

口腔内出血を契機に診断されたビタミン K 欠乏症の 1 例

川上 剛史・藤澤 徹・斎藤 和幸・森岡 慶一

A case of vitamin K deficiency diagnosed after unusual oral hemorrhage

KAWAKAMI Takefumi · FUJISAWA Toru
SAITO Kazuyuki · MORIOKA Keiichi

Abstract: Vitamin K deficiency is an acquired condition associated with blood coagulation disorders. We describe our experience with a case of vitamin K deficiency.

A 71-year-old man with an unusual oral hemorrhage who had a wound in his cheek came to our hospital. His medical history included cerebral infarction, cerebral hemorrhage, hypertension, and aspiration pneumonia treated by antibiotics. Oral intake of food was stopped to prevent aspiration pneumonia, and his only energy source was intravenous hyperalimentation.

We suspected a blood coagulation disorder because of prolongation of APTT and PT, decreased thrombotest values, and elevated PIVKA-II levels on peripheral blood testing. We therefore administered 10 mg of Menatetrenone (vitamin K) intravenously, and consulted with the Department of Hematology in our hospital. The Department of Hematology diagnosed vitamin K deficiency because of decreased Hepaplastin test values and decreased coagulation factor II, X, and protein C activation levels. These abnormalities were found to be caused by vitamin K deficiency on additional examinations. After vitamin K administration, no unusual oral hemorrhage occurred during hospitalization.

Key words: vitamin K deficiency (ビタミン K 欠乏症), oral hemorrhage (口腔出血)

緒 言

ビタミン K 欠乏症は、後天性の血液凝固異常を伴う疾患であり、血液凝固第Ⅱ, Ⅶ, Ⅸ, Ⅹ因子の産生に必要な微量栄養素ビタミン K の欠乏により出血傾向を呈する状態のことである。

顎口腔領域においてさまざまな原因で止血困難を経験する機会はあるが、ビタミン K 欠乏症による異常出血に遭遇する機会は極めてまれである。

今回われわれは、ビタミン K 欠乏症により頬粘膜咬創部位からの持続的出血を認めた 1 例を経験したので、その概要を報告する。

症 例

患 者：71 歳, 男性。

初 診：2008 年 7 月。

市立宇和島病院歯科口腔外科

(主任：藤澤 徹科長)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Uwajima City Hospital (Chief: FUJISAWA Toru)

受付日：2009 年 1 月 22 日

採択日：2009 年 12 月 22 日

主 訴：右頬粘膜部からの異常出血。

既往歴：51 歳時に脳梗塞にて左片麻痺, 71 歳時に脳出血を発症したため、抗凝固療法を受けていなかった。脳出血後遺症にて意識レベル低下, 誤嚥性肺炎を繰り返すようになったため経鼻胃管が挿入されていた。71 歳時より高血圧にて内服加療中であった。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2008 年 5 月中旬より肺炎症状を認めたため某病院入院した。経口摂取を中止し、中心静脈栄養となり、6 月下旬に症状が改善したため退院、在宅介護を受けていた。同年 7 月上旬より 6 相当部頬粘膜からの出血に家族が気付く、同部からの出血が続くため某病院外科を受診、緊急入院となった。右頬粘膜部の縫合処置を受けたが翌日に再出血を認めたため再縫合処置を受けた。2 日後より発熱があり、肺炎疑いにて PIPC 1 日 2g の静脈投与が開始された。翌日さらに再度同部位から出血を認めたため当科を紹介受診した。

現 症：

全身所見：身長 155cm, 体重 34.2kg. 体温 36.8℃, 血圧 144/84mmHg, 脈拍 65/min. 脳梗塞後より発話はなく会話

に反応して発声する程度であり、寝たきり状態であった。

口腔外所見；顔貌は左右対称、右頬部の腫脹等は認めなかった。体表面の斑状出血等も認めなかった。

口腔内所見；6 残根歯鋭縁を認めた。6 相当部頬粘膜に裂創を認め、同部より持続的な出血を認めた（写真 1）。また、5 $\pm$ 5875 $\sim$ 1 残根を認めた。

臨床検査所見；末梢血検査では血小板数 $19.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、出血時間 1.5 分であったが、凝固検査で APTT 78.1 秒、PT 47.7 秒と延長していた。また、トロンボテストの低値を認

