

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計画

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 でエミシズマブを投与中の患者に対して、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。エミシズマブにより現在止血管理は良好だが、移植に際しては、APTT、第 VIII 因子活性、第 VIII 因子インヒビター値などの測定ができなくなることや、移植後に過凝固となる可能性があるなどの問題点がある。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が、移植前に可能な限りインヒビターを低下させることその他、エミシズマブ投与下での第 VIII 因子活性の測定系の確立、凝固因子製剤の適切な選択、移植後の過凝固への対応などの様々な準備が必要と考えられた。

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・臓器移植医療部）

A. 研究目的

インヒビター保有血友病患者の止血に対しては、様々な製剤が使用可能となっているが、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、止血管理目的に抗第 IXa/X 因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体（エミシズマブ）を使用し、肝移植時の止血管理計画を立てた。さらに、免疫寛容導入療法 (ITI) として第 VIII 因子製剤の投与をおこない、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。（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。体重は 90kg。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。本症例の臨床経過を図 1 に示す。

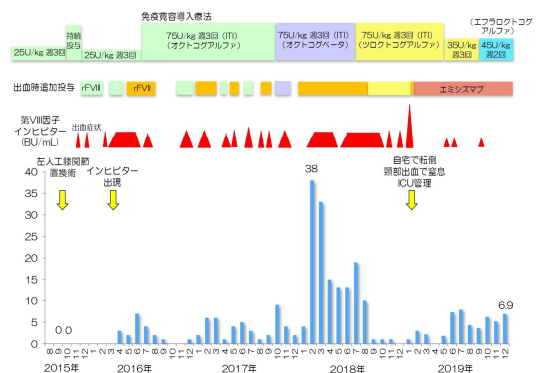


図 1 臨床経過および第 VIII 因子インヒビター値の推移

血友病 A に対しては、遺伝子組み換え型第 VIII 因子製剤の定期輸注療法を施行していたが、左膝人工関節置換術を契機として 2016 年 4 月に第 VIII 因子インヒビターが出現した。インヒビター値の推移を図 1 に示す。インヒビターを保有していることと高度な肥満があることから移植のリスクが高いと考えられたため、脳死肝移植登録は inactive にしてインヒビター消失を図ることとした。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ていたが、関節出血などの出血イベントが頻回であった。2019 年 2 月に自宅で転倒し頸部を強打したところ、著明な頸部皮下出血をきたし、血腫による圧迫で窒息状態となった。救急車で来院し、ICU で気管内挿管のうえ止血管理をおこない救命した。今後も重篤な出血をきたす可能性が考えられたため、止血管理として抗第 IXa/X 因子ヒト化二重特異性モノクローナル抗体（エミシズマブ）を導入したところ出血頻度は大幅に低下した。

インヒビター消失を目的として、当初オクトコグアルファによる ITI をおこなっていたが、インヒビター値の陰性化が得られず、ITI に使用する薬剤を適宜変更しているが、これまでのインヒビターの最大値は 38B.U.で、直近も 6.9B.U.と陽性が持続している。

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。また、エミシズマブを使用している患者に対する肝移植は海外においても報告されていない。エミシズマブは bi-specific 抗体で、第 IXa 因子と第 X 因子を結合させることにより第 VIII 因子と同様の作用を呈する non-factor 製剤（非凝固因子製剤）である。凝固因子製剤の半減期が約 12-20 時間である一方、エミシズマブの半減期は約 30 日と極めて長く、皮下投与であるという簡便さもあり、現在インヒビター保有および非保有の血友病患者に広く使用されるようになってきている。しかしながら、エミシ

ズマブ投与中の患者に肝移植をおこなう際にはいくつかの問題点が考えられる。まずは、エミシズマブを投与していると、通常の方法では APTT、第 VIII 因子活性、第 VIII 因子インヒビター値などの測定ができなくなるという点である。それらを測定するためには、検体に抗エミシズマブ抗体を混和してエミシズマブを中和してから測定する必要があるが、外注で依頼しても結果がでるまで 1 ヶ月以上かかってしまう。肝移植の際には、凝固因子活性をモニタリングしながら、凝固因子製剤の投与量を調整していくことが望ましいが、タイムリーにそれらの測定をおこなうためには、院内でエミシズマブ中和抗体を用いて凝固因子活性を測定できる体制を構築する必要がある。もう一点の問題点は、エミシズマブの半減期が長いために、肝移植後に移植肝から凝固因子が産生されるようになって、しばらくの間エミシズマブも体内に存在することになり、過凝固となる可能性が否定できないことである。これまで報告されているインヒビター保有血友病患者に対する肝移植では、7 例中 2 例が血栓症関連の合併症により死亡しており、いずれも、肝移植直前のインヒビター値が 10B.U.以上の高値の症例であった。これらの報告を加味すると、移植時に体内にエミシズマブが残存していると、移植後に血栓性合併症をきたす可能性も考えられる。いずれにしても、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。本症例における現時点での脳死肝移植時の止血管理計画を以下に示す。

< インヒビター対策 >

- ・ 移植前に ITI を継続してインヒビター消失を図る。
- ・ 効果不十分の場合にはリツキシマブの投与を検討する（保険適応外）。

< 第 VIII 因子活性の測定 >

- ・ 院内でエミシズマブ中和抗体を用いた測定系を確立する。
- ・ 測定に有する時間から、周術期に第

VIII 因子活性をモニタリングすることが現実的かどうかを検討する。

< 周術期止血計画 >

- ・ 直近のインヒビター値が低力価 (2B.U.) の際は、高用量第 VIII 因子製剤による中和療法を併用しながら移植を施行するが、止血が困難な場合はバイパス製剤を併用する。
- ・ 中和に必要な第 VIII 因子製剤量: $40 \times \text{体重} \times \{(100 - \text{Ht 値}) / 100\} \times \text{インヒビター値}$ 。
- ・ 直近のインヒビター値が高力価 (3B.U.) の際は、バイパス製剤を併用しながら移植を施行する。
- ・ バイパス製剤が必要な際にはノボセブン®を使用する (ファイバ®はヘムライブラと併用することによりで血栓リスクが増大すると報告されている)。
- ・ 移植後早期に第 VIII 因子活性が上昇し、血栓症のリスクが高いと考えられた際には、血漿交換によるエミシズマブ除去も考慮する。

E. 結論

エミシズマブ投与中のインヒビター保有血友病患者に対して脳死肝移植を施行する際には、移植前に可能な限りインヒビターを低下させることその他、第 VIII 因子活性の測定系の確立、凝固因子製剤の適切な選択、移植後の過凝固への対応などの様々な準備が必要であり、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. 学会発表

- 1) 荒隆英、遠藤知之、後藤秀樹、日高大輔、吉岡康介、宮下直洋、笠原耕平、橋野聡、豊嶋崇徳: ART 時代における HIV 感染者の死因の検討 第 116 回日本内科学会総会・講演会、名古屋、2019 年 4 月 26-28 日
- 2) 遠藤知之、後藤秀樹、荒隆英、長谷川祐太、横山翔大、中川雅夫、加畑馨、橋本

大吾、橋野聡、豊嶋崇徳: HIV 感染症合併血友病患者における微小脳出血の経時的評価 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019 年 11 月 27-29 日

- 3) 荒隆英、遠藤知之、後藤秀樹、笠原耕平、長谷川祐太、横山翔大、高桑恵美、松野吉宏、橋野聡、豊嶋崇徳: ART 開始後に縮小傾向を認めた EBV-associated smooth muscle tumor 合併 AIDS の一例 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019 年 11 月 27-29 日

2. 論文発表

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