後天性 von Willebrand 症候群患者の抜歯経験

澤木 廉^{1,2)}・岡部 一登¹⁾・坂口 晃平¹⁾
坂倉 寛紀³⁾・兼子 隆次²⁾・日比 英晴^{1,4)}

A case involving tooth extraction in a patient with acquired von Willebrand syndrome

SAWAKI Tadashi^{1,2)}・OKABE Kazuto¹⁾・SAKAGUCHI Kohei¹⁾
SAKAKURA Hiroki³⁾・KANEKO Ryuji²⁾・HIBI Hideharu^{1,4)}

Abstract: A 42-year-old woman diagnosed with acquired von Willebrand syndrome (AvWS) was referred to our department for pain in the left mandibular third molar. vWF-containing concentrates (Confact F®) were transfused before and after tooth extraction for hemostatic management. Although initial hemostasis was achieved, persistent postoperative bleeding was observed 3 days later. Therefore, additional hemostatic management using a mouth splint with gingival packing and increased transfusion of Confact F® was required. After this, no further bleeding was observed, and the administration of Confact F® was ceased 14 days post-operation. The stitches were removed 24 days post-operation. Two years and 11 months after the operation, the clinical course is good. The pathophysiology of AvWS has not been elucidated, and an effective treatment has not yet been established. Therefore, reliable hemostatic management in cooperation with hematology is necessary.

Key words: acquired von Willebrand syndrome (後天性 von Willebrand 症候群), tooth extraction (抜歯), vWF-containing concentrates (Confact F®) (第Ⅷ因子 /vWF 濃縮製剤, コンファクト F®), hemostatic management (出血管理)

緒 言

後天性 von Willebrand 症候群 (acquired von Willebrand syndrome : AvWS) は、基礎疾患や薬剤などの影響により von Willebrand factor (vWF) が低下する疾患の総称である。von Willebrand 病 (von Willebrand disease : vWD) と類似点も多いがその病態は大きく異なる。令和元年度の血液凝固異常症全国調査¹⁾によると、本邦では 18 名しか登録されていない。

今回われわれは、IgG- λ 型単クローン性ガンマグロブリン血症を契機に発症した AvWS 患者に抜歯術を施行したので報告する。

症 例

患 者: 42 歳, 女性。

初 診: 2018 年 2 月。

主 訴: 8 周囲歯肉の疼痛。

既往歴: #1. AvWS, #2. 左肘靱帯損傷, #3. うつ病。

2012 年に鼻出血を契機に当院血液内科を受診した。過去に分娩、左肘靱帯損傷や抜歯術等の経験があるが、とくに異常はなかった。突然の出血症状に加え、血液検査では、APTT が 70.8 秒, PT が 14.1 秒, PLT が $264 \times 10^3 / \mu\text{L}$ であり、vWF 活性 (vWF : RCo) および vWF 抗原 (vWF : Ag) が測定下限値以下、第Ⅷ因子活性 (FV III : C) が 4.0% であっ

¹⁾ 名古屋大学医学部附属病院歯科口腔外科
(主任: 日比英晴科長)

²⁾ 豊田厚生病院歯科口腔外科
(主任: 兼子隆次部長)

³⁾ 名古屋第二赤十字病院歯科口腔外科
(主任: 林 康司部長)

⁴⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科頭頸部感覚器外科学講座
顎顔面外科学
(主任: 日比英晴教授)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagoya University Hospital (Chief: Dr. HIBI Hideharu)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Toyota Kosei Hospital (Chief: Dr. KANEKO Ryuji)

³⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagoya Daini Red Cross Hospital (Chief: Dr. HAYASHI Yasushi)

⁴⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine (Chief: Prof. HIBI Hideharu)

受付日: 2021 年 1 月 19 日

採択日: 2021 年 4 月 27 日

た。第Ⅷ因子インヒビターは検出されなかった。尿中ベンズジョーンズ蛋白は陰性であったが、IgG- λ 型M蛋白が検出され、意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症 (monoclonal gammopathy of undetermined significance: MGUS) を契機に発症した AvWS と診断された。ステロイドの投与が開始されたが、治療効果や近在心療内科で加療中のうつ病への影響を考慮し2016年8月に中止された。デスマプレシン酢酸塩水和物製剤 (デスマプレシン注®) と第Ⅷ因子/vWF濃縮製剤 (コンファクトF®) は効果を示したが、輸注試験では両者とも vWF:RCo の血中半減期は約3時間程度であった (図1)。前者の副作用による頭痛、眩暈が出現したため、コンファクトF® 2,000~3,000単位を週3回投与することで出血管理されていた。

