歯科治療後の止血困難により血小板輸血不応が判明した ベルナル・スーリエ症候群の1例

野原 加奈^{1,2)}・黒原 一人²⁾・奥村 健哉²⁾
柳瀬 成章³⁾・近藤 誠二¹⁾・新井 直也²⁾

A case of Bernard-Soulier Syndrome that proved to be refractory to platelet transfusion after invasive dental treatment

NOHARA Kana^{1,2)}・KUROHARA Kazuto²⁾・OKUMURA Kenya¹⁾
YANASE Shigeaki³⁾・KONDO Seiji¹⁾・ARAI Naoya²⁾

Abstract: Bernard-Soulier syndrome (BSS) is an inherited thrombocytopenia caused by deficiency of GPIb/IX/V glycoprotein complexes that are necessary for platelet aggregation. We report a case of BSS that was proved to be platelet transfusion refractory (PTR) following invasive dental treatment. The patient was a 69-year-old man in whom BSS had been diagnosed at 40 years of age. The patient required dental extraction and scaling of multiple teeth because of periodontitis. On the day of treatment, the blood platelets were increased from $1.9 \times 10^4 / \mu\text{L}$ to $3.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ by platelet transfusion of 10 units, and the patient underwent extraction of 6 teeth and dental scaling of the residual teeth. Thereafter, post-scaling gingival bleeding was continuously seen at the right mandible. We performed postoperative platelet transfusions of 20 units and an additional 20 units just before removal of the local hemostatic splints. The postoperative course suggested PTR, and antiplatelet antibodies were examined. The patient was positive for both anti-HLA and anti-GPIb/IX antibodies. Some BSS patients might be PTR even though preoperative prophylactic platelet transfusions are judged to be effective. The present case suggests that it is necessary to take measures for local hemostasis, always keeping the possibility of PTR in mind.

Key words: Bernard-Soulier syndrome (ベルナル・スーリエ症候群), dental scaling (スケーリング), antiplatelet antibody (血小板抗体), platelet transfusion refractoriness (血小板輸血不応状態), local hemostasis (局所止血)

緒 言

ベルナル・スーリエ症候群 (Bernard-Soulier syndrome: BSS) は、顕著な血小板減少や巨大血小板の出現を特徴とする常染色体劣性遺伝性の出血性疾患である。血小板の接着等に重要な働きをする血小板膜糖タンパク (glycoprotein;

GP) の GPIb/IX/V 複合体の先天性欠損症であり、発生頻度は 100 万人に 1 人とされる^{1,2)}。BSS では出血の治療あるいは予防のために頻回の血小板輸血を受け、それにより血小板輸血不応をきたしていることがある。今回、観血的歯科処置前の予防的な血小板投与では輸血効果がみられる

¹⁾ 福岡大学医学部歯科口腔外科学講座
(主任: 近藤誠二教授)

²⁾ 三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座口腔顎顔面外科学分野
(主任: 新井直也教授)

³⁾ 国立病院機構三重中央医療センター歯科口腔外科
(主任: 柳瀬成章科長)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Japan (Chief: Prof. KONDO Seiji)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Clinical Sciences, Graduate School of Medicine, Mie University (Chief: Prof. ARAI Naoya)

³⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Mie-Chuo Medical Center, National Hospital Organization (Chief: Dr. YANASE Shigeaki)

受付日: 2019 年 1 月 8 日

採択日: 2020 年 6 月 23 日

も、後出血への治療的血小板投与が奏効せず、のちに HLA 抗体と GPIb/IX 抗体の同時陽性を示す血小板輸血不応状態 (platelet transfusion refractoriness: PTR) であることが判明した BSS の 1 例を報告する。

症 例

患 者：69 歳，男性。

初 診：2015 年 8 月。

主 訴：左側下顎第 1 大臼歯の疼痛。

既往歴：高血圧症，C 型肝炎，BSS。

BSS に関わる病歴として、生下時より時折、鼻出血や歯肉出血を繰り返し、16 歳時に先天性血小板減少症と診断された。40 歳時に十二指腸潰瘍による出血に対して某大学附属病院で血小板輸血を受け、このときの検査で BSS が判明した。なお、当時の検査結果について同病院に問い合わせをしたが、29 年前のことであり記録は残っていなかった。57 歳時の胆嚢摘出術においても血小板輸血を受けていた。転居にともない 62 歳時より当院の消化器内科 (C 型肝炎) および血液内科 (BSS) に通院となった。当院では BSS の古典的診断基準のうち、血小板数減少と巨大血小板の出現のみを確認し、出血時間やリストセチンによる血小板凝集能の検査は実施されていない。

