親子にみられた May-Hegglin anomaly 患者の抜歯経験

西垣 篤正・中島 信也・小林 朗男・山根 源之
野間 弘康・才 藤 純一*

The experience of teeth extraction in father and son with May-Hegglin anomaly

Atsumasa NISHIGAKI・Shinya NAKAJIMA・Akio KOBAYASHI
Genyuki YAMANE・Hiroyasu NOMA・Junichi SAITOH*

Abstract: We have experienced two cases of teeth extraction in father and son with May-Hegglin anomaly. The diagnosis of these cases was determined by preoperative clinical examination for screening of hemorrhagic diathesis. The result of observation of the peripheral blood in patients, we found out some specific inspections of May-Hegglin anomaly. They were 1) giant bizarre blood platelets 2) Döhle inclusion bodies in the polymorphonuclear leucocytes 3) thrombopenia. We have done teeth extraction of those patients without trouble of bleeding by only local haemostatic treatment.

Key words: May-Hegglin anomaly, Döhle inclusion bodies, giant bizarre blood platelets

I. 緒 言

May-Hegglin anomaly は、常染色体優性遺伝形式をとり、巨大奇型血小板の出現、血小板数の減少ならびに顆粒球胞体内に持続的に出現する Döhle 小体様封入体を三主徴とする。

本邦では、1964 年東ら¹⁾の最初の報告以来、現在まで 6 家系 21 例の報告^{2~8)}があるのみで、本疾患に対する口腔外科的処置についての報告はわれわれの渉猟し得た範囲ではみられない。

今回、われわれは術前検査の結果 May-Hegglin anomaly と診断した親子の抜歯を経験したので、その概要を報告するとともに、本疾患について若干の文献的考察を加えたので報告する。

II. 症 例

症例 1

患 者：67歳 男性。

写真 1 口腔内所見 (初診時)

東京歯科大学口腔外科学第 1 講座

(主任：野間弘康教授)

* 東京歯科大学臨床検査室

(主任：中久喜 喬教授)

First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Dental College (Chief: Prof. Hiroyasu Noma)

* Department of Clinical Laboratory, Tokyo dental college (Chief: Prof. Takashi Nakakuki)

受付日：昭和61年1月27日

図1 家系図

写真2 X線所見(初診時)

写真3 巨大奇型血小板(抜歯前)
(May-Giemsa 染色 ×1,000)

初診：昭和59年6月

主訴：71 咀嚼時痛。

現病歴：71 う蝕による歯冠崩壊と咀嚼時痛により、抜歯のため当科を紹介され来院した。

既往歴：20年程前、抜歯経験が2,3回あり、その都度止血困難で、翌朝まで寝具を汚す程の出血があったとのことである。しかし、特に検査等は受けていない。また、抜歯の他には特に異常出血の既往はない。

家族歴：両親の血族結婚はない。患者の同胞は男性4名、女性4名の計8名で、長男、4男、3女、4女の計4名はすでに死亡している。4女は、分娩時出血多量にて死亡したとのことであるが、他3名の死因は不明であ

る。患者の子供は、第1～4子までは、死産および早産で死亡しているが、その原因については不明である。他の3名は現在まで健全である(図1)。

現症：体格、栄養状態は良好。顔色良好。顔面・四肢・関節部等の出血斑、紫斑、腫脹等は認められない。肝、脾臓の腫大もない。

口腔内所見：71 はう蝕症第4度で、歯冠の崩壊が著しい(写真1, 2)。他に特記事項なし。

臨床検査所見：血小板数(2.9万/mm³)の著明な減少と出血時間(12分)の延長が認められた(表1)。また May-Giemsa 染色による末梢血液像には、巨大奇型血小

表 1 臨床検査所見

	症例 1 (父親)	症例 2 (4 男)	5 男	6 男
WBC (/mm ³)	3,700	4,000	8,000	5,100
RBC (/mm ³)	390 × 10 ⁴	530 × 10 ⁴	571 × 10 ⁴	523 × 10 ⁴
Hb (g/dl)	12.0	15.6	16.6	16.0
Ht (%)	36.0	47.0	51.8	49.6
血液像 (%)				
Ba	2	2	1	2
Eo	0	1	7	4
St	0	0	0	0
Seg	47	47	46	48
Ly	51	41	35	36
Mon	2	8	0	0
巨大血小板	(+)	(+)	(+)	(+)
Döhle 小体様封入体	(+)	(+)	(-)	(+)
網状赤血球 (%)	10	7	9	10
血小板数 (/mm ³)	29,000	42,000	307,000	30,000
出血時間 (分)	12	7	2	15
毛細血管抵抗試験 (陰圧法)	(-)	(-)	(-)	(-)
全血凝固時間 (分)	8	8.5	6	6.5
PT (秒)	12.5	11.8	11.4	12.2
APTT (秒)	32.2	34.2	35.0	34.0
血餅収縮能試験 (%)	48	50		
血小板凝集能	軽度低下	軽度低下		
血小板第 4 因子	正 常	正 常		
β-トロポグロブリン	正 常	正 常		
FG (mg/dl)	225	210	270	235

