症例報告

抜歯後出血を契機として明らかとなった慢性播種性血管内凝固症候群の1例

太田美穂 松原良太 川野真太郎
大部一成 緒方謙一 中村誠司

抄録：抜歯後出血は局所的要因に起因することが多いが、出血性素因から生じる場合もある。本報告は、80歳代女性の抜歯後出血を契機に明らかとなった慢性播種性血管内凝固症候群（DIC）の1例である。血液検査でDICに起因する止血凝固異常と診断され、トロンボモジュリン製剤投与にてDICは改善したが、その原因となる基礎疾患は認められなかった。治療終了後は経過観察を行っているが、DICの再燃なく経過良好である。

キーワード：播種性血管内凝固症候群、抜歯後出血、線溶系亢進

緒言

抜歯等の歯科小手術後の出血は、出血性素因による止血凝固異常に起因する場合もあり、その際は診断および対処に難渋することがある。

今回われわれは、抜歯後の止血困難を契機として明らかになった慢性播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation：DIC）の1例を経験したので、その概要を報告する。

症例

患者：80歳代、女性。

初診：2012年3月。

主訴：抜歯後出血。

既往歴：本態性高血圧。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2012年1月中旬、87部歯肉より少量の出血を認めたが、数日で止血したため放置していた。3月上旬、同部位より再度出血を認めたため近医歯科を受診した。歯肉溝から滲むような出血を認め、パノラマX線写真にて87根尖におよぶ著明な歯槽骨吸収を認めた。重度辺縁性歯周炎の診断下に保存困難と判断し、87抜歯術が施行された。その後、出血が継続したため、肉芽組織の再掻爬を行い、抜歯窩にガーゼを填入し縫合した。しかしながら、止血困難であったため、同日当科初診となった。

現症：

全身所見：身長145cm、体重41kgで体格はやせ型であり、栄養状態は良好であった。顔面、四肢および体幹の皮膚に紫斑は認められなかった。また、眼科的症状、精神症

状および運動機能障害も認められなかった。

口腔外所見：特記すべき所見は認められなかった。

口腔内所見：87抜歯窩周囲軟組織および骨面より持続性の出血を認め、血餅形成は認められなかった。また、抜歯窩には明らかな不良肉芽組織は認められなかった。

画像所見：パノラマX線写真において、87抜歯窩周囲に軽度骨硬化像を認めた（写真1）。

臨床診断：87抜歯後出血。

処置および経過：当科入院下に口腔内止血処置を行った。局所麻酔（1/8万エピネフリン含有2%キシロカイン[®]）下に血管収縮薬を浸漬させたガーゼにて圧迫止血を行った後、電気メスにて凝固止血を行った。しかしながら、ガーゼの上に滲み出てくるような出血が持続し、止血が困難であったため、抜歯窩に酸化セルロースを填入し、定位縫合した後、ガーゼと止血用シーネを用いて機械的圧迫を行った。さらに、血管強化薬の静脈内投与を行ったが、静脈路確保の際に穿刺を試みた部位には、数時間後に広範囲に及ぶ紫斑形成を認めた。出血性素因を疑い血液検査を行ったところ、血小板（PLT）は $12.9 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、ヘモグロビン値（Hb）は10.1g/dl、フィブリノゲン値（Fbg）は50mg/dl未満と低く、プロトロンビン時間（PT）は15.0秒、PT-INRは1.31、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は43.2秒と軽度延長していた。また、フィブリン/フィブリノゲン分解産物（FDP）は $600.0 \mu\text{g/ml}$ 以上、D-dimerは $50.0 \mu\text{g/ml}$ 以上と異常高値を示していた（表1）。第2病日、当院血液腫瘍内科に対診し、厚生労働省のDIC診断基準によるスコアが7点であったことから、慢性DICに起因する止血凝固異常との診断に至った。

第2病日よりトロンボモジュリン製剤（リコモジュリン[®]）380単位/kg/日（15,580単位/日）を第7病日まで計6日間静脈内投与した。また、Fbg低値に対しては第2病日に新鮮凍結血漿（FFP）を5単位静脈内投与し、赤血球

