歯肉出血を契機に発見された後天性第X因子欠乏症の1例

小川 芙美・雨河 茂樹・吉濱 直哉

高山 智宏・橘川 芳明・大西 徹郎

A case of acquired factor X deficiency diagnosed through the gingival bleeding

OGAWA Fumi・AMEKAWA Shigeki・YOSHIHAMA Naoya

TAKAYAMA Tomohiro・KITSUKAWA Yoshiaki・OHNISHI Tetsuo

Abstract: Factor X deficiency is a coagulation disorder caused by lack of factor X, which is a vitamin K-dependent clotting factor synthesized in the liver. The disease can be inherited or acquired. This case report describes a male patient who was given a diagnosis of acquired factor X deficiency after having gingival bleeding. [Case and Progress] An 80-year-old man had undergone detailed examinations for the cause of anemia in another hospital. Hemorrhagic lesions were not found, and gingival bleeding was suspected as the cause of anemia. Therefore, he visited our hospital for further evaluation of gingival bleeding. Because gingival bleeding was caused by periodontal disease, we extracted the right mandibular second molar and left maxillary second molar under local anesthesia. Because of persistent intermittent gingival bleeding, we referred the patient to a hematologist. The blood examination revealed prolonged prothrombin time and decreased factor X activity, and he was given a diagnosis of acquired factor X deficiency on the basis of his past medical history. Although we performed local hemostatic treatment and medical therapy, it took us about 40 days to arrest the hemorrhage.

Key words: acquired factor X deficiency (後天性第X因子欠乏症), gingival bleeding (歯肉出血), tooth extraction (抜歯)

緒 言

第X因子欠乏症とは、内因系および外因系組織トロンボプラスチン形成に関係する第X因子の欠乏による出血性疾患である。本疾患の出血症状は紫斑、鼻出血、歯肉出血、月経過多、創傷や術後の過剰出血が多く、血友病と比較すると軽度であるとされている^{1,2)}。今回われわれは、歯肉出血を契機に発見された後天性第X因子欠乏症を経験したので報告する。

症 例

患 者：80歳、男性。

初 診：2014年3月。

主 訴：歯肉出血。

既往歴：陳旧性心筋梗塞、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、大腸癌術後。陳旧性心筋梗塞に対しては、2011年にステント留置されており、バイアスピリン内服中であった。また、高血圧症、糖尿病、脂質異常症に対しては内服薬服用中であった。

現病歴：2013年6月ごろより歯肉出血を認めるようになったため、近在歯科医院にて歯周処置等を受けていた。2014年2月、労作時の息切れを主訴にかかりつけである循環器内科を受診したところ、血液検査にてヘモグロビン(Hb) 6 g/dL程度の貧血を認めたため、精査目的に同日入院した。バイアスピリン内服を中止とし、輸血と並行して諸検査を行うも明らかな出血性病変等は認めず、歯肉出血による貧血を疑われたため、精査加療目的に同年3月当科紹介受診した。

家族歴：特記事項なし。

現 症：

全身所見：体格はやや痩せ型(身長 168cm、体重 53kg)、軽度の栄養不良を認めた。皮膚に紫斑やアミロイド苔癬等

市立池田病院歯科口腔外科

(主任：大西徹郎主任部長)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Ikeda City Hospital (Chief: Dr. OHNISHI Tetsuo)

受付日：2016年12月13日

採択日：2017年11月28日

はみられなかった。また、肝脾腫も認めなかった。

口腔内所見：21, 6, 5 の辺縁歯肉からの出血を認めた(写真1A, B)。また6, 6は動揺度2であった。

画像所見：パノラマX線写真にて全顎的に水平的な骨吸収がみられた。また、6 および 6 歯根周囲に透過像がみられた(写真2)。

血液検査所見：血液一般検査では、Hb 9.6g/dL、ヘマトクリット (Hct) 28.8%と低値であった。血小板数は正常範囲内であった。凝固機能検査ではプロトロンビン時間 (PT) が26.5秒と延長していたが、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) は正常範囲内(当院基準値25～40秒)であった。また、AST 47IU/L, ALP 738IU/Lであり、肝機能障害が疑われた(表1)。

