

## 生体肝移植患者 2 例の歯科治療経験

笠原 浩 渭 東 淳 行  
小笠原 正 渡 辺 達 夫

**要旨** : 部分生体肝移植を受けた小児患者 2 例の歯科治療を経験した。第 1 例は胆道閉鎖症のため 7 歳時にわが国 3 例目として手術を受け、最長期生存記録を更新中の女兒である。10 歳 0 か月で当科に紹介来院した。シクロスポリン 100 mg, プレドニゾロン 1.5 mg を長期連用中であり、体格はやや小柄ではあったが、毎日元気に通学しており、臨床検査結果でも著しい異常は認められなかった。主訴は上顎前歯部歯肉の著しい肥厚と中切歯の萌出障害で、主治医との連携の下に歯肉切除を行った。病理組織学的には著しい線維増殖は認められず、萌出性嚢胞と診断された。以後現在まで 2 年以上にわたってリコールによる歯科的健康管理を行っているが、全身的にも局所的にも良好な経過を得ている。

第 2 例は胆道閉鎖症のため 6 歳時に肝移植を受けた男児で、上顎側切歯の萌出異常を主訴として、8 歳 3 か月で当科に紹介来院した。シクロスポリン 150 mg などを連用中であつたが、肝機能障害が持続し、肝脾腫、黄疸、ムーンフェイスなどがみられた。C 型肝炎も合併していた。体調不良と出血傾向とに加えて、恐怖心もきわめて強く、対応には苦慮したが、主治医との密接な連携の下にとりあえずの応急的な処置から徐々に治療を進め、乳歯抜歯 4 歯、修復 10 歯などをとくに異常なく終了した。歯科的健康管理に移行したが、入退院を反復していきちんと受診ができないためか、口腔清掃状態がやや不良で歯肉増殖傾向がみられる。

**Key words** : 肝移植, 免疫抑制, シクロスポリン, 歯肉増殖

### はじめに

臓器移植を受けた患者では、免疫抑制剤の連用によるさまざまな副作用や感染症への抵抗減弱、あるいは以前の臓器機能不全の後遺症など、歯科治療や保健管理上でも特別な配慮を要することが少なくない。著者らは部分生体肝移植を受けた小児患者 2 例の歯科治療を経験したので、その概要に若干の考察を加えて報告する。

### 症 例 1

患者 : T. Y., 1983 年 3 月 7 日生まれ, 女児

#### 主訴および既往歴

主訴 : 上顎前歯部の歯肉腫脹と中切歯の萌出遅延

初診 : 1992 年 4 月 1 日 (10 歳 0 か月)

既往歴 : 満期正常分娩, 生下時体重 3,430 g, 出生直後より黄疸が強く、胆道閉鎖症と診断され、生後 50 日お

よび 80 日に肝門部腸吻合術などの開腹手術を受けた。しかし、依然として胆汁排泄が不良で黄疸が持続し、肝硬変が進行したため、1989 年 6 月 19 日 (7 歳 3 か月) に信州大学医学部附属病院にてわが国で 3 例目の部分生体肝移植手術を受けた。術後の経過は順調で、この手術での最長期生存記録を更新中である。予防接種は一切受けていないが、他にはとくに著患を経験することもなく、現在も元気に毎日小学校へ通学している。

現病歴 : 乳歯および第一大臼歯の萌出には遅延はなく、齶蝕等についてもとくに症状を訴えるようなことはなかったが、上顎中切歯部の歯肉が約 2 年前から次第に腫脹してきて、側切歯が萌出してきたにもかかわらず、中切歯はまったく出てこないとのことである。なお、上顎乳切歯は 7 歳の肝移植手術時に、動揺があつたとのことで抜歯されている。主治医から当科への受診を勧められて来院した。

#### 初診時現症

全身の所見 : 身長 115 cm, 体重 26 kg とやや小柄ではあるが、栄養状態は良好で、顔貌や全身皮膚にも黄疸、貧血などの異常所見はまったく認められない。運動発達

松本歯科大学障害者歯科学講座  
塩尻市広丘郷原 1780

(主任 : 笠原 浩 教授)  
(1994 年 8 月 26 日 受付)

