

## 血友病 A 患者における肝切除術の 1 例

京都大学第 2 外科, 大樹会回生病院外科\*

柳父 宣治 森 敬一郎 和田 康雄 中村 肇  
山岡 義生 小澤 和恵 小原 弘\*

凝固機転異常をもった患者に対する肝切除術は出血の危険性が高く, 困難が予想されるが, 血友病 A 患者に発生した肝癌に対し肝右葉切除術を施行し, 濃縮第 VIII 因子製剤の使用方法につき検討した. 1976年厚生省血友病研究班による外科手術時のプロトコルの最大投与量(術前~POD 1 : 70%, POD 2~7 : 40%, POD 8~ : 20%)を自標第VIII因子とし, 肝切除術の 1 時間前に2, 500単位の濃縮第VIII因子製剤を投与した. 肝切除術は異常出血はなかったが, 閉腹時に腹壁から止血困難な oozing 様出血を認め濃縮第VIII因子製剤2,500単位を静脈内投与したところ止血した. 肝切除術時にはより高い第VIII因子活性が必要だと考えられる. これは肝切除面や剝離面における出血, それに伴う血栓形成などのために術中, 術後を通して凝固因子の消費が他の一般外科手術よりも多くなり, 理論上の半減期よりも急速に低下するためであろう.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, hemophilia A, hepatectomy

### はじめに

肝臓は血流豊富な実質臓器であり, 肝切除術の発達は出血との闘いであった. 血友病などの凝固機転異常をもった患者に対する肝切除では出血の危険性が高く, 術操作や術後管理に困難が予想される. 血友病患者による一般外科的手術は凝固因子製剤の補充療法により比較的安全に施行できるようになってきたが, 肝切除術を施行した報告は現在までみあたらない. 今回我々は血友病 A を合併した肝細胞癌に対し, 第VIII因子製剤の補充療法により安全に肝右葉切除術を施行しえた 1 例を経験した. 自験例を報告するとともに, 血友病 A における肝切除術後の補充療法について, 検討する.

### 症 例

患者: 55歳, 男性

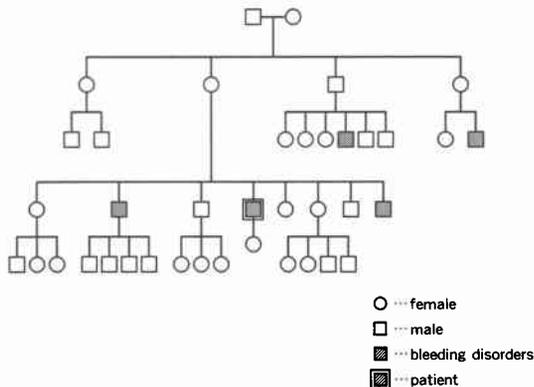
主訴: 特になし

家族歴: 本人以外に 4 名の男性血縁者に出血傾向発現者がみられ, 伴性劣性遺伝形式が推察された (Fig. 1).

既往歴: 31歳の時, 十二指腸潰瘍にて胃部分切除術をうけたが2,000mlの輸血を必要とした. また43歳時に, 痔核手術翌日に後出血のため再縫合をうけている.

<1993年 9 月 8 日受理>別刷請求先: 柳父 宣治  
〒606 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学医学部第 2 外科

Fig. 1 Pedigree of the family shows four patients of bleeding disorder within four generation.



易出血性を指摘されたことがあったが, 過去に凝固因子製剤の投与はうけていない.

現病歴: 2 か月前に, 人間ドックを受けた際, 超音波検査にて肝臓に腫瘍を指摘され, 某病院を受診し肝細胞癌と診断された. さらに凝血学的検査により血友病 A を伴っていることが判明し, 肝切除を目的として当科へ紹介された.

入院時現症: 身長160.0cm, 体重63.5kg, 貧血・黄疸を認めず, 関節変形・皮下溢血も認めなかった. 腹部は平坦・軟で腫瘤触知せず, 腹水は認めなかった.

