顆粒球減少性アンギーナの2症例

杉原三郎・稲賀 潔
神崎裕士・北村幸郷

Two Cases of Agranulocytosis

Saburo Sugihara, Kiyoshi Inaga,
Hiroshi Kouzaki and Yukisato Kitamura
(Tottori University)

Recently experienced 2 cases of agranulocytosis are reported. One was a 83-year-old female complaining of sore throat, dysphagia, general fatigue and fever. Because blood examination revealed pancytopenia, blood transfusion and administration of r-globulin were conducted. The patient died of complicated pneumonia. The other was a 39-year-old male with thrombopenia and delayed anemia, complicated with a periproctal abscess and a cervical abscess, who recovered by administration of steroid hormones and antibiotics.

はじめに

1922年, Schultz¹⁰⁾ は高熱と壊疽性口狹炎を主症候とし, 末梢血液中の顆粒白血球が極端に減少あるいはまったく消失する6症例を報告し, Agranulozytose と命名した. しかし, 今日では Schultz¹⁰⁾ が記載した劇症型に, 軽症および慢性型を含めて広い概念として顆粒球減少症と定義されている¹²⁾. 本症の原因として種々の薬剤が関与している場合が多い¹⁾ とされているが, 耳鼻咽喉科領域では, 壊疽性口狹炎を主症候とした劇症型をみる可能性が大きいと考えられる.

最近, われわれは顆粒球減少性アンギーナの2症例を経験したので, 若干の考察を加えてその概要を報告する.

症 例

症例1: 83歳, 女性
初 診: 1983年6月17日
主 訴: 咽頭痛, 発熱, 全身倦怠感
既往歴: 高血圧性冠不全で強心配糖体 (カラドリン), 利尿剤 (ラシックス), 冠血管拡張剤 (ペルサンチン), 脳代謝賦活剤 (ブレンディール) を服用中.

家族歴: 特記すべきことなし.
現病歴: 当科初診の約1週間前から風邪様症状 (咳嗽, 発熱) があった. また, ふらつきがあり転倒し, 左肘部挫創の診断で某外科で縫合術を受けた. 同時に咽頭に白苔を認めたので抗生物質 (パンスポリン, 硫酸アミカシン), 解熱鎮痛剤 (インダシン坐薬) などの投与を受けた

図1 症例1の初診時咽喉頭所見, 軟口蓋を中心に厚い白苔が認められる。

表1 初診時検査所見 (症例1)

血液一般		尿一般
赤血球数	254万/mm ³	蛋白(-)
Hb	7.2 g/dl	糖 (-)
Ht	22.1%	ウロビリノーゲン(+)
白血球数	600/mm ³	アセトン体(-)
桿状核球	78%	血清検査
分葉球	0%	CRP 6+
好酸球	0%	血沈 8/17
好塩基球	0%	咽喉菌検査
単球	0%	腸球菌
リンパ球	18%	グラム陰性桿菌
形質球	2%	Candida
その他	2%	
血小板数	6.4万/mm ³

図2 症例1の治療および臨床経過

が解熱せず、咽頭痛が高度で食餌摂取困難となったため当科紹介となった。

全身所見：無欲状で起坐するのがやっとの程度の衰弱状態であった。皮下溢血、紫斑は認めなかった。体温38.0°C，脈拍70/分，血圧128/60 mmHg，頸部リンパ節は触知しなかった。

局所々見：開口制限は認められなかった。中咽頭から下咽頭に黄褐色の厚い白苔があり，軽度の口臭を認めた。舌，口腔粘膜はびまん性に発赤を認めたが潰瘍形成はなかった（図1）。

治療および臨床経過：血液検査で白血球数600/mm³であり顆粒球減少症と診断した（表1）。経口摂取困難のため鼻腔チューブ栄養を開始し，輸液を行って全身管理に努めた。抗生物質の投与も開始したが，貧血が進行傾向にあったので2日間で中止し， γ -グロブリンを投与した。入院4日目からは輸血と低蛋白血症に対してアルブミンの投与を行った。また咽頭の菌検査で真菌，グラム陰性桿菌，グラム陽性球菌が検出されていたので抗真菌剤吸入を連日行った。白血球数は入院6日目には5900/mm³となったが，肺炎を併発し死亡した（図2）。

症例2：39歳，男性

初診：1984年1月26日

主訴：咽頭痛，発熱，全身倦怠感。

既往歴：アルコール性肝炎で肝活性物質（トナミン）を服用中。

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：当科初診の約10日前から風邪の診断

表2 初診時検査所見（症例2）

血液一般		尿一般	
赤血球数	410万/mm ³	蛋白(±)	
Hb	13.4g/dl	糖 (-)	
Ht	39.7%	ウロビリノーゲン(±)	
白血球数	1500/mm ³	アセトン体(-)	
桿状核球	26%	血清検査	
分葉球	6%	CRP	6+
好酸球	0%	血沈	95/110
好塩基球	0%	肝機能	
単球	6%	GOT	48U/L
リンパ球	62%	GPT	106U/L
形質球	0%	LDH	142U/L
血小板数	1.5万/mm ³	咽頭菌検査	
		Klebsiella