写真 1 Panoramic radiograph after the extraction of mandibular molars

数および Hb の低値に対しては人赤血球濃厚液 (RCC) 2 単位を投与した。第 1 病日以降、抜歯窩からの新たな出血は認めず、血液検査においても DIC スコアの改善を認めた (図 1)。第 11 病日に抜歯窩の血餅形成と出血がないことを確認し、圧迫ガーゼおよび止血用シーネを除去した。除去後も抜歯窩からの新たな出血は認められなかった。その後、DIC の原因となりうる基礎疾患を精査するため、頭部、頸部、胸部、腹部および四肢の造影 CT、上部および下部消化管内視鏡検査、子宮頸部および体部の細胞診を施行したものの、明らかな基礎疾患は認められなかった。また、心エコーおよび心電図検査においても明らかな異常所見は認められなかった。第 25 病日、全身状態の改善を認めたため当科退院となった。以後、当科および血液腫瘍内科にて経過観察を行っているが経過良好である。

考 察

DIC は、重篤な基礎疾患の存在のもとに何らかの因子の作用により血液凝固亢進をきたし、微小血管内に血栓形成を生じ、循環障害による各臓器の機能障害をきたすとともに、凝固因子や血小板の消費や線溶系の活性化により出血傾向を呈する病態である¹⁾。DIC は急性 (非代償性) と慢性 (代償性) に分類され、また止血異常の病態により線溶抑制型と線溶亢進型に大別される²⁾。急性 DIC は線溶抑制型の病態を呈し、全身的な血栓形成に伴う臓器症状が主で、血小板および凝固因子の急激な低下がみられるが、FDP、D-dimer 等の線溶系マーカーの上昇は軽度であることが特徴であり、重症感染症、敗血症等の基礎疾患により誘発される³⁾。一方、慢性 DIC は線溶亢進型の病態を呈し、血小板および凝固因子の減少は緩徐であるが、線溶系マーカーは著明な上昇を認めることが特徴であり、急性白血病、大動脈瘤および脾臓、胆管系および転移性前立腺癌などの固形癌の一部が代表的な基礎疾患である²⁾。慢性

表 1 Laboratory examinations at the time of hospitalization

検査項目	検査値		正常値
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	6.3		3.5 ~ 9.0
RBC ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	3.26	↓	3.85 ~ 4.65
Hb (g/dl)	10.1	↓	12.0 ~ 16.0
Hct (%)	30.7	↓	34.0 ~ 45.0
Plt ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	12.9	↓	14.0 ~ 44.0
Neut (%)	76.4	↑	40.0 ~ 70.0
TP (g/dl)	7.1		6.7 ~ 8.3
Alb (g/dl)	3.8	↓	4.0 ~ 5.0
BUN (mg/dl)	29	↑	8 ~ 22
Cre (mg/dl)	1.33	↑	0.40 ~ 0.70
CRP (mg/dl)	1.1	↑	≤ 0.1
T-BIL (mg/dl)	1.8	↑	0.3 ~ 1.2
D-BIL (mg/dl)	0.4	↑	0.0 ~ 0.3
ALT (U/l)	10		6 ~ 30
AST (U/l)	34	↑	13 ~ 33
LDH (U/l)	596	↑	119 ~ 229
ALP (U/l)	250		115 ~ 359
CK (U/l)	121		45 ~ 163
PT-INR	1.31	↑	0.90 ~ 1.10
APTT-T (sec)	43.2	↑	26.0 ~ 41.0
Fbg (mg/dl)	< 50	↓	200 ~ 400
FDP ($\mu\text{g/ml}$)	> 600.0	↑	< 5.0
D-dimer ($\mu\text{g/ml}$)	> 50.0	↑	≤ 1.0

図 1 Clinical course and treatment

FFP : fresh-frozen plasma, RCC : red cell concentrates.

