臨床および症例

血友病 A に下垂体前葉機能低下症を合併せる
患者の抜歯経験

茂 木 克 俊 山 里 進 水 野 明 夫
道 健 一 檜 山 達 郎 清 水 正 嗣

東京医科歯科大学歯学部第 1 口腔外科学教室（主任：上野 正教授）

柏 木 平 八 郎

東京医科歯科大学医学部第 1 内科学教室（主任：小宮正文教授）

（昭和 46 年 12 月 27 日受付）

Clinical experiences of dental extraction in a patient with
hemophilia A and hypopituitarism

Katsutoshi Motegi, Susumu Yamazato, Akio Mizuno,
Kenichi Michi, Tatsuro Hiyama, Masatsugu Shimizu

The first Department of Oral Surgery, School of Dentistry, Tokyo Medical and
Dental University (Director: Prof. Tadashi Ueno)

Heihachiro Kashiwagi

The first Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tokyo Medical and
Dental University (Director: Prof. Masafumi Komiya)

1. はじめに

出血性素因を有する患者の観血的手術には、たとえ抜歯という小手術であっても、細心の注意が必要なることは論をまたない。さらに、出血性素因に他の重篤な疾患が合併した複雑な症例では、その患者に対する広範な検査により全身状態の把握と機敏な処置が重要である。

今回、われわれは、歯槽膿漏症に、血友病 A、下垂体前葉機能低下症および糖尿病を合併した患者に遭遇し、入院のうえ、多数歯牙を抜去した症例を経験したので、その経過ならびに治療の概要を報告する。

2. 症 例

〇〇〇〇：男性，58歳，弁護士。

病歴番号：外来 No. 10174，入院 No. 10991。

初診：昭和43年5月23日。

主訴：口腔内出血，口臭および歯牙の動揺。

家族歴：父および母方の家系に出血性素因を認めない。60歳の兄と50歳の妹は，いずれも健在。既婚で25歳の健康男子がある。

既往歴：小学校4年生の時，右膝関節を打撲後，同部の腫脹著しく，某医により切開を受けたが，その際の出血過多如何については確かな記憶はない。

昭和31年，某医により高血圧を指摘された。

昭和40年, 打撲により左趾骨を骨折したが, 著明な出血をみなかった。

昭和40年, 糖尿病を指摘されたことがある。

昭和41年末から食思不振および 10kg におよぶ急激な体重減少が出現し, 某病院で検査を受けたが, 異常なしといわれた。

昭和42年暮より, 全身にむくみを生じ, 旅行先で意識が一時なくなったことがあった。

昭和43年3月から, 右の指関節痛を認めた。

現病歴: 小児期より貧血様で, 鼻出血をたびたび経験し, 止血は容易でなかったという。さらに中学生頃より抜歯後出血が7ないし10日と遷延するのが常であった。

昭和38年頃より, 歯肉出血, 口臭および歯牙の動揺に気づいたが放置。昭和43年3月, 某病院歯科に入院のうえ, 左下第1小白歯の抜歯を受けたところ, 後出血が10日間続き, 1000ml の輸血を受けた。

なお歯肉出血等が続くので, 紹介を受け, 本学第1口腔外科外来を受診した。

初診時現症: 身長 163cm, 体重 57kg. 呼吸, 脈拍に異常なく, 血圧 124/72. 黄疸は認められないが, やや貧血様, 顔色その他の皮膚色は蒼白でつやがなく, 粘液水腫様であったが, 皮膚の異常着色は認められなかった。顔貌は無欲状で, 言語および挙動が鈍麻な感を与えた。腋毛, 恥毛はほとんど認めず, 睪丸は両側とも著明に萎縮していた。

口腔内所見として, 歯牙所見は, 図1の如くで

あり, 全歯牙とも動揺著しく, ポケットは, 5ないし7mm. ポケットよりの排膿があり, 打診痛が認められた。歯肉は全般に発赤, 腫脹があり, 左上犬歯相当歯肉あるいはポケットよりの自然出血が認められた。

