白血病患者の口腔粘膜潰瘍に関する研究
 ——血液凝固第 XIII 因子, 血漿 fibronectin,
 α_2 -plasmin inhibitor の変動を中心に——

玉 繁 雅 之

A study of oral mucosal ulcers in leukemia patients
 ——Changes in plasma coagulation Factor XIII, plasma
 fibronectin, and α_2 - plasmin inhibitor levels——

Masayuki TAMASHIGE

Abstract: Plasma levels of factor XIII and its substrates [plasma fibronectin (PFN) and α_2 -plasmin inhibitor (α_2 -PI)] were measured in leukemia patients with intractable oral mucosal ulcers to study the implications of these parameters in ulcer formation and healing. The findings were as follows:

1. Oral mucosal ulcers appeared predominantly on the buccal surface of the gingiva at the lower molars and at the margin of the tongue.
2. Regarding the relationship between oral mucosal ulceration and chemotherapy agents, the incidence of ulcers was higher when Ara-C, ADM, DNR, VCR or PSL were administered.
3. There was no significant difference in the plasma factor XIII level between healthy individuals and leukemia patients without ulcers, while PFN and α_2 -PI levels were slightly higher in the latter.
4. Factor XIII, PFN and α_2 -PI levels were significantly lower at the time of oral mucosal ulcer formation than in the absence of an ulcer.
5. The platelet count was significantly lower in the presence of an oral mucosal ulcer than in its absence.
6. There was no significant difference between the time of oral mucosal ulcer formation and absence of ulcer in terms of plasma fibrinogen (Fib) level, WBC count or neutrophil count.
7. The CRP level was significantly higher at the time of oral mucosal ulcer formation than in the absence of such an ulcer, while the T-P level showed no significant difference between the presence and absence of oral mucosal ulcer.
8. The incidence of ulcer formation was higher in patients with a WBC of $<1,000/\text{mm}^3$ and a neutrophil count of $<500/\text{mm}^3$.
9. No correlation was noted between the factor XIII level, the α_2 -PI level, the PFN level and the platelet count at the time of oral mucosal ulcer formation.
10. A positive correlation was shown between factor XIII and PFN levels, between the α_2 -PI and Fib. levels, between the factor XIII level and platelet count, and between the factor

XIII and T-P levels in the absence of an oral mucosal ulcer.

Various blood parameters were thus measured in leukemia patients in the presence and absence of ulcerous lesions of the oral mucosa and the results suggested that factor XIII and related factors forming its substrate may play a role in the development and healing of ulcers.

Key words: leukemia (白血病), oral mucosal ulcer (口腔粘膜潰瘍), plasma coagulation factor XIII (血液凝固第XIII因子), plasma fibronectin (血漿フィブロネクチン), α_2 -plasmin inhibitor (α_2 -プラスミンインヒビター)

結 言

現在、白血病に対して行われている治療の主体は化学療法であり、近年新しい化学療剤の開発が進むにつれ、併用療法や投与方法の工夫、あるいは支持療法の進歩も著しく、より一層強力な化学療法が施行されるようになってきた。その結果、多くの症例で寛解導入に成功し、長期生存者の増加もめざましく延命率も飛躍的に向上しており、さらに骨髄移植療法の導入により一層治療率が向上してきている¹⁾。しかし化学療法の強力化に伴い、重篤な感染症や出血あるいは薬剤による副作用が出現する機会も増加してきている²⁾。白血病では高頻度に感染症の合併がみられ、特に急性白血病の寛解導入療法中では、抗白血病剤による多剤併用療法などにより、好中球減少症時期に一致して重篤な感染症が合併するケースが多い³⁾。この感染症が現在でも高い死亡率を有し、出血死とならんで白血病治療の最大の障害となっている。

口腔領域においても白血病に合併する症状は種々の様相を呈しており、特に顆粒球減少および抗白血病剤などによる免疫機能の低下、あるいは薬剤の副作用と思われる広範な口腔粘膜潰瘍形成を伴う口内炎が併発する頻度は高い。さらに細菌感染を伴うと潰瘍は深在性へと移行していく傾向にあり高度の疼痛や摂食障害など局所症状のみならず病変が拡大し高度になると原疾患の治療を妨げるばかりでなく、時には重篤な状態に移行することもある。これに対しては現在有効な予防法も治療法も確立されておらず、難治性口腔粘膜潰瘍の出現は白血病の治療において大きな問題となっている。

一方、創傷治癒を遅延させる因子として、血行障害、感染、異物、繰り返し加わる外力などの局所因子と低蛋白血症、貧血、低酵素血症、糖尿病、抗癌剤、副腎皮質ホルモン投与などがあげられるが、近年全身の因子の1つとして血液凝固第XIII因子(以下XIII因子)が注目されている。

XIII因子は、フィブリン安定化因子(fibrin stabilizing factor, FSF)とも呼ばれ、血液凝固反応の最終段階で生じたフィブリンに、イソペプチド結合よりなる分子間架

橋(cross link)を形成する酵素の前駆体で、血中に活性基を有する subunit a と carrier protein としての subunit b の結合した α_2b_2 の形で存在する。近年、fibronectin (以下 FN) もその基質となることが報告され、フィブリンの α 鎖との間に架橋結合されることが認められ⁴⁾、さらに plasmin inhibitor の主役をなす α_2 -plasmin inhibitor (以下 α_2 -PI) も同様にフィブリンの α 鎖間と架橋結合されることが、また FN とコラゲン間にも同様の架橋が形成されることが確認されている⁴⁾。これらの架橋形成は、強固なフィブリン形成により止血や組織細胞間のネットワーク形成、フィブリンのプラスミンに対する抵抗性など、止血および創傷治癒の面において重要と考えられている。先天性 XIII 因子欠乏患者では、出血性素因のほか、あきらかな創傷治癒不全がみられることや⁵⁾、XIII 因子が *in vitro* の実験において、線維芽細胞の増殖を促進し、組織修復へと進むといわれている^{6,7)}。また手術後に血中 XIII 因子の低下症例においては創傷治癒不全を招来する率が高く、XIII 因子製剤の投与による改善例も報告されている。このように XIII 因子とその基質は、炎症初期における組織修復因子として、線維芽細胞の遊走、増殖さらには肉芽形成にも関与していることを示す成績が少なくない。XIII 因子の生理的機能障害の誘因として、手術、出血などの消費的要因や各種疾患による因子量の低下があげられる。

口腔外科領域においても手術時の因子量の低下や、血液疾患患者の処置前における検査より創傷治癒不全の予想される場合も少なくなく、創傷治癒はきわめて重要な問題であるが、白血病患者における難治性口腔粘膜潰瘍に対しては、創傷治癒の面よりの検討がなされていないのが現状である。

本研究は、白血病患者における口腔症状のうち特に原疾患の治療に少なからず影響を及ぼすと思われる難治性口腔粘膜潰瘍に対し、創傷治癒の面より検討を試みた。すなわち近年創傷治癒と関連が深いとされている XIII 因子、血漿 fibronectin (以下 PFN)、 α_2 -PI の血漿、組織蛋白因子ならびに血小板数、白血球数、好中球数、フィブリノゲン量(以下 Fib)、CRP、血清総蛋白量(以下 T-P)が口腔粘膜潰瘍形成因子としていかに関与してい

るかについて検討を行った。

研 究 対 象

対象は昭和61年4月より平成3年10月までの6年6か月の間に、東京医科大学病院内科および小児科において、白血病の診断のもとに治療中であった患者のうち、口腔粘膜潰瘍形成のため口腔外科を受診した患者で、採血に支障がなく口腔粘膜潰瘍以外に変動を与えるような要因がなかった急性骨髄性白血病（以下 AML）17例、急性リンパ性白血病（以下 ALL）14例、急性骨髄性単球性白血病（以下 AMMoL）3例、急性単球性白血病（以下 AMoL）2例、急性前骨髄性白血病（以下 APL）2例、慢性骨髄性白血病（以下 CML）7例、慢性リンパ性白血病（以下 CLL）2例計47例である。また健康者30名についても同様に測定を行い対照とした。