欠損歯はすべて歯周病による自然脱落だったようで、抜歯の経験はなかった。歯周治療時に出血を認めることはあったが、輸血を要するほどの出血ではなかった。

家族歴：両親はいとこ同士の血族結婚であり、母方の祖母に出血傾向があった。兄 2 人が幼少期に出血性疾患にて死亡していた (図 1)。

現病歴：初診 3 か月前より左頬部の腫脹と疼痛を自覚するも放置していた。一時症状は軽減したが、初診 2 週間前に症状が再燃したため、近在歯科を受診した。原因歯である左側下顎第 1 大臼歯は抜歯適応であったが、BSS にて当院に通院中であつたことから消炎後に紹介にて当科受診となった。

現 症：

全身所見：体格中等度で栄養状態は良好であった。皮膚の出血斑は認めなかったが、擦過すると点状紫斑がみられるとのことであった。

口腔外所見：顔貌左右対称。

口腔内所見：右側下唇粘膜に複数の紫斑を認めた (写真 1)。上顎は 1 2 3 7 8 の 5 歯が残存しており、動揺度は近心から順に M3, M1, M1, M2, M1 であった。歯周ポケットは出血のリスクがあるため十分深くまで測定されていないが、少なくとも 9 mm, 5 mm, 4 mm, 4 mm, 4 mm のポケットが存在した。下顎は 7 8 を除き残存しており、いずれの歯も歯頸部に歯石が付着していた。6 以外に動揺

図 1 家系図

□は男，○は女性，斜線は死亡を示す。
本症例を■で示す。

両親はいとこ同士の血族結婚で母方の祖母に出血傾向があった。兄 2 人が幼少期に出血性疾患にて死亡していた。BSS は常染色体劣性遺伝の疾患である。

写真 1 初診時の口唇の写真
右側下唇粘膜に複数の紫斑を認める。

は認めなかった。6 は周囲歯肉に軽度の発赤と腫脹がみられ、動揺度は M1 で遠心に 5 mm 以上の深い歯周ポケットを認めた。プロービング操作時に 7 および 6 から出血を認めたが、微量であり圧迫にて止血可能であった。

画像所見：パノラマ X 線写真にて 1 7 の周囲および 6 遠心に高度の歯槽骨吸収を、2 3 8 に中等度の歯槽骨吸収

を認めた。また、下顎の多数歯の歯頸部に歯石と思われる石灰化物の付着を認めた(写真2)。

血液検査所見：入院前の血小板数は $2.6 \times 10^4/\mu\text{L}$ と著明に減少していた。肝機能は ASL が 27U/L, ALT が 27U/L と基準値内であり, APTT は 28.9 秒, PT-INR は 1.05 と凝固系の異常は認めなかった。他に異常所見はみられなかった。血球塗抹標本において巨大血小板が観察された(写真3)。

臨床診断：12378 および 6 の重度辺縁性歯周炎, 8-11-5 の中等度辺縁性歯周炎。

処置および経過：止血管理のため入院下に 12378 と 6 の抜歯および 8-11-5 の歯石除去を行うこととした。当院血液内科に対診し、処置前に予防的に血小板輸

血を行い、輸血効果をみながら処置後必要に応じて輸血を追加する方針となった。初診から2か月後の10月に当科に入院した。入院日(第1病日)の検査で血小板数は $2.6 \times 10^4/\mu\text{L}$ であったが、翌日の処置当日(第2病日)午前の検査では血小板数が $1.9 \times 10^4/\mu\text{L}$ に低下していた(表1)。処置当日の午前中に血小板10単位を輸血した後、血小板数が $3.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ となった。補正血小板増加数(corrected count increment; CCI)より輸血効果ありと判断し、当日の

写真2 初診時のパノラマX線

上顎の残存歯周囲に歯槽骨吸収を認める。下顎の残存歯歯頸部に歯石と思われる石灰化物の付着を認める。

写真3 血液塗抹標本(ギムザ染色)

