上顎骨に発生した血友病性偽腫瘍の1例

平井雄三¹⁾・竹信俊彦¹⁾・高地いづみ¹⁾
山本信祐¹⁾・谷池直樹¹⁾・宇佐美 悠^{2,3)}

A case of hemophilic pseudotumor arising in the maxilla

HIRAI Yuuzo¹⁾・TAKENOBU Toshihiko¹⁾・KOUCHI Izumi¹⁾
YAMAMOTO Shinsuke¹⁾・TANIIKE Naoki¹⁾・USAMI Yu^{2,3)}

Abstract: We report a case of hemophilic pseudotumor arising in the maxilla of a 46-year-old man with a history of hemophilia A. The initial symptom was painless swelling in the right buccal region. Intraorally, the alveolus was enlarged buccally in the right canine region. A panoramic X-ray film showed a cyst-like radiolucent lesion at the apex of the right maxillary canine. Computed tomography showed marked enlargement of the right side of the maxilla and a well-demarcated multilocular radiolucent lesion. A tumor was suspected, and a biopsy was therefore performed during replacement therapy with coagulation factor. The bone cavity contained a hematoma. After the diagnosis of a hemophilic pseudotumor, enucleation was performed. There has been no sign of recurrence in the 3 years after surgery.

Key words: hemophilic pseudotumor (血友病性偽腫瘍), hemophilia A (血友病 A), maxilla (上顎骨)

緒 言

血友病性偽腫瘍は、筋肉や関節内などに生じる進行性の被包化血腫である。骨内に生じた場合、骨組織を破壊し、骨組織の膨隆、菲薄化と軟部組織の腫脹を伴い骨腫瘍に類似するが、顎骨に生じることはまれである。今回われわれは、上顎骨に発生した血友病性偽腫瘍を経験し、第Ⅷ因子補充療法下に摘出術を施行し、良好な経過を得たので報告する。

症 例

患 者：46歳，男性。

初 診：2013年5月。

主 訴：上顎骨腫瘍の加療依頼。

既往歴：脳性小児麻痺として生まれ、出血傾向があり、某大学病院で血友病Aと診断された。幼少期から止血のために多くの血液製剤を使用し、C型慢性肝炎に罹患し、肝硬変(Child-Pugh分類7点)となり内服治療を受けていた。肝硬変に伴う高アンモニア血症に対して内服治療を継続し、食道静脈瘤も継続していが破裂リスクが低く経過観察となった。また、高血圧症に対して内服治療を受け、2009年に外傷性くも膜下出血、水頭症に対してシャント術を施行された。ウルソデオキシコール酸、ラクツロース、ラクチオール水和物、カンデサルタン、アムロジピンベシル酸塩、エソメプラゾールマグネシウム水和物、レボドパ、ニトラゼバムを内服していた。

現病歴：2012年9月、かかりつけ内科で右側頬部の膨隆と右側上顎歯肉の腫脹を指摘され、近医歯科を受診した。2013年1月に同歯科より近在病院歯科を紹介されたが、加療にあたり全身管理困難ということで、2013年5月に当科紹介となった。

現 症：

全身所見：身長172cm、体重85kg、軽度肥満であった。

口腔外所見：右側頬部は膨隆し顔貌は非対称であった(写真1A)。

¹⁾ 神戸市立医療センター中央市民病院歯科口腔外科
(主任：竹信俊彦部長)

²⁾ 神戸市立医療センター中央市民病院病理診断科
(主任：今井幸弘部長)

³⁾ 大阪大学大学院歯学研究科顎口腔病態制御学講座
(口腔病理学教室)
(主任：豊澤 悟教授)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kobe City Medical Center General Hospital (Chief: Dr. TAKENOBU Toshihiko)

²⁾ Department of Diagnostic Pathology, Kobe City Medical Center General Hospital (Chief: Dr. IMAI Yukihiko)

³⁾ Department of Oral Pathology, Osaka University Graduate School of Dentistry (Chief: Prof. TOYOSAWA Satoru)

受付日：2017年4月21日

採択日：2017年11月28日

写真1 初診時顔貌写真および口腔内写真

- A: 口腔内の腫瘍により右側頬部が膨隆している。
B: 3] 部歯肉を中心に 2] から 5] に及ぶ表面平滑な球状腫瘍を認める。4] の咬合面の一部を認める。

