



血友病・HIV/HCV 重複感染患者に対する 外科診療ガイド 2024

厚生労働行政推進調査事業費補助金 エイズ対策政策研究事業
「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」



2024年3月

研究代表者：江口 晋（長崎大学教授）

『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』班

班員一覧

< 主任研究者 >

江口 晋 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科学 教授

< 分担研究者 >

江川 裕人 独立行政法人 労働者健康安全機構 浜松ろうさい病院 病院長

江口 英利 大阪大学大学院 外科学講座 消化器外科学 教授

上平 朝子 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 感染症内科・感染制御部 部長

遠藤 知之 北海道大学病院 血液内科・HIV 診療支援センター 診療准教授

嶋村 剛 北海道大学病院 臓器移植医療部 部長

玄田 拓哉 順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 教授

四柳 宏 東京大医科学研究所 先端医療研究センター 感染症分野 教授

八橋 弘 独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター 院長

長谷川 潔 東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授

中尾 一彦 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 消化器内科 教授

長谷川 康 慶應義塾大学医学部外科学教室 一般・消化器外科 専任講師

原 哲也 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 麻酔科 教授

高槻 光寿 琉球大学大学院 医学研究科 消化器・腫瘍外科学（第一外科）教授

上村 悠 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター

永田 康浩 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 地域医療学 教授

藤田 文彦 久留米大学 外科学時講座 消化器外科（下部消化管）教授

日高 匡章 島根大学 医学部 消化器・総合外科 教授

藤谷 順子 国立国際開発法人 国立国際医療研究センター・リハビリテーション科医長

< 研究協力者 >

野田 剛広	大阪大学大学院 医学系研究科 外科学講座・消化器外科学
塚田 訓久	独立行政法人 国立病院機構 東埼玉病院 臨床研究部長
西田 恭治	独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 血友病科・感染症内科医長
大野慎一郎	琉球大学大学院 医学研究科 消化器・腫瘍外科学（第一外科）
一ノ宮大雅	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 麻酔科
金子 順一	東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科
後藤 了一	北海道大学大学院 消化器外科学教室 I
佐々木 龍	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 消化器内科
曾山 明彦	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科学
松島 肇	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科学
原 貴信	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科学

（順不同・敬称略）

CONTENTS

巻頭言	4
-----------	---

診療ガイド作成の工程について	5
----------------------	---

【総論】

1. 臓器移植	6
2. 一般外科	8
3. 血友病と外科治療	11
4. 脳死肝移植と臓器幹旋ルール	15

【各論】 手術

1. 肝切除（開腹）	18
2. 肝切除（腹腔鏡）	20
3. 胆道・膵臓（開腹）	22
4. 胆道・膵臓（腹腔鏡）	27
5. 脳死肝移植	30
6. 生体肝移植	37
7. 一般外科（消化管手術、鼠径ヘルニアなど）	42

周術期管理

1. 手術前凝固管理	45
2. 手術前一般	53
3. 術中管理	61
4. 術後管理（一般病棟）	64
5. 術後管理（集中治療）	68
6. 肝周術期の理学療法	70
7. C型肝炎に対する抗ウイルス治療	75
8. 抗ウイルス治療（HIV）	82
9. 免疫抑制剤（肝移植）	85

巻 頭 言

2008 年夏、故大平理事長、当時の三好担当室長、大阪医療センター白阪先生、秋野議員が兼松隆之教授室を訪問され、薬害 HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植の体制整備をお願いされてから約 15 年が経過した。当時は ART の発展による HIV での死亡は減ってきたものの、肝疾患で患者さん方がバタバタと倒れられ阿鼻叫喚の状況であった。

研究班が立ち上がり、患者検診や海外共同研究で問題点、海外の状況などを調査し、脳死肝移植の体制整備につなげることができた。その後 DAA 発展にて HCV 排除も可能となったが、一定数の肝不全患者への肝移植登録と肝がんに対する治療が問題点となり、その都度研究班として対応してきた。また患者さん方の高齢化に伴い、肝がん以外の発がんも散見されるようになったが血友病 /HIV/HCV と複雑患者群であるため標準治療が享受されずに不慮の死を迎える患者さんも出現してきた。

今回の研究班は肝移植のみならず血友病 HIV/HCV 患者への外科治療に対応するための体制整備、診療ガイド作製を進めることをメインテーマとした指定研究班である。全国の外科（移植、肝胆膵外科、一般外科）、内科（肝臓、血友病、HIV）、麻酔、リハビリ等のエキスパートの医療者に班員に入って頂き、実践的に役に立つ診療ガイド作成を目指した。本領域はエビデンスに基づいたガイドラインは報告が少ないために作製困難なため、診療ガイドと銘打ちベッドサイドの先生方に役にたてるように配慮して作成した。

本誌が薬害 HIV/HCV 診療の現場で手に取られ、患者さん方の治療に実際に寄与することができればこれ以上ない幸いである。

令和 6 年 1 月吉日

厚生労働行政推進調査事業費補助金 エイズ対策政策研究事業
『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』
主任研究者 江口 晋（長崎大学大学院 移植・消化器外科学 教授）

診療ガイド作成の工程について

本稿では令和3年度から開始された厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 エイズ対策政策研究「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」にて、診療ガイドを作成するにあたっての工程について述べる。

本診療ガイドは、肝移植の他に肝胆膵外科領域、また一般外科の項目について、術前から術後に至るまで、広い範囲に関する内容で構成される。

血友病患者に対する手術に関しては、現在までに日本血栓止血学会による「インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン」に記載があるが¹⁾、肝移植や肝胆膵外科に特化したものはない。血友病患者に対する肝胆膵外科治療については、本研究班で調査した本邦における報告があるが²⁾、他には大規模な多施設研究などの報告はなく、case series や case report による報告が多い。

エビデンスレベルを考慮したガイドラインの作成は難しく、本診療ガイドでは症例報告なども貴重な情報として含む、実臨床で活用しやすい内容とした。各項目には、エキスパートによる Tips も含んでいる。総論に加えて、各論では手術と周術期管理について各専門領域、多職種のエキスパートが術前評価、手術待機中の管理、手術の実際、術中管理、術後管理、外来フォローアップ等について解説している。

本研究班の対象となっているのは、HIV/HCV 重複感染の患者さんであり、HIV/HCV に対する治療、フォローアップ、また肝移植後のウイルス治療を考慮した免疫抑制剤投与法についても言及している。

血友病、HIV/HCV 重複感染患者さんへの外科治療を考慮する際に、検査から手術、術後管理まで系統的に把握できる実用的な診療ガイドとして御使用いただければ幸いである。

令和6年1月吉日

長崎大学大学院 移植・消化器外科学
曾山 明彦

文献

- 1) インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会 日．インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013 年改訂版．血栓止血誌 24:619-639.
- 2) Yoshimoto-Haramura T, Hidaka M, Hasegawa K, Suzumura K, Takemura N, Hama N, et al. National survey of hepatobiliary and pancreatic surgery in hemophilia patients in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2021.

1. 臓器移植

独立行政法人労働者健康安全機構 浜松労災病院 院長

江川 裕人

総論

1

臓器移植

浜松労災病院
江川 裕人

臓器移植は、臓器不全により生命を維持することができなくなった患者さんや生活の質の担保が著しく困難になった患者さんを、元の生活に戻し健常者と同じその後の人生を送ることができるようにする治療です。科学の進歩と医療システムの進歩により、日本では余命半年の患者さんが手術を受けて9割が元気になっています。また、日本では、この医療は保険診療であり、さまざまな社会的・財政的支援があるため、ほぼ健常者として、安心して移植後の人生を送ることができます。しかしながら、「臓器」がなくては始まらない治療です。

臓器移植は、1954年に米国で成功した一卵性双生児間腎移植で幕を開けます。日本では1956年に新潟大学で生体腎移植が成功しました。世界初の肝移植は1963年に米国で実施され、日本では1968年に千葉大学で心停止ドナーから同所性肝移植が行われました。世界初の心移植は1967年に南アフリカ共和国で実施され、日本では翌1968年に札幌医科大学で心移植が行われました。このように、始まりでは日本は世界に遅れを取っていなかったのですが、札幌医科大学の心移植において臓器提供に関して問題が指摘され日本における脳死下臓器提供が大きく遅れることになりました。脳死下臓器提供が進まないなか、外科医たちは、生体移植や心停止下移植を発展させ、海外で脳死下移植の研鑽を積みました。30年の時間が流れ、日本国内でも脳死下臓器移植の必要性和脳死をめぐる議論が積み重ねられ、1997年に、「臓器の

移植に関する法律(臓器移植法)」が施行されました。この法律では、生前に書面で臓器提供の意思を示すことが求められ、16歳未満の小児は臓器提供することができない内容でした。そのため、臓器提供はほぼなく、日本からアジアへの臓器売買が疑われる渡航移植が増加したため国際的に非難されました。自国内での移植を奨励するイスタンブール宣言が2008年に発行され、2010年に臓器移植法が改正されました。家族の意思で提供できることになり、小児からの臓器提供が可能になりました。行政と関連学会で臓器提供施設の整備や負担軽減策をすすめた結果、徐々に増加し、ようやく2019年に年間97件に、新型コロナウイルス蔓延の影響で減少したものの2023年に年間100例を超え、10月末に通算1000例を超えました。しかし、日本臓器移植ネットワークに登録し移植を受けることができた患者さんの待機期間は、心臓で3年5ヶ月、肝臓で1年3ヶ月、腎臓で14年8ヶ月でした。心臓と肝臓の患者さんは登録しても間に合わずに約4割の患者さんが亡くなっています。

日本国憲法第二十五条に、(1) すべて国民は健康で文化的な最低限度の生活を営む権利を有する。(2) 国は、すべての生活部面について社会福祉、社会保障及び公衆衛生の向上及び増進に努めなければならない。と、記されています。高齢社会と経済衰退の中で社会保障に喫緊の課題が山積している日本ではありますが、移植医療推進にもさらなる注力が必要です。

表1に臓器移植の保健適用を示します。腎臓、

膵臓の心停止下移植、心臓、肺、肝臓、腎臓、膵臓、小腸の脳死下移植、肺、肝臓、腎臓、小腸の生体移植が保険適用(◎)である。膵島移植が2020年4月に保健適用となった。生体膵移植は自費診療(○)である。2018年4月に小腸移植が脳死、生体ともに保険適用となりました。生体移植におけるドナーの医療費はレシピエントの保険で賄われます。ただし、退院後の医療費はドナーの保険で賄われるのでドナーに3割の自己負担が生じます。このために、提供に関連する有害事象が生じた際に医療機関への受診が遅れることが懸念されます。生体ドナーへの経済的支援は今後の課題です。一方で、臓器移植は保険診療という一般医療であることから、臓器不全の患者さんに臓器移植の選択肢を説明する義務が医療者に生じます。現場の負担軽減と患者さんへの啓発を推進するために、腎臓では、2018年4月から腎代替療法を含めて腎移植の説明をすることに對し診療報酬が得られるようになりました。

心停止後・脳死下臓器移植において、公平性・透明性・実効性を担保するために、レシピエント選択は、前提条件や優先条件などが、臓器ごとに厳密に決められています。その変更は国の厳正な審議を経て行われます。厚生労働省研究『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』班の研究成果により、HIVとC型肝炎が共感染した患者さんでは共感染でない場合に比べて肝硬変の進行が早く肝がんの予後も悪いことが明らかになり、脳死登録の早期化と待機中の優先が導入されました。

最後に、臓器移植が成り立つのは、生体移植であれ心停止後・脳死下移植であれ、提供者の「他者への無償の思いやり」があって初めて成り立つ医療です。提供者と家族への尊敬と感謝と共感を今一度心に刻むことが求められます。

表1. 臓器移植の保険適用

	心停止ドナー	脳死ドナー	生体ドナー
心臓	X	◎	X
肺	X	◎	◎
肝臓	X	◎	◎
腎臓	◎	◎	◎
膵臓	◎	◎	○
小腸	X	◎	◎
膵島	◎	◎	X

2. 一般外科

琉球大学大学院 消化器・腫瘍外科

高槻 光寿

総論

ポイント

- 一般外科手術は、消化管手術・肝胆膵手術・その他、に分かれる。
- 消化管手術は縫合不全、肝胆膵手術は胆汁漏や膵液漏が重要な合併症である。
- いずれの手術も近年は腹腔鏡やロボットなどの低侵襲手術が増えている。

一般外科手術について概説する。一般外科は大きく食道・胃・小腸・大腸などの消化管手術と肝臓・胆道・膵臓などの肝胆膵外科、さらに腹壁や鼠経ヘルニアなどのその他の手術に分かれる。従来、腹部を大きく切開する開腹手術が主であったが、近年は“低侵襲手術”と呼ばれる腹腔鏡やロボットを用いた手術がどの領域も増加傾向にある。手術適応や手技、合併症についての特徴を述べる。

①はじめに

外科の歴史は外傷治療にはじまるが、現代では“一般外科”とは英語でgeneral surgeryであり、消化器外科とほぼイコールである。本稿では、消化器外科として消化管外科と肝胆膵外科、また腹壁ヘルニアや鼠経ヘルニアなどの手術について概要を述べる。

②消化管外科

一般に、食道・胃の上部消化管と、結腸・直腸・肛門の下部消化管とに専門領域を分ける場合が多い。空腸や回腸のいわゆる小腸はその境界となるが、手術対象となる疾患自体が少なく、どちらに対応している施設が多い。上部消化管の良性疾患として食道裂孔ヘルニア、アカラシア、平滑筋腫などの粘膜下腫瘍、悪性疾患としては食道癌や胃癌、Gastrointestinal stromal tumor (GIST)などが手術適応となる。下部消化管の良性疾患は腸重積、腸閉塞、虫垂炎、憩室炎、粘

膜下腫瘍や痔核など、悪性疾患は結腸癌や直腸癌などである。良性疾患は有症状で内科的治療に抵抗性のもの、癌については根治切除（いわゆるR0切除）可能なものが対象となるが、高度進行癌に対しても、近年分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害剤などの薬物療法の発展がめざましく、手術を含めた治療の組み合わせで長期生存が得られることもあり、最新の治療ガイドラインを参考にすべきである。特に結腸癌・直腸癌は肝転移や肺転移があっても薬物療法の併用で根治が期待できるため、積極的に手術を考慮する。

緊急手術の対象となる疾患も多く、Boerhaave症候群などの食道破裂、胃潰瘍や十二指腸潰瘍穿孔、また結腸穿孔（憩室炎、結腸癌、便秘など）による汎発性腹膜炎、巨大結腸症、S状結腸軸捻転など、程度により集中管理を要することも多く、高次医療施設で加療すべきである。

③肝胆膵外科

肝臓・胆道・膵臓の領域であるが、良性疾患として肝嚢胞、巨大な肝血管腫、胆嚢結石、総胆管結石、膵炎(急性・慢性)など、悪性疾患は肝細胞癌、胆管癌、胆嚢癌、膵癌などが手術の対象となる。手術適応は消化管と同様に良性疾患の場合は有症状で内科的治療に抵抗性のものであるが、腫瘍の場合は術前診断が困難な場合も多く、悪性を否定できずに手術に到る場合も少なくない。特に膵のIntraductal papillary mucinous neoplasm(IPMN)をはじめとする嚢胞性疾患は癌組織を含むことがあるため、術前画像診断や細胞診をもとに、推奨される診療方針がガイドラインで細かく設定されている¹⁾。

悪性疾患については消化管と同様、薬物治療の発展により治療の選択肢は増え、特に肝細胞癌では肝機能とのバランスから、手術以外の焼灼療法(ラジオ波・マイクロ波)や経動脈化学塞栓療法(TACE)をどう選択するかガイドラインが整備されており、最新版を確認して治療にあたるべきである。本邦のガイドラインでは、Child-Cの末期肝硬変に合併した肝細胞癌は従来のミラノ基準(3cm3個以内または5cm以内単発で脈管侵襲なし)に加えて5-5-500基準(5cm5個以内かつAFP500ng/ml以下)が肝移植適応となっているため、治療の選択肢として常に頭に入れておく必要がある。血液製剤によるHIV/HCV症例に合併した肝細胞癌は、おそらく血友病管理の問題などから切除や肝移植などの手術が回避される傾向にあり、ガイドラインに沿わない治療が行われた結果、予後不良とされるデータもある²⁾。本誌で述べられているように、血友病症例に対する手術の安全性は確立されており、ガイドラインに沿った、最適な治療が行われるべきである。膵癌や胆道癌は従来より難治性とされているが、これらも手術と薬物療法や放射線療法の組み合わせで治療成績は改善されている。いずれの癌も、R0切除が可能で

あれば切除が最善の治療、というコンセンサスであり、術前評価が極めて重要である。内視鏡的細胞診や生検など専門性の高い検査が必要となるため、やはり経験の多い施設で診療するのが望ましい。

手術の術式については、肝切除(部分切除・区域切除・葉切除)、肝移植(脳死・生体)、膵頭十二指腸切除、膵体尾部切除など、複雑な高難度手術が多い。日本肝胆膵外科学会による高度技能認定制度も整備されており、前述のごとく手術のみならず薬物療法や合併症治療を含めた周術期管理も専門性が高いため、この点でも経験症例数や手術成績などを考慮して施設を選択すべきであろう。

緊急手術の対象となるのは、外傷性肝損傷・膵損傷や急性胆嚢炎などである。肝損傷・膵損傷の治療はacute care surgeryの知識と技術が要求されるため、可及的速やかに高次医療施設へ搬送すべきである。急性胆嚢炎は、本邦より発信されたガイドライン(TG18)により、合併症やPS不良などによる手術そのもののリスクが高くない限り、可及的速やかな手術が推奨されている³⁾。手術は、腹腔鏡下胆嚢摘出術が一般的である。

④術後合併症

消化管では縫合不全、肝胆膵外科では胆汁漏や膵液漏(膵瘻)が特異的かつ重篤な合併症である。いずれも治療の基本はドレナージであり、程度や経過により再手術を要することもある。経皮経肝ドレナージの場合は血小板や凝固因子の補充が必要なこともあるので、必ず事前にデータを確認する。

⑤その他の疾患

鼠経ヘルニア、大腿ヘルニア、臍ヘルニア、腹壁ヘルニアなどの各種ヘルニアも、代替治療がないため、患者が希望した場合は手術適応であ

る。大網や腸管などのヘルニア内容を還納し、ヘルニア門をメッシュなどの人工物で閉鎖するのが術式の基本だが、特に血友病の場合は血種などの術後合併症を起こさないように注意する必要がある。この領域も、後述する腹腔鏡で実施されることが一般的になってきている。

⑥腹腔鏡手術・ロボット手術

消化管、肝胆膵、また各種ヘルニアなど、本稿で挙げた全ての領域において腹腔鏡手術やロボット手術などのいわゆる低侵襲手術の発展がめざましい。気腹による出血低減効果や腹腔鏡による拡大視効果、ロボットでは手ブレのない精緻な動作など、低侵襲性以外の利点も多い

手術である。広汎なリンパ節郭清が必要な進行癌の手術にも応用が広まりつつあるが、手術において最も重要なのは安全性と根治性であり、従来の開腹手術より明らかに上回るとするエビデンスは今のところない。特にロボット手術はまだ全国的に普及しているとはいえず、一方で開腹手術はどの施設でも可能であり、各施設の事情によって最善の手術法を選択すべきであろう。

⑦おわりに

一般外科についての概要を述べた。血友病やHIV/HCVについての管理や注意点については、各論で述べられているので参照されたい。

文 献

- 1) IPMN国際診療ガイドライン 2017年版 日本語版 医学書院
- 2) Takatsuki M, Natsuda K, Hidaka M, Sawada K, Shindo M, Endo T, Hagiwara T, Yotsuyanagi H, Koibuchi T, Tsukada K, Uemura H, Hayashi K, Uehira T, Mita E, Yamamoto M, Takahama S, Eguchi S. The treatment choices and outcome of hepatocellular carcinoma in hemophilic patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus (HIV/HCV) coinfection due to contaminated blood products in Japan. J Gastrointest Oncol. 2021;12:2952-2959.
- 3) 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン2018 第3版 医学図書出版株式会社

3. 血友病と外科治療

北海道大学病院 血液内科・HIV診療支援センター

遠藤 知之

総論

3

血友病と外科治療

北海道大学病院
遠藤 知之

ポイント

- HIV/HCV重複感染血友病患者の高齢化に伴い、外科治療の必要性が増している。
- 血友病患者に外科治療を行う際には、適切な止血管理を行う必要がある。
- 外科治療を行う際の止血管理の基本は凝固因子の補充である。
- 関連各科が連携し、血友病を理由に縮小手術とならないようにすべきである。

生命予後の改善に伴いHIV/HCV重複感染血友病患者の高齢化が進んでいる一方、悪性腫瘍の治療などで外科手術を行う必要性が増している。外科治療を行う際には、凝固因子の補充により止血管理を行うことが基本であるが、安全に外科治療を遂行する為には、関連各科が連携し十分な準備のもと周術期管理を行うことが重要である。また、適切に管理されれば、血友病患者であっても非血友病患者と同等の治療を受けることが可能と考えられるため、血友病を理由に縮小手術とならないように留意すべきである。

①はじめに

非加熱凝固因子製剤によりHIVに感染した症例は1,433例で、その内訳は血友病Aが1,088例、血友病Bが325例、フォン・ヴィレブランド病が8例、類縁疾患が12例と報告されている¹⁾。また、その多くがC型肝炎ウイルス(HCV)にも重複感染している。HIV感染症の治療の進歩により、AIDS発症者が減少して生命予後が改善する一方で、非AIDS悪性腫瘍を発症する割合が増えている^{1) 2)}。また、HCVに関連した肝硬変や肝癌も依然として多いことから、これらの疾患に対する外科治療の必要性は増している。

本稿では、まず血友病の病態、治療について記載した後、血友病患者に対しての外科治療の現状や問題点などを概説する。

②血友病の病態

血友病は、血液凝固因子の量的質的異常に伴う先天性出血性疾患であり、血液凝固第VIII因子が不足・欠乏しているものが血友病A、第IX因子が不足・欠乏しているものが血友病Bである。いずれもX染色体連鎖潜性(劣性)遺伝形式を示すため、先天性血友病患者の大部分は男性である。血友病の重症度は、凝固因子活性と相関することから、これまでの最も低い凝固因子活性値が1%未満を重症、1%以上5%未満を中等症、5%以上40%未満を軽症と分類している。先天性血友病に類縁する疾患として、フォン・ヴィレブランド病や、第VIII因子・第IX因子以外の血液凝固因子の欠乏症があるが、本診療ガイドの対象となる患者のほとんどは血友病Aまたは血友病Bであるため、本稿では血友病Aと血友病Bを中心に記載する。

血友病の臨床症状としては、出血によるものがほとんどであるが、鼻出血や血尿など軽微なものから、将来的な運動機能に大きな影響をおよぼす関節内出血、生命予後にもかかわる頭蓋内出血など多岐にわたる。軽症血友病患者においては、無治療であっても日常生活では出血が問題とならないこともあるが、外傷や手術などの際には、しばしば止血に難渋することがあり、適切な止血管理を行う必要がある³⁾。

凝固因子製剤を使用していると、第VIII因子や第IX因子に対するインヒビター(同種抗体)が発生する場合がある。インヒビターが発生すると、凝固因子製剤の止血効果が著しく低下するため、止血管理に特別な対応を要する⁴⁾。

③血友病の治療

血友病患者の止血治療の基本は、不足している第VIII因子や第IX因子などの凝固因子を経静脈的に投与する補充療法であり、現在は様々な凝固因子製剤が利用可能となっている。製造法別には、血漿由来製剤と遺伝子組換え型製剤があり、半減期の違いで従来型製剤と半減期延長型製剤がある。さらに2018年からは、非凝固因子製剤であるエミシズマブが血友病Aの治療の選択肢に加わった。第VIII因子は、活性型第IX因子と第X因子に結合し第X因子を活性化して凝固反応を進めるという作用をもつが、エミシズマブは、活性型第IX因子と第X因子に結合する二重特異性抗体であり、第VIII因子と同様に第X因子を活性化して凝固反応を進める⁵⁾。これまでの凝固因子製剤はすべて静注製剤であったが、エミシズマブは皮下注製剤であり、かつ半減期が約30日と長いという特徴がある。しかしながら、エミシズマブ使用中は、一般的に行われている凝固一段法による第VIII因子活性やAPTTなどいくつかの凝固系検査において正しい測定値が得られなくなるため、その点を十分に理解して診療をする必要がある⁶⁾。

インヒビター保有例に対する止血療法は、大量の凝固因子製剤を使用してインヒビターを中和する中和療法と、失活した第VIII因子や第IX因子を経由せずに、他の凝固因子で迂回して止血させるバイパス止血療法がある⁴⁾。また、インヒビター保有血友病A患者に対しては、エミシズマブも有効である⁶⁾。

④HIV/HCV重複感染血友病患者と外科治療

本診療ガイドの対象である血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者は、HIVやHCVに感染してから罹病期間が長いという特徴を有する。HIV感染症に関しては、現在多くの症例においてウイルスはコントロールされており、HIV感染症自体が予後規定因子となることは少ない¹⁾。しかしながら、HIV感染者では様々な悪性腫瘍の罹患率が非HIV感染者と比べて高いことが知られており生命予後に関わっている^{7) 8)}。また、HIV/HCV重複感染血友病患者は、抗HIV薬の黎明期に単剤で抗HIV療法を開始され、HIVが多剤に対する薬剤耐性を獲得してしまい、多くの抗HIV薬を必要している症例もいる。特に、リトナビルやコビスタットなどの強力なCYP3A阻害剤を含んだ抗HIV療法を受けている症例では、周術期に使用する様々な薬剤との相互作用に留意する必要がある。HCVに関しては、すでに病期が進行した例が多く、2022年5月31日時点で生存しているHIV感染合併血液凝固異常症の症例でHCV感染があり肝疾患の病期が判明している621例のうち、肝硬変が55例、肝臓がんが20例と報告されている¹⁾。そのため、肝臓がんに対する手術や肝移植が適応となる患者が少なくない。実際、2022年5月31日までに18例に対して肝移植が施行されている¹⁾。さらに、患者の高齢化に伴い、大腸癌、胆管癌、膵臓癌、甲状腺癌など、肝臓がん以外の悪性腫瘍の発生も報告されており^{1) 2)}、今後悪性腫瘍に対して外科治療を必要とするこ

とが増えてくることが予想される。

前述のように、凝固因子活性値が5%以上あれば、血友病としては軽症レベルであり、日常生活では問題が生じることは少ないが、外科手術などの観血的処置が必要な際には、その侵襲度に応じた目標凝固因子活性値がガイドラインで提示されている^{3) 9)}。周術期の具体的な対応は各論に譲るが、開腹・開胸などの全身麻酔下での外科手術の際には、凝固因子活性のピークレベルを50-100%することが推奨されている^{3) 9)}。また、脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔などの脊髄幹麻酔に際には、凝固因子活性を50%以上に保つべきとされている¹⁰⁾。また、肝硬変を合併している患者の場合、血小板数が低下していたり、血友病で不足している凝固因子(第VIII因子や第IX因子)以外の凝固因子も低下していることがあるため、出血に対して、凝固因子製剤の補充以外の対応が必要となる場合があることにも留意しておく必要がある。

このように、血友病合併患者であっても、適切な対応をとることにより外科治療の際の止血管

理は可能と考えられるが、その一方で、処置や手術による出血への懸念や合併症のために、肝臓に対してのスタンダードな治療が受けられていないHIV/HCV重複感染血友病患者が多いことも指摘されている^{11) 12)}。世界血友病連盟(WHF)の血友病治療のガイドライン第三版では、血友病の定期治療の目標として、「出血を防ぐことで、活動的な生活を送り非血友病患者と同等な生活の質を達成する」ことを掲げている⁹⁾。重度の血友病性関節症などの合併症を多く抱える本診療ガイドの対象患者においては、「非血友病患者と同等な生活の質」を達成することは難しいかもしれないが、少なくとも外科治療においては、十分な準備を行えば「非血友病患者と同等な治療」を受けることが可能と考えられるため、出血を危惧して縮小手術とならないようにすべきである。また、血友病患者に外科治療をおこなう際には、血液内科などの関連各科と連携し、十分な準備のもと周術期管理を行うことが重要である。

文 献

- 1) 厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査 令和4年度報告書
https://api-net.jfap.or.jp/image/data/blood/r04_research/r04_research.pdf
- 2) Oka S, Ogata M, Takano M, et al. Non-AIDS-defining malignancies in Japanese hemophiliacs with HIV-1 infection. *Global Health & Medicine*. 2019; 1: 49-54.
- 3) 日本血栓止血学会. インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会. インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン: 2013年改訂版. *血栓止血誌* 2013; 24: 619-39.
- 4) 日本血栓止血学会. インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会. インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン: 2013年改訂版. *血栓止血誌* 2013; 24: 640-58.
- 5) Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al. Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016; 374: 2044-53.
- 6) 日本血栓止血学会. 血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会. 血友病患者に対する止血治療ガイドライン: 2019年補遺版 ヘムライブラ® (エミシズマブ) 使用について. *血栓止血誌* 2020; 31: 93-104.
- 7) Yegüez JF, Martínez SA, Sands DR, et al. Colorectal malignancies in HIV-positive patients. *Am Surg*. 2003; 69: 981-7.
- 8) Powles T, Robinson D, Stebbing J, et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 884-90.
- 9) Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH guidelines for management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020; 26 (Suppl 6): 1-158.

