顆粒球減少症における口腔病変について

大森基夫・阿部俊裕・秋葉正一・追川哲雄
泉 廣次・山本浩嗣*・金丸幸二**

Clinical observation of oral lesion in granulocytopenia

Motoo OHMORI・Toshihiro ABE・Masakazu AKIBA・Tetsuo OIKAWA
Hirotsugu IZUMI・Hirotsugu YAMAMOTO*・Koji KANAMARU**

緒 言

顆粒球減少症は、骨髓における顆粒球系細胞の低形成や成熟障害、あるいは末梢における破壊亢進により、末梢血において顆粒球の著減あるいは消失をみる疾患である。

本症は1922年、Schultz が急激な高熱をもって発病し、口腔粘膜の壊死、重篤な扁桃炎をおこし、末梢血中顆粒球の全く消失する原因不明の、予後不良な疾患を報告したのにはじまるとされている¹⁾。その後、本症の概念も当時とはかなり変わってきているが、発症原因としてある種の薬剤との関連が考えられるようになり、また、ある種の疾患に継発することも明らかになり、治療に関しても抗生物質、副腎皮質ホルモンの応用、さらにγ-グロブリン製剤の導入等により本症の予後は以前に比べて著しく改善された。しかし、現在でも原因不明の症例も多くみられ、特殊な病型を呈するもの²⁾、さらには先天性、家族性に発生するものもみられ³⁾、臨床上重要な疾患である。

今回わたくしたちは、7歳女児にみられた発症原因不明の顆粒球減少症を初診以来4年間にわたり、口腔病変を主とした症状の経過を観察する機会を得たので、血液

学的所見、治療および予後についても検討を加え、その概要を報告する。

症 例

患 者： 11歳（初診時7歳）女児。

初 診：昭和50年10月。

主 訴：歯肉の発赤、腫脹。

家族歴：父母、同胞2名も健在であり、母親の妊娠歴にも異常はない。

既往歴：3歳頃より易感染性を示し、頻回に皮下膿瘍を繰り返していた。また、日頃から軽度の労作にて疲れやすく、風邪もひきやすく、すぐに発熱をみていた。その後、病院内小児科にて顆粒球減少症と診断され、対症療法を主とした治療を受けていた。

現病歴：3歳頃から全顎にわたる歯肉の発赤、腫脹を認め、しばしば同部の急性炎症を繰り返していた。その都度抗生物質の投与を中心とする消炎療法で処置されていたが、昭和51年4月、右側頬部の腫脹を伴う急性顎炎の症状を呈し、通常の処置にては軽快せず、病院内歯科に入院の上、治療を行った。

その後、昭和54年10月までに二度の入院治療を含め、現在も随時および定期的に外来通院中である。

第1回入院時現症

全身所見：身長118cm、体重18kgで体格、栄養ともに中等度である。顔色は紅潮し、38.8°Cの発熱を認め、全身倦怠感、脱力感を訴える。脾腫は触診したが触れなかった。

局所所見：顔貌は右側頬部の腫脹のため左右非対称で、顎下リンパ節は両側とも小指頭大に腫大し、可動性である。ときには口腔のみならず、眼瞼周囲にも発赤、腫脹を認め、眼瞼炎の症状を呈する（写真1）。

口腔内は全顎にわたり歯肉の腫脹が認められ、特に上下顎前歯部歯肉に著明である。

下顎前歯部においては腫脹は唇側のみならず舌側にも及び、軟らかく、易出血性である。さらに歯頸部を中心

日本大学松戸歯学部第1口腔外科学教室（主任：泉 廣次教授）

*日本大学松戸歯学部臨床病理学教室（主任：大竹 繁雄助教授）

**国保旭中央病院歯科

The First Department of Oral Surgery, Nihon University School of Dentistry at Matsudo (Chief: Prof. Hirotsugu Izumi)

*The Department of Clinical Pathology, Nihon University School of Dentistry at Matsudo (Chief: Assist. Prof. Shigeo Ohtake)

**The Department of Oral Surgery, Asahi Central Hospital

受付日：昭和55年2月25日

写真 1 顔貌所見

写真 4 X線写真所見

写真 5 病理組織像 (ヘマトキシリン・エオジン染色, ×40)