入院時検査成績: 一般肝機能検査では  $\gamma$ -GTP 24

IU/L と軽度上昇し、ICG 15分値15%、K 値0.098%であり、軽度の肝機能障害を認めた。HBs 抗原(-)、HCV 抗体(+)、血液凝固検査では、activated partial thromboplastin time (APTT) は77.9秒と延長し、第VIII因子凝固活性は21%と低下していた。第VIII因子関連抗原は155%、von Willebrand 因子活性は128%で軽症型血友病 A と診断された(Table 1)。α-fetoprotein は100ng/ml であった。

腹部 CT 検査所見：肝右葉前下区域に30×35mm 大の low density area を認めた (Fig. 2)。

**Table 1** Preoperative laboratory data of coagulation study

Platelet	11.7×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>
Bleeding time	1 min
Clotting time	8 min
Fibrinogen	245 mg/dl
FDP	25 μg/ml
PT	13.0 sec
APTT	77.9 sec
Factor VIII activity	21 %

**Fig. 2** A CT scan shows the tumor in the right lobe of the liver (arrow).



肝動脈造影所見：前下枝領域に30×35mm 大の腫瘍濃染像を認め、S<sub>0</sub>原発の原発性肝細胞癌と診断された。

術前計画：厚生省血友病研究班による外科手術時のプロトコル (1976年) にのっとり補充療法を行えば、一般外科手術は安全に施行しうるとされている (Table 2)。しかし、肝切除例はみあたらないので、とりあえず、目標第VIII因子活性レベルを、このプロトコルの上限(術前~POD 1 : 70%、POD 2~7 : 40%、POD 8~ : 20%)に設定し、また、第VIII因子製剤の血中半減期は8~12時間であるため、8時間毎に補充することとして肝右葉切除術を行った。

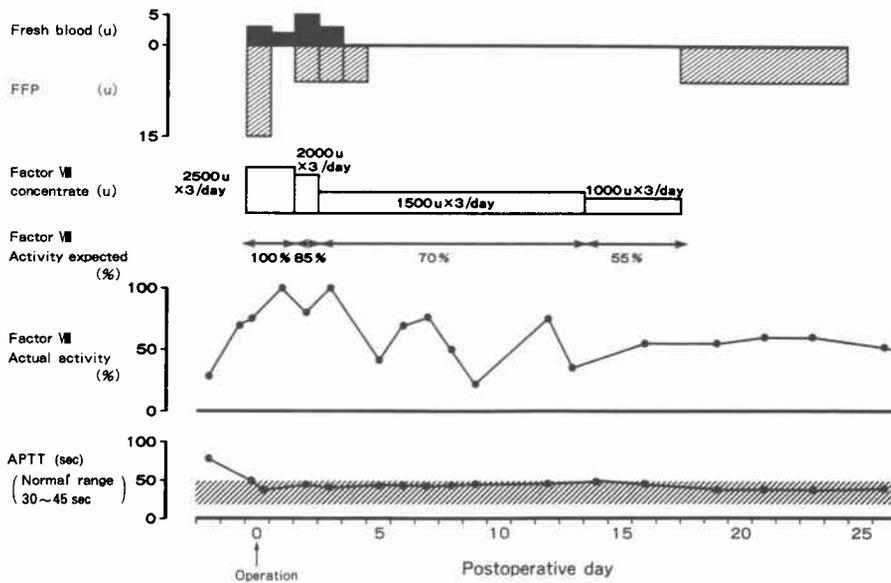
術中経過：手術開始1時間前に2,500単位の濃縮第VIII因子製剤を投与した。手術開始直前の第VIII因子活性は53%、APTT は55.5秒であった。術中は特に易出血性を認めなかったが、手術終了直前になり、腹壁創により出血点が同定できない oozing 様出血を認め、通常操作では止血できず、濃縮第VIII因子製剤2,500単位をさらに輸注したところようやく止血しえた。出血時の第VIII因子活性は75.5%、術中の出血量は1,400g であった。