研 究 方 法

前記、白血病患者の口腔粘膜潰瘍形成時および非潰瘍時に、以下の項目について検索および測定を行った。

1. 白血病患者における口腔粘膜潰瘍の発症部位。
2. 口腔粘膜潰瘍と化学療法剤との関係
3. 健康者30名と白血病患者の非潰瘍形成時における XIII 因子、PFN、 α_2 -PI の測定。なお検定方法は XIII 因子および α_2 -PI は Welch の検定、PFN は t 検定を行った。

4. 白血病患者の口腔粘膜潰瘍形成と各因子との関係
白血病患者の経過中に口腔粘膜にきわめて難治性で広範囲な潰瘍を形成した症例について以下の項目を測定し、潰瘍形成が認められなかった症例と比較検討を行った。

- 1) XIII 因子
- 2) PFN
- 3) α_2 -PI
- 4) Fib
- 5) 血小板数
- 6) 白血球数
- 7) 好中球数
- 8) CRP
- 9) T-P

検定方法は XIII 因子、PFN、 α_2 -PI、Fib、CRP、T-P は t 検定を血小板数、白血球数、好中球数は Welch の検定を行った。

5. 白血球数、好中球数と口腔粘膜潰瘍の出現頻度

6. 各因子の相互関係について

1) 口腔粘膜潰瘍形成時における XIII 因子、PFN、 α_2 -PI、Fib、血小板数の相互関係。

2) 口腔粘膜非潰瘍時における XIII 因子、PFN、 α_2 -PI、

Fib、血小板数の相互関係。

3) 口腔粘膜潰瘍形成時における T-P と XIII 因子の相互関係。

各因子の相互関係は Pearson の積率相関係数を求めた。

7. XIII 因子活性の測定法

1) Lorand の蛍光、ゲル濾過法

血液検体は、抗凝固剤として 3.8% クエン酸ナトリウムを加えて混和し、3,000 r.p.m. 15分間遠心分離して血漿を分離後 -80°C に凍結させ、使用直前に 37°C の恒温槽にて溶解して使用した。

2) 測定器具および試薬

- (1) 蛍光光度計 F3000（日立製作所）
- (2) 恒温槽 BF-21（ヤマト科学）
- (3) XIII 因子測定試薬セット（ヤトロン）

3) 測定原理

活性化された XIII 因子はトランスグルタミナーゼとして作用し、カゼインの γ -グルタミル基と蛍光物質であるダンシルカダベリンのアミノ基を結合させ、カゼイン-ダンシルカダベリン結合物を生成する。この反応物をカラムにかけ、遊離型のダンシルカダベリンを除き、結合型のカゼイン-ダンシルカダベリンを溶出させ、その蛍光強度を測定する。

8. PFN 濃度の測定法

1) 一元放射状免疫拡散法（SRID 法）

血液検体に 3.8% クエン酸ナトリウムを加え混和し、3,000 r.p.m. 15分間遠心分離して血漿を分離 -80°C に凍結保存し、測定時溶解して使用した。

2) 測定器具および試薬

- (1) ダイアル式マイクロディスペンサー（ドラモンド）
- (2) LC-パルチゲン、フィブロネクチン（ヘキスト）
- (3) LC-パルチゲン用蛋白標準血漿（ヘキスト）

3) 測定原理

抗ヒトフィブロネクチン抗体を含む寒天平板に小孔をあけ、一定量の抗原を添加し拡散させると血漿中のフィブロネクチンと抗ヒトフィブロネクチン抗体が反応し、抗原抗体の最適比のところで沈降輪を生じる。抗原濃度と面積は比例関係にあるため、検量線を用いて沈降輪の直径を測定することにより濃度を求める。

9. α_2 -PI 抗原量の測定方法

1) 免疫比濁法（TAI 法）

血液検体に 2Na-EDTA を加えて混和し、3,000 r.p.m. 15分間遠心分離して血漿を分離 -80°C に凍結保存し測定時溶解して測定した。

2) 測定器具および試薬

- (1) COBAS FARA 自動分析装置（ロシュ）
- (2) 免疫比濁用ポリマーバッファー液（バクスター）
- (3) 抗血清 α_2 -PI（ヘキスト）

図 1 口腔粘膜潰瘍発症例における化学療法剤の種類と使用量

表 1 43例における口腔粘膜潰瘍出現部位

部 位	出現症例数
唇交連	3 (2.63%)
口唇粘膜	2 (1.75%)
頬粘膜	8 (7.01%)
上顎臼歯部頬側歯肉	6 (5.26%)
上顎臼歯部口蓋側歯肉	10 (8.77%)
上顎前歯部唇側歯肉	6 (5.26%)
上顎前歯部口蓋側歯肉	7 (6.14%)
下顎臼歯部頬側歯肉	13 (11.40%)
下顎臼歯部舌側歯肉	8 (7.01%)
下顎前歯部唇側歯肉	5 (4.38%)
下顎前歯部舌側歯肉	5 (4.38%)
舌背部	2 (1.75%)
舌尖部	4 (3.50%)
舌縁部	13 (11.40%)
舌下部	9 (7.89%)
口底部	1 (0.87%)
硬口蓋	6 (5.26%)
軟口蓋	5 (4.38%)
口蓋弓	1 (0.87%)

(4) ヒト α_2 -プラスミンインヒビター標準血漿(持田)
3) 測定原理

検体を生理食塩液 11 倍希釈し抗血清を加え COBAS FARA 自動分析装置のサンプルカップに移し抗原抗体反応を340 nm で比濁測定を行う。

研 究 結 果

1. 白血病患者における口腔粘膜潰瘍形成部位

43症例について、その出現部位を局所解剖学的に分類すると口腔粘膜潰瘍は、びまん性で広範囲にわたるものが多く、重複して出現するものが多く認められた。発症部位別では下顎臼歯部頬側歯肉 (11.4%) および舌縁部 (11.4%) が最も多く、ついで上顎臼歯部口蓋側歯肉 (8.77%), 舌下部 (7.89%) であった (表 1)。

2. 口腔粘膜潰瘍と化学療法剤との関係

口腔粘膜潰瘍出現時より 1 か月以前に使用された化学療法剤はサイトシンアラビノサイト (以下 Ara-C), ペヘノイルサイトシンアラビノサイト (BH-AC), ビンクリスチン (VCR), 6-メルカプトブリン (6-MP), メソトレキセート (MTX), アドリアマイシン (ADM), アクラシノマイシン (ACM), ダウノルビシン (DNR), プレドニン (PSL) であったが、単剤ごとに使用量をみ

図 2 正常者と白血病患者（非潰瘍時）の XIII 因子

図 3 正常者と白血病患者（非潰瘍時）の PFN

た場合、使用量が少量で口腔粘膜潰瘍の出現頻度が多い薬剤は、代謝拮抗剤では、120～910 mg の範囲において Ara-C に、1.6～8.5 mg の範囲で VCR に、抗生物質としては25～240 mg の範囲では ADM に 15～360 mg の範囲で DNR に、また 20～1,990 mg の範囲で PSL に高い傾向がみられた。MTX は7.1～70 mg の範囲で口腔粘膜潰瘍の出現を認めたが、検体数が少なく著明な傾向は認められなかった（図1）。

3. 健常人30名を対照とした各測定因子の比較

1) XIII 因子：健常人の平均値±標準偏差は104.5±12.6%であり、白血病患者（非潰瘍時）29名のそれは110.9±27.3%、P<0.2544 となり有意差は認められなかった（図2）。

2) PFN：健常人の平均値±標準偏差は27.2±4.9 mg/dl で、白血病患者（非潰瘍時）47名のそれは31.1±5.5 mg/dl (P<0.0026) であり、健常人に比べ白血病患者（非潰瘍時）が高値を示した（図3）。

3) α₂-PI：健常人の平均値±標準偏差は5.8±0.8 mg/dl であるのに対し白血病患者（非潰瘍時）47名のそれは6.7±1.6 mg/dl (P<0.0014) で高値を示した（図4）。

