

NEJM 勉強会 2015 年度 第 4 回 2015 年 5 月 28 日 C プリント 担当：高岡真梨子  
Case 7-2015: A 25-Year-Old Man with Oral Ulcers, Rash, and Odynophagia  
(*N Engl J Med* 2015;372(2):864-72)

**鑑別診断**

- 口腔・外陰部の潰瘍・びらん→感染性/非感染性
- 発熱、筋肉痛、リンパ節腫脹、皮疹、両側下腿伸側の結節性紅斑
- 最近の外科的処置
- 服薬：NSAIDs、βラクタム系抗菌薬
- Unprotected 性交渉
- 炎症性腸疾患の家族歴

● **性感染症**

-梅毒

Likely:第 2 期梅毒では発熱、皮疹、筋肉痛、リンパ節腫脹、咽頭炎を示すことがある

Less likely:皮膚病変が異なる（第 2 期梅毒では斑状丘疹状だがこの患者では膿疱性、粘膜の深い潰瘍性病変は梅毒では見られにくい）

-Herpes simplex virus infection

Likely:口腔・陰部の潰瘍

Less likely:この患者では膿疱性皮疹

-淋菌

Likely:発熱、咽頭炎、皮下結節、膿疱性皮疹

Less likely:粘膜潰瘍は非典型的、尿道炎(-)

-鼠径リンパ肉芽腫、性病性リンパ肉芽腫

Likely:陰部病変

Less likely:鼠径リンパ肉芽腫では全身症状や皮膚症状はまれ、性病性リンパ肉芽腫では全身症状や結節性紅斑はまれ

-HIV 感染症

Likely:性交渉歴、単核球症的な症候、口腔・陰部潰瘍

Less likely:HIV 感染症では斑丘疹状

● **水疱性皮膚疾患-尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、粘膜類天疱瘡**

Likely:びらん性の口腔・陰部病変

Less likely:高齢者に好発、自然に軽快しない（この患者では過去の潰瘍は自然に治癒）

● **その他皮膚疾患-多形紅斑、扁平苔癬、toxic epidermal necrolysis**

Likely:皮疹、口腔・陰部病変、薬剤（NSAIDs、抗菌薬）

Less likely:targetoid lesion、粘膜病変は少ない（多形紅斑）、頬粘膜、白色線条、落屑、潰瘍、搔痒を伴う、紫色、多角形の局面（扁平苔癬）、先行するインフルエンザ様症状、

麻疹状発疹、急激に拡大する表皮壊死、表皮化水疱、Nikolsky 現象（正常皮膚に外力を加えると水疱を生じる）

→生検標本で確定したい

- **Crohn 病**

Likely:炎症性腸疾患の家族歴、アフタ性口内炎、腸外病変（関節炎、結節性紅斑）

Less likely:膿疱性発疹、消化器症状(-)

→確定診断は生検で

- **SLE**

Likely:口腔内潰瘍、関節炎

Less likely:陰部潰瘍、膿疱性皮疹

- **Behçet 病**

主症状は再発性口腔内アフタ潰瘍、皮疹、炎症性眼症状、血管炎

Likely:20~30 歳代に好発、口腔・陰部病変、関節痛

Less likely:(特に触れられず)

→診断は臨床症状から。ただし皮膚粘膜生検は確定診断の助けになる。

## 臨床診断

Behçet 病

## 診断的検査

-感染症検査

-生検（粘膜病変、皮疹部）

※herpes simplex virus 感染も疑われたため、empiric にアシクロビルを投与した。

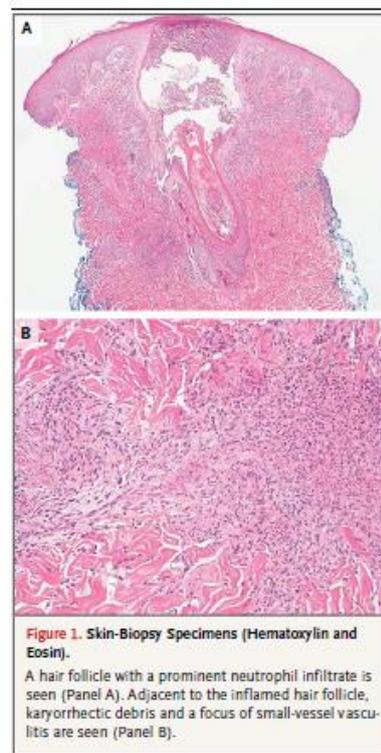
## 確定診断・病理学的考察

### 生検結果

① 下唇：潰瘍、炎症細胞浸潤、小血管の血管炎

② 体幹：急性毛包炎(Fig. 1A)、核崩壊、小血管の血管炎

☆Behçet 病の組織学的特徴は非特異的であることが多い。病初期の病変では好中球を主体とした表層性の潰瘍が見られる。生検の約半数では lymphocytic vasculitis や leukocytoclastic vasculitis が見られる。



