症例報告

口腔症状を前駆した骨髓異形成症候群の1例

岩 本 修 原 田 昭 幸
古 賀 千 尋 楠 川 仁 悟

抄録：骨髓異形成症候群は、しばしば白血病転化を起こす難治性の骨髓疾患である。われわれは、口腔症状を前駆した骨髓異形成症候群の1例を経験した。患者は、79歳女性で難治性口内炎の加療を行っていたが、倦怠感に加え、貧血および汎血球減少の進行を認めるようになり、全身精査にて骨髓異形成症候群と診断された。輸血が開始されてからは、再発、軽減を繰り返していた口内炎は完全に消退して再発も認めていない。

キーワード：骨髓異形成症候群、不応性貧血、口腔病変

緒 言

骨髓異形成症候群（myelodysplastic syndrome; 以下MDS）は、造血細胞のクローン性異常から起こる後天性造血異常で、慢性に経過する治療抵抗性の貧血や血球減少、および急性骨髓性白血病に移行しやすい潜在的悪性性格を併せもつ難治性の骨髓疾患である¹⁾。

白血病に付随した口腔症状は、日常臨床においてしばしば遭遇するが、MDSについては未だ報告が少ない。今回われわれは、難治性口内炎を前駆症状としたMDSの1例を経験したのでその概要を報告する。

症 例

患者：79歳、女性。

初診日：2004年10月5日。

主訴：食事時の口内痛。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：以前（時期不詳）より、自律神経失調症にてエチゾラムを服用している。また、2001年頃より不整脈にて塩酸ピルジカイニド、および慢性蕁麻疹のため塩酸オロパタジンを服用している。その他、牛乳および卵に対するアレルギー歴がある。

現病歴：2004年5月頃より、食事時に刺激物に対する口内痛を自覚するようになったため、近歯科医院を受診したところ、上顎臼歯部歯肉の発赤を指摘された。その後、特に加療を受けず経過観察がなされていたが、症状の改善を認めないため当センターを受診した。

現 症：

全身所見：身長152cm、体重53kg。発熱および全身倦

怠感やふらつき感などは認めなかった。

顔貌所見：特記事項なし。

口腔内所見（写真1）：7/6部の口蓋粘膜にはそれぞれ発赤を伴った浅いびらん形成を認めた。また、7/6口蓋根は歯肉退縮のため露出していたが、歯牙の動揺はなかった。その他、口腔粘膜に褐色の色素沈着が多数散在していたが、歯肉出血などの口腔出血は認めなかった。

X線所見（写真2）：上下顎歯槽骨の全域にわたり歯周組織炎による骨吸収像を認める。

処置および経過：初診時にびらん部の細胞診を施行したが、結果はいずれもパパニコロ分類のclass 2であった。歯周組織炎に続発した口内炎を疑い、デキサメタゾン軟膏の局所塗布およびアズレンスルホン酸ナトリウム含嗽による消炎療法を開始した。除石や歯周ポケット内の洗浄を行いながら治療を継続したところ、症状は軽減したが完全治癒には至らなかった。なお、以前から近医療機関で定期的に血液検査を受けていたが、異常は指摘されていなかった。2005年2月22日の血液検査では、軽度の貧血を認めたが、加療の域ではなかった。同年8月25日には接触痛やびらん形成が増悪して、一部に水疱様病変の形成を認めたため、薬剤をプロピオン酸ベクロメタゾンに変更したところ、症状は軽減した。同日に行った細胞診の結果から、Tzanck cellの存在が疑われたため、天疱瘡の精査も行ったが、蛍光抗体間接法や抗デスモグレイン3抗体などの血清学的検査結果からは否定的であった。しかし、同年8月22日の血液検査で貧血の進行および、抗核因子（ANF）が陽性だったため、同年9月5日に当大第一内科（膠原病外来）で慢性炎症性疾患に対する精査を行った。その結果、リウマチ因子の値が55 IU/mlとやや高値を示したが、貧血との関連性は低かった。その後、徐々に倦怠感が強くなったため、同年10月13日に当大血液内科で精査したところ、正球性正色素性貧血と診断された。その後、同日施行された