ならびに精神発達も正常範囲内であった。免疫抑制療法としてシクロスポリン 100 mg, プレドニソロン 1.5 mg を毎日内服している。

口腔内所見：上顎側切歯がすでに萌出しているにもかかわらず、中切歯は未萌出で著しく肥厚した歯肉に覆われている（図1）。上下歯列全体にも歯肉辺縁の発赤腫脹と軽度の増殖傾向が認められる。齶蝕は臼歯部に C<sub>1</sub> 程度のものが数歯あるのみであるが、萌出した永久歯はいずれも黄褐色に着色している。

臨床検査結果：血液一般、尿定性および血液凝固系についての検査値はいずれも正常範囲内であった。血液化学検査では TTT が正常値の上限をわずかに超えたのを除き、肝機能を示す値にも異常は認められなかった。

画像診断結果：口内法エックス線写真およびオルソパントモグラフでの所見では、永久歯の形成そのものには著しい異常は認められなかった。手根骨エックス線写真による骨年齢はほぼ暦年齢相当であった。頭部エックス線規格写真の分析結果では、顎顔面形態もほぼ正常範囲内にあると考えられた。

#### 治療方針および経過

上顎中切歯部はすでに約2年前からこうした状態が継

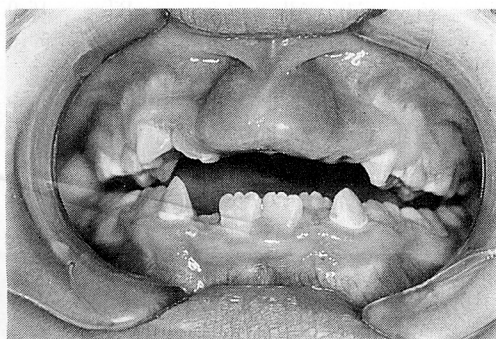


図1 症例1の初診時：上顎中切歯部の腫脹

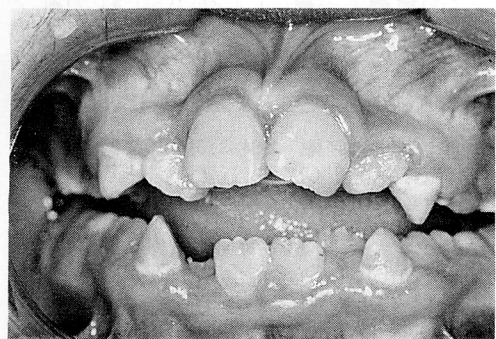


図2 症例1の歯肉切除1か月後

#### 症例1 T. Y.

初診時口腔内所見 1992. 4. 1 (10歳0ヵ月)

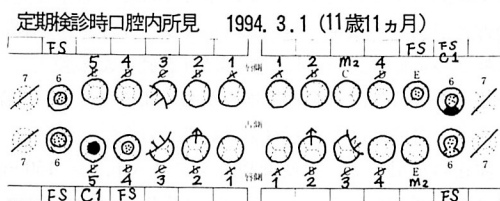
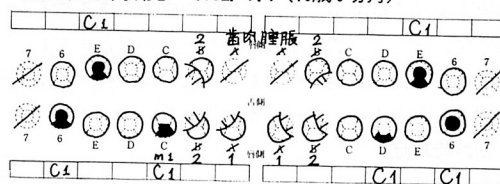


図3 症例1の口腔内所見

続しているとのことで、歯肉は線維化していて自然萌出は困難と考えられた。肝移植後の管理を担当している外科医とも協議の結果、抗生物質（ABPC）カバー下で歯肉を切除し、開窓することとした。肝機能その他の臨床検査結果に著しい異常がないことを確認した上で、1992年4月3日に局所麻酔下に上顎中切歯部の歯肉切除を行った。創の治癒は良好で、上顎中切歯は順調に萌出し、約1か月後には図2のようにほぼ正常の外観となった。なお、切除した歯肉の病理組織学的診断は萌出性嚢胞で、歯肉の固有層には著明な線維増殖はみられなかった。

