血液疾患における口腔出血管理に関する研究

——第22報 遺伝子組換えヒト第Ⅷ因子製剤を臨床応用した血友病Aの1症例——

宇佐美雄司・桂川 高雄・Mandana ASHOORI

新美 敦・上田 実

Study on oral hemorrhagic management in patients with blood disease

——Report 22. A case of hemophilia A receiving recombinant human factor Ⅷ——

Takeshi USAMI・Takao KATSURAGAWA・Mandana ASHOORI

Atsushi NIIMI・Minoru UEDA

Abstract: This paper describes the extraction of a wisdom tooth in a patient with hemophilia A who was given recombinant human factor Ⅷ. It has no possibility of transmitting blood-borne viruses and has a good hemostatic effect. However, we believe that local hemostatic management is still important in the treatment of patients with hemophilia A.

Key words: recombinant human factor Ⅷ (遺伝子組換えヒト第Ⅷ因子製剤), hemophilia A (血友病A), tooth extraction (抜歯)

緒 言

1970年代後半に血液凝固第Ⅷ因子濃縮製剤が開発され、血友病A患者の止血管理は容易になった。しかし、従来の第Ⅷ因子濃縮製剤はヒト血漿を原材料としているため、肝炎ウイルス、HIV等のヒト血漿由来病原ウイルスの感染が問題となったことは周知の通りである。今日市販されているヒト血漿からの第Ⅷ因子濃縮製剤の製造には、ウイルス感染の危険性を減少させるために、B型肝炎ウイルス抗原、C型肝炎ウイルス抗体およびHIV抗体のドナースクリーニング検査が実施され、さらに加熱処理、界面活性剤処理あるいはモノクローナル抗体による純化精製処理が導入されるようになった。しかしながら、未知のウイルス伝播の危険性は未だ否定できず¹⁾、またヒト血漿由来の夾雑蛋白等が混入しているため、頻回の投与により免疫能を低下させると報告もされている²⁾。そのため遺伝子工学を応用した第Ⅷ因子製剤の開発が期待され

ていたが、1984年に第Ⅷ因子の遺伝子クローニングが発表され、1988年には遺伝子組換えヒト第Ⅷ因子製剤の臨床試験が開始され現実のものとなった。今回、1993年9月に発売された遺伝子組換えヒト第Ⅷ因子製剤(コージネイト®)(以後rhFⅧ製剤と略す)を用いて、血友病A患者の智歯抜歯術を施行したので概要を報告する。

症 例

患 者：41歳、男性。

初診日：1993年7月■日。

主 訴：8]の抜歯希望。

既往歴および家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：1993年6月■日に右側下顎智歯周囲炎のため近歯科医院にて切開処置を受けるも、同部より頻回の出血をきたし、その度ごと同院を受診していた。さらに6月■日早朝には多量の出血のため救急車により某一般病院に搬送され、貧血のため輸血を受けた。しかしながら、十分な止血が得られなかったため、某公立病院に転院し歯科口腔外科にて局所止血処置を受けるとともに、内科にて検査を受け血液凝固異常を指摘され新鮮凍結血漿の輸注を1回受けた。そして紹介により名古屋大学医学部附属病院血液内科を6月■

名古屋大学医学部口腔外科学講座

(主任：上田 実教授)

Department of Oral Surgery, Nagoya University

School of Medicine (Chief: Prof. Minoru Ueda)

受付日：平成6年9月6日

表1 血液検査所見 (1993年6月 日 内科初診時)

WBC	$5.3 \times 10^3 / \text{mm}^3$	フィブリノーゲン	348mg/dl
RBC	$327 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ↓	PT	10.6 秒
Hgb	7.0g/dl ↓	APTT	121.6 秒 ↑
Hct	25.7% ↓	第Ⅷ因子活性	5.0% ↓
Plt	$44.9 \times 10^4 / \text{mm}^3$	第Ⅺ因子活性	116.3%
総蛋白	6.9g/dl	HBs 抗原	陰 性
アルブミン	4.1g/dl	HCV 抗体	陰 性
総ビリルビン	0.4mg/dl	HIV 抗体	陰 性
GOT	14IU/l		
GPT	14IU/l		
総コレステロール	138mg/dl	↓ : 正常値下限以下 ↑ : 正常値範囲より延長	
BUN	11mg/dl		
クレアチニン	0.9mg/dl		

日に受診し、初めて血友病 A と確定診断され、当科には「8」の抜歯のために紹介された。

現 症：

全身所見：体重 72kg，身長 167cm で，眼瞼結膜は軽度の貧血を呈していた。

口腔内所見：「8」は半埋伏状態にあり，周囲の歯肉は軽度で発赤していたが，出血はみられなかった。

X 線所見：「8」は近心傾斜し半埋伏状態にあり，周囲の骨はやや不透過性を増していた。

血液検査所見：6月 日の検査値では貧血が認められた。また，APTT の延長および第Ⅷ因子活性の低下が著明で，中等症の血友病 A であることを示していた (表1)。

