

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  
肝移植における凝固線溶系の管理および麻酔薬の肝保護作用

研究分担者 原 哲也 長崎大学 教授

研究要旨 HCV/HIV 重複感染血友病患者においては、肝移植が長期生存を期待できる唯一の治療手段である。血友病患者の周術期管理では凝固因子製剤の補充が必須となるが、肝移植における投与量については、まだ十分に検討されていない。また、麻酔薬のコンディショニング効果による肝保護作用が注目されており、臨床への応用が期待されている。本研究では、周術期凝固線溶系を評価する指標として Rotational Thromboelastometry (ROTEM) を用いた point-of-care モニタリングにより、輸血製剤の適正使用および凝固因子製剤補充量の削減が可能となることを示唆する知見が得られた。また、げっ歯類で作成した肝部分虚血モデルにおいて、吸入麻酔薬によるコンディショニングが虚血再灌流傷害による肝障害を軽減することが明らかとなった。

共同研究者  
無し

#### A. 研究目的

HCV/HIV 重複感染血友病患者の脳死肝移植における周術期凝固線溶系の指標として ROTEM<sup>®</sup>を用い、血液製剤の適正使用に向けた知見を集積する。げっ歯類の肝部分虚血モデルを用いて、虚血再灌流傷害における吸入麻酔薬のコンディショニング効果を明らかにする。

#### B. 研究方法

薬害による HCV/HIV 重複感染血友病患者のうち、社会福祉法人はばたき福祉事業団の管理下にあり、自ら希望して同意を得られた患者に対する脳死肝移植術で、長崎大学病院で実施されるものを対象とし、周術期の凝固線溶系の変化を ROTEM<sup>®</sup>を用いて評価する。手術に際しては、麻酔管理の一環として十分な説明を行い、同意を得る。

肝部分虚血ラットを作製し、虚血前および再灌流時に投与するセボフルランが再灌流傷害に与える影響を肝逸脱酵素、病理組織学的指標により評価する。

#### C. 研究結果

血友病 A1 名、血友病 B1 名、計 2 名の患者が対象となった。両方の症例で再灌流傷害を認め、循環動態および凝固線溶系が大きく変動した。ROTEM<sup>®</sup>を用いた INTEM、EXTEM、FIBTEM 等の検査を指標として輸血を実施し、凝固因子製剤の使用量を削減することができた。

セボフルランのプレコンディショニングおよびポストコンディショニングにより、虚血再灌流傷害による肝逸脱酵素の上昇が抑制され、Suzuki のスコアが改善し、クッパー細胞内における hemoxygenase-1 の発現が増加していた。

#### D. 考察

HCV/HIV 混合感染血友病患者の脳死肝移植における凝固線溶系の管理では、投与する血液製剤の種類、それらの投与時期と投与量に加え凝固因子製剤の投与方法が重要となる。ROTEM<sup>®</sup>を用いることで、手術の時期に合わせて必要な血液製剤を投与することが可能となり、また、高額な凝固因子製剤の使用量を削減することも可能となる。

セボフルランは肝の虚血再灌流における肝障害を軽減し、その機序にはセボフルランによる hemoxygenase-1 発現の増加が関与していることが示唆された。この知見は虚血再灌流傷害が起こりうる肝移植における麻酔法の最適化に貢献できる。

## E. 結論

HCV/HIV 重複感染血友病患者の脳死肝移植における周術期凝固線溶系の指標として ROTEM<sup>®</sup>を用い、安全な周術期管理を実施するとともに、血液製剤の使用量を削減できる可能性が示唆された。また、基礎研究において発揮された吸入麻酔薬の肝保護作用が肝移植術における麻酔薬の選択に貢献できる可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Ichinomiya T, Murata H, Sekino M, Sato S, Higashijima U, Matsumoto S, Ishizaki H, Yoshitomi O, Maekawa T, Eguchi S, Hara T: Postoperative coagulation profiles of patients undergoing adult-to-adult living donor liver transplantation—A single-center experience. *Transplantation Reports* 5:100037,2020

2) Shiraishi S, Cho S, Akiyama D, Ichinomiya T, Shibata I, Yoshitomi O, Maekawa T, Ozawa E, Miyaaki H, Hara T: Sevoflurane has postconditioning as well as preconditioning properties against hepatic warm ischemia-reperfusion injury in rats. *J Anesth* 33(3):390-8,2019

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし