

症 例 報 告

ファンコニ貧血患児に行った乳歯抜去の1例

菊池 和子, 小瀬川 遼, 磯部 可奈子, 熊谷 美保, 久慈 昭慶, 森川 和政

岩手医科大学歯学部口腔保健育成学講座小児歯科学・障害者歯科学分野

(主任: 森川 和政 教授)

(受付: 2022年5月11日)

(受理: 2022年7月15日)

和 文 抄 録

ファンコニ貧血 (Fanconi Anemia: 以下 FA) は、汎血球減少をきたす先天性骨髄不全症候群の一つである。歯科処置に際しては出血量の予測にもとづいて輸血の検討が必要となることがある。また、白血病や固形腫瘍の発症頻度が高く、ことに口腔内でこの傾向が強い。よって口腔内腫瘍の有無を定期的に精査することが重要である。加えて放射線への感受性が高いため、エックス線撮影を可能な限り避けることが必要である。さらに白血球減少によって免疫能の低下も考えられる。

今回我々は、FA 男児の乳歯抜去を経験した。年齢は7歳、血小板数は $64,000/\mu\text{L}$ であった。当該歯は後継永久歯の萌出にともなって、歯根が生理的に吸収していたため、抜去後の出血は少ないと考えられ、輸血の必要性は低いことを地域中核病院小児科医師と確認した。実際には出血は少なく、5分間のガーゼ圧迫で止血が得られた。また担当医師の指示のもと処置前後に抗菌薬を内服させることにより感染を予防することができた。

緒 言

ファンコニ貧血 (Fanconi Anemia: 以下 FA) は 1927 年に Guido Fanconi によって最初に報告された。発症率は約 36 万人に 1 人で、有病率は 100 万人あたり 10 例と推定される希少疾患である^{1,2)}。日本での年間発生数も 5 ~ 10 人、出生 100 万人あたり 5 人前後と非常に少ない³⁾。

染色体の不安定性を背景に、①進行性汎血球減少、②身体奇形、③発癌素因を特徴とする血液疾患である⁴⁾。汎血球減少症を伴う進行性骨

髄不全は通常、最初の 10 年間に現れ多くの場合、最初は血小板減少症または白血球減少症を伴う。急性骨髄性白血病の発症率は 50 歳までに 13% である。固有腫瘍 (特に頭頸部、皮膚、泌尿生殖器) は FA 患者に多く見られる⁵⁾。遺伝形式は、ほとんどが常染色体劣性である⁴⁾。

歯科治療においては易出血性、易感染性、口腔内腫瘍の発生する確率が高いため、注意が必要である。

今回我々は、血小板数の減少による乳歯抜去処置後の出血リスクと好中球減少による易感染

A case of deciduous tooth evulsion in Fanconi anemia child patient

Kazuko KIKUCHI, Ryo KOSEGAWA, Kanako ISOBE, Miho KUMAGAI, Akiyoshi KUJI, Kazumasa MORIKAWA

Division of Pediatric and Special Care Dentistry, Department of Oral Health Science, School of Dentistry, Iwate Medical University

(Chief: Prof. Kazumasa MORIKAWA)

1-3-27, Chuo-dori, Morioka, Iwate, 020-8505, Japan

岩手県盛岡市中央通1丁目3-27 (〒020-8505)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 47 : 113-118, 2023

性が懸念されたFA患者に対して、乳前歯抜去を施行した1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 7歳6か月, 男児

主訴: 乳歯動揺による抜歯希望。

既往歴: 帝王切開で出生(体重2382g)。腎臓の位置異常(左側が前腹部に位置しており機能は正常)。運動制限はないが内出血を防ぐ目的で激しい運動を制限されている。6歳時FAの診断を受ける。7歳3か月に包茎手術。

常用薬: スルファメトキサゾール・トリメトプリム(抗菌薬: バクタ配合顆粒[®]) 0.2mgを1日1回朝食後に内服。

ソマトロピン(成長ホルモン製剤: ジェノトロピンゴークイック注用[®]) 1.5mgを1日1回寝る前に注射。

現病歴: 血小板数減少(5.6万/ μ L)による抜去後の止血困難が予測されるため、地域中核病院小児科から晩期残存乳歯の抜去を依頼された。なお、齲蝕治療および口腔衛生管理はかかりつけ歯科医院にて行っている。

