

## Case 22 – 2013

## A 51-Year-Old Woman with Epistaxis and Oral Mucosal Ulcers

(N Engl J Med 2013;369:265-274.)

## (1) 口腔潰瘍から考える DDX の絞り込み

今回、口腔・鼻・咽頭・直腸などで全身性の粘膜病変を生じているため、これらの所見を一元的に説明できる感染(Infection)と免疫関連疾患(Immune-mediated disorders)の可能性が高い。

## ★ Infection

手足口病、ヘルパンギーナをはじめ多くのウイルス感染症は口腔潰瘍をきたすが、通常自然治癒するため、今回の慢性的な経過に合わない。一方、HSV のようなヘルペスウイルスであれば、再発を繰り返す慢性的な経過を辿ってもおかしくはない。しかし、本例では prednisone に反応性を示したため、ステロイドで悪化するウイルス感染症は考えにくい。

## ★ Immune-mediated disorders

## ・多発血管炎性肉芽腫症(granulomatosis with polyangiitis; GPA, Wegener 肉芽腫)

血管炎で皮膚潰瘍をきたすことは有名だが<sup>1</sup>、ANCA 関連血管炎の場合、口腔にも潰瘍をきたすことが知られている。今回、鼻出血などの上気道症状を認めていることから、GPA が鑑別に上がる。しかし、GPA の口腔潰瘍は大きく、壊死性で、歯肉の過形成と点状出血を示すことが多い(“strawberry gingivitis”)。本例では ANCA 陰性で、腎・肺疾患もないため、除外される。



## ・特発性再発性アフタ(idiopathic recurrent aphthous ulcers)

10-20 代に多く、ストレスや局所の外傷で頬粘膜、口唇、舌側面、軟口蓋、口腔底に再発性の潰瘍を生じる。潰瘍は、フィブリンからなる黄色の膜で覆われ、周りに発赤があるのが特徴的である。臨床的に以下の 3 型に分類される。しかし、自然治癒しない慢性的な経過と、潰瘍の様相から、いずれの可能性も除外された。

- ①小アフタ型 (aphthous minor)…1 cm 以下の潰瘍で、5~10 日で瘢痕なく治る。最多。
- ②大アフタ型 (aphthous major)…1 cm 以上の潰瘍で、瘢痕を残し、治癒するまで数週~数ヶ月かかる。
- ③ヘルペス性口内炎 (aphthous herpetiformis)…0.1~0.5 cm の潰瘍が 10 ヶ所以上出現する。

## ・Behçet 病

口腔内アフタ、陰部潰瘍、眼症状(ぶどう膜炎、網膜血管炎)、皮膚症状(結節性紅斑)、針反応陽性が特徴的。若いトルコ人・日本人に多く、HLA-B51 と強い関係がある。しかし、消化器病変は通常回盲部に多く、今回、陰部や眼病変を認めていないので、Behçet 病は否定的である。

## ・Crohn 病

Crohn 病も口腔をはじめ多発性にアフタを形成することが知られており、ASCA との関連が知られている(感度 60%、特異度 90%)。しかし、生検で肉芽腫の形成や粘膜の全層性炎症所見を認めておらず、CRP も正常であったため、炎症性腸疾患(IBD; inflammatory bowel disease)は否定的である。

<sup>1</sup>皮膚の微小血管が傷害されることで虚血に陥るため生じると考えられており、解剖・流体力学的に虚血になりやすい下肢や足に好発する。皮膚潰瘍の原因の 3-5%を血管炎が占める。(Vasculitic Ulcers. Papi M, Papi C. Int J Low Extrem Wounds. 2016 Mar;15(1):6-16. doi: 10.1177/1534734615621220. Epub 2015 Dec 11. Review.)

・多形滲出性紅斑(erythema multiforme)

HSVの感染や食品添加物の摂取などが原因で皮膚や粘膜に対称性に融合性紅斑・潰瘍をきたすアレルギー性疾患である。"target lesion"と呼ばれる中心蒼白な環状紅斑が有名。prednisoneに反応性を示すが、通常、2~4週間で癒痕を残さず自然治癒するため、本例の臨床経験には合わない。