写真 2 口腔内所見

写真 6 病理組織像 (ウンナ・パッペンハイム染色 ×400)

写真 3 X線写真所見

とした歯肉に赤味を増した境界明瞭な発赤がみられ、全域に散在している。扁桃は中等度に肥大し、発赤を伴い、咽頭にも軽度の発赤が認められる。歯牙は多数がう蝕に侵され、位置および萌出方向の異常がみられ、全歯牙ともかなりの動揺を認める(写真2)。

X線検査: オルソパントモグラムの下顎骨の広

表 1 臨床検査成績，血液 1

	'75. 10. ■	'76. 4. ■	'77. 10. ■	'78. 4. ■	'79. 2. ■
RBC 10 ⁴ /mm ³	440	406	415	448	436
Hgl g/dl	11.1	9.8	10.4	11.3	10.3
Ht %	33	30	32	36	33
Platelet 10 ⁴ /mm ³	53.8	48.4	73.6	38.2	44.3
Retic %			26		
WBC /mm ³	4,400	6,300	6,900	6,300	4,900
N Stag %	4	0	4	0	2
Seg %	5	0	21	0	14
Eosino %	6	4	4	4	5
Baso %	2	0	1	2	2
Mono %	16	17	16	34	11
Lymph %	67	79	54	60	66
BSR 30 min. mm	48	60	66	20	32
60	97	115	118	68	78
120	133	135	138	118	122
Bleeding time	4' 0''				
Coagulation time	9'30''				

範囲にわたる吸収がみられ、歯牙はほとんどが顎骨内に植立しておらず、根尖が骨から遊離しているものが多い。X線写真は左が昭和51年8月、右が昭和54年1月のものである（写真3, 4）。

臨床検査所見

血液学的所見：末梢血液像では、白血球数はほぼ正常範囲内にあったが、好中球は消失し、反面単球、リンパ球の相対的増加がみられた。赤沈値は30分値、60分値ともに著しい促進がみられた。その他の血液像、凝血学的検査には異常を認めなかった（表1）。

血清学的検査：CRP は強陽性、RA も陽性を示し、表2にみられるごとくこれらの反応はその後も常に陽性を示した。

蛋白分画においてはγ-グロブリンが著しく増加し、免疫グロブリン分画においても IgG の著しい増加がみられ、IgA, IgM も増加が認められた（表2）。

免疫学的検査：白血球自己抗体により惹起される本症も考え、白血球凝集反応、直接法および間接法による抗グロブリン消費試験を行ったが、ともに陰性であり、完全抗体、不完全抗体ともに証明されなかった。

骨髓像：腸骨穿刺による骨髓所見では骨髓系に芽球の増加、成熟停止（骨髓球以下の成熟顆粒球をほとんど認めない）、単球系細胞の増加といった多彩な形態異常を認めるが、巨核球は正常で、赤血球系にも著しい変化を認めなかった。

細菌検査所見：主として咽頭、歯肉部の分泌物あるいは擦過により採取した材料の培養検査で検出されたもの

は *Streptococcus viridans*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* および *Staphylococcus aureus* などであった。

病理組織学的所見：歯肉の粘膜上皮下結合織は一部浮腫性あるいは線維性で中等度の血管拡張があり、形質細胞を主体とし組織球、リンパ球を混在した著明な炎症性細胞浸潤がびまん性にみられる（写真5）。形質細胞の細胞質はヘマトキシリン・エオジン染色でアズキ色、ウンナ・バップンハイム染色で赤染し、またラッセル小体も認められる（写真6）。また、ある部では出血、壊死および細菌の集落も存在する。表層は錯角化を示す肥厚した重層扁平上皮でおおわれ、上皮突起は不規則に延長している。

6の歯冠は大部分崩壊しており、咬合面側には壊死物質を付着している。その下層の象牙質には珠数状拡大を示しヘマトキシリンに濃染する細菌を含有する細管が多数みられる。根部象牙質には球間区が目立ち、根尖孔は閉鎖していない。セメント質は軽度肥厚した二次セメント質で不規則な吸収がある。少数付着せる歯根膜には上記の炎症性細胞浸潤が認められる。

