止血に苦慮した骨髓異形成症候群の1症例：フィブリン接着剤の使用経験

秋山 順史・小沢 晃代・水野 明夫

A case of myelodysplastic syndrome with severe hemorrhagic diathesis, with particular reference to the use of the fibrin adhesion system for oral hemostasis

Yorihumi AKIYAMA・Teruyo OZAWA・Akio MIZUNO

Abstract: Myelodysplastic syndrome is a blood disorder characterized by anemia, neutropenia, thrombocytopenia, and morphological abnormalities of blood cells. And the bone marrow is normo- or hypercellular.

A 54-year-old male with this syndrome was referred to our clinic, complaining of oral bleeding. All wound sealings were successfully performed using the fibrin adhesion system (Beriplast® P) for local hemostasis. Excellent results were obtained in the present case.

Key words: myelodysplastic syndrome (骨髓異形成症候群), fibrin adhesion system (フィブリン接着剤), hemorrhagic diathesis (出血性素因)

緒 言

骨髓異形成症候群 (Myelodysplastic syndrome) は、骨髓内における造血異常のために有効な血液の産出が行われなくなる血液疾患の1つであり、その基本的な血液学的異常としては、貧血を主体にした種々の血球減少、骨髓の過形成もしくは正形成、および血球の形態異常がある¹⁾。

最近、われわれは、本症に起因する口腔内出血において、止血に苦慮した1症例を経験した。本例において、フィブリン接着剤 (ベリプラスト®P) を用いた止血法が有効であったので、その概要を報告する。

症 例

患 者：54歳 男性。

初 診：1988年9月■日。

主 訴：口内出血。

既往歴：5か月前より骨髓異形成症候群のため、某病

浜松医科大学医学部歯科口腔外科学教室

(主任：橋本賢二教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Hamamatsu University School of Medicine(Chief:
Prof. Kenji Hashimoto)

受付日：平成2年2月21日

院血液科において通院治療中であった。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：10日前より左側上顎臼歯部歯肉からの持続的な出血があり、某歯科医院を受診しサージカルバックを用いた処置を受けたが止血しなかった。このため骨髓異形成症候群で通院中の某病院血液科より当科を紹介された。

現 症

全身および口腔外所見：全身倦怠感および貧血症状が強く、顔面、胸部、腹部、腰部および両下肢に点状出血斑がみられた(写真1)。また、両側顎下リンパ節が母指頭大に腫脹し、圧痛があった。

口腔内所見：左側上顎臼歯部に止血処置に用いられたサージカルバックが残存していたが、その周囲より持続的な出血がみられた。左側硬口蓋部には暗赤色の粘膜下出血があり、ところどころ暗紫色の点状出血斑がみられた。また、1～7は動揺度3であり、6は残根であった(写真2)。

X線写真所見：オルソパントモグラムでは、1～7に歯根の1/2～2/3に相当する高度の歯槽骨の吸収がみられた。また、7は残根で周囲にX線透過像がみられた(写真3)。

臨床検査所見：赤血球数 $225 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、白血球数 $2,000/\text{mm}^3$ 、血小板数 $4,000/\text{mm}^3$ といずれも減少し

写真 1 初診時顔貌所見

写真 2 初診時口腔内所見

写真 3 オルソパントモグラム

表 1 初診時臨床検査成績

血液一般		生化学検査	
RBC	225×10 ⁴ /mm ³	TP	7.0 g/dl
Hb.	7.1 g/dl	Alb.	4.1 g/dl
Ht.	20.6%	GOT	22 mIU/ml
WBC	2,000/mm ³	GPT	22 mIU/ml
Plt	0.4×10 ⁴ /mm ³	LDH	493 mIU/ml
BT	8.0 min	T-Bil	0.6 mg/dl
PT	11.6 sec	BUN	22.8 mg/dl
APTT	31.9 sec	CRE	1.0 mg/dl
ESR (1 hr)	95 mm		
(2 hr)	140 mm		

ていた。出血時間は8分で延長していた。プロトロンビン時間は11.6秒、活性化部分トロンボプラスチン時間は31.9秒で正常範囲内であった。赤血球沈降速度は1時間値が95 mm、2時間値140 mmで、高度に促進していた。生化学的検査のうちLDHが493 mIU/mlと高値を示したほかは、正常範囲内であった(表1)。

