歯性炎症を契機に顔面浮腫を繰り返した C1 エステラーゼインヒビター 欠損血管神経性浮腫の 1 例

住谷 要・坂巻秀明・伊東大典
橘樹秀春・豊島貴彦・南雲正男

A case of angioneurotic edema with C1 esterase inhibitor deficiency and repeated facial edema triggered by odontogenic inflammation

SUMITANI Kaname・SAKAMAKI Hideaki・ITO Daisuke
TACHIBANA Hideharu・TOYOSHIMA Takahiko・NAGUMO Masao

Abstract: Angioneurotic edema is subcutaneous or mucosal swelling resulting from increased vascular permeability, which can be produced by a variety of conditions. There are two forms of angioneurotic edema: hereditary and non-hereditary. Deficiency of C1 esterase inhibitor (C1 INH) function is known to be associated with hereditary angioneurotic edema. Non-hereditary angioneurotic edema associated with deficiency of C1 INH function is rare. We report a case of non-hereditary angioneurotic edema with facial edema triggered by odontogenic inflammation. The patient was a 58-year-old woman who was referred to our clinic because of facial swelling after pulpectomy of the right lower incisors. Marked edema was present in her face, lips, cheeks, and soft palate. Laboratory examination revealed a deficiency of C1 INH. Because no member of her family had episodes of facial swelling or deficiency of C1 INH, the diagnosis was non-hereditary angioneurotic edema with deficiency of C1 INH. We describe the clinical course of the patient and the mechanism of angioneurotic edema.

Key words: angioneurotic edema (血管神経性浮腫), C1 esterase inhibitor (C1 エステラーゼインヒビター)

緒 言

血管神経性浮腫(クインケ浮腫)¹⁾は皮下あるいは粘膜下組織に急性限局性に浮腫を生じる疾患である。浮腫は口唇、口腔粘膜、咽頭、喉頭、腸管に単独、時に重複して発生し、上気道の浮腫は呼吸困難を伴い、時に救命的処置が必要となる。その浮腫発作の要因として、機械的刺激、薬剤、食餌、温熱および冷感刺激、感染、情緒的因子などがあげられるが、発作誘発の原因が明らかでない場合も多い^{2~4)}。

本症は、遺伝性血管神経性浮腫(Hereditary angioneurotic edema, HAE)と非遺伝性血管神経性浮腫(Non-hereditary angioneurotic edema, AE)に分けられ、HAEは症状がより重篤で、特に喉頭浮腫による死亡率が高く⁵⁾、それが歯科治療の際に起こる可能性が高いことが報告されている^{6~8)}。このHAEでは、補体第1成分の阻止因子で、

常染色体に優性遺伝する⁵⁾C1 エステラーゼインヒビター(C1 INH)に異常があることが報告されており^{9, 10)}、血清中のC1 INHが欠如、あるいは著明に減少していることが知られている。今回われわれは、歯性炎症を契機に著明な顔面浮腫を繰り返したC1 INH欠損性の本症の1例を経験したのでその概要を報告する。

症 例

患 者: 58歳, 女性。

初 診: 平成5年10月。

主 訴: 顔面部の無痛性の腫脹。

既往歴: 9歳頃よりときどき顔面部に腫脹が出現したという。30歳頃に右側上顎洞根治術を受け、そのとき術後顔面部に著明な浮腫が認められた。歯科治療については、23歳時に近歯科医にて抜歯処置を受け、数日後顔面、口唇の腫脹と呼吸および嚥下困難が出現した。34歳時にも同様の症状が出現したという。38歳時腫瘍摘出術を受けている。

現病歴: 3日前に右側下顎中切歯と犬歯に疼痛が出現したため、近歯科医を受診し、抜髄処置を受けたところ、その2日後から顔面全体に著明な浮腫が生じたため当科を紹介

昭和大学歯学部第二口腔外科学教室
(主任: 南雲正男教授)

Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Showa University (Chief: Prof. NAGUMO Masao)

