再生不良性貧血患者の口腔内小手術における問題点の検討

藤田 寛・中村博行・吉田俊彦
栗山和典・富田喜内

Study on problems of management in patients with aplastic anemia during dental surgery

Hiroshi FUJITA・Hiroyuki NAKAMURA・Toshihiko YOSHIDA
Kazunori KURIYAMA・Kinai TOMITA

I. 緒 言

再生不良性貧血 (aplastic anemia, 以下 AA) は、骨髓造血能の不全により、赤血球、白血球、血小板の三主要血球が減少する、いわゆる汎血球減少症を主徴とし、複雑な病態を呈する難治性血液疾患である。本症では、血小板減少による出血性素因、白血球減少による易感染性を認めることが多く、口腔処置に際してはこれらの問題点に対応することが要求される。しかし、本症に関する口腔領域からの報告は少なく、おもに総論的な言及にとどまっております¹⁻⁴⁾、詳細な口腔病態、検査所見、および口腔管理等については不明な点が多い。したがって、口腔出血管理に関しても、われわれが渉猟し得た範囲では、宮本らの報告⁵⁾がみられるにすぎず、血友病の研究に比較すると十分検討されているとは言い難く、いまだ確立された見解はみられない。今回、われわれは、本症の臨床病態、検査所見、および抜歯術を中心とした口腔内小手術における問題点について、自験例を検討し若干の知見を得た。さらに、本症の現況に関する文献的考察も試みたのであわせて報告する。

II. 研究対象および方法

1977年から1981年までの5年間に北海道大学歯学部附属病院口腔外科を受診したAA患者のうち比較的資料の整っている11症例を研究対象とし、臨床病態、血液検

査所見、既治療内容等の観察を行った。また、これら症例中、9名の患者(延べ22症例)において抜歯術を主体とした口腔内小手術を行い、口腔出血管理、感染対策等の問題点について検討を加えた。本症における口腔内小手術に対する基本的な管理計画は表1のごとくで、全身的前処置としては、血小板数 $5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下の症例を主体に、術前2～3日前から副腎皮質ステロイドホルモン剤(cortico steroid, 以下CS)を投与した。また、抗線溶剤を併用あるいは単独投与した症例もある。感染対策としては、好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 以下の症例を主体に、術前2～3日前から抗生剤(AB-PC, CEX等)の投与を行った。手術は原則として、2%リドカイン(1/80,000エピネフリン含有)の局所浸潤麻酔下に、極力周囲組織の損傷を少なくするように行った。局所止血処置としては、創内に綿花型酸化セルロース剤または局所用トロンビン、セラチンスポンジ等の吸収性止血剤を補助的に用いた。本症では、一般に創傷治癒は遅延傾向にあり、これら止血剤も吸収されにくいので、可及的に少量にとどめるように留意した。局所止血の主力は、エリコプレス(Erkodent社製)によりセルロイド板を圧接して製作したスプリントと義歯床の裏装剤であるVisco-gel(Amalgated Dental社製)によった。一部の症例ではペリバックを用いた場合もある。縫合は、スプリントを使用できない症例に行ったが、おもに感染が少ない4～0、5～0のナイロン糸付のatraumatic針を用いた。

なお、おもな血液検査項目、検査法は下記のごとくである。

- 1) 血液一般検査 (Complete blood count)
 - a) 赤血球数および白血球数 (RBC, WBC)*
 - b) 血色素量 (Hb)*
 - c) 血小板数 (Platelet)*
 - d) ヘマトクリット (Ht: Microhematocrit 法)
 - e) 網赤血球数 (Ret-RBC: Brecker 法)
 - f) 赤血球恒数 (Erythrocyte indices: Wintrobe 法)

北海道大学歯学部口腔外科学第1講座
(主任: 富田喜内教授)

The First Department of Oral Surgery, School of Dentistry, Hokkaido University (Chief: Prof. Kinai Tomita)

受付日: 昭和57年7月23日

表 1 再生不良性貧血患者の口腔内小手術における管理計画

- 1) 全身、局所の状態の把握および臨床検査
- 2) 前処置
 - ①術前2～3日前から
(抗線溶剤 (Transamin) 30～40 mg/kg/day または副腎皮質ステロイドホルモン剤 (Predonine) 0.5～1 mg/kg/day)
を単独または併用し、術後5～7日間投与。
 - ②術前2～3日前から
抗生剤 (AB-PC または CEX) 1.5～2.0 g/day を術後7～10日間投与。
- 3) 局所処置
 - ①2%リドカイン (1/80,000エピネフリン含有) の局所浸潤麻酔下に極力周囲組織の損傷、病巣の拡大を少なくするように手術を行う
 - ②局所止血剤は、綿花型酸化セルロース剤、ゼラチン・スポンジ、局所用トロンビン等を使用。
 - ③創部は、Visco-gel を添加したセルロイド・スプリントで被覆し、止血と創面の安静・保護をはかる。スプリントを使用できない場合には縫合を行う。
- 4) 術後3～5日目にはスプリントを除去。

	n=11	n=11	n=11
平均赤血球容積 (Mean Corpuscular Volume, MCV)			
平均赤血球 Hb 量 (Mean Corpuscular Hemoglobin, MCH)	11	11	11
平均赤血球 Hb 濃度 (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, MCHC)	10	10	10
* a)～c) は自動計数器により測定した。	9	9	9
2) 出血時間 (Bleeding time: Duke 法)	8	8	8
3) 全血凝固時間 (Clotting time: Lee-White 法)	7	7	7
4) 毛細管抵抗試験 (Capillary resistance test: Lummel-Leede 法)	6	6	6
5) プロトロンビン時間 (PT: Quick 一段法)	5	5	5
6) 活性化部分トロンボプラスチン時間 (A-PTT)	4	4	4
7) フィブリノーゲン量 (Fibrinogen: トロンビン時間法, または TG メーターによる光学的測定法)	3	3	3
8) フィブリン体分解産物 (FDP: ラテックス凝集法)	2	2	2
9) ユーグロブリン溶解時間 (ELT: 自動測定)	1	1	1
10) トロンボエラストグラフ (TEG: 全血法により r, k, ma, FLR を測定した)			
11) 血小板粘着能 (Platelet adhesiveness: Salzman-安永法)			
	好中球数 $\times 10^3/\text{mm}^3$	リンパ球数 $\times 10^3/\text{mm}^3$	網状赤血球数 $\times 10^4/\text{mm}^3$

III. 結 果

A. 初診時臨床所見 (表2～4, 図1)

1) 年齢・性別: 対象症例は、男性5名、女性6名の11症例で、年齢は10歳から48歳までであった。

2) 主 訴: 初診時の主訴は、歯肉出血、歯痛がそれぞれ4例と最も多く、次いで違和感、歯冠崩壊による咀嚼障害等が認められた。

図 1 初診時の血液検査所見

表 3 初診時血液検査所見 (1)

検査項目	症 例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
		24歳男	16歳男	46歳男	22歳女	10歳男	31歳女	42歳女	20歳男	42歳女	32歳女	24歳女
R.B.C	$\times 10^4/\text{mm}^3$	360	338	222	286	306	208	374	241	376	276	198
Hb	g/dl	10.5	11.4	6.8	10.3	10.3	8.6	13.2	6.5	12.0	8.2	7.3
Ht	%	30.5	36	21	33	35	25	40	24	35	23	23
M.C.V	μ^3	85	106	95	115	114	120	107	100	93	83	116
M.C.H	rr	29	34	31	36	34	41	35	27	32	30	37
M.C.H.C	%	34	32	32	31	29	34	33	27	34	36	32
Ret-R.B.C	%	5	3	8	25	29	37	28	22	18	1	43
W.B.C	$\times 10^3/\text{mm}^3$	1.4	2.9	4.8	3.4	5.8	2.7	3.2	1.3	3.9	7.1	2.1
St	%	2	1	6	4	3	4	1	2	5	10	2
Seg	%	26	16	8	17	45.5	70	58	7	62	73	31
Eos	%	0	4	1	1	2	2	1	1	2	0	0
Bas	%	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Mon	%	3	0	8	5	2	1	0	18	2	2	3
Lymph	%	69	79	77	73	47.5	23	40	72	28	15	64
Platelet	$\times 10^4/\text{mm}^3$	1.5	2.4	2.0	3.7	4.0	2.7	6.2	1.3	6.7	5.7	2.2

図 2 手術時の血液検査所見

図 3 手術時の TEG 所見

表 4 初診時血液検査所見（2）

症 例	1 24歳 男	2 16歳 男	3 46歳 男	4 22歳 女	5 10歳 男	6 31歳 女	7 42歳 女	8 20歳 男	9 42歳 女	10 32歳 女	11 24歳 女
検査項目											
Platelet × 10 ⁴ /mm ³	1.5	2.4	2.0	3.7	4.0	2.7	6.2	1.3	6.7	5.7	2.2
Bleeding time	10'00''	10'00''	16'00''	8'30''	5'30''	8'00''	3'30''	10'30''	3'30''	10'00''	—
Clotting time	10'00''	8'30''	10'30''	—	—	—	—	10'00''	10'30''	8'30''	—
Capillary resistanse test	(卅)	(卅)	(卅)	(卅)	(+)	(卅)	(卅)	(卅)	(+)	(+)	(卅)
PT	11.4''	13.2''	13.2''	12.8''	—	13.1''	12.8''	11.7''	14.0''	12.8''	13.3''
(control)	(11.2)	(13.1)	(13.0)	(11.9)	—	(12.9)	(12.0)	(11.4)	(12.2)	(12.2)	(12.2)
APTT	—	—	29.5''	33.0''	28.8''	31.9''	29.4''	29.0''	36.7''	28.4''	28.5''
(control)	—	—	(28.2)	(32.2)	(28.4)	(32.0)	(28.4)	(28.2)	(28.4)	(28.2)	(27.5)
Fibrinogen mg/dl	—	—	340	196	—	259	—	287	307	195	370
FDP μg/dl	5	20	5	5	—	5	5	5	5	5	5
ELT	—	3°05'	11°45'	8°00'	—	3°50'	—	8°30'	8°05'	2°30'	3°30'
TEG	ma mm	—	20	34	48	41	33	43	32	48	62
r mm	—	—	29	18	29	22	22	28	16	30	27
k mm	—	—	28	24	16	12	22	15	24	22	7
FLR %	—	—	50	8	6	14.6	8	7	12	10	5

