成長ホルモン産生下垂体腺腫に伴う下顎前突症に対する1治験例

福山義邦・柳澤繁孝・清水 修*

田辺昭博**・石丸孝則***

A case of mandibular prognathism according with pituitary adenoma producing growth hormone

Yoshikuni FUKUYAMA・Shigetaka YANAGISAWA・Osamu SHIMIZU*

Akihiro TANABE**・Takanori ISHIMARU***

Abstract: We presented an outline of a surgical orthodontic correction which we performed for an acromegalic patient whose serum growth hormone (GH) was not controlled enough after removal of pituitary adenoma.

The patient was a 35-years-old male on the first visit. Under the diagnosis of pituitary adenoma, the tumor removal was performed in September 1986. In our clinic, we performed tongue reduction on 7 June 1988 and Obwegeser-Dal Pont method on 14 March 1989, even though his serum GH was not controlled enough at that time.

In this case there were no complications during operation and postoperative period. 21 months have passed postoperatively. There has not been a relapse, and his feature and occlusal function remain in good condition.

Key words: acromegaly (末端肥大症), mandibular prognathism (下顎前突症), surgical orthodontics (外科的矯正術)

緒 言

末端肥大症は、その大部分が脳下垂体腺腫からの成長ホルモン（以下 GH と略す）過剰分泌に起因する比較的まれな疾患である。

本症の顎顔面外科処置の時期は、原則として下垂体腺腫に対する加療により血中 GH 値が正常化された後が望ましいと思われるが、必ずしもこのような状況下で手術が行われるとは限らず、顔面の醜形、高度の下顎前突、咬合不全の治療に際し悩まされるところである。

今回われわれは、脳下垂体腺腫摘出後も血中 GH 値がやや高値を示す末端肥大症に対して、Obwegeser-Dal Pont 法による下顎後退術を施行し、良好な結果が得られたので文献的考察を加え、その概要を報告する。

症 例

患 者：35歳 男性。

初 診：1987年7月■日。

主 訴：咬合不全。

家族歴：特記事項なし。

大分医科大学歯科口腔外科学講座
(主任：清水正嗣教授)

* 健和会大手町病院附属歯科診療所
(所長：清水 修)

** 健和総合病院附属歯科診療所
(所長：田辺昭博)

*** 山口大学医学部歯科口腔外科学講座
(主任：篠崎文彦教授)

Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery, Medical College of Oita (Chief: Prof.

Masatsugu Shimizu)

* Dental Clinic of Kenwakai-Otemati Hospital
(Chief: Osamu Shimizu)

** Dental Clinic of Kenwa-General Hospital
(Chief: Akihiro Tanabe)

*** Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery, School of Medicine, Yamaguchi University (Chief: Prof. Fumihiko Shinozaki)

受付日：平成2年12月12日

写真 1 初診時顔貌（正面）（35 歳，男性）

前額部の深い皺，鼻・口唇の肥大，頤部の突出を認める。

写真 2 初診時側貌

眉弓部の突出，下顎の前突が著しい。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：中学時代後期より徐々に下顎が前突し始め，高校時代後半には上下の歯牙が全く咬合しなくなった。1985年12月交通事故による外傷性頸部症候群，頸髄損傷の疑いにて大分大学外科入院中に下垂体腺腫が発見され，末端肥大症の診断を受けた。1986年9月同科にて腺腫摘出術を受け，健和会病院にてその後の経過観察中，附属歯科診療所を受診した。

写真 3 初診時石膏模型咬合状態
上下の歯牙接触を認めず，便宜的水平被蓋は -20 mm であった。

写真 4 同口腔内スタディモデル
上下歯列弓の大きさは，ほぼ正常範囲内にあった。

現 症

全身所見：身長 170 cm，体重 80 kg，手指，趾指は太く丸みを帯び，手足は厚ぼったく，末端肥大症所見が認められた。

顔貌所見：正貌はほぼ左右対称で，皮膚は粗く肥厚し，前額部の深い皺，鼻・口唇の肥大，頤部の突出を認めた（写真1）。側貌では眉弓部の突出と下顎の前突が著しく，末端肥大症の特徴を呈していた（写真2）。

口腔内所見：舌は肥大し巨舌症を呈し，閉口安静時には上顎歯牙の咬合面を覆っていた。上下顎の咬合関係では歯牙の接触を認めず，上下前歯の切端を同一水平面に

図 1 血中 GH の経時的変化

表 1 歯列弓の副径と長径の本報告例と文献報告例との比較

		上 顎	下 顎
歯列弓副径	Howes	41.76±3.19	33.97±2.56
	大 坪	44.77±2.61	36.26±1.99
	山 内ら	45.67±2.06	36.30±2.23
	本報告例	44.0	34.2
歯列弓長径	Howes	34.65±2.43	31.28±2.38
	大 坪	36.09±2.23	31.91±2.10
	山 内ら	37.54±1.92	33.34±2.34
	本報告例	34.7	32.8

