

PNH 周術期管理の参照ガイド 令和 1 年改訂版

PNH 周術期管理の参照ガイド
改訂版作成のためのワーキンググループ

日本 PNH 研究会 手術検討部会

(責任者)

金倉 讓 住友病院

(メンバー：R1 年度改訂分)

後藤 明彦	順天堂大学医学部 血液内科	
福島 健太郎	大阪大学大学院医学系研究科	血液・腫瘍内科学
植田 康敬	大阪大学大学院医学系研究科	血液・腫瘍内科学
二宮 治彦	筑波大学医学部 血液内科	
西村 純一	大阪大学大学院医学系研究科	血液・腫瘍内科学

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
特発性造血障害に関する調査研究班
研究代表者 三谷絹子

令和 2 年 (2020 年) 2 月

【ガイドライン策定の目的】

支持療法の進歩によって PNH の予後は改善してきており、患者は長い罹患期間のうちに様々なライフイベントに遭遇する可能性がある。その中には PNH と関連あるいは無関係に発症した疾患や事故に対する外科手術も想定される。しかし PNH 患者において外科手術は、強い補体活性化を引き起こし、急性溶血発作の重大なリスクの一つである¹。また、術後感染症も溶血増悪因子のみならず、骨髄不全を内包する PNH 患者にとっては重症化の危険性をはらんでいる²。したがって、PNH 患者の周術期におけるリスクを明らかにし、予防策をはかることは、合併症の発症を軽減し、手術を安全に行う上において重要である。

【周術期の補体系活性化と PNH 急性溶血発作のリスク管理】

一般に、麻酔を伴う手術により様々な補体系が活性化する^{3,4}。この補体活性化には、炎症メディエーターを介した外科手技に対する生理的ストレスの関与⁵と併に、麻酔に伴う低酸素血症、低灌流、高二酸化炭素血症などのアシドーシスから補体第 2 経路を誘導するファクターなどが関与することが想定されている⁶。術後感染症の合併も、補体系の過剰活性化による急性溶血増悪を引き起こす。

PNH 患者における麻酔に関して従来行われてきた急性溶血予防策を表 1 に示す。

溶血予防策	目的
赤血球輸血	正常赤血球増加によるPNHクローン希釈
輸液	循環不全防止、血清粘度低下、尿量確保
デキストラン	P因子捕捉によるC3活性化抑制
ステロイド	赤血球膜安定化、補体活性化抑制
吸入麻酔薬,プロポフォール	補体活性化を来しにくい麻酔薬
抗菌薬投与,G-CSF	術後感染予防

表 1 PNH 患者の周術期管理におけるオプション

術前の赤血球輸血は PNH 赤血球を希釈してクローンサイズを減らすことで、溶血発作の軽減が期待される⁵。従来、洗浄赤血球輸血が手術時や緊急時の PNH 患者の貧血に対して推奨されていたが、白血球除去赤血球濃厚液であれば十分であることが示され¹、日本赤十字社から供給される濃厚赤血球は供血者の血漿や白血球はほとんど除去されているので問題ない。

麻酔薬としては、アナフィラキシーや補体活性化を起こしにくい吸入麻酔薬（セボフルラン

7など) やプロポフォール⁸の使用が推奨されている⁹。笑気の長時間(12時間~24時間)使用は骨髄抑制を生じる可能性があり、骨髄不全を内包するPNH患者においては注意が必要である¹⁰。赤血球膜安定化のために麻酔前後のステロイド投与が行われる場合もある⁶。手術前後の十分な輸液負荷は循環不全によるアシドーシスの予防、血清粘度低下による血栓傾向軽減、尿量確保による溶血関連腎障害の軽減が期待される¹¹。Properdin(P因子)は補体複合体C3bBbに結合して安定化させる因子であるが、デキストランはP因子に結合することでフリーのP因子を減少させ、C3の活性化が抑制され溶血を抑制するとされ、投与されているケースもある^{12,13}。しかし、デキストラン自体がアナフィラキシー反応を起こしやすいため避けるべきという意見もある¹⁴。術後感染症の対策としては、感染徴候の慎重なモニタリングと感染発症時の速やかな、原因菌特定のための各種培養検査と広域抗菌薬投与が重要である。特に骨髄不全の合併による好中球減少例では予防的抗菌薬投与や腸管殺菌、および感染合併時のG-CSF併用も考慮すべきである。