表 5 外科処置と局所止血処置の内容

手術内容	歯数	手術回数	局所止血 処置回数	後出血
抜 歯	34	19	19	(—)
歯根端切除術	2	1	1	(—)
歯槽骨整形術	2 歯相当	1	1	(—)
歯肉切除術	2 歯相当	1	1	(—)

3) 現 症：全身所見では、貧血による顔面蒼白が6例、疲労感が4例、皮膚の出血斑は3例に認められた。CS 剤の影響と思われる満月様顔貌が2例にみられた。口腔内所見では、粘膜の蒼白が6例に、粘膜の点状出血斑が3例、歯肉出血が3例に認められたが、潰瘍形成を呈した症例はみられなかった。また、口腔内の清掃状態は一般に不良で、慢性の歯周疾患が多く認められた。歯肉出血は、これら慢性病巣の関与により助長されていることも少なくないものと考えられた。

4) 既治療内容：全例、当科来院前に本症の診断および治療を受けている二次症例で、輸血、CS 剤、男性ホルモン剤 (testosterone, TS)、蛋白同化ステロイド剤 (anabolic steroid, AS) の投与を受けていた。一方、摘脾、骨髓移植等の療法を受けていた症例はみられなかった。

5) 病 型：10症例が原因不明の特発型で、1例 (症例10) のみが真性赤芽球癆型 (pure red cell aplasia, PRCA) であった。薬剤、放射線等の原因による続発性の症例、Fanconi 型のような先天性の症例はみられなかつた。

った。

6) 口腔内処置内容：表2のごとく、慢性の歯周疾患が多く、抜歯等の外科処置が主体であったが、一方、歯石除去、ブラッシング指導等の保存的処置も行われていた。

7) 初診時血液検査所見：血液検査成績は、表3のように赤血球数は全例 400×10⁴/mm³ 以下 (289.5±63.5) で、Hb は 6.5~13.2 g/dl (9.6±2.1) で、12.0 g/dl 以下の症例が9例と多数を占めていた。Ht は、29.6±6.3 %で、35%以下の症例が多く認められた。赤血球恒数では、MCV は 103.1±12.8 μ³ で、100%をこえる症例が多く、MCH は 33.3±4.0 γγ, MCHC は 32.2±2.5 % であった。

白血球数は、3.5±1.7×10³/mm³ で、8例においては 4×10³/mm³ 以下に減少していた。血小板数は、3.5±1.8×10⁴/mm³ で、全例 7×10⁴/mm³ 以下であり、8例においては 4×10⁴/mm³ 以下に減少していた。

本症の骨髓造血機能の指標の1つとして網赤血球数があげられ、一般に千分率 (%) で表されることが多いが、著明な赤血球減少がみられる場合、絶対数で表示の方がよりの確な値を示す。図1は、その絶対数をプロットしたものであるが、5.4±3.4×10⁴/mm³ と症例によりさまざまな値を示し広範囲に分布しており、特定の傾向はみられなかった。

次に白血球の分画を観察すると好中球の百分比が減少するもの6例、増加するもの4例、ほぼ正常範囲を示すもの1例であった。したがって相対的にリンパ球増加を示す症例も6例に認められた。しかし、白血球が減少し

ている状態下では、百分率よりもおのおのの細胞の絶対数が問題である。図1のように好中球絶対数は117から $5,893/\text{mm}^3$ (1660 ± 1608) まで広く分布していたが、 $2,000/\text{mm}^3$ 以下の症例は8例にみられ、なかでも $1,000/\text{mm}^3$ 以下の症例が多く易感染状態であることが示唆された。

凝血学的検査では、表4のように毛細管抵抗試験は全例陽性を示し、出血時間も延長を呈する症例が多く認められた。PT, APTT等の凝固系検査では多くの症例は正常範囲内にあったが、症例9では、PT, APTTの延長傾向がみられた。TEGでは、ma値の減少が7例にみられ、k値の延長は6例にみられた。線溶系では、ほとんどの症例は正常範囲内であったが、症例2ではFDPの増加、TEGにおける線溶率 (FLR) の増加が認められた。

以上のように、凝固線溶系は正常範囲にあるものの、血小板減少を主体とした出血性素因を示唆する症例が多く認められた。

B. 口腔内小手術について (表5)

口腔内小手術は9名の患者 (延べ22症例) について行ったが、その内容は表5のごとくである。すなわち、抜歯34歯、歯根端切除術2歯、歯槽骨整形術2歯相当、歯肉切除術2歯相当であり、合計22回の小手術に22回の局所止血処置で対応したが、止血困難、後出血および術後

感染をきたした症例はみられなかった。なお、局所止血処置法は表1に示したとおりである。

C. 手術時の血液検査所見 (図2, 3)

本症では出血性素因、易感染性が指摘されているが、口腔内小手術における血小板を主体とする止血レベルおよび感染対策上必要とされる好中球数の基準はいまだ明らかではない。そこでわれわれは、手術時に採血し検査を行い得た症例において、赤血球数、好中球数、血小板数、TEGのパラメーターの検討を行った。それらをプロットしたものが図2, 3である。なお、同一患者でも手術時期が異なる場合は別個の症例として取り扱った。

血小板数は $1.7 \sim 8.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ (4.7 ± 2.2) であった。好中球数は $1,134 \sim 5,561/\text{mm}^3$ ($2.4 \pm 1.1 \times 10^4/\text{mm}^3$) であった。TEGでは、ma値は $33 \sim 62 \text{ mm}$ (44.2 ± 7.5)、k値は $7 \sim 25 \text{ mm}$ (15.2 ± 5.0) であった。線溶率 (FLR) は、全例20%以下であった。したがって、これらをまとめてみると、口腔内小手術に際し管理可能な許容範囲を知るうえで、血小板数 $2 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 前後、TEGでは ma: 33 mm, k: 25 mm 前後の値が一応の指標となるものと考えられた。

IV. 症 例

次におもな症例について概要を述べる。

図4 症例2の処置および経過

図 5 症例10の処置および経過

1) 症例2: 16歳 男性 (図4).

主 訴: 21 部歯肉からの排膿.

家族歴: 特記事項なし.

既往歴: 3歳時、貧血および全身皮膚の紫斑形成がみられ、北海道大学医学部附属病院小児科を受診、精査の結果 AA と診断され、全血輸血、CS 剤を投与されたが病態はほとんど変化なく経過していた。13歳頃より AS 剤を投与されているがほとんど改善はみられず、退院をくりかえしている。

現病歴: 約1年前から、某歯科にて 21 部の根管治療を受けているが、同部歯肉に瘻孔を形成し、持続的な排膿がみられ、改善傾向がみられないため当科を紹介され、1977年12月13日来院した。

現 症: 全身的には 158 cm, 35 kg と小柄で瘦身であり、顔色、眼瞼結膜、指爪床も蒼白を呈し、一見して貧血が示唆される所見で、四肢の皮膚には点状出血斑が認められた。口腔内所見では、口腔粘膜は全体的に蒼白で、軟口蓋には数個の点状出血斑が認められた。口腔清掃状態は、出血に対する危惧からきわめて不良であり、21 部歯肉には瘻孔が形成されており、持続的な排膿がみられた。また、X線像でも 21 根尖部に病巣が認められた。

処置および経過: 初診時の血液検査所見では表3、4のごとく血小板減少を主体とする出血性素因がみられ、

好中球数も $500/\text{mm}^3$ 前後と著明に減少していた。このように出血傾向と易感染状態が認められたが、慢性病巣を残存させることは、本症における全身的な感染症の拡大を助長することで望ましくなく、また、患者および担当歯科医の希望も考慮し、21 部の歯根端切除術を行うこととした。小児科担当医とも協議のうえ、手術前日に濃厚血小板血漿 (platelet concentrate, PC) を4単位、手術当日新鮮血を 200 ml 輸注したが、患者が全身倦怠感、熱感を訴えたため一時処置を中止した。図4のごとく当日の血小板数は $8,000/\text{mm}^3$ まで減少していた。本症例では、頻回、多量の輸血歴があり血小板抗体が産生されていたためと考えられた。1978年になり1月12日から CS 剤 (プレドニン 20 mg/day) を連日経口投与したところ図4のように血小板数はわずかに増加傾向を示し、TEG 所見も $ma: 32 \text{ mm}$, $k: 25 \text{ mm}$ と改善され、好中球数も $1,000/\text{mm}^3$ 以上に増加してきたため術日4日前から抗生剤 (AB-PC 1.5 g/day) を投与し、1月19日2%リドカイン (1/80,000エピネフリン含有) の局所浸潤麻酔下に 32 部の歯根端切除術を行い根管充填を行った。創内には、綿花型酸化セルロース剤を填入し、5-0ナイロン糸付 atraumatic 針で歯肉弁を縫合したが、約20分間ほど少量の持続的出血がみられた。その間ガーゼ圧迫を続け、ほぼ出血はみられなくなってきたため創面をベリバックとセルロイド・スプリントで被覆した。

