



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	補充療法ガイドラインに基づいた血友病B患者の抜歯経験
Author(s)	中村, 裕介; 榊原, 典幸; 水野, 貴行 他
Citation	北海道歯学雑誌, 31(2), 90-95
Issue Date	2010-12-15
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/45806
Type	journal article
File Information	08_nakamura.pdf



原 著

補充療法ガイドラインに基づいた血友病B患者の抜歯経験

中村 裕介¹⁾²⁾ 榊原 典幸¹⁾ 水野 貴行¹⁾²⁾
大西 裕之¹⁾ 山崎 裕²⁾ 北川 善政²⁾

抄 録：我が国で血友病Bは比較的稀な遺伝性凝固異常疾患で、その有病率は全血友病患者の約18%である。血友病BはX連鎖劣性遺伝性の先天性凝固障害症で第IX因子活性の低下が認められる。我々は2008年日本血栓止血学会のガイドラインをもとに血友病Bの患者の抜歯を行い、良好な経過を得たのでその概要を報告する。

患者は44歳男性、歯肉出血を主訴に当科受診。既往歴に血友病BとC型肝炎を認めた。血液検査では活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）47.3秒（正常26～38秒）と延長し、第IX因子活性は5.6%（正常67～152%）と明らかな低下を認めたのに対し、プロトロンビン時間（PT）、PT-INRは正常範囲内であった。繰り返される歯肉出血のため、ガイドラインに基づき第IX因子製剤補充療法を併用し、全身麻酔下に抜歯を施行した。

第IX因子活性の目標値を設定し、術直前～術後5日間補充療法と第IX因子活性のモニタリングを行った結果、異常出血やインヒビターの発現を認めることなく、良好な経過を得ることができた。

キーワード：血友病B、抜歯、補充療法

緒 言

我が国の血友病患者約5000人（男子出生10万人あたり約10人）のうち血友病Bは900人（血友病患者全体のおおよそ18% 平成21年度血液凝固異常症全国調査）であり、比較的稀な疾患である¹⁾。血友病BはX連鎖劣性遺伝性の先天性凝固障害症で第IX因子活性の低下が認められ、その観血的処置に際し以前は全血や新鮮凍結血漿の輸血が行われてきたが、比較的最近になり凝固因子製剤の補充療法が併用されるようになってきた²⁻⁴⁾。今回、我々は2008年日本血栓止血学会誌に掲載されている『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』⁵⁾をもとに血友病B患者に対して第IX因子製剤を補充し抜歯を行い、良好な経過が得られた。上記ガイドラインに基づいた第IX因子レベルの目標値設定、モニタリングを行った報告は現在のところないのでその概要を報告する。

症 例

患 者：44歳 男性
初 診：2009年8月

主 訴：右上顎大臼歯部の歯肉出血

既往歴：

血友病B：幼少期に何度か抜歯経験があり、その頃より止血されにくかったが、精査を受けていなかった。22歳の頃 歯肉出血を契機に当院内科での精査の結果、血友病Bが判明。1回/年程度の定期的な経過観察を受けていたが、口腔内については定期的な診察は受けていなかった。

また、7～8年程前に凝固因子製剤を補充し抜歯を受けた経験があったが、詳細については不明であった。

HCV 陽性

家族歴：特記事項なし

現病歴：1週間程前より、持続的な歯肉自然出血が続いていたため自意にて当科を受診した。

現 症：

全身所見

体格は中等度（身長：169cm、体重：68kg）、栄養状態良好、四肢関節・皮膚の出血斑や貧血症状は認めなかった。血圧は140/89mmHg、脈拍数は65回/分であった。

血液検査所見

血液検査の結果を表1に示す。凝固機能検査において、プロトロンビン（PT）活性値107%（正常80～120%）、

¹⁾ 〒051-8501 室蘭市新富町1丁目5番13号
日鋼記念病院歯科口腔外科（主任：榊原典幸 科長）

²⁾ 〒060-0002 札幌市北区北13条西7丁目
北海道大学大学院歯学研究科口腔病態学講座口腔診断内科学教室（主任：北川善政 教授）

表1 血液検査

		基準値	
WBC	12570	3500~9700	/ μ L
RBC	511	438~577	$\times 10^4$ / μ L
Hb	15.8	13.6~18.3	g/dL
Ht	48.4	40.4~51.9	%
HCV	95	83~101	fl
MCH	30.9	28.2~34.7	pg
MCHC	32.6	31.8~36.4	%
PLT	24.7	14.0~37.9	$\times 10^4$ / μ L
白血球像(%)			
好塩基球	0.1	0~2	%
好酸球	0.4	0~7	%
好中球	83.5	42~74	%
リンパ球	13.2	18~50	%
単球	2.8	1~8	%
T-bil	0.4	0.3~1.2	mg/dL
AST (GOT)	31	10~40	U/L
ALT (GPT)	47	5~45	U/L
PT 活性値	107	80~120	%
PT-INR	0.97	0.90~1.13	
APTT	47.3	26~38	sec
第IX因子	5.6	67~152	%

