遺伝性血管性浮腫の小児に対して下顎の 含歯性嚢胞摘出術を行った 1 例

園田 格・鶴澤成一・山口 聡
山城正司・原田 清

A child with hereditary angioedema who underwent extirpation of a mandibular follicular cyst

SONODA Itaru・UZAWA Narikazu・YAMAGUCHI Satoshi
YAMASHIRO Masashi・HARADA Kiyoshi

Abstract: We report the case of an 8-years-old child with hereditary angioedema who required oral surgery.

Hereditary angioedema (HAE) is a rare autosomal dominant hereditary disease caused by a functional disorder of C1 inhibitor (C1-INH) or a low level of C1-INH protein. HAE is characterized by repeated localized edema of submucocutaneous tissues. Attacks are caused by trauma, drugs, infection, or mental stress. Dental treatment and oral surgery in patients with HAE can trigger fatal laryngeal edema.

To prevent angioedema attacks, we injected C1-INH before surgery in a child with HAE. She underwent tooth extraction and cystectomy of the left side of the mandible under general anesthesia. No HAE-related complications occurred during or after surgery, and perioperative management went well.

Key words: hereditary angioedema (遺伝性血管性浮腫), C1-inhibitor (C1 インヒビター), laryngeal edema (喉頭浮腫)

緒 言

HAE; Hereditary angioedema (遺伝性血管性浮腫) は、補体の第 1 成分である C1 の抑制因子 C1-inhibitor; C1-INH の減少または先天的欠損または機能異常により^{1,2)}、反復性、一過性に限局性の皮下、あるいは粘膜下の浮腫が出現する³⁾。口腔領域の手術は浮腫の発現頻度が高く、致命的な喉頭浮腫を引き起こす可能性があり⁴⁾、十分な配慮が必要である。

本邦では我々が渉猟し得た限り HAE を有する小児患者の口腔外科手術の報告はなく、本症例では適切な周術期管理を行い、良好な結果を得たのでその概要を文献的考察とともに加え報告する。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎顔面頸部機能再
建学系専攻顎顔面機能修復学講座顎顔面外科学分野
(主任: 原田 清教授)

Section of Maxillofacial Surgery, Department of Maxillofacial
Reconstruction and Function, Division of Maxillofacial and
Neck Reconstruction, Graduate School of Medical and Dental
Sciences, Tokyo Medical and Dental University (Chief: Prof.
HARADA Kiyoshi)

受付日: 2012 年 7 月 9 日

採択日: 2012 年 12 月 25 日

症 例

患 者: 8 歳, 女児。

初 診: 20XX 年 10 月。

主 訴: 左側下顎病変の精査加療。

既往歴: 繰り返す痒みを伴わない蕁麻疹と下腿の限局性浮腫などがあり 3 年前に近医小児科で遺伝性血管浮腫 (HAE) と診断されていた。診断後よりトラネキサム酸の内服投与を開始され、以降は発作の頻度・重症度は軽減していた。歯科治療時には浮腫の既往はなかった。

家族歴: 母親とその兄弟、母方の祖父とその姉が HAE と診断されていた。そのうち一人は喉頭浮腫が原因と思われる症状で死亡していた (図 1)。

現病歴: 20XX 年、近歯科医院を受診、X 線写真上で左側下顎骨の透過性病変を指摘され、当科を紹介受診した。

現 症:

全身所見: 体格は中等度、身長 132.8cm、体重 31.4kg、栄養状態は良好であった。

口腔外所見: 顔貌は左右対称で特記事項なし。

口腔内所見: 図 1 は治療歴があり、動揺を認めた。頬側歯肉は膨隆し、軽度の圧痛を認めたが明らかな波動は触れ

なかった。

画像所見：パノラマ X 線写真では「4」「E」「6」部に境界明瞭な類円形の嚢胞様の透過像病変を認め、その底部には「5」と思われる埋伏歯がみられた(写真 1)。CT 写真では埋伏歯の周囲に直径 20 × 15 × 15mm 程度の嚢胞性病変を認め、内部の density は筋肉よりやや低く概ね均一であった。頬側の皮質骨は菲薄化し、著明に膨隆していた。

