先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症患者における多数歯抜歯経験の1例

小田有紀子・宇佐美雄司・重 富 俊 雄
各 務 秀 明・新 美 直 哉・上 田 実

Dental extraction in a patient with
congenital antithrombin Ⅲ deficiency

Yukiko ODA・Takeshi USAMI・Toshio SHIGETOMI

Hideaki KAGAMI・Naoya NIIMI・Minoru UEDA

Abstract: Congenital antithrombin Ⅲ (ATⅢ) deficiency is inherited as an autosomal dominant trait. Patients with this condition have an increased risk of venous thrombosis, developing either spontaneously or after trauma, surgery, or pregnancy.

We performed dental extraction in a 31-year-old man with congenital ATⅢ deficiency who was given only warfarin preoperatively and postoperatively. His ATⅢ activity was 56.2%. During warfarin therapy, the results of the thrombo test and the International Normalized Ratio were 9.7% and 1.88, respectively.

After consultation with physicians, we decided to extract teeth while the patient continued to receive his current regimen of warfarin therapy, because his laboratory data were stable and it was important to avoid venous thrombosis. Dental extraction was performed in 3 blocks to minimize the risk of surgery. Primary hemostasis was completely achieved. Although the patient did not receive ATⅢ concentrate, there was no postoperative hemorrhage or episodes of thrombosis.

Our findings suggest that oral surgeons should carefully consult with physicians when planning dental extraction in patients with ATⅢ deficiency who are receiving anticoagulant therapy.

Key words: congenital antithrombin Ⅲ deficiency (先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症), dental extraction (抜歯), local hemostatic management (局所止血処置), warfarin therapy (ワーファリン療法)

緒 言

先天性アンチトロンビンⅢ（以下 ATⅢと略す）欠乏症は常染色体優性遺伝疾患であり、抗凝固機能の低下により血栓塞栓症を高率に発生するため、通常ワーファリンの継続投与が行われている¹⁾。しかしながら本疾患患者における抜歯術および口腔内止血管理に関する報告は、渉猟し得た限りではない。今回われわれは、先天性 ATⅢ欠乏症患者においてワーファリンの服用量を変えことなく多数歯抜歯を行い、良好な結果が得られたので、若干の考察を加えて報告する。

症 例

患 者：31歳，男性。

初 診：1995年12月。

主 訴：多数歯の自発痛。

既往歴：1990年、多発性肺梗塞、上矢状静脈血栓症を生じ、近医内科にて先天性 ATⅢ欠乏症と診断された。1991年より大学医学部附属病院に転院し、血液内科の指示によりワーファリン 5 mg/day の内服を開始されたが、以降にも1992年に脳梗塞、1994年には両下肢静脈血栓症を発症している。

家族歴：父、兄が先天性 ATⅢ欠乏症と診断されているが両者とも血栓症の既往はない。

現病歴：1995年12月、多数歯の自発痛による咀嚼障害のために当院内科より当科を紹介された。

現 症：

名古屋大学医学部口腔外科学講座

(主任：上田 実教授)

Department of Oral Surgery, Nagoya University
School of Medicine (Chief: Prof. Minoru Ueda)

受付日：平成10年4月16日

写真1 初診時(1995年12月)

オルソパントモグラム

写真2

左:術前口腔内写真

右:術後口腔内写真(拔牙10分後)拔牙窩に脆弱な血餅形成が認められる

全身所見; 体格中等度, 栄養状態良好. 貧血, 黄疸等認めず.

呼吸は胸腹型で, 動脈血ガス分析では室内空気下で pH 7.43, PCO_2 36.3 mmHg, PO_2 61.0 mmHg と低値を示していた. 日常生活では 3 l / 分の酸素療法を用いており, PO_2 85 mmHg であった.

口腔内所見; 口腔衛生状態は不良で, 8 7 | 5 6 7, 8 | 8 齲蝕を認めた(写真1). また, 8 | 歯冠周囲は軽度で発赤, 腫脹していた.

血液検査所見; 凝固機能の低下を認めた. 特に ATⅢ活性が 56.2%, プロトロンビン時間 (PT) が 38.3%, 14.1 秒, PT の International Normalized Ratio (INR) が 1.88, トロンボテスト (TT) が 9.7% と著明に低値であった(表1).

臨床診断: 7 | 5 6 7 8 | 8 根尖性歯周炎, 8 | 歯冠周囲炎.

