遺伝性血管性浮腫患者に対して NLA 変法下での 口腔外科的処置を行った 2 例

矢野 尚・小野沢基太郎・割田 雄司
出口麻美・青砥祥子・金子裕之

Oral surgical procedures performed under modified neuroleptanalgesia (NLA) in 2 patients with hereditary angioedema

YANO Hisashi・ONOZAWA Kitaro・WARITA Yuuji
DEGUCHI Mami・AOTO Sachiko・KANEKO Hiroyuki

Abstract: Hereditary angioedema (HAE) is a rare autosomal dominant genetic disorder caused by functional decline or loss of C1-INH, which is an inhibitor of the first component of complement. HAE is characterized by a rapid onset of recurrent transient edema that occurs in the face and mucous membranes and can cause clinically significant tongue swelling and airway obstruction. The development of laryngeal edema has been reported to be associated with a mortality rate of 30%. Moreover, mental or physical stress can trigger an edema attack in patients with HAE.

We report positive results in two patients with HAE who received tranexamic acid and underwent oral surgery under sedation induced by a modified neuroleptanalgesia (NLA) method to reduce mental stress.

Patient 1: A 34-year-old woman with HAE was referred to our hospital because of pain in the right mandibular third molar. Based on a diagnosis of pericoronitis, we extracted the tooth after induction of modified NLA.

Patient 2: A 34-year-old man with HAE was referred to our hospital because of pain in the left mandibular first molar. The diagnosis were apical periodontitis and radicular cyst. We performed tooth extraction and curettage with the patient under modified NLA.

Angioedema did not develop after treatment in either patient.

Key words: hereditary angioedema (遺伝性血管性浮腫), oral surgery (口腔外科), tooth extraction (抜歯), neuroleptanalgesia (神経遮断性鎮痛), sedation (鎮静)

緒 言

遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema, 以下 HAE) は、補体第 1 成分のインヒビターである C1-INH の欠損または機能低下により発症するまれな常染色体優性遺伝性疾患である¹⁾。HAE 患者は心身の負荷が加わった場合に皮膚、気道粘膜等の再発性一過性浮腫を主症状とする急性症状を呈し、気道閉塞により窒息死に至る場合もあり、歯科口腔外科的処置の際には注意が必要である。今回我々は、トラネキサ

ム酸 (TA) の投与を行いつつ NLA 変法を用いて HAE 患者の口腔外科的処置を行い良好な結果を得たので報告する。

症 例

症 例 1

患 者：34 歳，女性。

初 診：2011 年 7 月。

主 訴：8 が痛い。

既往歴：24 歳時，手掌に浮腫発症。30 歳時に 8/8 の抜歯を受け，術後に咽頭や顔面に著明な浮腫を生じた。その後，親族が HAE と診断され，患者も HAE と診断された。2008 年より，浮腫予防処置として TA 1,500mg/ 日の投与が開始された後に，8 の抜歯を受けたが更に強い咽頭，顔面の腫脹が出現した。

東京女子医科大学東医療センター歯科口腔外科
(主任：金子裕之准教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Women's
Medical University Medical Center East (Chief: Associate Prof.
KANEKO Hiroyuki)

受付日：2017 年 6 月 5 日

採択日：2018 年 3 月 27 日

家族歴：父親，叔母，姪が HAE と診断されている。

現病歴：2011 年 7 月頃より 8 の疼痛が生じたため，皮膚科医より当科を紹介され受診した。

現 症：全身所見として栄養状態は良好であった。口腔外所見として顔貌は左右対称であった。口腔内所見としては 8 近心隣接面に第 3 度のう蝕があり周囲歯肉に炎症を認めた。歯の動揺はなかった。

