

症 例

難治性潰瘍性口内炎を契機に判明した 急性リンパ性白血病の1例

岡山赤十字病院 耳鼻咽喉科¹⁾, 皮膚科²⁾, 病理診断科³⁾, 血液内科⁴⁾,
岡山大学病院 卒後臨床研修センター⁵⁾, 国立病院機構 四国がんセンター 頭頸科⁶⁾

岩川明日香¹⁾⁵⁾, 假谷 彰文¹⁾, 石原 久司¹⁾, 秋定 直樹¹⁾⁶⁾,
藤 さやか¹⁾, 赤木 成子¹⁾, 馬屋原孝恒²⁾, 田村麻衣子³⁾,
竹内 誠⁴⁾, 竹内 彩子¹⁾

(令和2年9月28日受稿)

要 旨

症例は難治性潰瘍性口内炎を契機に判明した急性リンパ性白血病の1例である。患者は60歳台、女性。下口唇に難治性潰瘍を認め紹介となった。血液検査にて汎血球減少を認めたため、血液疾患を疑った。骨髓検査にて、Ph染色体陰性急性B細胞性リンパ性白血病と診断され、初診の4日後からステロイド療法が開始された。なお、下口唇生検の病理組織には明らかな白血病細胞の浸潤は認めなかった。口腔症状が白血病の初発症状となることがあり、これを主訴に受診した白血病患者を早期診断することは大変重要である。しかし、口腔病変の原因は多彩であり、さまざまな科が対応することが多く、各科が連携して診療にあたることが重要と考える。

Key words : oral manifestations, leukemia, oral ulcer, initial symptoms, otolaryngology

はじめに

口内炎はしばしば遭遇する耳鼻咽喉科疾患である。口内炎の多くは自然に治癒するが、中には難治性の潰瘍性病変を呈することがあり、口腔の隣接部位である咽頭にも生じることから口腔咽頭潰瘍とも呼ばれる。口腔咽頭潰瘍の原因は多様であり、ベーチェット病や天疱瘡、悪性腫瘍、性感染症、炎症性腸疾患などが挙げられる。急性リンパ性白血病(ALL)や急性骨髄性白血病(AML)のような血液疾患も鑑別疾患の一つである。耳鼻咽喉科疾患(症候)が全身疾患の初発症状になり、または確定診断の決め手になることは少なくなく¹⁾、これまでも筆者らは頭頸部領域の症状を初発とする後天性血友病A²⁾³⁾や特発性血小板減少性紫斑病⁴⁾、尋常性天疱瘡⁵⁾、梅毒⁶⁾、HIV⁷⁾、オスラー病⁸⁾などを報告してきた。このように、直接治療する機会が無くとも、これらの全身性疾患の認識と理解は耳鼻咽喉科医にとって重要な課題である¹⁾。

今回われわれは下口唇の難治性潰瘍性口内炎を契機に判明した急性リンパ性白血病の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 60歳台 女性。

主 訴: 下口唇の潰瘍。

現病歴: 下口唇に潰瘍を認め、近医で軟膏を処方されていたが、2週間以上経過しても改善しないことから精査目的に当院耳鼻咽喉科紹介となった。初診時に口唇の生検を施行し、難治性潰瘍性口内炎として天疱瘡などの皮膚疾患鑑別のために皮膚科に紹介し血液検査が実施された。血液検査にて好中球や血小板の血球減少を認めたため、血液疾患の存在が疑われ血液内科に紹介となった。

既往歴: 甲状腺機能亢進症、脳梗塞。

家族歴: 血液疾患の家族歴なし。

身体所見: 下口唇に潰瘍あり(図1)。左上歯肉に小びらん2ヵ所あり。歯肉に腫脹なし。その他、咽喉頭に特記事項なし。頸部触診に特記事項なし。

血液検査所見：WBC 1,840/ μ L, RBC 352万/ μ L, Hb 11.6 g/dL, Ht 32.8%, Plt 9.8万/ μ L (WBC 分画：Neut 24.5%, Ly 72.3%, Mo 1.1%, Eo 1.6%, Ba 0.5%), TP 7.1 g/dL, Alb 3.8 g/dL, AST 34 U/L, ALT 41U/L, ALP 198U/L, LDH 254U/L, γ -GTP 186U/L, T.Bil 0.7mg/dL, BUN 9.2mg/dL, Cre 0.81mg/dL, UA 6.9mg/dL, FBS 126mg/dL,



図1 初診時下口唇
下口唇に潰瘍を認める。歯肉に腫脹は認めない。

CRP 0.27mg/dL, Na 142mEq/L, K 4.0mEq/L, Cl 107mEq/L.

