症例報告

3回の大量出血を伴った大型再発性アフタの長期経過観察の1例

井 垣 浩 一 石 川 武 憲 島 末 洋
伊 藤 良 明 井 上 伸 吾 原 田 直
杉 山 勝

抄録: 口腔粘膜の大型再発性アフタは、本質的には壊死性の粘液腺周囲炎に起因し、不定期に再発を繰り返す壊死性の大アフタを特徴とする。深い広範な潰瘍性病変になると、治癒までに長期間を要し、治癒後に瘢痕を残す。本病変は、口腔粘膜のどの部位にでも発現するが、今回、咽頭部からの3回の大出血を契機として発症した大型の重症アフタ、いわゆるサットン病の長期観察を行ったので臨床病態的経緯、発症部位、治療法などにつき、文献的考察を加えて報告した。

キーワード: 大型再発性アフタ、いわゆるサットン病、大出血

緒 言

再発性で大アフタ型を呈する重症型粘膜病変中には、Sutton (1911)¹⁾が初めて報告した Periapical abscess with mucosal necrosis and suppuration (PMNR, サットン病) も代表例の一つとして組み入れられている。これら同類病変は、種々の名称で呼ばれているが、病態としては本質的に、再発性で壊死性の粘液腺周囲炎として容認されている。上記の他に再発性壊死性潰瘍、慢性壊死性口内炎、瘢痕性再発性アフタ性口内炎、ミクリツアフタなど多くの病名で呼ばれている。これらのアフタ性粘膜病変が定期的または不定期に再発を繰り返し、広範な深い潰瘍性病変になると、治癒するまでに数週から数か月の長期を要し、治癒後に瘢痕を残す。上記の各種病変は、再発性アフタと本質的に同様のものであり、特に大型アフタは²⁾、1 cm 径大以上のもの、また1.5~3 cm 径大³⁾の大型のアフタ病変を指し、重症型とされているが、典型的な症例は極めて少ない。今回、咽頭部の大出血を当科での発見の契機とし、その救急処置後に、口腔の難治性潰瘍が多発、併存する事実から、いわゆる大型アフタ例と考えられた一例の長期経過を観察し得たので、その臨床病態的経緯を報告する。

症 例

患 者: 56歳, 女性
初 診: 1979 (昭和54) 年4月6日。
主 訴: 咽頭部, 扁桃窩の潰瘍。

広島大学歯学部口腔医療学講座 (口腔外科学第二)
(主任: 石川武憲教授)
〔受付: 2001年1月9日, 受理: 2001年5月28日〕

既往歴: 19歳時の中耳炎で、両側聴覚障害。

現病歴: 初診約25年前から口腔や咽頭部の再発性潰瘍のため、診断は不明のまま某大学耳鼻科に入退院を繰り返していた。当科初診時には、左側舌縁と咽頭部の潰瘍性疼痛のため某歯科から当科を紹介され、入院した。その入院中に咽頭部と扁桃窩の潰瘍から大出血をきたし、局麻下に即時の気管切開と右側の外頸動脈結紮を要した。2年後の再入院時にも、左側咽頭部潰瘍から大出血を生じ、この時も、局麻下に気管切開と外頸動脈の結紮を行った。同年のその1か月後には反対側の潰瘍からも出血し、2年前に一度結紮した右側外頸動脈を再度結紮し直し、この緊急事態に対処した。その後、当科の初診から現在までの約20年間に20回の入退院を繰り返しているが、1981年以後は小潰瘍は生じるものの、大出血はきたしていない。口腔の各所に潰瘍形成を生じたための入院は16回で、残りの4回は口腔内に潰瘍の発生はみられなかったが、食欲不振と倦怠による精神的不安や恐怖感が強くなると、希望により入院させた。このような入院時には電解質輸液 (3号液) の輸液のみで、1, 2日の入院後には気分的改善と高揚が得られ、精神的安定により、入院の約1週後には退院することが多かった。ちなみに、この20年間における潰瘍の発生部位とその回数は図に示すごとくであり (Fig. 1), 扁桃窩や咽頭部が最も多く、次いで舌や頬粘膜部に多かった。入院期間は、2週未満が6回、2週以上で4週未満が5回、4週以上で6週未満が2回、6週以上が7回であった。入院から次の入院までの間隔は、1年未満が10回、1年以上で2年未満が9回であった。出血に対応する特別な外科処置の他にに行った治療法としては、第3回目の入院時までは抗菌剤と鉄剤を投与していたが、著明な効果は得られなかつ

Fig. 1 Ulcer formation sites and the frequency (1979~2000)

た。しかし、後半の8回の入院時にはプレドニンを使用して著明に奏功した。残りの9回の入院時には口腔内に潰瘍は生じていなかったか、または小潰瘍であったためケナログ軟膏と上記と同様の輸液のみで対処できた。なお、本患者は、61歳時に単純性大腸潰瘍の手術を受けた。