写真 4 好中球胞体内の Döhle 小体様封入体 (←)
(May-Giemsa 染色 ×1,000) 写真 5 好酸球胞体内の Döhle 小体様封入体 (←)
(May-Giemsa 染色 ×1,000)

板の出現が認められた (写真 3)。そこで、われわれはコールターカウンター S・P IV 型を使用し、赤血球、白血球、血小板の平均容積を計測した。赤血球系は、ほぼ正常なヒストグラムを示したが、白血球系ではヒストグラムの Y 軸切片が異常に大きな値を示していた。血小板

系では、ヒストグラムがまったく描かれなかった (図 2)。さらに、末梢血液中の好中球、好酸球の胞体内には、紡錘形あるいは半月形の比較的明瞭な青色の Döhle 小体様封入体が認められた (写真 4, 5)。しかし、凝固系の検査結果には異常はなく、血小板機能系の検査結果

図 2 平均容積ヒストグラム曲線 (コールターカウンター S・P IV型)

も、ほぼ正常であった(表1)。また血液生化学検査、免疫血清学的検査、尿検査を行った結果、RA 試験が陽性である以外は特に異常は認められなかった。患者の子供の血液検査を行ったところ、4男(症例2)と6男では患者とはほぼ同様な結果が得られた。5男では、血小板数の減少、Döhle 小体様封入体は認められなかったが、末梢血液中に巨大奇型血小板の散在が観察された(表1)。

診断: 以上の諸検査の結果および臨床所見より、患者を May-Hegglin anomaly と診断した。

処置および経過: 昭和59年11月 日入院管理下に、1/8万アドレナリン添加2%キシロカインの局所麻酔下に、通法に従い抜歯した。抜歯窩にはオキシセルを填塞後、3糸縫合し、あらかじめ作製しておいたレジン保護床とサージカルパックを用いて圧迫固定した(写真5)。術中術後の出血は、通常の抜歯と比較してほとんど変ることなく、あらかじめ準備しておいた濃縮血小板の輸注は不要であった。抜歯1週間後、保護床を除去し抜糸を行ったが、治癒経過は良好であった。

症例2

患者: 37歳 男性。(症例1の第4子)

初診: 昭和60年6月

主訴: 8| 自発痛。

現病歴: 2～3日前より、8|部に拍動性の疼痛が発現し、父親の紹介により当科を受診した。

既往歴: 昭和42年、虫垂炎の手術後、止血困難となり輸血を受けている。日常生活においては、歯牙刷牙掃時に

写真 6 レジン保護床装着時

歯齦出血を認め、また時おり鼻出血があるが、特に検査は受けていない。抜歯経験はない。

現症: 体格は良好。歯痛のため、十分な睡眠と摂食ができず顔色はやや貧血色であった。他に特記事項なし。

口腔内所見: 8|の歯冠崩壊は著しく、自発痛、咬合時痛、打診痛が強度で、頬側歯槽粘膜には発赤、圧痛が認められた。

臨床検査所見: 患者は、症例1の父親と同様に、血小板数(4.2万/mm³)の減少、出血時間(7分)の延長が認められた(表1)。また末梢血液中に、巨大奇型血小板の出現、胞体内に Döhle 小体様封入体をもつ顆粒球が認められた。その他の検査では、特に異常は認められ

表 2 抜歯後臨床検査所見

	症例 1	症例 2
WBC (/mm ³)	4,700	4,000
RBC (/mm ³)	390×10 ⁴	519×10 ⁴
Hb (g/dl)	12.0	15.0
Ht (%)	36.0	47.0
血液像 (%)		
Ba	1	2
Eo	2	2
St	0	4
Seg	66	52
Ly	24	35
Mon	7	5
巨大血小板	(+)	(+)
Döhle 小体様封入体	(+)	(+)
網状赤血球 (%)	11	11
血小板数 (/mm ³)	56,000	86,000
出血時間 (分)	6	2
毛細血管抵抗試験 (陰圧法)	(-)	(-)
PT	11.6	11.4
APTT	31.9	25.8