PT-INR0.97（正常0.90~1.13）と正常範囲内であるのに対し、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）47.3秒（正常26~38秒）と延長し、さらに第IX因子活性は5.6%（正常67~152%）と明らかな低下を認めた。また、患者はHCVキャリアであるが、PLT24.7万/ μ L、GOT31/ μ L、GPT47/ μ Lと血液検査上明らかな肝機能障害を認めなかった。

口腔内所見

右上764左上5部に残根を認め、右上76部辺縁歯肉より持続的な出血を認めた。また、口腔清掃状態は不良で全顎的に辺縁歯肉の発赤、腫脹を認めた（図1）。



図1：右上76部に歯肉出血を認めた（ミラー像）。

画像所見

全顎的に水平性骨吸収像を認め、右上764左上5部には残根を認めた（図2）。

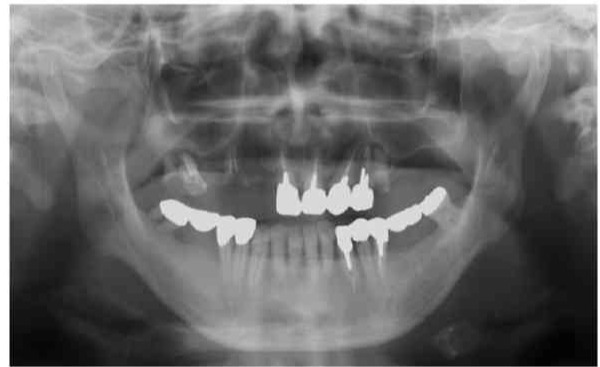


図2：全顎的な水平性骨吸収像，右上764左上5部には残根。

臨床診断：

慢性辺縁性歯周炎

右上764左上5 C4

処置および経過：

処置および経過を図3に示す。

血友病Bの既往ならびに内因系の凝固異常（APTTの延長，第IX因子低下）を認めたため，即日入院下で止血管理を開始した。すなわち，上顎印象採得を行い，止血シーネを作製し装着した。シーネによる局所止血により概ね止血されたが，その後もシーネ辺縁より口腔内ににじむ程度の出血を認めた。

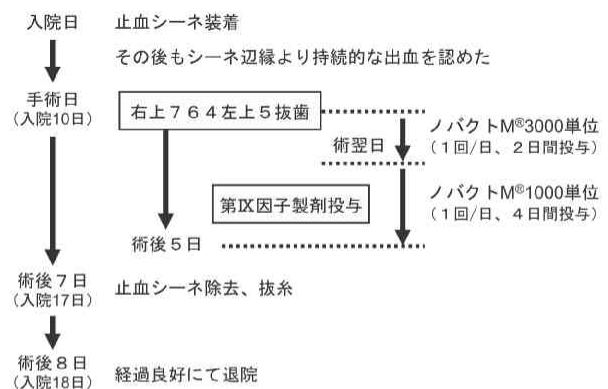


図3：処置および経過

右上764左上5は保存不可能と判断し，今後頻回の歯肉出血が予想されたため，抜歯を予定した。比較的多数の抜歯であり，日を違えての頻回の抜歯は，頻回の補充療法，止血管理が必要となることより全身麻酔下で一括抜歯を行うこととした。

また，第IX因子製剤の補充量，製剤の決定にあたり，担当内科医師より助言をいただいた。

手術日 全身麻酔下に右上764左上5抜歯し、抜歯窩に酸化セルロース（サージセル[®]）を填入、歯肉縫合し抜歯窩を可及的に縮小させた。止血シーネ装着し（図4）、手術を終了した。術中の出血量はごく少量で通常の抜歯と何ら差異を認めず、また術後、創部からの異常出血や皮下出血斑を認めることなく経過した。手術にあたり、術直前～術後5日間に第Ⅸ因子製剤を補充。第Ⅸ因子製剤はノバクトM[®]を使用し、補充量は手術日とその翌日は3000単位、以降4日間は1000単位を1日1回定時に補充。毎回、第Ⅸ因子製剤補充前に血液検査を行い、凝固系、第Ⅸ因子活性の測定を行った。