経過：下口唇潰瘍の病理組織はヘマトキシリン・エオジン染色 (HE 染色) では重層扁平上皮に覆われた粘膜で、間質に形質細胞主体の炎症細胞浸潤を認めるも、天疱瘡などの水疱性疾患を疑う所見はみられなかった (図2 a, b). 血液内科にて骨髓検査が行われ、MPO 染色陰性の芽球を67.8%認め、急性白血球と診断された。また、フローサイトメトリーの結果は、CD10陽性、CD19陽性、CD5陰性、CD13陰性、CD22陽性、CD34陽性、MPO 陰性、TdT 陽性であり、キメラ遺伝子スクリーニングでは特異的な遺伝子異常の検出がなかったことから、Ph 染色体陰性急性B細胞性リンパ性白血病と診断された。この結果をうけて下口唇の病理組織を追加で検討したところ、CD10陽性かつ CD79a 陽性を示す細胞は指摘できなかった (図2 c, d). この所見から粘膜潰瘍には白血病細胞の明らかな浸潤は認めないと判断した。初診から4日目にステロイド療法を開始し、12日目より寛解導入療法として、ビンクリスチン、ダウノマイシン、シクロホスファミド、プレドニゾロ

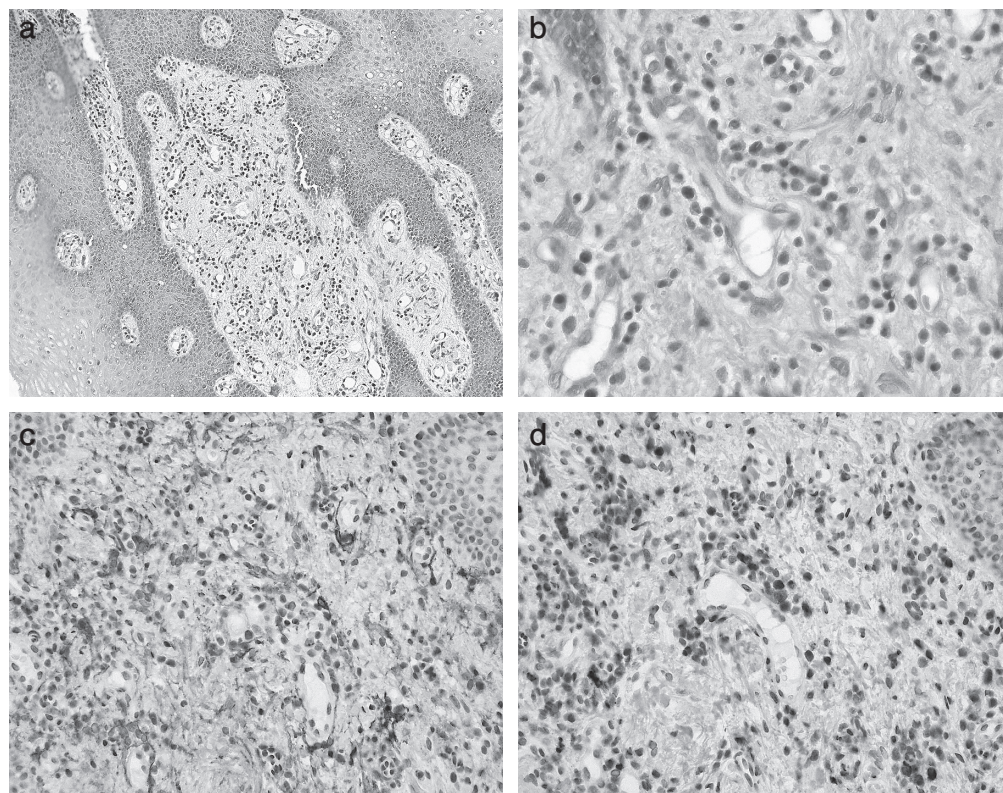


図2 下口唇生検組織

間質に形質細胞やリンパ球等の炎症細胞浸潤あり (a, b). CD10陽性細胞とCD79a 陽性細胞の局在は一致せず、明らかな白血病細胞の浸潤は認めない (c, d). a : HE 染色 ($\times 10$), b : HE 染色 ($\times 20$), c : CD10染色, d : CD79a 染色

ン、L-アスパラギナーゼによる多剤併用化学療法が開始された。なお、口唇の潰瘍については、初診より9日目（ステロイド開始6日目）には病変範囲は縮小しており、初診から15日目（ステロイド開始12日目）には発赤が残存するのみまでに改善した。

考 察

白血病の口腔病変は歯肉出血、潰瘍、びまん性もしくは局所の歯肉腫脹などがあり、これらが白血病の初発症状となることもある⁹⁾。Houら¹⁰⁾の報告によると、口腔病変は全てのタイプの白血病でおきるが、慢性よりは急性白血病で、リンパ性よりは骨髄性白血病でおきやすいとされており、初期症状として口腔出血はALLの28.6%、AMLの43.2%、歯肉腫脹はALLの7.7%、AMLの26.3%と、どちらの口腔症状もAMLで多く見られたと報告している。