(2)この粘膜病変を単なる潰瘍と片付けていいのか？—自己免疫性水疱症の可能性

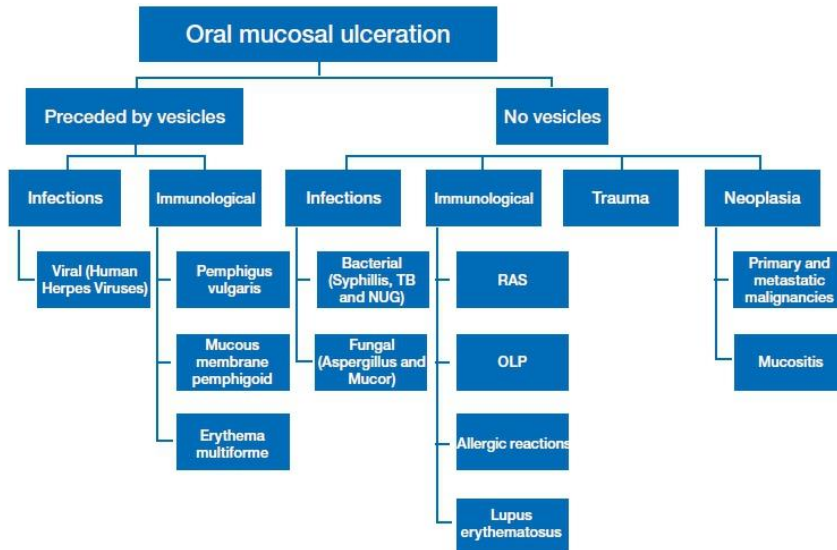


Figure 2: Algorithm depicting the basic distinction of ulceration based on the presence or absence of preceding vesicles

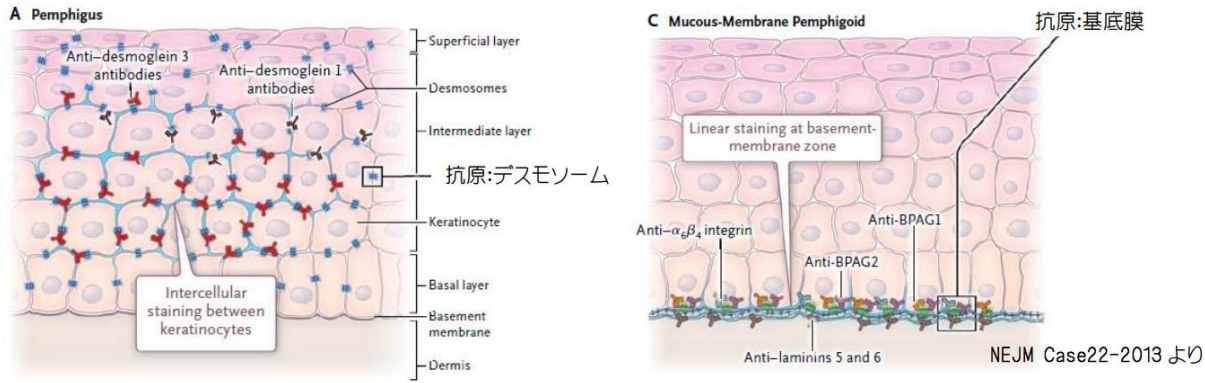
粘膜の潰瘍を見た際には、水疱が破けた後の癒痕である可能性を常に考えなければいけない。患者が中高年女性であること、鼻出血や血痰などの粘膜病変を認めていることから、自己免疫性水疱症、そのなかでも①尋常性天疱瘡、②類天疱瘡の可能性が高いといえる。

### ①天疱瘡(pemphigus)

表皮細胞間物質、デスマogleイン(Dsg)に対する自己抗体(IgG)により棘融解が生じる疾患。中高年に好発し、表皮内に弛緩性水疱を形成する。抗 Dsg1 抗体のみを認める落葉状天疱瘡では、皮膚の表皮上層に病変が限局するのに対し、抗 Dsg3 抗体を認める尋常性天疱瘡では、粘膜病変が必発する。抗 Dsg3 抗体のみを認める場合は粘膜病変に限局する(粘膜優位型尋常性天疱瘡)のに対し、抗 Dsg3 抗体および抗 Dsg1 抗体の両抗体を認める場合は粘膜病変と皮膚病変を生じる(粘膜皮膚型尋常性天疱瘡)。

