

症例報告

抜歯後出血を契機に診断された高齢者における先天性血友病 A の 1 例

湯浅 哲也, 細川 浩良, 館原 誠晃, 徳山 麗子, 高野 栄之,
工藤 景子, 藤澤 健司, 里村 一人

キーワード: 血友病 A, 抜歯後出血, 高齢者, 先天性

Inherent Hemophilia A Diagnosed after Bleeding of Tooth Extraction; A Case of a Senior Patient

Tetsuya YUASA, Hiroyoshi HASOKAWA, Seiko TATEHARA, Reiko TOKUYAMA,
Hideyuki TAKANO, Keiko KUDO, Kenji FUJISAWA, Kazuhito SATOMURA

Abstract : Hemophilia A is often diagnosed by gingival change, traumatic injuries, or bleeding after extraction in childhood, but rarely in senior age.

We experienced that a 66 year-old man was diagnosed as hemophilia A by bleeding after tooth extraction. He was referred to our hospital for control the bleeding after tooth extraction. Although we tried to stop bleeding by local hemostasis, we repeated to bleed several times. Then we examined the level of hemorrhage factors.

As a result, the patient was diagnosed as moderate hemophilia A, and he received recombinant factor VIII intravenously. After that, the bleeding had been stopped completely.

緒 言

日常診療において、抜歯後出血を認めることはまれではないが、その症候性出血の多くは抗血小板薬や抗凝固薬などの薬剤によるもの、肝障害や感染症に伴う凝固異常によるものであり、血友病などの先天性凝固異常を背景としたものは比較的少ない。多くの場合、これらの合併症を伴うものに対する観血的治療は、患者の問診による既往歴や現病歴により安全かつ計画的に進められているからである。通常、患者は自身が合併症や基礎疾患に対してその病態を理解していることが多く、観血的処置に対する留意点も十分に把握していることが多いが、問診や現病歴から全身性疾患を予想することが難しいことも少なくない。

今回われわれは、上顎前歯の抜歯後出血を契機に血友

病 A と診断された高齢者の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えその概要を報告する。

症 例

患 者: 66歳, 男性。

初 診: 2008年 1月31日。

既往歴: 本態性高血圧。

家族歴: 特記事項なし。

主 訴: 上顎前歯部の抜歯後出血。

現病歴: 2008年 1月23日近歯科にて左側上顎中切歯の抜歯術を受けたが、抜歯後も持続的な出血が続くため、1月29日に総合病院内科を受診した。問診ならびに血液検査の結果から、出血性素因がないと診断され、電話にて局所的止血を依頼され1月31日当科時間外初

診となった。

現 症

口腔外所見：顔貌は左右対称で、顔色の不良や上唇部の腫脹および出血斑もなかった。また、全身皮膚に出血斑は認めなかった(図1 A)。

口腔内所見：左側上顎中切歯の抜歯窩を中心に凝血塊を認め、その周辺からわずかに持続的な出血を認めた(図1 B)。

画像所見：パノラマ X 線写真では、広範囲な骨吸収や歯槽骨骨折を疑わせる所見はなく、またデンタル X 線写真でも歯根の残存などの異常所見はみられなかった(図2 A B)。

臨床診断：上顎前歯部の抜歯後出血

処置および経過：初診時に止血用プラスチックシーネによる圧迫止血を行うと同時に抗プラスミン剤およびカルバゾクロム系製剤の全身投与を行い、止血を確認後帰宅させた(図3)。以後再出血を繰り返したため、悪性腫瘍の可能性を考慮し、抜歯窩内組織の生検を施行したが、腫瘍組織は認められなかった。その後も出血を繰り返すため、2月11日全身精査、止血および栄養管理目的に当科入院となった。