⇒以上の臨床症状(Table 2)と生検での小血管の血管炎は Behçet 病に一致する。

Table 2. International Study Group Criteria for the Diagnosis of Behçet's Disease.*		
Criterion	Definition	Present in This Patient
Recurrent oral ulceration	Minor aphthous, major aphthous, or herpetiform ulceration observed by the physician or patient that has recurred at least three times in a 12-month period	Yes (there were oral ulcerations on first presentation)
Recurrent genital ulceration	Aphthous ulceration or scarring observed by the physician or reliably described by the patient	Yes
Eye involvement	Anterior or posterior uveitis or cells in the vitreous body on slit-lamp examination or retinal vasculitis detected by an ophthalmologist	No
Skin involvement	Erythema nodosum observed by the physician or patient, pseudofolliculitis or papulopustular lesions, or acneiform nodules observed by the physician in postadolescent patients who are not receiving glucocorticoid treatment	Yes
Positive pathology test	Test interpreted as positive by a physician within 24–48 hr	Not assessed

\* Data are from the International Study Group for Behçet's Disease.<sup>36</sup> In order to receive a diagnosis of Behçet's disease, a patient must meet the first criterion plus two other criteria.

## 治療方針とフォローアップ

### Behçet 病

「反復する全身性の炎症性疾患」

主症状：口腔潰瘍、陰部潰瘍、眼の炎症、皮膚病変

副症状：血管炎、中枢神経病変、腸管潰瘍

好中球の過活動性が Behçet 病における炎症性病変に関係していると考えられている

→治療のターゲットは自己免疫性/自己炎症性の病態。病変臓器に応じた治療の選択を。

### ● 治療方針

本症例では、

粘膜皮膚病変（最も一般的な症状）、筋骨格系（関節炎は約半数の症例で見られる）の病変が主である。

治療の選択肢としては以下のものが挙げられる。

- コルヒチン:炎症性関節炎と皮膚病変の治療に有効
- 局所ステロイド:皮膚、陰部病変に対し用いる
- アザチオプリン、サリドマイド、TNF 阻害薬:重症皮膚病変に対し用いる

☆眼病変：この症例では認めないが、眼病変の治療は最重要！25%の患者に失明や視力障害が起こる。ぶどう膜病変は女性よりも男性で認められやすい。

## ● 治療開始後経過

皮膚病変と関節炎に対し、コルヒチンによる治療が始められた。嚥下痛が強いため、プレドニゾン（局所）も開始（全身ステロイドは口腔陰部潰瘍よりも結節性紅斑をコントロールするのに効果的とされている）。

眼科的診察が行われ、眼病変は否定された。

患者は退院した。tapered プレドニゾンが処方された。リウマチ科によるフォローアップ外来の予定。患者はコルヒチンの内服と低用量プレドニゾンを継続し経過良好とのことである。

☆針反応(pathergy phenomenon)とは：皮膚に針を刺すと、～48時間後に無菌性の膿疱を生じる。半数近くの症例で見られ、特に極東や中東の患者に陽性例が多いとされている。特異度は高いが、感度は低い。この症例では行っていない。

☆治療期間は？：コルヒチンによる治療は数年継続する。副作用は許容範囲内であり、症状のコントロールを可能にする。

11年間臨床試験に参加した患者を対象にしたフォローアップ研究によれば、発症時25歳以上の患者が臨床試験後もコルヒチンの使用を続けた場合には、その後免疫抑制剤を使うリスクが低下したとのことである。なお、同様の効果はより若年で発症した患者には見られなかったが、若年発症者は、より重症でありコルヒチンによる治療を受けなかったためとのことである。

## 考察など

トルコのイスタンブール大学皮膚科教授 Hulusi Behçet が 1937 年に初めて報告したため Behçet 病と呼ばれるようになった。

疫学：シルクロード沿いの地域では有病率 10~370/10 万人だが欧米では 1 未満/10 万人という稀な疾患。

HLA-B51 抗原陽性頻度は健常群に比して有意に上昇しているため、HLA-B51 抗原が本症の発症に何らかの影響を及ぼしていると考えられている。

治療：コルヒチンは白血球の遊走を抑える作用を持つ。アザチオプリンは体内で 6-メルカプトプリンに分解され核酸合成を阻害することにより免疫抑制作用を示す。サリドマイドの作用機序には不明な点が多い。TNF 阻害薬に関してであるが、Behçet 病の疾患活動性と TNF- $\alpha$  の産生能には関連があることが示されている。

考えたこと：Brigham and Women's Hospital でのエレクラ中に、先生から「Behçet 病の患者がいるのだけれど、日本では多いよね？」と聞かれて印象に残っていたので、本症例を担当させていただくことにした。生来健康な若年男性を襲った強い嚥下痛と皮膚の潰瘍。症状は発作を繰り返し慢性の経過をたどるが 10 年ほどで徐々に病勢は落ち着くとされている（しかし、25 歳から 35 歳まで、闘病生活??）。特に眼病変があれば QOL に直結する。Behçet 病は稀な疾患であり性感染症との誤診が多いのでは？治療方針は全く異なるので性感染症に対する治療をしても効果は望めない。稀な疾患とはいえ、疑うことが診断につながり、診断が治療に結びつくと実感した。