- 10) Englbrecht JS, Pogatzki-Zahn EM, Zahn P. Spinal and epidural anesthesia in patients with hemorrhagic diathesis: decisions on the brink of minimum evidence? *Anaesthesist* 2011; 60: 1126-34.
- 11) Takatsuki M, Natsuda K, Hidaka M, et al. The treatment choices and outcome of hepatocellular carcinoma in hemophilic patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus (HIV/HCV) coinfection due to contaminated blood products in Japan. *J. Gastrointest. Oncol.* 2021; 12: 2952-9.
- 12) Yoshimoto-Haramura T, Hara T, Soyama A, et al. National survey of hepatobiliary and pancreatic surgery in hemophilia patients in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022; 29: 385-93.

総

論

3

血友病と外科治療

北海道大学

遠藤

知之

4. 脳死肝移植と臓器幹旋ルール

順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科

玄田 拓哉

ポイント

- 脳死ドナー肝の幹旋は待機死亡リスクの高い移植希望者が優先される。
- わが国ではMELDスコアを元にして肝硬変患者の臓器幹旋優先権を判定する。
- HIV/HCV共感染患者はHCV単独感染患者と比較して病態悪化が早く待機死亡リスクが高いためMELDスコアの周期加点制度によりリスクの軽減が図られている。

わが国では脳死肝移植希望者に対するドナー肝幹旋順位はレシピエント選択基準により決められる。この基準では“Sickest first”の原則から待機死亡リスクが高い患者に対する臓器幹旋が優先され、肝硬変患者を含むStatus IIの患者はMELDスコアに基づいて重症度が判定され優先順位が決定される。ただし、重症度がMELDスコアに反映し難い一群の疾患では周期加点制が設定されており、HIV/HCV共感染患者もこの加点制の対象となっている。

① 脳死ドナー肝幹旋の原則とレシピエント選択基準

脳死肝移植希望者は脳死肝移植実施施設により日本臓器ネットワークへ登録される。脳死ドナーが出現した際、日本臓器移植ネットワークではレシピエント選択基準に従って登録された肝移植希望者からドナー肝を幹旋するレシピエント候補を決定する。ドナー肝配分の優先権は移植機会均等化の観点から“Sickest first”の原則¹⁾、すなわち肝病態が重篤で予測余命が短く待機死亡リスクが高い患者が優先され、わが国のレシピエント選択基準もこの原則に基づいて作られている。すなわち、優先順位は①医学的緊急性(重症度)、②ABO式血液型、③小児優先の3因子を基にして決定されるが、その中で最も大きな比重を有する因子は医学的緊急性である。しかし、2019年まではレシピエント候補

の大半を占める非代償性肝硬変患者はChild-Pugh分類に基づいて医学的緊急性が判定されてきたため、区分が4段階となり同一の医学的緊急性に多くの患者が登録されていた。結果として二次的な指標である待機日数がドナー肝配分優先順位を決定する主要な因子となることが問題とされていた²⁾。欧米でも同様の問題が指摘され、レシピエント候補の重症度をより詳細に評価・区分するために米国では2002年から、欧州では2006年からChild-Pugh分類からModel for end-stage liver disease (MELD)スコアを用いた重症度評価に変更された^{3) 4)}。わが国でも2019年からMELDスコアに基づいた重症度評価がレシピエント選択基準に取り入れられた。

② わが国のレシピエント選択基準における優先順位決定方法

現在のレシピエント選択基準における優先順位決定の概略を述べる。まず、小児優先に関しては、脳死ドナー年齢が18歳未満の場合には18歳未満のレシピエント候補を優先する。ABO式血液型に関しては、一致(identical)するレシピエント候補を適合(compatible)する候補より優先する(ただし、2歳未満のレシピエント候補はすべて血液型一致として取り扱う)。医学的緊急性に関しては、Status IとStatus IIに大別する。Status Iは緊急に肝移植を施行しないと短期間に死亡が予測される病態や疾患群が対象となり、最優先で脳死ドナー肝が配分される。

具体的には昏睡型急性肝不全、遅発性肝不全(late-onset hepatic failure; LOHF)、脳症が制御できない尿素サイクル異常症・有機酸代謝異常症が対象となる。Status I以外のすべての疾患はStatus IIに分類され、MELDスコアの高い順に優先順位が決定される。HIV/HCV共感染患者もこのStatus IIで登録される。同一順位内に複数名のレシピエント候補が登録されている場合には待機時間の長い候補が優先される。以上の選択基準を基にした現在のドナー肝配分決定順位を表1に示す。

表1わが国のレシピエント選択基準での臓器配分優先順位

順位	ABO式血液型	医学的緊急性	MELDスコア	待機時間
1	一致	Status I		長→短
2		Status II	高→低	長→短
3	適合	Status I		長→短
4		Status II	高→低	長→短

*ドナーが18歳未満の場合は上記1～4位に18歳未満のレシピエント候補が存在しない場合に、18歳以上のレシピエント候補を対象として上記に従い優先順位が決定される。

③周期加点制度とHIV/HCV共感染患者

Status II対象患者はChild-Pughスコア10点以上で脳死肝移植待機リストに登録可能となり、登録後はMELDスコアを継続的に更新しつつ臓器配分優先順位の評価を受ける。しかし、臨床現場の多様な肝移植対象疾患にはChild-PughスコアやMELDスコアで重症度を反映できない疾患もある。このような疾患は、一定の条件を満たせばChild-Pughスコアに依らず脳死肝移植待機リストに登録可能で、登録時にはMELD計算点とは別の定められたMELD基礎点が付与され、待機時間の経過に伴って周期加点が行わ

れる(周期加点制、表2)。HIV/HCV共感染患者はHCV単独感染患者と比較して肝線維化進行が早く門脈圧亢進が高度であり待機死亡リスクが高いことから共感染患者においても周期加点制度が設定されている。HIV/HCV共感染患者はChild-Pughスコア7点から9点(HIV/HCV共感染患者軽症)で待機リストに登録可能でMELDスコア基礎点16点が付与され6ヶ月ごとに2点が周期加点される。Child-Pughスコア10点以上の場合(HIV/HCV共感染患者重症)は基礎点27点が付与され、同様に6ヶ月ごとに2点が周期加点される⁵⁾。

表2 適応疾患名とMELDスコア計算法

Status I		MELDスコア
急性肝不全昏睡型 尿素サイクル異常症	遅発性肝不全(LOHF) 有機酸代謝異常症	なし
Status II		
胆道閉鎖症・カリ病 α 1アンチトリプシン欠乏症 家族性肝内胆汁うっ滞症 原発性胆汁性胆管炎 非代償性肝硬変 肝移植後グラフト不全 その他	アラジール症候群 ウィルソン病 Budd-Chiari症候群 原発性硬化性胆管炎 アルコール性肝硬変 慢性肝GVHD	計算MELD
Status II (周期加点制度対象疾患)		
胆道閉鎖症・カリ病2 多発性肝嚢胞 高チロシン血症I型 ガラクトース血症 脾嚢胞線維症 尿素サイクル異常症 高尿酸血症(オキサローシス) プロテインC欠損症 家族性高コレステロール血症(ホモ) 原発性硬化性胆管炎(小児)3	アラジール症候群2 門脈欠損症 糖原病I型 クリグラー・ナジャー症候群I型 家族性アミロイドポリニューロパチー 有機酸代謝異常症 ポルフィリン症 家族性肝内胆汁うっ滞症2 原発性硬化性胆管炎2 HIV/HCV共感染症軽症	基礎点16点+180日ごとに2点加点
HIV/HCV共感染症重症		基礎点27点+180日ごとに2点加点
肝細胞がん		計算MELD+90日ごとに2点加点
肝芽腫		基礎点16点+90日ごとに2点加点

TIPS

- ・ HIV/HCV共感染患者には周期加点が設定されているが、肝病態の悪化に伴いMELD計算点の方が高くなる場合がある。このような場合にはMELD計算点での登録に変更した方が高い優先順位となる。

文 献

- 1) Neuberger J, Heimbach JK. Allocation of deceased-donor livers - Is there a most appropriate method? J Hepatol. 2019; 71: 654-656.
- 2) 第5回 肝臓移植の基準等に関する作業班 資料<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000137833.pdf>
- 3) Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology. 2001; 33: 464-70.
- 4) Pagliaro L. MELD: the end of Child-Pugh classification? J Hepatol. 2002; 36: 141-2.
- 5) Eguchi S, Egawa H, Eguchi H, et al. Indications and waiting list priority for deceased donor liver transplantation in HIV/HCV co-infected hemophilic patients in Japan through contaminated blood product. Hepatol Res. 2021; 51: 909-914.

1. 肝切除（開腹）

東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科

金子 順一、長谷川 潔

各論

手術

ポイント

- 十分な準備をしたうえで安全に肝切は可能である。
- 肝切除は「インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン」の大手術に相当すると考えてよい。
- 大手術は、事前に凝固因子の輸注試験を行う。
- 術前に多職種(例、外科、血液内科、麻酔科、検査科等)で協議を行い連携する。
- 術中だけでなく、術後も凝固因子の検査と投与計画を決める。

肝切除術は比較的出血量が多い術式で患者自身の止血能も重要である。血友病患者に対する肝切除術では、事前に多職種連携したうえで凝固因子の輸注試験を行い、投与計画を定めておくなど十分な準備が必要である。また、術中に凝固因子を測定した場合、その結果が出るまでの時間の確認や、即時性の高い代替検査(活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間)も検討しておくなど十分に協議をしておく。

1 肝切除（開腹）

東京大学
金子 順一
長谷川 潔

- ①血友病患者に対する肝切除の報告は少なく症例報告が稀に散見される¹⁾。一定の患者数が集積して報告されたのはつい最近である²⁾。本6例報告では、十分な準備の下、部分切除から後区域切除を施行し、一般の肝切除191例と術中出血量と輸血量を比較したが差はなく、術後合併症率や在院日数も差を認めなかった³⁾。
- ②本邦とスイスの2つのハイボリュームセンターの10例の報告では、十分な準備の下、部分切除、解剖学的肝S8切除や右肝切除を行ったが、他の20例との比較で、2区域以上の肝切除数の割合に差はなく、術中出血量、術後在院日数に差はなかった。本報告では術後出血にも焦点をあて、血友病群で1例10%に

術後出血が見られ、他の20例では0例0%であったことは、有意差は認めなかったが留意すべきかもしれない²⁾。

- ③近年の、本邦厚生労働省研究班による全国調査では、2007年から2017年までの10年間で、43例の肝胆膵手術が報告され、内28例(65%)が肝切除であった。死亡率は0%であり良好な成績であった。また、直接比較は困難であるが、本邦のNational Clinical Databaseの肝切除後合併症率からみても血友病患者に対する肝切除は遜色がない結果であった⁴⁾。これら少数の報告から、十分な準備の下に行えば、血友病に対する肝切除は安全に施行が可能と推察される。

TIPS

- ・術中も麻酔科と共に、頻繁に血液内科、検査科とコミュニケーションを図れる環境が望ましい。
- ・術後、退院までの期間や退院後早期にも凝固因子の消費亢進により出血傾向がみられることがあり、投与計画を躊躇せず見直す。

文 献

- 1) Shen SC, Harada A, Kurokawa T, Nakao A, Nonami T, Isobe K, et al. Partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma in a patient with hemophilia: a case report. Hepatogastroenterology. 1994;41(3):283-6.
- 2) Kobayashi K, Kokudo T, Yamaguchi T, Shirata C, Uldry E, Akamatsu N, et al. Hepatectomy in patients with inherited blood coagulation disorders can be safely performed with adequate coagulation factor replacement. Haemophilia. 2019;25(3):463-7.
- 3) Inokawa Y, Sugimoto H, Kanda M, Yamada S, Fujii T, Nomoto S, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with hemophilia. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014;21(11):824-8.
- 4) Yoshimoto-Haramura T, Hidaka M, Hasegawa K, Suzumura K, Takemura N, Hama N, et al. National survey of hepatobiliary and pancreatic surgery in hemophilia patients in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2022;29(3):385-93.

2. 肝切除（腹腔鏡）

慶應義塾大学 医学部 外科学教室 一般・消化器外科

長谷川 康

各論

手術

ポイント

- 肝切除で危険な合併症のひとつは出血である。
- 出血コントロールは術中のテクニックも重要だが、術前の準備がより重要である。
- 術後の止血確認はより慎重に行う必要がある。

血友病患者に対する腹腔鏡下肝切除の報告は非常に少ないが、トロッカー挿入部から後出血をきたした報告がある。一般的な腹腔鏡下肝切除の注意点に加えて、より慎重な止血確認（トロッカー挿入部、肝離断面、気腹圧低下後の止血確認など）が肝要と考えられる。

2

肝切除（腹腔鏡）

慶應義塾大学
長谷川 康

はじめに

腹腔鏡下肝切除術は肝腫瘍に対する治療として普及してきた。日本では2010年に部分切除と外側区域が保険収載された。その適応は段階的に拡大され、2016年に肝右葉切除や左葉切除といった高難度肝切除術が保険収載された。このように腹腔鏡下肝切除の普及は安全性を重視しながら行われてきたため、諸外国と比べて開腹移行率や術後合併症率が低くなっている^{1) 2)}。また、その難易度を予測するスコアリングシステムも報告されており、術者および手術チームの技量に合わせて、腹腔鏡と開腹のどちらで施行するのかを選択する基準になっている³⁾。

腹腔鏡下肝切除術

肝切除の術中および術後合併症のひとつに出血がある。肝切除中の出血は大量になることがあり、死亡や術後肝不全につながる可能性もある。出血しうる脈管は、肝動脈・門脈・肝静脈・下大静脈である。このうち、肝動脈・門脈はプリ

ングル法による流入血のコントロールで出血制御が可能である。一方で肝静脈・下大静脈からの出血はコントロールが難しい。輸液量・気道内圧・頭高位など術前の準備が肝要である⁴⁾。また、気腹圧は肝離断中の出血量軽減に寄与する。

血友病患者の腹腔鏡下肝切除

血友病に罹患している患者においては、特に出血に留意する必要がある。術前から術後にかけて凝固因子のコントロールが重要である。凝固因子のコントロールについては他の手術と共通するため、本項では割愛する。血友病患者に対する腹腔鏡下肝切除術の報告は非常に限られている^{5) 6)}。このうち一例では、術後2日目にトロッカー挿入部からの後出血をきたした。凝固因子は補充されていたが、血友病に起因する易出血性との関連が疑われる。また、これらの報告では、術中の肝切離面からの出血コントロールは良好であった。したがって、血友病患者に

対する腹腔鏡下肝切除術は、①一般的な腹腔鏡下肝切除の適応（腫瘍因子、背景肝、術者因子など）に合致している事、②凝固因子のコントロール、③出血させないための準備、④手術中の丁寧な止血操作、⑤手術部位のより慎重な止血確認（トロッカー挿入部、肝離断面、気腹圧低下後の止血確認など）が肝要と考えられる。

文 献

- 1) Aoki T, et al. Safety assessment of laparoscopic liver resection: A project study of the Endoscopic Liver Surgery Study Group of Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2021; 28(6): 470-478. doi: 10.1002/jhbp.917.
- 2) Daisuke Ban, et al. Safe Dissemination of Laparoscopic Liver Resection in 27,146 Cases Between 2011 and 2017 From the National Clinical Database of Japan. Ann Surg. 2021; 274(6): 1043-1050. doi: 10.1097/SLA.0000000000003799.
- 3) Yun-Le Linn, et al. Systematic review and meta-analysis of difficulty scoring systems for laparoscopic and robotic liver resections. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2023; 30(1): 36-59. doi: 10.1002/jhbp.1211.
- 4) Kazuteru Monden, et al. Landmarks and techniques to perform minimally invasive liver surgery: A systematic review with a focus on hepatic outflow. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2022; 29(1): 66-81. doi: 10.1002/jhbp.898.
- 5) Matsuda T, et al. Laparoscopic Hepatectomy for the Patient with Hemophilia A with High Titer Factor VIII Inhibitor. Acta Med Okayama. 2021; 75(2): 199-204. doi: 10.18926/AMO/61901.
- 6) Tsukagoshi M, et al. Laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with hemophilia A and B: a report of two cases. Clin J Gastroenterol. 2023. doi: 10.1007/s12328-023-01854-2.

3. 胆道・脾臓（開腹）

大阪大学大学院 医学系研究科 外科学講座 消化器外科学

野田 剛広、江口 英利

各
論

手
術

ポイント

- インヒビターのない血友病患者に対しては、持続輸注による補充療法を行うが、胆嚢摘出術等、侵襲度が比較的低い場合には半減期延長製剤のbolus投与を検討する。
- インヒビター有する血友病患者に対しては、バイパス止血治療あるいはインヒビター中和療法を行う。
- 胆脾疾患特有の合併症(脾液瘻)や出血性合併症に注意が必要である。
- 消化器内科医、血液内科医、感染症内科医等による診療連携が重要。

血友病患者に対する胆道疾患および脾臓疾患に対する開腹手術を実施するには、インヒビターの有無により対応が異なる。インヒビターがない患者に対しては、手術の侵襲度に応じて、周術期に持続輸注あるいは半減期延長型製剤のbolus投与による補充療法を行い、トラフ因子レベルを維持する。インヒビターを有する患者に対しては、バイパス止血治療あるいはインヒビター中和療法を行う。

周術期管理においては、胆道・脾臓疾患特有の合併症のみならず、出血性合併症には十分注意が必要である。

はじめに

血友病・HIV/HCV患者における胆道疾患および脾臓疾患に対する開腹手術を実施するにあたり、これまでの文献的報告から、診療の要点について概説する。本稿では、特に血友病患者における胆道疾患および脾臓疾患に対する開腹手術について概説する。

血友病患者に対する周術期の止血治療

血友病患者に対する手術における補充療法については、インヒビターの有無により対応が異なっている。インヒビターのない血友病患者に対しては、日本血栓止血学会における「インヒビ

ターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2013年改訂版」のp.7における表3 手術・処置における補充療法に記載されている通り、目標ピーク因子レベルを100%以上として、トラフ因子レベルを80%以上に保ように5-10日間、以後はトラフ因子レベルを30%以上に保つよう3-5日間または全抜糸まで追加輸注を行う。投与方法については、持続輸注を原則としている。これは、ボラス輸注と持続輸注を比較した研究結果により、凝固第VIII因子の必要量、トラフ因子レベル維持時間、再出血の危険性において、持続輸注の優位性が報告されたことによる¹⁾。持続輸注の具体的な投与方法としては、目標因子

3

胆道・脾臓（開腹）

大阪大学

江口 英利
野田 剛広

ピークレベルに必要な量をボラスで1回輸注後に、各凝固因子のクリアランス値を指標に、シリジポンプを用いて持続輸注するという方法である。

また2014年に半減期延長型IX因子製剤、2015年に半減期延長型第VIII因子製剤が臨床使用されるようになっており、手術における侵襲度や手術の実施施設における使用経験等によっては、半減期延長型製剤のbolus投与も検討しうると考えられる²⁾。

一方、インヒビターを有する血友病患者に対しては、「インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2013年改訂版」のp.3における表1 インヒビター保有血友病患者に対する治療に記載されているように、手術時の止血療法として①バイパス止血治療、②インヒビター中和療法が選択される。バイパス止血治療は、インヒビターにより失活される因子を経由せずに迂回して止血させる治療であり、インヒビター中和療法は高用量の第VIIIあるいは第IX因子製剤を投与することにより、血漿中に存在するインヒビターを中和し、さらに止血レベルまで上昇させる方法である。実臨床においては、以下のインヒビター保有血友病患者に対する治療製剤選択のアルゴリズムに従い治療法を選択することになるが、インヒビターの力価や反応性によりアルゴリズムが分類されており、血友病に詳しい血液内科医が勤務している施設にて治療に当たることが望ましいと思われる³⁾。

本邦における全国調査報告

2022年の本邦におけるYoshimotoらによる血友病患者に対する肝胆膵手術の治療成績に関する全国調査報告によると、49例中18例が胆道あるいは膵臓疾患に対する手術であった。その内訳は胆道疾患が10例で、胆嚢結石症(n=6)、肝門部胆管癌(n=2)、胆嚢ポリープ(n=1)、胆嚢腺筋症(n=1)であった。良性胆道疾患では、8例

中6例が開腹による胆嚢摘出術であり、2例が腹腔鏡による胆嚢摘出術が実施されていた。肝門部胆管癌に対しては、肝葉切除+胆管切除術と肝葉切除を伴う膵頭十二指腸切除術がそれぞれ1例ずつ実施されていた。膵臓疾患は、8例であり、膵体尾部癌(n=3)、膵頭部癌(n=1)、腫瘤形成性膵炎(n=1)、膵NEN(n=1)、その他(膵嚢胞、GIST)(n=2)であった。膵切除術式は、8例中6例が膵体尾部切除術であり、うち2例が腹腔鏡手術であった。膵頭十二指腸切除術は2例であった。18例における血友病の重症度では、軽症12例、中等症2例、重症3例であった。インヒビター保有例は18例中3例であった。症例は少ないものの、胆道疾患および膵臓疾患における悪性疾患に対しても、縮小手術ではなく標準的術式が施行されていた(表1)。

治療成績としては、良性胆嚢疾患の8例中3例(38%)に合併症を認め、その内訳は皮下出血、腹腔内膿瘍、創部感染であった。膵臓疾患の8例中4例(50%)に合併症を認め、術後出血、血腫感染、膵液瘻、腹腔内膿瘍、胃排泄遅延であった。そのうち、膵頭十二指腸切除を実施した2例では、2例ともに膵液瘻を認め、1例に胃排泄遅延が認められた。血友病患者に対する胆道手術、膵臓手術においては、合併症の発生は認められるもののHigh volume centerなどにおける経験豊富な手術チームおよび消化器内科医、血液内科医、感染症内科医等との連携により対処可能であると結論づけられている(表2)⁴⁾。

症例報告の概説

末田らは血友病A患者に発症した膵頭部膵内血腫の1切除例について報告している⁵⁾。血友病Aに対して第VIII因子製剤の投与が患者本人の判断により不定期に投与されており、そのため出血傾向を助長し膵内血腫の発症原因となった可能性を示唆している。血友病患者に

表1 本邦における血友病患者に対する肝胆膵手術に関する全国調査結果(疾患と術式)(文献4より改変)

疾患			症例数	手術術式	血友病重症度 (軽症/中等症/重症)	インヒビター あり
肝臓および胆管 (n=33)	肝切除	肝細胞癌	20	肝葉切除(1), 区域切除(3), 亜区域切除(5), 部分切除(11)	14/3/3	
		混合型肝癌	2	肝葉切除(1), 亜区域切除(1)	2/0/0	
		肝内胆管癌	4	亜区域切除(1), 部分切除(3)	0/1/3	
		肝門部胆管癌	2	肝葉切除+胆管切除(1), 肝葉切除+胆管切除+膵頭十二指腸切除(1)	2/0/0	
	肝切除 以外	非代償性肝硬変	4	脳死肝移植(4)	3/0/1	
		肝嚢胞	1	開窓術(1)	1/0/0	
	胆嚢 (n=8)	胆嚢ポリープ	1		1/0/0	
胆嚢腺筋症		1	開腹胆嚢摘出術(6), 腹腔鏡下胆嚢摘出術(2)	1/0/0	2	
胆嚢結石症		6		5/1/0		
膵臓 (n=8)	膵頭部癌	1		1/0/0		
	腫瘤形成性膵炎	1	膵頭十二指腸切除術(2)	0/1/0		
	膵体尾部癌	3		1/0/2		
	膵NEN	1	開腹膵体尾部切除術(3), 腹腔鏡下膵体尾部切除術(2)	0/0/1	1	
	膵嚢胞	1		1/0/0		
	GIST	1	噴門側胃切除術+膵体尾部切除術(1)	0/1/0		

表2 本邦における血友病患者に対する肝胆膵手術に関する全国調査結果
(疾患と術後合併症)(文献4より改変)

	肝 (n=28)	胆嚢 (n=8)	膵 (n=8)
出血 (g)	560 (20-4470)	200 (0-5400)	343 (12-1360)
合併症発生率	31.0%	37.5%	50.0%
術後出血 (CD分類:グレードII)	2	-	1 (インヒビターあり)
皮下出血	-	1	-
血腫感染	-	-	1
胆汁瘻	2	-	-
膵液瘻	1	-	1
腹腔内膿瘍	1	1 (インヒビターあり)	1
尿路感染	1	-	-
創感染	-	1	-
胸水	1	-	-
腹水	1	-	-
胃排泄遅延	-	-	1
死亡	0	0	0

おいては、局所的な反復性出血のため偽腫瘍(Pseudotumor)を認めることが知られている⁶⁾。腹部における好発部位は、後腹膜や腸腰筋などが挙げられているが、膵内にも起こしうることが示唆された症例といえる。また同症例において、膵頭十二指腸切除が施行されているが、術後12日目に空腸空腸吻合部の輸入脚側の空腸からの出血を認めている。術後も第VIII因子製剤の補充が行われていたが、このような出血性合併症が起りやすいため慎重な術後管理の必

要性が示唆される。

法里らは、重症血友病B患者に対する膵体尾部切除の症例の周術期管理について報告している。第IX因子活性1%未満である重症血友病B患者に対して、日本血栓止血学会のガイドラインに従い、事前の輸注試験による管理計画、第IX因子の持続輸注等により、安全に手術が施行しえたことを報告している⁷⁾。

Moritaらは、重症血友病A患者における膵被包化壊死に対する超音波内視鏡下ドレナージ

の施行例について報告している。専門医による因子レベルのモニタリングにより、安全にドレナージが施行しえたとしている。膵臓疾患の術後には膵液瘻および腹腔内膿瘍などの合併症を生じることがある。そのような合併症に対して、しばしば経皮的あるいは経胃的にドレナージが必要となるが、このようなドレナージについても因子レベルをモニタリングすることにより、安全に施行可能であることが示唆される⁸⁾。

佐藤らは、血友病A患者に発症した急性胆嚢炎に対して、経皮経肝胆嚢ドレナージ後に開腹による胆嚢摘出術を施行した症例を報告している。症例はMirizzi症候群が疑われたため、緊急手術によるリスクを回避し、ドレナージ後に安全に手術が施行されている⁹⁾。

Macheraらは、重症血友病A患者に発症した急性胆嚢炎において、胆嚢穿孔および腹腔内出血にて緊急開腹胆嚢摘出術を施行した症例を報告している。血友病患者においては、時に

重篤な出血性合併症を来しうることを示唆している¹⁰⁾。

おわりに

血友病患者に対する胆道疾患および膵臓疾患に対する開腹手術を実施するにあたり、診療の要点について概説した。日本血栓止血学会からのガイドラインに従い、適切に周術期管理を行うことが重要である。本邦における全国調査では、症例数は少ないものの悪性の胆膵疾患に対しても標準的な手術の実施例が報告されている。

また周術期管理においては、胆道・膵臓疾患特有の合併症のみならず、出血性合併症には十分注意が必要であり、今後の症例の蓄積やさらには長期的な予後に関しても検討が必要である。

TIPS

- ・反復性の局所的な出血による偽腫瘍が報告されている。
- ・因子製剤が補充されていても、出血性合併症は起こりうる。
- ・ドレナージ等の観血的処置においても、因子レベルのモニタリングが重要である。

文 献

- 1) インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2013年改訂版 日本血栓止血学会 インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会. 2013
- 2) 竹谷英之. 血友病症例の手術と止血管理 血栓止血誌 29 (6) , 682-686, 2018.
- 3) インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2013年改訂版 日本血栓止血学会 インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会. 2013
- 4) Yoshimoto-Haramura T, Hidaka M, Hasegawa K, et al. National survey of hepatobiliary and pancreatic surgery in hemophilia patients in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 29(3):385-393, 2022.
- 5) 末田聖倫、辻江正徳、宮本敦史、他. 血友病A患者に発症した膵内血腫の1例. 日臨外会誌72 (10) , 2627—2631, 2011
- 6) Von Stauffenberg F, Hegemann I, Schwotzer R, et al. Management of abdominal pseudotumours in haemophilia: a systematic review. Swiss Med Wkly. 15;153:40094, 2023.
- 7) 法里慧、濱崎真一、上原圭司、他. 重症血友病B患者の開腹手術における全身麻酔経験. 麻酔68(1), 80—83, 2019.

- 8) Morita R, Doi T, Ishikawa T, et al. A case of pancreatic walled-off necrosis successfully treated with endoscopic ultrasonography-guided drainage using Hot AXIOS System in a patient with severe hemophilia A. Clin J Gastroenterol. 15(1):216-220, 2022.
- 9) 佐藤寿洋, 室屋大輔, 谷協慎一、他. 血友病A患者に発症した急性胆嚢炎に対して経皮経肝胆嚢ドレナージ後に手術を施行した1 例. 日本腹部救急医学会雑誌41 (3) :141~144, 2021
- 10) Mechera R, Graf L, Oertli D, et al. Gallbladder perforation and massive intra-abdominal haemorrhage complicating acute cholecystitis in a patient with haemophilia A. BMJ Case Rep. bcr2014205971, 2015.