写真 1 症例 1 パノラマ X 線写真
8 に第 3 度のう蝕と周囲歯槽骨の吸収がみられる。

臨床検査所見：血算，生化学検査，凝固系に異常値は認められなかった。補体系検査では C3, C4, C1q, C1-INH 活性に異常低値を認めた (表 1)。

画像所見：パノラマ X 線写真において 8 に第 3 度のう蝕と周囲歯槽骨の吸収がみられた (写真 1)。

臨床診断：8 周囲炎および急性歯髄炎。

処置および経過：抜歯後の咽頭や顔面の浮腫は回数を重ねるごとに増悪しており，TA の予防投与下での抜歯においても浮腫が発症した既往より，入院のうえ鎮静法下に抜歯することとした。TA の内服は継続し，施術に際してはヒト C1-INH 製剤 (ベリナート P[®]) の投与および気管切開の準備を行った。また，麻酔科医師と術前から綿密な連携を図った。施術時は bispectral index (BIS) モニターを併用した全身モニタリングを行い，麻酔科医によるドロペリドール 1.25mg，ミダゾラム 2 mg，クエン酸フェンタニル 0.1mg を用いた NLA 変法下に，3 %プロピトカイン-フェリプレシン添加 2.7mL を用いて浸潤麻酔を行った (図 1)。その後，抜歯鉗子にて抜歯した。術後はセフカペンピボキシル 300mg/ 日，3 日間の経口投与を行った。術後に異常出血や浮腫はみられず，翌日退院となり経過は良好である。

図 1 症例 1 の麻酔記録

抜歯開始後，施術に伴う軽度の疼痛がみられたため，ミダゾラム 1 mg の追加投与および 3 %プロピトカイン-フェリプレシン 0.9mL の追加注射を行った。その後疼痛はなく，抜歯可能であった。術中～術後のバイタルサインは安定していた。

表 1 症例 1, 2 の初診時血液検査所見

	C3	C4	C1q	C1-INH
症例 1	65.2 mg/dL ↓	3.0 mg/dL ↓	< 1.5 μ g/dL ↓	< 25.0 % ↓
症例 2	71.6 mg/dL ↓	2.8 mg/dL ↓	—	< 25.0 % ↓
基準値	86 ~ 160 mg/dL	17 ~ 45 mg/dL	~ 3.0 μ g/dL	70 ~ 130 %

症 例 2

患 者：34 歳，男性。

初 診：2015 年 9 月。

主 訴：「6」が痛い。

既往歴：以前より呼吸困難感がときどき出現していた。
2015 年 7 月に顔面の腫脹が出現し，当院救急外来を受診し血液検査および家族歴より HAE と診断された。喉頭浮腫により経口気管内挿管が困難であったため，気管支鏡下に経鼻挿管され救命 ICU に入床し，その後 C1-INH 製剤を投与され，8 月に軽快退院した。同月より浮腫予防処置として TA 1,500mg/ 日の投与が開始された。

家族歴：父親が HAE にて加療中であった。

現病歴：2015 年 9 月頃より「6」の疼痛が出現した。近医を受診し，X 線写真にて同歯根尖部の X 線透過像を指摘され精査加療目的に当科を紹介され受診した。

現 症：全身所見としては体格中等度で栄養状態良好であった。口腔外所見としては顔貌左右対称であった。口腔内所見としては「6」周囲歯肉に軽度の炎症を認めた。歯の動揺はなかった。

臨床検査所見：血算，生化学検査，凝固系に異常値は認められなかった。補体系検査では C3, C4, C1-INH 活性に異常低値を認めた (表 1)。

画像所見：パノラマ X 線写真において，「6」根尖部および近心に歯根膜腔と連続して比較的境界明瞭な X 線透過像を認めた (写真 2)。

臨床診断：「6」根尖性歯周炎および歯根嚢胞。

処置および経過：患者は HAE 発作による気道閉塞の既往があり，それ以外にも複数回の呼吸器症状を経験していることから HAE 発作出現のリスクが高いと判断し，入院のうえ鎮静法下に嚢胞摘出術および抜歯術を行うこととした。消炎処置後に TA は継続内服とし，施術に際しての準備および麻酔科医師との連携を症例 1 と同様に行った後に，NLA 変法下にて手術を施行した。ドロペリドール 5 mg，ミダゾラム 2 mg，クエン酸フェンタニル 0.2mg による NLA 変法下に，3 %プロピトカイン-フェリプレシン添加 4.4mL を用いて浸潤麻酔を行った (図 2)。歯肉切開，歯根

