舌線維腫切除術を行った低コリンエステラーゼ血症の1例

西 裕美・東川晃一郎・小野重弘
瀧 雅行・井上伸吾・鎌田伸之

Resection of a tongue fibroma in a patient with serum butyrylcholinesterase deficiency

NISHI Hiromi · HIGASHIKAWA Koichiro · ONO Shigehiro
TAKI Masayuki · INOUE Shingo · KAMATA Nobuyuki

Abstract: Human butyrylcholinesterase (BChE) is an enzyme existing in plasma and liver that dissolves various choline-ester substrates. The serum cholinesterase level indicates the activity of BChE in serum. Low BChE activity is seen in patients with functional disorders of the liver, organic phosphorus exposure and hereditary serum BChE deficiency. In patients with low BChE activity, prolonged neuromuscular block is induced by the use of depolarizing muscle relaxants, such as succinylcholine for general anesthesia, or breathing trouble can be caused by the use of ester-form local anesthetics.

We report a case of tongue fibroma in a 54-year-old man who had extremely low serum BChE activity. While monitoring the circulatory system, the tumor was resected with the use of an amino-form local anesthetic. Hypertension was seen before surgical treatment, possibly due to mental stress, and an antihypertensive was used. DNA sequencing analysis of the BChE gene in this patient revealed a homozygous missense mutation at nucleotide 1093, which resulted in GGA → CGA at Gly365Arg in exon 2.

Key words: hereditary serum butyrylcholinesterase deficiency (遺伝性低コリンエステラーゼ血症), ester-form local anesthesia (エステル型局所麻酔), tongue fibroma (舌線維腫)

緒 言

ブチリルコリンエステラーゼ (butyrylcholinesterase: BChE) は、種々のコリンエステルを分解する酵素で^{1, 2)}、血清中の活性値は肝機能障害のマーカーとして用いられ、肝機能低下、有機リン中毒、抗コリン剤投与および遺伝性低 BChE 血症等では低値を示す³⁾。

今回われわれは、他の血液生化学的検査所見には著しい異常を認めず、血清 BChE 活性値が極端に低値を示した患者にみられた舌線維腫に対し、局所麻酔剤の選択および循環動態の変動について考慮しつつ切除術を行い、さらに BChE 遺伝子の変異を同定し遺伝性低 BChE 血症と診断したので報告する。

症 例

患 者：54 歳，男性。

初 診：平成 17 年 5 月。

主 訴：舌の腫瘍。

現病歴：初診半年程前から左側舌縁部の腫瘍を自覚していたが放置していた。徐々に増大し、近医歯科に精査を勧められ、紹介により当科を受診した。

既往歴：5 年前に内科受診した際、血液検査により低コリンエステラーゼを指摘された。それ以外の検査は特に行われていない。

家族歴：内科にて両親、弟、妹が血液検査を受けたが、異常は指摘されなかった。その他、特記事項はなく、また両親に近親結婚はなかった。

現 症：

全身所見：体格中等度、栄養状態は良好であった。

口腔外所見：顔貌は左右対称で、特記事項はなかった。

口腔内所見：左側舌縁部、舌尖より 20 mm 後方に、境界明瞭、表面粘膜平滑な 8 × 3 mm の半球状腫瘍を認めた。腫瘍は弾性やや硬で、自発痛および圧痛はなかった (写真 1)。

超音波検査所見：腫瘍は低エコー領域として認められ、

広島大学大学院医歯薬学総合研究科展開医科学専攻顎口腔頸部医科学講座口腔外科学教室 (主任：鎌田伸之教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Cervico-Gnathostomatology, Programs for Applied Biomedicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University (Chief: Prof. KAMATA Nobuyuki)

受付日：2005 年 11 月 22 日

採択日：2006 年 2 月 28 日

写真1 口腔内写真
左側舌縁に境界明瞭な腫瘤を認めた。

写真2 超音波検査写真
腫瘤は低エコー領域として認められ、周囲は反応性的変化と思われる軽度の低エコー性を示した。腫瘤は矢印に囲まれる範囲で示す。

周囲は反応性的変化と思われる軽度の低エコー性を示した(写真2)。

血液検査所見：血液スクリーニング検査で血清 BChE 値は 2 IU/L で正常値の 0.5 ~ 1.1 % と極端な低値であった。また ALT 37 IU/L, γ GTP 75 IU/L, 中性脂肪 237 mg/dl, 総コレステロール 256 mg/dl と軽度の高値を示したが、その他には明らかな異常所見は認めなかった(表1)。本院口腔検査センターでは血清 BChE 活性は 2, 3-ジメトキシベンゾイルチオコリンを基質として測定しているが、さらにヨウ化プロピオニルチオコリンを基質とし、基質の減少量を吸光光度計 (OD 410nm) で測定する方法⁴⁾で活性の測定を行った。その結果、活性値は 0.014 U/ml であり、正常範囲 6.26 ~ 7.89 U/ml に比較して極端な低値であった。

