

症 例

先天性第Ⅶ因子欠乏症患者の血管内乳頭状内皮過形成切除の 1 例

長 縄 鋼 亮¹⁾ 鵜 飼 哲¹⁾ 松 原 誠²⁾ 渡 邊 一 弘¹⁾
高 橋 萌¹⁾ 山 岡 真 太 郎¹⁾ 江 原 雄 一¹⁾
住 友 伸 一 郎¹⁾ 村 松 泰 徳¹⁾

A Case of Intravascular papillary endothelial hyperplasia Resection in a Patient with Congenital Factor VII Deficiency

NAGANAWA KOSUKE¹⁾, UKAI AKIRA¹⁾, MATSUBARA MAKOTO²⁾, WATANABE KAZUHIRO¹⁾,
TAKAHASHI MOE¹⁾, YAMAOKA SHINTARO¹⁾, EHARA YUICHI¹⁾,
SUMITOMO SHINICHIRO¹⁾, MURAMATSU YASUNORI¹⁾

先天性第Ⅶ因子欠乏症は 50 万人に 1 人の頻度で発症する常染色体劣性遺伝形式を呈する稀な先天性凝固障害症の一つである。病態は外因系凝固異常を認め、内因系凝固異常は正常である。検査所見はプロトロンビン時間 (PT) の延長と第Ⅶ因子活性化減少を認め、活性化部分トロンボプラスチン時間は正常である。臨床所見として血友病の様な重篤な出血傾向を示す場合は少なく、軽度もしくは無症候性の場合もあるが観血的処置の際には比較的出血は多いとも言われているため事前に十分な準備が必要である。また出血傾向を認める一方、血栓症を認める場合もある。今回われわれは先天性第Ⅶ因子欠乏症患者に発生した血管内乳頭状内皮過形成を経験した。

患者は 33 歳男性。舌にしこりを認め当科紹介受診。臨床診断は舌血管腫。術前検査で PT 延長を認め、精査し第Ⅶ因子活性化 28% と減少しており先天性第Ⅶ因子欠乏症と診断された。術後、トランサミンを 1g/日 2 日間投与した。遺伝子組み換え活性化型第Ⅶ因子製剤は使用しなかった。術中、術後異常出血は認めなかった。

キーワード：先天性第Ⅶ因子欠乏症、常染色体異常、血栓症

Congenital factor VII deficiency is one of the rare congenital coagulation inherited in an autosomal recessive manner, with an incidence of about 1 in every 500,000. The disease is characterized by extrinsic coagulation abnormalities, while intrinsic coagulation are normal. Therefore, laboratory findings show prolonged prothrombin time and decrease activation of coagulation factor VII, while partial thromboplastin time is normal.

As for clinical findings, few cases show severe bleeding tendency like hemophilia, and some cases seem to be mild or asymptomatic. However, the bleeding is relatively heavy during invasive treatment, and it is said that adequate preparation is necessary beforehand.

In addition, while bleeding may occur in congenital factor VII deficiency, thrombosis may also occur. we present a case of intravascular papillary endothelial hyperplasia in a patient with congenital factor VII deficiency.

The patient was a 33 years old man who referred to our hospital because of having a lump on his tongue. Congenital factor VII deficiency diagnosed preoperative investigation for surgery under general anesthesia. The serum level of factor VII was 28%. No recombinant factor VII was prepared, and tranexamic

¹⁾ 朝日大学歯学部口腔病態医療学講座口腔外科学分野

〒 501-0296 瑞穂市 穂積 1851

²⁾ 社会医療法人蘇西厚生会松波総合記念病院 歯科口腔外科

〒 501-6062 岐阜県 羽島郡 笠松町 田代 185-1

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Oral Pathogenesis and Disease Control, Asahi University

1851 Hozumi Mizuho-city Gifu Japan 501-0296

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Matsunami General Hospital

〒 501-6062 Dendai 185-1, Kasamatsu-cho, Hashima-gun Gifu prefecture

(2021 年 1 月 6 日受理)

acid was administrated at a dose of 1 g/day for 2 days after surgery. No abnormal intraoperative bleeding was observed.

