周期性好中球減少症に伴う歯周疾患の1例

深井 浩一 加藤 まり 三上 格 大滝 晃一
長谷川 明 関 直 樹* 高木 みどり* 片桐 正隆**

日本歯科大学新潟歯学部 歯周治療学教室

(主任:長谷川明教授)

* 日本歯科大学新潟歯学部 小児歯科学教室

(主任:下岡正八教授)

** 日本歯科大学新潟歯学部 口腔病理学教室

(主任:片桐正隆教授)

(平成元年9月20日受付)

A Case Report of Periodontal Disease with Periodic Neutropenia

Koichi FUKAI, Mari KATO, Itaru MIKAMI, Koichi OTAKI,
Akira HASEGAWA, Naoki SEKI*, Midori TAKAGI* and Masataka KATAGIRI**

Department of Periodontics, The Nippon Dental University, School of Dentistry at Niigata

(Chief: Prof. Akira Hasegawa)

* Department of Pedodontics, The Nippon Dental University, School of Dentistry at Niigata

(Chief: Prof. Shohachi Shimooka)

** Department of Oral Pathology, The Nippon Dental University, School of Dentistry at Niigata

(Chief: Prof. Masataka Katagiri)

A case of periodic neutropenia with specific symptoms of gingiva and alveolar bone loss in primary dentition is reported. The patient was a boy, and it was followed between the ages of 3- and 9 years-old. At the period of neutropenia he was suffered from recurrent redness, swelling and bleeding of the gingiva, and also with cold-like symptoms with fever. Although the cause of these symptoms was not definite at first, even in medical exploration, we could diagnose this disease as periodic neutropenia by the process of dental therapy.

By alveolar bone resorption, pocket formation and severe tooth mobility, the patient had lost more than half of his primary teeth at the end of 2 years after the initial examination. However throughout this period we motivated and instructed the

patient and his mother how to brush his teeth. His oral hygiene was improved in the mixed and permanent dentition stages. Then there was no evidence of bone resorption around the teeth of the permanent dentition stage, but recurrent gingival symptoms are continuing now.

The specific feature of this case is found in the gingival findings. There was no ulceration of the oral mucosa, but a bright red jelly-like appearance was found periodically in the area of the marginal and attached gingiva. The junction between the reddened attached gingiva and the alveolar mucosa was well-defined.

The serial examination of peripheral blood in this case revealed the cycle of neutropenia as 16 to 21 days. During this examination, and at the almost

time of neutropenia of this patient, hyperplasia of monocytes and lymphocytes occurred. In this situation there was no clinical signs except for gingival redness. However at other times, generally marked signs were recurrent. This may have occurred due to the lack of both neutrophils and monocytes.

Key words : Periodic neutropenia, Periodontal disease, Agranulocytosis

要旨 : 初診時3歳の男児で、長期にわたり原因不明とされた周期的に強度の歯肉発赤と感冒様症状を繰り返す症例を経験した。症例は治療の経過より歯科において周期性好中球減少症の可能性があると診断された。

患者は乳歯列時に強度の歯槽骨吸収を伴う辺縁性歯周疾患に罹患し、過半数の乳歯の喪失を余儀なくされたが、ブラッシング指導を含む治療後の永久歯列移行時点では歯槽骨に吸収を認めずに経過している。

本症例の好中球減少時の症状は付着歯肉全域にわたる歯肉発赤が特徴的であり、これに発熱など感冒様症状が伴う場合も多かった。

末梢血中での好中球数は周期16~21日での増減を示した。また好中球減少時に代償的な単球、リンパ球の増加を認める場合もあり、また好中球数の改善した時期の歯肉発赤部においてもリンパ球と形質細胞を主体とする円形細胞浸潤を認めた。

索引用語 : 周期性好中球減少症、歯周疾患、無顆粒球症

緒 言

歯周組織に影響を及ぼす全身疾患としては糖尿病に代表される内分泌異常や血液疾患などが挙げられている。この血液疾患のうち顆粒白血球系の異常として Leale (1910)¹⁾ により最初に報告された周期性好中球減少症は末梢血中の好中球が約3週の周期で増減する比較的良好な疾患である。

本疾患の典型的な臨床症状は、この周期的な好中球減少に由来し発生する。すなわち好中球減少期には感染に対する抵抗力が減弱し、なんらかの感染症に罹患することが多い。全身的には発熱、倦怠感、皮膚感染など、局所的には咽頭痛、口腔症状などの反復が報告されている^{2~4)}。ことに歯肉炎や口腔粘膜潰瘍といった口腔症状はほぼ必発と考えられる。こうした感染症は時に重篤な事態にいたる場合もあるが、増悪期を除いて患者の状態は比較的良好である^{2~4)}。

口腔症状についての歯周領域の報告では周期性好中球減少症を含めた好中球(顆粒球)減少症全般に重症な歯槽骨破壊を示す症例が報告^{3,5~13)}されている。しかしまた本症はその周期性ゆえに発見が遅れたり見落とされる場合がある^{2,11)}。

著者らが今回経験した周期性好中球減少症も、長期に

From the above results we think that periodic neutropenia may be diagnosed first in the dental clinic by the distinctive redness in the gingival area as one specific sign of this disease. We also think that plaque control procedures may retain the teeth.