多数の赤血球のなかに、通常の大きさの血小板(矢頭)とともに巨大血小板(矢印)を認める。

表1 血液検査結果の推移

病日	1	2	2	3	3	4	5	7	9	10	基準値
白血球数	4.60	5.61	5.98	6.53	5.28	5.95	5.87	5.99	6.27	6.12	3.3 ~ 8.6 $\times 10^3/\mu\text{L}$
赤血球数	5.03	4.88	4.63	4.21	4.07	3.83	3.64	3.53	3.72	3.48	4.35 ~ 5.55 $\times 10^6/\mu\text{L}$
ヘモグロビン量	15.2	14.7	13.9	12.8	12.3	11.6	11.2	10.7	11.6	10.6	13.7 ~ 16.8 g/dL
ヘマトクリット値	46.1	44.9	42.2	39.1	36.8	35.6	33.3	33.3	34.6	31.8	40.7 ~ 50.1 %
血小板数	2.6	1.9	3.0	1.9	2.8	2.0	2.8	2.6	2.7	3.4	15.8 ~ 34.8 $\times 10^4/\mu\text{L}$
好中球(%)	55.0	—	—	—	72.5	59.4	62.1	50.1	46.4	65.0	37.0 ~ 72.0 %
APTT	29.9	—	—	—	—	—	—	28.3	—	—	37.0 秒以下
PT	11.5	—	—	—	—	—	—	12.5	—	—	9.8 ~ 12.1 秒
PT-%	99.0	—	—	—	—	—	—	92.9	—	—	70.0 ~ 130.0 %
PT-INR	1.00	—	—	—	—	—	—	1.04	—	—	0.88 ~ 1.08
フィブリノゲン	281	—	—	—	—	—	—	328	—	—	200 ~ 400 mg/dL
血漿 FDP	2.9	—	—	—	—	—	—	3.5	—	—	5.0 $\mu\text{g/mL}$ 未満

測定なし：—

図2 入院中の血小板数の推移 (黒矢印は輸血の時期を示す)

午後に処置を行った (図2)。局所麻酔下 (2%リドカイン塩酸塩 8 万分の1 アドレナリン含有) に拔牙を行ったのち、エアスケーラーを用いてスケーリングを実施した。拔牙創はしばらく圧迫止血したのちも出血は持続しており、酸化セルロース製止血剤 (サージセル[®]) を填入して縫合し、床副子を装着し止血をえた。スケーリングを実施した部位のうち 543 部歯肉から持続性の出血を認め、歯科用歯周保護材 (COE-PAK[®]) を用いて圧迫止血を行ったが、微出血が持続し止血困難であった。そこで内科主治医と相談し、血小板 10 単位の輸血を行った。しかしながら完全な止血はえられず、処置翌日 (第3病日) にも 543 部歯肉から出血があり (写真4A)、血小板数は $1.9 \times 10^4/\mu\text{L}$ と低値であった。そこで血小板 10 単位を追加輸血し、歯周保護材料を交換して再度圧迫止血を行った。同日、血小板輸血後の検査では血小板数は $2.8 \times 10^4/\mu\text{L}$ となり、止血もほぼえられていた。拔牙部からの後出血はみられなかった。第4病日の血小板数は $2.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ と低値であった。歯周保護材が不安定化しており、スケーリングを行った 543 部歯肉よりわずかに再出血がみられたため、床副子を新たに作製し歯周保護材を併用して装着した。これにより止血

がえられた。その後、血小板数は第5病日が $2.8 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、第7病日が $2.6 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、第9病日が $2.7 \times 10^4/\mu\text{L}$ と安定して推移し、第9病日に上下顎の床副子の除去を計画した。血液内科医より、PTRの可能性は否定できないが処置後の臨床所見や血小板数をふまえて予防的投与のアドバイスを受け、除去時の再出血予防のため血小板 20 単位を輸血したのち、床副子の除去と拔牙を行った (図2)。543 部の止血はえられており (写真4B)、拔牙窩の治癒も良好であった。第10病日に血小板数が $3.4 \times 10^4/\mu\text{L}$ であることを確認し、同日に退院となった。

後出血に対する血小板輸血で術前に予想した輸血効果がえられなかったことから、PTRを疑い血小板抗体検査が行われた。その結果、HLA 抗体陽性と同時に GPIIb/IX 抗体が検出され PTR であることが判明した。処置後4年経過した現在も BSS にて当院血液内科に通院中であり、歯科に関しては観血的処置は行われていないが、一般歯科の処置において出血などは認められていない。

考 察

BSS は、血小板の血管内皮への接着や正常な細胞形態の

写真4 処置後の口腔内写真

A: 第3病日の輸血前の所見 ; 歯周保護剤の隙間から出血を認める.
 B: 第9病日の床副子除去後の所見; 止血が得られている.

