血液疾患における口腔出血管理に関する研究 第20報 DDAVP による女性血友病A患者の止血管理について

河合 圭一・鈴木 英治・角 保徳
松田 匡房・竹内 学・金田 敏郎

The study of oral haemorrhagic management in patients with blood disease —The XXth series—Haemostatic procedure in a female haemophiliacs A using DDAVP

Keiichi KAWAI・Hideharu SUZUKI・Yasunori SUMI
Masafusa MATSUDA・Manabu TAKEUCHI・Toshio KANEDA

Abstract: Haemophilia A is a bleeding disorder that usually seen in males and is inherited as a sex-linked recessive trait. The disorder has been reported in females in several families with male haemophiliacs. However about 20% of female haemophiliacs are described as sporadic type.

On the other hand, recently a synthetic vasopressin DDAVP (1-deamino-8-D-arginine vasopressin) was used for haemostatic control of haemophiliacs. The haemostatic mechanism of DDAVP in haemophilia A and von Willebrand's disease is understandable because of the increment of factor VIII activity.

Scaling was performed in a female haemophilia A (VIII : C 7%) and then DDAVP (0.4 µg/kg) was administered for haemostatic treatment. DDAVP infusion (iv) induced the increment of factor VIII activity. This procedure resulted in effective haemostasis without factor VIII replacement therapy.

Key words: haemophilia A, female, DDAVP

緒 言

先天性出血性疾患の約80%を占める血友病は、伴性劣性遺伝形式をとり、男子のみに発症し女性は保因者として血友病遺伝子を継承するが出血症状は呈しないとされていた。しかし、1951年の Merskey ら¹⁾のホモ接合型(homozygous)の2症例以来文献的に数10例の女性血友病が報告されている。一方、従来より血友病A患者の止血管理には第VIII因子濃縮製剤の補充が必須療法とされているが、抗体産生、肝機能障害²⁾および後天性免疫不全症

候群(AIDS: Aquired Immune Deficiency Syndrome³⁾)などの副作用が問題となっている。これらの諸問題の予防を意図して、近年尿崩症治療薬である合成バソプレシン DDAVP (1-deamino-8-D-arginine vasopressin) の止血効果が注目されている。今回われわれは、軽症女性血友病患者の歯石除去後の止血管理に DDAVP を使用し、その結果第VIII因子製剤の補充を行うことなく有効適切な止血効果を得ることができたのでその概要を報告する。

症 例

患 者: 19歳 女性。
初 診: 昭和45年5月■日。
主 訴: 歯石除去。

家族歴: 家系内に出血傾向を呈する者はなく、血族結婚もない。

名古屋大学医学部口腔外科学講座
(主任: 金田敏郎教授)
Department of Oral Surgery, Nagoya University,
School of Medicine (Chief: Prof. Toshio Kaneda)
受付日: 昭和60年9月24日

表 1 凝血学的検査

観 察 項 目	結 果	正 常 値
血小板数 ($/\mu\text{l}$)	34×10^4	$21 \sim 42 \times 10^4$
出血時間 (分)	3	1~3
凝固時間 (分)	$7\frac{1}{2}$	5~13
血餅収縮度 (%)	60	40~60
プロトロンビン時間(秒)	10.8	11.8 (control)
血清残余プロトロンビン (%)	24	<10
部分トロンボプラスチン 時間 (秒)	93.3	47.0~57.2
フィブリノゲン (mg/dl)	280	—
プロトロンビン (%)	100	—
第Ⅴ因子 (%)	155	—
第Ⅶ因子 (%)	80	—
第Ⅷ因子 (%)	7	—
第Ⅸ因子 (%)	93	—
第Ⅹ因子 (%)	90	—
第Ⅺ因子 (%)	110	—
第Ⅻ因子 (%)	72	—
第Ⅼ因子	正 常	—
第Ⅶ因子関連抗原 (%)	115	—

既往歴：満期正常分娩で出産。出生時に臍帯異常出血はなかった。幼児期よりときどき鼻出血を認め、皮下出血斑も頻発していた。昭和48年4月、頬粘膜咬傷による持続性出血の止血目的にて当科来院した。縫合処置および局所圧迫処置により3日後に止血した。内科的に精査の結果、凝血学的検査では血小板数 $34 \times 10^4 \text{ mm}^3$ 、出血時間 (Duke 法) 3分、凝固時間 (Lee White 法) 7.5分、プロトロンビン時間10.8秒と異常なく、部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 93.3秒、血清残余プロトロンビン24%と軽度異常を示し、各凝固因子活性は、第Ⅷ因子活性 (Ⅷ:C) 7%と低下を認める以外は正常範囲であった。Inhibitor (抗体) の存在は認めず、血小板粘着能、ADP およびトロンビン凝集正常、リストセチン凝集はやや低下していたが以上の結果と第Ⅶ因子関連抗原 (ⅦR:Ag) 115%と正常であることにより、von Willebrand 病の可能性は否定された (表1)。両親および、兄のⅧ:Cは低下を認めず、本疾患は Sporadic に女性に出現した先天性第Ⅷ因子欠乏症と診断された^{4,5)}。その後、数度抜歯後出血および粘膜損傷による出血を経験したが、そのつどサージカルバックによる局所圧迫止血法および抗プラスミン剤 (トランサミン) 内服用用により止血していた。また、軽度関節内出血を経験している。

