血液疾患における口腔出血管理に関する研究

——第19報 DDAVP 輸注による先天性第 V, VIII 因子合併欠乏症の口腔出血管理——

竹内 学・松田 匡房・河合 圭一・角 保徳
鈴木 英治・金田 敏郎

The study of oral hemorrhagic management in patients with blood disease

——The XIXth series the management of oral bleeding in two patients with congenital deficiencies of both factor V and VIII——

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

Abstract: Congenital deficiencies of both factor V and VIII represent a rare blood coagulation disorder. The hemorrhagic management of this disease has been performed by transfusion of fresh plasma and factor VIII concentrate by this time.

In this report, the administration of 1-deamino-8-D-arginine-vasopressin (DDAVP), which is effective for the bleeding in patients with mild and moderate hemophilia A and von Willebrand's disease, resulted in the hemostasis of oral bleeding in two patients with this disorder. Factor VIII coagulability (VIII: C) and von Willebrand factor antigen (vWF: Ag) rose significantly but factor V coagulability in both cases showed no change after DDAVP administration. These findings suggested that DDAVP might have other hemostatic effects of unknown mechanism in addition to the rise of plasma VIII: C and vWF: Ag levels.

Key words: congenital deficiencies of both factor V and VIII, DDAVP

緒 言 症 例

先天性第 V, VIII 因子合併欠乏症は, Oeri ら¹⁾が報告して以来, 世界でいまだ20数家系の報告をみるにすぎない。われわれはすでに本症症例の抜歯処置に際し, 新鮮血漿を輸注し後出血なく治癒せしめた2例を報告したが^{2,3)}, 今回, 本症患者2症例の口腔出血に対し, 軽症血友病Aおよび von Willebrand 病患者に臨床応用されている 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (以下 DDAVP と略す) を投与し, 良好な結果を得たので報告する。

症例1

患 者: 29歳 男性。

初 診: 昭和58年11月■日。

主 訴: 歯肉出血。

家族歴: 特記すべき事項なし。

既往歴: 2歳時に舌咬傷にて出血が5日間持続した。4歳時, 乳歯抜歯後に止血困難となり新鮮血 200 ml の輸血を受けている。9歳時に精査のため当院内科を受診し, 先天性第 V, VIII 因子合併欠乏症の診断を受けた。19歳時, 尾仙骨部出血性囊腫の摘出術を受け, 全血換算量 37,800 ml の補充療法を受けた。

現 症

口腔内所見: 全顎にわたり歯石沈着および軽度の歯肉炎を認めた。

X線所見: 特に 765 | 567 で骨吸収が顕著であった。

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61年11月18日

表 1 症例 1 における DDAVP 投与前後の PT および APTT の変化

	投与前	1 時間後	2 時間後	6 時間後	24 時間後
PT (秒)	15.4	16.2	16.2	15.5	15.9
APTT (秒)	104.5	100	102	98	100

図 1 症例 1 における DDAVP 投与前後の V : C, VII : C および vWF : Ag の変化

写真 1 症例 1 における DDAVP 投与前の 16 抜歯直後の状態

写真 2 症例 1 における DDAVP 投与後の止血状態 (止血用床副子とサージカルバックを併用)

臨床検査所見：凝血学的検査ではプロトロンビン時間（以下 PT と略す）15.4 秒（対照 12.1 秒），活性部分トロンボプラスチン時間（以下 APTT と略す）104.5 秒（対照 45 秒）と延長しており，第 V 因子活性（以下 V : C と略す）が 17.5%，第 VIII 因子活性（以下 VII : C と略す）は 11% であった。その他に異常値は認めなかった。

診断：辺縁性歯周炎，16 根尖性歯周炎。

処置および経過：昭和 59 年 1 月 日，超音波スケーラーを使い全顎にわたって歯石除去を行った。終了直後はほぼ止血していたが後出血の可能性があるため，DDAVP 0.4 μ g/kg に生理的食塩水を加え 20 ml としたものを 20 分間で点滴静注した。点滴終了後，患者の協力を得て，1，2，6，24 時間後に採血し，PT，APTT，V : C，VII : C および von Willebrand factor antigen（以下 vWF : Ag と略す）を経時的に測定した（表 1，図 1）。DDAVP 投与後に，PT，APTT は短縮し，VII : C が 11% から 21% まで，vWF : Ag は 32% から 90% まで上昇したが，V : C に変化はなかった。また，後出血はまったくなかった。