入院翌日抜歯窩の搔爬後に再度出血したため、血液凝固異常による血液疾患を疑い、2月13日に当院血液内科に対診を行った。

血液内科にて検査した結果、赤血球数、ヘマトクリット値ならびにヘモグロビン値は出血に伴い減少傾向にあり、また活性化部分トロンボプラスチン時間は、53.2秒と延長していた。第Ⅷ因子活性は4.5%と低値であったことから、中等度の血友病Aと診断された(図4)。また、第Ⅷ因子インヒビター活性は0.0 Bethesda U/mLであったことから、先天性の血友病であると診断された。同月19日に血液内科に転棟し、第Ⅷ因子製剤(アドベイド®)1000単位を投与された。次第に出血傾向は減少し、血餅も縮小し、抜歯窩の治癒も良好なため2月26日には退院となった。(図5)

現在、定期的に当科外来を受診し、保存・補綴治療を受けている。なお、観血的処置を必要とする場合は、口腔外科ならびに血液内科を受診するように指導している。

考 察

血友病Aは、第Ⅷ因子活性の欠乏により起こる血液凝固異常疾患の1つであり、伴性劣性遺伝の様式をとる。発生頻度は、男子出生人口10万人当たり5~10人であり、その重症度は血中の第Ⅷ因子活性から診断され、健常人の1%以下を重症、1~5%を中等度、5~25%を軽症と分類する¹⁾。重症の場合1歳以下で何らかの異常出血を経験し、中等度でも打撲後の皮下・筋肉内出血をきたす。軽症では外傷や抜歯などの小手術後の止

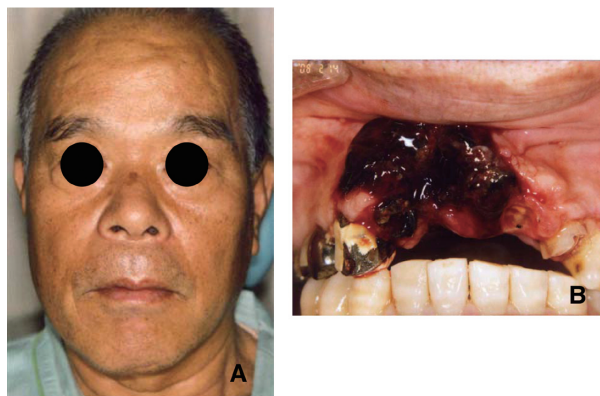


図1

A：初診時の顔貌

上唇部に腫脹や出血斑は認めない。貧血による蒼白感はない。

B：初診時の口腔内写真

上顎前歯部を中心に凝血塊があり、その周囲歯肉から僅かではあるが持続的な出血が続いている。

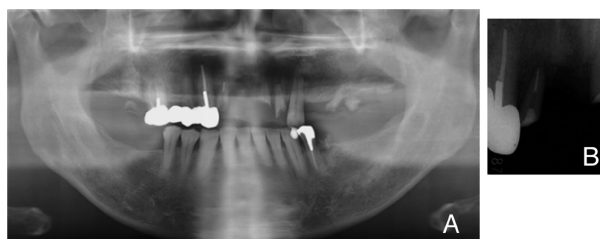


図2

A：初診時のパノラマ X 線写真

上顎前歯部の歯槽骨骨折や著しい骨吸収もみられない。

B：初診時のデンタル X 線写真

歯牙の迷入や残根はみられない。

	2008/1/23	31	2/2	5	8	10	11	12	13	19	26
近歯科で抜歯施行											
当科初診											
止血用プラスチックシーネによる圧迫止血											
再診											
局所止血(酸化セロロースの填入)											
再診											
局所止血(電気メスによる凝固)											
再診											
局所止血(電気メスによる凝固)											
再診											
局所止血(電気メスによる凝固)											
当科入院											
iv											
抜歯窩再搔爬											
血液内科対診											
血液内科対診											
血液内科に転棟											
退院											
カルバゾクロム系製剤 50mg 抗プラスミン剤 500mg											
iv											

