

抜歯後の止血に苦慮した重症血友病 B 患者の 1 例

香川 智世, 肥後 智樹, 足立 健, 渋谷 亜佑美, 三宅 真規子, 山本 学

滋賀医科大学医学部歯科口腔外科学講座 (主任: 山本 学 教授)

A case of serious hemophilia B repeated bleeding after extraction

Tomoyo KAGAWA, Tomoki HIGO, Takeshi ADACHI,

Ayumi Shibutani, Makiko MIYAKE, and Gaku YAMAMOTO

Department of oral and maxillofacial surgery, Shiga University of Medical Science

: Hemophilia B is X-linked recessive heredity-related bleeding disorders by the factor IX lack. The number of patients of this country is approximately 1,000 and a rare disease. We report a case that had difficulty in hemostasis after the tooth extraction of the seriously ill hemophilia B patient with review of literature. A 4 years old boy came to our hospital for main complaint by majority tooth caries medical treatment under the general anesthesia. The past history included hemophilia B and he received two times a week of factor IX replacement therapy. We accepted caries as intraoral views in maxillary left B, mandibular right D, mandibular left D, E. We recognized two tooth-like non-transmitted images on a panoramic X ray and CT images in the maxillary both sides A apical area at the first medical examination. We judged that teeth extraction was necessary, because these disturb eruption of the maxillary both sides first. In cooperation with the pediatrics, we treated caries and extracted supernumerary teeth embedded in a maxillary midline under the general anesthesia. After surgery, he left the hospital without abnormal bleeding. But, he repeated bleeding for one and a half months and we had difficulty in hemostasis. Healing is good in acknowledgment of the epithelization of the wound now.

Keyword hemophilia B, supernumerary teeth, bleeding after extraction

緒言

血友病 B は第 IX 因子欠乏による伴性劣性遺伝性の出血性疾患であり、本邦の患者数は約 1000 人と稀な疾患である。今回、我々は重症血友病 B 患者に上顎埋伏過剰歯抜去術を施行し、術後 1 ヶ月半に渡り出血を繰り返して止血に苦慮した 1 例を経験したので報告する。

症例

患者: 4 歳 10 ヶ月 男児

既往歴: 血友病 B

生後 9 ヶ月に内出血斑を主訴に小児科を受診。APTT は 67.3 秒と延長を認め、第 IX 因子活性度は 0.4% であり、重症血友病 B と診断を受けた。その後近在病院にて第 IX 因子製剤 (ベネフィックス[®]) 補充療法 (2 回/

週) を受け、経過観察のため 1 ヶ月に一度の頻度で当院小児科を定期受診していた。

家族歴: 母方祖父に紫斑を認めた (血友病患者であるかは不明)。

現病歴: 2015 年 6 月中旬に歯痛の訴えが有り、紹介元歯科医院を受診した。う蝕処置が必要と診断されたが、治療への拒否が強く、局所麻酔下での処置は困難であった。全身麻酔下での処置を希望し、当科を紹介され受診した。

現症:

全身所見

身長 105.4cm, 体重 16.5kg. 栄養状態良好。

口腔外所見

左下腿に内出血斑を認めた (図 1)。

口腔内所見

Received: January 14, 2016. Accepted: April 5, 2016.

Correspondence: 滋賀医科大学歯科口腔外科学講座
〒520-2192 大津市瀬田月輪町

香川 智世
u821306i@belle.shiga-med.ac.jp

上顎右側 B, 下顎右側 D, 下顎左側 D, E にう蝕を認めた。歯列不正や正中離開, 前歯部口蓋側歯肉に膨隆は認めなかった。

X線写真所見

パノラマ X線写真にて下顎左側 E 近心部に透過像を認め, 上顎両側 A 根尖部に歯様不透過像を認めた(図 2)。CT 画像矢状断にて上顎右側 A 根尖口蓋側に順生過剰歯 1 本, 上顎左側 A 根尖口蓋側に逆生過剰歯 1 本を認めた(図 3a, b)。埋伏過剰歯 2 歯と上顎両側 1 番歯冠との近接を認めた。上顎左側埋伏過剰歯は鼻口蓋管と近接しており, 一部骨の介在を認めなかった(図 3b:→)。