4. 白血病患者における口腔粘膜潰瘍出現時および非出現時における各因子の測定結果

XIII 因子、PFN、α₂-PI、Fib、血小板数、白血球数、好中球数の測定結果については別に表示する（表2）。

図 4 正常者と白血病患者（非潰瘍時）の α₂-PI

表 2 症例一覧

No	症 例	病 型	年 齢	性	ⅢⅢ因子 (%)		PFN (mg/dl)		α ₂ -PI (mg/dl)	
					非潰瘍	潰 瘍	非潰瘍	潰 瘍	非潰瘍	潰 瘍
1		AML	75	男		51	28.3	22.7	6.0	5.2
2		AML	58	男		54	35.3	21.9	5.2	5.8
3		AML	34	男		52	28.0	14.7	9.3	6.7
4		AML	54	男	108	57	31.3		6.7	
5		AML	45	男	67		20.6		7.9	
6		AML	46	男	94		33.2		9.8	
7		AML	44	男	90		28.8		9.0	
8		AML	66	女		72	24.4	13.5	4.5	4.5
9		AML	56	女		73	34.8	20.3	6.2	5.0
10		AML	47	女	110		30.0		7.3	
11		AML	58	女	116		25.3		8.6	
12		AML	52	女	77		30.0		9.5	
13		AML	37	女	88		27.2		5.6	
14		AML	46	女	123	56	26.2	19.8	5.7	5.0
15		AML	34	女			28.3	27.1	6.3	5.9
16		AML	66	女			30.2	23.4	6.8	6.1
17		AML	65	女	110	54	30.4	29.4	5.4	2.4
18		ALL	20	男		75	27.9	21.2	5.9	5.2
19		ALL	69	男		48	29.0	19.5	6.9	4.4
20		ALL	47	男		44	29.7	25.3	5.4	5.0
21		ALL	14	男	118		45.7	28.1	8.0	8.0
22		ALL	20	男	76		27.0	19.8	7.8	5.3
23		ALL	18	男	117	60	25.5	15.5	10.0	6.0
24		ALL	51	男	179	51	29.1	25.4	5.8	8.0
25		ALL	60	男	110	54	30.4	29.4	5.4	2.4
26		ALL	41	女		104	38.4	20.3	4.7	4.7
27		ALL	62	女	134	66	27.7	25.1	4.3	5.1
28		ALL	21	女	76		25.0	17.8	6.1	4.1
29		ALL	34	女	105	75	32.4	14.0	5.0	5.2
30		ALL	35	女	120	97	30.0	18.9	7.5	3.1
31		ALL	36	女	164	42	48.5	11.1	7.8	4.8
32		AMMoL	46	男		82	33.2	20.7	8.6	5.6
33		AMMoL	26	男		16	30.2	18.5	4.6	4.3
34		AMMoL	24	女	116		28.8	18.7	7.6	4.6
35		AMoL	66	男		67	37.2	22.8	6.8	5.3
36		AMoL	27	男		57	35.2	34.8	7.8	5.3
37		APL	23	男	92		29.5		8.4	
38		APL	8	女		53	39.5	37.0	5.6	2.4
39		CML	35	男		51	22.9	12.8	5.8	6.2
40		CML	17	男	108	40	29.5	16.6	4.5	1.9
41		CML	44	男	140		40.5	20.3	6.8	4.9
42		CML	67	男	124		28.2		5.6	
43		CML	59	女	140	129	27.0	22.3	5.0	4.3
44		CML	72	女	152		37.4	20.4	5.9	5.2
45		CML	23	女			31.2	19.8	6.7	5.5
46		CLL	39	男	78		34.5	24.2	6.1	6.0
47		CLL	59	男	85		37.4	25.1	10.3	6.3

Fib (mg/dl)		Plt (×10 ⁴ /mm ³)		WBC (/mm ³)		Neutro (/mm ³)		備 考		
非潰瘍	潰 瘍	非潰瘍	潰 瘍	非潰瘍	潰 瘍	非潰瘍	潰 瘍			
		8.0	3.3	4,000	1,000 900	1,600	130	写真 1		
		8.0	3.5	9,500	4,900	1,330	2,058	写真 2		
		2.7	2.7	2,100	1,500 2,200	210	150	写真 3		
		171 260		7,470 1,500	1,000 700	2,241 645	40 28			
		8.0	6.1	2,200	700	1,672	56	写真 4		
		21.3	7.3	2,100	1,600	273	176			
		472	7.5	3.3	6,600	400	3,300		124	
		314	24.0	9.3	2,000	900	1,302		196	
		186.7	6.8	2.7	3,300	1,000	2,736	100	写真 5	
		236	2.7	2.5	5,500	8,000	550	80		
			8.1	5.3	1,600	1,500	128	15		
					1,000					
		18.5	2.0	2,000	600 2,900	600	24	写真 6		
		34.0	15.0	5,200	500	1,040	25			
		378	465	33.0	27.0	4,800	500		3,744	390
		420	822	25.0	5.4	7,000	9,700		3,500	8,051
		10.0	4.1	1,300	200	676	16	写真 7		
		121	168	5.0	3.0	2,000	900		760	27
		180	320	6.4	0.8	1,000	400		240	0
		124	380	5.35	9.8	4,000	1,100		2,680	22
		325	437	5.2	3.6	2,600	600	182	24	写真 8
		20.5	2.7	6,200	300	2,790	20			
		460	520	5.75	1.5	6,400	1,650	3,968	940.5	
		140	8.2	0.5	2,900	700	2,378	35		
					600			写真 9		
		568	3.8	3.4	17,200	4,200	7,088		168	
		280	17.2	1.2	3,300	600	1,122		84	
		120	520	5.6	3.0	1,000	900		550	54
		5.6	2.2	2,490	1,700	1,220	34	写真10		
					800					
		396	373	6.0	4.0	1,400	400		980	200
						800				
		7.02	6.0	4,100	500	1,025	20	写真 10		
		2.9	4.54	8,800	54,200	1,672	11,382			
		24.0	9.3	2,100	400	1,302	196			
					800					
					700					

図 5 白血病患者の口腔粘膜潰瘍形成時および非潰瘍時の XIII 因子

図 6 白血病患者の口腔粘膜潰瘍形成時および非潰瘍時の PFN

1) XIII 因子

口腔粘膜潰瘍非出現時における XIII 因子の平均値±標準偏差は $110.9 \pm 27.3\%$ であり、潰瘍形成時は $62.2 \pm 22.2\%$ と低値を示し $P < 0.0001$ で有意差が認められた (図 5)。

2) PFN

潰瘍形成時における PFN の平均値±標準偏差は $21.6 \pm 5.7 \text{ mg/dl}$ であり、非潰瘍時は $31.1 \pm 5.5 \text{ mg/dl}$ で $P < 0.0001$ となり有意差が認められた (図 6)。

3) α_2 -PI

潰瘍形成時の平均値標準偏差は $5.0 \pm 1.4 \text{ mg/dl}$ に対し非潰瘍時は $6.7 \pm 1.6 \text{ mg/dl}$ で $P < 0.0001$ となり有意差が認められた (図 7)。

4) Fib

潰瘍形成時における血漿フィブリン量が創傷治癒における XIII 因子活性を反映しているか否か調べるため、潰瘍形成時および非潰瘍時における Fib を測定したが、潰瘍形成時の平均値±標準偏差は $367.2 \pm 176.7 \text{ mg/dl}$ であり、非潰瘍時は $256.2 \pm 122.1 \text{ mg/dl}$ であり、 $P < 0.0753$ で有意差は認められなかった (図 8)。

5) 血小板数

血小板中には血液中に存在する蛋白と同じ血小板特異蛋白が存在するため、潰瘍形成時と非潰瘍時に変動がみられるか否かを調べるため血小板数の測定を行った。潰

図 7 白血病患者の口腔粘膜潰瘍形成時および非潰瘍時の α_2 -PI

図 8 白血病患者の口腔粘膜潰瘍形成時および非潰瘍時の Fib

図 10 白血病患者の口腔粘膜潰瘍形成時および非潰瘍時の白血球数

図 9 白血病患者の口腔粘膜潰瘍形成時および非潰瘍時の血小板数

図 11 白血病患者の口腔粘膜潰瘍形成時および非潰瘍時の好中球数

表 3 白血病患者の口腔粘膜潰瘍形成時および非潰瘍時の CRP と T-P

No	症 例	疾 患	年 齢	性	CRP (mg/dl)		T-P (g/dl)	
					非潰瘍時	潰瘍形成時	非潰瘍時	潰瘍形成時
14		AML	46	女	0.3	15.6	7.0	6.2
17		AML	65	女	3.9	13.2	6.4	6.8
23		ALL	18	男	1.2	5.9	5.3	5.3
24		ALL	51	男	0.3	21.0	5.8	6.0
25		ALL	60	男	0.3	13.9	5.3	5.3
27		ALL	62	女	0.7	2.9		
29		ALL	34	女	6.8	20.8	7.2	5.3
30		ALL	35	女	0.8	23.5	7.0	8.0
31		ALL	36	女	2.4	17.0	6.1	4.8
40		CML	17	男	9.1	17.2	5.1	4.8
MEAN					2.58	15.1	6.13	5.33
SD					3.09	6.53	0.81	1.04