臨床診断：53—6, 7+4, 慢性辺縁性歯周炎, 6, 6 尖性歯周炎および貧血。

処置および経過：2014年3月、入院管理下に6の抜歯を行った(第1病日)。止血シーネ装着とカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム投与にて局所止血に問題なかったため、第2病日に6の抜歯および前日と同様の止血処置を行った。第3病日、6抜歯部より出血を認めたため、抜歯窩に可吸収性局所止血剤(ゼルフォーム®)を挿入し、再縫合を行い、トラネキサム酸1,000mg/日の投与を行った。その後、創部からの出血は認められなかったため、第6病日にバイアスピリン内服を再開した。バイアスピリン再開後より6, 6抜歯部から軽度の出血を認めたため、第8病日に血液内科を対診した。外来にて原因検索を行う予定となり同日退院したが、第12病日、飲酒後に6部より再出血し、他院に救急入院した。第15病日、当院血液内科に入院し、血液凝固因子の検索を行ったところ、第Ⅹ因子活性が5%と低値であった(表2)。また、クロスミキシングテストでは因子欠乏パターンであった。家族歴に特記事項はなく、過去の大腸癌の手術時に異常出血等がみられなかったことより後天性第Ⅹ因子欠乏症の診断を得た。以後、第25病日まで6抜歯部からの出血が繰り返し認められたため、コラーゲン使用人工皮膚(テルダーミス®)や生体組織接着剤(ボルヒール®)を用いて局所止血を図った。第17病日には、Hb 5.8g/dLと著明に低下したため、赤血球濃厚液を4単位輸血し、メナテトレン製剤(ケイツー®)の投与も開始したが、PTおよび第Ⅹ因子活性の上昇はみられなかった。第Ⅹ因子インヒビターは陰性(ベセスダ法)であったため、第19病日からはプロトロンビン複合体製剤(PPSB-HT®)1,000IUの投与も開始した。投与後の第Ⅹ因子活性は6%とごく軽度の上昇はみられたが、正常域まで上昇することはなく、止血を得ることはできなかった。輸血やトラネキサム酸1,000mg/日、プロトロンビン複合体製剤1,000IU/日投与による内科的治療、局所止血およ

写真2 初診時パノラマX線写真
全顎的に水平的な骨吸収を認める。
また、6, 6 歯根周囲に透過像がみられる。

表1 血液検査所見

検査項目	測定値
RBC	338 × 10 ⁴ /μL
Hb	9.6 g/dL
Hct	28.8 %
PLT	32.8 × 10 ⁴ /μL
WBC	10,900 /μL
APTT	37.2
PT	26.5 sec
AST	57 IU/L
ALT	25 IU/L

表2 凝固因子活性検査所見

検査項目	測定値
第Ⅱ因子	89 %
第Ⅴ因子	200 % ↑
第Ⅶ因子	104 %
第Ⅷ因子	198 % ↑
第Ⅸ因子	96 %
第Ⅹ因子	5 % ↓
第ⅩⅢ因子	103 %
von Willebrand 因子	198 % ↑

び口腔衛生管理を行ったところ、第35病日には抜歯窩からの出血はみられなくなり、創部の上皮化傾向を認めたため(写真3A, B)、第40病日、当科は略治となった(図1)。後天性第Ⅹ因子欠乏症の原因についてはPTの延長はみられたもののAPTTは正常範囲内であったため、第Ⅹ因子異

写真1 初診時口腔内写真

A: $\overline{21}$ 辺縁歯肉からの出血を認める.B: $\overline{6}$ 頬側歯肉の腫脹および辺縁歯肉からの出血を認める.

写真3 抜歯後の口腔内写真

A: $\overline{6}$ 抜歯窩 B: $\overline{6}$ 抜歯窩

いずれも陥凹はみられるものの上皮化している.

