

- 1) Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 562-569.
- 2) Mehta SH, Thomas DL, Torbenson M, et al. The effect of antiretroviral therapy on liver disease among adults with HIV and hepatitis C coinfection. *Hepatology*. 2005; 41: 123-131.
- 3) Benhamou Y, DeMartino V, Bochet M, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology*. 2001; 34: 283-287.
- 4) Kramer JR, Giordano TP, Soucek J, et al. The effect of HIV co-infection on the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In U.S. veterans with hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 56-63.
- 5) Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol*. 2006; 44: 47-55.
- 6) Qurishi N, Kleuzberg C, Luchters G, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet*. 2003; 362: 1708-1713.
- 7) Ragni MV, Nalensnik MA, Schillo R, et al. Highly active antiretroviral therapy improves ESLD-free survival in HIV-HCV co-infection. *Hemophilia*. 2009; 15: 552-8.
- 8) 抗 HIV 治療ガイドライン. 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班.
- 9) Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*. 2000; 283: 74-80.
- 10) Sulkowski MS, Thomas DL, Meththa SH, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*. 2002; 35: 182-189.
- 11) Aranzabal L, Casado JL, Moya J, et al. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 588-593.
- 12) Labarga P, Soriano V, Vispo ME, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drug is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2007; 196: 670-676.
- 13) Bonacini M. Liver injury during highly active antiretroviral therapy: the effect of hepatitis C co-infection. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: S104-S108.
- 14) Nunez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanism and management. *J Hepatol*. 2006; 44: S132-139.
- 15) Guidelines for the use of Antiretroviral agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents. 2011.
- 16) O'Grady J, Taylor C, Brook G. Guidelines for liver transplantation in patients with HIV infection(2005). *HIV Medicine*. 2005; S2: 149-153.
- 17) Tricot L, Teicher E, Peytavin G, et al. Safety and Efficacy of Raltegravir in HIV-Infected Transplant Patients Cotreated with Immunosuppressive Drugs. *Am J Transplant*. 2009; 9:

1946-1952.

- 18) Teicher E, Abbara C, Duclos-Vallée JC, et al. Enfuvirtide: A Safe and Effective Antiretroviral Agent for Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Shortly After Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2009; 15: 1336-1342.
- 19) Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, Babiker A, Burman W, Clumeck N, Cohen CJ, Cohn D, Cooper D, Darbyshire J, Emery S, Fätkenheuer G, Gazzard B, Grund B, Hoy J, Klingman K, Losso M, Markowitz N, Neuhaus J, Phillips A, Rappoport C. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2283-96.
- 20) Frost SD, Martinez-Picado J, Ruiz L, Clotet B, Brown AJ. Viral dynamics during structured treatment interruptions of chronic human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol.* 2002; 76: 968-79.
- 21) Duclos-Vallée JC, Féray C, Sebah M, Teicher E, Roque-Afonso AM, Roche B, Azoulay D, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Vittecoq D, Samuel D; THEVIC Study Group. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology.* 2008; 47: 407-17.
- 22) Palmisano, L., M. Giuliano, E. Nicastrì, M. F. Pirillo, M. Andreotti, C. M. Galluzzo, R. Bucciardini, V. Fragola, M. Andreoni, and S. Vella. Residual viraemia in subjects with chronic HIV infection and viral load < 50copies/ml: the impact of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2005; 19: 1843-1847.
- 23) Palmer, S., F. Maldarelli, A. Wiegand, B. Bernstein, G. J. Hanna, S. C. Brun, D. J. Kempf, J. W. Mellors, J. M. Coffin, and M. S. King. Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008; 105: 3879-3884.
- 24) Simen BB, Simons JF, Hullsiek KH, Novak RM, Macarthur RD, Baxter JD, Huang C, Lubeski C, Trenchalk GS, Braverman MS, Desany B, Rothberg JM, Egholm M, Kozal MJ; Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. Low-abundance drug-resistant viral variants in chronically HIV-infected, antiretroviral treatment-naïve patients significantly impact treatment outcomes. *J Infect Dis.* 2009; 199: 693-701.
- 25) Hoffmann C, Minkah N, Leipzig J, Wang G, Arens MQ, Tebas P, Bushman FD. DNA bar coding and pyrosequencing to identify rare HIV drug resistance mutations. *Nucleic Acids Res.* 2007; 35: e91.
- 26) Wang C, Mitsuya Y, Gharizadeh B, Ronaghi M, Shafer RW. Characterization of mutation spectra with ultra-deep pyrosequencing: application to HIV-1 drug resistance. *Genome Res.* 2007; 17: 1195-201.
- 27) Varghese V, Shahriar R, Rhee SY, Liu T, Simen BB, Egholm M, Hanczaruk B, Blake LA, Gharizadeh B, Babrzadeh F, Bachmann MH, Fessel WJ, Shafer RW. Minority variants associated with transmitted and acquired HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance: implications for the use of second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 52: 309-15.

6

肝移植の血友病管理 (血液内科の視点からみた凝固因子の使用)

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 病態解析・診断学 教授

上平 憲

<研究協力者> 長崎大学病院 細胞療法部 准教授

長井 一浩

- ・血友病を基礎疾患とした HIV/HCV 重複感染肝移植術対象症例においては、適切な凝固因子補充によって止血管理が可能である。
- ・一方、重症肝障害を伴う条件下でこれを適確に実施するためには、医療機関における以下のような周回システム構築が不可欠である。
 - a) 凝固因子活性測定系を確立し、周術期のモニタリングに用い得ること
 - b) 術前の凝固因子負荷試験によって、周術期の凝固因子補充計画を事前に策定すること
 - c) 肝障害条件下における凝固線溶系の再バランス化状態が手術侵襲によって大きく変動する可能性を常に想定して、周術期の凝固・線溶系検査を中心とした臨床検査モニタリングのデータに基づいた補充療法の調整を実施すること
 - d) 臨床検査や血液製剤、凝固因子製剤等の供給が、安定して運用され即応が可能な状態が保障されること

【緒言】

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の多くは血友病を基礎疾患としている。このような対象に対して肝移植術を実施する場合、血友病による凝固因子活性低下、肝臓疾患の病態に伴う凝固線溶系や血小板の量的質的異常等、周術期における出血管理上、多様な問題を制御・克服する必要がある。

本章では、このような症例における出血管理、とりわけ血友病診療の観点から凝固因子製剤の使用方針を中心として解説する。

I. 血友病の重症度と出血管理

今日では血友病患者の寿命は、現在行われている適切な治療を受けることができれば、正常人と同等

であると認識されている¹⁾。血友病患者に対する外科的手術療法の際の出血管理に関しては、日本血栓止血学会による「インヒビターのない血友病患者の急性出血、処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン」(以下、学会ガイドライン)が代表的なものとして用いられている²⁾。

血友病は、第Ⅷまたは第Ⅸ凝固因子活性低下の重症度によって、重症型、中等症ならびに軽症に分類される。臨床的な急性出血の頻度は、中等症や軽症患者では重症型に比べて低いものの、学会ガイドラインにおいては、手術療法や侵襲的処置における止血に必要な目標因子レベルに関しては各病型でほぼ同一とされている²⁾。従って、軽症および中等症患者においても、治療前の因子レベルを勘案した目標

因子レベルを設定し、これに応じた凝固因子補充療法を行う必要がある。

II. 血友病を基礎疾患とする重症肝障害患者における止血異常とその制御

肝硬変に代表される慢性的な肝障害患者では、凝固・線溶系、血小板等の止血系要因の異常を呈するが、実際はこれらの異常要因が「再バランス化」状態にあり、一般的な止血系検査値異常で示唆されるよりは臨床的な出血傾向が顕著でない場合も認められる³⁾。しかし、この状態は健常人におけるバランスと比較して不安定であり、手術侵襲等によって容易に出血あるいは血栓形成・過凝固状態を引き起こす。従来一般的な凝固系検査は抗凝固因子活性の検出に優れていないことから、このような複雑な病態において出血あるいは血栓の発症を予測的に診断するのは困難である。

