

抗凝固・抗血小板薬使用患者における抜歯に関する検討 —当科における対応およびアンケートによる患者の意識調査—

楠 公孝* 栗田 浩 安藤美佳子
成川純之助 小池 剛史 倉科 憲治
信州大学医学部歯科口腔外科学教室

Clinical Evaluations of Tooth Extraction in Patients Undergoing Anti-Coagulant and/or Anti-Platelet Therapy —Our Measures and Questionnaire Evaluations of Patients' Awareness—

Kimitaka KUSUNOKI, Hiroshi KURITA, Mikako ANDO
Jun-nosuke NARIKAWA, Takeshi KOIKE and Kenji KURASHINA
Department of Dentistry and Oral Surgery, Shinshu University School of Medicine

In this study, we retrospectively reviewed on tooth extractions carried out in patients undergoing an anticoagulant and/or antiplatelet therapy. Patient awareness about the possible complication of tooth extraction was surveyed with a questionnaire.

This study was carried out in 48 patients who had tooth extraction(s) during the period from March 2002 to March 2003. Of these patients, 12 had taken an anticoagulant agent, 30 an antiplatelet agent, and 6 had taken both. Seventy percent of the patients underwent tooth extractions after discontinuing anticoagulant and/or antiplatelet drugs. Secondary hemorrhage was observed in 3 patients, but no other complications were noted. There was a tendency for a higher prevalence of secondary hemorrhage in patients who underwent multiple extractions. However, there was no relationship between the occurrence of complications and interruption of anticoagulant and/or antiplatelet drugs.

Thirty-eight patients (79.2%) answered the questionnaire. Almost all of them were anxious about tooth extraction with concomitant use of anticoagulant and/or antiplatelet drugs. Results of the questionnaire also showed that they were afraid of bleeding rather than complications related to thrombosis. *Shinshu Med J 52 : 181—186, 2004*

(Received for publication February 13, 2004 ; accepted in revised form March 24, 2004)

Key words : anti-coagulant and anti-platelet therapy, tooth extraction, secondary hemorrhage
抗凝固・抗血小板療法, 抜歯, 後出血

I 緒 言

近年, 医学の進歩および高齢化社会の到来により全身的な疾患を有する患者, あるいは特別な配慮を要する患者の歯科治療を行う機会が増加してきている。中でも抗凝固薬・抗血小板薬(抗血栓薬)服用患者においては, 抜歯などの観血的処置を行う際には後出血などに関して注意が必要となる。これらの患者に対して

は一般に抜歯後の出血を回避するために抗血栓薬の休薬, 減量を行うことが多い。しかし休薬による血栓塞栓症などの重篤な合併症も報告¹⁾²⁾されており, 薬剤の休止または減量の要否について定まった見解が得られていない。

今回我々は, 抗血栓療法患者に対する当科での抜歯処置の実態と合併症の発生状況を調査した。さらに抜歯を受けた患者に対し, 抜歯時の抗血栓薬の休薬などに対する認識についてアンケート調査を行ったのでその概要を報告する。

* 別刷請求先: 楠 公孝 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部歯科口腔外科

II 対象および方法

平成13年3月から平成14年3月までに当科を受診した2,291名の内、抗血栓療法を施行されていた患者は135名であった。その内抜歯を受けた48名を今回の検討対象とした。48名の内訳は男性33名、女性15名であり、年齢は28歳から82歳で平均63.9歳であった。

A 実態調査

カルテをもとに対象患者の抗血栓療法を受けるに至

った原因疾患、使用薬剤、抜歯の内容、抗血栓薬の休薬状況、血液凝固能検査結果、抜歯時の局所止血法、術後の合併症について調査を行った。

B アンケート調査

対象患者に対し抗血栓薬に対する意識、薬剤の休薬下・減量下・非休薬下での抜歯に対する考え方、抜歯後の全身的合併症発症の有無など計8項目についてのアンケート調査を郵送にて行った。使用したアンケート用紙を図1に示した。

血液をサラサラにする薬（抗凝固薬、抗血小板薬）を飲んでいる患者さんに抜歯を行う際、抜歯後の出血を防止するため、薬を一時的に中止してから抜歯を行うということが多く行われています。しかし患者さんの病状によっては薬を止めることが血栓形成、病気の悪化につながる可能性が高い場合、休薬せずに抜歯を行うことも稀ではありません。事実、休薬による血栓形成などの全身的な合併症を考えた場合、できる限り休薬せずに抜歯を行う方が良いのではないかと意見もあります。この点に関してあなたのご意見をお聞かせ下さい。

Q 1. 抜歯前に薬（抗凝固薬、抗血小板薬）を休薬した方、休薬したことについてどう思われましたか？

- ア. 安心であった。(理由：)
- イ. 不安であった。(理由：)
- ウ. どちらでもない。

Q 2. 抜歯前に薬を休薬しなかった方、休薬しなかったことについてどう思われましたか？

- ア. 安心であった。(理由：)
- イ. 不安であった。(理由：)
- ウ. どちらでもない。

Q 3. あなたが飲まれている抗凝固薬・抗血小板薬を抜歯などの処置の際、休薬や減量をしなければいけない理由、また休薬や減量をするることによる合併症（副作用）についてご存じでしたか？

- ア. よく知っていた。
- イ. 全く知らなかった。
- ウ. なんとなく知っていた。
- エ. 今でもよく知らない。
- オ. その他 ()

Q 4. 入院をして抜歯をした方、入院下で抜歯することに対してどう思われましたか？

- ア. 安心であった。(理由：)
- イ. 入院の必要性はわかっていたが、できれば入院したくなかった。(理由：)
- ウ. 入院までする必要はなかったと思う。
- エ. どちらでもよかった。

Q 5. 外来で（入院せずに）抜歯した方、入院下で抜歯することに対してどう思われますか？

- ア. 安心である。(理由：)
- イ. 入院の必要性はわかっているが、できれば入院したくない。(理由：)
- ウ. 入院までする必要はないと思う。
- エ. どちらでもよい。

Q 6. 抜歯後（帰宅後、数日後、入院中、退院後）以下の様な症状（体の不調）はありましたか？（いくつでも○をつけて下さい。）

抜歯部の痛み 血が止まらない 傷の治りが悪い 頭痛 吐き気 嘔吐 不眠 食欲低下 発熱
倦怠感 めまい もの忘れしやすくなった 動悸がする 息切れ 息苦しい せき込む 手足のむくみ
冷感 しびれ 脱力感 体に力が入らなくなった 頭がボーッとする その他 ()

Q 7. 上記にて体の不調を訴えた方、それによりどこかの医療機関にかかられましたか？

- ア. はい
- イ. いいえ

はいと答えた方、その時の診断名と、差し支えないようでしたら医療機関名もお教え下さい。

診断名： ()
(医療機関名：)