口腔内所見；3] 部歯肉を中心に 2] から 5] に及ぶ腫瘍を認めた。表面平滑で一部圧痛を伴う弾性硬の球状腫瘍で、中心部は暗紫色を呈していた。2] は残根状態で、腫瘍により 5-3] の歯冠の大部分が覆われ、4] の咬合面の一部が露出していた(写真1B)。

画像所見：初診時のパノラマX線写真では、右側上顎に母指頭大の境界不明瞭なX線透過像を認めた。3] の歯冠は一部崩壊していた。5-3] は圧排され歯軸傾斜していた(写真2)。CTでは、腫瘍は唇側に突出しており、3] 根

写真2 パノラマX線写真

右上顎に母指頭大の境界不明瞭なX線透過像を認める(白矢頭)。5-3] は圧排され歯軸傾斜している。

写真3 CT写真

- A: 腫瘍は唇側に突出し、内部は均一な低濃度を示す(白矢頭)。
B: 病変は 3] 根尖に連続している。
内部に隔壁を認め、隔壁は一部連続性を欠いている。
右側鼻腔外側壁に一部骨吸収を認める(白矢印)。

尖に連続していた。内部に隔壁を認めたが、一部連続性を欠いていた。また、腫瘍内部は均一であった。上顎洞に異常所見は認めなかったが、右側鼻腔外側壁に一部骨吸収を認めた(写真3A, B)。

血液検査所見：末梢血液検査では、血小板数は $3.9 \times 10^4 / \mu\text{L}$ と低値を示し、その他は正常範囲内であった。生化

学検査ではトランスアミナーゼの軽度上昇など肝機能異常が認められ、アルブミンが3.1g/dLと低値を示した。血液凝固検査では、プロトロンビン時間 (PT) は17.0秒と延長し、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) も49.0秒と延長していた。第Ⅷ因子活性は41%と低下しており、第Ⅸ因子活性も40%と低下していた。第Ⅷおよび第Ⅸ因子インヒビターはともに検出されなかった (表1)。

臨床診断：右側上顎骨腫瘍。

処置および経過：血友病患者に対する止血治療ガイドラ

表1 初診時血液検査所見

	検査値	基準値
WBC	4.1 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	3.9 ~ 9.8
RBC	417 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	410 ~ 570
Hb	13.6 (g/dL)	13.4 ~ 17.6
Ht	39.6 (%)	39.0 ~ 52.0
Plt	3.9 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	13.0 ~ 37.0
AST	51 (U/L)	8 ~ 40
ALT	48 (U/L)	8 ~ 40
ALP	458 (U/L)	100 ~ 340
T-bil	1.9 (mg/dL)	0.2 ~ 1.2
TP	7.1 (g/dL)	6.5 ~ 8.5
Alb	3.1 (g/dL)	3.9 ~ 4.9
BUN	10.5 (mg/dL)	8.0 ~ 20.0
Na	142 (mEq/L)	136 ~ 148
K	3.7 (mEq/L)	3.5 ~ 5.3
PT	17.0 (秒)	10.0 ~ 13.5
PT 活性度	50.5 (%)	80.0 ~ 125.0
APTT	49.0 (秒)	24.0 ~ 39.0
第Ⅷ因子活性	41 (%)	62 ~ 145
第Ⅸ因子活性	40 (%)	74 ~ 149
第Ⅷ因子インヒビター	検出せず	検出せず
第Ⅸ因子インヒビター	検出せず	検出せず

イン¹⁾に基づき、2013年7月に第Ⅷ因子補充療法の上うえ、入院局所麻酔下に生検を実施した。腫瘍中心部の粘膜を約10mm切開剥離し、骨膜を認めたが唇側皮質骨は欠損していた。骨膜を剥離したところ白色被膜を認め切離した。内部は血餅が充満し、その周囲の骨内面には肉芽様組織が存在していた。その肉芽様組織を鋭匙で搔爬し採取した。生検後に後出血は認めなかった。病理組織学的には癰痕組織および凝血塊であった。既往歴と生検の結果から、3] 根尖病巣に起因した出血により生じた血友病性偽腫瘍を疑ったが、家族の希望もありしばらく経過観察となった。