ここに血友病の病態が加わり侵襲度の高い手術療法を実施する場合、欠損している第Ⅷまたは第Ⅸ凝固因子を適切に補充することで前述の再バランス化状態の維持を目指す必要がある。しかし、肝移植術においては大量の出血を生ずるリスクも高く凝固因子補充療法の効果が術中出血によって減弱する可能性にも留意すべきであり、さらに手術侵襲に伴うダイナミックな凝固線溶系の変化を最小限度に食い止めて迅速適切な術中管理を可能とするため、周術期の綿密なモニタリング検査体制が要求される。

III. 血友病関連の周術期臨床検査

血友病患者とりわけ手術療法を行う症例に適切な補充療法を行うためには、包括的かつ正確・迅速な臨床検査部門の支援が不可欠である。特に、凝固系検査に造詣が深く専門的な技術を有する技師、適切に管理された機器や試薬、確立した検査手順や精度管理の保証等が重要な要素であり、これらが日常的に準備・稼働されている医療機関において、はじめて安全かつ確かな止血管理が可能となると云えよう。

以下に、止血凝固系検査のうち特に血友病の止血

管理上重要なものに焦点を絞って記載するが、肝障害患者に対する高侵襲度手術である以上、これらを含む検査所見を総合的に判断しなければならないことを強調したい。

(1) 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

出血傾向を示す病態の鑑別スクリーニングにおいて一般的に行われる臨床検査のひとつであり、とりわけ血友病においては延長所見を認めその診断に有用である。しかし、肝疾患が合併している場合には、APTTのみならず他の凝固線溶系検査や血小板数が異常値を示すために、この検査値のみによって血友病症例の重症度や手術時の凝固因子補充の方針を直接示すものとはなり得ない。

また、APTTは多くの施設において実施可能であり、迅速に結果が判明する臨床検査であるので、凝固因子活性を直ちに測定することが困難な医療機関では、凝固因子の最初のボラス（静注）投与直後に80~100%の因子活性が得られたときのAPTTを以後のモニタリングの代替的指標にする事も可能であるが、肝疾患特有の複雑な止血機構異常を周術期において予測的に判断する目的で単独で用いることには慎重さが要求される。

(2) 第Ⅷまたは第Ⅸ凝固因子活性レベル測定

前述のように、血友病の診断や重症度分類はもとより周術期の凝固因子補充療法の具体的な計画を策定し、また実際に投与した凝固因子製剤の効果を経時的にモニターする指標として必須の検査である。また、後述する凝固因子インヒビターを保有する症例において中和療法を実施する場合のモニタリングにも有用である。従って、本ガイドラインを適用した診療を実施する場合、自らの医療機関において凝固因子活性定量を安定して実施できる体制を構築すべきである。

(3) 補正（混合）試験

正常プール血漿（NPP）を用いた補正（混合）試験は、患者血漿と正常血漿の様々な混合比率条件下におけるAPTTを測定するものであり、延長したAPTTが、凝固因子の不足によるものなのか、それ

とも凝固阻止因子・インヒビターによるものなのかをスクリーニングする上で役に立つ。

(4) インヒビター検査

第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子に対するインヒビター(阻害物質)の力価定量法としては、ベセスダ(Bethesda)法がよく用いられる。これは患者血漿と正常プール血漿を等量混和して反応させた後、残存する凝固因子活性を測定するものであり、緩衝液と正常プール血漿を等量混和したコントロールの凝固因子活性に比較して、50%失活した場合を1BU/mLとする(BUはベセスダ単位)。また、1BU/mL未満の低力価におけるベセスダ法の欠点を改良したナイメゲン変法(Nijmegen modification assay)で測定することもある。

(5) トロンボエラストメトリー

(Thromboelastometry; TEM)

TEMは、体外における凝血クロットの強度変化を経時的に測定することで、患者の止血機能を即時的かつ総合的に評価するものであり、近年外科領域における急性出血管理の有用性が示唆されている。

止血障害の原因が、凝固因子欠乏、フィブリン重合形成障害、フィブリノゲン減少、血小板の量的・機能的異常、線溶亢進等のいずれの病態によるものかを適時に判断可能であり、これに続く治療的判断上有用性が高いものと考えられる。今後、いわゆる point of care testing (POCT) のひとつとして周術期のモニタリングを行い、複雑な止血異常状態における出血制御の治療アルゴリズム構築に有用であると考えられる。後述するインヒビター保有症例においてバイパス療法のモニタリングにも有用である。

IV. 凝固因子製剤補充のための目標設定；術前準備

術前に実際に使用予定である凝固因子製剤の負荷試験を実施して、個々の症例における体内血中動態(回収率、半減期)を確認したうえで、その投与目標を設定する必要がある(図1)。

投与前の凝固因子活性レベルを勘案して必要投与量を算定し、これをボラス投与して、経時的な凝

固因子活性レベルを測定する。ボラス投与後の各因子の血漿中の活性は、投与10~15分後をピークすなわち血漿中濃度が最も高値(ピーク値)となりその後徐々に低下し、その半減期は、第Ⅷ因子では約8~10時間程度、第Ⅸ因子では24時間程度であると考えられている²⁾。その半減期は、第Ⅷ因子では約8~10時間程度、第Ⅸ因子では24時間程度であると考えられている。

このデータによって、凝固因子製剤の効果を評価し、その投与量から血漿の活性レベルの変化を予測することで、周術期の凝固因子製剤補充の方針を策定出来る。また、APTTとの関係を明らかにして、そのモニタリング指標としての代替使用が可能な場合もある。予想よりも回収率が低い場合、凝固因子に対するインヒビター出現の初期現象を示唆する。

V. 凝固因子の術前・術中投与

血友病患者が手術・処置を受ける際には、凝固因子活性を一定レベルすなわちトラフ値を一定に維持することを目的として、ボラス投与とこれに続く持続輸注を用量調節しながら実施する方法がよく用いられている(図1)。

全身麻酔下の開腹手術等のより規模の大きい手術では、持続静注によりトラフ値を80-100%に保つことが広く行われている。しかしその一方で、重症肝疾患に対する肝移植手術症例においては、血管吻合に伴う門脈等の血栓症発症を防止する必要があり、そのピーク値150-200%を超えるなど極端に過剰にならないように留意する必要がある²⁾。特にグラフの血流再開後における凝固因子と抗凝固因子の回復では、後者がより緩徐であるため過凝固の状態であり、補充凝固因子の半減期を考慮した場合にその活性値を一定程度抑制しておくことが、血栓症予防の観点から重要である。しかし、この問題に関する明確なエビデンスは現時点では乏しい。

具体的には、まず目標とするレベルを得るために、手術当日の入室前より必要な製剤量をボラスで1回輸注後、各製剤のクリアランス値(ml/kg/h)を指

標にシリンジポンプなどを用いて持続輸注する。クリアランス値は、第Ⅷ因子では 2.4-3.4ml/kg/h の範囲、第Ⅸ因子では 3.8-4.3ml/kg/h の範囲とされており、一般的には、血漿由来または遺伝子組換えによる第Ⅷ因子では 3-4U/kg/h、血漿由来第Ⅸ因子では 4-5U/kg/h 程度の速度が選択される。

しかし、この値は厳密には製剤毎に異なり、また第Ⅷ因子のクリアランスは個人差が大きく投与継続に伴い変化する事が知られている。また術中出血量

や凝固線溶系全体の動態によって影響をうけたため、上記の投与速度はあくまでも目安として用い、実際の投与にあたっては適宜血中の凝固因子レベルをモニタリングしながら投与量を調節するべきである。

モニタリングの時期に関しては、①入室前、②手術開始直前、③無肝期前、④無肝期後半、⑤再灌流後、⑥出血量の増した時点等が必須のポイントとなるであろうが、この他にも適宜状況に応じてモニタリングを追加することが望ましい。