Q 8. 今後再度、抜歯が必要な時、抜歯前の休薬を望みますか？

- ア. はい (理由：)
- イ. いいえ (理由：)

図1 アンケート用紙

III 結 果

A 実態調査

1 基礎疾患の種類 (表1)

抗血栓薬服用に至った原因疾患は、脳梗塞が16例、弁置換術後が8例、心房細動が9例、狭心症8例、心筋梗塞4例等であった(重複あり)。

2 使用薬剤 (表2)

使用していた薬剤は、抗凝固薬ではワルファリンカリウムが18例、抗血小板薬ではアスピリンが25例、塩酸チクロピジンが12例、塩酸サルポグレラート、リマ

表1 抗血栓薬服用の原因基礎疾患 (重複あり n=48)

脳梗塞	16例
弁置換術後	8例
心房細動	9例
狭心症	8例
心筋梗塞	4例
心バイパス術後	4例
弁膜症	2例
その他	15例

表2 使用していた抗血栓薬 (重複あり n=48)

アスピリン	25例
ワルファリンカリウム	18例
塩酸チクロピジン	12例
リマプロスタアルファデクス	1例
塩酸サルポグレラート	1例

表3 抜歯の内容と入院の有無

	入院	外来
普通抜歯 (単数歯抜歯)	5例	18例
普通抜歯 (複数歯抜歯)	9例	12例
埋伏抜歯 (単数歯抜歯)	2例	2例

表4 抜歯の内容と休薬状況

	休薬	減量	非休薬
普通抜歯 (単数歯抜歯)	11例	2例	10例
普通抜歯 (複数歯抜歯)	13例	4例	4例
埋伏抜歯 (単数歯抜歯)	3例	0例	1例

表5 投与されていた薬剤と休薬状況

	休薬	減量	非休薬	計
抗凝固薬	8例	1例	3例	12例
抗血小板薬	15例	3例	12例	30例
両剤併用	4例	2例	0例	6例
計	27例	6例	15例	48例

プロスタアルファデクスがそれぞれ1例であった(重複あり)。

3 抜歯の内容と入院の有無 (表3)

抜歯内容は、普通抜歯が44例、埋伏抜歯が4例で、普通抜歯の内訳では複数歯の抜歯が21例、単数歯の抜歯が23例であった。16例が入院下に、32例が外来で行われていた。入院では16例中11例(68.8%)で侵襲の大きな処置(複数歯抜歯あるいは埋伏抜歯)が行われていたのに対し、外来では32例中14例(43.8%)だった。

4 抜歯内容と休薬状況 (表4)

抗凝固薬の休薬状況は、休薬症例が27例(56.3%)と多く、減量症例は6例(12.5%)、非休薬症例は15例(31.3%)であった。単数歯の普通抜歯症例では56.5%(13/23)、複数歯の普通抜歯では80.9%(17/21)、埋伏抜歯では75%(3/4)で、単数歯の普通抜歯症例では、休薬あるいは減量した症例が少なかった。

入院および外来別での休薬状況を見ると、入院症例では62.5%(10/16)で、一方、外来では68.8%(33/48)で休薬あるいは減量が行われており、入院の有無と休薬状況との関連はみられなかった。

5 投与されていた薬剤と休薬状況との関連 (表5)

抗凝固薬服用群では12例中9例(75%)で、抗血小板薬服用群では30例中18例(60%)で、抗凝固薬と抗血小板薬の併用群では6例全例(100%)で休薬あるいは減量が行われていた。なお両剤併用6例中で減量とした2例は、それぞれ抗凝固薬を非休薬/抗血小板薬を休薬、抗凝固薬を休薬/抗血小板薬を非休薬とした症例であった。

抗凝固薬服用患者における休薬期間は、2日から7日で平均3.6日、抗血小板薬では2日から12日で平均6.4日であった。

6 血液凝固能検査結果

抗凝固療法を受けていた患者の薬剤コントロール前のトロンボテスト(TT)値をみると、休薬症例では平均18.1%(24.2%, 21.8%, 8.9%, 22%, 16%, 15.9%; 不明6名)、減量症例では3例中1例(22%)の記載がみられた。抜歯直前のTT値をみると、休薬症例では平均38.7%(76%, 24.4%, 40%, 14.2%; 不明8例)、非休薬症例では平均19.9%(26.3%, 17.5%, 16%)であった。なお、減量症例3例のTT値は全例不明であった。抗血小板薬に関しては、凝固能検査に関する記載はほとんどみられなかった。

7 止血処置と術後合併症

当科では抜歯後の局所止血処置として、抜歯窩への

表6 術後合併症

入院or外来	処置	合併症	使用薬剤	休薬状況
入院	普通抜歯(10本)	後出血	アスピリン	休薬
入院	普通抜歯(7本)	後出血	アスピリン	非休薬
			塩酸チクロピジン	
外来	普通抜歯(2本)	後出血	ワルファリンカリウム	休薬

局所止血剤の填塞，創の縫合，および圧迫止血用シーネの装着等を原則としている。今回の調査では，ほぼ全例で局所止血剤の填塞，縫合をしており，50%の症例において止血用シーネを使用していた。全48例の内3例に後出血を認めた。この3例の内訳（表6）は，全例が複数歯の普通抜歯症例で，使用していた薬剤は抗凝固薬が1例，抗血小板薬が2例であった。抗凝固薬および抗血小板薬服用患者の各1例で，抜歯時に薬剤の休薬が行われていた。なお，抗凝固薬を休薬した症例の抜歯前のTT値は40%（維持値は22%）であった。3例とも術後2日から3日間程度の出血を認めたがいずれも再圧迫，再搔爬などにより止血を得ていた。後出血以外の合併症はみられなかった。

B アンケート調査結果（表7）

アンケートの回答は48名中38名から得られ，回収率は79.2%であった。回答者の内訳は，休薬あるいは減量下で抜歯した症例が24例，非休薬下で抜歯した症例が14例であった。入院下で抜歯した症例は17例，外来で抜歯した症例は21例含まれていた。

1 薬剤コントロール下での抜歯について

休薬および減量下で抜歯した症例では70.8%が休薬下での抜歯が安心であったと回答した。一方，非休薬症例では35.7%が非休薬下での抜歯が安心であったと回答した。休薬下および減量下での抜歯が安心であった理由として，抜歯後の止血困難の不安がないとの回答が多かった。非休薬下の抜歯が安心であると回答した理由として最も多かった回答は，医師または歯科医師の指示であるからというものであった。

2 薬剤コントロールの影響について

抜歯に際して休薬や減量をしなければいけない理由，また休薬や減量による合併症（副作用）に対しての理解度に関しては，“よく知っていた”が55.3%，“全く知らなかった”が10.5%，“何となく知っていた”が26.3%，“今でもよく知らない”が5.3%であった。