写真 1 初診時口腔内所見

7|6 部口蓋粘膜に発赤を伴ったびらん形成を認めた。7|6 口蓋歯肉は退縮して口蓋根の露出を認めた。

写真 2 オルソパントモグラフィー所見

上下顎歯槽骨の全域に歯周組織炎による骨吸収を認めた。

図 1 末梢血液検査所見と処置および口腔症状の経過

貧血の進行に付随して、口内炎は再発、軽減を繰り返し難治性を示したが、輸血開始後からは完全に治癒した。

写真 3 輸血開始後の口腔内所見
びらんおよび接触痛は消退し、症状の再発は認めていない。

写真 4 骨髓像（メイギムザ染色，×1,000）
A：好中球のPseudo-Pelger異常，B：好中球の過分葉，C：好中球の分節異常，D：巨核球の核分離などの形態異常を認めた。

写真 5 染色体検査（Gバンド法）所見
A：del(5q)（5番染色体の長腕欠損），B：+8（8番染色体のトリソミー），C：del(11p)（11番染色体の短腕欠損）などの染色体異常を認めた。

表 1 骨髓像

Erythroid series		Myeloid series	
N. Orthocytosis	25.6%	N. Promyelo	4.8%
Total	25.6%	N. Myelo	24.0%
		N. Meta	11.6%
Lymphocyte	4.0%	N. Stab	6.8%
Plasma cell	1.2%	N. Seg	19.6%
Monocyte	1.2%	Total	68.0%
M/E 比	2.66		
NCC	$3.78 \times 10^4/\mu\text{l}$		

骨髓穿刺検査による骨髓像所見と骨髓細胞の染色体検査から、最終的にはMDSの不応性貧血（refractory anemia：以下RA）と診断された。その後も貧血と汎血球減少が進行したため、同年10月27日に当大血液内科で濃厚赤血球（MAP）400ccを輸血した。血液検査の経時的結果と処置および口腔症状の経過を対比すると、貧血および汎血球減少が進行している間は、口内炎は治癒傾向を示さず、症状の再発・軽減を繰り返していた（図1）。しかし、輸血を開始してからは、倦怠感や口内炎は消失し、薬物を中止しても口内炎の再発はなくなった（写真3）。その後も経過は良好であるため、同年11月7日に感染源として危惧された「6 破折歯の抜歯を血液内科と共同診療のもと施行した。術後は感染や出血もなく順調に経過した。現在も輸血を主体とした対症療法が継続されている。なお、口腔粘膜の色素沈着については、Peutz-Jegher 症候群などに対する全身精査を勧めたが、患者が希望しなかったため、経過観察となった。

骨髓像（表1、写真4A-D）

骨髓有核細胞数は $3.78 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、巨核球数は $9/\mu\text{l}$ といずれも減少していた。形態像では、好中球の過分葉や分節異常あるいはpseudo-pelger 異常が確認された。さらに、巨核球の核分離も認められた。

染色体検査（写真5）

総分析細胞数20の中で、11細胞に染色体異常があり、そのなかでMDSに高率に出現するとされる単独 del (5q) (5番染色体長腕欠失) や +8 (8番染色体のトリソミー) を認めた。その他、del (11p) (11番染色体の短腕欠損) も認めた。

考 察

MDSは造血幹細胞の異常により、無効造血、異形成と総称される血球形態異常と各血球系の減少をきたす治療不応性の疾患群で、前白血病状態として位置づけられているため、特に白血病転化については、十分な注意が払われる。

MDSの病型分類は、1976年にFrench-American-British Cooperative (FAB) groupが提唱したものが一般的であったが、近年では表2に示すようにWHOの新分類に移行しつつある¹⁾。WHO分類ではFAB分類におけるRAEB-tとCMMLが削除され、MDS-Uと5q-syndromeが新たに追加された。

MDSの原因は究明されていないが、37～60%に染色体異常が出現し、なかでも第5、7番染色体の完全または部分欠失や8番染色体のトリソミーが統計的に高い発現率を示す²⁾。自験例も同様に第5番染色体の部分欠失と8番染色体のトリソミーが発現していた。しかし実際にはMDSに特異的な染色体異常は存在しないとされる²⁾。またMDSは、しばしば放射線療法や化学療法を原因として2次的に誘発されることが知られている³⁾。自験例ではいずれの治療既往もなかった。また、MDSの問題点の1つに白血病転化があるが、その転化率は全体の25～40%とされ、なかでもRAEBは69～77%と高率に転化する可能性がある⁴⁾。一方RAは、約20%の転化率で、RAEBより低いとされるが、慎重な定期的精査が重要となる。