以後も約3か月間隔で定期的を受診させ、側方歯群の交換の監視とともに、初期齶蝕の充填、シーラントなどの予防処置やブラッシング指導などを行ってきている。

図3は、初診時ならびに1994年3月現在の口腔内所見チャートである。一般健康状態は良好で、歯科的にも永久歯の着色以外には問題がない。

#### 症例2

患児：Y. S., 1984年7月10日生まれ、男児

#### 主訴および既往歴

主訴：上顎乳側切歯の吸収不全と永久歯の異所萌出および付近歯肉からの出血

初診：1992年11月4日（8歳3か月）

既往歴：満期正常分娩、生下時体重 3,200 g, 出生直後より黄疸が強く、胆道閉鎖症と診断され、肝門部腸吻合術を受けたが肝機能の改善が得られず、1990年10月（6歳3か月）に信州大学医学部附属病院にて部分生体肝移植手術を受けた。しかし、術後の経過は必ずしも順調ではなかったとのことで、現在も肝脾腫と術後C型肝

炎が存在し、肝機能障害が認められている。

現病歴：入退院を繰り返しているため、系統的な歯科治療を受ける機会がなく、多数歯の齲蝕があるにもかかわらず、ほとんど放置されていた。数か月前に左右上顎側切歯が乳歯の裏側に萌出してきたのに気づき、主治医に相談したところ、当科を紹介された。

初診時現症

全身所見：身長 108 cm, 体重 20.5 kg と若干の発育の遅れがある。顔貌は中等度のムーンフェイス、結膜には軽度の黄疸が認められ、腹部は肝脾腫のため腫大している。医療行為に対する恐怖心が強いようで、歯科医師やスタッフにはほとんど口をきいてくれない。

現在の常用薬は、免疫抑制薬 シクロスポリン 150 mg のほか、ザイロック® 50 mg, ウルソ® 90 mg, ケーワン® 20 mg, ゴビラックス® 75 mg/日となっている。

口腔内所見：主な異常所見は、① 左右上顎乳側切歯の口蓋側に側切歯が転位萌出している (図4)。② 全顎にわたって歯肉縁が発赤腫脹している。とくに叢生状態となっている右上顎切歯部がひどく、接触によって容易に出血する。③ 多数歯重症齲蝕 (左右下顎第一乳臼歯は全面崩壊し、鋭利な辺縁が舌を傷つけかねない状態となっている。萌出したばかりの第一大臼歯も C<sub>2</sub> となっている)。④ すべての永久歯が緑褐色に着色している。⑤ 口腔清掃不良でほとんどすべての歯面に歯垢が付着している。

臨床検査所見：軽度の貧血と中等度の肝機能障害が認められた。凝固系にもプロトロンビン時間の延長などの異常が認められた。(表1)

画像診断結果：口内法エックス線写真およびパノラマエックス線写真所見では、とくに著しい異常は認められなかった。

治療方針および経過

歯肉出血の原因ともなっている吸収不全の乳側切歯の抜歯について、外科の主治医と協議した結果、わずかな侵襲で処置できると判断し、抗生剤 (ABPC) カバー下で低濃度笑気と局所麻酔 (3%シタネスト®) を併用して抜歯した。抜歯後の出血がやや遅延気味であったが、治癒は順調であった。他にも進行した齲蝕が数歯あったが、当初は体調不良で入退院を繰り返すという状況であったので、鋭縁の研磨と齲窩の仮封などの応急的な処置に止めた。

恐怖心がきわめて強く、behavior management には十分な配慮が必要であったが、主治医との密接な連携の下に、徐々に歯科治療を進め、検査やトレーニングを含め14回の通院で、抜歯4歯、修復10歯などの処置を、とく