図1 治療経過

常症の可能性も含めて全身検索を行った。アミロイドーシスや悪性疾患等の検索のため、心エコー検査、腹部エコー検査、CT検査、ガリウムシンチ、PET-CT検査を行ったが、明らかな悪性疾患は確認できなかった。精査中にネフローゼ症候群を発症したため、第Ⅹ因子活性の低下とネフローゼ症候群の合併から原発性アミロイドーシスを疑い、経静脈的肝生検を予定するも腎不全が増悪し、同年7月に永眠された。

考 察

第Ⅹ因子は、ビタミンK依存的に肝臓で合成される内因系および外因系両凝固機序の共通部分に存在する凝固因子であるため、第Ⅹ因子が欠乏すると凝固機能検査にてPTおよびAPTTの延長がみられる^{1~4)}。第Ⅹ因子欠乏症は、常染色体劣性遺伝形式をとる先天性第Ⅹ因子欠乏症と第Ⅹ因子産生部位である肝臓の機能障害やビタミンKの欠乏（摂取障害、吸収障害、利用障害）、第Ⅹ因子抗体の存在、アミロイドーシス、悪性疾患、DICなどによる後天性第Ⅹ因子欠乏症に大別される⁵⁾。本症例は過去の手術において止血に問題がなかったこと、家族に出血性素因を認めなかったことより後天性第Ⅹ因子欠乏症と診断された。原因としては、第Ⅹ因子活性の低下とネフローゼ症候群を併発したこと、初診時からALPが高値であったこと、腹部エコーで軽度の脾腫がみられたことからアミロイドーシスが推察されたが、確定診断には至らなかった。また本症例では、PTの延長はみられたもののAPTTは正常であり、まれな症例であった。APTTが正常であった理由としては、内因系因子である第Ⅸ、Ⅷ因子が形成した複合体は第Ⅹ因子に結合し、第Ⅹ因子を活性化させることが可能であったためと考えられた。

症状としては紫斑や鼻出血、歯肉出血、過多月経、術後の過剰出血を呈することが多いが、関節内出血や頭蓋内出血などの重篤な出血をきたす場合もある^{1~4)}。第Ⅹ因子活性の正常値は70~130%であり、症状は第Ⅹ因子活性と相関している^{6,7)}。通常の止血には10~30%必要であり⁷⁾、第Ⅹ因子の完全欠損は致命的とされている⁶⁾。治療のガイドラインは確立されておらず、ビタミンKの欠乏によるものは、ビタミンK投与により改善するとされているが、それ以外の原因によるものや先天性の場合には、観血的処置の際にプロトロンビン複合体製剤や新鮮凍結血漿（FFP）の投与は行われるものの予防的な治療は通常行われていない^{2,8~12)}。本症例はプロトロンビン複合体製剤投与後も第Ⅹ因子活性が3~6%程度であったため、止血を図ることが困難であったと思われる。

通常、抜歯窩は抜歯後から1日以内に血餅で満たされ、その後フィブリン網で覆われる。血餅内では新生血管と再

生骨肉芽が有機的に結合し、仮骨が形成される。一方、歯肉部では血管網が線維芽細胞とともに血餅部の表層部を創部の中心に向かって延伸し、これに沿って再生上皮が増殖し、約2週間で上皮被覆が完了するとされている¹³⁾。第Ⅹ因子欠乏症例においては、抜歯等の観血的歯科処置を行う場合には、唾液中に含まれる線維素溶解酵素に拮抗する作用をもつトラネキサム酸やアミノカプロン酸を投与し、血餅を保持させることが重要であるとの報告もある^{9,14)}。本症例では、血小板数に異常はなかったため、一次止血は得られていたもののフィブリン網が形成されず、形成された血餅は幼若であった。血餅保持を目的としてテルダーミス®やボルヒール®を用いた創部の被覆やトラネキサム酸の投与を行ったが、血餅の保持は困難で、脱落と再出血を繰り返したため、創部の肉芽形成および創縁からの上皮形成が進まず、上皮化まで約40日を要したと思われる。