各論

手術

3

胆道・膵臓
(開腹)

大阪大学

江野口田

英剛
利広

4. 胆道・膵臓（腹腔鏡）

琉球大学大学院 医学研究科 消化器・腫瘍外科学講座

大野 慎一郎

大阪大学大学院 医学系研究科 外科学講座 消化器外科学

江口 英利

各
論

手
術

4

胆
道
・
膵
臓
（
腹
腔
鏡
）

大
琉
球
大
学
学

江
大
口
野
慎
英
一
利
郎

ポ
イ
ン
ト

- インヒビターを有さない血友病患者並びにインヒビターを有する患者の周術期管理は開腹手術に準じて行う必要である。
- 血友病患者に対する止血ガイドラインに準じれば腹腔鏡下胆嚢摘出術は安全に施行可能である。
- 血友病を有する膵疾患に対する腹腔鏡下手術の詳細が分かる報告は認めないが、血友病治療に習熟した施設で高難度手術を施行するのが望ましい。

血友病患者に対する胆道疾患および膵臓疾患に対する腹腔鏡手術を実施するには、開腹手術と同様の周術期管理が必要である。

胆道・膵臓疾患特有の合併症のみならず、ポート・ドレーン挿入部を含めた出血性合併症には十分注意が必要である。

はじめに

血友病・HIV/HCV患者における胆道疾患および膵臓疾患に対する腹腔鏡手術を実施するにあたり、これまでの文献的報告から、診療の要点について概説する。血友病患者に対する周術期の止血治療は開腹手術と同様に止血治療ガイドラインに沿って行う必要がある。本稿では、特にCommon surgeryである腹腔鏡下胆嚢摘出術の安全性を中心に概説する。

腹腔鏡下胆嚢摘出術

血友病患者に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術を初めて報告したのはMätzschらである。部分的に胆嚢床に潜り込むような胆嚢で手術時間は

通常よりも延長したが大きな出血も無かったとのことであった。ただし、彼らは消化器外科と血液内科がチームとして管理に当たることが必要だと強調している¹⁾。

近年、本邦以外から幾つかの症例が報告されている。

Poonらは重症ではない血友病Aの患者2人に対し、待機的に腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行。周術期に出血イベントを認めなかったと報告している²⁾。

また、Zabiniらは第Ⅷ因子レベルが1%にも満たない血友病A患者に発症した急性胆嚢炎に対し第Ⅷ因子製剤の補充のみで、腹腔鏡下胆嚢摘出術が施行可能であったと報告している³⁾。

Giacomettoらはインヒビターを有する血友病A患者に発症した慢性胆嚢炎に対しEmicirzumab投与後に腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行し、周術期は第Ⅶa因子製剤ならびにトラネキサム酸投与で管理した症例を報告している⁴⁾。

いずれの症例報告も術後経過は良好であったとのことだが、周術期管理は様々であった。

Lingohrらは109例の血友病患者に対するCommon surgeryの結果を報告している。24例に胆嚢摘出術が施行されており、15例が腹腔鏡下、9例が開腹下に行われていた。両群間でドレーン留置期間、合併症発生率、入院期間に差異はなく、血友病患者に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術は安全に施行可能と報告されていた⁵⁾。

本邦における血友病患者に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術を医学中央雑誌で検索すると会議録を含めて7例の報告を認めた。

川本らは、腹腔鏡下胆嚢摘出術後腹部ドレーン出血を契機に診断された先天性血友病Bの症例を報告している。出血箇所は腹部ドレーンルート皮下組織および筋層からで、止血操作を入念に行う胆嚢周囲組織からではなかったとのことである。当然のことではあるが手術操作の加わる全箇所への注意が必要だと示唆された⁶⁾。

胆道・膵臓疾患に対する腹腔鏡下手術

2022年に吉元らが報告した血友病患者に対する肝胆膵手術の治療成績に関する全国調査報によると膵体尾部切除術、6例のうち2例が腹腔鏡手術で施行されていた⁷⁾。

血友病を有しない患者に対する腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術や膵体尾部切除術は開腹手術に比べて、出血量、合併症率、入院日数、QOLの面で優れていたという報告は多数認めることを併せると習熟した施設での施行であれば許容される。

おわりに

血友病患者に対する胆道疾患および膵臓疾患に対する腹腔鏡下手術を実施するにあたり、診療の要点について概説した。腹腔鏡下胆嚢摘出術については日本血栓止血学会からのガイドラインに従い管理を行うことで、開腹手術と同様に施行可能と考える。胆道・膵臓疾患に対する腹腔鏡下手術の詳細が分かる報告は認めないが、開腹手術での報告例、血友病を有しない患者に対する腹腔鏡下手術成績から鑑みると、習熟した施設での施行であれば許容される。また周術期管理においては、開腹手術に準じて行う必要がある。

文 献

- 1) Mätzsch T, Almqvist P, Berntorp E, et al. Laparoscopic cholecystectomy in a patient with hemophilia B. Surg Laparosc Endosc.;2(4):339- 340, 1992.
- 2) Poon M-C, Goodyear MD, Rydz N, et al. Surgery in mild haemophilia A patients with a history of inhibitor antibodies against factor VIII: individualized management. Haemophilia. 27(6):e768- e771; 2021.
- 3) Zabihi F, Rahimi S, Ravankhah Moghaddam K. Successful laparoscopic cholecystectomy in a severe type A hemophiliac patient: A case report and review of the literature. Clin Case Rep. Sep 5;10(9):e6254, 2021.
- 4) Giacometto PC, Bavaresco MT, Molina RCM, et al. Cholecystectomy in a man with hemophilia A and inhibitor on emicizumab prophylaxis: a case report. Hematol Transfus Cell Ther. 43:S222; 2021.
- 5) Lingohr P, Bensoukehal S, Matthaei H, et al. Value and risk of laparoscopic surgery in hemophiliacs—experiences from a tertiary referral center for hemorrhagic diatheses. Langenbecks Arch Surg. 399(5):609- 618; 2014.

- 6) 川本潤、三浦世樹、深田忠臣、他. 胆嚢摘出術後腹部ドレーン出血を契機に診断された先天性血友病Bの1例. 日本消化器外科学会雑誌46(9):662-668, 2013.
- 7) Yoshimoto-Haramura T, Hidaka M, Hasegawa K, et al. National survey of hepatobiliary and pancreatic surgery in hemophilia patients in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 29(3):385-393, 2022.

5. 脳死肝移植

北海道大学病院 消化器外科学教室 I

後藤 了一

北海道大学病院 臓器移植医療部

嶋村 剛

各
論

手
術

5

脳
死
肝
移
植

北
海
道
大
学
病
院

嶋
村
剛

了
一

ポ
イ
ン
ト

- HIV/HCV重複感染による肝硬変は脳死肝移植の幹旋順位に特別措置が講じられている。
- 血友病合併症例では事前に十分な凝固因子補充計画とインヒビターの有無を確認する必要がある。
- 血友病合併症例では術中所見やROTEM等による遅滞無い凝固因子補充が術中の凝固破綻の予防に重要である。
- 血友病合併症例の肝移植において待機中、術中は出血傾向が問題となるが、移植後は過凝固による血栓形成に注意が必要である。
- HCVに対する直接作用型抗ウイルス剤の登場によりHIV/HCV重複への肝移植の成績は許容レベルとなった。その際、HCVのSVR達成が成績改善のポイントである。
- 肝移植後は他疾患よりも易感染性ならびに拒絶反応の高リスクが報告され、個々の症例に応じた免疫抑制剤の調整が必要である。
- 日和見感染、活動性の感染の有無が移植適応に影響する。
- 術前の低栄養、サルコペニアは術後成績を悪化させるため積極的に介入する。

HIV/HCV重複感染による肝硬変は脳死肝移植の臓器幹旋順位に特別措置があり、脳死肝移植実施に至りやすい。移植適応には日和見感染の有無、CD4陽性T細胞の維持、HIVの制御に注意が必要である。待機中は栄養不良、サルコペニア、腎障害に注意する。血友病合併症例では術前の凝固因子補充のシミュレーション、インヒビターの存在に留意し、術中の凝固モニタリングと過不足ない凝固因子補充が必要である。手術手技は通常の脳死肝移植と同じだが、血友病合併症例では術後出血のリスクが高く、入念な止血処置が必要である。移植後はHIV/HCV重複感染例の日和見感染、重篤な感染が報告される一方で、拒絶反応のリスクも高いとされ、注意深いモニタリングと症例に応じた免疫抑制剤の調節が必要である。ドナー選択ではHCV陽性、高齢ドナーでグラフト不全のリスクが高いとされていたが、直接作用型抗ウイルス剤の登場により成績は改善している。

はじめに

わが国では脳死肝移植が他の先進国に比較して少なく、肝移植の90%は生体肝移植に依存している¹⁾。HIV/HCV重複感染による肝硬変も脳死肝移植の適応となるが、厚労省エイズ対策研究事業「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(江口班)」においてHIV/HCV重複感染による肝硬変がHCVのみに起因する肝硬変と比較して肝線維化の進行が早く、死亡リスクが高いことが示された²⁾。これを受けて脳死肝移植の臓器斡旋ルールに特別加算措置が講じられている³⁾(総論 脳死肝移植 斡旋ルール参照)。すなわち現行の脳死肝移植待機リストへの登録は通常Child-Pugh 10点C以上が必要であるが、HIV/HCV重複感染症例においてはChild-Pugh Bの段階で登録可能であり、MELDも周期加点されることから他疾患と比べて脳死肝移植の実施に至りやすい。実際、わが国のHIV/HCV重複感染への肝移植は、初期は生体肝移植の実施が多かったが、近年は脳死肝移植の実施

がほとんどであり、移植後成績も良好である⁴⁾。

脳死肝移植の適応

脳死肝移植の適応疾患は年々拡大している(<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000696456.pdf>)。HIV/HCV重複感染による肝硬変に肝細胞癌を合併することがあるが、肝細胞癌併発症例に対しても適応基準が拡大され、Japan基準(5-5-500rule⁵⁾またはミラノ基準⁶⁾が2019年8月から適用されている。その他の適応条件について表1に示す。HIV合併例においてはエイズの発症がないこと、HIV-RNA陰性化が条件となるが、同時に活動性の感染、日和見感染にも注意が必要である。一般的に感染への免疫応答としてCD4陽性T細胞 200/mm²以上が必要とされる⁶⁾が、非代償性肝硬変では脾腫に伴う汎血球減少からリンパ球数が少なく、CD4陽性T細胞が100-200/mm²のことがある。この場合も日和見感染の既往が無ければ移植適応として良い⁶⁾。

表 1. 脳死肝移植の適応 *HIV/HCV重複感染の場合

- ・ 非代償性肝硬変 (Child-Pugh B以上) *
- ・ 肝細胞癌合併では5-5-500またはミラノ基準内
- ・ 禁止薬剤の使用が無い
- ・ 原則18ヶ月の断酒期間
- ・ 重度肺高血圧症合併無し
- ・ 活動性の感染 (齦歯、歯周炎、副鼻腔炎含む) 無し
- ・ 日和見感染の既往^{a)}があっても十分に制御されている* *結核、食道カンジダ、Pneumocystis jirovecii肺炎
- ・ CD4陽性T細胞 200/mm²以上*
脾腫に伴うリンパ球減少によりCD4陽性T細胞が100-200/mm²の場合、日和見感染の既往が無ければ移植適応
- ・ エイズの発症無し* 特に進行性多巣性白質脳症、慢性クリプトスポリジウム腸炎 (1ヶ月以上) 原発性中枢神経リンパ腫の既往、多剤耐性全身真菌感染が無い
- ・ HIV RNA陰性* 全身性カポジ肉腫は治癒が得られる場合、移植適応は検討される
- ・ 廃用症候群が無い。
- ・ 高度肥満の移植成績は不良であり、適応は慎重に検討
- ・ 年齢制限は施設に委ねられているが、概ね60-65歳までが適応 (2023年7月現在)

脳死ドナー選択

脳死肝移植におけるドナー選択は重要である。絶対的非適応と考慮すべき条件を表2に示

す⁷⁾⁻¹⁰⁾。HCV陽性ドナーはわが国でも斡旋されているが、米国の多施設共同研究(2012年)からHCV陽性ドナーは移植後グラフト不全のリス

クが高い(ハザード比2.5)と報告されている¹⁰⁾。またHCV感染レシピエントの移植後成績は50歳以上のドナーで不良と報告されている⁷⁾。しかし、いずれもHCVに対する直接作用型抗ウイルス剤(DAA)以前の成績であり、UNOSの大規模データではDAA登場後(2015年以降)のHIV/HCV重複感染に対する肝移植はそれ以前と比べて顕著に生存率が改善している¹¹⁾。DAAによりこれらHCV陽性ドナー、高齢ドナーの影響は少なくなっている可能性があるが、最終的には移植実施施設の判断となる¹²⁾。最近、わが国の脳死肝移植の成績から脳死ドナーのJapan risk

indexが提唱され、冷阻血時間を加味したドナー選択の重要性が報告された⁹⁾。計算フォームが日本肝移植学会のホームページ(http://jlts.umin.ac.jp/news/202205_2.html)に掲載されており、項目を入力すると1年後の予測グラフト生存率が算出される。ドナー選択の際に活用できる。またHIV陽性ドナーはわが国では現状適応とされていないが、欧米ではHIV陽性ドナーからHIV陽性レシピエントへの肝移植が報告されており、最近のデータではHIV陰性ドナーとの比較で5年生存率はやや低下するものの有意差はなかったとされている¹³⁾。

表 2. 脳死ドナーの選択

- 絶対的非適応
 - 1) 全身性の活動性感染症
 - 2) HIV抗体、HTLV-1抗体、HBs抗原などが陽性
 - 3) クロイツフェルト・ヤコブ病及びその疑い
 - 4) 悪性腫瘍(遠隔転移の無い原発性脳腫瘍及び治癒したと考えられるものを除く)
- 考慮すべき条件
 - *特にHIV/HCV重複感染において考慮
 - 1) 年齢: *HCV感染レシピエントは50歳以上のドナーは良くない⁷⁾
 - 2) 脳死の原因: *低酸素に因る脳死ドナーは移植後グラフト不全の低リスク⁸⁾
 - 3) 冷阻血時間⁹⁾
 - 4) 脂肪肝の程度
 - 5) HCV陽性ドナー * HIV/HCV重複感染症例でハザード比 2.5のグラフト不全のリスク¹⁰⁾

脳死肝移植の準備

脳死肝移植待機リストに登録された後は臓器提供・移植実施に備えた準備と定期的なチェックが必要である。現状MELD25点を越えた時点で提供の可能性がある。一般的な準備として、肝不全の進行状態の把握はもちろんであるが、食道静脈瘤の有無を定期的(約6ヶ月毎)に検査し、RC陽性の食道静脈瘤がある場合には事前の内視鏡的静脈瘤結紮術の実施が推奨される。また栄養不良(BMI低値)はHIV/HCV重複感染症例の移植後予後不良因子⁸⁾であるので、栄養状態の改善に努める。サルコペニア、重篤なfrailtyも移植後生存率を低下させることが知られており¹⁴⁾、筋力維持、リハビリ励行が推奨

される。特に血友病を合併するHIV/HCV重複感染においては血友病性関節症を併存することが多く、この場合、歩行困難からリハビリが進まない。理学療法介入(各論 リハビリ・看護の項参照)により、移植前に十分なADLを維持することが移植成績の向上につながる。その他にHIV/HCV重複感染ではHIV単独と比較し、64%腎障害リスクが高いと報告されている¹⁵⁾。腎機能障害が進行し、eGFR15ml/min/1.73m²以下の不可逆的な腎機能障害がみられる場合には肝腎同時移植も併せて検討する。肝腎症候群に伴う腎障害は肝単独移植で可逆的な場合もあるが、移植前8週間以上の維持透析が必要となる腎不全は肝単独移植での腎機能回復は困難

であることが多く、肝腎同時移植の適応を考慮する^{16) 17)}。

－特に移植外科医の立場から－

移植外科医は移植前に手術を想定した解剖理解が必須である(表3参照)。特に門脈圧亢進症状が強い症例においては脾腫、脾動脈の拡張、脾動脈瘤に注意が必要である。1.5-2.0cm以上の脾動脈瘤は破裂のリスクから治療適応であり¹⁸⁾、待機中IVRを含めた治療を考慮す

る。また輸血歴、妊娠歴がある場合には抗血小板抗体を測定し、存在が疑われる場合には抗HLA抗体測定のためのSingle antigen bead assayの実施が望ましい。抗HLA抗体存在下では臨時手術を原則とする脳死肝移植でのHLA適合血小板輸血の用意が難しいことが予想される。この場合、トロンボポイエチン受容体作動薬を用いた血小板の維持により、脳死肝移植の安全な実施に至った報告もある¹⁹⁾。

表 3. 移植前解剖の確認事項

血管径（門脈、肝動脈）

肝動脈の解剖学的異型の有無

門脈系側副路の有無

体外循環の可能性（IMVの径など）

下大静脈周囲（尾状葉の取り巻き程度）、右下肝静脈の有無

弓状靱帯による腹腔動脈の狭窄

脾腫、脾動脈瘤の有無（肝硬変患者の7-17%に観察）¹⁸⁾

－血友病に関する術前準備－

詳細は他項(各論 手術前凝固)に譲るが、術前に必要な凝固因子の補充量を把握しておく必要がある。特にインヒビターが確認される症例では、高力価(5BU/ml以上)では肝移植後合併症、死亡リスクが高く²⁰⁾、適応・実施時期については血液内科との協議が必要となる。

脳死肝移植手術手技

脳死肝移植の手術手技に関してはHIV/HCV重複感染であっても一般的な脳死肝移植の手術手技と変わらない。手術チームへの感染暴露の予防については施設毎の規定に従った保護を実施する。移植適応症例はウィルス血症が無い場合、感染リスクは極めて低いが、感染リスクが疑われる暴露があった場合には、予防的な薬剤治療が推奨される。開腹はベンツ切開が一般的である。脾腎シャントの発達が無く門脈

遮断時の高度門脈圧亢進が予想される場合は門脈圧モニタリング、体外循環の使用を考慮する。また門脈狭窄、門脈血栓閉塞症例では血管グラフト用いたJump graftが適応になる。肝静脈の吻合はpiggyback法、下大静脈の側々吻合(back to back法)、conventional法を状況に応じて使い分ける。肝内の臓器保存液(UW液)は再灌流前に血液でリンスするか、門脈吻合前に冷ラクテックリングでリンスする。再灌流後は最も循環動態が変動しやすいため、麻酔科医と再灌流までの時間、ステロイドのbolus投与等の情報共有が重要である。HBV感染合併やHBc陽性グラフトの場合には無肝期の抗HBsヒト免疫グロブリン(HBIG)の投与が必要になる。再灌流後門脈流量が少ない場合には側副路の閉鎖を検討する。肝動脈はカレルパッチを形成後にサージカルルーペ下に連続縫合で吻合することが多い。胆管は総胆管同士を端々吻合する。必

要に応じてT-tubeなど、外瘻tubeを留置する。術前の栄養状態が悪い症例においては術後経腸栄養のための腸瘻造設も検討するが、術後内ヘルニアなどの合併症のリスクもあり経鼻経管栄養での代用を含め適応を判断する。生体肝移植と異なり、通常は門脈流量の修飾は必要なく、脾摘は行わないことが多い。肝グラフトのサイズミスマッチなどから一期的な閉腹が困難な場合、メッシュなどを用いた一時的な閉鎖と後日の完全閉腹(2期的閉腹)も選択肢となる。

止血手技

血友病に対する肝移植は術中、術後出血のリスクが高い²¹⁾。術中は事前のシミュレーション(各論 手術前凝固参照)に従い、凝固因子の補充・モニタリングを行うが、検査結果で凝固因子の減少が確認されてからの補充では間に合わない場合がある。術中所見での出血傾向やROTEMでの異常(各論 周術期 術中管理参照)がみられた場合には早めに補充を行う。フィブリノゲン製剤の投与が出血傾向の是正に有用であるとする報告もある²²⁾。凝固破綻により止血が困難な場合にはガーゼパッキングにて閉腹し、凝固を落ち着かせた後(48-72時間後)の再開腹、止血も選択肢となる²³⁾。

脳死肝移植術後

成人肝移植後の早期肝動脈血栓塞栓症(HAT)の発症は2.9%と報告され、その場合の死亡率は34.3%と報告されている²⁴⁾。HIV陽性に対する肝移植後はHAT、静脈血栓の発症リスクが高いとする報告²⁵⁾もあり、凝固因子のモニタリングを行い、過凝固に注意する。またHIV/HCV重複感染の肝移植後は重篤な感染症、日和見感染の発症が有意に多かったとの報告もある²⁶⁾。一方で、3週間以内の拒絶反応はHIV/HCV重複感染の方がHCV単独と比較し、有意に高頻度で生じたと報告されている¹⁰⁾。それゆ

え移植後早期は感染・拒絶反応の両面に注意しつつ、個々の症例に応じた免疫抑制剤の調整が必要になる。術後免疫抑制剤の詳細は他項(各論 免疫抑制剤(肝移植))に詳述されているが、抗HIV薬とカルシニューリン阻害剤との相互作用に関する詳細な知識が必要となる。肝移植は移植前リンパ球クロスマッチ検査が臓器幹旋に必須でないことから、ドナー血液を持ち帰りリンパ球クロスマッチまたはsingle antigen beads assayでのバーチャルクロスマッチを移植施設で実施すべきであり、高力価の抗ドナー抗体の存在が疑われる場合は、抗体関連拒絶反応に注意してフォローすべきである。この際、抗CD20抗体(リツキシマブ)の投与についても考慮する。肝腎同時移植の際や腎不全の進行が懸念される場合は抗IL-2R抗体(バシリキシマブ)の投与も選択肢となる。またレシipientのHBV感染合併、HBc陽性グラフトを用いた場合は、無肝期のHBIG投与に引き続き、術後のHBIGや核酸アナログの投与、HBs抗原、HBV-DNAによるHBV肝炎再発に注意したフォローが必要になる。HCC合併症例に対する肝移植の場合、移植後再発に注意が必要だが、HIV陽性症例では術後長期経過後に再発するリスクが高いとする報告がある²⁷⁾。長期にわたり画像、腫瘍マーカー等のフォローが必要となる。

移植後成績

HIV感染の有無別の移植後成績の比較検討では、米国の2002-2011年のデータ(HIV感染 n=180 vs. HIV感染無し n=34,020)によると、HIV感染有りの移植後死亡リスクは1.68倍高値であったと報告されている²⁸⁾。一方、血友病に限定した報告(n=18)ではHIVの有無別の成績に差はみられていない²⁹⁾。HIV治療薬であるインテグラーゼ阻害剤登場前後(米国FDA認可の2012年前後)を比較したコホート研究では、インテグラーゼ阻害剤登場前のHIV陽性の有意

な予後不良は、インテグラーゼ阻害剤登場により打ち消される結果が報告されている¹²⁾。HIV/HCV重複感染に関しては、2003年10月～2010年2月の米国の多施設データ(n=89)では、1年生存率76%、3年生存率60%であり、HCV単独(n=235、1年92%、3年79%)と比較し有意に予後不良であった¹⁰⁾。同様に、スペインの多施設データ(2002～2006年)においてもHIV/HCV重複感染(n=84、1年88%、3年62%、5年 54%)はHCV単独(n=252、1年90%、3年76%、5年 71%)と比較して有意に予後不良であった³⁰⁾。一方、DAA登場前後(米国では2013年前後)の比較では、DAA登場後のHIV/HCV重複感染の移植後1年の死亡率は8%まで低下し(DAA登場

前は22%)、プロペンシティスコアマッチングさせたHIV、HCV感染無しの症例(移植後1年死亡率 17%)と比較し有意差を認めなかった¹²⁾。またUNOSのデータベースを用いた検討ではHIV/HCV重複感染の移植後1年生存率はDAA登場前78%(n=151、2000-2014年)であったが、登場後92%(n=105、2015-2020)と有意な改善を認めている¹¹⁾。わが国のHIV/HCV重複症例に対する脳死肝移植の成績(n=5)においても、HCVのSVRが100%達成され、移植後生存率も良好(5年生存率100%)であった⁴⁾。インテグラーゼ阻害剤とDAAによりHIV/HCV重複症例への肝移植の成績は十分に許容されるものになったといえる。

文 献

- 1) 日本肝移植学会. 肝移植症例登録報告. 移植. 2022;57: 221-37.
- 2) 曾山明彦. HIV-HCV 重複感染患者における肝予備能評価の重要性. 肝臓. 2012;53 巻: 403-8.
- 3) Eguchi S, Egawa H, Eguchi H, et al. Indications and waiting list priority for deceased donor liver transplantation in HIV/HCV co-infected hemophilic patients in Japan through contaminated blood product. Hepatol Res. 2021 Aug;51: 909-14.
- 4) Hidaka M, Eguchi S, Hasegawa K, et al. Impact of sustained viral response for hepatitis C virus on the outcomes of liver transplantation in hemophilic patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus co-infection: A nationwide survey in Japan. Hepatol Res. 2023 Jan;53: 18-25.
- 5) Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, et al. Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5-5-500 rule - a retrospective study. Transpl Int. 2019 Apr;32: 356-68.
- 6) Baccarani U, Righi E, Adani GL, et al. Pros and cons of liver transplantation in human immunodeficiency virus infected recipients. World J Gastroenterol. 2014 May 14;20: 5353-62.
- 7) Miro JM, Stock P, Teicher E, Duclos-Vallée J-C, Terrault N, Rimola A. Outcome and management of HCV/HIV coinfection pre- and post-liver transplantation. A 2015 update. Journal of Hepatology. 2015;62: 701-11.
- 8) Campos-Varela I, Dodge JL, Berenguer M, et al. Temporal Trends and Outcomes in Liver Transplantation for Recipients With HIV Infection in Europe and United States. Transplantation. 2020 Oct;104: 2078-86.
- 9) Takemura Y, Shinoda M, Takemura R, et al. Development of a risk score model for 1-year graft loss after adult deceased donor liver transplantation in Japan based on a 20-year nationwide cohort. Ann Gastroenterol Surg. 2022 Sep;6: 712-25.
- 10) Terrault NA, Roland ME, Schiano T, et al. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. Liver Transpl. 2012 Jun;18: 716-26.
- 11) Saeed H, Cano EJ, Khan MQ, et al. Changing Landscape of Liver Transplantation in the Post-DAA and Contemporary ART Era. Life (Basel). 2022 Nov 1;12.
- 12) Jacob JS, Shaikh A, Goli K, et al. Improved Survival After Liver Transplantation for Patients With Human Immunodeficiency Virus (HIV) and HIV/Hepatitis C Virus Coinfection in the Integrase Strand Transfer

- Inhibitor and Direct-Acting Antiviral Eras. Clin Infect Dis. 2023 Feb 18;76: 592-9.
- 13) Durand CM, Florman S, Motter JD, et al. HOPE in action: A prospective multicenter pilot study of liver transplantation from donors with HIV to recipients with HIV. Am J Transplant. 2022 Mar;22: 853-64.
 - 14) Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, et al. Impact of sarcopenia on survival in patients undergoing living donor liver transplantation. Am J Transplant. 2013 Jun;13: 1549-56.
 - 15) Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Hepatitis C virus increases the risk of kidney disease among HIV-positive patients: Systematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2016 Mar;88: 487-97.
 - 16) 八木孝仁. 肝腎同時移植. 移植. 2013;48: 208-15.
 - 17) Eguchi S, Hidaka M, Natsuda K, et al. Simultaneous Deceased Donor Liver and Kidney Transplantation in a Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus -Coinfected Patient With Hemophilia in Japan: A Case Report. Transplant Proc. 2020 Nov;52: 2786-9.
 - 18) Moon DB, Lee SG, Hwang S, et al. Characteristics and management of splenic artery aneurysms in adult living donor liver transplant recipients. Liver Transpl. 2009 Nov;15: 1535-41.
 - 19) Kawamura N, Goto R, Koshizuka Y, et al. Second Case of Deceased Donor Liver Transplantation in a Patient Co-infected with HIV and HCV in Japan: Special Reference to the Management of Complicated Coagulopathy Due to a Diverse Spectrum of Preformed Anti-HLA Antibodies. Jpn J Infect Dis. 2020 Sep 24;73: 369-72.
 - 20) Gregg R, Lester W, Bramhall S, Wilde J. Orthotopic liver transplantation in a patient with severe haemophilia A and a high-titre factor VIII inhibitor from an antithrombin-deficient cadaveric donor. Haemophilia. 2013 Mar;19: e96-7.
 - 21) Mehta KD, Ragni MV. Bleeding and liver transplantation outcomes in haemophilia. Haemophilia. 2017 Mar;23: 230-7.
 - 22) Pillai AA, Kriss M, Al-Adra DP, et al. Coagulopathy and hemostasis management in patients undergoing liver transplantation: Defining a dynamic spectrum across phases of care. Liver Transpl. 2022 Oct;28: 1651-63.
 - 23) Eguchi S, Soyama A, Hara T, et al. Packing procedure effective for liver transplantation in hemophilic patients with HIV/HCV coinfection. Surg Today. 2020 Oct;50: 1314-7.
 - 24) Bekker J, Ploem S, de Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. Am J Transplant. 2009 Apr;9: 746-57.
 - 25) Cherian PT, Alrabih W, Douiri A, et al. Liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: procoagulant, but is antithrombotic prophylaxis required? Liver Transpl. 2012 Jan;18: 82-8.
 - 26) Moreno A, Cervera C, Fortun J, et al. Epidemiology and outcome of infections in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected liver transplant recipients: a FIPSE/GESIDA prospective cohort study. Liver Transpl. 2012 Jan;18: 70-81.
 - 27) Rossotti R, Merli M, Mazzarelli C, et al. Similar survival but higher and delayed hepatocellular carcinoma recurrence in HIV-positive compared to negative cirrhotics undergoing liver transplantation. Dig Liver Dis. 2022 May 26.
 - 28) Locke JE, Durand C, Reed RD, et al. Long-term Outcomes After Liver Transplantation Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Recipients. Transplantation. 2016 Jan;100: 141-6.
 - 29) Ragni MV, Humar A, Stock PG, et al. Hemophilia Liver Transplantation Observational Study. Liver Transpl. 2017 Jun;23: 762-8.
 - 30) Miro JM, Montejo M, Castells L, et al. Outcome of HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. Am J Transplant. 2012 Jul;12: 1866-76.

