

臨床経験

血友病 A に合併した胃癌の 1 手術例 —DNA 組換え型第VIII因子製剤を用いて—

大阪市立大学医学部附属病院第1外科, *同 血液内科

小川 正文 西口 幸雄 山下 隆史
柳川 憲一 曾和 融生 日吉 基文*

血友病 A は伴性劣性遺伝疾患で患者の絶対数が少ないため、一般の外科医が手術に遭遇する機会は極めて少ない。1970年後半より血液凝固第VIII因子濃縮製剤が開発され、血友病 A の止血管理は比較的容易になり、肝切除などの大手術の経験例が報告されている。1993年、遺伝子工学を応用した遺伝子組換え型血液凝固第VIII因子製剤が発売されたが大手術の報告はまだない。今回、70歳男性の血友病 A (第VIII因子活性 5%以下)を合併する胃癌症例に対し、術前より遺伝子組換え型血液凝固第VIII因子製剤を投与することにより、術中の止血管理を行い、術後も定期的投与により、血中第VIII因子濃度を一定以上に保ち、順調に経過した胃全摘術の1例を経験した。従来の血漿由来血液凝固第VIII因子製剤は、病原ウイルスの感染の危険性が残っているが、今回使用した遺伝子組換え型血液凝固第VIII因子製剤ではその心配もなく、血友病患者の外科手術もさらに安全に行えるものと考えられた。

Key words: hemophilia A, total gastrectomy, recombinant factor VIII

はじめに

血友病 A は伴性劣性遺伝疾患で患者の絶対数が少なく、一般の外科医が血友病 A 患者に遭遇する機会は極めて少ない。1970年後半よりヒト血漿由来の血液凝固第VIII因子濃縮製剤(以下、FVIII 製剤と略記)の開発により止血管理は比較的容易になり、肝切除などの大手術の際に使用され良好に管理しえたという報告例がみられている¹⁾。今回、胃癌手術症例に対して、1993年に発売された、遺伝子組換え型 FVIII 製剤を使用する機会を得たので報告する。

症 例

患者: 70歳, 男性

主訴: 下血, 貧血

家族歴: 2親等以内に血友病の患者は本例以外に認めなかった。

既往歴: 幼少の頃より外傷時止血困難であったが、特にその原因の検索を受けることなく経過していた。55歳時に血友病 A と診断され、以後、関節出血などの出血エピソードに対して、ヒト血漿由来 FVIII 製剤を

随時(自己注射)投与されていた。

現病歴: 当院の血液内科にて血友病の治療を受けていたが、平成5年12月初旬タール便を認め、上部消化管内視鏡検査を施行したところ、胃体上部に腫瘍を指摘され、手術目的にて当科入院となった。

入院時現症: 身長159cm, 体重65kg, 体格栄養中等度。眼瞼結膜に貧血を認めたが、眼球結膜に黄疸は認めなかった。頸部、胸部に理学的に異常を認めなかった。腹部は平坦、軟で、心窩部に肝を3横指触知するが、圧痛は認めなかった。

腹水、表在リンパ節の腫大は認めなかった。直腸指診には異常を認めなかった。

入院時検査成績: Hb 8.5g/dl と貧血を認めたが、その他肝機能、腎機能に異常なく、出血凝固系では出血時間3分、凝固時間15分、APTT 63.2秒で第VIII因子活性は5%以下であった。抗第VIII因子抗体は陰性であった (Table 1)。

上部消化管造影: 胃体中部小彎前後壁にわたり径4cmの辺縁不整、中央に陥凹を伴う Borrmann 3型の腫瘍を認めた (Fig. 1)。

上部消化管内視鏡検査: 胃体中部前壁を中心に周堤のくずれた Borrmann 3型の腫瘍を認めた (Fig. 2)。

<1996年10月9日受理>別刷請求先: 小川 正文

〒545 大阪市阿倍野区旭町1-5-7 大阪市立大学医学部第1外科

Table 1 Laboratory findings in hospitalized

| | | | |
|-----|-----------------------------|-----------------------|------------|
| WBC | 7400 / μ l | Bleeding time | 2 min |
| RBC | 276×10^4 / μ l | Clotting time | 15 min |
| Hb | 8.5 g/dl | APTT | 63.2 sec |
| Ht | 26.0 % | Factor VIII activity | 5 % |
| TP | 6.7 g/dl | Factor VIII inhibitor | (-) |
| Alb | 3.4 g/dl | AFP | 6.1 ng/ml |
| GOT | 33 IU/L | CEA | 76.6 ng/ml |
| GPT | 15 IU/L | CA19-9 | 131 U/ml |
| LDH | 567 IU/L | SPan-1 | 73 U/ml |
| BUN | 34 mg/dl | ATL | 1,024 |
| CRE | 0.7 mg/dl | HIV | (-) |
| CRP | 3.2 mg/dl | | |

