

短 報

第Ⅷ因子インヒビターを有する
血友病 A 患者の麻酔経験

楠戸 絵梨子* 川本 修司* 松川 志乃* 甲斐 慎一*

キーワード 血友病 A, 第Ⅷ因子インヒビター, 遺伝子組換え活性型凝固第Ⅷ因子 (rFVIIa) 製剤

第Ⅷ因子(FⅧ)インヒビターすなわち FⅧ中和抗体を有する血友病 A 患者の人工膝関節置換術において, 遺伝子組換え活性型凝固第Ⅷ因子 (recombinant activated factor Ⅷ:rFⅧa)を使用し, 安全に周術期管理を行えた症例を経験したので報告する。

1. 症 例

41 歳, 男性, 身長 168 cm, 体重 75.9 kg

10 歳時に血友病 A と診断され, 定期的に輸血あるいは FⅧ製剤による治療を行ってきた。28 歳ごろより膝関節痛のために徐々に歩行困難となってきたため, 32 歳時に当院で全身麻酔下に右膝人工膝関節置換術を施行し, 周術期には FⅧ製剤を使用した。その後も頻回に関節内の出血を来し, FⅧ製剤投与を繰り返した。しかし, 36 歳時より FⅧインヒビターが高力価となり, 止血療法として rFⅧa の使用を開始し, その後プレドニゾロンによる免疫寛容療法を行ってインヒビター値は低力価で推移するようになった。今回, 関節内出血による左膝関節痛に対して左膝人工膝関節置換術を施行することとなった。

入院時の FⅧインヒビターは $5 \text{ BU} \cdot \text{ml}^{-1}$ 以下と低値であったが, これまで高値で推移してきたことから, FⅧ製剤の効果は予測困難であり, FⅧ製剤投与により FⅧインヒビター再上昇を惹起する可能性もあった。そのため, 周術期に rFⅧa によるバイパス療法として, rFⅧa 9 mg ($120 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) を執刀 2 時間前, 執刀時, 執刀 2 時間後に投与した。麻酔方法としては全身麻酔を選択した (図: 麻酔記録)。プロポフォール 100 mg, ロクロニウム 50 mg で導入し, 気管挿管をしたあ

と, 人工呼吸管理を行い, 空気 $2 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$, 酸素 $1 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$, デスフルラン 5%, レミフェンタニル $0.1\text{--}0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ で維持した。術後鎮痛目的にモルヒネ 10 mg, ロピバカイン 250 mg, メチルプレドニゾロン 42 mg, ケトプロフェン 50 mg を関節包内に投与し, さらにフルルビプロフェン 50 mg を静脈内投与した。術中出血は少量, 総輸液量 1,500 ml, 尿量 154 ml であった。抜管後, 麻酔からの覚醒は速やかで, 特に異常なく一般病棟へ帰室した。術後 2 日目までは rFⅧa 9 mg ($120 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) を 2 時間ごとに投与し, 術後 3 日目より 7 mg ($90 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) を 3 時間ごとに投与し, 以後徐々に投与間隔を延長していった。術後 8 日目, 19 日目, 22 日目には術創より軽度の出血を来したが, 一時的に投与間隔を短縮することで対応した。術後 19 日目には rFⅧa 投与を終了して関節可動域訓練を行ったが, 再出血と創離開を来した。そのため, rFⅧa 投与を再開し, 術後 23 日目に局所麻酔下に血腫除去術, デブリードマンを行った。その後, 術後 28 日目に rFⅧa 投与を中止して術後 29 日目に独歩退院となった。しかし術後 31 日目, 37 日目に再度創出血を来したため, 外来で rFⅧa 5 mg を 2 時間ごとに 3 回投与した。術後 49 日目に再入院し, rFⅧa 7 mg 投与 1 時間後に創部の肉芽を切除し, その 2 時間後に 7 mg を投与した。術後 57 日目には rFⅧa 非投与下に独歩退院し, 術後 241 日目までは出血なく経過している。

2. 考 察

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¹⁾によれば, インヒビター値が過去に一度でも $5 \text{ BU} \cdot \text{ml}^{-1}$ 以上となったもの