臨床診断：慢性右下顎智歯周囲炎。

処置および経過：当科初診時，局所の炎症症状はほぼ消退しており，全身的には軽度の貧血状態にあったため，しばらく経過観察とした。また，本症例が第Ⅷ因子濃縮製剤の投与を受けたことがない，すなわち，きわめてまれな previously untreated patient (PAP と略す) であったため rhFⅧ製剤の使用による「8」の抜歯を計画した。1993年9月 日に本剤が発売されたのを待って，10月 日に智歯抜歯を目的に入院した。なお，患者には本剤使用の旨を説明し，第Ⅷ因子活性の測定のために経時的に採血を行うことの承諾を得た。

10月 日，まず補充療法として rhFⅧ製剤を 3000U 輸注し，輸注終了 10 分後に抜歯を開始した。すなわち，エビネフリン添加塩酸リドカインにて浸潤麻酔を行い，粘膜切開および歯牙分割をして抜歯した。局所止血として抜歯窩には高単位トロンビン末を散布し，酸化セルロースおよび歯肉包帯，床副子による圧

写真1 抜歯窩にトロンビン末を散布し，酸化セルロース，歯肉包帯および床副子によって局所止血を施行した。

迫止血を併用した (写真1)。術後2日間は rhFⅧ製剤 1000U の輸注を追加したが，補充療法による副作用の発現はなかった。後出血なく 10月 日に退院，抜歯後 14 日目に外来にて止血用床副子を除去した。

rhFⅧ製剤 3000U の投与により，輸注前には 5% 以下であった第Ⅷ因子活性は 134% まで上昇した。そして，抜歯を施行しているにもかかわらず 24 時間後でも約 20% を保っていた (図1)。

考 察

rhFⅧ製剤の利点は，従来のヒト血漿由来第Ⅷ因子製剤の欠点である病原ウイルスの混入による感染の危険性，混入しているアロ抗原ならびに夾雑蛋白によ

図1 rhFⅧ製剤3000U輸注後の血中第Ⅷ因子活性の推移

る免疫能低下という大問題を一挙に解決でき、しかも安定供給が可能であることである。そして、これらの特長は観血的処置の多い口腔外科の診療にも恩恵をもたらすものである。本症例に使用した rhFⅧ 製剤は、血液凝固第Ⅷ因子遺伝子をハムスター腎細胞に組み込んだ血液凝固第Ⅷ産生細胞 (R3細胞) から樹立された血液凝固第Ⅷ因子製造用細胞株から造られる。現在までに本邦を含め全世界的な臨床試験の結果より、血漿由来血液凝固第Ⅷ因子と同等の血中半減期と生体内回収率を示し、止血効果も良好であることが報告されている^{3,4)}。本剤を体重あたり1U/kg投与することにより第Ⅷ因子活性は $2.49 \pm 0.7 \sim 2.92 \pm 0.99\%$ 上昇したと報告されており³⁾、本症例においても予測通りの第Ⅷ因子活性値の上昇が得られた。それゆえ、通常の抜歯に比較し侵襲の大きい歯牙分割を要する智歯抜歯であったにもかかわらず、十分な止血効果が認められた。

rhFⅧ製剤の安全面の課題として、製造工程中に極微量混入しているマウスIgGの対する抗体産生の可能性があり、慎重な経過観察が必要である。なお、報告では現在までにこの抗体産生が認められた症例はな

く⁴⁾、本例においても抗体産生は生じていない。しかしながら、本剤としてヒト血漿由来第Ⅷ因子製剤と同様に投与により第Ⅷ因子インヒビターの発生の可能性があり⁵⁾、また医療財政の観点からも本剤の使用を適切な量に抑制する必要がある。本症例では、本剤の投与量を初回に3000U、術後に1000Uずつ2日間投与したが、これは症例として貴重なPAPの観血的処置を施行したため、本剤の臨床使用におけるプロトコルに従ったからである。現実的には侵襲の程度にもよるが、おおむね抜歯時の第Ⅷ因子製剤の投与量は20~40U/kgとし⁶⁾、十分な局所止血処置の併用が肝要かつ有効であることに変わりはないと考えられる。

結 語

rhFⅧ製剤を用い、血友病A患者の「8」の抜歯を施行し良好な止血が得られたので、その概要を報告した。

引 用 文 献

- 1) Fukui, H., Yoshioka, A., et al.: Clinical evaluation of recombinant human factor VIII (BAYw 6240) in the treatment of hemophilia A. *Int J Hematol* 54: 419-427 1991.
- 2) 池松正次郎: 血友病患者の免疫異常。血液と脈管 16: 1-12 1988.
- 3) Schwartz, R.S., Abildgaard, C.F., et al.: Human recombinant DNA-derived anti-hemophilic factor (factor VIII) in the treatment of hemophilia A. *N Engl J Med* 323: 1800-1805 1990.
- 4) 福井弘, 森和夫, 他: 遺伝子組換えヒト第Ⅷ因子製剤 BAYw 6240 の多施設共同による臨床的検討 (長期投与試験)。日輪血会誌 37: 593-604, 1991.
- 5) 高松純樹: 組換え型凝固因子製剤の効果。最新医学 48: 1043-1047, 1993.
- 6) 山田兼雄: 血友病の治療。福井弘編集; 血友病。第1版, 西村書店, 新潟, 1993, 184-204頁。