MDSの治療法は年齢、病型ないし病期、リスク因子を十分考慮した上で、比較的若年者では骨髓移植が強力な化学療法が施行される⁵⁾。自験例は、患者が高齢者ということもあり、化学療法や骨髓移植は選択されずに、対症療法として主に輸血を受けているが、日常では特に問題なく生活している。その他、分化誘導法やステロイド療法なども治療法に挙げられるが⁵⁾、有効性が確立されたものがないのが現状である。また近年では、MDSの治療法の1つとしてサイクロスポリン療法が行われているが、その副作用として、8～33%に歯肉増殖症が発現するとされるため、同療法を受けているMDS患者の口腔内には、特に注意が必要である⁶⁾。

白血病患者が、歯肉の異常出血や壊死性歯肉炎、難治性口内炎などを初発症状とした報告例はあるが、口腔症状が契機となりMDSが発見された報告例は、われわれが渉猟

表 2 FAB 分類と WHO 分類の比較

FAB (1976 年)	WHO (1999 年)
不応性貧血 (RA)	不応性貧血 (RA) RCMD
鉄芽球性不応性貧血 (RARS)	鉄芽球性不応性貧血 (RARS) RCMD-RS
芽球増加を伴う不応性貧血 (RAEB)	芽球増加を伴う不応性貧血 -1 (RAEB-1) 芽球増加を伴う不応性貧血 -2 (RAEB-2)
***	追加病型 分類不能型 MDS (MDS-U) 5q- 症候群 (5q-syndrome)
移行期 RAEB (RAEB-t) 慢性骨髓性単球性白血病 (CMML)	MDS からの除外病型 急性骨髓性白血病 (AML) 骨髓異形成 / 骨髓増殖性疾患 (MDS/MPD)

RA: refractory anemia, RARS: RA with ringed sideroblasts, RAEB: RA with excess blasts, RAEB-t: RAEB in transformation, CMML: chronic myelomonocytic leukemia, RCMD: refractory cytopenia with multilineage dysplasia, RCMD-RS: RCMD and ringed sideroblasts, AML: acute myeloid leukemia, MDS/MPD: myelodysplastic/myeloproliferative diseases, MDS-U: MDS, unclassifiable 文献 1) より引用改変

し得た限り、本邦では堀井ら⁷⁾、村山ら⁸⁾の2例のみで、いずれも RAEB から白血病転化した死亡例であった。一方、MDS の加療中もしくは経過観察中に出現した口腔症状についてもごく少数の報告をみるが、そのほとんどが歯肉からの持続性出血で、自験例のように潰瘍やびらんを形成した報告は渉猟できなかった⁹⁻¹¹⁾。また、河原ら¹²⁾は、MDS が白血病転化する直前に口腔内に Blastoma を生じたという興味深い2例を報告している。自験例は RA であるが、口腔症状が発現してから、貧血および汎血球減少が顕著化するまでの経過が長く、MDS の診断に至るまでに時間を費やした。確定診断後に輸血を開始してからは口腔症状が完全消退した経緯から、MDS の前駆症状として早期のうちに口腔症状が発現したものと思われる。多くの MDS は自験例のように緩徐に進行するため、口腔症状を MDS の前駆症状として早い時期に確定することは、きわめて困難と思われる。しかし、口腔症状を契機に全身疾患を発見することは我々歯科医師にとっては大変に意義が深いため、難治性の口腔症状に関しては、常に全身疾患を念頭に置き、可及的に早く精査を行うことが重要である。

MDS は、白血病と同様に感染や出血が原因で重篤な状態を招くおそれがあるため、感染症対策や輸血などの対症療法が重要となる。感染に関しては渡辺ら¹¹⁾の報告のように、口腔内が病巣感染源とならないように、常に積極的な口腔管理と衛生指導が必要と考える。