Fig. 1 UGI series revealed that the tumor occupied the mid-gastric body extending from the anterior through the posterior wall with crater which was shown as Borrmann type 3

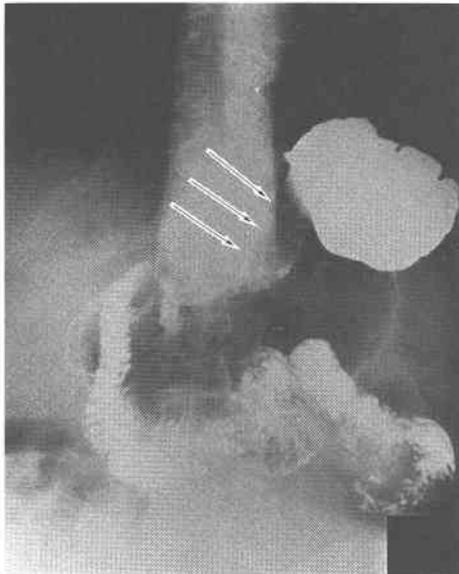


Fig. 2 Endoscopic findings revealed that the tumor was shown as Borrmann type 3 in the anterior wall of the middle third of the gastric body.

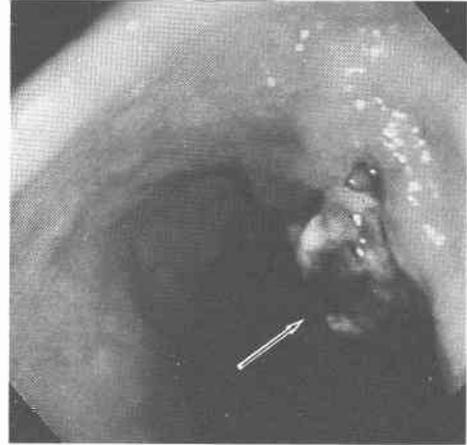
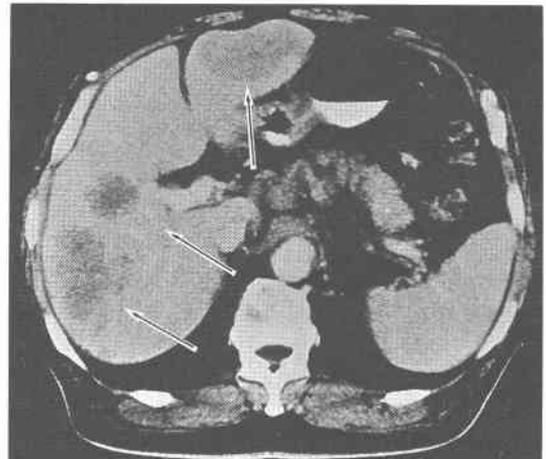


Fig. 3 Abdominal CT scan showed multiple metastatic low density areas in the liver. Swollen lymph nodes were seen beside the abdominal aorta.



腹部CT：肝両葉に多数 low density area を認め、多発肝転移巣がみられた。腹部大動脈周囲のリンパ節の腫大を認め、リンパ節転移を疑った (Fig. 3)。

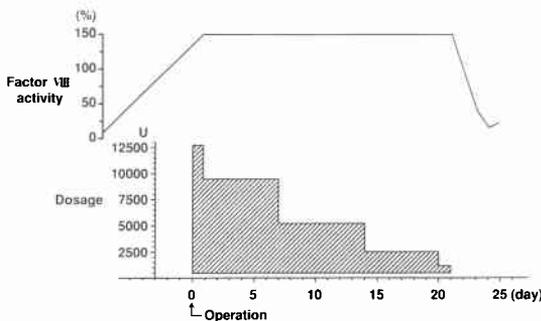
第VIII因子補充療法：手術直前より第VIII因子の補充を行った。補充量は三輪ら²⁾の提案したプロトコールを参考にし (Table 2)、遺伝子組換え型 FVIII 製剤を術前3,500単位、術中2,000単位、術後3,500単位を2回投与した。その後の補充量は、術後第1～7病日まで3,000単位を1日3回、術後第8～14病日まで2,500単位を1日2回、術後第15～20病日まで2,500単位を1日

