

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

有病者歯科医療 (2010.4) 19巻1号:19-24.

抗血小板抗体陽性血小板無力症患者の抜歯経験

近藤 英司, 竹川 政範, 荒井 五織, 岡 久美子, 松田 光悦

抗血小板抗体陽性血小板無力症患者の抜歯経験

近藤英司・竹川政範・荒井五織

岡久美子・松田光悦

要旨：血小板無力症は血小板数は正常であるが出血時間の延長、血小板の質的異常や重度の出血の症状を特徴としている先天的な血小板の疾患である。抗血小板抗体陽性血小板無力症は頻回の血小板輸血を原因として発症する。われわれは抗血小板抗体陽性血小板無力症の26歳男性の抜歯術を経験した。HLA適合血小板輸血と局所の管理により重度の出血などなかった。

キーワード：抗血小板抗体陽性血小板無力症、HLA適合血小板輸血、出血

緒言

血小板無力症は、1918年にスイスの小児科医により報告された先天性疾患である¹⁾。本症は出血時間の延長、血小板凝集能の欠如と血餅退縮の欠如を特徴とする血小板機能異常症である。その治療は血小板成分輸血療法であるが、輸血を繰り返すことにより抗血小板抗体が産生され、出血傾向が改善されなくなることがある。この状態に陥った血小板無力症を抗血小板抗体陽性血小板無力症という²⁾。

今回われわれは、通常血小板輸血が無効とされる抗血小板抗体陽性血小板無力症患者に対し、HLA適合血小板輸血を併用した抜歯を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

症例

患者：26歳、男性。血液型AB型、Rh(+)。

初診：2007年7月。

主訴：左側上顎臼歯部の疼痛。

家族歴：近親者に出血性素因を有する者は認めず、特記事項なし。

既往歴：生後3か月頃より四肢に紫斑の出現および鼻出血を認め、某病院小児科を受診し血小板無力症と診断された。その後、7歳まで2,3か月に一度の頻度で、止血困難な鼻出血に対して血小板輸血を行っていた。1997年5月、当院整形外科において左

足関節症の診断下に関節固定術を施行した。その際の術前検査で、抗血小板抗体陽性と診断されたためHLA適合血小板を輸血し、手術を行った。それ以降輸血の既往はなかった。その他の合併症としては1995年の輸血が原因と考えられるC型肝炎ウイルスが陽性であった。

現病歴：2007年7月頃より7|7|8の歯痛と周囲歯肉に軽度の腫脹および疼痛を認めたため、近隣の病院歯科を受診した。いずれの歯も抜歯の適応だったが、既往歴に血小板無力症があるため、血小板輸血を必要とした。しかし、患者は抗血小板抗体陽性のため、HLA適合血小板輸血を必要とし、同病院では入手困難なため、当科に紹介受診した。

現症：

全身所見：身長180.5cm、体重65.4kg、BMI 20.1、顔貌は左右対称で顔色は良好であった。右側上肢、下肢に打撲による点状出血斑を認めた(写真1,2)。

口腔内所見：7|5|6|7はう蝕歯で、特に7|7は残根状態であった。また、|8はやや頬側に転位しており、頬側歯肉に腫脹と圧痛を認めた(写真3,4)。上下顎歯肉をはじめ口腔内に自然出血は認めなかった。

血液検査所見：初診時の末梢血検査、生化学検査所見では、血小板数は248,000/ μ lと基準値で、その他特に異常値は認めなかった。凝固機能検査ではプロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間は基準範囲内であった。血餅収縮は欠如、血小板粘着能は低下、血小板凝集能検査ではアデノシン

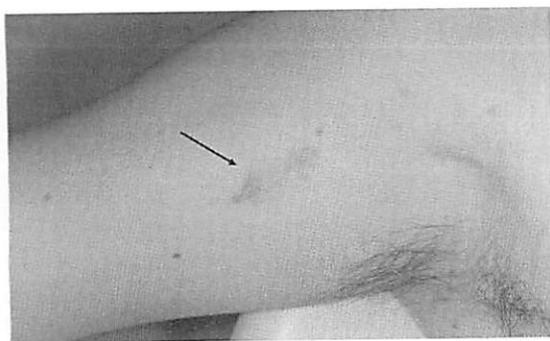


写真1 初診時上肢写真
点状出血斑を認めた(矢印).