単位 (mm)

写真 5 術前側位頭部X線規格写真
Gonial angle は 138.5° で、下顎骨関節突起長軸方向の過成長、下顎枝の延長等下顎前突所見が認められる。
経蝶形骨洞腫瘍切除術あるいは腫瘍の浸潤破壊のため S 点が明確でなく、さらに上下顎の centric stop がないため、セファロ分析は十分行えなかった。

揃えた際の便宜的水平被蓋は -20 mm であった (写真 3)。

写真 4 は初診時の口腔内スタディモデルを示す。欠損ないし未萌出歯は $\frac{85}{8}$ $\frac{16}{18}$ の 5 歯であり、 $\frac{76}{7}$ $\frac{18}{8}$ は近心移動し、欠損部の空隙は認められなかった。また、口蓋は高く口蓋隆起が著明であった。

表 1 は、Howes の測定法に準じて本症例の歯列弓の幅径と長径を測定したものである。なお、頬側咬頭頂は C₃ で崩壊しているため、頬側咬頭頂間の中点を代用した。本症例の歯列弓の幅径は上顎で 44.0 mm、下顎で 34.2 mm、また長径は上顎で 34.7 mm、下顎で 32.8 mm であった。大坪や山内らの測定値と比較しても、本症例の歯列弓は幅径、長径ともに正常範囲内にあることが伺える^{1,2)}。

X線所見：トルコ鞍の形態は不明瞭で、Glabella は突出し、下顎角の開大 (138.5°)、下顎骨関節突起長軸方

向の過成長、下顎枝の延長などの下顎前突所見が認められた (写真 5)。

臨床検査所見：血液、尿一般検査に特記すべき異常を認めず、GH 以外のホルモンの異常分泌、糖代謝障害や心肥大の併発を認めなかった。

診 断：GH 産生下垂体腺腫に伴う下顎前突症および巨舌症。

処置および経過：図1に示すごとく下垂体腺腫摘出術後は、血中 GH 値は概ね 10 ng/ml 以下に 20 か月以上制御され、臨床的に非活動性もしくは活動性の乏しい末端肥大症と考えられたので、1988年6月■日下顎後退術の術前処置として、Egyedi Obwegeser法による舌縮小術を施行した(写真6)。ところが、その2か月後血中 GH 値の上昇が認められたため、同年9月■日健和会■病院脳神経外科入院となり、放射線 40 Gy 照射および Bromocriptine 内服治療が行われた。血中 GH 値の制御は不十分なものの、上昇傾向はなくなったり低下傾向を示したので、術前の補綴処置を施し、1989年3月■日 Obwegeser-Dal Pont 法による下顎後退術を施行した。

写真6 Egyedi Obwegeser 法による舌縮小術術中写真

下顎の前突が著明なため、解剖学的正常咬合は目標とせず、まずは咬合接触の回復に努め、下顎の後退移動量は正中部で 15 mm とした。術後は1日間 ICU にて管理し、数日軽度の呼吸困難と発熱が認められたものの良好に経過した。顎間固定としては、上下の歯牙に Schuchardt の線副子を装着し結紮線にて術後 45 日間行い、頤帽を 6 か月間使用した。

写真7は術後3日目と7か月半を経過した側位頭部X線規格写真で、後戻りは認められず審美性は著明に改善した。

現在、術後1年9か月を経過し、血中 GH 値は 10 ng/ml 以下に安定し、顔貌、咬合機能も良好である(写真8, 9)。

考 察

末端肥大症は下垂体前葉からの GH 分泌過剰によって生じ、肺癌や脾臓腫瘍などの異所性ホルモン産生腫瘍からの GRF (growth hormone-releasing factor) 分泌を原因とするごく少数の症例を除き、大部分は GH 産生下垂体腺腫による内分泌疾患である³⁾。

本邦における報告例は、昭和49年の厚生省間脳下垂体機能障害調査研究班の全国集計によると、過去10年間に約 400 例であり、比較的まれな疾患といえる⁴⁾。

GH の過剰分泌が骨端線閉鎖以前に起これば巨人症となり骨端線閉鎖以後に起これば末端肥大症となるといわ

写真7 術後の側位頭部X線規格写真
後戻り傾向はなく、経過は良好である。

a: 術後3日目, b: 術後7か月半

写真 8 術後1年2か月目の側貌

写真 9 術後1年2か月目の口腔内写真
後戻り傾向はなく、咬合機能も良好である。

れている。しかし、巨人症の約40%が本症の特徴を有し、小児の末端肥大症もあることから、発病の時期的な差ばかりでなく、体質の要素なども関係しているとされ、最近では両疾患を総括して GH 過剰症と呼ぶことが多い⁵⁻⁷⁾。