また, 舌乳頭は消失し, 舌は萎縮様であった。その他, 両側口角部にびらんがあり, 凝固血が付着し, 口臭も著明に認められた(図2)。

図2 初診時口腔所見: 歯肉退縮, 舌萎縮および口角部びらんが認められる

現症の経過および処置: 初診時血液検査の結果は, 表1の如くで, さらに本学第1内科を受診せしめたところ, 表2に示す成績を得た。

すなわち, 血小板数, 出血時間, プロトロンビン時間はいずれも正常, 凝固時間および部分 tromboplastin 時間が延長, 第Ⅷ因子定量では6%であった。以上の所見から, 血友病Aと診断した。その他, 表2の如く, 血清コレステロール上

図1 初診時歯牙所見(Br はブリッジ, GCr は金冠, GI は金インレーのそれぞれ略号)

表 1 理学および臨床検査所見

身長	163cm
体重	57kg
皮膚色	蒼白, 粘液水腫様
腋毛	欠如
恥毛	欠如
辜丸	両側著明に萎縮
血液検査	
赤血球	396×10^4
白血球	15,100
ヘマトクリット	38%
血色素	11.2g/dl
血小板	25.4×10^4
出血時間(Duke)	3分
尿検査	
蛋白	陰性
糖	〃
ウロビリノーゲン	正
沈 渣	異常なし

昇, トリオソルブ試験は正常下界, 基礎代謝率減少および心電図低電位差より, 甲状腺機能低下症の合併も考慮された。そのため, 6月22日より, 乾燥甲状腺末15mg/日の投与を開始した。

ここで, 入院のうえ, 拔牙当日新鮮血 400ml, 拔牙後濃縮 AHG 製剤 (以下 AHG 剤と略す), 1 パイアル/日を1週間投与する計画が立てられた。

7月4日歩行入院 (第1口腔外科)。

7月6日, 乾燥甲状腺末 20mg/日に増量。同日, 新鮮血 400ml および AHG 剤1パイアルの点注後, 2%キシロカイン 4ml の浸潤麻酔のもとに, 21 | 12 の抜去を行なった。拔牙中びまん性出血があったが, 拔牙窩をよく搔爬し, 縫合せず, サージカル・パックにて圧迫止血を行なった。なお, 輸血ならびに AHG 剤輸注後, 全身に発疹を生じたが, 抗ヒスタミン剤投与により消失した。

ところが, 図3および図4の如く, 翌7日に, 拔牙窩より 330g の出血, 8日さらに 35g の出血をみたので, サージカル・パックを除去し, トロンビンを加えたオキシセルを創面に当て, 新たにサージカル・パックにて圧迫した。脈拍は整, 緊張良好。血圧は 128/80。心聴診では収縮期雑音を認めたが, 呼吸音には異常なかった。同日, 心不全の出現を考慮して, 減塩食を処方した。

表 2 臨床検査成績

凝固系検査	
Rumpel-Leede 現象	陰性
凝固時間(Lee-white)	13分
プロトロンビン時間	12.5秒
部分トロンボプラスチン時間	152秒
第Ⅷ因子 (Langdell)	6%
血清化学検査	
総コレステロール	244mg/dl
Na	141mEq/l
Cl	111 "
K	5.3 "
アルカリフォスファターゼ	13.4 KA単位
GOT	18単位
GPT	16 "
甲状腺機能検査	
トリオソルブ試験	27.2%
基礎代謝率	-11%
心電図	低電位差

図 3 サージカルパックを除去すると, 拔牙窩よりびまん性の出血が認められる

同月9日, 赤血球 337×10^4 , 血色素 60%, Ht 28%に低下したので, 再び新鮮血 400ml 輸血を行なった。11日までは出血もなく, 心音の収縮期雑音も消失したが, 12日に至り, 再びびまん性の出血をみたうえ, 脚を自動的に伸展すると, 脚に線維性牽縮をみるようになった。さらに, 朝食後 300ml の嘔吐があったが, 吐物に血液を認めなかった。一方, 顔面の粘液水腫様所見ならびに足背の浮腫には改善傾向をみたが, 行動あるいは言動は活気が低下し, 患者は倦怠感を訴えるようになった。