* 京都大学医学部附属病院麻酔科

2017 年 2 月 6 日受領: 2017 年 3 月 22 日掲載決定

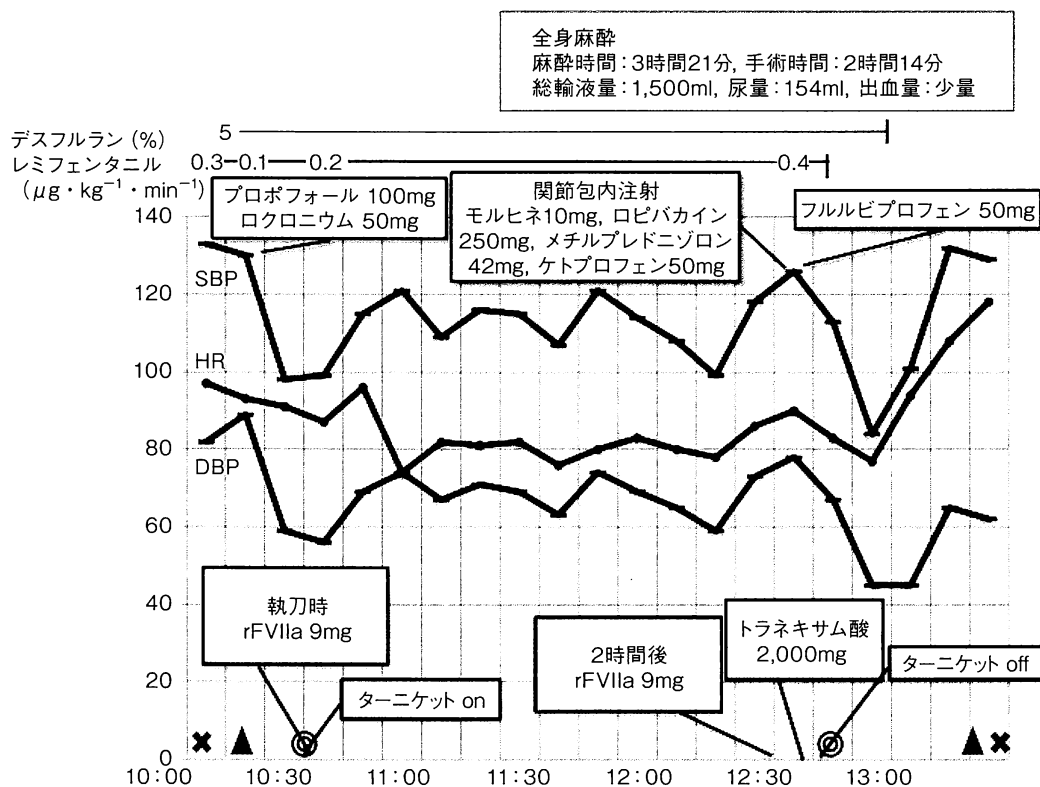


図 1 麻酔記録

は既往免疫反応性の高いハイレスポンダーに分類される。そのため、本症例もハイレスポンダーとして周術期管理にあたった。周術期の止血製剤選択は、手術内容、既往免疫反応の有無、経済性などを考慮して総合的に判断するべきであるが、インヒビターが高値となって以降、合併症もなく用いることのできた rFVIIa によるバイパス療法を今回の周術期にも引き続き使用することとした。FVIII インヒビターを有する血友病 A 患者への使用方法としては、軽度から中等度の出血においては rFVIIa $90\text{--}120 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ の 2-3 時間ごとの 1-3 回投与（必要であればさらに 1 回の追加投与）、もしくは $270 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ の単回投与が推奨されており、今回の人工膝関節置換術の周術期管理においては、術後 2 日までは rFVIIa 9 mg ($120 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) を 2 時間ごとに投与し、術後 3 日目より 7 mg ($90 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) を 3 時間ごとに投与し、以後徐々に投与間隔を延長していった。血栓塞栓性の合併症は生じなかったが、投与間隔延長に伴い再出血を繰

