

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  
インヒビター保有血友病 A 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 診療准教授

研究要旨

現在当院で脳死肝移植待機中の HCV/HIV 重複感染インヒビター保有血友病 A 患者に対して、肝移植までのインヒビターへの対応および周術期の止血管理について検討した。第 VIII 因子インヒビターの出現後、最大 38B.U.までインヒビター値が上昇したが、免疫寛容療法としての第 VIII 因子製剤を調整することにより、インヒビター値の低下を得ることができた。これまで、インヒビター保有血友病患者に対する肝移植は 7 例報告されているが、移植時のインヒビター値が高値だった 2 症例は、血栓性合併症により死亡していることから、移植前に極力インヒビター値を低下させておく必要があると考えられた。周術期は、移植直前のインヒビター値に応じて、高用量第 VIII 因子製剤による中和療法もしくはバイパス療法による止血管理を行う方針である。

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・臓器移植医療部）

A. 研究目的

血友病患者の肝移植時には、止血管理目的に血液凝固因子製剤の補充を行うが、インヒビター保有血友病患者に対する肝移植は報告例が限られており、使用製剤、投与量、投与期間に関しては一定の見解が得られていない。

本研究では、インヒビター保有血友病 A 患者に対する肝移植周術期の凝固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

現在当院で脳死肝移植待機中の HCV/HIV 重複感染インヒビター保有血友病 A 患者に対して、インヒビター値の低下・消失を目標として免疫寛容導入療法 (ITI) を行った。経時的なインヒビター値を測定しながら ITI の有効性を評価した。さらに、インヒビター保有血友病患者に対する肝移植周術期の止血管理について考察した。

（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 >

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。Child C の肝硬変があり 2013 年 11 月に脳死肝移植に登録となった。血友病 A に対しては、遺伝子組み換え型第 VIII 因子製剤 (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。脳死肝移植登録時まで第 VIII 因子インヒビターの出現歴はなかった。2015 年 9 月に左膝人工関節置換術を施行。その後、2016 年 4 月に第 VIII 因子インヒビターが出現した。止血管理に関しては、インヒビター値が 2B.U. 以下の際は高用量第 VIII 因子製剤、3B.U. 以上の際にはバイパス製剤を使用した。さらに、オクトコグアルファによる ITI を行い、インヒビター消失を計った。インヒビター値の推移を図 1 に示す。インヒビター値の最大値は 38B.U. であったが、ITI に使用する第 VIII 因子製剤の変更により、直近のインヒビタ

ー値は 1B.U.となっている。脾動脈瘤塞栓術後に肝機能がやや改善したこと、高度な肥満があり移植のリスクが高いこと、第 VIII 因子インヒビターが出現したことなどから、現在脳死肝移植登録は inactive にしている。

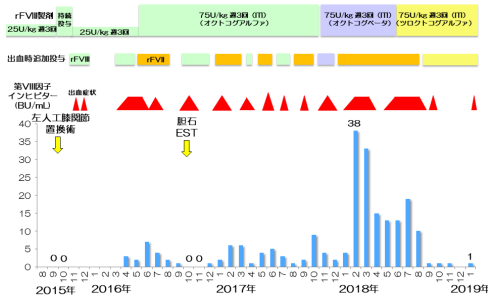


図 1 第VIII因子インヒビター値の推移

#### < 周術期止血管理計画 >

肝移植時の止血管理に関しては、その時点での第 VIII 因子インヒビター値に応じた対応が必要である。「インヒビター保有先天性患者に対する止血治療ガイドライン」では、直近のインヒビター値が低力価 (<5B.U.) で、過去のインヒビターの最高値が 5 B.U.以上 (ハイレスポンダー) の場合は、大手術時の第一選択は高用量第 VIII 因子製剤による中和療法となっている。また、インヒビターを中和するのに必要な理論上の第 VIII 因子製剤量は、 $40 \times \text{体重} \times \{(100 - \text{Ht 値}) / 100\} \times \text{インヒビター値}$  で算出される。本症例は体重が 96kg と高度の肥満があり、インヒビター値が 1B.U.であっても中和に必要な第 VIII 因子製剤量は約 2500 単位となる。また、第 VIII 因子活性の目標値を 100%と設定とすると約 7300 単位の投与が必要となる。現実的には 移植直前のインヒビター値が 3B.U.以上の場合には、第 VIII 因子製剤での中和療法よりも第二選択であるバイパス製剤を併用するのが妥当と思われた。

