症例報告

頬粘膜に発生した白色海綿状母斑の1例

守田 誠 吾 丸岡 靖 史 深田 健 治
安藤 智 博 扇 内 秀 樹

抄録：白色海綿状母斑は1935年 Cannon により報告された口腔粘膜の遺伝性疾患の1つで、自覚症状の認められない極めてまれな疾患と言われている。今回、われわれは頬粘膜に発生した白色海綿状母斑を経験したので報告する。患者は28歳、女性。主訴は口腔内白色病変の精査であった。白色病変の臨床所見、病理組織所見により孤発性の口腔白色海綿状母斑と診断した。特に治療はせず、現在も白色病変の縮小と拡大を繰り返しており経過観察中である。

キーワード：白色海綿状母斑、遺伝性疾患、白色病変

緒 言

白色海綿状母斑は主に口腔、膣等の粘膜に発症する白色病変であり極めてまれな疾患である。臨床所見は白色で粘膜が浮腫状に肥厚し表面は不規則な皺状でスポンジ状を呈する。組織学的には粘膜上皮の肥厚、不全角化と棘細胞の空胞形成が特徴的である。

今回、われわれは頬粘膜に発生した白色海綿状母斑の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：28歳、女性。

主訴：頬粘膜の白色病変。

初診：2004年7月。

既往歴：喘息、薬剤アレルギー。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2002年4月頃より頬粘膜に白色病変を認め近歯科医院受診しカンジダといわれ投薬をうけたが症状軽快しなかった。2003年6月に某大学病院口腔外科を受診したところ、カンジダ陰性、細胞診 Class I と診断されたが、症状改善されず病理生検の予定であったが日程があわず当科を紹介され2004年7月受診となった。

現症：両側頬粘膜にスポンジ状で帯状の白色病変を認めた。病変の表面は粗造で擦過すると上皮の剥離を認めた。上皮の剥離で出血は認めなかった。また、同様の症状は他部位には認められなかった。

処置および経過：2004年7月初診時に右頬粘膜白色病変を局所麻酔下で生検した。生検後感染予防にアジスロマイシンを処方し、一時病変の縮小を認めた。現在も経過観

察中で白色病変の拡大と縮小を繰り返している。特に体調不良時に白色病変の拡大傾向が認められる。

組織学的所見：H-E 染色では、肥厚の著明な重層扁平上皮で覆われた粘膜で錯角化を認め、上皮下はわずかの炎症細胞浸潤で著明な変化はなく、棘細胞層にコイロサイトーシス類似の変化もみられウイルス感染なども考えられる所見を認めた。病理診断は白色海綿状母斑であった。ウイルス感染が疑われたため Epstein-Barr Virus (EBV) に対して *in situ* hybridization (ISH) を施行した。染色手順としてはパラフィン切片より脱パラフィンし、Peptide nucleic acid (PNA) プロブの Hybridization 反応後、プロブの洗浄。発色基質溶液の反応で染色した。EBV の溶解感染を確認するための immediated early mRNA of the *BamH* fragment of lower stand frame (BHLF) は H-E 染色で空胞変性している細胞の核に RNA のシグナルを認めた。EBV-encoded small RNAs (EBER) により EBV の潜伏感染を確認したところ基底細胞の核に RNA のシグナルを認めた。また、その後ヒトパピローマウイルス (HPV)、サイトメガロウイルス (CMV) の免疫染色を施行したがいずれも陰性であった。

考 察

白色海綿状母斑は1935年に Cannon により報告された口腔、膣等の粘膜に発症する白色病変であり極めてまれな疾患である¹⁾。臨床所見として口腔粘膜は白色または銀白色を呈し広範囲の粘膜が浮腫状に肥厚し、表面は凹凸不整で海綿様を呈している。また、あるものでは表面は滑沢で真珠様を呈しているものもある。さらに、溝や皺の形成が認められ粘膜が折り重なったような鱗屑状を呈する場合もあり、舌では茸状乳頭の肥厚が認められることもある。折り重なった粘膜を擦過すると粘膜は剥離されるが下部組織には同様の粘膜が認められ出血や疼痛は認められない²⁾。

東京女子医科大学医学部歯科口腔外科学教室（主任：扇内秀樹教授）

〔受付：2006年3月24日、受理：2006年11月23日〕

Fig. 1 a. b. A photograph of the lesions at the initial examination. Spongy, zonal and whitish lesions were noted on the left and right buccal mucosa. Their surfaces appeared rough and brushing caused dehiscence of the epithelium.