写真4 初診時パノラマX線写真
75|67 はう蝕歯, 7|7 は残根.

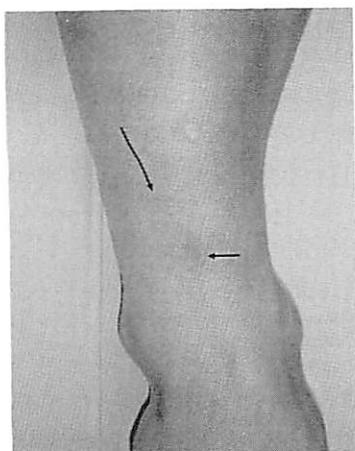


写真2 初診時下肢写真
点状出血斑を認めた(矢印).



写真3 初診時口腔内写真
75|67 とう蝕歯を認め, 18 は頰側転位していた.

表1 初診時の検査値

WBC	7470 / μ l	(3500~8500/ μ l)
RBC	554×10^4 / μ l	($443 \times 10^4 \sim 570 \times 10^4$ / μ l)
Ht	41.8 %	(40.0~50.0%)
Plat	24.8×10^4 / μ l	($15.0 \times 10^4 \sim 35.0 \times 10^4$ / μ l)
CRP	0.1 mg/dl	(0.0~0.3 mg/dl)
BUN	9 mg/dl	(6~20 mg/dl)
Cr	0.71 mg/dl	(0.4~1.3 mg/dl)
Na	140 mEq/l	(135~150 mEq/l)
K	3.8 mEq/l	(3.5~5.0 mEq/l)
AST	32 IU/l	(6~40 IU/l)
ALT	40 IU/l	(6~37 IU/l)
LDH	148 IU/l	(105~210 IU/l)
T-Bil	0.7 mg/dl	(0.2~1.0 mg/dl)
APTT	26.4 秒	(24.0~40.0 秒)
PT	11.8 秒	(10.0~13.0 秒)
血餅収縮	0 %	(40~50%)
血小板粘着能	10.9 %	(25.0~60.0%)
血小板凝集能		
ADP	0 %	(69~95%)
Collagen	3 %	(77~99%)
Ristocetin	60 %	(75%)

ニリン酸 (ADP) が著しい低下, コラーゲンに対しても凝集の低下を示し, リストセチンは軽度の低下を認めた(表1).

血小板表面マーカーは血小板血栓形成に至る過程で粘着, 凝集の反応に血小板膜糖蛋白が関わっているとされており, そのなかで特に血小板凝集に深く関わっている血小板膜糖蛋白 GP IIb/IIIa, GP Ibの分布を示すグラフより, GP IIb/IIIaのみ陰性の領域