同月13日, 57g の出血。朝食および昼食後に, 各々約 200ml および 300ml の嘔吐。受持医, 看

図 4 臨床経過

表 3 臨床検査成績

BUN	10.0mg/dl	血液像	尿検査
Na	110 mEq/l	Eos 0%	比重 1.020
K	5.0 "	Bas 2	蛋白 陰性
Cl	90 "	Mo 0	糖 "
Ca	10.0mg/dl	Ly 52	ケトン "
P	3.6 "		ウロビリノーゲン 正
総コレステロール	168 "	Neut 46	17-KS 0.4mg/日
アルカリ・フォスファターゼ	13.8 KA単位		17-OHCS 3.6mg/日
GOT	18 単位	基礎代謝率 -10%	
GPT	11	心電図 異常なし	
		ワッセルマン	
		緒方法 陰性	
		ガラス板法 "	

護婦の質問に対する反応および明識を間歇的に欠くようになった。さらに14日, 15日には, 各20g以上の出血と共に, 意識障害の悪化が目立った。うわごとを發し, 尿失禁を伴い, 生理的腱反射もにぶかったが, 病的反射はみられなかった。脈拍, 心音に異常なく, 血圧は136/90で, やや貧血様であるが, 黄疸は認められなかった。

同月16日, 27gの出血。再び約 300mlの嘔吐があった。体温37°C, 軽度の頻脈をみたが, 血圧は112/90であった。発汗多く, 水様便5回/日。依然明識を欠き, 時として昏睡に移行し, 痙攣の出現をもみた。

ここで, 前日施行した諸検査のうち, 血清 Na 110mEq/l, Cl 90mEq/l の異常低下が判明し

たので、ただちに、輸液により電解質補正を試みたところ、昏睡から脱したが、明識欠如は続いた。ここで、これまでの臨床像および検査所見から、下垂体前葉機能不全に伴う副腎皮質機能不全を強く疑った。同日夕方に、表3に示す如き新たな検査結果が判明。以上より、肝性、腎性、糖尿病性昏睡とは鑑別され、BMR 低下、尿中17-KS および17-OHCS 低値などにより、下垂体前葉機能低下の診断が確定した。直ちにハイドロコチゾン 100mg/日投与開始し、同時に DOCA 5mg、電解質、水分およびブドウ糖の補給を行なったところ、約20時間後より、意識は徐々に明瞭となり、明識感はすみやかに回復に向った。

副腎皮質ホルモン投与を開始後、糖負荷試験を試みたところ、負荷後の軽度過血糖を認めたが、何ら処置は加えなかった。

その後、ハイドロコチゾンを慎重に漸減したが、臨床的に改善は続き、諸検査成績も正常化した。抜歯窩よりの出血も24日の55g を最後として止血したので、30日に更に精査と治療のため、本学第1内科へ転科した。

しかし、同科において、内分泌機能検査のため、ハイドロコチゾンを10mg/日まで減量したところ、食思不振、嘔吐等が急速に再現したので、内分泌機能の精査は断念し、ステロイドを再び増量した。また、同科入院中、黄疸が出現し、輸血後肝炎と診断された。昭和43年8月27日、肝炎軽快をもって、一応同科を退院した。

以降、内科で通院加療を受けていたが、再び、44年6月9日、誘因なく左背部皮下に出血し、巨大な血腫を形成したため、6月15日より23日まで、同科入院のうえ加療を受けた。

6月23日、第1口腔外科へ転入院。血友病A、下垂体機能低下および糖尿病のコントロールを行ないつつ8754⁴を抜去し、8月7日軽快退院した。

現在、内科よりレンテ・インシュリン 32単位/日、ハイドロコチゾン30mg/日、乾燥甲状腺末 60mg/日の投与を受け、完全に社会復帰している(昏睡直前の顔貌を図5に、報告時現在のそれを図6

