著しい凝固異常をきたした後天性血友病A患者に対する 緊急開頭血腫除去術の全身麻酔経験

小川浩平* 本田康子* 久保田亮平*
廣田弘毅* 山崎光章*

〔要旨〕 後天性血友病Aは後天的に第Ⅷ因子に対するインヒビターが出現し、突発的な出血症状を呈するまれな疾患であり、緊急手術における安全な止血方法に関するエビデンスは極めて少ない。今回、後天性血友病Aの治療経過中に突発的に脳出血を発症し、緊急開頭血腫除去術を行った症例を経験した。術前検査で著しい凝固障害をきたしており、手術室入室前から新鮮凍結血漿と活性型プロトロンビン複合体製剤の投与を行った。止血困難が予想されたが、術中にPT, APTT, フィブリノゲン値、活性化凝固時間(ACT)などの各種凝固系モニタリングを行いながら輸血製剤と止血製剤の投与を行い、良好な止血が得られた。

キーワード：後天性血友病A、緊急手術、止血製剤

緒 言

後天性血友病Aは、後天的に第Ⅷ因子に対するインヒビターが出現し第Ⅷ因子活性が著しく低下することで突発的な出血症状を呈するまれな疾患である。出血症状に対する止血療法として第Ⅷ因子製剤の有効性は低く、第Ⅷ, IX因子を迂回して凝固を促進するバイパス止血療法が行われる。バイパス止血製剤として遺伝子組換え活性型第Ⅷ因子製剤(rFⅦa)、活性型プロトロンビン複合体製剤(APCC)、第X因子加活性化第Ⅷ因子製剤(FX/FⅦa)が用いられ、インヒビターを消失させるための免疫抑制療法としてプレドニゾロン(PSL)やシクロホスファミドなどを併用する。しかし、後天性血友病A患者の手術における安全な止血方法についてはエビデンスが極めて少ない。今回、後天性血友病Aの治療経過中

に突発的に脳出血をきたし、緊急開頭血腫除去術に至った症例を経験した。

I 症 例

77歳、男性。身長162cm、体重72.2kg。

X-1年12月に腰痛と両下肢痛を認め、他院を受診した。後腹膜血腫および第Ⅷ因子活性の低下を認め、後天性血友病Aが疑われ当院に紹介入院となった。後天性血友病Aと診断し、rFⅦaやAPCCによるバイパス止血療法およびPSLやシクロホスファミドによる免疫抑制療法を行っていた。治療経過を図1に示す。X年1月21日、突発的に頭痛と意識障害が出現し、頭部CTを施行したところ右後頭葉に脳出血を認めた。降圧薬と新鮮凍結血漿(FFP)輸血による保存治療を行っていたが、同日中に意識障害がJapan Coma Scale(JCS)200~300まで進行

*富山大学医学部麻酔科学講座 受付日 2021. 3. 10.
受理日(採択日) 2021. 5. 5.

著者連絡先 小川浩平
〒930-0194 富山県富山市杉谷2630
富山大学医学部麻酔科学講座

図1 後天性血友病Aの治療経過

後天性血友病Aに対する免疫抑制療法および止血療法の治療経過。12月11日を始点として、折れ線は上からそれぞれAPTT, 第Ⅷ因子インヒビター, 第Ⅷ因子活性の検査値の経過を示す。

し頭部CTの再検査で出血の増大とmidline shiftを認めたため、緊急開頭血腫除去術を行う方針となった。なお、術直前の頭部CTを図2に示す。

術前の血液検査ではPLT 11.5万/ μ Lと血小板減少を示し、Hb 9.3g/dLの貧血を認めた。凝固検査ではPT, APTT, フィブリノゲン(Fib)がいずれも検出限界を超えるなど著明な凝固障害を認めており、手術時の止血困難が予想された。同時にFDP $> 600 \mu$ g/mL, D-Dimer $> 300 \mu$ g/mLと線溶系の亢進も認めていた。全身麻酔のリスクファクターは、後天性血友病A, 脳出血, 頭蓋内圧亢進, 貧血, 血小板低下, 凝固異常, 免疫抑制療法, 年齢, 緑内障, 認知症, フルストマックで, ASA-PS 5Eと判断した。手術室入室前からAPCCとFFP輸血を先行し, 術中には活性化凝固時間(ACT), Fib, APTTなどをモニタリングしながら, 輸血製剤, 止血製剤を使用する方針とした。