1回、第21病日に500単位投与した (Fig. 4)。その結果、術前から術後21病日まで、第VIII因子活性は150%以上に保たれた。なお、術後23病日において、抗第VIII因子抗体はみられなかった。

手術所見：腹腔内に腹水の貯留を少量認めたが、腹腔内洗浄細胞診では陰性であった。大網にのみ播種を疑う腫瘤を認めたが、腸間膜や直腸膀胱窩には播種は認めなかった (P1)。肝は両葉にわたり多数の転移を認めた (H3)。胃は胃体中部小彎前壁を中心に鶏卵大の腫

Table 2 Factor VIII replacement therapy for Hemophilia A

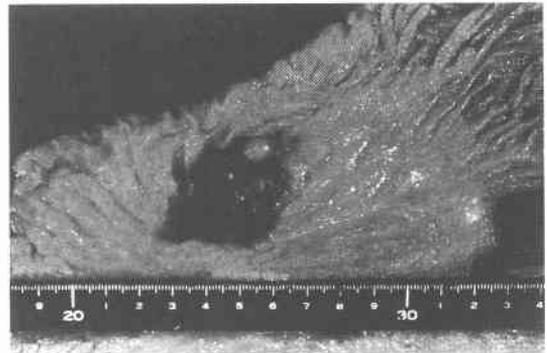
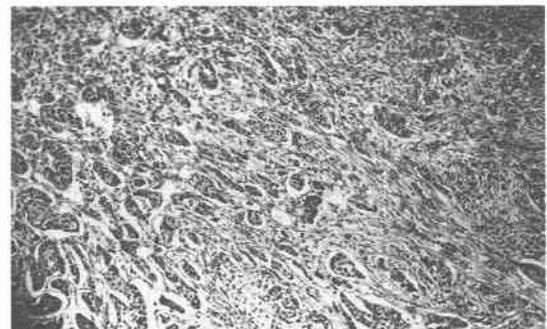
| | Dosage (IU/kg) | Frequency | |
|-----------------------|----------------|-------------------------|-----------------|
| | | 24hourly | Days |
| hemarthrosis | 10~20IU/kg | 1~2 | 2~7 |
| muscle bleeding | 15~40IU/kg | 2~3 | 3~7 |
| tooth extraction | 15~20IU/kg | 2 (before dentistry) | 1 |
| subcutaneous bleeding | 15~20IU/kg | 1~2 | 2~3 |
| minor surgery | 30~40IU/kg | 1~2 | 3~5 |
| intracranial bleeding | 40~50IU/kg | 3 | at least 2weekd |
| own case | 50IU/kg | 3 | 1 |
| | 40IU/kg | 2 | 1 |
| | 20IU/kg | 1 | 1 |

Fig. 4 Dosage and administration of recombinant factor VIII and Factor VIII activity.

瘍を触知し漿膜面の浸潤を認めたが、他臓器への浸潤は認めなかった (T3)。所属リンパ節は 4 群の No. 16 にまで転移陽性と思われた (N4)。以上の所見より根治術不能であるが、腫瘍からの出血をきたしていることもあり、姑息的に胃全摘術を施行し再建は Roux-Y 法 (Orr 吻合法) にて行った。開腹当初より oozing がみられ止血管理が困難であったが、遺伝子組換え型 FVIII 製剤 2,000 単位を補充することにより、出血のコントロールは容易となった。なお、手術時間は 3.5 時間、総出血量は 1,180ml であった。

摘出標本：胃体中部小彎前壁に 3.5×4.0cm の Borrmann 3 型の腫瘍を認めた (Fig. 5)。

病理組織所見：増殖充実性を示す未分化型腺癌で深達度は固有筋層を越え、漿膜下に達していた (ss)。腫瘍はリンパ管、血管へ浸潤し、特に著明なリンパ行性進展を認めた (ly3, v2, INF β) (Fig. 6)。

Fig. 5 Macroscopic findings of the resected stomach revealed that the tumor was located in the anterior wall of the middle third of the gastric wall with the size of 3.5×4.0cm.**Fig. 6** Microscopic findings showed the poorly differentiated adenocarcinoma invading the subserosa (SS, IFN β, ly3, v2). The tumor had marked lymphatic and moderate venous involvement.