受付日: 2002年6月25日

採択日: 2003年2月18日

写真1 初診時顔貌写真

写真2 初診時口腔内写真

され来院した。

現 症：体格中等度，栄養状態良好で，顔面全体に浮腫が認められた（写真1）。また下唇，左右頬粘膜，および軟口蓋にも浮腫が認められた。軟口蓋の浮腫のため軽度の嚥下困難を訴えたが，呼吸困難はなかった（写真2）。右側下顎中切歯，犬歯には初診時症状はみられなかった。また，その後歯内療法が行われたが，その際には顔面浮腫は認められなかった。

臨床診断：血管神経性浮腫。

処置および経過：浮腫は消退傾向にあったので，特別な処置は行わずおよそ1か月間経過を観察した。初診時の血液所見では一般血液検査，血清生化学検査では白血球数が $10600/\text{mm}^3$ ，AL-Pが5.0BLUと高値を示し，CRPは2+であった。それ以外は正常値の範囲内であった。補体系の測定結果は，CH50，C3ともに正常範囲内であったが，C4

写真3 デンタル X 線写真

表1 当科初診時検査所見

補体系		
	測定値	正常値
CH50	36.3U/ml	30.8~38.4U/ml
C3	86.9mg/dl	55~120mg/dl
C4	8.8mg/dl ↓	20~50mg/dl
免疫グロブリン		
	測定値	正常値
IgG	980mg/dl	680~1620mg/dl
IgA	420mg/dl	84~483mg/dl
IgM	172mg/dl	57~288mg/dl
IgD	0.6mg/dl 以下	9 mg/dl 以下
IgE	5.3U/ml	250U/ml 以下

表2 内科初診時検査所見

血中プロテアーゼ・インヒビター		
	測定値	正常値
α 1-antitrypsin	219mg/dl	170~274mg/dl
α 2-macroglobulin	181mg/dl	154~321mg/dl
α 1-chymotrypsin	26.3mg/dl	21~38mg/dl
antithrombin III	99%	79~121%
C1 esterase inhibitor activity	25% 以下 ↓	80~125%
protein	3.7mg/dl 以下 ↓	12.7~22.3mg/dl

が低値を示した。免疫グロブリンはすべて正常範囲内であった（表1）。既往歴，浮腫の状態，C4の低下からHAEの可能性も考え，平成5年10月 ■■■に■■■大学病院内科に精査を依頼した。内科での血中プロテアーゼ・インヒビターの測定結果は， α 1-アンチトリプシン， α 2-マクログロブリン， α 1-キモトリプシンはいずれも正常値の範囲内であったが，C1INH活性が25%以下（検出限界以下），タンパクが3.7mg/dlと活性もタンパクもほとんど検出され

し (C1 $\bar{r}$), C1 $\bar{r}$ はC1sを活性化してC1 $\bar{s}$ にする. このC1 $\bar{s}$ はエステラーゼ活性をもち, C4とC2に作用して活性型のC4 $\bar{2}$ にかえ, 補体系の活性が進行する^{14, 15)}. この反応は速やかに進行するため通常正常人の血中にはC1 $\bar{s}$ は出現しない. C1INHはこのC1 $\bar{s}$ のエステラーゼ活性をとくに抑制することから, C1INHが欠如あるいは減少すると血中にC1 $\bar{s}$ が出現するとともにC4, C2の著明な低下が認められる^{2, 16)}.

HAEにはC1INHタンパクが5~30%に低下したtype I (全症例の85%をしめる)と, 正常ないし増加した異常C1INHと低下した正常C1INHタンパクが共存するtype IIに分けられる^{9, 10)}. しかし, type IIでも正常C1INHレベルは同じように5~30%と低値をとる. 通常HAEのスクリーニング検査として, 補体系および血中プロテアーゼインヒビターの測定を行い, 補体系の検査としてはCH50, C3, C4が測定される. しかし, 確定診断のためには, C1INHの欠乏症 (type I)とC1INHの異常症 (type II)が存在するため, C1INHタンパク量と活性の両者を測定する必要がある. 今回の症例では, CH50に関しては変化がみられなかった. CH50は浮腫の発生により消費され, 常に変動がみられると考えられ, 実際にHAEにおいてCH50はやや低下することもあるがしばしば正常範囲にあると報告されている²⁾. 南雲ら¹⁷⁾は, HAEとAEの鑑別を目的とした報告を行い, そのなかでC1INHが正常か増加しており, C4に著明な低下がみられなければ, 一応HAEは否定できると述べている.

