臨床報告

深部静脈血栓症の既往があるプロテインS欠乏症患者の下顎智歯抜歯の経験

本 橋 佳 子* 萩 原 僚 一** 引 田 正 宣****
柴 野 正 康*** 片 山 雅 文* 栗 原 絹 枝***
稲 川 元 明* 高 崎 義 人*

A Patient with Protein S Deficiency and a Clinical History of Deep Venous Thrombosis who Underwent Removal of an Impacted Mandibular Third Molar: a case report

YOSHIKO MOTOHASHI*, RYO-ICHI HAGIWARA**, MASANORI HIKITA****,
MASAYASU SHIBANO***, MASAFUMI KATAYAMA*, KINUE KURIHARA***,
MOTOAKI INAGAWA* AND YOSHITO TAKASAKI*

Abstract : The Japanese show protein S deficiency more frequently than other congenital causes of thrombosis. Protein S deficiency is considered the highest risk factor for venous thromboembolism in Japanese patients. Because any trauma, surgery, or infection can cause thrombosis in patients with protein S deficiency, careful oral surgical treatment is essential. Conversely, with few reports of oral surgical treatment for this disorder, many issues remain unclear. We successfully extracted an impacted mandibular third molar in a young patient with this disorder and a history of deep venous thrombosis. The patient was hospitalized for the extraction, and the procedure was performed with consideration of hemostasis and prevention of thrombosis relapse.

Key words : protein S deficiency (プロテインS欠乏症), deep vein thrombosis (DVT) (深部静脈血栓症), antithrombotic therapy (抗血栓療法), mandibular third molar (下顎智歯), International normalized ratio (PT-INR) (プロトロンビン時間)

〔Received Sep. 29, 2014〕

緒 言

プロテインS欠乏症は日本人の先天性血栓傾向をきたす疾患のなかで最も頻度が高い疾患である¹⁾。静脈血栓塞栓症の最高リスク²⁾に分類されており、通常では血栓症を起こさないような外傷や手術、感染症なども誘引となりうるため、口腔外科処置を慎重に行うことが要求される。しかしながら、本疾患に対する口腔外科処置の報告は少なく³⁻⁷⁾不明点が多い。今回われわれは、若年で深部静脈血栓症の既往がある本疾患患者の下顎埋伏歯抜歯を、医歯連

携の下入院下に行い、確実な止血と血栓再発防止に配慮した治療を行えたので、その概要を報告する。

症 例

患者：20代女性。初診：201X年12月。
主訴：左下智歯の冷水痛。
現病歴：プロテインS欠乏症（以下PS欠乏症と略す）。
既往歴：左側総腸骨静脈の深部静脈血栓症と右肺動脈塞栓症。
家族歴：特記事項なし。

* 国立病院機構 高崎総合医療センター 歯科口腔外科（主任：高崎義人部長）

** 東京歯科大学オーラルメディシン・口腔外科学講座（主任：片倉 朗教授）

*** 東京歯科大学口腔外科学講座（主任：柴原孝彦教授）

* *Oral and maxillofacial Surgery, National Hospital Organization, Takasaki General Medical Center* (Chief: Dr. YOSHITO TAKASAKI)
36 Takamatsucho, Takasaki 370-0829, Japan.

** *Department of Oral Medicine Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Dental College* (Chief: Prof. AKIRA KATAKURA)

*** *Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Dental College* (Chief: Prof. TAKAHIKO SHIBAHARA)

写真 1 初診時 パノラマ X 線写真

口腔内所見：左側下顎智歯歯冠部齲蝕。周囲歯肉の急性炎症なし。

画像所見：左側下顎智歯は水平位で歯冠に齲蝕が認められる。歯根部は骨内に埋伏している（写真1）。

画像診断：左側下顎埋伏智歯，齲蝕症第二度。

治療方針：左側下顎智歯は保存不可能と診断し，拔牙を計画することとした。

処置および経過：治療計画立案に先立ち，PS 欠乏症に関して血液内科主治医に対診を行った。主治医の意見では，抗凝固療法中断は静脈血栓塞栓症の発症のリスクが高く，致死の状況も起こりうるため，内服薬継続のまま拔牙が望ましいとのことであった。対診の際，今回侵襲度では粘膜骨膜弁形成骨削去を伴う拔牙と伝えたとこ，PT-INR 治療域は2前後⁸⁾と提案され，また以下の如く，留意事項も教示された。

