上顎埋伏歯抜去の周術期管理に留意したポルフィリン症患者の1例

堀内隆作・山本 忠*・深野英夫*
嘉悦淳男*・山本知由・古川博雄

A patient with porphyria requiring special perioperative care for extraction of an upper impacted tooth

HORIUCHI Ryusaku · YAMAMOTO Tadashi * · FUKANO Hideo *
KAETSU Atsuo * · YAMAMOTO Tomoyoshi · FURUKAWA Hiroo

Abstract: Acute intermittent porphyria (AIP) is a hereditary metabolic disease with a mortality rate of still 25 % when clinical symptoms develop.

We described our experience with extraction of an upper impacted wisdom tooth in a patient with AIP.

The patient was a 35-year-old woman in whom AIP developed after celiotomy. Her condition deteriorated, and she became bedridden and was receiving rehabilitation. She had trismus due to pericoronitis of an upper wisdom tooth. We used safe antibiotics and performed an operation. To avoid stress, the patient was sedated with morphine and nitrous oxide and was sufficiently desensitized to pain with propitocaine. The prognosis was good.

Clinical symptoms of AIP are often caused by agents such as carbamazepine, sulfa drugs, and lidocaine, which are used in clinical oral surgery. When surgery for treatment is done in patients with AIP, it is necessary to avoid stress, use safe drugs, sufficiently desensitize the patient to pain, and cooperate closely with other medical departments.

Key words: acute intermittent porphyria (急性間欠性ポルフィリン症), extraction (抜歯), upper impacted tooth (上顎埋伏歯), agents (薬剤)

緒 言

急性間欠性ポルフィリン症^{1~3)}(Acute intermittent porphyria 以下 AIP と略す)は、常染色体優性遺伝による代謝性疾患で、ひとたび発作をおこすと、脳幹延髄に球麻痺をおこし、致死率 25 %と予後不良といわれている。たとえ死を免れても顔面神経はもとより、全身の神経麻痺、感覚障害を発症し、進行により呼吸筋麻痺に及ぶ重篤な疾患である。本症の9割は、無自覚のまま発病せずに潜在性に経過し、手術、薬剤を誘因として突然発作を起こす。口腔外科領域での報告^{2, 4~6)}は少ないが、発病前後にかかわらず、外科処置のストレスや疼痛、さらに日常臨床で使用する局

所麻酔薬、術後の抗菌薬、消炎鎮痛薬が誘因となり患者を死にいたらしめる危険性があるので、治療には細心の注意が必要とされる。今回我々は、AIP 治療中の患者に上顎智歯周囲炎が発症して紹介を受け、安全薬を使用した十分な除痛を行って抜歯術を行い、良好に管理できた症例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 35 歳, 女性。

初 診: 平成 14 年 11 月。

主 訴: 右上顎智歯部の疼痛, 歯肉腫脹。

家族歴: 患者の母親は、患者 1 歳時に死亡している。

既往歴: 24 歳, 25 歳時の妊娠後、某総合病院に通院するが2回ともに流産であった。患者が26歳時の3回目の妊娠時は、早期胎盤剥離のため妊娠 10 か月目に帝王切開で死児が娩出された。術後、腸閉塞疑いで、消化器内科にて治療を受けた。さらに 30 歳時の4回目の妊娠も流産し、31 歳の5回目の妊娠中に再度腸閉塞疑診にて手術され、術後より両側上肢の不全麻痺・感覚障害が出現し、この時点

新城市民病院歯科口腔外科
(主任: 堀内隆作部長)

* 豊橋市民病院歯科口腔外科
(主任: 山本 忠部長)

Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Shinshiro
Municipal Hospital (Chief: HORIUCHI Ryusaku)

* Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Toyohashi
Municipal Hospital (Chief: YAMAMOTO Tadashi)

受付日: 2006 年 1 月 23 日

採択日: 2006 年 9 月 22 日

写真1 初診時の顔貌写真
顔面は浅黒く、皮膚は粗糙で肥厚していた。
右頬部の腫脹を認める（矢印）。

写真2 初診時の口腔内写真

写真3 初診時のパノラマX線写真

でAIPと診断された。5回目の妊娠で帝王切開にて女児を出産したが、手術直後、急激に神経症状が増悪し、尿中δ-アミノレブリン酸（以下ALAと略す）は56.0mg/day（正常値：2.13 ± 0.42mg/day）と高値を示した。さらに四肢不全麻痺と歩行困難が進行していた。神経内科転科となりリハビリテーションを行うも改善せず悪化し、寝たきり状態で総合病院退院となり、某診療所による在宅療法が開始された。低栄養状態で座位保持困難であり、間欠的な激しい腹痛に度々襲われ、そのつど、モルヒネが使用されていた。患者は経腸栄養が行われ、徐々に回復したが、両側下肢の拘縮と麻痺、感覚障害は残り、リハビリテーションを受けていた。