家族歴: 2親等以内に出血傾向のある親族はいなかった。

現病歴: 2018年2月頃より「8」周囲歯肉の疼痛を自覚するようになった。近在歯科を受診し、歯冠周囲炎と診断された。AvWS に対して当院血液内科へ定期通院中であった

ため、精査加療を目的として当科を紹介され受診した。

現 症:

全身所見: 身長 160.4 cm, 体重 46.7 kg. 栄養状態は良好であった。四肢に明らかな皮下出血斑は認めなかった。

口腔外所見: 顔貌は左右対称で、特記すべき所見は認めなかった。

口腔内所見: 「8」は埋伏していたが、「7」遠心歯肉溝から探針で「8」の歯冠を触知した。「8」相当部歯肉に腫脹や圧痛、排膿等の所見は認めなかった (写真1)。

画像所見: パノラマX線写真では「8」が埋伏し、根尖は下顎管と近接していた (写真2)。

臨床検査所見 (表1): 赤血球が $3.26 \times 10^6 / \mu\text{L}$, 白血球数が $5.3 \times 10^3 / \mu\text{L}$, ヘモグロビンが 9.9g/dL, 血小板数が $277 \times 10^3 / \mu\text{L}$, APTT が 57.3 秒, PT が 10.3 秒, FⅧ:C が 6.9%, vWF:Ag および vWF:RCo が測定下限値以下であった。

臨床診断: 「8」歯冠周囲炎。

処置および経過 (図2): 当院血液内科に対診し、入院下

図1 輸注試験結果
コンファクトF®およびデスマプレシン注®のFⅧ:C, vWF:Ag, vWF:RCoの変動。

での抜歯術を計画した。入院7日前に自宅で転倒し右大腿に筋肉内出血が生じ、コンファクトF® 3,000単位を4日間連続で自己注射していた。入院時には右大腿部から膝部にかけて皮下出血斑が残存していたが(写真3)、断続的な出血はなかったため、2018年6月に「8」抜歯術を施行した。

抜歯術の開始1時間前にコンファクトF® 3,000単位を投与した。局所麻酔薬には酒石酸水素エピネフリン含有2%塩酸リドカインを使用した。抜歯術は通法に従い歯肉切開後、骨膜を剥離し智歯を明示した。骨削除を最小限にとどめるように配慮し、歯冠を分割して「8」を摘出した。術中出血量は少量であった。抜歯窩には酸化セルロース(サージセル®)を填入し、創縁は吸収糸(VICRYL®)を用いて縫

合し閉鎖創とした。さらに事前に用意していた創面保護床(エルコジュール®, 厚さ1mm)を装着した。術後疼痛にアセトアミノフェン(カロナール®, 1,200mg/日)を投与した。術後1日目、創面保護床の周囲に血餅が付着していたが、創部からの持続する出血はなかった。術後2日目には左頬部に腫脹および皮下出血斑を認めたが、創部は止血していたため創面保護床を撤去した(写真4)。術後3日目よりガーゼ圧迫で止血できる程度の断続的な軽度の出血を認めるようになった(写真5)。コンファクトF®を連日投与していたが、完全止血が得られないため、術後6日目にコンファクトF® 3,000単位を1日2回に増量し、術後7日目に歯周保護材(コーパック®)を併用して創面保護床を再装着した。術後8日目にもコンファクトF® 3,000単位を1日2回投与した。その後、再出血はなく、術後12日目に創面保護床を撤去し、術後14日目にコンファクトF®の連日投与を終了し、以降は従前どおりの投与間隔とした。術後18日目に退院し、退院後10日目(術後28日目)に縫合糸は汚染のため抜糸した。異常出血はなく、舌神経やオトガイ神経領域の知覚鈍麻、治癒遅延は認めなかった。術後2年11か月の現在まで経過は良好である。