3 入院下での抜歯について

入院下で抜歯した17例でみると，全例が入院下の抜歯について安心であったと回答した。この理由として

表7 アンケート結果（回収率：79.2%）

Q 1：休薬群，減量群	
安心であった	17例(70.8%)
不安であった	5例(25%)
どちらでもない	2例(10%)
Q 2：非休薬	
安心であった	5例(35.7%)
不安であった	2例(11.1%)
どちらでもない	6例(33.3%)
無回答	1例(5.6%)
Q 3：薬剤の作用と副作用について	
よく知っていた	21例(55.3%)
全く知らなかった	4例(10.5%)
何となく知っていた	10例(26.3%)
今でもよく知らない	2例(5.3%)
その他	1例(2.6%)
Q 4：入院下で抜歯した方，入院下での抜歯は？	
安心であった	17例(100%)
できればしたくなかった	0例
必要なし	0例
どちらでもいい	0例
Q 5：外来で抜歯した方，入院下での抜歯は？	
安心である	1例(4.8%)
できればしたくない	3例(14.3%)
必要なし	13例(61.9%)
どちらでもいい	3例(14.3%)
無回答	1例(4.8%)
Q 6：抜歯後合併症の有無	
あり	19例(50%)
なし	19例(50%)
抜歯後疼痛	7例
食欲低下	5例
治癒不全	4例
不眠	3例
後出血	2例
頭痛	2例
倦怠感	1例
動悸	1例
息苦しさ	1例
冷感	1例
脱力感	1例
物忘れ	1例
その他	4例
計（重複あり）	33例
Q 7：これら症状で他の医療機関を受診した？	
はい	1例(2.6%)
いいえ	37例(97.4%)
その際の診断名と医療機関名は？	
抜歯後出血にて近歯科診療所受診	
Q 8：再度抜歯が必要なとき，休薬を望む？	
はい	18例(47.4%)
いいえ	8例(21.0%)
無回答	12例(31.6%)

最も多い回答は、抜歯後出血の不安があるから、次いで、現有疾患の悪化の不安があるからであった。一方、休薬／減量による血栓塞栓症発症の不安を理由とする回答はみられなかった。外来で抜歯した21例でみると、入院下で抜歯を行うことに対し“安心である”が4.8%，“必要性はわかるが、できれば入院したくない”が14.3%，“必要ないと思う”が61.9%，“どちらでもよい”が14.3%を占めた。

4 抜歯後合併症の有無

抜歯後の局所および全身的な合併症の発現に対する質問では、半数の19名（休薬／減量群13例、非休薬群6例）が何らかの症状があったと回答した。内訳（重複あり）は、抜歯後疼痛が7例、食欲低下が5例、抜歯後治癒不全が4例、不眠が3例、後出血が2例であった。そして基礎疾患の増悪を示唆するような症状として頭痛が2例、また休薬群中の1名が倦怠感、動悸、息苦しさ、冷感、脱力感、物忘れの症状があったと回答した。

5 抜歯後の症状による医療機関受診の有無

上記の症状により当科以外の医療機関を受診した症例は、抜歯後疼痛で近くの歯科診療所を受診した1例のみであった。

6 再度抜歯をする際の休薬について

今後抜歯が必要となった際、休薬を望むかという質問では、18例（47.4%）が望むと回答し、8例（21%）が望まないと回答した。休薬状況別で見ると、休薬および減量群では休薬を“望む”が16例、“望まない”が3例で休薬を望むという回答が多かった。一方、非休薬群においては休薬を“望む”が2例、“望まない”が5例で、回答は少数であるが望まないと意見が多かった。

IV 考 察

検討を行った全症例で処置前に医科主治医と連絡をとり、休薬の要否について相談の上処置を行った。結果的に約70%の症例が休薬下または減量下にて処置を行った。今回の調査では、休薬症例27例中2例、非休薬症例15例中1例で後出血がみられ、非休薬下に比べ休薬下で後出血が少ないとの結果は得られなかった。

過去の報告では、抗凝固薬を維持量投与下に抜歯を行い数日に及ぶ後出血を経験したとの報告³⁾がある。しかし一方では、抗凝固薬減量下でも後出血がみられたとの報告もある⁴⁾。

一般に抗凝固薬を服用している症例では、TT値が10%から20%程度に維持されていることが多い⁵⁾。歯

科においては、抗凝固薬投与下での観血的処置の際、TT値が15%以上であれば止血に問題ない⁶⁾とされている。局所止血処置の徹底により、TT値10%、PT値22%以上であれば抜歯は問題ないとの報告¹⁾もある。抜歯前TT値10%から20%台の抗凝固薬服用患者8症例、抜歯前の出血時間で11.5分を示した抗血小板薬服用患者1症例、これらを含む抗血栓薬の維持量投与下で抜歯を行った39症例全てに抜歯後出血を認めなかったとの報告⁷⁾がある。また、INR (International Normalized Ratio) の値別に249名を5グループに分け (INR1.5～1.99, 2～2.49, 2.5～2.99, 3～3.49, >3.5), 抗凝固療法を中断せずに抜歯を行い、後出血の発生率を比較したという検討では、各グループで後出血は認められたものの発生率に有意差を認めなかったとの報告⁸⁾がある。今回われわれが経験した後出血症例3例のうち1例が抗凝固薬の休薬症例で、抜歯前のTT値は40% (維持値は22%) であった。後出血の危険性を考慮した場合安全域と考えられる検査値である。過去の報告例およびわれわれの経験から、必ずしもTT値を含む凝固能検査値のみで後出血を予測することは困難であると考えられる。ただし、どの報告でも術後の局所止血剤の使用、確実な縫合、必要に応じた止血用シーネの使用が必要であるとされており、これらの局所止血処置は、検査値に関係なく施行しなければいけない。

今回後出血を認めた3例は、全例が2本以上の複数歯抜歯であり、複数歯の抜歯では後出血の可能性が増加すると考えられた。複数歯抜歯群での後出血発生率は13%と必ずしも高率とはいえないが、後出血の危険要因であり、複数歯抜歯後の入院管理は意味があると思われる。

休薬または減量による最も危険な合併症は血栓塞栓症の発症である。狭心症の患者に対し8日間抗凝固薬を休薬して抜歯を行い、8日後に血栓塞栓形成により心筋梗塞を起こした症例の報告⁷⁾がある。また、抗凝固薬休薬下、抜歯時TT値39%で抜歯を行い、服用を再開するも5日後に脳梗塞で死亡した症例も報告されている²⁾。抗凝固薬の効果発現には、服用後1.5～2日を要するとされ⁹⁾、抗凝固薬を休薬または減量した場合、抜歯直後に服用を開始しても、治療域に達するまでに3日から6日の時間を要するとされている¹⁰⁾。今回の検討では、血栓塞栓症等の全身的な合併症発症は認められなかったが、アンケート調査では基礎疾患の悪化を示唆するような回答も得られており注意を要する。