図4：止血シーネを装着し手術を終了とした。また、止血シーネ内面と創部を密着させるため、弾性裏覆材を使用した。

第Ⅸ因子投与期間中のPT、APTT、第Ⅸ因子レベルは図5、6に示すようになった。PTは第Ⅸ因子補充期間中も大きな変化なく経過し、APTTは短縮し、第Ⅸ因子活性は予測していた期待値とほぼ一致した結果を得ることができた。

術後7日目 止血シーネ除去し、抜糸。抜歯窩には肉芽が形成され、創部からの出血は認められなかった。

術後8日目 経過良好にて退院。現在、外来にて歯周治療、義歯調整を継続しているが、その後歯肉出血は認めていない。

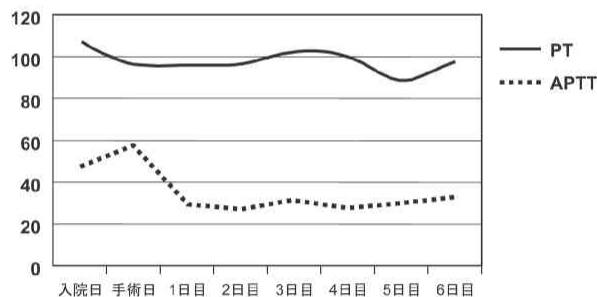


図5：PTは第Ⅸ因子補充期間中も大きな変化なく経過し、APTTは短縮した。

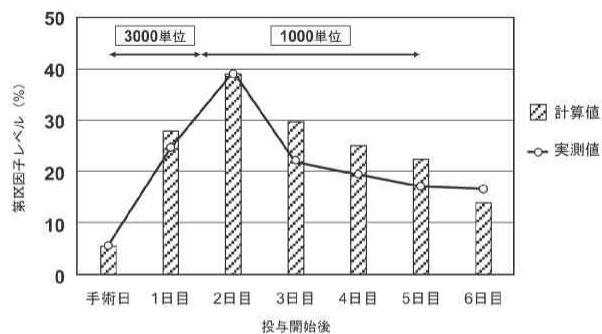


図6：第Ⅸ因子活性は予測していた計算値とほぼ一致した結果を得ることができた。

考 察

《血友病Bについて》

血友病Bは血液凝固第Ⅸ因子の量的、質的異常による先天性出血性疾患であり、その割合は血友病全体のおおよそ18%であり比較的稀な疾患である。その出血症状は重症例で関節や筋肉などの深部出血が多くみられ、この他に口腔内出血や鼻出血、肉眼的血尿、消化管出血もみられ、頭蓋内や腹腔内出血などの重篤な出血も起こりうる。一方、軽症例では出血症状はほとんどみられず、抜歯や外傷後の止血困難がスクリーニング検査で偶然診断されることが多い。検査所見としては、プロトロンビン時間（PT）は正常で、活性型部分トロンボプラスチン時間（APTT）が延長し、第Ⅸ因子活性が40%未満に低下していることで診断される^{6,7)}。

《第Ⅸ因子補充療法およびインヒビターについて》

凝固因子製剤を輸注された血友病患者には血液凝固因子に対する抗体（インヒビター）が発現するリスクがあり、一度インヒビターが発現すると凝固因子製剤による補充療法の止血効果が減弱ないし消失するため、観血的処置を行う際のインヒビターの発現は重大な合併症となる。インヒビター発現のリスクは血友病Bより血友病A、中等症・軽症より重症型の方が高いことが知られている⁸⁾。また、凝固因子製剤の初回輸注年齢が低いほど発生率が高いとの報告がある^{9,10)}。

一方、各凝固因子製剤間のインヒビター発生率に関しては現在のところ明確にわかっておらず、専門家の間でも見解は一致していない⁸⁾。自験例では過去に補充療法を併用し抜歯を行っていることよりインヒビターを保有している可能性が否定できず、入院時にインヒビターの測定を行ったが陰性であった。その後インヒビターの測定は行わなかったが、創部の止血状態が良好であったこと、補充療法中に第Ⅸ因子活性を毎日測定した結果、第Ⅸ因子活性は我々の予測値と大きな差異を認めなかったことよりインヒビターは発現しなかったと考えられる。

