

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）  
分担研究報告書

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療に関する研究

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  
HIV 診療支援センター 副センター長

研究要旨 血友病患者に対しての外科治療時の凝固因子製剤の至適投与法を確立するために、当院における血友病患者に対する外科治療の状況を後方視的に検討した。対象症例は 27 名であり、治療前にはほぼ全例で輸注試験が施行され、周術期の凝固因子製剤の投与量が計画されていた。凝固因子製剤の投与は、比較的出血量が少ないと予想される手術において bolus 投与が選択されている傾向があった。出血量は 0mL-350mL（中央値 0mL）であり十分な止血効果が得られていた。術後に新規に凝固因子インヒビターが出現した症例が 3 例いたことから、手術後にはインヒビター発生の可能性もあることも念頭におく必要があると考えられた。

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

抗 HIV 薬の進歩により、HIV 感染者の生命予後は飛躍的に改善しているが、加齢とともに悪性腫瘍などに対する外科治療を必要とする患者が増えてきている。特に血液凝固因子製剤による HIV 感染者の場合、HCV 感染を合併していることがほとんどであり、肝硬変や肝細胞癌に対して肝移植の適応となる患者も少なくなない。本研究の対象者は血友病に罹患していることから、出血を伴う外科手術の際には、凝固因子製剤の補充などの対応が必要となるが、手術時の凝固因子製剤の投与方法に関しては、多様な方法があり定まったものがないのが現状である。本研究班では、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植を含めた外科治療を安全におこなうための指針を作成予定であるが、血友病患者に対する手術時の凝固因子製剤の至適投与法を確立するために、今年度はこれまで当院で施行された手術例を後方視的に解析し、現状や問題点を抽出することを目的とした。

B. 研究方法

2018 年 1 月から 2021 年 12 月までの 4 年間に、北海道大学病院において外科手術を施行した血友病症例（HIV 感染症の有無を問わず）に関して、診療録から手術時の凝固因子製剤の投与方法や出血量などを調査した。なお、抜歯、内視鏡的手術、肝動脈化学塞栓術（TACE）、経尿道的尿管採石術、経皮的冠動脈形成術（PCI）などの小手術は対象から除外した。

（倫理面への配慮）

データの収集に際しては、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

北海道大学病院では、2018 年 1 月から 2021 年 12 月までの 4 年間に、血友病症例に対して 27 例の外科的手術が施行されていた。患者背景を表 1 に示す。年齢中央値は 50 歳（26 歳～70 歳）で、

1 例を除き全例男性であった。先天性凝固異常症の疾患は、血友病 A が 25 例、血友病 B が 1 例、血友病 B とフォン・ヴィレブランド病の合併例が 1 例であった。血友病の重症度は、軽症が 3 例、中等症が 1 例、重症が 23 例で、手術時に凝固因子インヒビターを保有していた症例が 1 例いた。22 例 (81.5%) は、凝固因子製剤または非凝固因子製剤 (エミシズマブ) による定期補充療法を受けていた。HBV 感染の合併例はなく、ウイルス消失例も含めた HCV 感染の合併は 19 例 (70.3%)、HIV 感染の合併は 11 例 (40.7%) にみられた。