臨床診断：舌線維腫, 低 BChE 血症。

処置および経過：平成 17 年 6 月 ■■■, 循環動態の変動の可能性を考慮して入院し、当日切除術を行った。入院時の血圧は正常 (132/85 mmHg) であったが、術直前には血圧上昇 (192/115 mmHg) を認め、経過観察後も続いたため、ニフェジピン (アダラートカプセル®) 10 mg を服用

表1 血液検査所見

検査項目	単位	正常値	検査結果
白血球数	/mm ³	3500~9000	6320
赤血球数	/mm ³	400~550×10 ⁴	484×10 ⁴
ヘモグロビン	g/dl	13.0~17.0	15.0
ヘマトクリット	%	40~50	44.5
血小板数	/mm ³	12.9~32.0×10 ⁴	22.0×10 ⁴
MCV	fl	90~105	91.9
MCH	pg	30~ 35	31.0
MCHC	%	30~ 35	33.7
好中球	%	40.0~71.0	43.7
リンパ球	%	26.6~46.6	51.1
単球	%	2.3~7.7	3.6
好酸球	%	0.2~6.8	1.3
好塩基球	%	0.0~1.0	0.3
総蛋白	g/dl	6.5~8.2	7.6
A/G比		1.2~2.0	1.8
ZnTT	U	4.0~12.0	5.3
総ビリルビン	mg/dl	0.3~1.0	0.6
AST	IU/L	8~40	24
ALT	IU/L	6~35	37
LDH	IU/L	106~230	148
ALP	IU/L	115~359	177
γ GTP	IU/L	0~65	75
ChE	IU/L	186~406	2
CPK	IU/L	62~287	133
アミラーゼ	IU/L	39~128	90
中性脂肪	mg/dl	30~149	237
総コレステロール	mg/dl	140~219	256
HDL-C	mg/dl	40~85	42
尿素窒素	mg/dl	8.0~21.0	13.4
クレアチニン	mg/dl	0.5~1.1	0.67
尿酸	mg/dl	3.5~7.0	4.1
Na	mEq/L	135~145	141
Cl	mEq/L	97~107	106
K	mEq/L	3.5~5.0	4.5

図1 舌腫瘍切除術前後の血圧および脈拍数の変化
V収縮期血圧, △拡張期血圧, ●脈拍を示す。

写真3 切除標本写真
腫瘍は境界明瞭，弾性やや硬であった。

写真4 病理組織像
表面を覆う上皮は軽度棘細胞層の肥厚を示しており，上皮下は膠原線維に富む線維性結合組織の増生と，拡張した毛細血管が散見された。また炎症細胞浸潤を軽度認めた（H-E染色，×100）。

図2 BChE 遺伝子のシーケンス解析
エクソン2のシーケンス結果。1093番目のGからCへのホモ接合の変異を示した。

表2 プライマーの塩基配列

遺伝子	位置	塩基配列5' to 3'
エクソン2	5973-5994	F:5'-CTGCCAAGAACCAGCCAGTCA-3'
	6290-6313	F:5'-ACAGAAGCAGGTTTATTTGTTTTC-3'
	6656-6676	F:5'-CTCTGACCAAGTGGTCTGATA-3'
	7058-7078	F:5'-TGACAGCCTTTTGGTGGAAATC-3'
	7457-7477	F:5'-CCCAGATTTTGGTGGGTGTTA-3'
	7856-7876	F:5'-TACCTCTGGAAAGAAGAGATA-3'
	8200-8220	F:5'-ACTTTGGCTAACATTGTTGAA-3'
エクソン3	50654-50675	F:5'-CCTGGAGTAATGAGATTATTA-3'
	51043-51067	F:5'-TCTGTCTTAAATTCCTTAAAGCTC-3'
	51681-51702	F:5'-TGATCTTATTTTTTATGTTCC-3'
エクソン4	63362-63387	F:5'-AAAATGGCTTTTGTATTCGAAATTA-3'
	63849-63869	F:5'-ATGCTGTACTGTGTAGTTAGA-3'
	64239-64259	F:5'-CCTAGCATTTCAAACCCAAA-3'
	64592-64611	F:5'-GATTTTCTGTGCTTATTTTAATAT-3'

