天疱瘡症例にみられる口腔粘膜病変

まきもと かず お ・ やまさき ま り こ ・ よしのぶ としこ みなみ ゆう こ
 牧本 一男* ・ 山崎万里子* ・ 吉信 敏子* ・ 南 祐子**
 たけだ とし お ・ あおしま としゆき ・ やまもと ま り こ
 武田 敏夫*** ・ 青島 敏行*** ・ 山元真理子***

皮膚病変を来す全身の疾患においてはしばしば口腔粘膜に病変を伴う。天疱瘡は比較的稀な疾患とされるがこの場合にも口腔粘膜病変を発症する例が多く尋常性疱瘡においてはその半数以上において口内炎が先行するといわれる¹⁾。我々は最近このような症例3例を経験したのでここにその各症例を報告し若干の考察を加えてみた。

症 例

症例1 36才男子 配管工

昭和49年12月10日初診。初診より約2カ月前に39℃台の発熱あり3日間持続した。同時に口内炎も発生し食餌摂取困難となり近医を受診した。しかし口内炎はその後軽快する傾向はなく病変より3日に1回の割で上皮様のものが脱落するのをみた。発病来9kgの体重減少を来した。図1は入院時(49年12月13日)における口腔粘膜病変の像である。図2は入院後の検査成績と治療内容を示した。

入院時の検査では白血球増加、好酸球増加、CRP陽性などの所見が認められた。入院後も検査と平行して治療を全身的、局所的に行って行ったけれども治癒傾向はみられなかった。この症例に対してその背景に存するであろう諸種の全身の疾患を想定して臨床像や臨床検査成績を検討したけれども結論は得られず、やむなく皮膚科、内科とも協議の上で副腎皮質ホルモンを使用しこれに対する反応をみることにし

図1 左頬粘膜、大白歯後方粘膜にみられる病変(症例1)

た。その反応は明らかにみられ口腔粘膜病変は改善されて来た。しかしプレドニン内服を中止すると病状の悪化がみられ再度の使用を余儀なくされた。この場合20mg内服では効果が得られなかったので40mgに増量することにしたが、この頃即ち発病来4カ月半にして前頸部に水疱疹の出現をみた。この水疱疹部より生検を行い虫

Stomatitis occurring in pemphigus vulgaris.

Kazuo Makimoto*, Mariko Yamasaki*, Toshiko Yoshinobu*, Yūko Minami**, Toshio Takeda***, Toshiyuki Aoshima*** and Mariko Yamamoto***.

*国立京都病院耳鼻科

**北九州市耳鼻科

***国立京都病院皮膚科

36才 男子 配管工

白血球数	13/XII/19/XII/6/I/10/I/31/I	26/II/6/III/13/III/18/III	14,000	11,500
好酸球	6%	0	48%	18%
小リンパ	40%			
赤 沈	5.3mm			
総蛋白	6.7g/dl			
A/G	1.46			
γグロブリン	14.1%			
CRP	(±) (±)	(#)		
血清ウイルス	Adeno×4(+), ×8(+) Herpes×32(+), ×64(+)			
天疱瘡抗体	(+)

図 2

図 3 前胸部に発生した水疱疹（症例1）

39才 女子 主婦

	5/III	2/V	8/VI	7/IX
白血球数	8400	6200		7000
好酸球	0	3		0
赤 沈		4.5mm		6.7mm
総蛋白	6.8g/dl			
IgE (50-400U/ml)	2640	3670		460
IgG (800-1800mg/dl)	1240	1540	1280	
IgA (90-450mg/dl)	232	252	212	
IgM (♂ 60-250mg/dl ♀ 70-280mg/dl)	176	184	160	
血清抗体値(蛍光抗体法) ×15

図 4

光抗体法による天疱瘡抗体の証明を試みたところ陽性の結果が得られた。図3は前頸部に続いて前胸部に生じた水疱疹の状態を示す。この症例はその後皮膚科転科の上、ステロイドホルモン投与を中心とした天疱瘡の治療を受けたが漸次悪液質に傾き転科後3カ月にて死の転帰をとった。

症例2 39才女子 主婦

昭和50年12月10日初診。受診2日前に口腔にびらんを生じた。当科において約3週間、口内炎として治療していたが難治性のために皮膚科へ紹介し精査を依頼した。第一回の口腔病変からの生検では確診に至らず、その3週後に第二回目の生検を行ったがその直後に水疱疹が腹部に出現した。昭和51年3月3日より皮膚科入院の上治療を受けたが経過良好のため2週間で退院となり外来治療に移された。発疹出現後の検査成績は図4に示されるような推移をとった。入院時の検査では症例1と同様、白血球増加がみられた。好酸球増加と赤沈の促進は本疾患によくみられる所見とされているが、本症例ではこれらは認められなかった。血清総蛋白量は本症例においてびらん面が増大するとその低下を来すといわれるが、症例1と同じく本症例でも低下傾向がみられた。血清免疫グロブリン定量では治療初期にIgEの増加が認められた。入院時に行った血清天疱瘡抗体の検査（蛍光抗体間接法による）では15倍稀釈で陽性の結果が得られた。