現病歴：歯科検診にて3+3 歯石沈着を指摘され、歯石除去希望主訴にて当科受診、全顎歯石除去目的に入院

写真1 術前口腔内写真

写真2 術直後の口腔内写真

写真3 術後1週の口腔内写真

した。

入院時現症：3+3 舌側歯頸部に褐色から黒色を呈した歯肉縁下歯石が付着していた。また全顎にわたって乳白色を呈する歯肉縁上歯石が認められた (写真1)。入院時出血はまったくみられなかった。なお、関節出血、筋肉内出血、それに付随する運動障害も自覚していなかった。

処置および経過：血液一般検査および凝血学的検査を

表 2 DDAVP 投与による血液一般検査および凝血学的検査

観察項目		観察時期	正 常 値	投 与 前	投 与 後		
					1 hr.	6 hr.	24 hr.
凝 血 検 査	PT (S)		12.1	12.6	11.4	11.7	11.8
	APTT (S)		39.8	59.5	49.7	51.6	55.9
	VII : C (%)		80~120	6.17	19.0	15.5	5.9
	VIII : WF (%)		80~120	192	354	300	294
	フィブリノゲン (mg/dl)		200~400	200	190	190	230
一 般 検 査	RBC ($\times 10^6$)		3.6~5.0	4.42	4.42	4.27	4.51
	Hb (g/dl)		11~16	11.9	12.2	11.7	12.4
	Ht (%)		32~48	35.9	36.0	35.1	37.2
	PLT ($\times 10^3$)		160~410	256	246	249	252
	WBC ($\times 10^3$)		3.8~8.5	8.6	9.2	11.8	7.2
	血清浸透圧 (mOsm/kg)		275~285	265	281	287	283
	血清 Na (mEq/l)		135~147	142	141	138	138
	K (mEq/l)		3.3~4.8	4.0	4.0	7.8	4.1
	尿浸透圧 (mOsm/kg)		50~1300	670	825	972	572

行った後、超音波スケーラーを用い全顎歯石除去施行、術直後 63+3 歯肉縁部より持続性の軽度出血を認めた(写真2)。歯石除去終了後生理食塩水を加え全量を 20 ml とした DDAVP 0.4 μ g/kg を 15 分かけてゆっくり点滴静注投与し、30 分後止血状態を確認した。しかし、6 時間後 1+2 の縁下歯石除去部位より軽度出血を認め、オキシセルコットンおよびトロンビン 5,000 U/V を用い圧迫止血を試みたが、翌日早朝になっても再び軽度出血を認めたため、あらかじめ用意された床副子を用い、われわれが通常施行している圧迫止血法を併用した。術後 2 日目、止血確認後、退院した。1 週間後床副子を除去したが、出血は全く認めず治癒良好であった(写真3)。なお除石時より抗プラスミン剤(トランサミン)1 日 6cap 1 週間服用させた。

DDAVP 投与による血液一般検査および凝血学的検査成績(表2, 図1)

DDAVP 0.4 μ g/kg 点滴静注投与を行った後、1 時間後、6 時間後、24 時間後に採血を行い、一般検査および凝血学的検査を施行した。VII : C は術前 6.17% であったが、投与 1 時間後 19.0% に上昇し、6 時間後 15.5%、その後暫時低下傾向を示し 24 時間後は 5.9% とほぼ投与前の値に復した。また、VIII : WF は投与前 192% であったのが投与 1 時間後 343% と上昇し、6 時間後 300%、24 時間後 294% となった。尿浸透圧は術前 670 mOsm/kg であったが投与 1 時間後 825 mOsm/kg に上昇し、6 時間後 972 mOsm/kg、24 時間後 572 mOsm/kg となった。