わたり原因不明とされ周期的に強度の歯肉発赤と感冒様症状を示す症例であった。

症例は乳歯列時に強度の歯槽骨吸収を示したが、ブラッシング指導を含む治療後の永久歯列移行時点では歯槽骨吸収に異常を認めずに経過している。

このように治療の経過より歯科において周期性好中球減少症であると診断され、乳歯列期より永久歯列期にいたる症状を血液学的、病理学的に観察するとともに、治療に対する反応を得たと思われる症例を経験したので報告する。

症 例

患者 : [黒塗り]

生年月日 : 1979年12月24日

初診 : 1983年12月16日(3歳11ヵ月)

本学小児歯科

1988年9月8日(8歳9ヵ月)

本学歯周治療科

主訴 : 体調不良時の歯肉発赤、出血

家族歴 : 祖父母、母親および同胞3名中、兄、弟は健康であり、父親に脳軟化症の既往があるほかは家族構成3代に血液疾患など特記すべき事項はなかった。

既往歴 : 患者は出生時体重 2960 g、満期正常分娩で出

表 1 血液検査所見

YEAR	1983	1985	1986	1987	1988	1989	→ 連続採血検査									
DATE	12/15	7/16	8/2	7/29	12/27	1/5	3/15	6/15	6/17	6/21	6/24	7/1	7/5	7/8	7/12	7/15
RBC/mm ³ (×10 ⁴)	481	512	473	626	534	533	526	483	459	503	468	493	492	488	489	473
WBC/mm ³	4600	3700*	4100	3600*	4400	4300	5700	3800*	3200*	4700	3000*	3700*	2800*	3900*	6400	4000
St (%)	1*	1**	0**	2**	0**	2	5	1**	2**	6	1*	0**	0**	3**	21	1
Seg (%)	19*	2**	2**	1**	0**	26	53	1**	11**	27	21*	0**	5**	7**	39	34
E (%)	4	3	1	7	3	4	0	9	9	8	5	4	2	11	5	6
B (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1
Mo (%)	3	3	39+	34+	3	2	0	31+	13+	8	10	25+	45+	12+	7+	5
Ly (%)	73	87	58	56	88	64	42	58	64	51	62	70	47	66	25	53
Hgb (μg/dl)	11.2	12.2	12.1	12.7	13.4	12.9	13.2	13.2	12.4	13.6	12.7	13.6	13.2	13.2	13.1	12.9
Hct (%)	33.3	38.5	35.5	46.7	42.3	42.0	42.5	40.2	36.8	41.8	38.4	40.8	40.8	40.3	39.5	38.6
PLAT/mm ³ (×10 ⁴)	35	29	—	18.6	33.3	41.8	29.6	27.1	20.8	22.2	23.4	26.2	17.9	31.8	22.9	24.6
PT (sec)	13.2												12.9			
A-PTT (sec)	69.4												33.2			
IgG (mg/dl)								1790						1810		
IgA (mg/dl)								349						364		
IgM (mg/dl)								154						197		
抗白血球抗体														(-)		

* : WBC < 4000/mm³ (白血球減少症)* : St+Seg < 1000/mm³ (感染の可能性大)** : St+Seg < 500/mm³ (重篤感染の可能性大)+ : Mo > 400/mm³ (感染の危険性少)

生した。生後8ヵ月より3歳時まで膿痂疹を背部、頭部に繰り返していた。またその後5歳時には肺炎により1週間入院加療を受けていた。

現病歴：1983年7月(3歳6ヵ月)に前記の膿痂疹を主訴に某総合病院小児科を受診。同科では全身疾患を疑い、某大学医学部内科とともに精査を行うが、若干の白血球減少を認めるものの最終的には異常はないとしていた。しかし口腔内には高度の齦蝕および歯肉病変を伴う出血があったことから歯性病巣感染を疑い某病院歯科を紹介していた。患者はさらに同歯科を経て歯肉症状、多数歯齦蝕治療の目的で日本歯科大学新潟歯学部小児歯科を紹介されていた。

この口腔内症状、特に歯肉部の発赤、腫脹、出血といった症状は3歳時ごろより、1ヵ月に1回程度の頻度で繰り返されていた。症状発現時には発熱、扁桃炎といった感冒様症状を伴うことも多く、重症時には小児科にて対症療法を受けていたが原因はやはり不明とされていた。