図5 昏睡直前の顔貌

図6 報告時現在の顔貌

に示した)。

3. 考 按

血友病の記載は、西暦紀元前にさかのぼる。凝固因子の第Ⅷ因子欠乏によるものを血友病A、第Ⅸ因子欠乏によるものは血友病Bあるいはクリスマス病と呼ばれている¹⁾。これらは伴性劣性遺伝形式をとるが、散发例も少くない¹⁾。血友病の発生頻度は、Biggs らによると、人口10万人当り2～3例とされており¹⁾、本邦における頻度もこの程

度と考えられる。

出血は、軽微な外傷後、あるいは何ら誘因なく、皮膚、粘膜からの出血、関節出血、時には消化管、尿路、筋肉内の出血をみることもある¹⁾。抜歯、創傷あるいは手術時の異常出血が初発症状であることもある²⁾。したがって、本疾患の患者を扱う場合、特に、問診によって、家族歴や既往歴から重要な手がかりを求めうることが多い。

本症例の家族歴では、問診による限り、出血性素因を有するものはいなかった。これより、本例は、散発例と推定される。既往歴では、幼時より鼻出血、抜歯後出血の遷延などの他、小児期に、右膝関節打撲による腫脹も記憶され、関節腔内出血を疑うことができる。

血液凝固検査上、血友病Aでは、通常、出血時間延長せず、ルンペル・レーデ現象陰性、プロトロンビン時間は正常であり、全血凝固時間および部分トロンプラスチン時間の延長を認め、血漿のトロンプラスチン形成試験は不良で、第Ⅷ因子量は低下している¹⁾。ユーグロブリン溶解時間を含む線溶活性試験成績には通常、異常をみない。

本症例の主な凝固機能検査成績は、出血時間正常、ルンペル・レーデ現象陰性およびプロトロンビン時間正常であり、全血凝固時間はほぼ正常、部分トロンプラスチン時間延長、第Ⅷ因子6%および血小板数正常で、これより血友病Aと診断された。なお本例では、ユーグロブリン溶解時間が2時間30分と軽度短縮していたが、これはステロイド投与後に採血した試料によるものである。ステロイド剤は線溶能亢進を招くとされているので³⁾、本所見は、薬剤による二次性のものの可能性が強い。

新鮮血漿から低温エタノール分画によって得られるCohnの第I分画を凍結乾燥して作製するAHG剤は近年市販され、血友病患者の術前、術中、術後に新鮮血の代りに輸注されるようになった⁴⁾⁵⁾。このAHG剤には、全血輸血に時にみられる多血症を招く恐れがなく、抗血友病性グロブリンの他に、かなりのフィブリノーゲンを含んで

いる。なお、AHGの輸注後半減期は、報告者により種々であるが、約3～10時間とされている⁶⁾⁷⁾。そのため、術中から術後にかけて、反復して同剤の輸注を行なわなければならない。また、線溶能抑制剤投与も、血友病性出血に対し有効との報告がある⁸⁾。

われわれの症例においても、ミドリ十字製AHG剤(1V 130活性値以上)を術中および術後にわたり、12～24時間毎に1V輸注を行なった。また、適宜これに新鮮血を加えて、貧血の補正を行なった。その他、線溶能抑制剤トランサミンの投与をも行ない、良結果を得ることができたと考えている。

一般に、下垂体機能低下症の原因には、出産後にみられる下垂体の虚血壊死(Sheehan症候群)、脳腫瘍による下垂体の破壊、線維化、肉芽腫、外傷などがあげられている⁹⁾¹²⁾。このうちのSheehan症候群の発生機序については、西川は、妊娠中の下垂体は血流多く肥大しているが、出産後の異常出血により血圧が下れば、これが虚血壊死を起す病因にもなりうると述べている⁹⁾。本症例における下垂体前葉機能低下の発生時期は、56歳を境にして、食思不振、やせ(半年間に10kgの減少)の急速な出現がみられたことを考えると、56歳頃が発病時期と思われる。その原因としては、血友病患者であることを考慮し、出血による下垂体の部分的壊死によるものと考えられないこともない。一方、臨床経過および検査成績より、腫瘍性の原因は否定される。