図 1 初診時の左下腿部写真

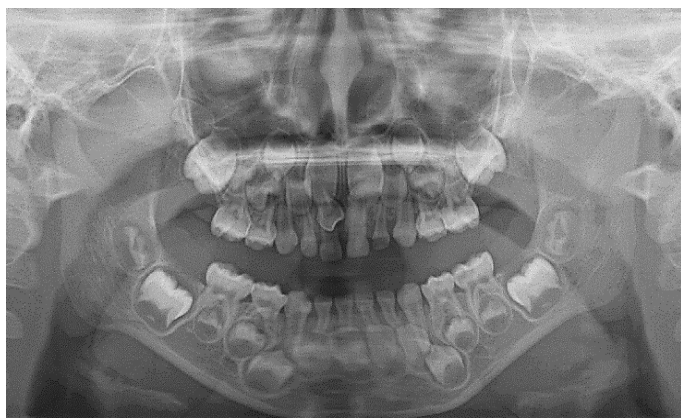


図 2 初診時のパノラマ X線写真

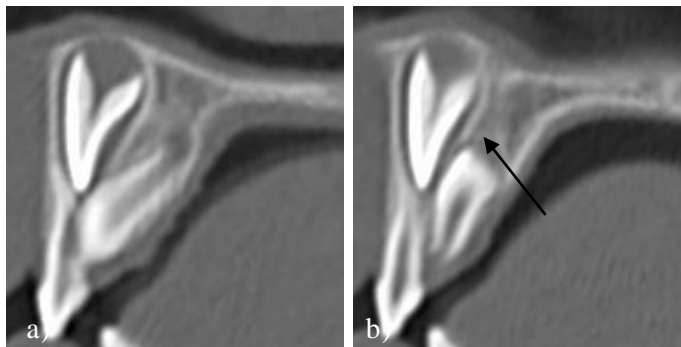


図 3 初診時の CT 画像
(a: 上顎右側 A 相当部 b: 上顎左側 A 相当部)

血液検査所見

血友病 B 患者の検査所見は出血時間やプロトロンビン時間(PT)は正常で, 活性型部分トロンボプラスチン時間(APTT)の延長を認める。今回の症例では, 診断時(生後 9 ヶ月)に APTT は 67.3 秒と延長を認め, 第 IX 因子活性度は 0.4% であり, 重症血友病 B と診断された。初診時は PT が 15.0 秒と軽度延長していたが, BT は 4.0 分, APTT は 35.6 秒であり基準値内であった(表 1)。

表 1 初診時および再検時の血液検査結果

	初診時	術後 2 日目
血液一般検査		
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	10.8	6.7
RBC ($10^4/\mu\text{L}$)	4.29	4.70
HB (g/dL)	11.5	12.2
Ht (%)	34.7	36.7
PLATS ($10^3/\mu\text{L}$)	370	466
凝固学的検査		
PT (秒)	15.0 H	14.2
BT (分)	4.0	
PT-INR	1.21	1.15
APTT (秒)	35.6	45.6 H
生化学検査		
AST (U/L)	23	24
ALT (U/L)	9	9
LDH (U/L)	230	181
γ -GTP (U/L)	9	8
TP (g/dL)	6.4	6.1
BUN (mg/dL)	8.5	8.9
Na (mmol/L)	139	134
K (mmol/L)	4.4	4.6
Cl (mmol/L)	103	100
CRP (mg/dL)	3.18 H	0.32 H

処置および経過:

全身麻酔下での上顎正中埋伏過剰歯(2 本)抜去術, 上顎右側 B, 下顎右側 D, 下顎左側 D, E のう蝕処置を予定した。血友病 B を認めたため, 当院小児科と連携し, 入院手術計画を立てた。入院期間は手術前日から術後 4 日までの 5 日間を予定し, 術後出血が継続するようであれば, 入院期間の延長を考慮することとした。第 IX 因子補充療法は術直前, 手術翌日および術後 3 日目に第 IX 因子製剤 1000U/日を投与し, 補助療法として術当日より退院日までトランネキサム酸(トランサミン®) 1g/日の経口投与を予定した。

2015 年 7 月に手術直前に第 IX 因子製剤 1000U 投与後, 全身麻酔下に上顎正中埋伏過剰歯抜去術, 上顎右側 B, 下顎右側 D, 下顎左側 D, E う蝕処置を施行した。術後, 止血床装着を試みたが, 患者の拒否が強く, 止血は得られていたため止血床は装着しなかった。同日はその後, 持続的な出血は認めなかった。

術後 2 日目、第 IX 因子製剤 1000U を投与した。上顎前歯部口蓋側創部に血餅の付着を認め、唾液中に混じる程度の軽度の出血を認めたが持続的な出血は認めなかった(図 4)。経口摂取が進まなかったため、トラネキサム酸 500mg/日を静注投与した。