Key words : Congenital Factor VII Deficiency, autosomal aberration, Thrombosis

緒 言

先天性第Ⅶ因子欠乏症は50万人に1人の発生頻度と言われ、性別差、民族差のない非常に稀な先天性血管障害であり1951年Alexanderらにより初めて報告された常染色体劣性遺伝疾患である^{1,2)}。臨床所見として血友病の様な重篤な出血傾向を示す場合は少なく、軽度もしくは無症候性の場合もある³⁾が観血的処置の際には比較的出血は多いと言われおり、事前に十分な準備が必要である⁴⁾。今回われわれは、先天性第Ⅶ因子欠乏患者において全身麻酔下で舌に発生した血管内乳頭状内皮過形成 (intravascular papillary endothelial hyperplasia; 以下IPEH) の切除術を経験したので報告する。

症 例

患者：33歳、男性。

初診：2019年6月。

主訴：舌の腫瘍。

既往歴：以前から鼻出血、打撲後に紫斑が生じやすかったが智歯抜去時の異常出血などのエピソードはなかった。

家族歴：特記事項なし。

アレルギー：特記事項なし。

現病歴：4、5年前から舌にしこりを認め、特に日常生活に支障がなかったため、放置していた。最近同部増大傾向を認めたため近医受診し精査加療目的で当科紹介受診となった。

現症：

全身所見：体格中等度、BMI22.49。栄養状態は良好であり、全身に紫斑は認めなかった。

口腔外所見：顔貌は左右対称で頸部リンパ節腫脹は認めなかった。

口腔内所見：左側舌縁に暗紫色を示す粘膜で覆われた、直径15×15mm、弾性軟の境界明瞭な腫瘤を認めた(図1)。退色性は認めなかった。

MRI所見：左側舌縁にT1強調画像で低信号、T2強調画像で不均一な高信号、脂肪抑制STIRで不均一な高信号を示す10×8mmの境界明瞭な腫瘤性病変を認めた(図2)。

臨床診断：舌血管腫

術前検査：PTが14.9秒と延長し、PT-INRは1.22とわずかに基準値を上回っていた。他検査で異常所見はなかった(表1)。

処置及び経過

出血傾向の精査目的で近在の血液内科を受診した。PT15.1と延長し、第Ⅶ因子活性化は28%と低下していたために先天性凝固第Ⅶ因子欠乏症と診断された。血液内科から補充の必要性はなく手術可能で状況に応じて判断の指示であったため凝固系第Ⅶ因子活性の止血に要する最低必要量10-25%であったが、手術時の止血困難に備えて遺伝子組み換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤(ノボセブン[®])を準備した。

2019年7月、経口挿管による全身麻酔下に1%リドカイン(1/10万アドレナリン含有)4mlを局所麻酔し左側舌腫瘍摘出術を施行した。術中、明らかな栄養血管は認めず、創部は4-0バイクリル11糸で縫縮とした。術中異常出血は認めなかった。術後にトランサミンを1g/日施行し下肢浮腫や胸部痛、めまいなど血栓症を疑う所見は認めなかったが局所止血を確認できたため2日間の投与とした。術後感染予防のためにフロモキシセフナトリウム2g/日を術前から3日間静脈内投与した。術後鎮痛薬はロキソプロフェンで対応した。翌日の血液検査でPT15.2、PT-INR1.25、第Ⅶ因子活性33%であり術後出血もなかったためノボセブン[®]は投与しなかった。翌日より創部出血なく経