今回の検討では、休薬が後出血の予防に必須との根拠

は得られず、また、休薬もしくは減量による血栓塞栓症発症の危険性を考慮した場合、多くの症例においては非休薬下における抜歯が推奨されるべきかもしれない。

今回の検討では、当院以外の内科を受診していた症例が多く TT 値、出血時間等、血液凝固能検査に関する資料が不十分であった。今後、当科でこれら検査を行い、資料を作成し、より科学的根拠に基づいた対応策を練る必要がある。しかしながら、休薬の必要性を当科の判断のみで決定することは困難であり、休薬をせずに抜歯を行えるような確実な局所止血法についても検討を重ねていきたい。

アンケート調査の結果より、休薬および減量患者では70.8%、非休薬患者の31.6%がそれぞれの薬剤コントロールの対応に安心であったと回答している。休薬/減量患者が安心であったと答えた理由として多かったのが、抜歯後出血の不安が消えるとのことで、抜歯後出血を回避するため休薬または減量を行う方が患者の不安は回避できるようである。

現在服用している薬剤を休薬する理由や、休薬時の合併症に関する質問においては、約半数の患者が抜歯処置前の休薬、減量の必要性、また休薬、減量による全身的な合併症発症の可能性について認識が乏しかった。このことは、休薬下、減量下での処置において不安を抱く理由に、血栓塞栓症などの全身的な合併症発症の可能性を回答する者が皆無であったという結果に

も反映されている。また、今後抜歯が必要となった際、抜歯前の休薬を望むかという質問では、休薬下での抜歯を約半数が望むという結果を得た。しかし、その理由として、今回の抜歯で特に問題がなかったからの回答が多く、抜歯後出血の可能性を意識したという回答ではなかった。抗血栓療法を受ける患者は大半が高齢者である。高齢者にも的確に理解してもらえるような薬剤使用に関する説明と患者自身の理解、それに基づいた観血処置に対する情報提供が必要不可欠と考えられる。

V 結 語

- 1 今回の当科の検討では非休薬 (15例)、減量症例 (6例) と比較して休薬症例 (27例) が多数を占めていた。
- 2 後出血の発生率は休薬群 (7.4%)、非休薬群 (6.7%) とほぼ同率で大きな差はなかった。
- 3 後出血は複数抜歯で多く、複数抜歯では入院等の考慮が必要である。
- 4 血栓塞栓症の発症は、実態調査、アンケート調査の両方において認めなかった。
- 5 休薬による合併症としての血栓塞栓症発症に関する認識は低かった。
- 6 50%の患者が、自分たちの服用している薬剤の作用、効果に関して正しく認識していないと考えられた。

文 献

- 1) 藤本耕二, 菅原利夫, 高橋俊幸, 森 悦秀, 南 克浩, 塚本雄一, 吉田かおり, 渥美友佳子, 松村達志, 作田正義: ワルファリンによる抗凝固療法中の患者に対する口腔外科処置. 阪大歯学雑誌 40: 400-403, 1995
- 2) 扇内英樹, 安藤智博, 田中 緑, 青木美津子, 竹内 徹, 古川伸一, 三宮恵子, 桑沢隆補, 三宮慶邦, 阿部広幸, 河西一秀: 人工弁置換患者の口腔外科的処置について. 東女医大誌 55: 571-575, 1985
- 3) Ziffer MA, Irwin WS, Jan B, John B, Berger AR: Profound bleeding after dental extraction dicumarol therapy. N Engl J Med 256: 351-353, 1957
- 4) 坂下 勲, 大谷信一, 江口昭治, 鷲尾正彦: 人工弁置換術後遠隔期合併症—出血について, その2, 抜歯処置, 外科手術および術後感染症心内膜炎との関連. 日胸会誌 28: 1-6, 1980
- 5) 松田 保: 抗血栓薬の使い分け. 日本医事新報 3843: 94-95, 1996
- 6) 白川正順, 伊東隆利, 河村 博: 有病者歯科診療, 第1版, pp 54-57, 医歯薬出版, 東京, 2000
- 7) 川瀬ゆか, 高井経之, 小島広臣, 大槻征久, 大槻真理子, 穂坂一夫, 小笠原正, 笠原 浩: 抗血栓薬の維持量投与下抜歯を優先させた際の対応と止血状態. 有病者歯科医療 10: 97-102, 2001
- 8) Blinder D, Manor Y, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S: Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: Comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. Int J Oral Maxillofac Surg 30: 518-521, 2001
- 9) 金田敏郎: 血液凝固異常患者の歯科治療. 日歯医師会誌 46: 567-572, 1993
- 10) 工藤龍彦, 北村信夫, 岡村健二, 黒沢博身, 大本恭平, 小柳 仁, 今野草二: 人工弁置換術後, 抗凝固療法中の患者に対する口腔外科的処置. 阪大歯学雑誌 40: 400-403, 1995

(H 16. 2. 13 受稿; H 16. 3. 24 受理)

CPC 第35回

血痰で発症し腎不全を合併した68歳男性例

(平成11年10月20日 第2臨床講堂)

臨床担当: 第1内科 小泉 知展

病理担当: 第2病理 坂口 伸樹

司 会: 人工腎臓部 洞 和彦

症例呈示

症例: 68歳, 男性。

職業: 土木業。

既往歴, 家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 生来健康であったが, 平成10年8月上旬より血痰が出現。9月12日に近医受診, 胸部X線で右中肺野を中心とするスリガラス陰影を認めた。胸部CTでも同部に陰影を認めた。抗生剤が投与されたが, 血痰は改善しなかった。10月1日, 39°C台の発熱があり, 同2日当院第1内科受診。このとき尿蛋白, 尿潜血, 貧血も認めため, 入院となった。

入院後経過: 貧血 (Hb5.8g/dl) に対し輸血を要したが, 血清K6.1mEq/L, Cr3.6mg/dlと高値であったため, 血液透析下に洗浄赤血球800mlの輸血を行った。胸部CT上右上葉S2-3に強い濃度上昇が認められ, 気管支肺胞洗浄検査の血性回収液の所見と合わせ, びまん性の肺胞出血が疑われた(図1)。カリニ肺炎も考えられたが, 肺胞洗浄液でのPCR法は陰性であった。10月3日からステロイドパルス療法(ソルメドロール1,000mg/day 3日間)が施行された。10月6日よりプレドニゾロン60mg/dayさらに10月8日より