全身所見: 身長114.8cm, 体重19.3kg, 両橈骨及び母指の欠損を認める(図1)。



図1. 内反手
両橈骨と母指の欠損が見られる。

口腔内所見: 右側下顎乳中切歯および乳側切歯, 左側下顎乳側切歯の動揺と乳白歯の齲蝕および歯肉炎を認めた。口腔内に舌や口腔粘膜病変や腫瘍は認められなかった。

デンタルエックス線所見: 右側下顎乳中切歯および乳側切歯, 左側下顎乳側切歯は後継永久歯の萌出にともなって, 生理的歯根吸収が認められ, 歯冠とわずかな歯根が残存している状態であった。(図2)。



図2. デンタルエックス線写真
後継永久歯の萌出にともなって, 乳歯の生理的歯根吸収が認められ歯冠と一部のみ歯根が残存している状態であった。

臨床診断: 右側下顎乳中切歯および乳側切歯, 左側下顎乳側切歯の晩期残存

術前照会: 小児科医より易感染性を考慮し, 抗菌薬アモキシシリン水和物を乳歯抜去前後(処置2時間前に200mg, 処置2時間後に200mg, 処置6時間後に200mg)および翌日から200mgを1日3回毎食後4日間内服, 疼痛時にはアセトアミノフェン)190mg頓服の指示を頂いた。

血液検査結果: 血小板数(64,000/ μ L)と好中球数(890/ μ L), 赤血球数(343万/ μ L)が低下し, 軽度の肝機能障害を認めている(表1)。

処置および経過

処置2時間前に抗菌薬アモキシシリン水和物細粒(サワシリン[®])を200mg内服させた。処

表 1. 血液検査結果

検査項目	検査値	基準範囲 [単位]
白血球数	41.6	33.0 ~ 86.0 [$\times 10^2/\mu\text{L}$]
赤血球数	343 L	435 ~ 555 [$\times 10^4/\mu\text{L}$]
血色素量	11.9 L	13.7 ~ 16.8 [g/dL]
ヘマトクリット	34.7 L	40.7 ~ 50.1 [%]
血小板数	6.4 L	15.8 ~ 34.8 [$\times 10^4/\mu\text{L}$]
好中球	8.9 L	15 ~ 80 [$\times 10^2/\mu\text{L}$]
リンパ球	28.4	15 ~ 68 [$\times 10^2/\mu\text{L}$]
単球	1.2 L	4 [$\times 10^2/\mu\text{L}$]
総ビリルビン	0.28 L	0.40 ~ 1.50 [mg/dL]
ALP (JSCC)	842 H	106 ~ 322 [U/L]
ALP (IFCC)	295 H	38 ~ 113 [U/L]
AST	46 H	13 ~ 30 [U/L]
ALT	58 H	10 ~ 42 [U/L]
LDH	301 H	124 ~ 222 [U/L]
γ -GTP	100 H	13 ~ 64 [U/L]

血小板数 ($64,000/\mu\text{L}$) と好中球数 ($890/\mu\text{L}$)、赤血球数 ($343 \text{ 万}/\mu\text{L}$) が低下し、軽度の肝機能障害を認めている。

置直前の口腔内では自然出血や点状出血などは認めなかった(図3)。アミノ安息香酸エチル(ジンジカイン[®]) 歯科用表面麻酔剤および1/8万エピネフリン添加リドカイン・アドレナリン酒石酸水素塩(オーラ[®]1.8ml)を用いて唇側粘膜に浸潤麻酔を行った。抜去を行う際には口腔内にガーゼを敷いて落下防止策を取った。右側下顎乳中切歯および乳側切歯、左側下顎乳側切歯を抜去したところ、抜歯創の出血は少なく、滅菌ガーゼで5分間圧迫した後に止血を確認した(図4)。帰宅後の処方としては、アモキシシリン水和物細粒(サワシリン[®]) 600mg/日を4日分、疼痛時の頓服としてアセトアミノフェン細粒(カロナール[®]) 190mgを6回分処方とした。帰宅後は自宅とかかりつけ地域歯科医院に連絡し、後出血および感染がなかったことを確認した。



図 3. 抜去前の口腔内写真
自然出血と点状出血は見られなかった。



図4. 抜去後の口腔内写真
表面麻酔と浸潤麻酔をし、右側下顎乳中切歯および乳側切歯、左側下顎乳側切歯抜去を行った。滅菌ガーゼで5分間圧迫して止血を確認した。

考 察

FAの主要症状は①汎血球減少による症状と、②合併奇形である。FA患者の約75%に低身長、異常な皮膚色素沈着、上肢・下肢の骨格奇形、小頭症、眼の異常および泌尿生殖器の異常の少なくとも1つ以上が含まれる⁵⁾。