表 6 症例10の血液検査所見 (1981.9/14)

検査項目	検査値
R.B.C	$259 \times 10^4/\text{mm}^3$
Hb	7.3 g/dl
Ht	24 %
M.C.V	$93 \mu^3$
M.C.H	28 $\gamma\gamma$
M.C.H.C	30 %
Ret-R.B.C	1 %
W.B.C	$6.8 \times 10^3/\text{mm}^3$
{ St	8 %
{ Seg	71 %
{ Eos	0 %
{ Bas	0 %
{ Mon	9 %
{ Lymph	12 %
Platelet	$2.9 \times 10^4/\text{mm}^3$
Platelet Adhesiveness	13.5 %
PT (control)	12.1 sec (12.0 sec)
A-PTT (control)	32.0 sec (29.5 sec)
Fibrinogen	323 mg/dl
FDP	5 $\mu\text{g}/\text{dl}$
TEG	
{ ma	42 mm
{ r	22 mm
{ k	11 mm
{ FLR	8 %

表 7 症例11の血液検査所見 (1981.6/18)

検査項目	検査値
R.B.C	$188 \times 10^4/\text{mm}^3$
Hb	7.7 g/dl
Ht	21 %
M.C.V	$112 \mu^3$
M.C.H	41 $\gamma\gamma$
M.C.H.C	37 %
W.B.C	$2.0 \times 10^3/\text{mm}^3$
{ St	3 %
{ Seg	51 %
{ Eos	0 %
{ Bas	1 %
{ Mon	1 %
{ Lymph	44 %
Platelet	$2.2 \times 10^4/\text{mm}^3$
Platelet Adhesiveness	18 %
PT (control)	11.9 sec (11.2 sec)
APTT (control)	29.8 sec (28.4 sec)
FDP	5 $\mu\text{g}/\text{dl}$
Fibrinogen	285 mg/dl
TEG	
{ ma	44 mm
{ r	22 mm
{ k	10 mm
{ FLR	12 %

以後、順調な経過をとった。

2) 症例10: 32歳 女性 (図5, 表6)。

主 訴: 67 部の違和感。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 1973年、卵巣嚢腫の手術を受けたが、その後全身倦怠感が続いたため某内科を受診し、貧血の診断のもとに外来通院加療を受けていた。しかし、あまり症状が改善されないため、1978年3月、北海道大学医学部附属病院第3内科を受診し、PRCA と診断された。以後、輸血、AS 剤、CS 剤の投与を受けているが病態は一進一退で、入・退院をくりかえしている。

現病歴: 67 は、1976年頃某歯科にて処置を受け、その後、ときどき根尖部の違和感がみられたが放置していた。1980年秋頃から67 の根尖部歯肉に膿瘍を形成するようになり、またときどき自発痛をきたすため、当科を紹介され1981年5月 日来院した。

現 症: 体格・栄養ともに中等度で、顔色・眼瞼結膜には蒼白感なく、皮膚の紫斑もみられなかった。口腔内所見では、粘膜・歯肉には出血斑を認めず、71 67 は歯冠が破折し、残根状態となっていた。67 頰側歯肉には軽度の発赤・腫脹がみられた。

処置および経過: 初診時の血液検査所見では、凝固線溶系には異常なく、血小板数 $5.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、赤血球数 $276 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、Hb 8.2 g/dl、Ht 23%、網赤血球数 1% (絶対数 $2,760/\text{mm}^3$)、白血球数 $7.1 \times 10^3/\text{mm}^3$ であった。血小板数は $5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上で、好中球数の減少もなく、また、内科で CS 剤 (プレドニン 15 mg/day) が維持投与されていたので通常の抜歯と同様に処置可能と考え、抗生剤等の前処置を行わなかった。5月 日、2%リドカイン (1/80,000エピネフリン含有) の局所浸潤麻酔下に 67 の抜歯を行った。創内には少量の綿花型酸化セルロース剤を填入し、Visco-gel とスプリントで創面を被覆した。術中の出血状況は、健康人と変わらず、止血困難、後出血もみられず順調な治癒経過を示した。その後 71 については、保存科で処置を受けていたが、予後不良で保存困難とされ、抜歯依頼により7月3日当科を再受診した。しかし、この頃から中等度以上の発熱、全身倦怠感が頻発するようになり、また血小板の減少が進行してきたため、一時抜歯計画を延期することとした。

同年8月下旬になり発熱等の全身症状は、ほぼ寛解し、内科からも病態が安定している時期に慢性病巣をで

図 6 症例11の処置および経過

きるかぎり除去しておきたい旨連絡があり、9月に入り再度 7) の抜歯計画をたてた。9月 5 日の血液検査所見 (表 6) では凝固線溶系には異常なく、著明な血小板減少 ($2.9 \times 10^4/\text{mm}^3$) はみられるが、TEG では $ma: 42 \text{ mm}$, $r: 22 \text{ mm}$, $k: 11 \text{ mm}$ と比較的良好な所見であった。また、この間内科で抗生剤 (CEZ 4~6 g/day) CS 剤 (プレドニン 40~60 mg/day) が維持投与されていたので、当科では何も投与せず、9月 5 日前回と同様に 7) を抜歯した。約 25 分間ほど軽度の oozing が認められたがガーゼ圧迫でほとんど出血がみられなくなってきたので、術前から準備しておいたスプリントと Visco-gel で創面を被覆して完全止血が得られた。この間経過は図 5 に示したとおりで、特に問題もなく 4 日目にはスプリントを除去し、順調な経過を示した。

この症例は PRCA の診断で治療を受けていたが、次第に血小板の減少がみられるようになり、汎血球減少症に移行していく過程にある病態と考えられた。

3) 症例11: 24歳 女性 (表 7, 図 6)。

主 訴: 17 自発痛。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 1970年 7 月頃、全身倦怠感を自覚し、他覚的にも顔色の蒼白感を指摘され、某病院小児科を受診し貧血の診断にて加療されたが症状の改善がみられず、同年 9 月、北海道大学医学部附属病院第 2 内科を紹介され受診した。精査の結果、AA と診断された。1973年頃まで

は月経時止血困難となることがあったが、全血輸血、CS 剤、AS 剤の投与により管理されていた。AS 剤による肝障害のため 1978 年頃より一時投薬は中止されたが、この頃から血液検査所見はほとんど改善されないが、臨床的な出血傾向がみられなくなってきたため無治療、経過観察のみとなっている。

現病歴: 17 は 1972 年某歯科にて充填処置を受けたが 1975 年充填物が脱落しそのまま放置していた。1981 年 5 月、風邪気味で体調が悪く、17 に違和感を自覚していた。5 月 5 日頃より 38°C 前後の発熱がみられ、17 部の自発痛、顎下部の軽度の腫脹がみられたため、某病院内科を受診、抗生剤の投与を受け 5 月 5 日にはほぼ寛解にいたったが、17 部の自発痛が軽度に残存していたため当科を紹介され、5 月 5 日来院した。

現 症: 顔色、口唇、眼瞼結膜は蒼白で貧血様を呈していたが、皮膚の紫斑は認められなかった。口腔内では、出血斑はみられなかったが $\frac{2}{7}$ は歯冠が崩壊し残根状態であり、抜歯の適応と考えられる所見であった。

処置および経過: 初診時の血液検査所見は表 3, 4 のごとくで著明な血小板減少がみられた。白血球数は $2,100/\text{mm}^3$ でそのうち好中球数は約 $670/\text{mm}^3$ 前後と減少しており、出血性素因と感染対策が必須と考えられた。出血性素因については、血小板減少はみられたが、凝固線溶系検査には異常なく、TEG でも $ma: 36 \text{ mm}$, $r: 22 \text{ mm}$, $k: 10 \text{ mm}$ と比較的良好な所見であった。内

科医と協働のうえ、感染病巣をできるだけ除去する目的で拔牙の方針をとった。術前3日前からCS剤（ブレドニン 30 mg/day）と抗生剤（CEX 1.5 g/day）を経口投与し、止血用スプリントを準備して、6月17日2%リドカイン（1/80,000エピネフリン含有）の局所浸潤麻酔下に17の拔牙を行った。拔牙部からは約20分ほどoozing様の出血が持続したが、ガーゼ圧迫で止血した。そこで拔牙窩内に少量の酸化セルロース剤を填入し、Visco-gelを添加したスプリントで創部を被覆した。その後、出血もなく5日後にはスプリントを除去した。²17も同様に拔牙したが、いずれも後出血や感染は認められず良好な経過を示した。この間の経過は図6のごとくであり、CS剤投与によって血小板数、赤血球数はほとんど変化していないが、白血球数はわずかに増加し、拔牙時には好中球数は1,000/mm³以上であった。