その後も徐々に増大傾向と疼痛を認めたため、血液内科、頭頸部外科および消化器内科と相談の上、2014年3月に全身麻酔下に摘出術を計画した。血友病A、第Ⅸ因子活性の低下、肝硬変および血小板数低値の既往があるため出血リスクが非常に高かった。血友病患者に対する止血治療ガイドライン¹⁾に基づき、術前の第Ⅷ因子活性を80~100%に保った。また、術直前に濃厚血小板10単位輸血し、手術は経口挿管で行った。まず5-2]を抜歯したところ、病変は3]根尖と連続していた。抜歯窩に可吸収性局所止血剤 (サージセル[®]) を填入した。2]から5]で歯肉頬移行部粘膜切開し、骨膜剥離し病変を明示した。生検した部位は粘膜と病変が癒着しており剥離が困難であったため、一部正常粘膜を含めて病変を一塊として摘出した。術中迅速診断は癰痕様線維組織で腫瘍成分は認められなかった。摘出部の骨面は粗造であり一層削去し、右側鼻腔外側壁に小豆大の鼻粘膜露出を認めたためフィブリン糊を貼付した。上顎洞との交通は認めなかった。その後、病変摘出腔内にサージセル[®]を填入し緊密に縫合した。術後は右側頬部皮膚にガーゼをあて弾性包帯で圧迫固定を行い、連日採血と第Ⅷ因子補充を行った (表2)。後出血を認めることなく創部の治癒経過は良好であり、術後6日目に弾性包帯とガーゼを除去し、7日目に退院となった。

摘出された組織を病理組織学的に検索したところ、病変は明らかな上皮の被覆を伴わない結合組織から成なる嚢胞様病変であり、内腔には血液が充満していた (写真4A, B)。弾性線維染色にて壁様構造を観察したところ、血管壁を疑

表2 臨床経過における血液検査値の推移と補充した第Ⅷ因子製剤量

	術直前	術直後	術後 1日目	術後 2日目	術後 3日目	術後 4日目	術後 5日目	術後 6日目	術後 7日目
Plt ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	4.3	—	4.7	—	6.3	—	—	—	—
APTT (秒)	52.2	—	45.9	49.1	43.8	42.9	—	—	45.1
第Ⅷ因子製剤 (U)	2,000	3,000	4,000	5,000	3,000	5,000	5,000	5,000	2,000

写真4 摘出標本の病理組織像

- A: 病理組織像 (H-E 染色, ルーベ像); 線維性の壁を有する嚢胞様病変. 右側上顎犬歯部周囲の口腔粘膜と顎骨の一部が検体に含まれている.
- B: 病理組織像 (H-E 染色, $\times 25$); 嚢胞様病変の内腔に上皮はみられず, 血液が充満している.

う弾性線維は同定されず, 病変は血腫であると判断された. 既往歴, 術後の病理組織学的所見, 臨床所見および画像所見を考慮し上顎骨血友病性偽腫瘍と診断した. 術後1年6か月で球状腫瘍は完全に消失しており (写真5), CT所見においても再発を疑う所見は認めなかった (写真6A, B). 現在, 術後3年を経過するも再発を認めていない.

考 察

血友病性偽腫瘍は血友病患者の1~2%に発生し, 近位および遠位偽腫瘍の2つの異なる臨床的特徴がある²⁾. 近位偽腫瘍は大腿骨および骨盤周囲に好発し, 成人に多くみられる. 遠位偽腫瘍は足の踵骨や中足骨に好発し, 骨格が未熟な小児および若年者に多くみられる. 顎骨における血

写真5 術後1年6か月の口腔内写真
歯肉部球状腫瘍は消失している. 写真6 術後1年6か月のCT写真
A, B: 再発を疑う所見は認めない.