現病歴：10日前より出現した右上顎智歯部の疼痛と歯

肉腫脹が経日的に悪化し、さらに開口障害が出現したため某診療所内科主治医からの紹介にて来院した。

現症：身長は156cm、体重は42Kgであり、体温37.2℃と微熱を認めた。血圧：138/72mmHg、脈拍：68bpm、SpO₂：96%と循環動態に異常を認めなかった。また精神症状も認めなかった。下肢の感覚・運動障害があり装具使用し、片麻痺歩行を行っていた。

顔貌所見：顔面皮膚は浅黒く、口周囲の皮膚は粗糙で肥厚していた。鼻唇溝は深く、口角周囲に放射状の深い皺襞を生じ、眼窩下方の皮膚には、ポルフィリン症による瘢痕が散在していた（写真1）。

口腔内所見：右上顎智歯周囲歯肉が発赤、腫脹していた。自発痛、開閉口時痛があり、開口量は2横指と軽度の制限が認められた。ポルフィリン症に特異な、褐色を帯びた赤色歯⁷⁾は認めなかった。ポルフィリン症の発症後、薬物が使用できなかったため、歯科治療は行われておらず、齲蝕は放置されていた。寝たきり状態であったこともあり、歯石除去は行われず、口腔衛生状態は不良であった（写真2, 3）。

臨床検査所見では、WBC: 8,600/ μ l, RBC: 345 × 10²/ μ l, Hgb: 11.6g/dl, Ht: 34.8%, TP: 6.9g/dl, GOT: 37IU, GPT: 52IU, BUN: 30.9mg/dl, BS: 86mg/dl, Na: 139mEq/l, K: 4.5mEq/l, Cl: 106mEq/l, CRP: 2.4mg/dlであり、軽度の肝、腎機能障害を認め、さらに白血球の増加とCRP値の上昇より炎症状態を確認した。また尿中δ-ALA: 4.4mg/dayと軽度上昇が認められた。

臨床診断：右上顎智歯周囲炎。

処置および経過：

術前所見：外来にて、AIP患者の治療薬として安全に使用可能な抗菌薬であるペニシリン投与後、約6日間で消炎されたため、抜歯については発作誘発を避け、救急時も対応できるように入院下に行うこととした。重篤な急性発作により人工透析⁸⁾が必要になる場合もあり、すでに四肢麻痺も発症しているため、術前に泌尿器科、内分泌、呼吸器内科に対診した。急性発作を抑えるため、手術2時間前より10%ブドウ糖点滴を開始した。

表1 ポルフィリン症患者の口腔外科処置に対する安全薬と危険薬^{2, 6, 9~11)}

安全薬		危険薬	
(抗菌薬)		(抗菌薬)	
ペニシリン系		サルファ剤	
セファロスポリン系			
アミノグリコシド系			
(消炎鎮痛薬)		(消炎鎮痛薬)	
アスピリン		ケトプロフェン	モーラス [®] , ミルタックス [®]
インドメタシン	インダシン [®]		
ナプロキセン	ナイキサン [®]		
イブプロフェン	ユニブロン [®]		
(局所麻酔薬)		(局所麻酔薬)	
プロピトカイン	シタネスト [®]	リドカイン	キシロカイン [®]
プロカイン	プロカイン [®]	メビバカイン	カルボカイン [®]
ブピバカイン	マーカイン [®]		
(静脈麻酔薬)		(静脈麻酔薬)	
モルヒネ	塩酸モルヒネ [®]	バルビタール剤	イソゾール [®] , ラボナール [®]
ドロペリドール	ドロレプタン [®]	ペンタゾシン	ソセゴン [®]
(抗ヒスタミン薬)		(抗ヒスタミン剤)	
ジフェンヒドラミン	レスタミン [®]	ラニチジン	ザンタック [®]
(その他)		(抗痙攣剤)	
ドンペリドン	ナウゼリン [®]	ヒダントイン	アレビアチン [®]
アトロピン	硫酸アトロピン [®]	カルバマゼピン	テグレート [®]
クロールプロマジン	コントミン [®]	(筋弛緩薬)	
サクシニルコリン	レラキシン [®]	パンクロニウム	ミオブロック [®]
笑気			