DICは自覚症状が乏しいため、その存在が認識されにくく、血小板数の減少、Fbgの低下、PTの延長、FDPおよびD-dimerの上昇等の検査異常所見のみを呈していることが多い。それゆえ、拔牙等の観血的処置により止血が困難となり、それを契機として初めて明らかとなる例もある⁴⁻¹⁴⁾。本症例では、慢性DICによる線溶系亢進が原因の出血性素因により、拔牙後の止血が困難であったと考えられる。また、拔牙前に認められた「87」部歯肉溝からの自然出血も、慢性DICに起因していた可能性がある。本症例は入院後早期に慢性DICの診断がなされ、それに対する治療を早急に行ったことでDICの重篤化を回避しえたものと考えられる。

DICの治療法として、一般的にはその基礎疾患に対する治療に加え、対症療法として血小板輸血、FFP等の血液製剤投与による補充療法と、ヘパリン、アンチトロンビン濃縮製剤、合成プロテアーゼ阻害薬、遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤などの投与による抗凝固療法がある。本症例では、抗凝固療法としてトロンボモジュリン製剤を投与した。トロンボモジュリンはトロンビンと結合して凝固活性を直接阻害するとともに、トロンビン-トロンボモジュリン複合体を形成し、凝固阻害因子であるプロテインCを活性化させることで第V因子、第Ⅷ因子を不活化させ、トロンビンの生成を阻害し、抗凝固作用を発揮するとされている¹⁵⁾。一方で、本製剤はトロンビン活性化線溶阻害因子前駆体を活性化することにより線溶抑制作用も

表 2 Cases of DIC associated with post-extraction hemorrhage

	年齢	性別	拔牙部位	慢性DICの基礎疾患	転帰	報告年
吉田ら ⁴⁾	68	女	[2]	急性白血病	生存	2002
中埜ら ⁵⁾	70	男	[1]	動脈瘤	生存	2002
宮内ら ⁶⁾	87	女	[6]	動脈瘤	生存	2006
	88	女	[6]	動脈瘤	生存	
木村ら ⁷⁾	49	男	[8]	胃癌	死亡	2007
國竹ら ⁸⁾	81	男	[3]	動脈瘤	生存	2007
天野ら ⁹⁾	69	男	[7]	動脈瘤	生存	2008
津島ら ¹⁰⁾	77	男	5 2 3	動脈瘤	生存	2009
辻ら ¹¹⁾	74	男	[6]	膵臓癌	死亡	2010
岸本ら ¹²⁾	68	男	2 1	動脈瘤	生存	2011
中條ら ¹³⁾	86	女	3 2 1	動脈瘤	生存	2012
西牧ら ¹⁴⁾	69	男	[5]	動脈瘤	生存	2013
実験例	80	女	8 7	不明	生存	2014

示すとされる¹⁶⁾。本症例における止血異常の病態は、慢性DICによる線溶亢進であり、このトロンボモジュリン製剤の線溶抑制作用と、FFPによる不足した凝固因子の補充により、DICが改善し止血効果が得られたものと考えられた。

本邦における拔牙後出血に関連したDICの報告例は、われわれが渉猟し得た限りでは過去10年間で12例のみであった(表2)⁴⁻¹⁴⁾。また、これら全例とも基礎疾患を認め、その内訳は動脈瘤が9例、急性白血病、胃癌、膵臓癌がそれぞれ1例ずつであり、自験例のように基礎疾患の特定ができなかったという報告はなかった。また、このうち歯周炎の診断にて拔牙を行ったものは、自験例を含め6例であった。本症例は、現時点ではDICの再燃は認められないものの、その基礎疾患が不明であるため、将来的に再燃する可能性がある。今後も慎重な経過観察とその原因となりうる基礎疾患のさらなる精査が必要であると考えられる。

結 論

今回われわれは、拔牙後出血を契機にDICが明らかとなった1例を経験したので、その概要を報告した。

引用文献

- 岡村 孝：厚生省DIC診断基準と国際動向。総合臨牀 52：1632-1637, 2003.