6. 生体肝移植

長崎大学大学院 移植・消化器外科学

原 貴信、江口 晋

各
論

手
術

6

生
体
肝
移
植

長
崎
大
学

江
原
口

貴
晋
信

ポ
イ
ン
ト

- HIV/HCV重複感染による肝硬変に対する生体肝移植の適応は脳死肝移植のそれと同様である。
- HIV/HCV重複感染に対する生体肝移植の成績は、DAAによるHCVのSVR達成により改善が期待される。
- 血友病合併例における生体肝移植後出血の頻度は高く、術後においても適切な凝固因子補充が必要である。
- 本邦においてHIV抗体陽性者は生体ドナーとなることができない。HCV抗体陽性者、血友病患者、血友病保因者について明確な基準は定められていない。
- 血友病保因者をドナーとした生体肝移植の事例が報告されている。

HIV/HCV重複感染に伴う肝硬変に対し、本邦では生体肝移植が実施されてきた。移植適応は脳死肝移植の場合と相違ないが、部分肝移植であること、生体ドナーが必要であることが脳死肝移植と異なっている。術前から凝固因子補充に関してシミュレーションを行い、周術期に必要な投与を行うことが重要である。術後は血栓症のリスクを考慮して凝固因子の過剰投与を避ける必要があるが、他疾患と比較して出血合併症の頻度は高い。生体ドナーは親族に限られるため、血友病合併例ではドナー候補が保因者である可能性に留意する必要がある。十分な術前準備により肝提供しえた症例も報告されている。

はじめに

本邦における肝移植は、生体肝移植がその大部分を締めており、HIV/HCV重複感染に伴う肝硬変に対しても生体肝移植が行われてきた。近年脳死肝移植の斡旋ルール変更に伴いHIV/HCV重複感染症例はMELD周期加点により脳死肝移植に至る機会が増加している。本稿では肝移植のうち、生体肝移植に特有の内容に焦点を当てる。部分肝移植であるため移植後初期における凝固因子の産生は不十分であり、凝固

因子の過剰投与による血栓症の頻度は脳死肝移植よりもその割合が高いとされる¹⁾。脳死肝移植との予後の比較、血友病保因者からの肝提供の報告をドナー及びレシピエントの経過とあわせて概説する。

生体肝移植の適応

生体肝移植の適応は、日本移植学会より発行されている生体肝移植ガイドライン²⁾を遵守することが求められている。対象疾患は、先天性胆

道閉鎖症、進行性肝内胆汁うっ滞症(原発性胆汁性肝硬変と原発性硬化性胆管炎を含む。)、アラジール症候群、バッドキアリー症候群、先天性代謝性肝疾患(家族性アミロイドポリニューロパチーを含む。)、多発嚢胞肝、カロリ病、肝硬変(非代償期)及び劇症肝炎(ウイルス性、自己免疫性、薬剤性、成因不明を含む。)で脳死肝移植の場合と同じであるが、断酒期間や年齢、ドナーとの続柄については各移植実施施設に委ねられている。この一般的な肝移植の適応に加えて、HIV合併例においてはAIDSの発症がないこと、HIV-RNA陰性化、活動性の感染症がないことが条件となる(各論 脳死肝移植の項参照)^{3) 4)}。肝細胞癌併発症例は、2020年4月よりJapan criteria(遠隔転移と血管侵襲を認めないもので、長径5cm以下1個、長径3cm以下3個以内、又は長径5cm以下5個以内かつ α -フエトプロテイン(AFP)が500ng/mL以下である場合)を満たしていれば、保険診療として実施することが可能である。

HIV/HCV重複感染患者に対する生体肝移植

HIV/HCV重複感染患者に対する肝移植はその大半が脳死肝移植として実施されており、生体肝移植の報告は非常に少ないのが現状である。PubMedにて liver Transplantation、living donor、hemophilia またはHIV、HCVをキーワードに検索したところ、2022年までに報告された関連論文は13本で、このうち9本が日本からの報告である^{1) 5) -16)}。患者背景のまとめを表1に示した。血友病症例が多いためレシピエントの殆どが男性である一方、生体ドナーの61%が女性であった。レシピエントとの関係は親が最多で次いで配偶者となっている。MELDスコアの中央値は22点であり、男性レシピエントを反映して右葉グラフトを用いた症例が67%を占めた。術中出血量の中央値は6,690mLと他疾患に対する生

体肝移植の場合と遜色はなく、十分な準備と適切な凝固因子補充戦略により実施されていることが伺われる。一方、術後出血を来した症例が44%あり、既報よりも多い結果となっている¹⁷⁾。

血友病合併症例に対する生体肝移植周術期管理

血友病合併症例に対する生体肝移植周術期の凝固因子補充方法について、2015年にTogashiらは凝固因子製剤50IU/kgを単回ボラス投与する術前薬物動態試験により策定した周術期の投与プロトコルを紹介した¹⁾。凝固因子の目標トラフ値を移植開始からグラフト再灌流まで120%とし、術中は2時間毎に凝固因子活性およびAPTTを測定しながらトラフが100%未満となった時点で追加ボラス投与。再灌流後、持続注入量は手術終了まで60%を目標に減少させ、肝移植後72時間以内に持続注入量を6時間ごとに減量。その後は原則として追加投与は行わず、術後7日目まで連日凝固因子活性をモニターし、活性が低い場合や臨床的出血傾向を呈する場合にのみ追加ボラスを行うものである。生体肝移植後、3例で持続注入の延長あるいはボラスの追加が必要であったものの、凝固因子活性とAPTTは目標値内に良好にコントロールされた。1例で凝固因子製剤の継続使用が必要で、これはドナーが確定保因者の症例であった。2023年にはインヒビターを有する血友病A患者に対し、術前にcrituximabを投与することでインヒビターを抑制し、生体肝移植を施行し得た症例も報告されている¹⁸⁾。

移植後成績

本邦における全国調査の結果、血友病を合併したHIV/HCV重複感染に対する生体肝移植12例の全生存率は1年67%、3年58%、5年50%であり、脳死肝移植と比較して不良となっている($p=0.085$)¹⁶⁾。しかしながら生体肝移植はいず

れも2014年以前に施行され、脳死肝移植は全て2014年以降に行われたものであること、死因の半数がHCVの再燃によるものであることに留意する必要がある。生体肝移植の成績は周術期管理や手術の習熟により改善してきていることが報告されている。また、HCVに関してはdirect acting antiviralsの登場により効率的な排除が可能となっており、これは血友病合併症例においても同様である¹⁹⁾。以上のことから、現状では脳死肝移植と同等の予後が期待できるものと推測される。

生体ドナーの選択

生体肝移植ガイドライン²⁾には以下の通り臓器提供者適応基準が示されている。

1. 以下の疾患または状態を伴わないこととする
 - (1)全身性活動性感染症
 - (2)HIV抗体、HBs抗原陽性
 - (3)悪性腫瘍(治癒したと考えられるものを除く)
2. 以下の疾患又は状態が存在する場合は、慎重に適応を決定する。
 - (1)レシピエントの治療に危険を与える可能性のある合併疾患
 - (2)提供者の手術の危険を高めるか提供手術後に悪化の予測される合併疾患
 - (3)65歳以上の高齢者
3. 生体部分肝移植におけるドナー選択においては、厚生労働省「臓器の移植に関する法律」の運用に関する指針(ガイドライン)、日本移植学会の倫理指針を遵守し、生体ドナー候補者の身体的、心理的、及び社会的擁護に務める。

HIV陽性者からの肝提供は本邦では認められていない。一方、血友病患者あるいは保因者からの肝提供について明確な記載はない。

血友病あるいは保因者からの肝提供

本邦では生体肝移植ドナーの続柄が家族に限られていることから、生体肝移植ドナー候補が女性の場合には保因者である可能性に留意する必要がある。

2002年にHoritaらは血友病A、HIV陰性、HCV陽性の非代償性肝硬変患者に対し、確定保因者である20代の娘をドナーとした生体肝移植の経験を報告した⁶⁾。ドナーの術前第8因子(FVIII)活性は38%であり、術前2ヶ月間をかけて3,400mLの新鮮凍結血漿(FFP)および800mLの赤血球を貯血した他、1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP)を投与した後にFVIII含有量の多いFFPを500mL作製して手術に臨んでいる。術式は右葉グラフト採取術、手術時間は13時間15分、出血量は370gで、麻酔導入時に血漿中のFVIII濃度を上昇させるためにDDAVP 0.4g/kgが投与された他、高濃度FVIIIを含む自己FFPが術中に投与された。術中のFVIII活性は60%-204%、術後は60-100%で経過し、合併症なく術後14日目に退院。一方レシピエントの術前FVIII活性は15±3%であったが、移植後4日目にはFVIII補充を中止。その後ドレーン排液が血性となったため10日間の遺伝子組換えFVIII製剤ボラス投与を要したものの、以後は補充を必要とせず、移植1年後のFVIII活性は48%であった。

またTsukadaらによる2011年の報告では血友病、HIV/HCV重複感染患者に対する生体肝移植6例中2例が確定保因者であり、そのうち1例では肝提供後に第IX因子(FIX)活性の低下を認めたものの、凝固因子の補充は不要であった¹⁰⁾。

2014年には血友病保因者ではないものの、無症候性のFIX欠損症ドナーからの生体肝移植例が報告された²⁰⁾。ドナーは30代女性で、胆道閉鎖症の娘に対して外側区域グラフトを提供。

術前のFIX活性は61%であった。手術時間は4時間47分、出血量は590mLで輸血は要さず、乾燥濃縮ヒト血液凝固第IX因子製剤40U/kgを肝切除前、12時間後、術後1日目にボラス投与した結果、術後1日目、3日目、13日目のFIX活性はそれぞれ121%、131%、50%であった。術後合併症なく退院し、術後1年のFIX活性は39%となっていた。一方、レシipientの術前FIX活性は45%であり、麻酔導入時に乾燥濃縮ヒト血液凝固第IX因子製剤100U/kgのボラス投与のみで術後1日目、3日目、13日目、30日目のFIX活性はそれぞれ38%、66%、92%、60%であった。移植1年後のFIX活性は58%であった。

血友病患者を生体ドナーとした肝提供はこれまでに報告がないが、2015年に腎提供の症例が報告されている²¹⁾。軽度の凝固異常(FVIII

0.14–1.55IU/mL)を有する血友病Aの20代男性から30代の姉に対する生体腎移植であり、4,000単位の遺伝子組換えFVIII製剤を術前1時間前に投与し、活性100%を維持するように2回の追加投与を施行。腎臓摘出後よりトラネキサム酸の投与を開始し、術後合併症なく退院している。

以上の報告は術前の十分な準備により、血友病保因者あるいは凝固異常の軽度な血友病患者からの肝提供が可能であることを示唆している。しかしながら保因者の凝固因子活性の低下の程度は様々であり、肝提供後にはさらに活性が低下すること、凝固因子に対するインヒビター産生の懸念があることから、適応に際しては症例毎に十分な議論がなされる必要がある。

文 献

- 1) Togashi J, Akamatsu N, Tanaka T, Sugawara Y, Tsukada K, Kaneko J, et al. Living donor liver transplantation for hemophilia with special reference to the management of perioperative clotting factor replacement. *Liver Transpl.* 2016 Mar;22(3):366–70.
- 2) 一般社団法人 日本移植学会. 生体肝移植ガイドライン<http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_001kanishoku.pdf> [Accessed 2023 September 22]
- 3) Baccarani U, Righi E, Adani GL, Lorenzin D, Pasqualucci A, Bassetti M, et al. Pros and cons of liver transplantation in human immunodeficiency virus infected recipients. *World J Gastroenterol.* 2014 May 14;20(18):5353–62.
- 4) 血液製剤によるHIV/HCV重複感染者に対する肝移植のベストプラクティス2018：厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業血液製剤によるHIV/HCV重複感染者の肝移植に関する研究
- 5) Sugawara Y, Ohkubo T, Makuuchi M, Kimura S, Morisawa Y, Tachikawa N, et al. Living-donor liver transplantation in an HIV-positive patient with hemophilia. *Transplantation.* 2002 Dec 15;74(11):1655–6.
- 6) Horita K, Matsunami H, Shimizu Y, Shimizu A, Kurimoto M, Suzuki K, et al. Treatment of a patient with hemophilia A and hepatitis C virus-related cirrhosis by living-related liver transplantation from an obligate carrier donor. *Transplantation.* 2002 Jun 27;73(12):1909–12.
- 7) Au WY, Liu CL, Lo CM, Fan ST, Lam CK. Living donor liver transplantation for hepatitis C related hepatocellular carcinoma in a haemophilia A patient. *Haemophilia.* 2005 Jul;11(4):405–7.
- 8) Moreno S, Fortún J, Quereda C, Moreno A, Pérez-Elías MJ, Martín-Dávila P, et al. Liver transplantation in HIV-infected recipients. *Liver Transpl.* 2005 Jan;11(1):76–81.
- 9) Roland ME, Barin B, Carlson L, Frassetto LA, Terrault NA, Hirose R, et al. HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1- and 3-year outcomes. *Am J Transplant.* 2008 Feb;8(2):355–65.
- 10) Tsukada K, Sugawara Y, Kaneko J, Tamura S, Tachikawa N, Morisawa Y, et al. Living donor liver transplantations in HIV- and hepatitis C virus-coinfected hemophiliacs: experience in a single center.

Transplantation. 2011 Jun 15;91(11):1261-4.

- 11) Sanada Y, Urahashi T, Ihara Y, Wakiya T, Okada N, Yamada N, et al. Liver transplantation for a pediatric patient with hemophilia B. *Pediatr Transplant*. 2012 Sep;16(6):E193-5.
- 12) Tanaka T, Akamatsu N, Kaneko J, Arita J, Tamura S, Hasegawa K, et al. Daclatasvir and asunaprevir for recurrent hepatitis C following living donor liver transplantation with HIV co-infection. *Hepatol Res*. 2016 Jul;46(8):829-32.
- 13) Maki H, Kaneko J, Akamatsu N, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, et al. Interleukin-2 receptor antagonist immunosuppression and consecutive viral management in living-donor liver transplantation for human immunodeficiency virus/hepatitis C-co-infected patients: a report of 2 cases. *Clin J Gastroenterol*. 2016 Feb;9(1):32-7.
- 14) Yamamoto H, Sugawara Y, Sambommatsu Y, Shimata K, Yoshii D, Isono K, et al. Living donor domino liver transplantation in a hepatitis C virus/human immunodeficiency virus-coinfected hemophilia patient: a case report. *Surg Case Rep*. 2020 Jul 29;6(1):184.
- 15) Karatas C, Alim A, Tirnova I, Demir B, Kanmaz T. Patient With Hemophilia A Undergoing Consecutive Coronary Bypass and Live Donor Liver Transplantation: A Case Report. *Transplant Proc*. 2021 Oct;53(8):2564-6.
- 16) Hidaka M, Eguchi S, Hasegawa K, Shimamura T, Hatano E, Ohdan H, et al. Impact of sustained viral response for hepatitis C virus on the outcomes of liver transplantation in hemophilic patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus co-infection: A nationwide survey in Japan. *Hepatol Res* [Internet]. 2022 Aug 24; Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/hepr.13833>
- 17) Hara T, Soyama A, Hidaka M, Kitasato A, Ono S, Natsuda K, et al. Analysis of early relaparotomy following living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2016 Nov;22(11):1519-25.
- 18) Kamyszek RW, Sood SL, Sonnenday CJ, Parikh ND, Westman A, Englesbe MJ, et al. Successful living donor liver transplantation in a patient with hemophilia A and factor VIII inhibitor: A case report with perioperative recommendations. *Am J Transplant*. 2023 Jun;23(6):839-43.
- 19) Mancuso ME, Linari S, Santagostino E, Bartolozzi D, D'Ambrosio R, Borghi M, et al. High rate of sustained virological response with direct-acting antivirals in haemophiliacs with HCV infection: A multicenter study. *Liver Int*. 2020 May;40(5):1062-8.
- 20) Sanada Y, Sasanuma H, Sakuma Y, Morishima K, Kasahara N, Kaneda Y, et al. Living donor liver transplantation from an asymptomatic donor with mild coagulation factor IX deficiency: report of a case. *Pediatr Transplant*. 2014 Dec;18(8):E270-3.
- 21) McCauley C, Masengu A, Courtney AE, Benson G. Live kidney donation from a person with haemophilia. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2015 Dec 1;2015. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2015-212735>

7. 一般外科（消化管手術、鼠径ヘルニアなど）

長崎大学大学院 地域医療学

永田 康浩

久留米大学 外科学時講座 消化器外科

藤田 文彦

ポイント

血友病患者

- 術前の凝固因子の適切かつ十分な補充により手術の適応は制限されない。
- 術後は消化管吻合部や剥離面からの出血を念頭におきモニタリングすることが肝要である。
- 緊急性がない場合は可能な限り待機手術を選択する。
- 腹腔鏡下手術は出血を少なくできる可能性があるため選択肢の一つとなりうる。

HIV患者

- コントロールされているHIV感染者に対する一般手術の成績は非感染者と同等である。

血友病患者に対する一般外科手術のエビデンスは確立されていないが、消化管や鼠径ヘルニアの手術において、術前の血液凝固因子の十分な補充により手術成績は遜色なく、適応を制限するものではない。術後の出血を念頭に置きモニタリングを行いつつ、出血に対しては迅速に対応すべきであるが、この際にも必要十分に凝固因子を補充できる体制を確保すべきである。腹腔鏡下手術は出血が少ないことから有利とする報告が近年増えている。

血友病・HIV/HCV患者における一般外科手術の報告は少なく、コントロールスタディに基づくエビデンスは乏しい。HIV患者に対する一般外科の手術成績は非感染者と比較して同等とする報告が多く、以下には周術期管理が問題となる血友病患者の管理について述べる¹⁾。

血液凝固異常を専門とする海外のハイボリウムセンターからの報告では、術前に必要十分な凝固因子の補充によりコントロール群と比較して手術時間、術後合併症の差はみられないが、入院期間は延長する傾向にある^{2) 3)}。ま

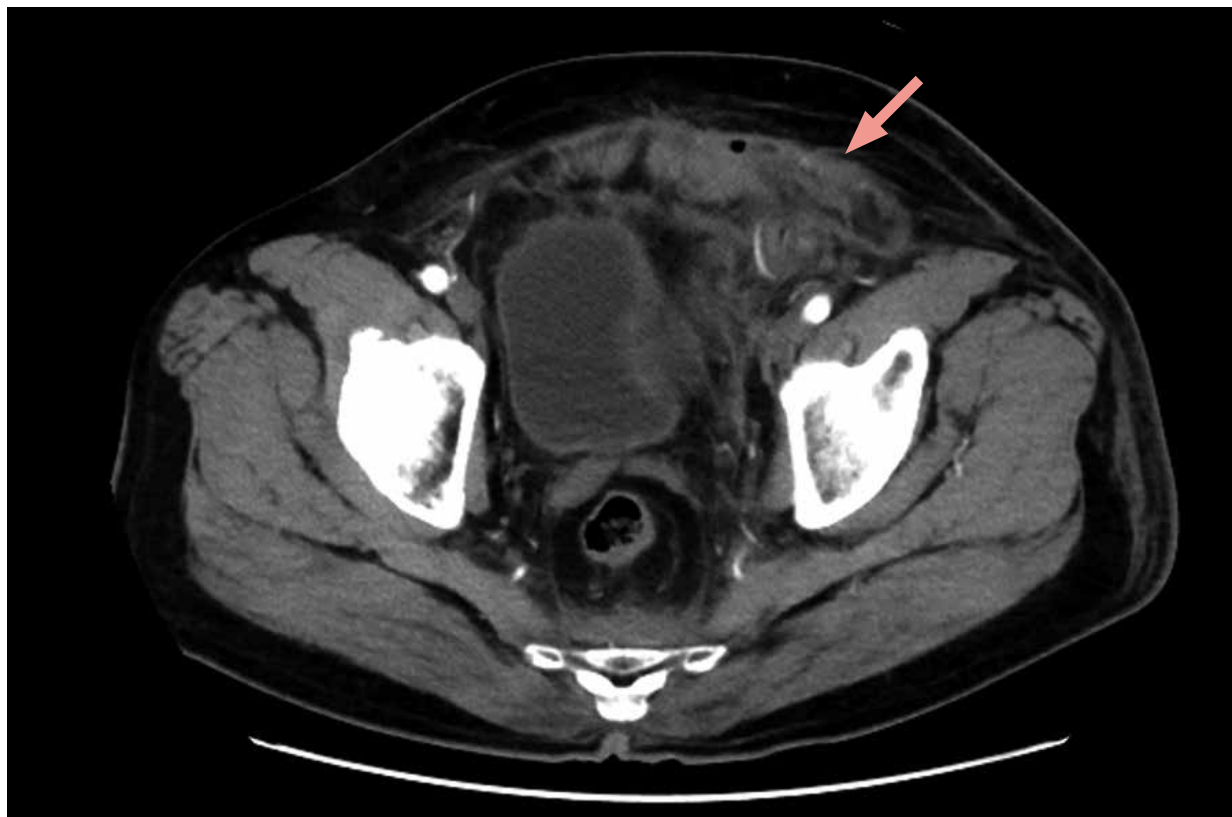
た、有症状例の症例報告によると、消化管吻合部からの出血、創部の血腫などがみられる⁴⁾。総論としては、血液凝固異常が存在していても十分な管理のもと補充が行われていれば、一般外科の手術は制限されるものではない。

消化管手術や虫垂切除術、鼠径ヘルニア手術などの一般外科全般においては、基本的に「インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン」⁵⁾に準じて対応する必要がある。短期入院となる虫垂切除術や鼠径ヘルニア手術などの小手術では、長めに観察期間を設

けて慎重に管理すべきである⁶⁾。緊急手術においても迅速に十分な凝固因子を補充することで対応可能であるが、可能であれば準備期間を設けて待機的に準備期間を設けて手術に望むことが望ましい。術前に必要な具体的検査などについては、「術前検査」の項をご参照いただきたい。また、腹腔鏡下手術はその拡大視効果を活かすことで出血量を少なくできる可能性があるため、血友病患者においても選択すべき術式になりうる。術後出血に関しては腹腔内出血の報告が多く認められ、その他にも吻合部出血や消化管出血、腹壁出血なども報告されている⁷⁾。鼠径ヘルニア手術では、剥離したスペースに血腫を作ることもあるため、貧血の進行や腫脹を認めた場合は、超音波検査やCT検査を迅速に行う必要がある(図1)。また、術後出血は遅発性に

起こりうるものとして常に念頭に入れておく必要がある。このために、早期の消化管出血をモニターするうえで特に上部消化管手術後の胃管留置は一考の余地はある。また、上部、下部消化管手術にかかわらず便のモニタリングは重要なインフォメーションとなる。ドレーンの留置を躊躇すべきではないが、抜去の時期については排泄液の性状と検血データから総合的に判断すべきである。進行性の貧血が確認された場合は、超音波検査やCT検査による出血源の検索は通常の手術と同様であるが、同時に凝固因子の確認と確保が同時進行で行われるべきである。ただし、ガイドラインに従って凝固因子製剤投与を行った症例では問題なく経過したとする報告もあることから、まずは適切な管理を行うことが最も重要である⁷⁾。

図1



TIPS

- ・ガイドラインに従った周術期管理を行う。
- ・後出血確認のためには超音波検査やCT検査、時に消化管内視鏡検査を躊躇しない。

文 献

- 1) Norimatsu Y, Ito K, Takemura N, Inagaki F, Mihara F, Tsukada K, Oka S, Kokudo N. Surgical management of appendicitis in patients with human immunodeficiency virus (HIV) positivity: a propensity score-matched analysis in a base hospital for HIV treatment in Japan. *Surg Today*. 2023 Sep;53(9):1013-1018.
- 2) Rhoades R, French Z, Yang A, Walsh K, Drellich DA, McKenzie SE. Perioperative Outcomes of Patients with Bleeding Disorders Undergoing Major Surgery at an Academic Hemophilia Treatment Center. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2023 Jan-Dec;29:10760296231165056. doi: 10.1177/10760296231165056. PMID: 36972481
- 3) Goldmann G, Holoborodska Y, Oldenburg J, Schaefer N, Hoeller T, Standop J, Kalff JC, Hirner A, Overhaus M. Perioperative management and outcome of general and abdominal surgery in hemophiliacs. *Am J Surg*. May;199(5):702-7. 2010（一般外科手術、入院期間延長のみ差あり）
- 4) Pielaciński K, Puła B, Szczepanik AB. Totally extraperitoneal inguinal hernia repair in patients with hemophilia and von Willebrand disease. Prospective controlled study. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. Sep;16(3):552-559. 2021（ポーランド、TEP prospective study, 成績差なし）
- 5) 日本血栓止血学会 インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013年改訂版 血栓止血誌 24(6): 619-39, 2013
- 6) 藤沢稔、嵩原一裕、魚森俊喬、他 虫垂切除後の再出血に対して緊急手術を施行した血友病Aの1例. *日本腹部救急医学会雑誌* 30(1): 89-92, 2010
- 7) 池谷七海、横山伸二、山本澄治、他 凝固因子補充を行いつつ直腸脱の還納および腹腔鏡手術を施行した血友病Bの1例. *外科*83(11): 1229-33, 2021

1. 手術前凝固管理

北海道大学病院 血液内科・HIV診療支援センター

遠藤 知之

国立病院機構 大阪医療センター 血友病科・感染症内科

西田 恭治

国立病院機構 大阪医療センター 感染症内科・感染制御部

上平 朝子

各
論

周
術
期
管
理

1

手
術
前
凝
固
管
理

国 北
立 海
立 道
病 大
院 学
機 病
構 院
大 大
阪 阪
医 医
療 療
セ セ
ン タ
ー ー

上 西
平 遠
藤

朝 恭
子 知
治 之

ポ
イ
ン
ト

- 血友病患者の外科手術の際には、事前に凝固因子製剤の投与計画をたてる。
- 手術の侵襲度に応じて使用製剤や投与方法を選択する。
- 出血量の多い手術の際には、凝固因子活性のモニタリングが必要な場合もある。
- 薬剤部、検査部、麻酔科などとも連携して準備をすすめる。

血友病患者に外科手術を行う際には、多くの場合凝固因子製剤の投与が必要となるが、手術の侵襲度や予想出血量などに応じて、凝固因子製剤の種類(従来型製剤・半減期延長型製剤)や投与方法(ボラス投与・持続投与)を選択する。凝固因子製剤の生体内回収率(IVR)やクリアランス値には個人差が大きいため、待機的な手術の場合は事前に輸注試験を行うことが望ましい。輸注試験の結果に基づき周術期の凝固因子製剤の投与計画を立て、関連各部署と情報共有をしつつ連携して準備をすすめる。

①はじめに

血友病は血液凝固因子(血友病Aでは第VIII因子、血友病Bでは第IX因子)が欠乏する先天性出血性疾患であり、出血時や観血的処置時には凝固因子製剤の投与が必要である^{1) 2)}。血友病患者に外科手術を施行する方針となった際には、周術期の止血対策としてあらかじめ様々な準備が必要である。本稿では、血友病患者に外科手術をおこなう際の事前準備について記載する。総論にも記載したが、十分に事前準備を行うことにより、血友病患者であっても非血友病患者と同等な治療を行うことは可能と考えら

れるため、血友病を理由に縮小手術とならないように留意すべきである。まずは、凝固因子製剤で治療中のインヒビターのない先天性血友病患者への外科手術の事前準備について記載し、凝固因子インヒビター保有症例や非凝固因子製剤(エミシズマブ)使用症例、肝移植症例に関しては、「特別な対応を要する症例」として後述する。

②使用製剤・投与方法の選択

凝固因子製剤には、半減期の違いにより従来型製剤と半減期延長型製剤がある。また、手術

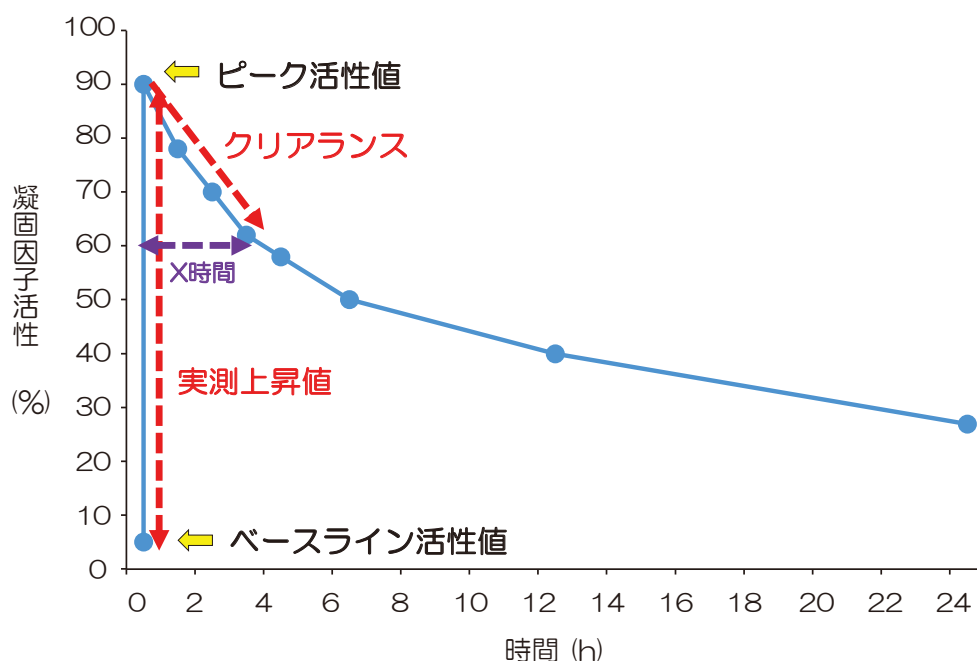


図1: 輸注試験の評価

ルを活用することも考慮する。

考えておく必要がある⁵⁾。

④ その他の術前検査

- ・凝固因子のインヒビターを保有していると凝固因子製剤の効果が大幅に低下するため、手術前に凝固因子インヒビターの有無について確認しておく¹⁾。
- ・血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者は、肝硬変による血小板減少で手術中に血小板輸血を必要とすることもある。凝固因子製剤が使用されるようになる以前に、出血に対して全血輸血を行ったことのある患者の場合、抗血小板抗体(抗HLA抗体)を保有している可能性がある。抗血小板抗体を保有していると、通常の血小板製剤を輸血しても血小板数があがらない可能性があるため、術前に抗血小板抗体の有無を確認しておくことが望ましい。抗血小板抗体を保有していることが確認された場合は、血小板輸血の際にHLA適合血小板が必要となるため、事前に血液センターとの調整が必要となる。ただし、緊急の血小板輸血には対応できないので、予め対策を