V. 考 察

再生不良性貧血は、Ehrlich (1888)⁶⁾が高度の貧血、白血球減少、および著明な出血傾向を伴った21歳の女性症例をaplastische anämieと記載したのが最初の報告とされている。その後同様な症例も報告されてはいたが、症例数も少なく、病像も複雑なため、しばらくは独立した疾患としてはとらえられていなかった。1900年代に入り、多くの研究者の努力により本症の基盤が固められていき、1930年代にいたりようやく独立疾患として認められるようになった^{7,8)}。わが国では、小宮(1935)⁹⁾が独立疾患として再生不良性貧血の名称を与えたとされている。このような歴史的背景のもとで幅広い研究が続けられ、本邦では1972年厚生省の特定疾患に指定されているが、本症の成因、定義、治療等はいまだ確立されておらず、本症の口腔病態、出血・感染等の口腔管理に関しても十分な研究がなされていない。

1) AAの現況について

本症の定義はいまだ確立されていないが、“何らかの原因により骨髓造血能が障害され、末梢血の汎血球減少症、あるいは赤血球、顆粒球、血小板系の1つまたは2つの血球系の減少をきたす疾患で、その原因となる基礎疾患をもたないもの”と考えられている¹⁰⁾。本症では、汎血球減少症、骨髓の低形成がみられることが多く、その発生機序として、古くから骨髓造血能の障害が推定されてきた。近年、造血幹細胞(hematopoietic stem cell, HSC)に関する研究が著しく進歩し、3種類の造血幹細胞の存在が明らかとなってきた¹¹⁾。すなわち、①すべての血液細胞に分化しうる全能性幹細胞(totipotent stem cell, TSC)、②リンパ球を除き、赤芽球、顆粒球、血小板系へのいずれの細胞にも分化しうる多能性幹細胞(multiple potential stem cell, MPSC)、③これらより一段分化が進み、赤芽球に分化しうる単能

性幹細胞(unipotent stem cell, committed stem cell)があげられている。本症の発症としては、このうち②多能性幹細胞(MPSC)の障害により汎血球減少症が生ずるとする見解が有力である^{6,8,10,12)}。多能性幹細胞は、動物実験からclony forming unit in spleen, CFU-Sとも呼ばれ、本症ではCFU-Sが減少していると推定されているが、臨床的な測定は現在不可能である。しかし、赤血球系幹細胞(erythroid colony forming unit, CFU-E)、顆粒球-マクロファージ系幹細胞(colony forming unit in culture, CFU-C)は測定可能で、本症の極期にはこれらが著明に減少し緩解期になると回復することが報告されている^{8,12)}。さらに、これら各種の発育段階にある造血幹細胞の障害において、その周囲をとりまく造血誘導微環境(hematopoietic inductive micro-environment, HIM)も複雑に関与していることが指摘されている^{13,14)}。一方、免疫異常の関与を示唆する見解¹⁵⁻¹⁷⁾も論議されており、本症の成因はいまだ明らかではない。

造血幹細胞の障害は、原因不明のもの、薬剤、化学物質、放射線、ウイルス等の原因が明らかなものとに区分され、臨床的に前者を特発性、後者の二次性と大別している¹⁸⁻²⁰⁾。その他、赤芽球系の単能性幹細胞のみが障害される真性赤芽球癆(PRCA)、Fanconi型のような奇型を伴う先天性型も一般に本症の範囲に含まれている²⁰⁾。また、骨髓所見を中心とした病理学的な病型分類²¹⁾もなされている。

本邦では、1972年、AA研究班の全国調査¹⁸⁻²⁰⁾により、1,594例が分析され、本症患者数は、4,220±357から5,054±458例で、年間新発症患者数は1,500~1,600人と推計されている。性別では、男性：女性=0.85：1で、やや女性に多く認められている。自験例でも同様の傾向がみられた。病型では、前述したように特発症例が約70%と圧倒的に多く、次いで二次性、先天性の順になっているが、特発性の症例が多いのが本邦におけるAAの特徴である。

二次性では、おもに薬剤によるものが多いとされ、とりわけクロラムフェニコール(CP)が最も関連性の強いものとして論議されてきたが^{6-8,20)}、疫学的調査、実験的研究でもCPと本症の因果関係は明らかにされていない。自験例では、11症例中10例は特発性で、1例がPRCAであったが、この症例は経過中に血小板減少もみられるようになり、二系統の幹細胞の障害が考えられ、汎血球減少症へ移行する過程にあるものと推測された。

本症の成因・定義は、いまだ確立されておらず、厳密な診断基準を設定することは困難な現況であるが、1973年、AA研究班により本症の診断基準が作成されている(表8)²²⁾。

この基準は、AAが骨髓造血能の不全による汎血球減少症を主徴とし、こうした造血能の低下がほかの疾患の

表 8 再生不良性貧血の診断基準

I. 末梢血において汎血球減少症を認める。

注) i) 汎血球減少とは成人で赤血球数男 $400 \times 10^4/\mu\text{l}$, 女 $350 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下, 白血球 $4,000/\mu\text{l}$ 以下, 血小板数 $10 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下の状態をさしている。

ii) 汎血球減少の結果, 再生不良性貧血患者では一般臨床所見として貧血, 出血傾向, ときに発熱 (主として感染による) を呈する。

II. 汎血球減少は通常量の造血剤 (鉄・葉酸・ビタミン B_{12} , B_{12}) の投与に反応しない。

III. 汎血球減少の原因となる他の疾患を認めない。他の原因疾患とは, 白血病・骨髄線維症・癌の骨髄移転・多発性骨髄腫・BANTI 症候群・悪性リンパ腫・感染症などをいう。

IV. 汎血球減少症に骨髄における造血能の低下を示す下記のごとき検査成績が加われば診断の確実性が増加する。

1) 末梢血における相対的リンパ球増加。

2) 末梢血の網赤血球数が正常よりも増加していない。

3) 骨髄穿刺所見で巨核球の減少とリンパ球比率の増加を認める。

4) 血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合低下。

5) 放射性鉄の血漿中からの消失時間 (PID) の延長と赤血球交代率 (RIT) の低下。

6) 骨髄生検所見で造血細胞の減少。

7) 骨髄シンチグラムで造血骨髄の減少。

注) 以上の所見はいずれも造血能の低下を示すものであるが, 再生不良性貧血患者ではこれらがすべて満足されるとは限らない。

V. 診断に際しては, まず I, II によって再生不良性貧血を疑い, III によって他の疾患を除外し, IV によってさらに診断が確実なものとなる。しかしながら, IV の所見がすべて揃っていなければ診断のできないことなく, 治療に対する反応などを含めた経過の観察によって確定診断に到達する。

文献 22) から引用

合併症としての部分現症ではなく, また造血に必要な素材である特定の物質 (鉄, ビタミン, 代謝系酵素等) の供給不全によるものではないことが前提となっている。したがって, 骨髄造血能の低下が局所的ではなく全身的なものであり, 種々の療法に対し容易に反応しないことが考慮されている。しかし, 前述したように本症は多様な病態を呈し, 骨髄の所見も必ずしも全例が広範囲に低形成となっているわけではなく, 典型的な所見を示さない非定型的な症例もみられ²³⁾, 白血病^{5,24)}や夜間発作性血色素尿症²⁵⁾ (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) 等の関連性についても未解決の問題を残しているのが現状である。

本症は, 一般に緩徐に, 潜在的に進行し, 自覚症状が出現して医療機関を受診するころにはかなり病態が進行していることが多いとされている^{10,26)}。初診時の主訴は, 倦怠感, 疲労感, めまい, 悪心, 心悸亢進, 息切れ等の貧血の一般症状, 発熱, 出血傾向がおもなものである^{10,26)}。したがって現症においても, 貧血, 出血性素因, 易感染性等に基づく諸徴候がみられるが, その程度は症例によってさまざまであり, さらに合併症, 投薬等による副作用も加味されると, きわめて複雑な病態を呈するため, 本症に特徴的な所見は乏しいとされている¹⁰⁾。

出血症状としては, 紫斑が約70% 歯肉出血が30%前後

の症例に認められ, 次いで鼻出血, 眼底出血, 月経過多等がおもなものであり^{10,27,28)}, ITP の出血症状と類似した所見を呈するとされているが^{27,28)}, 一般に AA の方が疾患自身の重症度が高く, 病像の多様性等から, 主訴における出血の占める割合は少ないようである。

口腔症状としては, 粘膜の蒼白, 歯肉・粘膜下出血, 歯肉炎, 口内炎, 潰瘍形成, 白毛舌等が指摘されており^{1,3)}, 貧血, 出血性素因, 好中球減少による易感染性を反映しているものと考えられているが, 口腔領域からの臨床統計的な報告は乏しく, 不明な点も多い。宮本ら⁵⁾は, 10症例を検討し, 口腔出血を主訴とし現症でも出血を認めた症例は1例のみで, 歯痛, 違和感等を主訴とし, 現症でも感染にもとづく炎症症状を呈する症例が多く認められたと報告している。一方, 歯肉出血が, 本症の初発症状であることも少なくないとされており, 歯周疾患による出血との鑑別も重要である³⁾。自験例では, 来院時主訴は, 歯肉出血, 歯痛, 違和感等がそれぞれ約30%にみられ, 現症でも歯肉出血は約30%に認められたが, 口内炎, 潰瘍形成, 白毛舌等はみられなかった。宮本ら⁵⁾の症例および自験例は少数例であり, また内科領域からの報告は一般に口腔症状にはふれていないことが多いので, 今後さらに多くの検討が必要であろう。