P<0.0002   P<0.3445

表 4 白血病患者の白血球数、好中球数と潰瘍出現頻度

白血球数(/mm ³)	非潰瘍時	潰瘍形成時
500<	0/32(0 %)	6/41(14.63%)
500~1,000	2/32(6.25%)	22/41(53.66%)
1,001~2,000	7/32(21.88%)	7/41(17.07%)
2,001<	23/32(71.88%)	6/41(14.63%)

好中球数(/mm ³)	非潰瘍時	潰瘍形成時
100<	0/32(0 %)	18/32(56.25%)
100~500	5/32(15.63%)	10/32(31.25%)
501~1,000	7/32(21.88%)	1/32(3.13%)
1,001<	19/32(59.38%)	3/32(9.38%)

瘍形成時の平均値±標準偏差は5.033±5.047×10⁴/mm³であり、非潰瘍時は12.042±9.190×10⁴/mm³でP<0.0004となり、潰瘍形成時に低値を示し有意差が認められた(図9)。

6) 白血球数

白血病患者においては感染症を合併すると白血球数の減少を伴うことが多い。そこで口腔粘膜潰瘍形成時および非潰瘍時に白血球数の変動を測定したが、潰瘍形成時の平均値±標準偏差は2779.3±8458.6/mm³で、非潰瘍時は4193.1±3406.0/mm³、P<0.3344で有意差は認められなかった(図10)。

7) 好中球数

白血病患者では白血球数と同様に感染時には好中球数の減少を伴う場合が多い。そこで口腔粘膜潰瘍形成時お

よび非潰瘍時に好中球数の変動を測定したが、潰瘍形成時の好中球数の平均値±標準偏差は777.0±2413.6/mm³で、非潰瘍時のそれは1660.8±1480.7/mm³、P<0.0834となり有意差は認められなかった(図11)。

8) CRP および T-P

CRPは炎症や組織の破壊などで出現する蛋白であり、T-Pは創傷治癒の指標の1つとなると考えられているため、口腔粘膜潰瘍形成時と非潰瘍時に変動があるか否かを検討した(表3)。

CRPは潰瘍形成時の平均値±標準偏差は15.1±6.53mg/dlで、非潰瘍時は2.58±3.09mg/dl、P<0.0002で有意差を認めた。

T-Pは潰瘍形成時の平均値±標準偏差は5.83±1.04g/dlで、非潰瘍時は6.13±0.81g/dl、P<0.3445で有意差は認められなかった。

5. 白血球数および好中球数と口腔粘膜潰瘍の出現頻度

白血球数においては潰瘍形成時1,000/mm³以下のものが41例中28例(68.29%)であり、好中球数では潰瘍形成時500/mm³以下のものが32例中28例(87.5%)と多数を占めた(表4)。

6. 各因子の相互関係

1) 口腔粘膜潰瘍形成時における各因子の相互関係
潰瘍形成時におけるⅩⅢ因子、PFN、α₂PI、Fib、血小板数の相互関係は、各因子間において相関は認められなかった(表5)。

2) 非潰瘍時における各因子の相互関係
非潰瘍形成時におけるⅩⅢ因子、PFN、α₂PI、Fib、血小板数の相互関係を分析した結果では、ⅩⅢ因子とPFN

表 5 口腔粘膜潰瘍形成時における各因子の相互関係

	PFN	α_2 -PI	Fib	PLT
XIII	n=26 r=-0.0187 P<0.0001	n=26 r=-0.0085 P<0.0001	n=13 r=0.2481 P<0.0001	n=22 r=0.0409 P<0.0004
PFN		n=37 r=-0.1010 P<0.0001	n=16 r=-0.0112 P<0.0001	
α_2 -PI			n=16 r=-0.1747 P<0.0001	

表 6 口腔粘膜非潰瘍時における各因子の相互関係

	PFN	α_2 -PI	Fib	PLT
XIII	n=29 r=0.3784 P<0.0001	n=26 r=-0.3357 P<0.0001	n=12 r=-0.0292 P<0.0016	n=18 r=0.3440 P<0.0002
PFN		n=29 r=0.0885 P<0.0001	n=14 r=-0.0470 P<0.0001	
α_2 -PI			n=14 r=0.3301 P<0.0001	

表 7 T-P と XIII 因子の相互関係（潰瘍形成時）

No	T-P (mg/dl)	XIII (%)
14	6.2	56
17	6.8	54
23	5.3	60
24	6.0	51
25	5.3	54
29	5.3	75
30	8.0	97
31	4.8	42
40	4.8	40

n=9, r=0.7184, P<0.05

との間で r=0.3784, P<0.0001 と相関を認めた。Fib と α_2 -PI との間では r=0.3301, P<0.0001 と正の相関を認め、XIII 因子と血小板数の間にも r=0.3340, P<0.0002 と相関を認めた（表 6）。

3）口腔粘膜潰瘍形成時における T-P と XIII 因子の相互関係

T-P と XIII 因子の相互関係は r=0.7184, P<0.05 となり相関関係を認めた（表 7）。

考 察

白血病は、近年強力な化学療法剤の発達に伴い支持療法の進歩もめざましく、より一層強力な化学療法が施行されるようになってきた。その結果多数の症例で寛解導入に成功し、長期生存例の増加も著明に認められるようになってきた。しかしいぜんとして白血病の合併症である重篤な感染症や出血あるいは白血病細胞浸潤またそれに伴う神経麻痺、抗白血病剤の副作用など多くの問題がのこされており、完全に解決されたわけではない。口腔領域においても白血病に合併する症状は多彩な様相を呈し、経過中に歯肉出血、抜歯後出血、粘膜出血などの出血症状や歯肉腫脹、口腔粘膜潰瘍や壊死などが重複してみられる。なかでも口腔粘膜潰瘍の出現する頻度は高

く、2次感染によって高度の疼痛、口臭、開口障害、嚥下障害のみならず、病変が遷延すると原疾患の治療を妨げるばかりでなく、ときには重篤な状態に移行することもまれではない⁸⁾。現在、口腔粘膜潰瘍にたいして有効な予防法も治療法も確立されておらず、難治性口腔粘膜潰瘍の出現は患者管理面で大きな問題となっている。

本研究は、白血病に伴う難治性口腔粘膜潰瘍の予防と治療を最終目標として創傷治癒の面から検討を行った。すなわち近年創傷治癒と関連が深いとされている XIII 因子、PFN、 α_2 -PI の血漿、組織蛋白因子ならびに血小板数、白血球数、好中球数、Fib、CRP、T-P をパラメーターとして、これら因子と潰瘍形成とがいかなる関係をもつかにつき検討を行った。口腔粘膜潰瘍の発症部位の記録は、Roed-Petersen と Renstrup⁹⁾ により提案された局所解剖学的分類法を改変して行った。この結果、口腔粘膜潰瘍は歯肉に出現するものが最も多く (52.6%)、次いで舌縁部、舌下部、頬粘膜、硬口蓋、軟口蓋に認められ、歯肉においては下顎臼歯部頬側歯肉、上顎臼歯部口蓋側歯肉、下顎臼歯部舌側歯肉、上顎前歯部口蓋側歯肉に多く発症をみたが、潰瘍の性状は、びまん性で広範囲にわたり、重複して出現する例が多く認められた。

