

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書
HCV/HIV 重複感染血友病患者に対する脳死肝移植時の止血管理

研究分担者 遠藤 知之 北海道大学病院・血液内科 講師

研究要旨 血友病患者の肝移植時の凝固因子製剤の投与法に関しては確立されたものがない。当院で脳死肝移植を施行した血友病 A 患者において、移植前に凝固因子製剤の輸注試験を行い、周術期の第 VIII 因子製剤の投与計画を立てた。また、周術期および肝移植後の第 VIII 因子活性を経時的に測定した。計画に沿った第 VIII 因子製剤の投与により、周術期の第 VIII 因子活性値は、ほぼ 80-120%を維持することができた。肝移植後の第 VIII 因子活性は正常化していないが、第 VIII 因子製剤の定期投与の必要性はなくなった。移植前に薬剤部や検査部などの関連各部署との連携も含め、事前準備を十分におこなうことにより安全に脳死肝移植を施行し得た。

共同研究者

嶋村 剛 （北海道大学病院・臓器移植医療部）

後藤 了一（北海道大学病院・消化器外科 I）

A．研究目的

血友病患者に対する観血的処置の際には、止血管理目的に血液凝固因子製剤の補充を行う必要があるが、肝移植時における血液凝固因子製剤の投与量、投与期間に関しては定まったものがない。

本研究では、血友病 A 患者に対する肝移植周術期の第 VIII 因子製剤の至適投与法を確立することを目的とした。

B．研究方法

本年度当院で脳死肝移植を施行した HCV/HIV 重複感染血友病 A 患者において、移植前に輸注試験を行い、周術期の第 VIII 因子製剤の投与計画を立てた。また、肝移植の周術期および肝移植後の第 VIII 因子活性を経時的に測定し、予測値と比較した。

（倫理面への配慮）

データの収集に際して、インフォームドコンセントのもと、被検者の不利益にならないように万全の対策を立てた。データ解析の際には匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持した。

C．研究結果

症例は、40 歳代男性、体重 77kg。重症血友病 A に対して、遺伝子組み換え型第 VIII 因子製剤（ルリオクトコグアルファ）2000 単位、週 3 回の定期輸注療法を施行していた。これまで第 VIII 因子インヒビターの出現歴なし。C 型肝硬変、肝細胞癌に対して脳死肝移植登録となり、待機中に第 VIII 因子製剤の輸注試験を施行した。輸注試験の結果、第 VIII 因子製剤の必要量は、51 単位 /%、第 VIII 因子のクリアランスは 3.29 mL/hr/kg と算出された。これらの結果から、手術中の第 VIII 因子の目標維持濃度を 80-120%として、術前に 5000 単位を静注後、300 単位/hr で持続投与を行うこととした。また、移植肝の門脈血流再灌流時からは、250 単位/hr に減量し、以後、第 VIII 因子活性値を測定しながら、適宜減量する計画とした。さらに、術中の出血に対しては、oozing 時には第 VIII 因子活性を確認しつつ第 VIII 因子製剤 2000 単位を追加で静注し、出血量 500mL に対して 500 単位の製剤を追加静注することとした（表 1）。

脳死肝移植に向けた準備として、必要量

の凝固因子製剤を院内の在庫として確保した。また、周術期の第 VIII 因子の測定につき検査部と調整をおこなった。平成 28 年 8 月に脳死肝移植を施行した。周術期の第 VIII 因子活性の推移を図 1 に示す。事前の計画に従った第 VIII 因子製剤の投与法により、周術期の第 VIII 因子活性値は、ほぼ 80-120%を維持することができた。また、術中を通して止血困難な状況はなく、総出血量は 7140mL であった。

図 1

術後の第 VIII 因子活性の推移を図 2 に示す。術後 5 日目より第 VIII 因子製剤の持続投与を漸減したが、第 VIII 因子活性 80%以上を維持するのに第 VIII 因子製剤の追加投与を必要とした。二次的な閉腹手術およびこれに起因した創部出血に対する止血術の際には第 VIII 因子活性を高め維持したが、以後漸減し術後 12 日目に第 VIII 因子製剤の持続投与を中止した。製剤の持続投与中止後、移植後 5 ヶ月目の現在に至るまで第 VIII 因子活性は 30-40%前後で推移しており、肝生検などの観血的処置の際には、一時的に第 VIII 因子製剤の投与を必要としている。

