口腔内に初発症状を呈した急性骨髄性白血病の3例

丸川恵理子・吉田文彦・宮崎英隆
櫻井仁亨・石井良昌・小村 健

Three cases of acute myelogenous leukemia with oral manifestations as initial symptoms

MARUKAWA Eriko · YOSHIDA Yoshihiko · MIYAZAKI Hidetaka
SAKURAI Jinkyo · ISHII Yoshimasa · OMURA Ken

Abstract: The initial symptoms of leukemia include oral manifestations such as gingival hemorrhage and swelling. In patients with these symptoms, attention should be paid to the early diagnosis of acute leukemia. This report describes three cases of acute myelogenous leukemia (AML) with initial manifestations in the oral cavity.

Patient 1: A 32-year-old woman. Ulcer lesions of the oral mucosa were diagnosed as decubital ulcers, and symptoms did not respond to the application of steroid ointment. She also had appetite loss, general malaise, and bloody stools. Blood examination showed a low white-cell count (1,600/ μ l).

Patient 2: A 52-year-old man. He received anti-inflammatory treatment and had pain at the mandibular third molar region and gingival swelling, but the symptoms did not improve. At the initial visit, pericoronitis of the mandibular third molar with fever and general malaise were observed. Blood examination showed a low white-cell count (2,300/ μ l) and remarkably increased myeloblasts (20 %).

Patient 3: A 54-year-old woman. She received medication to treat full-mouth gingival swelling. However, fever and general malaise persisted. Blood examination showed a high white-cell count (47,000/ μ l).

All three patients were given a diagnosis of AML on bone marrow biopsy.

When the patients present with oral symptoms such as gingival swelling and ulcers accompanied by fever and general malaise, blood examinations should be promptly performed for the differential diagnosis of acute leukemia.

Key words: acute myelogenous leukemia (急性骨髄性白血病), initial oral manifestations (初発口腔症状), blood examination (血液検査)

緒 言

白血病の初発症状として歯肉出血や歯肉腫脹が認められることがある。これらの症状を主訴として歯科や口腔外科を受診した白血病患者を早期に診断することは歯科医にとって重要である。

今回、口腔病変が初発症状であった急性骨髄性白血病(AML)の3例を経験したので、その口腔内所見、全身所見および初発症状の出現から確定診断に至るまでの臨床経過について検討したので報告する。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔機能再構築系
口腔機能再建学講座顎口腔外科学分野
(主任:小村 健教授)

Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Oral
Restitution, Division of Oral Health Sciences, Graduate School
Tokyo Medical and Dental University (Chief: Prof. OMURA
Ken)

受付日: 2009年2月19日

採択日: 2010年2月23日

症 例

症例 1

患 者: 32歳, 女性.

初 診: 2005年7月中旬.

主 訴: 難治性の口内炎.

既往歴: アトピー性皮膚炎, 先天性白内障, 子宮内膜症.

家族歴: 祖父と祖母はAML, 父は大腸癌, 母は子宮頸癌であった.

現病歴: 1998年頃より年に3~4回の頻度で口腔内に潰瘍性病変の出現を認めていた. 2004年12月頃より全身倦怠感, 月経過多および血便を認めるようになり, さらに2005年4月頃からは潰瘍性病変が多発し, 接触痛と嚥下痛のため摂食が困難となった. また, この頃より37℃台の発熱と週1~2回の頻度で血便を認めるようになったため, 某内科を受診したが病因は特定されなかった. 同年6月舌潰瘍を認めたため, 某大学病院歯科口腔外科を受診, 生検

により舌の褥創性潰瘍と診断された。同科では歯の研磨とステロイド含有軟膏の塗布が指示された。7月初旬、左側下唇に潰瘍性病変が出現したため、耳鼻咽喉科を受診し、軟膏の投与を受けたが改善せず、当科を紹介され受診した。

現 症：

全身所見：全身倦怠感，食欲不振および血便を認めた。

口腔外所見：両側顎下リンパ節は弾性軟，可動性であったが，圧痛を伴い，1.5cm 大に腫大していた。

口腔内所見：右側頬粘膜に 1.2cm × 0.6cm 大，右側軟口蓋に 0.6cm × 0.6cm 大，左側舌背部に 0.3cm × 0.3cm 大，左側下唇に 1.8cm × 0.9cm 大の辺縁不整な潰瘍性病変を認めたが，潰瘍周囲に硬結は触知されなかった（写真 1）。特に，頬粘膜と軟口蓋の病変は深く，接触痛と嚥下痛が著しかった。舌と下唇の病変の一部には上皮化を認めた。