本報告例の初診時には、甲状腺機能低下による症状に注目したあまり、副腎皮質機能不全あるいは一次性的原因である脳下垂体前葉機能不全症候群を看過したが、これは一つには、下垂体機能不全患者では、とくに機能低下が緩徐に進行する場合、症状出現が自覚され難い場合があり、また副腎機能の一次的不全にみられる皮膚のメラニン着色が下垂体不全では欠如することにより、診断が、外科的侵襲後の典型的クリーゼ出現で、初めて可能となった。なお、この患者にみられた歯槽膿漏状態は、あるいは、本症起原とも考えられる⁹⁾。

本症の確定診断あるいは経過を知るには、内分泌学的検査、その他が必要である。甲状腺機能に関しては、BMR 低下、PBI 低下、 I^{131} 摂取率低下、TSH 注射に対する反応陽性、時として、血清コレステロール増加、副腎および性腺に関するものでは、尿17-KS 減少、尿 17-OHCS 減少、血中 17-OHCS 減少および ACTH 投与による 17-OHCS 増加。また、本症の空腹時血糖の低下は著しくないが、糖負荷による血糖曲線に異常を呈するという。飢餓時の血糖維持が困難で、時に低血糖性昏睡をきたすという。一般検査では、血沈軽度促進、リンパ球比較的増加、EKG では、洞性徐脈、低電位差およびT波の平低化などがみられ、貧血が好発し、鉄剤、ビタミン剤に反応し難い。血清電解質では、Na, Cl 低下、脱水および K の増加傾向をみるという⁹⁾¹¹⁾¹²⁾。

本報告例では、抜歯後のクリーゼにハイドロコチゾンが劇的に奏効した。すなわち、BMR 低下、トリオソープ試験は正常下界、総コレステロール増加、尿17-KS および 17-OHCS 減少が認められた。血沈は、1時間60mm と促進、リンパ球比較的増加、EKG 低電位差、血清 Na および Cl 低下、K 正常上界が認められた。

抜歯後10日目に昏睡におちいったが、鑑別すべきものに、尿毒症性、肝性、糖尿病性、低血糖性、粘液水腫性、副腎皮質不全性、脳腫瘍性、下垂体性など各種の病因が考えられる。西川は、下垂体性昏睡を以下の3つに分類している⁹⁾。すなわち、Na 喪失、K 貯留、脱水、極度の筋力低下および低血圧などを伴う電解質クリーゼ。痙攣発作をともなう低血糖クリーゼ。粘液水腫の場合に見られる低体温クリーゼ。

本症例では、頻脈、発汗、痙攣、Na および Cl 低下などが認められたため、低血糖クリーゼおよび電解質クリーゼが考えられる。さらに、これに不顕性に低体温クリーゼの加わった下垂体性クリーゼの可能性が考えられた。また、既往の意識喪失発作は、低血糖クリーゼが想像される。

下垂体前葉機能低下症の治療法は、ホルモン代償療法が主標である。実際は、副腎皮質ホルモン

と甲状腺ホルモンのみを投与する 場合が多い。この際注意すべきは、まず、副腎皮質ホルモンを数日間投与してから、甲状腺剤を開始すべきである。その理由は、甲状腺ホルモン補給開始にともない、代謝亢進によるコルチゾルの代謝が促進され、急性副腎皮質不全を招きやすいためとされている¹⁰⁾。本例においても初診時に下垂体機能不全に気づかず、甲状腺末のみを投与したことは、抜歯およびその後出血によるストレスと共に、クリーゼを招いた誘因となった可能性があると考えられる。

本症例の昏睡時には、ハイドロコチゾン 100 mg/日、DOCA 5 mg、電解質、水分およびブドウ糖の補給を行い、好結果を得た。以後、ハイドロコチゾンは漸減し、現在 25mg/日投与を行っている。鉱質コルチコイドの投与は、時に必要ないとされているが、本例では、昏睡時の電解質補正のため、一時投与した。男性ホルモンは、患者の年齢から、前立腺に及ぼす影響を考慮して、投与しなかった。