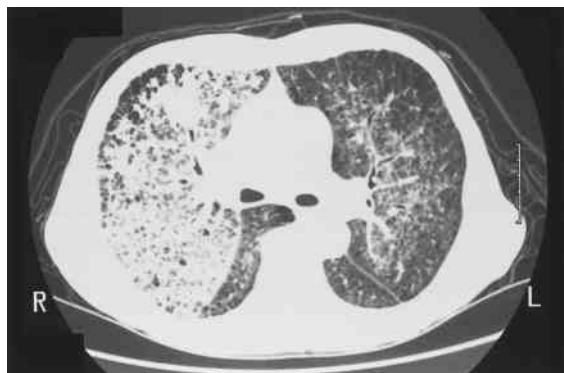


図1 胸部CT所見

シクロフォスファミド100mg/dayの内服を開始した。経過中血痰は減少し, 肺野の陰影の改善がみられた。10月25日午後7時頃39°C台の熱発を認め, 胸部X線で右中葉のびまん性間質性陰影を認めため, 抗生剤セフォペラゾン2g/day開始, 10月26日午前0時, 腹痛, 血圧低下, 意識レベルの低下がみられた。白血球が310/ μ lと低下しており, 敗血症が疑われた。抗生剤をイミペネム・シラスタチンに変更して経過をみていたが, 3時30分頃, 突然の血圧低下, 自発呼吸の停止を認め, 永眠された。この時の血中エンドトキシン濃度は15.4pg/mlと高値であったが, 血液培養では特別な起病菌は同定されなかった。検査所見は表1に示す。

討 論

まず最初に主治医より, 胸部のスリガラス状陰影を認めた場合, 肺胞出血とカリニ肺炎の鑑別が問題となること, カリニ肺炎では血痰の頻度が少ないこと, 気管支肺胞洗浄液のPCR検査が決め手となる旨の発言があった。

今回のCPCでは出席者がほとんど学生であったため, 司会からの質問形式で行った。

1) 検査所見のまとめ

貧血, 白血球増多(左方移動), FDP, FDP-Dの増加, 低酸素血症, 低蛋白血症, 腎機能障害, CRP陽性, P-ANCA高値, 蛋白尿, 血尿の存在を確認した。

2) 疾患について

発症様式(比較的急激), 肺胞出血, 腎不全, 貧血などから, 典型的な肺腎症候群と考えるとよいと思われる。P-ANCAによる血管炎が病因と考えられ, 疾患は一元的に説明可能である。主治医はP-ANCA関連肺腎症候群の診断のもと, ステロイドパルス療法や免

表1 検査所見

血液および凝固検査

年月日	1998.			
	10.2	10.7	10.16	10.26
赤血球数	173	251	236	286
血色素量	5.8	8.1	8.8	9.4
ヘマトクリット	18.1	23.7	260	27.9
白血球数	13,300	8,610	13,470	310
骨髄球	—	—	—	12
後骨髄球	—	—	—	3
桿状核球	8	} 92.5	} 90.5	27
分葉核球	79			3
好酸球	0	0.1	0.1	9
好塩基球	0	0	0.1	0
単球	2	3.5	3.5	10
リンパ球	} 10	3.9	5.8	36
大小				
血小板数	24.7	12.5	—	7.1
プロトロンビン時間	13.6	11.3	—	13.6
部分トロンボ プラスチン時間	31.2	25.3	—	36.8
フィブリノーゲン定量	496	253	—	234
FDP	340	1,487	—	—
FDP-Ddimer	4.5	22.3	—	35.1
AT-III	77	97	—	76

血液ガス分析・呼吸機能検査

年月日	1998.			
	10.2	10.3	10.25	10.26
pH	7.428	7.480	7.460	7.317
PCO ₂	24.4	35.3	33.0	33.2
PO ₂	64.2	49.5	53.0	69.9
Base excess	-7.6	2.9	0.0	-8.3
SaO ₂	92.7	87.7	87.3	91.1
(room air)	O ₂ 21	O ₂ 21	O ₂ 21	O ₂ 21

血圧

年月日	1998.		
	10.2	10.10	10.20
最高	102	150	150
最低	54	50	55

尿検査

年月日	1998.			
	10.2	10.9	10.13	10.26
pH	5.5	5.0	5.5	5.0
比重	1.020	1.020	1.015	1.010
蛋白質	3+	3+	2+	2+
糖	(-)	(+)	(-)	(-)
ウロビリノーゲン	N(+)	N(+)	N(+)	N(+)
ビリルビン	(-)	(-)	(-)	(-)
アセトン体	(-)	(-)	(-)	(-)
潜血反応	3+	3+	3+	3+
沈渣 赤血球	100/1以上	100/1以上	100/1以上	50/1
白血球	15/1	15/1	(-)	5/1
腎上皮	(-)	(-)	(-)	(+)
円柱	(-)	(+)	(+)	(+)

血液化学・肝機能検査

年月日	1998.				
	10.2	10.5	10.16	10.21	10.26
TP	6.4	5.7	5.2	5.2	4.0
Alb	2.8	2.6	2.4	2.5	1.9
BUN	64	73	77	69	7.5
UA	7.8	—	5.6	5.5	8.2
Cr	3.6	3.3	2.6	2.9	4.1
Na	141	138	136	136	138
K	6.1	4.3	4.5	4.9	4.4
Cl	113	104	99	98	97
Ca	7.4	8.2	8.1	8.0	7.0
P	4.4	6.2	2.2	3.3	6.8
Fe	15	—	97	—	24
T.Chol	106	—	—	—	185
TG	44	—	—	—	39
Amy(血清)	84	54	—	—	163
Ac.Pase	16.0	—	—	—	—
Al.Pase	250	240	—	—	198
GOT	23	20	—	—	120
GPT	12	11	—	—	39
CPK	257	69	—	—	3,320
LDH	385	300	447	565	715
ChE	60	—	26	24	19
γ-GTP	26	28	—	—	48
T.Bil	0.6	0.6	—	—	0.5
D	0.3	—	—	—	0.3
ID	0.3	—	—	—	0.2
ZTT	18.2	—	10.7	—	3.9
TTT	5.6	—	1.0	—	0.7

細菌学的検査

年月日	1998.			
	10.2	10.5	10.13	10.26
検査材料	喀痰	喀痰	喀痰	血液
E.coli	3+	3+	3+	—

免疫化学的検査

年月日	1998.			
	10.2	10.5	10.21	10.26
TPHA	(-)			
CRP	6.37	4.22	0.27	1.87
RA	(-)			
IgG	1,986			
IgA	453			
IgM	42			
IgD	3.8			
IgE	418			
HBs-Ag	(-)			
CEA	2.9			
CA19-9	5.7			
P-ANCA	611			
C-ANCA	(-)			
抗GBM抗体	(-)			
CIC	(-)			

疫抑制剤の投与を行っているが、CRP は10月21日には0.27まで低下し、病勢は改善している。腎機能の低下は急速進行性腎炎症候群（半月体形成性腎炎）によると推察される。画像診断はなされていなかったが、おそらく腎の大きさは正常であること（長径10cm以上）が予想される。