に異常なく完了できた。

以後は約3か月毎のリコールによる健康管理に移行したが、肝機能障害は依然として持続し、体調不良でアポイントメントがキャンセルされることが少なくない状態

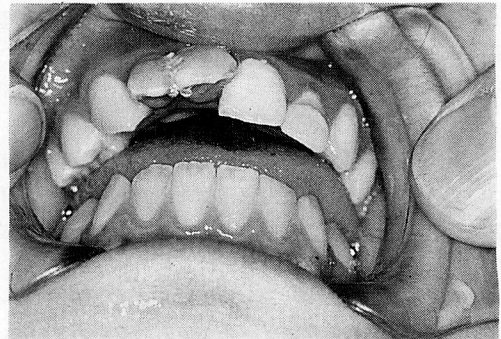


図4 症例2の初診時：口腔内は不潔で食渣が付着しているが、出血がこわくて磨けないという。

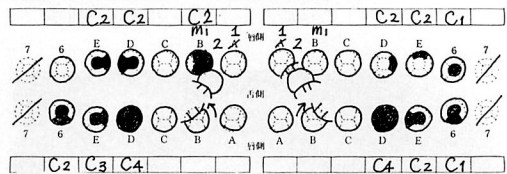
表1 症例2の臨床検査所見

〔臨床検査所見〕 症例2 Y. S. 92/11/11

血液		化学		止血	
WBC	2,700 ↓	TP	7.4	BT	5.5 ↑
RBC	363 × 10 <sup>4</sup> ↓	Alb	3.5	PT	16.0 ↑
Hb	9.8 ↓	A/G	0.9 ↓	APTT	50.6 ↑
Ht	31.0 ↓	T-Bil	1.7 ↑	尿	
MCV	85.3	TTT	16.6 ↑↑		
MCH	26.9	ZTT	27.3 ↑↑	蛋白	(-)
MCHC	31.6	GOT	166 ↑↑	糖	(-)
Plt	6.6 × 10 <sup>4</sup> ↓	GPT	132 ↑↑	ケトン	(-)
		BUN	21	ウロビリ	(+) ↑

症例2 Y. S.

初診時口腔内所見 1992. 11. 4 (8歳2ヵ月)



定期検診時口腔内所見 1994. 3. 31 (9歳8ヵ月)

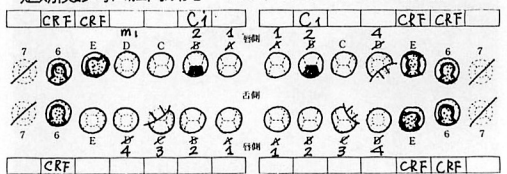


図5 症例2の口腔内所見

である。齶蝕はほぼコントロールされているが、口腔清掃状態は依然としてあまり良くなく、上顎前歯部の歯肉炎と増殖傾向が持続している。

図5は、初診時ならびに1994年3月現在の口腔内所見チャートである。

## 考 察

### 生体部分肝移植について

発生頻度が出生1万対1といわれる先天性胆道閉鎖症では、早期に肝門部腸吻合術が行われるが、手術によっても胆汁うっ滞が改善されず、肝機能障害が進行する症例も少なくない。経過不良例での唯一の救命手段は肝移植であり、脳死体からの臓器移植に合意が得られていないわが国においては、部分生体肝移植<sup>1)</sup>となる。

生体からの肝移植は、1988年にブラジルの Raia<sup>2)</sup> が最初に実施しているが、ドナーのリスクが問題となるため、欧米では脳死体からの移植が主となっている。わが国では1989年の島根大学での第1例から1992年9月末までに62例が実施されたが、そのすべてが親子間での部分生体肝移植であり、少数の死亡例はあるものの、その大半では良好な経過が得られている<sup>3)</sup>。

しかしながら、生涯にわたる免疫抑制、移植臓器への拒絶反応、感染症への抵抗性減弱、脾腫、発育障害、リンパ系腫瘍の多発など、術後の長期管理には多くの問題点<sup>4)</sup>があり、歯科治療に際しても慎重な対応が求められる。

### 免疫抑制剤の副作用

臓器移植を受けた患者での大きな問題は、臓器免疫抑制剤としてのシクロスポリンやステロイド剤などの長期連用の影響である。

医原性免疫不全状態となっていることから、各種の感染症にかかりやすく、かつ重症化しやすい。齶蝕に継発した歯根膜炎や歯周炎にも十分に注意する必要がある。また、抗菌剤の不用意な乱用は、日和見感染の誘発につながりかねない。

シクロスポリンが歯肉増殖を誘発することも歯科的には大きな問題点である。Rateitschak-Plüss ら<sup>5)</sup> は、シクロスポリン開発後間もない1983年に、早くもその副作用として歯肉の過形成を報告している。Tejani ら<sup>6)</sup> は腎移植を受けシクロスポリンを投与されている小児の29.7%に歯肉増殖症が発現したと述べ、その他にも同様の報告が少なくない。わが国でのサンディミュン® 発売元のサンド薬品が厚生省に提出した副作用調査結果<sup>7)</sup> によれば、発売後6年間で歯肉肥厚53例(2.07%)、増生7例(0.27%)、腫脹7例(0.27%)、歯肉炎12例(0.47%)な

