習慣性顎関節脱臼および薬物過敏反応を呈した Ehlers-Danlos 症候群の 1 例

藤井 航・奥井寛三・森岡貴子
日比五郎・曾和順子*・富高晶子*

A case of Ehlers-Danlos syndrome with recurrent condylar dislocation and hypersensitive drug reaction

Wataru FUJII・Kanzo OKUI・Takako MORIOKA
Goro HIBI・Junko SOWA*・Akiko TOMITAKA*

Abstract: A 24-year-old woman complaining of a toothache was referred to our department in February 1999. She had a long history of hypersensitive reactions to drugs, recurrent dislocation of the shoulder joints, and hyperthyroidism. She underwent allergy testing for local anesthetics at the second department of anesthesiology of our university. Shortly after the test, she fell into respiratory insufficiency, lost consciousness, and was transferred to the intensive care unit. After a week she was discharged. Further examinations for drug allergy at the department of dermatology of our university revealed that she was not allergic to diclofenac sodium or mepivacaine hydrochloride. We speculated that the allergic reactions may have been psychogenic. At the same time, Ehlers-Danlos syndrome was diagnosed. After successful dental treatment, both temporomandibular joints were dislocated while eating. Repositioning was possible under local anesthesia with mepivacaine hydrochloride. Subsequently, temporomandibular joint dislocation has occurred several times. The joint has usually been repositioned by a physician, with the patient under local anesthesia. However, the patient has sometimes successfully done repositioning by herself.

Key words: Ehlers-Danlos syndrome (Ehlers-Danlos 症候群), hypersensitive reactions to drugs (薬物過敏反応), recurrent condylar dislocation (習慣性顎関節脱臼)

緒 言

Ehlers-Danlos 症候群は、皮膚の過伸展と過弾力性、皮膚と血管の脆弱性、関節の過可動性を主徴とする症候群である。その発症は15万人に1人といわれ、きわめてまれな疾患である^{1, 2)}。今回われわれは、良性過可動型であるⅢ型、または先天性多発性関節弛緩型のⅦ型と考えられた Ehlers-Danlos 症候群症例の1例を経験し、その歯科治療に関し非常に苦慮したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者：24歳，女性。

初 診：1999年2月

主 訴：7) 歯痛。

既往歴：13歳時甲状腺機能亢進症。

15歳時右顎関節を脱臼。自己にて整復。

16歳時左肩関節脱臼，以後3か月間に約20回の脱臼を繰り返した。某病院にて全身麻酔下関節固定術施行，術中に心停止を認めた。

18歳時左肩関節脱臼に対し，再手術施行。術中に呼吸不全を認めた。

21歳時左膝部骨巨細胞腫発症，某整形外科にて腰椎麻酔下腫瘍切除術施行，術中に血圧低下がみられた。

23歳時当院形成外科にて，局所麻酔下左肩部拘縮切除術施行。また左膝外側半月板を切断し，腰椎麻酔下半月板縫合術施行。いずれも術中に著変はなかった。

家族歴：姉が患者と同様の関節過可動性を呈している。

現病歴：15歳時の脱臼以来，両側顎関節に違和感を感じていたがそのまま放置していた。1999年1月ごろより7)に歯痛出現し，当院第2麻酔科より当科を紹介され受診した。

現 症：

全身所見：体格中等度，栄養状態良好。

藤田保健衛生大学医学部歯科口腔外科
(主任：日比五郎助教授)

*藤田保健衛生大学医学部皮膚科学講座
(主任：松永佳世子教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
School of Medicine, Fujita Health University (Chief:
A. Prof. Goro Hibi)

*Department of Dermatology, School of Medicine,
Fujita Health University (Chief: Prof. Kayoko
Matsunaga)

受付日：平成13年3月6日

写真1 初診時パノラマX線写真
歯槽骨の吸収および下顎頭などに異常所見は認めない。

写真2 関節可動性の亢進
関節の過度の屈曲がみられる。

写真3 病理組織像 (H-E 染色 ×100)
結合組織内に脂肪組織の浸潤を認める。(右臀部モルスクム様偽腫瘍)

