 内科の立場から. 厚生省特定疾患昭和 57 年度腎糸球体障害調査研究班業績集. p. 660, 1982.
 - 15) 大貫忠男, 林 大介 : 糸球体腎炎の増悪進展メカニズムとその対策. *Medical Practice* **6** : 1617, 1989.