症例	性別	年代	血友病	重症度	インヒビター	定期補充療法	HBV	HCV	HIV	体重 (kg)
1	M	50	A	重症	無	無	有	無	無	60.0
2	M	70	A	軽症	無	無	無	無	無	57.6
3	M	50	A	重症	有	有	無	無	無	67.0
4	M	30	A	重症	無	有	無	無	無	61.8
5	M	70	A	軽症	無	無	無	無	無	50.5
6	M	20	A	重症	有	有	無	無	無	88.1
7	M	50	A	重症	無	有	無	有	有	70.8
8	M	30	A	中等症	無	有	無	有	有	51.4
9	M	50	A	重症	無	有	無	有	有	72.0
10	M	50	A	重症	無	有	無	有	有	68.0
11	F	30	B, VWD	軽症	無	無	無	無	無	68.0
12	M	50	A	重症	無	有	無	有	無	70.0
13	M	50	A	重症	有	有	無	無	無	54.2
14	M	50	A	重症	有	有	無	無	無	70.0
15	M	40	A	重症	有	有	無	無	無	56.8
16	M	50	A	重症	有	有	無	有	有	72.0
17	M	70	A	重症	有	有	無	有	有	61.5
18	M	30	A	重症	無	有	無	無	無	76.3
19	M	50	A	重症	無	有	無	有	有	65.9
20	M	30	A	重症	無	有	無	有	有	50.5
21	M	40	B	重症	無	有	無	有	有	63.4
22	M	30	A	重症	有	有	無	有	有	50.5
23	M	50	A	重症	無	有	無	有	有	53.7
24	M	30	A	重症	有	有	無	有	有	53.7
25	M	30	A	重症	無	有	無	有	有	53.7
26	M	30	A	重症	無	有	無	有	有	76.0
27	M	60	A	重症	有	有	無	有	有	50.0

表 1 患者背景

周術期の止血管理の状況を表 2 に示す。手術の内容は、血友病性関節症に関するものが 14 例 (51.9%) で最多であったが、悪性腫瘍に対する手術も 2 例あった (胃癌、S 状結腸癌)。手術時の凝固因子製剤の投与法は、標準型製剤の持続投与が 19 例 (70.3%)、標準型製剤の bolus 投与が 3 例 (11.1%)、半減期延長製剤の bolus 投与が 5 例 (18.5%) であった。短期間で連続して手術を行った症例を除き、全例で手術前に輸注試験が施行されており、その結果から、持続投与ではトラフ値 80-100%、bolus 投与ではトラフ値 60-80% を目標として凝固因子製剤の投与量が計画されていた。術中の出血量は 0mL-350mL (中央値 0mL) であった。術中は出血量 500mL に対して凝固因子製剤 500 単位の追加投与が計画されていたが、凝固因子製剤の追加投与が必要となった症例は 1 例もいかなかった。また、術後に新規に凝固因子インヒビターが出現した症例が 3 例いた。

症例	疾患	術式	使用製剤	投与法	出血量 (mL)	術後インヒビター
1	大腿骨頭骨折	右人工関節置換術	標準型	持続投与	280	無
2	痔瘻	痔全摘出術	標準型	持続投与	0	無
3	膽部管性嚢状芽症	L4/5内椎間関節切離術	標準型	持続投与	130	無
4	血友病性関節症	右膝人工関節置換術	標準型	持続投与	50	無
5	術後創面不安	小腸吻合術	標準型	持続投与	20	無
6	血友病性関節症	右膝人工関節置換術	標準型	bolus投与	50	無
7	右大腿骨頭曲変形	右大腿骨頭曲変形矯正術	標準型	持続投与	10	有
8	血友病性関節症	右膝人工関節置換術	標準型	持続投与	0	無
9	血友病性関節症	右膝人工関節置換術	標準型	持続投与	0	無
10	右大腿骨頭曲変形	右大腿骨頭曲変形矯正術	標準型	持続投与	280	無
11	左半月板損傷	関節鏡下半月板切離術	標準型	bolus投与	0	無
12	左膝化膿性関節炎	左膝関節腔洗浄術	標準型	bolus投与	0	無
13	血友病性関節症	左肘関節人工関節置換術	標準型	持続投与	0	有
14	左膝化膿性関節炎	左膝関節人工関節置換術	標準型	bolus投与	350	無
15	痔瘻	外痔過剰切除術・内痔筋縮術	標準型	bolus投与	0	無
16	血友病性関節症	右膝人工関節置換術	標準型	持続投与	50	無
17	血友病性関節症	左膝人工関節置換術	標準型	持続投与	300	有
18	血友病性関節症	右足関節置換術	標準型	持続投与	0	無
19	胆部管性嚢状芽症	L4/5固定術	標準型	持続投与	280	無
20	血友病性関節症	左膝関節置換術	標準型	bolus投与	0	無
21	膀胱腫瘍	経尿道膀胱腫瘍切離術	標準型	bolus投与	0	無
22	血友病性関節症	右肘関節人工関節置換術	標準型	bolus投与	80	無
23	血友病性関節症	左肘関節人工関節置換術	標準型	持続投与	0	有
24	血友病性関節症	左膝関節人工関節置換術	標準型	持続投与	0	無
25	膝関節血腫	左膝関節腔洗浄術	標準型	持続投与	100	無
26	血友病性関節症	右足関節置換術	標準型	bolus投与	0	無
27	S状結腸癌	腹腔鏡下S状結腸切離術	標準型	持続投与	0	無