表1 経過

暦 日	原 因	症 状	検 査	処 置	経 過
1999年2月	歯肉への局所麻酔 (エピネフリン含有2%塩酸リドカイン1.8ml)	顔面紅斑・腫脹, 痙攣, 喉頭狭窄感		プレドニゾロン20mg 内服	軽快
3月	アレルギーテスト (点鼻) (1%塩酸リドカイン・エピネフリン含有1%・0.25%塩酸ピバカイン・1%塩酸メピバカイン)	顔面腫脹, 痙攣, 発熱		プレドニゾロン20mg 内服	軽快
同日	不明	左半身しびれ感, 喉頭狭窄感, 呼吸困難感, G.C.S (1.1.3)	血液検査・脳CT・脳波検査・心電図異常なし	時間外救急搬送, 気管内挿管	ICU 管理
3月	鎮痛剤服用 (メフェナム酸250mg)	意識レベル低下		経過観察	軽快
3月	寝返り	肩関節脱臼	X-P 上異常なし	整形外科にて整復	軽快
6月~8月	アレルギーテスト (皮膚科) (メフェナム酸・ジクロフェナクナトリウム・乳糖・1%塩酸リドカイン・エピネフリン含有1%・1%塩酸メピバカイン)	テスト中顔面紅斑・腫脹, 痙攣, 喉頭狭窄感, 呼吸困難感など数回出現	血液検査異常なし		
7月	食事	顎関節脱臼	X-P 上異常なし	局所麻酔下にて整復 (1%塩酸メピバカイン)	軽快
10月	歯肉への局所麻酔 (1%塩酸メピバカイン4.0ml)	顔面痙攣, 全身倦怠感		入院	翌日退院

口腔外所見；両側顎関節部にクリック, 圧痛を認めた。

口腔内所見；7] う蝕 (C₂), 全顎にわたる歯肉炎を認めたが, 歯牙の動揺, 咬合の異常は認めなかった。

X線所見；パノラマX線写真に異常は認めなかった (写真1)。

処置および経過 (表1)：1999年2月, 歯科治療のために当院第2麻酔科より当科紹介初診した。同科に照会のうえ, エピネフリン含有2%塩酸リドカイン1.8ml 浸潤麻酔下に7] のう蝕処置, および歯肉炎に対するブラッシング指導を行った。麻酔60分後, 右顔面紅斑, 腫脹, 痙攣, 喉頭狭窄感, 全身倦怠感が出現。プレドニゾロン20mgの内服にて症状は軽減した。

3月, 局所麻酔薬アレルギーの検索のため, 当院第2麻酔科に対診した。同科にてアレルギーテスト (1%塩酸リドカイン, エピネフリン含有1%塩酸リドカイン, 0.25%塩酸ピバカイン, 1%塩酸メピバカイン, 各左右の鼻腔内へ20分ごとに噴霧) が施行された。テスト終了から20分後に右顔面腫脹, 痙攣, 全身倦怠感, 38.7℃の発熱が出現した。プレドニゾロン20mgを内服し症状が軽快したため, 帰宅することとなった。その途中, 自分で運転中に左半身にしびれ, 喉頭狭窄感, 呼吸困難感が出現したため, 自ら救急車を呼び, 当院時間外救急に搬送された。入院後 Glasgow Coma Scale (1.1.3) から (4.4.5) へ一時回復するも無呼吸が出現, 気管内挿管されICU管理となった。血

液データ、脳 CT、脳波検査および心電図には異常所見は認めなかった。その後、意識レベル、呼吸状態は改善、同日中に抜管された。

3月■、無気力状態、発熱(37.8℃)、右顔面チックは認めたが、ショック状態からは離脱し、症状安定したため口腔外科に転科転棟となった。

3月■、頭痛に対する疼痛管理のためメフェナム酸 250mg 内服後、意識レベルが低下した。循環、呼吸状態は安定しており経過観察したところ4時間後には回復した。

3月■、寝返りを打った際に2度の右肩関節脱臼を認め、当院整形外科にて整復された。

4月■、症状軽快にて退院。以降外来にて経過観察とした。

4月■、患者が「8」の抜歯を希望したため、使用可能薬剤について当院皮膚科に対診した。

6月■より同科入院下にてアレルギーテストが施行された。内服薬のテストは二重盲検法にて施行した。メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウムの内服は陰性であったが、乳糖にて右眼周囲の痙攣、眼瞼腫脹、呼吸困難感、咽頭狭窄感、意識障害が出現した。なお患者に乳糖であると説明した後に内服させたときは症状が出現しなかった。そこで、局所麻酔薬についても確認のため再度のテストを実施することとした。すなわち、プリックテスト、スクラッチテスト、皮内反応にて施行した。1%塩酸リドカイン、エピネフリン含有1%塩酸リドカイン、1%塩酸メピバカインはすべての試験で陰性であった。さらに、右臀部の皮膚腫瘍の切除時に1%塩酸リドカイン9mlを使用したところ、右眼周囲の痙攣、眼瞼腫脹、呼吸困難感が出現したが、右上腕皮膚腫瘍の切除時には1%塩酸メピバカイン8mlを使用し、症状が出現しなかった。以上のことより消炎鎮痛剤はジクロフェナクナトリウム、局所麻酔薬は塩酸メピバカインが使用可能と判断した。また、大関節、小関節の関節可動性の亢進(手指のDIP関節、PIP関節、手首関節、肘関節)、肩関節、顎関節の習慣性脱臼、左膝の半月板損傷、臀部のモルスクム様偽腫瘍、Gorlin tongue test 陽性の所見より Ehlers-Danlos 症候群と診断された(写真2, 3)。