【周術期における静脈血栓症リスクとその管理】

PNHにおいては血栓症、特に静脈血栓症のリスクが高いことが知られている。血栓症の発症機序についてはまだ十分に解明されていないが、血管内容血で発生する遊離Hbが直接あるいはNO吸着作用を介して血栓形成の引き金になると考えられており、また、CD59欠損による血小板活性化、線溶系の障害などとの関係性も示唆されている¹⁵。肺血栓塞栓症と深部静脈血栓症、特に肺血栓塞栓症は適切な対応が行われないと死亡率の高い重篤な周術期合併症である。日本における予後調査では特に、整形外科領域、産婦人科領域、消化器外科領域といった腹部、骨盤、下肢に対する手術に伴うものが多い¹⁶。我が国では「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2009年改訂版)」が日本循環器学会をはじめ複数の学会が関与して発表されている¹⁷。このガイドラインではPNHは後天性血栓素因として肺血栓塞栓症の危険因子とされており、各種手術におけるリスクランクが通常より一つ上がる可能性がある。適応すべきか個々の症例について判断が必要であるので、同ガイドラインを参照し、リスクを検討すべきである。特に「大手術」(厳密な定義はないが、同ガイドラインではすべての腹部手術と、その他の45分以上要する手術を基本とするとしている)における静脈血栓塞栓症のリスクは「血栓性素因のある大手術」として「最高リスク」にランクされる可能性があることに留意すべきである。同ガイドラインではそれぞれのリスクに応じた予防法として、弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法などの理学的予防法と抗凝固療法の単独あるいはコンビネーションをそれぞれのリスクに応じた予防法として推奨している。具体的には同ガイドラインを参照いただきたい。欧米のレビューではエクリズマブ投与の有無に関わらず低分子ヘパリンの使用を勧めている¹。ただし、我が国では欧米に比べて血栓症の頻度が低いことや抗凝固療法による出血の合併症の頻度が必ずしも明らかではないため、抗凝固療法をすべてのPNH患者の手術に際して併用すべきか明らかではない。

【PNH の周術期管理とエクリズマブ】

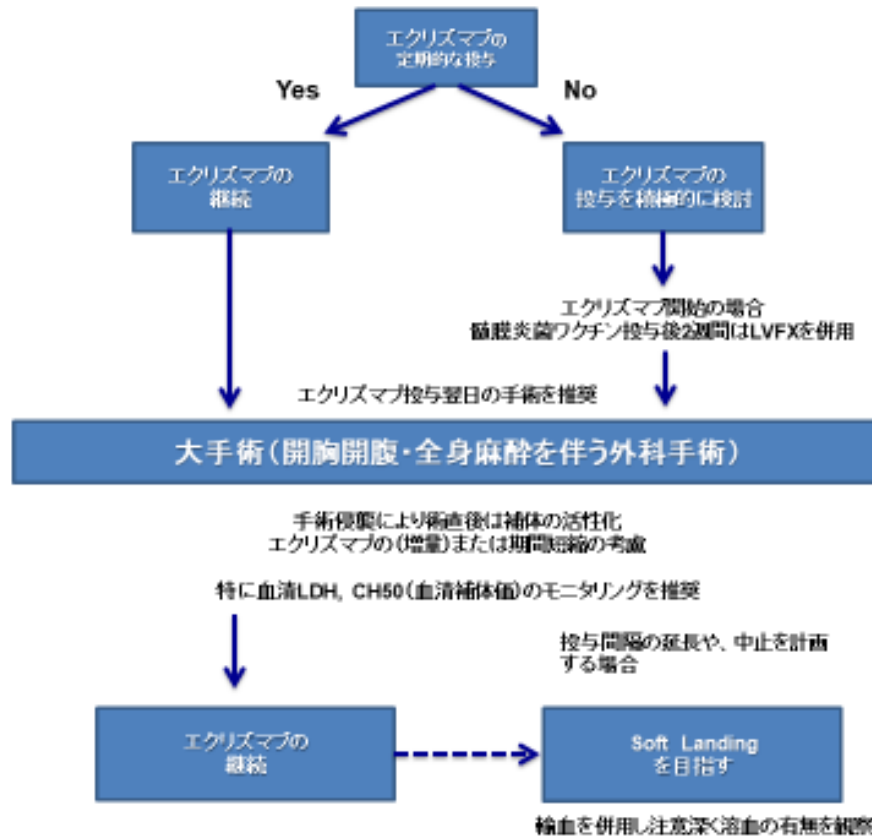
補体 C5 に対するヒト化モノクローナル抗体エクリズマブは、終末補体活性の抑制により PNH 患者の溶血を劇的に改善し、長期投与患者での生命予後は健常者とほぼ同等となり、血栓症のリスクも著減すること¹⁸から、周術期における有用性が期待される。まだエクリズマブ導入患者における手術の報告例は少なく、有用性や安全性の評価は限られてはいるが、従来リスクが高く施行困難とされる手術もエクリズマブ投与下では可能であることが示唆されてきている。