臨床診断：左側上顎前歯部および臼歯部の慢性辺縁性歯周炎を伴う歯肉出血。

処置および経過：即日入院させ、止血用セルロイドシーネおよびサージカルバックによる圧迫止血を行ったが止血できず出血は持続し、さらに全身倦怠感および貧血症状が増強した。第2病日に38.3℃の発熱がみられたことも考慮し、セフメタゾール1日4 g、抗プラスミン剤トラネキサム酸1日500 mg および血管強化剤カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム1日100 mg の点滴静注を開始した。しかし、その後も出血は持続し、一層貧血症状が増強したため、第4病日に濃厚赤血球2単位を輸血した。早期に原因歯を抜歯すべきであると判断し、当院血液内科と協議のうえ、第5病日に血小板10単位および濃厚赤血球1単位を輸血し、11～7を抜歯した。抜歯窩に綿花型オキシセルを填入し、縫合した後、さらに止血用セルロイドシーネで圧迫止血した。術後セフメタゾール1日4 g、抗プラスミン剤トラネキサム酸1日500 mg および血管強化剤カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム1日100 mg を点滴静注した。術後1日目の血小板数が18,000/mm³であることを確認し、残根状態で保存不可能と判断された17を、濃厚血小板10単位を輸血した後抜歯した。その後、抜歯創からの出血はなく、全身の出血斑が消失した。しかし、術後4日目には血小板数が3,000/mm³と減少し、1567抜歯創から少量の持続的出血がみられた。そこでトロンビン粉末を用いたが止血しなかった。さらに、術後6日目より17抜歯創から持続的出血があり貧血症状が強くなったため、術後7日目に濃厚赤血球2単位を、8日目および9日目に濃厚赤血球

写真 4 フィブリン接着剤塗布後の所見

写真 5 フィブリン接着剤塗布後の所見

3単位を輸血した。この間、術後8日目に17 抜歯創からの出血が増大したため、フィブリン接着剤（ペリプラスト®P）を用いる止血法を試みることにし、これを17 抜歯創に塗布したところ十分な止血効果がみられた（写真4）。術後9日目に上顎の止血用シーネの辺縁より出血があったので、1567 抜歯創にも同接着剤を塗布した（写真5）。その後、抜歯創からの出血はなく、経過良好で術後12日目に退院した。

考 察

急性白血病に対する研究組織の FAB（French-American-British）グループは、急性骨髄性白血病を M1～M7 の7型に分類している。一方、骨髄が過形成を呈し急性骨髄性白血病と紛らわしいが、化学療法の即刻開始は見合わせるべき疾患群の存在が認識され、これを1982年骨髄異形成症候群（Myelodysplastic syndrome）と命名した^{1,2)}。

骨髄異形成症候群は、末梢血における血球減少症、正

～過形成骨髄像、各血球系にみられる形態異常、急性白血病的診断を下せるほどの芽球の増加を欠くこと、数か月～数年にわたる持続性の出血、これら5つの特徴により定義されている³⁾。末梢血の所見では、慢性に経過する治療抵抗性の貧血とともに顆粒球数、血小板数も同時に減少し、汎血球減少症の像を示す場合の多いことが特徴である²⁾。本報告例においても貧血症状が強く、赤血球数 $225 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、白血球数 $2,000/\text{mm}^3$ 、血小板数 $4,000/\text{mm}^3$ といずれも減少しており、汎血球減少症の像を示していた。

本疾患患者において出血傾向が出現する原因としては、血小板数の減少ばかりでなく、血小板の凝集能および粘着能の低下、プロトロンビン消費の減少ならびに血小板第3因子活性の減少などがあげられると報告されている⁴⁾。

血小板減少症を呈する患者における局所止血方法には、本報告例で行ったごとく縫合、綿花型オキシセルの填入および止血用シーネによる圧迫などがあり、補助療法として止血剤の使用がある。本報告では、さらに術前の血小板10単位の輸血により血小板数が $18,000/\text{mm}^3$ に増加し、順調に止血できた。しかし、術後4日目には血小板数が $3,000/\text{mm}^3$ に減少し、1567 抜歯創から出血があり、さらに術後6日目には17 抜歯創からも出血した。ところで、血小板輸血後の血小板減少には抗血小板抗体が産生されるためである。抗体は輸血後5～7日目より検出され、その抗体価は5～14日目で最高になるとされている。これにより輸血された血小板は順次破壊されていき、血小板数は減少する⁵⁾。