友病性偽腫瘍に関する報告はまれで、1968年にLazarovitisら³⁾に報告されて以降、われわれが渉猟し得た範囲では、海外での報告例は26例^{3~24)}、本邦では4例^{25~28)}のみであった。平均年齢は12.3歳で30例中27例は20歳未満であった。発生部位は30例中22例が下顎骨、8例^{10~12, 14, 16, 24~26)}が上顎骨であった。既往歴で分類すると血友病Aが24例^{3~10, 12~17, 19, 22, 23, 26~28)}、血友病Bが4例^{18, 20, 21, 25)}、フォンヴィレブランド病が2例^{11, 24)}であった。

血友病性偽腫瘍の成因は、①骨に接する筋肉内に出血がおり、その圧力で骨破壊や吸収が生じる ②骨膜下出血により骨膜の剥離がおり、骨破壊や壊死が生じる ③骨内部での出血により骨破壊や壊死が生じる、の3つのタイプに分類されている⁴⁾。本症例は、3)の根尖から連続する病変で、根尖病巣に起因した顎骨内での出血により骨破壊、壊死および骨組織の膨隆と軟部組織の腫脹を生じた可能性が考えられた。これに関連して、村田²⁹⁾は、根尖病巣の急性期では血管の拡張や出血がみられると報告している。

臨床的に血友病の既往があり、緩徐に増大する腫瘤とそこに一致して骨破壊像を認める場合には、本疾患の可能性を念頭に置く必要がある。本症例では、画像所見より当初は顎骨腫瘍を疑ったが、生検により血友病性偽腫瘍を疑った。以前は外傷に起因する出血に伴い生じるものとされていたが、現在は、本症例のように事故や抜歯などの出血の既往がない血友病性偽腫瘍が多いと報告されている²⁴⁾。

病理組織学的所見は、基本的に被包化血腫であり、血腫の周囲を線維性被膜が覆う。壁内は石灰化や骨化がみられることもある。本症例の病理組織学的所見もこれに合致しており、既往歴、臨床所見および画像所見も考慮し血友病性偽腫瘍と診断した。ただし、発症年齢や部位という点ではまれな症例と考えられた。

本疾患の治療法には、凝固因子補充療法、塞栓療法および凍結療法などの保存的治療と、摘出や切除などの外科的治療がある。顎骨に生じた場合は搔爬、摘出および切除などの外科的治療の報告が多い^{21, 23, 28)}。摘出不可能な症例や第Ⅷ因子に対する抗体をもつ患者には、偽腫瘍に血液を供給している血管に傷害を与え、偽腫瘍壁における内皮の増殖を妨げる目的に、放射線治療が適応となることもある^{2, 3)}。本症例には第Ⅷ因子に対する抗体はなく、部位や大きさからも外科的治療が可能であると判断した。ただし、血友病A、第Ⅸ因子活性の低下、肝硬変、血小板数低値の既往があるため、手術における出血リスクが非常に高く、関係他科と十分協議のうえで治療を行った。第Ⅸ因子活性の低下については、分子遺伝学的検査は実施されておらず血友病Bの確定診断には至っていなかったが、低下は軽度であり止血可能であれば第Ⅸ因子補充療法は必要ない、と内科医

から指示を受けていた。

本症例では癒着性の低い被膜を有しており、摘出術が有効であった。本疾患の再発率は低いとされているが⁸⁾、偽腫瘍の不完全な摘除や術後に血腫が発生し、再度、内部に出血を生じ再発することがあるとされている²⁾。本症例は偽腫瘍を慎重に摘出し、摘出部の粗造な骨面を一層削去したのち、十分に止血処置を行い完全閉創とした。現在、再発を認めていないが、今後も厳重な経過観察を行なっていく予定である。