現 症：最も特徴的な臨床病態を呈した1996年4月13日の現症を代表例として記載する。扁桃窩から咽頭後壁部約2.5cm 径大の、白苔を伴う大潰瘍を形成し (Fig. 2-A)、下唇にもアフタ (約1cm 径大) を認めた。潰瘍形成は、口腔と咽頭部のみであり、陰部や結膜部には潰瘍はなく、ベーチェットを疑わせる所見はなかった。接触痛は強く、食物摂取は困難であり、大潰瘍形成時には、38.4℃の発熱を生じた。細菌検査では、潰瘍表面に口腔常在細菌が検出された。

病理組織像：粘膜上皮や潰瘍底部の深部筋層には、好中球、好酸球、リンパ球などの浸潤が強く、非特異性炎の組織像であった (Fig. 3)。

臨床検査成績：症状を伴い入院した各年度の代表的臨床検査成績を抜粋したが (Table 1)、これらの時期の白血球数は類白血病様の数値まで増多していることが多く、また炎症反応によると思われるCRP値が高かった。症状が軽快するにつれ、正常値域まで改善した。赤血球、ヘモグロビン、血清鉄はやや低下しており、鉄欠乏性貧血が推定された。なお、ビタミンB₁やB₁₂の欠乏はなかった。

免疫学的検査値：血清補体価がやや上昇し、自己免疫疾患患者に随伴しやすい抗核抗体が陽性所見を示していた。また、IgG：1020mg/dl、IgA：230mg/dl、IgM：197mg/dl、IgE：119.8IU/ml、CD3：63.0%、CD4：37.1%、

Fig. 2

A : Debris-bearing large ulcer of the retropharyngeal region.

B : Scarred deformation of the pharyngeal region caused by previous ulcer formations of several times.

CD8：21.1%であり、CD4/CD8値は1.76であった。

処置と経過 (Fig. 4)：抗菌剤 (CZOP, CEZ) の点滴と、プレドニン (60mg/日) の経口投与を開始した2、3日後には、潰瘍面も平坦化して、咽頭部痛も改善し、また食欲も回復したため、このような軽快時にはプレドニンを漸減した。逆に、潰瘍と咽頭部痛が再燃した時には、病変の安定化するまでプレドニンの再増量を行い、緩徐な漸減投与によって改善した。ステロイド剤の投与中止後に再燃のないことを臨床経過から確認の上、退院させた。なお、退院後に外来での経過観察中は、維持療法のためのステロイド投与は、全く行わなかった。

考 察

再発性アフタの臨床病型には、小アフタ型、大アフタ型、疱疹状潰瘍型の3型がある。このうち重症型である大アフ

タ型の病変^{2,3)}の中にいわゆる再発性壊死性粘液腺周囲炎 (PMNR, サットン病) も含まれる^{1,4)}。ちなみに、大型のアフタに関する大きさについてみると、南雲²⁾によると

Fig. 3 Histopathology (×100, H-E)

At the connective tissues below the ulcer, inflammatory cells are observed prominently. The histologic feature is due to nonspecific inflammation.

1 cm 径大以上のものを言い、また、Cawson ら³⁾によると 1.5~3.0cm と定義している。この稀有望重症型病変は、再発性アフタの約 10% を占めている^{2,3)}。本患者では口腔内の全部位や咽頭部を中心として発症し、口腔粘膜全体に再発を繰り返して、これまでの報告例と合致していた (Fig. 1)。心窩部痛で、平成元年に入院した際には、内科に対診し腹部造影 X 線により胃角部にも約 0.5cm 径大の潰瘍形成が確認されたが、同内科での投薬 (タガメット、ノイエル、マーロックス) によって胃症状は改善した。口腔や咽頭部の潰瘍で、食物摂取や会話も困難な重症型では、

Table 1 Laboratory examinations at the hospitalization of each year

Exam.	year	1979	1987	1996	1998
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		19.1	21.2	12.9	22.6
RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)		347	324	356	392
Hgb (g/ μl)		10.4	9.2	11.2	12.3
Hct (%)		30.8	29.2	32.9	36.8
PLT ($\times 10^4/\mu\text{l}$)		27.1	33.1	24.4	27.6
CRP (mg/ μl)			7.0	10.2	10.7
Fe (ug/ μl)		19	51	21	38
α_1 -G1 (%)		6.2		5.0	
α_2 -G1 (%)		12.3		14.6	
β -G1 (%)		11.5		8.9	
γ -G1 (%)		21.5		14.6	
Antinucl. Ab (dil)			1/40	1/40	
CH50 (U/ml)			32	48

Fig. 4 Clinical courses with treatments (at the hospitalization of 1996)