検査所見としては, 一般に汎血球減少症を呈することが多いが, その程度は症例により高度から軽度までさま

ざまである。また、各血球の減少度は必ずしも一様ではなく、骨髓造血能の障害度がそれぞれ異なっているためと考えられる。小宮²⁸⁾によると、赤血球像では、赤血球数は大部分の症例が $300 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下で、血色素濃度は約3/4が 9 g/dl 以下とされ、約80%前後の症例が Ht 値30%以下となっている。網赤血球数は約90%の症例が $5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下で、約40%は $1 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下に減少しているとされ、貧血が高度となるほど高色素性大赤血球性の病像をとる傾向にある。自験例では赤血球数、血色素濃度、Ht 等は同様の傾向がみられたが、網赤血球数は広範囲に分布し特定の傾向はみられなかった。

白血球像では、約3/4の症例が白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 以下で、特に顆粒球は高度に減少し、リンパ球は百分比では相対的に増加傾向を示すとされている。顆粒球とは、好中球、好酸球、好塩基球からなり、それらを代表する総称であるが、好酸球、好塩基球は一般に絶対数が少なく、顆粒球の増減は、すなわち、好中球の増減であるといえる^{29,30)}。したがって、本症における白血球の減少はおもに好中球の減少としてとらえられ、90%前後の症例は好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以下であるとされている。好中球減少症は $1,500/\text{mm}^3$ 以下が一般的な基準であり³⁰⁾、 $500/\text{mm}^3$ 以下に減少すると重篤な感染症の発生が高率になると報告されている²⁹⁻³¹⁾。また、本症における好中球機能についても異常があるとする見解³²⁾が論議を呼んでおり、一方、治療薬剤（特に CS 剤）等の修飾により一定の傾向がみられないとする報告³³⁾もある。自験例では、好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以下は8例、 $500/\text{mm}^3$ 以下が3例にみられ、同様の傾向を呈していた。

血小板数については、 $5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下の症例が多く、これが本症における出血性素因の主役とされている³⁴⁻³⁶⁾。さらに、血小板機能も論議されており、機能は正常とする見解^{34,36)}、機能低下を主張する見解^{35,37,38)}が相反してみられ、いまだ確立されていない。

凝固・線溶系の検査では、一般に本症の凝固能は正常範囲内にあるとされているが³⁴⁻³⁷⁾、線溶亢進例は少なからず報告されており、特に血小板減少と線溶亢進が合併した場合に出血が増強される傾向にある^{38,39)}。自験例では、凝固・線溶系の異常はそれぞれ1例であったが十分な注意が必要であろうと思われる。

骨髓像では、大部分の症例は低形成であり、顆粒球、赤芽球の減少に伴い、リンパ球の増加がみられることが多い^{8,26)}。

その他、ferrokinetics、骨髓シンチグラムの所見も本症の造血能を反映するものとして、重症度、予後の判定に有用とされている^{8,26,28)}。

AA の治療としては、CS 剤、AS 剤等の薬物療法、成分輸血、摘脾、骨髓移植等があげられているが、いまだ確立された療法はみられない。CS 剤は、本症の治療

に古くから用いられてきているが、現在では本剤が骨髓造血能の回復に直接的に作用するのではなく、抗炎症作用等により骨髓の清浄化が行われ、HIM が改善され、二次的に造血能が回復してくるものと考えられている⁴⁰⁾。前川ら⁴¹⁾は、CS 剤は骨髓に直接的な造血作用をもたらさないが、CFU-S は一過性に増加し、血管内赤血球生存期間の延長、出血抑制等の作用によって絶体的に臨床症状を改善すると述べており、対症療法としても AA の治療に好影響を与えていることは異論のないところであろう。

一方、CS 剤により骨髓造血能を増加させる可能性の高いものとして、本症の治療薬剤の主体となっているものが TS 剤、AS 剤である^{6,8,10,40,42,43)}。その効果は骨髓造血能の障害の程度に大きく依存し、重症例にはほとんど効果はないが、造血障害が軽度の症例ほど良好な反応をもたらすとされている⁴²⁾。作用機序は十分解明されていないが、おもにエリトロポエチン (erythropoietin, EPO) 産生亢進作用、赤芽球系造血幹細胞への直接刺激作用、HIM の改善等が考えられており^{8,40,42)}、3~6 か月間以上の長期継続投与が必要で、その有効率を約50~60%とする報告^{8,40,42)}が多いようである。自験例でも、このように AS 剤を主体とした療法を受けている症例が大部分であった。

本症における摘脾は古くから論議されているが、その治療法としての位置付けは微妙である。すなわち、自己免疫学的背景をもつ ITP とは異なり、本症における摘脾の理論的根拠は乏しく、その有効性に関しても経験的な結果論にすぎないとする見解¹⁰⁾もみられ、いまだ不明な点が多い。したがって、出血性素因、全身的衰弱、感染症等の問題点をもつ本症において、大きな外科的侵襲を加える摘脾に対し慎重な態度をとらざるを得ないと思われる。本邦における摘脾実施症例は少ない¹⁰⁾。一方、河北ら⁴⁴⁾は、本邦で最も多くの有効例を経験しており、適応基準等にも検討を加え、その有効率は40~50%前後と報告しているので、症例の選択によっては、通例の内科治療では得られない効果をもたらすこともあり、今後の研究が期待される。

骨髓移植は、従来の対症的内科治療では全く無効であった重症例に対し、唯一の根本的治療法として注目されており、Thomas ら^{45,46)}は、HLA (human leukocyte antigen) 適合 donor を用い、cyclophosphamide および全身放射線照射 (total body irradiation, TBI) による前処置のもとに同種骨髓移植を行いよい成績をあげている。しかし、本邦では適合 donor の確保、症例の選択基準、術前術後管理等の問題が障害となっており⁴⁷⁾、実施症例数はきわめて少ないのが現状である⁴⁸⁾。管理面では、特に GVHR (graft-versus-host reaction) の予防が困難な問題点で、輸血の際にも常に考慮される必要がある。

以上のような現況を反映してか、自験例では摘脾、骨髓移植をもつ症例はみられなかった。

成分輸血は、本症の治療において対症療法として不可欠とされ^{10,49)}、自験例でも全例輸血をもつ症例であった。一般に本症に対する全血輸血は、頻回、長期にわたることが多く、白血球、血小板に対する抗体の発生率はかなり高いものとされている^{10,49)}。したがって、極力必要な血液成分のみを十分に投与する成分輸血が目ざされている⁴⁹⁻⁵¹⁾。原則として、赤血球の補正には洗浄赤血球、白血球除去赤血球の輸注が望ましく、骨髓移植の予定の際には、感作をさけるため厳密に白血球を除去する必要がある、冷凍赤血球が理想的とされている⁵⁰⁾。本症の死因のおもなものに好中球減少による感染症、血小板減少による出血があげられ、これらに対症的にコントロールすることは予後に大きな影響をもたらすことになる。したがって、好中球、血小板の成分輸血も重要な意義をもっている。

最近、continuous flow centrifugation (CFC: Celltrifuge), intermittent flow centrifugation (IFC: Hemoneutics 30), filtration leukapheresis (FL: Leukalum) 等の血球成分分離装置も普及しはじめ、single donor から大量の好中球を採取することが可能⁵⁰⁻⁵⁸⁾ となってきており、本邦でも好中球輸血が目ざされている。一方、出血対策としては、血小板輸血が行われており、一般に血小板数 $2 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下で出血傾向が著明な症例を対象としているようであるが^{10,49,50)}、その基準は明確ではない。

次に本症の予後であるが、かつてはきわめて悲観的な成績であり、CS 剤登場以前の死亡率は80～85%にも及んだとされている^{59,60)}。その後、各種の合成 CS 剤、輸血、抗生剤の併用療法により死亡率は40%前後まで改善され^{60,61)}、さらに TS 剤、AS 剤の投与により一段とよい成績が得られるようになってきたが、確立された根本療法というべきものがみられず、特に重症例では、いまだ明らかな成績の改善がみられていない⁶¹⁾。本症には種々の病態が含まれ、短期間に死亡する激症型から長期にわたり慢性に経過するものまでさまざまな症例がみられるが、死亡例は初診後2年以内の症例が大部分を占め、発症後一定期間を経た症例では死亡率は激減したことが報告されている^{62,63)}。死因は、脳出血を主体とする出血死が最も多く、次いで感染症、心不全、肺水腫等があげられている^{10,28)}。予後および重症度の判定基準や、パラメーターによる点数法の試み⁶⁰⁾も検討されているが、いまだ確立された方法はみられず、骨髓障害の高度な重症例をいかに寛解に導入できるかが大きな課題と思われる。

前述したように、本症は多様な病態を呈し、その成因、定義、診断基準等はいまだ確立されておらず、また検査所見も検索された病期、治療薬剤等の修飾によって

もかなり異なった結果をもたらすことが少なくない。厳密に言えば研究対象としては、無治療、新鮮症例が理想的であるが、一般に口腔外科を受診する症例は、すでに本症の診断および治療を受けている二次症例の方が圧倒的に多いものと推測され、事実、自験例はすべて二次症例であり、検査所見も症例によりさまざまで、一定の基準において観察することは必ずしも容易ではなかった。したがって、口腔病態に関しても、自験例では特記すべき異常所見を認めない症例もあり、さらに多数症例からの臨床統計的観察が必要と考えられた。