処置および経過: 1996年1月 拔牙目的にて当科入院. 内科と検討した結果, 血液学的にも安定しており, 外科的侵襲の程度からも ATⅢ濃縮製剤の輸注は行わずワーファリン内服継続下での拔牙が可能と判断した. 同年1月, 歯科用 2% リドカイン・カートリッジ (1/8 万エピネフリン含有) を用いて局所麻酔を行い, 5 6 7 拔牙術を施行した(写真2). 拔牙窩の血餅は健常人と比較して形成が遅く, やや脆弱な印象を受けた. 止血は 5000 単位 トロンビン液を浸漬させた酸化セルロースと止血用床副子にて圧迫止血を行った. 局所処置のみで止血が可能なることを確認できたため, 同年1月 8 | 拔牙術, 26日に 8 7 | 拔牙術を施行し, 局所止血を前回と同様に行った. ワーファリンの投与は終始継続したが, 翌日以降の後出血も認めなかった. また, ATⅢ濃縮製剤は使用しなかったが, 3回の拔牙とも血栓塞栓症はなく良好な局所止血が得られた. 術後の偶発症も認めず, 現在外来通院にて歯科治療を継続中である.

考 察

先天性 ATⅢ欠乏症は, 1965年 Egeberg²⁾ により初めて報告された常染色体優性遺伝疾患である. 人口

5000人に1人と推定され³⁾, 本症例のような家族性のものは現在までに38家系の報告がある⁴⁾. 本症の分類は主として免疫学的に測定される抗原量および2種の機能単位(反応部位およびヘパリン結合部位)の異常から, 血漿中の ATⅢ抗原量が減少しており機能低下を認めるもの (type I) と, 血漿中の ATⅢ抗原は正常量であるが機能異常を認めるもの (type II) とに分類される⁵⁾. 本症例では抗原量や機能異常については検索されておらず分類は明らかではないが, 各分類における外科処置には差がないとされている^{4, 6)}.

ATⅢはセリン蛋白分解酵素の阻害作用を示す血液凝固の抑制機構に関与する抗凝固因子である. ATⅢ欠乏症では外科手術や妊娠などを契機として, 下肢深部静脈, 脳静脈洞などの血栓症が高率に惹起されることが知られている⁶⁾. 通常, 血栓塞栓症の予防のためにはワーファリンの投薬治療が行われている¹⁾. 本剤の長期間投与で ATⅢ活性の上昇することも報告されており, 本疾患の治療に有効と考えられる⁷⁾. しかし拔牙に関する報告はわれわれが渉猟し得た限りでは見られない. 外科的侵襲に際しては ATⅢ濃縮製剤の輸注により ATⅢ活性を 80% 以上に保ち血栓形成を予防するのが一般的である^{4, 8)}. しかし ATⅢは生物学的半減期が約 70 時間であり⁹⁾ 活性維持のためには頻回の静脈内投与が必要である¹⁰⁾. さらに血液製剤の使用は将来の感染症発症の可能性, アナフィラキシー, 抗体出現など種々の副作用が予想され, コストもかかるため, 可及的少量にとどめるべきである.

現在 ATⅢ欠乏症に対する拔牙の基準はないが, 内科との相談の結果拔牙処置を行う前提として以下の基準を作成した. ①血液学的に病態が安定していること, ②TT が経口抗凝固療法の適正投与域 5~15%¹¹⁾ であること, ③PT 試験試薬間の誤差解消のため WHO が推奨している INR が, INR 治療域の高リスク外科侵襲を含む深部静脈血栓の予防域 1.5~2.5 以内¹¹⁾ であること, ④以上の条件から逸脱した場合には ATⅢ濃縮製剤の輸注を考慮する. 本症例では上記の条件を満たしており, ATⅢ濃縮製剤の輸注を行わなかった. またワーファリンの内服下での拔牙については諸家の報

表1 Laboratory data on admission

Complete blood count		Biochemistry	
RBC	540×10 ⁴ /mm ³	TP	7.9g/dl
Hb	17.8g/dl	Alb	4.8g/dl
Ht	44.9%	BUN	11mg/dl
WBC	4800/mm ³	Creatinine	0.9mg/dl
PLT	19.6×10 ⁴ /mm ³	Na	142mEq/ℓ
Coagulation tests		K	4.0mEq/ℓ
Thrombo test	9.7%	Cl	107mEq/ℓ
PT	14.1sec, 38.3% (control: 10.4sec)	GOT	30 IU/ℓ
PT INR	1.88	GPT	41 IU/ℓ
APTT	38.2sec, 89.5% (control: 31.4)	LDH	193 IU/ℓ
		ALP	68U/ℓ
		γ-GPT	248U/ℓ
ATⅢ activity	56.2%		
Fibrinogen	149mg/dl		
D dimer	0.55μg/ml		
TAT	2.2μg/ℓ		
PIC	0.37μg/ml		