図 1 家系図

□：男性 ●：浮腫が原因で死亡
○：女性 ■：浮腫が出現

臨床検査所見：血液検査より補体系の項目では、C4：3 mg/dL (基準値 17 ~ 45mg/dL)，CH50：12mg/dL (基準値 25 ~ 45mg/dL)，C1-INH 活性：25%以下 (基準値 80 ~ 125%) と低値を示した。

臨床診断：左側下顎骨嚢胞。

処置および経過：既往歴に HAE があったため、かかりつけ小児科に対診を行った。その結果、HAE の 2010 ガイドライン (表 1)⁵⁾ のなかでも本症例の嚢胞に対する処置は侵襲が強い歯科治療に相当するため、術前に C1 インヒビター製剤の予防投与を行い全身麻酔下で「E」の抜歯と嚢胞の開窓術を行う方針となった。

写真 1 パノラマ X 線写真

左側下顎骨に境界明瞭で類円形の埋伏歯を含む嚢胞様病変を認めた (矢印)。

表 1 HAE の治療と予防

発作時の治療				
発作時の治療	皮下浮腫 顔，頸部以外	皮下浮腫 顔，頸部	腹部症状	喉頭浮腫
経過観察	+	+	+	+
トラネキサム酸	+	+	+	+
C1 インヒビター	+/ー	+	+	+
ICU での処置	ー	ー	ー	+

短期予防

- 1) 歯科治療 (侵襲性が弱い場合) など小ストレス時
C1 インヒビター補充療法の準備の上ならば予防は必要なし
- 2) 歯科治療 (侵襲性が強い場合) 外科手術など大ストレス時
術前 1 時間前の C1 インヒビター補充療法
(50kg 以下 500 単位、50kg 以上 1,000 ~ 1,500 単位静注)
更に 2 度目の C1 インヒビター補充療法の準備をしておく

長期予防

1 か月に 1 回以上、1 か月に 5 日以上発作期間、喉頭浮腫の既往歴の場合検討する。

- 1) トラネキサム酸
- 2) ダナゾール

遺伝性血管性浮腫ガイドライン 2010 より抜粋 (文献 5 より)

写真2 摘出標本の病理組織写真(HE染色×12.5)

病理組織学的には埋伏歯の歯冠を囲む薄い扁平上皮による裏層上皮を認め、直下には高度の炎症性細胞浸潤を伴う含菌性嚢胞であった。

手術開始1時間前にC1-INH製剤；ベリナートP[®] (500U)を静注し、全身麻酔下で「E」の抜歯と左側下顎骨嚢胞開窓術を開始した。術中嚢胞が骨から遊離してしまったため結果的には「E」・「5」の抜歯および摘出開放創となった。内容液は漿液性であり、病理組織学的には炎症性細胞浸潤を伴う含菌性嚢胞であった(写真2)。術中はトラネキサム酸も投与した。術中・術直後は顔面浮腫などのHAEの症状は出現せず抜管し、帰室後もSpO₂モニターにて監視を行った。術後1～2日には、左側頬部～顎下部にかけて腫脹は認めたが、他部位に明らかな浮腫は認めなかった。術後1日に喉頭浮腫の有無をX線にて確認したが、術前と比較しても明らかな気道の狭窄などは認めなかった。創内に挿入したガーゼの交換は患児にとってストレスになることを考慮し、術後7日にモニタリング下で創部のガーゼ交換を行った。術後8日で軽快退院となった。

四肢、腹部、喉頭浮腫などHAEの症状は本人の自覚症状、触診、視診などを用いて総合的に評価を行ったが、結果的に周術期には出現しなかった。入院中はC1-INH製剤の準備に加え、喉頭浮腫に対しては気管挿管や気管切開の準備を行い、また腹部症状や全身浮腫に対しては、医学部附属病院救命科とも連携し協力を要請した。退院後の外来での経過観察の際は、C1-INH製剤を準備の上で低侵襲の処置を基本とし、トラネキサム酸の内服は術後も継続した。

