

Case 6-2010: A 37-Year-Old Man with a Lesion on the Tongue

(New England Journal of Medicine 2010;362:740-8)

治癒しない口腔内潰瘍は常に積極的に評価をすべきである。なぜならばすべての持続する口腔内潰瘍は深刻な全身性病変を示唆するからである。

とはいえ、大部分の口腔内潰瘍は自然に治癒する。最も多い原因としては軽度の外傷、HSV による感染、そしてアフタ性口内炎である。HSV 感染またはアフタ性口内炎の患者は一般的に口腔内潰瘍の既往歴がある。これらの二つのタイプの潰瘍は例えば上気道感染症や栄養失調、疲労などの物理的、心理的ストレスと関係しているが、たいていは 3 週間以内に自然に治癒する。機械的外傷や火傷、合わない義歯、尖った歯や詰め物、熱くて粘着性のある食べ物による潰瘍は、原因を取り除いてから 3 週間以内に治癒するはずである。この患者は外傷の既往歴もないし、過去の潰瘍の既往歴もない。しかも 3 週間以内に治癒せず、大きくなってきているようであり、これらのありふれた原因による潰瘍であるとは考えにくい。

治癒しない口腔内潰瘍は他のもっと深刻な原因による可能性がある。この鑑別診断は多岐に渡る (Table1) が、潰瘍の視診と頸部のリンパ節の慎重な診察により、鑑別診断の幅を狭めることができる (Table2)。潰瘍の視診上重要な所見は色、深さ、粘膜表面外への突出、粘膜下腫瘍との関係、そして口腔内における場所である。この患者の潰瘍は舌の腹外側に位置していて、盛り上がってはいるものの浅く有痛性であり、表面に白膜があつてぬぐい取れず、画像上、辺縁は滑らかであり、さらに触知できる頸部リンパ節腫脹を伴っていた。

口腔内カンジダは考えられる可能性の中でもっとも良性であるが、容易に拭い取れる白膜で覆われているのが特徴的である。リンパ節腫脹が存在していること、そして拭い取れないことからカンジダは否定的である。

この病変は粘膜下の腫瘍が潰瘍化したものでもなさそうだ。というのは潰瘍化した腫瘍の場合、潰瘍は隆起し、中心部分が上皮に覆われていないように見えるのが普通である。(おそらく腫瘍上の粘膜への血流が途絶えるからである。) 今回の潰瘍とは様子が違う。

今回の病変の臨床症状は浅い潰瘍であり、唾液腺腫瘍やリンパ腫、真菌やマイコバクテリア感染症、炎症性腸疾患、サルコイドーシス、ANCA 関連血管炎は考えにくい。

口腔内における病変部位はもうひとつの key factor である。というのは多くの病気が口腔内のある領域に偏って出現する傾向があるからである。今回の病変は舌の腹側 (角化していない粘膜に覆われている) に位置している。非角化粘膜に覆われている箇所としては、口腔内では口唇、頬、歯槽突起部、口腔底、舌の腹側、軟口蓋、扁桃、咽頭である。角化粘膜は歯肉や硬口蓋、舌の背側に存在する。

扁平苔癬は主に頬粘膜に発生し、たいていは両側性であり、時には舌の背側もしくは外側に発生する。舌の腹側にみられるときもあり、口腔底にはまれである。その他薬剤性潰瘍を考えなければならないが、この患者は服薬もなく、薬剤性は考えにくい。

