口腔内に初発症状の発現をみた Refractory anemia with excess of blasts (RAEB) の1例

村山 高章・猿田 真士・綾 真一郎・岩坪 吟子

A patient with RAEB showing initial symptoms in the oral cavity

Takafumi MURAYAMA・Shinji SARUTA・Shin-ichirou AYA
Reiko IWATSUBO

Abstract: According to the FAB classification, refractory anemia with excess of blasts (RAEB) is a subtype of myelodysplastic syndrome (MDS) and a preleukemic condition that is often transformed into acute myelogenous leukemia (AML).

We encountered a patient with RAEB who complained of oral symptoms. The patient, a 52-year-old male, visited our hospital due to swelling of the lower jaw on the right side. After treatment such as tooth extraction and incision, poor healing of the extraction cavity was observed. Based on the results of close examination, a diagnosis of RAEB was made. The condition progressed to AML after 9 months.

It seems to be important that oral symptoms were the initial symptoms that led to the diagnosis of RAEB in this patient.

Key words: refractory anemia with excess of blasts (RAEB), myelodysplastic syndrome (MDS) (骨髄異形成症候群), oral symptoms (口腔病変)

緒 言

Refractory anemia with excess of blasts (以下 RAEB) は, French-American-British Cooperative group によって提唱された分類 (以下 FAB 分類)¹⁻⁵⁾(表 1) において, いわゆる前白血病状態である骨髄異形成症候群(Myelodysplastic syndrome, 以下 MDS) のサブタイプのひとつであり^{2,3,6)}, 白血病により近い RAEB in transformation (以下 RAEB-T) とともに急性骨髄性白血病 (以下 AML) へ移行する可能性が高い疾患である。

歯肉の腫脹・出血, 粘膜の潰瘍・出血など, 白血病における口腔症状はよく知られているが^{7,8)}, 今回われわ

れは抜歯後治癒不全を契機に RAEB と診断され, 8か月後に AML に進展した症例を経験したので, 若干の考察を加えその概要を報告する。

症 例

患 者: 52歳 男性。

初 診: 1986 (昭和61) 年 4 月 〇〇。

主 訴: 右側頬部から顎下部の腫脹。

既往歴: 12歳時, 鼻出血にて約 1 週間入院。

家族歴: 特記事項を認めず。

現病歴: 昭和61年 3 月 〇〇より右側上顎白歯部の疼痛を訴え某歯科医院を受診し投薬を受けたが, 軽減しなかった。同年 3 月 〇〇他歯科医院受診し同部の切開処置および抗生剤投与を受けたが, やはり症状軽減せず, 右側頬部から顎下部にかけての腫脹, 発熱, 顎下リンパ節の腫脹を認め, 紹介により当科を受診。

現症: 身長 155 cm, 体重 55 kg. 栄養状態は普通。体温 37.5°C。右側頬部から顎下部にかけてびまん性の腫

京都第一赤十字病院歯科口腔外科

(主任: 岩坪吟子部長)

Clinic for Oral and Maxillofacial Surgery, Kyoto

First Red Cross Hospital (Chief: Reiko Iwatsubo)

受付日: 平成元年 9 月 7 日

表 1 急性白血病の FAB 分類のまとめ

I. リンパ芽球性白血病 lymphoblastic leukemia.	
L 1.	小細胞性, 均一性, 核形規則性, 核小体はみられないが, みられても小形, 不明瞭, N/C 比大, 細胞質少量, 小児に多く, 予後がよい.
L 2.	大細胞性, 不均一性, 核形不規則, 核小体 1 個以上で, 大きいものもある. N/C 比小さい, 成人に多く, 予後はよくない.
L 3.	Burkitt 型, 大細胞性, 均一性, 核形円形または楕円形, 核小体 1 個以上, 細胞質かなり多く, 好塩基性で, 空胞が目立つ. B 細胞である. (L 1. と L 2. の区別には scoring system がある. 両者の 25% は T 細胞性であるか, 他はリンパ性の性格がない)
II. 骨髄性白血病 myeloid leukemia.	
M 1.	未分化型骨髄芽球性白血病 myeloblastic leukemia without maturation.
M 2.	分化型骨髄芽球性白血病 myeloblastic leukemia with maturation.
M 3.	前骨髄球性白血病 hypergranular promyelocytic leukemia.
M 4.	骨髄単球性白血病 myelomonocytic leukemia.
M 5.	単球性白血病 monocytic leukemia.
M 6.	赤白血病 erythroleukemia.
III. 骨髄異形成症候群 myelodysplastic syndrome (MDS).	
1)	refractory anemia RA.
2)	RA with ring sideroblasts (acquired idiopathic sideroblastic anemia).
3)	RA with excess of blasts RAEB.
4)	chronic myelomonocytic leukemia CMML.
5)	RAEB in transformation.

