

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後の第 VIII 因子活性の長期推移

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

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、移植後の第 VIII 因子活性の推移を長期的に観察した。周術期は第 VIII 因子製剤の持続投与をおこない第 VIII 因子活性を 80-120%に維持することができた。移植後 12 日目に第 VIII 因子製剤の持続投与を中止したが、移植後数ヶ月間第 VIII 因子活性は 30-40%と低値で推移した。その後徐々に上昇し 10 ヶ月目で正常範囲内（50%以上）となった。血友病患者に対する肝移植後には凝固因子活性が正常化することが多いが、過去の報告をみてもその動態には個人差が大きい。今後、さらなる症例の蓄積から肝移植後の凝固因子の動態に影響を及ぼす因子を検討していくことが必要である。

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

血友病患者に対して肝移植を施行した場合、移植肝からの凝固因子産生により、欠乏していた凝固因子の活性は正常化することが知られているが、その動態には個人差が大きい。

本研究では、当院で経験した血友病 A 患者に対する脳死肝移植後の第 VIII 因子活性の長期的な推移から、移植後の凝固因子産生能について考察した。

B. 研究方法

昨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、経時的に凝固因子活性を測定し、過去の報告例と比較した。また、本症例の経験をもとに、本研究班で作成した「HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植のベストプラクティス 2017」において、「肝移植時の血友病管理」の項を執筆した。

（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、重症血友病 A および HCV/HIV 感染症を合併した 40 歳代男性。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 2016 年 8 月に脳死肝移植を施行した。周術期は第 VIII 因子製剤の持続投与および出血量に応じた追加投与をおこない、第 VIII 因子活性値は、

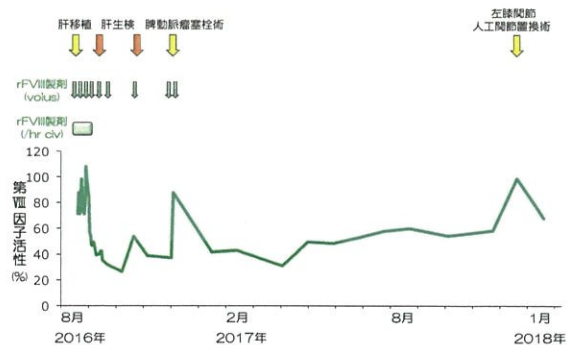


図 1 脳死肝移植後の第 VIII 因子活性の推移



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。

術後の第 VIII 因子活性の推移を図 1 に示す。

術後 12 日目に第 VIII 因子製剤の持続投与を中止したが、第 VIII 因子活性は 30-40% 前後と低値で推移していたため、肝生検や脾動脈塞栓術などの観血的手技の際には、第 VIII 因子製剤の bolus 投与を行った。肝移植後 14 週目以降は第 VIII 因子製剤を投与していないが、その後の長期観察で第 VIII 因子活性は次第に上昇し、移植後 10 ヶ月目で第 VIII 因子活性は正常範囲内 (50% 以上) となった。2017 年 12 月に左膝関節の血友病性関節症に対して人工関節置換術を施行した際にも、第 VIII 因子製剤の投与をおこなわずに手術を施行したが、術中の出血量は非血友病患者と同等であった。移植後 15 ヶ月までの凝固因子活性の推移を表 1 に示す。肝硬変の影響もあり移植前には全体的に低値であった凝固因子活性が、直近 (移植後 15 ヶ月) ではすべて正常範囲となっており、第 VIII 因子活性も 98.6% となった。

	移植前	移植後 1ヶ月	移植後 3ヶ月	移植後 6ヶ月	移植後 9ヶ月	移植後 12ヶ月	移植後 15ヶ月
第II因子 (%)	71.7	77.0	79.1	67.4	91.1	115.8	104.8
第V因子 (%)	69.0	88.9	106.6	131.2	123.4	145.3	149.5
第VII因子 (%)	59.3	87.8	139.3	124.3	131.5	136.6	120.5
第VIII因子 (%)	47.4	32.0	38.9	42.9	48.3	59.9	98.6
第IX因子 (%)	28.7	34.4	48.5	60.8	70.4	78.1	112.4
第X因子 (%)	64.8	63.7	71.2	88.4	90.4	107.6	144.9
第XI因子 (%)	42.4	39.1	41.0	39.3	47.0	51.2	69.5
第XII因子 (%)	53.9	56.3	67.3	68.4	72.8	75.6	61.6
第XIII因子 (%)	82.5	59.2	69.1	94.7	91.2	110.6	99.2
vWF活性 (%)	89	ND	179	227	215	212	241
第VIII因子 インヒビター (B.U./mL)	0	ND	0	0	0	0	0

