歯肉異常出血で発見された特発性血小板減少性紫斑病の1例

熊丸 渉^{1, 2)}・竹之下康治²⁾・中松 耕治¹⁾
 芦塚慈美²⁾・山城崇裕²⁾・蔵原 慎一²⁾

A case of severe idiopathic thrombocytopenic purpura detected by abnormal gingival bleeding

KUMAMARU Wataru^{1, 2)}・TAKENOSHITA Yasuharu²⁾・NAKAMATSU Koji¹⁾
 ASHIZUKA Megumi²⁾・YAMASHIRO Takahiro²⁾・KURAHARA Shin-ichi²⁾

Abstract: Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is a disease that causes a decrease in the platelet count without the presence of preexisting disease or causative drugs. We report a case of severe ITP detected by abnormal gingival bleeding.

The patient was a 77-year-old woman with no preexisting disease who visited our emergency room because of persistent gingival bleeding. Although bleeding had already stopped on arrival, we suspected a basal hemorrhagic disease. As her platelet count was $0.6 \times 10^4/\mu\text{l}$, we referred her to a hematologist. She was hospitalized immediately and transfused platelets. Bone marrow aspiration showed no abnormality. She was given a diagnosis of ITP. On the fifth day in the hospital, her platelet count dropped to $0.2 \times 10^4/\mu\text{l}$. Gingival bleeding recurred, but there was no severe abdominal or intracranial bleeding. After steroid and immunoglobulin therapy, the platelet count returned to the normal range.

As ITP is occasionally discovered by abnormal gingival bleeding, accurate diagnosis and immediate treatment are necessary.

Key words: idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP・特発性血小板減少性紫斑病), gingival bleeding (歯肉出血)

緒 言

特発性血小板減少性紫斑病 idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) は、明らかな基礎疾患・原因薬剤の関与なく発症し、血小板数が減少するために種々の出血症状を引き起こす病気である。今回、歯肉異常出血を主訴に救急外来を受診した患者で、診察時にはほぼ止血していたが、止血が不完全なため採血を行ったところ血小板数が $0.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ で、歯肉出血より ITP が判明した1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：77歳，女性。

初 診：2005年11月■日。

主 訴：歯肉異常出血。

既往歴：特記事項なし。服用中の薬剤なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2005年11月■日17時頃より特に誘因なく右上顎歯肉より出血を認めた。かかりつけの歯科医院でボスマンガーゼなどで2度止血を試みたが、奏効しないため当科紹介により22時に当院救急外来を受診した。顔面や上肢に出血斑はなかった。上顎残存歯の歯間乳頭部に血餅が付着していたが、ほぼ止血していた。全身疾患の既往もなかったため、救急部の医師は歯周炎からの出血の可能性が高いと判断し、患者は当科を受診した。

現 症：

全身所見；身長：146cm，体重：40kg，栄養状態：良好，血圧：110/80mmHg，脈拍：78/min，SpO₂：97%，体温：36.8度。

口腔外所見；顔面，上肢および体部に出血斑は認めな

¹⁾ 飯塚病院歯科口腔外科
 (主任：中松耕治部長)

²⁾ 九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座口腔顎顔面外科学分野
 (主任：白砂兼光教授)

¹⁾ Dentistry and Oral Surgery, Iizuka Hospital (Chief: Dr. NAKAMATSU Koji)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Graduate School of Dental Science, Kyushu University (Chief: Prof. SHIRASUNA Kanemitsu)

受付日：2006年10月18日

採択日：2007年8月28日

ったが、下肢に出血斑を認めた（写真 1A）。

口腔内所見；残存歯は上顎のみで歯に動揺や打診痛はなかった。上顎歯肉からの活動的な出血はなかったが、歯間乳頭部に粘稠性の血餅が付着していた。血餅は清拭後に再出血の可能性を思わせるような新鮮な状態（写真 1B）で、単なる歯周炎とは考えにくかったため採血を行った。

臨床検査所見：血小板数が $0.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ で著しく減少していた（表 1）。その他の検査値は正常範囲内であった。尿潜血は認めなかった。

画像所見：パノラマ X 線写真では中等度の歯槽骨吸収を認めた（写真 2）。

臨床診断：特発性血小板減少性紫斑病疑い、6+3 5 部歯周炎。

処置および経過：ITP 疑いのため血液内科を紹介し、11 月 29 日午前 0 時すぎに患者は血液内科に入院した。血小板を 10 単位輸血し、午前 6 時の血小板数は $1.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ まで上昇した。午前 10 時歯肉異常出血はなかった。今後の再出血を危惧し保護プレートの印象採得を行ったところ血