Budd-Chiari 症候群は肝静脈閉塞によって生じる稀な疾患だが、PNH 患者での報告は少ない。肝不全を来した場合、一般的には肝移植の適応となるが、PNH 患者では肝移植を行っても再び血栓塞栓症による肝不全が容易に生じるため、肝移植は従来禁忌とされていた。しかし Singer らはエクリズマブ投与下で、Budd-Chiari 症候群による肝不全に対し肝移植を施行し、術後合併症なく肝機能が回復した症例を報告した¹⁹。また慢性溶血の結果、PNH 患者では胆石の合併も多く、胆嚢炎による溶血発作もしばしばみられ、手術適応となることがあるが、エクリズマブ導入患者で通常の周術期管理で胆嚢切除を行えた症例が報告されている^{20, 21}。大動脈弁置換術の報告²²や整形外科領域・下肢という静脈血栓症高リスク手術の報告²³もある。

術前のエクリズマブ投与と手術のタイミングに関しては、既にエクリズマブを導入している患者については 900mg の維持量を手術前日に投与し、合併症なく手術がなされている症例が複数報告されている²¹⁻²³。エクリズマブ非導入の患者でエクリズマブを導入して手術を行った報告は既導入患者の手術例よりさらに少ないが、600mg/週の通常の導入スケジュールの 2 回目の投与翌日に胃がんに対する胃全摘術を行った症例が報告されている²⁴。文献 19 の症例は 3 回の全身麻酔を要する手術が行われているが、1 回は投与翌日に手術が行われたが、2 回はエクリズマブ投与 1 週間後に行われている。いずれも術前の CH50 と LDH が十分抑制されており、通常の周術期管理（ただし、術前からワルファリンが投与されていたためヘパリン置換を行っている）で術後 breakthrough hemolysis や血栓症の合併はなかった。これは、エクリズマブを導入していることおよび CH50 や LDH のモニタリングでその効果が十分であることを確認できていることが安全な周術期管理のために重要であることを示唆している。

【PNH の周術期管理における基本方針】

PNH 患者に手術が行われる場合のエクリズマブを中心とした周術期管理のフローチャートを図に示す。



エクリズマブを導入済みのPNH患者に対しては、その継続が基本的に重要である。可能であれば血中濃度が高く、エクリズマブの効果が手術の侵襲による補体活性化や血栓症リスクを凌駕することが期待される投与翌日に手術を設定することが推奨される。血栓症の既往などで抗凝固薬が導入されている場合はヘパリン置換を行う。術後はCH50やLDHなどを注意深くモニタリングし、breakthroughの顕性化などの状況によってはエクリズマブの投与期間の短縮などを考慮するが、エクリズマブの増量や投与期間短縮の保険適用は現在認められていない。

エクリズマブ未導入の患者に関しては、特に「大手術」に対しては積極的にエクリズマブを導入してから手術に臨むことが薦められる。髄膜炎菌ワクチン接種後2週間は抗菌剤を併用する。患者の同意が得られない場合はエクリズマブ以外の周術期管理（表1）を可能な限り併用するとともに、リスクに応じた抗凝固療法を含めた血栓塞栓症の予防を行い、術後はbreakthrough hemolysisを注意深くモニタリングする。クローンサイズが小さい軽症、中等症のPNHでは短期的なエクリズマブの投与を考慮しても良いかもしれない。手術のためにエクリズマブを導入した患者の場合も基本は術後も継続投与とすべきだが、やむをえず中止する場合はbreakthrough hemolysisを注意深くモニタリングしながら、また必要に応

じて輸血を併用するなどしてソフトランディングを目指す。

【ラブリズマブの取り扱いについて】

エクリズマブの改変による長時間作用型抗補体(C5)モノクローナル抗体ラブリズマブが開発された。周術期における取り扱いに対する基本的な考え方は、エクリズマブと同様であるが、長時間作用型であることから、予定手術などにおいては入院での投与を回避することができるなどメリットが期待される。安全性については、今後のさらなるデータの蓄積を待たなければならない。