図3 処置および経過

末梢血液検査値		止血検査値	
WBC	84X10 ⁴ /ul	PT	10.7 sec
RBC	371X10 ⁴ /ul ↓	PT-INR	0.91
Ht	34.4% ↓	出血時間	2.0min
Hb	11.8 g/dl ↓	APTT	53.2sec ↑
Plt	31.8X10 ⁴ /ul	Von Willebrand 因子活性	154%
生化学的検査値		第VIII因子活性	4.5% ↓
GOT	15U/l	第IX因子活性	109.5%
GPT	21U/l	第XI因子活性	103.6%
Γ-GTP	15U/l	第XII因子活性	57.6% ↓
TP	7.1 g/dl	第VIII因子インヒビター活性	0.0 Bethesda U/ml
Alb	4.0g/dl	第IX因子インヒビター活性	0.0 Bethesda U/ml
BUN	12mg/dl		
Cr	0.73mg/dl		
HbsAg	(-)		
HCVAb	(-)		

図4 臨床検査成績



図5 退院時の口腔内写真
血餅はなくなり、抜歯窩は正常歯肉で満たされている。

血困難のために検査を受けて初めて診断されることが多い¹⁾。長尾ら²⁾は血友病 A の出血症状別初発年齢をまとめており、自然溢血斑血腫、異常外傷出血、頭蓋骨出血、関節出血、鼻・歯肉出血は 5 歳までに初発し、低年齢で症状が出現することにより血友病との診断も幼小児期に多いと報告している。一方で、Lakshmi ら³⁾は、先天性重症血友病の場合、関節・筋肉・軟部組織の出血が頻繁に持続的に繰り返されるのに対して、軽症例の場合には軽微な出血を伴う手術や外傷が起こるまで診断されないことがしばしばあると報告している。三柘ら⁴⁾は、外傷を契機に先天性血友病 A と診断された 7 歳小児をまれな症例と報告している。本症例においては、さらに中等度の血友病 A であるにも関わらず、これまでに凝固異常をきたした既往はなく、家族にも同疾患患者は存在せ

ず、今回の抜歯後出血を生じるまで先天性血友病 A と診断されていなかったことは、きわめてまれな症例と言える。

本症例では、当科受診前に総合病院内科を受診し、血液検査を受けたにも関わらず、先天的な凝固異常を診断出来なかった。後日確認した総合病院内科での血液検査では、赤血球数とヘモグロビンは正常値より若干低下し、プロトロンビン時間（以下、PT）は正常であったが、活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、APTT）は 64.7（正常値 25.0–40.0）と上昇していた。PT 正常、APTT 延長は抗凝固剤の影響がない場合、まず内因系凝固因子の異常を疑い、次いで肝機能低下や播種性血管内凝固症候群を考慮に入れて対処しなければならない^{5,6)}。鈴木らは成人における PT 正常、APTT 延長患者 3 例のうち、1 例に血友病（軽症）を認めたと報告している⁷⁾。本症例においては、PT 正常、APTT 延長であっても、患者の年齢と家族歴に凝固異常の既往症がなく、また過去の異常出血や歯肉以外の出血斑の所見が見当たらないことなどから、出血性素因なしと内科医が診断したという電話での依頼であった。また患者自身が多忙で、常に時間外での受診であったことから積極的な血液検査は行わず、総合病院内科からの報告に従い、局所的な止血処置に偏重していたことは反省すべき点である。

一般に血友病 A は、先天性のものと凝固因子に対するインヒビターの出現によって生じる後天性のものに分けられる。両者を鑑別する方法に、Bethesda 法による第 VIII 因子に対するインヒビター活性の測定が行われる^{8,9)}。第 VIII 因子インヒビターは健常人には認められず、治療目的で凝固第 VIII 因子製剤の輸注を受けている血友病 A 患者に出現するものであり、その出現頻度は約 5～10% とされ、その値が高ければ後天性血友病 A と診断される。本症例は、第 VIII 因子インヒビター活性が 0.0 Bethesda U/ml であったことから先天性血友病 A と診断された。