保持に必要な細胞膜表面の糖タンパク (Glycoprotein ; GP) 複合体のうち, GPIb/IX/V 複合体の欠損によって起こる先天性血小板機能異常症である^{1,2)}. 常染色体劣性遺伝性疾患であり, GPIb/IX/V 複合体を構成するサブユニットのいずれかの遺伝子変異によりそのタンパク合成が阻害され, 結果として GPIb/IX/V 複合体が形成されないことが知られている¹⁾. サブユニットのなかでは GPIb (さらに Ib α と Ib β に分けられる) か GPIX の異常である場合が多いとされる^{3,4)}.

BSS では, 血小板数の減少, 巨大血小板の出現, 出血時間の延長, そしてリストセチンによる血小板凝集の抑制が古典的診断基準となっている²⁾. 近年では, フローサイトメトリーによる GPIb α や GPIX の発現レベルの測定や, さらにはそれら GP の遺伝子解析が行われている¹⁾. 本症例は, 40歳時に他の医療機関にて BSS の診断がついており, 当院では出血時間や血小板凝集能検査, フローサイトメトリーや遺伝子解析による確定診断は行われていなかった.

診断のための一連の検査は施設ごとに行われるのが本来は望ましいが, 出血時間や凝固能検査は以下のような理由で回避されることもある. 出血時間は一次止血の異常を容易にスクリーニングできる検査であるが, 血小板数が少なければ出血時間は当然延長し, また切創の深さを一定にすることが難しく結果が手技に大きく依存する検査といわれている. 出血傾向が明らかな患者への侵襲的検査となることから, 実施意義が充分にある場合に行うべきとの意見がある^{5,6)}. 血小板凝集能検査は患者の多血小板血漿 (PRP) に ADP, コラーゲン, リストセチンなどの血小板刺激物質を加えて血小板凝集にともなう PRP の透明度の上昇を測定する検査である. 血小板数が低下しているケースではみ

かけ上の凝集能が低下することがあり, 評価が困難になることが指摘されている^{6,7)}.

血小板輸血を頻回に受けている患者では, PTR となることがある^{8,9)}. 本症例は, 少なくとも過去に2度の血小板輸血を受けていた. 輸血効果を評価する指標に補正血小板増加数 (CCI) があり, A: 輸血後の血小板数の増加数 (/ μ L), B: 患者の体表面積 (m^2), C: 輸血した血小板の単位数 (U) の3つから次のように算出される; $CCI (/ \mu L) = A \times B \times 5 / C$. 血小板輸血後10分から1時間の CCI が $7,500 / \mu L$ を, 翌朝または24時間後の CCI が $4,500 / \mu L$ より低値の場合は, 血小板輸血不応を疑い HLA 抗体の有無を調べることが推奨されている^{8,10)}. 本症例では処置当日, 10単位の血小板輸血にて血小板数が $1.9 \times 10^4 / \mu L$ から約4時間後に $3.0 \times 10^4 / \mu L$ に増加し, CCI が約 $9,400 / \mu L$ であったことから輸血効果ありと判定し, 抜歯とスケーリングが行われた. しかし, 処置後に出血を制御するために行った20単位の輸血では期待した効果がえられなかった. 後出血による血小板消費があるため正確な CCI は算出できないが, 第2病日にすでに $1.9 \times 10^4 / \mu L$ に低下していた血小板が20単位の輸血で翌日に $2.8 \times 10^4 / \mu L$ に上昇したとしても CCI は約 $3,800 / \mu L$ であり, 上記基準値の $4,500 / \mu L$ より低値であった. 臨床症状と併せて PTR である可能性を示唆する所見であったが, 処置当日の CCI が輸血効果を示す値であったことから, PTR としての対応は行われなかった. 結果的に, 治癒後に血小板抗体検査が行われ, HLA 抗体が陽性であったことから PTR であることが判明した. 高齢であり輸血歴がある場合は, たとえ CCI が基準値以上であっても PTR を常に念頭におくべきであると考えられた. また, 歯肉出血の状況を内科主治医に伝え, PTR の可能性についてもっと