考 察

わが国では、HAEの疾患認知度は低く、内科学関係の成書にも記載は少なく、“まれな疾患”として紹介されている程度に過ぎない。欧米ではHAEの疾患頻度は5万か

ら15万人に1人とされているが⁶⁾、わが国では大規模な調査がされたことはなく、正確な症例数は把握されていないが、50家系以上の報告がある⁷⁾。最初の報告は古く、1888年にOslerがQuincke浮腫から独立した疾患として分類し⁸⁾、常染色体優性遺伝形式をとり、補体系の制御因子の1つであるC1-INHの機能異常または蛋白量低下に基づく疾患とされている⁹⁾。最近の報告では7～8割の症例が常染色体優性遺伝形式で、2～3割は孤発例とされている¹⁰⁾。2010年には、HAEの新たな診断・治療のガイドラインが補体研究会より発表された⁵⁾。現在、HAEは原発性免疫不全症候群として国の指定する難病医療費公費負担疾病に含まれるため、治療費の援助が可能である。

HAEの病態はC1-INHの量的欠損、あるいは機能的な減弱によって引き起こされる。C1-INHは肝臓で産生される糖蛋白で11q12-q13.1にマッピングされており¹⁰⁾、正常な血漿には高濃度に存在し、補体系(古典経路とレクチン経路)、カリクレイン・キニン系、線溶・凝固系の多くの部分を抑制的に制御している(図2)。その他、C1-INHはacute phase reactants(急性相反応物質)の1つでもあり、IFN- γ のほか、IFN- α 、IFN- β 、IL-1、IL-6がその産生亢進に関与している⁷⁾。C1-INHは50か所以上のヘテロ接合体異常が報告されており¹⁰⁾、浮腫は遺伝子変異によりC1-INH蛋白の産生の低下もしくは機能低下が原因となり、ブラディキニンやアナフィラトキシン(C3a、C5a)が異常産生され、血管透過性が亢進し^{11,12)}、血管外へ水分が漏出することによるとされている。文献的にはC1-INH活性が30%以下であると浮腫を生じやすくなるといわれている⁷⁾。

浮腫発作の誘因は外傷、精神的ストレス、機械的刺激、月経、感染などがあげられる¹³⁾。過去の報告を例に挙げると、発作の誘発因子として、外傷が54%、精神的なものが43%として挙げられ³⁾、浮腫の発生部位としては四肢、腹部(腸管)、喉頭の順に多いとされている¹⁴⁾。

HAE患者と歯科治療に関連する報告は数例あり、抜歯による浮腫発作が他の外科手術より多いこと⁴⁾や歯科治療により喉頭浮腫を生じ気道閉塞のため死亡したとの報告例もある¹⁵⁾。本邦での歯科治療に関する報告は9例と非常に少なく^{16～24)}、また小児患者に対する報告は海外で1例²⁵⁾のみで、本邦で渉猟し得たなかでは本症例のみであった(表2)。

HAE患者の喉頭浮腫発生時の治療としては、抗ヒスタミン薬、ステロイド薬、エピネフリンの投与は無効であり²⁶⁾、症状に応じてトラネキサム酸の投与や、C1-INH補充療法、気管挿管、気管切開が必要となる⁵⁾。それ故、加療するにあたり、浮腫発作予防策と実際に浮腫発作が起こった場合の対応について万全の準備を行った。

トラネキサム酸については投与期間に関する明確な指標

図 2 C1-INH と血管性浮腫

カリクレイン・キニン，補体，線溶系経路内の C1-INH による抑制部位 (×印) (文献 12 より引用)