- ①拔牙前に PT-INR 測定し，治療域であるか確認する。
- ②局所的止血が奏功しない場合，ビタミン K や FFP 等の応用が必要だが，その後暫くはワルファリン不応になるため，他の抗凝固剤を使用することとなる。この患者では肝機能障害既往があるため，薬剤は慎重に選択する必要がある。
- ③術後の感染予防に使用する抗菌薬はビタミン K 欠乏を生じる可能性があるため，注意を有す。
- ④術後疼痛に関しては NSAIDs の使用は，抗血小板作用があるため極力避ける。

以上提供された診療情報を元に，当院総合診療科医師と入院下でのバックアップ体制を協議し，抗凝固療法下での拔牙について治療計画を作成した。

1) 治療計画

まず，入院当日 PT-INR を測定し，治療域であるかの確認を行う。PT-INR が2前後の治療域に達していなかった場合，ビタミン K や FFP でリバースを行う。

治療域に達したところで，モニター下静脈内鎮静法を行

いに拔牙施行，止血は縫合と局所止血材にて行う。十分止血が得られなかった場合，局所止血材の追加，保護床の応用を行う。それでも止血が得られなかった場合，ビタミン K，FFP を投与する。ビタミン K，FFP を投与した場合，ワルファリン不応の期間があるので，そのときの薬剤コントロールは医科で準備し，対応する。

拔牙後止血が十分得られたら，創面感染予防，疼痛管理，早期離床をおこない血栓症予防対策を行う。

以上の治療計画に沿って，入院下拔牙術を予定した。

2) 処置

ワルファリン[®] 5 mg/日の内服を継続したまま，拔牙施行日午前中に当院入院。入院時 PT (秒) 22.5 秒，PT (%) 40.0%，PT-INR 1.97 と治療域であったため，術前止血凝固に関わる薬剤の投与は行わず，拔牙を施行することとした。

ミタゾラム[®] 7 mg による静脈内鎮静法を施行し，歯科用キシロカインカートリッジ[®] 4.0ml にて浸潤麻酔施行。粘膜骨膜弁形成し，骨削去，歯冠分割し抜去した（麻酔時間 38 分，手術時間 32 分）。

拔牙後，局所止血材（テルプラグ[®]）を拔牙窩に挿入し，縫合閉鎖した。拔牙中の出血はわずかであった。圧迫止血 10 分にて，良好な止血が得られた。

術直後の疼痛に関しては，ペンタジン[®] 15mg，アタラックス P[®] 25mg を静脈内投与（混注）を1回施行し，対応した。入院中の感染予防としてラセナゾリン[®] 1 g 静脈内投与を3回行った。

術後出血は見られず，術翌日で軽快退院とした。退院時感染予防として，フロモックス[®] 300mg × 3 日，鎮痛にカロナール[®] 300mg 頓服 3 回量を処方した。退院後も術後出血はなかった。また術後疼痛はなかったため，患者は頓服の使用は行わなかったとのことであった。術後7日目に通院にて，抜糸を施行した。術後感染，後出血はなく，治癒良好であった。周術期に血栓の再発も認めなかった。

考 察

静脈血栓塞栓症は先天性血栓素因などの永続的な危険因子に、一時的な危険因子が積み重なることによって発症の閾値を越え発症する²⁾。それぞれの危険因子は相加的、相乗的に発症リスクを上昇させる。本症例は当科初診数年前に持続する原因不明の発熱があり、入院となった際に、左側総腸骨静脈の深部静脈血栓症と右肺動脈塞栓症を併発し検索したところ、PS 欠乏症との確定診断がなされた。血栓症の既往と先天性血栓素因の二つが重なった本症例は、ハイリスクであり、血栓症の再発予防に関して、細部に亘る十分な配慮が必要であった。