り返した。バイパス療法の止血モニタリングにトロンボエラストグラフィ (thromboelastography: TEG) が有用との報告²⁾があるが、標準化されているものは現在のところない³⁾。本症例では第 VII 因子活性、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、ヘモグロビン値の経時的推移、および創部の所見、出血量などの臨床的評価をもって止血効果の参考とした。

rFVIIa は半減期が約 2.5 時間と短く頻回投与が必要であるが、活性化血小板に高い親和性を持って機能するため、出血部位に発現する組織因子と活性化血小板上で複合体を形成し、播種性血管内凝固 (DIC) や血栓形成などの副作用は少ないとされる^{4)~6)}。また、遺伝子組換え製剤であることから、感染や免疫低下も生じる可能性が低いとされている⁷⁾。重度出血時には高用量 FVIII 製剤による中和療法の選択肢もあったが、免疫反応によるインヒビター値再上昇の懸念があるため厳密な用量調節と凝固機能管理を要すると考えられた。また、rFVIIa による

治療は医療費がきわめて高額となることがまれではない。医療費の問題を理由に必要な治療が行われなことは、けっしてあってはならないものの、不必要な治療や漫然とした過剰な医療が行われることも避けなければならない。患者の状態に合わせた適切な用量調節が医療経済面においても重要である。

今回、FVIIIインヒビターを有する血友病 A 患者に人工膝関節置換術を施行し、周術期に rFVIIa を使用して安全に管理できた。rFVIIa バイパス療法は、FVIIIインヒビターを有する血友病 A 患者の周術期管理に有用である。

利益相反なし。

本論文の要旨は、日本麻酔科学会第 62 回関西支部学術集会 (2016 年、大阪市) で発表した。

引用文献

- 1) 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: 2013 年改訂版. 日血栓止血会誌 2013; 24: 640-58.
- 2) Yoshioka A, Nishio K, Shima M. Thrombelastogram as a hemostatic monitor during recombinant factor VIIa treatment in hemophilia A patients with inhibitor to factor VIII. *Haemostasis* 1996; 26: 139-42.
- 3) Hoffman M, Dargaud Y. Mechanisms and monitoring of bypassing agent therapy. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1478-85.
- 4) 嶋 緑倫. 血友病におけるインヒビターの発生機序とその治療戦略. 日小児血液会誌 1999; 13: 399-409.
- 5) 松山久美, 牛島一男, 加納龍彦, 土屋廣幸. 活性型第 7 因子を術中投与した抗体陽性血友病 A 患者の麻酔経験. 麻酔 1996; 45: 235-8.
- 6) Allen GA, Hoffman M, Roberts HR, Monroe DM 3rd. Recombinant activated factor VII: its mechanism of action and role in the control of hemorrhage. *Can J Anaesth* 2002; 49: S7-14.
- 7) 鍛冶正範, 奥谷 龍, 平井康純, 太城力良, 稲井理仁, 八百英樹. 血友病 A 症例に人工血管置換術を施行した際の周術期管理. *ICU と CCU* 2002; 26: 891-5.

ABSTRACT

Perioperative Management of a Hemophilia A Patient with Factor VIII Inhibitor

Eriko KUSUDO, Shuji KAWAMOTO,
Shino MATSUKAWA, Shinichi KAI

*Department of Anesthesia, Kyoto University Hospital,
Kyoto 606-8507*

Occurrence of factor VIII (FVIII) inhibitor is a serious problem for hemophilia A patients. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) has successfully been used for hemophilia A patients with FVIII inhibitor, but its perioperative effect on them needs still to be fully elucidated. We treated a 41-year-old male patient with hemophilia A scheduled for total knee arthroplasty (TKA) using FVIII inhibitor. The level of FVIII inhibitor was reduced to less than $5 \text{ BU} \cdot \text{ml}^{-1}$ by immune tolerance therapy. We administered rFVIIa $120 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 2 hours before the surgery and every 2 hours during and after surgery. The amount of bleeding during TKA was small. After the 3rd postoperative day, the dosing interval of rFVIIa was gradually extended. He was discharged without rFVIIa administration on the 29th postoperative day, but further rFVIIa administration was needed because of rebleeding on the 49th postoperative day. No other hemorrhage occurred until the 241st postoperative day.

Shortness of half-life period of rFVIIa needs its frequent administration, but rFVIIa interacts with thrombin-activated platelets to produce a thrombin burst: leading to accelerated fibrin clot formation localized to damaged sites of blood vessels. Moreover, the occurrences of the side effects such as DIC and thrombosis are rare. We conclude FVIII inhibitor, rFVIIa as a bypassing agent, is useful for perioperative management of a hemophilia A patient.

key words : hemophilia A, FVIII inhibitor, recombinant activated factor VII (rFVIIa)