【鑑別診断】

●多形紅斑 erythema multiforme ; EM

この患者は皮膚と粘膜の両方に病変を持っていたため、多形紅斑の可能性が高まる。多形紅斑は EM major (全身症状が強く粘膜病変を有するもの) と EM minor (皮膚のみに病変が限局) に分けられる。関連疾患として、より深刻な Stevens-Johnson 症候群や中毒性表皮壊死症 (TEN) がある。HSV の発疹はしばしば多形紅斑の出現、特に繰り返しの出現につながる。HSV DNA は、HSV に感染しているようには見えない多形紅斑の 50-70% で分離される。EM major と梅毒第二期はともに対称性の皮膚病変が起こりやすいが古典的な EM 病変は target に見える、すなわち中心に赤い水疱があり周りを同心円上に赤白色の輪が囲んでいて、手掌や足底の皮膚に好発する。EM major ではしばしば多様な激しい有痛性の病変が頬粘膜や口唇粘膜に発生し、潰瘍に進展することもある。舌の腹側は一般的には EM の潰瘍との関係は小さく、さらにこの患者の足の水泡はターゲット病変として表現されてはいない。それゆえ EM は今回のケースでは考えにくい。さらに HSV テストは陰

性であった。

●major aphthous ulcer

major aphthous ulcer は、特発性、再発性で組織学的に非特異的な潰瘍である。この潰瘍は口腔内のみに発生し、ベーチェット病や systemic enteritis、周期性好中球減少症、HIV 粘膜炎などによる潰瘍と臨床的に区別できないといった点を除けば、皮膚病変とは関係していない。major aphthous ulcer は1つであったり複数であったりするが、再発する傾向にあり、瘢痕を残して治癒する。皮膚、目、陰部病変などがいないため、この患者におけるベーチェット病の診断は可能性が低い。

●扁平上皮癌

口腔内扁平上皮癌は、持続する口腔内潰瘍を見た場合には必ず考慮しなければならない。最も好発する部位は舌の外側部(40%)、口腔底(30%)、そして軟口蓋である。黒人、飲酒や喫煙、HPV 感染は扁平上皮癌のリスクを上げる。口腔内扁平上皮癌の発生は40歳以下の人および女性で近年増えてきている。生存率は依然として低いままであるが、早期発見が高い生存率につながる。それゆえ常に扁平上皮癌を疑わなければならないし、生検を積極的に行う必要がある。この患者は飲酒以外の典型的なリスクファクターを持っていない。しかしながら扁平上皮癌を除外するために生検することが大切である。

●梅毒

今回最も考えられる診断は、第一期もしくは第二期梅毒である。第一期梅毒の下疳は典型的には梅毒に暴露してから1~3週間後に出現してくる。第一期梅毒の単発性の下疳が口腔内に発生した場合、典型的には男性では上唇に、そして女性では舌にできる(異性間のオーラルセックスによる)。しかし下疳は口腔内の他の場所を含む、体のどの部位にも起こり得る。同性間の性交渉をする男性では、下疳は唇よりも舌にできるかもしれない。下疳は普通多発し、典型的には陰茎や外陰部にできるときは痛みを伴わないものの、舌や指、肛門にできるときは痛みを伴い得る。

有痛性の浅い口腔粘膜潰瘍は第二期梅毒の多くて30%に起こる。卵形または半月形の潰瘍は癒着し蛇行状の病変を形成する場合もあり、snail-track ulcers と呼ばれることもある。第二期梅毒の口腔内潰瘍は四肢の対称性の斑状丘疹性皮疹を伴うことが多い。この患者には両下腿に接触性皮膚炎によると思われる皮疹があり(いくつかは重感染していた)、MSSA が培養されていた。しかしながらこの皮疹は梅毒によるものであったかもしれない。

この患者には限局したリンパ節腫脹が認められた。これは第一期、第二期梅毒のどちらでも起こりうる。第二期梅毒で通常見られるその他の所見、例えば咽頭痛、倦怠感、発熱、体重減少などは認められなかった。

非トレポネーマによる検査(VDRL テストと RPR テスト)は梅毒の staging に役に立つかもしれないし、立たないかもしれない。第一期梅毒の患者のおよそ70%で血清学的検査が陽性で、第二期梅毒ではほとんどすべての患者が陽性になる。診断方法としてはまず非トレポネーマ検査で陽性であることを確認し、その次に特異度が高いトレポネーマテスト(Treponema pallidum particle agglutination assay : TPPA)や生検で確認すべきである。