Fig. 2 a. b. H-E stain (Fig. 2a; $\times 40$ Fig. 2b; $\times 200$) Parakeratosis was noted in the mucous membrane that was covered with a hyperthrophic and conspicuous stratified squamous epithelium. Under the epithelium, slight infiltration by inflammatory cells was seen without notable changes. The prickle cell layer exhibited koilocytosis-like change, suggesting a viral infection.

Fig. 3 EBER ($\times 200$) A signal for EBV RNA was noted in the nuclei of the basal cells.

Fig. 4 BHLF ($\times 200$) A signal for EBV RNA was noted in the nuclei of vacuolated cells.

Table 1 The past report examples of white sponge nevus in Japan.

症例	筆者	初診時年齢	性別	発症部位	家族歴
1	鈴木, 他 ¹⁾	20	女性	頬粘膜・舌背部・舌下部・下顎歯肉	—
2	稲熊, 他 ⁴⁾	17	男性	左右頬粘膜	父・祖母
3	稲熊, 他 ⁴⁾	51	男性	不明	症例2の父
4	稲熊, 他 ⁴⁾	45	女性	左右頬粘膜	—
5	岩村, 他 ³⁾	11	男性	左右頬粘膜	不明
6	納富, 他 ⁵⁾	33	男性	左右頬粘膜・左右舌縁部・口腔前庭・口唇	—
7	張, 他 ⁶⁾	36	女性	不明	娘・息子
8	張, 他 ⁶⁾	17	女性	不明	症例7の娘
9	張, 他 ⁶⁾	14	男性	不明	症例7の息子
10	伊藤, 他 ⁷⁾	25	女性	左右頬粘膜	父・兄
11	高須, 他 ⁸⁾	78	女性	左右頬粘膜	—
12	橋本, 他 ⁹⁾	36	女性	左右頬粘膜	母
13	大郷, 他 ¹⁰⁾	16	女性	頬粘膜・口唇	—
14	金子, 他 ¹¹⁾	22	男性	口腔前庭	弟
15	金子, 他 ¹¹⁾	18	男性	左右頬粘膜・口腔前庭	症例14の弟
16	金子, 他 ¹¹⁾	33	男性	左右頬粘膜・左右舌縁部・口腔前庭・口唇	— (症例6の患者)
17	Jinbu et al ¹²⁾	30	男性	左右頬粘膜・下口唇	—
18	深美, 他 ¹³⁾	23	男性	左右頬粘膜	不明

自験例では白色病変は頬粘膜に限局し粘膜が折り重なったようなスポンジ状の粘膜の肥厚を呈し、一部病変は擦過により粘膜が剥離された。

病理診断は過形成上皮内の浮腫および空胞化にもとづく上皮の肥厚と粘膜下層における軽度の炎症性細胞浸潤が認められるが、基底細胞層には変化が認められないことが特徴的である。これらの所見はほかの口腔粘膜の角化性病変との鑑別診断が重要である²⁾。鑑別診断としては口腔カンジダ症や角化型の口腔扁平苔癬、白板症、先天性爪甲硬化症の口腔症状、遺伝性良性上皮内異角化症などがある³⁾。自験例は上記に示した臨床的症状と口腔内に白色病変を呈する疾患の中でも組織学的に基底層に変化がなく、棘細胞に著大な空胞変性を認め肥厚しているという特徴的な所見により白色海綿状母斑と診断した。

本邦で渉猟しえた白色海綿状母斑の過去報告例（症例18例）では初診時年齢が11～78歳、平均初診時年齢は29.2歳であった（Table 1）^{1,3-13)}。発症部位は頬粘膜が13例と多く、口腔前庭・口唇・舌・歯肉にも発症報告がある。家族に同様の症状の発症報告例は7例であった。自験例では初診時年齢が28歳女性で発症部位は左右頬粘膜で家族には同様の症状を認めなかった。