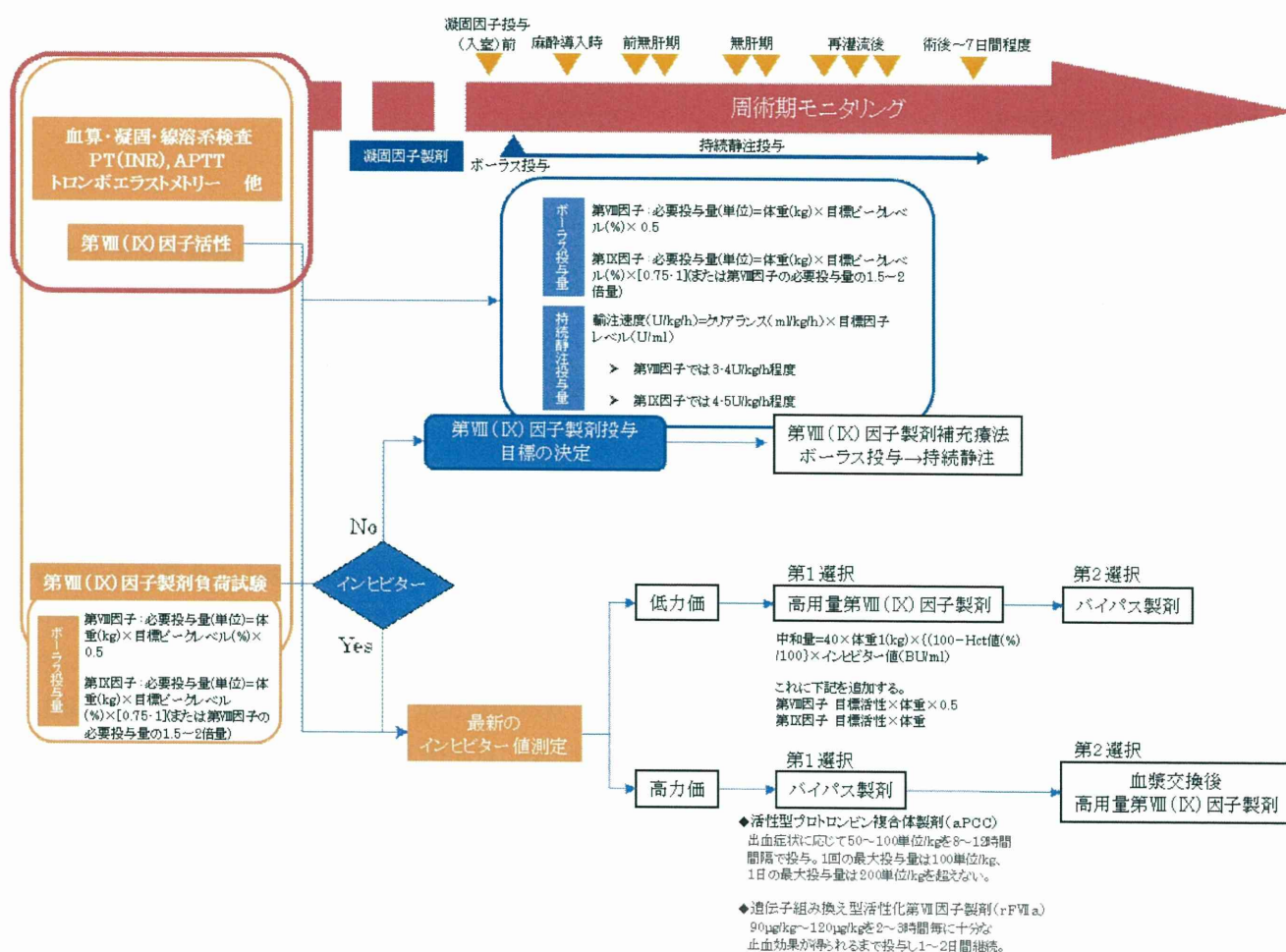


図 1. 血友病を基礎疾患とする肝移植術実施症例における出血制御 血友病管理を中心として

VI. 術後の凝固因子投与

肝移植術の場合、グラフトが生着すればそこから凝固因子ならびに抗凝固因子の産生が開始され、本来血友病患者に欠損していた第Ⅷ (IX) 因子活性も上昇することが、他の血友病患者に対する手術療法と異なる特徴である。血流が順調に再開することによって、その凝固因子が作用し止血に働く。学会ガイドラインに述べられているような、術後 10 日間以上におよぶ活性 100% レベルを継続するための凝固因子製剤投与続行を要する症例は少ないと思われる。

実際には、グラフト生着後の凝固因子活性を引き続きモニターし、出血状態や肝機能の経過を十分に観察しながら、持続静注による製剤投与量を徐々に減量して中止に到達する。

VII. インヒビター保有症例への対応

凝固因子インヒビター保有症例に対して侵襲の大きい手術を実施する場合、通常の凝固因子補充療法の効果が失活するため、その出血を制御するためには特段の治療戦略が要求される。詳細について我が国においては日本血栓止血学会による「インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン」に記載されている⁴⁾。

治療法は、大別してバイパス療法と高用量凝固因子製剤投与による中和療法が挙げられるが、その選択にあたっては見込まれる出血量や術式および全身状態等の総合的情報と共に、最新のインヒビター力価ならびにインヒビターの反応性のデータが基本となる。日常の血友病診療における定期的なインヒビター関連検査の実施はもちろんのこと、直近のインヒビター力価を基に治療方針が決定されるべきである

(図 1)。但し、本ガイドラインの対象となる患者については手術侵襲が大きいため、低力価患者であっても凝固因子製剤輸注に対する既往免疫反応性のデータによらず、第一選択は高用量凝固因子製剤投与が推奨される。

いずれの治療法を選択するにせよ、インヒビター非保有例と同様、手術侵襲に伴う凝固線溶系および出血量の変動に対して、輸注後の経時的な第Ⅷ (IX) 因子活性の測定と投与量の補正が必要である。また、輸注した凝固因子のクリアランスは通常より速い可能性があり、さらにグラフトから産生される第Ⅷ (IX) 因子とインヒビターの相互作用の問題が残されているため、術中・術後の止血モニタリング継続が不可欠である。

VIII. 結語

凝固因子製剤使用には専門的な知識を必要とするので、血友病専門医の指導のもとに行うべきである。また、術後の出血管理を迅速かつ的確に行うために、各専門医、検査室スタッフ、輸血管理部門スタッフ等の院内スタッフはもとより、血液センターとの連携が図りやすい平日に周術期が当たるようスケジュールを設定する必要がある。

現時点で、血友病を基礎疾患とする慢性重症肝障害症例に対する肝移植術時の出血制御に関する高レベルのエビデンスは乏しい。従来出血制御に用いられる新鮮凍結血漿 (FFP) 製剤や濃厚血小板 (PC) 製剤、更には同種 FFP 製剤由来クリオプレシピテートならびにフィブリノーゲン製剤や遺伝子組換え型第Ⅶ凝固因子製剤等との併用についても、血栓症のリスク解析も含めた臨床研究が必要である。

- 1) WFH Treatment Guidelines Working Group. Guidelines for the Management of Hemophilia. www.wfh.org 2005.
- 2) 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会. インヒビターのない血友病患者の急性出血、処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン. www.jsth.org/news/docs/noninhibitor.pdf 2007.
- 3) Ton Lisman, Stephen H. Caldwell, et al. Coagulation in Liver Disease Study Group. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: The ups and downs. *Journal of Hepatology*. 2010;53:362-371.
- 4) 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会. インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン. www.jsth.org/news/docs/inhibitor.pdf 2007.

