舌に多発性に再燃した好酸球性潰瘍の1例

三 邊 正 樹¹⁾・三 邊 梓¹⁾・佐 藤 一 道¹⁾
橋 本 和 彦²⁾・高 橋 慎 一³⁾・野 村 武 史¹⁾

Eosinophilic ulcer of the tongue: a case of recurrence with multiple lesions

MINABE Masaki¹⁾・MINABE Azusa¹⁾・SATO Kazumichi¹⁾
HASHIMOTO Kazuhiko²⁾・TAKAHASHI Shin-ichi³⁾・NOMURA Takeshi¹⁾

Abstract: Eosinophilic ulcer (EU) is a rare self-limiting oral condition, frequently occurring on the tongue and appearing as an ulcer with elevated induration of the surrounding tissue. Consequently, there is risk of misdiagnosis as carcinomatous ulcer. We describe a 30-year-old man with a painful ulcer on the tongue, which reappeared one and a half months after healing. First, a lesion developed on the dorsum of the tongue. The lesion healed without active treatment after 1 month. However, two lesions were then observed on the right ventral aspect of the tongue. Histopathological examination of the lesions showed ulceration and inflammatory deterioration with distinct eosinophilic infiltration extending into the deep underlying connective tissue and muscle fibers. Immunohistochemical analysis revealed a large number of CD30-positive large atypical cells among inflammatory cells. As a result, an eosinophilic ulcer was diagnosed. The recurrent lesions also healed without active treatment, similar to the primary lesion.

Key words: eosinophilic ulcer (好酸球性潰瘍), immunohistochemistry (免疫組織化学), CD30-positive lymphoproliferative disorders (CD30 陽性リンパ増殖性疾患), differential diagnosis (鑑別疾患), recurrence (再燃)

緒 言

好酸球性潰瘍 (Eosinophilic ulcer: EU) は舌に好発し、自然治癒するまれな疾患である。病因は明らかではないが、誤咬や歯の鋭縁などによる外傷性刺激の関与が重要とされている。臨床所見として潰瘍が持続し辺縁に硬結を伴うことが多いため、悪性腫瘍との鑑別を要する。また、組織学

的に木村病や好酸球性血管リンパ球増殖症などに類似しており、確定診断に苦慮する場合も少なくない。今回、舌背に初発し、治癒後、舌縁部に多発性に再燃した EU の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 30 歳, 男性。

初 診: 2016 年 3 月。

主 訴: 舌潰瘍による疼痛。

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2016 年 3 月中旬に舌背中央に口内炎症状が発現, 3, 4 日で増大し, 食事摂取時の疼痛が生じたため, 近医内科を受診し, 精査加療のため 3 月下旬に当科を紹介受診した。

現 症:

全身所見: 体格は中等度, 栄養状態は良好であった。

口腔外所見: 左側顎下に可動性のリンパ節を触知したが, 頸部リンパ節の有意な腫脹は認めなかった。

¹⁾ 東京歯科大学オーラルメディシン・口腔外科学講座
(主任: 野村武史教授)

²⁾ 東京歯科大学市川総合病院臨床検査科病理
(主任: 佐々木 文教授)

³⁾ 東京歯科大学市川総合病院皮膚科
(主任: 高橋慎一教授)

¹⁾ Department of Oral Medicine, Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Dental College (Chief: Prof. NOMURA Takeshi)

²⁾ Department of Pathology and Laboratory Medicine, Tokyo Dental College, Ichikawa General Hospital (Chief: Prof. SASAKI Aya)

³⁾ Department of Dermatology, Tokyo Dental College, Ichikawa General Hospital (Chief: Prof. TAKAHASHI Shin-ichi)