血友病患者に対する観血的処置には、一般に術前に第 VIII 因子製剤による補充療法が行われる。術前に十分な量の投与を行って未然の出血の予防を図ることが重要であり、1 回の出血に対する補充療法の連続投与の頻度および総投与量を減らす必要がある。血友病患者の抜歯における補充療法の基準として、術前に血中第 VIII 因子濃度の目標が 40%、投与量 20 U/kg、投与回数 1 回とし、術後 2～3 日目に局所出血がみられる場合に、血中濃度目標 30%、15 U/kg、投与回数 1 回の補充療法を行うことが望ましいとされる¹⁰⁾。竹田ら¹¹⁾は、血友病 A 患者に生じた舌癌に対して、補充療法を行わずに生検をしたところ、後出血を認めたため術後補充療法を施行している。一般に、伝達麻酔や筋肉注射は避けるべきで、抜糸に際しても補充しておくことが望ましい。主治医は規模の小さな観血的処置を行う場合であっても、出血に関しては十分配慮しておく必要がある。さらに、術前の第 VIII

因子製剤の輸注に際して、インヒビターの存在についても気をつけていなければならない。重症例と比較して、軽症や中等度の症例におけるインヒビターの出現は低いとされるが、出現時期は33歳と比較的高く、そのほとんどが大量の補充療法施行後に出現していると報告されている¹¹⁾。本症例は、先天性の血友病でありこれまで治療を受けた経験がないため、前述の如く第Ⅷ因子インヒビター活性は0.0 Bethesda U/mlであり、第Ⅷ因子製剤を輸注しても問題はなく止血された。今後種々の疾患に際して輸注が必要となった場合には、安易な輸注は避け、輸注によるインヒビターの発現についても患者に説明しておく必要性はあると思われる。

結 語

今回われわれは、上顎前歯の抜歯後出血を契機に先天性血友病Aと診断された高齢者の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えその概要を報告する。

本論文の概要は、第37回日本口腔外科学会中・四国地方部会（2008年6月、岡山）にて発表した。

引用文献

- 1) 高松純樹：術中出血に対する輸血の適応基準と血液製剤の選択. 血液フロンティア 12(10), 1425-1436 (2002)
- 2) 長尾 大：血友病および類似疾患. 日本臨床 32, 73-79 (1974)
- 3) Venkateswaren L., Wilimas JA., et al: Mild Hemophilia in children: Prevalence, Complications, and Treatment. J Pediatr Hematol Oncology 20 (1) : 32-35 (1998)
- 4) 三井律子, 亀渕克彦, 他：外傷を契機に判明した先天性凝固異常の1例. 日形会誌 26, 199-201 (2006)
- 5) 福武勝幸, 馬場百合子, 他：血液検査／凝固・線溶系検査 APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間). Medicina 42(12), 100-102 (2005)
- 6) 松尾取二：どうする？パニック値 血液 APTT 延長. 検査と技術 34(3), 288-289 (2006)
- 7) 鈴木宋三, 石川正明, 他：入院時一般検査でAPTT延長が発見された3例. 東北止血・血栓研究会会誌 XVII号, 11-15 (2002)
- 8) 高松純樹：第Ⅷ因子および第Ⅷインヒビター. 日本臨床 62(12), 640-642 (2004)
- 9) 嶋 緑倫：凝固異常. 小児科臨床 54(4), 714-720 (2001)
- 10) 江口 豊, 松田道生：血液凝固異常を伴った患者の手術とその管理. 手術 41, 1895-1906 (1986)
- 11) 竹田宋弘, 水谷雅英, 他：血友病患者に生じた舌癌の1例：日口外誌 51(11), 35-38 (2005)
- 12) 嶋 緑倫：血友病におけるインヒビターの発生機序とその治療戦略. 日小血会誌 13, 399-409 (1999)