写真 2 症例 2 パノラマ X 線写真

「6」根尖部および近心に歯根膜腔と連続して比較的境界明瞭な X 線透過像を認める。

分割後に抜歯し，嚢胞を摘出した。摘出後の骨面を一層削除したのちに創を一次閉鎖した。術後はセフカペンピボキシル 300mg/ 日を 3 日間経口投与した。術後，異常出血や浮腫はみられず 2 日後に退院した。創の経過は良好で抜歯後 7 日目に抜糸した。摘出組織の病理診断は歯根嚢胞であった。数か月後に下部消化管内視鏡検査の際に HAE 発作が出現し，C1-INH 製剤が投与されたが，その後の経過は良好である。

考 察

HAE は 1 ~ 15 万人に 1 人程度 (5 万人に 1 人との報告が多い) 発症するとされるまれな疾患である¹⁾。

C1-INH は補体の活性化を抑制するほか，キニン系や凝固系そして線溶系においてもその活性化を抑制することにより多角的に HAE 浮腫の発症を防いでいる。HAE 患者は，C1-INH が量的欠損あるいは機能低下をきたすことにより血管浮腫をきたす (図 3)。キニン系に関与するブラジキニン は HAE の重要なメディエーターであり，これが過剰産生されることによって血管拡張および血管透過性が亢進することが浮腫発症の大きな要因となっている^{2,3)}。

HAE 発作の臨床症状としては、主に ①皮下、粘膜下浮腫 ②消化器症状（腹痛、下痢、嘔吐等）③呼吸器症状（嚥下困難、嘔声、呼吸不全）の 3 つに大別される⁴⁾。とくに呼吸器症状として喉頭浮腫に伴う気道閉塞をきたした場合、その致死率は 30%とされる⁵⁾。発作の誘因としてはさまざまな身体的、精神的ストレスが挙げられているが、その 1 つとして歯科治療も誘因とされ、Yamamoto ら⁶⁾によると、1962～2010 年に本邦において報告された HAE 発作を生じた患者 132 例において歯科治療が誘因となった患者は 9 例であり、誘因が明らかな例では外傷の 12 例に次いで 2 番目に多かったとしている。歯科治療ではその処置内容によって身体への侵襲度合いが大きく異なるが、その特殊性により、身体的ストレスと共に精神的ストレスの負荷も大きく⁷⁾、これが HAE 発作の発症に大きく関与していると考えられる。

（一社）日本補体学会による HAE ガイドライン¹⁾では、治療法および発作発症の予防法が示されており、強侵襲歯科治療時であれば、C1-INH 補充療法を術前 1 時間前に施行し、さらに 2 度目の C1-INH 補充療法の準備をすることが推奨されている。しかし、C1-INH 製剤の長期投与による抗 C1-INH 自己抗体の産生および頻回投与による発作頻度の増加が報告されていることや⁸⁾、C1-INH 製剤は血液製剤であることからウイルス感染等の可能性が完全には否定できないため、安易な予防投与は慎むべきであると考えられる。強侵襲歯科治療の内容については精神的ストレスも含んでおり、個人差が大きいため明確な定義は困難と思われるが、佐藤⁹⁾は局所麻酔、歯質の削合、抜髄、歯肉切開などはすべて身体的侵襲であり、埋伏歯抜歯術などの骨組織にまで侵襲が及ぶ手術は、他の外科系各科の処置と比較しても決して身体的侵襲が小さいとは言えないとしている。広範な骨削除を伴う観血的処置や施術時間が 1 時間を超えるような場合を強侵襲と仮定すると、2 例ともに弱侵襲に相当すると判断できたため C1-INH 製剤は準備のみとした。また、歯科治療に伴う精神的ストレスの軽減のために全身麻酔や鎮静法を用いることで HAE 発作のリスクを軽減できると考えた。

