先天性第Ⅹ因子欠乏症患者における抜歯経験

京本 博行・瀧田 正亮
西川 典良・高尾 宏昭

Experience with tooth extraction in a patient who had congenital factor X deficiency

KYOMOTO Hiroyuki · TAKITA Masaaki
NISHIKAWA Noriyoshi · TAKAO Hiroaki

Abstract: Congenital factor X deficiency is a very rare disease. We present a case of marginal periodontitis in a patient with congenital factor X deficiency. The patient was a 53-year-old woman in whom congenital factor X deficiency was diagnosed on the detection of bloody urine. Our department was consulted by her physician because of swelling of the gingiva around the maxillary right second molar. After administering antibiotic treatment, tooth extraction was performed. The tooth socket was filled with oxidized cellulose, and the gingival defect was primarily closed, achieving good local status. However, continuous oozing from the socket of the tooth increased gradually the next day. Then, the patient was given combined Coagulation Factor Complex (PPSB-HT[®]), 1000 units. The factor X activity in serum increased from 7 % to 49 % the day after treatment was initiated. Although the suture was removed on the 7th postoperative day, slight persistent bleeding was observed. Bleeding stopped when thrombin liquid was sprayed over the site of bleeding and pressure was applied with gauze. There was no abnormal hemorrhage, and wound healing was uneventful.

Key words: congenital factor X deficiency (先天性第Ⅹ因子欠乏症), coagulation factor (凝固因子), tooth extraction (抜歯)

緒 言

先天性第Ⅹ因子欠乏症はきわめてまれな疾患で、その発症率は50万人に1人といわれている。また、本疾患は男女両性に認められ、常染色体劣性遺伝形式を示すと考えられている¹⁾。先天性第Ⅹ因子欠乏症による出血は比較的軽症なものが多いとされている²⁾が、内因系、外因系の共通部分の異常のため、プロトロンビン時間（以下PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（以下APTT）は延長し出血傾向を示す¹⁾。このため、歯科口腔外科領域で一般的な観血的処置である抜歯の際には十分な注意を払う必要があると考えられる。今回、われわれは先天性第Ⅹ因子欠乏症患者の抜歯を経験したので、その概要について報告する。

症 例

患 者：53歳，女性。

初 診：2004年12月。

主 訴：7) 近心歯肉の腫脹，自発痛。

既往歴：4年前に血尿のため当院内科受診し、血液凝固因子量の検索において先天性第Ⅹ因子欠乏症であることが明らかとなった。その際にB型肝炎に罹患していることを指摘された。また、その後の遺伝子解析により複合ヘテロ接合体であると診断されていた。過去には月経過多や、出産時に弛緩出血が認められたことなどが問診で聴取された。また、初診より6年前に子宮筋腫摘出手術を受けていたが、その際に600ccの輸血を受けていた。

家族歴：患者は東アジア系外国人であるため詳細な調査は行えなかったが、異常出血が認められる親族は思い当たらないとのことであった。

現病歴：初診2日前より7) 近心側の歯肉の腫脹，自発痛を認めたため、内科医の紹介により当科を受診した。

全身所見：眼瞼結膜，眼球結膜には貧血，黄疸はなく，やや肥満気味であるが特に異常所見を認めなかった。

大阪府済生会中津病院歯科口腔外科
(主任：瀧田正亮部長)

Department of Dentistry and Oral Surgery, Saiseikai Nakatsu Hospital, Osaka (Chief: TAKITA Masaaki)

受付日：2006年1月6日

採択日：2006年8月21日

写真1 初診時口腔内写真

7] 近心歯肉は暗赤色を示し、内出血斑が認められた。

写真2 初診時パノラマX線写真

7] 近心歯槽突起は慢性辺縁性歯周炎による骨吸収像が認められる。

口腔内所見：7] は軽度の動揺が認められ、近心歯肉から6] 相当部歯肉に至るまで、びまん性に腫脹していた。6] は欠損しており、同歯肉は暗赤色となり内出血様症状を呈していた。7] 近心歯周ポケットは13mmと深く易出血性で自発痛を認めた（写真1）。