⑤ 周術期の凝固因子製剤の投与計画

前述の輸注試験で得られた結果および手術の侵襲度を加味して、事前に周術期の凝固因子製剤の投与計画を立てる。

1) 目標凝固因子レベルの設定

目標とするトラフ因子レベルや維持が必要な期間は、手術の侵襲度によって異なる。

血栓止血学会のガイドライン(2013年版)では、回復・開胸・開頭などの大手術の場合には、持続輸注を原則とし、目標ピーク因子レベルを100%以上、トラフ因子レベルを80%以上に保つように5~10日間、以後はトラフ因子レベルを30%以上に保つように3~5日間または全抜糸までとしている。小手術に関しては、手術や処置の内容によって、目標ピーク因子レベルと追加輸注の目安が記載されている²⁾。しかし、これらの指針は、現在主流となっている半減期延長製剤が上市されていない2013年版のガイドラインによるものである。

半減期延長製剤が利用できるようになり、

必ずしも持続輸注が原則とは言えなくなった。多様な治療選択肢が利用可能となったことより、ここに示した指針は近々改定されることが予想される。

2) 凝固因子製剤の持続投与による周術期止血管理

侵襲度が高い手術においては、トラフ因子レベルを高く保つ必要があるため、凝固因子製剤の持続投与で周術期の止血管理を行うことが推奨されている²⁾。まずボラス投与で凝固因子活性を目標ピーク因子レベルまで上昇させ、引き続きシリンジポンプなどを用いて持続投与を行う。ボラス投与で必要な凝固因子製剤投与量と輸注速度は以下の式で計算される²⁾。

- ・凝固因子製剤投与量(U)=目標ピーク因子レベル(%)×体重(kg)÷IVR
- ・輸注速度(U/kg/h)=クリアランス値(mL/kg/h)×目標トラフ因子レベル(U/mL)[※]

※凝固因子 1U/mL=凝固因子活性100%に相当(定常状態の場合)

手術の際には定常状態よりも凝固因子製剤のクリアランスが上昇すると考えられるため、輸注試験で得られたクリアランス値よりも若干高めに設定することが多い。さらに、500mLの出血に対して500単位の凝固因子製剤を追加でボラス投与するなどの対応が必要である。そして点滴ルートに接続する場合、チューブは短いものを利用し、もっとも患者に近い部位に接続するなどの工夫は凝固因子の失活を最小限にとどめるために有効かもしれない。また、凝固因子製剤は基本的に生理食塩水などで希釈をせず使用することが望ましいため、溶解容量が少ない製剤で持続投与をする際には、500単位製剤などの

ように単位数の小さいバイアルを組み合わせ、薬液量を増やし、時間当たりの投与液量を増やして凝固因子製剤の輸注を安定化させるような工夫も考慮する。

緊急手術などで、あらかじめ輸注試験を施行できない場合には、血友病Aでは第VIII因子製剤を50U/kg、血友病Bの血漿由来第IX因子製剤では100U/kg、血友病Bの遺伝子組換え第IX因子製剤(ベネフィクス[®])では140U/kgをボラス静注し、その後に第VIII因子製剤では約4U/kg/h、第IX因子製剤では約5U/kg/hの輸注速度で開始して、術中に適宜凝固因子活性をモニタリングしながら輸注速度を調整するという方法もある。また、一般的に半減期延長型製剤は持続輸注の至適投与量は確立されていない。

3) 凝固因子製剤のボラス投与による周術期止血管理

侵襲度が低い手術で目標トラフ因子レベルが低い場合や、血友病Bに対する半減期延長製剤のように、十分に半減期が長い製剤を使用する場合などには、凝固因子製剤のボラス投与による周術期止血管理も可能である。なお、とりわけ半減期延長型IX因子製剤に関してはIVRは多様であり、各製剤の製品情報を参照する必要がある。

ボラス投与による止血管理を行う際にも、輸注試験もしくはポピュレーションPKで得られたPKプロファイルを元に凝固因子製剤の投与計画を立てることが望ましい。凝固因子製剤の投与方法としては、まず2)と同様に、凝固因子活性を目標ピーク因子レベル以上まで上昇させる量の凝固因子製剤をボラス投与する。さらにPKプロファイルから、目標トラフレベルの最低値を下回らないように凝固因子製剤の追加投与間隔を決定する。また、術中・術後に出血が多く凝固因子製剤のクリアランスが上昇していると考えられる際には、適

宜凝固因子活性を確認し、必要に応じて凝固因子製剤の追加投与を行い適切な凝固因子活性値に補正する。

⑥凝固因子製剤の確保

前述の投与計画をもとに、必要な凝固因子製剤の概数を計算しておく。

院内に十分量の凝固因子製剤を常備している施設は少ないと考えられるため、待機的な手術の際には、凝固因子製剤の種類、予定使用期間、予定使用量などをあらかじめ薬剤部に連絡しておく。また、出血の状況によっては追加で凝固因子製剤が必要となる可能性がある旨も伝えておく。

⑦検査体制の確認

本診療ガイドの対象患者はHCV感染による肝硬変を合併していることも少なくない。肝硬変によりタンパク合成能が低下していると、血友病の原因となっている凝固因子(第VIII因子または第IX因子)以外の凝固因子活性も低下していることが多い。そのため、APTTのみで凝固因子製剤の必要量を推定することは困難である。手術時に予想以上の出血が見られた際などには凝固因子活性の測定が必要なこともあるため、事前に検査部等と調整して、速やかに凝固因子活性を測定してもらえるような体制を整えておくことが望ましい。

⑧麻酔科医との連携

手術中の凝固因子製剤の追加投与を麻酔科医が行う場合には、出血量に応じた凝固因子製剤の追加静注の指示(出血500mLに対して凝固因子製剤500単位など)について予め依頼しておく。また、製剤調整時または製剤投与時に付属のフィルターを通す必要があることなどについて情報共有をおこなっておく事が望ましい。

⑨特別な対応が必要な症例

1) インヒビター保有症例

患者が凝固因子インヒビターを保有していると、凝固因子製剤の効果が著しく低下する。インヒビター保有症例の手術の際には、直近のインヒビター値、過去の最高のインヒビター値、および手術の侵襲度に応じて、高用量の第VIII(IX)因子製剤を用いる中和療法とバイパス製剤を用いるバイパス止血療法の使い分けが必要である⁶⁾。なお、第VIII(IX)因子製剤の反復輸注にもかかわらず、インヒビター値が一貫して5BU/mL未満のものをローレスポンダー、一度でも5BU/mL以上となったものをハイレスポンダーという⁷⁾。治療製剤選択のアルゴリズムを図2に示す⁶⁾。大手術の際には、直近のインヒビター値が低力価(5BU/mL未満)であれば中和療法、高力価(5BU/mL以上)であればバイパス止血療法を第一選択とする。

理論上、中和に必要な凝固因子製剤の投与量は以下の式で算定されるが、実際の止血のためには、中和量に加えて目標とする活性値に応じた凝固因子製剤の量を上乘せする。

$$\text{理論上の中和量(U)} = 40 \times \text{体重(kg)} \times \{ (100 - \text{Ht値}) / 100 \} \times \text{インヒビター値(B.U/mL)}$$

本邦で使用可能なバイパス製剤として、血漿由来活性型プロトロンビン複合体製剤(aPCC: ファイバ®)、遺伝子組換え活性型凝固第VII因子製剤(rFVIIa: ノボセブン®)、血漿由来第X因子/活性化第VII因子製剤(FVIIa/FX: バイクロット®)があるが、エミシズマブ使用中のインヒビター保有症例に対してバイパス止血療法を選択する場合には、rFVII製剤を優先使用する⁸⁾。バイパス製剤の投与量・投与間隔については各製剤の添付文書やガイドライン⁶⁾を参考にされたい。

が望ましい。そのためには、検体提出後に速やかに凝固因子活性を測定してもらえるような体制を整えておく必要があり、事前に検査部等との調整をしておく。また、脳死肝移植の場合は、移植自体が時間外や休日になることもあるため、移植が決まった際の連絡体制も決めておく。脳死肝移植時の凝固因子投与計画の詳細については本研究班で作成した「血液製剤によるHIV/HCV重複感染者に対する肝移植のベストプラクティス」¹⁴⁾も参照されたい。

待機的な手術の場合は前述の様にあらかじめ必要な凝固因子製剤を確保しておくことが可能だが、脳死肝移植の場合は移植決定から移植施行まで約24時間と限られた時間しかないため、脳死肝移植の登録を行った時点で必要な本数の凝固因子製剤を確保しておくか、院内に在庫しておくことが困難な場合

には、卸業者と相談して緊急時の製剤入手のルートを確認しておくなどの準備が必要である。

その他、インヒビター保有血友病患者への肝移植や^{15) 16)}、エミシズマブを使用しているインヒビター保有血友病A患者に対する肝移植の報告¹⁷⁾などもあるが、いずれも症例報告レベルであり治療法に関するエビデンスを築くことは難しい。このように、特別な対応を必要とする患者に対する外科手術の際には、事前に各領域のエキスパートの意見も聞きつつ、症例毎に止血管理の方法を十分に検討する必要がある。

VII. 結語

血友病患者に対して外科治療を安全に施行するためには、凝固因子製剤投与に関する綿密な計画と、さまざまな部署との連携が重要である。

TIPS

- ・エミシズマブ使用中の患者で凝固系検査を行う際には、抗エミシズマブイディオタイプ抗体(中和抗体)での前処置が必要である。
- ・凝固因子製剤の持続投与を選択した場合は、小規格の製剤を組み合わせることによって薬液量を増やすことができ、より安定した持続投与が可能となる。

文 献

- 1) Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH guidelines for management of hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020; 26 (Suppl 6): 1-158.
- 2) 日本血栓止血学会. インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会. インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン: 2013年改訂版. 血栓止血誌 2013; 24: 619-39.
- 3) Bjorkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors. Clinical relevance for patients with haemophilia. Clin. Pharmacokin. 2001; 40: 815-32.
- 4) WAPPS-HEMO. <https://www.wapps-hemo.org>
- 5) Kawamura N, Goto R, Koshizuka Y, et al. Second Case of Deceased Donor Liver Transplantation in a Patient Co-infected with HIV and HCV in Japan: Special Reference to the Management of Complicated Coagulopathy Due to a Diverse Spectrum of Preformed Anti-HLA Antibodies. Jpn J Infect Dis. 2020; 73: 369-72.
- 6) 日本血栓止血学会. インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会. インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン: 2013年改訂版. 血栓止血誌 2013; 24: 640-58.

- 7) White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, et al. Factor VIII and Factor IX Subcommittee: Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 560.
- 8) 日本血栓止血学会. 血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会. 血友病患者に対する止血治療ガイドライン: 2019年補遺版 ヘムライブラ® (エミシズマブ) 使用について. *血栓止血誌* 2020; 31: 93-104.
- 9) Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al. Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016; 374: 2044-53.
- 10) ヘムライブラ®皮下注適正使用ガイド. https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/hem/sc/guide-lo/doc/hem_guide_lo.pdf
- 11) Lambing A, Kuriakose P, Kachalsky E. Liver transplantation in the haemophilia patient. *Haemophilia*. 2012; 18: 300-3.
- 12) Togashi J, Akamatsu N, Tanaka T et al. Living donor liver transplantation for hemophilia with special reference to the management of perioperative clotting factor replacement. *Liver Transpl* 2016; 22: 366-70.
- 13) Goldmann G, Zeitler H, Marquardt N et al. Long-term outcome of liver transplantation in HCV/HIV coinfecting haemophilia patients. A single center study of 10 patients. *Hamostaseologie*. 2015; 35: 175-80.
- 14) 厚労科学研究費補助金エイズ対策研究事業 血液製剤によるHIV/HCV重複感染者の肝移植に関する研究班: 血液製剤によるHIV/HCV重複感染者に対する肝移植のベストプラクティス
https://www.med.nagasaki-u.ac.jp/surgery2/hlw_kaken/data/bestpractice.pdf
- 15) Khakhar AK, Chan NG, Allan DS, et al. Catastrophic microangiopathy induced by high-titre factor VIII inhibitors after liver transplantation for haemophilia A with cirrhosis. *Haemophilia*. 2005; 11: 623-8.
- 16) Gregg R, Lester W, Bramhall S, et al. Orthotopic liver transplantation in a patient with severe haemophilia A and a high-titre factor VIII inhibitor from an antithrombin-deficient cadaveric donor. *Haemophilia*. 2013; 19: e96-7.
- 17) Kamyszek RW, Sood SL, Sonnenday CJ, et al. Successful living donor liver transplantation in a patient with hemophilia A and factor VIII inhibitor: A case report with perioperative recommendations. *Am J Transplant*. 2023; 23: 839-43.

2. 手術前一般

長崎大学大学院 消化器内科

佐々木 龍、中尾 一彦

各
論

周
術
期
管
理

2

手
術
前
一
般

長
崎
大
学

中
尾
一
彦
龍

ポ
イ
ン
ト

- HIV/HCV重複感染ではHCV単独感染と比較し肝線維化の進展速度が速い。
- HIV/HCV重複感染を伴う血液凝固異常症例においてAPRI・Fib-4・M2BPGi等の非侵襲的肝線維化評価は有用である。
- HIV/HCV重複感染ではChild Aでも想定以上に肝予備能が低下している報告もあり、複数のmodalityで肝予備能評価を行うことが推奨される。
- HCVに対しては術前にSVRを達成することが外科治療成績に有益であり、肝移植症例においても移植前の抗ウイルス治療により HCV を排除することが理想的である。

HIV/HCV重複感染を伴う血液凝固異常症においてAIDS指標疾患による死亡数の減少に伴い、肝疾患を含む悪性腫瘍や他因死の割合が増加している。近年では、高齢化も伴い一般外科手術だけでなく、慢性肝炎・肝硬変を背景とした肝発癌時の肝切除・肝移植を含む肝外科手術の機会はさらに増えると予測される。本稿はHIV/HCV重複感染を伴う血液凝固異常症を有する方の外科治療術前に評価・管理すべき事項について概説する。

①はじめに

血液凝固異常症に対する過去の輸入血液製剤使用によりHIV感染をきたした95%以上がHCVに重複感染している¹⁾。Antiretroviral therapy (ART)によるHIVコントロール改善がAIDS指標疾患による死亡数の減少に寄与した反面、肝疾患を含む悪性腫瘍や他因死の割合は増加している^{2) 3)}。また、HIV/HCVの重複感染例ではHCV単独感染と比較して肝線維化の進展速度が約1.5倍になると報告されている⁴⁾。さらに、HIV感染患者の死因のうち肝疾患に関連する約40%が肝細胞癌との報告もある⁵⁾。HIV/HCV重複感染を伴う血液凝固異常症患者の高齢化も伴い、一般外科手術だけでなく、慢

性肝炎・肝硬変を背景とした肝発癌時の肝切除・肝移植を含む肝外科手術の機会はさらに増えると予測される。

そこで本稿は血液凝固異常症・HIV/HCV重複感染を有する方の外科治療術前に評価すべき事項、抗ウイルス療法によるSVRの意義、肝硬変合併症と肝移植術前管理について述べたい。

②術前評価（肝線維化評価、肝予備能評価、栄養状態評価、術前リハビリテーション、高齢者評価）

近年、本邦においてもHIV陽性患者の外科手術は安全に実施可能であると報告されている

が^{6) 7)}、一方ではHIV/HCV重複感染を有する血友病肝臓患者は、出血傾向や合併症のため、標準的な治療を控えられている可能性も高視ににより報告されている⁸⁾。そのため、HIV/HCV重複感染を伴う血液凝固異常症例においては肝の線維化評価・予備能評価が重要となる。外科手術全般で行う術前評価(心肺機能評価等について)は割愛し、肝評価に加えて栄養状態評価・術前リハビリテーション・高齢者評価について概説する。

術前評価・管理時に特記すべき重要事項として血液凝固異常症患者においては動脈血採血や筋肉注射をする場合に事前の凝固因子補充が必要となる点は留意いただきたい。

<肝線維化評価>

術前評価として、特に肝切除を伴う術式における肝線維化評価は重要である。肝の線維化が進展している症例ほど術後の合併症・死亡率が高く、術後短期の肝不全に関連する⁹⁻¹¹⁾。また、肝臓切除例において肝線維化評価は術後の肝臓再発リスク評価にもつながる^{12) 13)}。HIV/HCV重複感染症例では線維化進展に伴うNon-cirrhotic portal hypertension(NCPH)も知られており^{14) 15)}、術前の肝線維化評価は極めて重要と考えらえる。

肝線維化評価の指標として肝生検がgold standardではあるが、血液凝固異常症患者では侵襲的検査が困難であり、非侵襲的な肝線維化評価が主体となる。血中マーカーの測定(ヒアルロン酸・4型コラーゲン・4型コラーゲン7S、プロコラーゲンⅢペプチド、M2BPGi、オートタキシン)や血液生化学検査による組み合わせモデル(Aspartate aminotransferase to platelet ratio index; APRI、Fib-4等)、超音波装置によるTissue elastography(TE)やAcoustic radiation force impulse(ARFI)、MRIによるMR elastography(MRE)が日常臨床で使用されてい

る¹⁶⁾。

HIV/HCV重複感染症例におけるAPRIやFib-4についてはその有用性が指摘されており¹⁷⁾、本研究班*より提供されているFib-4アプリも利用可能である(長崎大学大学院 移植・消化器外科(FIB-4 index計算サイト):https://gastro-kumamoto-u.com/nagasaki_fib-4-index/fib-4-index)。

HIV/HCV重複感染症例でのTEやARFIによる線維化評価の有用性^{18) 19)}、HIV/HCV重複感染を伴う血液凝固異常症例の肝線維化推定にM2BPGiの有用性²⁰⁾も報告されている。加えて、肝線維化指標やスコアリングシステムはHIV/HCV重複感染を伴う血液凝固異常症例において食道静脈瘤検出にも有用であることが報告されている^{21) 22)}。

*「血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者の肝移植を含めた外科治療に関する研究班」江口班

<肝予備能評価>

本邦では肝切除を伴う術式の場合にChild-Pugh分類の評価基準となる因子をはじめICG15分停滞率(ICGR15)を用いた肝予備能評価が一般に行われている^{23) 24)}。閉塞性黄疸のための障害肝や著明な門脈-大循環シャントを有する症例においては実際の肝機能との間に誤差を生じる可能性にも留意する必要がある。他にはアシアロシンチグラフィ(99mTc-GSAシンチグラフィ)²⁵⁾を用いた評価も行われる。また、近年はAlbumin-Bilirubin (ALBI) score^{26) 27)}がICG等の他の指標よりも術後肝不全予測には有用であったと報告されている²⁸⁾。血液凝固異常症患者におけるHIV/HCV重複感染症例についての検討では、Albumin-indocyanine green evaluation(ALICE) score²²⁾の有用性も報告されている。

ただし、HIV/HCV重複感染症例ではChild-Pugh分類Aでもアジアロシンチグラフィでの評価を行うと想定以上に肝予備能が低下している報告もあり²⁹⁾、複数のmodalityで評価を行うことが推奨される。

＜栄養状態/サルコペニア評価＞

慢性肝疾患、特に肝硬変患者では高頻度に栄養障害が出現しPEM(protein-energy malnutrition; 蛋白・エネルギー低栄養)の罹患率と重症度は肝予備能の低下と関連している³⁰⁾。Child-Pugh分類BやCでは84%、95%が、主に外科切除の対象となる分類Aでも45%が低栄養状態であることが報告されている³¹⁾。これらの栄養障害は術後合併症、特に感染症の発生と密接に関連していることから、栄養療法の重要性が指摘されている。PEMの状態であれば栄養障害・肝不全を抑制するための分岐鎖アミノ酸製剤の経口投与が推奨される³²⁾。また、慢性肝疾患・肝硬変患者においては飢餓状態を短くするために1日3～5回の分割食³³⁾と就寝前軽食(LES)として200kcal程度の炭水化物とともに投与することが推奨されている³⁴⁾。

慢性肝疾患患者においては同時に筋肉量の低下および筋力・身体機能が低下した状態であるサルコペニアの有病率が高い³⁵⁾。サルコペニアは肝切除後の予後不良因子³⁶⁾であり、肝移植症例においてもサルコペニアの有無が生体肝移植術後生存率に影響していることも報告されている³⁷⁾。外科手術症例においてもサルコペニア合併例は術後の合併症が増加し³⁸⁾、HIV/HCV重複感染におけるBMI低値症例は肝移植後成績が不良との報告もある³⁹⁾。

サルコペニアの判定基準は本邦と諸外国にいくつかが相違があるが、日本肝臓学会からは肝疾患に特化したサルコペニア判定基準が提唱されている⁴⁰⁾。また、日本サルコペニア・フレイル学会は指輪つか法*をサルコペニアのスクリーニング

法として推奨しており、肝疾患においてもその有用性が報告されている⁴¹⁾。

*両手の親指と人差し指で作った輪(指輪つか)を用いた方法。ふくらはぎの一番太い部分が、指輪つかよりも小さく隙間ができればサルコペニアである可能性が高い。

＜術前リハビリテーション＞

近年、術前からのリハビリテーション介入により身体機能改善効果、術後早期回復への寄与が消化器外科領域で報告されている⁴²⁾。また、肝硬変患者に対する運動療法介入の効果⁴³⁾、移植症例に対する呼吸器リハビリテーションの介入効果の報告もある⁴⁴⁾。しかしながら、血液凝固異常症患者においては35～50%の症例で筋骨格筋系の疼痛を有しており⁴⁵⁾、画一的な運動療法が困難な可能性もある。可能な症例では術前リハビリテーションを検討すべきと考えられるが、詳細についてはACC(国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター ;<https://kyusai.acc.go.jp/aboutus/hemophilia/20190729101711.html>)に理学療法ハンドブックの公開があり、本診療ガイドにも周術期の理学療法について記載があるため参照いただきたい。

＜高齢者評価＞

HIV/HCV重複感染を伴う血液凝固異常症患者の高齢化により、高齢者評価も重要である。高齢者の生活機能障害を総合的に評価する手法として、高齢者機能評価法(Geriatric Assessment; GA)があり肝周術期評価としての有用性も報告されている⁴⁶⁾。その他にも複数の高齢者評価指標が存在しているが、治療内容・施設の実情に合わせて評価を行うべきと考えられる。

③HIV/HCVに対する抗ウイルス療法

近年、HCVに対するIFNベースでの抗ウイルス療法から直接作用型抗ウイルス薬(Direct acting antivirals; DAAs)へ治療が進歩しウイルス学的著効(Sustained virological response; SVR)率も劇的に向上している。周術期、特に肝切除を伴う術式においては術前にSVRを達成することが外科治療成績に有益である^{47) 48)}。重複感染症例においてもDAAsの奏効率は、HCV単独感染と比較しても差は認められず⁴⁹⁾ 積極的な治療が推奨される。また、肝移植症例においても移植前の抗ウイルス治療によりHCVを排除することは、移植後HCV再感染を防ぐために理想的である。HIVに対する抗ウイルス療法、HCVに対する抗ウイルス療法それぞれについて具体的な詳細は各抗ウイルス治療の記載を参照いただきたい。

④肝硬変合併症管理

HIV/HCV重複感染症例では術前の肝線維化評価は極めて重要である。肝移植以外の外科手術を考慮する症例では肝硬変が存在しても

おそらく代償性肝硬変の状態と考えられる。しかしながらHIV/HCV重複感染症例においては消化管出血や肝性脳症などのエピソードが加わると急激に肝不全へ進展することが知られている⁵⁰⁾。事前の消化管精査は可能な限り施行することが望ましいが、併存する血液凝固異常症のため非侵襲的なリスク評価も重要である^{21) 22)}。

⑤移植前評価

HIV/HCV重複感染症例に対してDAAsが使用可能となり、肝移植後の生存率は改善しHIVは死亡率に影響を与えていないことが示されている⁵¹⁾。ただし、HIV/HCV重複感染はHIV単独よりも腎障害のリスクが高く⁵²⁾、本邦ではeGFR 15ml/min/1.73m²で腎移植の登録可能であり、肝腎同時移植についての検討も重要である。移植適応やドナー選択については総論を参照いただきたい。肝移植については施行施設が限定され各施設でのプロトコルもあることから、長崎大学病院で施行しているレシピエントの肝移植前検査・管理について具体的内容を記載する。

<レシピエントの術前検査>

1. 一般術前検査
 - a. 身長・体重の測定、体重の変化
 - b. 尿量、尿比重、検尿、尿生化学(電解質、BUN、Cr、NAG、 β 2-MG)
 - c. 便潜血反応
 - d. 血液型(ABO、Rh型)、血算、白血球分類
 - e. 血液生化学検査(TP、Aib、T.Bil、D.Bil、AST、ALT、ALP、LAP、 γ -GTP、LDH、TTT、ZTT、ChE、T.Chol、Na、K、Cl、Ca、P、Mg、BUN、Cr、尿酸、Amylase、FBS、NH₃、アミノグラム、総胆汁酸、CRP、プロカルシトニン)
 - f. 凝固線溶系検査(出血・凝固時間、PT、APTT、フィブリノーゲン、FDP、DD、AT-III)
 - g. 胸・腹部レントゲン写真、手根骨 X-P(小児例、骨年齢評価目的)、心電図
 - h. 呼吸機能検査、動脈血ガス分(肺内シャント例では静脈血も)
 - i. 心エコー(血液ガス不良例では器質的心疾患の検索も)
 - j. クレアチニンクリアランス
 - k. ICG R15(T. Bilが3mg/dl以下の場合のみ)
 - l. 肺血流シンチ: 血液ガス不良で肝肺症候群が疑われる症例
 - m. 心カテーテル: 心エコー検査において PoPH等肺高血圧が疑われる症例
2. 感染症関連検査
 - a. 細菌培養および感受性試験(尿、喀痰、鼻腔・咽頭ぬぐい液、便、必要に応じて腹水、血液など)、鼻腔・咽頭の培養は術直前も施行
 - b. ワッセルマン反応、カンジダ抗原
 - c. ウイルス関連検査(HAV抗体、HBs抗原・抗体、HBe抗体、HBe抗原・抗体、HCV抗体、CMV・HSV、VZV・EBV(抗VCA・抗EBNA) IgG抗体、HTLV-1抗体、HIV抗体)
 - d. 各種ウイルス疾患、予防接種の既往のチェック: 麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘ワクチン、必要時のワクチン接種
 - e. T-SPOT
3. 特殊検査・組織適合性検査
 - a. 特殊検査: Ceruloplasmin、 α 1-Antitrypsin、抗ミトコンドリア抗体(疾患に応じて)、血清鉄、フェリチン、蛋白分画、AFP、PIVKA II、CEA、CA19-9、トランスフェリン、レチノール結合蛋白、プレアルブミン、 β -Dグルカン、エンドトキシン
 - b. 組織適合性検査: ABO式血液型、リンパ球クロスマッチ(ドナー入院日)、血清学的HLA検査、HLA-A,B,C,DR,DQ(ドナー入院日)
4. 画像診断
 - a. 腹部超音波検査(カラードップラー): 門脈開存の有無と血流の評価
 - b. 上腹部CT: 肝・脾容積、腹水・脾腫の評価、門脈・下大静脈の評価、側副血行路の評価
 - c. 腹部MRI: 肝内脈管、MRCPで胆道系の評価(必要時のみ)(肝癌症例はEOB-MRI)
 - d. 上部消化管・下部消化管内視鏡検査: 食道・胃静脈瘤の検索・治療
 - e. 頭部MRI: 頭蓋内病変、基底核のMn沈着などの評価
 - f. ERCP、胆道シンチ、胆道造影(必要時のみ)
 - g. 胸部CT、骨シンチ、頭部CT(HCC症例のみ: 遠隔転移の有無)
5. 他科受診
 - a. 歯科受診: う歯などの治療の必要性の評価
 - b. 耳鼻科受診: 副鼻腔炎の有無とあれば治療の必要性の評価
 - c. 循環器内科: 心エコー等
 - d. 整形外科: 呼吸リハビリの依頼
 - e. 栄養管理室へ紹介
 - f. 神経内科受診(必要時のみ): 頭部MRI(脳の萎縮、脳転移)、脳波
 - g. 眼科受診(必要時のみ): 虹彩炎の有無、Kayser-Fleisher輪の有無
 - h. 麻酔科外来紹介
6. 術前管理
 - a. 感染症対策: 施設内の院内感染予防対策に従う
 - b. う歯の治療
 - c. 栄養状態: 術前に積極的に栄養状態を改善(経腸栄養や中心静脈栄養の施行)
 - d. 肝不全対策: 腹水コントロール(利尿剤投与、濃縮アルブミン投与による血清アルブミン値の補正、必要時の排液)、高アンモニア血症(慢性肝不全では肝不全用アミノ酸製剤の投与、腸管非吸収性抗生剤ラクツロースの内服)
 - e. 血糖、電解質(特にNa、K)のコントロール
 - f. 呼吸器合併症の予防: Incentive spirometryによる呼吸訓練、ネブライザーによる理学療法、呼吸リハビリ依頼
 - g. 上部消化管出血の予防: 食道・胃静脈瘤に対する内視鏡的治療
 - h. 予防接種: 各種ウイルス疾患、予防接種の既往を聴取し必要な予防接種(麻疹、水痘、風疹、流行性耳下腺炎、B型肝炎)
 - i. 輸血用血液の準備
 - j. 各種培養(鼻腔、咽頭、尿、便)、鼻腔・咽頭培養は術直前3日以内に施行

当院におけるレシピエントの術前検査・管理

TIPS

- ・血液凝固異常症患者においては術前精査・管理の一環として動脈血採血や筋肉注射をする場合に事前の凝固因子補充が必要なため血液内科医との連携を。

文 献

- 1) 感染症に合併する肝疾患に関する研究」班 平年H: HIV・HCV 重複感染時の診療ガイドライン. 2005
- 2) 財団法人エイズ予防財団: 血液凝固異常症全国調査厚生労働省委託事業: 平成 28 年度報告書. 2016
- 3) Nishijima T, Inaba Y, Kawasaki Y, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S: Mortality and causes of death in people living with HIV in the era of combination antiretroviral therapy compared with the general population in Japan. *AIDS* 2020;34:913-921.
- 4) Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, Bricaire F, Opolon P, Katlama C, et al.: Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;30:1054-1058.
- 5) Rosenthal E, Roussillon C, Salmon-Ceron D, Georget A, Henard S, Huleux T, Gueit I, Mortier E, Costagliola D, Morlat P, et al.: Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2010 in France: the Mortavic 2010 study in collaboration with the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) EN 20 Mortalite 2010 survey. *HIV Med* 2015;16:230-239.
- 6) Aso K, Ito K, Takemura N, Tsukada K, Inagaki F, Mihara F, Oka S, Kokudo N: Outcomes following cholecystectomy in human immunodeficiency virus-positive patients treated with antiretroviral therapy: A retrospective cohort study. *Glob Health Med* 2022;4:309-314.
- 7) Norimatsu Y, Ito K, Takemura N, Inagaki F, Mihara F, Tsukada K, Oka S, Kokudo N: Surgical management of appendicitis in patients with human immunodeficiency virus (HIV) positivity: a propensity score-matched analysis in a base hospital for HIV treatment in Japan. *Surg Today* 2023;1-6.
- 8) Takatsuki M, Natsuda K, Hidaka M, Sawada K, Shindo M, Endo T, Hagiwara T, Yotsuyanagi H, Koibuchi T, Tsukada K, et al.: The treatment choices and outcome of hepatocellular carcinoma in hemophilic patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus (HIV/HCV) coinfection due to contaminated blood products in Japan. *J Gastrointest Oncol* 2021;12:2952-2959.
- 9) van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malago M, Jalan R, Saner FH: Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int* 2008;28:767-780.
- 10) Schreckenbach T, Liese J, Bechstein WO, Moench C: Posthepatectomy liver failure. *Dig Surg* 2012;29:79-85.
- 11) Fukushima K, Fukumoto T, Kuramitsu K, Kido M, Takebe A, Tanaka M, Itoh T, Ku Y: Assessment of ISGLS definition of posthepatectomy liver failure and its effect on outcome in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2014;18:729-736.
- 12) Sasaki Y, Imaoka S, Masutani S, Ohashi I, Ishikawa O, Koyama H, Iwanaga T: Influence of coexisting cirrhosis on long-term prognosis after surgery in patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1992;112:515-521.
- 13) Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J: Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2000;232:10-24.
- 14) Scourfield A, Waters L, Holmes P, Panos G, Randell P, Jackson A, Mandalia S, Gazzard B, Nelson M: Non-cirrhotic portal hypertension in HIV-infected individuals. *Int J STD AIDS* 2011;22:324-328.
- 15) Khanna R, Sarin SK: Non-cirrhotic portal hypertension - diagnosis and management. *J Hepatol* 2014;60:421-441.