【病理学的所見】

舌病変の生検の結果、単核の炎症細胞が粘膜-粘膜下組織結合部分から骨格筋繊維にまで及んで浸潤していた。

(Fig.3A) その上部の粘膜は一部が潰瘍化していた。浸潤物は、組織球、リンパ球、形質細胞、そして太い上皮細胞を伴ったいくつもの小血管を含んでいた(Fig.3B)。好酸球と好中球も少し含まれていた。別の場所には類上皮性の組織球とそれを取り囲むリンパ球、形質細胞からなる cluster を伴った肉芽腫性物質も見られた(Fig.3C)。形質細胞をふくむ炎症細胞に囲まれ、一部浸潤された小さな神経も見られた(Fig.3D)。

鑑別診断としては反応性、感染性、そして腫瘍性病変が挙げられる。類上皮性組織球の cluster の存在は真菌もしくはマイコバクテリア感染症を示唆するが、成熟した肉芽腫や壊死の存在がないため考えにくい。形質

細胞、組織球、そして反応性に見える血管が豊富に見られること、また形質細胞神経炎の存在から梅毒も考えられる。しかしながら形質細胞はしばしば口腔内粘膜の炎症の経過でも増えてくるものであり、特異性が小さい。浸潤の大きさからリンパ腫も考えられる。ランゲルハンス細胞組織球症も考えられ、また豊富な血管からは類上皮性血管内皮腫の可能性も高まる。

免疫組織学的分析の結果、CD3, CD20, CD68 陽性細胞が浸潤しており、リンパ腫のパターンとは異なっていた。ランゲルハンス細胞組織球症で陽性となる S-100 タンパクと CD1a は陰性であった。CD34 は陰性であり類上皮性血管内皮腫の否定的であった。Gomori methenamine silver と抗酸染色の結果、真菌とマイコプラズマの存在がそれぞれ否定された。Steiner 染色は陽性でコイル状のトレポネーマの形態が捉えられた。(Fig.3E)血管親和性、そして類上皮親和性の二つの特徴があり、梅毒トレポネーマの特徴と合致した。

以上から舌の病変は、病理学的には第一期梅毒の下疳として合致する所見だと考えられた。さらに RPR テストは陽性 (1:64) であるとの情報を得、診断が確定した。

【診断確定後の経過】

診断が確定した後 doxycycline で二週間治療された (penicillin アレルギーがあるため)。その後のフォローアップの検査で舌の病変は治癒しておりリンパ節腫脹を軽快していた。再度 RPR テストを行ったところ 1:64 から 1:4 へと著明に低下していた。

【第一期梅毒 VS 第二期梅毒】

第一期梅毒は通常、感染の 3 週間後から始まり、治療の有無にかかわらず 3-6 週で治癒する孤発性の下疳が特徴的である。第二期梅毒は通常は、下疳が治癒してから 2-10 週後に始まるが、第一期とオーバーラップすることも多い。組織学的に密集した、深い炎症を伴った潰瘍は、第一期梅毒でより多く見られ、血管親和的なトレポネーマの分布も第一期梅毒で多い。最近のとある研究によると、第一期梅毒のうち 74% が RPR テストで陽性であった。よって以上を考え合わせると、この患者の梅毒の病期は第一期であると考えられる。もしこの患者の病期が第二期であったとすると、下腿の皮疹が口腔内潰瘍に先行していたために、患者がそれより前に出現した第一期梅毒の下疳に気づいていなかったと考えなければならないが、第二期梅毒のほとんどの患者は、数週間から数カ月前に出現した下疳に関してよく覚えているものである。それに加えて第二期梅毒の皮疹は手掌や足底に多く出現し、リンパ節腫脹も限局するよりは全身化するのが普通である。

Table 1. Differential Diagnosis of Persistent Oral Ulcers.