診断は染色体不安定性(染色体脆弱性)を示し、マイトマイシンCなどのDNA鎖間架橋薬剤で処理をすると、染色体断裂の増強やラジアル構造を含む特徴的な染色体が観察される。

病態は造血幹細胞が減少する機序として造血幹細胞の遺伝学的な内因性異常が考えられている。FAは遺伝的には多様な疾患であるが、DNA二重鎖架橋を修復するFanconi経路に関連する蛋白をコードする遺伝子異常により、DNA複製が障害されることである。

治療は軽度の場合は輸血が行われ、重度の場合には造血細胞移植が唯一効果を期待できる治療法である。一般的には、重度の汎血球減少症に進行する前に移植を行う。また骨髓異形成症候群や急性白血病に進展した場合には、早期の移植が必要となる。ただし通常、移植前処置と

して行われる放射線照射は、FAにあつては移植関連毒性が強く現れ、二次癌発症の危険性も高いことから行なわれない⁶⁾。

本症例は6歳(小学校就学前)に成長障害、両橈骨・両母指の欠損を指摘されて精査したところ、マイトマイシン添加による末梢血リンパ球培養にて多数の染色体断裂が認められたため、FAと診断された。乳前歯抜去を施行するにあたり①血小板数 $64,000/\mu\text{L}$ と外科処置前の輸血基準の $50,000/\mu\text{L}$ を越えていること、②後続永久歯の萌出にともなう歯根の一部のみが残っている状態であったことから、抜去後の出血は少ないことを地域中核病院小児科医と確認した。実際、抜去直後の出血は非常に少なく、5分のガーゼ圧迫で止血可能であった。なお、止血しなかった場合には、酸化セルロース綿(サージセル[®])を挿入したのち、吸収性縫合糸(VICRYL[®])で完全閉鎖創にするという選択肢も考えていた。

FAによる血小板減少についてはDorsal Touilらによれば $6,000/\mu\text{L}$ で重度の歯肉出血が⁷⁾、Rahul Kaulらによれば $32,000/\mu\text{L}$ で歯肉出血があったとしている⁸⁾。一般的には血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ 以上で外科処置が可能とする報告が多い^{9,10)}が、FAに関してはAndre Peiskerらは血小板数 $5,000/\mu\text{L}$ の状態から、血小板輸血を行い $75,000/\mu\text{L}$ まで上昇させたのち乳臼歯抜去を行っている¹¹⁾。また、Dorsal Touilらは血小板数 $6,000/\mu\text{L}$ の状態から、血小板輸血を行い $51,000/\mu\text{L}$ まで上昇させたのち歯石除去を行っている⁷⁾。本症例では血小板数が $64,000/\mu\text{L}$ であったことと侵襲が少ないことから血小板輸血の必要性は低いことを地域中核病院小児科医と確認した。

抜去後の出血程度は乳歯根の長さも大きく関わると考えられたため、術前にデンタルエックス線検査を実施した。ただしFA患者の染色体が放射線に暴露することによりDNAの修復に遅延が生じるため、発癌性や放射線過敏症の問題が示されている。したがって放射線照射については最小限に留める必要がある¹²⁾。実際、

FA患者は一般集団と比較して頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)を発症するリスクが500~700倍高く¹³⁻¹⁵⁾,さらにこれらの腫瘍の3分の2は口腔内に発症することから¹⁶⁾,日頃の口腔内スクリーニングが重要である。本症例では現在に至るまで,かかりつけ歯科医院と地域中核病院において定期的な診察が行われているが,粘膜や舌の病変,口腔内腫瘍は認められていない。