初診(本学小児歯科)時現症、検査所見、処置および経過

—1983年12月16日(3歳11ヵ月)時所見—

全身所見：体格、栄養ともに中等度で特に異常は認めなかった。

口腔内所見：口腔内は全般に不潔で多量のプラーク、食物残渣が停滞している状態であった。歯肉は全体的に暗赤色で、腫脹を認めた。歯石は認めないが、部分的に深い歯周ポケットが存在し下顎乳前歯部では3~4mm、下顎乳臼歯部で5~6mmであった。またプロービング時、ブラッシング時の出血を認めていた。全ての乳歯は齦蝕症2度(C₂)以上の齦蝕があり左右の下顎乳臼歯部にはそれぞれ膿瘍、瘻孔を認めていた。

X線所見(図1)：X線所見では各歯の根尖病巣像を別としても下顎第一乳臼歯の根分岐部や乳前歯歯間部に歯槽骨の吸収像が認められていた。

血液検査所見(表1)：初診時のデータでは好中球の減少と出血性素因の亢進が認められていた。しかし前述の

図 1 小児歯科初診時X線所見
1983年12月16日(3歳11ヵ月)

図 2 1984年6月20日(4歳6ヵ月)時
X線所見

内科、小児科への対診の結果は異常を認めないとのものであった。

処置および経過：この時点では全身的な要因がないとされたことから単純性歯肉炎に継発する慢性辺縁性歯周炎と診断し、同科では保護者を含めたブラッシング指導を行うとともに全顎の齲蝕治療を開始することとしたが患者の家庭的都合により、この後約半年間来院が途絶えた。

図2にその約半年後(1984年6月20日：4歳6ヵ月)のX線を示す。ここでは全乳歯で高度かつ急速な歯槽骨吸収が認められ、特に乳前歯では floating teeth の状態が認められた。この時点での動揺度は乳前歯で2度から3度、乳臼歯では1度から2度であった。また下顎乳前歯のポケットは7mmに達するものがあった。

病態の急激な進行もあり、この時点より患者の継続通院が開始された。治療としては小児歯科治療トレーニングとともに、スクラッピング法に準じた横磨きと、染め出しを併用したブラッシング指導を行った。しかし当初乳前歯部の刷掃では疼痛を訴え十分には行えなかったため、母親に対する病態の説明とモチベーションを行い家庭での指導を強化した。

また同時に乳歯に対しては保存不能歯の抜歯および保存可能であった上顎乳臼歯、乳犬歯の保存治療をし、下顎には乳歯義歯の作製を行なっている。治療期間中に保存可能であった乳歯は初診時の全20歯中、8歯であった。治療にあたっては患者が通院困難な遠方に在住し、短期間での頻回通院は不可能な状態であったが、1985年7月16日(5歳7ヵ月)までには治療を終了していた。この結果として治療終了までに口腔衛生状態はかなり改

図 3 小児歯科治療終了後1年での定期検査時所見
1986年7月28日(6歳7ヵ月)

善していた。図3は治療終了約1年後の所見である。この時点では口腔内に異常所見はなく歯肉色も正常である。

しかし口腔衛生状態の改善にもかかわらず、治療通院の間にも強い発赤を主体とした歯肉症状と感冒様症状は約1ヵ月に1回の頻度で発現し、しばしば通学も病欠する状況であった。

また重度の発症時にはその都度小児科を受診、対症療法を受けるも原因は不明であった。来院時に口腔内症状が確認できたものとして別表(表2)が挙げられる。これらの点から同科では治療後の定期検査に移行する時点でも再度全身的精査を某大学内科に依頼したが、結果は異常を認めないとのことであった。そこで約3ヵ月間隔での定期検査に移行している。この後、永久歯の萌出に異常はなかったが、乳歯の早期喪失のため1988年8月(8歳8ヵ月)までに混合歯列期を終了していた。しかし永久歯に移行しても頻回の歯肉症状の発現に変化はなく歯

表 2 口腔内症状の発現状況 (来院時)

時 期	口腔症状	そ の 他
1983.12.15	歯肉の発赤, 腫脹, 出血	顎下リンパ節の腫脹
1984. 7. 2	同 上	
1984.10.18	同 上	
1984.12.17	同 上	感冒様症状, 発熱, 食欲不振
1985. 6. 7	同 上	感冒様症状, 発熱, 顔面腫脹
1985. 6.28	同 上	
1985. 7.16	同 上	感冒様症状, 発熱
1987. 7.31	同 上	感冒様症状, 発熱, 顎下リンパ節腫脹 中耳炎 (入院)
1987.11.13	同 上	
1988. 8. 8	同 上	
1988.12.27	同 上	感冒様症状, 発熱
1988. 6.15	同 上	