表2 本邦におけるBSSの歯科治療の報告例

報告者	性別	BSS診断 年齢	処置時 年齢	血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	処置	血小板輸血(単位)		HLA適合 血小板輸血	後出血	血小板 抗体検査
						予防的	治療的			
宇野ら ¹²⁾	女	20	20	0.3	骨切り術	0	0	無	無	—
土井ら ¹³⁾	女	5	28	0.5	抜歯	15	0	有	無	—
中塚ら ¹⁴⁾	女	17	22	3.6	抜歯, 除石	10	20	無	有	—
瀧田ら ¹⁵⁾	女	23	28	0.9	抜歯	10	0	無	無	—
湯浅ら ¹⁶⁾	男	0	19	1.1	抜歯	20	0	無	無	—
Mishimaら ¹⁷⁾	男	17	40	0.7	抜歯	10	0	有	有	—
自験例	男	40	69	2.6	抜歯, 除石	10 + 20	20	無	有	有

測定なし：—

早い段階で検討すべきであったことが今回の反省点として挙げられる。

口腔外科領域からのBSSの報告は、海外では最近まで散見され、2019年には小児における抜歯の報告がみられる¹¹⁾。本邦での報告は本症例を含め7例あり^{12~17)}、いずれも観血的処置が行われていた(表2)。処置前の血小板輸血をみると、7例中6例で予防的投与が行われていた。そのうち2例でHLA適合血小板が用いられていたが、いずれも過去にHLA適合血小板が使用されていたために選択されており、自施設での血小板抗体検査に関する記載はなかった。後出血は3例で生じており、うち本症例を含む2例で治療目的に血小板輸血が行われていた。

血小板抗体は、輸血や妊娠により誘導される抗体である。血小板抗体は大きく、抗 human leukocyte antigen 抗体 (HLA 抗体)、抗 human platelet antigen 抗体 (HPA 抗体) およびイソ抗体の3種類に分類される。HLA 抗体と HPA 抗体は同種他家の抗原に触れることで産生される同種抗体 (アロ抗体) であり、イソ抗体は血小板膜 GP の欠損により誘導される抗体である。本症例は、HLA 抗体と GPIb/IX 抗体 (イソ抗体) が陽性であり、HPA 抗体は擬陽性であった。上述の通り、GPIb/IX 抗体は GPIb/IX/V 複合体の先天性欠損症である BSS において誘導される抗体である。当院では BSS の診断においては検査の一部しか実施されていなかったが、血小板抗体検査から本症例が BSS であることを裏づける結果が得られた。

今回、抜歯部に比ベスケーリング部における局所の止血対策が不十分であった。止血床の装着が処置後2日目となり、対応に後れを取ったことで輸血量が多くなった可能性は否めない。たとえ処置前の血小板輸血で輸血効果ありと判断されたとしても、BSS のなかには今回のように血小板輸血不応となっている場合がありうる。とくに高齢者で

は若い頃の輸血歴が聴取しきれずに隠れている可能性があり、局所止血対策を十分に講じておくとともに、輸血効果が2回以上認められない場合はPTRを疑い血小板抗体検査を行うなどの対応が重要¹⁰⁾と考えられた。PTRとなっているBSSの観血的歯科治療に際しては、局所止血対策を術前に十分準備しておくことは言うまでもない。加えて、抜歯窩はもとより歯周病の歯肉が易出血性であることなど、歯科の特殊性について血液内科担当医と情報を共有し、HLA 適合血小板の使用や後述の遺伝子組み換え活性型第Ⅶ因子製剤の投与についても事前に検討しておくべきであろう。