臨床診断：多発性潰瘍性口内炎。

処置および経過：休養と安静を指示し，経腸成分栄養剤液とアミノ安息香酸エチル含有アズレンスルホン酸ナトリウム CMC-Na 軟膏を処方した。また，多発性のアフタには全身性疾患の関与が疑われ，そのために行った血液検査で赤血球数は $296 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，ヘモグロビン 10.4g/dl と軽度の貧血を認め，白血球数は $1,600/\mu\text{l}$ と減少し，その分画ではリンパ球が 54 % と高値を示していた（表 1）。初診 1 週間後には潰瘍の縮小を認めたが，この時の血液検査ではさらに骨髓芽球が 34 % と著しく増加し，急性白血病が疑われたため，本学血液内科を対診した。この時，悪寒戦慄を伴う 39℃ の発熱を認め，血液内科に緊急入院した。入院後，直ちに行われた骨髓穿刺により AML（M2：急性骨髓芽球性白血病）と診断された（写真 2）。その後，化学療法が行われたが，2006 年 1 月に原病死した。なお，口腔内の潰瘍性病変は化学療法の開始とともに消失し，食欲不振も改善した。途中，5.6 間部の口蓋粘膜に肉芽腫様の腫瘤を認め，徐々に周囲粘膜が壊死し，拡大傾向を示したために，生検を施行したところ壊死組織と診断された。死亡までの間に壊死組織は自然脱落し，その後脱落した粘膜は正常に治癒した。

症例 2

患 者：52 歳，男性。

初 診：2005 年 8 月中旬。

主 訴：左側下顎智歯部の疼痛，開口障害および摂食障害。

既往歴：高血圧症，高脂血症。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2005 年 7 月上旬，7.6 部の歯肉腫脹を認め某歯科を受診した。辺縁性歯周炎の診断のもとに歯周治療が行なわれ，歯肉腫脹は消失した。同年 8 月上旬より，8 周囲歯肉の腫脹と疼痛を認め，歯科を再受診した。抗菌薬と鎮痛薬の投与を受けるも症状は増悪したため，当科を紹介され受診した。

表 1 初診時の血液検査所見

		症例1	症例2	症例3
赤血球数	($\times 10^4/\mu\text{l}$)	296*	211*	290*
ヘモグロビン	(g/dl)	10.4*	7.5*	9.2*
ヘマトクリット	(%)	29.3*	21.9*	29.3*
MCV	(fl)	99*	103.8*	101*
MCH	(pg)	35.1	35.5	31.7
MCHC	(%)	35.5	34.2	31.4*
白血球数	($\times 10^2/\mu\text{l}$)	1.6*	2.3*	47.9*
血小板数	($\times 10^4/\mu\text{l}$)	12.2*	18.0	12.6*
CRP	(mg/dl)	0.71*	2.97*	0.14
骨髓芽球	(%)	—	20*	—
前骨髓球	(%)	—	20*	8*
好中球				
骨髓球	(%)	—	—	5*
後骨髓球	(%)	—	1*	—
桿核球	(%)	12	0*	6
分葉核球	(%)	30*	1*	13*
好酸球	(%)	1	0	0*
好塩基球	(%)	0	1	0
単球	(%)	3	3	54*
リンパ球	(%)	54*	48*	14*

（—は測定不能，*は異常値を示す）

現 症：

全身所見：体温は 37.5℃，全身倦怠感ならびに食欲不振を認めた。

口腔外所見：左側頬部から顎下部に腫脹と圧痛を認めた。両側の顎下リンパ節は直径 1.0cm で，弾性軟，可動性で圧痛を伴っていた。

口腔内所見：8 は半埋伏状態であり，その周囲歯肉から頬粘膜，ならびに口底に発赤，腫脹および圧痛を認めた。また，開口障害を認め，最大開口量は 1.2cm であった。

X 線所見：パノラマ X 線写真にて 8 はやや遠心傾斜し，その遠心部の歯槽骨に X 線透過像を認めた（写真 3）。

臨床診断：左側下顎智歯周囲炎および下顎骨周囲炎。

処置および経過：初診時より抗菌薬 CEZ 1.0g/日の点滴投与を行い，休養と安静を指示した。血液検査では，赤血球数 $211 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，ヘモグロビン 7.5g/dl と貧血を認め，白血球数は $2,300/\mu\text{l}$ と減少し，その分画では骨髓芽球が 20 % を占めていた。また，CRP は 2.97mg/dl と上昇していた（表 1）。以上の検査所見から急性白血病を疑い，近在病院の血液内科に紹介した。そこで骨髓穿刺が行われ，AML（M3：急性前骨髓球性白血病）と診断された。直ちに入院の上，化学療法が行われ，緩解導入がなされ退院となり，現在，生存中である。なお，化学療法中に 8 周囲炎から緑膿菌による敗血症を併発したが，ピペラシリンナトリウムとクリンダマイシンの投与，造血機能の回復により治癒した。