3) 死因について

主治医は、治療により肺腎症候群は改善したが、敗血症の併発により死亡したとの考えを述べた。喀痰からの E.Coli の検出、血中 Endotoxin 高値、著明な白血球減少が敗血症を推測する理由である。ステロイドや免疫抑制剤による免疫不全が背景にあると考えられる。

以上を踏まえた上で、病理解剖所見について坂口より報告がなされた。

病理解剖所見

解剖は死後約2時間で行われた。身長は161cm、体重は47.3kg。外表所見では皮膚などを含めて明らかな病変を認めなかった。

病理組織主診断は microscopic polyangitis と左肺の latent carcinoma である（表2）。

腎臓は、肉眼的には左右とも大きさはほぼ正常。皮質は比較的良好に保たれ、皮髄境界も明瞭で著変を認めない。急速進行性腎炎 (RPGN) の腎所見として矛盾のない像であった。組織学的には、左右とも糸球体の変化はびまん性にみられ、正常の糸球体はほとんど認められず、半月体を形成しているものや、かなり崩壊した糸球体が主体で、間質の線維化や慢性炎症性細胞浸潤を伴っていた。半月体形成性腎炎のかなり進行した像と考えられた（図2a）。比較的形態が保たれた糸

表2 剖検所見まとめ

S-6128

C.D.: ANCA-associated nephritis, alveolar hemorrhage

P.D.: ANCA-associated vasculitis, microscopic polyangitis + carcinoma of right lung

Primary diagnoses

1. Microscopic polyangitis, pulmonary-renal vasculitic syndrome
 - 1) necrotizing crescentic glomerulonephritis of bilateral kidneys (170 : 140) : diffuse fibrocellular crescent formation and sclerosis with focal fibrinoid necrosis of glomeruli,
 - 2) diffuse hemorrhage in adipose capsule, measuring 10×8×7cm and hematoma formation in cortex, due to rupture of wall of arcuate artery with fibrinoid necrosis of left kidney,
 - 3) alveolar hemorrhages of bilateral lungs (460 : 1,060g), especially upper and middle lobe of right lung and upper lobe of left lung with marked edema,
 - 4) fibrinoid necrosis of small arteries of prostatic gland, slight.
2. Carcinoma of lung, solitary whitish subpleural nodule, 8mm in diameter in S9 of left lung (histological : moderately-differentiated squamous cell carcinoma, p 0, pm 0, n 0) without metastasis.

Secondary diagnoses

1. Atherosclerotic narrowing of lumens of coronary arteries, left coronary artery # 5 (50%), left anterior descending artery # 6 (40%), #8 (40%), circumflex branch (40%), right coronary artery #1 (20%).
2. Atherosclerosis of aorta, moderate.
3. Emphysematous change of upper lobes of bilateral lungs, slight.
4. Congestion of liver (955g) and spleen (35g).

Miscellaneous diagnoses and significant clinical histories

1. Hypoplastic bone marrow.
2. Retention cysts of bilateral kidneys, up to 1cm.
3. Glandular hyperplasia of prostatic gland.
4. Fat infiltration of pancreas, slight.
5. Clinical history of p-ANCA (611EU) in serum.
6. Clinical history of steroid therapy for renal failure.
7. Clinical endotoxemia (15.4 pg/ml in serum), history of sepsis with no histopathological evidences suggesting sepsis.

N.B. Histopathological diagnosis of surgical specimen (Shinshu Univ. Hosp. 9804900) : crescentic glomerulonephritis.