図1 初診時の口腔内写真

左側舌縁に直径15×15mm大、暗紫色、弾性軟、充実性、境界明瞭な腫瘤を認める。

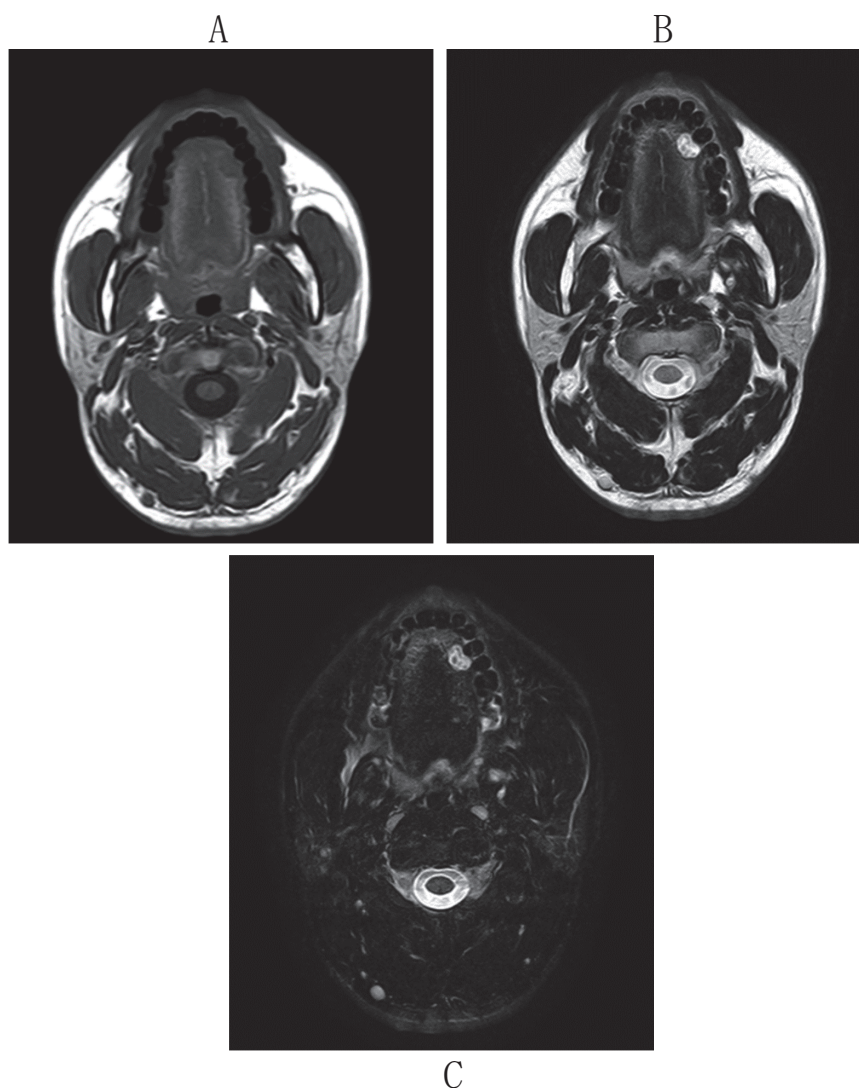


図2 初診時のMRI画像（A：T1強調画像，水平断B：T2強調画像，水平断C：STIR，水平断）
 左側舌縁にT1強調画像で低信号，T2強調画像で内部不均一な高信号，脂肪抑制STIRで不均一な高信号を示す10×8mmの境界明瞭な腫瘤性病変を認める。

表1 術前血液生化学検査所見

WBC	9800 / μ L	TP	7.4 g/dL	Cl	105 mEq/L
RBC	535×10^4 / μ L	Alb	4.6 g/dL	PT	14.9 sec
Hb	16.0 g/dL	LDH	267 IU/L	INR	1.22
Ht	46%	BUN	20.8 mg/dL	APTT	32 sec
Plt	33.0×10^4 / μ L	CRE	0.93 mg/dL	GLU	96 mg/dL
AST	20 U/L	CRP	0.05 mg/dL		
ALT	24 U/L	Na	141 mEq/L		
T-Bil	0.5 mg/dL	K	4.0 mEq/L		

過良好であったため経口摂取開始し術後3日目に創部異常出血ないことを確認し退院となった。術後経過は良好であり、退院時の凝固系検査においてもPT時間14.4秒、凝固第Ⅶ因子活性化27%で著変なく経過した。

病理組織学所見：摘出標本のH-E染色では、粘膜下に著明に拡張した血管腔内に乳頭状増殖を示す内皮細胞を認めた。血管腔内には血栓形成と血栓周囲には肉芽形成や線維化による器質化が見られた(図3)。

病理学的診断：血管内乳頭状内皮過形成(Intravascular papillary endothelial hyperplasia IPEH)