今後は、MDS の進行および白血病転化により、口腔症状が再燃する可能性があるため、早期に対応できるように慎重な経過観察を行う予定である。

結 語

今回われわれは口腔疾患が契機となり、MDS と診断された1例を報告した。輸血後から、口腔症状が速やかに消退し、全身疾患と難治性口腔疾患との関連性がいかに重要であるか再認識した症例であった。今後も白血病転化を念頭に置き、慎重に対応する予定である。

稿を終えるにあたり、MDS に関して多大なる御教授をいただきました岡村 孝教授（久留米大学医学部血液内科学講座）に感謝いたします。

文 献

- 1) 通山 薫：骨髓異形成症候群。森 茂郎監修：新 WHO 分類による白血病・リンパ系腫瘍の病態学、初版、中外医薬社、東京、2004、51-61 頁。
- 2) 吉田弥太郎：MDS の病態生理。吉田弥太郎著：MDS の臨床、第2版、新興医学出版、東京、1999、26-57 頁。
- 3) 吉田弥太郎：MDS の概念。吉田弥太郎著：MDS の臨床、第2版、新興医学出版、東京、1999、1-16 頁。
- 4) 吉田弥太郎：MDS の予後。吉田弥太郎著：MDS の臨床、第2版、新興医学出版、東京、1999、81-97 頁。
- 5) 吉田弥太郎：MDS の治療。吉田弥太郎著：MDS の臨床、第2版、新興医学出版、東京、1999、98-136 頁。
- 6) 浅野 博、渋谷恭之、西松成器、他：歯肉増殖症を伴った骨髓異形成症候群患者に対する拔牙および歯肉切除術の1経験。口科誌 51：277-280、2002。
- 7) 堀井治子、仁木 寛、飯田 武、他：口腔内病変を伴った骨髓異形成症候群の1例。日口外誌 38：1453-1454、1992。
- 8) 村山高章、猿田真士、綾真一郎、他：口腔内に初発症状の発現をみた Refractory anemia with excess of blasts (RAEB)

- の1例. 口科誌 36:138-142, 1990.
- 9) 秋山順史, 小沢晃代, 水野明夫: 止血に苦慮した苦慮した骨髓異形成症候群の1症例: フィブリン接着剤の使用経験. 日口外誌 36:1680-1683, 1990.
- 10) 古木良彦, 森田良二, 三次正春: 口腔症状を呈した骨髓異形成症候群の1例 (抄). 口科誌 41:834, 1992.
- 11) 渡辺大絵子, 坂下 恵, 田中百合子, 他: 病院歯科における歯科衛生士の役割—骨髓異形成症候群患者の口腔衛生管理一. 日衛学誌 26:36-38, 1997.
- 12) 河原 康, 大岩伊知郎, 後藤満雄, 他: 口腔病変をともなった骨髓異形成症候群の2例 (抄). 日口外誌 41:1300, 1995.

別冊請求先: 岩 本 修 〒810-0011 福岡県久留米市旭町 67
久留米大学医学部歯科口腔医療センター

A Case of Myelodysplastic Syndrome with an Oral Symptom as a Prodromal Sign

Osamu IWAMOTO, Teruyuki HARADA, Chihiro KOGA,
and Jingo KUSUKAWA

*Division Oral Surgery, Dental and Oral Medical Center,
Kurume University School of Medicine*
(Chief: Prof. Jingo KUSUKAWA)

J. Jpn. Oral Muco. Membr., 12 : 23 ~ 29, 2006

Abstract : Myelodysplastic syndrome (MDS) is a refractory myeloid disease that often transforms to leukemia. We encountered a 79-year-old female who presented with an oral symptom as a prodromal sign. During treatment of refractory stomatitis, the patient developed fatigue and progressive anemia and pancytopenia, and was diagnosed as having MDS. The stomatitis subsided and recurred repeatedly until the start of blood transfusion, after which no recurrence was observed.

Key words : myelodysplastic syndrome, refractory anemia, oral symptoms

Reprint requests to Osamu IWAMOTO, Division Oral Surgery, Dental and Oral Medical Center, Kurume University School of Medicine, 67, Asahimachi, Kurume, Fukuoka, 810-0011, Japan.

[Received March 13, 2006 : Accepted May 17, 2006]