術中所見；手術は、疼痛とストレスを避けるため AIP 患者に対する安全薬^{2, 6, 9~11)} (表 1) を組み合わせて行った。笑気、酸素を吸入させながら、モルヒネ 10mg の静脈内投与を行い、リドカインは危険薬のため塩酸プロピトカインフェリプレッシン約 50mg を局所麻酔して行った。麻酔後、手術中に腹痛など訴えはなかった。右上顎埋伏智歯の抜歯は通法に従って、歯肉を切開し、歯科用エレバトリウムにて骨膜剥離を行い、術野の充分な確保を行った。その上で、骨ノミによる被覆骨除去、タービンと歯冠分離用バーにより歯根分割を行って抜歯し、縫合を行った。出血はほとんど認めなかった。術中に軽い腹痛を訴えたため、クロールプロマジン 2 mg を使用したところ著効を示した。周術期の循環動態は安定し、不穏、体動、興奮、抑うつは認めず、治療に支障をきたす症状は起こらなかった。内科紹介医より、他歯の治療も行うように依頼されていたため、疼痛を伴う処置、薬物使用が必要な処置である左上顎智歯、右上顎第二小臼歯の抜歯術、さらに 4 本の抜歯も同時に行った。

術後所見；手術後も急性発作を認めなかった。帰室後の尿の色は淡黄色、正常で、その後退院となった翌朝まで色調の変化なく、尿量、回数とも異常なく平日と著変なかった。

た。腹痛など消化器症状もなく、神経症状の悪化など認めなかった。手術当日、やや不眠を訴えたが特別な処方はいらなかった。内科紹介医の依頼により 4 日間のペニシリン投与を行い、術後疼痛のコントロールは、アセトアミノフェンの経口投与にて行った。抜歯部は、術後感染、ドライソケットなど術後偶発症もなく治癒経過良好で、一週間後に抜糸した。術後の開口制限の増悪は認められなかった。術後 3 年経過した現在にいたるまで AIP 発作の再発なく、抜歯部、治療の予後も良好で歯冠修復も終え、良好な咬合を回復した。

考 察

1. AIP と本例の症状について

AIP は、ヘム合成系の 3 番目の酵素 (PBGD : ポルホビリノーゲンデアミナーゼ) の部分欠損により、ヘム合成経路の中間体であるポルフィリンの過剰生産を生じる常染色体優性遺伝疾患¹²⁾ で、遺伝子座 (11q24.1-q24.2) も同定され (表 2)、素因に誘因が加わって初めて発症する。発症率は日本で 1.5/10 万人であるが、北アイルランドで 1/5,000 人、南アフリカの白人で 1/1,000 人と人種・地域差

表2 AIPと検査項目 1, 3, 10, 17)

ヘム合成系酵素遺伝子異常	染色体上の座位 11q24.1-q24.2
欠損酵素	ポルホピリノーゲンデアミナーゼ

・確定診断：酵素診断
 ・尿の色調の観察，吸光度測定
 ・血中，尿中のヘム・ポルフィリン代謝物（PBG, ALA, URO, COPRO）を測定
 ・特に尿中のALA, PBGが著しく上昇
 ・Watson-Swartzテストによる尿中ポルフィリン体の定性試験
 ・赤血球 uroporphyrinogen I synthetase 活性定量

表3 AIP急性期の対処 2, 3, 6, 9, 10, 14, 20)

・急性発作は炭水化物の迅速投与（グルコース効果） ・糖，果糖 10～15g/時間を20時間静脈内投与 ・ポルフィリン代謝産物の除去→血漿交換 ・疼痛，不安→クロールプロマジン，モルヒネ ・腹痛，筋肉痛→クロールプロマジン ・便秘→ワゴスチグミン ・高血圧，頻脈→プロプラノロール ・痙攣→抱水クロラール ・ヘマチン投与（2-6mg/kg/日） ・呼吸筋麻痺→人工呼吸器