X線所見：パノラマX線写真では7] 近心歯槽骨の吸収が認められ、慢性辺縁性歯周炎の様相を呈していた（写真2）。

臨床診断：7] 慢性辺縁性歯周炎急性増悪。

臨床検査所見：一般血液検査では白血球数 $9100/\mu\text{l}$ 、CRP 17.2mg/dl と高値を示していた。凝血学的検査ではPTが40.9秒、APTTが67.7秒と延長、第X因子活性が7%と低値を示していた。また、生化学検査では肝機能検査値に異常は認められなかった（表1）。

治療経過：7] 近心歯肉のびまん性腫脹、自発痛を認め、CRPは高値を示していたため、外来通院下、セフトキシムプロキシセチル 200mg/日 を7日間投与し消炎を行った。腫脹は経日的に改善傾向を示した。今後の炎症再燃を予防するため、7] 抜歯並びに周囲不良肉芽組織の搔爬を行うことを予定した。先天性第X因子欠乏症による出血には血友病と比較すると重篤なものが少ないとされていることから、内科医と相談の上、術前の補充療法は行わないこととした。抜歯後出血への対応として第X因子を含有する複合型凝固因子製剤PPSB-HT[®]を用意した。入院管理のもと、局所麻酔下に7] の抜歯を行うこととした。まず、7] 歯肉頬移行部、次いで7] 歯冠周囲歯肉に8万倍エピネフリン含有2%リドカインを計1.8ml使用し浸潤麻酔を行った。その後、抜歯鉗子を用いて7] を脱臼させ抜歯し、周囲の不

表1 当科初診時の臨床検査結果

血液一般検査		生化学検査	
RBC	$483 \times 10^4/\mu\text{l}$	CRP	17.2mg/dl
WBC	$9100/\mu\text{l}$	T-Bil	0.7mg/dl
Hb	13.9g/dl	BUN	19.6mg/dl
Hct	43.5%	Creatinine	0.7mg/dl
Plate	$31.6 \times 10^4/\mu\text{l}$	GOT	28IU/l
凝血学的検査		GPT	35IU/l
出血時間	2分	LDH	213IU/l
PT	40.9秒	γ -GTP	33IU/l
APTT	67.7秒	ALP	177IU/l
トロンボテスト	9%	CK	87IU/l
フィブリノーゲン	326mg/dl	TP	6.9g/dl
凝固因子活性(X)	7%	アルブミン	4.4g/dl

良肉芽組織を搔爬のうえ、抜歯窩に酸化セルロース綿を填塞して緊密に周囲粘膜を縫合し、ガーゼで圧迫止血を行った。術当日、翌日とガーゼによる圧迫止血を継続したが、少量の持続的な出血は完全には制御されなかった。また、抜歯当日夕食より経口摂取開始とするが、出血が気になり少量の摂取のみであった。PPSB-HT[®]の投与について患者の同意を得た後、術翌日PPSB-HT[®] 1000単位を投与したところ、術後2日目にはPT 16.1秒、APTT 36.7秒と短縮が認められ、第X因子活性は49%と改善した。止血状態は良好となり、術後3日目には完全に止血したため、以降の追加投与は行わなかった。創部治癒状態良好のため術後5日目に退院とした。術後7日目に抜糸を行ったが、少量の持

表2 抜歯前後の止血能の推移

測定項目	術当日	術後2日	術後3日	術後4日	術後7日
APTT	59.1 秒	36.7 秒	40.6 秒	44.4 秒	51.5 秒
PT	36.2 秒	16.1 秒	18.3 秒	20.9 秒	28.0 秒
第Ⅹ因子	7%	49%	33%		

APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間 PT：プロトロンビン時間

表3 本邦における先天性凝固障害症の生存患者数

疾患名	1976	1981	1986	1991	1998 (5/31)
血友病A	2129	2188	2837	3145	3442
血友病B	431	419	559	646	724
第Ⅹ因子欠乏症・異常症*	7	7	11	12	11