2) 口腔管理について

一般に、出血性素因患者は出血に対する危機から口腔内は清掃が不良で、きわめて不潔な状態下であり、う蝕、歯周疾患等に起因する慢性病巣を有している症例が多く、本症においても同様な傾向にある。しかし、内科等では口腔内の清掃、感染源に対してはほとんど配慮されていないのが現状であり、全身的な感染症をきたす病巣を口腔内に温存していることが多い。また、これら残存する病巣は、局所的な要因でも口腔出血を惹起する可能性があり、口腔医療を担当するわれわれにとって看過することではなく、出血性素因患者に外科的侵襲を加えることは必ずしも好ましいことではないが、極力病巣は除去すべきであろう。自験例における口腔内小手術は、抜歯術が主体となっている。抜歯術は、口腔外科の日常臨床で最も頻繁に行われている基本的手術であるが、その対象は、う蝕、歯周疾患等の病巣を有するものが大部分で、さらに、口腔自体が多彩な細菌による常在菌叢をもっており、清潔な術野のもとに手術を行うことは困難であるため、術後の Bacteremia の発生はかなり高率になるものと考えられる⁶⁷⁻⁷⁰⁾。そのほかの口腔内小手術に関しても同様な傾向にあると考えるべきであろう。本症では易感染性が指摘されており、感染に対する抵抗性は低下しているため、感染対策としては、局所における術後感染もさることながら、術直後から発生する Bacteremia を極力防止し、敗血症等の重篤な全身感染症を引き起こさないように配慮することが重要である。

Bacteremia の発生に関しては、これまで多くの報告⁶⁷⁻⁷³⁾がみられ、その予防として術前からの抗生剤投与があげられており、かなりの予防効果があるとされている⁷⁴⁾。抗生剤の投与方法としては、経口投与、筋注、静注 (one-shot)、点滴静注があり、真館ら⁷⁴⁾は、血中濃度の維持、管理面から筋注による投与方法を推奨している。しかし、本症では出血性素因の面からも好ましくなく、点滴静注も患者の負担等から用いにくい。われわれは、術前2～3日前から AB-PC または、CEX の経口投与を通例好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 以下の症例を主体に用いており、なかには術直前に静注 (one-shot) した症例もあるが、これらが実地臨床では用いやすいものと考えられる。また、Bacteremia の発生は、手術時間とも関

連するが⁷⁴⁾、抜歯等の口腔内小手術では、長時間を要する症例はきわめて少ないものであり、多くの症例は通常の経口投与で対応可能と思われる。一方、術前からの抗生剤投与は、菌交代症を惹起し問題であるとし、出血対策も含め白血球加血小板輸血を推奨する見解⁷⁵⁾もあるが、小手術に際し投与される通常量の抗生剤では、菌交代症は臨床的には問題になるとは思われず、自験例でもそのような症例はみられなかった。

最近、白血病、AA の出血および感染対策として成分輸血が話題となっているが、本症における易感染状態はおもに好中球の減少に起因しているため、大量のリンパ球を含有する従来の白血球輸血（白血球クリーム）では、ほとんど効果がないばかりか、逆に GVH 反応という重篤な副作用を惹起することもあり⁷⁶⁾、かえって危険である。したがって顆粒球（好中球）輸血が普及しつつある⁴⁹⁻⁵⁸⁾が、好中球は元来、生存期間が短く^{75,76)}、輸注された好中球も約1/2は血管壁等を主体とする marginal pool に分布し、末梢血の circulating pool には1/2前後しか供給されないため^{58,75,76)}、実際の回収率はかなり低いものと推測され、好中球輸血の適応、投与量および投与期間、効果判定の基準はいまだ確立されているとは言い難い⁵⁸⁾。さらに供給体制の問題もある。すなわち、各種白血球分離装置により、single donorあるいは小数 donor から大量の好中球を分離して投与することが抗体対策の面からも望ましく、HLA適合 donor が理想的であるが⁵¹⁾、好中球は流血中の含有量が少ないので大量の好中球を single donor から採取することは容易ではなく、donor に対する副作用も生ずる^{50,51,55)}。また好中球輸血製剤は、厚生省の生物学的製剤基準にも入っていないので⁷⁶⁾、血液センターからの供給を受けることは困難となっているからである。一方、重篤な感染症に対しても、強力な抗生剤療法で対応可能とし、好中球輸血の効果を疑問視する見解⁵²⁾もあり、口腔内小手術に対し、好中球輸血の予防投与を行う意義については問題点が多いように思われる。

次に、本症における出血対策として、血小板減少に対する補充療法が考えられている。

すなわち、減少した血小板を血小板輸血によって補充することがあげられる。現在、血液センターから入手可能な血小板製剤は、多血小板血漿 (platelet rich plasma, PRP)、と濃厚血小板血漿 (platelet concentrate, PC) であるが、厚生省の生物学的製剤基準に入っているのは、後者 PC のであり⁷⁷⁾、これが一般的によく用いられているようである。血小板は好中球と同様に長時間の保存が困難で、数と機能の低下を生じやすく⁷⁵⁻⁷⁸⁾、その適応、輸注量、効果判定等の基準は必ずしも明確ではない。また、本症では頻回、多量の輸血歴をもつ症例が多く、HLA を主体とする血小板抗体の産生率は相当高率と考えられ^{49,51,76,78,80)}、血小板輸血の効果を発揮で

きないことも少なくないので、血小板輸血は、好中球輸血以上に HLA 適合性を厳密に考えなければならないが、本邦の実地臨床はそこまでにいたっていないのが現状である。したがって、本症における予防的血小板輸血は、極力つつしむべきであるとする見解が多い^{40,76,79,80)}。

自験例でも、血小板輸血の効果がみられず、発熱等の副作用をきたした症例もあり、その適応に関しては十分な検討が必要であろう。

以上のように、歯学部口腔外科のように輸血部をもっていない施設では、これら成分輸血を体外施設に依存せざるを得ず、口腔内小手術に応用するには困難がつきまとうため、われわれは成分輸血より前処置として抗生剤、CS 剤、抗線溶剤の補助療法を用い、局所止血処置に主力を注ぐようにしている。CS 剤は、薬理学的には不明な点も多いが、血管透過性抑制、抗線溶、凝固促進等を主体とする強力な止血作用をもつとされており^{81,82)}、本症の血小板減少は骨髓造血能の障害によるものとされているので ITP のように血小板数の増加を期待することは困難であるが、止血剤の意義をもつものと考えられる。本剤の投与により、血小板数や凝固系に著変がみられなくとも臨床的に出血傾向が軽減してくることはよく経験されることであり、前述したような止血効果が総合的に作用してくるためと推測される。われわれは、本剤をおもに血小板数 $5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下の症例を対象として投与しているが、すでに内科等で維持量を継続投与されている症例もあり、また、検査所見も症例によりさまざまであるため、投与量に関して一定の基準を設けることは困難であった。一応、 $0.5 \sim 1 \text{ mg/kg/day}$ 前後の投与量が目安になるものと考えられる。なお、本剤の副作用について考慮することは述べるまでもないことであろう。

次に、本症の出血の一因として線溶亢進が報告されていることは前述したごとくであるが、抗線溶剤がその対応に有効とされ評価されている。本剤の止血機序は、プラスミノゲン活性化を阻害し、また、プラスミンそのものの作用も抑制することがあげられ、おもにイブシロン (EACA) では、その血中濃度 $10^{-3} \sim 10^{-4} \text{ M}$ が必要とされている^{83,84)}。トランサミン (t-AMCHA) は EACA より 7~10 倍強力な抗線溶剤といわれ、最近では、トランサミンが一般的によく用いられている。われわれは、術前 2~3 日前から、トランサミンをおもに経口投与 ($30 \sim 40 \text{ mg/kg/day}$) し、なかには術直前に $10 \sim 20 \text{ mg/kg}$ を one-shot 静注した症例もある。松尾⁸⁵⁾も血友病の抜歯において、本剤の経口投与と静注を併用することが血中濃度を維持するうえで望ましいと述べている。しかし、本剤のみで AA における出血を完全におさえられるわけではなく、あくまで補助療法の範囲内でその効果を考えていくべきであろう。

手術術式および口腔局所止血処置に関しては、すでに前述したとおりであるが、手術に際しては極力周囲組織の損傷、病巣の拡大を少なくするように配慮すべきであり慎重に一次止血をはかることが重要である。局所止血剤としては、酸化セルロース剤、ゼラチン製剤等があるが、AA では創傷治癒は遅延傾向にあり、これら止血剤も吸収が悪く、感染源となる可能性があるため可及的に少量にとどめるべきである。創部の縫合は、スプリントを使用できない症例に行ったが、縫合針・糸は感染および組織損傷が少ない^{4~6}、5~10のナイロン糸付 atraumatic 針が望ましいと考えられた。スプリントとしては、エルコプレスによりセルロイド板を圧接し、短時間で容易に製作可能なものをおもに用いている。内面には、義歯床の裏装、tissue conditioner としても使用されている Visco-gel を併用しているが、操作性も良好で、硬化後もサージカルバックのようにヒビ割れを生じたり周辺組織に瘍を形成したりすることが少なく、われわれは有用性の高いものと評価している。スプリントは、感染対策面からは、止血が確認されたならば可及的に早期に除去することが望ましく、われわれは術後3~5日目には除去することを原則としている。

次に手術時の麻酔は、自験例では全例局所浸潤麻酔を行ったが、その操作時には極力刺入点を少なくし、病巣を拡大しないように留意した。伝達麻酔は、その術式が盲目的操作による術者の経験に依存する傾向が強く、血管損傷の危険性があるため、本症に限らず出血性素因においては基本的にさけるべきであろう⁹⁾。以上、われわれの処置法、見解を述べたが、局所止血法はこのほかにさまざまな方法が報告されており、それぞれ工夫がなされている^{2-5, 88, 89)}。術者の好みもあり、個々の症例を十分検討して最も手馴れた方法を採用することが肝要と思われる。