考 察

しばしば臨床で血液疾患罹患患者の観血的処置を行うことがあり、その際出血傾向を認める場合は細心の注意を払う必要がある。そのためわれわれは患者の状

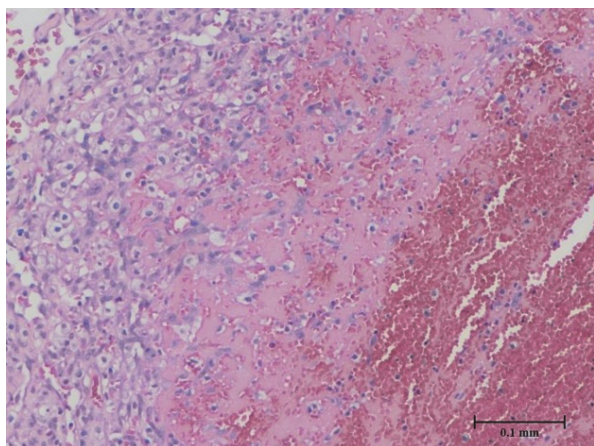
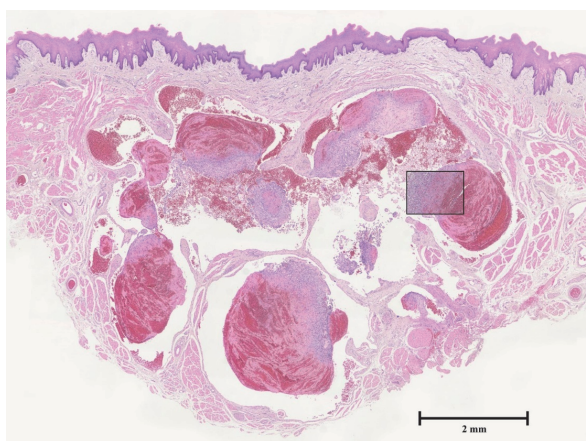


図3 切除標本の病理組織像(H-E染色)

弱拡大では粘膜下に著明に拡張した血管、乳頭状増殖し内皮で一層覆われている。強拡大では血栓形成と肉芽形成、線維化、毛細血管増生による器質化が見られる。

態を把握し適切に術前術後の止血マネジメントを行うべきである。

本症例の第Ⅶ因子欠乏症は1951年にAlexianderらによって出血性疾患として最初に報告され⁵⁾、50万人に1人の頻度で発症する常染色体劣性遺伝形式を呈する稀な先天性凝固障害症の一つである^{6,7)}。

先天性第Ⅶ因子欠乏症は2003年に514例が国際共同研究で登録されており⁸⁾、本邦では平成30年度血液凝固異常症全国調査(財団法人エイズ予防財団)で107人(男性59例、女性48例)が報告されているに過ぎないが⁹⁾、無症状の場合もあるため見逃されている症例もあると思われる¹⁰⁾。

血液凝固第Ⅶ因子は、406個のアミノ酸からなる分子量約50kDaの一本鎖糖タンパク質であり、肝臓で産生されるビタミンK依存性凝固因子の一つであり、活性化された第Ⅶ因子は外因系凝固活性化機序の中心を担い、カルシウムイオンと組織因子とともに複合体を形成し第Ⅸ因子、第Ⅹ因子を活性化させる¹¹⁾。そのため先天性第Ⅶ因子欠乏症の病態は第Ⅹ因子と第Ⅸ因子の活性化が障害されるためトロンビン活性の生成が減少しフィブリン生成が低下する。したがって外因系凝固系異常は認めるが内因系凝固系異常は正常であることが特徴であり、プロトロンビン時間の延長と凝固因子第Ⅶ因子活性化減少を認め、部分トロンボプラスチン時間は正常である¹²⁾。