7

肝移植術中管理（麻酔科の視点から）

長崎大学大学院 医歯薬学研究科 麻酔・蘇生科学 教授

澄川 耕二

<研究協力者> 長崎大学病院 麻酔科 講師

趙 成三

- 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植症例の術中管理について、術前評価、麻酔管理、周術期の輸血製剤と凝固因子製剤の補充について述べる。最後に、新たなエビデンスに基づいた肝移植患者に対する凝固因子補充療法を確立する目的で、検討を行ってきたので報告する。
- 術前評価については、HIV/AIDS 感染症、血友病、肝不全による全身状態の変化と治療に伴う合併症を包括的に評価する必要がある。
- 肝不全と血友病の病態を十分理解し、周術期の止血凝固異常の診断、血小板濃厚液、新鮮凍結血漿、凝固因子製剤による適切な対応によって、周術期における出血と血栓症による合併症のリスクを考慮した麻酔管理が可能となる。

第7章

肝移植術中管理（麻酔科の視点から）

I. 術前評価

血友病は、第Ⅷ、第Ⅸ凝固因子の欠乏による遺伝性出血性疾患で、伴性劣性遺伝（原則として男子に発生）をとる¹⁾。発生頻度は、第Ⅷ因子が欠乏する血友病 A で 5,000～1 万人に 1 人、第Ⅸ因子が欠乏する血友病 B で 25,000～3 万人に 1 人である。凝固因子活性により、重症型（1%以下）、中等型（1～5%）、軽症型（5%以上）に分類される。血漿由来と遺伝子組換え型凝固因子製剤による補充療法が治療の中心となる。補充療法に伴う凝固因子製剤に対する同種抗体（インヒビター）の発症頻度は、本邦における調査では血友病 A で約 4～7%、血友病 B で 3～5% 程度とされている。インヒビターが発生すると補充療法に対する反応が低下する。HIV/HCV 重複感染の実態などについては、他稿で述べてあるため割愛する。

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する

肝移植症例の術前評価については、HIV/AIDS 感染症、血友病、肝不全による全身状態の変化と治療に伴う合併症を包括的に評価する必要がある。

血算、生化学、電解質などの血液検査、胸部レントゲン、心電図、呼吸機能などの一般的術前検査と一般的診察に加えて、肝移植患者²⁾、血友病患者、HIV/AIDS 感染症患者³⁾に対する術前チェック項目を以下に挙げる。

1) 肝移植患者術前チェック項目

- ① MELD (model of end-stage liver disease) スコア
- ② 意識：肝性脳症の有無（血中アンモニア、頭部 CT・MRI）
- ③ 呼吸：肝肺症候群の有無
- ④ 心機能：心筋炎や肺高血圧の有無（心エコー検査）
- ⑤ 消化管：静脈瘤の有無（上部消化管内視鏡、造影 CT）

- ⑥腎機能：肝腎症候群の有無
- ⑦凝固異常：血小板数や凝固機能の推移
- ⑧抗ウイルス薬による副作用

2) 血友病患者術前チェック項目

- ①第Ⅷ因子または第Ⅸ因子の凝固因子活性
- ②インヒビターのチェック（最新のインヒビター値と反応性）
- ③関節の変形拘縮に伴う可動制限

3) HIV/AIDS感染症患者の術前チェック項目

- ①CD4陽性T細胞数、HIVウイルス量
- ②他のウイルス感染症と日和見感染の有無
- ③神経症状合併の有無
- ④抗ウイルス薬による副作用：血小板減少、白血球減少、末梢神経障害、肝機能異常、不整脈など

II. 術中管理^{2),4),5),6),7)}

1) 麻酔薬の選択

麻酔導入は、静脈麻酔薬プロポフォール、チオペンタール、ミダゾラムによる急速導入で行う。

麻酔の維持としては、揮発性麻酔薬セボフルラン、イソフルラン、デスフルランと静脈麻酔薬プロポフォールはいずれも肝臓に対する障害性はわずかであり、肝血流量に及ぼす影響も少ない。また肝硬変患者に対しても、いずれの麻酔薬も安全に使用できる。亜酸化窒素は、消化管ガス容積の増大や術中の空気塞栓の可能性のため使用を控える。

術中の鎮痛薬としてはレミフェンタニルを用い、術後はフェンタニルまたはモルヒネを用いて鎮痛を行う。肝移植手術では、大きな切開創と術中の大きな侵害刺激の為、フェンタニルが術中の主な鎮痛薬として使用された場合には、術後の呼吸抑制の原因となる。レミフェンタニルは速やかな鎮痛効果の発現と、中止による速やかな効果消失という優れた調節性を持つ。また、血液中及び組織内の非特異的エステラーゼにより代謝され、肝・腎機能に影響されないという肝・腎移植手術で大きな優位性がある⁸⁾。

肝移植手術では出血による喪失と大量輸液・輸血による希釈、肝腎機能障害による薬剤代謝・排泄の変化などの影響で麻酔薬の血中濃度や効果部位濃度の推定は困難であり、静脈麻酔薬プロポフォール、麻薬性鎮痛薬フェンタニルは慎重に投与を進める必要がある。揮発性麻酔薬はプロポフォールに比較して、呼気終末ガス分析により血中濃度の推移が予測可能で調節性に優れる。しかし、肝機能障害患者においては、揮発性麻酔薬の必要量が特に前無肝期と無肝期において減少することが報告されており^{9),10)}、適切な麻酔深度を維持する目的でBispectral Index Score (BIS) などを用いることが推奨される。

筋弛緩薬は、ロクロニウム、ベクロニウムなどの非脱分極性筋弛緩薬を使用する。腹水などがある場合には薬剤分布容積が増加するため、初回投与時の作用は弱く表れる。一方、追加投与時には肝腎からの排泄の低下のため作用が延長するため、神経刺激装置によるモニタリング下に使用する必要がある¹¹⁾。ファーストトラックによる早期抜管を行うため、ロクロニウムによる筋弛緩薬の残存効果を拮抗する場合には、スガマデクスを用いる。

2) ラインの確保とモニター

術中の大量出血に備えて、末梢静脈に加えて、シースを内頸静脈に確保する。晶質液とアルブミン製剤の投与ルートにはレベル1ホットライン®+ガスベント付フィルタ（スミスメディカル社）またはレンジャー®（日本光電）を用いて加温を行い、輸血ルートにはレベル1システム1000®（スミスメディカル社）または急速輸液ポンプを用意する。観血的動脈圧ラインを橈骨動脈、中心静脈カテーテル（トリプルルーメン）を内頸静脈に確保する。

心電図、経皮酸素飽和度、呼気炭酸ガス、中枢温（直腸温、膀胱温など）に加えて、観血的動脈圧、中心静脈圧（CVP）をモニターする。神経刺激装置（TOF watch®など）で筋弛緩を、BISで麻酔深度をモニターする。

スワン・ガンツカテーテル（SG）によって、心拍

出量（CO）、体血管抵抗（SVR）、肺動脈圧（PA）、肺動脈楔入圧（PCWP）、混合静脈血酸素飽和度（SvO₂）をモニターする。心機能良好例や肺高血圧を伴わない症例では、プリセップCVオキシメトリーカテーテルによる中心静脈酸素飽和度（ScvO₂）とフロートラックセンサー（FT）によるCO、一回拍出量変化量（SVV）、SVRのモニターを行う。FTによるCOはSGによるCOより低く測定され、SVRが低下するとこの差が大きくなるが、現在のVersion 3.02では改善されてきており¹²⁾、FTによるSVVは肝移植

患者においても輸液反応性の指標となり得る¹³⁾。

1～1.5時間毎に血液ガス分析を行い、血液ガス、乳酸値、電解質、血糖を測定して補正を行う。輸血に含まれるクエン酸ナトリウムや肝不全によるクエン酸代謝阻害により血中カルシウムイオンの低下が生じる。カルシウムイオンは止血凝固反応の多くに関与する重要なファクターであるため、積極的な補充が必要である。代謝性アシドーシスも止血凝固系に影響を与えるため、血液ガスによるチェックと補正を行う（図1）。