本邦での歯科治療を行った HAE 患者としては、これまで 12 例 15 処置が報告されており^{10～21)}、本症例を加えると 14 例 17 処置となる（表 2）。これらの内、術後に HAE 発作を発症したものは 4 例 4 処置（歯根嚢胞摘出＋抜歯：1 例、抜歯：1 例、歯肉切除：1 例、ブリッジ装着：1 例）であった。静脈内鎮静法や全身麻酔を用いた例は本症例を入れて 7 処置（静脈内鎮静法 6 処置、全身麻酔 1 処置）であり、全例 HAE 発作の発症はみられなかった。しかし、局所麻酔のみにて行った 10 処置では 4 処置に HAE 発作が発症していた。また、手術時に C1-INH を投与したものは 7 処置

で、1 処置に HAE 発作が発症した。静脈内鎮静法についてはさまざまな方法が行われているが、我々は神経遮断薬と鎮痛薬を併用する NLA 変法を選択した。これは循環抑制が比較的軽度であることや鎮静・鎮痛効果が術後まで持続すること、術中の指示動作が可能な意識下鎮静としては非常に強い鎮静・健忘効果が得られること、ドロペリドールによる強力な制吐作用が期待できること等の利点があり、HAE 発作発症のリスクが軽減できると考えたためである。実際の各種薬剤の投与量は諸家により異なるが、ドロペリドール 1.25～2.5mg、フェンタニル 0.025～0.05mg およびミダゾラム 1～2 mg より開始し、適宜追加投与して至適麻酔深度を得るとされている^{22, 23)}。しかし、これらの薬剤は有効血漿濃度が個人によって大きく異なるため、患者や手術内容に合わせて調整が必要である²³⁾。症例 1 は比較的小柄な女性であったことや侵襲程度を鑑みて、ドロペリドール 1.25mg、フェンタニル 0.05mg およびミダゾラム 1 mg の投与より開始し、症例 2 では、患者の体格や手術内容よりドロペリドールおよびフェンタニルを症例 1 の 2 倍量より開始した。これまでの報告では、TA を術前投与したにも関わらず HAE 発作を発症した例が 2 例報告されている^{11, 14)}。本症例は 2 例とも浮腫の既往があり、TA も服用していたがそのままで抜歯を施行した場合、HAE 発作を発症する危険性が高いと考えられた。しかし NLA 変法を用いることにより浮腫は生じなかった。

局所麻酔薬の選択については、エピネフリンが交感神経、副交感神経を刺激するためこれを避け、プロピトカイン-フェリプレシンを推奨する意見があるが、エピネフリンもフェリプレシンも浮腫の誘発要因の 1 つとされるため、リドカイン単剤あるいはメピバカインの使用を推奨する意見もあり、一定の見解は得られていない。HAE 発作を発症した 4 処置中 3 処置では、表面麻酔後にプロピトカイン-フェリプレシンが使用されていた。しかし、局所麻酔薬の評価に際しては、キシロカインの使用数は 4 処置と少ないのに対して、プロピトカイン-フェリプレシンは 9 処置と多いことと、すべて局所麻酔単独で行われたことを考慮する必要があると思われた。本症例では循環動態への影響を考え、プロピトカイン-フェリプレシンを選択したが、キシロカイン単剤使用やその他の麻酔薬のみでなく、NLA 変法を含めた鎮静法についても今後検討が必要と考えられた。

謝辞

本症例の診断・治療に関してご教示を頂きました東京女子医科大学東医療センター麻酔科 小森万希子教授、西山圭子准教授、皮膚科 澤田美月准講師に深く感謝申し上げます。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