本症例では、抜歯術での侵襲はもとより、処置への不安や処置時の疼痛等のストレス、創面の感染、NSAIDs や抗菌薬などの薬剤の血小板に及ぼす影響など、危険因子ひとつひとつに丁寧に対応していくことが要求された。

まず処置への不安や処置時の疼痛等のストレスを取り除くために鎮静法を行うこととした。その際出血および血栓症発症などの緊急に備え、静脈路確保ができる静脈内鎮静法を選択した。処置の際の伝達麻酔の施行に関しては抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン（以下抜歯ガイドラインと略す）⁹⁾では I：根拠が明確ではないとされているが、鎮静法も併用しているため、除痛が十分得られると考え、浸潤麻酔にて対応した。

抗菌薬と NSAIDs の使用に関しては抜歯ガイドライン⁹⁾では両方とも、C1：科学的根拠はないが行うよう勧められるというレベルだが、ハイリスク患者であるため、薬剤の使用に関して、内科主治医より慎重に選択するように注意があった。

まず抗菌薬の選択であるが、ワルファリンと相互作用を来すメカニズムの中で、今回使用したセフェム系の薬剤は主にその腸内での、ビタミン K 産生菌が減少することで、ビタミン K の欠乏症を来すためとされる。これは、絶食や食事制限下に強く現れるとされている¹⁰⁾。

今回、入院中に使用したラセナゾリン[®]（セファゾリンナトリウム）のインタビューフォーム¹¹⁾にはワルファリンカリウムの作用が増強される恐れがあるが、本剤に関する症例報告はないとあり、また今回処置後の経口摂取には特に問題がなかったため、創面感染による血栓症の再発のリスクの除去に重きを置き、全身状態を観察しながら、使用することにした。

退院処方フロモックス[®]に関しては、摂食に問題がなかったため、上記のビタミン K 欠乏症が出現するリスクが低いと考えられたことと、血漿蛋白結合率が約 40%¹²⁾とワルファリンの 97%と比較して低く、ワルファリンの血中濃度上昇への影響が低いと考えられたため選択した。

鎮痛剤に関しては、術直後の疼痛は入院管理下で静脈路

を確保していることを利用し、非麻薬性合成鎮痛薬にて対応した。入院中に鎮痛剤の一回だけの使用で、疼痛がコントロールできたため、退院時の鎮痛剤の処方是不行わないことも検討した。しかし疼痛によるストレスが血栓発生の誘引となるリスクも、僅かながら危惧された。そこで鎮痛剤としては消化管障害がほとんどなく、血小板凝集能を抑制しない¹³⁾とされるカロナール[®]を頓用で処方した。しかしながら、退院後創面の疼痛はなく、頓服の使用はしなかったとのことであった。

以上薬剤の選択に関して、起こるメリット、デメリットを患者に伝え、口腔内および全身状態に変化があった場合は、すぐに対応すると説明の上処方した。

血栓症予防に関しては、今回局所麻酔下の処置であったため、弾性ストッキングの着用やエアマットの使用²⁾は行わなかったが、静脈内鎮静から覚醒したのちは病棟歩行を励行し、早期離床をはかり、血栓症の再発にも考慮した。

栗本ら¹⁴⁾は、抗血栓薬内服患者および出血性素因を有する歯科観血処置について①医科主治医と歯科主治医が綿密に連絡を取れる状態である②歯科主治医が局所止血を十分にかつ確実に行える③万が一出血を来した際には適切な対応を取れるの 3 つの条件をすべて満たす施設で施行することが必要であるとしている。本症例では上記の必要条件の他、血栓症再発があった場合の対応が即時に可能であるという条件が加わったため、入院下に医歯連携が行える施設として当院は合目的であった。