II 経 過

手術室入室前からFFPとAPCCの投与を開始し, APCCは推奨用量である70単位/kgを手術開始までに投与した。入室後, 心電図・非観血的血圧・経皮的動脈血酸素飽和度などの標準モニターを装着し, 病棟で確保した末梢静脈路からプロポフォル70mg, レミフェンタニル 0.3μ g/kg/min, ロクロニウム70mgで迅速導入を行った。全身麻酔維持にはデスフルラン(吸入気中濃度4%), レミフェンタニル($0.03 \sim 0.2 \mu$ g/kg/minの持続静脈投与)を用いた。導入後に観血的動脈圧ラインを確保し, 適切な循環血液量の維持と輸液管理の強化のためフロートラックセンサー(エドワーズライフサイエンス, 米国)を使用した。大量出血に備えて, 病棟で確保した末梢静脈路および中心静脈カテーテルに加え末梢静脈路を追加で確保した。

図2 術前頭部CT
緊急開頭血腫除去術前の頭部CT。

麻酔導入後，手術開始前に行った血液検査でHb 7.2g/dLと貧血の進行を認め，入室前のFib値も検出限界を超える低値であったため，赤血球濃厚液(RBC)およびフィブリノゲン製剤(3g/150mL)の投与を開始した。また同時点の手術室内で行った血液検査でACT > 1,500秒と著明な凝固障害を認め，PLT 8万/ μ Lと血小板減少も進行していたため，FFP輸血を継続し血小板輸血の準備を行った。APCCおよびフィブリノゲン製剤の投与終了時点で再度血液検査を行ったところ，ACT 190秒，Fib 222mg/dL，APTT 48.1秒と著明な改善を認めていたが，PLT 6.7万/ μ Lと血小板減少がさらに進行したため血小板輸血を開始した。術中所見では明らかな止血困難は認めず，術中の総出血量も約300mLと予想よりも少なく抑えることができた。麻酔導入後の収縮期血圧が70mmHg前後であり，循環動態維持のために循環作動薬としてフェニレフリン0.1～0.2mgの単回投与，ノルアドレナリン0.05～0.08 μ g/kg/minの持続静脈投与を要した。一回拍出量変化は導入後21%と高かったが，輸液や輸血により手術終了時は10%に改善した。手術時間1時間49分，麻酔時間2時間57分，輸液量800mL，輸血量1,385mL，出血量300mL，尿量

200mLであった。手術室入室から帰室までの麻酔経過，輸血製剤・止血製剤の使用量，血液検査データの経過などを図3に示す。手術終了後，挿管下に集中治療室へ帰室した。帰室後からrFVIIaの投与を開始し，術後の再出血などは認めなかった。術後14日時点で意識状態はJCS 10～30程度まで改善し，X年3月，リハビリ目的に他院に転院となった。なお周術期の輸血製剤・止血製剤の使用に関しては，患者家族から同意を得ていた。フィブリノゲン製剤の使用も同様に同意を得られており，適用外使用に関して施設内で承認を得た上で投与を行った。

III 考 察

後天性血友病Aは後天性に第Ⅷ因子に対するインヒビターが出現し第Ⅷ因子活性が著しく低下して突発的な出血をきたすものであり，重篤な出血もまれではない。その本態は膠原病や悪性腫瘍，分娩などを背景に第Ⅷ因子に対する自己抗体が産生される自己免疫疾患である¹⁾が，基礎疾患の明らかでない特発性の症例が認められ，加齢も発症要因の一つに挙げられる。発生頻度はまれであり，英国の調査では100万人に対して1.48人の発症率と報告されている²⁾。血液検査でAPTT延長や第Ⅷ因子活性低下，