表 2 周術期の止血管理

## D. 考察

血友病患者に対しての外科治療時の凝固因子製剤の至適投与法を確立するために、本年度は、これまで当院で施行した血友病患者に対する手術症例を検討した。

血友病の種類、重症度などは様々であったが、手術前にはほぼ全例で輸注試験が行われていた。輸注試験結果の詳細な記載は割愛するが、症例によって凝固因子製剤の回収率や半減期は大きく異なっており、その結果に応じて周術期の止血管理計画がなされていた。緊急手術の際などには、一般的な回収率や半減期から凝固因子製剤の投与量を決めざるを得ないこともあるが、待機的な手術の際には、あらかじめ輸注試験を行い、個別に治療計画を立てることが重要と考えられた。特に、通常の治療でエミシズマブを用いている症例の場合、気がつかないうちに凝固因子に対するインヒビターを獲得している場合もあるため、手術前にはインヒビターの確認を含め凝固因子製剤の生体内薬物動態を確認しておくことが望ましいと考えられる。エミシズマブ使用時には、エミシズマブの中和抗体を用いて凝固因子活性やインヒビターを測定する必要があるため、エミシズマブ中和抗体を入手して、あらかじめ検査部と測定について相談したり、外注検査会社との検査契約をするなど、事前の準備が必要である。

周術期の凝固因子製剤の投与法は、持続投与か bolus 投与の選択肢があるが、今回の検討では比較的出血量が少ないと予想される手術において bolus 投与が選択されている傾向があった。本研究班において主に対象としている肝・胆・膵の手術は、今回の検討で大半を占めていた整形外科的な手術よりも出血量が多いことが予想されるため、手術中の出血による薬剤のクリアランスの上昇を考慮すると持続投与で止血管理の方が望ましいと思われた。

本検討において、周術期の凝固因子活性は、持続投与では目標活性値 80-100%、bolus 投与では目標トラフ値 60-80%とされていたが、手術時の出血量から判断すると、十分な止血効果が得られていたと考えられるため、目標値としては妥当と考えられた。

今回の手術症例の検討において、27 例中 3 例で手術後に凝固因子インヒビターが出現していた。一般的に凝固因子インヒビターは、凝固因子製剤

の投与開始初期にできることが多く、定期輸注を行っている症例でのインヒビターの出現は稀とされているが、手術などの侵襲時には免疫反応が刺激されてインヒビターが発生する可能性があることも念頭において、術後の follow をする必要があると考えられた。

#### E. 結論

血友病患者に対する外科治療の際には、事前に輸注試験を行い、患者個別の治療計画を立てることにより安全な止血管理が可能になると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 遠藤知之、後藤秀樹、荒隆英、長谷川祐太、横山翔大、高橋承吾、米田和樹、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 日本エイズ学会誌 24, 2022 (in press)

##### 2. 学会発表

- 1) 遠藤知之、後藤秀樹、荒隆英、長谷川祐太、横山翔大、高橋承吾、米田和樹、小野澤真弘、中川雅夫、橋本大吾、橋野聡、豊嶋崇徳: Multiplex PCR 法を用いた AIDS 患者における髄液病原体の網羅的解析 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2021 年 11 月 21-23 日
- 2) 宮島徹、大東寛幸、横山慶人、岡田怜、長谷川祐太、荒隆英、後藤秀樹、杉田純一、小野澤真弘、遠藤知之、橋本大吾、豊嶋崇徳: 急性前立腺炎後に発症した Fitz-Hugh-Curtis 症候群の MSM の一例 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2021 年 11 月 21-23 日

#### 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