図 2

なお、抗 HIV 薬(テノホビル/エムトリシタピン+ラルテグラビル)に関しては術後 9 日間の休薬を必要としたが、HIV-RNA は測定感度以下を維持していた。

HCV に関しては、genotype 4 型であり、保険適応内での治療が困難であったため、エイズ治療薬研究班から抗 HCV 薬(ソホスブビル+ダクラタスビル)を入手し、移植後 5 ヶ月目より治療を開始している。

D. 考察

血友病患者に対する肝移植周術期の凝固因子製剤の投与法として確立したものはない。今回、脳死肝移植の登録にあたり事前におこなった準備として、輸注試験による凝固因子製剤投与法の決定、院内の凝固因子製剤の確保、検査部との調整をおこなった。移植待機期間が、2 年 4 ヶ月と長かったが、事前の関連各部署との入念な準備により、混乱なく脳死肝移植を施行することができた。また、手術の際の総出血量も非血友病患者に対する脳死肝移植とほぼ同

等で安全に施行することができた。

血友病患者に対する肝移植の場合、移植肝が第 VIII 因子を産生ようになるため、漫然と第 VIII 因子製剤を使用すると、血中の第 VIII 因子が過剰となり門脈血栓などのリスクが高くなると報告されていることから、周術期には第 VIII 因子活性のモニタリングすることが望ましいと考えられた。しかしながら、凝固因子活性の測定が可能な検査技師は一部に限られているため、事前に検査部と協議して、肝移植が決定した際には、急遽検査技師の当直シフトを変更してもらうこととした。今回実際に肝移植が行われたのは、休日であったが、検査部の協力により、第 VIII 因子活性のモニタリングが可能であった。

過去の血友病患者に対する脳死肝移植の報告では、ほとんどの症例で移植後 12 時間～4 日目までに凝固因子製剤の投与が中止可能となっている。本症例も凝固因子製剤の定期投与は必要なくなったものの、第 VIII 因子活性値は 30-40%台にとどまっており、観血的処置の際には一時的に第 VIII 因子製剤の投与が必要となっている。肝移植後も凝固因子活性の上昇が不十分な原因として、肝臓からの産生低下、産生された第 VIII 因子の消費亢進、見かけ上の第 VIII 因子活性値の低下などの可能性を考慮したが、血清アルブミン値やフィブリノーゲン値は正常であり、肝臓での蛋白合成能は問題ないと考えられ、肝生検においても生着に問題はみられなかった。また、第 VIII 因子インヒビターの測定を複数回おこなったが、いずれも陰性であり、ループスアンチコアグラントも陰性であった。

血友病患者に対する脳死肝移植後、長期的な経過観察を行った Goldmann らの報告(Hemostaseologie 2015)では、10 例の肝移植後血友病患者(移植後中央値 8 年)における凝固因子活性は 14-96%(中央値 30%)となっていた。この報告からは、肝移植を施行しても必ずしも凝固因子活性は正常化しないことが示唆された。第 VIII 因子は主に血管内皮細胞から産生されることが知られており、肝類洞内皮細胞以外にも糸球体内皮細胞や肺血管内皮細胞などからも産生さ

れると報告されている。肝移植後には、肝類洞内皮細胞からの第VIII因子は新たに産生されるようになるが、肝臓以外の細胞からは第VIII因子は産生されない。このことが、肝移植後も第VIII因子活性が正常化しない原因である可能性が考えられた。

E．結論

本邦 2 例目となる血友病患者に対する脳死肝移植を施行した。各部署との連携も含め、事前準備を十分におこなうことにより、出血を最小限にとどめ、安全に脳死肝移植を施行し得た。肝移植後の凝固因子活性の推移に関しては、個人差も大きく、凝固因子製剤投与の中止方法を確立していくためには、さらなる症例の蓄積が必要である。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし