新生児期より電撃性紫斑病を繰り返す 先天性プロテイン C 欠乏症患者に対し 周術期管理を行った 1 例

藤本 愉莉・齋田 昂佑・奥村 嘉英
木村 安沙・平井 愛華・中村 友保

A case of perioperative management in a patient with congenital protein C deficiency and repeating purpura fulminans since the neonatal period

FUJIMOTO Yukari・SAIDA Kosuke・OKUMURA Yoshihide
KIMURA Asa・HIRAI Aika・NAKAMURA Tomoyasu

Abstract: Severe congenital protein C (PC) deficiency, one of the autosomal dominant diseases, causes purpura fulminans (PF) during the neonatal period. These patients usually receive long-term anticoagulant therapy to prevent thrombosis, therefore we should pay attention to both thrombotic tendency and hemorrhagic diathesis when performing surgical treatment. We report a case of perioperative management of a tooth extraction in a patient with severe congenital PC deficiency who has repeatedly developed PF since the neonatal period. A 20-year-old woman, previously diagnosed with severe congenital PC deficiency, was referred to our department for extraction of the left mandibular first and second molars with severe caries. We planned to carry out the tooth extraction without suspending anticoagulant therapy, with the attending physician in charge of hematology. The patient underwent the tooth extraction with sufficient local hemostasis. She left hospital 4 days after surgery without any complications. However, she was readmitted two days after discharge because of post-extraction bleeding. The bleeding was easily stopped with local hemostatic treatment, however purpura developed on her right leg. It was treated with antithrombotic therapy and gradually disappeared without necrosis.

Key words: protein C deficiency (プロテイン C 欠乏症), purpura fulminans (電撃性紫斑病), anticoagulation therapy (抗凝固療法), tooth extraction (抜歯), perioperative management (周術期管理)

緒 言

プロテイン C (以下 PC) 欠乏症は、常染色体優性遺伝病であり、抗凝固作用を担う PC が欠乏することで重篤な血栓傾向を生じる先天性疾患の 1 つである。本疾患のほとんどはヘテロ接合体であり、思春期に深部静脈血栓症 (DVT) を発症する。ホモ接合体や複合ヘテロ接合体の重症型は非常にまれであり、新生児期より電撃性紫斑病を発症し、早期に適切な治療行われなければ致死性的となることがある^{1~4)}。本疾患を有する患者は、抗凝固療法を受けているため、外

科的処置の際は血栓傾向と出血傾向の双方に配慮した周術期管理が必要である。今回我々は、新生児期より電撃性紫斑病を繰り返している重症型 PC 欠乏症の患者に対する周術期管理を経験したので、その概要に若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 20 歳, 女性。

初 診: 2020 年 4 月。

主 訴: 左側下顎第一, 第二大臼歯の抜歯依頼。

既往歴: 先天性 PC 欠乏症。新生児期に電撃性紫斑病を発症し, PC 活性が 10% 未満, PC 抗原が 21% と低値であったため先天性 PC 欠乏症と診断され, 抗凝固療法が開始された (至適 PT-INR 値: 3.0~4.0)。以降, 紫斑を発症する

一宮市立市民病院歯科口腔外科

(主任: 中村友保部長)

Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, Ichinomiya Municipal Hospital (Chief: Dr. NAKAMURA Tomoyasu)

受付日: 2020 年 10 月 20 日

採択日: 2021 年 1 月 26 日

度に抗血栓療法を施行され、これまで計 15 回の入院加療歴があった。左大腿部外側に 10cm 径の皮膚壊死痕を認めた。

併存疾患：右眼失明（小眼球症，角膜帯変性），左眼第一硝子体過形成遺残，耳側強膜メラノシス。

家族歴：新生児期に行われた家族調査の結果，PC 活性は父親，母親がそれぞれ 44%，49%と低値であった（図 1）。

内服薬：ワーファリン[®] 3.5mg/ 日。

現病歴：2020 年 3 月，左側下顎大臼歯部の歯肉腫脹と疼痛を繰り返していたため，かかりつけ歯科医院より抜歯を勧められ当科受診となった。

現 症：

身体所見：身長 153 cm，体重 43 kg，栄養状態は良好。

口腔外所見：顔貌は左右対称。

口腔内所見：「6」，「7」はともに齲蝕により歯冠が崩壊した状態で，周囲の歯肉には発赤，腫脹，圧痛を認めた（写真 1）。

画像所見：パノラマ X 線画像にて「6」，「7」の歯冠から歯根にかけて齲蝕様の X 線透過像と破折線，歯根尖部の骨吸収像がみられた（写真 2）。

血液検査所見：PT 17 秒（PT-INR 3.41），APTT 49.3 秒，Fbg 276mg/dL，FDP 2.8 μ g/mL，Plt 251.0 $\times 10^3/\mu$ L で，他の血液検査結果に特記すべき異常は認められなかった。

臨床診断：「6」，「7」齲蝕症第 3 度および慢性根尖性歯周炎。

処置および経過：当院血液内科の主治医と連携を取り，ワーファリン[®] 継続下に抜歯を計画した。手術前日からの入院とし，抜歯後 3 日間の経過観察の後に退院を予定した。

2020 年 4 月，入院時に血液検査を行い，PT-INR 値が 3.97 と至適コントロール値内（3.0～4.0）であることを確認した。次に DVT の有無を評価するために血管外科で超音波検査を施行し，下肢静脈内に血栓症を疑う所見はないと報告を受けた。

第 2 病日目に，酒石酸水素エピネフリン含有 2 % リドカイン（歯科用オーラ注射カートリッジ[®]）3.6mL を浸潤麻酔後，回転切削器具を用いて歯根を分割して「6」，「7」を抜歯し，炎症性肉芽組織を搔爬した。歯肉からの出血をバイポーラで止血し，抜歯窩へ酸化セルロース（サージセル・アブソーパブル・ヘモスタット[®]）を填入した。歯肉縁を縫合して可及的に抜歯窩を縫合閉鎖し，非ユージノール系歯肉パッキング材（COE-PAK[®]）と保護床を装着して手術を終えた（写真 3）。術後は創部痛と精神的不安定から経口摂取量が著しく低下したため，鎮痛薬の定期投与と補液を継続して対応した。抜歯部は止血を維持した状態で経過していたが，術後 1，2 日目の PT-INR 値が，それぞれ 5.1，5.7 と漸増傾向にあったため，ワーファリン[®] を減量した（図 2）。栄養管理目的に退院を延期し，経口摂取量が安定した第 5 病日目に退院となった。

しかし，第 8 病日目に抜歯後出血が生じたため再入院と

図 1 家族構成と PC 活性，PC 抗原値

父親，母親はともに PC 活性の低下を，自験例は PC 活性，PC 抗原値双方の低下が認められる。

なり，止血処置を行った。保護床を除去後，抜糸を行い，出血点を確認したところ「6」の舌側歯肉から毛細血管性の出血が生じていた。局所麻酔下に焼灼止血を行い再度閉創して処置を終えた。以後，創部からの出血はなく経過した。

第 9 病日目の退院を予定していたが，右側膝関節内側の皮膚に 25 $\times$ 20mm の紫斑を発症したため，抗血栓療法（ヘパリンナトリウム注射液 1,000 単位を静注後にヘパリンナトリウム注射液 1,000 単位の点滴静注）を施行した（写真 4）。ヘパリン投与により，抜歯部やその他の口腔粘膜からの自然出血が生じることが懸念されたため，未分画ヘパリンの半減期である約 1 時間の間は創部を含めた口腔内の診察を頻回に行った。ヘパリン投与後，速やかに紫斑は消失したため，第 10 病日目に退院となった。

その後，抜歯部からの出血が生じることはなく，創部は順調に治癒していたため，止血処置後 1 週間で抜糸を行った。経過は良好であり，その後異常所見は認めない。

考 察

1. プロテイン C 欠乏症

PC は主に肝臓で合成され，分子内に γ -カルボキシルグルタミン酸を有するビタミン K 依存性のセリンプロテアーゼ前駆体である。PC は血液凝固の過程で生成されたトロンビンと血管内皮細胞上のトロンボモジュリンとの複合体によって活性化されるとプロテイン S（以下 PS）を補酵素として活性型第 V，第 VIII 因子を選択的に不活化し，凝固カスケードに negative feedback をかける重要な抗凝固因子である（図 3）。そのため，PC の欠乏によって過凝固状態を呈し，主に静脈系の血栓症を引き起こすとされている¹⁾。

日本人の主な遺伝性血栓症は，プロテイン S（PS），PC，およびアンチトロンビン欠乏症であり，いずれも常染色体

写真1 初診時の口腔内写真

「6」, 「7」はともに歯冠が崩壊し、周囲の歯肉には発赤、腫脹、圧痛がみられる。

写真3 抜歯処置後の口腔内写真

非ユージノール系歯肉パッキング材 (COE-PAK®) と保護床の装着。

写真2 初診時のパノラマX線写真

「6」, 「7」の歯冠から歯根にかけて齶蝕様のX線透過像と破折線、歯根尖部の骨吸収像がみられる。

写真4 右側膝関節部の紫斑

右側膝関節内側の皮膚に25×20mmの紫斑がみられる。ヘパリンナトリウム投与後に速やかに紫斑は消失している。

図2 周術期から術後3か月までの経過

図3 PCによる血液凝固制御機能
凝固阻止因子であるPCが欠乏することで過凝固状態を呈し、血栓傾向となる。

優性遺伝の形式をとる。先天性PC欠乏症の原因はPC遺伝子のミスセンス点突然変異が多く、ほとんどはヘテロ接合体でホモ接合体や複合ヘテロ接合体のPC遺伝子変異はまれである。日本人における先天性PC欠乏症は500～600人に1人の頻度とされる。そのなかでも、ホモ接合体および複合ヘテロ接合体の発症は50～70万人に1人と言われており、きわめてまれである¹⁻⁴⁾。

ヘテロ型変異保有者はDVTを、ホモ接合体および複合ヘテロ接合体の重症型は新生児期に電撃性紫斑病を発症する。電撃性紫斑病は早期に適切な治療をされなければ致死的となり、壊死した四肢の切断に至ることも少なくない²⁾。自験例はPC活性が10%未満、PC抗原が21%と共に低下しており、PC欠乏症type Iと考えられるが遺伝子診断は行われていない^{1,5)}。新生児期から電撃性紫斑病を繰り返していることと、両親ともにPC活性が低いことから臨床的にはホモ接合体または複合ヘテロ接合体の先天性PC欠乏症と診断されている。PC欠乏症は眼障害や中枢神経障害、DICなどの合併症が報告されている²⁾。自験例においても右眼失明（小眼球症、角膜帯変性）、左眼第一硝子体過形成遺残、耳側強膜メラノーシスなどの眼合併症が認められた。

2. 電撃性紫斑病

1983年にBransonら⁶⁾が新生児期より電撃性紫斑病を反復する先天性PC欠乏症例を初めて報告して以来、本邦でも同様の症例に対する診断が可能となった。新生児電撃性紫斑病は生後2～5時間で四肢の皮膚に発症することが多い。初期は数cm程度の皮下出血斑であるが、放置すると急速に拡大して境界が明瞭な暗紫色から黒色の壊死に進行する²⁾。急性期の治療として、ヘパリン製剤や新鮮凍結

人血漿（FFP）、乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤、乾燥濃縮人活性化プロテインC（APC）が用いられる。急性期を乗り越えた後はワルファリンによる抗凝固療法を継続する¹⁻³⁾。

3. 本疾患の周術期管理について

重症型の先天性PC欠乏症患者に関する周術期管理の方法は、その症例の少なさから確立されていない。我々が渉猟した限り、先天性PC欠乏症患者に対する口腔内手術に関する報告はみられなかった。他科領域ではあるが、重症型の先天性PC欠乏症の周術期管理に関する報告を2例渉猟することができた^{7,8)}。1例は、新生児期に先天性PC欠乏症（ホモ型）に合併した緑内障に対し、全身麻酔下に虹彩切除術とプロビアクカテーテルの留置が施行された。もう1例は、2歳の先天性PC欠乏症（複合ヘテロ型）に対し、全身麻酔下に腹腔鏡下噴門形成術と胃瘻増設術が施行された。2例とも術前にワルファリンは休薬され、APCの投与が行われていた。ワルファリンは術後数日で再開されたが2例とも紫斑を発症し、FFPやAPCの投与やワルファリンの投与量の調整が行われていた（表1）。

先天性PC欠乏症患者の口腔内手術に関する報告はみられなかったが、同様の遺伝性血栓症であるPS欠乏症患者に対する抜歯術に関する報告を4例渉猟した⁹⁻¹²⁾。これらの症例は全て電撃性紫斑病の既往はなく、4例中3例にDVTの既往があった。4例の詳細を表2に示す。いずれの症例もDVTの発症を予防する目的でワルファリンを投薬されており、主に電撃性紫斑病の発症を予防するためにワルファリンを使用している自験例とは投与目的が異なるものと考えられた。

周術期合併症を予防するため以下の対応を検討した。

表1 重症型 PC 欠乏症患者の周術期管理症例

	Kumagai ら ⁷⁾ (2001)	Watanabe ら ⁸⁾ (2017)	自験例
欠乏タンパク	PC	PC	PC
遺伝子型	ホモ型	複合ヘテロ型	未診断
手術時年齢	0	2	20
血栓の既往	電撃性紫斑病	電撃性紫斑病	電撃性紫斑病
手術内容	虹彩切除術 プロビアクカテーテル留置	腹腔鏡下噴門形成術 胃瘻増設術	67 抜歯術
抗凝固療法	WF	WF	WF
PT-INR 治療域	—	2.5 ~ 3.5	3.0 ~ 4.0
周術期対応	WF 休薬 (1 日前から 3 日間) APC 投与 (当日から 3 日間)	FFP 投与 (2 日前) WF 休薬 (1 日前から 4 日間) APC 投与 (1 日前から 4 日間)	WF 継続
麻酔方法	全身麻酔	全身麻酔	局所麻酔
術後出血	なし	術後 14 日目, 26 日目	術後 6 日目
後出血への対応	—	1 回目: WF 休薬, FFP 投与 2 回目: WF 休薬, FFP, RCC 投与	局所止血
術後紫斑形成	術後 4 日目	術後 17 日目, 48 日目	術後 7 日目
紫斑への対応	FFP, APC 投与	APC 投与	ヘパリン投与

PC: プロテイン C WF: ワルファリン FFP: 新鮮凍結人血漿
APC: 乾燥濃縮人活性化プロテイン C RCC: 濃厚赤血球液

表2 PC, PS 欠乏症患者の抜歯時の周術期管理症例

	玉置ら ⁹⁾ (2004)	梅本ら ¹⁰⁾ (2006)	本橋ら ¹¹⁾ (2015)	上田ら ¹²⁾ (2018)	自験例
欠乏タンパク	PS	PS	PS	PS	PC
診断時年齢	27	17	不詳	14	新生児期
抜歯時年齢	27	21	20 代	36	20
血栓の既往	なし	DVT	DVT 右肺動脈塞栓症	DVT 右肺塞栓症	電撃性紫斑病
抗凝固療法	なし WF	WF	WF	WF + ASA	WF
術前 PT-INR 値	1.35 1.53	0.99	1.97	1.71 1.71	3.66
抜歯部位	8 5 8 8 4 4 8 5	8 8 8	8	8 8 8 8	6 7
周術期対応	周術期のみ WF 投与	WF 減量 ヘパリン置換	WF 継続	WF 継続 ASA 休薬	WF, ASA 継続
麻酔方法	局所麻酔 局所麻酔	全身麻酔	静脈内鎮静	静脈内鎮静 静脈内鎮静	局所麻酔
術後出血	なし なし	なし	なし	なし なし	あり
術後血栓	なし なし	なし	なし	なし なし	紫斑形成

PS: プロテイン S PC: プロテイン C DVT: 深部静脈血栓症 WF: ワルファリン ASA: アスピリン

1) 抗凝固療法

先天性 PC, PS 欠乏症患者に発症した血栓症の急性期離脱後は、維持療法としてワルファリンなどの抗凝固薬が投与されるが、ワルファリンの開始や増量を行う際、ビタミン K 依存性の PC 低下を招き、電撃性紫斑病を惹起する

(warfarin induced skin necrosis) 可能性があると考えられている^{1, 13)}。自験例は、これまで紫斑形成に対して幾度も抗血栓療法が行われている経緯から、ワルファリン® 中止後の再開時に紫斑を発症するリスクが懸念されたため、内服を継続して抜歯を行う方針とした。

2) DVT の術前評価と発症予防

術前に血管外科による DVT の評価を行った。DVT を予防するため、抜歯を局所麻酔下に行い、抜歯後の早期離床と積極的な歩行を励行した。弾性ストッキングや間欠的空気圧迫法は、紫斑発症時の皮膚所見の発見が困難となることと、ストッキングによる皮膚障害や虚血性の壊死が起こるリスクを考慮し、その使用を避けた。

3) 電撃性紫斑病を発症した際の対応

皮膚症状の早期発見のため、看護師へ定期的な四肢の皮膚観察や迅速なナースコールへの対応を指示した。また、紫斑が生じた際、直ちに抗血栓療法が行えるようにベッドサイドや処置室に静注用のヘパリンナトリウム注射液（ヘパリン Na 注 N5 千単位 /5 mL[®]）や注射用シリンジを常置した。そのため、自験例は入院中に紫斑形成が生じたが、その発見と治療を速やかに行えたことで皮膚が壊死へと進行するのを防ぐことができた。

4) 術中管理

術中は心電図、血圧計、経皮的酸素飽和度をモニターし、静脈路を確保して行った。手術は愛護的な操作を心がけ、歯の分割を中心に抜歯を行うなど骨への侵襲を最小限にする術式をとり、焼灼や縫合止血、局所止血剤や保護床、歯周包帯の準備をしておいた。保護床は遅発性出血のリスクを考慮して術後 7 日目まで装着する予定とした。

5) 術後管理

周術期はワーファリン[®]と相互作用が少ないと報告されている薬剤を使用することとし、抗菌薬と鎮痛薬はそれぞれセファゾリンナトリウム、アセトアミノフェンを投与した¹⁴⁾。術後に PT-INR 値のモニタリングを行ったところ、経時的に漸増していたため、ワーファリン[®]の投与量の調節を行った（図 2）。術後の疼痛や精神的不安から経口摂取量が著しく低下したことにより、ビタミン K の摂取量が減少したことが PT-INR 値上昇の要因の 1 つではないかと考えられた¹⁵⁾。

結 語

今回我々は、新生児期より電撃性紫斑病を繰り返す先天性プロテイン C 欠乏症患者に対する抜歯の周術期管理を経験した。術後出血、紫斑形成が生じたが、事前に対策を講じていたため迅速に対応することができ、大事には至らなかった。

謝辞

本執筆にあたり、ご指導を頂きました一宮市立市民病院血液内科・牛田宣先生に深く感謝いたします。

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) 山本晃士：プロテイン C (PC) 欠乏症。日血栓止血誌 12: 149-153, 2001.
- 2) 岡 敏明, 鈴木 豊, 他：電撃性紫斑病。日血栓止血誌 12: 154-160, 2001.
- 3) 横山千恵, 山本順子, 他：出生直後より電撃性紫斑病を発症した先天性プロテイン C 欠損症の一例。日産婦新生児血会誌 19: 67-68, 2009.
- 4) 森下英里子：遺伝性血栓性素因（先天性血液凝固阻止因子欠乏症）。臨化 49: 172-181, 2020.
- 5) 市山正子, 青山善介, 他：新生児のプロテイン C 活性基準値と遺伝性プロテイン C 欠乏症の診断。日産婦新生児血会誌 26: 17-22, 2007.
- 6) Branson HE, Katz J, et al : Inherited protein C deficiency and coumarin-responsive chronic relapsing purpura fulminans in a newborn infant. Lancet 2: 1165-1168, 1983.
- 7) Kumagai K, Nishiwaki K, et al : Perioperative management of a patient with purpura fulminans syndrome due to protein C deficiency. CAN J ANESTH 48: 1070-1074, 2001.
- 8) Watanabe K, Kato, et al : Perioperative management of severe congenital protein C deficiency. Blood Coagulation and Fibrinolysis 28: 646-649, 2017.
- 9) 玉置盛浩, 川上正良, 他：抗凝固療法のもとに抜歯術を行った先天性プロテイン S 欠乏症の 1 例。日口外誌 50: 680-683, 2004.
- 10) 梅本丈二, 喜久田利弘, 他：深部静脈血栓を有する先天性プロテイン S 欠乏患者の埋伏智歯の抜歯経験。日有病歯誌 15: 159-164, 2006.
- 11) 本橋佳子, 萩原僚一, 他：深部静脈血栓症の既往があるプロテイン S 欠乏症患者の下顎智歯抜歯の経験。日口診誌 28: 31-34, 2015.
- 12) 上田 整, 石井 興, 他：プロテイン S 欠乏症患者の抗血栓療法下での智歯抜歯経験。愛知学院大歯会誌 561: 389-393, 2018.
- 13) 中山亨之, 小嶋哲人：プロテイン S。日血栓止血誌 12: 235-239, 2001.
- 14) 日本有病者歯科医療学会, 日本口腔外科学会, 他：科学的根拠に基づく抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン 2015 年改訂版。学術社, 東京, 2015, 20-35 頁.
- 15) Rice PJ, Perry RJ, et al : Antibacterial prescribing and warfarin : a review. British dental journal 194: 411-415, 2003.