図 1 DDAVP 投与後経時的 VII : C (%) の変化

血中電解質にはほとんど変動はなかった。

考 察

女性血友病について

先天性出血性疾患の 80% を占める血友病は伴性劣性遺伝形式をとり、男子のみに発症し女性は保因者として血友病遺伝子を継承するが出血症状は呈しないとされている。しかし、1951 年の Merskey ら¹⁾ のホモ接合型 (ho-

表3 両親および兄の凝血学的検査

	PT (S)	APTT (S)	VII : C (%)
患者	13.2	93.3	7
父	13.0	58.0	210
母	13.2	62.3	226
兄	13.6	66.2	260

mozygous) の2症例以来文献的に数10例の女性血友病が報告されている。本邦においては1963年の森田らのホモ接合型を最初として女性血友病A 8例、B 2例⁹⁾が報告されている。

女性血友病の出血症状は基本的には男子の血友病と同じと考えられる。女性血友病の症状別出血頻度は自然瘀血斑血腫、抜歯後出血、外傷後異常出血、関節出血、鼻出血が高頻度の出血症状でこれは男子と同じ傾向にある⁷⁾。

女性血友病は遺伝学的に分類すると大略して次の3つに分けられる^{8,9)}。

1. 遺伝学的には血友病の父親と保因者である母親との間に生まれた娘に表れるホモ接合型
2. 父親または、母親の一方から遺伝的に受けついで1個の血友病遺伝子をもつヘテロ接合型
3. 家系的に全く遺伝関係の認められない散発型 Sporadic type

に分類される。本症例は父系、母系に出血傾向を認める者はなく、父親、母親ともに凝血学的に正常であることから、本症例は、Sporadic に女性に出現した先天性第VII因子欠乏症と診断された(表3)。また、この散発型は本邦では1973年に片桐¹⁰⁾がBを、1977年に神谷らがA^{4,5)}を報告しているにとどまっている。

口腔出血管理におけるDDAVPの応用について

先天性凝血障害の1つ血友病Aに対する出血時治療法は、従来よりこの疾患の出血原因となっている欠乏因子の補充が唯一の治療法とされている。この際使用される欠乏因子濃縮製剤はヒト血漿より製造されているため、補充に伴って抗体の出現、肝機能障害²⁾、発熱、アレルギー反応、高フィブリノーゲン血漿による血栓症の誘発、さらに最近では後天性免疫不全症候群(AIDS)³⁾も報告されている。したがって副作用発現を考慮するならば、欠乏因子補充療法は必須療法とはいえ、補充量は可及的少量あるいは補充療法することなく治療することが望ましい。そのために、本症口腔出血管理においては全身補充療法よりも局所止血処置こそ重要で、われわれは過去に床副子およびサージカルバックによる圧迫止血法^{11,12)}あるいは高単位 Thrombin による止血法^{13,14)}な

ど、不完全ながら局所止血法の確立によりある程度欠乏因子補充量の減量を可能とした。

一方、第VII因子活性はプラスミノーゲンアクチベーターと同じようにアドレナリンのような血管作働薬、ニコチン酸アミドなどのビタミン剤、下垂体ホルモンであるバソプレシンにより一過性に上昇することが報告されている¹⁵⁾。第VII因子およびプラスミノーゲンアクチベーターは組織学的に血管内皮細胞にその存在が証明されており、先に述べた薬剤などの負荷刺激によるこれらの因子の上昇の機序の一つとして内皮細胞より血中への放出が推測されている¹⁶⁾。特に、従来より原病治療に用いられている合成バソプレシンDDAVP投与時の血漿中VII : Cの上昇作用が注目されてきた。最近はこのVII : C上昇作用を利用して血友病Aや von Willebrand 病の止血管理に有効との報告が数多くあり¹⁷⁻²¹⁾、すでに欧米では臨床に応用されている。

DDAVPの作用が第VII因子の生合成に関与するものでなく、むしろ血管内皮細胞からの第VII因子を遊離させる作用に基づくものである¹⁶⁾という理由により、DDAVPの使用対象となる疾患は軽症および中等症の血友病A患者ならびに von Willebrand 病患者の止血効果に集約されている¹⁷⁻²¹⁾。しかし、現在のところ抜歯を含む口腔外科の手術症例においてDDAVPが有効な症例のVII : Cレベルについての詳細な報告はなく現在教室の松田らによって検索中である²²⁾。

本剤の使用上の注意点として次の3つがあげられる。

1. DDAVPの連日投与は、第VII因子の反応性が低下するばかりでなく、本剤の抗利尿作用に基づく副作用である水中毒の危険性がある。
2. 止血の目的でDDAVPの抗利尿作用を越える高用量が使用されるので血圧上昇などの作用を避けるため10～20分程度の投与時間が必要である。
3. 投与量を0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ まであげて投与するとき、一過性に顔面紅潮が認められる。以上の3点の副作用に十分注意する必要があるものの、第VII因子製剤に伴う抗体出現、肝炎、アレルギー反応、血栓誘発などの合併症を軽減できると考えられる。