- 16) Loomba R, Adams LA: Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut* 2020;69:1343-1352.
- 17) Shah AG, Smith PG, Sterling RK: Comparison of FIB-4 and APRI in HIV-HCV coinfecting patients with normal and elevated ALT. *Dig Dis Sci* 2011;56:3038-3044.
- 18) Frulio N, Trillaud H, Perez P, Asselineau J, Vandenhende M, Hessamfar M, Bonnet F, Maire F, Delaune J, De Ledinghen V, et al.: Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) and Transient Elastography (TE) for evaluation of liver fibrosis in HIV-HCV co-infected patients. *BMC Infect Dis* 2014;14:405.
- 19) Lopez JJ, Perez-Alvarez N, Rodriguez RV, Jou A, Carbonell P, Jimenez JA, Soldevila L, Tenesa M, Tor J, Clotet B, et al.: Optimal Use of Transient Elastography and Acoustic Radiation Force Impulse to Stage Liver Fibrosis in HIV/HCV-Coinfected Patients in Clinical Practice. *J Ultrasound Med* 2018;37:113-121.
- 20) Takatsuki M, Yamasaki K, Natsuda K, Hidaka M, Ono S, Adachi T, Yatsuhashi H, Eguchi S: Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2-binding protein as a predictive marker of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatol Res* 2020;50:419-425.
- 21) Natsuda K, Takatsuki M, Tanaka T, Soyama A, Adachi T, Ono S, Hara T, Baimakhanov Z, Imamura H, Okada S, et al.: Aspartate transaminase-platelet ratio and Fibrosis-4 indices as effective markers for monitoring esophageal varices in HIV/hepatitis C virus co-infected patients due to contaminated blood products for hemophilia. *Hepatol Res* 2017;47:1282-1288.
- 22) Yoshimoto T, Eguchi S, Natsuda K, Hidaka M, Adachi T, Ono S, Hamada T, Huang Y, Kanetaka K, Takatsuki M: Relationship between various hepatic function scores and the formation of esophageal varices in patients with HIV/hepatitis C virus co-infection due to contaminated blood products for hemophilia. *Hepatol Res* 2019;49:147-152.
- 23) Matsumata T, Kanematsu T, Yoshida Y, Furuta T, Yanaga K, Sugimachi K: The indocyanine green test enables prediction of postoperative complications after hepatic resection. *World J Surg* 1987;11:678-681.
- 24) Seyama Y, Kokudo N: Assessment of liver function for safe hepatic resection. *Hepatol Res* 2009;39:107-116.
- 25) Kwon AH, Ha-Kawa SK, Uetsuji S, Inoue T, Matsui Y, Kamiyama Y: Preoperative determination of the surgical procedure for hepatectomy using technetium-99m-galactosyl human serum albumin (99mTc-GSA) liver scintigraphy. *Hepatology* 1997;25:426-429.
- 26) Hiraoka A, Kumada T, Kudo M, Hirooka M, Koizumi Y, Hiasa Y, Tajiri K, Toyoda H, Tada T, Ochi H, et al.: Hepatic Function during Repeated TACE Procedures and Prognosis after Introducing Sorafenib in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Multicenter Analysis. *Dig Dis* 2017;35:602-610.
- 27) Hiraoka A, Kumada T, Kudo M, Hirooka M, Tsuji K, Itobayashi E, Kariyama K, Ishikawa T, Tajiri K, Ochi H, et al.: Albumin-Bilirubin (ALBI) Grade as Part of the Evidence-Based Clinical Practice Guideline for HCC of the Japan Society of Hepatology: A Comparison with the Liver Damage and Child-Pugh Classifications. *Liver Cancer* 2017;6:204-215.
- 28) Zou H, Yang X, Li QL, Zhou QX, Xiong L, Wen Y: A Comparative Study of Albumin-Bilirubin Score with Child-Pugh Score, Model for End-Stage Liver Disease Score and Indocyanine Green R15 in Predicting Posthepatectomy Liver Failure for Hepatocellular Carcinoma Patients. *Dig Dis* 2018;36:236-243.
- 29) Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Nakao K, Shirasaka T, Yamamoto M, Tachikawa N, Gatanaga H, Kugiyama Y, et al.: Analysis of the hepatic functional reserve, portal hypertension, and prognosis of patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection through contaminated blood products in Japan. *Transplant Proc* 2014;46:736-738.
- 30) Plauth M, Bernal W, Dasarthy S, Merli M, Plank LD, Schutz T, Bischoff SC: ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2019;38:485-521.
- 31) Cheung K, Lee SS, Raman M: Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:117-125.

- 32) Kawamura E, Habu D, Morikawa H, Enomoto M, Kawabe J, Tamori A, Sakaguchi H, Saeki S, Kawada N, Shiomi S: A randomized pilot trial of oral branched-chain amino acids in early cirrhosis: validation using prognostic markers for pre-liver transplant status. *Liver Transpl* 2009;15:790-797.
- 33) Verboeket-van de Venne WP, Westerterp KR, van Hoek B, Swart GR: Energy expenditure and substrate metabolism in patients with cirrhosis of the liver: effects of the pattern of food intake. *Gut* 1995;36:110-116.
- 34) Nakaya Y, Okita K, Suzuki K, Moriwaki H, Kato A, Miwa Y, Shiraishi K, Okuda H, Onji M, Kanazawa H, et al.: BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. *Nutrition* 2007;23:113-120.
- 35) Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ohnishi S, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M, Moriwaki H: Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2015;31:193-199.
- 36) Harimoto N, Shirabe K, Yamashita YI, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Ikeda T, Maehara Y, Nishie A, Yamanaka T: Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2013;100:1523-1530.
- 37) Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, Ogura Y, Hata K, Ito T, Tomiyama K, Yagi S, Mori A, Uemoto S: Impact of sarcopenia on survival in patients undergoing living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:1549-1556.
- 38) Kaido T, Hamaguchi Y, Uemoto S: Significance of preoperative sarcopenia to liver surgery. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2019;8:59-62.
- 39) Campos-Varela I, Dodge JL, Berenguer M, Adam R, Samuel D, Di Benedetto F, Karam V, Belli LS, Duvoux C, Terrault NA: Temporal Trends and Outcomes in Liver Transplantation for Recipients With HIV Infection in Europe and United States. *Transplantation* 2020;104:2078-2086.
- 40) Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, Kawaguchi T, Kurosaki M, Sakaida I, Shimizu M, et al.: Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020. *Hepatol Res* 2021;51:725-749.
- 41) Hiraoka A, Izumoto H, Ueki H, Yoshino T, Aibiki T, Okudaira T, Yamago H, Suga Y, Iwasaki R, Tomida H, et al.: Easy surveillance of muscle volume decline in chronic liver disease patients using finger-circle (yubi-wakka) test. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;10:347-354.
- 42) Moran J, Guinan E, McCormick P, Larkin J, Mockler D, Hussey J, Moriarty J, Wilson F: The ability of prehabilitation to influence postoperative outcome after intra-abdominal operation: A systematic review and meta-analysis. *Surgery* 2016;160:1189-1201.
- 43) Roman E, Torrades MT, Nadal MJ, Cardenas G, Nieto JC, Vidal S, Bascunana H, Juarez C, Guarner C, Cordoba J, et al.: Randomized pilot study: effects of an exercise programme and leucine supplementation in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2014;59:1966-1975.
- 44) Limongi V, dos Santos DC, da Silva AM, Ataide EC, Mei MF, Udo EY, Boin IF, Stucchi RS: Effects of a respiratory physiotherapeutic program in liver transplantation candidates. *Transplant Proc* 2014;46:1775-1777.
- 45) van Genderen FR, Fischer K, Heijnen L, de Kleijn P, van den Berg HM, Helden PJ, van Meeteren NL: Pain and functional limitations in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2006;12:147-153.
- 46) Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Iida H, Inoue K, Nagashima F, Kon M: Geriatric assessment as a predictor of postoperative complications in elderly patients with hepatocellular carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2016;401:205-214.
- 47) Okamura Y, Sugiura T, Ito T, Yamamoto Y, Ashida R, Ohgi K, Uesaka K: The Achievement of a Sustained Virological Response Either Before or After Hepatectomy Improves the Prognosis of Patients with Primary Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2019;26:4566-4575.
- 48) Eguchi H, Umeshita K, Sakon M, Nagano H, Ito Y, Kishimoto SI, Dono K, Nakamori S, Takeda T, Gotoh M, et al.: Presence of active hepatitis associated with liver cirrhosis is a risk factor for mortality caused by

posthepatectomy liver failure. *Dig Dis Sci* 2000;45:1383-1388.

- 49) Wyles D, Brau N, Kottitil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, Luetkemeyer A, Adeyemi O, Kim AY, Doehle B, et al.: Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. *Clin Infect Dis* 2017;65:6-12.
- 50) Merchante N, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, Torre-Cisneros J, Garcia-Garcia JA, Arizcorreta A, Ruiz-Morales J, Cano-Llitas P, Lozano F, Martinez-Sierra C, et al.: Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS* 2006;20:49-57.
- 51) Rossotti R, Merli M, Mazzarelli C, De Carlis RM, Travi G, Vecchi M, Vigano R, Lauterio A, Raimondi A, Belli LS, et al.: Similar survival but higher and delayed hepatocellular carcinoma recurrence in HIV-positive compared to negative cirrhotics undergoing liver transplantation. *Dig Liver Dis* 2023;55:268-275.
- 52) Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P: Hepatitis C virus increases the risk of kidney disease among HIV-positive patients: Systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2016;88:487-497.

3. 術中管理

長崎大学大学院 麻酔集中治療医学分野

原 哲也、一ノ宮 大雅

各論

周術期管理

3

術中管理

長崎大学
一ノ宮 大雅 哲也

ポイント

- 肝疾患患者に対する一般的な全身管理に加え、凝固因子の補充が重要である。
- 手術侵襲に応じて、目標とするトラフ因子レベルを決定し、凝固因子を投与する。
- point-of-careモニタによる血液粘弾性検査の活用が望ましい。
- 術後の血栓性合併症に配慮する。

一般的な全身管理に加え、血友病への対応が必要となる。術前のシミュレーションにより凝固因子の投与計画を立案し、術中のボラス投与量、術中の持続投与量、出血時の補充投与量、毛細血管性出血に対する補充投与量を決定する。手術中は経時的にPT、APTTに加え凝固因子活性を測定し、目標とするトラフ因子レベルに応じて凝固因子製剤を投与する。point-of-careモニタによる血液粘弾性検査の活用が望ましい。

- ① 重症患者管理に準じた特殊モニタリングを施行し、厳密な循環管理、呼吸管理、体液管理が必要である。
- ② 麻酔薬として、吸入麻酔薬、プロポフォール、フェンタニル、レミフェンタニル、ロクロニウムは安全に使用できる。吸入麻酔薬の肝保護作用を支持する基礎研究はあるものの、臨床におけるエビデンスは十分ではない。
- ③ 肺動脈カテーテルは致死性不整脈や肺動脈損傷・血栓塞栓症のリスクが高く、適応を慎重に考慮する。
- ④ 循環管理では、肝不全による病的な血行動態（高心拍出量低体血管抵抗など）への対応が必要である。肝移植術では、肝循環や下大静脈の遮断および解除による静脈還流の変化、再灌流による急激な循環変動への対応が必要である。
- ⑤ 呼吸管理では、肺内シャントや肺血流量の増加に対応しなければならない。
- ⑥ 体液管理では、大量出血に対応し、止血凝固機能を維持するために、一般的な血液凝固検査に加え、point-of-careモニタによる血液粘弾性検査を活用して、血小板濃厚液と新鮮凍結血漿の適応を決定する。
- ⑦ 術前に凝固因子の投与計画を決定し、目標トラフ因子レベルに応じて凝固因子を投与する。肝移植術中の再灌流後における凝固因子の補充には一定の見解がなく、今後の検討が期待される。
- ⑧ 低体温は止血凝固機能を阻害するため、体温管理にも注意が必要である。
- ⑨ 電解質異常を術前から認めることが多く、経時的モニタリングと補正が必要である。
- ⑩ 肝移植術では、免疫抑制剤と抗菌薬による

免疫機能の維持が重要であり、医療スタッフ間の情報共有が不可欠である。

- ⑪ 肝移植術をはじめとする高侵襲手術では、無理に覚醒させずに、鎮静・鎮痛、人工呼吸下に集中治療室で管理する。

TIPS

- ・夜間や休日の時間外診療では、中央検査室が稼働せず、凝固因子活性を測定することが難しい。point-of-careモニタによる血液粘弾性検査は手術室や集中治療室で血小板機能や凝固因子機能を個別に評価することができる。

文 献

- 1) Sakai T, Ko JS, Crouch CE, et al.: Perioperative management of adult living donor liver transplantation: Part 1 – recipients. Clin Transplant 2022;36:e14667
- 2) Dalal A: Anesthesia for liver transplantation. Transplant Rev 2016;30:51-60
- 3) Kang JG, Ko JS, Kim GS, et al.: The relationship between inhalational anesthetic requirements and the severity of liver disease in liver transplant recipients according to three phases of liver transplantation. Transplant Proc 2010;42:854-857
- 4) Meierhenrich R, Gauss A, Mühling B, et al.: The effect of propofol and desflurane anaesthesia on human hepatic blood flow: a pilot study. Anaesthesia 2010;65:1085-93
- 5) Suh SJ, Yim HJ, Yoon EL, et al.: Is propofol safe when administered to cirrhotic patients during sedative endoscopy? Korean J Intern Med 2014;29:57-65
- 6) Bosilkovska M, Walder B, Besson M, et al.: Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications. Drugs 2012;72:1645-1669
- 7) Zhang LP, Yang L, Bi SS, et al.: Population pharmacokinetics of remifentanyl in patients undergoing orthotopic liver transplantation. Chin Med J (Engl) 2009;122:1032-1038.
- 8) Fujita A, Ishibe N, Yoshihara T, et al.: Rapid reversal of neuromuscular blockade by sugammadex after continuous infusion of rocuronium in patients with liver dysfunction undergoing hepatic surgery. Acta Anaesthesiol Taiwan 2014;52:54-58
- 9) Shiraishi S, Cho S, Akiyama D, et al.: Sevoflurane has postconditioning as well as preconditioning properties against hepatic warm ischemia-reperfusion injury in rats. J Anesth 2019;30:390-398
- 10) Gwak MS, Kim JA, Kim GS, et al.: Incidence of severe ventricular arrhythmias during pulmonary artery catheterization in liver allograft recipients. Liver Transpl 2007;13:1451-454
- 11) Ellenberger C, Mentha G, Giostra E, et al.: Cardiovascular collapse due to massive pulmonary thromboembolism during orthotopic LTx. J Clin Anesth 2006;18:367-371
- 12) Fukazawa K, Yamada Y, Gologorsky E, et al.: Hemodynamic recovery following postreperfusion syndrome in liver transplantation. J Cardiothorac Vasc Anesth 2014;28:1006-1014
- 13) Anderson A, Eilers H, Yost CS: Anaphylaxis complicating graft reperfusion during orthotopic liver transplantation: a case report. Transplant Proc 2010;42:1967-1969
- 14) 日本血栓止血学会：インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013年改訂版。2013年12月25日第1版発行。
- 15) Sakai T: Viscoelastic testing in liver transplantation. Transfusion 2020; 60:S61-S69

- 16) Park SY: Viscoelastic coagulation test for liver transplantation. Anesth Pain Med 2020;15:143-151
- 17) Hartmann M, Szalai C, Saner FH: Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment. World J Gastroenterol 2016;22:1541-1550
- 18) 香取信之：線溶検査としての血液粘弾性検査の可能性－ROTEM、ClotPro－. 血栓止血誌2023;34:332-337
- 19) Kamyszek RW, Sood SL, Sonnenday CJ, et al.: Successful living donor liver transplantation in a patient with hemophilia A and factor VIII inhibitor: A case report with perioperative recommendations. Am J Transplant 2023;23:839-843
- 20) Togashi J, Akamatsu N, Tanaka T, et al.: Living donor liver transplantation for hemophilia with special reference to the management of perioperative clotting factor replacement. Liver transplant 2016;22:366-370

4. 術後管理（一般病棟）

国立病院機構 東埼玉病院 臨床研究部

塚田 訓久

国立病院機構 大阪医療センター 血友病科・感染症内科

西田 恭治

各論

周術期管理

4

術後管理（一般病棟）

ポイント

- 血友病例の術後出血のすべてが凝固因子欠乏によるものとは限らない。
- 術後の凝固因子製剤補充の期間および凝固因子活性トラフ値の目安として、ガイドラインでは術後5～10日間、50～80%を維持することが推奨されている。
- 術後早期に活動性の出血がみられ、凝固因子欠乏の関与が疑われる場合には、凝固検査用の血液検体を採取した上で、検査結果を待たず、最低限必要と考えられる量の凝固因子補充を行う。
- 想定外の凝固因子活性低下がみられた場合は、インヒビター出現以外に、採血時のエラー（特にヘパリン混入）の可能性を考慮し、再検査を行う。
- 術後の抗HIV療法のレジメンおよび再開のタイミングは、HIV診療の主治医と相談のうえ決定する。
- 血友病性関節症による可動域制限がある例では、鎮静下など本人が疼痛を訴えられない状況における関節保護に十分な配慮が必要である。
- カンファレンスや申し送り等の際にはプライバシーに十分配慮する。

①出血管理の原則

血友病例の術後出血のすべてが凝固因子欠乏によるものとは限らない。外科的出血のリスクが高い期間は、ガイドラインに記載された目標凝固因子活性値を維持した上で、非血友病例における出血と同様の鑑別を行う。

血友病の周術期管理の原則は「術前管理－手術前凝固」に詳述されているため参照されたい。ここでは主にインヒビターのない例の管理について記述する。

①-1 凝固因子製剤の投与量と投与期間（肝移植以外）

手術侵襲が加わった部位の組織が修復され出血リスクが術前に近い状態に復するまでの間、凝固因子の追加補充を継続する。補充の期間および凝固因子活性トラフ値の目安として、ガイドラインでは術後5～10日間、50～80%を維持することが推奨されている（表1）。術前にEmicizumab（ヘムライブラ®）で管理されていた症例についても、侵襲の大きな手術の場合には、上記の期間は通常の凝固因子製剤による補充療法を継続する。インヒビター保有例については、専門家との緊密な連携が特に重要である。

術中は出血自体および出血部位での消費に

表1 手術・処置における補充療法（文献1より抜粋）

手術・処置	目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方
関節手術	100%以上	トラフ因子レベルを80%以上に保つように5～10日間
開腹・開胸（心血管以外）・開頭などの全身麻酔下手術	100%以上	トラフ因子レベルを80%以上に保つように5～10日間、以後はトラフ因子レベルを30%以上に保つよう3～5日間または全抜糸まで
開心・大動脈などの手術	100%以上	トラフ因子レベルを50%以上に保つように5～10日間、以後はトラフ因子レベルを30%以上に保つよう3～5日間または全抜糸まで

より凝固因子クリアランスが増大するが、十分な止血が得られていれば、術後は術前と同程度のクリアランスに復すると考えられ、凝固因子の投与量および投与回数は、平時の投与量や術前に行われた輸注試験の結果をふまえて決定する。ただし術後早期は様々な要因により凝固因子活性が予想外に変動する場合があります、予測される値で安定するまでの間（1～数日）は、凝固因子トラフ活性とaPTT（間欠投与であれば投与前に採血）を確認し、必要に応じて投与計画を修正する。

侵襲の大きな手術の場合、より安全な術後管理のためには、手術終了時点および翌朝の凝固因子活性データが得られることが望ましい。可能であれば翌日に凝固検査を実施可能な日程を選択し、手術終了時点で凝固因子活性を測定できるような手術開始時刻を設定する。手術侵襲が大きく長時間にわたると予想される場合は、手術終了時点での凝固因子活性測定についてあらかじめ検査担当部署と相談しておく。

凝固因子の投与経路について、活動性の出血がない状態であれば持続投与の方が安定した凝固因子トラフ活性を維持しやすいが、凝固因子製剤用に単独ルートの確保が必要であること、投与速度が遅い場合には凝固因子製剤に加えルート確保用の維持輸液分の輸液量が増加すること、ポンプ類の数が増加すること、投与ルートにトラブルが生じた際に凝固因子活性

が低下することなどデメリットも存在するため、実臨床においては様々な状況を勘案して間欠投与で管理する場合もある。

凝固因子補充の減量・中止のタイミングは手術侵襲や出血状況により症例ごとに判断するが、減量・中止から半日～1日後に凝固因子活性が低下することを考慮し、休日や時間外に無理に減量することは避け、検査室を含め緊密なモニタリングが行えるタイミングで行うことが望ましい。血腫が形成された場合には、血腫の縮小までより長期にわたり高いトラフ活性を維持する必要が生じる。

術後管理の一環として動脈採血やドレナージを行う場合、上記のような補充が行われている期間であれば基本的に問題なく処置を行えると考えられるが、侵襲の大きな処置の場合は、投与後に処置を行えるよう、投与や処置のタイミングを調節する。再手術の際には、手術時と同様に80～100%の凝固因子活性維持を目標に補充を行う。

①-2 凝固因子製剤の投与量と投与期間（肝移植の場合）

肝移植後の凝固管理の原則は、肝移植以外の手術の場合と同様であるが、肝移植においては、グラフトからの凝固因子産生により凝固因子活性が回復すると、以後の凝固因子補充は通常不要となる。

例えば同じ凝固因子活性80%でも、肝移植以外における80%の場合は追加補充を行わなければ時間とともに活性が低下し出血リスクが増大するのに対し、内因性の産生が十分回復したことによる80%であれば補充なしでも同等の活性を維持でき、後者において80%活性を維持するために少量の投与を継続する意義は乏しい。内因性の産生回復の確認には、例えば(活動性の出血がなく十分な活性が確認されているという前提で)朝から半日程度投与を中断し、凝固因子活性を再検するといった方法が考えられる。

グラフトからの凝固因子産生により臨床的に血友病が治癒した場合でも、その後グラフト不全が生じた際には凝固因子活性が再度低下する場合があることに注意する。

①-3 緊急の出血への対応

凝固因子欠乏による出血であれば、その時点で凝固因子活性は50%以下に低下している可能性があり、出血が持続すると凝固因子活性はさらに低下する。出血に凝固因子欠乏が関与していることが疑われる場合には、凝固検査用の血液検体を採取した上で、検査結果を待つことなく、最低限必要と考えられる量(※)の凝固因子のボラス補充を行うことを検討する(この場合、検査結果が得られた時点で以後の方針を再検討する)。

※例えば1000単位の投与で40%の活性上昇が期待できる場合、1000単位のボラス補充は、投与前の活性が20%であれば60%に上昇し、100%であった場合でも140%に留まる、比較的安全な緊急補充量と考えられる。

凝固因子活性とaPTTがある程度相関している症例においては、既存のデータを用いて対応表を用意しておく、凝固因子活性を測定できな

い時間帯の管理の参考にできる。

①-4 予想外の凝固因子活性測定値への対応

凝固因子活性(あるいはaPTT)測定値が想定より低い場合には、インヒビター出現の可能性を念頭に置き検索を行う。ただし、出血傾向がみられないなど臨床状況に合致しない場合には、採血時のエラー(特にヘパリン混入)の可能性を考慮し、まず再検査を行う。

想定より高い場合の原因としては、投与量過剰以外に、投与ルート下流からの採血が考えられる。

②抗HIV療法

周術期の抗HIV療法の休薬期間は短いことが望ましいが、内服再開と休薬を繰り返すと低い血中濃度が続き、耐性化リスクが上昇する。内服再開のタイミングのひとつの目安は、「消化管機能が安定し、以後安定した内服継続が期待できる」時点である。食後内服が必要な抗HIV薬を内服している場合は、ある程度食上げが進むまでさらに内服再開を遅らせる場合もある。内服再開のタイミングおよびレジメンについては、HIV感染症の主治医と相談して決定することが望ましい。

周術期あるいは術後に新たに使用開始された薬剤と抗HIV薬との相互作用が問題となる可能性を念頭に置き、添付文書等で必ず確認する。不明な点があれば薬剤師あるいはHIV感染症の主治医に問い合わせる。

③血友病性関節症への配慮

血友病性関節症による可動域制限を有している場合がある。平時は疼痛などの訴えにより可動域を認識することが可能であるが、鎮静あるいは強力な鎮痛が行われている場合には、介助者が本来の可動域を超えて伸展・屈曲させてしまうことにより骨折等の重大な結果につながり

うる。術前に可動域を評価し、担当者内での情報共有により関節保護に努める。

④プライバシーへの配慮

血友病やHIV感染症に限らず常に必要なことであるが、回診や申し送り等の機会に他の入院症例など第三者に意図せず病名が伝わってしまうことがないように十分に配慮する。

文 献

- 1) 日本血栓止血学会. インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会. インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン: 2013年改訂版. 血栓止血誌 2013; 24: 619-39.