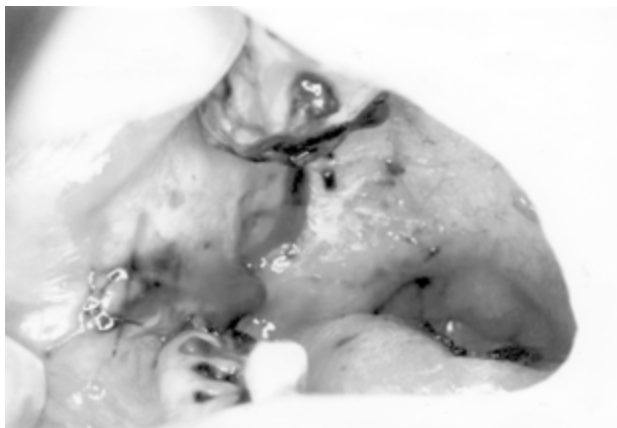


写真 1 初診時口腔内写真

右頬部縫合部より持続的な出血がみられた。6 鋭縁による咬傷と思われる。

め、PIVKA-II の著明な上昇を認めた（表 1）。

内服中薬剤；塩化ナトリウム 1 日 8g、ファモチジン 1 日 10mg、トリヘキシフェニジル塩酸塩 1 日 2mg、バルサルタン 1 日 80mg

臨床診断；右頬粘膜部出血。出血性素因の疑い。

処置および経過；2008 年 7 月上旬、紹介にて当科を受診し、同日に入院となった。ガーゼにて右頬粘膜部の圧迫止血を試みるも止血困難であり、初診時血液検査より凝固系の異常が疑われたため、ビタミン K2 製剤であるメナテトレノン 10mg 静脈注射を施行した。再度ガーゼにて圧迫止血したところ止血可能であり、再縫合処置は要しなかった。6 残根鋭縁が関与した頬粘膜咬傷による出血と考えられたため、頬粘膜の損傷を防止するため、残根上にマウスガードを作製し、即日装着した。翌日、出血は認めず、出血性素因を疑い血液内科に対診した。精査の結果、ヘパプラスチンテスト 39 と低値であり、またビタミン K 依存性である第 II、X 因子、プロテイン C、プロテイン S の低値もみられたため、ビタミン K 欠乏症と診断された（表 2）。同日の検査にて PT 値の改善が認められ、頬粘膜部の止血を確認した（写真 2）。PIPC 1 日 2g を静脈投与下に頬粘膜部裂創の原因と考えられた 6 抜歯を行った。抜歯窩にはオキシセルロースを挿入し、縫合の後、圧迫止血を施行した。抜歯時の異常出血は認めなかった。抜歯翌日、6 抜歯窩は血餅に覆われており出血傾向は改善したと判断した。残根による今後の口腔粘膜損傷も考えられたため残存して

表 1 入院時血液検査所見

		基準値
WBC	8100/ μl	(4000~9000)
RBC	$373 \times 10^4 / \mu\text{l}^*$	($427 \times 10^4 \sim 570 \times 10^4$)
Hb	10.6g/dl*	(14.0 $\pm$ 2.0)
Ht	32.0%*	(39~52)
Plt	$19.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$	(15.0~45.0)
出血時間	1.5min	(2~5)
PT	47.7sec*	(9.5~15.0)
APTT	78.1sec*	(24.0~36.0)
Dダイマー	0.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$	(<1.0)
トロンボテスト	8%*	治療域 5-15
AT-III	78%*	(82~132)
PIVKA-II ECLIA	35606mAU/ml*	(<40)
TP	7.7g/dl	(6.5~8.0)
AST	54 IU/l*	(13~33)
ALT	48 IU/l*	(8~42)
γ -GTP	34 IU/l	(11~58)
LDH	182 IU/l	(119~229)
T-Bil	0.7mg/dl	(0.2~1.2)
ChE	83 IU/l*	(168~470)

(*は異常値を示す)