餅が剥れ出血してきた。ボスマンガーゼで圧迫止血を試みたが、止血はできなかった。採血したところ血小板数は $0.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ に低下していたので、血液内科の医師に報告した。内科医師により血小板 10 単位を輸血され、ITP の精査目的に骨髄穿刺が行われた。夕方には歯肉出血は治まり保護プレートを装着した。以後、血小板数が $2 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下の間は血管強化剤（カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム）の投与を行った。入院 2 日目の朝、保護プレート全体に出血を認め、辺縁より微出血を認めた（写真 3A）。血小板数は $0.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ に低下していたので血小板 10 単位を輸血した。骨髄穿刺の所見は、低形成骨髄で、骨髄巨核球は数、形態共に正常範囲で、異型細胞を認めなかった。脾腫はなく、血液検査より他に血小板減少症を誘発する疾患がなかったため、ITP の診断基準（表 2）に従い ITP と診断した。ITP の治療としてはステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン：1000mg/日、3 日連続投与）を行った。入院 5 日目からは免疫グロブリンの投与（20g/日、3 日間）を開始し、ステロイドの維持療法としてプレドニン 60mg/

日を経口投与した。入院 5 日目には血小板数が $0.2 \times 10^4/\mu\text{l}$ まで低下したため血小板 10 単位を輸血した。また、入院 6 日目にはヘモグロビンが 6.4g/dl に低下したため濃厚赤血球を 2 単位輸

写真 1 初診時の局所写真

- A：上肢には認めなかったが、下肢には出血斑を認めた。
B：初診時の血小板数は $0.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ で歯肉出血を認めた。

写真 2 パノラマ X 線写真
中等度の歯槽骨吸収を認めた。

写真 3 歯肉出血と血小板数の推移

- A：入院 2 日目の血小板数は $0.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ で保護プレートの辺縁より微出血を認めた。
B：入院 10 日目の血小板数は $1.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ で歯冠乳頭部に血餅が付着した状態で止血した。
C：入院 43 日目の血小板数は $9.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ で歯肉異常出血は認めなかった。

表1 血液検査所見

初診時		正常値
白血球数	5760/ μ l	(3510 ~ 9209)
赤血球数	387×10^4 / μ l	(358 ~ 477×10^4)
ヘモグロビン	12.9 g/dl	(10.9 ~ 14.7)
ヘマトクリット	37.6%	(33.2 ~ 43.6)
血小板数	0.6×10^4 / μ l *	(13.8 ~ 33.5×10^4)
GOT	64 U/ ℓ *	(13 ~ 33)
GPT	51 U/ ℓ *	(6 ~ 30)
CRP	0.07 mg/dl	(0.06 ~ 0.5)
RT	65.0% *	(86.7 ~ 130.8)
APTT	30.5 Sec	(24.8 ~ 36.7)
入院日		
FDP 定量	2 μ g/ml	(< 5)
フィブリン定量	213.0 mg/dl	(168 ~ 327)
HbA1c	4.5%	(< 6)
血性鉄	148 μ g/dl	(55 ~ 160)
IgG	1842 mg/dl *	(870 ~ 1700)
IgA	549.4 mg/dl *	(110 ~ 410)
IgM	136.0 mg/dl	(35 ~ 220)
抗血小板抗体	陰性	
抗核抗体	陰性	

(*は異常値を示す)

表2 ITPの診断基準

1. 出血症状がある
2. 下記の検査所見を認める
 - 1) 末梢血液
 - (1) 血小板減少 10 万 / mm^3 以下
 - (2) 赤血球, 白血球は数, 形態ともに正常
 - 2) 骨髄
 - (1) 骨髄巨核球数は正常ないし増加
 - (2) 赤血球および顆粒球の両系統は数量, 形態ともに正常
 - 3) 血小板結合性免疫グロブリン G (PAIgG) 増加
3. 血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる
4. 1. および 2. の特徴を備え, さらに, 3. の条件を満たせば, ITP の診断をくだす.