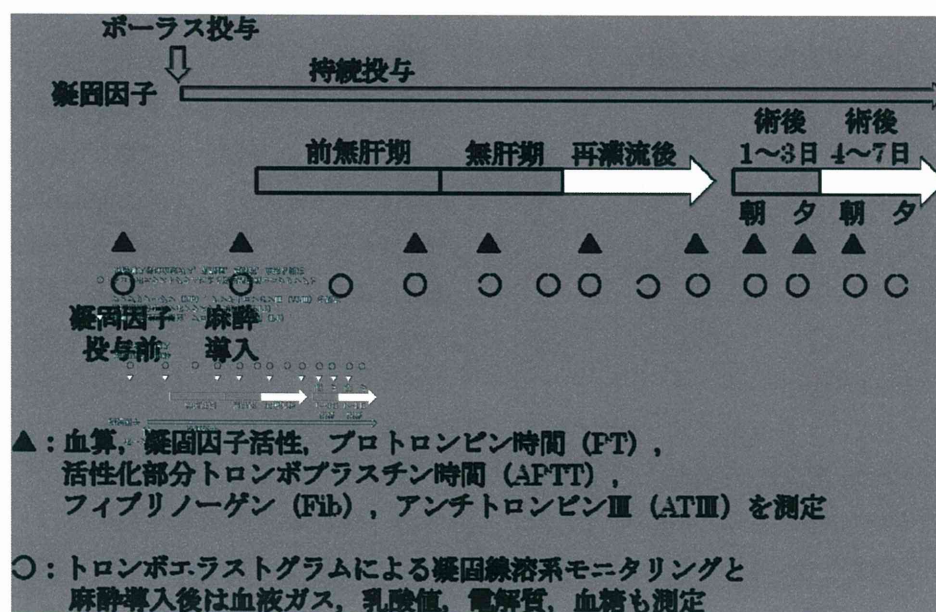


図1. 周術期の止血凝固機能検査時期

3) 体温管理

長時間の開腹手術であり、大量輸液・輸血と低体温グラフとの影響によって、術中の低体温が生じやすい。低体温による凝固機能への影響は大きく、35℃では凝固因子機能は65～80%に低下する。低体温は、術後の感染リスクも上昇させるため、輸液・輸血ラインの加温と四肢のラッピング、温風加温装置を利用して36～37℃を目標に管理する。

4) 輸液管理

輸液の指標は、CVPやPCWP、SVVを用いる。輸

液制限によりCVPを低く保つ方法も報告されているが、術前の腎機能低下症例も多く注意が必要である。輸液は晶質液として酢酸加リンゲル液または重炭酸加リンゲル液を用いるが、輸液負荷は5%アルブミン製剤を中心に行う。無肝期では、下大静脈遮断に伴う前負荷の低下により心拍出量が著明に低下する。肝硬変末期の患者では側副血行路が発達しているため循環変動が少なく、代謝性疾患や劇症肝炎などの場合は側副血行路の発達が未熟なため循環動態の変動が大きいとされているが、この反応は個々の患者で異なるため注意が必要である。下大静脈遮断に伴

う低血圧に対しては輸液負荷と昇圧薬で対応するが、遮断を解除した際の過負荷を考慮する必要がある。下大静脈遮断時の静脈-静脈バイパス術は合併症のリスクも高く、心機能不良例や重症肺高血圧合併患者で考慮される。

5) 術中使用薬剤

抗生剤、抗ウイルス薬などは外科医と事前に相談の上、投与を行う。臓器血流維持、グラフト血流維

持にプロスタグランジンE1を10~20 ng/kg/min、利尿目的にフロセミドやカルペリチドが用いられる。カルペリチドは生体肝移植患者の術後腎機能障害に対して有用とされる¹⁴⁾。

Ⅲ. 肝不全患者の止血凝固系

止血凝固系に関与する蛋白の多くは肝臓で産生されるため(表1)、肝不全患者の多くが止血凝固異常を呈している¹⁵⁾。

	止血に必要な濃度 ¹⁾	生体内半減期	生体内回収率	安定性(4℃保存)	産生
第Ⅰ因子 フィブリノーゲン	75~100 mg/dL	3~6日	50%	安定	肝
第Ⅱ因子 プロトロンビン	40%	2~5日	40~80%	安定	肝
第Ⅴ因子	15~25%	15~36時間	80%	不安定 ²⁾	肝
第Ⅶ因子	5~10%	2~7時間	70~80%	安定	肝
第Ⅷ因子	10~40%	8~12時間	60~80%	不安定 ³⁾	内皮細胞、巨核球
第Ⅸ因子	10~40%	18~24時間	40~50%	安定	肝
第Ⅹ因子	10~20%	1.5~2日	50%	安定	肝
第ⅩⅠ因子	15~30%	3~4日	90~100%	安定	肝
第ⅩⅡ因子				安定	肝
第ⅩⅢ因子	1~5%	6~10日	5~100%	安定	肝、血小板
フォンウィルブラ ンド因子	25~50%	3~5時間		不安定	内皮細胞、巨核球

1) 観血的処置時の下限値、2) 14日保存で活性値は50%、3) 24時間保存で活性値は25%

表1. 凝固因子の生体内における動態と止血レベル(文献16より引用改変)

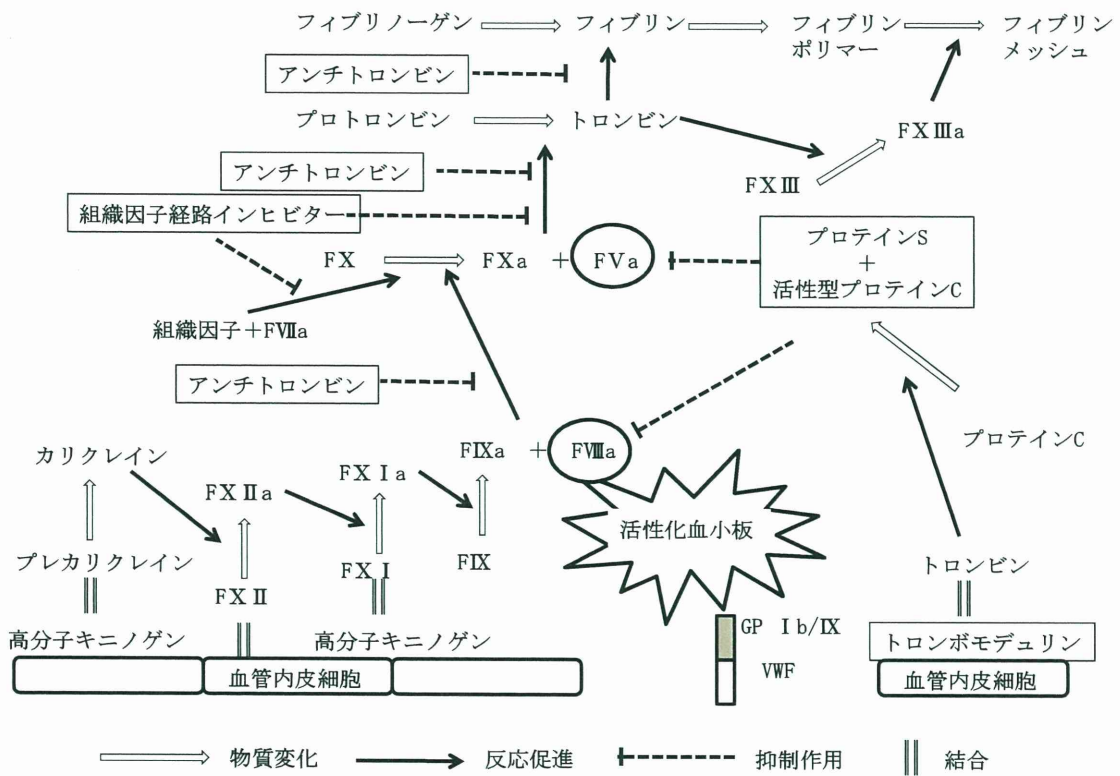


図2. 凝固系と凝固制御系

凝固第（数字）因子をF（数字）として表し、aは活性型を示す。凝固抑制因子のアンチトロンピンは主にFXaを不活化し、血中のトロンピンはトロンボモデュリンと結合すると凝固活性を失い、プロテインCを活性化して凝固を抑制する。