本症例は、HLA 抗体と抗 GPIb/IX 抗体の同時陽性例であることから、HLA 適合血小板を用いてもその効果は限定的であることが懸念されている。現在、消化管ポリープの手術が待機となっているが、HLA 適合血小板に加えて遺伝子組み換え活性型第Ⅶ因子製剤の使用が検討されている^{2, 18, 19)}。活性型第Ⅶ因子製剤を投与すると、血小板膜上で組織因子非依存性に第Ⅹ因子が直接活性化される。これにより、第Ⅷ因子や第Ⅸ因子が機能しない条件下でも、これらの凝固因子をバイパスして活性化第Ⅹ因子が生成され、引き続きプロトロンビンからトロンビンの生成が進むことにより止血をもたらす¹⁹⁾。本症例では、歯周病の重症度にもよるが、今後スケーリングや歯周治療が必要になった際には、これら治療で管理を行うとともに、抜歯に準じた局所止血対策が必要になるものと考えている。

結 語

観血的歯科処置後の血小板抗体検査でPTRが判明したBSSの1例を報告した。輸血計画を立てる上で、臨床症状やCCIとともに血小板抗体の評価の重要性が示唆された。

謝辞

稿を終えるにあたり、懇切なご助言ならびにご指導を賜りました当院血液内科の松本剛史先生に深謝いたします。

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) Bernard-Soulier syndrome. NIH U.S. National Library of Medicine Available at: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/bernard-soulier-syndrome>. Accessed December 1, 2019.
- 2) Bernard-Soulier 症候群. 一般社団法人 日本血栓止血学会 Available at : https://www.jsth.org/glossary_detail/?id=49. Accessed September 10, 2019.
- 3) Valera MC, Kemoun P, et al : Inherited platelet disorders and health. *Oral path Med* 42: 115-124, 2013.
- 4) Boeckelmann D, Hengartner H, et al : Patients with Bernard-Soulier syndrome and different severity of the bleeding phenotype. *Blood cells Mol Dis* 67: 69-74, 2017.
- 5) 渡辺清明：出血時間；診療群別臨床検査のガイドライン 2003. 日本臨床検査医学会，東京，2003，168 頁.
- 6) 大森 司：血小板と臨床検査. *日血栓止血会誌* 19: 456-458, 2008.
- 7) 血小板凝集能検査. 一般社団法人 日本血栓止血学会 Available at : https://www.jsth.org/glossary_detail/?id=201. Accessed September 10, 2019.
- 8) 高橋大輔：血小板輸血不応における HLA 抗体の臨床的意義. *MHC* 23: 96-107, 2016.
- 9) 富山佳昭：抗血小板抗体の検出とその臨床的意義. *日輸血細胞治療会誌* 64: 681-687, 2018.
- 10) 血小板製剤. 日本赤十字社 Available at: http://www.jrc.or.jp/mr/blood_product/about/platelet. Accessed September 10, 2019.
- 11) Sharma S, Chak RK, et al : Management of haemostasis during dental extraction in a Bernard-Soulier syndrome child. *BMJ Case Rep* 12: e229082, 2019.
- 12) 宇野克美, 北島 正, 他：Bernard-Soulier 症候群を有した下顎前突症患者の手術経験. *日口外誌* 38: 1159-1162, 1992.
- 13) 土井理恵子, 植田浩志, 他：Bernard-Soulier 症候群患者の抜歯経験. *日口外誌* 42: 926-928, 1996.
- 14) 中塚厚史, 小嶋由子, 他：ベルナル・スーリエ症候群 (BSS) 患者の歯科治療経験. *日有病歯誌* 3: 173-177, 2002.
- 15) 高田齊人, 喜久田利弘：Bernard-Soulier 症候群患者の歯科口腔外科における周術期管理の経験. *日口診誌* 18: 58-61, 2005.
- 16) 湯浅哲也, 武知正晃, 他：Bernard-Soulier 症候群患者の抜歯経験. *四国歯会誌* 17: 253-256, 2005.
- 17) Mishima S, Nakao K, et al : Hemostasis management of tooth extraction in a patient with Bernard-Soulier syndrome and a severe bleeding tendency: A case report. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 27: 525-528, 2015.
- 18) 高見昭良, 松下 正, 他：科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン. *日輸血細胞治療会誌* 63: 569-584, 2017.
- 19) 桑原光弘, 新井盛大：遺伝子組み換え活性型第Ⅶ因子製剤による出血性疾患の治療：現状から展望まで. *日血栓止血会誌* 19: 422-429, 2008.