め作製しておいたレジン保護床とサージカルバックを用いて、圧迫した。抜歯 1 週間後、保護床を除去し抜糸を行ったが、治癒経過は良好であった。

術後臨床検査所見：抜歯 1 週間後の、血液検査結果は、症例 1 では血小板数 (5.6 万/mm³)、出血時間 6 分、症例 2 では血小板数 (8.6 万/mm³)、出血時間 3 分と、血小板数の増加および出血時間の短縮が認められた (表 2)。また末梢血液像では、巨大血小板の小型化傾向が認められた (写真 7)。

III. 考 察

1909 年 May⁹⁾は、多核白血球の胞体内に紡錘形ないし半月形の封入体を有する健康な女性について記載した。その後 1945 年 Hegglin¹⁰⁾が同様な封入体を有し、巨大血小板の出現と血小板数減少を合併した親子を発見し、これを独立疾患とみなし May-Hegglin anomaly と定義した。最近では本症は、常染色体優性遺伝形式をとる¹⁰⁻¹²⁾とされているが、遺伝性の証明されていない例も報告^{4,7,13)}されている。

本症は、大多数が臨床症状を欠くが、一度ストレスが加わると輸血を必要とする程の大量出血を起こすことも知られている。さらに報告例のなかには、特発性血小板減少性紫斑病と誤診され、脾臓を摘出されたり、副腎皮質ホルモンの大量投与を受けたりしたものや、他の疾患の診察中偶然に発見されたものも多い^{3,4,6,7)}。

しかし、本症の診断は白血球および血小板の特徴的な所見から比較的容易であると考えられる。すなわち本症では、末梢血液中の白血球胞体内に比較的境界明瞭な青色の封入体が認められる。この封入体は、感染、妊娠、火傷、悪性腫瘍などで一過性に出現する Döhle 小体に類似している。しかし本症でみられる封入体は、Döhle 小体と比較して境界が明瞭で形も大きく、持続的な出現をみるなどの相異点がある。Cawley ら¹⁴⁾は、Döhle 小体が好中球のみに認められるのに対し、この封入体は好酸球、好塩基球さらに単球にも認められると述べている。Warner ら¹⁵⁾は、この封入体は造血幹細胞のレベルですでに決定されていると述べている。さらに Warner ら¹⁵⁾や Jordan ら¹¹⁾は、電顕所見において、封入体中に直径 50Å の種々の長さの線維状構造物が観察され、これは Messenger RNA の残遺物であろうと推定している。

さらに、本症においては血小板数の著明な減少と巨大奇型血小板の出現が認められる。塚田ら⁶⁾は、本症においては血小板の大小不同が著明で、大きなものは赤血球大まで達していると述べている。また佐々木ら^{3,4)}は、電顕所見より本症の血小板は正常血小板の数倍の大きさを示し、その構造においても、滑面小胞体が管状に連続してみられ、血小板分離小胞の残存を思わせる。これ

写真 7 巨大奇型血小板 (抜歯後)
(May-Giemsa 染色 ×1,000)

なかった。

診 断：以上の所見より、May-Hegglin anomaly と診断した。

処置および経過：急性化膿性根端性歯牙支持組織炎の診断のもとに、初診時、1/8 万アドレナリン添加 2%キシロカイン局所麻酔下に、根管を開放し、抗生物質と鎮痛剤を投与した。急性炎症症状が消退したあと、昭和 60 年 9 月、局所麻酔下に通法に従い 8 を抜歯した。抜歯窩にはオキシセルを填塞後、3 糸縫合し、あらかじ

は、骨髓巨核球から血小板への分離が不十分であったことを示唆するもので、血小板分離機構が何らかの原因で障害を受け、幼若で巨大なまま分離されたものであろうと推定している。