*第Ⅹ因子の分子異常により機能低下を起こすものは第Ⅹ因子異常症とされている¹⁾。

統的出血を認めた。凝血学的検査ではPT 28.0 秒、APTT 51.5 秒とPPSB-HT[®]投与前の水準に戻っていた(表2)。圧迫止血を行ったが、容易には止血しなかったため、トロンビン液を散布し圧迫止血を行ったところ止血した。以後は異常出血を認めず治癒状態は良好であった。

考 察

先天性第Ⅹ因子欠乏症は、内因系および外因系の両凝固系に関与する第Ⅹ因子の欠乏による遺伝性出血性疾患である。1956年にTelferら³⁾がPrower症例を、1957年にはHougieら⁴⁾がStuart症例を報告した。以後1983年までに世界中で50家系以上の確定例が報告されている。わが国では1964年安永ら⁵⁾が第1例を報告しており、1998年5月31日の血液凝固異常症全国調査では、第Ⅹ因子欠乏症・異常症の生存総数は11名とされている(表3)⁶⁾。本疾患は常染色体劣性遺伝形式を示すとされ、ヘテロ接合体では無症状であることが多いといわれているが、ホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体では出血傾向を示すとされている⁷⁾。外因系および内因系凝固の障害を示す検査所見が特徴的であるが、出血症状は血友病に比較すると軽度である。また、関節出血のように重篤な出血はまれであるが、紫斑、鼻出血、歯肉出血、血腫形成、月経過多などをきたし、創出血や術後出血が多いとされている⁸⁾。今回のような抜歯などの小手術では、第Ⅹ因子活性の低下があっても、血小板による一次止血により一時的な止血状態は維持される。しかし、欠乏因子の補充を行わなければ数時間後に必

ず出血し血腫を形成し、再出血を繰り返すとされている⁹⁾。

国内での先天性第Ⅹ因子欠乏症の患者で外科手術を施行した報告はきわめて少なく、近年では1994年に渡辺ら²⁾が進行胃癌の切除手術を報告している。渡辺ら²⁾の報告例はヘテロ接合体であり、第Ⅹ因子活性は39%であった。この報告例は、複合ヘテロ接合体の症例に比べ出血傾向は軽微であるが、進行胃癌の切除手術であるため、PPSB-HT[®]を術前から術後まで投与している。

一方、第Ⅹ因子の生体内半減期は約2日である⁸⁾とされているが、一般に抜歯3日後には血餅の器質化が進み始めているとされている¹⁰⁾ため、第Ⅹ因子活性は2日程度維持されれば、抜歯後の止血には十分であると考えられる。抜歯後の出血については想定していたが、局所止血法での対応を試み、本例ではPPSB-HT[®]の前投与は行わなかった。これは、先天性第Ⅹ因子欠乏症では血友病と比較して出血は軽症であることが多いとされていることや⁸⁾、患者が血液製剤の使用について不安を訴えていたことによる。

患者はB型肝炎に罹患していることから、血液製剤に対する不安感が強く可能であれば使用しないことを希望していた。しかし、術翌日に完全に止血せず出血傾向が継続し、最終的にPPSB-HT[®]の使用に同意した。PPSB-HT[®] 1000単位投与の翌日には、第Ⅹ因子活性は49%に上昇し、止血状態は良好となった。

第Ⅹ因子の補充を目的として製造された凝固因子製剤はないが、複合型凝固因子製剤であるPPSB-HT[®]は第Ⅹ因子を含有する。PPSB-HT[®]は一般的に第Ⅸ因子製剤とし