しかし、同じ報告で口腔潰瘍はALLの27.5%、AMLの27.1%とほぼ同じ割合であったとも述べている。本症例は初期症状として歯肉腫脹ではなく、下口唇潰瘍を認め、既報と合致するものであった。

白血病における粘膜潰瘍には、腫瘍細胞の粘膜浸潤でおきるもの、好中球減少などによる免疫機能障害でおきるもの、そして化学療法によって引き起こされるものがある¹¹⁾。白血病細胞による粘膜浸潤は、急性単球性白血病および急性骨髄単球性白血病で最も頻繁に発生する¹²⁾。本症例では、粘膜潰瘍の生検組織に白血病細胞浸潤は認めず、免疫機能障害によって生じた潰瘍と思われる。また、ステロイド開始6日目には潰瘍は改善傾向であったが、これはステロイドの抗腫瘍作用ではなく抗炎症作用の結果と考えている。なお、免疫機能障害は、カンジダ症、単純ヘルペスウイルス感染などのさまざまな二次的な口腔合併症を引き起こすことがあり¹²⁾ 注意を要する。

前述のとおり歯肉出血などの口腔症状が白血病の初発症状のことがある。これらを主訴として耳鼻咽喉科を受診した白血病の患者を早期に診断することは大変重要である。しかし、口腔病変の原因は多彩であり、また多様な原因が類似した所見を示すことも多く、それゆえに、舌癌など我々が日常的に治療する口腔疾患を除くと、耳・鼻疾患と比較して口腔の粘膜病変の診断・治療は耳鼻咽喉科医にとって必ずしも得意といえるものではない。

い。口腔病変の診断と治療には皮膚科、内科、小児科、さらには歯科口腔外科なども対応していることが多く、典型的な境界領域となっているため適切に診断・治療をすすめていくことは、どの科においても必ずしも容易ではない¹³⁾。本症例も内科での診断に至るまでに耳鼻咽喉科と皮膚科で診察をうけており、それが早期診断につながった。患者の利益のためには、さまざまな科が連携して各々の得意分野を生かして診断・治療にあたることが重要と考えた。

結 語

- ・難治性潰瘍性口内炎を契機に診断された急性リンパ性白血病の1例を経験した。
- ・白血病は口腔症状が初発となることがある。
- ・口腔粘膜病変の診断においては多くの診療科の連携が重要である。