本症の出血性素因の主役は、著明な血小板減少であると考えられているが、出血症状が血小板数と必ずしも相関するわけではなく、抜歯等の口腔内小手術において、口腔出血管理に必要とされる止血レベルのパラメーターに関しても、いまだ確立された見解はみられていない。すなわち、本症における出血には、血小板数のみならず、血小板機能、凝固線溶系、血管系、生体の代償作用、さらに治療薬剤等の修飾等も複雑に関与しているものと推測される。

そのなかでは、血小板機能が注目され論議されている。血小板機能検査としては、古くから出血時間、毛細管抵抗試験、血餅退縮能、TEG 等があげられており、最近では、血小板粘着・凝集能、放出能、第3、第4因子能、 β -thromboglobulin (β -TG) 等の検査法も登場し、血小板機能の詳細についても検索されるようになってきている⁸⁵⁻⁸⁷⁾。しかし、いずれの検査法も血小板の生体における真の機能をすべて反映しているものではない。

く、一部分現象としてとらえているにすぎない。さらに本症のような著明な血小板減少状態下においては測定手技にも問題があり^{85, 86)}、測定値の解釈も報告者により必ずしも一定していない。また、最近の新しい検査法はルチーンの日常検査としては普及していると言え難い面がある。われわれも最近の少数症例にしか測定していないので、本稿で言及するまでにはいたっていないのが現状であり、今後さらに検討を加える所存である。

なお、前述したように、凝固系は一般に正常範囲内にあるとされているが、血小板減少 ($2 \sim 3 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下) と線溶亢進が合併すると出血傾向が増大するとされているので、これらの検査を術前に必ずチェックしておくことが望ましいと思われる。

われわれは、本症における検査のパラメーターとして血小板とともに TEG について検討してきた。TEG についてはすでに多くの報告があり、あらためて詳述するまでもないが、凝固開始から線溶までの全過程を、全血による自動測定でとらえることができる総合的な検査法であり、ma の振幅と k 値が血小板の数と機能に相関するとされている⁸⁸⁻⁹⁰⁾。血小板輸血製剤の血小板機能の評価に TEG を用いている報告⁹¹⁾、また、TEG に工夫をこらし、血小板機能をさらに鋭敏に表現しようとする試み⁹²⁾もみられる。清原⁹³⁾は、血小板数が減少していても ma 値がほぼ正常値に近い時には出血性素因を認め難いと述べ、AA の摘脾における有効例では、血小板数は増加していないにもかかわらず、k 値の短縮、ma 値の増大がみられ、臨床的な出血傾向も軽減することを報告している。このように TEG は血小板数が減少した状態下でも血小板機能のある程度とらえることが可能であり、パラメーターとしての有用性が示唆されたが、一方、TEG は総合的な検査法であり、血小板数、血小板機能、凝固線溶系のおおのの因子をどの程度のレベルまで表現しているのかは不明な点も多く、さらに検討が必要であろう。

以上のように本症の口腔管理においては、出血、感染対策を主体としたパラメーターについて考えなければならない。自験例では、小手術時に検査を行い得た症例において、おもに血小板数、好中球数、TEG の ma 値、k 値について検討したが、これらより成分輸血を行わずに、抗生剤、CS 剤、抗線溶剤等の補助療法のもとに局所止血管理可能な許容範囲は、線溶亢進がみられず、血小板数 $2 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 以上、TEG では ma 値 33 mm 以上、k 値 25 mm 以下、が望ましいものと考えられた。しかし、われわれの経験はいまだ少数例にかぎられており、すべてが明らかとなったわけではない。本稿では言及するまでにいたらなかったが、手術侵襲の程度、重症度の grade との関連性、またその他の凝血系、免疫系のパラメーター等の多くの検討すべき問題点も残されており、今後の課題としたい。

V. 結 語

AA の口腔病態、検査所見および口腔内小手術における問題点について自験例を中心に検討し、また若干の文献的考察を試みたのであわせて報告した。

1) 対象症例は10歳から48歳までの男性5名、女性6名の11症例で、全例当科来院前に AA の診断・治療を受けている二次症例であった。病型は原因不明の特発症例が10例、PRCA が1例で、CS 剤、AS 剤等の治療薬剤による修飾の影響もあり、臨床所見、検査成績も症例によりさまざまであったが、好中球減少に起因する易感染状態、血小板減少による出血性素因を示唆する症例が多く認められた。

2) 本症の外科処置に際し、おもに問題となるのは出血性素因と感染対策である。自験例では、CS 剤、抗線溶剤、抗生剤の投与による補助療法のもとに、9名の患者(延べ22症例)に口腔内小手術(抜歯34歯、歯根端切除術2歯、歯槽骨整形術2歯相当、歯肉切除術2歯相当)を行い、局所止血処置で対応したが、止血困難、後出血および感染症等をきたした症例はみられなかった。

3) 本症における補充療法としては、血小板および好中球の成分輸血があげられるが、これらを口腔内小手術に対し予防的に投与することは種々の問題点があり、慎重に適応を検討すべきである。

4) 成分輸血を行わず補助療法と局所止血処置で管理可能な口腔内小手術の許容範囲は、線溶亢進がみられず、血小板数 $2 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上、好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 以上、TEG の ma 値 33 mm 以上、k 値 25 mm 以下のパラメーターの値が、一応の指標となるものと考えた。

なお、本論文の要旨の一部は、1981年11月13日、第7回日本口腔外科学会北日本地方会(於郡山)で発表した。

引 用 文 献

- 1) 松尾敏明、内田安信：口腔出血(下)——赤血球系、白血球系の変化を主とする血液疾患について——。歯界展望 43: 483 1974。
- 2) 松尾敏明：血液疾患と抜歯。日本歯科医師会誌 31: 973 1978。
- 3) 赤坂庸子：血小板減少による口腔出血の治療。歯科ジャーナル 14: 205 1981。
- 4) 長尾 大、増田正樹：血液・造血器系疾患患者の歯科治療。歯界展望別冊/有病者の歯科治療。医歯薬出版、東京、1981、129頁。
- 5) 宮本正彰、他：血液疾患における口腔出血管理に関する研究、第12報、再生不良性貧血患者の抜歯。口腔科誌 28: 153 1979。
- 6) Ehrlich, P.: 文献(8)より引用。
- 7) 柴田 昭：再生不良性貧血の臨床。日本医事新報 2715: 3 1976。
- 8) 広田 豊：再生不良性貧血。新版日本血液学全書 3, 貧血 I. 丸善、東京、1980、432頁。
- 9) 小宮悦造：血液疾患の診断と治療。日内誌 23: 143 1935。
- 10) 山田英雄：再生不良性貧血。三輪史朗編、血液病学 1. 第1版、文光堂、東京、1981、495頁。
- 11) 松本 昇：造血器。三輪史朗編、血液病学 1. 第1版、文光堂、東京、1981、3頁。
- 12) 高久史磨：造血幹細胞の変動。日比野 達、高久史磨編、再生不良性貧血。第1版、医学書院、東京、1979、41頁。
- 13) 梅原千治、他：再生不良性貧血の成因——HIM Microcirculation disorder, Sinocapillaropathy の立場から——。最新医学 29: 1031 1974。
- 14) 島峰徹郎：再生不良性貧血と微血管小環境。日比野 達、高久史磨編、再生不良性貧血。第1版、医学書院、東京、1979、57頁。
- 15) 依田安弘、他：再生不良性貧血の免疫学的研究。臨床血液 17: 626 1976。
- 16) Ascensao, J., et al.: Aplastic anemia evidence for an immunological mechanism. Lancet I: 669 1976。
- 17) 宮崎 保、他：再生不良性貧血における免疫異常に関する研究。厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班。昭和55年度報告書 133 1981。
- 18) 青木国雄、他：疫学面からみた再生性貧血。最新医学 29: 1012 1974。
- 19) 青木国雄、他：二次性再生不良性貧血患者の全国実態調査。再生不良性貧血 II (再不貧症昭和48年度業績集) 9 1974。
- 20) 青木国雄：疫学的考察。日比野 達、高久史磨編、再生不良性貧血。第1版、医学書院、東京、1979、1頁。
- 21) 島峰徹郎：再生不良性貧血の病理。日比野 達、高久史磨編、再生不良性貧血。第1版、医学書院、東京、1979、147頁。
- 22) 高久史磨：再生不良性貧血の診断基準に関して。再生不良性貧血 II (再不貧症昭和48年度業績集) 205 1974。
- 23) 長谷川弥人：非定型的再生不良性貧血。臨床血液 17: 495 1976。
- 24) 鎌田七男、内野治人：再生不良性貧血より白血病・赤血病への移行。最新医学 36: 2756 1978。
- 25) Lewis, S.M. & Dacie, J.V.: The aplastic anemia-PNH syndrome. Brit J Haemat 13: 236 1967。
- 26) 泉二登志子：再生不良性貧血。臨床医 5: 1143 1979。
- 27) 小宮正文：特発性血小板減少性紫斑病の出血症状について。内科 38: 1010 1976。
- 28) 小宮正文：臨床病態。日比野 達、高久史磨編、

