獲得性第Ⅷ因子抗体を有する患者に発症した 放射線性下顎骨骨髓炎の治療経験

有本 貴昌・岸本 裕充・松本寿和子
川中正雄・浦出雅裕・吉岡 濟

Treatment of radiation osteomyelitis of the mandible in a patient with acquired factor Ⅷ inhibitor

Takamasa ARIMOTO・Hiromitsu KISHIMOTO・Suwako MATSUMOTO
Masao KAWANAKA・Masahiro URADE・Wataru YOSHIOKA

Abstract: A case of radiation osteomyelitis of mandible in a 56-year-old man with acquired factor Ⅷ inhibitor is presented. He had undergone radiation therapy for malignant lymphoma of the tonsillar region seven years earlier, and also had received steroids to treat acquired factor Ⅷ inhibitor for a year. On initial examination, he was given a diagnosis of phlegmon of the cheek caused by pericoronitis of the left lower wisdom tooth. To prevent the recurrence of inflammation, the wisdom tooth was extracted carefully, but radiation osteomyelitis occurred in association with a pathological fracture of the condylar head. After mini-pulse therapy with methylpredonisolone, segmental mandibulectomy and reconstruction with a titanium metal plate were performed. The postoperative course was satisfactory with no complications such as bleeding or infection.

Key words: acquired factor Ⅷ inhibitor (獲得性第Ⅷ因子抗体), radiation osteomyelitis (放射線性骨髓炎), steroid mini-pulse therapy (ステロイドミニパルス療法)

緒 言

獲得性第Ⅷ因子抗体症は、血友病 A で第Ⅷ因子の補充療法を行っている患者に多くみられるほか、各種の疾患に合併して発症する場合もある。今回われわれは、獲得性第Ⅷ因子抗体を有する患者に発症した放射線性下顎骨骨髓炎の 1 例を経験したので、その治療の概要を報告する。

症 例

患 者：56 歳，男性。
初 診：平成 6 年 2 月■日。
主 訴：歯肉出血。

既往歴：昭和 58 年にバージャー病，昭和 62 年に左側口蓋扁桃部悪性リンパ腫のため，他院にて放射線治療 (51Gy) とピシバニールの併用療法を受け，寛解を得たとの既往がある。また平成 4 年に一過性脳虚血発作，平成 5 年に小脳梗塞の既往を有するが，現在特に症状を認めておらず，薬剤の服用もしていない。さらに平成 5 年 12 月より獲得性第Ⅷ因子抗体症のため，平成 7 年 12 月までに総量 5000mg (プレドニン換算) を越えるステロイドの投与を受け，さらに継続内服中である。

家族歴：出血性素因を含めて特記することなし。

現病歴：平成 5 年 9 月頃より上顎前歯部および左側上顎大臼歯部の歯肉出血を認めていた。その 1 か月後より出血傾向が出現したため，当院血液内科でステロイドの投与を受けた。症状が軽快したため，外来で経過観察およびステロイドの暫減が行われた。そのころより再度歯肉出血を認めたため当科に紹介来科した。

兵庫医科大学歯科口腔外科学講座
(主任：吉岡 濟教授)

Department of Dentistry and Oral Surgery, Hyogo
College of Medicine (Chief: Prof. Wataru Yoshioka)

受付日：平成 7 年 12 月 20 日

写真1 左: 外来受診時顔貌
右: 外来受診時 X 線写真

写真2 左: 入院時 X 線写真
矢印は骨折線を示す
右: 切除標本 (頬側面観)