治療および経過：初診以来4年間の口腔領域病変のおもな経過は次のとおりである。

昭和51年4月■日：E| 浸麻下に抜歯。
昭和51年4月■日：E| 部抜歯後感染から急性顎炎を併発して入院。同■日、軽快退院。
昭和52年10月■日：|1| 抜歯。その後約1年にわたり根管治療するも治癒せず。
昭和52年12月■日：D| 部急性顎炎にて消炎後抜歯一

表 2 臨床検査成績，血液 2

	'76. 4. ■	'77. 10. ■	'79. 2. ■
GOT	13	15	15
GPT	4	3	4
ALP	13.3	16.3	19.0
LDH	240	220	240
LAP	160	180	190
ZTT	31.0	30.6	31.2
TTT	8.0	8.4	9.2
Creat mg/dl			0.6
T. Ch mg/dl	146	142	143
T. Protein g/dl	9.1	8.5	9.0
A/G		0.46	0.87
Alb %		31.6	46.5
Gl α ₁		4.5	3.6
α ₂		12.8	8.0
β		7.7	9.6
γ		40.2	32.0
BUN mg/dl	7	7	7
Uric acid	3.0		3.0
CRP	5+	3+	3+
RA	+	+	±
IgG mg/dl		3,680	4,140
IgA mg/dl		885	960
IgM mg/dl		940	730
IgE IU/ml		440	
LE cell			—
ASLO			166
Ch E	0.68		0.90

抜歯後の治癒状態良好。

昭和53年 1 月 ■ 日： 6|6 歯周組織炎のため根管開放後，根管治療開始—治癒せず感染源となるため抜歯。

昭和53年11月 ■ 日： 6| 浸麻下に 抜歯—抜歯後の治癒状態良好。

昭和53年11月 ■ 日： 1|6 同様に 抜歯—翌日より左頰部，周囲歯肉腫脹し，治癒状態不良。

昭和53年11月 ■ 日： 1|6 部より急性顎炎併発して入院。同22日軽快退院。

昭和53年12月 ■ 日： 1|1 浸麻下に 抜歯。

昭和54年 1 月 ■ 日： 6| 同抜歯。

昭和54年 8 月 ■ 日： 1| 同抜歯。

いずれも術前臨床検査を行い，さらに抗生物質の術前後投与により，抜歯後感染を防止できた。

昭和54年 9 月 ■ 日： 下口唇咬傷が治癒せず潰瘍性口唇炎となる。同 ■ 日ほぼ治癒。

昭和54年10月 ■ 日： 1|1 欠損部に対し義歯作製のため印象採得および咬合採得。

昭和54年10月 ■ 日： 1 床 2 歯局部義歯装着。

なお，使用薬剤は抗生物質では Sencephalin, Cefamezin, Keflex, および Pasetocin であり，鎮痛剤では Mebron, Solantal などであった。

考 察

顆粒球減少症とは末梢血中を循環する顆粒球の絶対数が低下した状態のことであり，無顆粒球症もこれと同様であるが，より重篤な状態を示す場合に用いられているようである⁴⁾。

また，この用語の意味からすれば，これには好中球，好酸球，好塩基球および単球が含まれるが，慣習上顆粒球減少症は好中球減少症とほとんど同義に用いられているので⁴⁾，本症例においても顆粒球減少症という名称になった。循環好中球の絶対数は，白血球数と好中球の百分率を乗じた積であり，その正常範囲は年齢により異なるが，本症例のような学童期の小児においては，白血球数の約 50% を占め，ほぼ $3.0\sim4.5\times10^3/\text{mm}^3$ である⁵⁾。これが減少すると顆粒球による生体防禦反応が失われるので，身体各部の感染症をひきおこしやすくなる。いいかえると，好中球の減少の程度と細菌感染の危険度はほぼ平行し，顆粒球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以下になると感染症にかかりやすくなり， $500/\text{mm}^3$ 以下になると重篤な危険にさらされることになる⁶⁾。すなわち，顆粒球減少の程度，病型により，急性，慢性，反復性の感染症をひきおこすのが常である。