症例 3

患 者：54 歳，女性。

写真1 症例1の初診時口腔内

右側頬粘膜（左上）、右側軟口蓋（右上）、左側舌背部（左下）、左側下唇（右下）に潰瘍性病変を認めた。

写真4 症例3の初診時口腔内

全顎にわたる歯肉腫脹を認め、特に下顎舌側歯肉の腫脹は著明であった。

写真6 症例3の化学療法後の口腔内
全顎にわたる歯肉腫脹は改善された。

初 診：2006年10月中旬。

主 訴：上下顎歯肉の腫脹。

既往歴：子宮筋腫。

家族歴：父は肝臓であった。

現病歴：2006年9月中旬、左側下顎歯肉の腫脹を自覚した。その後、腫脹は下顎歯肉全体から上顎歯肉にも拡大し、また39℃台の発熱をきたすようになったため、9月下旬、某内科を受診した。アモキシシリン・クラブラン酸カ

写真2 症例1の骨髓穿刺塗抹標本
（ライトギムザ染色、×600）

有核細胞の大部分は幼若な骨髓芽球で占められていた。

写真3 症例2の初診時パノラマX線像

「8」はやや遠心傾斜し、遠心部歯槽骨にX線透過像を認めた。

写真5 症例3の初診時パノラマX線像

65 | 56 の根尖部にX線透過像、
「6」に歯根破折を認めるも、全顎的な
水平性骨吸収は軽度であった。

リウム、ロキソプロフェンナトリウムおよびアズレンスルホン酸ナトリウム含嗽薬が投与され、歯肉腫脹はやや軽減したが、37～38℃の発熱が持続するため、10月上旬、某耳鼻科を受診し、アモキシシリン、ロルシカム、トラネキサム酸、レバミピドの投与を受けた。これにより歯肉腫脹はやや軽減したが、37℃台の発熱は持続し、全身倦怠感を伴うようになったため、当科を紹介され受診した。

現 症：

全身所見；体温は36.8℃で、全身倦怠感および食欲不振を認めた。

表2 本邦における口腔内症状を呈したAML症例

症例	年齢/性	報告者	FAB 分類	口腔内症状								全身症状					口腔内症状 出確 ま	から 断 期 間 (日)	転帰
				歯肉 出血	粘膜 出血	粘膜 血腫	粘膜 びらん	粘膜 潰瘍	歯肉 腫脹	腫瘍 形成	白色 病変	全身 倦怠感	発熱	顔面 蒼白	食欲 不振	皮下 出血			
1	54/M	岡本ら	M2	○		○			○			○	○			○	5	死亡	
2	48/M	岡本ら	M2	○	○				○					○		○	4	生存	
3	20/M	岡本ら	M2				○				○						30	生存	
4	59/M	岡本ら	M3	○	○	○	○		○			○	○	○	○		7	生存	
5	72/F	岡本ら	M3	○								○		○	○	○	14	生存	
6	33/M	古土井ら	M1						○				○	○		○	37	生存	
7	46/M	吉松ら	M2		○		○	○		○			○	○			46	死亡	
8	69/M	山田ら	M4	○	○			○			○						14	死亡	
9	53/M	小泉ら	M1	○								○			○	○	2	生存	
10	43/M	露木ら	M3	○					○			○	○	○		○	2	生存	
11	37/M	平野ら	不明							○		○				○	106	死亡	
自験例1	32/F		M2					○				○	○		○	○	210	死亡	
自験例2	52/M		M3						○			○	○		○		8	生存	
自験例3	54/F		M4						○				○		○	○	26	生存	

○：症状の存在を示す

FAB分類：M1：急性骨髄芽球性白血病

M2：分化傾向をもつ急性骨髄芽球性白血病

M3：急性前骨髄球性白血病

M4：急性骨髄単球性白血病

口腔外所見；右側顎下リンパ節は1.5cm大で、弾性軟、可動性、圧痛を伴っていた。

口腔内所見；全顎にわたる歯肉腫脹を認め、特に下顎舌側歯肉に著しい腫脹を認めた（写真4）。歯石の沈着を認めたが、歯肉は白色調で疼痛やプロービングによる出血は認めなかった。