各 論

周 術 期 管 理

4

術 後 管 理 （ 一 般 病 棟 ）

国
立
病
院
機
構
大
阪
医
療
セ
ン
タ
ー

西
塚
田
恭
訓
治
久

5. 術後管理（集中治療）

長崎大学大学院 麻酔集中治療医学分野

原 哲也、一ノ宮 大雅

各論

周術期管理

ポイント

- すべての臓器に配慮した管理に加え、凝固因子の補充が重要である。
- 手術侵襲に応じて、目標とするトラフ因子レベルを決定し、凝固因子を投与する。
- 感染症に対して、血液・喀痰等の培養により、適切な抗菌薬・抗真菌薬を選択する。
- 肝機能に応じて、鎮痛薬や鎮静薬の投与量を設定する。
- 肝腎症候群や肝肺症候群に注意する。
- 肝移植術後は血栓性合併症に対する抗凝固療法が必要となる。

肝機能障害患者に対する一般的な術後管理に加え、血友病への対応が必要となる。シミュレーションにより凝固因子の投与計画を立案する。PT、APTTに加え凝固因子活性を測定し、目標とするトラフ因子レベルに応じて凝固因子製剤を投与する。point-of-careモニタによる血液粘弾性検査の活用が望ましい。

- ① 大侵襲手術では、鎮静・鎮痛、人工呼吸下に集中治療室へ移動し、全身管理を継続する。術中の体液過剰は術後呼吸器合併症の誘因となるため、下大静脈超音波検査等により血管内容量を推定して、適切な時期に適切な尿量を確保し、必要があれば血液浄化法も併用して、最適な体液バランスを維持する。
- ② 呼吸状態が良ければ、積極的に人工呼吸器からの離脱を図り、人工呼吸器関連肺障害のリスクを軽減する。
- ③ 肝硬変による免疫能の低下は手術部位感染の誘因となる。感染症専門家との連携が望ましい。
- ④ 肝硬変患者ではチトクロムP450酵素活性が低下しており、薬物代謝が遅延しやすい。鎮静薬や鎮痛薬は効果を観察しながら慎重

に投与する。アセトアミノフェンは推奨用量以内であれば、安全に使用できる。非ステロイド性抗炎症薬は血中濃度が上昇しやすく、腎障害や食道静脈瘤破裂の誘因となるため、使用を控えるべきである。モルヒネやメペリジンは生体利用率が上昇し半減期が延長するため、使用するべきではない。フェンタニルやレミフェンタニルは減量が必要であるが忍容性は高い。

- ⑤ 肝腎症候群は肝移植により改善するが、腎機能の悪化は肝不全を助長するため、腎機能の温存が重要である。血清アルブミン濃度を維持し、循環血液量を確保したうえで、カテコラミンによる血圧維持を図る。血液浄化療法の施行を躊躇しない。
- ⑥ 肝肺症候群は肺内血管拡張および動静脈

シャントの増加から換気血流不均等による低酸素症を招く。肝移植が唯一の治療法である。

- ⑦ 体液管理では、一般的な血液凝固検査に加え、point-of-careモニタによる血液粘弾性検査を活用して、血小板濃厚液と新鮮凍結

血漿の適応を決定する。

- ⑧ 目標トラフ因子レベルに応じて凝固因子を投与する。肝移植術中の再灌流後における凝固因子の補充には一定の見解がなく、今後の検討が期待される。

TIPS

- ・高侵襲手術の術後管理では、持続血液濾過透析や血漿交換等の血液浄化療法の適用を躊躇しない。
- ・感染症、画像診断、リハビリテーション等の専門家と連携し、集学的治療を実現する。

文 献

- 1) Sakai T, Ko JS, Crouch CE, et al.: Perioperative management of adult living donor liver transplantation: Part 1 – recipients. Clin Transplant 2022;36:e14667
- 2) 松本聡治朗、原 哲也. 肝硬変を有する患者の術後集中治療. ICUとCCU 2021;45:803-809
- 3) Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al.: Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. J Hepatol 2014;60:1310-1324
- 4) Telem DA, Schiano T, Goldstone R, et al.: Factors that predict outcome of abdominal operation in patients with advanced cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:451-457
- 5) Imai F, Motavaf M, Safari S, et al.: The therapeutic use of analgesics in patients with liver cirrhosis: A literature review and evidence-based recommendations. Hepat Mon 2014;14:c23539
- 6) De Ledinghen V, Heresbach D, Fourdan O, et al.: Anti-inflammatory drugs and variceal bleeding: a case-control study. Gut 1999;44:270-273
- 7) Gines P, Guevara M, Arroyo V, et al.: Hepatorenal syndrome. Lancet 2003;362:1819-1827
- 8) 日本血栓止血学会：インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013年改訂版. 2013年12月25日第1版発行.
- 9) Sakai T: Viscoelastic testing in liver transplantation. Transfusion 2020; 60:S61-S69
- 10) Park SY: Viscoelastic coagulation test for liver transplantation. Anesth Pain Med 2020;15:143-151
- 11) Hartmann M, Szalai C, Saner FH: Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment. World J Gastroenterol 2016;22:1541-1550
- 12) 香取信之：線溶検査としての血液粘弾性検査の可能性－ROTEM、ClotPro－. 血栓止血誌2023;34:332-337
- 13) Kamyszek RW, Sood SL, Sonnenday CJ, et al.: Successful living donor liver transplantation in a patient with hemophilia A and factor VIII inhibitor: A case report with perioperative recommendations. Am J Transplant 2023;23:839-843
- 14) Togashi J, Akamatsu N, Tanaka T, et al.: Living donor liver transplantation for hemophilia with special reference to the management of perioperative clotting factor replacement. Liver transplant 2016;22:366-370

6. 肝周術期の理学療法

国立国際医療研究センター リハビリテーション科

藤谷 順子

各論

周術期管理

6

肝周術期の理学療法

国立国際医療研究センター
藤谷 順子

I. プレリハビリテーションの重要性：手術を検討した時点でリハビリ科に依頼！

近年、手術を計画した時から、運動機能・栄養・呼吸機能などの準備を始める「プレリハビリテーション」が提唱されている。術前リハビリテーションをより早くから、より包括的に始めることであり、術前入院期間が短い近年の周術期では特に重要である。血友病症例においても、肝臓の手術を計画あるいは検討した時点から、手術に備えて、運動機能や栄養状態、呼吸機能を評価し、その中で改善できるものをできるだけ改善しておくことで、周術期の合併症予防、術後の早期社会復帰に有効である。

特に、血友病症例では、関節障害などで出来る運動の種類が限られるなどがあるため、より早期に、リハビリテーション科に相談し、術前のプログラムを個別に検討する必要がある。

肝機能が低いことにより、運動ができないと思われがちだが、近年は「肝臓リハビリテーション」といって、肝機能に配慮した強度の運動を行うことにより、運動機能の向上は報告されている。今回は肝臓切除の手術を受ける血友病患者に対して、血友病性関節症に配慮したプレリハビリテーションおよび周術期リハビリテーションについて述べていく。

II. 配慮すべき関節内出血と可動域

血友病を有している患者は、ほぼ全ての方が「関節内の出血」によって生じる、血友病性関節

症を有しているため、四肢の関節に対して配慮する必要がある。特に、関節の出血リスクの高い関節として、膝関節、足関節、肘関節の順に多いといわれている¹⁾。(図1)

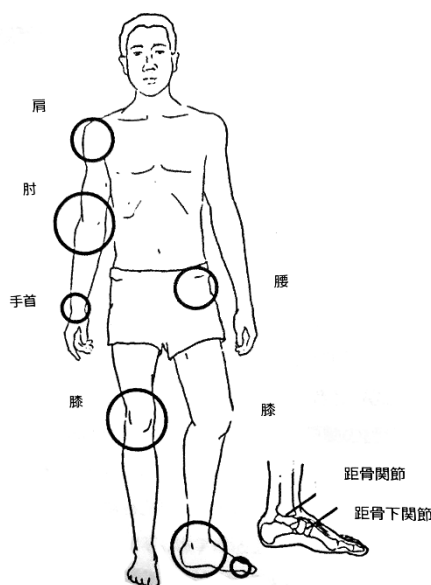


図1 関節出血の多い部位

初診時には、患者自身から出血のしやすい箇所や疼痛のある関節、苦手な運動・動作、日常生活動作の情報収集を行う。この話し合いにより、患者自身の不安感の抽出や共有、術後に想定される機能障害に対して、事前に動作指導も可能となる。患者にストレスを与えることも少なく、患者も術後の想定ができることで安心感へつながる。

なお、周術期には、主に持続輸注により補充療法を行うので、関節出血のリスクはきわめて低いことを説明して安心して頂く。

Ⅲ. プレリハビリテーションとしての運動療法

胸腹部外科の周術期における身体機能の報告では、術後1週で上下肢筋力が有意に低下し、バランス機能に関しても低下する傾向を示していたという報告²⁾や、手術形式の違いでは、腹腔鏡術に対して開腹術の方が廃用性筋萎縮を起こしやすい報告がある³⁾。また、腹腔鏡術よりも開腹術で疼痛、歩行やADL動作に違いを生じることが報告されている⁴⁾。

したがって、あらかじめ筋力を増強するための訓練を行っておくことで、術後の筋力低下の予防や、術後にも運動することのできる習慣の獲得につながる。

十分な予防的製剤投与の上で、疼痛を生じない範囲やスピードでの運動療法を指導する。関節運動時に疼痛がみられる場合は、関節運動のない等尺性収縮の様式から開始すると疼痛を抑制しやすい。関節の疼痛や炎症所見がなく出血のコントロールが良好な場合は、一般的な関節運動やCKC(closed kinetic chain)での筋力訓練が可能といわれている。持久性の向上目的の有酸素運動としては、歩行や、自転車エルゴメーターもある。後者は、下肢関節に荷重がかからない利点があるが、股関節膝関節の可動域制限によりペダルが回せない場合もある。座面を高めに設定することで可能になる場合もあるが、通常のエルゴメーターではなく、斜めに座って股関節を過屈曲せずに足先でペダリングできるようなタイプの機器を利用することもできる。(図2)

Ⅳ. 術前呼吸訓練

がんのリハビリテーションガイドラインにて、開胸・開腹手術を施行される予定の患者に対して、術前から呼吸リハビリテーションを行うと、術後の呼吸器合併症が減るので勧められるとされている。(推奨グレードB)⁵⁾ また、術後の入院期間



図2



底屈位

参考：背屈位

血友病症例はこの角度をとれないことが多いです

の短縮のためには、開胸・開腹術を施行される患者に、術前から呼吸リハビリテーションの指導を行うことが勧められるともされている。(推奨グレードB)⁶⁾ 胸腹部の手術のため全身麻酔をかけると、術後の肺活量は術前より40～60%減少し、そこから術前のレベルまで回復するのに1週間以上かかるとされている⁷⁾。

術前呼吸・吸気訓練としては、一般的な、胸郭可動域の拡大のための体操の指導、腹式呼吸の指導に加え、客観的評価や、数値がわかるため意欲につながるタイプの訓練が効果的である。

排痰可能な最大呼気流量が240L/minと言われており⁸⁾、呼吸能力を評価し、数値目標をもって訓練をする目的で、肺活量、咳嗽時の最大呼気流量(Cough peak flow/CPF)、最大呼気流量(Peak flow/PF)を測定する。CPFは270L/分を下回ると気道感染時に喀痰困難となり⁸⁾、160L/分を下回ると日常的に気道内分泌困難となる⁹⁾。訓練方法としては、ピークフローメーターの利用や、「肺機能練習機[®]」の使用や「長息生活[®]」(吹

き戻し)」の購入、練習を組み合わせる(図3)

全身麻酔使用では、呼吸が抑制され、また、同一姿勢をとることになり、一時的な肺機能の低下が生じ、痰が貯留しやすくなる。そのため、術前から、排痰方法としてACBT法(Active Cycle Breathing Technic)を指導して、術後に実施できるようにする。(図4)

V. 手術

理学療法士も、どのような手術肢位や創部になるのかを理解しておくことは必要である。手術は、開腹術(図5)の場合でも、腹腔鏡下手術(図6)¹⁰⁾の場合でも、仰臥位が基本である。仰臥位を持続的にとることができない場合や、関節突出などで褥瘡が予想される場合には、事前に手術関係者に報告して対策をとってもらう。術後は、開腹・腹腔鏡下問わず、腹部の術創部に対する配慮が必要である。



図3 トリフローII (左)



長息生活 (右)

IV. 術後リハビリテーション

①排痰練習/支援/呼吸体操

手術後、術創部痛により喀出力が低下した患者に対しては、術前に指導したACBT法の実践を行う。その際、咳嗽時には術創部痛に配慮して、上肢で術創部を抑えたり、枕を抱える方法を提案する。

術後の安静や疼痛により、胸郭や肩甲帯、頸部筋周囲の柔軟性低下、アライメント不良による筋疲労を生じることがある。血友病を有している方は、肩・肘関節に関節可動域制限があることがあるため、胸郭のストレッチ目的で他動的に上肢挙上をする際には、肩関節と肘関節に配慮する。

②早期離床・歩行訓練

術後早期からバイタルやデバイス類に配慮したうえで、歩行訓練は開始可能である。血友病性関節症により、膝関節の伸展制限・足関節の

メドライン社
肺機能練習機 トリフローII
3,840円

ルビナス社
長息生活
10本入り 2,822円

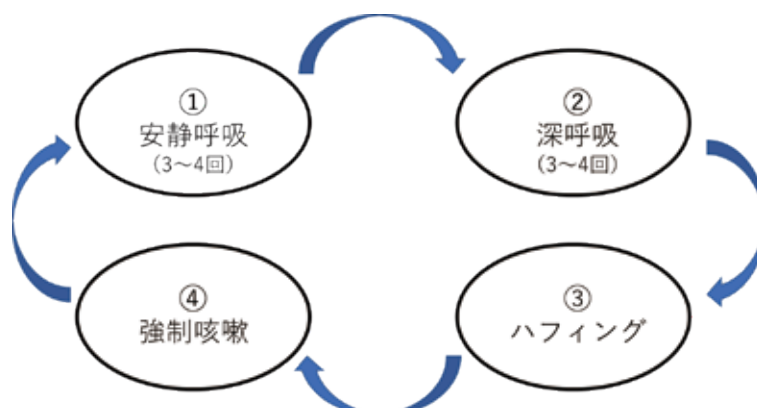


図4 ACBT指導

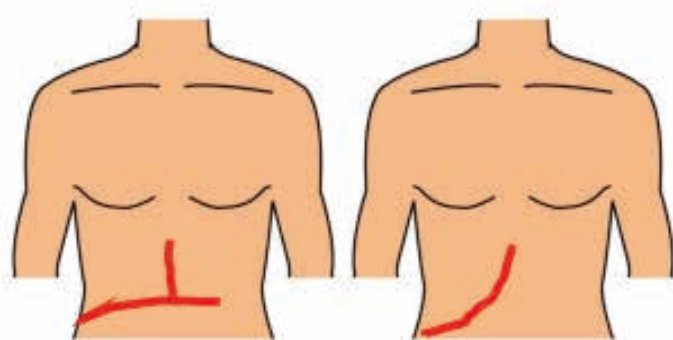


図5 開腹術

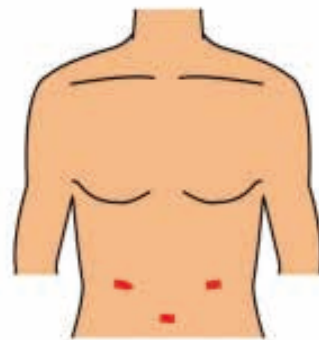


図6 腹腔鏡下手術

底屈位拘縮を有している方が多いため、もし普段より使用している補高靴等がある場合にはそれを使用する。

③下肢筋力訓練、有酸素運動など

術後も術創部痛に配慮しつつ、積極的に下肢筋力訓練・有酸素運動を計画する。術前に練習しておけば、不安少なく術後の運動ができ、また、自主トレなども可能となる。補充療法は十分行われているはずだが、運動前後には関節内出血がないか確認する。

④基本動作/日常生活動作訓練(手段的日常生活動作能力)

関節拘縮や関節出血により関節可動域制限がみられる場合は、それぞれの状況の合わせた起居動作指導や日常生活動作訓練が必要となる。術前より問診したことも参考にするとよいが、入院を契機に、環境設定や自助具などの紹介に繋がることもある。例えば、立ち上がりがむ

つかしかった症例の場合には、座面の高い椅子の紹介や、ベッドの高さの調整、靴の着脱が困難な場合には長柄の靴べらなどの紹介が、作業療法士から可能である。後藤ら¹⁾の報告によると、ADL自立度が高いものほど、身体的健康度の自覚の向上につながるため、入院を契機に作業療法部門にも関わってもらい、包括的な介入をする機会としたい。

V. おわりに

肝臓の手術は患者さんにとっては一大事であるが、手術の成功後は、体調も改善するすぐれた治療法である。この手術をリハビリテーション部門からも包括的に支援することは重要である。また、入院を契機に、運動機能への再評価がなされ、運動機能の向上につながり、QOLの向上にもつながる。

患者の不安や関節障害などに適切な配慮は行いつつ、積極的に、プレリハビリテーション、周術期リハビリテーションを行うことが望ましい。

文 献

- 1) キャシー・マルダー:血友病患者のためのエクササイズ
- 2) 渡邊陽介,横山仁志・他:胸腹部外科患者の周術期における身体機能の推移.理学療法-技術と研究-42:35-40,2014
- 3) 原毅,佐野充広・他:周術期消化器がん患者の身体運動機能と性別、手術術式の関連性について.理学療法科学27:705-709,2012
- 4) 鈴木雅行,伊藤清高:腹腔鏡下による胃がん・大腸がん手術後の社会復帰に関する調査研究.日職災医誌62:382-387,2014
- 5) 2013がんのリハビリテーションガイドライン

- 6) 山川梨絵ら:排痰能力を判別するcough peak flow の水準 —中高齢患者における検討— 人工呼吸 第 27 巻 第 2 号 260 ~ 266 頁 (2010 年)
- 7) 丸川征四郎,山内順子:手術侵襲が呼吸器にもたらす影響.臨床リハ1995;4:118-122
- 8) Bach JR,et al:Prevention of pulmonary morbidity for patiets with Duchenne muscular dystrophy. Chest 1997;112:1024-1028
- 9) 山川梨絵,他:Cough Peak Flow測定の信頼性と妥当性.日呼吸ケアリハ会誌2012;22:110-114
- 10) 地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター:ひまわり
- 11) 後藤美和ら:血友病患者における健康関連QOLに影響を与える要因.血栓止血誌2014;25(3):388-395

7.C型肝炎に対する抗ウイルス治療

国立病院機構 長崎医療センター

八橋 弘

ポイント

- C型肝炎に対する抗ウイルス治療法は、インターフェロン(IFN)を用いない内服のHCV特異的な抗ウイルス治療(Direct acting Antiviral Agents :DAAs)が主流となっている。
- 現在、使用可能なDAA治療薬剤は、ハーボニー、マヴィレット、エプクルーサの3種類である。
- 初回治療例でのDAA治療の治療期間は8週間と12週間、再治療例での治療期間は12週間と24週間であり、副作用の多くは軽微なものが多い。
- DAA治療法の治療効果であるSustained Viral Response:SVR率は、95%以上となっている。
- HIVとHCVの重複感染例の治療法はHCV単独感染例と同じであり、SVR率もHCV単独感染例と同等で高いSVR率を示しているが、DAA の選択にあたっては薬剤相互作用に十分に留意する。

C型肝炎に対する抗ウイルス治療法は、インターフェロン(IFN)を用いない内服のHCV特異的な抗ウイルス治療(Direct acting Antiviral Agents :DAAs)が主流となっている。現在、使用可能なDAA治療薬剤は、ハーボニー、マヴィレット、エプクルーサの3種類である。DAA治療法の治療効果であるSustained Viral Response:SVR率は、95%以上となっている。HIVとHCVの重複感染例の治療法はHCV単独感染例と同じであり、SVR率もHCV単独感染例と同等で高いSVR率を示しているが、DAA の選択にあたっては薬剤相互作用に十分に留意する。

①C型肝炎に対する抗ウイルス治療法の変遷¹⁾

1989年にC型肝炎ウイルスが発見され、1992年以後C型慢性肝炎の治療法としては抗ウイルス剤であるインターフェロン(IFN)治療が広くおこなわれてきた。その当時のC型慢性肝炎に対するIFN製剤は従来型IFNであり、ウイルス駆除

率、著効(Sustained Viral Response:SVR)率は約30%と限定的であった。その後、HCV遺伝子型、ウイルス量などのウイルス要因、また年齢、性差、肝線維化stageなどの宿主要因により治療効果が異なることが1990年代後半には明らかとなった。

2000年代には週1回投与の持続型のペグイン

ターフェロン(PegIFN)と抗ウイルス剤であるリバビリン(RBV)の併用療法が標準治療となった。従来、難治例と言われているHCV1型高ウイルス例でのPegIFNとRBVの併用療法48週間投与でのSVR率は50%前後であった。

2011年にHCVに特異的な第一世代の抗ウイルス剤(Direct acting Antiviral Agents :DAA s)であるテラプレビル(TVR)が認可され、TVRとPegIFNとRBVの3剤併用治療で74%、第二世代の抗ウイルス剤であるシメプレビル(SMV)

とPegIFNとRBVの3剤併用治療でSVR率は約90%にまで上昇した。

しかし2014年にはIFNを用いないHCVに特異的な内服の抗ウイルス薬(Direct Acting Antivirals: DAA)を組み合わせたIFNフリー治療法が実用化され、2014年以後は95%以上のSVR率が期待されるまでにC型肝炎の治療法は進歩した。現在、C型肝炎の抗ウイルス療法はIFNフリー治療法が主流であり、IFNやPegIFNは、ほとんど使用されなくなっている。(表1.図1)

表1.C型肝炎慢性肝臓の治療法の変遷 著者作成

- 1.進展抑制療法
 - 1-1.ウルソ
 - 150mg、1957年-、600-900mg、2007年-
 - 1-2.強力ミノファゲン (SNMC)
 - 慢性肝疾患に 40cc、1948年-、100cc、1994年-
 - 1-3.瀉血療法、2006年-
 - 1-4. IFN少量長期療法
- 2.ウイルス駆除療法
 - 2-1.従来型のインターフェロン
 - (IFN α : スミフェロンなど、IFN β : フェロン、1992年-)
 - 2-2.ペグインターフェロン
 - ペガシス (40 kD)、2003年-、 ペグイントロン (12 kD)、2004年-
 - 2-3.リバビリン (RBV)
 - (レボートル、2001年-、コペカス、2007年-)
 - 2-4.ペグインターフェロン (PegIFN)+リバビリン (RBV)併用治療
 - ペグイントロン (12 kD)/レボートル併用療法、2004年-
 - ペガシス (40 kD)/コペカス併用療法、2007年-
 - 2-5.DAA治療
 - 2-5-1.DAA-IFNベース
 - 2-5-1-1.テラプレビル (TVR)+ペグイントロン+レボートル3剤治療、2011年- (HCV1型に対して)、2014年- (HCV2型に対して)
 - 2-5-1-2.シメプレビル (SMV)+ペグインターフェロン+リバビリン3剤治療、2013年- (HCV1型に対して)
 - 2-5-1-3.ボシプレビル (VPV)+ペグイントロン+レボートル3剤治療、2014年- (HCV1型に対して)
 - 2-5-2.DAA-IFNフリー
 - 2-5-2-1.ダタラタスビル/アスナプレビル併用療法24週治療、2014年- (HCV1型に対して)
 - 2-5-2-2.ソホスブビル/リバビリン併用療法12週治療、2015年- (HCV2型に対して)
 - 2-5-2-3.レジバスビル/ソホスブビル (ハーボニー配合錠) 併用療法12週治療、2015年- (HCV1型に対して)
 - 2-5-2-4.オムニタスビル/パリタプレビル/リトナビル (ヴィクタラックス配合錠) 併用療法12週治療、2015年- (HCV1型に対して)
 - 2-5-2-5.オムニタスビル/パリタプレビル/リトナビル (ヴィクタラックス配合錠) /リバビリン併用療法16週治療、2016年- (HCV2型に対して)
 - 2-5-2-6.エレーバスビル/ダラソプレビル併用療法、2016年- (HCV1型に対して)
 - 2-5-2-7.ダタラタスビル/アスナプレビル/ペラプラビル (ジメシシー配合錠)、2017年 (HCV1型に対して)
 - 2-5-2-8.グレカプレビル/ビプレントスビル (マヴィレット配合錠)、2017年 (HCV1型、2型、3-6型に対して)
 - 2-5-2-9.ソホスブビル/ペラタスビル (エブクルーサ配合錠)、2019年 (C型非代償性肝硬変、DAA再治療例に対して)
 - 2022年 (C型肝炎慢性肝臓、C型代償性肝硬変)

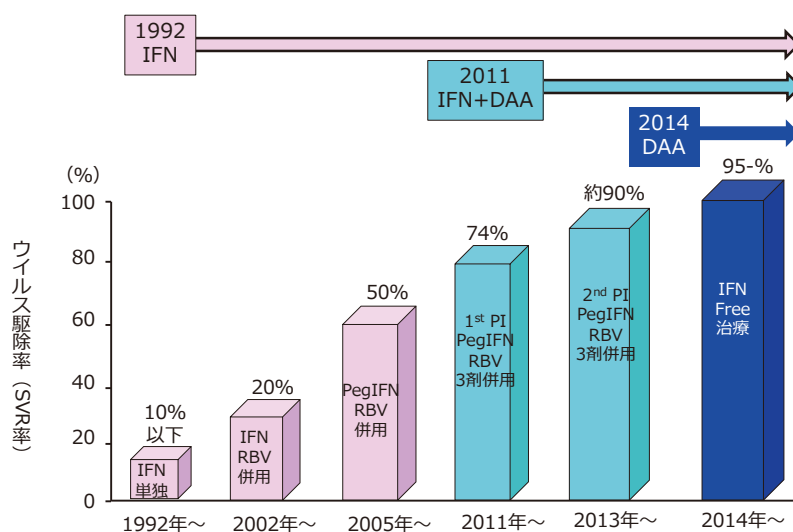


図1.C型肝炎慢性肝臓(HCV1型高ウイルス例)治療効果の変遷、著者作成

②DAAとは¹⁾

DAAとは、Direct Acting Antivirals の略称である。C型肝炎ウイルスは肝細胞のなかで増殖するためにはHCV自身が作る以下の3種類の蛋白質が必要とされている。①NS3:HCVの蛋白を適切に切断するプロテアーゼ、②NS5A:HCV複製過程の複合体形成で主役を演じる、③NS5B:HCVのRNA複製を司るポリメラーゼ。DAAは、これらの3種類のHCV蛋白質のいずれかの活性をピンポイントに阻害することで増殖を止めるHCVに対して特異的な新規治療薬として開発された。

DAAはそのターゲットにより①NS3阻害剤(グレカプレビル)、②NS5A阻害剤(レジパスビル、ピ

ブレンタスビル、ベルタパスビル)③NS5B阻害剤(ソホスブビル:核酸型)の3クラスに分類され、それぞれHCVが増殖するうえで重要なステップを特異的に抑えることで効果を発揮する。

これらのDAAの抗ウイルス効果はいずれも強いが、単剤で使用するとHCV遺伝子に変異を来たしDAAが効かない耐性ウイルスへと変化することがある。その為DAAは単剤で使用するのではなく作用部位の異なるDAAを2つ以上組み合わせて使用する必要がある。DAA製剤は2011年以後、次々と新しい薬剤が承認されたが、既に発売中止となった薬剤も少なくなく、現在では、ハーボニー、マヴィレット、エプクルーサの3種類薬剤が使用可能となっている。(図2)

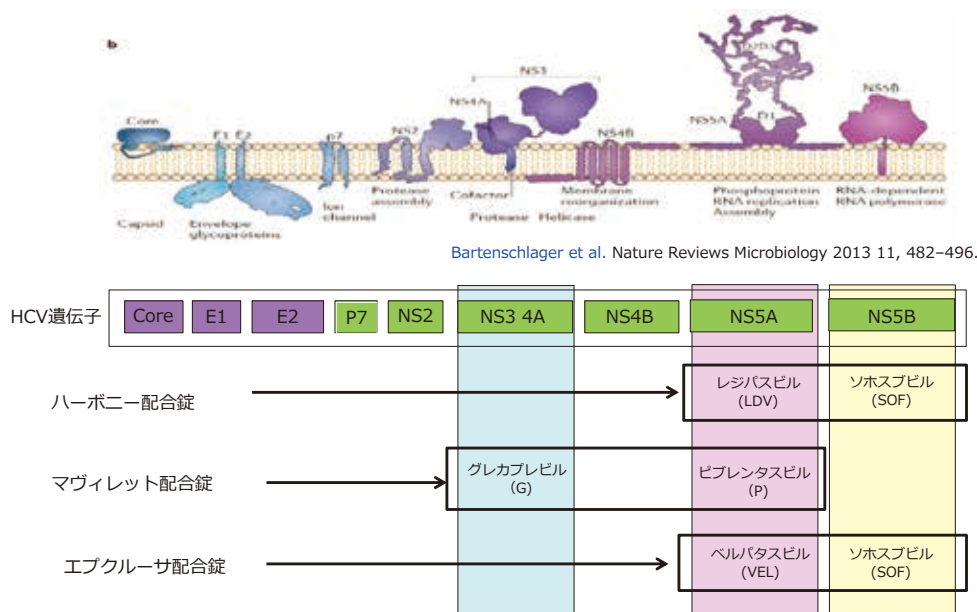


図2.DAAの種類とその作用部位、著者作成

③ソホスブビル¹⁾

ソホスブビルは肝細胞内で活性代謝物であるウリジン三リン酸型に変換されるヌクレオチドプロドラッグである。その活性代謝物はHCVの複製の際にウイルス遺伝子に組み込まれ、RNA伸長反応を止めるchain Terminatorとして作用することでHCV-NS5BRNA依存性RNAポリメラーゼを阻害する。なお、ソホスブビルは腎臓代謝型の薬剤であり、腎機能障害の程度により血漿中

曝露量は上昇することから、重度の腎機能障害（eGFR<30mL/分/1.73m²）や透析を必要とする腎不全の患者に対する投与は禁忌である。またリバビリンも同様に腎排泄型の薬剤であり、クレアチニンクリアランスが50mL/分以下の腎機能障害のある患者では禁忌である。なお、ソホスブビルは2023年3月に発売中止となっている。

④ レジパスビル/ソホスブビル配合剤 (ハーボニー) の治療成績¹⁾

HCV1型に対するソホスブビル治療ではレジパスビルとの併用をおこなう。レジパスビルはNS5A阻害薬であり投与量は1日1回90mgである。市販薬としては、レジパスビル90mgとソホスブビル400mg配合剤として「ハーボニー」と命名された。ハーボニーの治療期間は12週間である。