本症例の場合でも，末梢血検査において好中球数はほぼ $0\sim2,000/\text{mm}^3$ の範囲内であるが，感染症の急性期には好中球は消失し，間歇期には約 $500\sim2,000/\text{mm}^3$ 程度出現することが認められている。したがって，感染症の重症度と好中球数は直接に関係する傾向にあったが，白血球数はほとんど反応を示さず，好中球の減少に応じて単球やリンパ球の増加がみられた。

本症例は骨髓所見と末梢血所見とも合わせて，いわゆる myelodysplastic syndrome あるいは hemopoietic dysplasia というような範疇に属するものと考えている。

骨髓所見は本症の重症度，時期によっても異なるが，Rohr⁷⁾ は，(1) 顆粒球系の生成不良型，(2) 前骨髓球—骨髓球型，(3) 骨髓球—後骨髓球型の 3 型に分類している。

本症例は，(2) 型に属し，maturation arrest の像を示し，これらの幼若細胞が増殖して，より成熟した顆粒球がほとんどみられない。この骨髓所見からみると，(1) 型の division arrest でないのでその予後は比較的良好ではないかと思われる。

顆粒球減少の機序は病態生理学的には，(1) 産生の低下，(2) 破壊の亢進，(3) 無効顆粒球の産生，(4) 分布異常，(5) 各種疾患に随伴などがあげられている²⁾。し

たがって発症原因としては、これらの病態をひきおこす状態の存在が考えられるが、いまだにその原因の不明な場合が少なくない。本症例も問診や種々の検査等で精査したにもかかわらず、明らかでなく、その後の治療にも苦慮している。

現今、顆粒球減少の主たる原因として、薬剤および放射線の影響があげられ⁸⁻¹¹⁾、これらが骨髄の機能に抑制的に作用して骨髄障害をおこし、顆粒球の産生を低下させたり、免疫学的機序により顆粒球の破壊が亢進され、その数の減少をおこすといわれている。しかし、一定量投与すると必ずおこす抗癌剤や抗白血病剤を除いては特定の人にだけ減少をおこし、この発症には投与量、投与期間は関係なく、少量、短期間でも発症する²⁾。本症例では薬剤および放射線の関与は一応否定されたが、生後より発病までの服用薬剤をすべて確認したわけではなく、発症原因としてなお検討を要するが、病態生理学的には、(1)の顆粒球の産生の低下によるものと思われる。Finch⁴⁾は顆粒球減少症を薬物性のものと非薬物性のものとに型別し、白血球回転の面から妥当と思われる機序を組み合わせて機能的分類をしている。しかし、この分類も問題点が多く、ことに薬物性のものでは単一の機序で成立すると考えられないものもあり、なお検討を要するようである。

本症例を Finch⁴⁾の分類に従えば、Type I (顆粒球系の増殖低下)に属し、感染症の増悪期には好中球が消失し、軽快期にはその数を増すことから、ある一定間隔の周期的変動を示す周期性好中球減少症ではないかとも考えている。一般には通常3週間前後の周期で数日間にあたって発熱、口腔粘膜や皮膚の感染症を繰り返すことを特徴とし、これは好中球減少のみられる時期と一致する¹⁾。本症例ではこれらの感染症を月に1~2回繰り返し、消炎療法により数日で軽快するが、その病変にはかなりの差がみられ、2~3か月間急性炎症の発生をみないこともあった。

臨床症状のうち、口腔病変については、一般に急性型では口腔粘膜の発赤に加え潰瘍および壊死がみられ、同部は黄色または灰褐色の厚い苔で被われ、ときに出血を認め、この潰瘍は通常境界不明瞭で次第にその大きさを増し、咽頭、喉頭にも及び、ときには嚥下困難、流涎、開口障害などを認めることもある²⁾。

一方、慢性顆粒球減少症では感染が長期化し、治療が遅く、治療にはあまり反応せず、しばしば急性化しかつ多発性である。本症例では常に慢性歯肉炎の症状を呈し、ために歯牙はすべて動揺し、しばしば多発性に反復性に急性炎症を繰り返している。ときには上記症状に加え、潰瘍性の炎症をみ、激しい咽頭痛を訴え食物摂取に困難をきたすこともあった。歯肉と並んで扁桃も強い変化をうけ、特に口蓋扁桃は平常でもかなり腫大しているが、発症時には発赤を伴う著明な腫脹を生じている。し