結 語

今回われわれは、上顎骨に発生した血友病性偽腫瘍の1例を経験したので報告した。術後3年経過し再発は認めていない。

本論文の要旨は第60回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会(2015年10月、名古屋)において口演した。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) 藤井輝久, 天野景裕, 他: 日本血栓止血学会インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン. 日血栓止血会誌 24: 619-639, 2013.
- 2) Rodriguez-Merchan EC: The haemophilic pseudotumor. Haemophilia 8: 12-16, 2002.
- 3) Lazarovits P and Griem ML: Radiotherapy of hemophilia pseudotumors. Radiology 91: 1026-1027, 1968.
- 4) Stoneman DW and Beierl CD: Pseudotumor of hemophilia in the mandible: Report of a case. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 40: 811-815, 1975.
- 5) Mulkey TF: Hemophilic pseudotumors of the mandible. J Oral Surg 35: 561-568, 1977.
- 6) Marquez JL, Vinageras E, et al: Hemophilic pseudotumor of the inferior maxilla. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 53: 347-350, 1982.
- 7) Martinez-Lage JL, Sanchez H, et al: A pseudotumor of the mandible in a haemophiliac patient: A case report. J Maxillofac Surg 11: 171-173, 1983.
- 8) Brook AH, Bedi R, et al: Haemophilic pseudotumors of the mandible: report of a case in a one-year-old child. Br J Oral Maxillofac Surg 23: 47-52, 1985.
- 9) Bryan GW, Leibold DG, et al: Hemophilic pseudotumor of the mandible: Report of a case. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 69: 550-553, 1990.
- 10) de Sousa SO, de Piratininga J, et al: Hemophilic pseudotumor of the jaws: report of two cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 79: 216-219, 1995.
- 11) Ozhan S, Araç M, et al: Pseudotumor of the maxillary sinus in a patient with von Willebrand's disease. AJR Am J Roentgenol 166: 950-951, 1996.
- 12) Zheng K and Zheng P: Hemophilic pseudotumor

- involving maxilla and tibia. Chin Med J (Engl) 110: 233-235, 1997.
- 13) Kale HA, Rathod KR, et al : Mandibular haemophilic pseudotumor containing a fluid-fluid level. Br J Radiol 74: 186-188, 2001.
 - 14) Steele NP, Myssiorek D, et al : Pediatric hemophilic pseudotumor of the paranasal sinus. Laryngoscope 114: 1761-1763, 2004.
 - 15) Rey EA, Puia S, et al : Haemophilic pseudotumor of the mandible: report of three cases. Int J Oral Maxillofac Surg 36: 552-555, 2007.
 - 16) Lima GS, Robaina TF, et al : Maxillary hemophilic pseudotumor in a patient with mild hemophilia A. J Pediatr Hematol Oncol 30: 605-607, 2008.
 - 17) Espandar R, Heidari P, et al : Management of haemophilic pseudotumors with special emphasis on radiotherapy and arterial embolization. Haemophilia 15: 448-457, 2009.
 - 18) Lee DW, Jee YJ, et al : Changes in a hemophilic pseudotumor of the mandible that developed over a 20-year period. J Oral Maxillofac Surg 67: 1516-1520, 2009.
 - 19) Shi H, Wang S, et al : Haemophilic pseudotumor of the mandible. Dentomaxillofac Radiol 38: 182-184, 2009.
 - 20) Cox DP, Solar A, et al : Pseudotumor of the mandible as first presentation of hemophilia in a 2-year-old male: a case report and review of jaw pseudotumors of hemophilia. Head Neck Pathol 5: 226-232, 2011.
 - 21) Srinivasan K, Gadodia A, et al : Magnetic resonance imaging of mandibular hemophilic pseudotumor associated with factor IX deficiency: report of case with review of literature. J Oral Maxillofac Surg 69: 1683-1690, 2011.
 - 22) Lv M, Fan X, et al : Ethanol embolization of hemophilic pseudotumor of the mandible. Cardiovasc Intervent Radiol 34: 880-882, 2011.
 - 23) Thronsdon RR, Baker D, et al : Pseudotumor of hemophilia in the mandible of a patient with hemophilia A. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 113: 229-233, 2012.
 - 24) Kumar M, Acharya S, et al : Maxillary pseudotumor as initial manifestation of von Willebrand disease, type 2: report of a rare case and literature review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 122: 259-260, 2016.
 - 25) 志村俊晴, 長尾 寿, 他 : 上顎骨中に埋伏歯を伴う血友病性血液嚢胞の手術治療例について. 交通医 33: 103-109, 1979.
 - 26) 工藤正文, 横山浩之, 他 : 血友病性偽腫瘍の1例. 八戸病医誌 12: 16-19, 1989.
 - 27) 川中正雄, 柳澤高道, 他 : 幼児に生じた下顎骨血友病性偽腫瘍の1例. 口科誌 46: 414-418, 1997.
 - 28) 河原 康, 堀田文雄, 他 : 下顎骨にみられた血友病性偽腫瘍の1例. 日口外誌 46: 105-107, 2000.
 - 29) 村田 眞 : 根尖病巣の成立および増大に対する細菌の関与についての研究. 日口外誌 35: 2443-2459, 1989.