《第Ⅸ因子の選択について》

我が国で血友病Bに対して使用可能な第Ⅸ因子製剤は、血漿由来第Ⅸ因子製剤や血漿由来第Ⅸ因子複合体製剤が挙げられるが、製剤間の大きな差異はまだはっきりとわかっていない¹¹⁾。また、インヒビターの発現に関しても製剤の種類に関係ないとされている。今回、我々は周術期に血漿由来第Ⅸ因子製剤（ノバクト M[®]）を補充し抜歯を行い、良好な経過を得ることができた。

《第Ⅸ因子期待値と目標値について》

血友病患者に第Ⅸ因子を静脈投与した場合、血漿中の活性は投与直後（実際は10～15分後）をピークとして徐々に低下し、一般に半減期は24時間程度であると考えられている。2008年日本血栓止血学会誌『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』では、必要量は下記の式をもとに計算するように推奨している。

必要投与量（単位）＝体重（kg）

×目標ピークレベル（%）×【0.75～1】

この計算をもとに歯科治療（抜歯、切開を伴う）の場合、目標ピークレベルを20～80%の範囲内で設定し、処置直前に1回投与。経過に応じて12～24時間毎に1～3日間投与することとされている。

今回、上記ガイドラインを参考に第Ⅸ因子レベルを3日間20%以上に維持できるように目標ピークレベルを設定した。加えて手術は多数歯にわたる抜歯であり、比較的創部が広範に及ぶこと、歯槽骨整形術が必要であったこと、重度の歯周炎で歯肉出血しやすかったことより、一般的な抜歯と比較し手術侵襲が大きく止血困難が予想されたため、第Ⅸ因子製剤の投与期間を延長し、5日間投与した。なお、本ガイドラインの注釈に「歯科処置において一般に圧迫や創面の縫合の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」とあり、各種処置・小手術における目標因子レベル「動脈穿刺、中心静脈カテーテル、心臓カテーテル・血管造影など」の項（投与期間：1～7日間）を参考に投与期間を5日間とした。

2008年日本血栓止血学会誌『凝固因子補充療法のガイドライン』では抜歯、切開を伴う場合の歯科治療は第Ⅸ因子目標ピークレベルを20～80%と幅広く設定されており、厳密な基準は設けられていないので、今回、術後3日間第Ⅸ因子レベルを最低20%に保持できるように目標ピークレベルを設定し第Ⅸ因子製剤を補充した。具体的な目標ピークレベルに関しては血友病の重症度やインヒビター発現の有無、手術侵襲を考慮して決定しなければならないが、自験例では投与期間中の第Ⅸ因子活性は予測していた期待値とほぼ一致した結果を得ることができ、良好な経過を得ることができた。

第Ⅸ因子製剤を補充することでヒト血液由来製剤の不純

物混入による副反応（血液型抗体の混入による溶血、アレルギー反応）やB型肝炎、C型肝炎、後天性免疫不全症候群などの有害ウイルス伝播のリスクがある。原血漿のスクリーニング検査、加熱処理、有機溶媒や界面活性剤によるウイルス不活性化処理、ナノフィルター処置などにより以前と比較しその安全性は著しく向上し、現在日本で認可されている第Ⅸ因子製剤の使用でHIV、HBV、HCV感染の報告はない¹¹⁾。ただし、これらの技術により全ての感染症を完全に防止できる訳ではなく、したがって血友病B患者の観血的処置に際しては十分なインフォームドコンセントを行った上で第Ⅸ因子製剤の補充療法を併用すべきである。