結 語

今回、われわれは、女性血友病A患者の歯石除去後の止血管理にDDAVP (0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 使用し、その結果第VII因子製剤の補充を行うことなく有効適切な止血効果を得ることができたので、若干の文献的考察を加え報告した。

本論文の要旨は、第30回日本口腔外科学会総会(昭和60年9月24日、東京)で発表した。

引用文献

- 1) Merskey, C.: The occurrence of hemophilia in the human female. *Quart J Med* 20: 299-312 1951.
- 2) 式守道夫, 竹内 学, 他: 血液疾患における口腔出血管理に関する研究, 第18報: 第Ⅷ因子製剤輸注後の肝機能障害について, *口科誌* 33: 9-13 1984.
- 3) Desforges, J.F.: AIDS and preventive treatment in hemophilia. *N Engl J Med* 308: 94-95 1983.
- 4) T. Kamiya, K. Koie, et al.: Classical haemophilia in girl with 46, XX karyotype and no family history of bleeding disorder. *Lancet* 2: 756-757 1977.
- 5) 緒方完治, 鯉江捷夫, 他: 女性先天性第Ⅷ因子欠乏症の孤発例. *臨床血液* 16: 218 1975.
- 6) 福井 弘: 血友病および類似疾患. 本邦臨床統計集. 春季臨時増刊号. *日本臨床* 41: 704-714 1983.
- 7) 長尾 大: 血友病および類似疾患. ——特に治療方針について——. *日本臨床* 32: 963-969 1974.
- 8) 上瀬英彦, 菱島秀雄, 他: 女性血友病 A の 1 例. *臨床血液* 21: 1931-1937 1980.
- 9) 上瀬英彦: 女性血友病. ——自験例を含む報告例(75例)の臨床像と診断における問題点——. *小児科臨床* 34: 951-962 1981.
- 10) 片桐真二, 三上貞昭, 他: 女性血友病 B の 1 例. *臨床血液* 14: 415 1973.
- 11) 金田敏郎, 柴田重雄, 他: 血液疾患における口腔出血管理に関する研究 第1報: 血友病の出血症状と出血管理に際しての問題点. *口科誌* 19: 522-538 1970.
- 12) 金田敏郎, 谷口憲正, 他: 血液疾患における口腔出血管理に関する研究 第5報: 血友病の口腔出血管理に際しての局所止血の意義と対策. *口科誌* 22: 513-521 1973.
- 13) H. Suzuki, M. Takeuchi, et al.: Local haemostasis for oral bleeding in patients with coagulopathy. *Lancet* 10: 1362-1363 1983.
- 14) H. Suzuki, T. Kaneda, et al.: Local haemostatic management for teeth extractions in haemophiliacs without replacement therapy. *Proceedings from the 8th International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery*: 383-389 1985.
- 15) Mannucci, P.M., Aberg, I.M., et al.: Mechanism of plasminogen activator and factor Ⅷ increase after vasoactive drugs. *Brit J Haemat* 30: 81-93 1975.
- 16) Ludlam, C.A., Peake, I.R., et al.: Factor Ⅷ and fibrinolytic response to deamino-8-D-arginine vasopressin in normal subjects and dissociate response in some patients with haemophilia and von Willebrand's disease. *Brit J Haemat* 45: 499-511 1980.
- 17) Mannucci, P.M., Ruggeri, Z.M., et al.: 1-deamino-8-D-arginine vasopressin: A new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand's disease. *Lancet* 23: 869-872 1977.
- 18) Theiss, W., Schmidt, G., et al.: DDAVP in von Willebrand's disease: Reported administration and behaviour of bleeding time. *Thrombosis Research* 13: 1119-1123 1978.
- 19) Menon, C., Berry, E.W., et al.: Beneficial effect of DDAVP, on bleeding-time in von Willebrand's disease. *Lancet* 2: 743-744 1978.
- 20) Lowe, G., Pettigrew, A., et al: DDAVP in haemophilia. *Lancet* 17: 614-615 1977.
- 21) 小林 融, 高橋芳右, 他: 軽症血友病 A 患者に対する 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) の臨床応用. *臨床血液* 19: 726-727 1978.
- 22) 松田匡房, 金田敏郎, 他: 血友病 A, von Willebrand 病患者の観血的処置における DDAVP 投与の止血効果に関する臨床的研究 (第1報). *口科誌* 35: 99-103, 1985.