本論文に関して,開示すべき利益相反状態はない。

参 考 文 献

- Rosenberg, P. S. T., amary, H., and Alter, B. P.: How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi Anemia in the United States and Israel. *Am. J. Med. Genet. A.*, 155 (8) : 1877-1883, 2011.
- Grein Cavalcanti, L., Lyko, K. F., Araújo, R. L. F., Amenábar, J. M., Bonfim, C., Torres-Pereira, C. C.: Oral leukoplakia in patients with Fanconi anemia without hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr. Blood. Cancer.*, 62 (6) : 1024-1026, 2015.
- 小原明: 日本における小児特発性再生不良性貧血の現状. *日小血会誌*, 22 : 53-62, 2008.
- 伊藤悦朗: 先天性貧血, 矢崎義雄総編集: 内科学, 第11版, 朝倉書店, 東京, 1940-1941 ページ, 2017.
- Mehta, P. A., Ebens, C.: Fanconi Anemia. 2002 Feb 14 [updated 2021 Jun 3]. In: *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle: 1993-2021.
- 日本小児科学会: ファンconi貧血, 国立成育医療研究センター小児慢性特定疾病情報室編集: 小児慢性特定疾病診断の手引き, 初版, 診断と治療社, 東京, 706-707 ページ, 2016.
- Dorsaf Touil, Rahma Bouhouch, Raoua Belkacem Chebil, Lamia Oualha, and Nabih Douki: Gingival Bleeding in a Child with Fanconi Anemia: A Case Report and Literature Review., *Case Reports in Dentistry.*, volume 2020: 1-5, 2020, doi: <https://doi.org/10.1155/2020/3161053>.
- Rahul Kaul, Parul Jain, Subrata Saha, Subir Sarkar: Fanconi anemia in pediatric dentistry: Case report and review of literature., *SRM J Res Dent Sci.*, 8: 92-96, 2017, doi: [10.4103/srmjrd.srmjrd.83_16](https://doi.org/10.4103/srmjrd.srmjrd.83_16).
- Estcourt, L., Birchall, J., Allard, S., Bassey, S., Hersey, P., Kerr, J., Mumford, A., Stanworth, S., and Tinegate, H.: Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br. J. Haematol.*, 176: 365-394, 2017.
- 高見昭良, 松下正, 緒方正男, 藤井伸治, 久富木庸子, 藤原慎一郎, 松本雅則, 富山佳昭: 科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン 2019年改訂版. *日輸血細胞治療会誌*, 65 (3) : 544-561, 2019.
- Andre Peisker, Gregor Franziskus, Arndt Guentsch, Korosh Roshanghias, Stefan Schultze-Mosgau: Management of Dental Extraction in a Female Patient with Fanconi Anemia., *Journal of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences.*, 11 (5) :613-619,2014.
- Sebastian Zahnreich, Britta Weber, Gundula Rosch, Detlev Schindler, Heinz Schmidberger: Compromised repair of radiation-induced DNA double-strand breaks in Fanconi anemia fibroblasts in G2., *DNA Repair.*, 96: 1-11, 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2020.102992>.
- Kutler, D. I., Singh, B., Satagopan, J., Batish, S. D., Berwick, M., Giampietro, P. F., Hanenberg, H., Auerbach, A. D.: A 20-year perspective of The International Fanconi Anemia Registry (IFAR) . *Blood*, 101: 1249-1256, 2003.
- Kutler, D. I., Auerbach, A. D., Satagopan, J., Giampietro, P. F., Batish, S. D., Huvos, A. G., Goberdhan, A., Shah, J. P., Singh, B. : High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg*129: 106-112, 2003.
- Rosenberg, P. S., Alter, B.P., Ebell, W. : Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematologica.*, 93: 511-517, 2008.
- Velleuer, E., Dietrich, R. : Fanconi anemia: young patients at high risk for squamous cell carcinoma. *Mol. Cell. Pediatr.*, 1: 9, 2014.

A case of deciduous tooth evulsion in Fanconi anemia child patient

Kazuko KIKUCHI, Ryo KOSEGAWA, Kanako ISOBE, Miho KUMAGAI,

Akiyoshi KUJI, Kazumasa MORIKAWA

Division of Pediatric and Special Care Dentistry, Department of Oral Health Science, School of
Dentistry, Iwate Medical University

(Chief : Prof. Kazumasa MORIKAWA)

[Received : May 11 2022 : Accepted : July 15 2022]

Abstract

Fanconi Anemia (FA) is a congenital bone marrow failure syndrome that causes pancytopenia. In dental procedures, it may be necessary to consider blood transfusion based on the prediction of the amount of bleeding. In addition, the frequency of leukemia and solid tumors is high, and this tendency is particularly strong in the oral cavity. Therefore, it is important to regularly scrutinize the presence or absence of oral tumors. In addition, since it is highly sensitive to radiation, it is necessary to avoid X-ray imaging as much as possible. In addition, it is thought that immunity is also reduced by leukopenia.

This time we experienced the evulsion of a deciduous tooth of an FA boy. Age was 7 years and the platelet count was 64,000/ μ L. Because the root of the tooth had been physiologically resorbed with the eruption of the subsequent permanent tooth, bleeding after evulsion was considered to be minimal. Bleeding was actually minimal, and hemostasis was achieved after 5 minutes of gauze compression. In addition, we were able to prevent infection by taking antibacterial drugs internally before and after the procedure under the instruction of the attending physician.

Key words: Fanconi anemia, Congenital bone marrow failure syndrome, Pancytopenia