下垂体機能不全と糖尿病の合併例については、Kozak は、糖尿病が先に発症した群と、下垂体機能不全が先発した群の2群に分けており、その数字を見ると、前者の方がはるかに多い¹³⁾。いずれにしても、その頻度は低いようである。あるいは、本症例の場合、糖尿病はステロイド投与により発症したとも考えられる¹⁴⁾。

第1回の抜歯後発症した糖尿病のコントロールに関しては、われわれがすでに発表¹⁵⁾した如く、ケトン体さえ陰性であれば、それがよほど重症でない限り、むしろやや高血糖状態にしておいた方が安全であるとの見解をとっている。むしろ、十分な経口摂取の不能な時、薬剤の過剰投与による低血糖性昏睡に至らしめることを慎まなければならない。そのため、第1回の入院時には、コントロールしなかった。第1口腔外科第2回目の入院時には、血糖状態がやや増悪していたので、インシュリンにてコントロールした。

5. ま と め

歯槽膿漏症に血友病Aならびに 甲状腺機能低下症が合併していると考えられた患者に 拔牙を行なったところ、昏睡におちいり、精査により、甲状腺機能低下症が、下垂体前葉機能低下症の1部であることが判明した稀有なる症例を報告した。術後の出血は AHG 剤、新鮮血によりコントロールされ、内分泌機能も補充療法により正常に維持され、現在患者は完全に社会復帰している。

本例では、ステロイド治療開始後、糖尿病を発症したが、口腔外科手術前後における糖尿病のコントロールに関する私見の一端を述べ、低血糖剤過剰投与による危険性を強調した。

稿を終るに当り御校閲いただいた本学第1口腔外科学教室上野正教授、第1内科学教室小宮正文教授および種々御教示いただいた歯科麻酔学教室久保田康耶教授、岩手医科大学口腔外科学教室大橋靖教授に感謝します。

文 献

- 1) Biggs, R. et al.: Human blood coagulation and its disorders, Oxford, 1963, Blackwell.
- 2) 吉田朔也: 血友病の口腔出血に関する臨床的研究, 口科誌, 18(1): 1, 1969.
- 3) Fearnley, G. R.: Fibrinolysis, London, 1965, Edward Arnold.
- 4) Biggs, R. et al.: Further experience in use of human antihemophilic globulin (H.A.H.G.) for the control of bleeding after dental extraction in hemophilic patients, Lancet,

- 7393: 969, 1965.
- 5) 金田敏郎, 柴田重雄他: 血液疾患における口腔出血管理に関する研究, 口科誌, 19(3): 522, 1970.
- 6) Brinkhous, K. M. et al.: Physiologic basis of transfusion therapy in hemophilia, Arch. Path. 61: 6, 1956.
- 7) Schulman, N. R. et al.: Clinical staff conference: The physiologic basis for therapy of classic hemophilia (factor VIII deficiency) and disorders, Ann. Intern. Med., 67: 856, 1967.
- 8) Walsh, P. N. et al.: Epsilonaminocaproic acid therapy for dental extractions in hemophilia and Christmas disease: A double blind controlled trial, Brit. J. Haemat., 20: 463, 1971.
- 9) 西川光夫: 汎下垂体機能不全症, 内科, 13(2): 238, 1964.
- 10) 金子重敏, 岩永芳次郎他: Sheehan 症候群の2治験例, 内科, 19(1): 158, 1967.
- 11) Williams, R. H.: Textbook of endocrinology, Philadelphia and London, 1955, W. B. Saunders.
- 12) 茂木克俊, 大畑直暉他: 汎下垂体機能不全を伴った硬口蓋癌の1例, 口病誌, 36(3): 193, 1969.
- 13) Kozak, G. P.: Diabetes and other endocrinologic disorders, Joslin's Diabetes Mellitus, p. 671, Lea & Febiger, Philadelphia, 1971.
- 14) 後藤由夫: 糖尿病についての考え方の移り変わり, 医人薬人, 15(10): 15, 1966.
- 15) 清水正嗣, 茂木克俊他: 糖尿病に合併した歯性顎骨炎症2例の治療経験, 口外誌, 14(1): 21, 1968.