どが報告されている。

肝移植を受けた症例については、わが国では大多和ら<sup>8)</sup> がオーストラリアで移植手術を受けた小児9例、船越ら<sup>9)</sup> が小児5例の歯科的所見を報告しているが、いずれにおいても、ほとんどの症例でシクロスポリン投与と関連したと思われる歯肉増殖傾向が認められている。船越ら<sup>10)</sup> は、さらに3歳女児の1例で前歯部歯間乳頭の著明な歯肉増殖について、病理組織学的所見から、この薬剤の副作用に炎症が関与していることを推測している。

動物実験でも丸川ら<sup>11)</sup> が、ラットでシクロスポリンAの経口投与量と歯肉肥大の重症度とが正の相関を示し、歯肉は上皮層が厚くなり、上皮下に線維性結合組織が顕著に増生することを認めているから、この薬がジフェニルヒダントインやニフェジピンと同じように歯肉増殖を誘発することには疑問がない。

しかしながら、これらの薬剤を長期大量に投与されていても、歯肉増殖が発現しない患者も少なくはない。その発症機序については必ずしも明らかではないが、多くの臨床報告<sup>12-14)</sup> がプラークの存在を増殖発現の一次的要因として重要視している。

著者らの経験もこのことを裏付けるものである。第1例のように日常的なブラッシングと定期的な受診によって清潔な口腔が維持できている場合には、大量のシクロスポリンとステロイド連用にもかかわらず、著しい歯肉増殖はまったく認められなくなる。逆に第2例では、体調不良のためにブラッシングが励行できなくなっていた時期や乳歯残根の存在部位には歯肉増殖の悪化傾向が認められた。

### 肝移植患者の QOL と歯科的健康

わが国でも肝移植が次々に実施されるようになり、長期生存例も少なくない。この手術の適応には、胆道閉鎖症などの先天異常を伴う低年齢児が多く、小児期の長期予後管理には小児科医とともに小児歯科医の関与が不可欠と考えられる。

齶蝕のコントロールと清潔な口腔の維持とは、術後の医原性免疫不全状態における感染症の予防ばかりでなく、そしゃく機能の確保による成長発育の促進と快適な食生活のためにもきわめて重要な意義があるからである。

著者らの症例では、歯肉切除や抜歯を含む治療処置に際して、全身管理面のみならず行動管理面でもさまざまな困難を伴ったが、既存の歯科疾患を一掃して、定期的受診による歯科的健康の維持に成功することができた。これには各科専門医のチームワークも不可欠であったが、本人と家族に歯科的健康の意義を十分に理解させ得

たことが大きい。

### ま と め

部分生体肝移植を受け、免疫抑制剤シクロスポリンなどを長期連用中の小児患者2例の歯科治療の経験から、次の結論を得た。

- 1) 移植後の経過が良好な症例(第1例)では、一般状態には著しい異常は認められなかったが、肝機能障害が持続している症例(第2例)もあり、歯科治療に際しては、主治医との密接な連携が不可欠である。
- 2) 移植後は医原性免疫不全状態であり、感染症の危険を重大視しなければならない。
- 3) シクロスポリンの副作用として歯肉増殖が誘発されやすいので、徹底したブラーク・コントロールが必要である。
- 4) 肝移植を受けた小児にとって、齶蝕のコントロールと清潔な口腔の維持とはきわめて重要な意義があり、長期予後管理には小児歯科医の関与が不可欠と考えられた。