Diagnosis	Clinical Features in the Mouth	Lymphadenopathy
Candidiasis	White film rubs off to leave a red, eroded surface	Uncommon
Lichen planus	Generally red and white, usually in buccal mucosa or lateral tongue	Uncommon
Squamous-cell carcinoma	May range from red and velvety to white to ulcerated, on tongue, soft palate, floor of mouth	Indurated, enlarged tender nodes, round and infiltrating beyond capsule on CT
Minor salivary gland tumor	Submucosal mass, rarely ulcerated, inside lip or on palate	Uncommon, unless metastatic
Lymphoma	Ulceration rare, submucosal mass more common	Rubbery or matted enlarged nodes in multiple levels, round on CT
Major aphthous ulcer	Deep, large, painful ulcers on nonkeratinized mucosa	Inflammatory, regional
Primary syphilis	Deep ulcer or ulcers with raised rolled border, usually on lip or tongue	Enlarged tender nodes in level I or II, smooth and ovoid on CT
Secondary syphilis	Shallow, coalescing ulcers anywhere on mucosa	Inflammatory nodes, smooth and ovoid on CT, more extensive than in primary syphilis
Fungal or mycobacterial infection ¹ (tuberculosis, nontuberculous mycobacteria, mycoses)	Single or multiple deep granulomatous ulcers on tongue, gingiva, or palate (mycoses)	Enlarged suprahyoid nodes with central necrosis in nontuberculous mycobacteria; jugular, supraclavicular, or posterior cervical nodes in tuberculosis; nodes not prominent in mycoses
Inflammatory bowel disease ²	Deep granulomatous ulcers on buccal mucosa, lips, palate, or gingiva, occasionally shallow	Uncommon
Erythema multiforme	Shallow, irregular buccal and labial mucosal ulcers, crusted and hemorrhagic on lips	Inflammatory, ovoid, and smooth on CT
Drug-induced ulcers	Fixed ulcerations, variable in location, usually on tongue or lips	Uncommon, unless secondarily infected
ANCA-associated vasculitis ^{3,4} (Wegener's granulomatosis)*	Ulcers that destroy bone, usually on palate	Uncommon
Sarcoidosis ⁵	Deep granulomatous ulcers on gingiva, palate	Occasional, inflammatory, located in lower neck with pulmonary involvement

Table 2. Focused Differential Diagnosis of a Persistent Oral Ulcer.

Diagnosis	Features
Secondary syphilis	Shallow tongue ulcer* Inflammatory lymphadenopathy* Symmetric skin lesions* Men who have sex with men,* association with HIV
Erythema multiforme	Shallow mucosal ulcer* Inflammatory lymphadenopathy* Erythematous blisters on legs* Association with herpes simplex virus infection and medications, including sulfa, barbiturates, and carbamazepine
Major aphthous ulcer	Tongue ulcer,* usually deep Inflammatory lymphadenopathy* Not associated with skin lesions Associated with HIV*
Squamous-cell carcinoma	Tongue ulcer,* usually not painful Lymphadenopathy,* but usually not inflammatory Usually occurs in older age group; increasing incidence in persons under 40 year of age*