本症例の場合、現病歴から発病は14、5歳頃と考えられ、巨人症の様相は呈していない。

GHの生理作用は、

- 1) 蛋白代謝—細胞内へのアミノ酸取り込み増加、核酸蛋白質の生合成の増加。
- 2) 脂質代謝—脂肪組織の中性脂肪分解。
- 3) 糖代謝—糖利用の低下、インシュリン拮抗作用。
- 4) 水、電解質代謝—体液量の増加、Na, Pの貯留。
- 5) 軟骨組織に及ぼす影響—somatomedin (以下 Smと略記) を介しての骨端部軟骨細胞の発育促進。

など多岐にわたり、全身すべての細胞に作用し、標的組織を有さない⁷⁾。そのため、本症には種々の症状が出現してくる³⁾。また、GH 分泌は通常、低血糖刺激、絶食、運動、睡眠、ストレス、FFA 低下、アミノ酸負荷、 β -Blocker、 α -adrenergic stimulator、estrogen などにより促進され、逆にブドウ糖負荷、FFA 上昇、 α -adrenergic blocker、antiserotonin agent などにより抑制される⁶⁾。本症例では、脳神経外科にて治療を受け、空腹時血中 GH 値が10 ng/ml 以下に維持されていたことにより、初診時において末端の肥大、審美・咀嚼障害以外の症状は認められなかった。

顎顔面外科処置の時期として理想的には血中 GH 値が正常化(空腹時で5 ng/ml 以下)した後が望ましいのであるが、本症例のごとく制御不十分な症例も少なくない^{5,9,10)}。

末端肥大症が活動性であるか否かの判断について中川は安静空腹時血中 GH 値が10 ng/ml 以下で GTT (glucose tolerance test) で血中 GH 値が不変、ITT (insulin tolerance test) で血中 GH 値が不変、ないし

わずかに増加することをあげており、さらに GH の作用の直接的指標である血中 Sm (特に Sm-C) 値の測定をも勧めている¹¹⁾。しかし、下垂体腺腫に対する加療後、血中 GH 値があまり低下しないのに臨床症状が軽快したり、経時的に臨床状態を綿密に観察しても非活動状態と考えられるにもかかわらず血漿 Sm-C 値は高値を示す症例もみられ、さらに Sm-C 値が正常である症例の中に異常反応の認められるものもあることから、血中の GH 値や Sm-C 値のみにより本症の活動性を判断することは早計なようである³⁾。

末端肥大症患者に対して顎顔面外科処置を施した際の合併症として、これまで気道障害、肺の閉塞、心筋梗塞などが報告され、致命的な症例も記録されてきた¹²⁻¹⁴⁾。これらの合併症は、上気道と心臓血管系の異常に関連して引き起こされている。つまり、GH による口腔・鼻咽頭および喉頭粘膜上皮の肥厚、舌の肥大、鼻と喉頭の軟骨の異常、声門の狭小化、心肥大および合併する高血圧、動脈硬化などが、その主要因子である¹⁴⁾。また、本症の25~50%に甲状腺腫が認められ、これも気道障害の一因となり得るとされている¹⁵⁾。このような術中・術後の合併症や後戻りの可能性を考えると、顎顔面外科処置は躊躇させられるところである^{12,13)}。

加療により非活動状態となった末端肥大症では、それまでの骨の異常が改善するということはまず起こらないが、軟組織の異常はよく改善される¹⁶⁾。このため、Whelan らは前述の合併症を防ぐ意味において、術前少なくとも12~15か月はできるだけ血中 GH 値を正常化することを勧めている¹⁴⁾。

本症例では、以上のことを踏まえて下垂体腺腫摘出後21か月間観察を行い、血中 GH 値はおおむね10 ng/ml 以下で推移し、臨床的にも非活動性と考えられたので、下顎後退術後の後戻りと気道障害の予防をかねて巨舌症に対し舌縮小術を施行した。ところが、その2か月後より血中 GH 値が徐々に上昇し、残存腫瘍に対する放射

線治療と bromocriptine 内服による加療が行われたが、制御は不十分でその後ひきつづいての外科的矯正術は躊躇させられた。しかし、口腔・鼻・咽頭・喉頭粘膜上皮の肥厚や末端肥大の進行などは認められず、臨床的には非活動状態と考えられること、また加齢的骨代謝低下の可能性や過去に制御不十分な症例に対して外科的矯正を行い成功したという報告があったこと、さらに患者の強い希望もあり、血中 GH 値が 20 ng/ml 前後の状態において下顎後退術に踏み切った。本症例においては下顎の前突が著しいため、下顎後退術によりまず咬合接触を再建し、その後上顎の骨切り術あるいは Kóle 法により正常被蓋を構築する予定であった。しかし、患者は今回の手術結果について機能的・審美的に十分満足し、追加手術を望んでいないことから、当面追加ないし二次的外科矯正術は予定していない。