口腔粘膜潰瘍形成の誘因としては、代謝拮抗剤である MTX、分裂阻害剤である epipodophyllotoxin (VP-16) などが誘因とされる報告^{10,11)}や PSL¹²⁾、ACM¹³⁾ の副作用として口腔粘膜潰瘍を形成しやすいとの報告もなされている。本研究では口腔粘膜潰瘍出現時に診察依頼のあった時点より1か月以前に使用された薬剤は、多種類に及び、化学療法剤の使用は多剤併用療法が基本となっており、一律に薬剤の検討をすることは難しいが、単剤ごとにみた場合に使用量が少量でそのときに口腔粘膜潰瘍の出現頻度が高ければその薬剤は潰瘍形成の誘因としての可能性が高いと考えるならば、代謝拮抗剤では Ara-C と VCR にその可能性が高いと思われた。また重篤な口内炎が出現するといわれている MTX は検体数が少なく著明な傾向は認められなかった。抗生物質では ADM と DNR にもその傾向が認められ、PSL ではその傾向が強く認められたが、口唇、頬粘膜、舌下、口底、軟口蓋などは、角化層が菲薄で機械的抵抗の弱い上皮であることや、歯肉は炎症や感染を伴っている頻度が高く、常に機械的刺激を受けていることなども誘因と考えられる。また、歯肉や口蓋粘膜などは血流分布が比較的少ない部位であり、補綴物や食物摂取などの機械的刺激や温熱刺激も受けやすいことも事実であり、これらのことも誘因と考えられる。

一般に、創傷治癒は切開創、開放創の違いはあっても基本的には肉芽組織、毛細血管の新生と増殖から始まる一連の修復反応として行われているが、近年全身的な障害因子の1つとして、1960年、Duckertら⁵⁾が先天性 XIII 因子欠乏症患者の創傷治癒不全を見出し以来、XIII

因子と創傷治癒との関係が注目されるようになった。

XIII 因子は酵素活性中心を有する分子量 75,000 の a-subunit (a_2) と carrier protein といわれる分子量 88,000 の b-subunit (b_2) より成る四量体 (a_2b_2) で、a-subunit はおそらく骨髄で生産され、血流中へと分泌されるものと考えられている。一方 b-subunit は肝細胞に由来し血中へと放出され、安定な a_2b_2 の形で血漿中に分布している。他に血小板、単球、胎盤、肝臓などの細胞や組織中など広く全身に存在する蛋白質で、これらは a-subunit のみから構成されて a_2 の形で存在していることも報告されている¹⁴⁾。この XIII 因子は血液凝固の最終段階でトロンビンより活性化され、カルシウムイオン存在下でトランスグルタミナーゼ活性をもち、フィブリンの α 鎖間および γ 鎖間のイソペプチド結合を形成することにより可溶性フィブリンを物理的・化学的に安定な不溶性フィブリンに変換し、完全止血にいたる作用を示すものである。松田は¹⁵⁾、XIII 因子におけるこれまでの知見より、生理的機能である創傷治癒は止血とは必ずしも同一のものでないと考え、フィブリン体の分子間架橋形成のうち α 鎖間で進行する架橋形成に着目した。すなわちフィブリン体 γ 鎖間の架橋形成は化学的安定性を通して止血機序に、また α 鎖間のそれは物理的強固さに関与し組織の修復を通して創傷治癒に関与するのではないかと考えた。従来から、XIII 因子欠乏症の止血コントロールに対しては、XIII 因子量を数%上昇させれば十分対応できることが知られていたが、組織修復にはかなりの量の XIII 因子量が必要であることが示されている¹⁶⁾。また Knoche と Schmittら⁶⁾によるラットにおける ³H-チミジン標識によるオートラジオグラフィーを用いた研究や上山ら⁷⁾による XIII 因子正常ヒト血漿に XIII 因子阻害剤を添加した実験で XIII 因子が線維芽細胞増殖に関与していることも報告されている。

FN は血液中の難溶性グロブリンとしてその存在が確認され、またこれらは独立して細胞の癌化とともに消失する細胞膜蛋白質として注目されてきた¹⁷⁾。FN は血中に存在する PFN と細胞表面に存在する細胞性 FN (cellular FN, CFN) の大きく2つに分けられる。CFN の分子量 235,000 の A 鎖と 230,000 の B 鎖が S-S 結合している糖蛋白質であり、線維芽細胞、平滑筋細胞、マクロファージ、血管内皮細胞膜表面や全身のいわゆる基底膜に分布しているが、PFN は培養肝細胞での成績から肝細胞で生合成されて血漿中に移行することが示唆されている^{18,19)}。

一方、線維素溶解酵素の主要なインヒビターである分子量 67,000 の糖蛋白である α_2 -PI もカルシウムイオン存在下で XIII 因子によりフィブリン α 鎖間に架橋形成されることが確認されている²⁰⁻²²⁾。近年コラーゲンや CFN さらに PFN α -PI など XIII 因子の基質として特定の分子間に強固なイソペプチド結合を作ることが明らかにさ

れた^{4,22,23}。すなわち架橋形成は、フィブリンと α_2 -PI²¹、フィブリンと FN²⁴および FN とコラーゲン⁴の存在下において形成されることがすでに確認されており、XIII 因子の基質である FN と α_2 -PI も創傷治癒機構にさいし重要な役割を演じていることが示唆されている。

健常人の XIII 因子は平均しておよそ 80~100mg/dl であるが²⁵、血小板数が減少する疾患すなわち急性白血病、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病では XIII 因子は正常値に比べ低下しているといわれている²⁶。白血病が寛解状態に達した場合に XIII 因子は正常化し、血小板数との関連を指摘する向きもあり²⁷、本研究では白血病患者（非潰瘍時）は健常人に比べ若干の高値を示したものの $P < 0.2544$ と有意差は認めなかった。研究対象の白血病患者すなわち非潰瘍例の多くは部分寛解かあるいは治療休止期が多いためと考えられた。

Bruhn と Heimburger ²⁸ は CLL で PFN は減少し CML では正常であったと報告しているが、Choate と Mosher ²⁹ は寛解導入療法中の白血病患者を対象に PFN を検討した結果、治療前の PFN は健常人と比較して有意差は認めなかったとし、鈴木ら³⁰は白血病で PFN が正常範囲にあるものは部分寛解のものが多くとされている。PFN も健常人との比較において白血病患者（非潰瘍時）は若干の高値を示したが正常範囲と考えてもよいと思われる。 α_2 -PI も同様に健常人と比較して若干の高値を示した。この結果も正常範囲と考えてもよいと思われるが、外科手術において術直後低下しその後上昇するという α_2 -PI の性質より考えれば、白血病のように多少なりとも出血傾向が存在する疾患では、反応性の上昇する可能性も考えられた。

口腔粘膜潰瘍形成時および非潰瘍時における XIII 因子ならびに PFN の変動を調べた結果では、両者とも潰瘍形成時には有意に低下していた。XIII 因子は手術侵襲に対して、一過性の減少を示し最小値に達した後回復の兆しをみせるが、術前値に戻るのには遅れるパターンをとり、一過性に減少するのは止血機構や組織修復因子として作用しているとされている^{31~33}。これらのことは、西村³⁴や柴原³⁵の実験的研究によって XIII 因子が組織修復に大きく影響し、組織損傷が大であれば XIII 因子も多く消費されることが示されている。

一方、松田³⁶は、ラットに ¹²⁵I 標識 FN を用い静注投与して追跡すると放射活性は創部局所に集中して分布し、新生された線維芽細胞の走行に一致し認められることがオートラジオグラフィーで確認されたことを報告し、創傷部の FN は血漿由来であることを証明している。以上のことより本研究において口腔粘膜潰瘍形成時に XIII 因子および PFN 値の低下を認めたことは、XIII 因子や FN の産生機構の障害も考慮に入れるべきではあるが、組織の実質欠損である口腔粘膜潰瘍を修復するために XIII 因子とともに局所に動員されるのも一因と考え

た。このとき、形成されたフィブリン・マトリックスを足掛りとして線維芽細胞の遊走、増殖、肉芽組織の形成とされる組織修復の場で消費されているものと考えるべきではないであろうか。

