後天性凝固因子インヒビターによる抜歯後出血の1例

中 條 智 恵・横 林 康 男・加 藤 祐 介

A case of bleeding after tooth extraction caused by an acquired inhibitor of blood coagulation

CHUUJOH Tomoe · YOKOBAYASHI Yasuo · KATOU Yuusuke

Abstract: We report a case of bleeding after tooth extraction caused by an inhibitor of coagulation factor V. The patient was an 81-year-old man. After tooth extraction by a local dentist, the patient had uncontrolled bleeding from the socket and was referred to our hospital. Although we repeated curettage of the socket and sutured the gingival tissue, bleeding did not stop. He was then referred to the hematology department of our hospital.

Close examination revealed an acquired inhibitor of blood coagulation factor V. Bleeding was successfully controlled by recombinant activated factor VII. The patient was given steroids to suppress coagulation inhibitor production. Wound healing was uneventful.

Key words: acquired inhibitor of blood coagulation (後天性凝固因子インヒビター), bleeding after tooth extraction (抜歯後出血)

緒 言

後天性凝固因子インヒビターは、凝固因子に対する自己抗体であり、後天性の出血傾向を示す。最も発生頻度が高いのが抗第Ⅷ因子インヒビターで、特に後天性血友病として知られている。一般に分娩後や高齢者に多く、自己免疫疾患、リンパ腫、慢性炎症性疾患などの基礎疾患を有するものが約半数といわれ、なんらかの自己免疫学的機序が示唆されてきたが、発生機序は不明である。本邦での報告は数十例しかなく¹⁾、診断や治療に難渋する場合も多く、死亡率も高い。今回我々は、近医歯科にて抜歯後止血困難となり、のちに凝固因子インヒビターによるものと判明した1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：81歳、男性。

初 診：平成17年5月。

主 訴：右側下顎犬歯抜歯後の止血困難。

既往歴：69歳で大腸癌、79歳で上顎骨髄炎の手術歴がある。後者は当科で施行しており、その際には凝固、止血異常は認めなかった。輸血歴はない。

家族歴：特記事項はない。

現病歴：平成17年5月、近医歯科にて右側下顎犬歯を慢性根尖性歯周炎の診断下で抜歯した。その後同部からの少量の持続性出血があり、同医にて連日圧迫などの処置を受けたが止血せず、抜歯後7日目に当科を紹介され受診した。

現 症：全身所見では、体格は中等度で、全身皮下出血や関節内出血などの全身的な出血を示唆する所見はなかった。口腔外所見では、右下顎部に軽度の腫脹を認め、わずかな皮下出血斑があった(写真1)。

口腔内所見では、右側下顎犬歯部には暗黒色の血餅が付着しており、易出血性で、微量の出血があり、周囲歯肉には軽度の腫脹を認めた(写真2)。

初診時のパノラマX線写真では、右側下顎犬歯は抜歯されており、特に異常はなかった(写真3)。

臨床検査所見：末梢血液検査では、血小板数 $227 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、出血時間1分と正常であったが、凝固検査で活性型部分トロンボプラスチン時間(APTT)180秒以上、プロトロンビン時間(PT)75.3秒と延長していた(表1)。血清生化学検査や尿検査に異常は認められなかった。

臨床診断：右側下顎犬歯抜歯後出血。

処置および経過(図1)：初診同日、8万倍エピネフリン含有2%リドカインにて浸潤麻酔し、抜歯窩の再搔爬、周囲粘膜の縫合など局所止血の処置を講じた。しかし抜歯窩周囲の粘膜は非薄で縫合処置は困難であり、圧迫止血も奏

富山県立中央病院歯科・口腔外科
(主任：横林康男部長)

Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery, Toyama Prefectural Central Hospital (Chief: Dr. YOKOBAYASHI Yasuo)

受付日：2005年11月18日

採択日：2006年2月28日

写真1 初診時口腔外写真
右下顎部に皮下出血斑が認められた。

写真2 初診時口腔内写真
右下顎下顎犬歯部には血餅が付着し、微量の出血が認められた。

写真3 初診時パノラマX線写真
右側下顎犬歯は抜歯されており、異常はなかった。

効しにくく、かなり難渋した。縫合とガーゼ圧迫を繰り返して何とか止血し帰宅させた。

翌日当院血液内科を受診させたところ、内科では凝固因子異常症の診断で、通院にて新鮮凍結血漿（fresh frozen plasma: FFP）を6から10単位、6日間投与した。しかし抜歯からの出血は持続し、当科でも縫合や圧迫などを繰り返したが十分な止血を図ることができず、凝固検査値にも改善がみられなかったため、抜歯後18日目の5月精査加療目的に血液内科に入院した。

入院後の検査ではPT、APTTの著明な延長を認めたが、他の検査値より、肝予備能力の低下や播種性血管内凝固は否定的であった。凝固因子活性は複数の因子で低下がみられ（表2）、精査の結果、高力価の第Ⅴ因子インヒビターが検出され、後天性凝固因子インヒビター異常症による出血と診断された。