処置および経過: 獲得性第Ⅷ因子抗体症による歯肉出血の臨床診断のもとに、初診以来数回、当科において局所処置を受けていた。平成6年9月■日になり、再度下肢筋肉内出血を生じたため本院血液内科で入院加療を行っていたところ、10月■日頃より左側頬部に腫脹が出現し、拡大傾向を示したため、平成6年10月■日当科を紹介され来科した。来科時、口腔外は左側頬部に拍動性の疼痛を伴う腫脹を認め、左側眼瞼は開眼困難な状態であった。また頸部は正中、甲状軟骨の高さにまで発赤を伴ったび慢性の腫脹を認めた(写真1左)。オルソパントモグラム所見では、左側下顎智歯遠心根周囲の軽度骨吸収と歯根周囲全体に軽度の硬化性骨炎を認めた(写真1右)。開口量は約1.5横指で嘔声、呼吸困難の訴えはなかった。口腔内は左側下顎智歯周囲に発赤を伴う腫脹を認め、遠心部より少量の排膿と出血を認めた。ただちに局所洗浄とピペラシリンの投与を開始した。4日後に左側後臼歯部に波動を触知するようになったため、切開排膿処置を施行したところ、切開部から多量の排膿を認めた。細菌検査の結果、Enterococcus 属を検出した。切開排膿処置5日後には腫脹を含めた自覚症状がほぼ消失した。獲得性第Ⅷ因子抗体症による出血傾向も血液内科での入院加療により改善されてきたため、炎症の再燃を防ぐ目的で、11月■日に原因菌である左側下顎智歯の抜歯を施行し、可及的に抜歯窩の1次閉鎖に努めた。しかし抜歯2週間後より左側下顎智歯相当部から排膿を生じてきたため、トスフロキサシンの経口投与を行ったが、症状の再燃、寛解を繰り返した。平成7年3月■日より再び左側顔面の著明な腫脹認め、さらに嘔声と軽度の呼吸困難も自覚するようになったため、3月■日より当科で入院加療を開始した。

当科入院時現症: 左側頬部から顎下部にかけての著しい発赤、腫脹を認め、自発痛および圧痛を認めた。開口障害は軽度であったが、嚥下時痛を認めた。左側

下顎智歯抜歯窩に瘻孔の形成があり、少量の排膿を認めた。同部付近の腫脹は頬粘膜に達していたものの、顔面の腫脹に比して軽度であった。また、左側口蓋舌弓から扁桃部にかけての腫脹を認めた。

X線所見: オルソパントモグラムでは、抜歯した左側智歯相当部から下顎枝にかけて骨梁の消失および虫食い様の骨吸収像を認め、さらに顎関節突起基底部には病的骨折を生じていた(写真2左)。

臨床検査所見: 白血球数 $15800/\mu\text{l}$ 、CRP 23.8mg/dl と高値を示した。またプロトロンビン時間は86%と正常範囲内であったが、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)は70.1秒と延長していた。さらに凝固第Ⅷ因子活性は1.4%(正常値: 80-120%)で、抗Ⅷ因子抗体は2.7ベセスダ単位(正常値: 0)を示した。

入院後処置および経過: 左側頬部蜂窩織炎、放射線性下顎骨髄炎および左側顎関節突起基底部病的骨折の臨床診断で、パニペネム/ベタミプロン $1\text{g}/\text{日}$ を点滴静注するとともに、瘻孔形成部からの局所洗浄を施行したところ、症状は急速に改善した。瘻孔より採取した膿汁より Enterococcus faecalis を検出した。悪性リンパ腫再発の有無を精査するために、造影CT、ガリウムシンチグラムによる画像診断に加え、瘻孔形成部付近の歯肉、骨の生検を実施した。生検時の止血管理はプロトロンビン複合体製剤(PCC)4000単位を投与して行い、術後の止血は良好であった。病理検査の結果、悪性リンパ腫の再発が否定されたため、出血傾向はあるが根治的な治療が必要と考え、下顎骨区域切除術およびチタン再建用プレートによる下顎骨再建術を計画した。手術に先立ち、本院血液内科で、獲得性第Ⅷ因子抗体症に対してメチルプレドニゾロンを用いたミニパルス療法($500\text{mg}/\text{日} \times 3\text{日}$)を2コース施行したところ、これが奏功しAPTT値の正常化が得られたため手術を施行した。術中出血は100gと少