術後 3 日目、第 IX 因子製剤の補充投与は行わなかった。創部に血餅の付着を認めたが、出血は認めなかった。依然として経口摂取が進まず、喉頭出血や血腫の有無精査目的に当院耳鼻咽喉科にて喉頭ファイバーを施行したが、異常は認めなかった。血液検査にて APTT 延長認めるが、軽度であり第 IX 因子製剤が奏功していると考えた(表 1)。

術後 4 日目、依然として創部に血餅の付着を認めるものの、出血は認めなかった(図 5)。第 IX 因子製剤投与後、退院となった。退院時にトラネキサム酸 500mg/日を 4 日分処方し、近在病院での週 2 回の第 IX 因子製剤の定期補充療法を継続した。



図 4 手術当日の口腔内写真

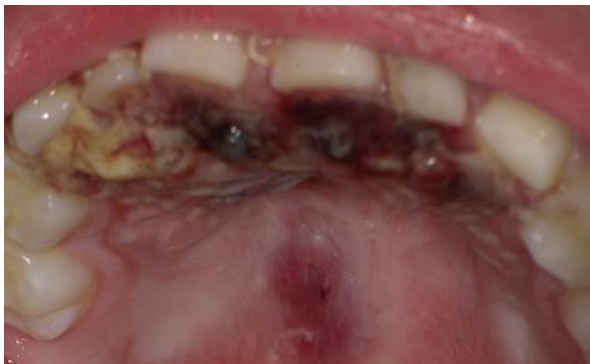


図 5 術後 4 日目の口腔内写真

術後 8 日目、創部からの出血を認め、第 IX 因子製剤補充療法を受けている近在病院を受診した。第 IX 因子製剤 1000U を投与され、当院に救急搬送された。口蓋全体に血餅の付着を認め、上顎右側 A 口蓋側創部から持続的な出血を認めた。当科にて電気焼灼止血処置を行い、当院小児科に観察入院した。トラネキサム酸投与量を 500mg/日から 1g/日に増量し、食事形態は全粥きざみ食より開始し、食事形態を徐々に変更した。

術後 9 日目、10 日目、12 日目に第 IX 因子製剤 1000U

を投与した。入院中、術後 10 日目に創部より軽度出血を認めたが、圧迫止血にて止血した。持続的な出血を認めることなく全身状態も良好であったため術後 12 日目にトラネキサム酸 1g/日を 7 日分処方し、退院とした。

術後 18 日目、経過観察のため受診した。上顎右側創部は上皮化傾向であり、左側創部は幼弱な血餅の付着を認めたが、出血は認めなかった。トラネキサム酸の追加処方を行わなかった。

その後、術後 21 日目、24 日目、25 日目に創部からの出血を認め、当科を救急受診した。電気焼灼止血を行い、ガーゼにて圧迫止血した。術後 25 日目に軟性止血床を装着した。

術後 30 日目、創部より出血を認めたため、救急受診した。上顎左側 B 口蓋側歯肉より出血を認め、ガーゼにて圧迫止血した。作製した止血床は持参されていなかったが、維持が弱いとの訴えがあり、再度歯の型取りをした。同日、硬性の止血床を装着し、上顎臼歯部歯冠と縫合固定した。

術後 31 日目、創部からの出血のため、救急受診した。止血床は前日夜に外したとのことだった。上顎右側 B～上顎左側 B の口蓋側に血餅の付着を認めたが、持続的な出血は認めなかった。ガーゼにて圧迫止血を行い、止血床の維持向上のためティッシュコンディショナーを用いて止血床の内面を調整した。

術後 32 日目、経過観察のため受診した。止血床を装着しており、創部からの出血は認めなかった。出血が頻回であるため、小児科担当医とも相談の上、トラネキサム酸 1g 分 3 投与を再開し、第 IX 因子製剤補充療法の定期投与を 2 回/週(月・木)から 3 回/週(月・木・土)に変更した。

術後 40 日目、創部からの出血のため救急受診した。上顎前歯創部より持続的な出血を認めた。電気焼灼止血を行い、サージセルを創部に填入し止血床を装着し止血した。

術後 40 日目以降は出血を認めていない。現在、1 ヶ月に一度の頻度で経過観察しているが、創部からの出血は認めず、上皮化を認めている。

考察

血友病 B について

血友病 B は血液凝固第 IX 因子の欠乏を本態とする遺伝性出血性疾患であり、本邦の患者数は 952 人と稀な疾患である。遺伝形式は伴性劣性遺伝性であり、患者の大多数が男性である²⁾。出血症状は皮下、関節内、筋肉内等の深部出血が多くみられ、この他口腔内出血や血尿も認められる。通常、血液凝固第 IX 因子活性は 100%前後であるが、血友病 B 患者では血液凝固第 IX 因子の活性が 40%以下に低下している。特に活性が 1%未満の場合は重症型であり、1 歳未満から様々な出血を起こすことが多い。検査所見としては出血時