α_2 -PI は他の多くの蛋白と同様肝で生産され産生と代謝が均衡を保っているが²²、血中 α_2 -PI の変動はその活性の低下が臨床的に問題となる。本研究対象患者では口腔粘膜潰瘍形成時に有意に低下していたが、朝倉ら³⁷によれば APL ではほとんどの症例において PT, APTT の延長, Fib の低下, FDP の上昇, プラスミノゲンや α_2 -PI の低下といった凝固線溶異常を示すと述べている。本研究における症例においても APL に合併した DIC 症例 (No. 38) では、著明な α_2 -PI の低下を認めた。これは、DIC で生じたプラスミンと α_2 -PI が複合体を形成し、消費されたものと考えられる。しかし、これは白血病患者中に存在するプラスミンアクチベーター（以下 PA）を介する一次的な線溶亢進あるいは α_2 -PI 自体の分解する酵素による可能性もあるという考えもあるが³⁸、 α_2 -PI は活性化 XIII 因子に触媒されることよりフィブリンとの架橋結合を介して結合するため非潰瘍時に比べ減少するのではないかと考えられる。また濱崎³⁹による家兎頬粘膜の実験的口腔粘膜潰瘍形成における研究では、潰瘍局所において毛細血管内に多量のプラスミンの存在を認めたとしている。このことは、潰瘍形成による毛細血管、腺組織および筋肉など、上皮下結合組織の破壊による防御反応として α_2 -PI が遊離し、局所のプラスミン活性をおさえ、組織修復、再生に必要なフィブリンの沈着を促すのではないかと考えられる。創傷治癒機構より考えるとフィブリン・マトリックスには血中よりフィブリノゲンが取り込まれ、一方では XIII 因子によってフィブリン α 鎖に架橋形成された α_2 -PI がこれと同様に存在し、血管内皮細胞より放出される組織プラスミノゲンアクチベーター（以下 t-PA）⁴⁰によって、プラスミノゲンがプラスミンに活性化されても、 α_2 -PI はこの t-PA を中和する働きがあるため⁴¹、フィブリン溶解を急速にさせないことも組織修復を促進する一因と思われる。また血管内皮細胞は t-PA のみならず t-PA の特異的阻害物質であるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター（以下 PAI）も分泌しているが、この PAI-1 は血漿中、血小板 α 顆粒中など、PAI-2 は胎盤、単球に認められ線溶制御に重要な役割を果たしているといわれ、妊婦では PAI-1 および PAI-2 の血中上昇が認められることが報告されているが⁴²、PFN も同様に上昇することより妊娠分娩の合目的反応と考えるならば、創傷治癒機構に何らかの関係があるのではないかと思われる。今後の課題としたい。

手術後侵襲における Fib の変動は増加し、また感染症などの合併症においても増加することは現によく知られている事実である。しかし、本研究では口腔粘膜潰瘍形

成時も非潰瘍形成時でも有意差は認められなかった。

実験胃潰瘍における研究^{43,44}や実験的口腔粘膜潰瘍形成の線溶動態に関する研究³⁹)においても血中の Fib の変動は認めなかったとしている。創傷治癒過程で損傷部位にフィブリンが沈着し、組織の再生修復が行われていることは、種々の研究^{39,43,44})より確認されているが、血漿中の Fib が局所すなわち潰瘍形成部位においてフィブリンの沈着量や創傷治癒における XIII 因子の活性を反映しているか否かは疑問とするところであり、少なくとも血漿中の Fib が局所に動員されるにしても XIII 因子の動態とは趣きを異にすると考える。

血小板数の変動をみると、口腔粘膜潰瘍形成時は非潰瘍時に比べ有意な低下を示した。白血病においては、血小板数の減少する症例が多数を占めるが、これは主として骨髓における血小板産生の低下に基づくものである³⁷)。特に寛解導入療法施行中の症例ではさらに血小板数の減少をきたす。急性白血病では他の血液疾患と異なり白血病細胞による血管壁浸潤や障害のため血小板数と関係なく出血をきたしやすいとされている¹¹)。このことは、潰瘍形成が寛解導入療法施行中あるいは施行後に多く発症していることや潰瘍部よりの微小出血が存在すること、さらに血小板には血液中に存在する蛋白と同じ血小板特異蛋白すなわち Fib, FN, von Willebrand 因子, V 因子, XIII 因子を含んでおり^{45,46})、このため同様に組織修復に動員されることから、潰瘍形成時には低下するものと思われる。

口腔粘膜潰瘍形成時および非潰瘍時の白血球数、好中球数は両因子とも有意差は認められなかった。しかし潰瘍形成時、白血球数は 48 例中 28 例 (68.29%) の症例が $1,000/\text{mm}^3$ 以下であり、好中球数は 32 例中 28 例 (87.5%) が $500/\text{mm}^3$ 以下であった。一般に白血病に合併する感染症の多くは、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 以下の場合に多く出現している⁴⁷⁻⁴⁹)ことを考えると、口腔粘膜潰瘍形成に少なからず白血球数や好中球数の減少が影響を及ぼすものと推察される。

CRP は炎症や組織の破壊などにより血清中に出現する蛋白であり、また T-P は創傷治癒の 1 つの指標になると考えられている。そこで CRP と T-P について口腔粘膜潰瘍形成時および非潰瘍時において比較検討したところ、CRP は潰瘍形成時に有意に高値を示した。しかし T-P は有意差を認めなかった。口腔粘膜潰瘍形成が広範囲な症例ほど CRP は高値を示しているように推察された。

各因子の相互関係をみると、口腔粘膜潰瘍形成時には何れも相関関係は認められなかった。しかし従来の研究結果からフィブリンが形成される際 PFN, α_2 -PI が XIII 因子の基質となって架橋形成することはあきらかにされている^{4,15})。

榊原³¹)によると、消化器外科手術時の XIII 因子と PFN

活性値の変動をみた研究では、手術後の XIII 因子と PFN の相関は認められず、手術前における XIII 因子と PFN の相関は正の相関を認めたとしている。本研究では口腔粘膜潰瘍形成時、XIII 因子と PFN の相関は認めなかったが、非潰瘍時には相関を認めた。白血病患者の非潰瘍時においては、生体内で XIII 因子と PFN がバランスが保たれているものと推察されるが、潰瘍形成という破壊性病変が生じた場合、手術後と同様に PFN は XIII 因子よりも早期に低下することより、まず初めに PFN が口腔粘膜潰瘍局所に動員され、その後に XIII 因子が活性化されて PFN を伸立ちとしてフィブリンや α_2 -PI などを組織に結合していくものと考えられた。

白血病患者で組織損傷がない非潰瘍時期には、Fib と α_2 -PI との間には正の相関を認めた。Fib は周知のごとく acute phase reactant であり、炎症、腫瘍、術後などの病態下においては鋭敏に反応し、血中レベルが上昇する。 α_2 -PI も同様に考えるならば、 α_2 -PI と Fib との間に acute phase reactant としての性質が寄与しているものと思われる。

また Sakata ら²⁰)は、XIII 因子によるフィブリンへの α_2 -PI の架橋形成を検討した結果、 α_2 -PI は Fib の量または濃度に影響されると報告している。このことから生体内で組織修復が行われない場合、すなわち非潰瘍時には生体内でのバランスが保たれているものと思われる。

XIII 因子と血小板数の相互関係において、潰瘍形成時には相関がなかったが、非潰瘍時には弱いながらも正の相関が認められた。急性白血病寛解時に血小板数が正常化したときは XIII 因子の改善を認め、さらに XIII 因子と血小板数とは有意に相関したとの報告²⁶)や、ラットに抗癌剤を投与し血小板数を減少させて、血小板数と XIII 因子を測定した実験で、血小板数の減少と XIII 因子の低下が同時にみられ、循環血液中の血小板数と XIII 因子には強い正の相関があったとの報告があり⁵⁰)、このことから血小板数と XIII 因子の間には何らかの関連があるものと推察された。潰瘍形成時に相関が認められないことを考えるのならば、潰瘍形成時には潰瘍部より持続的な微小出血も存在するため、血中よりの消費に差が生じるものと思われた。

XIII 因子と T-P との相互関係をみると、従来より周知のように T-P は、創傷治癒の 1 つの指標として考えられ、蛋白量が多ければ多いほど治癒も促進されると考えられている。そこで XIII 因子と T-P との相関をみたところ有意に正の相関を示した。これは蛋白量が多ければ XIII 因子活性も増すのではないかと考えられ、血清蛋白を漏出、あるいは滲出させる機転、すなわち口腔粘膜潰瘍という炎症性病変の範囲が広い程 XIII 因子は消費されることが予想された。

