低プロトロンビン血症を示した1症例

津山 建・末次博史・松田光悦・小門浩一
松田千寿子・西村泰一・池畑正宏・北 進一

A case of hypoprothrombinemia

Ken TSUYAMA・Hiroshi SUETSUGU・Mitsutoshi MATSUDA・Hirokazu KOKADO
Chizuko MATSUDA・Tai-ichi NISHIMURA・Masahiro IKEHATA・Shin-ichi KITA

Abstract: A 44 year old hypoprothrombinemia patient with gingival swelling and pain of right upper lateral incisor region.

In order to increase prothrombin level, coagulation studies were made contrasting factor IX concentrate and fresh plasma.

Factor IX concentrate was more effective than fresh plasma was the finding.

Therefore, the surgical procedure of tooth extraction and cystectomy was performed by applying factor IX concentrate.

Key words: hypoprothrombinemia, prothrombin

緒 言 症 例

低プロトロンビン血症は、血液凝固因子の1つであるプロトロンビン（第Ⅱ因子）の欠乏、減少、あるいは分子構造異常により臨床出血性素質を主症状とする疾患である。低プロトロンビン血症には先天性と後天性のものがあり、先天性低プロトロンビン血症はきわめてまれな疾患である。諸外国ではプロトロンビン低下症例が約30例、分子構造異常によるプロトロンビン異常症例が約10例報告されている¹⁾。本邦での報告例は見当らない。後天性低プロトロンビン血症は、そのほとんどの症例がプロトロンビン生成に関与しているビタミンKの摂取、吸収、利用障害などが原因となってプロトロンビンのほかに第Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子も同時に低下していることが多い。

今回われわれは、ビタミンK依存性の低プロトロンビン血症ではなく、プロトロンビンのみ特異的に低下している症例の顎骨内嚢胞摘出術を経験したので、その概要を報告する。

患 者： 44歳 男性。

初 診：昭和57年9月

主 訴： 2| 部歯肉腫脹、疼痛。

現病歴：昭和57年7月、2| に疼痛出現し、近くの某歯科医院を受診、保存不可のため抜歯を要するといわれ、血液疾患（低プロトロンビン血症）にて通院中の某病院内科担当医に相談するよういわれた。同年8月初旬右側顔面に疼痛、腫脹出現し内科担当医を受診、同医師のもとで抗生剤投与、輸血などの処置を受けた後当科を紹介された。

既往歴：昭和52年12月頃より出血性素質を指摘され、数回市立旭川病院内科に入・退院をくり返し、昭和54年10月頃の入院時に同科で低プロトロンビン血症の疑いといわれた。

家族歴：特記事項なし。親族に出血性素因のある者はいない。

現 症：全身所見としては体格は中等度、栄養状態は良好で、顎下、頸部リンパ節に異常は認められなかった（写真1）。口腔内は 2| に根管治療が施され、同根尖部にわずかな圧痛がみられたが、そのほかの異常な症状は認められなかった（写真2）。X線所見より 32| 根尖部に境界明瞭な拇指頭大の透過像がみられた（写真3）。

臨床検査所見：初診時検査において、血液一般検査で

旭川医科大学附属病院歯科口腔外科

（主任：北 進一教授）

Department of Oral Surgery, Asahikawa Medical College (Chief: Prof. Shin-ichi Kita)

受付日：昭和58年11月14日

写真 1 顔貌所見

写真 2 初診時口腔内所見

写真 3 32| 根尖部に拇指頭大の透過像がみられる

表 1 臨床検査所見

RBC	363×10 ⁴ /mm ³	TTT	6.7 M.U
WBC	4700/mm ³	ZTT	23.6 K.U
Hb	11.2 g/dl	GOT	100 K.U
Ht	32.4%	GPT	144 K.U
MCV	89 fl	Na	141 mEq/l
MCH	30.7 pg	K	4.4 mEq/l
MCHC	34.6%	Cl	104 mEq/l
TP	7.6 g/dl	Ca	9.2 mg/dl
ALB	3.6 g/dl	p	4.9 mg/dl
A/G	0.90		

粘着能と凝集能検査も行った。

第Ⅸ因子製剤輸注に関する検査は、投与量を2パイアルとし輸注後6日間行った。その結果は図1-1に示すように、輸注後3時間よりPT, PTT, thrombo test, hepaplastin test, プロトロンビンの上昇が強くみられ、その効果はほぼ48時間維持された。6日目にはほぼ第Ⅸ因子製剤の輸注効果が低下したと考えられた。ついで新鮮人血漿を投与し、60時間にわたり第Ⅸ因子製剤輸注時と同様の検査を行った。前記病院における検査結果からは、凍結人血漿 (FFP) による凝血学的検査値の改善はみられなかったが、われわれは新鮮人血漿の輸注効果についても確認することとした。投与量は7バック (約500 ml) とした。その結果は図1-2のごとく、PT, PTT, プロトロンビンに関して著しい改善は認められなかった。