昭和 59 年 11 月 日 に 2 % lidocaine（1/8 万 epinephrine 含有）1.8 ml の局所麻酔下に 16 を抜歯し，同時に全顎にわたり再度歯石除去を行った。16 抜歯窩よりの出血はガーゼ圧迫のみでは止血不可能であったが（写真 1），DDAVP（0.4 μ g/kg）を投与したところ止血を確認できたので用意した止血用床副子とサージカルバックを併用し局所止血処置を行った（写真 2）。以後，後出血なく経過し 2 週間後に床副子を除去したところ抜歯窩の治癒は良好であった。

症例 2

患者：24 歳 女性。

初診：昭和 55 年 9 月 日。

主訴：76 口蓋側歯肉よりの出血。

家族歴：両親はいとこ結婚であり，兄も本症の診断を受けている。

既往歴：7 歳頃から鼻出血を 18 歳頃から自然歯肉出血をとときき認めたが自然止血した。昭和 55 年当科にて新鮮血漿輸注下に 61 を抜歯し，後出血なく治癒している。

表 2 症例 2 における DDAVP 投与前後の PT および APTT の変化

	投与前	1 時間後	6 時間後	24 時間後
PT (秒)	22.8	23.0	23.0	22.2
APTT (秒)	178.5	131	131	146

図 2 症例 2 における DDAVP 投与前後の V : C, VII : C および vWF : Ag の変化

現病歴：昭和60年3月■日より76|口蓋側の歯肉出血が持続，止血しないため3月■日当科を受診した。

現 症

口腔内所見：76|口蓋側に歯肉膿瘍を形成し，同部よりの出血を認めた（写真3）。

X線所見：76|歯間部に骨吸収を認めた。

臨床検査所見：凝血学的検査では PT 22.8 秒（対照15秒），APTT 178.5 秒（対照49秒）と延長しており，V : C は6.2%，VII : C は10%であった。その他の検査結果には異常値を認めなかった。

診 断：76|口蓋歯肉膿瘍。

処置および経過：昭和60年3月■日，症例1と同様に DDAVP を 0.4 μ g/kg 点滴静注したところ速やかに止血した（写真4）。膿瘍があるため圧迫止血を行わなかったが以後は後出血なく経過し，あわせて行った消炎療法により軽快した。投与後の経時的な PT, APTT, V : C, VII : C および vWF : Ag の変化は表2および図2に示す。PT および V : C に変化はないが，APTT は短縮し，VII : C は10%から73%まで，vWF : Ag は69%から250%まで著明に上昇した。

写真 3 症例 2 における DDAVP 投与前の口腔内

写真 4 症例 2 における DDAVP 投与直後の口腔内

考 察

DDAVP は vasopressin の誘導体で合成された抗利尿ホルモン剤で，尿崩症の治療に使われているが，血中第Ⅷ因子上昇作用もあり，かつ副作用が少ないため既に軽症血友病 A や von Willebrand 病患者の口腔出血管理にも臨床応用されている⁴⁾。

Garcia ら⁵⁾は，先天性第Ⅴ，Ⅶ因子合併欠乏症の女性患者2名に DDAVP を点鼻で投与し，VII : C および vWF : Ag の上昇を認めたが，V : C には変化がなかった。今回の2症例においても DDAVP を静脈内投与したところ，同様に VII : C および vWF : Ag は有意に上昇したが，V : C の上昇はいずれにおいてもみられなかった。

DDAVP の第Ⅷ因子上昇作用は，血管内皮細胞にプールされている第Ⅷ因子を放出せしめることによるものと考えられているが，最近の知見では血管内皮細胞で合成されるのは vWF であり，活性部分である第Ⅷ因子は肝臓で合成されるとの報告がある^{6,7)}。DDAVP はこの局在部位の違う vWF および第Ⅷ因子の両方に作用