白色海綿状母斑の発生要因として家族内発症を認めることもあり常染色体優性遺伝と考えられているが自験例のように孤発例もあることからまだ完全に解明されていない。しかし、ケラチン遺伝子の変異により発症するという説が提唱されている。ケラチンはその主な分布に従い皮膚型・角膜型・食道型・掌せき型・毛型に分類され、またその分

子量と酸性・塩基性の差により番号がつけられているが³⁾、本疾患において食道型ケラチンのK4とK13に変異がみられたという報告がある¹⁴⁻¹⁶⁾。臨床的に発症部位の主体が口腔粘膜から食道、膈・肛門などの粘膜であるという特徴と一致している³⁾。免疫染色によりK14とK19のmRNAおよび蛋白の発現を観察すると基底細胞、棘細胞に特異性があるとの報告もある¹⁷⁾。また他にHerpes virus・Human papilloma 16の関与を示唆する説もある^{3,18,19)}。誘因としては喫煙や頬粘膜の咬癖をあげている場合もあるが因果関係は不明である。

自験例ではHPV、CMVの感染は陰性、EBVの感染が陽性であった。本疾患の成因や誘因にEBVの感染が関与している可能性が考えられた。

ISHのBHLFおよびEBERの陽性率をLabelling index（同部位における細胞の個数500に対する陽性の比）で比較した。BHLFでは23.4%、EBERでは10%とBHLFの陽性率が高い傾向であった。毛状白板症ではEBERを認めず感染様式が違いため毛状白板症は否定された²⁰⁾。また、われわれが以前研究して報告したEBVと口腔粘膜疾患との関係では扁平苔癬はEBERおよびBHLFの両方が認められた²¹⁾。自験例でもEBERおよびBHLFのシグナル陽性であった。扁平苔癬の病変は縮小と拡大を認めるが、白色海綿状母斑も同様に白色病変の縮小と拡大を認めた。

本疾患に対する治療は特に必要ないと言われているが必要に応じて切除も考慮されている¹⁾。ペニシリン系抗菌薬の筋注、テトラサイクリン系抗菌薬の含嗽や角化抑制作用エトレチナート（チガソン）の内服、アジスロマイシンの

内服など治療報告例はあるが決定的な治療法は確立していない^{3, 12, 22, 23)}。自験例では生検後アジスロマイシンを処方し病変の縮小および一時消失を認めた。特に治療せず経過観察をしているが病変の縮小と拡大を繰り返している。本疾患は悪性化など予後不良の報告はないが治療法など今後の症例検討を進めていきたい。