A

B

図3 症例2の初診時咽頭所見

A：右口蓋扁桃周囲であるが口蓋弓が部分的に破壊されている。

B：口蓋垂は腫脹し，左口蓋扁桃は壊死状態である。

図4 症例2の治療および臨床経過

で某内科より抗生物質（ペングロブ）、解熱鎮痛剤（ブルフェン）の投与を受けたが、咽頭痛、発熱が高度となり某耳鼻咽喉科を受診、抗生物質（サワシリン、パンスポリン）、解熱鎮痛剤（ボルタレン）などの投与にもかかわらず症状は軽快せず、食餌摂取困難となったため当科紹介となった。

全身所見：顔面はやや蒼白で苦悶状、皮下溢血、紫斑は認められなかった。体温 37.8°C、脈拍102/分、血圧 110/80 mmHg、両側下顎角部に母指頭大の圧痛のある硬いリンパ節を触知した。

局所々見：開口制限（1横指）が認められた。強い口臭があり、両側口蓋扁桃を中心に茶褐色の白苔を認めた。口蓋弓は部分的に破壊された所見も認められた（図3）。

治療および臨床経過：血液検査で白血球数1500/mm³であり顆粒球減少症と診断した（表2）。開口制限と咽頭痛で経口摂取困難であったため鼻腔チューブ栄養を開始した。治療は steroid hormone 投与を中心とし、全身管理を厳重に行った。入院8日目より肛門周囲に有痛性の腫瘤を認め増大傾向にあったので、切開を行ったところ排膿を認め肛門周囲膿瘍（菌検査：Klebsiella）と診断、坐浴治療を行った。また右下顎角部の腫瘤は増大傾向にあり、入院35日目に切開を行ったところ排膿を認めたので頸部膿瘍（菌検査：Klebsiella）と診断した。白血球は入院15日目に7000/mm³と増加し、頸部膿瘍切開時には11600/mm³となったが、抗生物質を慎重に投与したところ以後良好な経過をたどった（図4）。

考

顆粒球減少症は1922年 Schultz¹⁰⁾ により最初に報告された疾患である。本症の病理は骨髓の機能障害が第一次変化で、ついでその反映とし

按

て流血中の顆粒細胞が減少し、その結果全身の抵抗力減退をきたして口腔・咽頭粘膜に壊疽性、潰瘍性病変を招くものであり、血液病変が

主体である⁴⁾。

本症は、原因不明のもの、感染症や骨髄疾患などに随伴するもの、放射線や薬剤によるもの、免疫学的機序の関与するものに分類されている¹²⁾。

実地臨床で最も問題となるのは薬物による顆粒球減少性アングீナであろう。岩本ら⁵⁾の報告によれば、本症49例についての起因薬剤は抗生物質11例、解熱・鎮痛剤6例、抗甲状腺剤14例、その他の薬剤2例、不明5例であり、その他X線障害1例、病巣感染2例を報告している。症例1は抗生物質としてパンスポリン (Cefotiam HCl)、硫酸アミカシン (Amikacin Sulfate)、解熱・鎮痛剤としてインダシン坐薬 (Indomethacin) を、症例2は抗生物質としてペングロブ (Bacampicillin Hydrochloride)、サワシリン (Amoxicillin)、パンスポリン (Cefotiam HCl)、解熱・鎮痛剤としてブルフェン (Ibuprofen)、ボルタレン (Diclofenac Sodium) などの投与を受けていた。原因薬物の決定には、試験管内反応として白血球凝集反応、溶解反応、cytotoxic test などが考案され、最近ではリンパ球を用いた細胞性免疫検出法や IgE を対象とする RAST 法なども応用されている。また皮膚テストも考案されているが、いずれの方法も信頼性に問題が残っている。最も信頼性のある方法は誘発試験である⁸⁾⁹⁾が、この試験は回復後に行わねばならず再燃の危険性を伴う恐れもある。また患者の過敏状態によって原因薬物で必ずしも陽性の結果を得られるとはかぎらないことから、われわれの症例においては前述の薬物による誘発試験を行わなかった。症例1は強心配糖体カラドリン (Proscillaridin)、利尿剤ラシックス (Furosemide)、冠血管拡張剤ベルサンチン (Dipyridamole)、脳代謝賦活剤ブレンディール (Cinepazide Maleate) を、症例2は肝活性物質トナミン (肝臓加水分解物) を比較的長期間服用しているが、これらは原因薬物としての可能性は低いと考えられる。