X線所見；65 | 56の根尖部にはX線透過像を認め、6に歯根破折を認めるも、重度の歯周疾患を疑わせる水平性骨吸収は認めなかった（写真5）。

臨床診断；白血病による歯肉腫脹の疑い。

処置および経過；初診時の血液検査で赤血球数 $290 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、ヘモグロビン 9.2g/dlと貧血を認め、また、白血球数は $47,000/\mu\text{l}$ と著しく増加し、前骨髄球が8%、骨髄球が5%、単球が54%を占めていた（表1）。口腔内所見と血液所見から急性白血病を疑い、本学血液内科に対診した。血液内科で骨髄穿刺が行われ、AML（M4：急性骨髄単球性白血病）と診断され、直ちに化学療法が施行された。寛解導入とともに歯肉腫脹も消失し、現在、生存中である（写真6）。

考 察

白血病の口腔内症状に関して、急性白血病は比較的初期の段階から、口腔粘膜の発赤、腫脹、歯肉肥大、出血を、時に口腔粘膜の壊死・壊疽を呈すとされている^{1, 2)}。一方、慢性白血病では、初期に頸部リンパ節腫脹を認めることは

あるものの、末期あるいは急性増悪時などに歯肉出血を認めることがあるとされている^{3, 4)}。慢性白血病は健康診断等の血液検査により偶然発見されることが多く、診断が確定した後に口腔内症状を認め、歯科あるいは口腔外科に紹介されることが多い。つまり、口腔内症状を初発とする白血病の多くは急性白血病とみなすことができる。

急性白血病の初期症状としては、発熱、出血傾向、貧血、全身倦怠感ならびに口腔内症状が多く、その中で口腔内症状は20～35%に認められる。また、中には急性白血病の65～80%に何らかの口腔内症状を認めたとする報告もある^{1, 2)}。口腔内症状としては歯肉出血や口腔粘膜出血などの口腔内出血が最も多く、その他には歯肉腫脹、口腔粘膜潰瘍、口腔感染症などが報告されている^{1～5)}。

1988年以後に、本邦において報告された口腔内に初発症状を呈したAMLの概要を表2に示す^{5～10, 14)}。口腔内症状としては、歯肉出血、粘膜出血、歯肉腫脹、腫瘍形成、粘膜潰瘍、白色病変、咽頭痛、蜂窩織炎、歯痛、歯の動揺などが報告されている。この他にも、広範な軟口蓋潰瘍¹¹⁾や味覚異常¹²⁾の報告がある。また、全身的な初発症状としては、全身倦怠感、発熱、貧血（顔面蒼白）、食欲不振、出血傾向、リンパ節腫脹が報告されている。

口腔外科受診時に、出血傾向が認められる場合には血液内科等に対診され比較的早期に診断が確定することが多いが、腫瘍、粘膜疾患あるいは歯周炎が疑われる場合には確定診断までに長期間を要することが多い。表2においても、

歯肉出血を認める症例や出血傾向を呈しやすい M3 症例では、確定診断までの時間が短い傾向を示している。自験の症例 1 では、舌潰瘍の生検は施行されていたが血液検査は施行されず、確定診断までに時間を要した。また、症例 2 のように初発症状が比較的軽度の菌性感染症を呈す場合には、血液検査が行われることは少なく診断が遅れる傾向にある。また全顎的な歯肉腫脹を呈した症例 3 では、抗菌薬により症状の改善を認めたこともあり局所的な炎症と診断され、血液検査が施行されていなかった。このような症例においても、前述した発熱や全身倦怠感などの全身所見を注意深く観察することが重要と考えられる。白血病で認められる口腔内の腫瘍形成や歯肉腫脹は単球由来の白血病、特に M4（急性骨髄単球性白血病）で多く認められる。腫瘍や歯肉腫脹は白血病細胞の浸潤によるものと、白血病に伴う出血傾向や口腔衛生状態の悪化などによる炎症性のものがある。前者は腫瘍形成性白血病と呼ばれ、1898 年に Eichhorst¹³⁾ が報告して以来、比較的多く報告されている^{14, 15)}。症例 3 は M4 であり、歯石沈着を認めるものの歯肉出血は認めず、全顎的な歯肉腫脹は前者によるものと考えられた。また、白血病で認められる出血傾向は、骨髄内での白血病細胞増殖による骨髄巨核球細胞の減少がその最大の原因とされている。血小板数が 5 万/ μ l 以下で、フィブリン体分解産物 (FDP) が 10 μ g/ml 以上の白血病では、92 % に口腔内出血を認めるとされている¹⁶⁾。症例 3 においては軽度貧血を認めたが、極度の血小板減少を認めなかったため、出血傾向を示さなかったと考えられた。