#### D. 考察

これまで、本邦ではインヒビター保有血友病患者に対して肝移植を行った報告はない。海外においては検索した範囲では 7 例

の症例が報告されている。7 例の患者背景を表 1 に、移植後の転帰を表 2 にまとめた。

文献	報告年	性別	年齢	血友病	肝疾患	HCV	HBV	HIV	肝移植
1)	2004	61	M	A	肝硬変/肝癌	+	-	-	脳死肝移植
2)	2005	50	M	A	肝硬変	+	ND	ND	脳死肝移植
3)	2008	中年	M	A	肝硬変/肝癌	+	-	-	脳死肝移植
4)	2009	58	M	A	肝硬変	+	ND	ND	脳死肝移植
5)	2011	46	M	A	肝硬変/肝癌	+	ND	ND	脳死肝移植
6)	2012	40	M	A	肝硬変/肝癌	+	-	-	脳死肝移植
7)	2013	48	M	A	肝硬変	+	-	-	脳死肝移植

- 1) AA Ashrani et al. Haemophilia 10: 735-737, 2004
- 2) AK Khakhar et al. Haemophilia 11: 623-628, 2005
- 3) WH Dzau et al. N Engl J Med 359: 2567-2597, 2008
- 4) S. Stabler et al. Haemophilia 15: 634-635, 2009
- 5) H. Guglielmino et al. Haemophilia 17: 312-326, 2011
- 6) S. Horton et al. Haemophilia 18: e90-e97, 2012
- 7) R. Gregg et al. Haemophilia 19: e84-e102, 2013

表 1 インヒビター保有血友病患者に対する肝移植例

文献	肝移植前の最大インヒビター値 (BU/mL)	ITI 施行歴	肝移植前インヒビター値 (BU/mL)	移植後インヒビター	転帰
1)	48	なし	1.7	陰性化	死亡 (month 22, C型肝炎再発)
2)	17.6	なし	17.4	著増	死亡 (day 17, TMA/多発梗塞)
3)	1.66	あり	0	陰性化	生存
4)	> 5	あり	0.7	低力価で残存	生存
5)	1.8	なし	1.2	陰性化	生存
6)	2	あり	0.42	陰性化	生存
7)	ND	なし	58	著増	死亡 (day 195, 肝動脈塞栓)

表 2 インヒビター値と移植後の転帰

報告された 7 例は、いずれも 40 代~60 代の血友病 A の男性で、肝硬変/肝癌に対して脳死肝移植を受けている。7 例中 3 例が移植後に死亡しているが、1 例は移植後 day17 に TMA/多発梗塞での死亡、1 例は移植後 day195 に肝動脈塞栓による死亡であり、インヒビターの関与が考えられた。他の 1 例は肝炎再発による死亡であった。血栓症が原因で死亡した 2 例はいずれも移植前に ITI を受けておらず、肝移植直前のインヒビター値が 10B.U.以上の高値であった。また、いずれの症例も肝移植後にインヒビター値が著明に増加していた。これらの報告から判断すると、インヒビター保有血友病患者に対して肝移植を施行する際には、ITI などによりできるだけインヒビター値を低下させておくことが重要と考えられた。本症例においては、ITI を施行中に使用する第 VIII 因子製剤を変更したところ、急激にインヒビター値が低下した。インヒビターを低下/消失させるためには製剤の変更も試みる価値があると考えられた。さらに、効果不十分

の場合にはリツキシマブの有効性も報告されているため、今後必要に応じて投与を検討する予定である。

なし

近年、インヒビター保有血友病の止血療法として抗体製剤のエミシズマブが注目されているが、手術時の使用に関するエビデンスが乏しく、エミシズマブ投与にて第VIII因子活性やインヒビター値の測定ができなくなるため、それらをモニタリングができなくなるという欠点があることから、現時点ではエミシズマブは使用しない方針である。いずれにしても、肝移植時のリスクを軽減させるには、患者体重の減量とインヒビター値を極力低下させることが重要と考えられる。

#### E. 結論

インヒビター保有血友病患者に対する脳死肝移植の際には、移植前に可能な限りインヒビターを低下させ、周術期には直近のインヒビター値に応じた対応が必要と考えられる。移植前には、製剤確保のルートの確認や凝固因子活性のモニタリングなどの準備が必要であり、薬剤部・検査部などとの連携も重要であると考えられた。

#### 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

遠藤知之、後藤秀樹、荒隆英、吉岡康介、宮下直洋、笠原耕平、橋野聡、豊嶋崇徳：高感度CRPによるHIV感染者の慢性炎症の評価 第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月2日-4日

#### 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