周疾患の可能性から本学歯周治療科への対診がなされた。

この対診時点では全身および局所に大きな異常はなかった。しかし約3ヵ月後に全身的に発熱を伴う感冒様症状と口腔内での急性症状を示した。そこで以下両者を比較し示す。

無症状時 (歯周治療科初診時) 現症, 検査所見

—1988年9月8日 (8歳9ヵ月) 時所見—

全身所見: 身長 125.3 cm 体重 26.8 kg で体格, 栄養ともに中等度であり特に異常な所見は認めなかった。

口腔内所見 (図4): 対診時では口腔内に著変はなくプラークの付着と辺縁歯肉に多少の発赤を認めるのみであった。歯周組織検査所見では萌出17歯の歯肉溝は全般に1~2mmで4mmの仮性ポケットを1ヵ所に認めた (診査歯面全体に対する4mm以上のポケット占有率1%)。プロービングによる出血は Ainamo と Bay の bleeding index (BI)²⁷⁾で40.2%を認めるものの出血量は少なく単純性歯肉炎と考えられた。

X線所見: 全体に永久歯が萌出中であるが, 上下顎骨の骨体部高径は狭少である (図5)。またデンタルX線写真上では白歯部の歯槽骨頂部の構造がやや不明瞭な点が認められるが歯槽骨の吸収像や永久歯の萌出そのものには問題はなかった。

発症時現症および検査所見

—1988年12月27日 (9歳) 時所見—

口腔内所見: 図6は約3ヵ月後の経過観察時の所見である。来院約1週間前より38°Cの発熱と口腔内症状および感冒様症状を発症していた。

来院時体温は36.2°Cと緩解傾向にあったが口腔内全

域で辺縁歯肉から付着歯肉全体におよぶ強度の発赤を示し, 口蓋部でも萌出歯辺縁部で同様であった。発赤部の境界は明瞭であり, 境界は歯肉歯槽粘膜移行部にほぼ一致した。また歯肉腫脹と易出血性が認められたが潰瘍, 疼痛は認めなかった。歯周組織検査所見では全般に歯肉溝, 歯周ポケットは3~4mmとなり, 4mm以上のポケット占有率は15.7%と増加した。また bleeding index は75.5%と無症状期の9月8日時点に比べ明らかに増悪し出血量も多かった。

X線所見: 急性発症より2ヵ月後の所見を無症状であった1988年9月8日の所見と比較しても歯槽骨の吸収像などの徴候は認めなかった。

血液検査所見 (表1): この時点では白血球総数は標準値内にあるが好中球は認められず無顆粒球症 (agranulocytosis) の状態であった。

病理組織所見:

末血中の好中球数が正常値に回復した1989年3月15日の時点で, 歯肉に発赤の残存していた右上顎中側切歯間乳頭部歯肉の biopsy を施行した (図7)。その結果, 切除された乳頭部歯肉の遊離歯肉の表面は明確な錯角化を示す上皮で覆われ, その上皮脚は所によって反応性に細索状増殖を示していた。これらの粘膜固有層中には, リンパ球, 形質細胞 (ラッセル小体を含む) を主体とし, 他にごく軽微な好中球を伴う円形細胞浸潤を認めるが, 内縁上皮相当部では粘膜上皮直下から上皮層内にかけて明確な好中球浸潤とわずかなリンパ球が認められた (図7-b~d)。

処置および経過:

歯周治療科への対診時は無症状であり, 口腔内所見に

も著変を認めなかった。そこで処置としては保護者を交えたプラークコントロールの継続とし、問診聴取と過去のデータ収集を開始した。この結果、血液学的所見のうち末梢血の白血球数はほぼ正常範囲内にあったが好中球の減少と相対的な単球、リンパ球の増加が認められ、また周期的な口腔内症状、全身症状より好中球（顆粒球）減少症ないし周期性好中球減少症が疑われた。患者の都合もあり次の来院は約3ヵ月後になったが、この時点で急性症状の発現があり、血液検査の結果からは無顆粒球症と診断された。処置としては内科で感染予防としての抗生剤の服用を指示している。

病状の推移としては前記検査の後、1989年6月中旬にも口腔内症状を示している。これは歯肉の腫脹と発赤を中心とし他の理学的異常所見は認めないものであった。発症の間隔は前年8月までの1回/1月の発症に比し、1回/3月と頻度は減少しつつある。しかし本疾患の種々の可能性から考え、現在は専門医の対応できる新潟県立がんセンター新潟病院小児科を紹介し全身状態の診査および経過観察を行なっている。同病院での連続採血、骨髓穿刺所見を以下に示す。

連続採血所見：

血液検査値（表1）では約3週間隔で無顆粒球症状態になる可能性が示唆されている。また赤血球系、血小板系には特に異常なく免疫グロブリンがやや高値を示していた。また抗白血球抗体も陰性であった。

骨髓検査所見（表3）：

骨髓所見は末梢血が無顆粒球症状態時のものである。ここでは幼若顆粒球が著増し、成熟顆粒球の減少が認められている。しかし病理的に異常を示す細胞はなく、また骨髓の幹細胞（CFU-C）も特に異常はなかった。