フィブリノーゲンがフィブリンに変化する際の組織接着性を利用し、接着剤として応用する試みは古くから行われてきている。しかし、高濃度のフィブリノーゲンが安定して得られなかったなどの理由から、実用的な接着剤としての利用は1972年、Matras⁶⁾らが神経、血管吻合などに用いたのが始まりとされる。その後、止血目的以外について口腔外科領域では小骨片の接着剤⁷⁾、露出創傷面の生物的被覆剤⁸⁾、あるいは粘膜弁、遊離皮膚および代用皮膚の創接着剤としての応用報告⁹⁾がみられる。

また形成外科における遊離植皮片の接着、皮膚欠損部の保護および骨・軟骨の接着剤としての使用経験が報告されている^{10,11)}。止血困難症例における止血目的での使用については渉猟しえた限りでは、欧米での出血性素因患者および経口抗凝固療法患者の抜歯後の局所止血剤としての報告^{12,13)}があるのみで、本邦での報告はみられない。これらの作用機序は血液凝固の最終段階で生成された安定化したフィブリンによる（1）組織接着性、（2）局所止血作用、（3）創傷治療効果に要約される。すなわち、その接着性は活性化 XIII 因子を介して進む、フィブリンα鎖-ファイブロンectinコラーゲン間相互の架橋結合による。一方、フィブリンγ鎖の架橋形成は化学的安

定性を通して止血機序に、また α 鎖のそれは物理的堅固さに関与し、ファイブロネクチンとの間に架橋形成を進めてゆくことにより創傷治癒に寄与すると考えられている⁹⁾。

本報告例のごとく出血性素因患者における口腔内局所止血処置として、生理的組織接着剤の使用はきわめて効果的であろうと考えられた。

結 語

われわれは、骨髓異形成症候群患者の口腔内出血において、止血に苦慮した1症例を経験したので、その概要およびフィブリン接着剤（ペリプラスト®P）を用いた止血法の有用性について報告した。

本論文の要旨は、1989年6月11日、第14回日本口腔外科学会中部地方会（於 名古屋市）において口演発表した。

引 用 文 献

- 1) Bennett, J.M., Catovsky, D., et al.: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Brit J Haemat* 51: 189-199 1982.
- 2) 天木一太：急性白血病の FAB 分類および骨髓異形成症候群 Myelodysplastic Syndrome. *臨牀と研究* 61: 1511-1541 1984.
- 3) 鎌田七男：非定型性白血病と myelodysplastic syndrome. の病態と治療. *医学のあゆみ* 128: 1069-1074 1984.
- 4) 高久史麿：Myelodysplastic syndrome. *臨牀と*

研究 65: 387-391 1988.

- 5) 岡本善弘, 亀谷明秀, 他：特発性血小板減少性紫斑病を有する患者の歯科治療時における全身管理. *日口外誌* 32: 1233-1237 1986.
- 6) Matras, H., Dinges, H.P., et al.: Zur nahtlosen interfaszikulären Nerventransplantation im Tierexperiment. *Wien Med Wochensh* 112: 517-523 1972.
- 7) Matras, H.: The use of fibrin sclant in Oral and Maxillofacial Surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 40: 617-622 1982.
- 8) 金田敏郎, 上田 実, 他：フィブリン糊の口腔手術への応用—生物被覆剤としての臨床的価値—. *日口外誌* 29: 1826-1835 1983.
- 9) 久保四郎, 山本悦秀, 他：フィブリン接着剤 (Tisseel®-Kit) の口腔外科領域への応用に関する基礎的ならびに臨床的検討第2報：フィブリン接着剤 (Tisseel®-Kit) の口腔外科領域各種手術への応用と創傷治癒効果. *日口外誌* 30: 1057-1065 1984.
- 10) 坂井重信, 添田周吾, 他：フィブリン接着剤の使用経験. *診療と新薬* 23: 811-825 1986.
- 11) 榊原章洋, 中島龍夫, 他：顔面支持組織の修復手術に際してのフィブリン接着剤の応用. *診療と新薬* 23: 1045-1050, 1986.
- 12) Siegle, M., Blumel, G., et al.: Kein Blutungsrisiko durch Wunder-siegerung: Problemlose Zahnextraktion bei Marcumarpatienten durch Fibrin-klebung. *Fortbildung ZM* 18: 933-955 1978.
- 13) Wepner, F., Fries, R., et al.: The use of the fibrin adhesion system for local hemostasis in oral surgery *J Oral Maxillofac Surg* 40: 555-558 1982.