し血中に放出させるものと考えられる。一方、第Ⅴ因子は肝で合成分泌されと考えられているが、血管内皮細胞での第Ⅴ因子の存在については定説がない⁹⁾。今回のDDAVP投与後に2症例とも第Ⅴ因子活性が上昇しなかったことにより、第Ⅴ因子は血管内皮細胞には存在しない可能性が高い。第Ⅴ因子活性の上昇が得られないにもかかわらず臨床的に良好な止血効果が得られた理由としては、1つには2症例のいずれにおいてもある程度のⅤ:Ⅲを有していることである。症例1においてはⅤ:Ⅲは17.5%あり欠乏の程度は軽度であった。また症例2では、Ⅴ:Ⅲは6.2%とやや低値であったが、Ⅲ:Ⅲ、vWF:Agは正常もしくはそれ以上にまで著明に上昇した。この場合のⅤ:Ⅲ6.2%という活性値は止血を得るためには他の凝固異常がなければ十分なのかもしれない。もう1つの理由としては、血中Ⅲ:ⅢおよびvWF:Agの上昇によるだけでなく、DDAVPの他に知られていない作用による可能性も考えられる。著者らは免疫電顕を使用し、epinephrineおよびDDAVP投与によりvWF:Agの局在部位の主体が血管内皮細胞内から内皮細胞下の基底膜周辺に変化することを報告したが⁹⁾、この所見がDDAVPの止血効果と何らかの関連があるものと思われる。また他の凝固因子に対する上昇作用の報告^{10),11)}もあり、今後DDAVPの未知の止血機序についての詳細な研究が期待されるところである。

結 語

先天性第Ⅴ、Ⅲ因子合併欠乏症2例の口腔内出血に対しDDAVP 0.4 μg/kgの投与による出血管理で良好な止血効果が得られた。また、血中Ⅲ:ⅢおよびvWF:Agは有意に上昇したが、Ⅴ:Ⅲに変化は認められなかった。

本論文要旨は、第30回日本口腔外科学会総会（昭和60年9月24日、東京都）において発表した。

本研究の一部は、昭和58年度文部省科学研究費（課題番号57480368）、昭和60年度文部省科学研究費（課題番号60440091、60771702）の援助を受けて行った。

引用文献

- 1) Oeri, J., Matter, M., et al.: Angeborener Mangel an Faktor V (Parahaemophilia), verbunden mit echter Haemophilia A bei zwei Brüdern. *Bibliotheca Paediatrica* 58: 575 1954.
- 2) Takeuchi, M., Shikimori, M., et al.: Dental extraction in a patient with congenital deficiencies of factor V and VIII. *Oral Maxillofac Surg* 42: 327-330 1984.
- 3) 松田匡房, 鈴木英治, 他: 先天性第Ⅴ, Ⅲ因子合併欠乏症の抜歯(抄). *口科誌* 32: 434-435 1983.
- 4) 松田匡房, 金田敏郎, 他: 血友病A, von Willebrand 病患者の観血処置におけるDDAVP投与の止血効果に関する研究(第1報). *口科誌* 35: 99-103 1986.
- 5) Garcia, V.V. Silva, A., et al.: Response of factor VIII/von Willebrand factor to intranasal DDAVP in healthy subjects and mild haemophiliacs (with observations in patients with combined deficiency of factor V and VIII) *Thromb Haemostas (Stuttgart)* 48: 91-93 1982.
- 6) Stel, H.V., van der Kwast, Th. H., et al.: Detection of factor VIII/coagulant antigen in human liver tissue. *Nature* 303: 530-532 1983.
- 7) 鳥居正男, 木下忠俊, 他: 肝疾患における血中、組織中第Ⅲ因子について(抄). *肝臓* 26: 164 1985.
- 8) 鈴木英治: 凝固第Ⅴ因子およびⅢ因子——構造と機能——. *血液と脈管* 16: 231-264 1985.
- 9) 竹内 学, 名倉 宏, 他: 血管内皮細胞内第Ⅲ因子関連抗原の動態に関する臨床ならび免疫組織細胞化学的研究. *口科誌* 35: 104-110 1986.
- 10) Berrettini, M., de Cunto, M., et al.: DDAVP increases factor XII and VII activity in normal subjects and in patients with congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemostas* 50: 12 1983.
- 11) Gamba, G., Grignani, G., et al.: Response of factor XII to DDAVP in patients with Hageman factor deficiency. *Br J Haematol* 55: 713-715 1983.