術後経過：術中の異常出血時の第VIII因子活性は75.5%であったため、術前の目標第VIII因子活性(術前~POD 1 : 70%、POD 2~7 : 40%、POD 8~ : 20%)では危険であると判断し、術後の目標第VIII因子活性を術前目標値より約30%高く設定しなおした。実際の1回投与量は、POD 0~1 は50unit/kg (期待値100%)、POD 2は40unit/kg (期待値85%)、POD 3~13 は30unit/kg (期待値70%)、POD 14~17は20unit/kg (期待値55%) であった (Fig. 3)。第VIII因子活性は、POD3までは目標活性値を維持していたが、30unit/kg に減量してから変動したため POD 8~13の間も30 unit/kg 投与を行い、POD 14~17は20unit/kg (期待値55%) を行った。術後出血はなく、第VIII因子製剤の投与は術後17日で中止し、術後18~24日の間は.FFP 5

**Table 2** Protocol for substitutional therapy in surgery of hemophilia A patient

	Protocol for major surgery by the Ministry of Health and Welfare of Japan(1976)	Protocol proposed for hepatectomy
Pre, Intraoperative ~POD 1	50~70% (25~35 u/kg×2~4 times/day)	100% (50 u/kg×3 times/day)
POD 2~7	30~40% (15~20 u/kg×2~4 times/day)	50~70% (30 u/kg×3 times/day)
POD 8~	10~20% (5~10 u/kg×2~4 times/day)	30~50% (20 u/kg×3 times/day)

Fig. 3 Pre-and post-operative substitutional therapy with factor VIII concentrate.



unit/day を投与し、術後36日目に軽快退院した。

### 考 察

血友病患者における外科手術は1935年に Friedrich<sup>1)</sup>により最初に記載され、当時は約半数の患者が術後出血により死亡している<sup>2)</sup>。その後、1957年 Blomback<sup>3)</sup>の F-I-O 分画の開発、1964年 Pool<sup>4)</sup>による クリオプレシペータの開発により外科手術の安全性は向上し、最近では濃縮第VIII因子製剤の開発により安全に手術されるようになった<sup>5)</sup>。本報告の症例は単発の肝細胞癌であったが、根治性を求める目的と肝切離面積を可及的に小さくするために肝右葉切除を行ったものであるが、第VIII因子製剤の投与により術中、術後とも著しい出血傾向を認めることなく軽快した。

手術時の第VIII因子製剤補充療法においては、投与方法と止血目標凝固因子レベルの設定が問題となる。間欠投与では、第VIII因子の血中半減期が8~12時間とされる<sup>6)~9)</sup>ため1日3回投与が必要であるが、この方法では血中第VIII因子濃度が動揺しやすく、しばしば目標血中濃度を下回ることがある。これに対し持続投与では血中第VIII因子濃度は比較的安定し、総投与量は少ない<sup>10)</sup>が、長時間の注射剤の室温静置による細菌汚染、留置針の血液凝固による閉塞を起こすことがある<sup>11)</sup>。

今回我々は第VIII因子製剤補充療法の指標として1976年の厚生省血友病研究班による外科手術時のプロト

コールを用いた。ところが、術中第VIII因子活性は目標レベル(70%)まで上昇したにもかかわらず肝臓切除後に腹壁創から oozing 様出血をみたため、さらなる補充を行い止血した。これはいったん止血していた創からの出血であり、線溶現象によるものと考えられるが、この線溶亢進を凌駕する凝固機転が作動するためには、十分量の第VIII因子活性が必要と思われる。また、肝切除術時により高い第VIII因子活性が必要とされるのは、肝切離面や剝離面における出血、それに伴う血栓形成などのために術中、術後を通して凝固因子の消費が他の一般外科手術よりも多くなり、理論上の半減期よりも急速に低下するためと考えられる。このため、より頻回かつ大量に第VIII因子製剤を投与する必要があるが、術後漫然と長期間にわたり投与することはインヒビターの発生を考慮し厳に慎まねばならない。