治療は本症例ではリンデロン内服のみでなされ病状は短期間のうちに軽快して行った。その後同年10月までは1mgの維持量で良好に経過しステロイドホルモン離脱後も再発をみていない。

症例3 47才男子 会社員

昭和50年9月20日初診。下咽頭異物感にて当科を受診し治療を受けていたが昭和51年2月初旬に軟口蓋および舌にびらんを生じた（図5）。この口内炎に対しても治療を行っていたが治療傾向を示すことなく約1カ月間経過した。同年4月7日に皮膚科へ紹介し検査を受けるよう

図5 舌裏面に生じた粘膜病変（症例3）

にしたがその1週間後に前胸部に水疱疹の発生をみた。直ちに患者の水疱疹部より試験切片を採取し、天疱瘡抗体について蛍光抗体法により検査したところ同抗体が証明された。以後尋常

考

以上報告して来たような難治性口内炎に遭遇した場合はその背景にある全的身疾患を考えておかねばならない。その中でも天疱瘡は忘れてはならない疾患の一つとされている。しかし日常の診療においてはこのような症例を扱っている場合に天疱瘡を疑ってみることは少くとも我々耳鼻科医の間では一般的となっていない。これは一つには本疾患の発生頻度がきわめて低いことによるものであろう。

我が国では天疱瘡について大規模な疫学調査を行ったのは昭和41年に大原²⁾が実施したものが最初である。この報告では全国103施設に対して調査を行い戦前10年間で戦後10年間に本症例240例を集計している。この調査以後は全国的規模の調査は行われておらず以下のような報告がみられるのみである。北村³⁾は昭和43年から47年に至る5年間の日本病理剖検輯報により、全国10万例以上の剖検例のうち天疱瘡症例は14例であったとし、旭⁴⁾は9大学病院の数年間における天疱瘡は28例であったとしている。広根ら¹⁾によると、過去5年間の北陸3県11施設の天疱瘡は23例であった。厚生省医務局⁵⁾は昭和49年5月末現在で国立病院94施設に入院

図6 49才 男子 会社員

	7/IV	14/IV	21/IV
白血球数	9200		
好酸球	2%		
総蛋白			7.3g/dl
A/G			1.11
γグロブリン			20.5%
CRP	(-)		
天疱瘡抗体		(+)	

性天疱瘡の診断のもとに外来にてDDS (Diamino-diphenyl-sulfon) の内服で治療が開始され患者は良好の経過を辿り現在に至っている。図6に本症例の検査成績を示した。

按

中の難病患者について調査し、30種の難病による患者2,169名のうち天疱瘡患者は僅かに6名であったと報告している。

本疾患においてはその半数以上において粘膜疹のみが先行することを先に述べた。粘膜疹が先行する皮膚疾患としてはこの他に水疱性類天疱瘡、多形性紅斑、ペーチェット病などがある。多形性紅斑の口腔粘膜病変は次のように記載されてある⁶⁾。これは口唇、頬粘膜、舌などに好発する。初発の紅斑に続いて大小いろいろの上皮組織下水疱が生じる。びらんおよび潰瘍の結果、病変部は白味がかった偽膜で被われこれを除去すると出血する。この口腔病変は強い疼痛を伴うのが特徴である。

尋常性天疱瘡では稀に口腔粘膜に原発性水疱がみられるという。しかし大抵の場合、粘膜病変は水疱ではなく末梢に広がる疼痛性びらんないしは潰瘍であるとされる。本症に特徴的な所見として、図1、図5にみられたように病変辺縁部がギザギザと不規則になり灰白色を呈するという⁶⁾。口腔内での好発部位は頬粘膜、口唇、舌および外傷を受け易い個所などとされている⁶⁾。口内炎が難治性で局所々見が上述したも

の一致する場合は粘膜病変部位より Tzank 塗抹標本（後述）をつくり棘融解細胞について検査することがすすめられており、これより診断の手がかりが得られる場合もあるという⁷⁾。