がある。発症は20～30歳代で，思春期以前にはほとんど発症しない。死亡は10～20歳台に高頻度に起こり，男女比2：3で女性に多く，手術，薬剤，感染，妊娠，飢餓¹³⁾などが誘因となり急性発作を起こす。腹部症状（腹痛，悪心，嘔吐，便秘），神経症状（四肢脱力・麻痺，筋痛，しびれ感，球麻痺），精神症状（不安，不眠，錯乱，せん妄，昏睡）^{14, 15)}を3徴，自律神経症状（高血圧，頻脈，発汗，発熱），視床下部症候（乏尿，低ナトリウム血症，高血糖，成長ホルモン・副腎皮質刺激ホルモン・抗利尿ホルモンの分泌異常）を加えて5大症候とされ，多彩な症状¹⁶⁾を呈する。皮膚症状⁷⁾には，露光部の色素斑，癍痕，口唇肥厚，口角周囲の皺襞などがあり，本例においても顔面，口唇部に認められた。しかし疾患特異的なものではなく，激しい症状の割に理学的所見に乏しく，最初は種々の病名がつけられ，誤診率も高い。ヒステリー，心身症と診断されたり，繰り返す開腹手術¹⁷⁾を受ける例も珍しくない。本例においても既往で腸閉塞疑いにて開腹術が行われているが，これもAIP由来の腹痛と思われた。また2度の開腹術後，いずれも極端に症状を悪化させており，侵襲によるストレスのみでなく，麻酔薬¹⁸⁾使用による誘発も考えられた。今回，紹介を受けた時点で，患者には病気についての教育がなされていたが，前病院での発症まで，保因の自覚は全くない状態であった。口腔外科領域では，初診時のパノラマX線写真（写真3）で認められるように抜歯術，歯髄処置，抗菌薬・鎮痛薬の投与が初診時以前に施行されていたと推察されるが，それは発病以前のことで，治療時に体調の変化は自覚しなかったとのことであった。発病後にはアルコール摂取の禁止にいたるまで内科主治医より指導されており，口腔内の治療は放置されていた。今回は，AIP発作後リハビリ期の薬剤に厳しく制限が行われている状況での紹介であり，安全薬を限定して使い，精神愛護的に行う必要があった。

本例は，早い時点で検査，診断されていれば開腹術を受

けたり，長期のリハビリを行う必要もなかったと予想され，どの時点でAIPを疑うかは生命予後にとっても重要である。遭遇する機会は低いが，外来患者であってもAIP症状¹⁹⁾を認める場合は，協力が得られやすい尿検査で診断が確定するため，早期に検査（表2）をすべきであろう。この検査により初期段階で診断が得られ，危険薬の使用回避や早期の治療開始が可能となり，予後も良好に導かれる。

今回，手術を行うにあたっての患者へのインフォームド Consentとして，手術侵襲，ストレス，薬物の使用により，発作が起こる可能性があることを伝えた。その上で十分な管理の下に，安全薬を使用して行うため，発作が起こる確率は低く，万一発症した場合でも他科と連携して治療することを伝えた。さらに，炎症を放置すると，感染症の進行，開口・摂食障害，栄養不良からポルフィリン症の増悪をきたすため，薬物の長期使用による危険性も考慮すると，姑息治療を続けるより，抜歯の方が安全性が高く有益である旨を説明した。その結果，同意されたため手術を行うにいたった。

2. 過去の報告と患者の取り扱いについて

口腔外科領域でのポルフィリン症の報告は少なく，過去4例ほどで，Bier⁵⁾はポルフィリン症の発作は死につながり，外科治療は発作を起こす要因となるため，緊急処置が必要な場合は特に注意すべきと述べている。Brownら²⁾は，菌性感染症の管理，咀嚼機能の回復，安全な薬物使用の3点が重要とし，岩野ら⁶⁾は，喘息既往のあるポルフィリン症例に局所麻酔薬としてジフェンヒドラミンを使用し，安全に抜歯できたことを報告した。また福井ら⁴⁾は，溶血性貧血のあるポルフィリン症例の抜歯後に，腎不全予防のためハプトグロビンを投与し，術後管理の大切さを述べており，いずれの症例においても外科処置を行う上での患者管理の重要性が述べられている。

我々がAIP患者を担当した場合は，発作を起こさないように予防することが最大の課題であり，本例のように手術，

薬剤、ストレス、飢餓などにより発作が誘発されるため、外科処置においては、十分な除痛とストレスを与えない処置が必要で、今回は内科紹介医の勧めもあり、モルヒネを使用し、対処薬を準備して行った。炭水化物の投与は発症予防になり、手術開始2時間前よりブドウ糖の点滴を行った(表3)。また、術中腹痛を訴えたためクロールプロマジンを使用したところ著効し、術後に遷延することはなかった。発作時の治療薬としてヘマチン^{10, 20)}があり、これは炭酸水素ナトリウム水にヘミンを溶解し、膜濾過で除菌したもので、使用によりALA合成酵素をネガティブフィードバック機構により直接抑制するため、欧米では早期からの使用が推奨されている。しかし人血由来の製剤であるため、本邦では未認可で、輸入使用の際は、患者への十分な説明が必要とされる。さらに進行時には人工呼吸器の使用も必要となるため、他科との連携を緊密にして手術を行うことは、安全な治療を行う上で必須と考えられた。