術後経過：遺伝子組換え型 FVIII 製剤を前述のスケジュールにより投与した結果、術創部その他からの出血はみられず、術後経過は良好であったが、術後 26 日目より左鎖骨上窩に転移性リンパ節を触知するようになった。このため化学療法を行ったが、術後 85 日目に死亡した。

考 察

血友病は数種類に分類されているが、いずれも稀な疾患で、最も頻度の高い血友病 A (第 VIII 因子欠乏症) で人口 10 万人あたり 4~5 人の有病率とされ、血友病 B (第 IX 因子欠乏症) ではその約 1/5、血友病 C (第 V 因子欠乏症) では日本で 30 人前後とされている。これらの患者が手術を要する疾患に罹患する頻度を考えると、一般の外科医が血友病患者の手術に遭遇する機会

は極めて少ない。

血友病患者における外科手術は1935年にFriedrich³⁾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⁴⁾。しかし、1957年Blombackら⁵⁾のF-I-O分画の開発、1964年Poolら⁶⁾によるクリオプレシピテートの開発により手術の安全性は向上し、さらに1970年後半、FVIII製剤の開発により安全に手術が行われるようになった⁷⁾。

本邦においても悪性腫瘍の手術例は多数報告されている⁸⁾⁹⁾。これらの報告ではヒト血漿由来FVIII製剤を用いて手術を行っているが、今回、我々は遺伝子組換え型FVIII製剤を用いて手術を行った。この時点において遺伝子組換え型FVIII製剤を用いた手術例は報告されておらず、投与量は松本、三輪の提案したプロトコルを用いた。投与量の幅については過去に例がないため、術中、術後出血が懸念され最高量を投与した。このため血中の第VIII因子活性は安全域といわれる70%を上回る150%を越える結果となったが、今後の至適投与量を検討する参考になるものと考えられる。

今回用いた遺伝子組換え型FVIII製剤は、ヒト血液凝固第VIII因子cDNAをベビーハムスター腎細胞に導入し、産生された第VIII因子をアフィニティークロマトグラフィにより、高度に精製された製剤であり、ヒト血漿由来FVIII製剤とほぼ同等の生物学的活性を有している^{10)~12)}。また、米国、ドイツ、日本において1988年6月より臨床試験が開始され、安全性および有効性が確認されている¹³⁾¹⁴⁾。なお、本製剤は、本邦において1993年9月に発売されている。

血友病患者の第VIII因子補充に関して以前より問題となっているものに、ヒト血漿由来FVIII製剤を介してのウイルス感染がある。このため、加熱処理などウイルス不活化処理が、製造工程中に導入されるに至った。これらの処理によりHIV、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスなど血液媒介ウイルスの伝播はほとんどないと考えられる。しかしながら、耐熱性ウイルスなど、ウイルス不活化処理に抵抗性を示すウイルスも存在しており、これらウイルス伝播の報告も散見される¹⁵⁾¹⁶⁾。さらに、ヒト血漿由来FVIII製剤には夾雑蛋白が混入しており、それらによる免疫能の低下¹⁷⁾、溶血¹⁸⁾などを示唆する報告が散見されるが、今回使用した遺伝子組換え型FVIII製剤はその心配がない¹⁹⁾。以上のことから、遺伝子組換え型FVIII製剤は、FVIII製剤を大量に使用する血友病患者の外科手術をより安全に行うものであると考えられた。