以上の結果より、われわれは第Ⅸ因子製剤を用いて手術を行うこととした。

昭和57年10月■日 第Ⅸ因子製剤2パイアル (約800単位) を輸注し、局所麻酔下に32|の抜歯、同部の顎骨内嚢胞摘出術を施行した。手術終了時に出血はみられず6-0 ナイロン糸にて粘膜・骨膜弁を縫合閉鎖の上、さらにサージカルバックで創部保護を行い、セルロイド床副子で圧迫止血を図った (写真4)。しかし術後約6時間後にサージカルバック剤の周辺より滲出性の出血がみられたた

軽度の貧血の所見がみられ、血液生化学検査では A/G の低下, TTT, ZTT, GOT, GPT の上昇がみられた (表1)。また凝血学的検査では、一部の凝固因子を除いてほとんどすべての検査に異常が認められた (表2)。

臨床診断：32| 部顎骨内嚢胞 (低プロトロンビン血症)。

処置および経過：出血性素因 (低プロトロンビン血症) があるため、術前に十分な検査が必要であると考え、術前諸検査ならびに 32| の抜歯、嚢胞摘出を目的とし昭和57年10月■日当科に入院せしめた。当初よりプロトロンビンのみ低下していることが明らかであったが、プロトロンビンのみの因子製剤は存在しないため、われわれは新鮮人血漿 (fresh plasma) とプロトロンビン複合製剤である第Ⅸ因子製剤を用い、どちらがプロトロンビンをより上昇せしめるかを検査することとした。凝血学的検査項目は表3に示したものを経時的に行い、適時血小板

表 2 凝血学的検査所見

出血時間 (Ivy 法)	15分以上	トロンボテスト (70~130%)	9.5%
Rumpel-Leede	(卅)	ヘパラスチンテスト (70~130%)	11.5%
血小板数	$8.7 \times 10^4 / \text{mm}^3$	凝固因子量	
PT (10.5秒)	35.2秒	II (70~120%)	10.5%
PTT (28.0秒)	122.4秒	V (70~120%)	93%
Fibrinogen (200~400 mg/dl)	313 mg/dl	VII (70~120%)	90%
FDP (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満)	$80 \leq \text{FDP} < 160 \mu\text{g}/\text{ml}$	VIII (70~140%)	67%
抗トロンビン III (29~41 mg/dl)	94 mg/dl	IX (50~180%)	48%
		X (60~200%)	100%

表 3 凝血学的検査項目

- 1) プロトロンビン時間 (PT: Quick一段法)
- 2) 部分トロンボプラスチン時間 (APTT)
- 3) 凝固因子量 II
VII
IX
X
- 4) フィブリノーゲン量 (Fibrinogen: トロンビン法)
- 5) フィブリン体分解産物 (FDP: ラテックス凝集法)
- 6) 抗トロンビン III (Antithrombin III: 免疫拡散法)
- 7) トロンボテスト (Owren 法)
- 8) ヘパラスチンテスト (Owren 法)
- 9) 出血時間 (Ivy 法)
- 10) トロンボエラストグラフ (T・E・G: 血漿法)

写真 4 術後の口腔内所見

図 1-1 第Ⅸ因子製剤輸注効果 (術前)

図 1-2 新鮮人血漿輸注効果 (術前)

図 1-3 第Ⅸ因子製剤輸注効果 (術後)

図 2 術後経過と使用薬剤

写真 5 床副子除去後の口腔内所見

め、第Ⅸ因子製剤1バイアルを輸注し床副子周囲にオキシセルを充填した。術後の凝血学的検査は図1-3のごとくで、術前と同じ項目について検索した。なお手術日より使用した薬剤と術後経過を図2に示す。術後の凝血学的検査値は予想されたようには改善されず、床副子周囲からの出血がたびたびみられた。そのため、局所刺激をさけるために術後5日目より経管食とし局所の安静を図ったが、完全な止血は得られなかった。術後7日目第Ⅸ因子製剤の連続投与にもかかわらず、因子量などの上昇を認めず出血をくり返すため、再度局所の止血処置を行うこととし床副子を除去、創部より嚢胞摘出部へトロンビン末を挿入し、その周囲にオキシセルを置きバック剤を用いず再度床副子で圧迫止血を行った。その後出血はみられず局所再処置の5日後に床副子を除去し、抜糸を