### ②類天疱瘡(pemphigoid)

表皮基底膜構成タンパクに対する自己抗体によって、表皮下に緊満性水疱をきたす疾患。水疱性類天疱瘡と粘膜類天疱瘡の2つに大別される。水疱性類天疱瘡では、ヘミデスマソーム構成タンパク(BP180、BP230)に対する自己抗体を認め、全身の皮膚に痒疹を伴う浮腫性紅斑や水疱が生じる。口腔粘膜病変を認めることもあるが、稀である。一方、粘膜類天疱瘡は、粘膜優位にびらん性病変や水疱を生じ、癒痕を残しうる。主に口腔、眼粘膜に生じ、鼻粘膜(60%)、耳(20%)、咽喉頭(80%)、食道、外陰部、肛門周囲にも病変が見られる。皮膚病変は全く認めないか、あっても軽微である。標的自己抗原には多様性があり、BP180 やラミニン332(25%)などが挙げられる。



いずれの疾患でも本例のような咽喉頭・鼻粘膜病変を認めるため、両者を症状だけで鑑別することは困難である。しかし、鼻の癒着がある場合は、より類天疱瘡が示唆される。

【Clinical Diagnosis】 自己免疫性水疱症(尋常性天疱瘡か類天疱瘡)

### (3) Pathological Discussion

最初に鼻腔前庭と直腸の生検が施行された。しかし、確認されたのは苔癬のみで、自己免疫性水疱症を疑わせる所見は認められなかった。表層のごく浅いところしか生検しなかった

次に行った口腔粘膜の生検では、潰瘍、上皮下の剥離、リンパ球・好中球の浸潤と好酸球の集簇が確認された(Fig. 2)。ここから、上皮下の剥離を起こさない特発性再発性アフタや Behçet 病、ケラチノサイトの核変異を引き起こすヘルペス感染症は病理的にも除外される。さらに、蛍光抗体直接法で粘膜上皮基底膜部に IgG の線状沈着が認められた(Fig. 2)ことから、尋常性天疱瘡や薬剤性、SLE などの疾患も除外される (Table 1)。

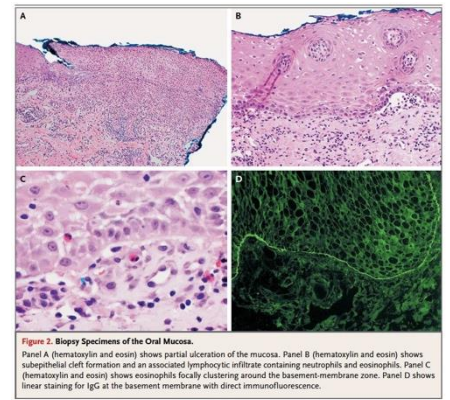


Figure 2. Biopsy Specimens of the Oral Mucosa. Panel A (hematoxylin and eosin) shows partial ulceration of the mucosa. Panel B (hematoxylin and eosin) shows subepithelial cleft formation and an associated lymphocytic infiltrate containing neutrophils and eosinophils. Panel C (hematoxylin and eosin) shows eosinophils focally clustering around the basement-membrane zone. Panel D shows linear staining for IgG at the basement membrane with direct immunofluorescence.

Table 1. Histologic Differential Diagnosis.*						
Diagnosis	Histologic Pattern	Subepithelial Cleaving	Prominent Histologic Features	Eosinophils	Other Histologic Features	Findings on Direct Immunofluorescence†
HSV infection	Acantholysis, intraepithelial vesicles	Absent	Nuclear changes	May be present	Ulceration, mixed inflammation	-
Aphthous ulcers	Nonspecific ulceration	Absent	Nonspecific	May be present	Mixed inflammation	-
Behçet's disease	Nonspecific ulceration	Absent	Nonspecific	May be present	Possible vasculitis	-
Erythema multiforme	Interface mucositis	May be present	Apoptotic keratinocytes	May be present	Mixed inflammation	-
Erosive lichen planus	Interface mucositis	May be present	Apoptotic keratinocytes	May be present	Bandlike infiltrate, atrophy, ulceration	Fibrin at BMZ, immunoglobulins in apoptotic cells
Lupus erythematosus	Interface mucositis	May be present	Vacuolar degeneration, apoptotic keratinocytes	Absent	Epithelial atrophy, superficial and deep infiltrate	+ (BMZ)
Drug reactions	Various patterns, interface mucositis	May be present	Various patterns	Often present		-
Mucous-membrane pemphigoid	Bullous	Present	Subepithelial vesicles	Often present (BMZ)	Secondary ulceration, lymphocytes, neutrophils, and uncommonly, oral scarring	+ (BMZ)
Bullous pemphigoid	Bullous	Present	Subepithelial vesicles	Present (BMZ)	Secondary ulceration, lymphocytes, neutrophils, no scarring	+ (BMZ)
Pemphigus	Acantholysis, intraepithelial vesicles	Absent	Intraepithelial vesicles, erosions	Often present	Mixed inflammation	+ (intraepithelial)
Paraneoplastic pemphigus	Acantholysis, intraepithelial vesicles, bullous	May be present	Intraepithelial and subepithelial vesicles, erosions	May be present	Mixed patterns of pemphigus and pemphigoid	+ (BMZ, intraepithelial)