表2 本邦における歯科・口腔外科的治療を行った HAE 患者の報告

報告者	報告年	年齢	性別	HAE Type	治療	鎮静	局所麻酔	術前投薬	手術時投薬	術後投薬	術後の HAE 症状
高橋ら ¹⁰⁾	1984	20	男性	1	抜歯・感染根管処置	—	2 %キシロカイン - エピネフリン	TA 1,500mg 2日間	TA 1,500mg	TA 1,500mg 4日間	—
大渡ら ¹¹⁾	1995	82	女性	1	抜歯	—	OA+3 %プロピトカイン - フェリブレシン 1.8mL	TA 750mg 常用	TA 750mg 常用 + 500mg Div	TA 750mg 常用	○
坂田ら ¹²⁾	2003	24	女性	1	歯肉切除	—	OA+3 %プロピトカイン - フェリブレシン 1.8mL	TA 1,500mg 1日間	TA 1,000mg Div	—	○
Maedaら ¹³⁾	2003	54	女性	1	抜歯	—	2 %キシロカイン - エピネフリン	—	C1-INH 500U 抜歯直後から Div	—	—
岩井ら ¹⁴⁾	2005	46	男性	1	歯根嚢胞摘出・抜歯副腔形成	—	OA + 局麻	TA 1,500mg 常用	TA 1,500mg Div × 2 回 (術前後) + C1-INH 500U Div (術前)	TA 3,000mg 2日間 その後 TA 1,500mg 2日間	—
雨宮ら ¹⁵⁾	2006	48	女性	2	生活歯支台歯形成	静脈内鎮静 (ミダゾラム 3 mg)	OA+3 %プロピトカイン - フェリブレシン 3.6mL	—	—	—	—
〃	〃	〃	〃	〃	生活歯支台歯印象採得	—	OA+3 %プロピトカイン - フェリブレシン 1.8mL	—	—	—	—
〃	〃	〃	〃	〃	ブリッジ装着	—	OA+3 %プロピトカイン - フェリブレシン 1.8mL	—	—	—	○
渡邊ら ¹⁶⁾	2007	65	女性	1	抜歯	—	OA+3 %プロピトカイン - フェリブレシン	TA 750mg Div 1日間	TA 750mg Div・C1-INH 1,000U Div	TA 750mg Div 1日間 その後 TA 1,000mg 内服継続	—
〃	〃	〃	〃	〃	抜歯	—	同上	同上	同上	同上	—
中野ら ¹⁷⁾	2009	65	男性	1	抜歯	静脈内鎮静 (ミダゾラム 2 mg + プロポフォール 60mg)	2 %キシロカイン	TA 1,500mg 1日間	TA 1,000mg Div	TA 1,500mg 2日間	—
濱田ら ¹⁸⁾	2011	41	女性	不明	歯根嚢胞摘出・抜歯	静脈内鎮静	3 %プロピトカイン - フェリブレシン	TA 1,500mg + ダナゾール 200mg 内服 5日間 + 術前日に C1-INH 1,000U 静脈内投与	TA 1,000mg + ヒドロコルチゾン 100mg 静脈内投与	TA 1,500mg 3日間	—
中井ら ¹⁹⁾	2013	52	女性	不明	抜歯	静脈内鎮静 (ドロペリドール 2.5mg + ミダゾラム 2 mg + クエン酸フェンタニル 0.03mg)	メピバカイン	TA 1,000mg 常用	TA 1,000mg・C1-INH 1,500U 静脈内投与	TA 1,000mg/日 + ダナゾール 100mg/日 週 2 回	—
園田ら ²⁰⁾	2013	8	女性	不明	含菌性嚢胞開窓術埋伏歯抜歯	全身麻酔	—	TA 常用	TA・C1-INH 500U 静脈内投与	TA 常用	—
井口ら ²¹⁾	2014	35	男性	1	歯根嚢胞摘出・抜歯	—	2 %キシロカイン - エピネフリン 5.4mL 局所麻酔 2 %キシロカイン - エピネフリン 2.8mL 伝達麻酔	TA 常用	TA 常用・TA・C1-INH 500U 静脈内投与	TA 常用	○
本症例	2018	34	女性	1	抜歯	静脈内鎮静 (ドロペリドール 0.5mg + ミダゾラム 2 mg + クエン酸フェンタニル 0.05mg)	OA+3 %プロピトカイン - フェリブレシン 2.7mL	TA 1,500mg 常用	TA 1,500mg 常用	TA 1,500mg 常用	—
		34	男性	1	歯根嚢胞摘出・抜歯	静脈内鎮静 (ドロペリドール 0.5mg + ミダゾラム 2 mg + クエン酸フェンタニル 0.2mg)	OA+3 %プロピトカイン - フェリブレシン 4.4mL	TA 1,500mg 常用	TA 1,500mg 常用	TA 1,500mg 常用	—