表 2 本邦における HAE 患者の歯科治療関連の報告

報告者	年齢	治療	術前	術中	術後	HAE 症状
高橋ら ¹⁶⁾	20	拔牙	TA	TA	TA	—
大渡ら ¹⁷⁾	82	拔牙	TA	TA	—	顔面浮腫
		歯科治療				
坂田ら ¹⁸⁾	24	歯科治療	TA	TA	—	喉頭浮腫
Maeda ら ¹⁹⁾	54	拔牙	—	C1-INH	—	—
岩井ら ²⁰⁾	46	拔牙	TA	TA	TA	—
		嚢胞摘出		C1-INH		
雨宮ら ²¹⁾	48	歯科治療	—	—	—	喉頭浮腫
渡邊ら ²²⁾	65	拔牙	TA	TA	TA	—
				C1-INH		
中野ら ²³⁾	65	拔牙	TA	TA	TA	—
濱田ら ²⁴⁾	41	拔牙	TA	TA	TA	—
		嚢胞摘出		ダナゾール		
				C1-INH		
本症例	8	拔牙	TA	TA	TA	—
		嚢胞摘出		C1-INH		

TA: トラネキサム酸

文献 23 より改変

はなく、本症例でも既に浮腫予防のため長期に処方されていた。また本症例は HAE ガイドライン⁵⁾ のなかでも侵襲性の高い歯科治療に相当するため、C1-INH 製剤を術前に

予防投与した。C1-INH 製剤は血液製剤であり、ウィルス感染や未知の感染症の伝播やアナフィラキシー症状を惹起する可能性もあり、小児患者に使用することは躊躇されたが、患者とその家族には、HAE 浮腫発作で特に喉頭浮腫が生じた場合の不利益や死亡のリスクについて十分なインフォームドコンセントを行い、C1-INH 製剤を使用することの承諾を得た。さらに術後や入院期間中にも HAE 浮腫発作が生じる可能性もあり、気管挿管や緊急気管切開の承諾を得て加療を行った。

実際には術前 1 時間前に C1-INH 製剤を静脈内投与し、術中はトラネキサム酸 (0.13g) の静脈内投与も行った。術後 1 日の血液検査では、C1-INH 活性は 42% と基準値 (80 ~ 125%) より低いものの術前より上昇しており、この薬剤の効果は得られたのではないかと考えている。実際に本症例では開窓術を予定していたが、結果的に、より侵襲の強い摘出開放創となったにもかかわらず、術中・術直後に HAE の発作は出現しなかった。HAE 発作は種々のストレス、刺激を受けてから通常 24 時間でピークとなり、72 時間で消退するが、それ以上続くこともある⁵⁾。また C1-INH 製剤の予防投与により有意に発作が少なくなるという報告もあるが、発症を 100% 予防することはできない²⁷⁾。よって、入院期間中は厳重に経過観察を行った。また退院後もガーゼ交換などを行う際には、C1-INH 製剤を準備の上で

表面麻酔薬を使用するなど低侵襲の処置を心がけ、自宅付近でHAE発作が出現した場合は速やかにかかりつけ小児科を受診できるように協力を要請した。

今回、HAEの症状は発生することなく管理し得たが、患児の成長とともにさらなる歯科治療や口腔外科の手術が必要となる可能性もあり、今後もその都度慎重な対応が必要であると考えられた。