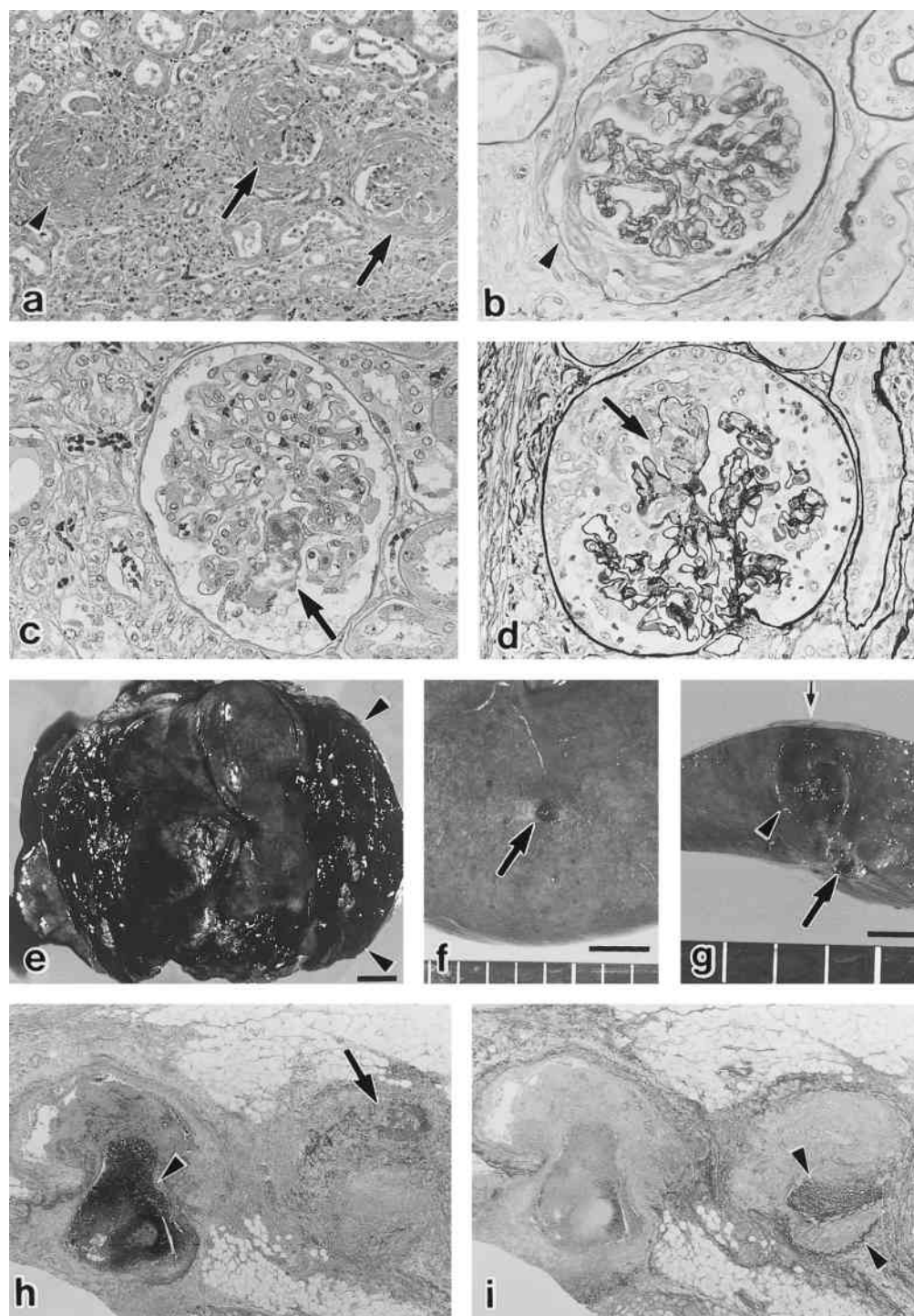


図2 腎の病理解剖所見

- a 腎にはびまん性の半月体形成 (arrows) がみられ、管外増殖性変化が主体であった。
- b ボウマン嚢基底膜 (arrowhead) が不明瞭化していた (PAS, $\times 260$)。
- c 糸球体には segmental なフィブリノイド壊死 (arrow) がみられた (HE, $\times 225$)。
- d 糸球体のフィブリノイド壊死部には基底膜の断裂 (arrow) がみられた (PAM, $\times 266$)。
- e 左腎の脂肪被膜内に形成された血腫 (arrowheads, Bar = 2.5cm)。
- f 血腫形成の原因となった腎表面の破綻部 (arrow, Bar = 1 cm)。
- g 腎表面破綻部の剖面。弓状動脈 (large arrow) からの出血が、腎実質内に血液を入れた嚢胞を形成し (arrowhead)、腎表面で破綻し (small arrow)、腎周囲に血腫を形成したものと考えられた (Bar = 0.5cm)。
- h 血腫形成の原因となった弓状動脈。動脈壁にはフィブリノイド壊死がみられ (arrow)、内腔の狭窄を伴っていた。部分的に動脈壁の破綻 (arrowhead) がみられた (HE, $\times 23$)。
- i 写真 h の同部位の連続切片。動脈壁の弾性線維は、一部 (arrowheads) を残してほぼ消失し、広範な血管構築の破壊がみられた (Elastica van Gieson)。

球体には、半月体の形成とボウマン腔への出血を示すものもあった。PAS染色では、糸球体のメサンギウム領域は明らかな変化はなく、管外増殖性の糸球体腎炎と考えられた(図2b)。また数は少ないが、糸球体の一部にはsegmentalなフィブリノイド壊死がみられた(図2c)。PAM染色では、フィブリノイド壊死部に一致した基底膜の断裂がみられた(図2d)が、他の部位には沈着物等の異常を認めなかった。腎の凍結切片を用いて、補体成分や免疫グロブリンを染めたが、明らかな陽性像はなかった。

半月体形成性腎炎には①Goodpasture syndromeでみられるような抗基底膜抗体が関与するもの、あるいは②SLEのようにimmune complexが関与しているもの、③ANCA-associated vasculitisでみられる上記の免疫的要素の関与の乏しいpauci-immune typeのものがあるが、本例ではpauci-immune typeと考えられ、ANCA-associated vasculitisの腎病変として矛盾のないものと考えられた。

左腎には脂肪被膜内に広範に出血があり、血腫を形成していた(図2e)。脂肪被膜を剥離すると腎表面の出血部位が確認された(図2f)。同部の剖面では、腎盂から腎の実質に入る部分で弓状動脈が破綻し腎実質内に血液を入れた嚢胞を形成していた(図2g)。皮質でこれが破れ、脂肪被膜内に血腫を形成したと考えられた。破綻した弓状動脈には、フィブリノイド壊死による血管の破壊がみられた(図2h, i)。26日に腹痛の訴えがあったが、消化管には血管炎を含め明らかな病変はなく、腹痛の原因病変と考えられた。腎の小葉間動脈から輸出入細動脈には明らかな病変を認めなかった。

肺重量は左が460gと正常であったが、右肺は1,060gで著明に重量が増していた。右肺の上葉から中葉、また左肺上葉にかけて強い出血がみられ(図3a)、組織学的には、肺胞内出血の像で、核の破砕物を多数認めた。ここを含めた肺組織には、明らかな肺胞壁の肥厚や、肺炎の像はみられなかった(図3b)。PAM染色では、肺胞壁内の毛細血管の基底膜の断裂がみられた(図3c)。またPTAH染色では、毛細血管壁や肺胞壁にフィブリン様物質の沈着がみられた(図3d)。以上より肺出血の原因として、肺毛細血管レベルでのcapillaritisが考えられた。出血部に隣接した部位を主体に、著明な肺水腫がみられた。

血管炎に伴う主な病変は、肺と腎にほぼ限局していたが、その他には前立腺の間質の血管にのみ、軽いフ

ィブリノイド壊死の像が観察された(図3e)。背景には、軽い前立腺の腺性の過形成がみられた。他の臓器には血管炎の病変はなかった。

左肺S9には、胸膜に接して径約8mmの結節性病変がみられ(図3f)、組織学的には、中分化型の扁平上皮癌であった(図3g)。解剖時に明らかにされた病変でlatent carcinomaであった。

その他、副病変として冠動脈、大動脈に動脈硬化がみられた。

ANCA-associated vasculitisは、主に細動脈～毛細血管～静脈レベルの血管に壊死性血管炎をもたらし、ANCAが病因に関与しているということから生まれた概念で、MPA(microscopic polyangitis)はWegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndromeなどとともに、その一つに数えられている疾患である。ANCAはanti-neutrophil cytoplasmic antibodyの略で、1982年に壊死性血管炎の患者から同定された自己抗体である。正常の人好中球に対してANCA陽性の患者の血清を反応させ、蛍光色素で標識した抗IgGで反応させると、細胞質にびまん性に染まるcytoplasmic pattern(c-ANCA)と、核の周囲に染まるperinuclear pattern(p-ANCA)の2種類の反応パターンがある。p-ANCAは、myeloperoxidase(MPO)を標的抗原とし、MPAやChurg-Strauss syndromeで高率に陽性となる。これに対してc-ANCAは、proteinase-3(PR-3)を標的抗原とし、Wegener's granulomatosisで陽性になることがよく知られている。本例はp-ANCA陽性で、腎の弓状動脈から肺、腎の毛細血管レベルが侵されており、MPAの病像に矛盾せず、比較的典型的なMPAの症例と思われる。MPAには病変の広がりから、腎に限局するもの。肺と腎が主に侵されるもの。全身に及ぶものなどがあるが、本例は、そのなかでも、特に肺と腎を主病変とするいわゆるpulmonary-renal syndromeに相当する症例と考えられた。

MPAは、顕微鏡的PN(microscopic polyarteritis nodosa)とほぼ同義語であるが、本疾患では細動脈のみならず静脈にも病変がみられることが考慮され、近年用いられている用語である。

顕微鏡的PNは、肉眼的(古典的)PNと対比して扱われることが多く、歴史的にこの2疾患の関係について多くの議論がなされたが、現在では顕微鏡的PNと肉眼的(古典的)PNが別々の独立した疾患であると考えられている。前者は、「毛細血管、細静脈、細