させた。血圧は速やかに正常値に回復し，その後の変動を認めないことを確認した後，腫瘍切除術を施行した（図1）。なお手術前後の末梢動脈血酸素飽和度は100%を示し，心電図も正常であった。

アミド型局所麻酔薬であるプロピトカイン（シタネスト®）で浸潤麻酔を行った後，腫瘍周囲に紡錘形の切開を加え，筋層上で切除した。創部は一次縫縮した。術後経過は良好であり，術後7か月の現在，再発など認めていない。

切除標本肉眼所見：腫瘍は境界明瞭で（写真3），断面は白色充実性であった。

病理組織学的所見：表面を覆う上皮は軽度棘細胞層の肥厚を示しており，上皮下は膠原線維に富む線維性結合組織

の増生と，拡張した毛細血管が散見された。また炎症細胞浸潤を軽度認めた（写真4）。

病理組織学的診断：線維腫。

BChE 遺伝子のシーケンス解析：

患者の精査希望を受け，インフォームドコンセントを得た上で，広島大学歯学部・歯学部附属病院倫理委員会の承認の下，末梢血リンパ球からDNAを抽出した⁵⁾。同様に本研究の主旨を理解した上で本研究に参加した健常男性2名の血液からDNAを抽出した。BChE 遺伝子の非翻訳領域であるエクソン1を除く，エクソン2から4までのエクソン・イントロン境界を含むプライマー（北海道システムサイエンス，札幌）を14種類作製し（表2），ABI3100 sequencer（アプライドバイオシステムジャパン，東京）を用いて，ダイレクトシーケンス法で全塩基配列の解析を行った⁶⁾。データベース上に登録されている遺伝子配列と照合した結果，患者のBChE 遺伝子では1093番目の塩基がGからCへ置換しており，エクソン2におけるホモ接合のミスセンス変異（Gly365Arg;GGA→CGA）が認められた（図2）。

考 察

コリンエステラーゼにはアセチルコリンエステラーゼ（AChE）とブチリルコリンエステラーゼ（BChE）の2種類がある。AChEは骨格筋，自律神経系，赤血球などに含まれ，アセチルコリンを特異的に分解するため真性コリンエステラーゼともいわれる。一方BChEは血清，肝臓，脾臓

等に含まれ、さまざまなコリンおよび非コリン性のエステルを分解する。通常の血液生化学検査で測定されるコリンエステラーゼとは血清中に存在する後者の活性値をいう⁷⁾。この BChE 活性は肝機能低下、有機リン中毒および抗コリン剤投与等で低値を示すが、BChE の遺伝子変異により低値を示すものを遺伝性低 BChE 血症という³⁾。

低 BChE 血症患者は、日常生活では不都合なく過ごすことができる。しかし、外科手術に際してはエステル型局所麻酔剤により呼吸困難に陥ったり、全身麻酔時にはサクシニルコリン等の脱分極性筋弛緩薬により無呼吸が遷延することが報告されている⁸⁾。また、BChE 値は急性中毒の診断と治療方針の決定に用いられている指標のひとつである。有機リン中毒を疑う事例が発生した場合、本疾患は有機リン中毒と誤診される可能性があり、また、実際に有機リン中毒が合併した場合には、治療によって BChE 値は増加せず、重症度が過大評価され不必要な治療を受ける危険性なども、平成7年の地下鉄サリン事件以来指摘されている⁹⁾。