図3 麻酔経過

×: 麻酔開始, M: マスク, T: 挿管, ◎: 手術開始・終了

FFP: 新鮮凍結血漿, APCC: 活性化型プロトロンビン複合体製剤, RBC: 赤血球濃厚液, ACT: 活性化凝固時間, FIB: フィブリノゲン

第Ⅷ因子インヒビター力価上昇などを認め、通常血小板数やPTは正常である。

本症例でも入院時の血液検査でAPTTは75秒と著明に延長し、第Ⅷ因子活性は1%未満に低下(正常値: 78~165%)、第Ⅷ因子インヒビター力価は197BU/mLと上昇していた。速やかにバイパス止血療法および免疫抑制療法を開始し、手術前直近の血液検査では第Ⅷ因子活性は13%と低値だが上昇傾向を示し、APTTは40秒まで改善、第Ⅷ因子インヒビター力価は2.4BU/mLまで低下していた。治療効果が得られ始めた段階での脳出血の発症であり、発症前に転倒などの外傷のエピソードがなかったことから今回は突発的に脳出血を発症したと考えた。さらに手術前日のFibが102mg/dL、血小板 $12.7 \times 10^4/\mu\text{L}$ と低下傾向を示し、FDPは入院時から高値であり手術前日は $83.2 \mu\text{g/mL}$ と非常に高値を示していた。その原因は不明だがAPCCの長期

使用時には播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation syndrome: DIC)をきたすことが報告されており³⁾、本症例に関してはこの時点でDICの診断基準を満たさないが注意が必要であった。また手術直前にPTも含めた著明な凝固障害をきたした原因については不明だが、脳出血後から急激に凝固障害が進行していることや、手術中のFFPやフィブリノゲン投与により凝固障害が著明に改善したことから、脳出血に起因した消費性凝固障害や外傷性DICに近い状態であった可能性が考えられる。

後天性血友病Aの手術時の安全な止血方法についてはエビデンスが極めて少ない。周術期のrFVIIa, APCC投与の有効性については一定数報告があり^{4), 5)}、本症例でも血液内科の助言により手術前にAPCCの投与を行った。rFVIIaに関しては手術時には病院内に常備していなかったため術前の投与は行

わなかったが、手術日に急遽取り寄せ集中治療室に帰室後投与した。現在、周術期におけるこれらの薬剤の使用報告例は限られており^{6)~8)}、周術期に安全な止血が担保されてはいないため、手術による止血効果とリスクを勘案して血液内科医や後天性血友病Aの診療経験のある医師などにコンサルトを行い、その適応を決定すべきである。本症例において周術期のAPCC投与がどの程度止血に寄与したかを判断する方法はなく、今回はFFP輸血やフィブリノゲン製剤、血小板輸血の併用により総合的に止血効果が得られたと考えられる。

後天性血友病Aにおける手術時には、手術侵襲や出血などによる病態の急速な変化が予想されるため迅速に結果が得られる凝固系モニタリングが必要である。本症例では、通常の凝固系マーカーであるPT、APTTに加えて手術室内で迅速に測定可能なACT、血小板数、Fib値なども参考にした。このように多方面の凝固系モニタリングを行ったことで必要な輸血製剤・止血製剤の迅速な投与が可能となり、結果的に術中出血量を少なく抑え安全に麻酔管理を終えることができたと考える。後天性血友病Aにおけるバイパス止血療法の適切なモニタリング検査は確定していないが、インヒビター保有先天性血友病においてはトロンボエラストグラフィー(thromboelastography: TEG, rotational thromboelastometry: ROTEM)、PT、APTTなどのモニタリングが有用と報告されており⁹⁾、これらは後天性血友病Aなどの手術に対して準備すべき検査方法の一つであると思われる。TEGやROTEMに関しては当初機器が導入されていなかったため本症例では使用できなかったが、添加試薬を変更することで外因系・内因系・フィブリンなどの凝固能や線溶亢進の有無などをそれぞれ定量的にモニターすることが可能であるという点で周術期に必要な輸血製剤・止血製剤を選択する判断の一助となる可能性がある。今回のような急性期出血に対するTEG使用の問題点として、結果が出るまでに多少時間を要するとい