図1 臨床経過

量で、術後の異常出血もみられなかった(図1)。関節突起は基底部で骨折しており、切除した下顎骨の表面は粗造で、皮質骨の吸収が散在性に認められた(写真2右)。術後26日で軽快退院となり現在も外来で経過観察中であるが、局所状態、開口量とも問題なく経過良好である。

考 察

第Ⅷ因子抗体症は、第Ⅷ因子製剤による補充療法を行っている血友病A患者の4~21%に同種抗体として発生するとされているが、慢性関節リウマチやSLEのような自己免疫疾患や、悪性腫瘍などに合併して発症したり、正常分娩後の女性や、健康である男女に突然発症する例も報告されている¹⁾。本症例では自己抗体の発生原因は明確ではないが、既往歴にみられた悪性リンパ腫が原因であった可能性も否定できない。

今回、生検時の止血管理にはPCCを用いたバイパス療法を施行した。PCCは第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子などのビタミンK依存性凝固因子を含有し、もとは血友病Bにおける補充療法製剤として開発されたが、現在は多施設においてインヒビター症例に用いられている。しかしPCCは、1)効果が症例により異なる、2)凝固能の確実な把握が不可能、3)高価なため保険診療上の制約がある、4)繰り返し大量投与によりDIC等の血栓傾向を示すことがある、などの使用上の問題点がある²⁾。これらの問題点を考慮すると、手術侵襲が大きい場合には、バイパス療法よりは免疫寛解療法を実施することにより、まずインヒビター抗体の抑制を図ることを試み、これによってもコントロールが困難

な時には、血漿交換後の第Ⅷ因子輸注などが必要であると考えていた。本症例においては、免疫抑制療法が有効であろうとの血液内科の判断と、感染は鎮静化したとの当科の判断で術前からメチルプレドニゾロンを用いたミニパルス療法を開始した。結果的にこれが奏功しAPTT値の正常化がみられたため、手術の施行が可能となった。

本症例の左側顎関節突起部に病的骨折が生じたのは、扁桃部の悪性リンパ腫に対する放射線照射に、智歯周囲炎の波及および智歯の抜歯という外科的侵襲が加わったことで、放射線性下顎骨骨髓炎に至った結果と考えられる。放射線照射と抜歯については、要抜去歯は最低でも照射開始の1週間前までに行っておくのがよいとされている³⁾。しかし照射による唾液分泌量の低下により口腔衛生状態が不良となり、う蝕や歯周炎などで照射後

に抜歯が必要となる場合も多い。本症例でも、頬部蜂窩織炎の原因歯の抜歯は不可避と考えたので、抜歯創の一次閉鎖を行い、極力放射線性下顎骨骨髓炎の発症を防ぐよう努めた。しかし、残念ながら抜歯後治療不全を経て、病的骨折に至ったことについては、獲得性第Ⅷ因子抗体症に対する約2年、総投与量5000mg(プレドニン換算)を越える長期、大量のステロイド投与による免疫能の低下も条件を悪くした一因であると考えられる。

結 語

獲得性第Ⅷ因子抗体を有する患者に発症した放射線性下顎骨骨髓炎の1例を経験した。術前に、ステロイドのミニパルス療法を施行することにより、下顎骨区域切除およびチタン再建用プレートによる下顎骨再建術を安全に施行しえたのでその概要を報告した。

本論文の要旨は、第7回日本口腔科学会近畿地方部会(1995年12月2日、京都市)において発表した。

引 用 文 献

- 1) Green, D., Lechner, K.: A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor Ⅷ. *Thrombosis Haemostas* 45: 200-203 1981.
- 2) 新井盛夫: 第Ⅷ因子インヒビター保有患者の治療. *血液・腫瘍科* 30: 102-110 1995.
- 3) 古川惣平: 放射線治療前の抜歯. *歯科ジャーナル* 39: 197-199 1994.