本論文の要旨は、第32回日本小児歯科学会大会(1994年5月、長崎市)において発表した。

### 文 献

- 1) 川崎誠治, 幕内雅敏: 部分生体肝移植, 別冊・医学のあゆみ, 消化器疾患II, 初版, 医歯薬出版, 東京, 1993, p. 297-299.
- 2) Raia, S., Nery, J. R. and Mies, S.: Liver transplantation from live donors, *Lancet*, 26: 497-498, 1989.
- 3) 池上俊彦, 幕内雅敏, 川崎誠治, 石曾根新八, 松波英寿, 北原修一郎ほか: 胆道閉鎖症における肝移植の適応・成績, *小児外科*, 24: 1261-1272, 1992.
- 4) 世良好史, 池田信二, 山本裕俊, 守 旦孝, 山口康雄, 後藤又朗ほか: 肝移植の長期管理と問題点, *小児外科*, 25: 305-309, 1993.
- 5) Rateitschak-Plüss, E. M., Hefti, A., Lörtscher, R. and Thiel, G.: Initial observation that cyclosporine-A induces gingival enlargement in man, *J. Clin. Periodontol.*, 10: 237-246, 1983.
- 6) Tejani, A., Butt, K. M. H., Khawar, M. R., Hong, J. H., Fusi, M. and Pomrantz, A.: Cyclosporine experience in renal transplantation in children, *Mt. Sinai J. Med.*, 54: 467-474, 1987.
- 7) サンド薬品株式会社: サンディミュン®インタビューフォーム, 1991.
- 8) 大多和由美, 藤居弘通, 中川さとみ, 町田幸雄, 寺岡 慧, 太田和夫: 肝臓移植を受けた小児における免疫抑制剤“Cyclosporin”の歯周組織への影響について, *小児歯誌*, 23: 652-659, 1991.
- 9) 船越禧征, 森谷泰之, 稗田豊治: 肝移植をうけた患児の歯科的所見について, *小児歯誌*, 30: 279-280, 1992 (抄).
- 10) 船越禧征, 鈴木聡子, 大石隆人, 小出 武, 稗田豊治, 和田聖二, 田中昭男: 肝移植をうけた患児の歯肉増殖症の1例 口腔内所見と病理組織学的所見について, *小児歯誌*, 31: 551-558, 1993.
- 11) 丸川依子, 森 裕子, 加藤一生, 大黒博司, 森崎市治郎: ラットにおけるシクロスポリンA誘発性肥大: 歯肉肥大の重症度と薬物の経口投与量および血液濃度との相関性, *障歯誌*, 15: 143-148, 1994.
- 12) Hall, W. B.: Dilantin hyperplasia: a preventable lesion, *J. Periodot. Res.*, 4 suppl. 4: 36-37, 1969.
- 13) 西村和晃, 高田耕平, 野口吉広, 山口十紀夫, 下村弘明, 山岡 昭: Dilantin 性歯肉肥大症に関する研究(その4) Dilantin 性歯肉肥大症における plaque の役割について, *歯科医学*, 44: 482-490, 1981.
- 14) Hassel, T. and Hefti, A. F.: Drug-induced gingival overgrowth: old problem, new problem, *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 2: 103-137, 1991.

## Case Report on Dental Treatment for Two Children with Liver Transplants from Living Donors

Hiroshi Kasahara, Atsuyuki Ito, Tadashi Ogasawara  
and Tatsuo Watanabe

*Department of Dentistry for the Handicapped, Matsumoto Dental College  
(Director: Prof. Hiroshi Kasahara)*

The authors experienced cases of dental treatment for two children with liver transplants from living donors. The first case was a girl who had received the transplant from her mother, the third case in Japan, and the longest surviving case after this operation.

The patient visited the Special Patient Clinic of Matsumoto Dental College Hospital at 10 years of age. She had been prescribed 100 mg of cyclosporin A and 1.5 mg of prednisolone daily, extending over a long period of time. She looked rather small but healthy, and went to school every day. Her laboratory examination data did not reveal any remarkable deviation from the normal limits.

The chief complaint was a marked gingiva swelling covering the upper central incisors. After consultation with the surgeons, we removed the enlarged gingiva to help the eruption of the teeth. The excised gingiva was examined histopathologically. Pathologists diagnosed it as an eruption cyst, and did not find any remarkable increase of the dense collagen bundles. The central incisors soon erupted satisfactorily.

We recalled her every three months to treat early caries and to give instructions on plaque control. More than two years since the initial treatment, good dental health has been maintained. No gingival hypertrophy is manifest.

The second case was a boy who underwent the transplantation operation at 6 years of age. However, his recovery was not so very satisfactory and he also had suffered from hepatitis C.

The patient visited our clinic at 8 years of age. He had been prescribed 150 mg of cyclosporin A and other drugs. He looked small and not very well. While obvious edema and jaundice were manifested on his face. There was also considerable liver dysfunction and prolonged prothrombin time.

At the first visit, he suffered from bleeding from enlarged gingiva. There were many dental caries and gingivitis. The most careful medical management was required for him, and also behavior management was not so easy since he had become a very fearful child.

We treated the dental diseases gradually with the surgeon's consultation. In the end result, 4 deciduous teeth were removed and 10 teeth were restored without complication. He is now checked periodically under our recall system. We are striving for controlling the enlargement of the gingiva through vigorous brushing.