以上の結果から周期性好中球減少症の確定診断を得ている。同病院では今後、経過観察の上、感染時対症療法および好中球産生能に対する薬物療法を検討している。

また口腔内に関しては局所の感染が主たる原因と考えられるため今後とも本学歯周治療科、小児歯科において

a：前歯部正面

b：右白歯部（ミラー所見）

c：左白歯部（ミラー所見）

d：顔貌所見

図4 歯周治療科初診時所見（口腔内）1988年9月8日（8歳9ヵ月）

口腔衛生指導を行なうとともにprofessional prophylaxisなどを検討している。

考 察

乳歯列期に骨破壊をともなう歯周疾患が発現することはきわめてまれである¹⁴⁾。小児での歯周疾患の多くはプ

図 5 歯周治療科初診時X線所見
1988年9月8日(8歳9ヵ月)

ラークによる単純性歯肉炎や歯の萌出による歯肉炎であり、炎症は遊離歯肉部に限局することが多い。したがって本症例のように付着歯肉全域の炎症や乳歯列での高度な骨吸収がみられる場合には全身疾患の関連が疑われることが多い。

小児において歯槽骨の吸収をともなう全身疾患としては Papillon-Lefèvre 症候群^{15,16)}、Histocytosis X¹⁶⁾、白血病¹⁷⁾、無カタラーゼ血液症¹⁸⁾、低フォスファターゼ症^{19,20)}そして好中球減少症^{5~13)}などがある。

本症例で示す好中球減少症とは末梢血を循環する好中球の絶対数が低下した状態を指すものである。これはまた顆粒球減少症と表記されることも多い。顆粒球の語義は好中球のみならず、好酸球、好塩基球をも含むものであるが、臨床的に、また慣習的に顆粒球減少症は好中球の減少を意味している^{2,21)}。しかし顆粒球の減少を示す場合はそれぞれ特定の細胞型で示すほうが臨床所見をより正確に表すと考えられることから²⁾ 本報告では好中球減少症の用語を用いた。

好中球減少症の分類は臨床症状によるものや汎血液像

a : 前歯部正面

c : 左臼歯部(ミラー所見)

b : 右臼歯部(ミラー所見)

d : 上顎咬合面(ミラー所見)

図 6 歯周治療科初診3ヵ月後所見(口腔内) 1988年12月27日(9歳)
(下顎第2乳臼歯部は乳歯義歯)

図 7 回復期の末血像と歯肉の病理組織所見

- a : 回復期の末血像で、好中球（矢印）は杆状核球から十分成熟した分葉（3分葉）核球までを認める。（May-Gimsa 染色）。
- b : 2.1/相当歯間乳頭部，唇側歯肉の wedge biopsy の唇舌断の全層所見（H-E 染色）。
- c : b の矢印 1 部の拡大で，上皮直下から上皮層内の細胞間に好中球（矢印）を主体とし，わずかなりンパ球を伴う円形細胞浸潤を認める。
- d : b の矢印 2 部の拡大で，粘膜固有層では拡張した毛細血管周囲にリンパ球，形質細胞（矢印部のラッセル小体を含む）を主体とした円形細胞浸潤を認める（H-E 染色）。

によるものなどいくつかが挙げられているが，機能的分類として白血球回転面からの分類²⁾を用いることが多い。これは白血球の骨髄での生成，成熟，遊出，末梢での消費，移動などの回転から分類するものである。ここでは骨髄系での増殖低下による Type I，無効好中球産生による Type II，末梢血中での寿命短縮による Type III，Type III と Type I，II との合併による Type IV が分類される。本症例では骨髄所見から promyelocytic~myelocytic などの幼若球が著増し成熟球の減少がみられることから maturation arrest による Type I と分類された。なお骨髄所見に pathological cell はなく，他の

血液，病理，臨床所見も同様であったことから本症と白血病などとの鑑別診断を行なっている。この Type I に含まれ，歯周疾患との関連が報告されているものには周期性好中球減少症^{3,5,9-11)}のほか家族性好中球減少症⁷⁾などもある。

原因からの分類では一般に好中球減少症は薬物過敏によるものが多く，全症例の 3/4 を占るとする報告もある²¹⁾。しかし原因不明のものもあり，本例でも発症前に特記できる薬剤の服用経験はなかった。そこで臨床経過や末梢血中の白血球変化から周期性好中球減少症を疑い，骨髄像や連続採血により本症を診断した。周期性好

表 3 骨髓検査所見

骨 髄 像			
赤芽球系 (%)		顆粒球系 (%)	
PRO ERY	0.8	MBL	11.6
MAC BASO	1.4	N PRO	11.8
MAC POLY	5.0	N MYE	19.8
MAC ORTH	0.0	N MET	5.8
NOR BASO	0.0	N STA	2.6
NOR POLY	17.6	N SEG	0.2
NOR ORTH	0.8	E PRO	0.2
単球		E MYE	1.4
PRO MONO	0.0	E MET	1.4
MONO	0.8	E STA	0.6
リンパ球		E SEG	1.2
LYM	21.6	B MY+ME	0.0
形質細胞	1.2	B ST+SEG	0.4
細網細胞	2.2	(M/E 比 1.84)	
骨髓有核細胞数		98000/mm ³	
骨髓巨核球数		62/mm ³	