かし、好中球がないためか患部に膿瘍を形成することではなく、炎症性滲出液は漿液血性で、量も極めて少なく、歯肉を中心とした口腔粘膜の発赤、腫脹がさらに著明になるだけであった。この病状が他の一般の感染症と著しく異なり、顆粒球減少症の病変として特徴があるように思われる。また、本症例ではこれらの粘膜の変化とともに顎骨、特に下顎骨の広範な吸収のみられることも特徴的であった。X線像のみでは歯肉の慢性炎症による骨の吸収か、系統疾患に起因する発育不全か確定できないが、いずれにしろ粘膜のみならず顎骨もその影響をうけることは明らかであった。

顆粒球減少症における口腔病変の病理組織像の記載は比較的乏しいが、Bauer¹²⁾によれば本症の口腔病変はまず第1に壊死性病変が歯肉盲嚢に生じ、次いで好中球の減少による食菌作用の低下が細菌を増加させ、壊死および炎症が歯肉表層へ、さらに歯根膜、歯槽骨へ波及するという。そしてその炎症性細胞は形質細胞、大食細胞、リンパ球が主体で、好中球はみられないと記載している。自験例の歯肉の病理組織像にも Bauer¹²⁾が述べたと同様な所見が認められた。炎症性細胞は形質細胞が主体で組織球、リンパ球を混在しているが、臨床所見と同様、膿瘍形成はみられなかった。6に付着する少数の歯根膜にも炎症性細胞浸潤がみられたが、盲嚢の位置的関係は不明で炎症の発生機転および進展経路は明確にしない。また宮崎は¹³⁾、好中球減少症の血清免疫グロブリンはすべて増加するが、細胞性免疫は正常に保持されると報告している。自験例の免疫グロブリンはIgG、IgA、IgMのいずれも高値を示した。歯肉の免疫組織化学的検索は行っていないが、形質細胞はIgG、IgAの、リンパ球はIgMの産生細胞といわれているので¹⁴⁾、組織像で形質細胞、リンパ球の浸潤を認めたことは血清免疫グロブリンの増加と何らかの関係があると推察したい。

なお、細菌培養検査でも起炎菌は通常、口腔常在菌である場合が多く、これらによる二次感染と考えられ、顆粒球の欠乏や防衛機構の変化、減弱によって病原性の低い細菌が常在部位から侵入して感染したものと思われる。いずれにしろ典型的な急性型の症状を呈する場合はともかく、慢性型、特に良性の経過をとるものでは臨床症状に乏しく、原因不明の不定の訴えのみをみる 경우가多く、診断が困難となるが、原因不明の小感染を反復する場合には血液検査をすることが望ましいと思われる¹⁵⁾。次に治療についてであるが、その第1は本症をひきおこした薬剤あるいは物質をただちに中止することであり、次いで感染症に対する治療である¹⁶⁾。この際、炎症部位よりの細菌培養を行って菌に対する感受性を調べてから投与すべき抗生物質を決定するのが理想的であるが、通常はその余裕がないので、抗菌スペクトルが広く、骨髄障害の少ない薬剤、たとえば合成ペニシリンや

セファロsporin系の薬剤を投与するのが適当と思われる。その他、副腎皮質ステロイド剤やACTHの投与、さらに最近では γ -グロブリン製剤を用いることもあり、重症感染症に対してしばしば劇的な効果をもたらしている。

本症例ではこれらの抗生物質を感染早期に、抜歯などの処置を行う際には術前に、通常の1.5~2倍量を目安とした十分な量を投与し、合併症や重症感染症への移行の防止に努めた。また、抗生物質の他に抜歯後疼痛に対してSolantal, Mebronなども投与されたが、これらが本症例の顆粒球減少をさらに促進、悪化せしめるという事実は観察されなかった。これらの療法とともに口腔内を清潔に保つことも大切で、常に感染の予防とその対策を構建することが重要である。

