

かわらず、以前は生命予後を左右する疾患に対する手術は行われ、待機手術と呼ばれる整形外科的手術は敬遠される傾向にあった。しかし血液製剤を適切に使うことで、術中・術後の出血の危険性を、いわゆる非血友病患者と同等に考えることができるようになった。そのため、理論的には血友病であるがゆえに手術が躊躇される必要はなく、整形外科手術に限らず手術一般について、手術適応は、血液製剤を適切に使用すれば一般患者と同等である。

3. 術前の検査としての凝固因子負荷試験

我々は手術に使用予定の凝固因子製剤を事前に負荷し、その血液凝固因子製剤の血中動態の確認した上で手術を行っている¹⁾。この検査の目的としては、回収率や半減期を計算することで、インヒビターを保有する危険性を確認できることや術中・術後の血液製剤投与計画決定に役立てるためである。また一般に院内で測定できる APTT と凝固因子活性との関係が確認できることから、凝固因子活性が迅速に測定できない施設において、術中・術後の出血量に合わせて凝固因子製剤の追加補充を行う場合、負荷試験の結果はその使用量決定の参考になると考える。

4. 手術時の凝固因子製剤の使用方法(表 1)²⁾

関節手術や開腹・開胸など大手術の場合には、術前に血中因子活性が 100% になるように凝固因子製剤を静脈注射した後、術中は血中因子活性のトラフ値が 80~100% になるように維持し、術後もボラス投与や持続輸注により同レベルを 5~10 日間維持し、その後は経過に応じて漸減・中止をする。小手術や処置はその処置の内容に合わせて投与後、血中因子活性のピーク値が 20~80% に上昇するように静脈注射を行い、必要に応じてボラス投与や持続輸注により 1~4 日間使用量を漸減しながら止血管理

を行う。

ボラス投与の際の投与量は次の式をもとに計算される。

第 VIII 因子：必要投与量 (単位) = 体重 (kg) × 目標ピークレベル (%) × 0.5

第 IX 因子：必要投与量 (単位) = 体重 (kg) × 目標ピークレベル (%) × [0.75~1]

(または第 VIII 因子の必要投与量の 1.5~2 倍量)

また持続輸注の際の輸注速度は次の式をもとに計算される。なおクリアランス値は厳密には製剤ごとに異なるが、第 VIII 因子では 2.4~3.4 ml/kg/h の範囲、第 IX 因子では 3.8~4.3 ml/kg/h の範囲とされており、一般的には使用製剤バイアルの単位数も考慮して、血漿由来または遺伝子組換えによる第 VIII 因子では 3~4 U/kg/h、血漿由来第 IX 因子では 4~5 U/kg/h 程度の速度が選択される。

輸注速度 (U/kg/h) = クリアランス (ml/kg/h) × 目標因子レベル (U/ml)

これらの投与量や速度はあくまでも目安であり、実際の投与にあたっては適宜血中因子活性レベルをモニタリングしながら投与量や速度を調節すべきである。また術中・術後の出血量に応じて血液製剤の追加が必要となることがある。

5. インヒビター患者の手術³⁾

手術前のインヒビター値や既往免疫反応 (anamnestic response) の有無によって、インヒビターを保有する患者の手術時の止血方法は、第 VIII・第 IX 因子による中和療法か遺伝子組み換え活性型第 VII 因子や活性型プロトロンビン複合体製剤によるバイパス療法かの 2 つに分けられる。バイパス療法で行う場合、その効果を判定する基準が明確でなく血栓症の副作用も報告されている。そのため インヒビターを保有する血友病患者の手術治療は決して禁忌ではないが、どこでも安全に確実にできる手術

表1 手術・処置^(注i)における補充療法（インヒビターのない血友病患者の急性出血，処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン（案）より）

処置・手術	補充療法	備考
1)-1 歯科治療（抜歯，切開を伴わない場合）		原則無投与で経過を観察し，トラネキサム酸 30-50 mg/kg/日を1日4回3-7日間使用する。
1)-2 歯科治療（抜歯，切開を伴う場合）	処置に応じて，目標ピーク因子レベルを20-80%から選択して，処置直前に1回投与する。治療経過に応じて12-24時間毎に1-3日間追加投与する。	トラネキサム酸1回15-25 mg/kgを1日2-3回の経口投与または1回10 mg/kgを1日2-3回の静注を併用する。
2) 理学療法前（術後のものを除く）	実施前に治療内容に応じて目標ピーク因子レベルを20-40%として1回投与する。定期補充療法を行なっている場合は，輸注日を理学療法の日に合わせて。	
3) 各種処置・小手術	別表に従う	内視鏡的硬化療法の際の投与は手術に準ずる。
4) 関節手術	トラフ因子レベル80-100%を目標とした持続輸注とし，5-10日間継続する。術後理学療法開始までの期間はピーク値100%を目標に12-24時間毎にボラス投与を行うか，減量して持続輸注を継続する。理学療法開始後は，経過に応じて目標ピーク因子レベル20-80%から選択して24時間毎もしくは3回/週投与を継続する。	
5) 開腹・開胸・開心・開頭などの全身麻酔下手術	トラフ因子レベル80-100%を目標とした持続輸注とし，5-10日間以上継続する。術後は全抜糸を目安にピーク値100%を目標に12-24時間毎にボラス投与を行うか，減量して持続輸注を継続し，経過に応じて漸減・中止する。	

別表	施行前，追加の目標ピーク因子レベル	追加投与法
関節穿刺	20-40%目標	必要に応じて12-24時間後に1回
腰椎穿刺	40-80%目標	12-24時間毎 1-4日間
上部・下部消化管内視鏡検査と生検	40-80%目標	生検等，観血処置を行った場合は必要に応じて12-24時間毎1-4日間
肝生検	40-80%目標	必要に応じて12-24時間毎 1-4日間
動脈穿刺，中心静脈カテーテル，心臓カテーテル・血管撮影など	処置の内容に応じて20-80%目標	必要に応じて12-24時間毎 1-7日間
結石超音波破碎術	40-80%目標	12-24時間毎 1-2日間

注i 血友病患者に対して比較的多く行われる歯科処置，整形外科的処置・手術においては，一般に圧迫や創面の縫合により止血が期待できない場合が多く，この点注意を要する。

とは現段階ではいえない。

6. 血友病患者手術治療体制

止血管理にあたっては検査値だけでなく、術中・術後の創部からの出血量が多い場合には早急に血液製剤を追加輸注が必要であり、執刀医からの術野や創部の情報も含めて総合的に判断することが重要である。そして安全に術中・術後の止血管理を行うためには、一般の凝固検査だけでなく、凝固因子活性が迅速に測定できる検査室の協力が得られることが望ましい。また手術が適応となる多くの血友病患者はウイルス感染症に罹患していることがあり、麻酔科や手

術室や病棟スタッフの理解も必要である。このように特に手術においては各診療科、各部門の協力体制が重要である。

文 献

- 1) 竹谷英之, 梶原真清恵. 血友病 A 患者に対する人工関節置換術時の第 VIII 因子製剤の持続輸注. 日本血栓止血学会誌 47-54, 2006.
- 2) 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会血友病ガイドライン作成小委員会: インヒビタ本法ははすが得られている一のない血友病患者の急性出血, 処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン(案). 日本血栓止血学会誌 (掲載予定).
- 3) 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会血友病ガイドライン作成小委員会: 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(案). 日本血栓止血学会誌 (掲載予定).