表2 本症例より考えられた ATⅢ 患者における
ワーファリン療法下での抜歯のための条件

1 内科的条件

- 1) 血液学的に病態が安定していること
- 2) TT がワーファリン療法治療域である 5～15% 以内にコントロールされていること
- 3) INR が 2.5 以下にコントロールされていること
- 4) 上記から逸脱した場合 ATⅢ濃縮剤の輸注を考慮する

2 口腔外科的条件

- 1) 消炎されていること
- 2) 外科的侵襲を減少させること
 - (1) 的確で短時間に愛護的操作をおこなうこと
 - (2) 多数歯抜歯の場合、数回に分けておこなうこと
- 3) 予想される侵襲の程度を把握して内科医と術前に相談すること
- 4) 局所止血に留意し、血餅保持につとめること

告^{12, 13)}にもとづき、現状維持投与量で抜歯後止血が可能と考えられた。口腔外科的には外科的侵襲を極力減少させるため、特に抜歯回数を数回に分けることに配慮した(表2)。このように止血に関しては全身のみならず局所的因子の要素も大きい。抜歯施行の可否、止血方法の選択は口腔外科医がその責務の一端を負うべきものとする。よって外科的侵襲の程度を内科側への確に明示して十分に協議した上、双方で判

断すべきと思われる。

また本症例の経験から局所止血に留意することにより、諸家の報告と同様にワーファリン内服時においても止血が十分得られること^{12, 13)}を再認識した。

結 語

31歳男性の先天性 ATⅢ欠乏症患者において多数歯抜歯の1例を経験した。ワーファリンによる抗血栓療法を継続し、良好な止血が得られ、合併症も認めなかったため報告した。

本論文の要旨は第6回日本有病者歯科医療学会総会(1997年3月, 東京)にて発表した。

引 用 文 献

- 1) Hathaway, W.E.: Clinical aspects of antithrombin Ⅲ deficiency. Semin Hematol 28: 19 1991.
- 2) Egeberg, O.: Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. Thromb Diath Haemorrh 13: 516-530 1965.
- 3) Mark, R.J., Stephen, B., et al.: Use of antithrombin Ⅲ concentrates to correct antithrombin Ⅲ deficiency during vascular surgery. J Vasc Surg 22: 804-807 1995.
- 4) 宮崎 知, 中尾量保, 他: 肝外門脈閉塞および食道胃静脈瘤を伴った先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症の1手術経験. 日消外会誌 26: 889-893 1993.
- 5) 三輪史朗, 青木延雄, 他: 血液病学, 第2判. 文光社, 東京, 1995, 1382-1384頁.
- 6) 新谷憲治, 櫻川信男: アンチトロンビンⅢ欠損症分子異常症. 現代医療 24: 3136-3140 1992.
- 7) Kitchens, C.S.: Case report: Amelioration of antithrombin Ⅲ deficiency by coumarin administration. Am J Med Sci 293: 403-406 1987.
- 8) Tengborn, L. and Bergqvist, D.: Surgery in patients with congenital antithrombin Ⅲ deficiency. Acta Chir Scand 154: 179-183 1988.
- 9) Nakazawa, M., Tsuji, H., et al.: Congenital antithrombin Ⅲ deficiency. Acta Haematol Jpn 48: 1885-1894 1985.
- 10) 猪本享司, 高本雅弘, 他: 先天性アンチトロンビンⅢ欠損症妊婦の血栓予防管理例. 臨床血液 33: 1166-1168 1992.
- 11) 和田 功, 他編集: 臨床検査ガイド '93. 第2版, 文光堂, 東京, 1993, 695-700頁.
- 12) 式守道夫: 経口抗凝薬療法患者の口腔出血処置に関する研究. 日口外誌 28: 1629-1642 1982.
- 13) Souto, J.C., Oliver, A., et al.: Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant. J Oral Maxillofac Surg 54: 27-32 1996.