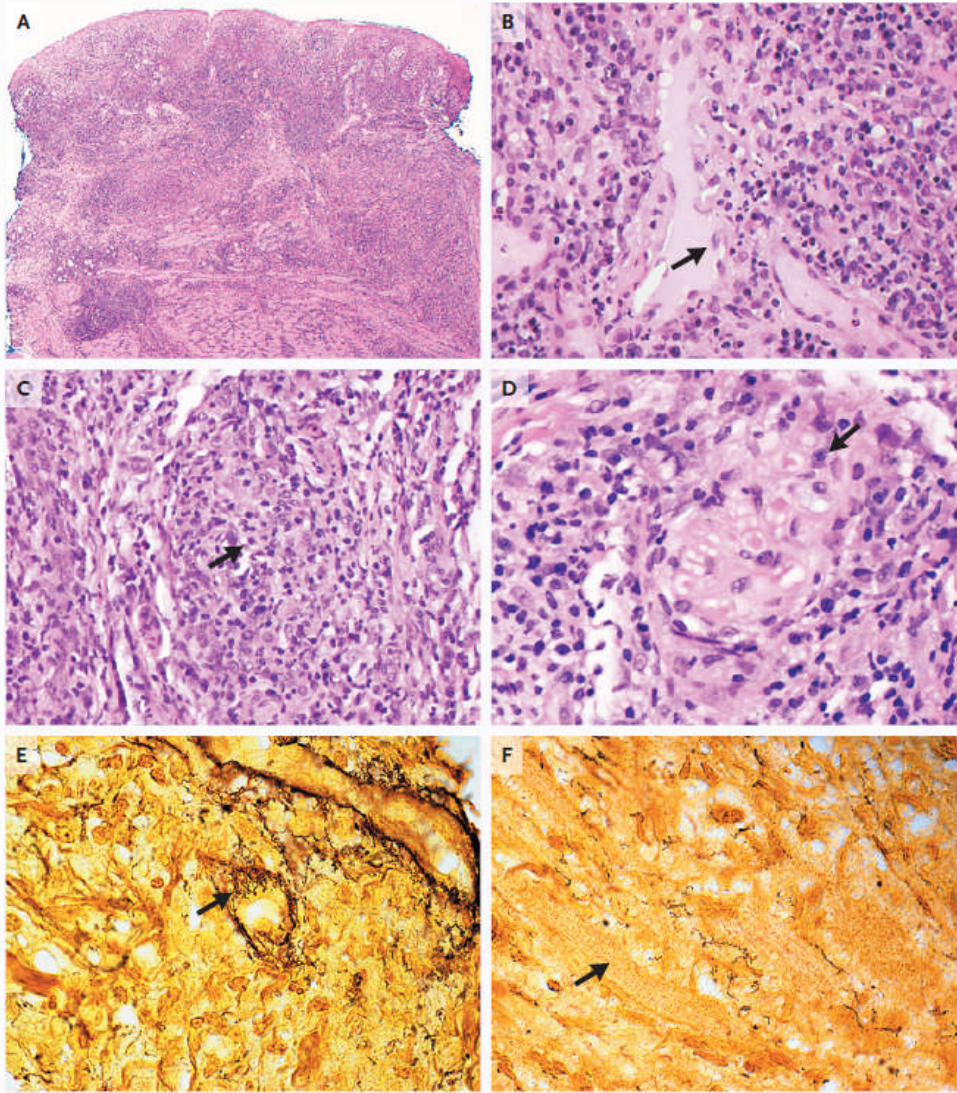


Figure 3. Tongue Biopsy.

Examination of a biopsy specimen of the tongue at low magnification shows a dense infiltrate, composed of mixed inflammatory cells, spanning the entire specimen and extending into the skeletal muscle (Panel A, hematoxylin and eosin). At high magnification, there is a mixed inflammatory infiltrate, consisting of lymphocytes, neutrophils, plasma cells, and histiocytes; there are also vessels with plump, reactive-appearing endothelial cells (Panel B, arrow; hematoxylin and eosin). In a different field, there is a focus of granulomatous inflammation (Panel C, arrow; hematoxylin and eosin) consisting of histiocytes that have abundant eosinophilic cytoplasm and surrounding lymphocytes and plasma cells. At high magnification, a small nerve surrounded and focally infiltrated by inflammatory cells, including plasma cells (Panel D, arrow; hematoxylin and eosin), can be seen. Surrounding a superficial submucosal vessel are numerous treponemal forms (Panel E, arrow; Steiner stain); these are also visible on a deeper aspect of the biopsy specimen, adjacent to skeletal muscle (Panel F, arrow; Steiner stain).