粘膜病変に後続して発生した全身の水疱疹については更にこれがいかなる水疱性疾患であるかについての鑑別診断が重要となってくる。pemphigus という言葉はもともと「水疱」を意味しており各種の水疱性疾患にこの名がつけられた⁸⁾。現在では原因不明であるが棘融解 (acantholysis) によって表皮内水疱を来す次の一群の疾患を意味している。a) 尋常性天疱瘡 b) 増殖性天疱瘡 c) senear-usher 症候群 d) 落葉性天疱瘡 尋常性天疱瘡に関する成書の記載は以下の通りである⁸⁾。基本的皮疹は水疱で米粒大～拇指頭大～くるみ大あるいは更に大きくなるが小さいものは緊満性で大きくなるにつれて弛緩性となる。水疱は容易に破れてびらん面と化しこれが融合して不規則なびらん面を形成する。皮疹の近くを圧迫して摩擦すると容易に表皮が剝離しまた水疱を圧迫すると周囲に広がる (Nikolsky 現象)。病理組織学的には最初期の病変は基底細胞層およびその上層の細胞間

浮腫である (図7)。この部位では細胞は上下に引きのばされ少数の好酸球の侵入もみられる。この基底細胞層直上ではやがて裂隙が生じまた有棘細胞層、基底細胞層においては細胞間橋が消失し細胞は水疱内に一つあるいは数コの群となって浮遊する (棘融解)。増殖性天疱瘡は尋常性天疱瘡の亜型とみなされるもので個体の反応性の変化によりこのような型になると考えられている⁸⁾。この型では水疱のびらん面が増殖性変化を来し乳頭状となる⁸⁾。senear-usher 症候群では水疱は軀幹を中心として生じ弛緩性で極めて破れ易い。水疱は破れて落屑・痂皮局面となり、これが融合して前胸部、背部などに紅斑落屑性局面をつくる。最近の免疫学的研究によりこの型に紅斑性狼瘡が併存する例が報告されこの型が新しい観点から考察されようとしている⁹⁾。落葉状天疱瘡は senear-usher 症候群が全身に拡大したものと考えられており、本型の特徴は以下の如くである¹⁰⁾。病像が完成されたものでは全身あますところなく侵され紅皮症状に紅潮しやや湿った落葉状鱗屑に被われる。Nikolsky 現象著明。粘膜病変は伴わない。

病理組織学的には c), d) の型は同様の組織像をとり, a), b) の型よりより表層に水疱形成がみられる。即ち顆粒層およびその直下の有棘層において棘融解を来し角層下に裂隙を生ずるものである¹¹⁾。これら四つの型の天疱瘡群について以下のような免疫学的知見が得られている¹²⁾。天疱瘡群においては血清中に上皮細胞間物質に対する抗体 (いわゆる Pemphigus Antibody) の存在することが蛍光抗体法により証明される*。この抗体は患者の病巣附近の皮膚においてもその表皮細胞間に存在することが蛍光抗体直接法で証明され得る。

水疱性疾患の中で尋常性天疱瘡と鑑別を要するものとしては以上の他に水疱性類天疱瘡、

図7 尋常性天疱瘡と類天疱瘡において水疱の生じる層 (両者で異なる) を示す。また生検の部位と大きさについても示している。参考文献15) より引用。

*Beutner ら (1964) がこれを最初、尋常性天疱瘡患者の血清に証明して以来、それまで代謝異常説、ウィルス説などさまざまに論議された本症の原因が免疫学的な面から脚光をあびるようになった。

Duhring 疱疹状皮膚炎などがある。水疱性類天疱瘡では約30%において口腔粘膜病変を合併する⁶⁾ので尋常性天疱瘡との鑑別が重要である。水疱性類天疱瘡の特徴は以下の如くである¹³⁾。主として老人にみられ水疱が主症状である。水疱は大小さまざまであるが大型になる傾向が強い。水疱が破れて生じるびらん面は尋常性天疱瘡のそれと異なり拡大傾向が少なく、個々のびらん面は比較的早期に治癒傾向を示す。病理組織学的には基底細胞層直下に生じる表皮下水疱の形態をとる(図7)。蛍光抗体法による所見としては表皮-真皮間の基底部に IgG および補体成分の沈着が観察される。水疱性類天疱瘡と Duhring 疱疹状皮膚炎とは臨床的、組織学に一線を画し難いとされている。しかし後者においては口腔粘膜病変が併存することはないとされており、これが鑑別上の一つの要点ともされている。

以上述べて来たように水疱性疾患の鑑別に当っては病理組織学的検査と蛍光抗体法による天疱瘡抗体の検査が重要である。先に述べた細胞診(Tzank 試験)はこれらの前段階の検査としてすすめられている。この方法および所見は次の如くである¹⁴⁾。新しい水疱の天蓋を小剪刀で切開しその内容を吸い取り紙で静かに吸収した後、水疱底をメスで軽くひっかいてスライドグラスに塗抹しこれを Giemsa 染色する。口腔粘膜びらんの場合は辺縁部の粘膜をピンセットではぎとりその剝離面をスライドグラスに接着させて塗抹標本をつくる。尋常性天疱瘡では棘融解細胞が孤立性あるいは数個集簇をなして炎症細胞と共に現われる。棘融解細胞は大型で円くふくらみ細胞質は細胞周辺に濃縮して濃く好塩基性に染って細胞をふちどっている。粘膜からの標本がより典型的であり口腔粘膜病変の診断に一つの手がかりとなる場合がある。