て、血友病B患者に使用され、第Ⅸ因子活性に関しては体重1 kgあたり1単位の投与により約1%の上昇が期待できるとされている⁹⁾。しかし、PPSB-HT[®]を使用した際の第Ⅸ因子活性の上昇率に関しては、これまで詳細な検討がなされていない。このため、本症患者に対してPPSB-HT[®]の投与が想定される場合では、輸注試験により第Ⅸ因子活性の上昇率を確認する必要があると考えられる。しかし、自験例では単純拔牙症例であり、出血量は少量であることが予想されたため、輸注試験は行わず、渡辺ら²⁾の報告を参考にして投与量を決定した。渡辺ら²⁾は第Ⅸ因子活性の上昇を目的としたPPSB-HT[®]の補充量を計算する際、まずは第Ⅸ因子活性の上昇を目的とした補充量の計算式〔補充量(単位) = (目標濃度 - 患者の凝固因子濃度) % × 体重〕により、補充量の算出を行っている。しかし、同計算式で算出した補充量により、第Ⅸ因子活性は期待値の倍程度まで上昇している。このため、この計算式で決定される補充量の半量程度で目標とする第Ⅸ因子活性が得られることが推測された。

第Ⅸ因子活性の目標値の設定は血友病患者で必要とされる凝固因子活性を参考とした。血友病Aで40～80%、血友病Bで30～60%程度の凝固因子活性が必要とされている⁹⁾。本疾患は血友病と比較して出血傾向は軽症であることから、凝固因子活性は40%程度を目標として補充量を算出した。本症例の経過から単純拔牙と周囲不良肉芽組織の掻爬では第Ⅸ因子活性は40～50%程度であれば十分に止血可能であることが示唆された。

しかし、凝固因子製剤にはインヒビターの発生や、未知のウイルスによる感染などの危険性は皆無ではない¹¹⁾。また、複合型凝固因子製剤では、副作用として凝固因子製剤中に混入している他の活性型凝固因子のためにDICが誘発される可能性も指摘されている²⁾。先天性第Ⅸ因子欠乏症患者の拔牙における局所止血は言うまでもなく重要であり、安易に凝固因子製剤を使用すべきではなく、病態に応じて、有効性が得られる最小限の投与量の決定が必要であると考えられた。

結 語

今回われわれは、先天性第Ⅸ因子欠乏症患者の拔牙後出血に対して、複合型凝固因子製剤を用いる補充療法を行った。拔牙後の止血状態、治療経過は良好であった。病態に応じた投与時期と至適投与量が重要であることが示唆された。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症の診断につき御助言をいただきました済生会中津病院腎臓内科 桑原 隆先生に深く謝意を表します。

引用文献

- 1) 諏訪庸夫編：血液症候群Ⅱ。日本臨牀社、大阪、1998、442-444頁。
- 2) 渡辺 透、大村健二、他：先天性凝固第Ⅸ因子欠乏症を伴った進行胃癌の1切除例。日消外会誌 27: 1810-1814 1994。
- 3) Telfer, T.P., Denson, K.W., et al.: A new coagulation defect. Br J Haematol 2: 308-318 1956。
- 4) Hougie, C., Barrow, E.M., et al.: Stuart clotting defect. Segregation of an hereditary haemorrhagic state from the heterogeneous group heterozygote called stable factors (SPCA) deficiency. J Clin Invest 36: 485-496 1957。
- 5) 安永幸二郎、岡本恵美子、他：先天性第Ⅸ因子欠乏症の1例(抄)。日血会誌 27: 377 1964。
- 6) 諏訪庸夫編：本邦臨床統計集(1)。日本臨牀 59 巻増刊号7、第4版、日本臨牀社、大阪、2001、459-469頁。
- 7) 鎌田健司、宮田敏行：凝固Ⅸa因子の立体構造。血栓止血誌 10: 217-222 1999。
- 8) 三輪史郎、青木延雄、他：血液病学。第2版、文光堂、東京、2000、1281-1282頁。
- 9) 桐田忠昭、森本佳成、他：血友病の治療。吉岡章；ヘモフィリア治療の最前線。医科学出版社、東京、2002、52-57頁。
- 10) 上條雍彦：口腔解剖学 第3巻。第3版、アナトーム社、東京、2001、572頁。
- 11) 熊谷康司、宇佐美雄司、他：血友病A患者の拔牙における臨床統計学的検討。口科誌 45: 169-173 1996。