表2 血液凝固検査所見

		基準値			基準値
第Ⅱ因子凝固活性	44.7%*	(66.0~118.0)	Von Willebrand因子	158%*	(50~150)
第Ⅴ因子凝固活性	102.90%	(73.0~122.0)	プロテインC活性値	50%*	(70~140)
第Ⅶ因子凝固活性	133.10%	(54.0~162.0)	プロテインS	34.2%*	(60.0~150.0)
第Ⅷ因子凝固活性	200.0<%*	(50~170)	PT	15.8sec*	(9.5-15.0)
第Ⅸ因子凝固活性	58.0%*	(60~135)	APTT	39.8sec*	(24.0~36.0)
第Ⅹ因子凝固活性	35.2%*	(58.0~200.0)	Dダイマー	0.7μg/ml	(<1.0)
第Ⅺ因子凝固活性	39.2%*	(75.0~137.0)	トロンボテスト	48%*	治療域5~15
第Ⅻ因子凝固活性	69.60%	(36.0~152.0)	ヘパプラスチンテスト	39%*	(70~130)
第Ⅻ因子抗原	58%*	(>70)	AT-Ⅲ	70%*	(82~132)
第Ⅷ子-inhibitor	<0.5BU/ml	(<1.0)			
第Ⅸ子-inhibitor	<0.5BU/ml	(<1.0)			

(*は異常値を示す)



写真2 VK投与翌日の口腔内写真
縫合部位には血餅を認め、異常出血は認めなかった。

いた 5+5, 875~1 残根の抜歯を同様に行った。抜歯後、抜歯窩からの再出血もなく、経過良好のため入院 10 日目で転院となった。その後も口腔内出血等認めず経過良好であったが、肺炎のため同年 11 月永眠された。

考 察

顎顔面領域において血小板減少性紫斑病、再生不良性貧血、血友病、播種性血管内凝固症候群などによる口腔内異常出血の報告症例は散見するが^{1~4)}、ビタミン K 欠乏症による異常出血に遭遇する機会はまれであり、ビタミン K 欠乏症による口腔内出血は本邦においては報告されていない。その理由として主にビタミン K は食物からの摂取、腸内細菌における産生の二つの経路から供給を受けるため、

欠乏症に陥りにくいことが考えられる。

ビタミン K 欠乏に陥る原因として、1) 経口摂取量の減少、2) 胆汁流出障害、3) ビタミン K の吸収障害、4) 肝疾患、5) 抗菌薬の長期投与が知られている。特に経口摂取の低下に加えて抗菌薬の投与を受けている患者においてビタミン K 欠乏症を引き起こしやすいという報告がされている^{6~9)}。抗菌薬投与によるビタミン K 欠乏のメカニズムとしては、①ビタミン K 依存性凝固因子の直接阻害、②肝でのビタミン K の利用阻害、③ビタミン K の消化管からの吸収阻害、④腸内細菌阻害による内因性ビタミン K 供給の抑制が考えられている。一部の抗菌薬に含まれる N-メチルテトラゾール基 (NTT 基) にはビタミン K の生体内での再利用を阻害する作用があるといわれている。Hooper らの報告¹⁰⁾では NTT 基をもつセファマンドールを 3~10 日間投与した患者において 8.1% にビタミン K 欠乏症を認めたとしている。Pineo らの調査では、対象入院患者 33,315 名のうち少なくとも 0.08% に抗菌薬治療に関連したビタミン K 欠乏症を認めたと報告している¹¹⁾。

本症例では初診時血液検査にて軽度の肝障害を認めたが、ビタミン K 非依存性凝固因子である第Ⅴ, Ⅷ, Ⅻ因子の著明な異常を認めないため、今回の病態の直接の原因とは考え難い。脳出血後、誤嚥性肺炎が繰り返されたため、中心静脈栄養が行われていたが、中心静脈栄養内に定期的に投与されていた混合ビタミン剤にはビタミン K は含まれていなかった。さらに当科受診までに誤嚥性肺炎に対して抗菌薬投与が断続的に行われていたため腸内細菌による産生も低下したことによりビタミン K 欠乏症に陥ったと考えられる。