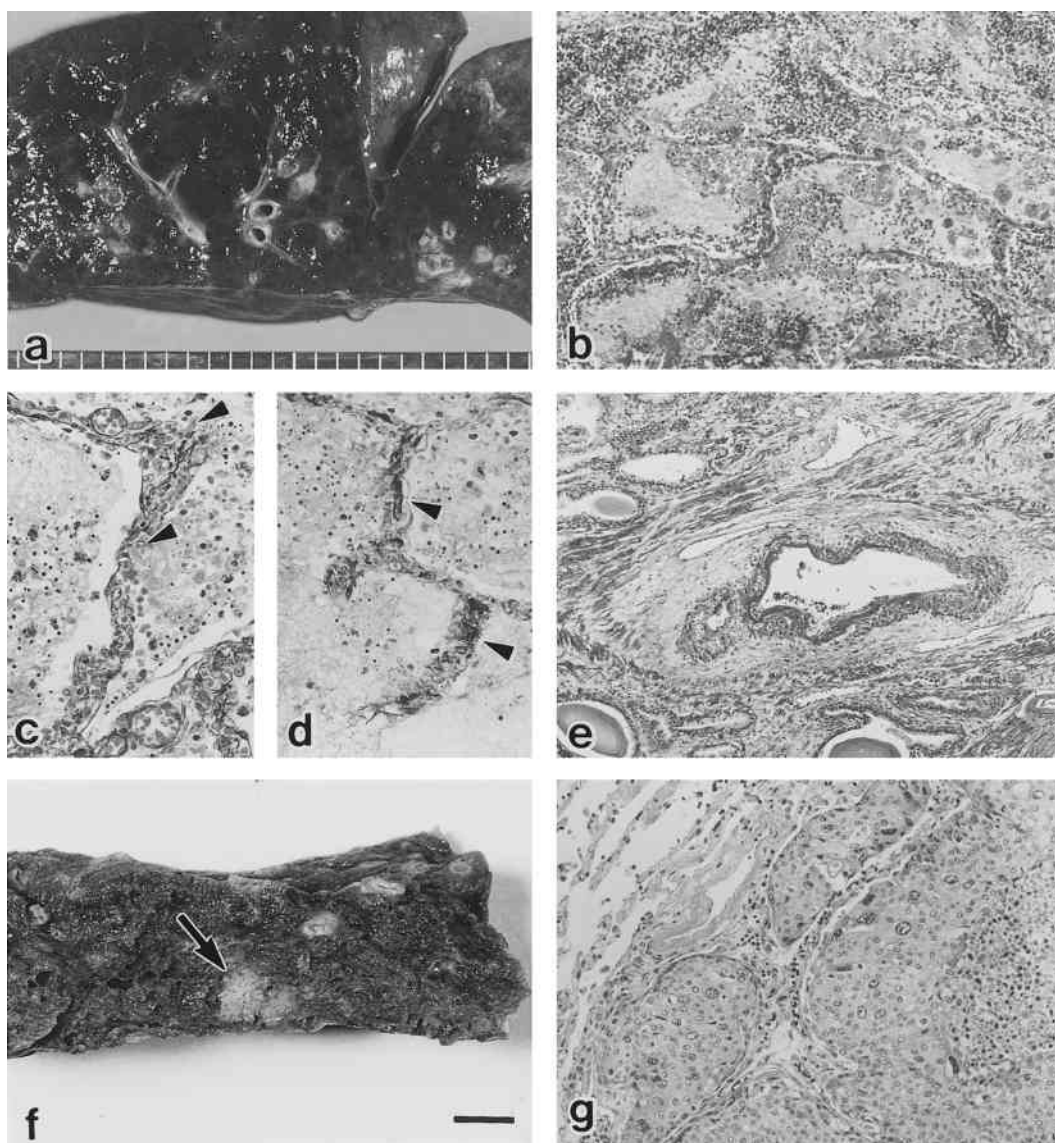


図3 肺の病理解剖所見

- a 広範な出血を示す右肺上中葉の剖面。
 b 右肺上葉の出血部。肺胞腔内に出血がみられる。肺胞壁の肥厚は明らかではない (HE, $\times 95$)。
 c 右肺上葉の出血部では、肺胞毛細血管の基底膜の断裂 (arrowheads) がみられた (PAM, $\times 160$)。
 d 肺胞出血部では、肺胞壁にフィブリン様物質の沈着 (arrowheads) がみられた (PTAH, $\times 140$)。
 e フィブリノイド変性を示す前立腺間質の血管。背景の前立腺には腺性の過形成がみられる (HE, $\times 80$)。
 f 右肺下葉、胸膜に接する結節性病変 (arrow, Bar=0.5cm)。
 g 右肺下葉の結節性病変は、組織学的には中分化型の扁平上皮癌であった (HE, $\times 116$)。

動脈などの小血管に pauci-immune type の壊死性血管炎を認め、時に小中型動脈に壊死性動脈炎を生ずる。壊死性糸球体腎炎が高頻度にまた肺の毛細血管炎もしばしばみられる」これに対して肉眼的 (古典的) PN は「中型動脈の壊死性炎症で、糸球体腎炎や肺毛細血管炎、細動脈、毛細血管、細静脈に血管炎を認めない疾患」と定義され、両者の明確な位置付けが行われている。臨床的には前者は高頻度に p-ANCA は陽性であるが、後者では通常陰性である点も鑑別点として重

要である。

本例における死因は、臨床的にはエンドトキシンショックと考えられるが、剖検では、肺には血管炎の像があったものの、肺や消化管を含め、エンドトキシンショックとなりうる感染性の病変は明らかではなかった点で疑問が残る。おそらく死亡直前は骨髄抑制状態であり、感染部位に細胞反応がなかった可能性が考えられる。

質 問

学生：MPA と壊死性半月体形成性腎炎と関係は？

回答（坂口）：壊死性半月体形成性腎炎は、MPA の腎限局型とする意見と、MPA とは独立した疾患と考える立場と両者がある。臨床的には壊死性半月体形成性腎炎の診断を受けても、剖検によって他の臓器に血管炎病変が明らかにされたり、また経過中に腎以外に病変を発症する例も報告されており、壊死性半月体形成性腎炎は、MPA の腎限局型とした方が合理的と個人的には考える。

学生：壊死性血管炎の血管では、血管透過性が亢進するか？

回答（坂口）：メカニズムは即答はできないが、亢進すると考える。

ま と め

重松(第1病理)：本症例のようなANCA-associated vasculitis の症例は、近年多くの症例が報告されているが、今後も高齢化に伴って症例数の増加が予想される。これらの疾患は、臨床的に呼吸不全と腎不全というきわめて重篤な症状が合併することが多く、治療の面でも困難が予想される。そういった意味でも今後これらの疾患に対する正しい理解に基づいた対応が求められるであろう。