病理組織標本の作製に当っては図7に示したように病巣部からその辺縁部更に健常部にかけて5mm Biopsy をなすことが重要な点とされており粘膜疹では病変部は通常びらんで強く破壊

されているので標本は新鮮病巣の辺縁より採取すべきであるとされている⁵⁾。免疫組織学的検査即ち蛍光抗体直接法の場合にも上述の5mm Biopsy が適切とされている¹⁵⁾。この方法は患者より採取した病変部皮膚組織と蛍光抗体液(FITC 標識抗ヒトγグロブリン抗体)を反応させ表皮細胞間に存する天疱瘡抗体と結合した蛍光沈着物について観察を行なうものである。

ここで蛍光抗体間接法に触れると、これは流血中にある天疱瘡抗体を検査するもので診断的には類天疱瘡など他の2, 3の疾患にも陽性を示しやや非特異的な面を有するが抗体価(患者血清の稀釈倍数)は病勢と平行して変動するので治療の目安となる¹²⁾。この方法の原理は次の如くである。モルモットの食道粘膜に患者血清を作用させ粘膜の上皮細胞間物質に血清の天疱瘡抗体を結合させ、これを FITC 標識抗ヒトグロブリン抗体で発色させる。

以上再三述べて来たように口内炎を治療してそれが難治性の場合は、また特に Tzank 塗抹標本で棘融解細胞の所見が得られたような場合には皮膚科との対診が必要であろう。その上必要があれば患者の血清、或いは病変部組織について天疱瘡抗体の検査を行うべく診断手順を進めて行くべきである。この天疱瘡における蛍光抗体法の基準化に関しては現在なおその努力が続けられている段階であると聞く。従って我が国においてもこの検査について資格づけられている施設は小数に限られている現状であり、検査の実施に当っては事前に皮膚科医との協議がなされねばならない。

天疱瘡の治療は主に副腎皮質ホルモンと免疫抑制剤によってなされているがその予後は必ずしもよくない。先出の大原²⁾によるとステロイド出現以前の死亡率は57%、ステロイド出現後は20%とされている。外国では Ryan¹⁶⁾ はステロイドおよび免疫抑制剤による治療70例において死亡率は45%であり、一面その副作用も多大であることを述べている。この意味においても長期におよんで難治性を示す口内炎症例を

取り扱うについては、その背景にあるであろう 全身の疾患を早期より念頭におき天疱瘡についてもその検査が必要と考えられた場合は積極的にそれを進めて行くことが大切と思われる。

結 語

我々は口腔粘膜病変为天疱瘡に先行して存続した症例を最近3例経験した。尋常性天疱瘡においてはその半数以上において口腔粘膜に病変が初発するといわれている。本疾患は自己免疫疾患とされており今なお高い死亡率にとどまっている。本疾患が疑われる場合は皮膚科医との協力の下に天疱瘡抗体についての検索が必要である。

本論文の要旨は第38回耳鼻咽喉科臨床会総会（51年11月22日）において発表した。

参 考 文 献

- 1) 広根孝衛, 石倉多美子, 青山博, 川島愛雄：天疱瘡の統計と予後調査成績, 厚生省特定疾患天疱瘡調査研究班昭和49年度研究報告書 18, 1975.
- 2) 大原一枝：天疱瘡の治療および予後, 皮膚臨床 8：917, 1966.
- 3) 北村旦：未発表
- 4) 旭正一：免疫抑制剤による天疱瘡, 類天疱瘡の治療, 西日本皮膚 36：316, 1974.
- 5) 厚生省医務局病院課：未発表
- 6) Krull, E. A., Fellman, A. L. and Fabian, L. A.：口腔の白色病変. Clinical symposia (日本チバガイギー発行) 60：90, 1975.
- 7) 荒田次郎：水疱性疾患(図解15), 38, 田辺シンテックス株式会社, 大阪.
- 8) 同上28頁
- 9) 同上33頁
- 10) 同上36頁
- 11) 同上43頁
- 12) 同上47頁
- 13) 同上50～57頁
- 14) 同上38頁
- 15) Beutner, E. H. et al (植木宏明訳)：皮膚科領域への螢光抗体法の応用. 田辺シンテックス株式会社, 大阪, 1975.
- 16) Ryan, J. G.：Pemphigus, A 20 Year Survey of Experience with 70 Cases. Arch. Derm. 104：1971.

原稿到着：昭和52年7月6日
別刷請求先：牧本一男
〒606 京都市左京区聖護院川原町53番地
京都大学医学部耳鼻咽喉科学教室