臨床所見として出血症状は皮膚粘膜、軟部組織、関節、及び胃腸出血、月経出血であり、頭蓋内出血は1%に過ぎない¹²⁾。頭頸部領域では鼻出血80%、歯肉出血20%認め、抜歯後出血の報告もある¹³⁾。一方、無症候性の場合もあるため術前検査で発見されることも少なくなく¹⁰⁾、無症候性の割合は遺伝形式により異なるが諸外国と比較すると日本は多く⁶⁾疑いがある場合は血液内科への受診が推奨される。本症例では舌良性腫瘍疑いで受診し、術前検査でPT軽度延長、PT-INR1.25と増大を認め、近医血液内科受診し第Ⅶ因子活性化33%で減少を認め、先天性第Ⅶ因子欠乏症が発見された。過去に鼻出血などのエピソードはあったが智歯抜歯時、術中異常出血や術後出血はなかった。

先天性第Ⅶ因子欠乏症患者の出血時や外科的治療などの観血的処置を行う際は出血に対する予防のため遺伝子組み換え活性型第Ⅶ因子製剤あるいは、新鮮凍結血漿(FFP)を使用する必要がある。しかしFFPにはあらゆる凝固因子が含まれるため第Ⅶ因子製剤の使用が原則であるとされている¹⁴⁾。手術の際の止血に必要な第Ⅶ因子活性は10-15%であり、大手術の際は、20%の活性が必要とされている¹⁵⁾。小手術もしくは第Ⅶ因子活性が10%よりも高い患者における手術で

はトラネキサム酸 15-20mg/kg または 1g/ 日投与を推奨され、出血リスクが高い患者における大手術では遺伝子組み換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤ノボセブン (rFⅦa) 15-30 μg/kg を 4-6 時間毎に通常少なくとも 3 回投与することを推奨している^{16, 17)}。しかし投与に際しては緩徐に静脈注射し、投与後の動静脈血栓には特に注意する必要がある¹⁸⁾。特に、抗線溶剤 (トラネキサム酸: トランサミン) との併用は血栓症を助長する可能性があるので慎重に行う^{19, 20)}。また抗線溶剤との併用により、有効な止血効果が得られた後も血栓が溶解せず残存し、血栓症の原因になり得るので、慎重に投与するとともに漫然と投与しないことが重要である。

また血栓症発生の原因として先天性出血性疾患患者が近年かなり注目を集めている。心筋梗塞、虚血性脳卒中、および静脈血栓塞栓症は、血友病 A, B 患者 von Willebrand 病、さらには稀な凝固障害、特に第Ⅶ因子欠損症で報告されており²¹⁾、さらに先天性凝固異常が血栓症を合併した報告もある。第Ⅶ因子欠損症も病態から出血症状を認める一方で血栓症を合併した症例があり Girolami らは動脈系血栓症と静脈系血栓症のほとんどに何らかの血栓症の危険因子が存在することを報告しており、低第Ⅶ因子活性レベルも含まれており、低レベル活性であっても血栓症の合併の可能性があることが示唆された²¹⁾。また一方、第Ⅶ因子欠損症そのものが血栓を引き起こしやすい可能性²²⁾や内因性線溶能の低下によると思われる血栓症の発現の報告もある²³⁾。そのため先天性凝固異常であっても血栓症にも考慮することが重要であると思われる。また本疾患である血管内乳頭状内皮過形成は血管内皮細胞が血流のうっ血や内皮細胞の障害により乳頭状に増殖しそれに血栓の器質化が関与するとされる血管内病変である²⁴⁾ことから第Ⅶ因子欠乏の影響により発生した可能性が示唆された。

本症例では第Ⅶ因子活性が 28% で出血リスクは高くなかった。また全身麻酔下での舌腫瘍切除術を予定しており十分な止血管理を施行可能であるため低リスクと設定し補充療法を施行しなかった。また経口挿管とし術後の鼻出血回避し、術中時止血操作は容易であった。術後はトラネキサム酸 1g を 2 日間投与し止血を確認できたため血栓症に考慮し投与を中止したが、異常出血なく経過良好であった。