本症例はC4値が低値を示し, C1INHの活性が25%以下, タンパクが3.7mg/dlと活性もタンパクもほとんど検出されなかったことより非遺伝性の血管神経性浮腫でtype I (蛋白量と阻害活性の両者の低下)と診断した. 初診時はHAEとの疑診を行ったが, その家族に同様の症状を示すものはみられなかった. しかしHAEのなかでも無症候性のものもいると考えられ, またリンパ性白血病などの悪性腫瘍に合併した後天的C1INH欠損症の報告も散見される¹⁸⁾. そのため患者の家族についても検査を行ったところ, 補体系, 血中プロテアーゼインヒビター等に異常を示すものはなかった. また, 悪性腫瘍に随伴してみられたものでもなかった. この疾患は世代間に家族性に発症する常染色体優性遺伝型の疾患であり, これまでにもOslerが5世代間に家族性に発症するものを報告して以降いくつかの文献がみられる. しかし, どのような遺伝系統をとるかは明らかではない. 今回患者の父母, 祖父母に関しては確認できなかったが, 同胞, 子, 孫に関しては精査を行ったところその3世代には異常はみられなかった. そのため非遺伝性のC1INH欠損症と最終的に診断された.

現在のところC1INH欠損症の根治的な治療法はなく,

今後も菌性感染症に関連した浮腫が生じる可能性が強いため, その際には, 今回の経験に基づき対応していく予定である.

引用文献

- 1) Quinke, H.: Über akutes umschriebenen Hautödem. Monatsh-prakt. Dermat 1: 129-131 1882.
- 2) Frank, M.M., Gelfand, J.A., et al.: Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. Ann Intern Med 84: 580-593 1962.
- 3) Landerman, N.S.: Hereditary angioneurotic edema, case reports and review of literature. J Allergy 33: 316-329 1962.
- 4) Chue, P.W.Y.: Acute angioneurotic edema of the lips and tongue due to emotional stress. Oral Surg 41: 734-738 1976.
- 5) Osler, W.: Hereditary angioneurotic edema. Am J Med Sci 95: 362-367 1888.
- 6) Albright, B.W. and Taylor, C.G.: Hereditary angioneurotic edema: report of case. J Oral Surg 37: 888-900 1979.
- 7) Donaldson, V.H. and Rosen, F.S.: Hereditary angioneurotic edema: clinical survey. Pediatrics 37: 1017-1027 1966.
- 8) Cicaldi, M., Bergamaschini, L., et al.: Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. Am J Med Sci 284: 2-9 1982.
- 9) Rosen, F.S., Alper, C.A., et al.: Genetically determined heterogeneity of the C1 esterase inhibitor in patients with hereditary angioneurotic edema. J Clin Invest 50: 2143-2149 1971.
- 10) Gadek, J.E., Hosea, S.W., et al.: Response of variant hereditary angioedema phenotypes to danazol therapy: genetic implications. J Clin Invest 64: 280-286 1979.
- 11) 近藤元治: 補体系と凝固, 線溶, キニン形成系の関連. 臨床血液 17: 1-14 1976.
- 12) 高橋徳昭, 関戸幹夫, 他: 遺伝性血管神経性浮腫の1例. 日口科誌 33: 111-118 1984.
- 13) Ratnoff, O.D., Pinsky, J., et al.: The inhibition of plasmin, plasma kallikrein, plasma permeability factor, and the C'1r subcomponent of the first component of complement by serum C'1 esterase inhibitor. J Exp Med 129: 315-331 1969.
- 14) Müller-Eberhard, H.J.: Complement. Annu Rev Biochem 38: 389-414 1969.
- 15) Svetomir, N.M., David, J.I., et al.: Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. Ann Intern Med 132: 144-150 2000.
- 16) Donaldson, V.H. and Rosen, F.S.: Hereditary angioneurotic edema, the role of C'1 esterase. J Clin Invest 43: 2204-2213 1964.
- 17) 南雲正男, 木村 享, 他: 血管神経性浮腫 (クインケ浮腫) の血清所見について. 日口外誌 27: 1001-1005 1981.
- 18) Grace, R.J., Jacob, A., et al.: Acquired C1 esterase inhibitor deficiency as manifestation of T-cell lymphoproliferative disorder. Lancet 336: 118 1990.