本論分内容に関連する著者の利益相反：なし

文 献

- 1) 小川 郁：全身性疾患と関連する耳鼻咽喉科疾患. 日本耳鼻咽喉科学会会報 117(9)：1221, 2014.
- 2) 秋定直樹, 石原久司, 他：鼻出血を契機に判明した後天性血友病Aの1例. 耳鼻と臨床 65(3)：87—91, 2019.
- 3) 秋定直樹, 門田伸也, 他：セツキシマブ併用放射線療法後に発症した後天性血友病. 頭頸部外科 30(3)：2020. 印刷中
- 4) 假谷彰文, 石原久司, 他：鼻出血を契機に診断し得た特発性血小板減少性紫斑病例, 耳鼻咽喉科臨床 印刷中
- 5) 平井 悠, 妹尾一範, 他：喉頭浮腫を来した尋常性天疱瘡の1例. 口腔・咽頭科 24(2)：191—197, 2011.
- 6) 秋定直樹, 石原久司, 他：頸部腫瘍を契機に判明した梅毒の2例. 日本耳鼻咽喉科学会会報 122(5)：770—776, 2019.
- 7) 假谷彰文, 石原久司, 他：口蓋扁桃摘出術後の創傷治癒遅延を契機に判明したHIV感染症の1例. 耳鼻と臨床 67(2)：2021. 印刷中
- 8) 假谷彰文, 石原久司, 他：ポリドカノール硬化療法が有効であった遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）による難治性鼻出血の2例. 岡山

- 赤十字病院医学雑誌 30 : 59—65, 2019.
- 9) Chi AC, Neville BW, et al : Oral manifestations of systemic disease. *Am. Fam. Physician* 82 (11) : 1381—1388, 2010.
- 10) Hou GL, Huang JS, et al : Analysis of oral manifestations of leukemia : a retrospective study. *Oral Dis.* 3(1) : 31—38, 1997.
- 11) Schlosser B J, Pirigyi M, et al : Oral manifestations of hematologic and nutritional diseases. *Otolaryngol Clin. North Am.* 44(1) : 183—203, 2011.
- 12) Dreizen S, McCredie K B, et al : Malignant gingival and skin “infiltrates” in adult leukemia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 55(6) : 572—579, 1983.
- 13) 池田 稔, 丹羽秀夫 : 口腔病変の診断と治療, 日本耳鼻咽喉科学会会報 115(6) : 612—617, 2012.

<Abstract>

A case report on refractory ulcerative stomatitis associated with acute lymphoblastic leukemia

Asuka Iwakawa¹⁾⁵⁾, Akifumi Kariya¹⁾, Hisashi Ishihara¹⁾, Naoki Akisada¹⁾⁶⁾, Sayaka Fuji¹⁾, Seiko Akagi¹⁾, Takatsune Umayahara²⁾, Maiko Tamura³⁾, Makoto Takeuchi⁴⁾ and Ayako Takeuchi¹⁾

¹⁾Department of Otorhinolaryngology, ²⁾Department of Dermatology,

³⁾Department of Pathological Diagnosis, ⁴⁾Department of Hematology,

Japanese Red Cross Okayama Hospital,

⁵⁾Center for Graduate Medical Education, Okayama University Hospital,

⁶⁾Department of Head and Neck Surgery, Shikoku Cancer Center

We herein report a case on refractory ulcerative stomatitis associated with acute lymphoblastic leukemia. The female patient in her 60s showed refractory ulcer on her lower lip ; and the referral was made. Since pancytopenia was found by a blood test, hematologic disease was suspected. Bone marrow examination presented the diagnosis of Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphoblastic leukemia. Based on this diagnosis, steroid therapy had been initiated from four days after the first visit. On biopsy of lower lip, the

pathological tissue did not show obvious infiltration of leukemia cells. Since oral manifestation may sometimes be an initial symptom of leukemia, an early diagnosis on leukemia patient with main complaint of oral symptom is critically important. Oral lesions, however, have various causes, and it thus often requires care of various clinical department. Based on this, it is considered to be important to implement treatment with cooperation among each clinical department.