HCV1型患者を対象とした国内第3相臨床試験では、レジパスビル/ソホスブビル配合剤投

与をおこなった全対象例でのSVR12率は100% (157/157)であった。主な有害事象は鼻咽頭炎24.9%、頭痛6.3%、倦怠感5.3%などの軽度なものであったと報告されている。次に、HCV2型のC型慢性肝炎と代償性肝硬変患者106名を対象としたハーボニー単独投与12週間の開発試験では96.2% (102/106)のSVR12率が報告された。なおハーボニーには、ソホスブビルが含まれるため、重度の腎機能障害者には投与できない。(図3)

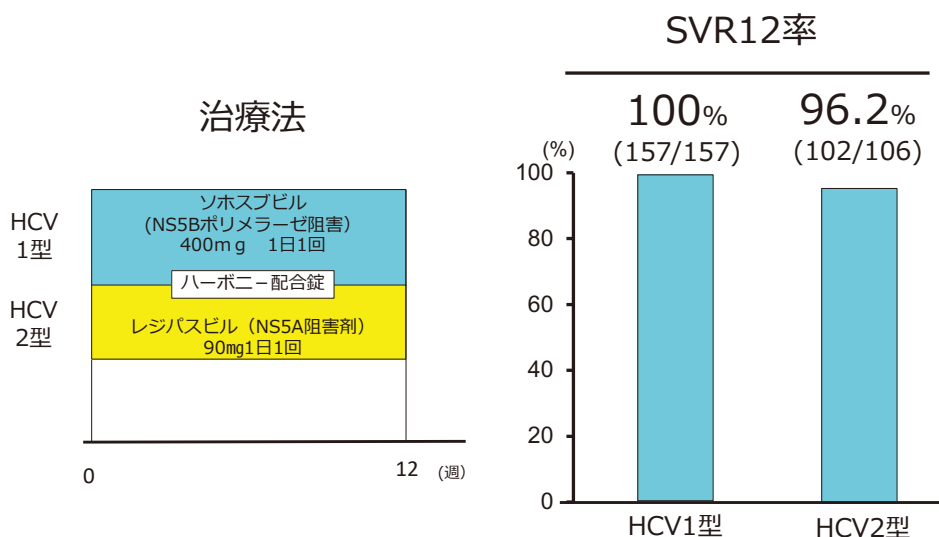


図3. ソホスブビルを用いた治療法と治療成績 国内開発試験
HCV遺伝子型1と2（肝硬変含む） 著者作成

⑤ グレカプレビル/ピブレンタスビル (マヴィレット) の治療成績¹⁾

「マヴィレット」は、NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤であるグレカプレビル(100mg)とNS5A阻害剤であるピブレンタスビル(40mg)を組み合わせた合剤で1日1回3錠を服用する。HCV遺伝子型1から6型に対して感受性を示し、また透析患者などの腎機能低下例にも使用可能な薬剤である。わが国での開発試験においてDAA未治療のC型慢性肝炎に対するマヴィレット8週治療でのSVR12率は、HCV1型では129例中128例99.1%、HCV2型では90例中88例97.8%であっ

た。代償性肝硬変、DAA既治療例、HCV遺伝子型3-6型の症例に対するマヴィレット12週治療でのSVR12率は、58例中58例100%、33例中31例93.9%、12例中10例83.3%であった。透析導入症例を含む高度腎機能障害の10例でのマヴィレット8週治療のSVR12率は10例中10例100%であった。

なお、マヴィレット332例を対象とした国内第Ⅲ相試験において認められた主な副作用は、そう痒16例(4.8%)、頭痛14例(4.2%)、倦怠感10例(3.0%)、血中ビリルビン増加8例(2.4%)で、全般に軽微な副作用で報告されている。(図4)

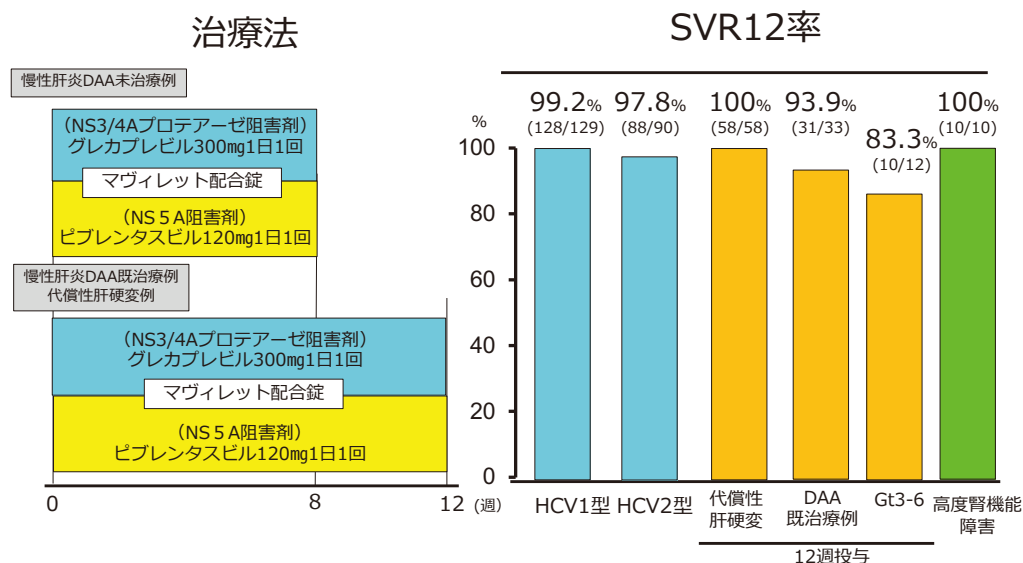


図4.マヴィレット配合錠（グレカプレビル/ピブレンタスビル）を用いた治療法と治療成績
国内第III相臨床試験 HCV遺伝子型1と2（肝硬変含む） 著者作成

⑥ベルパタスビル/ソホスブビル配合剤（エプクルーサ）の治療成績¹⁾

「エプクルーサ」は、核酸型NS5Bポリメラーゼ阻害剤ソホスブビルとNS5A阻害作用を有するベルパタスビルを含有する配合剤である。ベルパタスビルの投与量は1日1回100mgでソホスブビル1日1回400mgとの配合剤として「エプクルーサ」と命名された。エプクルーサの治療期間はC型慢性肝炎、C型代償性肝硬変、C型非代償性肝硬変患者では全て12週間投与である。DAA既治療例に対する再治療として用いる場合には、リバビリンとの併用で24週間投与をおこなう。

C型代償性肝硬変患者の治療成績は100% (37/37例)、C型非代償性肝硬変患者の治療成績は92% (47/51例)のSVR12率、DAA既治療例に対する再治療成績は96.7% (58/60例)SVR12率と報告されている。(図5)

C型非代償性肝硬変に対する開発試験の症例（リバビリン併用12週投与群を含む）で、治療前後でCPTスコアの変化を検討すると、SVRを達成した患者の26% (24/91名)で、治療前に比

して治療終了12週目にはCPTクラスが改善した（CPTクラスBからAに改善は19名、CPTクラスCからBに改善は5名）ことが報告されている。(図6)

⑦HIV/HCV共感染例に対する抗ウイルス治療成績¹⁾

HIVとHCVの重複感染例の治療法はHCV単独感染例と同じであり、SVR率もHCV単独感染例と同等で高いSVR率を示している。海外の報告によるとHCV1型の症例ではソホスブビル/レジパスビル併用治療（12週間）により、治療歴の有無にかかわらず95%以上のSVRが得られるとされている。またHCV2型症例ではソホスブビル+リバビリン併用治療（12週間）により、治療歴の有無にかかわらず90%以上のSVRが得られる。つまり、HCV1型・2型に関しては、HCV単独感染とHIV共感染のDAA治療効果に差は認めない。ただし、HCV単独感染例と同様、肝硬変を背景肝疾患に持つ場合、特に前治療無効例での治療効果はやや低いと報告されている。

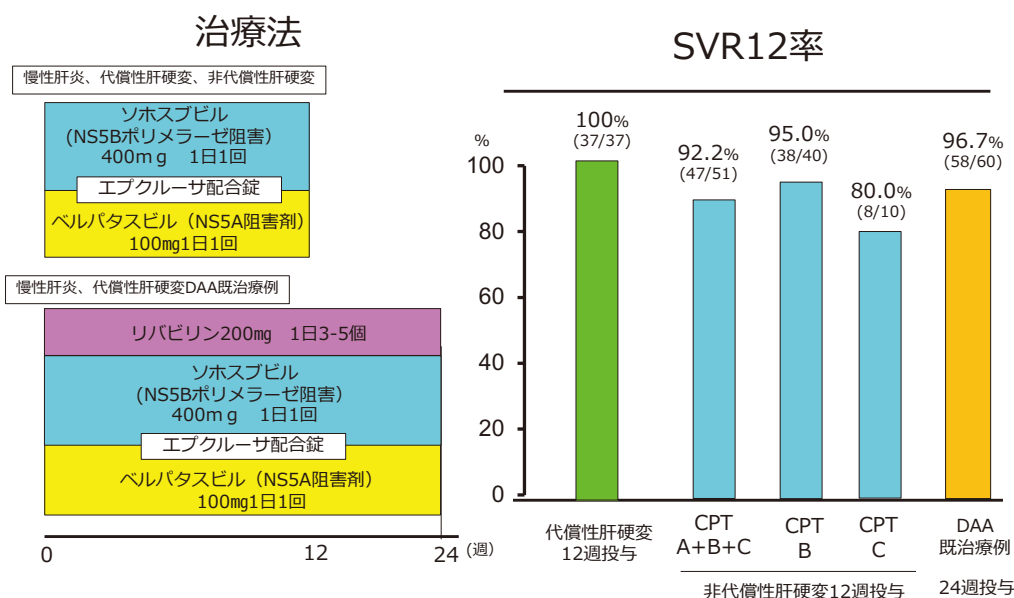


図5.エブクルーサ配合錠（ペルパタスビル/ソホスブビル）を用いた治療法と治療成績 国内第III相臨床試験 著者作成

		Follow-up Week 12, % (n/n)		
		CPT A	CPT B	CPT C
Baseline	CPT A	100% (3/3)	0 (0/3)	0 (0/3)
	CPT B	25% (19/76)	72% (55/76)	3% (2/76)
	CPT C	0 (0/15)	33% (5/15)	67% (10/15)

ベースライン時にCPT B又はCで、SVRを達成した患者の26%(24/91)で投与終了12週目にCPTクラスが改善した。

図6.非代償性肝硬変患者を対象としたエブクルーサ配合錠（ペルパタスビル/ソホスブビル）国内第3相試験成績、SVR12を達成した患者でのCPTスコアのベースラインからの変化 エブクルーサ配合錠国内第3相試験から引用

⑧DAAを抗HIV治療薬と併用する際の注意点¹⁾

DAAの選択にあたっては薬剤相互作用に十分に留意する。DAA併用治療に用いるプロテアーゼ阻害薬(グレカプレビル)は抗HIV薬との相互作用があるため、HIV感染に対する治療には、これらの薬剤と薬剤相互作用の問題がない抗HIV薬(ラルテグラビル、ドルテグラビルなどのインテグラーゼ阻害薬、テノホビル/エムトリシタビン、ラミブジンなど一部の核酸型逆転写酵素

阻害薬)を選択することが推奨される。

また、NS5A複製複合体阻害薬であるレジパスビルは、抗HIV薬としても使用されるテノホビル・ジソプロキシルフマル酸塩の血中濃度を上昇させることが報告されている。抗HIV薬との併用に関しては、国外のガイドライン(アメリカ肝臓学会ガイドラインなど)を参照の上、HIVの専門家に相談して行うことが推奨される。

TOPICS:M2BPGi

M2BPGiは、血液検査で肝線維化の進展度、線維化ステージを反映する新しい糖鎖マーカーとして開発された²⁾。M2BPGiは2015年1月に保険収載され、その保険点数は200点である。M2BPGiは慢性肝炎及び肝硬変の診断・治療において、肝臓の線維化ステージを診断し、治療方針の決定や治療前後のモニタリングに使用されている³⁾。またM2BPGi高値例では肝癌の発生率が高いことも報告されている³⁾。C型慢性肝炎患者やC型肝炎硬変患者に対してDAA治療をおこないSVRとなると一般的にM2BPGiは低下するが、SVR後も高値持続例では肝癌発生リスクが高いことが報告されている⁴⁾。

文 献

- 1) 日本肝臓学会、肝炎診療ガイドライン作成委員会編、C型肝炎治療ガイドライン（第8.2版）2023年1月
- 2) Kuno A, et al. A serum "sweet-doughnut" protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis., Sci. Rep. 3, 1065-73 (2013)
- 3) Yamasaki K, et.al. Elevated serum levels of WFA+ -M2BP predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients. Hepatology 60.1563-1570. 2014.
- 4) Sasaki R. et.al. Serum Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein Values Predict the Development of Hepatocellular Carcinoma among Patients with Chronic Hepatitis C after Sustained Virological Response. PLoS One, 10: e0129053. 2015.

8. 抗ウイルス治療(HIV)

東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 感染症分野

四柳 宏

各論

周術期管理

ポイント

- 血液凝固因子製剤によりHIVに感染した患者の多くはAZT、d-drugの使用経験がある。
- 1997年以降Highly active anti-retroviral treatmentが可能になった。
- 治療期間が長期である患者を中心にHIV、CD4数のコントロールの悪い人がいる。
- NRTI以外の抗HIV薬の使用により、HIV、CD4数のコントロールを行いやすくなった。

血液凝固因子製剤でHIVに感染した患者に抗HIV治療が可能になったのは1987年にAZTが使用可能になってからである。次いでd-drug、引き続いて核酸系逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬の使用が可能になったが、多剤併用療法が困難であったこともあり、十分な抗HIV療法が可能になったのは最近である。

世界で最初に開発された抗HIV薬はジドブジン(AZT)である。ウイルスの発見から4年後の1987年に満屋裕明博士が開発した薬である¹⁾。米国に続いて日本にも導入され、その効果が確認された。この後1992年にジダノシン(ddI)、1996年にザルシタビン(ddC)などいくつかの抗HIV薬が上市されたが、単剤あるいは併用での使用が多かった。

現在のような3剤併用の抗HIV療法が始まったのは2000年以降である。プロテアーゼ阻害薬、さらにはテノホビルの使用が可能になったことにより現在に近い抗HIV療法となり、ウイルスの増殖を効果的に抑え込むことができるようになっていった²⁾。

(表1)は平成17年(2005年)に血液凝固異常症全国調査として調査委員会がまとめたものである³⁾。血液凝固因子製剤でHIVに感染した

人に対する抗HIV療法(10名以上で使われたレジメン)を示している。いずれも今は用いられることのほぼないレジメンである。新しい抗HIV薬がこの後次々と上市されたからであるが、(表1)にある古い抗HIV薬による治療が行われてきたことを忘れてはならない。この時点では841名のHIV感染者が登録されているが、多く用いられていた薬は3TC(合剤も含め278名が服用)、d4T(106名)、TDF(97名)、AZT(合剤も含め106名)、NFV(82名)の順であり、核酸系逆転写酵素阻害薬(3TC, d4T, TDF, AZT)、プロテアーゼ阻害薬(NFV, RPV/RTV)が主体であった。非核酸系逆転写酵素阻害薬の使用は可能であったが、インテグラーゼ阻害薬はまだ上市されていなかった時代であった。

この当時のCD4数の平均数は444/ μ Lである。その一方CD4数が200/ μ 以下の患者も50名以

薬剤の組み合わせ	報告数
d4T+3TC+NfV	29
d4T+3TC+EFV	22
3TC+EFV+TDF	21
3TC+TDF+ATV+RTV	18
AZT+3TC+NfV	17
AZT/3TC+NfV	1
3TC+TDF+LPV/RTV	15
AZT+3TC+EFV	14
AZT/3TC;EFV	1
AZT+3TC+EFV	13
AZT/3TC	2
d4T+3TC+LPV/RTV	10

表1 平成17年に血液凝固因子製剤HIV感染者に使われていた抗HIV薬（文献3より）

上である。また、HIV RNAが1000 kcopies/mL以上の患者が120名以上であり、薬剤耐性を獲得し、ウイルスのコントロールのつかない患者がかなりの数いることも示されている³⁾。血液凝固因子製剤によりHIVに感染した患者に関しては2020年にOkaらにより総説がまとめられており、参考にして頂きたい⁴⁾。

現在は感染者の98%が抗HIV療法を受け⁵⁾、その多くが国のガイドラインで推奨されている治療を（表2）受けることができて⁶⁾。しかしながら薬剤耐性や副作用の関係でこれがかなわない患者もいる。

現在もすべての患者で良好なコントロールができていないわけではない。CD4数が200/ μ 以下の患者も約20名存在しており、また、HIV RNAが測定される患者も約20名存在している⁵⁾。

大部分のHIV感染者に対し推奨される組合せ			
ベース	キードラッグ	バックボーン	1日投与錠数・薬価
INSTI	BIC	/TAF(H)/FTC	1錠・7094.10円
	DTG	/ABC/3TC※	1錠・6877.90円
		+TAF(H)/FTC	2錠・7211.10円
		/3TC※※	1錠・4795.40円
臨床状況に応じて推奨される組合せ			
効果的で忍容性はあるが、推奨される組合せと比較して臨床試験のデータが少ないレジメン。しかし、ある臨床状況では好ましい組合せとなる可能性がある。			
INSTI	RAL ¹⁾	+TAF(H)/FTC	QD :3錠・7059.10円、 BID:3錠・7156.30円
PI	DRV/COBI	/TAF(L)/FTC	1錠・4833.20円
NNRTI	DOR	+TAF(H)/FTC	2錠・6139.30円
	RPV※※※	/TAF(H)/FTC	1錠・6152.50円
1) RAL : 400mg錠BIDまたは1,200mgQD (600mg錠2T) ※ HLA-B*5701 陰性の場合 ※※ HIV RNA量<500,000コピー/mLおよびHBVの合併がなく3TC耐性のない場合 ※※※ HIV RNA量<100,000コピー/mLおよびCD4陽性リンパ球数>200/mm ³ の場合			

〈INSTI〉

- ・多価カチオンを含む製剤と同時投与すると、INSTIの血中濃度が低下する可能性がある。

DTG :

- ・血清クレアチニンが上昇し、クレアチニンクリアランスが低下することがある。

DTG/3TC :

- ・HIV RNA量<500,000コピー/mLおよびHBVの合併がなく3TC耐性のない患者に推奨される。

RAL :

- ・ブーストしたPI、EVG/COBI/TDF/FTCおよびEFVを含むレジメンと比較して薬物相互作用が少ないため、併用薬の多い患者でも使いやすい。

〈NNRTI〉

RPV :

- ・2NRTIと組合せた場合、HIV RNA量>100,000コピー/mLまたはCD4<200の患者においてはEFVよりもウイルス学的失敗が多いため、HIV RNA量<100,000コピー/mLおよびCD4>200の患者に推奨される。
- ・食事中または食直後に服用する。吸収に胃酸を要するためプロトンポンプ阻害薬との併用は禁忌であり、H₂遮断薬および制酸薬との併用には注意を要する。

〈NRTI〉

ABC :

- ・HLA-B*5701を有する患者には使用すべきでない（日本人では稀）。
- ・心血管系疾患のリスクの高い患者では注意して使用する。
- ・HIV RNA量≥100,000コピー/mLの患者では、ABC/3TCよりもTDF/FTCの方が、ATV+RTVまたはEFVとの組合せでウイルス抑制効果が高いとの報告がある。

TAF/FTC :

- ・HBVを合併している患者に効果がある。

INSTI : インテグラーゼ阻害薬、PI : プロテアーゼ阻害薬、NNRTI : 非核酸系逆転写酵素阻害薬、NRTI : 核酸系逆転写酵素阻害薬

表2 初回治療として推奨されるARTと1日投与錠数（文献6より）

文 献

- 1) Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1985;82:7096-7100
- 2) 吉村和久 AIDS治療薬開発の歴史 Drug Delivery System 2020;35:384-393
- 3) エイズ予防財団 平成17年 血液凝固異常症全国調査
- 4) Oka S, Ikeda K, Takano M, et al. Pathogenesis, clinical course, and recent issues in HIV-1-infected-Japanese hemophiliacs: a three-decade follow-up. Global Health & Medicine. 2020; 2: 9-17.
- 5) エイズ予防財団 令和4年 血液凝固異常症全国調査
- 6) 日本エイズ学会 HIV感染症治療委員会 HIV感染症「治療の手引き」第26版 (http://www.hivjp.org/guidebook/hiv_26.pdf)

9. 免疫抑制剤（肝移植）

島根大学 医学部 消化器・総合外科

日高 匡章

各
論

周
術
期
管
理

9

免疫抑制剤（肝移植）

島根大学
日高 匡章

ポイント

- HIV/HCV重複感染患者に対する肝移植の免疫抑制剤は、近年のHIVART、HCV DAAなど抗ウイルス薬の開発・普及により免疫抑制剤（カルシニューリン阻害薬）血中濃度上昇は認めなくなってきた。
- 近年抗CD25モノクローナル抗体を用いた免疫抑制療法の導入で良好な成績が報告されている。
- 今後も肝移植後HIVに対する抗ウイルス療法の早期再開が必要であるが、免疫抑制療法の発達により各領域の専門家が治療に関わることで安全に導入できると思われる。

HIV/HCV重複感染者に対する肝移植後の免疫抑制療法は、以前と比較して相互作用が少ない免疫抑制剤の代謝へ影響の少ない抗HIV薬が増えてきたため、管理しやすくなった。近年、抗CD25モノクローナル抗体を用いた免疫抑制療法の導入により、良好な免疫抑制療法が報告されている。

①肝移植後における免疫抑制療法の問題点

これまでHIVに対する抗ウイルス治療薬ART(anti-retroviral therapy)によりHIV感染はコントロールできていたが、肝移植後の免疫抑制剤との相互作用(副作用)によりカルシニューリン阻害剤の血中濃度コントロールが不良(特に血中濃度コントロールが難しい)であった。

現在、相互作用の少ないARTが導入されてきており、そのため肝移植後の成績も向上してきている¹⁻³⁾。2023年、UNOSからの報告によると、HCVに対するDAA(Direct acting antiviral)時代、HIV管理におけるインテグラーレ阻害剤(INSTI)時代では、それ以前と比較して、HCV単

独感染とHIV/HCV重複感染患者の死亡率は有意に改善していた³⁾。今後、HIV/HCV重複感染患者に十分安全に肝移植が行われていくことが予想される。

②免疫抑制剤と抗HIV薬の相互作用

抗HIV薬により血中HIV-RNA量が検出感度未満に抑えられている場合でも、抗HIV療法を中断すると、HIV複製サイクルが活性化、再び血中HIVが検出される。そのため、一般的に抗HIV薬の中断は回避すべきである。現在の標準的な抗HIV療法はすべて経口薬であり、肝移植後は短期的な治療中断は仕方がないが、経腸チューブを利用することで投与可能となって

いる。ART の中でもプロテアーゼ阻害薬や一部の非核酸系逆転写酵素阻害薬には、カルシニューリン阻害薬との高度の薬物相互作用が存在する。近年新たな抗レトロウイルス療法薬として開発されたインテグラーゼ阻害薬である raltegravir は、CYP450 酵素の基質でないことから、カルシニューリン阻害薬との薬物相互作用が少ないと考えられており有用である可能性が高い⁴⁾。下記の表に示すように、核酸系逆転写酵素阻害剤(TAF/FTC)やインテグラーゼ阻害剤(RAL, DTG)を使用するのが望ましい。また、プロテアーゼ阻害剤(DRV)やCobicistat、一部の非核酸系逆転写酵素阻害剤は避けるのが望ましい。

③肝移植後免疫抑制剤の実際

現在、Blumbergらにより報告されたガイドライン(2019年, アメリカ移植感染症学会)によると、肝移植後の免疫抑制導入に関して、リンパ球除

去とインターロイキン2受容体拮抗薬(IL-2R抗体薬)による導入を推奨されている⁵⁾。その理由としてはHIV/HCV重複感染患者の拒絶反応がHCV単独と比較して有意に発症したと報告されたためである⁶⁾。これまで本邦でも抗IL-2R抗体薬(バシリキシマブ)を用いた免疫抑制剤導入が報告されている^{7) 8)}。

肝移植後の維持期における免疫抑制剤の推奨は、特に報告されていないが、腎移植ではタクロリムス、ミコフェノール酸、ステロイドの併用が推奨されている。本邦では腎機能に応じて、カリシニューリン阻害剤の減量、ミコフェノール酸の併用などを行っているのが実際である。

最近の報告(ブラジル)では、6例のHIV患者(2例 HIV/HCV重複感染)に対して脳死肝移植が行われたが、タクロリムスとステロイドによる導入で、抗IL-2R抗体薬(バシリキシマブ)は使用されていなかった⁹⁾。

表:免疫抑制剤と抗HIV薬との相互作用

	RAL	DTG	EVG/c	DRV/r	DRV/c	EFV
Prednisone	N	N	↑	↑	↑	↓
Tacrolimus	N	N	↑	↑	vv	↓
Cyclosporine	N	N	↑	↑		↓
Basiliximab	N	N	N	N	N	N
Azathioprine	N	N	N	N	N	N
Mycophenolate	N	N	↓	↓	N	↓
Everolimus	N	N	↑	↑	↑	↓
Sirolimus	N	N	↑	↑	↑	↓

(N: non-significant, RAL: raltegravir, DTG:dolutegravir, EVG/c: elvitegravir/cobicistat, DRV/r: darunavir/ritonavir, DRV/c: darunavir/cobicistat, EFV: efavirenz)

塚田ら、ベストプラクティス2018改変
EACS Guidelines 2022

- 1) Miro JM, Stock P, Teicher E, Duclos-Vallee JC, Terrault N, Rimola A. Outcome and management of HCV/HIV coinfection pre- and post-liver transplantation. A 2015 update. J Hepatol 2015;62:701-11.
- 2) McCain JD, Chascsa DM. Special Considerations in the Management of HIV and Viral Hepatitis Coinfections in Liver Transplantation Hepat Med. 2022; 29:14:27-36.
- 3) Jacob JS, Shaikh A, Goli K, Rich NE, Benhammou JN, Ahmed A, Kim D, Rana A, Goss JA, Naggie S, Lee TH, Kanwal F, Cholanteril G. Improved Survival After Liver Transplantation for Patients With Human Immunodeficiency Virus (HIV) and HIV/Hepatitis C Virus Coinfection in the Integrase Strand Transfer Inhibitor and Direct-Acting Antiviral Eras. Clin Infect Dis. 2023 18; 76 :592-599.
- 4) Tricot L, Teicher E, Peytavin G, et al. Safety and efficacy of raltegravir in HIV-infected transplant patients cotreated with immunosuppressive drugs. Am J Transplant 2009;9:1946-52.
- 5) Blumberg EA, Rogers CC: American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Solid organ transplantation in the HIV-infected patient: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019 Sep;33(9):e13499.
- 6) Terrault NA, Roland ME, Schiano T, et al. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. Liver Transpl. 2012 Jun;18: 716-26.
- 7) Maki H, Kaneko J, Akamatsu N, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Tanaka T, Tamura S, Sugawara Y, Tsukada K, Kokudo N. Interleukin-2 receptor antagonist immunosuppression and consecutive viral management in living-donor liver transplantation for human immunodeficiency virus/hepatitis C-co-infected patients: a report of 2 cases. Clin J Gastroenterol. 2016; 9: 32-7.
- 8) Eguchi S, Hidaka M, Natsuda K, Hara T, Kugiyama T, Hamada T, Tanaka T, Ono S, Adachi T, Kanetaka K, Soyama A, Mochizuki Y, Sakai H. Simultaneous Deceased Donor Liver and Kidney Transplantation in a Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus -Coinfected Patient With Hemophilia in Japan: A Case Report. Transplant Proc. 2020;52:2786-2789.
- 9) Hyppolito EB, Castro AR, Girão ES, Coelho GR, Pires Neto RDJ, Garcia JHP. LIVER TRANSPLANTATION IN HIV PATIENTS: A CASE SERIES FROM THE NORTHEAST REGION OF BRAZIL. Arq Gastroenterol. 2022; 59: 390-393.



厚生労働省エイズ対策政策研究事業「血液製剤による血友病・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」における診療ガイドの編集に携わらせていただきました。本診療ガイドの対象となっている患者さんに対する肝移植や肝胆膵外科手術を含む外科治療に関して、大規模な臨床データに基づく研究や前向き比較試験など、いわゆるエビデンスグレードの高い報告は限られています。研究班での検討においては、血友病患者さんに対するガイドラインなどを参考にしつつ、症例報告なども貴重な情報として、臨床で活用できる内容を紹介することとしました。研究班では診療ガイドの作成の他、実際に診療中の患者さんに対しても全国の外科、内科、麻酔科、リハビリなどのエキスパートが集まり、よりよい診療を目指してのディスカッションが行われています。研究班で検討されてきた内容を踏まえながら、今まで報告されている知見をまとめ、実用的な診療ガイドの作成を目指しました。

この度、本診療ガイドを血友病・HIV/HCV重複感染患者の方々に対する診療を行っている医療従事者の皆様にお届けすることで、今後、患者さんへの外科治療が安全に広い地域で実施されることに繋がることを祈念しております。

長崎大学大学院 移植・消化器外科学
曾山 明彦

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

発行日	2024年3月
発行者	令和5年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 エイズ対策政策研究事業 「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」江口班
編集責任者	研究代表者 江口 晋

◎本書の内容に関するお問合せは下記までご連絡ください。

長崎大学大学院 移植・消化器外科学 〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1

TEL: 095-819-7316 FAX: 095-819-7319