参考文献

1. Roth A, Duhrsen U. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. *Eur J Haematol*. 2011; **87**(6): 473-9.
2. 村川 力彦, 山本 和幸, 芦立 嘉智, 村上 慶洋, 北上 英彦. 腹腔鏡下虫垂切除術後にDICを発症した発作性夜間血色素尿症の1例. *日本腹部救急医学会雑誌*. 2007; **27**(5): 785-7.
3. Schutte M, DiCamelli R, Murphy P, Sadove M, Gewurz H. Effects of anesthesia, surgery and inflammation upon host defense mechanisms. I. Effects upon the complement system. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1975; **48**(5): 706-20.
4. Lewis RE, Jr., Cruse JM, Richey JV. Effects of anesthesia and operation on the classical pathway of complement activation. *Clin Immunol Immunopathol*. 1982; **23**(3): 666-71.
5. Naito Y, Nakajima M, Inoue H, Tsuchiya K. Successful CABG in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; **25**(3): 468-70.
6. Kathirvel S, Prakash A, Lokesh BN, Sujatha P. The anesthetic management of a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Anesth Analg*. 2000; **91**(4): 1029-31, table of contents.
7. Nader ND, Karamanoukian HL, Reedy RL, Salehpour F, Knight PR. Inclusion of sevoflurane in cardioplegia reduces neutrophil activity during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006; **20**(1): 57-62.
8. Doenicke A, Lorenz W, Stanworth D, Duka T, Glen JB. Effects of propofol ('Diprivan') on histamine release, immunoglobulin levels and activation of complement in healthy volunteers. *Postgrad Med J*. 1985; **61 Suppl 3**: 15-20.
9. 羽野 公隆. 発作性夜間血色素尿症の患者の緊急開腹術の1症例. *麻酔*. 2012; **61**(7): 761-4.

10. O'Sullivan H, Jennings F, Ward K, McCann S, Scott JM, Weir DG. Human bone marrow biochemical function and megaloblastic hematopoiesis after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*. 1981; **55**(6): 645-9.
11. Ogin GA. Cholecystectomy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: anesthetic implications and management in the perioperative period. *Anesthesiology*. 1990; **72**(4): 761-4.
12. Braren V, Jenkins DE, Jr., Phythyon JM, Hartmann RC, Clark DA. Perioperative management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Surg Gynecol Obstet*. 1981; **153**(4): 515-20.
13. Gardner FH, Laforet MT. The use of clinical dextran in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Lab Clin Med*. 1960; **55**: 946-58.
14. Taylor MB, Whitwam JG, Worsley A. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Peri-operative management of a patient with Budd-Chiari syndrome. *Anaesthesia*. 1987; **42**(6): 639-42.
15. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013; **121**(25): 4985-96; quiz 5105.
16. Nakamura M, Fujioka H, Yamada N, Sakuma M, Okada O, Nakanishi N, et al. Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Clin Cardiol*. 2001; **24**(2): 132-8.
17. 2008年度合同研究班報告. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2009年改訂版). 2009 [cited; Available from: http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf]
18. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011; **117**(25): 6786-92.
19. Singer AL, Locke JE, Stewart ZA, Lonze BE, Hamilton JP, Scudiere JR, et al. Successful liver transplantation for Budd-Chiari syndrome in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with the anti-complement antibody eculizumab. *Liver Transpl*. 2009; **15**(5): 540-3.
20. Kawano H, Minagawa K, Wakahashi K, Kawano Y, Sada A, Matsui T, et al. Successful management of obstructive jaundice due to gallstones with eculizumab in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Intern Med*. 2012; **51**(18): 2613-6.
21. Ando K, Gotoh A, Yoshizawa S, Gotoh M, Iwabuchi T, Ito Y, et al. Successful cholecystectomy in a patient with aplastic anemia-paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during eculizumab treatment. *Ann Hematol*. 2012; **91**(12): 1987-8.

22. van Bijnen ST, Vermeer H, Mourisse JM, de Witte T, van Swieten HA, Muus P. Cardiopulmonary bypass in a patient with classic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during treatment with eculizumab. *Eur J Haematol.* 2011; **87**(4): 376-8.
23. 筒井 深雪, 後藤 明彦, 安田 肇, 小野 英里子, 田中 勝, 小松 則夫. Eculizumab 導入後に全身麻酔下での整形外科手術を安全に施行できた発作性夜間ヘモグロビン尿症. *臨床血液.* 2015; **56**(4): 423-7.
24. Kurita N, Obara N, Fukuda K, Nishikii H, Sato S, Inagawa S, et al. Perisurgical induction of eculizumab in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: its inhibition of surgery-triggered hemolysis and the consequence of subsequent discontinuation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013; **24**(6): 658-62.