

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
血友病 B 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

脳死肝移植待機中の HCV/HIV 重複感染血友病 B 患者に対する脳死肝移植時の止血管理について検討した。凝固第 IX 因子製剤は、血友病 A に対する凝固第 VIII 因子製剤と比較して半減期が長いこと、周術期は半減期延長型第 IX 因子製剤の bolus 投与または標準型第 IX 因子製剤の持続投与の選択肢がある。本症例においてそれぞれの製剤を用いて輸注試験を行ったところ、半減期延長型第 IX 因子製剤の bolus 投与でも 24 時間十分な凝固因子レベルを維持できた。しかしながら、手術時の出血量に応じた追加投与を加味して凝固因子製剤のコストを試算すると、半減期延長型第 IX 因子製剤では標準型第 IX 因子製剤の 4 倍以上のコストがかかることが判明した。持続的に凝固因子製剤が投与されていることによる凝固因子活性値の安定性も考慮して、周術期は標準型第 IX 因子製剤の持続輸注を行うこととした。出血量が多いことが予想される手術時の止血管理には、標準型第 IX 因子製剤の持続投与の方が望ましいと考えられた。

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

血友病 B は、使用する凝固因子製剤およびその半減期が血友病 A の場合とは異なっているため、血友病 A とは異なった周術期管理が必要である。

本研究では、血友病 B 患者に対する脳死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

現在脳死肝移植待機中の HCV/HIV 重複感染血友病 B 患者に対して、半減期延長型第 IX 因子製剤および標準型第 IX 因子製剤を用いた輸注試験を施行し、肝移植時の止血管理を検討した。

（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

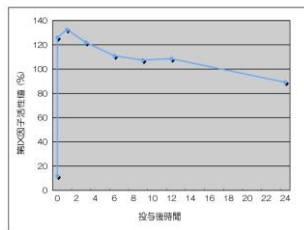
<症例>

症例は、重症血友病 B および HCV/HIV 感染症を合併した 30 歳代男性。体重は 57kg。Child C の肝硬変があり 2020 年 5 月に脳死肝移植に登録となった。血友病 B に対しては、半減期延長型第 IX 因子製剤（アルブトレペノナコグ アルファ）の定期輸注療法（2000 単位、週 1 回）を施行しており、追加投与を必要とするような出血はほとんどみられていない。これまで第 IX 因子インヒビターの出現歴はなし。

<第 IX 因子製剤輸注試験>

周術期の凝固因子製剤の投与計画を立てるため、半減期延長型第 IX 因子製剤（アルブトレペノナコグ アルファ）および標準型第 IX 因子製剤（乾燥濃縮人血液凝固第 IX 因子）による輸注試験を施行した。半減期延長型第 IX 因子製剤 7000 単位静注による輸注試験の結果、回収率は 0.93、クリア

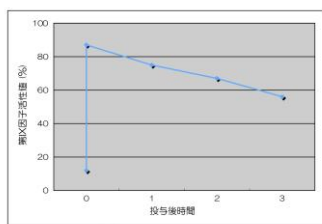
ランスは 1.57mL/kg/hr であり、製剤投与 12 時間後においても第 IX 因子活性は 100% 以上、24 時間後においても 80% 以上を維持していた (図 1)。



- 体重: 57kg
- 半減期延長型第IX因子製剤 7000単位静注
- 回収率 (IVR) = 0.93
- クリアランス = 1.6 mL/kg/hr

図 1 半減期延長型第IX因子製剤輸注試験

一方、標準型第 IX 因子製剤 7000 単位静注による輸注試験では、回収率は 0.61、クリアランスは 16.9mL/kg/hr であった (図 2)。



- 体重: 57kg
- 標準型第IX因子製剤 7000単位静注
- 回収率 (IVR) = 0.61
- クリアランス = 16.9 mL/kg/hr

図 2 標準型第IX因子製剤輸注試験

< 周術期凝固因子製剤投与計画 >

周術期の第 IX 因子製剤投与計画および検査計画を表 1 に示す。

	目標		標準型第IX因子製剤投与量
	PT, APTT	第IX因子活性	
手術前入室時 (術前)	● 第IX因子製剤 (iv) 投与	○ 第IX因子活性	7000単位bolus iv
手術前入室時	●	○	8000単位/h iv
手術開始時	●	○	1
incisionがなされた時	● 第IX因子製剤 (iv) 投与	● 第IX因子製剤 (iv) 投与	1 (2000単位bolus iv) 1 (出血1000mLに対して1000単位bolus iv)
閉鎖時	●	○	1
再入室時	●	○	670単位/h iv
手術終了時	●	○	第IX因子活性に対して持続投与量決定 151%以上: 持続投与中止 151~150%: 投与の量の半分で持続投与を継続 80~120%: 投与の量で持続投与を継続 60%未満: 100%を目標に追加 bolus iv + 第IX因子活性を数値上投与: 67単位/h
	●	○	第IX因子活性に対して持続投与量決定 (上記と同様)
手術終了後回復	●	○	第IX因子活性に対して持続投与量決定 (上記と同様)
退室時	●	○	第IX因子活性に対して持続投与量決定 (上記と同様)