骨髓穿刺は末梢血で好中球の低下した時点(1989. 6. 15)のものである。ここでは顆粒球が少なく幼若細胞が増加し、著明な *granulopoiesis* が開始された所見がみられた。

中球減少症の原因は現在のところ不明とされているが、単球-マクロファージの機能などにみられる造血調節因子(G-CSF: *granulocyte colony stimulating factor*)産生の *feed back mechanism* に問題が起り、正常者にもみられる好中球の周期的変化(14~23日)をうまく control できなくなることから発症するのではないかと考えられている^{2, 22~24)}。

周期性好中球減少症の特徴的症狀^{2, 4)}は乳児、幼児期に発症することが多く、2~3週(特に21日前後)の間隔で繰り返し好中球の減少が起きることにある。減少は3~10日持続し、時に無顆粒球(*agranulocytosis*)の状態を示し、その後急速に回復し数日間正常値を保つ。この好中球減少の時期に一致して発熱、口腔潰瘍、咽頭痛、皮膚感染(癰)¹⁴⁾を繰り返すとされる。

この感染症の重症度は末梢血中の好中球数と直接関係する。一般に原因の如何によらず好中球数が1000/mm³以下になると感染を起こす可能性が大となり、500/mm³以下では重篤な感染症による危険にさらされる^{2, 21, 22)}。

しかし本症では好中球の減少があっても感染を免れる場合もある。この場合は代償的に単球が増多することが多い。特にこの単球の増多が末梢血中で400~600/mm³以上になる場合は感染症の危険も弱まるとされる²⁾。本

図 8 好中球, 単球, リンパ球増減の周期

症例でも表1にみるように好中球の減少に単球の減少が伴う場合(1988年12月17日)と代償的に単球が増多している合(1989年6月15日)があり、全身および口腔症状の軽度、重度もこれに準ずるものであった。また既往にみられる膿痂疹、重症肺炎もこうした好中球、単球の動態に付随したものと考えられる。またこのような代償性の増加はリンパ球に関しても認められる。これは末梢血所見(表1)のみならず歯肉 biopsy の結果(図7)にも認められた。安藤ら¹³⁾はこれについて電顕の所見から好中球減少を補う体液性免疫現象がおきているものと説明している。本例でも免疫グロブリンがやや高値を示している。

また、biopsy 所見から本症例の個体はその回復期に相当する時期には歯肉の一次防御機構としての組織構造的欠陥もなく、また免疫相当細胞の活動も認められ、免疫防御機構が十分に存在していたものと考えられた。

したがって好中球の増減に臨床症状が常に追従するとは限らず、単球やリンパ球の動向などで時に応じて周期的な症状も重症、軽症の場合があると考えられる。

本症例での好中球、単球、リンパ球増減の周期を図8に示す。これは表1で示した1989年6月15日からの連続採血の結果をグラフ化したものである。ここでは16日間隔での好中球の減少、21日間隔での増加が認められる。またこれに相反するような単球の増減が観察された。リンパ球に関しては期間全体を通じ増加の傾向があるがその周期(約3日)は短く明確ではない。なおこの期間の臨床症状は代償性単球、リンパ球増加もあり比較的軽度であった。

このような周期の測定は本症の診断に必要であるだけ

でなく、感染に対する対策として歯科疾患の治療時期の決定にも重要であると考えられる。

また診断に際して1回の採血では周期的な増減に対し断片的な情報しか得られない。本症例でも小児科、内科を対診しているにもかかわらず長期にわたり原因不明として扱われた背景にはこうした面が考えられる。西田ら¹¹⁾の報告でも同様の状況があり、特に軽症時では見落とされている可能性が強いとする意見²⁾にはうなずけるものがある。この点、周期性好中球減少症では頻回の口腔症状がほぼ必発であることを考えあわせるとむしろ歯科での発見、診断の可能性も高いと考えられる。本例を含めCohenら¹⁰⁾、西田ら¹¹⁾の報告がこれに該当しその他の報告でも初期段階より口腔症状が共通して認められている。したがってこのような疾患が歯科受診で疑われる場合には断片的な臨床検査だけでなく、約3週間後の連続検査も必要と思われる。