(厚生省特定疾患, 特発性造血障害調査研究班, 1990 年改定より)

血した。全身に皮下出血斑の増強と便潜血を認めたが、処置を要するような重篤な臓器症状は認めなかった。ステロイドと免疫グロブリンによる加療が奏効し、入院 10 日目に血小板数が $1.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ まで上昇した。いったん保護プレートを除去了ところ歯間乳頭部に血餅が付着した状態であったが、止血困難なことはなかった (写真 3B)。保護プレートは入院 13 日目 (血小板数: $3.7 \times 10^4/\mu\text{l}$, ヘモグ

ロビン: 9.3g/dl) まで装着した。以後、血小板とヘモグロビンは徐々に回復した。入院 21 日目には血小板数は $6.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ まで上昇したので、プレドニンの減量を開始した。入院 43 日目に血小板数は $9.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ まで回復し、プレドニン 30mg/日の内服の状態にて退院となった (写真 3C)。以上の治療と血小板数の推移を図 1 に示す。

退院後の血小板数は $12 \times 10^4/\mu\text{l}$ 前後を推移した。2006

図1 初診および入院治療中における血小板数の推移

血小板が低下したため入院し、1, 2, 5日目に血小板10単位を輸血した。初診時のヘモグロビン値は12.9g/dlであったが、入院6日目に6.4g/dlに低下したので濃厚赤血球2単位を輸血した。ITPの加療としてメチルプレドニゾロン1000mgを入院2, 3, 4日目に投与し、免疫グロブリン20gを入院5, 6, 7日目に投与した。↓は投与回数を表す。

年9月19日現在、プレドニンは2.5mg/日に減量中であるが、血小板数は $10.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ で血小板の減少は認めていない。

考 察

血小板減少症を来す主な原因は、白血病、悪性リンパ腫、再生不良性貧血など骨髄による血小板産生量の低下による場合と腫大した脾臓に血小板がとらえられる場合、そして抗癌剤などによる薬剤性によるものやDIC、放射線照射といった血小板の消費や破壊による場合が挙げられる。本症例は骨髄穿刺の結果、当該する疾患がなく、原因薬剤の関与もないため診断基準に従いITPと診断された。

ITPはその発症様式と自然経過から、6か月以内に自然寛解する急性型と血小板減少が6か月以上遷延する慢性型に分類される。急性ITPの多くは小児例で、ウイルスなどの先行感染を認めることが多い。一方、慢性ITPは成人女性に好発し、自然寛解はほとんどない。頭蓋内出血などによる重篤な出血はまれだが、慢性の難治例では死亡率が5～10%と予後が悪いといわれている¹⁾。

ITPは難治性疾患の一つで、厚生労働省健康局疾病対策課と財団法人難病医学研究財団がまとめたデータによると平成16年度の発症は1,763件で、発生率は100万人あたり

11.6人と推定される。

ITPの初診時の出血症状の頻度は急性型ITPの90%以上の症例が紫斑（点状および斑状出血）を認めており、必発の症状といえる。それに次いで多いのが、小児では鼻出血（34.9%）、歯肉出血（24.4%）、血尿（10.9%）、嘔吐・下血（8.5%）である。成人では、紫斑に次いで歯肉出血（52%）が多く、血尿（30.9%）、鼻出血（22%）、吐血・下血（12.4%）である²⁾。ITPの初発症状に歯肉出血が高頻度に認められるため、基礎疾患と原因薬剤の関与がなければ注意が必要である。

口腔内出血に関する報告は、吉田³⁾によると神戸大学歯科口腔外科（昭和45年度）を受診した患者総数3,301名に対し、主訴が口腔内出血であったものは60名（1.8%）であった。その内訳は歯肉炎（歯槽膿漏症と歯肉炎）が42名（69%）、抜歯後出血が6名（10%）、エプーリスが3名（5%）で、血友病BとITPがともに2名（3.4%）で、舌癌、口内炎、外傷、再生不良性貧血、紫斑病がそれぞれ1名（1.7%）ずつであった。また、田村ら⁴⁾の報告によると島根大学医学部歯科口腔外科で1989年から2004年の約15年間に口腔内出血を主訴とした患者70例のうち出血性素因を有していたものは45例であった。内訳は肝疾患17例（24.3%）、抗凝固療法・抗血小板療法中11例（15.7%）、

白血病9例(12.9%), DIC 8例(11.4%), ITP 6例(8.6%), 再生不良性貧血3例(4.3%), 多発性骨髄腫と第Ⅷ因子低下がともに1例(1.4%)で、複数併せもつものがあった。受診時に基礎疾患を有すると診断されたものは6例で、内訳は白血病3例, ITP 2例, 第Ⅷ因子低下1例であった。このように、ITPは口腔外科受診時に判明することは比較的まれといえるが、臓器出血による死亡がありうるため、決して見逃してはならない疾患である。