治療に1か月以上を要し、治療後には瘢痕を残すことが特徴的である。本例も入院時には食物摂取が困難で低栄養状態にあった。治療後の瘢痕形成により中咽頭部は変形し、下咽頭部は狭窄していた (Fig. 2-B)。

穿掘性の深い潰瘍形成により、これまで咽頭部で3回の大出血を起こし、救急処置として外頸動脈の結紮と気管切開を行った。1979 (昭和54) 年の初回入院中に大出血をきたし、口峽咽頭部の出血状態から血液の誤嚥による気道閉塞を防止するため、気管切開と右側の外頸動脈の結紮を行った。測定出血量は、300mlの出血であった。入院時に慢性的貧血があったため、1日に200mlの輸血を3回 (3日間) 継続していた全身状態下での出血であった。第2回目の出血量を推測すべく輸血量の算定法⁵⁾および許容できる出血の推定量の算定式⁶⁾から、出血量を推測することにした。本患者の体重は平均して36から36.5kgであり、1981 (昭和56) 年の第2回目の出血の前と後のヘマトクリット値 (Hct) は各38.3と28.5であったことより $(38.3 - 28.5) / 38.3 \times 70 \text{ (ml/kg)} \times 36 \text{ (体重)} = 644.8 \text{ ml}$ となる。また $(38.3 - 28.5) \times 2.2 \times 3.6 = 776.2 \text{ ml}$ となり、約600~780mlの出血をきたしたことが推測された。また、兵頭⁷⁾によると、500mlの輸血により、赤血球は50万増加するとされていることからすれば、逆に、本例では出血後に約 $97 \times 10^4 / \text{ml}$ 減少していたことから、大ざっぱに言えば、約1000mlの失血が推測される。しかし、これらには種々の条件を加味しなければ決定的なことは言えず、一つの目安と考えている。

出血の原因動脈は、上行咽頭動脈か、その分枝からと考えられた。出血の二次的原因としては、細菌感染により潰瘍部の血管壁が損傷されたことが考えられる。文献的に潰瘍を発端として大出血を起した症例は珍しいが、ペーチェット病において、林谷ら⁸⁾が、腔壁より大出血を起して死亡した例を報告している。また森ら⁹⁾は本症例と同様に咽頭部潰瘍からの大出血をきたした1例を報告しているが、この例でも本例と同じく、気管切開と外頸動脈結紮が行われていた。

本症例では、左右の外頸動脈を結紮したが、特に右側では2年間に2回の結紮を行ったことになる。この外頸動脈結紮後には、一般的に、約1週後に血行の再開することが知られているが、浜之上¹⁰⁾は5日で血行は再開すると報告している。当科では必要に応じて結紮を要する例には何回でも行って可と考えており、この例もこれを証明する1例であった。

本病変の原因の1つとして考えられている周期性好中球減少症は、病態的に鑑別困難で、とらえにくい疾患である。周期性好中球減少症は、約21日周期で好中球が減少し、

それに伴って発熱、全身倦怠感、口腔内潰瘍や歯周組織炎の症状が発現するが、好中球の増加に伴い、症状の改善することが知られている。別の見方をすれば、Gorlinら¹¹⁾は、瘢痕形成を伴う潰瘍形成や歯周組織炎は、周期性好中球減少症に共通して見られる好発症状であると報告しているが、本患者には、好中球数の周期性変動はなかった。

いわゆるサットン病の原因は不明であるが、ウイルス・細菌感染説、体質・素因説、免疫異常説、自己免疫疾患説などが挙げられている^{4,12)}。本患者の臨床検査成績には、強い炎症像が認められ、また、免疫学的検査値では、上記の検査値から免疫異常を示す所見はそれほど明瞭ではなかったが、その免疫学的関与の可能性は否定できないと考えている。また、3度にわたる大出血や慢性貧血に伴う免疫学的障害や不全が生じたとしても不思議ではない。

治療は、原因が不明な点から対症療法が主となり、抗菌剤、ステロイド剤、免疫抑制剤、非ステロイド性抗炎症剤、ビタミン剤、鉄剤、漢方薬、抗プラスミン剤などが有効であると報告されている^{4,13)}。本例では、当初は鉄欠乏性貧血による潰瘍と考え、鉄剤と二次的感染に対し抗菌剤を投与したが、効果は少なかった。4回目の入院からプレドニゾロン製剤を用い、著明な効果を得た。退院させ、外来で経過観察中にはステロイドの維持療法は行わなかった。以後、大出血を引き起こす救急事態は再発していないが、食欲不振から生じる全身衰弱と倦怠をきたすと、精神的な不安と恐怖感が強くなり、入院を望んでよく来院した。一般的に電解質輸液により全身状態は極めて短期間に改善し、精神的安定が得られるため、これまで、本患者は退院と入院を繰り返すことが多かった。