- 再生不良性貧血. 第1版, 医学書院, 東京, 1979, 175頁.
- 29) 河合 忠: 白血球数と好中球数. *Medicina* 15: 1500 1978.
 - 30) 寺田秀夫: 白血球数. 総合臨床 27: 2190 1978.
 - 31) 岩田 弘, 桑島 実: 血液一般検査Ⅱ——白血球数の算定と塗抹標本作製——. *Medical Technology* 7: 499 1979.
 - 32) 滝川清治, 他: 再生不良性貧血患者好中球の趨化性について. 再生不良性貧血Ⅲ (再不貧斑昭和49年度業績集) 253 1975.
 - 33) 柴田 昭, 他: 再生不良性貧血における白血球NBTテスト. 再生不良性貧血Ⅳ (再不貧斑昭和50年度業績集) 341 1976.
 - 34) 松岡松三, 他: 再生不良性貧血における出血性素因. 再生不良性貧血Ⅰ (再不貧斑昭和47年度業績集) 143 1973.
 - 35) 柴田 昭, 他: 再生不良性貧血における出血傾向に関する研究. 再生不良性貧血Ⅰ (再不貧斑昭和47年度業績集) 147 1973.
 - 36) 松岡松三, 他: 再生不良性貧血における出血性素因Ⅱ. 再生不良性貧血Ⅱ (再不貧斑昭和48年度業績集) 249 1974.
 - 37) 柴田 昭, 他: 再生不良性貧血における出血傾向に関する研究. 再生不良性貧血Ⅱ (再不貧斑昭和48年度業績集) 253 1974.
 - 38) 新井 仁, 他: 再生不良性貧血の血小板機能の検討. 再生不良性貧血Ⅲ (再不貧斑昭和49年度業績集) 261 1975.
 - 39) 小森康雄: 血液疾患患者における口腔出血と線溶との関係についての研究. *日口外誌* 24: 225 1978.
 - 40) 長谷川弥人: 治療, 各論. 日比野 進, 高久史磨編, 再生不良性貧血. 第1版, 医学書院, 東京, 1979, 370頁.
 - 41) 前川 正, 他: 再生不良性貧血治療における副腎皮質ホルモン剤の役割, および副腎皮質ホルモンの造血におよぼす影響について. 再生不良性貧血Ⅳ (再不貧斑昭和50年度業績集) 457 1976.
 - 42) 山田英雄: 再生不良性貧血の治療. 高久史磨編, 血液疾患最近の進歩 (あすへの内科展望 '76~'78). 金原出版, 東京, 1978, 71頁.
 - 43) Sanchez-Medal, L., et al.: Anabolic and androgenic steroids in the treatment of acquired aplastic anemia. *Blood* 34: 283 1969.
 - 44) 河北靖夫, 他: 摘脾. 最新医学 29: 1101 1974.
 - 45) Thomas, E.D. & Storb, R.: Technique for human marrow grafting. *Blood* 36: 507 1970.
 - 46) Thomas, E.D., et al.: Bone marrow transplantation. *New Engl J Med* 292: 832 1975.
 - 47) 服部絢一: 再生不良性貧血における骨髓移植の問題点. *日本臨床* 36: 2779 1978.
 - 48) 内藤和行, 他: 重症再生不良性貧血に同種骨髓移植を施行した1症例 (移植成功第2例). *臨床血液* 22: 39 1981.
 - 49) 佐藤千代美, 他: 成分輸血. *こども医療センター医学誌* 8: 186 1979.
 - 50) 長尾 大: 成分輸血. *日小児誌* 85: 1125 1981.
 - 51) 清水 勝: 輸血療法. 三輪史朗編, 血液病學2. 第1版, 文光堂, 東京, 1981, 1414頁.
 - 52) Graw, R.G., et al.: Normal granulocyte transfusion therapy. *New Eng J Med* 287: 367 1972.
 - 53) Fortuny, I.E., et al.: Granulocyte transfusion: A controlled study in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Transfusion* 15: 548 1975.
 - 54) Vogler, W.R. & Winton, E.F.: A controlled study of the efficacy of granulocyte transfusions in patients with neutropenia. *Amer J Med* 63: 548 1977.
 - 55) 西村昂三: 顆粒球輸血. *日本臨床* 35: 4124 1977.
 - 56) Appelbaum, F.R., et al.: Granulocyte transfusion therapy of experimental pseudomonas septicemia: study of cell dose and collection technique. *Blood* 52: 323 1978.
 - 57) 西村昂三, 他: 持続濾過法による顆粒球輸血. *臨床血液* 19: 1179 1978.
 - 58) 長尾 大: 成分輸血 (好中球輸血). *小児内科* 11: 1401 1979.
 - 59) 長谷川弥人: 本邦における再生不良性貧血の現況. *日本臨床* 24: 1501 1966.
 - 60) 梅原千治, 他: 再生不良性貧血——その成因, 治療, 社会復帰. *臨床科学* 4: 542 1968.
 - 61) 長谷川弥人: 再生不良性貧血の対症療法. 再生不良性貧血Ⅳ (再不貧斑昭和50年度業績集) 469 1976.
 - 62) 岩崎一郎: 再生不良性貧血の予後. *最新医学* 29: 1127 1974.
 - 63) Li, F.P., et al.: The mortality of acquired aplastic anemia in children. *Blood* 40: 153 1972.
 - 64) Lynch, R.E., et al.: The prognosis in aplastic anemia. *Blood* 45: 517 1975.
 - 65) 永井清保, 他: 再生不良性貧血における予後の検討. 再生不良性貧血Ⅳ (再不貧斑昭和50年度業績集) 397 1976.
 - 66) 山田英雄, 他: 再生不良性貧血の重症度分類. 再生不良性貧血Ⅴ (再不貧斑昭和51年度業績集) 145 1977.
 - 67) 竹松啓一, 他: 口腔内嫌気性菌の研究, 第7報, 口腔外科手術後の Bacteremia の発生率と分離菌株の薬剤感受性試験. *日口外誌* 20: 92 1974.
 - 68) 真館修一郎, 他: 口腔内嫌気性菌の研究, 第10報, 口腔外科手術後の Bacteremia. *日口外誌* 22: 11 1976.

- 69) 真館修一郎, 他: 口腔内嫌気性菌の研究, 第12報, 口腔外科手術後の Bacteremia, 特に術野との関連性について, 日口外誌 23: 745 1977.
- 70) 蓮池 徹, 他: 口腔内嫌気性菌の研究, 第14報, 抜歯術後の Transient Bacteremia の発生率と分離菌株の分析, 日口外誌 25: 1 1979.
- 71) Cutcher, J.L., et al.: Control of bacteremia associated with extraction of teeth. OS OM OP 31: 602 1971.
- 72) Anderson, K.: Focal sepsis and transient bacteremia. OS OM OP 42: 238 1976.
- 73) Speck, W.T., et al.: Transient bacteremia in pediatric patients after dental extraction. Am J Dis Child 130: 406 1976.
- 74) 真館修一郎, 他: 口腔内嫌気性菌の研究, 第16報, 口腔外科手術後の Bacteremia——前投薬による Bacteremia 発生の影響, 日口外誌 27: 1357 1981.
- 75) 隅田幸男: 血液の保存. 新版日本血液学全書10. 丸善, 東京, 1977, 267頁.
- 76) 遠山 博: 血液成分の輸血. 新版日本血液学全書10. 丸善, 東京, 1977, 321頁.
- 77) 安部 英: 血小板輸血. 日本臨床 35: 4117 1977.
- 78) 遠山 博: 最近の輸血における問題点 (2)——成分輸血を主として. 麻酔 30: 514 1981.
- 79) Becker, G.A., et al.: Platelet transfusion-therapy. Med Clin North Amer 56: 81 1972.
- 80) Gardner, F.H.: Use of platelet transfusion. Brit J Haemat 27: 537 1974.
- 81) 前川 正: 出血傾向——止血剤, 血管強化剤, 副腎皮質ステロイド剤を中心に, 治療 54: 456 1972.
- 82) 松岡松三, 他: 再生不良性貧血の出血と凝固, 最新医学 29: 1077 1974.
- 83) 松尾敏明: 先天性凝血障害における口腔出血の治療, 歯科ジャーナル 14: 185 1981.
- 84) 池田正一: 小児の疾患と歯科治療. 歯界展望別冊/有病者の歯科治療, 医歯薬出版, 東京, 1981, 289頁.
- 85) 安永幸二郎, 他: 血小板異常の新しい検査法, 医学のあゆみ 114: 718 1980.
- 86) 寺田秀夫: 出血・凝固異常の臨床, 第1版, 医学書院, 東京, 1981, 41頁.
- 87) 半田 誠, 池田康夫: 血小板機能異常患者の検査, 診断の進め方, 臨床検査 Mook 9, 出血の検査, 第1版, 金原出版, 東京, 1982, 25頁.
- 88) 山崎健吾: 血液凝固に関する研究, トロンボエラストグラフによる分析を中心として, 東京医学誌 68: 203 1960.
- 89) 坪倉篤雄: Thromboelastography からみた血液凝固異常, 臨床病理 19: 544 1971.
- 90) 坪倉篤雄: トロンボエラストグラフ, 新版日本血液学全書13血液学的検査, 正常値, 丸善, 東京, 1979, 891頁.
- 91) 雨宮洋一: 血小板の凍結保存と輸血. Immuno-haematology 2: 304 1980.
- 92) 清原英二: 各種血液疾患における Thromboelastography に関する臨床的研究, 九血会誌 11: 268 1961.