(OA: 表面麻酔, Div: 点滴静注, TA: トラネキサム酸)

引用文献

- 1) 一般社団法人日本補体学会 HAE ガイドライン作製委員会: 遺伝性血管性浮腫 (HAE) のガイドライン改訂 2014 年版. 一般社団法人日本補体学会; Available at : <http://square.umin.ac.jp/compl/common/images/disease-information/hae/HAEGuide-line2014.pdf>. Accessed February 10, 2017.
- 2) 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.
- 3) 池澤善郎: 血管性浮腫の診断と治療の進歩. 臨免疫・アレルギー科 55: 312-321, 2011.
- 4) 堀内孝彦, 柏木陽一郎, 他: 我が国における遺伝性血管性浮腫の現状と治療. アレルギー免疫 20: 254-262, 2013.
- 5) Bowen T, Cicardi M, et al : 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol 6: 24, 2010.

- 6) Yamamoto T, Horiuchi T, et al : Hereditary angioedema in japan: genetic analysis of 13 unrelated cases. Am J Med Sci 343: 210-214, 2012.
- 7) Rosenberg M : The cardiovascular response of oral and maxillofacial surgeons during administration of local and general anesthesia. J Oral Maxillofac Surg 45: 306-308, 1987.
- 8) 原田 晋 : 遺伝性血管性浮腫 (HAE). 臨床 65: 25-29, 2011.
- 9) 佐藤雅仁 : 歯科治療中の偶発症とその予防. 岩手医大歯誌 30: 75-83, 2005.
- 10) 高橋徳昭, 関戸幹夫, 他 : 遺伝性血管神経浮腫の 1 例. 日口外誌 33: 111-118, 1984.
- 11) 大渡凡人, 海野雅浩, 他 : 遺伝性血管神経性浮腫 (Hereditary angioneurotic edema HANE) を有する高齢歯科患者の全身管理経験. 日歯麻誌 23: 412-420, 1995.
- 12) 坂田康彰, 西川久美子, 他 : 遺伝性血管神経浮腫を有する患者の歯科治療経験. 日口外誌 49: 470-473, 2003.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 雨宮 啓, 縣 秀栄, 他 : 遺伝性血管神経性浮腫 (HAE) 症例の歯科治療経験. 日歯麻歯 34: 164-168, 2006.
- 16) 渡邊賀子, 加藤文度, 他 : 遺伝性血管神経性浮腫患者の抜歯経験. 日口外誌 53: 38-41, 2007.
- 17) 中野旬之, 三木哲英, 他 : 遺伝性血管浮腫患者の抜歯経験. 日口外誌 55: 22-25, 2009.
- 18) 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.
- 19) 中井 徹, 山本 学 : 静脈内鎮静法下に抜歯を行った遺伝性血管性浮腫患者の 1 例. 日歯麻誌 41: 75-76, 2013.
- 20) 園田 格, 鶴澤成一, 他 : 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. 日口外誌 59: 192-196, 2013.
- 21) 井口 蘭, 中澤龍一, 他 : 遺伝性血管性浮腫患者の歯根嚢胞摘出術を行った 1 例. 日口診誌 27: 22-26, 2014.
- 22) 讃岐美智義 : 全身麻酔に使用する薬剤 ; 麻酔科研修チェックノート. 改訂第 3 版, 羊土社, 東京, 2011, 337-339 頁.
- 23) 西山美鈴, 荒井康裕, 他 : 静脈麻酔の実際. 西山美鈴 編著 ; 麻酔科レジデントマニュアル. 第 2 版, ライフリサーチプレス, 東京, 2003, 119-120 頁.