入院中の7月■、食事中に両側顎関節を脱臼した。徒手整復を試みるも、疼痛により不可であったため、塩酸メピバカイン局所麻酔下で整復を行った。X線写真上に異常は認めなかった。

退院後、数回の両側顎関節脱臼を認めたが、自力での整復または塩酸メピバカイン局麻下の徒手整復にて対応し、特に問題は認めなかった。

「8」については、10月■、1%塩酸メピバカイン4.0ml 伝達麻酔および浸潤麻酔下に抜歯術を適法に従い施行した。術中に著変なく抜歯術を終了した。術後、顔面痙攣、全

身倦怠感を認め入院するも、翌日には軽快、退院した。術後出血、治癒不全などは認めず、疼痛に対してはジクロフェナクナトリウムの内服により対応が可能であった。

考 察

Ehlers-Danlos 症候群は、1901年に Ehlers が関節の過伸展性と皮下出血を、1908年に Danlos が皮下の腫瘍を指摘し両者の名を冠した症候群として知られてきた。本邦では1940年に太田が第1例を報告しており、その後多くの報告がある³⁾。

本症候群は皮膚の過伸展と過弾力性、皮膚と血管の脆弱性、関節の過可動性を主徴とし、原因は細胞外マトリックスを構成する成分、あるいはその成分を修飾する酵素の異常が知られているが、いまだ不明な点が多い。発症頻度は15万人に1人といわれているまれな疾患である。遺伝的、生化学的、臨床的にこれまで10型に分類されている。このなかでもI型とIV型は特に重症とされているが、各型のなかでも症状がしばしば異なるため、約半数は分類不可能とされている。また、近年その分類が再編成されつつあり、より簡便な分類が検討されている⁴⁾。

鑑別すべき疾患として皮膚弛緩症があるが、これは顔を中心とした皮膚の弾力性が消失するもので、Ehlers-Danlos 症候群の皮膚症状のような可逆的な弾力性とは異なる。また皮膚弛緩症には、易出血性や骨格系の異常は認めないのが特徴である。Marfan 症候群は細長い四肢、解離性大動脈瘤、水晶体偏位などを伴う点が似ているが、皮膚症状や関節の過可動性は認めない点で鑑別が可能である。

治療法については、治療の期待できる内科的治療はなく対症療法が主である。また創傷治癒不全等から外傷の予防的防護処置が必要である。

口腔領域においては若年性歯根膜炎、歯牙欠損を伴うⅧ型が1977年 Stewart らにより新たに記載されている⁵⁾。口腔領域で本症において注意すべき点は次の諸点である。

1) Ⅷ型における早期の歯牙欠損:

若年性歯根膜炎による歯牙の早期脱落、歯列不正、咬合能力の低下。また部分的無歯、歯牙色素沈着などの症状もみられる。若年性歯根膜炎はこれ以外の型でも認められている⁶⁾。

2) 歯牙の形成異常:

象牙質形成不全、歯髓結石、エナメル-象牙境形成不全、歯冠の易崩壊性、高い咬頭、深い裂溝がみられる⁷⁾。

3) 関節弛緩による顎関節脱臼:

顎関節の習慣的脱臼⁸⁾、意図的な開口制限により歯科治療に困難を伴う。

4) 血管の脆弱性による出血:

出血時間の延長。浸潤麻酔、伝達麻酔時の出血、血腫の形成。また口腔粘膜の脆弱性がみられることがある⁹⁾。

5) 循環予備力低下の問題:

心臓弁膜症, 伝導系障害あるいは動脈瘤などが高頻度で合併している.

6) 局所麻酔薬の問題:

特別な反応を起こす薬物は指摘されていない. 本症例は薬物に対し過敏な反応を生じたがアレルギー反応ではなく心因性の反応も推測された.

本症例においては, 大関節, 小関節の関節可動性の亢進(手指の DIP 関節, PIP 関節, 手首関節, 肘関節), 肩関節, 顎関節の習慣性脱臼, 左膝の半月板損傷, 臀部のモルスクム様偽腫瘍, Gorlin tongue test 陽性の所見は Ehlers-Danlos 症候群に合致している. しかし, 皮膚症状(菲薄化, 脆弱性, 過伸展), 出血傾向, 凝固異常はなく, 循環器症状(心雑音, バルサルバの変形, 弁膜異常, 不整脈など)にも問題がない点では合致していない. 口腔内所見では軽度の歯肉炎は認めるものの, 歯根膜炎, 歯の喪失などの所見は認められなかった. 以上のことからⅢ型(良性過可動型)またはⅦ型(先天性多発性関節弛緩症型)ではないかと考えている. また皮膚生検によるコラーゲン解析では, I 型, Ⅲ型コラーゲンのサイズおよび産生量とも正常と差を認めなかった.