本邦における口腔内出血を契機に発見された第Ⅹ因子欠乏症の報告例はきわめて少なく、われわれが渉猟し得た限りでは過去10年間で先天性2例、後天性1例の3例のみであった^{9,15,16)}。口腔内出血に対しては、局所止血処置で止血を図ることができたのは第Ⅹ因子活性が20%以上であった1例のみで、他の2例は本症例と同様に局所止血処置に加えてFFP投与やトラネキサム酸投与等の全身の加療を必要としていた。このことより、第Ⅹ因子活性は止血処置を行ううえで考慮すべき因子の1つであると思われる。

本症例の場合、過去に手術歴があり、その際の止血には問題がなかったこと、血液検査にてPTの延長がみられたものの、前医にて出血の原因について精査済みであったことから、歯周病による出血と診断し抜歯を行ったが、血液凝固異常についても念頭に置くべきであったと思われる。歯肉出血が続く症例や観血的処置後に局所止血のみでは止血困難な症例に対しては、血液凝固異常についても考慮し、血液凝固因子の精査や血液内科への対診等を速やかに行い、連携して治療に臨むことが重要であると考えられた。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) 三輪史郎, 青木延雄, 他: 血液病学. 第2版, 文光堂, 東京, 1995, 1281-1282頁.
- 2) 京本博行, 瀧田正亮, 他: 先天性第Ⅹ因子欠乏症患者における抜歯経験. 日口外誌 52: 625-628, 2006.
- 3) 山本晃士: 第Ⅹ因子; 日本臨牀広範囲血液・尿化学検査/免疫学的検査. 第7版, 日本臨牀社, 大阪, 2010, 715-718頁.
- 4) 高松純樹: 先天性第Ⅹ因子欠乏症/異常症; 別冊 日本臨牀領域別症候群 21. 日本臨牀社, 大阪, 1998, 442-444頁.

- 5) 長江千愛, 瀧 正志: その他の先天性凝固因子欠損症の診断と治療. 日血栓止血会誌 21: 297-300, 2010.
- 6) 森下英理子: 血友病(および von Willebrand 病)以外の先天性凝固異常症の病態と治療. 臨血 51: 219-228, 2010.
- 7) Kumar A, Mishra KL, et al : Hereditary coagulation factor X deficiency. Indian Pediatr 42: 1240-1242, 2005.
- 8) 塚原邦弘, 宿輪昌宏, 他: 後腹膜出血で発症した, 第 X 因子欠乏とアミロイドーシスを伴う多発性骨髄腫の 1 例. 日内会誌 80: 757-758, 1991.
- 9) 榎本 愛, 長谷川温, 他: 歯肉出血を契機に発見された先天性第 X 因子欠乏症の 1 例. 日口外誌 59: 362-366, 2013.
- 10) Adewumi A and Sakhalkar V : Dental management of a patient with factor X deficiency. J Can Dent Assoc 75: 461-464, 2009.
- 11) Joost J, Kingsley K, et al : Blood product support for delivery in severe Factor X deficiency: the use of thrombin to guide therapy. Blood Transfus 5: 204-209, 2007.
- 12) Col T, Col J, et al : Inherited Factor X (Stuart-Prower Factor) deficiency and its management. MJAFI 71: 184-186, 2015.
- 13) 野間弘康, 金子 譲: 抜歯の臨床. 第 1 版, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2000, 53-56 頁.
- 14) Mori K, Sakai H, et al : Congential factor X deficiency Japan. Tohoku J Exp Med 133: 1-19, 1981.
- 15) 竹尾明子, 岡本喜之, 他: 歯肉出血をきたした先天性凝固第 X 因子欠乏症患者の 1 例. 日口診誌 25: 148-152, 2012.
- 16) 沖津庸子, 鈴木宗三, 他: 後天性第 X 因子低下症の一例. 東北止血血栓研究会誌 XXIII : 12-16, 2010.