口腔症状に関して小児科学⁴⁾、内科学^{2,21,22)}などの成書には口腔粘膜、歯肉、舌、口唇など口腔内潰瘍の記載はあるが、歯の喪失をもたらす歯槽骨の吸収まで触れたものはなかった。しかし乳歯列で高度な歯槽骨吸収を認める症例^{10,11)}、これに引き続く混合歯列期^{10,11)}、永久歯列期^{3,5,9)}に骨吸収を認めた報告があり、歯槽骨吸収も本症の特徴的所見であると思われる。本例でも乳歯列期に高度な骨吸収がみられたことは図2で示した。この結果過半数の乳歯が脱落ないし抜歯を余儀なくされている。

しかしこの後の永久歯列への移行後は著明な骨吸収は認めていない。これは小児歯科治療開始時よりブラークコントロールを行い、治療終了後も定期検査を通じて指導を繰り返していることが奏功したとも考えられる。

このように歯の喪失をもたらす可能性が大であること、またブラークコントロールによる予防の可能性があることは医科領域でも十分認識される必要があると思われる。

なお小児のブラークコントロールでは家族へのモチベーションと協力が必要であり本例では母親の果たした役割が大きかった。

歯槽骨吸収の他に特徴的な口腔内症状としては口腔内潰瘍が報告^{2,4,21)}されているが本例では認めていない。しかし図6にみる付着歯肉全域にわたる特徴的な発赤は、発熱などの他の症状がないときにも周期的に発現している。この境界明瞭で広範囲な発赤は他の報告^{3,10,25)}にもみられ、特徴的なものであり、通常の歯肉炎とは明らかに区別されるものであった。これは再発性の口腔内潰瘍とともに重要な診断要点と思われる。

以上の点から乳歯列期、混合歯列期、永久歯列初期において再発性の歯肉、口腔粘膜の炎症症状を示し、これとともに歯槽骨吸収、全身症状を認める患者では周期性好中球減少症である可能性が高いと考えられる。

周期性好中球減少症に対する治療としては局所、とくに口腔内に関して重度に罹患している場合には抜歯せざるを得ない場合^{3,9)}が多い。本例に酷似し、経過に周期性を認める報告では家族性好中球減少症の診断名ではあるがブラークコントロール、歯肉切除などの歯周治療も奏功せず再発により17歳までに萌出した全ての永久歯を抜歯したものがある²⁶⁾。本例でも支持骨の吸収が起きてしまった乳歯の保存は困難であった。しかしブラークコントロールでの口腔症状の改善を示唆する報告¹¹⁾もあり、本例でも永久歯に移行した現在、大きな問題はない。しかし単純性歯肉炎の存在はなお認められ、今後とも経過を観察するとともに、ブラークコントロールの強化と定期的な professional prophylaxis の必要性があると思われる。またなんらかの外科的処置が必要な場合には時期および感染予防に十分な配慮が必要であろう。大森ら¹²⁾はこの点に関し口腔内感染症の早期、また外科処置時には術前に通常の1.5~2倍量の抗生物質を投与し合併症や重症感染症への移行防止に努めたとしている。

全身的には化学療法が発達もあり好中球減少症全般に不幸な転機を取ることは少なくなったが、薬剤性など原因の明らかな好中球減少症に比し、不明のものでは予後が悪いとする報告²¹⁾がある。一方、周期性のものでは経過とともに症状が消失する場合もあるとされる²⁾。

本症例では現在のところ重症な感染症の反復はない状態で経過している。そこで治療としては、今後の経過をみたくて必要に応じ対症療法を行なうことの他、骨髓細胞機能の増強薬剤や、原因と考えられている造血調節因子(G-CSF)に対する薬剤の投与を全身管理を依託した医療機関で検討中である。

結 論

1. 初診時、3歳の男児で長期にわたり原因不明とされ、周期的に強度の歯肉発赤と感冒様症状を繰り返す症例を経験した。症例は治療の経過より歯科において周期性好中球減少症の可能性があるとして診断された。

2. 症例は乳歯列時に強度の歯槽骨吸収を伴う辺縁性歯周疾患に罹患し、過半数の乳歯の喪失を余儀なくされたが、ブラッシング指導を含む治療後の永久歯移行時点では歯槽骨吸収に異常を認めずに経過している。

3. 本症例の好中球減少時の症状は付着歯肉全域にわたる歯肉発赤が特徴的であり、これに発熱など感冒様症状が伴う場合も多かった。

4. 末梢血中での好中球数は周期 16~21 日での増減を示した。また好中球減少時に代償的な単球、リンパ球の増加を認める場合もあり、この時の臨床症状は歯肉発赤のみが主体であった。

5. 本症例は回復期の遊離歯肉の biopsy 所見によると歯肉上皮の構造的欠陥もなく、上皮直下から上皮層にかけて、好中球とわずかなリンパ球浸潤を認め、粘膜固有層中にリンパ球、形質細胞（ラッセル小体を含む）を主体とした円形細胞浸潤を認めたことから、免疫担当細胞の機能的活動が存在していたものと考えられた。