間やプロトロンビン時間 (PT) は正常で、活性型部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長を認める。今回の症例では術前 (前日に第 IX 因子製剤投与) の第 IX 因子活性は 10% であった。

第 IX 因子補充療法とインヒビターについて

血友病 B の治療には第 IX 因子製剤の補充療法が継続的に行われるが、治療経過においてこれら凝固因子製剤に対する抗体 (インヒビター) が産生され、製剤治療の効果が減弱することがある。インヒビター発現の頻度は血友病 B 患者の約 4~5% とされ、重症患者の方が軽症~中等症の患者よりも発現頻度が高い³⁾。今回の症例では、近在病院にて第 IX 因子製剤補充療法 (2 回/週) を受け、当院小児科にて定期的 (3~4 ヶ月に一度) にインヒビター発現の有無を精査しており、抜歯直前にも精査したところ、インヒビター発現は認めなかった。

第 IX 因子目標値について

血友病 B 患者に第 IX 因子製剤を静脈投与した場合、投与後 10~15 分でピークレベルに達する。第 IX 因子製剤の半減期は 24 時間程度とされており、出血症状や重症度によって投与量を決定する。ベネフィックス[®] 必要投与量は下記の式をもとに計算することを推奨されている¹⁾。

$$\text{必要投与量(単位)} = \text{体重(kg)} \times \text{目標ピークレベル}(\%) \times X^*$$

*血漿由来製剤の場合は約 1、遺伝子組み換え第 IX 因子製剤 (ベネフィックス[®]を含む) は 1~1.4 とされるが、第 IX 因子製剤の上昇率は個人差が大きいとされるため個々に輸注試験を行い、回収率を測定することが望ましい¹⁾。今回の症例では抜歯の 10 ヶ月前に回収率の測定を行っており、回収率は 56.7% と低値であり、上式の X 値は 1.76 であった。

『インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン』¹⁾では歯科治療 (抜歯、切開を伴う) の場合、目標ピークレベルを 50~80% とし、処置直前に 1 回投与、以後経過に応じてピーク因子レベルを 20~30% となるように 1~3 日間追加投与することが推奨されている。また、5~10 日間のトラネキサム酸 (15~25mg/kg/回 2~3 回/日 経口 10mg/kg 2~3 回/日 静注) 投与による補助療法の併用も推されている。今回の症例では、小児科担当医と相談の上、第 IX 因子製剤投与量を決定した。投与量は 1000U/日 (目標ピークレベル 28.4% に相当) とし、手術直前、手術翌日、術後 3 日目の投与を予定した。1000U は術直前の目標ピークレベル 50~70% には達しないが、術野での焼灼止血により止血が得られると想定し増量は行わなかった。補助療法として、術後より 4 日間トラネキサム酸 500mg/日を静注投与し、退院日 (術後 3 日目) にトラネキサム酸 1g/日 4 日分を処方した。今回の症

例では、術後から退院まで異常出血を認めることはなく術直後の経過としては良好であった。

血友病 B 患者の抜歯処置

中島ら⁴⁾の血友病 B 患者の抜歯に関する臨床研究において、血友病 B 患者での抜歯後出血日数は 1~8 日、平均出血日数 (乳歯 2.4±2.3 日、永久歯 1.6 日±0.5 日) であり、有意差はないものの、乳歯抜歯のほうが永久歯抜歯よりも平均出血日数が長かったと報告している。また、長期出血症例の 2 例 (6 日および 8 日間出血) は乳歯の 1~2 歯抜去であった。

今回の症例では抜歯後出血初発日より入院管理を行った際は持続的な出血を認めなかった。しかし、退院後に頻回に出血を認め、第 IX 因子の定期補充療法の増加、トラネキサム酸の投与、止血床の継続的装着によりようやく止血が得られた。入院中に止血が得られた理由は第 IX 因子製剤の頻回投与だけでなく、病院食での食事管理により創への食塊の刺激が軽減された結果と考える。平均出血日数が乳歯抜歯のほうが長いと報告されていることから、小児では口腔内の安静保持が困難なことが推察された。