薬物過敏反応については, 全身麻酔下手術中の心停止や呼吸不全, 腰椎麻酔下での血圧低下, 内服薬による顔面紅斑, 腫脹, 不随意運動, 全身倦怠感などが以前より指摘されており, 患者自身が過敏反応を起こす可能性のある薬剤についてリストを常備し, 日常より注意を払っていた. しかし, 内服した経験のある薬剤でも症状が出現する場合もあり, また症状の重症度にも差があることから「薬を飲む, 使用する」という行為による心因性の要素も考慮すべきであった.

また, 歯科治療上の必要性から, 局所麻酔薬のアレルギーテストを施行したが, そのテストによっても過敏反応を起こしている. このことからも充分な問診, 各科への対診, アレルギーテストの重要性を再認識し, さらなる精査のため, また今後の使用薬剤の検索のために入院下にて, 再度アレルギーテストを施行した. この結果をもとに使用薬剤を決定し, 慎重に歯科治療を行い, 安全な治療が可能であった.

本症候群においては47%に習慣性顎関節脱臼が認められるという報告がある¹⁰⁾. 習慣性顎関節脱臼の治療法は, 開口制限を付与することで顎関節の安静を保ち再発を防ぐのが一般的である. しかし, 頻回の脱臼を繰り返している症例にはあまり効果がなく, 観血的治療を施した方が確実という説もある^{11, 12)}. だが, 本症例において侵襲の大きな処置は可及的に避けるべきであると考えた. また, 近年咬合療法による治療例も散見されるが¹³⁾, 本例ではこれらの報

告における症例が有していたような咬合の異常は認められなかった. これらのことから, 本例には顎関節の安静を指示し, 脱臼時には自力での整復, あるいはアレルギーテストに基づく局所麻酔下の整復にて対応してきた.

本症候群は根治が困難であるため, 慎重かつ長期的観察が必要である.

稿を終えるにあたり, コラーゲン分析をして頂いた千葉大学医学部皮膚科学教室新海滋教授, 簗持淳助教, ならびにご指導, ご協力を賜りました本学医学部皮膚科学講座松永佳世子教授に深謝いたします.

引用文献

- 1) 新海 滋: エーラス・ダンロス症候群. 皮膚臨床 39: 1081-1085 1997.
- 2) 丹羽咲江, 三輪美佐, 他: Ehlers-Danlos 症候群合併妊娠の1例. 東海産婦学誌 33: 125-128 1996.
- 3) 伊藤祐士: Ehlers-Danlos syndrome. 小児内科 15: 222-223 1983.
- 4) Beighton, P., De, Paepe, A., et al.: Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Am J Med Genet 77: 31-37 1998.
- 5) Stewart, R.E., Hollister, D.W., et al.: A new variant of Ehlers-Danlos syndrome: an autosomal dominant disorder of fragile skin, abnormal scarring and generalized periodontitis. Birth Defects 13: 85-93 1977.
- 6) Stefan, R., Dagmar, R., et al.: Early-onset periodontitis in a patient with Ehlers-Danlos syndrome type III. Quintessence Int 30: 785-790 1999.
- 7) Barabas, G.M.: The Ehlers-Danlos syndrome. Abnormalities of the enamel, teeth, cementum and the dental pulp. a histological examination of teeth from 6 patients. Br Dent J 126: 509-515 1969.
- 8) Norton, L.A. and Assael, L.A.: Orthodontic and temporomandibular joint considerations in treatment of patients with Ehlers-Danlos syndrome. Am J Orthod Dentofac Orthop 111: 75-84 1997.
- 9) Cunniff, C. and Williamson-Kruse, L.: Ehlers-Danlos syndrome, type VIII presenting with periodontitis and prolonged bleeding time. Clin Dysmorphol 4: 145-149 1995.
- 10) Vitagliano, J., Norton, L.A., et al.: Mandibular joint orthodontic and dental findings in EDS: report of survey. Loose Connections 10: 1-4 1995.
- 11) 杉崎正志, 塙 章一, 他: 習慣性顎関節脱臼の治療法に関する文献的考察と口腔粘膜・側頭腱膜短絡術の経験. 日口外誌 27: 283-291 1981.
- 12) 大月佳代子, 大西正俊, 他: 関節鏡下円板縫合・固定術による習慣性顎関節脱臼の新たな治療法について. 日顎誌 6: 52-61 1994.
- 13) 澤田宏二, 荒井良明, 他: 歯のガイドの修正による習慣性顎関節脱臼の治療例からみた発症機構の一考察. 補綴誌 41: 763-768 1997.