うことがある。速やかに結果が得られる各種検査をもとに治療を進めつつTEGを併用することで治療効果の確認を行い、よりの確な治療法を選択することが重要である。

結 語

後天性血友病Aを背景とした脳出血に対する、緊急開頭血腫除去術の全身麻酔を経験した。術前から止血製剤や輸血を先行することで、術中に予想された止血困難を回避できたと思われた。出血を伴う緊急手術の際は、APTTのみではなく消費性凝固障害などによってPT延長やフィブリノゲン、血小板数の低下などが伴うことも予想される。多方面の凝固系モニタリングを行うことで的確に止血製剤や輸血製剤を使用することができ、安全な麻酔管理につながると考える。

本稿の要旨は日本臨床麻酔学会第40回大会(2020年、島根、Web開催)において発表した。

本症例報告の投稿に際し、施設の承認および患者家族より同意を得た。また本稿に関して開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) 田中一郎, 嶋緑倫: 後天性血友病の標的自己抗原エビトープ. 臨床免疫 43: 507-513, 2005
- 2) Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al.: Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Blood 109: 1870-1877, 2007
- 3) Nogami K: The utility of thromboelastography in inherited and acquired bleeding disorders. Br J Haematol 174: 503-514, 2016
- 4) Ilkhchoui Y, Koshkin E, Windsor JJ, et al.: Perioperative management of acquired hemophilia a: a case report and review of literature. Anesth Pain Med 4: e11906, 2013
- 5) Barbara DW, McKenzie KM, Parikh SA, et al.: Successful Perioperative Management of Severe Bleeding From Undiagnosed Acquired Factor VIII Inhibitors. J

- Cardiothorac Vasc Anesth 29 : 731-734, 2015
- 6) Tjønnfjord GE, Brinch L, Gedde-Dahl T, et al. : Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) treatment during surgery in patients with inhibitors to FVIII/IX. Haemophilia 10 : 174-178, 2004
 - 7) Takedani H, Shima M, Horikoshi Y, et al. : Ten-year experience of recombinant activated factor VII use in surgical patients with congenital haemophilia with inhibitors or acquired haemophilia in Japan. Haemophilia 21 : 374-379, 2015
 - 8) Ma AD, Kessler CM, Al-Mondhry HAB, et al. : US experience with recombinant factor VIIa for surgery and other invasive procedures in acquired haemophilia : analysis from the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry. Haemophilia 22 : e18-24, 2016
 - 9) 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. https://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2015/04/03_inhibitor_H1_A.pdf (2020.5.20 閲覧)

Perioperative Management of Emergent Craniotomy in an Acquired Hemophilia A Patient with Remarkable Coagulopathy : A Case Report

Kouhei OGAWA, Yasuko HONDA, Ryouhei KUBOTA,
Koki HIROTA, Mitsuaki YAMAZAKI

Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, University of Toyama

Acquired hemophilia A is a rare disease that presents with sudden bleeding symptoms due to an acquired inhibitor of factor VIII, and there is very little evidence for safe hemostasis in emergency surgery. We report a case in which cerebral hemorrhage suddenly developed during the course of treatment for acquired hemophilia A and emergency craniotomy was performed. Blood transfusion and hemostatic agents were administered with various coagulation monitoring parameters such as PT, APTT, fibrinogen, and activated clotting time (ACT) before and during surgery, and good hemostasis was obtained and intraoperative blood loss was kept low. Intraoperatively, it is important to administer hemostatic agents such as activated prothrombin complex concentrate and blood transfusion products at the appropriate time, referring to ACT and fibrinogen, which provide prompt results.

Key Words : Acquired hemophilia A, Emergency surgery, Hemostatic agents