上顎正中埋伏過剰歯の抜歯時期に関しては様々な意見があり統一見解はない。野田⁵⁾は埋伏過剰歯の存在による明らかな異常が認められない限り抜歯は永久歯歯根形成期を避け適切な時期まで延期可能としている。一方で岡本ら⁶⁾は早期抜歯の必要性を唱えており、黒須ら⁷⁾は乳歯列や永久歯列の萌出の如何に関わらず、不正や障害を伴う可能性がある場合は抜歯すべきであると述べている。また、上顎前歯部埋伏過剰歯の存在により後継永久歯の萌出障害、歯列不正、歯根圧迫による後継永久歯の転位や根吸収が起こることが報告されている^{8, 9)}。今回の症例では血友病 B があり出血のリスクを考慮すると患者の協力が得られる年齢まで抜歯を延期すべきであった可能性もあるが、上顎正中埋伏過剰歯 2 歯がいずれも上顎両側 1 番歯冠に近接しており萌出の妨げとなること、全身麻酔での多数歯う蝕処置と同時に抜歯ができることから 4 歳 11 ヶ月という低年齢ではあったが早期の抜歯術を選択した。

血友病 B 患者の歯科治療では小児科もしくは血液内科担当医と連携し、病態の把握、適切な第 IX 因子の補充および止血処置を行うだけでなく、患者の年齢や性格を考慮し治療時期を決定すること、また術後に創部管理の指導を行うことも重要である。

結語

今回、我々は重症血友病 B 患者に上顎埋伏過剰歯抜去術を施行し、術後 1 ヶ月半に渡り出血を繰り返し止血に苦慮した 1 例を経験したので報告した。

引用文献

- 1) 藤井輝久, 天野景裕, 渥美達也, 石黒精, 太平勝

- 美, 他. 日本血栓止血学会 インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン:2013 年改訂版. 血栓止血誌 24(6):619-639, 2013
- 2) 武田純三, 田中健一. 麻酔科医, 集中治療医に必要な血液凝固, 抗凝固, 線溶系が分かる本 新興交易医書出版部.
- 3) 田中一郎, 中宏之, 嶋緑倫. 血友病インヒビター血栓止血誌. 2000 11(6):559-571
- 4) 中島信雄. 血友病 B 患者の抜歯に関する研究
- 5) 野田忠. 過剰歯, 上顎中切歯の埋伏. 野田忠, 佐々木隆二編. 小児歯科臨床プラクティス, 医学情報社. 東京 1996, pp.112-115
- 6) 岡本治, 小得静夫, 田中淳, 清水恒雄, 倉繁房吉, 上原正雄, 他. 上顎前歯部過剰歯 410 症例の分類観 (その 1, 完). 歯科学報. 63:850-856, 1963. 64:875-882, 1964.
- 7) 黒須一夫, 服部礼子, 片寄恒雄, 田中成子. 逆生理埋伏歯による上顎右側中切歯萌出遅延の一治験例. 日保歯誌. 5:121-130, 1964.
- 8) 駿河由利子, 野坂久美子. 上顎正中部に埋伏過剰歯 3 歯を有する症例の臨床的検討. 小児歯誌. 38:871-880. 2000.
- 9) 辻野啓一郎, 薬師寺仁. 上顎洞内に萌出した過剰歯の 1 例. 小児歯誌. 39:901-907. 2001.

和文抄録

血友病 B は第 IX 因子欠乏による伴性劣性遺伝性の出血性疾患であり, 本邦の患者数は約 1000 人と稀な疾患である. 今回, 我々は重症血友病 B 患者の抜歯後に止血が困難であった症例を経験したので, 若干の考察を加えて報告する.

患者は, 4 歳男児で, 2015 年 5 月下旬に全身麻酔下での多数歯う蝕加療を主訴に, 当科を受診した. 血友病 B があり, 週 2 回の第 IX 因子補充療法を受けていた. 口腔内所見として上顎左側 B, 下顎右側 D, 下顎左側 D, E にう蝕を認めた. 初診時パノラマ X 線写真および CT 画像上で上顎両側 A 根尖部に 2 つの歯様不透過像を認め, 上顎両側 1 番の萌出障害となる可能性が高いため, 抜歯が必要と判断した. かかりつけである当院小児科と連携の上, 全身麻酔下とう蝕処置ならびに上顎埋伏過剰歯抜去術を行った. 術後, 異常出血なく退院したが, その後, 1 ヶ月半に渡り出血を繰り返し止血に苦慮した. 現在は創部の上皮化を認め治癒良好である.

キーワード: 血友病 B, 過剰歯, 抜歯後出血