考 察

AvWSは、1968年にSimoneら²⁾によって初めて報告された、後天的にvWFが低下する出血性疾患である。vWFは血管内皮細胞や骨髄巨核球で産生される高分子糖蛋白であり、損傷を受けた血管内皮下組織への血小板粘着および血小板血栓の形成を促している。また、第Ⅷ因子と複合体を形成し、安定化させる。vWDでは先天的にvWFの量的

表1 血液検査所見

検査項目	当科受診時	基準値
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	5.3	3.8 ~ 8.8
RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	3.26	3.6 ~ 5.0
Hb (g/dL)	9.9	11 ~ 16
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	277	160 ~ 410
PT (sec)	10.3	11 ~ 13
APTT (sec)	57.3	27 ~ 40
vWF: Ag (%)	測定下限値以下	50 ~ 155
vWF: RCo (%)	測定下限値以下	60 ~ 170
第Ⅷ因子 (%)	6.9	60 ~ 150
第Ⅷ因子 インヒビター	検出せず	

図2 治療経過

写真1 初診時の口腔内写真

「8」は埋伏状態であるが、「7」遠心歯肉から探針にて「8」の歯冠を触知できる。

写真2 初診時のパノラマX線写真

「8」は近心に傾斜しており、根尖は下顎管と近接している。

写真3 入院時の大腿部写真

右大腿部から膝部にかけて皮下出血斑を認める。

もしくは質的異常が生じるのに対し、AvWSでは正常に産生、分泌されるが、背景にある基礎疾患により、vWFに対するインヒビター型、腫瘍細胞へのvWF吸着型、vWF分

写真4 術後2日目の顔貌写真

左頬部に腫脹および皮下出血斑を認める。

写真5 術後3日目の口腔内写真

創部に軽度の出血を認める。

解型等の病態に分類される^{3~7)}。個々の症例により病態が異なるため、AvWSの診療ガイドラインはなく、治療は経験的な対応となっているのが現状である⁸⁾。

AvWSの基礎疾患は、リンパ増殖性疾患や骨髄増殖性疾患などの血液疾患と心血管系疾患に合併するものが半数以上を占め⁴⁾、本症例ではMGUSであった。MGUSは多発性骨髄腫をはじめとしたB細胞性リンパ系腫瘍の前がん病変とされる。治療として一般的にステロイドが投与されるが、効果が実証されておらず、臨床的に出血傾向がなければ経過観察となる^{9,10)}。またMGUSを背景とするAvWSはインヒビター型に分類されるが、インヒビターを確実に検出できる検査は今のところなく、その機序は解明されていない。したがって、過去の出血症状と治療に対する反応を評価して個別に対応する必要があった。

AvWS 患者の出血に対する治療では、症状が軽度であればトナネキサム酸投与が奏効することもあるが、観血的処置時や急性出血の際には即効性を期待してデスマプレシン注®やコンファクト F® が投与される⁴⁻¹¹⁾。その奏効率は、コンファクト F® では約 80% に対し、デスマプレシン注® では 10~75% と基礎疾患により大きく左右される^{9, 10, 12)}。そのため、コンファクト F® が選択されやすいが、その血中半減期は短縮することがあるため、治療前に輸注試験で確認しておかなければならない。本症例では、それが大幅に短縮しており、出血管理に難渋することが予見された。血液内科と協議した結果、手術侵襲を考慮しコンファクト F® の投与量はこれまでの患者の出血時の対応に準じ、1 回 3,000 単位を後出血の生じやすい術前から術後 2 日まで 1 日 2 回投与し、以降は 1 日 1 回とした。vWD 患者の抜歯時の第Ⅷ因子製剤必要量計算式：体重 (kg) × 20~30 (単位 /kg)¹³⁾ に基づくと投与量は十分であると判断した。しかしながら、軽度とはいえ後出血を繰り返した。この原因として早期に創面保護床を撤去したことが挙げられる。撤去時期に関する報告は非常に少ないが、保護床は術直後の圧迫止血の目的であれば 1~2 日の使用で十分であり、創部の保護も目的にする場合は遅発性出血の頻度が下がる術後 7 日目程度まで使用すべきとされている¹⁴⁾。本症例では創部を閉鎖創とし圧迫目的で創面保護床を使用していた。後出血なく、むしろ食物残渣の停滞による抜歯後感染を懸念し術後 2 日目に撤去したが、その時期は慎重に判断すべきであったと反省する。また他部位と異なり口腔内は安静を保つことが困難であり、創部を保護すべきであった。後出血時の対応としてコンファクト F® を 1 日 2 回としたが、短期間の増量による第Ⅷ因子インヒビターの発生を予防するため隔日投与とした。確立された投与方法はなく、今後の報告が待たれる。