これらの組織学的所見と蛍光抗体直接法の所見は水疱性類天疱瘡と粘膜類天疱瘡、いずれにも共通している。両者の鑑別ポイントは、臨床症状と抗体の血清学的特徴である。

#### (4) Discussion of Management

本症例では、高用量ステロイドを 60mg/日で開始したところ、反応性はよかったものの、その後2ヶ月間にわたり、有痛性口腔潰瘍が再発してしまうため 15~20mg/日以下に減量することができなかった。やがて不眠、満月様顔貌、体重増加などの副作用も出現したため、TNF $\alpha$ 抗体(etanercept) 50mg/週に続き MTX 25mg/週を追加したが、ステロイド減量効果は認められなかった。

このような難治性の尋常性天疱瘡・落葉状天疱瘡、そして一部の粘膜類天疱瘡に対し、B-cell depletion が著効するという報告から、Dr. Stone らは免疫抑制薬として rituximab を選択した(1g を 15 日間空けて 2 度静注)。さらに、尋常性天疱瘡・落葉状天疱瘡の自己抗体のサブクラスはいずれも IgG4 であり、ステロイド難治性の IgG4 関連疾患に対しても rituximab が著効するという報告がされている。

2 回目の rituximab 投与後、患者の粘膜症状は次第に消失していった。ステロイドを漸減、中止して3ヶ月、潰瘍が生じたのは一度のみで、それも2日で消退した。5ヶ月後、末梢血 B 細胞数が回復するに従い口腔潰瘍が再発したため、現在 rituximab の2コース目を行っているが、反応性は良好である。

#### 【Final Diagnosis】粘膜類天疱瘡

[1] Oral mucosal ulceration - a clinician's guide to diagnosis and treatment SADJ November 2016, Vol 71 no 10 p500 - p508 J Fourie,1 SC Boy2

[2] Giovanni Lodi, DDS, PhD. Oral lesion. UpToDate

[3] Michael Hertl, MD, Cassian Sitaru, MD. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of pemphigus. UpToDate

106D51

60歳の女性。全身の皮疹を主訴に来院した。3か月前から、特に誘因なく全身に痒みを伴う紅斑と水疱とが多発するようになったという。体幹と四肢とに紅斑と水疱とを認める。粘膜疹を認めない。皮膚生検の病理組織では表皮下水疱を認め、蛍光抗体直接法で表皮基底膜部に IgG と C3 との線状沈着を認める。食塩水処理皮膚を用いた蛍光抗体間接法で表皮側に IgG の陽性反応を認める。両前腕屈側の写真を別に示す。

診断として最も考えられるのはどれか。



- a 疱疹状皮膚炎
- b 尋常性天疱瘡
- c 水疱性類天疱瘡
- d 後天性表皮水疱症
- e 家族性良性慢性天疱瘡

△Vascular

△Infection；持続しすぎ+プレドニンに反応してる

- ・結核/NTM；腸結核
- ・ヘルペス；有痛性潰瘍
- ・手足口、ヘルパンギーナ

Neoplasm

- ・中咽頭癌、舌癌(有痛性)

△Degenerative disease

(Idiopathic)

△Congenital；50歳～

- ・Osler；血痰/家族歴(-)

Autoimmune

- ・Behcet；/陰部潰瘍(-)
- ・GPA；呼吸困難+鼻出血+血痰+ステロイド効いてる+ASCA/ANCA(-), 腎機能正常, X線正常
- ・Crohn病；口腔内潰瘍+S状結腸に潰瘍 ASCA/非炎症性
- ・Sjogren

×Trauma

△Endocrine(もともと橋本病)

ASCA…Crohnでの感度は60%、特異度が90%

無痛性潰瘍…SLE、梅毒、悪性腫瘍

血痰も鼻出血からきているかもしれない

潰瘍ではなくて水疱が虚脱したのではないかと考察

RAS…再発性アフタ性口内炎

OLP…扁平苔癬

アフタ…粘膜に生じる大きさ3~10mmの境界明瞭な粘膜疹

benign and non-contagious mouth ulcers (aphthae)

アフタより大きなものはびらんといい、上皮下に及ぶ深い欠損は潰瘍