結 語

今回、われわれは頬粘膜に発生した白色海綿状母斑の1例を経験したので報告した。

本文の要旨は平成17年7月8日、第15回日本口腔粘膜学会において発表した。

引用文献

- 1) 鈴木幸一郎, 岩間英明, 吉田 廣, 他: 口腔内白色海綿状母斑の1例. 日口外誌 42: 308-310, 1996.
- 2) 山下佐英: 白色海面様母斑. 内田安信, 河合 幹, 編集: 顎口腔外科診断治療大系, 第1版, 講談社, 東京, 1991, 102頁.
- 3) 岩村経子, 松本京子, 金子 聡, 他: white sponge nevus. 皮膚病診療 26: 333-336, 2004.
- 4) 稲熊昌広, 鈴木浩之, 山口万枝, 他: 口腔白色海綿状母斑の3例. 口科誌 45: 780-781, 1996.
- 5) 納富武則, 千葉博茂, 伊藤瑞枝, 他: 口腔に生じた白色海綿状母斑の1例. 日口外誌 45: 730, 1999.
- 6) 張 剣明, 橋真由美, 福田全孝, 他: 白色海綿状母斑の1家族例. 診断病理 19: 204-206, 2002.
- 7) 伊藤秀寿, 羽鳥仁志, 堀口英之, 他: 口腔粘膜に生じた白色海綿状母斑の1例. 日口外誌 48: 483, 2002.
- 8) 高須 博, 勝岡憲生: white sponge nevus の1例. 日本皮膚科学会誌 113: 1035, 2003.
- 9) 橋本 圭, 沼倉 興, 星 秀樹, 他: 白色海綿状母斑の1例. 岩医大歯誌 23: 130, 1998.
- 10) 大郷典子, 平木紳一郎: white sponge nevus. 皮膚病診療 20: 604-606, 1998.
- 11) 金子忠良, 千葉博茂, 納富武則, 他: 口腔に生じた白色海綿状母斑の3症例. 口科誌 48: 730, 1999.
- 12) Jinbu Y and Tuginoki K: A Case of White Sponge Nevus-like Lesion of the Oral Mucosa Successfully Treated with Azithromycin. Oral Med Pathol 9: 35-37, 2004.
- 13) 深美 優, 町野 守, 山本公紀, 他: 白色海綿状母斑の1例と組織学的検討. 口科誌 45: 781, 1996.
- 14) Rugg EL, Mclean WH, Allison WE, et al: A mutation in the mucosal keratin K4 is associated with oral white sponge nevus. Nat Genet 11: 450-452, 1995.
- 15) Terrinoni A, Candi E and Oddi S: A glutamine insertion in the 1A alpha helical domain of the Keratin 4 gene in a familial case of white sponge nevus. J Invest Dermatol 114: 388-391, 2000.
- 16) Terrnori A, Rugg EL, Lane EB, et al: A novel mutation in the keratin 13 gene causing oral white sponge nevus. J Dent Res 80: 919-923, 2001.
- 17) Lan Su, PR Morgan, JA Thomas, et al: Expression of keratin 14 and 19 mRNA and protein in normal oral epithelia, hairy leukoplakia, tongue biting and white sponge nevus. J Oral Pathol Med 22: 183-189, 1993.
- 18) Martin F, John E, Stephen R, et al: Human papillomavirus type 16 DNA in oral white sponge nevus. Oral Surg Oral Med Oral Path 73: 476-478, 1992.
- 19) Scott RC: Hereditary leukokeratosis: white mouse. J Pediatr 68: 768-772, 1966.
- 20) 河 敬世: EB ウィルスの二十面相おわりに: EB ウィルスの二十面相, 第1版, 金原出版, 東京, 1997, 106頁.
- 21) Cui S, Maruoka Y, Ando T, et al: Role of Epstein-Barr Virus Infection in Oral Diseases. J Tokyo Wom Med Univ 71: 7-15, 2001.
- 22) Jorgenson RJ and Levin LS: White sponge nevus. Arch Dermatol 117: 117, 1981.
- 23) Lim J and Ng SK: Oral tetracycline rinse improves symptoms of white sponge nevus. J Am Acad Dermatol 26: 1003-1005, 1992.

別冊請求先: 守田誠吾 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1
東京女子医科大学医学部歯科口腔外科学教室

A Case of White Spongy Nevus that Developed in the Buccal Mucosa

Seigo MORITA, Yasubumi MARUOKA, Kenji FUKADA,
Tomohiro ANDO, and Hideki OGIUCHI

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University
(Chief: Prof. Hideki OGIUCHI)

J. Jpn. Oral Muco. Membr., 12 : 71 ~ 75, 2006

White spongy nevus, a hereditary disease affecting the oral mucosa, was first reported by Cannon in 1935. With no subjective symptoms, it is considered to be an extremely rare condition. Recently, we encountered a case of this disease that had developed in the buccal mucosa, a report on which follows. The patient, a 28-year-old woman, came in for a detailed examination of whitish oral lesions, which was her major complaint. Clinical and histopathological examinations of the whitish lesions led to a diagnosis of isolated white spongy nevus of the oral cavity. No specific treatment was given. The patient is experiencing shrinking and expansion of the whitish lesions while she is under observation.

Key words : white spongy nevus, hereditary disease, whitish lesions

Reprint requests to Seigo MORITA, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho Shinjuku-ku, Tokyo, 162-8666, Japan.

[Received March 24, 2006 : Accepted November 23, 2006]