3. AIP 発症予防の留意点

かつて致死率80%の疾患も、知識の普及、治療手段の進歩により救命率は格段に向上した。それに伴い口腔外科を受診する機会も増えており、治療にあたっては、誘因を回避し、予防第一に行うことが肝要で、以下の点に注意することが必要と思われた。

1) AIPは発病者に対して潜在者がはるかに多く、単にリドカインアレルギー患者⁶⁾と扱われていることもあり、誤診率は高く、診断がつくまでに、年単位の時間を要していることもまれではない。治療にあたりAIPが疑われる場合は尿検査し、発症予防をはかる。

2) AIP患者に使用できる薬剤はきわめて限られており、カルバマゼピン、ヒダントイン剤、バルビタール剤、リドカイン、サルファ剤など、口腔外科診療で身近に使う薬物により急性に発症するため、本症を内科的に管理する主治医から多くの情報を入手し、安全薬を必要最小量使用することが必要である。また、外科侵襲、診療が誘因となるため、精神的ストレス、飢餓を避け、十分な除痛を行う。

3) AIP症状や飢餓、ストレス、赤色尿を認めたり、尿中PBGが基準値を越す場合は外科処置を控える。診療の際は発作時に備え、対処薬を準備し、血液透析・人工呼吸管理を行える施設において、他科と連携して取り組める体制を整える。

結 語

我々は、AIP患者の抜歯術を行い、良好に管理できた症例を経験したので報告した。

引 用 文 献

- 1) Elder, G.H., Hift, R.J., et al.: The acute porphyrias. *Lancet* 394: 1613-1617 1997.
- 2) Brown, R.S., Hays, G.L., et al.: The management of a dental abscess in a patient with acute intermittent porphyria. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 73: 575-578 1992.
- 3) 矢野雄三: ポルフィリン症. *Porphyrias* 1: 173-179 1992.
- 4) 福井一裕, 川又 均, 他: 骨髄性プロトポルフィリン症患者の抜歯経験(抄). *日口外誌* 42: 125 1996.
- 5) Bier, J.: Probleme der zahnärztlich-chirurgischen behandlung bei patienten mit porphyria acuta intermittens. *Dtsch zahnärztl Z* 32: 409-412 1977.
- 6) 岩野真紀, 増野めぐみ, 他: 骨髄性プロトポルフィリン症患者への局所麻酔経験. *日歯麻誌* 24: 529-532 1996.
- 7) 西山茂夫: 口腔粘膜疾患アトラス. 第4版, 文光堂出版, 東京, 1985, 179-180頁.
- 8) Church, S.E., McColl, K.E.L., et al.: Hypertension and renal impairment as complications of acute porphyria. *Nephrol Dial Transplant* 7: 986-990 1992.
- 9) Disler, P.B. and Moor, M.R.: Drug therapy in the acute porphyries. *Clin Dermatol* 3: 112-124 1985.
- 10) 伊井千景, 田中信幸, 他: ポルフィリン症での外科手術. *日本臨床* 53: 186-190 1995.
- 11) 亀倉更人, 牧野修治郎, 他: ポルフィリン症患者の全身麻酔下歯科治療経験. *障歯誌* 12: 22-25 1991.
- 12) 平木照之, 大石一男, 他: ポルフォビリノーゲンが術前高値であったポルフィリン症既往者の麻酔経験. *麻酔* 50: 882-885 2001.
- 13) Thomas, L.R., Lee, V., et al.: Nutrition management of acute intermittent porphyria. *Nutrition* 10: 551-555 1994.
- 14) 落合陽治, 齊藤清子, 他: 精神障害と尿崩症を合併した急性間歇性ポルフィリン症の帝切麻酔. *麻酔* 34: 500-507 1985.
- 15) Patience, D.A., Blackwood, D.H.R., et al.: Acute intermittent porphyria and mental illness a family study. *Acta Psychiatr Scand* 89: 262-267 1994.
- 16) Bengtsson, N.O. and Hardel, L.: Porphyrias, porphyrins and hepatocellular cancer. *Br J Cancer* 54: 115-117 1986.
- 17) 西田賢司, 瀧 玲子: 発作時に急性膵炎を合併したと思われる急性間欠性ポルフィリン症の一例. *Porphyrias* 1: 97-102 1992.
- 18) 伊井千景, 田中信幸, 他: 急性間欠性ポルフィリン症の麻酔経験. *麻酔* 42: 1849-1852 1993.
- 19) Sassa, S.: Diagnosis and therapy of acute intermittent porphyria. *Blood Rev* 10: 53-58 1996.
- 20) 諏佐信治, 大門 真, 他: ヘムアルギニンによる急性間欠性ポルフィリン症の治療経験. *Porphyrias* 5: 357-362 1996.