謝 辞

稿を終るにあたり、資料の提供と御教示を頂いた新潟県立がんセンター新潟病院小児科（部長：内海治郎先生）笹崎義博先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Leale, M. : Recurrent furunculosis in an infant showing an unusual blood picture. J. Am. Assoc., 54 : 1854-1856, 1910.
- 2) Williams, W.J., Beutler, E., Erslev, A.J. and Rundles, R.W. : Hematology, McGraw-Hill, Inc., New York, 1972, 623-649.
- 3) Lindhe, J. : Textbook of clinical periodontology, 1st edition, Munksgaard, Copenhagen, 1983, 264-268.
- 4) 大谷敏夫, 松村忠樹, 吉田邦男 : 小児血液学, 第 1 版, 金芳堂, 京都, 1967, 180-188.
- 5) Binon, P.P. and Dykema, R.W. : Rehabilitative management of cyclic neutropenia. J. Prosthet. Dent., 31 : 52-60, 1974.
- 6) Anderson, R.G., Benjamin, S., Shore, N. and Canter, S. : Chronic benign neutropenia of childhood with associated oral manifestations. Oral Surg. Oral Med. Oral Path., 20 : 719-721, 1965.
- 7) Levin, S. : Chronic familial neutropenia, with marked periodontal lesions. Oral Surg. Oral Med. Oral Path., 12 : 310-314, 1959.
- 8) Lampert, F. and Fessler, A. : Periodontal changes during chronic benign granulocytopenia in childhood. A case report. J. Clin. Periodontol., 2 : 105-110, 1974.
- 9) Cohen, L. : Recurrent oral ulceration and cutaneous infections associated with cyclic neutropenia. Dent. Practit., 16 : 97-98, 1965.
- 10) Cohen, D.W. and Morris, A.L. : Periodontal manifestations of cyclic Neutropenia. J. Periodontol., 32 : 159-168, 1961.
- 11) 西田百代, 鈴木俊行, 下野 勉, 増田典男, 祖父江鎮雄, 柏 豪洋 : 若年の, 兄, 妹, に高度な歯周疾患が現われた周期性好中球減少症患者の経年的観察. 小児歯誌, 14 : 223-232, 1976.
- 12) 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 : 顆粒球減少症における口腔病変について. 日口外誌, 26 : 816-821, 1980.
- 13) 安藤秀雄, 三島 茂, 田原 洋, 松江美代子, 松江一郎 : 顆粒球減少症における慢性辺縁性歯周疾患について. 日歯周誌, 26 : 581-589, 1984.
- 14) 深田英明監修 : 最新小児歯科学, 第 2 版, 医歯薬出版, 東京, 1981, 117-135.
- 15) 石川 純, 加藤 潤, 平本利彦, 萩原 泉 : Pappillon-Leféver の症候群—2 歳 11 ヶ月の男児にみられた掌蹠角化症を伴う高度の歯周病について—. 日保歯誌, 13 : 218-226, 1971.
- 16) 山田直之 : 系統疾患における歯・顎骨の X 線診断—その 2 <上>—. 歯界展望, 57 : 549-559, 1981.
- 17) 山田直之 : 系統疾患における歯・顎骨の X 線診断—その 2 <下>—. 歯界展望, 57 : 715-727, 1981.
- 18) 今川与曹, 石川 純, 川崎 仁, 松江一郎, 鈴木文雄, 吉田 仁, 尾沢彰宣, 山田 実 : 無カタラーゼ血液症の一家系について. 口病誌, 29 : 34-37, 1962.
- 19) Bruckner, R.J. : Hypophosphatasia with premature shedding of teeth and aplasia of cementum. Oral Surg. Oral Med. Oral Path., 15 : 1351-1369, 1962.
- 20) Bear, P.N. : Hypophosphatasia Report of two cases with dental findings. Periodontics, 2 : 209-215, 1964.
- 21) 吉利 和, 中尾喜久, 山形尚一, 三辺 謙, 黒岩義五郎, 織田敏次, 山村雄一, 中山三郎平, 監修 : 新内科学大系第 50 巻 A (血液・造血器疾患 IIa), 第 1 版, 中山書店, 東京, 1978, 297-317.

- 22) 柴田 進 : 図解血液病学, 第1版, 金芳堂, 東都, 1988, 350-354.
 - 23) Morley, A.A. : A neutrophil cycle in healthy individuals. *Lancet*, 2 : 1220-1224, 1966.
 - 24) Morley, A.A. : Cyclophosphamide-induced cyclical neutopenia. *J. Am. Med. Assoc.*, 282 : 643-646, 1970.
 - 25) Degnan, E.J. : Infected oral lesions of cyclic neutropenia. *J. Oral. Med.*, 28 : 29-31, 1973.
 - 26) Levin, S. : Chronic familial neutropenia with marked periodontal lesions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Path.*, 12 : 310-314, 1959.
 - 27) Ainamo, J. and Bay, I. : Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal*, 25 : 229-235, 1976.
-