結 論

重症型の大アフタ形成病変で、3回の大出血を契機に推定されたいわゆるサットン病と思われる症例の長期経過を観察したので報告した。

1. 当科受診後、本例の病因追求中に大量出血をきたした重症の大型アフタ性病変を呈した本症例における約20年間の発生部位、経過、処置法などの概要に加えて、文献的考察を行った。

2. 3回の大出血時には、局麻下に気管切開と外頸動脈の結紮によって救急処置を行った。

3. 本例の原因には、決定的な根拠はなかったが、自己免疫疾患の可能性を推測させる結果が得られた。

4. 本例での潰瘍治療は、プレドニンの対症的投与が最も奏功した。経過中には、食欲不振や精神的不安が亢進することがあり、入院の上、一般的な輸液で改善した。

本論文の要旨は、第 41 回日本口腔外科学会総会（1996 年 11 月，東京）において発表した。

引用文献

- 1) Sutton RL: Peradenitis mucosa necrotica recurrens. J Cutan Disord 29: 65-71, 1911.
- 2) 南雲正男: 再発性アフタ. 内田安信, 河合 幹編集; 顎口腔外科診断治療大系, 講談社, 東京, 1991, 56-57 頁.
- 3) Cawson RA, Binnie WH, Eveson JW: Slide atlas of oral disease. clinical and pathologic correlations. ed2. Unit 3, Stomatitis Chapter 11, 14, 1994. Mosby-Wolfe, London.
- 4) Laccourreye O, Fadlallah JP, Pages JC. et al: Sutton's disease (Peradenitis mucosa necrotica recurrens). Ann Otol Rhinol Laryngol 104: 301-304, 1995.
- 5) 小坂義弘, 他: 麻酔医必携メモ. 南江堂, 東京, 1990, 109 頁.
- 6) Douglas Hansell: 輸血, 稲田 豊監訳; MGH 麻酔の手引, 第 3 版, MEDSI, 東京, 1994, 507 頁.
- 7) 兵頭正義: 小麻酔科書, 金芳堂, 東京, 1970, 20 頁.
- 8) 林谷誠治, 野村一志, 宮川和康, 他: 腔壁より大量出血を起こして死亡した Behçet 病の 1 例. 共済医報 30: 161-167, 1981.
- 9) 森 芳郎, 鈴木智雄, 水田啓介, 他: 咽喉頭出血を反復した Behçet 病の治療経験. 耳鼻臨床 84: 363-368, 1991.
- 10) 浜之上 洋: 外頸動脈結紮後の末梢血行回復のついての実験的研究. 日耳鼻 70: 1155-1168, 1967.
- 11) Gorlin RJ, Chaudhry AP: The oral manifestations of cyclic (periodic) neutropenia. Arch Derm 82: 344, 1960.
- 12) Nicholas CK, Bays AR, Lyon ED: Peradenitis mucosa necrotica recurrens. J Oral Surgery 33: 65-70, 1975.
- 13) Ruah CB, Stram JR, Chasin WD: Treatment of Severe recurrent aphthous stomatitis with Colchicine. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 114: 671-675, 1988.

別冊請求先: 石川武憲 〒734-8553 広島市南区霞 1-2-3
広島大学歯学部 顎口腔医療学講座 (口腔外科学第二)

Long-term Observations of a Major Aphthous Ulcer Accompanied by Three Times of Heavy Bleeding

Koichi IGAKI, Takenori ISHIKAWA, Hiroshi SHIMASUE,
Yoshiaki ITOH, Shingo INOUE, Tadasi HARADA
and Masaru SUGIYAMA

*Department of Oral and Maxillofacial Surgery II,
Hiroshima University Faculty of Dentistry
(Chief : Prof. Takenori ISHIKAWA)*

J. Jpn. Oral Muco. Membr., 7 : 26~31, 2001

Abstract : A major type of aphthous ulcers may be caused by essential pathologic conditions of periadenitis mucosa necrotica. As it becomes wide and deep, a long time is often required for cure, and a remains after healing.

The present paper reports an uncommon case involving a 56 year-old woman. The ulcer was accompanied by heavy bleeding on three occasions, resulting in the discovery of so-called Sutton's disease, of the severe type. Long-term observation of the case is described and discussed here in detail concerning the patient's clinical course, occurrence sites, treatments, etc.

Key words : Major aphthous ulcer, so-called Sutton's disease, Heavy bleeding

Reprint requests to Takenori ISHIKAWA, Department of Oral and Maxillofacial Surgery II, Hiroshima University Faculty of Dentistry, Kasumi 1-2-3, Minamiku, Hiroshima 734-8553, Japan.

[Received January 9, 2001 : Accepted May 28, 2001]