また、本症例がスムーズに管理できた要因として①医科主治医と当院医科担当医、および歯科担当医のコミュニケーションが良好になされていた。②血栓症予防に関しては、内服薬継続のまま、今回の口腔外科処置に関する危険因子を予想し、対策した。③局所止血に関しては、縫合、局所止血材、保護床を用意してあり、縫合と局所止血材の使用で確実な止血を得られた。④術前に当院医科担当医とのカンファランスにより、治療計画を作成し、止血および血栓症再発予防に関して、綿密に準備することができた。の 4 点が挙げられる。

今回の経験を生かし、当院での抗血栓療法患者および静脈血栓塞栓症ハイリスク患者の口腔外科処置に関するクリティカルパス作成を行っていき、今後更に確実な治療を行う体制を整えていく予定である。

結 論

若年で深部静脈血栓症の既往があり、先天性血栓素因（PS 欠乏症）をもつ患者の下顎埋伏智歯抜歯を入院下に行った。医師バックアップ体制を整え、詳細な治療計画を作成した。口腔外科処置では確実な止血と、血栓再発防止に配慮した治療を行うことができた。

謝辞ならびに利益相反 発表にあたり、本症例の治療計画、管理に関しましてご教授、ご協力いただきました群馬大学医学部大学院生体統御内科学 小川孔幸先生、高崎総合医療センター総合診療科 合田 史先生に深謝いたします。

本論文について利益相反はありません。

本症例の要旨は第57回(社)日本口腔外科学会総会・学術大会(2012年10月横浜)で発表した。

引用文献

- 1) 小島哲人：先天性血栓傾向。血液疾患最新の治療 2011—2013 (直江知樹, 小澤敬也, 中尾眞二編)。第1版, 南江堂, 東京, pp. 271-274, 2010.
- 2) 肺塞栓症 / 静脈血栓塞栓症予防ガイドライン作成委員会：肺塞栓症 / 静脈血栓塞栓症予防ガイドライン。
- 3) 玉置盛浩, 川上正良, 熨斗利光, 他：抗凝固療法のもとに抜歯術を行った先天性プロテイン欠乏症の1例。日口外誌, 50 : 680-683, 2004.
- 4) 梅本丈二, 喜久田利弘, 葉山揚介, 他：深部静脈に血栓を有する先天性プロテインS欠乏症患者の埋伏智歯の抜歯経験。有病菌医療誌, 15 : 159-164, 2006.
- 5) 大場誠悟, 吉村仁志, 佐野和生：Sタンパク欠損症患者に対してワーファリン継続下で智歯抜歯を施行した1例。日口診

誌, 27 : 197-201, 2014.

- 6) Morimoto, Y., Imai, Y., Yamamoto, K., et al.: Tooth Extraction in congenital protein C and protein S Deficiency—management of thrombotic risk. Asian J Oral Maxillofac Surg, 15 : 181-185, 2003.
- 7) Crean, S.J., Sivarajasingam, V., Muhammed, J., et al.: Thrombophilia and dental surgery: a report of dental extraction in a patient with protein S deficiency. Dent Update, 27 : 302-305, 2000.
- 8) Herman, W.W., Konzelman, J.L. and Sutley, S.H.: Current perspectives on dental patients receiving coumarin Anticoagulant therapy. JADA, 128 : 327-335, 1997.
- 9) 一般財団法人日本有病者歯科医学会, 社団法人日本口腔外科学会, 一般財団法人老年歯科医学会編：抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン 2010年度版。
- 10) 佐藤田鶴子, 藤井 彰：納得！歯科適応薬の相互作用。歯科治療の安全のために。第1版, ヒョーロン, パブリッシャーズ, 東京, pp. 77-82, 2008.
- 11) ラセナゾリン®インタビューフォーム
- 12) フロモックス®添付文書
- 13) 小川節郎：アセトアミノフェンを見直そう。NSAIDsの使い方 コツと落とし穴 (水島 裕編)。第1版, 中山書店, 東京, pp. 158, 2006.
- 14) 栗本聖之, 中原寛和, 榎本明史, 他：抗血栓薬服用患者および出血性素因を有する歯科観血処置について。近畿大医雑誌, 36 : 167-171, 2011.