表 2 臨床検査成績 (初診時)

血液一般		生化学検査	
赤血球数	341×10 ⁴ /μl	TP	7.0 g/dl
Hb	9.3 g/dl	ALB	3.9 g/dl
Ht	28.2%	GOT	22 mU/ml
白血球数	10,710/μl	GPT	15 mU/ml
白血球分類		LDH	400 mU/ml
N. Band	22.0%	ALP	176 mU/ml
N. Seg	44.0%	Ch-E	210 mU/ml
Lymp	33.0%	T-Bil	0.5 mg/dl
Mono	0.0%	D-Bil	0.2 mg/dl
Eos	0.0%	AMY (血中)	61 U/l
Baso	0.0%	BUN	14 mg/dl
血小板	44.1×10 ⁴ /μl	CRE	0.7 mg/dl
出血時間	4.00 min	Ca	9.2 mg/dl
PT	12.2 sec	Na	140 mEq/l
	(対照 11.5)	Cl	101 mEq/l
APTT	34.4 sec	血糖値	92 mg/dl
	(対照 31.8)

写真 1 初診時のオルソパントモグラム

た口底にびまん性の腫脹を認めた。

臨床検査所見 (4月) : 末梢血液像では軽度の正球性正色素性貧血と血小板増加を認めた。白血球数は 10710/μl とやや増加していたが、分類に著変を認めなかった (表 2)。

X線所見 : 6| に著しい歯周炎像を認めた。5| は埋伏していた (写真 1)。

処置および経過 : 昭和 61 年 4 月 右側上顎臼歯部歯周炎, 右側頬部・口底蜂窩織炎の臨床診断にて, 76| 抜歯および同部の切開処置を行ったが排膿は認めなかった。即日入院後, 抗生剤を静注・筋注・内服投与した。翌日, 創部出血著しく, 止血剤と止血子をを用い局所止血

脹を認め、頬部は弾性軟、他は弾性硬であった。開口障害を認め、最大開口量は二横指弱。口腔内所見では、654| 部頬側歯肉に膿瘍状の腫瘍 (2×4 cm) を認め、ま

表 3 臨床検査成績 (対診時)

血液一般		生化学検査	
赤血球数	329×10 ⁴ /μl	TP	7.3 g/dl
Hb	8.4 g/dl	GOT	34 mU/ml
Ht	27.5%	GPT	34 mU/ml
白血球数	5,610/μl	LDH	546 mU/ml
白血球分類		ALP	178 mU/ml
N. Band	9.0%	T-Bil	0.4 mg/dl
N. Seg	23.0%	骨髓像	
Lymph	60.0%	有核細胞数	34.0×10 ⁴
Mono	1.0%	Myeloblast	9.2%
Eos	0.0%	N. Promyelo	14.4%
Baso	0.0%	N. Myelo	21.2%
Blast	7.0%	N. Meta	4.4%
血小板	60.5×10 ⁴ /μl	N. Band	20.0%
		N. Seg	3.6%
		Erythroblast	18.8%

写真 2 RAEB 診断時の顔貌

写真 3 RAEB 診断時の口腔内写真

写真 4 口腔内写真 (昭和61年 4月25日)

写真 5 口腔内写真 (昭和62年 1月 5日)

を行った。1週間経過観察中、止血良好で右側下顎部の腫脹も徐々に改善傾向であった。しかし、同部は依然弾性硬であり、76) 抜歯窩も治癒不全であった。同年4月より末梢血中に芽球が出現したため、当院第三内科(血液内科)へ対診した。対診時の臨床検査成績(4月)を表3に示した。白血球数は5,610/μlで、ペルオキシダーゼ染色陽性の芽球を7.0%認めた。末梢血塗抹標本にて、好中球顆粒の減少、ペルオキシダーゼ染色陰性好中球や巨大血小板の出現を認めた。骨髓は過形成性で、骨髓芽球を9.2%認めた。以上より、RAEBの診

断にて第三内科で経過観察の運びとなった。写真2、3はRAEB診断時の顔貌および右側上顎臼歯部であるが、抜歯窩周囲の病理組織検査結果は慢性歯肉炎であった。口腔衛生指導を続けたところ、口腔症状改善し(写真4)4月28日退院した。しかし、同年10月下旬、出血傾向出現。11月下旬、白血球数12,580/μl、芽球17%とRAEB-Tに進展し輸血も必要となった。12月下旬、白血球数36,460/μl、うち芽球30%とAML(M2)に

写真 6 口腔内写真 (昭和62年 3 月10日)

進展, 同時に左側上顎臼歯部の腫脹・疼痛および発熱を認め昭和62年1月 第三内科に入院した。入院時 67 口蓋側歯肉に潰瘍形成を認めたが (写真5), 潰瘍部の清掃および抗生剤軟膏の局所塗布により改善がみられた (写真6)。入院後, 化学療法や輸血などが行われたが, 同年8月 脳内出血のため死亡にいたった

考 察

FAB 分類は, 1976年に French-American-British Cooperative group によって提唱され以後修正・追加されているが¹⁻⁵⁾, 現在一般に定着しており, その中で RAEB は表1のように位置づけされている。

RAEB は治療抵抗性で, しばしば白血球減少や血小板減少を示す。骨髓は正形成あるいは過形成で芽球の増加を伴い, 各段階の顆粒球の成熟障害像が特徴的所見である。病態としては AML へ移行し出血・感染などの合併症をきたすもの, 白血病に移行しないものなどその転帰は多彩であるが^{9,10)}, 平均生存期間は約1年といわれている。