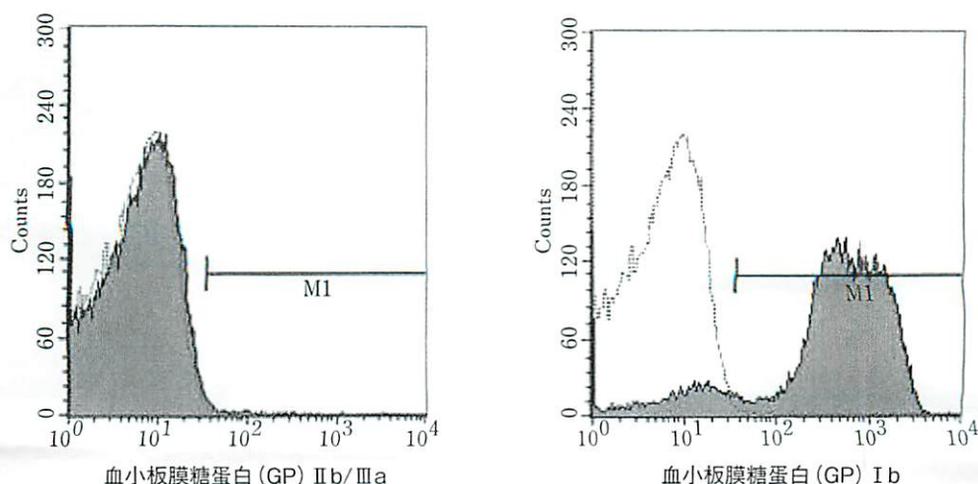


図1 血小板膜糖蛋白 GP II b/III a は、GP I b の分布を示すグラフ

GP II b/III a は陰性の領域を示し、欠如している。

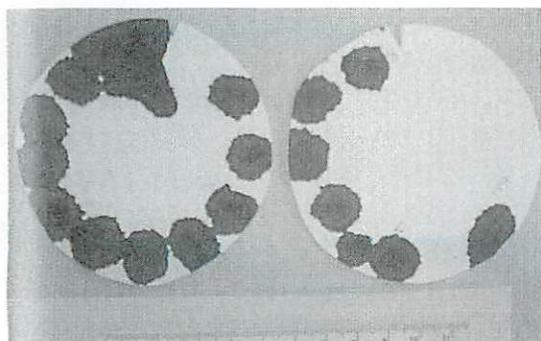


写真5 Duke 法による出血時間検査

30分以上止血しなかった。

を示し、欠如していることが明らかとなった(図1)。また、Duke 法による出血時間検査では30分以上止血しなかった(写真5)。

臨床診断: 717 C4, 左側上顎智歯周囲炎, 516 慢性化膿性歯髄炎。

処置および経過: 抜歯において止血困難が予想されたため、当院血液内科に対診した。鼻出血に対して12時間近く止血に時間を要するとのことで、抜歯時の止血も困難と考えられた。内科対診結果より術前20単位、術直後20単位、そして翌日に20単位のHLA適合血小板輸血を行い、処置を行うこととした。2007年8月、術前にHLA適合血小板AB型

20単位輸血後、手術室で局所麻酔下に、717 8 抜歯術、516 抜歯処置を施行した。抜歯窩には、局所止血材としてサージセル®を挿入、止血用床副子を装着し終了とした。術中の異常出血は認めなかった。術直後HLA適合血小板A型20単位輸血を行った。術後1日目にAB型HLA適合血小板15単位輸血を行った。術後1日目の口腔内所見において、抜歯窩は血餅で充満しており止血されていた。術後2日目に止血用床副子除去、その後も出血は認めなかった。術後感染予防として3日間抗菌薬を使用(CFPN-PI 100mg/×3)した。また鎮痛としてロキソプロフェンナトリウム(60mg)を術後1日目に使用したが、その後は疼痛なく経過した。創傷治癒不全などは認めず、また発熱症状など全身状態も異常なく経過したため、術後6日目に退院となった。以降紹介医において補綴処置を含め定期的に経過観察しており、全身状態、局所状態ともにその後の経過は良好とのことである。

考 察

血小板無力症は、血小板数が正常にもかかわらず出血時間が延長し、血小板凝集の欠如と血餅退縮の障害または欠如を特徴とする先天性血小板機能異常症の一つである。本症は常染色体劣性遺伝と考えら

れ、性差はなく、両親が血族結婚の場合に多いとされている³⁾が、時には優性遺伝形式をとる場合もあるといわれている⁴⁾。本症例においては近親者に出血性素因をもつものはおらず、遺伝的關係はみられなかった。

その発生頻度は、人口10万人に対し0.03人の割合といわれており、先天性血小板機能異常症の約60%を占めている⁴⁾。

臨床症状としては、小児期より皮下出血、粘膜下出血、歯肉出血、鼻出血などが生じる。外傷時や抜歯をはじめとした手術時の大量出血もみられることがある。ただし、関節腔内出血や筋肉内出血などの血友病性(凝固因子欠乏型)出血は認められなくされている⁵⁾。なかには頭蓋内出血で死亡する重症例も報告されている⁶⁾。幼小時期の出血によりしばしば輸血を必要とするが、一般的には成人になるに従い出血症状は軽減していくといわれている⁷⁾。

本症の止血に関する機能的異常の機構は、血小板に特異的な分子であり、フィブリノーゲンのレセプターとして血小板粘着および血小板凝集に必須の分子である血小板膜GP IIb/IIIa複合体の欠如、低下ないし異常による血小板凝集異常である。その程度によりI型、II型、変異型に分類されている。その大部分はI型であり、約80%を占めるとされている⁵⁾。本症例は検査結果から血小板は正常値であったが、出血時間は著明に延長し、血小板凝集検査において、ADP、コラーゲン、アドレナリンなどで惹起されるフィブリノーゲン依存性の血小板凝集がすべて低下していた。一方、抗菌薬であるリストセチンは基準値と比べ若干障害される⁷⁾が、本症例においても軽度低下を示した。このことから本症例はGP IIb/IIIaが欠如している典型的な血小板無力症I型であった。