本症の予後を左右する因子としては症候の軽重、合併症（特に敗血症など重症感染）、他の血球系の障害の有無などがあげられており、一般には薬剤性のものの方が原因不明のものより予後は良いといわれている¹⁷⁾。

本症例は初めに顆粒球減少症と診断されてからすでに約7年を経過しており、症状は比較的軽度で、慢性に経過して感染を反復する慢性顆粒球減少症であり、骨髓所見とも合わせて予後は比較的良好と思われるが、本症を経て白血病を発現した症例も報告されており^{18,19)}、今後とも経過観察、随時の血液検査等が必要であると考えている。

ま と め

3歳時に発症した原因不明の慢性顆粒球減少症で、これまで皮膚、粘膜の感染症を反復した症例を報告した。血液検査において好中球の消失、出現がしばしば周期的変動を示し、蛋白分画においては γ -グロブリンが増加し、免疫グロブリン分画におけるIgGはじめIgA, IgMの著しい増加を認めた。

口腔病変は常に慢性歯肉炎の状態を呈し、これに加え顎骨の吸収、発育不全もみられ、ときに潰瘍を形成したり、急性顎炎を併発した。感染症は口腔常在菌による二次感染と思われるが、病状は長期化し、治癒は遅い傾向がみられた。そこで抜歯等の外科的侵襲を加える際には術前に臨床検査を行い、さらに抗生物質の術前投与をして合併症の防止に努めることが必要と思われた。

本論文中の要旨は昭和53年4月5日、第33回日本口腔科学会総会（於東京）において発表した。

引 用 文 献

- 1) 荒川雅男, 他編: 現代小児科学大系, 第14巻, 血液疾患. 第1版, 中山書店, 東京, 1969, 185頁.
- 2) 長谷川弥人, 他編: 臨床血液学. 第2版, 医学書院, 東京, 1974, 434頁.
- 3) 宮地敬子, 他: 先天性無顆粒球症の2症例. 臨床血液 30: 443 1977.
- 4) Stuart, C. Finch.: Hematology. 中尾喜久, 他訳. 第1版, 広川書店, 東京, 1977, 740頁.
- 5) 馬場一雄, 他編: 小児の正常値. 第1版, 医学書院, 東京, 1977, 100頁.
- 6) 大久保 澁: 顆粒球減少症. 新内科学大系, 血液・造血器疾患Ⅱa. 第1版, 中山書店, 東京, 1978, 315頁.
- 7) Rohr, K.: Das menschliche Knochenmark, 3te Aufl, Georg-Thieme, Stuttgart, 1960.
- 8) Wintrobe, M.M.: Clinical Hematology. ed 6, Lea & Febiger, Philadelphia, 1967.
- 9) 大久保 澁: 薬物アレルギーによる骨髓障害. 臨床科学 7: 685 1971.
- 10) 松本 昇, 他: 抗甲状腺剤による顆粒球減少症. 臨床血液 17: 82 1976.
- 11) 大久保 澁: 日本における薬物の血液障害. 臨床血液 15: 230 1974.
- 12) Bauer, W.H.: The supporting tissues of the tooth in acute secondary agranulocytosis. J Dent Res 25: 501 1946.
- 13) 宮崎澄雄: 小児における続発性（二次性）免疫不全症候群. 小児内科 10: 1185 1978.
- 14) 藤田尚男, 藤田恒夫: 標準組織学総論. 第1版, 医学書院, 東京, 92, 1975.
- 15) 齊藤憲治, 他: Chronic idiopathic neutropenia の1例. 臨床血液 19: 31 1978.
- 16) 内野治人, 他編: 病態血液学. 第1版, 南江堂, 東京, 1977, 239頁.
- 17) 織田敏次, 他編: 内科セミナー, 白血病. 第1版, 永井書店, 大阪, 1978, 351頁.
- 18) 林 英夫, 他: 無顆粒球症を経て急性骨髓性白血病を発症した1例. 臨床血液 19: 1379 1978.
- 19) 四宮範明, 他: 8ヶ月間好中球減少症が認められた後, 急性リンパ性白血病を発症した幼児例. 臨床血液 19: 1569 1978.