行った。肉芽の形成も良好で完全な止血が得られていた(写真5)。その後10日間経過を観察し、異常のないことを確認した上で退院とした。

病理組織学的診断：歯根嚢胞。

考 察

低プロトロンビン血症は、先天性のものと後天性のものに分けられるが、分類上単に先天性低プロトロンビン血症と後天性低プロトロンビン血症と呼んでいるものがある²⁾。また先天性低プロトロンビン血症は、プロトロンビンが量的に減少している、いわゆる低プロトロンビン血症(hypoprothrombinemia)と、プロトロンビンの異常構造により異常プロトロンビンを合成するプロトロンビン異常症(dysprothrombinemia)とに分け、後天性のものをプロトロンビン減少症と呼んでいるものもある¹⁾。もっとも厳密な言葉の意味からの低プロトロンビン血症とは、プロトロンビンのみの低下をいうのであり、プロトロンビンのほかに第Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子も低下する後天性のものは、低プロトロンビン血症には分類されないように思われる。しかし今回われわれは各凝固因子の低下を伴う後天性のものも、一応後天性低プロトロンビン血症と分類することにした。

先天性低プロトロンビン血症および、プロトロンビン異常症はきわめてまれな疾患であり、本邦での報告例は見当らない。諸外国においては、1940年代にプロトロンビン時間の延長する先天性出血性疾患が報告され、1950

年代にはプロトロンビン時間の延長する疾患のなかに第Ⅴ, Ⅶ, X因子の先天性欠乏症が見い出され、1960～1970年代にかけ免疫学的方法でプロトロンビンの測定が行われるようになった。それ以後低プロトロンビン血症とプロトロンビン異常症とに分けられるようになり低プロトロンビン血症は、Quick³⁾, Biggs⁴⁾らにはじまり約30例報告されており、プロトロンビン異常症は、Shapiro⁵⁾, Josso⁶⁾, Girolami⁷⁾らによって約10例が報告されている。

後天性低プロトロンビン血症は、緒言でも述べたようにその原因がビタミンKの摂取、吸収、利用障害に起因している場合が多い。すなわちビタミンKは肝臓においてプロトロンビン、第Ⅶ, Ⅸ, X因子の合成に関与し、凝血機能を正常に維持しているからである。したがって後天性低プロトロンビン血症の場合、プロトロンビンのみ特異的に低下することはなく、第Ⅶ, Ⅸ, X因子も含めて同時に低下を示す。臨床上よくみられるのは、ビタミンKの利用を障害する肝炎などの肝疾患患者や、抗凝血薬服用患者においてである。

本症例の場合、親族に出血性素質を持つ者はなく、最初の出血エピソードも昭和52年12月子供に大腿部背面を踏んでもらった翌日同部に内出血がみられたという。先天性低プロトロンビン血症の場合は、ほとんどの症例が若年時に出血性素因がみられており、本症例が先天性低プロトロンビン血症であるとは考え難い。また肝臓機能に関しては、外来初診時に多少低下がみられたが、当科入院後の検査成績では正常値を示している。したがって初診時における肝臓機能の低下は、前記病院において大量の抗生剤投与、輸血処置を受けていたことに起因したと考えられる。さらに表2に示されるように、プロトロンビンのみが特異的に低下を示していることからビタミンK由来の後天性低プロトロンビン血症とも考え難い。

このように本症例は、以上の病歴、臨床検査の結果を考慮すると、現在まで報告されているような先天性あるいは後天性のいずれにも属さない低プロトロンビン血症ということになる。われわれは今回プロトロンビンの免疫学的検索は行っていないが、前述のようにプロトロンビンは明らかに特異的に低下を示しており、低プロトロンビン血症ということは否定できないものと考えられる。

凝血因子障害の疾患に対する出血治療は、欠乏因子を補充してやるのが最も合理的とされている。本症例の場合、前記病院においてビタミンK投与に対する効果は得られておらず、長期間にわたり新鮮血、凍結人血漿の輸注を受けていた。一般に低プロトロンビン血症の出血に対しては、全血、血漿の輸血およびプロトロンビン複合製剤(第Ⅸ因子製剤)の輸注が用いられている。今回われわれは新鮮人血漿と第Ⅸ因子製剤の両者を術前に輸注し、その効果を比較検討した。その結果、図1-1と

図1-2の比較から明らかなように、第Ⅸ因子製剤の方が有効であった。これは第Ⅱ因子含有量の差に起因しているものと考えられる。すなわち新鮮人血漿は正常人血より血漿のみ分離したものであるのに対し、第Ⅸ因子製剤には1 ml 中30単位前後の高単位の第Ⅱ因子が含まれている⁸⁾からである。