抜歯後19日目の5月、止血目的に遺伝子組み換え活性型第Ⅶ因子（rFⅦa：商品名ノボセブン）の点滴投与を行ったところ、良好な止血効果が得られ、抜歯後22日目の6月、当科で右側下顎犬歯部の抜糸を行うに至った。

しかし凝固検査値に改善が得られなかったため、インヒビター産生抑制のためステロイド療法を施行した。抜歯後29日目の6月に経口でプレドニゾロン（PSL）30mgの投与を開始したところ、翌日にはPT 53.5秒、APTT 78.3秒となった。創部の治癒も良好で、抜歯後49日目、プレドニゾロン投与開始から21日目の6月には25mgに減量となり、検査値もPT 47.8秒、APTT 70.7秒と正常化したためその翌日には内科退院となった。抜歯後57日目、7月の当科再診時には抜歯窩の治癒は良好で（写真4）、再出血もなく問題なく経過した。

表1 初診時血液検査所見

		正常値
WBC	7200/ μ l	(4000-9000)
RBC	4.38×10^6 / μ l	(4.1-5.3)
Hb	13.2g/d	(14-18)
Ht	40.7%	(35-48)
Plts	227×10^3 / μ l	(150-350 $\times 10^3$)
PT	75.3sec	(10-13)
APTT	>180sec	(25-40)
出血時間	1'00"	(<5')
TP	6.7g/dl	(6.7-8.4)
AST	22 IU/l	(8-38)
ALT	25 IU/l	(4-43)
ALP	211 IU/l	(115-359)
γ -GTP	53 IU/l	(12-84)
LDH	194 IU/l	(119-229)
T-Bil	0.5mg/dl	(0.2-1.0)
ChE	149 IU/l	(100-240)

考 察

後天性凝固因子インヒビターは1958年にFergusonら²⁾により初めて報告されたが、きわめてまれな疾患であり、その報告数は少ない。血液凝固第Ⅴ因子は第一番目の常染色体の支配を受け、肝臓ならびに骨髓巨核球にて合成される分子量330kDaの一本鎖糖蛋白であり、凝固第Ⅱ相においてプロトロンビンをトロンビンに活性化するときの補助酵素として働く。リン脂質との結合はC2ドメインを介しており、第Ⅴ因子インヒビターはC2ドメインを認識し、リン脂質との結合が阻害されて出血傾向を呈すると考えられている³⁾。

本症例の発生機序はいまだ不明だが、従来より約半数の症例で自己免疫疾患などの基礎疾患を有することが知られている^{1, 4-6)}。他には腫瘍特にリンパ増殖性疾患が多く、

図1 治療経過

表2 凝固因子活性とインヒビター力価

		正常値
F-II 活性	24%	(75~135%)
F-V 活性	<3%	(70~135%)
F-VII 活性	11%	(75~140%)
F-IX 活性	47%	(70~130%)
F-X 活性	25%	(70~130%)
V-inhibitor	172BU/ml	(検出せず)
VIII-inhibitor	3BU/ml	(検出せず)
IX-inhibitor	1BU/ml	(検出せず)

写真4 治療後の口腔内写真
右側下顎犬歯部には出血はなく、創
の治癒状態は良好であった。

糖尿病やネフローゼ症候群，非疾患では分娩後に発症したという報告が多い⁷⁻⁹⁾。今回の症例は，内科にてCTやガリウムシンチなどでも全身的に精査したが，明らかな疾患は認めなかった。高齢者に多く，60，70歳台が全体の半数を占めるといわれているが^{1, 10, 11)}，本症例も81歳と高齢であったことから，年齢が誘因のひとつであると考えられた。発症前の使用薬剤があるものが約半数といわれる¹⁾が，この症例は発症1か月以上前より内服は一切中止されていた。

この疾患の初発出血症状としては，皮下出血，筋肉内出血，創傷出血，関節内出血が多く，全体の8割近くを占めるとい報告がある¹⁾。しかし，抜歯が契機となったとい

う報告は渉猟しえた範囲ではなかった。

性別では男性にやや多いとされ¹⁾，本症例も男性であった。

診断は通常，出血の臨床的所見と，APTTあるいはPTの延長，および凝固因子の低下とそれに対するインヒビターの検出により行われる。今回の症例では，PT，APTTがともに延長していることから，凝固カスケード内で共通経路にあたる因子のうち，凝固因子活性が測定感度以上に低下していた第V因子のインヒビターの存在が疑われた。しかし，外注検査でベゼスダ法¹²⁾による測定を依頼したところ，検査結果が報告されるまでに約1か月を要したため，診断には大変苦慮した。われわれの対応としては，凝固検