文 献

- 1) 柳父宣治, 森敬一郎, 和田康雄ほか: 血友病Aにおける肝切除術の1例. 日消外会誌 26: 2832-2835, 1993
- 2) 三輪史郎, 松本 昇: 出血傾向とその治療. メディカルリサーチセンター, 東京, 1976, p113-116
- 3) Friedrich H: Uber das operationsrisks bei Hemophilia. Der Chirurg 7: 73-78, 1935
- 4) Kitchens CS: Surgery in hemophilia and related disorders. Medicine 65: 34-45, 1986
- 5) Blomback M, Erik JJ, Nilsson IM: Treatment of hemophilia A with human antihemophilic globlin. Acta Med Scand 161: 301-321, 1958
- 6) Pool GG, Schannon AE: Production of high-potency concentrates of antihemophilic globlin in a closed-bag system. N Engl J Med 273: 1443-1447, 1965
- 7) Rodowski WJ, Scharf R, Ziemiński JM: Is major surgery in hemophiliac patients safe? World J Surg 11: 378-386, 1987
- 8) 齊藤和哉, 畠 清彦, 泉虎之助: 進行胃癌根治術を施行した血友病Aの1例. Med Postgrad 19: 547-553, 1981
- 9) 留奥 誠, 久藤 真, 津田雅之ほか: 血友病手術患者7例の臨床的検討. 臨血 24: 232-241, 1983
- 10) 福武勝幸, 香川和彦, 腰原公人ほか: 遺伝子組換え型第VIII因子(BAYw6240)の性質とVIII因子力価測定におけるvWFの影響についての検討. 薬理と治療 19: 891-897, 1991
- 11) 吉岡 章, 田中一郎, 嶋 緑倫ほか: 遺伝子組換え型第VIII因子製剤(BAYw6240)中の第VIII因子の性状. 日血栓止血会誌 1: 212-218, 1990
- 12) ウェルナー・シュレーダー, 加藤昌功, カルマン・ホバスほか: 遺伝子組換え型第VIII因子製剤(rFVIII, BAYw6240)の構造・組成. 薬理と治療 19: 2207-2220, 1991
- 13) Schwartz RS, Abildgaard CF, Aledort LM et al: Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (factor VIII) in the treatment of hemophilia A. N Engl J Med 323: 1800-1805, 1990
- 14) 福井 弘, 森 和夫, 石川正明ほか: 遺伝子組換えヒト第VIII因子製剤BAYw6240の多施設共同による臨床的検討(長期投与試験). 日輸血会誌 37: 593-604, 1991
- 15) Mannucci PM, Gdovin S, Gringeri A et al: Transmission of Hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. Ann Intern Med 120: 1-7, 1994
- 16) Grobe-Bley A, Eis-Hubinger AM, Kaiser R et

- al: Serological and virological markers of human parvovirus B19 infection in sera of hemophiliacs. *Thromb Haemost* 72 : 503–507, 1994
- 17) Wadhwa M, Dilger P, Tubbs J et al: Identification of transforming growth factor- β as a contaminant in factor VIII concentrates: A possible link with immunosuppressive effects in hemophiliacs. *Blood* 84 : 2021–2030, 1994
- 18) Ashenhurst JB, Langehenning PL, Seeler RA et al: Hemolysis due to anti-A and anti-B in-factor VIII preparations. *Arch Intern Med* 130 : 101–103, 1972
- 19) Mannucci PM, Brettler DB, Aledort LM et al: Immune status of human immunodeficiency virus seropositive and seronegative hemophiliacs infused for 3.5 years with recombinant factor VIII. *Blood* 83 : 1958–1962, 1994

**A Patient with Hemophilia A in Whom Total Gastrectomy
—Using Recombinant Factor VIII—**

Masafumi Ogawa, Yukio Nishiguchi, Takafumi Yamashita,
Kenichi Yanagawa and Michio Sowa
The First Department of Surgery, Osaka City University Medical School
Motofumi Hiyoshi
Department of Hematology, Osaka City University Medical School

Hemophilia A is a very rare disease and surgeon have the little patient with surgical disease. Since 1970, factor VIII concentrates was made available, hemostatic control has been straight forward easy and major surgery may be performed safely. In 1993, recombinant factor VIII was developed, but no case report of major surgery under supplementation of recombinant factor VIII have been published. We performed a successful total gastrectomy in a hemophilia A patient with gastric cancer under supplementation with recombinant factor VIII. Transfusion of recombinant factor VIII allowed good hemostatic control during and after the operation. This method of transfusion may be very useful because there is no fear of infection with unknown viruses or known viruses such as hepatitis virus and human immunodeficiency virus (HIV), and no possible effect from allo-antigen stimulator on the immune system.

Reprint requests: Masafumi Ogawa The First Department of Surgery, Osaka City University Medical School
1-5-7 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka, 545 JAPAN