今回われわれが報告した症例1は、患者の既往歴、患者の同胞に分娩時出血による死亡があったこと、さらに子供に早産、死産による死亡が多いことから、遺伝性の出血性素因を疑い臨床検査を行った。その結果、末梢血液中の好中球および好酸球の胞体内に、比較的境界明瞭なDöhle小体様封入体が認められた。また巨大奇型血小板の出現を認め、血小板数は 2.5 万/mm^3 と著しい減少を示した。また症例2の第4子と第6子にもほぼ同様な所見が認められた。そこで症例1について、コールターカウンターS・PⅣ型で血小板の平均容積サイズを測定したところ、 $15 \sim 30 \text{ fl}$ の間にピークが存在することが判明した。つまり、血小板系ヒストグラムが描かれていないことから、患者の血小板のサイズ分布幅は最大測定域 20 fl を越え、ピークが $2 \sim 15 \text{ fl}$ の範囲から外れていることがわかる。また白血球系ヒストグラムの 35 fl 以下のY軸切片のピークは、巨大血小板がオーバーラップしたものと考えられる。したがって、患者の血小板の平均容積サイズは、 $15 \sim 30 \text{ fl}$ の間にピークをもち、これは通常の約4～8倍にあたることわかる(図2)。以上のごとく、親子2代にわたり好中球および好酸球の胞体内に恒常性にDöhle小体様封入体を認めたこと、また巨大奇型血小板の出現と血小板数の著明な減少を認めたことより、われわれはMay-Hegglin anomalyと診断した。佐々木ら^{3,4)}は、May-Hegglin anomalyの約1/4のものに易出血傾向がみられると述べている。これは、血小板数の減少が主原因とされているが、最近では岸本ら⁸⁾や安永ら¹⁶⁾は、血小板機能系の異常も指摘している。しかし、これについてはいまだ不明な点が多い。われわれの2症例においても、臨床検査結果では出血傾向を認めたが、抜歯は局所処置のみで術中術後の異常出血をみることなく治癒させることができた。さらに興味ある所見は、2症例とも抜歯1週後の血液検査(表2)において、巨大血小板の小型化、血小板数の増加傾向ならびに出血時間の短縮が認められたことである。これらの変化については、われわれが渉猟し得た範囲では全く報告されていない。May-Hegglin anomalyにおいては、骨髓巨核球より血小板が分離する際の異常により末梢血液に巨大血小板が出現すると報告されていることから、抜歯によりこの分離機構に何らかの影響が及ぼされるのではないかと考えられる。

またわれわれの症例においては、親子2代にわたる検索しか行えなかったため、遺伝形式については明確な結論は出せなかった。しかし、遺伝的要因は明らかであると思われる。

IV. 結 語

今回、われわれは問診により遺伝性の出血性素因を疑い術前検査の所見よりMay-Hegglin anomalyと診断した親子の抜歯を経験し、局所止血処置のみで良好な結果を得ることができたので、若干の文献的考察を加え、報告した。

稿を終えるにあたり、本症の診断においてご教示をいただいた千葉大学第1内科米満助教授に深謝いたします。また、血液検査結果の一部は米満助教授によります。

なお、本稿の要旨は第132回日本口腔外科学会関東地方会において発表した。

引 用 文 献

- 1) 東 隆介, 八田喜弘, 他: May-Hegglin anomalyの1家系(抄). 臨床血液 8: 220-221 1967.
- 2) 三村 一, 篠井 格, 他: May-Hegglin anomalyの1家系(抄). 臨床血液 10: 214-215 1969.
- 3) 佐々木康彦, 柴田 昭, 他: May-Hegglin anomalyの1例. 臨床血液 11: 518-524 1970.
- 4) 佐々木 毅, 橋 芳郎, 他: May-Hegglin anomalyの1例(抄). 日内会誌 61: 854 1972.
- 5) 小野清寿, 佐々木康彦, 他: May-Hegglin anomalyの2例. 日血会誌 38: 782-785 1975.
- 6) 服部 晃, 小池和夫, 他: May-Hegglin 異常の1例(抄). 日内会誌 66: 717 1977.
- 7) 鈴木正義, 長沼雄峰, 他: May-Hegglin anomalyの1家系. 小児科診療 46: 1087-1091 1983.
- 8) 岸本裕司, 高山 進, 他: May-Hegglin 異常2症例の血球超微形態と血小板機能について(抄). 日血会誌 48: 538 1985.
- 9) May, R.: Leukocyten einschüsse. Dtsch Arch Klin Med 96: 1-6 1909.
- 10) Hegglin, V.R.: Gleichzeitige konstitutionelle Veränderungen an Neutrophilen und Thrombozyten. Helv Med Acta 12: 439-440 1945.
- 11) Jordan, S.W. and Lansen, W.E.: Ultrastructural studies of the May-Hegglin anomaly. Blood 25: 921-932 1965.
- 12) Petz, A., Smith, I., et al.: The May-Hegglin anomaly: a study of three cases (Abstract). Clin Res 8: 215 1960.
- 13) Holsclaw, D.M.: May-Hegglin anomaly associated with glossitis, pharyngitis and muscular hypotonia. Pruc Roy Soc Med 57: 835-836 1964.
- 14) Cawley, J.C., Hayhoe, F.G., et al.: The inclusions of the May-Hegglin anomaly and Döhle bodies of infection on ultrastructural comparison.

- sons. Br J Haematology 22: 491-496 1972.
- 15) Warner, J.R., Rich, A., et al.: Electron microscope studies of ribosomal clusters synthesizing hemoglobin. Science 138: 1399-1403 1963.
- 16) 安永幸二郎: 先天性血小板異常症. 臨床と研究 53: 974-979 1976.
-