治療として抗白血病剤による化学療法については, 患者の年齢・全身状態などを考慮した上で現在検討されているが, 多剤併用化学療法は今のところ一般に禁忌であり, 成分輸血・抗生剤などの対症療法で経過観察し, AML へ移行した後に強力な化学療法を行うのが普通である^{9,10,11)}。しかし, MDS から発症した急性白血病は化学療法抵抗性のことが多い¹²⁾。副腎皮質ステロイドや蛋白同化ステロイドについてはほとんど効果が認められない^{13,14)}。症例によっては, 骨髓移植が有効なことがある¹¹⁾。

白血病患者が発症時に, その口腔症状を訴えて歯科・口腔外科を受診することもまれではなく^{15,16)}, 口内炎, 粘膜潰瘍, 壊死性歯肉炎, 歯肉出血などがみられる。RAEB の症例報告の中でその局所症状の一つとして, 繰り返す喉頭・咽頭の感染¹⁷⁾, 頸部リンパ節炎・口腔

内カンジダ症の反復罹患¹⁸⁾, 口腔粘膜下点状出血などの記載はあるが¹⁹⁾, 口腔内所見などに関する詳細な報告はないようである。今回われわれは前白血病患者のひとりである RAEB の口腔症状を経験したが, 口腔症状を契機に全身疾患を発見できたことにも意義があり, 難治性の口腔症状の場合, 全身疾患を疑うという重要性を再認識した。口腔症状に関しては, 患部に既存していた歯周炎が腫脹を誘発し, 抜歯や切開処置が持続性出血を誘発したと推定される。武田ら²⁰⁾は急性白血病患者の積極的な口腔管理を勧めているが, RAEB においても口腔衛生指導により症状改善したことから, 急性白血病患者に準じた積極的な口腔管理が有効であると考えられる。

結 語

口腔内に初発症状の発現をみた RAEB の症例を経験したので, 若干の考察を加えて報告した。

本論文の要旨は, 第16回日本口腔外科学会近畿地方会 (1988, 高槻市) において発表した。

稿を終えるにあたり, ご教示いただいた本院第三内科 藤井浩先生に深謝致します。

引 用 文 献

- 1) Bennet, J.M., Catovsky, D., et al.: Proposals for the classification of the acute leukemias. *Br J Haematol* 33: 451-458 1976.
- 2) Bennet, J.M., Catovsky, D., et al.: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 51: 189-199 1982.
- 3) 天木一太: 急性白血病の FAB 分類および骨髓異形成症候群 Myelodysplastic syndrome MDS. *臨床と研究* 61: 1511-1514 1984.
- 4) 天木一太: 急性白血病の FAB 分類と化学療法. *内科* 55: 817-822 1985.
- 5) 天木一太: FAB 分類 1985 および FAB 分類の臨床応用. *臨床と研究* 65: 350-357 1988.
- 6) 高久史麿: Myelodysplastic syndrome. *臨床と研究* 65: 387-391 1988.
- 7) 柘植精一: 白血病に於ける口腔病変の病理学的研究. *名古屋医学* 76: 125-134 1958.
- 8) 高木 興, 石川梧朗: 白血病の口腔所見について. *口病誌* 49: 110-120 1982.
- 9) 土屋 純: Refractory anemia with excess of blasts の経過と治療. *診断と治療* 72: 2422-2426 1984.
- 10) 鎌田七男: 非定型性白血病と Myelodysplastic syndrome の病態と治療. *医学のあゆみ* 128: 1069-1074 1984.
- 11) 吉田弥太郎: RAEB の治療. *CURRENT THERAPY* 6: 598-602 1988.

- 12) 朝長万左男: Refractory Anemia と Myelodysplastic Syndrome. 内科 52: 14-19 1983.
 - 13) 土肥博雄, 鎌田七男: 前白血病状態の治療. 内科 55: 860-863 1985.
 - 14) 山岸司久: 治療へのアプローチ. 内野治人, 他. 編: 前白血病状態. 第1版, 医歯薬出版, 東京, 1984, 96-99頁.
 - 15) 藤田修一, 岡邊治男, 他: 口腔症状を主訴とした急性白血病の1例. 口科誌 36: 750-754 1987.
 - 16) 平野吉雄, 村田睦雄, 他: 口唇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.
 - 17) 沖田 肇: 骨髄生検像一特に RAEB 症例を中心に. 内野治人, 他. 編: 前白血病状態. 第1版, 医歯薬出版, 東京, 1984, 13-20頁.
 - 18) 朝長万左男: Refractory anemia with excess of myeloblasts. メディチーナ 17: 1208-1210 1980.
 - 19) 辻 求, 花井 淳, 他: RAEB から AML に移行した2剖検例. 阪大医学誌 39: 411-414 1987.
 - 20) 武田元一, 堀 恒孝, 他: 急性白血病患者の口腔内管理の経験. 日口外誌 31: 898-908 1985.
-