ここで、末端肥大症患者の顎顔面外科処置を行う場合、本症例の経験と過去の文献などからその手術時期および注意事項を以下に述べる^{6,11-15)}。

1. 術前は脳神経外科あるいは内科的治療により安静空腹時血中 GH 値を極力正常値 (5 ng/ml 以下) に近づける (できれば 10 ng/ml 以下)。
2. GTT, ITT, 血中 Sm-C 値測定などの活動性試験や足底軟部組織厚 (heel pad thickness) などの臨床的観察を行い、活動性の強い症例については手術を避ける。
3. 前述の活動性試験で非活動性と確認できた症例でも、軟組織の減少が期待できるので術前少なくとも 1 年以上は経過観察を行う。
4. 他のホルモン異常を合併している場合は、内科的制御を十分行う。
5. 術前に気道の精査を行い、気道の障害と成し得るものは除去しておく (たとえば、甲状腺腫、巨舌症などは術前に処置をしておく)。
6. 術後は気道の確保に留意し、できれば ICU にて管理を行う。

最後に、GH の制御不十分な症例に対して顎顔面外科処置を施した後、長期にわたって経過観察を行ったという報告は渉猟し得ず、軽度ではあるが正常値を越える GH が下顎骨にどのような影響を及ぼすか興味深いものがあり、本症例では今後長期的観察を行っていく予定である。

結 語

36歳男性の血中 GH 値が基準値より高い末端肥大症患者における顔面頭蓋の変形に対し、外科的矯正術を施行し、術後 1 年 9 か月の現在、審美的ならびに機能的両面において、本人の希望も合わせ良好な結果を得ている。

稿を終えるにあたり、ご指導とご校閲を賜った清水正嗣教授に深謝致します。また、資料・文献の提供等ご協

力下さいました本学脳神経外科学教室笠井直人先生に厚く御礼申し上げます。

なお、本論文の要旨は、第22回日本口腔科学会九州地方部会 (1989<平成1>年12月2日鹿児島) において口演した。

引 用 文 献

- 1) 大坪淳造：日本人成人正常咬合者の歯冠幅径と歯列弓及び Basal Arch との関係について。日矯歯誌 16: 36-46 1957。
- 2) 山内和夫、伊藤敬一、他：日本人青年男女正常咬合者の歯牙および歯列の計測による標準値。日矯歯誌 24: 1-7 1965。
- 3) 魚住 徹、向田一敏：脳下垂体腺腫 2) 成長ホルモン産生腺腫、高倉公朋 監修：脳神経外科シリーズ 下垂体部—第三脳室腫瘍、現代医療社、東京、1989、105-124頁。
- 4) 厚生省特定疾患脳下垂体機能障害調査班：昭和49〜57年度総括研究事業報告書。
- 5) 魚住 徹、大田正博：視床下部—下垂体の病変末端肥大症。Clinical Neuroscience 2: 316-318 1984-3。
- 6) 武田成正、戸金隆三、他：成長ホルモン脳神経外科との関連で。脳神経外科 8: 691-699 1980。
- 7) 中尾喜久、山形敏一、他編：下垂体前葉、内科学書 (I)、中山書店、東京、1976、416-423頁。
- 8) 藤田佳子、宮崎三弘、他：末端肥大症の3例。日立医会誌 53: 1-7 1989。
- 9) 前田明子、鈴木弘之、他：外科的矯正治療を適用した末端肥大症の1例。日矯歯誌 44: 375-387 1985。
- 10) Meerloo, R.J.: Surgery in active acromegaly with prognathism and a lateral open bite. Int J Oral Surg 10: 304-308 1981。
- 11) 中川光二：末端肥大症・巨人症；志田圭三編：ホルモンと臨床 25 増刊 新内分泌データブック上巻、医学の世界社、東京、76-79頁。
- 12) Hamilton, M.K., Hurwitz, G.A., et al.: Treatment of mandibular prognathism in an acromegalic patient. J Oral Surg 34: 366-369 1976。
- 13) Ross, J.W.: Mandibular osteotomy in an acromegalic. Int J Oral Surg 3: 256-260 1974。
- 14) Whelan, J., Redpath, T., et al.: The medical and anaesthetic management of acromegalic patients undergoing maxillo-facial surgery. Br J Oral Surg 20: 77-83 1982。
- 15) 川久保 篤、有吉俊一、他：甲状腺機能亢進症を合併した末端肥大症の麻酔。麻酔 38: 674-678 1989。
- 16) Tornes K., Gilhuus-moe, O.: Correction of jaw deformities subsequent to treatment of acromegaly. Int J Oral Maxillofac Surg 15: 446-450 1986。