結 語

今回われわれは、先天性第Ⅶ因子欠乏症患者の止血マネジメントについて若干の文献的考察を加えて報告した。

引用文献

- 1) Pier Mannuccio Mannucci and Stefano Duga. Recessively Inherited Coagulation Disorders. Blood Sep 1. 2004; 104 (5): 1243-52.
- 2) Perry, D.J. Factor VII Deficiency. British Journal Haematology. 2002; 118: 689-700.
- 3) 高宮脩, 沖本由理. 先天性凝固因子欠損症の診断と治療. 血栓止血誌. 2001; 12: 320-7.
- 4) 藤巻道男. 凝固の異常と病態 B その他の先天性凝固異常 5・Ⅶ因子欠乏症. 青木延雄・凝固・線溶・キニン. 初版. 中外医学社; 1979: 242 頁.
- 5) Alexiander B and Goldstein R. Congenital SPCA Deficiency: A Hitherto Unrecognized Coagulation Defect With Hemorrhage Rectified by Serum and Serum Fractions. Journal Clinical invest. 1951; 30: 596-608.
- 6) 高宮脩. 先天性Ⅶ因子欠乏・異常症の遺伝子変異. 血栓止血. 2008; 19 (1): 64-76.
- 7) Tuddenham EG and Pemberton S. Inherited factor VII deficiency genetics and molecular pathology. Thromb haemost. 1995; 74: 313-321.
- 8) G Mariani F and H Herrmann. Thrombosis in inherited factor VII deficiency. J Thromb Haemost. 2003; 2153-2158.
- 9) 厚生労働省委託事業公益財団法人エイズ予防財団発行: 平成 30 年度 (2018 年度) 血液凝固異常症全国調査報告書
- 10) 吉川昇, 高橋幸博. 先天性第Ⅶ因子欠乏症の 1 家系. 奈良医学誌. 1985; 36: 607-613.
- 11) 一瀬白帝; 血液症候群 (Ⅱ) 凝固・線溶異常による出血傾向血友病および類縁疾患Ⅶ因子欠損/異常症. 別冊日本臨床領域別症候群. 1998; 21: 460-463.
- 12) 一瀬白帝; 血液症候群 (第 2 版) その他の血液疾患を含めて凝固・線溶異常による出血傾向 先天性凝固線溶異常症 血友病および類縁疾患Ⅶ因子欠損/異常症 (解説/特集). 日本臨床別冊血液症候群. 第 2 版Ⅱ. 2013; 533-538.
- 13) Bernardi F and Dolce A. Major difference in symptoms between factor VII deficiency and hemophilia B. J Thrombosis and Haemostasis. 2009; 7: 774-779.
- 14) 栗原由紀, 石井宏昭. 先天性出血性素因を有する患者に対する抜歯経験. 日有病歯誌. 2014; 23 (3): 186-191.
- 15) 長江千愛, 瀧正志. その他の先天性凝固因子欠損症診断と治療. 血栓止血誌. 2010; 21: 297-300.
- 16) Bolton-Maggs PH, D J Perry and E A Chalmers. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors'

- Organisation. *Haemophilia*. 2004; (10) 5: 593-628.
- 17) Andrew D. Mumford and Sam Ackroyd. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. *Br J Haematol*. 2014; 167 (3): 304-26.
 - 18) P H B Bolton-Maggs, D J Perry and E A Chalmers. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia*. 2004; 10: 593-628.
 - 19) Van Veen EJ, Monteban-Kooistra WE and Meertens JH. Recombinant human activated factor VII in post-partum hemorrhagic shock:the dark side. *Intensive Care Med*. 2008; 34: 211-212.
 - 20) Nohira T, Osakabe Y and Suda S. Successful management by recombinant activated factor VII in a case of disseminated intravascular coagulopathy caused by obstetric hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008; 34: 623-630.
 - 21) Girolami A and Tezza F. Associated prothrombotic conditions are probably responsible for the occurrence of thrombosis in almost all patients with congenital FVII deficiency. Critical review of the literature. *J Thrombosis Thrombolysis*. 2013; 30: 172-178.
 - 22) Ingerslev J and Kristensen HL. Clinical picture and treatment strategies in factor VII deficiency. *Haemophilia*. 1998; 4 (4): 1365-2516.
 - 23) Andrew D. Mumford. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *British Journal Haematol*. 2014; 167 (3): 304-326.
 - 24) Clearkin K and Enzinger F M. Intravascular papillary endothelial hyperplasia. *Arch Pathol LabMed* 100; 1976: 441-444
-