表 1 脳死肝移植時第IX因子製剤投与/検査計画

半減期延長型第 IX 因子製剤投与 12 時間後の第 IX 因子活性が 100% 以上を維持していたことから、周術期は半減期延長型第 IX

因子製剤の bolus 投与でも対応可能なレベルと考えられた。しかしながら、実際の肝移植の際には、ある程度の出血が避けられないため、投与製剤の半減期は通常状態とは大きく異なり、出血量に応じた追加投与が必要となる。1000mL の出血に対して約 1000 単位の凝固因子製剤の追加投与が必要となることを考慮し、手術時の出血量を 8,000mL と仮定して手術日 24 時間の凝固因子製剤のコストを試算した。半減期延長型第 IX 因子製剤の単回 bolus 投与に出血量に応じた追加投与を加えた場合は、約 480 万円、標準型第 IX 因子製剤の持続輸注に出血量に応じた追加投与を加えた場合は、約 100 万円と両者に大きな違いがみられた。

また、持続的に凝固因子製剤が投与されていることによる凝固因子活性値の安定性や術者の安心感も考慮して、周術期は標準型第 IX 因子製剤の持続輸注を行うこととした。また、移植肝への再灌流後は定期的に第 IX 因子活性を評価して凝固因子製剤の過量投与にならないように適宜減量する計画とした。

D. 考察

血友病 B は血液凝固第 IX 因子欠乏する先天性疾患である。血友病 B の止血管理には第 IX 因子製剤の補充がおこなわれるが、第 IX 因子製剤は、血友病 A の治療薬である第 VIII 因子製剤と比較して半減期が長く、標準型第 IX 因子製剤で約 16~24 時間、半減期延長型第 IX 因子製剤で約 80~110 時間といわれている。しかしながら、凝固因子製剤の回収率、クリアランスは個人差が大きいと、周術期の凝固因子製剤の投与計画を立てる際には、輸注試験をおこなって、回収率、クリアランスを確認することが望ましい。凝固因子活性の評価をおこなう際の注意点として、半減期延長製剤を使用中の患者の凝固第 IX 因子活性を、一般的に行われている凝固一段法で測定する際には、測定試薬によって測定活性値が大きく異なる可能性があることを知っておく必要がある。試薬によっては、実際の半分程度に過小評価されたり、逆に過大評価されたりすることもあるため、正確を期するためには、

手術時に使用するものと同様の測定試薬で評価することが望ましいと考えられる。本症例は、周術期に当院で凝固因子活性を測定しながら凝固因子製剤の投与量を調整する方針としていたため、通院中の病院ではなく当院に入院の上、輸注試験を施行した。

近年、半減期延長型第 IX 因子製剤の長い半減期の特徴を活かして、血友病 B 患者の手術時に半減期延長型第 IX 因子製剤の bolus 投与で止血管理を行った報告が増えてきている。今回検討した症例の輸注試験の結果をみても、単回 bolus 投与で 24 時間後でも 80% の第 IX 因子活性を維持していたことから、単回 bolus 投与のみで、一般的な手術の際の凝固因子活性の目標値 (80~100%) を 24 時間維持できていることとなる。しかしながら、大量に出血を伴うような手術の場合、出血での消失により凝固因子製剤の半減期は短縮してしまうことから、出血量に応じた凝固因子製剤の補充が必要となる。その点を考慮すると、そのような手術で半減期延長型凝固因子製剤を使用するメリットは低減すると考えられる。本症例においても、周術期の凝固因子製剤投与の選択肢として、当初半減期延長型第 IX 因子製剤の bolus 投与、標準型第 IX 因子製剤の持続投与のいずれかを考慮したが、コスト面、確実性の面から標準型第 IX 因子製剤の持続投与で行う方針とした。肝移植のみならず、大量出血を伴うような手術の際には、標準型凝固因子製剤で対応するのが現実的と考えられた。

E. 結論

血友病 B 患者に対する脳死肝移植の際の周術期凝固因子製剤の投与方法につき、半減期延長型第 IX 因子製剤および標準型第 IX 因子製剤それぞれに対する輸注試験をおこない計画を立てた。出血量が多い手術時の止血管理には、標準型第 IX 因子製剤の持続投与の方が望ましいと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 遠藤知之、岡敏明、小野寺智洋、遠藤香織、高橋承吾、米田和樹、荒隆英、白鳥聡一、後藤秀樹、中川雅夫、豊嶋崇徳: VWF 含有第 VIII 因子製剤および第 IX 因子製剤を併用して関節手術を施行した VWD 合併血友病 B 保因者 第 42 回日本血栓止血学会学術集会、2020 年 6 月 18-20 日
- 2) 遠藤知之: 血友病患者の Aging Care 第 82 回日本血液学会学術集会、2020 年 10 月 11 日
- 3) 遠藤知之: 長期療養時代におけるダルナピルの臨床的意義 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会、2020 年 11 月 27-29 日
- 4) 遠藤知之、後藤秀樹、荒隆英、長谷川祐太、横山翔大、橋本大吾、橋野聡、豊嶋崇徳: HIV 関連悪性リンパ腫の臨床的特徴の検討 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会、Web、2020 年 11 月 27-29 日
- 5) 石田陽子、遠藤知之、後藤秀樹、荒隆英、長谷川祐太、横山翔大、豊嶋崇徳: HIV 感染血友病患者の認知機能及び心理社会的問題の現状把握に関する研究 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会、2020 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