ITPの原因は完全には解明されていないが、血小板に対する自己抗体が産生され、血小板が脾臓などの網内系組織で破壊される疾患と考えられている⁵⁾。治療法は副腎皮質ステロイド療法が第一選択薬であるが、満月様顔貌をはじめ易感染性、骨粗鬆症などの合併症が多い割には長期寛解が得られる症例は少ないといわれている。重症例に対しては脾摘が施行されるが、有効率は約50%で、侵襲を伴う手技の割には無効例や再発例も存在するため最終手段と考えられている¹⁾。

近年、ITPの予後にピロリ菌が関与しているという論文が多数報告されている^{6~11)}。これらの報告^{10, 11)}をまとめるとITP患者のピロリ菌陽性率は68.8%(381/554)で、ピロリ菌陽性ITP症例の60.6%(100/165)で除菌治療により血小板の増加がみられた。本症例は入院8日目にピロリ菌の保菌者と判明したが、ステロイドパルス療法と免疫グロブリンで軽快したためピロリ菌の除菌は行わなかった。今後ステロイド減量期での再発が起こればピロリ菌の除菌療法を行う予定である。

本症例は初診時の血小板数が $0.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ で、一時 $0.2 \times 10^4/\mu\text{l}$ まで低下した。通常血小板数が $1 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下となると臓器出血や脳内出血の危険性が高まるが、本症例は幸いにも処置を要するような重篤な臨床症状は認めなかった。口腔出血に対する止血法は(1)圧迫法、(2)塞栓法、(3)結紮法、(4)創傷縫合法、(5)焼灼法、(6)止血剤による方法があり、保護床、歯周包帯、タイオーバーなどを併用するとより効果的である。しかし、血小板数が $1 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下の場合は局所止血を試みるとかえって重篤な出血をまねく恐れがある。他施設でITPが疑われた患者に歯肉出血の止血処置を試みて出血が持続し、気道閉塞の危険性があったためICUに転室して人工呼吸管理となったという報告¹²⁾もある。今回は口腔内出血の対策として保護プレートを着装し、全身加療を早期より開始した。早期より保護プレートを着装したことで、食事(全粥/きざみ食)の経口摂取も可能で、重篤な口腔出血にはいたらなかった。臓器出血の予防としては血小板数が $2 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下の間は血管強化剤(カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム)の投与と適宜血小板の補充(輸血)を行った。結果的

には全身出血を呈しヘモグロビンが6.4g/dlにまで低下したが、加療によって徐々に軽快していった。症状によっては低血圧状態での管理も必要である。

歯肉異常出血で止血困難な症例はITPなどの血液疾患を疑って、迅速に血液内科に対診し、同科と連携して早期より加療を進めることが重要である。

結 語

今回、歯肉異常出血で発見された特発性血小板減少性紫斑病の1例を経験したので、その概要について報告した。

謝辞

本症例の治療に対し、多くの御指導を賜りました血液内科の田口文博部長、ならびに病理組織診断科の大屋正文部長に深謝致します。

引 用 文 献

- 1) 桑名正隆: 特発性血小板減少性紫斑病. 日本臨床増刊号 臨床免疫学 下巻: 443-449 2005.
- 2) 安藤泰彦: 急性特発性血小板減少性紫斑病. 別冊日本臨床 血液症候群Ⅱ: 284-286 1998.
- 3) 吉田朔也: 口腔出血—その素因と処置—. 第1版, 医歯薬出版, 東京, 1973, 41-43頁.
- 4) 田村和代, 永井健夫, 他: 口腔内出血を主訴として受診した患者の臨床的分析(抄). 日口外誌 50: 693-694 2004.
- 5) 日野雅之: ITPとHelicobacter pylori. 血液・腫瘍科 45: 536-541 2002.
- 6) Gasbarrini, A., Franceschi, F., et al.: Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of Helicobacter pylori. Lancet 352: 878 1998.
- 7) Emilia, G., Longo, G., et al.: Helicobacter pylori eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 97: 812-814 2001.
- 8) Kohda, K., Kuga, T., et al.: Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 118: 584-588 2002.
- 9) Hino, M., Yamane, T., et al.: Platelet recovery after eradication of Helicobacter pylori in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Hematol 82: 30-32 2003.
- 10) 橋野 聡: 北海道における特発性血小板減少性紫斑病治療の現況. 臨床血液 45: 539-545 2004.
- 11) Fujimura, K., Kuwana, M., et al.: Is eradication therapy useful as the first line of treatment in Helicobacter pylori-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradication chronic ITP cases in Japan. Int J Hematol 81: 162-168 2005.
- 12) 市原雅也, 依田知久, 他: 口腔出血を呈した特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の2例. 老年歯学 19: 104-108 2004.