（文献15より引用改変）

1) 凝固因子（図2）

肝臓での産生およびクリアランスの低下によって、第II、V、VII、IX～XIII因子が低下する。ビタミンKは凝固因子II、VII、IX、Xのカルボキシル化に必要で、食事と腸内細菌叢で産生され、胆汁の腸肝循環で肝臓に入る。このため、肝不全ではカルボキシル化されない不完全な凝固因子（protein induced by vitamin K absence: PIVKA）が産生される。

一方、血管内皮細胞で産生される第VIII因子とフォンウィルブランド因子（VWF）は、肝不全患者では

増加していることが多い。VWFの高分子マルチマーは、傷害を受けた血管のコラーゲンと結合し、次にVWF高分子マルチマーと血小板が結合して一次止血が開始される。また、血液中で第VIII因子と複合体を形成して、安定化を担うキャリアとして作用する。

2) 抗凝固因子

肝臓での産生低下により、抗凝固因子であるアンチトロンピン、プロテインC、プロテインSは低下し、血栓傾向を生じる。

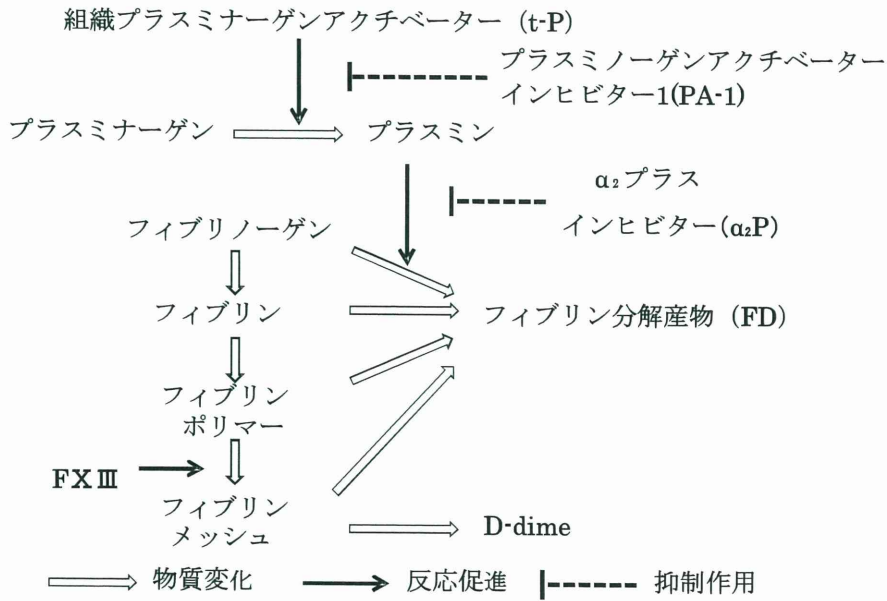


図3. 線溶系カスケード

t-PAにより線溶系のプラスミンが活性化される。線溶抑制因子である PAI-1、α₂PI はそれぞれ t-PA とプラスミンの働きを抑制する。活性型凝固 X III 因子 (FX III a) は、フィブリンの重合を強固にする働きがある。

3) 線溶系 (図3)

線溶の中心となるプラスミンを活性化させる組織プラスミナーゲンアクチベーター (t-PA) のクリアランス低下と線溶阻害因子であるα₂プラスミンインヒビター (α₂PI)、プラスミノージェンアクチベーターインヒビター1 (PAI-1) の産生低下により線溶系が亢進する。

4) 血小板数の低下と機能の変化

C型肝炎ウイルス (HCV) の巨核球への作用、肝でのトロンボポエチン産生低下による血小板産生低下、脾腫による血小板のpooling、VWFの切断酵素A Disintegrin-like And Metalloproteinase with ThromboSpondin type 1 motifs 13 (ADAMTS13) の酵素活性低下による血小板の活性化と血栓形成による消費によって血小板数は低下する。血管壁の異常による血小板との相互反応阻害やフィブリン代謝産物 (FDP) による血小板 GPIIb/IIIa の阻害により

血小板機能は低下する。

5) フィブリノーゲンの低下

腹水による血管外漏出、肝臓での産生低下、線溶系の亢進による消費の増加により低下する。

IV. 凝固因子補充の指標 (輸血などを含む)

採血は、麻酔導入時、前無肝期、無肝期、再灌流後、終刀時、術後1~3日は2回/日、術後4~7日は1回/日に行い、血算、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノーゲン (Fib)、アンチトロンビン III (ATIII) に加えて、血友病患者においては第VIII因子または第IX因子活性を測定する (図4)。インヒビターを有する患者では直近のインヒビター測定値と既往免疫反応の情報も必要となる。中和療法では、第VIII因子または第IX因子活性もしくはAPTTが指標となる。バイパス止血療法は、PT、APTT、第VII因子活性 (rFVIIa

によるバイパス療法の場合）を参考とする。凝固線溶系モニターとしてトロンボエラストグラム（thromboelastogram；TEM）の使用が推奨される^{17),18)}。

1) 輸血製剤の投与基準について

赤血球濃厚液、血小板濃厚液、新鮮凍結血漿の投与基準は施設によって異なっており、血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植患者に対しても同様の基準で行うことに問題はなく、これまでに蓄積された過去のデータとの対比が可能になる利点がある。以下に多くの施設で用いられている基準を示す。

a.ヘモグロビン濃度を7～10 g/dL

ヘモグロビン濃度が低いと酸素含有量の低下が生じ、高くなると血液粘調度が増加して血栓を生じる可能性が増加する。患者の心肺機能や周術期の呼吸・循環動態を考慮して目標値を再評価する。

b.血小板数で3～5万/ μ L以上

肝移植の術中・術後はVWFの切断酵素ADAMTS13が著減し、ADAMTS13の活性低下によって蓄蔵したVWFは、血小板を活性化し術後の血栓性微小血管症（Thrombotic microangiopathy：TMA）や微小循環障害に関与することが示唆されている^{19),20)}。安易な血小板輸血は、微小血栓形成を促進してTMAの発症や微小循環障害を悪化させるため注意が必要である。術野における止血の状況を外科医と麻酔科医で相談し投与を行う。

c.新鮮凍結血漿の投与に関しては

- PT ・ international normalizing ratio:INRで
- 1.5～2以下、
 - ・ 17～22秒以下、
 - ・ 活性値で30～50%以上

Fib 100～150mg/dL以上

参照；「血液製剤の使用指針」における新鮮凍結血漿の投与基準は①PTがINRで2以上、30%以下、②APTTが施設基準上限の2倍以上、③Fibが100 mg/dL未満

2) 第Ⅷ、Ⅸ因子製剤の補充方法について

周術期には、安定したトラフレベルを保つ目的で持続輸注が推奨される。補充方法は、日本血栓止血学会が作成したガイドラインで述べられている²¹⁾。肝移植患者では、グラフト肝が機能し始めると肝臓から第Ⅷ、Ⅸ因子が産生されることが報告されており²²⁾、定期的な第Ⅷ、Ⅸ因子活性の検査に基づいて補充量は決定されるべきである。過剰な第Ⅷ因子製剤の補充は血栓のリスクとなり得る²³⁾ので、注意が必要である。

a.第Ⅷ因子：必要投与量（単位）＝体重（kg）×目標ピークレベル（%）×0.5をボラス投与後に12-24時間毎に反復投与もしくは輸注速度（U/kg/h）＝2.4～3.4（ml/kg/h）×目標因子レベル（U/ml）で持続輸注する。

b.第Ⅸ因子：必要投与量（単位）＝体重（kg）×目標ピークレベル（%）×[0.75～1]をボラス投与後に24-48時間毎に反復投与もしくは輸注速度（U/kg/h）＝3.8～4.3（ml/kg/h）×目標因子レベル（U/ml）で持続輸注する。

c.補充療法の投与目標

肝移植患者に生じうる病態と処置について記載する。

- ①消化管出血：目標ピーク因子レベルを80～100%とし、3-7日以上持続投与する。
- ②上部・下部内視鏡検査と生検：目標ピーク因子レベルを40～80%とし、観血的処置を行った場合は12-24時間毎に1-4日間追加投与する。
- ③歯科治療（抜歯、切開を伴う）：処置に応じて、目標ピーク因子レベルを20～80%から選択し、処置前に1回投与し、治療経過に応じて12-24時間毎に1-3日間追加投与する。トラネキサム酸15～25 mg/kgの経口投与または10 mg/kgの静注を併用する。
- ④頭蓋内出血：目標ピーク因子レベルを100%とし、5-7日以上持続投与する。
- ⑤動脈穿刺、中心静脈カテーテル、心臓カテーテル、血管造影など：処置に応じて、目標ピーク因子レベルを20～80%から選択し、処置前に1回投与し、治療