山田ら⁸⁾ は口腔内症状を契機に発見された AML 患者の口腔内症状と転帰との関係について検討し、潰瘍形成・歯の動揺・開口障害では 100 %、口腔外腫脹では 83.3 %、口腔粘膜の点状出血・斑状出血では 80 %、口腔内腫瘍では 75 % が死亡したと報告している。また、口腔内出血と潰瘍を認める症例では、1 年生存率が悪いとする報告もある¹⁷⁾。表 2 に示すように、自験例を含めた 14 例の AML のうち、潰瘍形成を認めた 3 例、腫瘍形成を認めた 2 例は全例、死亡していた。

以上のように、AML を含めて急性白血病の初発症状としては貧血による症状（全身倦怠感、顔面蒼白、動悸、息切れ）、血小板減少による出血症状（皮下・粘膜出血斑、歯肉出血、鼻出血）、正常白血球減少による感染症状（発熱、遷延する感冒様症状）が挙げられている。これらの症状は突然出現することが多いが、全身倦怠感、微熱、食欲不振、頭痛などの前駆症状の後に出現することも多い。そのため、口腔内出血、歯肉腫脹、菌性感染症などの口腔内症状を認め、かつ前述の全身症状を認める場合には、たとえその症状が潰瘍性口内炎や智歯周囲炎といった日常的に遭遇する疾患と同程度であっても白血病を考慮して血液検査を実施すべきものと考えられた。

結 語

口腔内にその初発症状を認めた急性骨髄性白血病 3 例を経験したので、確定診断に至るまでの概要を報告した。

口腔外科あるいは歯科を受診する患者のなかで、全身的症状を有する場合は血液検査等の全身検索をおこなうべきである。

本論文の要旨は、第 52 回日本口腔外科学会総会（2007 年 9 月、名古屋市）において発表した。

引 用 文 献

- 1) 高木 実, 石川梧朗: 白血病の口腔所見について. 口病誌 49: 524-534 1982.
- 2) Josephine, W.U., John, E.F., et al.: Oral manifestations of acute myelomonocytic leukemia: a case report and review of the classification of leukemias. J Periodontol 73: 664-668 2002.
- 3) McKenna, S.J.: Leukemia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 89: 137-139 2000.
- 4) 石川梧朗 監修: 口腔病理学 II. 永末書店, 京都, 1995, 190-194 頁.
- 5) 岡本圭一郎, 和田 健, 他: 口腔症状を契機に発見された白血病症例の臨床的観察. 口科誌 47: 108-114 1998.
- 6) 古土井春吾, 吉位 尚, 他: 下顎歯肉腫瘍を初発症状とした急性骨髄性白血病の 1 例. 日口診誌 12: 498-503 1999.
- 7) 吉松俊明, 中村芳明, 他: 舌の腫瘍形成を初発症状とした急性骨髄性白血病の 1 例. 癌の臨床 46: 378-382 2000.
- 8) 山田美穂子, 乾 真登可, 他: 上顎歯肉腫瘍を初発症状とした急性骨髄性白血病の 1 例. 日口診誌 13: 439-442 2000.
- 9) 小泉敏之, 鳥塚佳代子, 他: スケーリング後の歯肉出血を契機に発見された急性骨髄性白血病の 1 例. 有病者歯科医療 15: 25-28 2006.
- 10) 露木基勝, 今井裕一郎, 他: 歯肉出血を初発症状とした急性前骨髄球性白血病の 1 例. 日口診誌 20: 179-183 2007.
- 11) Luc, L.M.W., Luci, B.T.H., et al.: Oral manifestations of leukemia. Ear Nose Throat J 69: 341-346 1990.
- 12) Tazaki, M., Matsuzaka, K., et al.: Leukemia case in patient with taste dysfunction: case report. Bull Tokyo Dent Coll 46: 33-36 2005.
- 13) 小嶋 瑞: 腫瘍形成性白血病. 日血会誌 26: 62-68 1962.
- 14) 平野吉雄, 樋口良三, 他: 口腔腫瘍を初発症状として発現したと思われる急性骨髄性白血病の 1 例. 日口外誌 30: 1854-1858 1984.
- 15) 辻 竜雄, 早津良和, 他: 歯肉に発生した腫瘍形成性白血病の 1 例. 日口外誌 37: 1490-1491 1991.
- 16) 小森康雄: 特異的な口腔壊死を呈した小児急性白血病の 1 症例. 日口外誌 26: 835-843 1980.
- 17) Bressman, E., Decter, J.A., et al.: Acute myeloblastic leukemia with oral manifestations. Report of a case. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 54: 401-403 1982.