- 2) 神野正敏, 朝倉英策, 中村 忍, 他: 播種性血管内凝固症候群 (DIC). 日本臨床 59: 477-483, 2001.
 - 3) Peters KA, Triolo PT, Darden DL, et al: Disseminated intravascular coagulopathy: manifestations after a routine dental extraction. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 99: 419-423, 2005.
 - 4) 吉田穰人, 真野隆充, 岸本晃治, 他: 抜歯後出血により発見された急性前骨髄球性白血病の1例. 岡山歯誌 21: 215-217, 2002.
 - 5) 中埜秀史, 佐塚太一郎, 内藤克美, 他: 局所性DIC併発により抜歯後出血をきたした1例. 日有病歯誌 11: 91-95, 2002.
 - 6) 宮内美和, 二宮嘉昭, 太田耕司, 他: 抜歯後出血を契機として診断された腹部大動脈瘤による慢性DICの2例. 広大歯誌 38: 76-79, 2006.
 - 7) 木村俊介, 竹内伸一, 中山敦史, 他: 抜歯後出血を契機に胃癌骨髄転移によるDICが明らかになった1例. 愛院大歯誌 45: 399-403, 2007.
 - 8) 國竹洋輔, 土井理恵子, 酒井博淳, 他: 動脈瘤による慢性播種性血管内凝固症候群 (DIC) 状態により抜歯後出血を来した1例. 日口外誌 53: 382-386, 2007.
 - 9) 天野克比古, 野村公子, 旭 吉直, 他: 動脈瘤に起因する慢性DIC状態が原因と考えられた抜歯後出血の1例. 日口外誌 54: 631-635, 2008.
 - 10) 津島文彦, 佐藤佑輔, 石井良昌, 他: 動脈瘤による慢性DIC状態に起因した抜歯後出血より発見された骨髄異形成症候群の1例. 日有病歯誌 18: 167-173, 2009.
 - 11) 辻 要, 島 盛隆, 岩本守市良, 他: 病院歯科より抜歯後出血を契機に判明した睪癌の1例. 大阪歯医師会誌 707: 38-39, 2010.
 - 12) 岸本直隆, 田村仁孝, 南 暢真, 他: 動脈瘤に伴うDICが疑われた患者の抜歯後止血に難渋した1症例. 障歯誌 32: 147-151, 2011.
 - 13) 中條智恵, 横林康男, 金丸祥平, 他: 解離性大動脈瘤に起因する慢性DIC状態が原因と考えられた抜歯後出血の1例. 富山中病医誌 35: 42-46, 2012.
 - 14) 西牧史洋, 寺本祐二, 鎌田孝広, 他: 止血に難渋した慢性DIC患者における抜歯後出血の1例. 日口外誌 59: 653-657, 2013.
 - 15) 鈴木宏治: トロンボモジュリン製剤: リコモジュリン. 日血栓止血会誌 20: 9-11, 2009.
 - 16) 丸藤 哲, 澤村 淳, 早川峰司, 他: 炎症と凝固線溶反応-TAFIと補体活性化-. Thromb Med 1: 21-26, 2011.
- 別冊請求先:** 太田美穂 〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1
九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座
顎顔面腫瘍制御学分野

A Case of Chronic Disseminated Intravascular Coagulation Revealed by Post-extraction Hemorrhage

Miho OHTA, Ryota MATSUBARA, Shintaro KAWANO,
Kazunari OOBU, Kenichi OGATA, and Seiji NAKAMURA

*Section of Oral and Maxillofacial Oncology, Division of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Sciences,
Faculty of Dental Science, Kyushu University
(Chief: Prof. Seiji NAKAMURA)*

J. Jpn. Oral Medicine, 20 : 47 ~ 51, 2014

Abstract : Post-extraction hemorrhage is often caused by local factors, and also occasionally by hemostatic abnormality due to systemic hemorrhagic factors. In this report, we described the case of chronic disseminated intravascular coagulation (DIC) revealed by post-extraction hemorrhage. The patient was a female in her eighties. The laboratory examinations revealed the possibility of blood coagulation disorder due to chronic DIC. Although DIC was remarkably improved by continuous intravenous infusion of thrombomodulin, the underlying disease causing DIC has been unidentified. After the completion of treatment for DIC, follow-up treatment has been performed in outpatient clinic and no evidence of exacerbation of DIC has observed at the present time.

Key words : disseminated intravascular coagulation, post-extraction hemorrhage, advanced fibrinogenolysis

Reprint requests to Miho OHTA, Section of Oral and Maxillofacial Oncology, Division of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Sciences, Faculty of Dental Science, Kyushu University, 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka, 812-8582, Japan.

[Received September 9, 2014 : Accepted December 25, 2014]