次に投与量に関しては、現在まで指標とすべき報告はみられない。しかし止血に必要なプロトロンビンの最小レベルについては、報告者により差がみられるが10～15%⁹⁾、または30～40%といわれている。これはあくまで止血のための最小レベルであり、これに観血的処置が加わると当然もっと高いレベルを要すると考えられる。たとえば血友病Aの場合、止血に必要な第Ⅷ因子の最小レベルは5～10%であるがこれに外科処置が加わると20～40%を必要とされるという¹⁰⁾。プロトロンビンに関してはこのような報告が全くみられないため、われわれはプロトロンビン量以外に、表3に示したような凝血学的検査を参考とした。その結果は図1-1に示すようにプロトロンビン量と他の検査値とはほぼ平行関係にあり、最小止血レベルを得るには第Ⅸ因子製剤2バイアル投与で十分であると考えた。

今回の処置で特記すべき点は、第Ⅸ因子製剤の輸注効果を術前の成績(図1-1)のごとく期待したが、術後の輸注効果はほとんどみられなかったことである。この原因として第Ⅱ因子抑制物質の出現によることが考えられたため、第Ⅱ因子抑制物質の検索(Biggs-Bidwellの方法)を行ったが、その存在は認められなかった。術後の凝血学的検査値が改善されなかった原因については、われわれの行った検査から十分な考察はできなかった。しかし第Ⅱ因子抑制物質の検査法が、第Ⅷ因子抑制物質の場合に準じていることに問題があって、実際の存在を確認できなかったことも考えられ、第Ⅱ因子抑制物質の検査法に関して今後に残された問題と思われる。

なお経過観察中アンチトロンビンⅢ、フィブリノーゲンなどの検査値に著明な異常はみられず(図1)因子製剤の大量投与を検討したが、DICなどの重篤な副作用¹¹⁻¹³⁾を引き起こすとの報告もあり、大量投与は差し控えることとした。

また今回の処置に際して、上記のように凝血学的検査値が改善されなくても、結果的には術後7日目に局所止血を再度行うことにより止血を得ることができたことから、局所の止血処置の重要性を再認識させられた。

今回の結果から、血液病患者の観血的処置に際しては、全身的に欠乏因子などの補充を図ることはもちろんであるが、口腔外科的処置の場合、局所の止血法と床副子などによる圧迫包帯法で創部の安静を図り外部刺激から保護することが、止血を得るためにきわめて重要な処置法であると思われた。

結 語

今回われわれは、2|部の疼痛、歯肉の腫脹を主訴として来院した低プロトロンビン血症と思われる44歳の男性に遭遇し、2|抜歯、顎骨嚢胞摘出などの観血的処置に伴う凝血学的検討を行ったので、その概要を報告した。

なお本論文の要旨の一部は、1983年9月29日、第28回日本口腔外科学会総会（於 東京）において発表した。

引 用 文 献

- 1) 新版日本血液学全書刊行委員会編：新版日本血液学全書。出血性素因，丸善，東京，1980，323頁。
- 2) 安永幸二郎：プロトロンビン。日本臨床 34：671-672 1976。
- 3) Quick, A.J.: Congenital hypoprothrombinemia and pseudo-hypoprothrombinemia. Lancet 2: 379-382 1947.
- 4) Rosemary, B. and Dauglas, A.S.: The measurement of prothrombin in plasma. J Clin Pathol 6: 15-22 1953.
- 5) Shapiro, S.S., Martinetz, J., et al.: Congenital dysprothrombinemia: an inherited structural disorder of human prothrombin. J Clin Invest 48: 2251-2259 1969.
- 6) Josso, F., de Sanchez, J.M., et al.: Congenital abnormality of the prothrombin molecule (Factor II) in four siblings: Prothrombin Balcelona. Blood 38: 9-16 1971.
- 7) Girolami, A., Bareggi, G., et al.: Prothrombin Padua: a new congenital dysprothrombinemia. J Lab Clin Med 84: 654-666 1974.
- 8) 飯塚敦夫，長尾 大：血漿製剤療法。Immunohematology 3: 301 1981.
- 9) 山中 学，他：臨床検査診断学。第2版，医学書院，東京，1982，187頁。
- 10) 新版日本血液学全書刊行委員会編：新版日本血液学全書。出血性素因，丸善，東京，1980，191頁。
- 11) 桜川信男，他：Factor IX concentrate の性状，ならびに本剤投与が誘因となったとされた肝硬変 DIC の1例。血液と脈管 8: 143-149 1977.
- 12) Champhehl, E.W., Neff, S., et al.: Therapy with Factor IX concentrate resulting in DIC and thromboembolic phenomena. Transfusion 18: 94-97 1978.
- 13) Cederbaum, A.I., Blatt, P.M., et al.: Intravascular coagulation with use of human prothrombin complex concentrates. Annals of Internal Medicine 84: 683-687 1976.