ビタミン K 欠乏症は、前述の種々の原因によりビタミン K が欠乏し血液凝固異常の結果、異常出血を呈する疾患で

あり、出血部位別には下血や吐血などの消化管出血が多く、注射などの皮膚穿孔部位の止血困難から発見されることもある⁵⁾。

ビタミン K 欠乏症の確定診断を得る上での重要な検査所見としては、ビタミン K 依存性の凝固因子である第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子活性の低下による PT, APTT, ヘパプラスチンテスト、トロンボテストの延長、およびビタミン K 欠乏時に産生されるビタミン K 依存性凝固因子の前駆体 PIVKA の増加を認める。血漿中の含有量が他の凝固因子より多い第Ⅱ凝固因子に関連して大きく変動するヘパプラスチンテスト、あるいはトロンボテストと第Ⅱ凝固因子の前駆体である PIVKA-Ⅱの組み合わせが、感度も高く臨床的には有用である。

本疾患の治療にはビタミン K の投与が著効を示す。投与量について明確な基準はないが、森らは 1 日量 10 ～ 100mg で有効であったと報告しており⁷⁾、一般には経口摂取が可能であればビタミン K 製剤（メナテトレノン）20mg を朝夕 2 回に分けて投与、もしくは経口摂取が不可能な場合や出血症状が著しい場合にはビタミン K 製剤 10mg を静脈内投与することが推奨されている。今回の症例においてもビタミン K 製剤 10mg 投与のみで症状は速やかに改善し、その後口腔内の出血は認めず、血液検査にても異常所見は認めなかったため追加投与は行わなかった。体内での代謝が速いことからビタミン K 過剰症については報告がなく、ある程度の補充投与を行っても問題ないと思われる。

ビタミン K 欠乏症ではビタミン K 投与後速やかに状態は改善するため治療は容易であると思われる。しかし、手術後の症例では重篤な出血を起こし、中には不幸な転帰をたどる例もある。前述の原因を勘案の上、複数の原因に重複して該当するハイリスク患者においては、定期的にヘパプラスチンテストや PIVKA-Ⅱ等の検査を実行する必要があると思われる。また、異常時には速やかにビタミン K の補充投与を行うだけでなく、日頃からの積極的なビタミン K の予防投与が推奨される。

結 語

今回われわれは、71 歳の男性がビタミン K 欠乏症により頬粘膜部からの持続的な出血を認めた 1 例を経験したので報告した。

引 用 文 献

- 1) 熊丸 渉, 竹之下康治, 他: 肉内異常出血で発見された特発性血小板減少性紫斑病の 1 例. 日口外誌 53: 17-21 2007.
- 2) 和田圭之進, 李 進彰, 他: 頬部外傷を契機に診断された乳児特発性血小板減少性紫斑病の 1 例. 日口外誌 54: 30-34 2008.
- 3) 森崎重規, 蔵本千夏, 他: 舌の血管腫を初発症状とした再生不良性貧血の 1 例. 日口外誌 54: 68-71 2008.
- 4) 鎌谷宇明, 立石善久, 他: 播種性血管内凝固症候群によると考えられた舌壊死の一例. 日口外誌 54: 78-79 2008.
- 5) 白幡 聡, 有吉宣明: 抗生物質治療とビタミン K 欠乏. 矢倉弘泰発行; Clinician. No 395, エーザイ株式会社, 東京, 1990, 71-76 頁.
- 6) 岩田 敏: 抗生物質とビタミン K. 田村正昭発行; Clinician. No 466, エーザイ株式会社, 東京, 1997, 48-53 頁.
- 7) Pineo, G.F., Gallus, A.S., et al.: Unexpected vitamin K deficiency in hospitalized patients. J Canad Med Assoc 109: 880-883 1973.
- 8) 平田直之, 金谷憲明, 他: 抗生物質投与によるビタミン K 欠乏に起因すると思われる凝固抑制で硬膜外血腫を来した 1 症例. 麻酔 56: 181-185 2007.
- 9) 新川弘樹, 小倉真治, 他: 中心静脈栄養により Vitamin K 補充の重要性を示した 1 例. ICU と CCU 19: 923-926 1995.
- 10) Hooper, C.A., Haney, B.B., et al.: Gastrointestinal bleeding due to vitamin K deficiency in patients on parenteral cefamandole. Lancet 1: 39-40 1980.
- 11) 森 一成, 他: 抗生物質の血液凝固能に及ぼす影響と menatetorenon の併用効果～ヘパプラスチンテストによる検討～. 新薬と臨床 2: 303 1983.