血小板無力症の根本的治療法はなく、出血傾向に対し対症療法として、正常な機能を有する血小板輸血の施行が治療の基本とされる²⁾。これにより、出血傾向を改善することができるが、輸血を繰り返すことにより抗血小板抗体が産生され、血小板成分輸血後も出血傾向が改善されなくなることがある。この状態に陥った血小板無力症を抗血小板抗体陽性血小板無力症という²⁾。下山ら⁸⁾は輸血回数が増すに従い、抗血小板抗体の発生頻度が増加することを報

告している。また、血小板輸血を受けた60%の患者に抗血小板抗体が産生されたが、全血輸血のみを受けた患者は29.7%にしか抗血小板抗体が検出されなかった。そのことより、1回の輸血量または感作される抗原量が、抗体発生頻度を増加させる大きな要因となっている可能性が高いと報告している。

抗血小板抗体は抗血小板自己抗体と抗血小板同種抗体の2種類に分けられる。輸血や妊娠などにより同種抗原に触れると、抗HLA抗体と抗HPA抗体などの抗血小板同種抗体が産生されることがある。免疫学的血小板輸血不応状態の症例では約90%の症例で抗HLA抗体が原因となっているといわれている⁹⁾。このような症例ではHLA適合血小板製剤を輸血することにより正常機能を有した血小板数の増加が期待できる⁹⁾。岡田ら¹⁰⁾は抗血小板抗体陽性血小板無力症患者の妊娠症例に対して血小板破壊と抗体産生抑制を目的にガンマグロブリン大量療法をHLA適合血小板製剤輸血とともに併用している。結果として抗血小板抗体価の上昇を抑制したことからガンマグロブリンの投与による治療効果を示唆している。その他の治療法として副腎皮質ステロイドホルモン投与¹¹⁾、血漿交換¹²⁾、リコンビナント活性化型VII因子¹³⁾などが考えられているが、不確実でさらに安全性の確立もされていない。

血小板無力症の患者の抜歯に関して伊藤ら¹⁴⁾は乳歯の抜歯に対して、血小板輸血に伴う抗血小板抗体産生の危険性および感染を考慮し、極力局所止血のみで対処すべきと報告している。また、甲原ら¹⁵⁾は抜歯処置に関して、酸化セルロースの抜歯窩への充填、抜歯創の縫合、サージカルバックによる抜歯窩の圧迫、レジン床による圧迫止血、フィブリン糊による血液凝固促進などを併用することにより、血小板輸血なしで行うことが可能と報告している。しかし伊藤ら¹⁴⁾は、骨削除が必要な埋伏智歯などの外科的侵襲の大きい抜歯に関しては、術前の十分な血小板輸血が重要であるとしている。他の補助療法として藤本ら¹⁶⁾は埋伏智歯抜歯に対して血小板輸血を行わず、フィブリノーゲン加第VIII因子製剤の局所注入により問題なく止血しているとの報告もある。抜歯とは異なるが、木崎ら¹⁷⁾は初診時に最大11mmの歯周ポケットと全顎的な緑下歯石をもつ血小板無力症患者のScaling root planing (SRP)を行うに際

し、通常より少ない歯数で行いその出血に対しては圧迫止血のみで対応できたとしている。ただしいずれの報告も外科的処置の前には血小板輸血の準備が必要とされている。

本症例では初診時に鼻出血が止血するまで12時間近くかかるとの本人の話をうけ、内科医と相談の上でHLA適合血小板製剤を術前、術後に輸血して処置を行い、良好な止血効果を得ることができた。しかし、HLA適合血小板製剤は入手困難であり、術直後のHLA適合血小板製剤は患者の血液型であるAB型ではなく、A型の血液製剤を用いた。また、術後1日目のHLA適合血小板製剤は15単位しか集まらず、それを使用した。本症例を通じてHLA適合血小板製剤は他の輸血製剤に比べて入手困難なため、調達には労力を要することを、改めて実感した。そのため複数歯の抜歯後など、異常出血が予想される場合には輸血の準備をあらかじめ行い、輸血製剤の確保などの見込みがついたところで処置を行うべきであると考えられた。また、特殊かつ貴重な輸血製剤の使用ということもあり、輸血方法なども含め血液内科など関連各科と連絡を密にすることも重要であると思われた。