経過に応じて12-24時間毎に1-7日間追加投与する。

⑥開腹手術：目標ピーク因子レベルを80~100%とし、5-7日以上持続投与する。

3) インヒビターを保有する患者への凝固因子補充について

インヒビター保有患者の急性出血もしくは手術時の治療としてインヒビターにより失活を受ける第Ⅷ、Ⅸ因子を経由せずに迂回して止血させるバイパス止血療法と血漿中に存在するインヒビターを中和し、さらに止血レベルに達する高用量の第Ⅷ、Ⅸ因子製剤を投与する中和療法とがある²⁴⁾。インヒビターの反応性は第Ⅷ、Ⅸ因子製剤輸注に対する既往免疫反応によって、5Bethesda 単位 (BU) /ml (以下ベセスダ) を境として分類する。すなわち、第Ⅷ、Ⅸ因子製剤の反復輸注にもかかわらず、インヒビター値が一貫して5ベセスダ未満であるものをローレスポンドーとし、一度でも5ベセスダ以上となったものをハイレスポンドーとする。1ベセスダとは、正常の第

Ⅷ因子活性の働きを2分の1（半分）に抑制してしまう量のインヒビターがあることを示す。

インヒビター保有血友病患者に対する治療剤選択のアルゴリズムを図4に示す。このアルゴリズムに従うと、肝移植患者では、低力価では中和療法、高力価ではバイパス療法が第一選択となる。しかし、中和療法を行う場合には、第Ⅷ、Ⅸ因子製剤投与4-7日後にインヒビターの上昇が予想されるため、第Ⅷ、Ⅸ因子活性やAPTTによるモニタリングを適宜行い、タイミングを逸することなくバイパス製剤へ変更する必要があるとされる。

また、肝移植患者における出血量軽減目的に遺伝子組換え活性型凝固第Ⅶ因子（recombinant activated factor VII；rFVIIa）を使用する報告²⁵⁾が多数されており、低力価ならびに高力価インヒビター保有血友病患者に対する肝移植患者^{18),22),26)}や外科大手術²⁷⁾においても中和療法ではなくrFVIIaによるバイパス療法の有効性が報告されてきている。

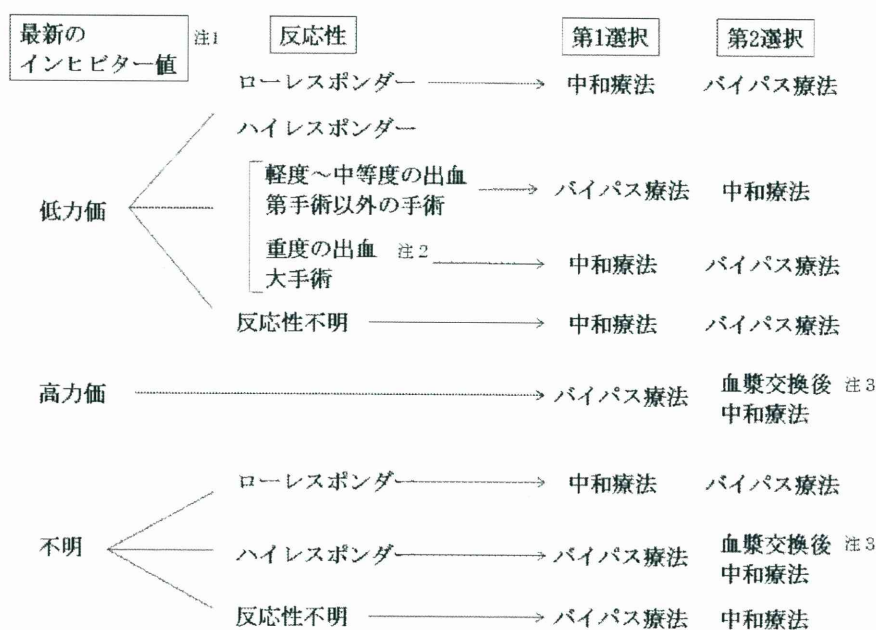


図4. インヒビター保有血友病患者に対する治療選択のアルゴリズム（文献24より引用改変）

注1；数か月以内の値を指すが、重度の出血と大手術では直近の値が必要である。

注2；重度の出血は致命的または後遺症を残す可能性のある出血で、大手術とは生命にかかわるまたは出血が多く止血困難が予想される手術を示す。

注3；5-10ベセスダの場合は血漿交換を行わなくても中和療法が可能である。

a. 高用量Ⅷ、Ⅸ因子製剤による中和療法

理論上の中和量に加えて、目標とするレベルの血中濃度に達する補充療法が必要である。

中和量（単位）＝

$40 \times \text{体重 (kg)} \times (100 - \text{ヘマトクリット}) / 100 \times \text{インヒビター値 (ベセスダ)}$

出血時や手術時は活性値の測定と補正が必要で、投与4-7日後にインヒビターの上昇してきた場合にはバイパス療法への変更が必要である。アレルギー反応を有する血友病Bインヒビター保有患者では抗ヒスタミン薬やステロイド薬の前投与が必要である。

b. 活性型プロトロンビン複合体製剤（activated prothrombin complex concentrates ; aPCC）によるバイパス療法

50～100単位/kgを8-12時間毎に1-3回投与するが、1日最大量は200単位/kgを超えない。輸注後にインヒビター値が上昇することがあり、トラネキサム酸との同時使用は避ける。

c. rFVIIaによるバイパス療法

血友病患者では活性化血小板上で活性化第Ⅷ・Ⅸ因子複合体が形成されずにトロンビンバーストが生じないためフィブリン産生が傷害されて出血症状を呈する。rFVIIaは活性化血小板上で組織因子を介さずに直接第Ⅹ因子を活性化させトロンビンバーストを発生させる。

90～120 µg/kgを2-3時間毎に投与する。肝移植症例では、2時間毎の投与を1-2日間行い、以後は3、4、6、8、12時間毎と徐々に投与間隔を延ばして漸減する。持続投与法や高用量単回投与の有効性も報告されている。トラネキサム酸の併用は有効とされているが、腎尿路出血がある場合は尿路閉塞の可能性があり併用しない。フィブリノーゲンが少ないと十分な効果が得られないためフィブリノーゲンの補充を先に行う。敗血症患者では血栓症リスクが増加するため慎重投与が望まれる。

4) 抗線溶薬について

肝不全患者ではt-PAのクリアランス低下と線溶阻害因子α₂PI、PAI-1産生低下により線溶系が亢進しており、周術期はこれに加えて無肝期におけるうっ血した腸管からのt-PA産生と再灌流に伴いグラフト肝の血管内皮細胞からもt-PAが放出される。線溶亢進は時に大量出血の原因となり得る²⁸⁾。抗線溶薬として本邦では、トラネキサム酸が使用可能であるが、広域セリンプロテアーゼ阻害薬であるアプロチニンと同様に肝移植手術における出血量と輸血必要量を減少させた報告²⁹⁾や、1407人の肝移植患者を対象としたメタアナリシスにおいてもトラネキサム酸は出血量と輸血必要量を減少させ、血栓リスクも上昇させないと報告されている³⁰⁾。