査で異常がみられたときには早めに血液内科を受診させることが肝要である。

治療に関しては、出血に対する止血療法とインヒビター産生抑制を図る免疫学的な治療法に大別される¹⁾。本症例でも、第一に止血を図ることを考えて治療を開始した。しかし止血療法として最初に行ったFFP投与は全く奏効せず、遺伝子組み換え活性型第Ⅷ因子（商品名ノボセブン）の投与でようやく出血がコントロールされた。ノボセブンは血栓形成やDICなどの副作用が少なく、あらゆる凝固因子インヒビター異常に対し奏効率が高いことがわかっており、凝固因子異常が疑われる症例では使用頻度が高い。第Ⅷ因子は組織トロンボプラスチン、 Ca^{2+} の存在下で複合体（プロトロンビナーゼ）を形成し、第Ⅹ因子がⅩa因子となる外因系凝固系に必要な因子である。これに続き内因系凝固系で、Ⅹa因子、リン脂質、 Ca^{2+} と第Ⅴ因子が複合体（プロトロンビナーゼ）を形成してプロトロンビン活性化し、トロンビン形成する。したがって、凝固系カスケードでいえば、第Ⅷ因子のほうが第Ⅴ因子よりも上流にあたるが、本症例で第Ⅷ因子製剤が奏効した理由としては、液相中にプロトロンビナーゼが形成されなくても血小板膜（固相）上で、血小板由来の第Ⅴ、第Ⅷ因子およびリン脂質、 Ca^{2+} あればプロトロンビンが活性化されトロンビンが形成されるためであると推測された。

本疾患では出血症状が長期に持続することもしばしばみられ、止血治療法のみでは不十分とされ、なんらかの免疫療法が施行されている症例が多く、なかでも多いのは経口ステロイド剤の使用である^{13, 14)}。本症例でも、止血がコントロールできた後にインヒビター産生抑制を目的にステロイド療法を行った。プレドニゾロン内服にて凝固検査値に改善がみられたが、標準的治療として確立したものは今のところなく、診断のみならず治療にも大変苦慮した症例であった。

インヒビターの推移については、約半数で消失するという報告がある¹⁾が、長期に存在する症例も相当数存在し、一般的には長く持続するものと考えられている。本症例でも今後インヒビターがどう推移するか経過を追う必要がある。

治療経過中の合併症には、免疫抑制剤を使用することが多いため感染症の発生頻度が高く、肺炎や敗血症などの重篤なものも多い¹⁾。予後は、死亡率が15から20%といわれている^{5, 6)}。本症例では合併症を併発することなく経過し、またステロイドの副作用もなく無事退院することができた。しかし、今後も出血に対しては十分に注意をする必要があると思われる。また、残存菌が数本あるが、抜歯や膿瘍切開などの観血的処置を極力避けるため、徹底した口

腔衛生指導が必要であると考えられた。

結 語

今回我々は81歳の男性にみられた後天性凝固因子インヒビターによる抜歯後出血の1例を経験したので、その概要を報告した。

本論文の要旨は第48回日本口腔科学会中部地方部会（2005年10月、岐阜市）において発表した。

引 用 文 献

- 1) 嶋 緑倫, 田中一郎, 他: 本邦における血液凝固後天性インヒビターの実態. 血栓止血誌 14: 107-121 2003.
- 2) Ferguson, J.H., Johnston, C.L., et al.: A circulating inhibitor (Anti AcG) specific for the labile factor-V of the bloodclotting mechanism. Blood 13: 382-397 1958.
- 3) Thomas, L.O., Mary, A.Q.A., et al.: Characterization of an acquired inhibitor to coagulation factor V. J Clin Invest 90: 2340-2347 1992.
- 4) Koyama, T., Saito, T., et al.: Factor V inhibitor associated with Sjogren syndrome. Br J Haematol 89: 893-896 1995.
- 5) Green, D., Lechnex, K., et al.: A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. Thromb Haemost 45: 2000-2003 1981.
- 6) Morrison, A.E., Ludlam, C.A., et al.: Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. Blood 81: 1513-1520 1993.
- 7) 雨宮 章, 浜田 宏, 他: 分娩により第Ⅷ因子に対するインヒビターを認めた1症例. 臨床血液 23: 658-665 1982.
- 8) 高橋幸博, 藤村吉博, 他: 分娩後第Ⅷ因子抑制物質の発生した1症例. 臨床血液 24: 468-475 1983.
- 9) 山根孝久, 日野雅之, 他: 後天性凝固因子インヒビターの臨床例. 臨床病理 48: 1093-1101 2000.
- 10) Hay, C.R.M.: Acquired haemophilia. Bailliere's Clinical Haematology 11: 287-303 1998.
- 11) Margolius, A., Jackson, D.P., et al.: Circulating anti-coagulants: a study of 40 cases and review of the literature. Medicine 41: 145-202 1961.
- 12) Kasper, C.K. and Pool, J.G.: Measurement of mild factor VIII inhibitor in Bethesda units. Tromb Diath Haemorrh 34: 875-887 1975.
- 13) Spero, J.A., Lewis, J.H., et al.: Corticosteroid therapy for acquired factor VIII: C inhibitors. Br J Haematol 48: 635-643 1981.
- 14) Green, D., Radenaker, A.W., et al.: A prospective randomised trial of prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. Thromb Haemost 70: 753-757 1993.