この経験から、血友病 A 患者における肝切除術時の目標第VIII因子活性レベルは、厚生省血友病研究班による外科手術時のプロトコールの上限よりも高いところにおく必要があると考えられる。我々は以後の症例には第VIII因子製剤の投与期間は厚生省血友病研究班と同様とし、その活性はそれぞれの期間とも30%高く設定した、第VIII因子補充療法案を適応するつもりである (Table 2)。

血友病 A という凝固機転異常をもった患者の肝臓切除術においても、術中により綿密な止血操作を心がけ、一般外科手術時よりやや高いレベルに目標をおく確な補充療法を併用することにより安全に手術を施行するものと思われる。

#### 文 献

- 1) Friedrich H: Uber das operationsrisks bei Hemophilien. *Der Chirurg* 7: 73—78, 1935
- 2) Kitchens CS: Surgery in hemophilia and related disorders. *Medicine* 65: 34—45, 1986
- 3) Blomback M, Erik JJ, Nilsson IM: Treatment of hemophilia A with human antihemophilic globulin. *Acta Med Scand* 161: 301—321, 1958
- 4) Pool GG, Schannon AE: Production of high-potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed-bag system. *New Engl J Med* 273: 1443—1447, 1965
- 5) Rudowski WJ, Scharf R, Ziernski JM: Is major surgery in hemophiliac patients safe? *World J Surg* 11: 378—386, 1987
- 6) 江口 豊, 松田道生: 血液凝固異常を伴った患者の手術とその管理. *手術* 41: 1895—1906, 1987
- 7) 山田兼雄, 福本哲夫, 稲垣 稔: 血友病の治療. *内科* 44: 377—383, 1979
- 8) 藤巻道男, 福武勝幸: 血友病, フォンヴィルブランド病の補充療法. *Medicina* 24: 2208—2209, 1987
- 9) 福井 弘: 第VIII因子および第IX因子製剤による血友病の補充療法. *Med Postgrad* 17: 569—584, 1979
- 10) Kasper CK, Boylen AL, Ewing NP et al: Hematologic management of hemophilia A for surgery *JAMA* 253: 1279—1283, 1985
- 11) 長沢 洋, 福江英尚, 小池克昌ほか: 濃縮第VIII因子製剤持続定量投与方法による血中第VIII因子製剤持続定量投与方法による血中第VIII因子濃度の安定化と総投与量削減効果. *日輸血会誌* 31: 117—121, 1985

### Hepatic Resection in a Patient with Hemophilia A —A Protocol for Supplementation of Factor VIII Concentrate—

Nobuharu Yanabu, Keiichiro Mori, Yasuo Wada, Hajime Nakamura, Yoshio Yamaoka,  
Kazue Ozawa and Hiroshi Ohara\*

Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

\*Department of Surgery, Taijukai Kaisei Hospital

We performed a successful right lobectomy of the liver in a hemophilia A patient with hepatocellular carcinoma under supplementation of factor VIII concentrate. We administered 2500 units of factor VIII concentrate one hour prior to surgery. The intraoperative course was uneventful except for oozing from the abdominal wall near the end of the operation. This was controlled by an additional 2500 units of factor VIII concentrate. Since blood coagulation factors including factor VIII are consumed more extensively in major hepatic resection than other kinds of abdominal surgery, supplementation of a larger amount of factor VIII concentrate may be necessary in the intra- and postoperative management of hepatic surgery in hemophilia patients.

**Reprint requests:** Nobuharu Yanabu Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University  
54 Kawaracho, Shogoin, Sakyo, Kyoto, 606 JAPAN