5) ATⅢについて

最も大きな役割を果たしている凝固抑制因子であるATは、主にトロンビンと活性化第Ⅹ因子を不活化する。トロンボモデュリンはトロンビンと結合してプロテインCを活性化し、活性化プロテインCはプロテインSと複合体を形成して、活性化第Ⅴ、Ⅷ因子を不活化して凝固を抑制する。これらの生理的凝固抑制因子は血管損傷部位における正常な止血を阻害するのではなく、血液中の過剰なトロンビンを不活化することで過剰な(病的な)血液凝固を抑制する。抗凝固因子の補充方法として、新鮮凍結血漿とATⅢ製剤が肝移植手術に使用されており、補充の目標としては70%以上としている。

V. 新たなエビデンスの確立に向けて

血友病患者への周術期における凝固因子補充療法については、現在「インヒビターのない血友病患者の急性出血、処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン」を基に行われているが、肝移植患者では、肝不全に伴う止血凝固系の異常を含めて考慮する必要がある。今回、我々はガイドライン作成にあたって新たなエビデンスに基づいた肝移植患者に対する凝固因子補充療法を確立する目的で、検討を行ってきたので一部紹介する。

1) 生体肝移植患者における凝固因子活性の推移について

長崎大学病院で2009年9月から2011年8月までに行われた生体肝移植患者で検討1；術中の凝固第Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ因子活性の推移（16名）と検討2；術後の凝固第Ⅱ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ因子活性の推移（17名）を図5、6に示す。

結果1) 凝固第Ⅷ因子は他の凝固因子と比較して術中・術後高い値を示した。検討1で16人中術前に1人、無肝期に3人、終刀時に6人、検討2で17人中術後1日に6人、術後3日に2人の症例が凝固因子活性60%未満であった。術中・術後の出血傾向と第Ⅷ因子活性には相関を認めなかった。

結果2) 凝固第Ⅷ因子は術前から術後1日まで40%未満で推移していた。術中・術後の出血傾向と第Ⅸ因子活性には相関を認めなかった。

2) 健康成人希釈血液への第Ⅷ因子製剤補充による血液凝固能の変化：TEMによる検討

健康成人男性の血液を5%アルブミンで33%、66%に希釈して、第Ⅷ因子製剤を加えてTEMの内因系凝固因子検査試薬であるINTEMで凝固能の変化を測定した（表2）。

結果) 血液希釈により凝固機能が低下するが、66%希釈に第Ⅷ因子製剤を0.33単位/ml加える（全体の凝固因子活性が34%の状態に第Ⅷ因子のみ33%加えて67%まで活性を上げた状態）と凝固機能が改善したが、0.66単位/ml加えても更なる改善を認めなかった。

以上の検討から、肝移植患者における凝固因子製剤補充に関して、①第Ⅸ因子は40%以上あれば止血の点で問題なく、②他の凝固因子が33%程度の状態では、第Ⅷ因子の活性を67%以上にしても、それ以上の凝固機能の改善は認めないことが示唆された。

TEMによる検討

	PT-INR		APTT (秒)		CT (秒)		CFT (秒)		MCF (mm)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
コントロール	1.06	0.07	29.2	1.9	199	20	86	12	58.7	3.3
33%希釈	1.50	0.12	43.0	5.9	216	31	147	28	49.0	2.7
33%希釈+ 第Ⅷ因子 0.33 単位/ml	1.55	0.18	38.1	5.5	185	16	155	33	48.5	3.0
66%希釈	2.92	0.44	171.7	37.5	299	36	416	120	33.1	2.6
66%希釈+ 第Ⅷ因子 0.33 単位/ml	3.27	0.73	137.4*	44.6	252*	29	417	105	32.7	3.3
66%希釈+ 第Ⅷ因子 0.66 単位/ml	3.08	0.42	132.6	48.4	240	29	435	91	32.5	2.8

* : p < 0.05 66%希釈 vs 66%希釈+第Ⅷ因子 0.33 単位/ml

CT; clotting time, CFT; clot formation time, MCF; maximum clot firmness

表 2. 健康成人希釈血液への第Ⅷ因子製剤補充による血液凝固能の変化

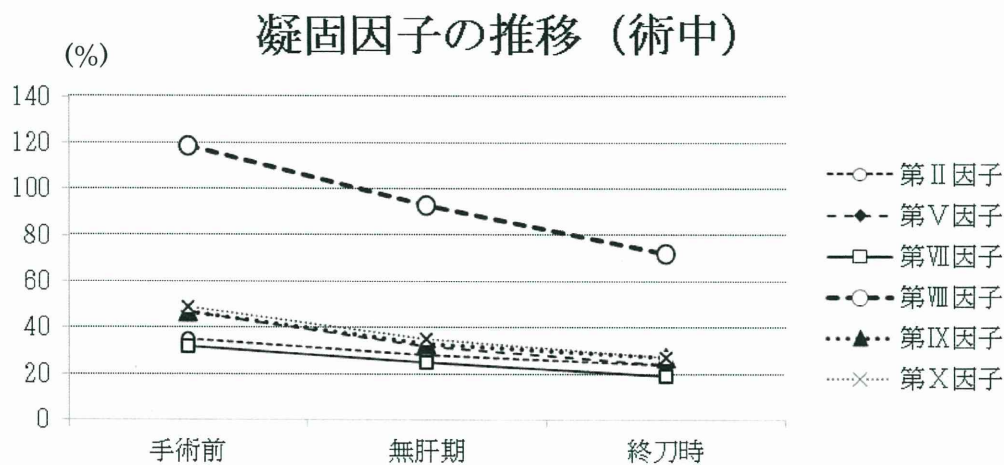


図5. 術中の凝固第II、V、VII、VIII、IX、X因子活性の推移（16名）

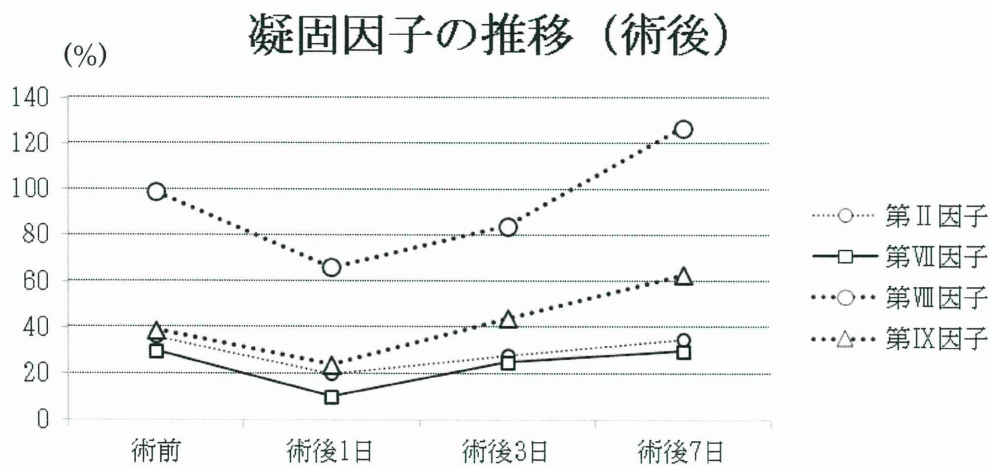


図6. 術後の凝固第II、VII、VIII、IX因子活性の推移（17名）

{ 文献 }

- 1) 牛島一男. 血友病. まれな疾患の麻酔. 高崎真弓編. 東京 文光堂. 2001;106-109.
- 2) Backer J, Yost S, Niemann CU. 第56章 臓器移植. Miller RD 編、武田純三監修. ミラー麻酔科学. 東京 メディカル・サイエンス・インターナショナル. 2007;1737-1774.
- 3) 河内正治, 前原康宏, 松谷厚子, 志賀由佳, 佐藤正規, 平尾亜衣, 山崎京子, 青山千賀子, 山下陽子, 花田真毅. 独立行政法人 国立国際医療研究センター病院 麻酔科「HIV/AIDS 感染症手術に関するマニュアル」(2010年3月改訂).
- 4) Hannaman MJ, Hevesi ZG. Anesthesia care for liver transplantation. Transplantation Reviews.