白血病患者の口腔粘膜潰瘍形成に関して、各因子の変

動を検討したが、特に XIII 因子とその基質である 関連因子は、白血病という同一疾患においても、その病型や病態時期の違いにより表現の仕方が異なると思われる。したがって、これらの因子量を測定しただけでは相互関係は判然とせず、各因子が局所で有効に作用しているかは不明であるが、現在までの知見より XIII 因子量が十分存在すれば結合率も上昇し、架橋形成も進行することより、XIII 因子の確保により他の因子も機能を果たすものと推察され、XIII 因子量が低下しているときは PFN や α_2 -PI の結合率も低下し創傷治癒に少なからず不利な状況が作り出されるものと考えられ、口腔粘膜潰瘍形成において、その形成および修復は XIII 因子とその関連因子と有意な関係をもつものと考えられた。

磯部ら⁵¹⁾は、ラット皮膚に同一条件下で皮膚欠損創および熱傷創を作成し、創傷治癒状態を示す 1 つの指標である hydroxyproline の定量を行い、コラゲン生成に対する XIII 因子の影響を検討した結果、XIII 因子投与群は対照群に比べて高値を示し、XIII 因子の投与はコラゲン生成に関与して創傷治癒を促進することを確認し、このときの対照群の XIII 因子は 50% 以下であったことを報告している。また中村ら⁵²⁾も動物実験において同様な報告をしており、これらのことより近年 XIII 因子低下に基づく手術後の創傷治癒不全や瘻孔形成症例に対して、XIII 因子製剤の投与が試みられている^{31,33,53)}。また XIII 因子は軽度の減少であるが、XIII 因子製剤の投与により褥創性潰瘍が治癒傾向を示した報告²⁵⁾や APL の DIC 合併症例に対する止血処置³⁸⁾、さらに細動脈毛細血管を中心に免疫反応、凝固、線溶系因子の関与する血管炎である Henoch-Schönlein Purpura (HSP) にも試みられている⁵⁴⁾。創傷治癒過程を有効に進行させるためには XIII 因子の血中濃度がどの程度必要なのか、詳細な実験結果に基づく定説はないが、XIII 因子の critical point は 70% 以上として良いものとされている^{55,56)}。白血病における口腔粘膜潰瘍形成時、XIII 因子の critical point は 70% 以下の症例が多く、基質である PFN や α_2 -PI も低下しており、この難治性口腔粘膜潰瘍病変に対して、XIII 因子製剤投与による補充療法も 1 つの治療法と考えられた。

結 論

白血病患者の難治性口腔粘膜潰瘍症例を対象として、潰瘍形成時および非潰瘍時における XIII 因子とその基質である PFN、 α_2 -PI を中心に創傷治癒の面より検討し、次のような結論を得た。

1. 口腔粘膜潰瘍形成の発症部位は、下顎臼歯部頰側歯肉および舌縁部に高頻度であった。
2. 口腔粘膜潰瘍出現と化学療法剤との関係において Ara-C、VCR、DNR、ADM、PSL に潰瘍出現頻度が高

い傾向にあると思われる。

3. 健常者と非潰瘍時の白血病患者について XIII 因子、PFN、 α_2 -PI を測定した結果、XIII 因子は有意差は認められず、PFN および α_2 -PI は白血病患者が高値を示した。
4. XIII 因子、PFN および α_2 -PI は口腔粘膜潰瘍形成時は非潰瘍時に比べ有意な低下がみられた。
5. Fib は口腔粘膜潰瘍形成時および非潰瘍時の有意差は認められなかった。
6. 血小板数の口腔粘膜潰瘍形成時は非潰瘍時に比べ有意に低下した。
7. 白血球数、好中球数は口腔粘膜潰瘍形成時および非潰瘍時に有意差は認められなかった。
8. CRP、T-P は口腔粘膜潰瘍形成時および非潰瘍時において、CRP は潰瘍形成時、有意に高値を示し、T-P では有意差を認めなかった。
9. 白血球数は $1,000/\text{mm}^3$ 以下、好中球数は $500/\text{mm}^3$ 以下の症例に口腔粘膜潰瘍の出現頻度は高くみられた。
10. 口腔粘膜潰瘍形成時における XIII 因子、 α_2 -PI、Fib、血小板数において、おのおの相関は認められなかった。
11. 非潰瘍時においては XIII 因子と PFN、 α_2 -PI と Fib、XIII 因子と血小板数の間に正の相関を認めた。
12. 口腔粘膜潰瘍形成時の T-P と XIII 因子の間には相関を認めた。

以上のように、白血病患者の口腔粘膜潰瘍形成時および非潰瘍時における各因子の変動を検討した結果、特に XIII 因子とその基質となる 関連因子は、潰瘍形成およびその修復過程において、少なからず影響を及ぼすものと推察された。したがって白血病を含む血液疾患患者の口腔外科処置を施行する際には、出血と創傷治癒の両面より考え、XIII 因子、PFN、 α_2 -PI の測定ならびに補充を考慮して行うことが必要であると思われた。

稿を終えるに臨み、終始ご懇篤なるご指導とご校閲を賜りました恩師内田安信教授に深甚なる感謝の意を捧げますとともに、ご教示とご校閲を賜りました成田令博教授ならびに自治医科大学血液医学研究部門止血血栓松田道生教授に深謝いたします。また本研究の遂行にあたりご指導とご教示をいただきました本学臨床病理学講座藤巻道男名誉教授、小森康雄博士、中島仁一博士に心より感謝いたします。また、本研究に終始ご協力いただきました竹部幹浩助手をはじめとする教室員諸兄に感謝の意を表します。