結 語

今回われわれは先天性血小板機能異常症である、血小板無力症患者にHLA適合血小板輸血を用いた抜歯を経験したので報告した。

本論文の要旨は第34回日本口腔外科学会北日本地方会(2008年5月、新潟市)で発表した。

引用文献

- 1) Glanzmann, E.: Hereditäre hamorrhagische thrombasthenie. Ein Beitrag zur Pathologie der Blutplättchen. *Jahrb Kinderheilk* 88: 111-141, 1918.
- 2) 吉田久博, 伊藤和彦: 抗血小板抗体陽性血小板無力症. *日輸血会誌* 35: 590-592, 1989.
- 3) 横尾秀陽, 小河清裕, 他: 血小板無力症の抜歯経験. *福岡歯大誌* 16: 64-69, 1989.

- 4) 山田善三郎: 血小板無力症について. *DENTAL DIAMOND* 8: 42-43, 1983.
- 5) 森 和夫: 血小板の異常と止血障害—先天性異常を中心に—. *Biomedical Perspectives* 1: 13-20, 1992.
- 6) 由良茂夫, 刈谷方俊, 他: 抗血小板抗体を有する血小板無力症合併妊娠に対する γ -globulin大量療法の試み. *Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol* 3: 131-135, 1993.
- 7) 富山佳昭: 血小板無力症. *血栓止血誌* 16: 171-178, 2005.
- 8) 下山正徳, 湊 啓輔, 他: 抗白血球抗体, 抗血小板抗体の発現とその成分輸血の輸注効果に及ぼす影響. *日本臨床* 35: 42-50, 1977.
- 9) 雨宮洋一: 血小板不応状態とその対策. *日本臨床* 55: 208-214, 1997.
- 10) 岡田英孝, 永田文江, 他: 抗血小板抗体陽性であった血小板無力症合併妊娠の1例. *産婦の進歩* 50: 160-162, 2002.
- 11) Kashyap, R., Kriplani, A., et al.: Pregnancy in a patient of Glanzmann's thrombasthenia with antiplatelet antibodies. *J.Obstet Gynaecol.Res* 23: 247-250, 1997.
- 12) Ito, K., Yoshida, H., et al.: Antibody removal therapy used successfully at delivery of a pregnant patient with Glanzmann's thrombasthenia and multiple anti-platelet antibodies. *Vox Sang* 61: 40-46, 1991.
- 13) Poon, M.C., Demers, C., et al.: Recombinant factor VII a is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Blood* 94: 3951-3953, 1999.
- 14) 伊藤弘人, 神部芳則, 他: 血小板無力症患者の δ 18水平埋伏智歯および δ 18類側転位歯の抜歯経験. *日有病歯誌* 9: 85-88, 2001.
- 15) 甲原玄秋, 佐藤研一: 血小板無力症患者の抜歯経験. *日口外誌* 36: 1544-1549, 1990.
- 16) 藤本佳之, 向井紀文, 他: 血小板無力症患者の抜歯経験. *阪大歯学誌* 42: 219-221, 1997.
- 17) 木崎久美子, 森川知昭, 他: 血小板無力症患者に対する歯周治療経験. *日歯学誌* 33: 53-55, 2004.

Tooth extraction in a patient with anti-platelet-antibodies-positive Glanzmann's thromboasthenia

Kondou Eiji · Takekawa Masanori · Arai Saori
Oka Kumiko · Matsuda Mitsuyoshi

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Asahikawa Medical University
(Chief: Prof. Matsuda Mitsuyoshi)

Abstract: Glanzmann's thromboasthenia is a congenital platelet disorder characterized by a normal platelet count, a prolonged bleeding-time, a qualitative platelet defect and severe hemorrhaging. Glanzmann's thromboasthenia that is positive for anti-platelet-antibodies can develop as a result of frequent platelet transfusions. We report a case of teeth extraction in a 26-year-old man suffering from Glanzmann's thromboasthenia. The patient had no severe hemorrhaging from the effects of pre- and post-operative transfusions of HLA-matched-platelet and local management for bleeding.

Key words: anti-platelet-antibodies-positive Glanzmann's thromboasthenia,
transfusions of HLA-matched-platelet, hemorrhaging