口腔外科領域における vWD 患者の観血的処置に関する報告は複数あるが、AvWS では免疫グロブリン大量療法下で抜歯術を施行した 1 例¹⁵⁾ のみである。IgG 型 MGUS に対する免疫グロブリン大量療法の有効性に関する報告は散見されるが^{3, 4, 7, 9)}、保険適応外となるため、本症例では実施しなかった。これまで AvWS は vWF に対するインヒビターを十分に検出できる検査はなく、診断に至っていない症例が相当数あるとされている^{11, 12)}。近年は AvWS の病態解明が進んでおり、診断法の確立における転機となると考えられている^{11, 12)}。それに伴い、今後口腔外科医が AvWS 患者に遭遇する機会は増加することが予想され、有効な治療法を確立する必要がある。AvWS 患者の抜歯術をはじめとする観血的処置では、血液内科と連携し、使用予定製剤の実際の血中半減期に基づき、個々の症例に応じた計画を立てることが重要であると考えられた。

謝辞

稿を終えるにあたり、本疾患についてご高診くださいました、名古屋大学医学部附属病院輸血部の鈴木伸明先生に深謝致します。

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) 瀧 正志：血液凝固異常症全国調査 令和元年度報告。API-Net エイズ予防情報ネット。Available at: https://api-net.jfap.or.jp/image/data/blood/r01_research/r01_research.pdf. Accessed December 14, 2020.
- 2) Simone JV, Cornet JA, et al : Acquired von Willebrand' s syndrome in systemic lupus erythematosus. *Blood* 31: 806-812, 1968.
- 3) Tide A : Diagnosis and treatment of acquired von Willebrand syndrome. *Thromb Res* 130: S2-S6, 2012.
- 4) Federici AB, Stabile F, et al : Treatment of acquired von Willebrand syndrome in patients with monoclonal gammopathy of uncertain significance: comparison of three different therapeutic. *Blood* 92: 2707-2711, 1998.
- 5) Federici AB, Rand JH, et al : Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost* 84: 345-349, 2000.
- 6) Charlebois J, Rivard GE, et al : Management of acquired von Willebrand syndrome. *Transfus Apher Sci* 57: 721-723, 2018.
- 7) Federici AB, Budde U, et al : Current diagnostic and therapeutic approaches to patients with acquired von Willebrand syndrome: a 2013 update. *Semin Thromb Hemost* 39: 191-201, 2013.
- 8) 毛利 博, 松下 正, 他：後天性 von Willebrand 症候群診断の参照ガイド。最新医 71: 147-154, 2016.
- 9) Tide A, Rand JH, et al : How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 117: 6777-6785, 2011.
- 10) 鈴木伸明：後天性 von Willebrand 症候群。日血栓止血会誌 29: 273-280, 2018.
- 11) Mital A : Acquired von Willebrand syndrome. *Adv Clin Exp Med* 25: 1337-1344, 2016.
- 12) 鈴木伸明：後天性 von Willebrand 症候群。 *Thromb Med* 6: 32-37, 2016.
- 13) 高橋芳右：血液製剤について。一般社団法人日本血液製剤協会。Available at: http://www.ketsukyo.or.jp/plasma/hemophilia/hem_07_04.html. Accessed December 20, 2020.
- 14) 日本有病者歯科医療学会, 日本口腔外科学会, 他編：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, 第 1 版, 学術社, 東京, 2015, 51 頁。
- 15) Hayashi T, Yagi H, et al : Low-dosage intravenous immunoglobulin in the management of a patient with acquired von Willebrand syndrome associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Pathophysiol Haemost Thromb* 32: 33-39, 2002.