結 語

我々は、極めてまれなHAEを有する小児患者にC1-INH製剤の予防投与で口腔外科手術を行い良好な結果を得たので報告した。

謝辞

本稿を終えるにあたり、本症例の情報提供および治療方針に関してご教示頂いた獨協医科大学越谷病院小児科 田中百合子先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) Rosen FS, Alper CA, et al : Genetically determined heterogeneity of C1 esterase inhibitor in patients with hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest* 50: 2143-2149, 1971.
- 2) Gadek JE, Hosea SW, et al : Response of variant hereditary angioedema phenotypes to danazol therapy. *J Clin Invest* 64: 280-286, 1979.
- 3) Michael M, Frank MM, et al : Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 84: 580-593, 1976.
- 4) Jaffe CJ, Atkinson JP, et al : Hereditary angioedema: The use of fresh frozen plasma for prophylaxis in patients undergoing oral surgery. *J Allergy Clin Immunol* 55: 386-393, 1975.
- 5) 補体研究会 : HAEガイドライン 2010 Available at: <http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAEGuideline2010.pdf> Accessed October 31, 2011.
- 6) Visentin DE and Karsh J : C1-elastase inhibitor transfusions in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 80: 457-461, 1998.
- 7) 大澤 勲, 大井洋之, 他 : 遺伝性血管性浮腫 (HAE) を見落としていないだろうか? — 全国の救命救急センターへのアンケート調査で判明した臨床現場での低い疾患認知度 —. *MEDICAL TORCH* 5: 1-4, 2009.
- 8) Osler W : Hereditary angio-neurotic edema. *Am J med Sci* 95: 362-366, 1888.
- 9) Binkley KE and Davis III A : Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 106: 546-550, 2000.
- 10) Carugati A, Pappalardo E, et al : C1-inhibitor deficiency and angioedema. *Mol Immunol* 38: 161-173, 2001.

- 11) Han ED, MacFarlane RC, et al : Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type2 receptor. *J Clin Invest* 109: 1057-1063, 2002.
- 12) Lawrence CP : Hereditary angioedema: Diagnosis and management- a perspective for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol* 65: 843-850, 2011.
- 13) Chue PWY : Acute angioneurotic edema of the lips and tongue due to emotional stress. *Oral Surg* 41: 734-738, 1976.
- 14) Moore GP, Hurley WT, et al : Hereditary angioedema. *Ann Emerg Med* 17: 1082-1086, 1988.
- 15) Bork K and Barnstedt SE : Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc* 134: 1088-1094, 2003.
- 16) 高橋徳昭, 関戸幹夫, 他 : 遺伝性血管神経性浮腫の1例. *口科誌* 33: 111-118, 1984.
- 17) 大渡凡人, 海野雅浩, 他 : 遺伝性血管神経性浮腫 (Hereditary angioneurotic edema) を有する高齢歯科患者の全身管理経験. *日歯誌* 23: 412-420, 1995.
- 18) 坂田康彰, 西川久美子, 他 : 遺伝性血管神経性浮腫を有する患者の歯科治療経験. *日口外誌* 49: 470-473, 2003.
- 19) Maeda S, Miyawaki T, et al : Management of oral surgery in patients with hereditary or acquired angioedemas: review and case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 96: 540-543, 2003.
- 20) 岩井俊憲, 筑丸 寛, 他 : 遺伝性血管神経性浮腫の1例—周術期管理を中心に—. *日口外誌* 51: 260-263, 2005.
- 21) 雨宮 肇, 懸 秀栄, 他 : 遺伝性血管神経性浮腫 (HAE) を有する患者の歯科治療経験. *日歯誌* 34: 164-168, 2006.
- 22) 渡邊賀子, 加藤文度, 他 : 遺伝性血管性浮腫患者の抜歯経験. *日口外誌* 53: 38-41, 2007.
- 23) 中野旬之, 三木哲英, 他 : 遺伝性血管性浮腫患者の抜歯経験. *日口外誌* 55: 136-139, 2009.
- 24) 濱田正和, 奥長秀介, 他 : C1インヒビター投与下に嚢胞摘出術を行った遺伝性血管浮腫の1例. *日口外誌* 57: 74-77, 2011.
- 25) Moraes RS, Vieira AS, et al : Management of a dentigerous cyst in a child with hereditary angioedema. *J Dent Child (Chic)*. Jan-Apr 77: 59-63, 2010.
- 26) 大澤 勲, 長町誠爾, 他 : 遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema; HAE) —疾患概要と疾患認知度全国調査—. *Hereditary angioedema recognition survey in Japan*. *Pharma Medica* 29: 109-118, 2011.
- 27) Bork K, Hardt J, et al : Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 112: 58-64, 2011.