表 1 脳死肝移植後の凝固因子活性の推移

#### D. 考察

これまで、本邦では HCV/HIV 重複感染血友病患者に対する肝移植が十数例施行されているが、多くは生体肝移植であり、脳死肝移植は 3 例のみである (本症例は国内 2 例目)。血友病患者に肝移植を施行すると、移植肝から凝固因子が産生されるため、凝固因子活性は正常化するとされているが、

生体肝移植と脳死肝移植では、移植肝のサイズや、ドナーの肝臓摘出から移植後の門脈血流再開までの時間などが異なっているため、移植後の第 VIII 因子活性の動態も異なる可能性がある。そのため、脳死肝移植症例での第 VIII 因子活性の動態のデータを蓄積していくことは重要と考えられる。

過去の血友病患者に対する脳死肝移植の海外からの報告では、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。本邦における他の 2 例の HCV/HIV 重複感染血友病患者の脳死肝移植例も速やかに凝固因子活性が正常化したと報告されている。本症例も移植後に凝固因子製剤の定期投与は必要なくなったものの、第 VIII 因子活性値は半年間以上 30-40%台にとどまっていた。

肝移植後に凝固因子活性の上昇が不十分だった原因として、移植肝からの産生低下、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の報告例を表 2 に示す。18 例の血友病および血友病

文献	症例数	血友病	重症度	凝固因子製剤投与	移植後の凝固因子活性
1)	1	A	重症	術後4日目で中止	27-51%
2)	18	A: 13例 B: 4例 X欠損: 1例	重症: 9例 軽症: 7例 不明: 2例	全例術後72時間までに中止	移植後 72時間 第VIII因子: 150% (97-215%) 第IX因子: 148% (104-238%)
3)	3	A: 1例 B: 2例	重症: 3例	全例術後24時間で中止	移植後 90日 60-140%
4)	10	A: 9例 B: 1例	重症: 10例	術後72時間(中央値)で中止	移植後中央値8年 30% (14-96%)
5)	1	A	重症	術後3日目で中止	100-150%

1) Baudo F et al. Haemophilia 5: 276-277, 1999  
2) Yokoyama S et al. HPB 13: 40-45, 2011  
3) Lambing A et al. Haemophilia 18: 300-303, 2012  
4) Goldmann G et al. Haemostaseologie 35: 175-180, 2015  
5) Eguchi S et al. Jpn. J. Infect. Dis 69: 80-82, 2016

表 2 血友病患者に対する脳死肝移植報告例

類縁疾患の患者に対する脳死肝移植例の報告 (Yokoyama ら, HPB 2011) では、全例 72 時間までに凝固因子製剤を中止できており、その時点での凝固因子活性は 97-238% と十分な値となっていた。一方で、長期的な経過観察を行った Goldmann らの報告 (Haemostaseologie 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凝固因子活性が長期間正常化しない症例も存在することが示唆された。

第 VIII 因子は、肝細胞自体よりも主に肝類洞内皮細胞などの血管内皮細胞から産生されるといわれている。また、第 VIII 因子全体の約 20% が、肝類洞内皮細胞以外の糸球体内皮細胞や肺血管内皮細胞などから産生されると報告されている。血友病患者において、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。

本症例において、長期間かかって第 VIII 因子活性が徐々に回復してきた機序は不明であるが、肝移植後の第 VIII 因子活性が低値だった原因として、ドナーが潜在的に第 VIII 因子が定値であった、あるいはドナーの第 VIII 因子は肝臓以外での産生に多くを依存し、肝臓での第 VIII 因子の産生が十分ではなかったなどが考えられる。

#### E. 結論

脳死肝移植を施行した HCV/HIV 重複感染血友病 A 患者における凝固因子活性の長期的な推移を検討した。肝移植後の凝固因子活性の推移に関しては、個人差が大きく、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から、凝固因子の上昇に影響を及ぼす因子を検討していく必要がある。

#### 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