結 論

今回、我々は血友病Bの患者に「凝固因子補充療法ガイドライン」に沿って、第Ⅸ因子製剤補充療法を併用した抜歯を行い、術後に異常出血を認めることなく良好な経過を得ることができた。また、凝固因子製剤補充療法を行うことでインヒビター発現のリスクがあり、過去に第Ⅸ因子製剤の投与歴がある場合は特にそのことを念頭に置いて治療を進める必要がある。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、資料の御提供および御助言をいただきました口銅記念病院総合内科（血液）村上俊吾先生に深く感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) 瀧 正志, 大平勝美, 白幡聡, 立浪 忍, 仁科 豊, 花井十伍, 三間屋純一: 血液凝固異常症全国調査平成21年度報告書. 3, 財団法人エイズ予防財団, 東京, 2010
- 2) 千野武広, 田中俊彦, 針谷竜宣, 藤井久弥, 佐々木元賢, 羽田靖子, 黒川一郎: 血友病B患者における抜歯例. 日本口腔科学会誌, 20: 559-566, 1971
- 3) 金田敏郎, 長山 勝, 谷口憲正: 血友病口腔出血管理でおこなわれる補充療法の検討. 日本輸血学会誌, 20: 113-118, 1974
- 4) 伊藤輝夫, 曾我宏世, 坪口高明, 岡本香代, 松瀬洋一: 凝血第Ⅸ因子複合体を用いた血友病B患者における抜歯経験. 日本口腔科学会誌, 22(3): 451-455, 1973
- 5) 松下 正, 天野景裕, 瀧 正志, 岡 敏明, 酒井道生, 白幡 聡, 高田 昇, 高松純樹, 竹谷英之, 花房秀次, 日笠 聡, 福武勝幸, 藤井輝久, 田中一郎, 三間屋純一, 吉岡 章, 嶋 緑倫: 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. 血栓止血誌, 19(4): 510-519, 2008
- 6) 嶋 緑倫: 血友病, von Willebrand 病. 小児内科, 38

- 増刊号：551-553, 2006
- 7) 田中一郎, 吉岡 章：血友病の診断と治療. 血栓止血誌, 18(6): 568-571, 2007
- 8) 嶋 緑倫, 瀧 正志, 天野景裕, 岡 敏明, 高田 昇, 高松純樹, 竹谷英之, 花房秀次, 口笠 聡, 福武勝幸, 松下 正, 三間屋純一, 吉岡 章, 白幡 聡：凝固因子製剤の種類がインヒビター発現に及ぼす影響. 血栓止血誌, 18(1): 87-88, 2007
- 9) 瀧 正志：血友病に対する新たな治療法. 小児科, 48 (1): 67-72, 2007
- 10) Johanna G. van der Bom, Eveline P. Mauser-Bunschoten, Kathelijn Fischer, H. Marijke van den Berg: Age at first treatment and immune tolerance to factor VIII in severe hemophilia. Thromb Haemost, 89 : 475-479, 2003
- 11) 鈴木隆史, 松下 正, 堀越泰雄, 新井盛大, 福武勝幸, 嶋 緑倫：血友病製剤2007年版. 血栓止血誌, 18(1): 71-86, 2007

ORIGINAL

Successful tooth extraction in a patient with hemophilia B

Yuusuke Nakamura¹⁾²⁾, Noriyuki Sakakibara¹⁾, Takayuki Mizuno¹⁾²⁾,
Hiroyuki Onishi¹⁾, Yutaka Yamazaki²⁾ and Yoshimasa Kitagawa²⁾

ABSTRACT : In Japan, hemophilia B is a relatively rare inherited coagulation disorder with an incidence of about 18% of the total hemophilia population. Factor IX deficiency is found in hemophilia B cases with X-linked hereditary deficiency. This case report describes a successful experience of tooth extraction in a patient with hemophilia B, performed in accordance with the 2008 guidelines of the Japanese Journal of Thrombosis and Hemostasis.

A 44-year-old male patient with gingival bleeding was referred to the department. The past history included hemophilia B and hepatitis C. Blood tests showed an abnormal activated partial thromboplastin time (APTT: 47.3seconds; normal range 26-38 seconds) and activity of factor IX (5.6%; normal range 67-152%). But, the prothrombin time (PT) and PT-INR were within the normal range. Because of repeated gingival bleeding, the patient was hospitalized and successfully underwent tooth extractions under general anesthesia, in combination with the use of plasma-derived factor IX concentrates, based on the guideline. The plasma level of factor IX was monitored during five days perioperatively, and the appropriate amount of factor IX concentrates, calculated from a target level of the activity of factor IX, were intravenously administered. The postoperative course was uneventful without episodes of bleeding or development of inhibitors.

Key Words : hemophilia B, tooth extraction, replacement therapy

¹⁾ Nikko Memorial Hospital, Dept. of Oral Surgery, Shintomi Cho 1-5-13, Muroran, Japan 051-8501, (Noriyuki Sakakibara, Chief of Dept.)

²⁾ Hokkaido University, Graduate School of Dental Medicine, Div. of Oral Pathobiological Science, Oral Diagnosis and Medicine, Kita-ku, Kita 13, Nishi 7, Sapporo, Japan, 060-0002, (Prof. Yoshimasa Kitagawa)