本論文の要旨は、第 45 回日本口腔科学会総会（平成 3 年 5 月、京都）、第 36 回日本口腔外科学会総会（平成 3 年 10 月、大阪）において発表した。

引用文献

- 1) 木村之彦, 外山圭介: 急性白血病の治療指針. 臨床医 17: 18-23 1991.
- 2) Mayer, R. J.: The role of intensive postinduction chemotherapy in the management of patient with acute myelogenous leukemia. *Cancer Treat Rep* 66: 1455-1462 1982.
- 3) Bodey, G.P., Buckley, M., et al.: Quantitative relationship between circulating leukocytes and infection in patient with acute leukemia. *Ann Int Med* 64: 325-335 1966.
- 4) Mosher, D.F., Schad, D.E., et al.: Cross-linking of fibronectin to collagen by blood coagulation factor XIII a. *J Clin Invest* 64: 781-787 1979.
- 5) Duckert, F., Jung, E., et al.: A Hitherto undescribed congenital haemorrhagic diathesis probably due to fibrin stabilizing factor deficiency. *Thromb Diath Haemorrh* 5: 179-186 1960.
- 6) Knoche, H. und Schmitt, G.: Autoradiographische Untersuchungen über den Einfluß des Faktor XIII auf die Wundheilung im Tierexperiment. *Arzneim Forsch (Drug Res)* 26: 547-551 1976.
- 7) 上山 護, 天野久男, 他: Fibroblast 増殖に対する XIII 因子の役割—fibroblast 増生と fibrin 担体との関係—, 血液と脈管 10: 505-509 1979.
- 8) 玉繁雅之, 小森康雄, 他: 上顎神経麻痺および口蓋部壊死性潰瘍を呈した急性骨髓性単球性白血病の1症例. 日口外誌 34: 980-987 1988.
- 9) Roed-Petersen, B. and Renstrup, G.: A topographical classification of the oral mucosa suitable for electronic data processing: its application to 560 leukoplakias. *Acta Odontol Scand* 27: 681-695 1969.
- 10) Hoffbrand, A.V. and Pettit, J.E.: *Essential Haematology*. 2th Ed, Blackwell Scientific Publications Ltd, London, 1984, p 119-149.
- 11) 桜田恵介, 森岡正信: 抗腫瘍剤の副作用とその対策. 臨床医 17: 62-65 1991.
- 12) 笹田昌孝, 中村徹也: 抗白血病剤の作用機序と副作用. *medicina* 22: 1569-1571 1985.
- 13) 菊池金男: 進行性消化器癌に対する Aclacinomycine A の臨床評価. 癌と化学療法 7: 425-433 1980.
- 14) 松田道生: 血液凝固第 XIII 因子とその作用機序; 創傷治癒と血液凝固第 XIII 因子<基礎と臨床>. 第1版, メディカルトリビューン, 東京, 1990, 20-31頁.
- 15) 松田道生: 創傷治癒と第 XIII 因子. 日血誌 40: 995-1002 1977.
- 16) 松田道生: 凝固 XIII 因子製剤. 総合臨床 38: 1819-1823 1989.
- 17) Yamada, K.M. and Olden, K.: Fibronectin-adhesive glycoproteins of cell surface and blood. *Nature* 275: 179-184 1978.
- 18) Hynes, R.O. and Yamada, K.M.: Fibronectin: Multifunctional modular glycoproteins. *J Cell Biol* 95: 396-377 1982.
- 19) Pearlstein, E., Gold, L.I., et al.: Fibronectin: A review of its structure and biological activity. *Mol Cell Biochem* 29: 103-130 1980.
- 20) Sakata, Y. and Aoki, N.: Cross-linking of α_2 -plasmin inhibitor to fibrin by fibrin-stabilizing factor. *J Clin Invest* 65: 290-297 1980.
- 21) Tamaki, T. and Aoki, N.: Cross-linking of α_2 -plasmin inhibitor to fibrin catalyzed by activated fibrin-stabilizing factor. *J Biol Chem* 257: 14767-14772 1982.
- 22) Tamaki, T. and Aoki, N.: Cross-linking of α_2 -plasmin inhibitor and fibronectin to fibrin by fibrin-stabilizing factor. *Biochimica et Biophysica* 661: 280-286 1981.
- 23) Mosher, D.F.: Cross-linking of cold-insoluble globulin by fibrin-stabilizing factor. *J Biol Chem* 250: 6614-6621 1975.
- 24) Mosher, D.F.: Cross-linking of plasma and cellular fibronectin by plasma transglutaminase. *Ann NY Acad Sci* 312: 38-42 1978.
- 25) 第 XIII 因子研究会: 難治性創傷治癒不全患者に対する XIII 因子の治療効果 (第2報). 最新医学 36: 2496-2505 1981.
- 26) 千代俊夫: 血漿 XIII 因子と血小板 XIII 因子の関連性. 米子医誌 40: 260-273 1989.
- 27) Rosch, H., Dietrich, M., et al.: Factor XIII activity and fibrin subunit structure in acute leukemia. *Biomedicine* 21: 61-65 1974.
- 28) Bruhn, H.D. and Heimburger, N.: Factor XIII-related antigen and cold-insoluble globulin in leukemias and carcinoma. *Haemostasis* 5: 189-192 1976.
- 29) Choate, J.J. and Mosher, D.F.: Fibronectin concentration in plasma of patient with breast cancer, colon cancer, and acute leukemia. *Cancer* 15: 1142-1147 1983.
- 30) 鈴木孝雄, 阿部和夫: Plasma Fibronectin の臨床的検討と生物学的, 免疫学的諸性質について. 臨床化学 補冊: 45-55 1983.
- 31) 榊原 清: 消化器外科手術後の血漿 Fibronectin 値および血液凝固第 XIII 因子活性値の変動とその臨床的意義. 外科と代謝・栄養 23: 68-80 1989.
- 32) 夜久 均, 山本文雄, 他: 開心術における血液凝固・線溶系因子の変動—第 XIII 因子を中心として—. 日胸外会誌 36: 80-87 1988.
- 33) 第 XIII 因子研究会: 手術侵襲と XIII 因子の術後変

- 動(第1報). 最新医学 36: 2492-2495 1981.
- 34) 西村拓夫: 炎症組織修復過程における第XIII因子の生化学的役割について. 口科誌 36: 13-24 1987.
- 35) 柴原孝彦: ラット皮膚創傷治癒過程における創抗張力, 創コラーゲン, 血漿フィブリノーゲンおよび血液凝固第13因子活性の変動に関する実験的研究. 歯科学報 84: 55-77 1984.
- 36) 松田道生: フィブロンекチンおよびその関連物質と組織修復. 結合組織 13: 177-184 1982.
- 37) 朝倉英策, 伊藤恵子: 急性前骨髄球性白血病における α_2 PI-plasmin 複合体の測定意義. 臨床血液 29: 534-538 1988.
- 38) 寮 隆吉, 菅野 亘: 線溶亢進とXIII因子の補正が止血に有効と思われた前骨髄性白血病(M3)の1例. 癌の臨床 35: 1479-1482 1989.
- 39) 濱崎栄作: 口腔領域褥創性潰瘍の線溶動態に関する研究. 医学研究 51: 33-54 1981.
- 40) 木全心一: t-PAの臨床的応用. Current Therapy 15: 883-887 1987.
- 41) 上島 繁, 松尾 理: プラスミノゲンアクチベーター. BIO medica 4: 1236-1241 1989.
- 42) 坂田洋一: 組織型プラスミノゲンアクチベーターとプラスミノゲンアクチベーターインヒビター. 日本臨床 37: 754-758 1989.
- 43) 吉田 誠, 大塚幸雄: 実験胃潰瘍発生における凝固, 線溶, kinin の動態. 日消誌 76: 2365-2375 1979.
- 44) 鈴木陽一, 大村一夫, 他: 実験胃潰瘍治癒過程における線溶, 凝固, キニン系の動態について. 血液と脈管 11: 274-278 1980.
- 45) McDonagh, J., McDonagh, R.P., et al.: Factor XIII in human plasma and platelets. J Clin Invest 48: 940-946 1969.
- 46) 福江英尚: フォン・ウィルブランド因子とフィブリン結合および架橋形成に関する研究. 東医大誌 47: 607-615 1989.
- 47) 柴田弘俊: 支持療法 1. 細菌感染症; 図説臨床癌シリーズ. 白血病, リンパ腫. メディカルビュー社, 東京, 1989, 180-184頁.
- 48) 松田 保: 白血病の合併症とその対策. 高久史磨編集; 白血病. 悪性リンパ腫. 第3刷, 南江堂, 東京, 1990, 56-64頁.
- 49) Bodey, G.P., Rodriguez, V., et al.: Fever and infection leukemic patient. A study of 494 consecutive patient. Cancer 41: 1610-1622 1978.
- 50) Nishdia, Y., Ikematu, S., et al.: A new rapid and simple assay for factor XIII activity using dansylcadaverine incorporation and gel filtration. Thromb Res 36: 123-131 1984.
- 51) 磯部 潔, 熊井浩一郎, 他: 組織 Collagen 量からみた Factor XIII の創傷治癒に及ぼす影響. 応用薬理 22: 709-715 1981.
- 52) 中村欣一, 市川英幸, 他: ラット胃の実験潰瘍に対する Placental Fibrin-Stabilizing Factor の治癒促進効果. 応用薬理 22: 541-548 1981.
- 53) 落合 実, 谷村 弘, 他: 難治性外傷性十二指腸皮膚瘻に対する血液凝固第XIII因子製剤投与の意義. 栄養アセスメント 6: 36-39 1989.
- 54) 福井 弘, 上辻秀和, 他: 小児 Henoch-Schönlein Purpura に対する Pasteurized Factor XIII Concentrate の臨床評価. 小児科臨床 41: 1065-1074 1987.
- 55) 石山 賢, 渡辺千之, 他: 創傷治癒と第XIII因子製剤. 外科 50: 663-668 1988.
- 56) 第XIII因子研究会: XIII因子濃縮製剤(Fibrogammin)の創傷治癒促進効果に関する臨床評価. 最新医学 39: 2132-2143 1984.

写真 1 症例1の頬粘膜潰瘍

写真 2 症例2の舌縁部、口角部潰瘍

写真 3 症例9の上顎前歯部口蓋側歯肉潰瘍

写真 4 症例12の上唇部潰瘍

写真 5 症例20の上顎前歯部、臼歯部口蓋側歯肉潰瘍

写真 6 症例23の軟口蓋部潰瘍

写真 7 症例29の舌縁部潰瘍

写真 8 症例32の硬口蓋部潰瘍

写真 9 症例33の頬粘膜潰瘍

写真 10 症例38の下顎臼歯部頬側、舌側歯肉潰瘍