BChE の遺伝子は 574 個のアミノ酸をコードするが、これまでに 58 か所のミスセンス変異が報告されている。対立遺伝子の一方のみに生じるヘテロ接合体における変異によって、(1) 正常の約 75 % 程度の活性を維持し、酵素阻害剤のひとつであるフルオライドによって活性が抑制され、他の阻害剤であるジブカインによっては抑制されないジブカイン耐性型、(2) 同様に正常の約 75 % 程度の活性を有し、ジブカインによって活性が抑制され、フルオライドによっては抑制されないフルオライド耐性型、(3) 正常の約 50 % 程度の活性を示すサイレント型、の 3 種類の低コリンエステラーゼ血症がおこる。ジブカイン耐性型の変異は Asp70Gly、フルオライド耐性型では Tyr243Met、Leu330Iso、Gly390Val などが報告されている¹⁰⁾。さらに、これらのヘテロ接合の変異同士の組合せと、それぞれのホモ接合の変異により 9 種類の表現型に分類される。本邦ではサイレント型変異が多いことが報告されており、本症例でみられた変異 (Gly365Arg; GGA → CGA) もサイレント型変異であった¹¹⁾。しかし本症例ではこのサイレント型変異はホモ接合を示した。ヘテロ接合のサイレント型変異は 200 人に 1 人、ホモ接合は 10 万人に 1 人の発生率といわれており^{12, 13)}、きわめてまれな変異である。

ホモ接合のサイレント型変異では BChE 活性はほぼ完全に消失するため、エステル型局所麻酔剤を分解する活性はないと考えられ、局所麻酔剤の選択には特に注意が必要である。本症例においてはアミド型麻酔剤であるプロピトカインを使用し、さらに循環動態の監視下で舌腫瘍切除術を行った。切除術施行直前には精神的な緊張によるものと考えられる血圧上昇を認めたが、これが遷延したため降圧剤を使用した。

本症例の家系員の血液検査では BChE 活性値は正常範囲内として測定されていた。今回、家系員の遺伝子変異の検索は行っていないが、本症例がホモ接合のミスセンス変異を有したことから、両親は同じ部位にヘテロ接合の変異を有し、同様に子においてもヘテロ接合の変異があり、さらに兄弟にも高い確率でヘテロ接合の変異を有する可能性があると考えられた。すなわち、本症例の家系員の多くは、無症候性の遺伝性低 BChE 血症であることが強く示唆された。われわれ医療従事者は、血液検査で異常を認めなくても、BChE の遺伝子変異があり、局所麻酔剤などの種類によってはその使用に対して潜在的に本症例と同様な危険性を有する患者が存在するという認識をもつことが重要である。

謝辞

稿を終えるにあたり、舌線維腫の病理診断に関し、御指導御協力を賜りました広島大学病院口腔検査センター高田 隆教授、小川郁子講師に心より深謝致します。

引用文献

- 1) 高橋 浩：血清 cholinesterase と肝機能検査。臨床病理 5: 94-99 1957.
- 2) 坂岸良克, 保崎清人：新編臨床検査講座。医歯薬出版, 東京, 1987, 320-322 頁.
- 3) 松田信義：血清 ChE 測定による病態解析。臨床病理 32: 376-380 1984.
- 4) Abernethy, M.H., George, P.M., et al.: Plasma cholinesterase phenotyping with use of visible-region spectro-photometry. Clin Chem 32: 194-197 1986.
- 5) Ausubel, F.: Current protocols in molecular biology. 1st Ed, John Wiley & Sons Inc, St Louis, 1993, p59-65.
- 6) Souza, R.L., Mikami, L.R., et al.: Four new mutations in the BChE gene of human butyrylcholinesterase in a Brazilian blood donor sample. Mol Genet Metab 84: 349-353 2005.
- 7) 松田信義, 松田貴美子, 他：コリンエステラーゼ。臨床検査 32: 1300-1308 1988.
- 8) Bauld, H.W., Gibson, P.F., et al.: Aetiology of prolonged apnoea after suxamethonium. Br J Anaesth 46: 273-281 1974.
- 9) 八坂貴宏, 大森 寛, 他：有機リン中毒の臨床的特徴と血清コリンエステラーゼ活性値の変動について。国立長崎中央医誌 2: 10-13 1999.
- 10) McGuire, M.C., Nogueira, C.P., et al.: Identification of the structural mutation responsible for the dibucaine-resistant (atypical) variant form of human serum cholinesterase. Proc Natl Acad Sci U S A 86: 953-957 1989.
- 11) Hidaka, K., Iuchi, I., et al.: Identification of two different genetic mutation associated with silent phenotypes for human serum cholinesterase in Japanese. Rinsho Byori 40: 535-540 1992.
- 12) Whittaker, M.: Plasma cholinesterase variants and the anaesthetist. Anaesthesia 35: 174-197 1980.
- 13) Iuchi, I.: Abnormal pseudocholinesterase. Jinrui Idengaku Zasshi 27: 95-101 1982.