症例2は肛門周囲膿瘍と頸部膿瘍を合併した。

顆粒球減少症と膿瘍形成の合併は、富田¹¹⁾の頸部膿瘍合併例、Bräumer ら³⁾の肛門周囲膿瘍合併例、西川ら⁶⁾の扁桃周囲膿瘍合併例などの報告がある。われわれの症例では、顆粒球の増加をみた後に肛門周囲膿瘍の切開排膿を行い、坐浴治療を行った。また頸部膿瘍は切開排膿後、慎重に抗生物質を投与して敗血症などの合併症をおこすことなく治癒させることができた。

顆粒球減少症そのものの診断は血液検査さえ行えば容易であるが、まれにリンパ球が増加して顆粒球の減少を補い白血球総数としては正常値を示すことがあるので、必ず白血球分類を行うべきである¹²⁾。Schultz¹⁰⁾が命名したAgranulozytoseは顆粒球のみが選択的に障害され、他の血球系は障害されないことが条件になっている。しかし実際には、かなりの貧血あるいは血小板減少の合併が認められる例がある¹²⁾。症例1は貧血と血小板減少を伴い、症例2は血小板減少を伴っていたが白血球、血小板数の増加時期に軽度ではあるが貧血も認められた。これは血球の寿命の差にもとづくと考えられるが、薬物ごとに傷害しやすい血球系があるためとも考えられる。

本症の治療は早期発見、原因薬物の即時中止であり、二次的な感染症の誘発を防ぐことが基本となる¹⁾。顆粒球減少そのものに対する治療としてはsteroid hormoneが有効で、抗アレルギー作用と顆粒球系生成促進作用との両者を有し、機序の点では最も適した治療剤といわれている²⁾⁵⁾⁶⁾¹²⁾。しかし、症例1では咽頭の白苔よりCandidaが証明されたためsteroid hormoneの使用をためらった。症例2ではPredonisolone換算で125 mg/日から漸減法で使用し良好な経過を得た。

本症の予後は抗生物質の出現するまでは致命的であったが、抗生物質、steroid hormoneの使用により予後は良くなってきた⁵⁾⁶⁾。岩本ら⁵⁾は、予後良好例と不良例の初診時における白血球数の平均値に差は認められず、白血球の多少は予後を決するものではなく、どのような合

併症が生じたかが直接経過に影響を与えていると報告している. 特に重篤な敗血症, 肺炎などの併発および高令者は, 予後不良の大きな一因

となっていると考えられる.

予防の方策としては, なによりも薬物の乱用をさけることが必要であろう.

ま と め

顆粒球減少アンギーナの2症例を報告した.

症例1は83歳, 女性で貧血と血小板減少を伴った. 輸血, γ -グロブリン投与などを行い全身管理に努めたが, 肺炎を合併し死亡した. 症例2は39歳, 男性で血小板減少と, 経過中に貧血を認めた. steroid hormone と抗生物質の投与を慎重に行い良好な経過を得た.

稿を終えるにあたり, 御校閲をいただいた恩師生駒尚秋教授に深謝いたします.

本論文の要旨は第4回日本耳鼻咽喉科学会鳥取県地方部会学術講演会において口演した.

文 献

- 1) 阿部正和, 他: 新臨床内科学. 医学書院, 東京, 1975.
- 2) 油谷友三, 他: アグラスロチーゼの ACTH 治療. 治療 35: 948~952, 1953.
- 3) Bäumer J, et al: Der periproktitishe Abscess als Symptom der medikamentös induzierten Agranulocytose. Chirurg 50: 656~657, 1979.
- 4) 後藤敏郎, 他: 耳鼻咽喉科学. 医学書院, 東京, 1971.
- 5) 岩本彦之丞, 他: 顆粒細胞減少性 Angina の一症例. 耳喉 43: 245~251, 1971.
- 6) 川嶋達雄, 山崎嘉司: 抗生物質投与によると思われる顆粒細胞減少症の1例. 耳喉 35: 745~750, 1963.
- 7) 西川恵子, 他: 扁桃周囲膿瘍と顆粒球減少症が合併した1症例. 耳喉 56: 201~204, 1984.
- 8) 大久保 晃, 他: 薬物過敏症における原因薬物の診断. 治療 50: 2634~2640, 1968.
- 9) 大久保 晃, 岡本緩子: 薬物過敏症, とくにその原因薬物の推定. 日医新報 2341: 43~48, 1969.
- 10) Schultz W: Über eignartige Halserkrankungen. Dtsch Med Wochenscher 48: 1495, 1922.
- 11) 富田猿三: 頸部膿瘍を伴った顆粒細胞減少性アンギーナの1治験例. 日耳鼻 65: 797~798, 1962.
- 12) 吉利 和, 他: 新内科学大系第50巻. 血液・造血器疾患II. 中山書店, 東京, 1976.

(別刷請求先: 杉原三郎)

〒680 米子市西町86

鳥取大学医学部耳鼻咽喉科学教室)