受付日: 2017 年 8 月 8 日

採択日: 2018 年 6 月 26 日

口腔内所見：舌背中央に、周囲に発赤と硬結を伴う19×17mm大の潰瘍性病変を認めた。舌の運動・知覚障害は認められなかった(写真1A)。

臨床検査所見：血液一般検査で好酸球増多などの異常所見は認めず、血清生化学検査でも異常所見を認めなかった。

臨床診断：舌悪性腫瘍あるいは肉芽腫性炎の疑い。

処置および経過：初診日に生検と血液検査を実施した。病変は7日後より縮小傾向を認め、9日後に病変中心部の壊死物質が脱落し、境界明瞭な紅斑のみとなった。生検の結果、悪性腫瘍は否定的であり、経過観察を行ったところ、約1か月後にはさらに治癒傾向を示し、自覚症状も消失した(写真1B)。しかし、その約1か月半後の2016年5月中旬、右側舌縁部に同様の潰瘍性病変が出現し、疼痛による摂食障害を生じ再受診した。口腔内所見として、右側舌縁部に20mm大の病変と10mm大の病変を2か所認めたため、同日2か所の潰瘍性病変について、それぞれ生検を施行した(写真2)。疼痛に対して鎮痛薬およびリドカイン含有の含嗽薬を処方し、歯の接触を防止するため下顎にマウスピースを作製した。生検結果は初発時と同様であり、経過観察を行ったところ、約1か月で積極的な治療を行うことなく縮小傾向を認め、2か月後に消失した。

病理検査所見：

初発時病変：炎症性滲出物や細菌塊に覆われた潰瘍形成を認めた。潰瘍部には好中球、リンパ球、形質細胞を含む炎症性細胞浸潤に加え、深層の筋線維に及ぶ好酸球浸潤が観察された。被覆上皮に異型は認めず、肉芽腫形成も明らかではなかった(写真3A, B)。

再燃時病変：初発時病変と同様の潰瘍性病変で、間質には高度かつびまん性のリンパ球・形質細胞浸潤と著明な好酸球浸潤を認め、異型大型細胞が散見された。潰瘍周囲の被覆上皮に異型は認めなかった(写真4A)。

免疫組織化学的所見：悪性リンパ腫の除外のため、CD3, CD8, CD15, CD20, CD30, CD56, TIA-1, granzyme B, ALK, EMAの染色とEpstein-Barr virus encoded small RNA-In situ hybridization (EBER-ISH)の検索を行った。潰瘍部の背景には異型の乏しい小型のCD3陽性のT細胞浸潤を多数認めたが、CD20陽性のB細胞も少数みられた(写真4B, C)。異型大型細胞はCD30陽性であった(写真4D)。鑑別疾患としてCD30陽性リンパ増殖性疾患、未分化大細胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫などが考えられたが、背景にCD8, CD56, TIA-1, granzyme B陽性のT細胞がみられたこと(写真4E~H)、CD30陽性細胞のシート状の集積は認めないこと、CD15, ALK, EMA, EBER-ISHはいずれも陰性であったことから、これらの鑑別疾患を除外した。

以上の免疫組織化学的所見とH-E染色における著明な好酸球浸潤の所見を合わせて、EUと診断した。

最終診断：EU。

考 察

EUは、良好な治癒経過をたどるまれな疾患であり、ほとんどが舌に発症する。本邦における報告例は、我々が渉猟した限り、自験例を含み4例のみであった¹⁻³⁾。世界的には、1970年にShapiroら⁴⁾により報告されて以来、traumatic granuloma with stromal eosinophilia (TGSE)^{5,6)}、traumatic granuloma, EU^{7,8)}のようにさまざまな名称が使用されてきた。特徴的な臨床所見について海外の主な報告と本邦の症例報告をまとめると、急速に増大する数mmから数10mmの周囲に硬結を伴う孤発性の潰瘍性病変として出現し、口腔粘膜のいずれにも生じるが、半数以上が舌背や舌縁部に発症していた。疼痛はさまざまな割合で生じるが、生じた場合は摂食障害をきたす。孤発性に生じることが多いが、多発性に生じる場合や、異時性に別部位に発症する例も複数報告されている。病変は1か月以内に自然消退することがほとんどであるが、まれに数か月や1年以上症状が続く例もみられる(表1)⁷⁻¹²⁾。自験例においても舌背に初発した後、舌縁部に多発性に再燃した。

EUの病因は不明な点が多いが、これまでの報告から、患部への外傷との関連がさまざまな割合で報告されていること(平均35%)^{5,6,9,10,12,13)}、外傷性刺激の多い舌に好発すること、歯の喪失や位置異常、補綴物による刺激が多い50~70歳代に好発することが特徴として挙げられており、患部への直接的な外傷が重要な役割を果たしていることが推測されている。しかし、外傷の既往を認めない報告も多く、舌以外の部位にも生じること、ラットの舌に継続的に摩擦刺激を加える動物実験にて再現性が乏しいことなどから根本的な原因ではない可能性も指摘されている¹⁴⁾。自験例においても、患部への外傷の既往はなく、病因は不明であった。

EUには疾患特異的な所見がないため、診断は除外診断にてなされる。鑑別疾患は多岐に渡り、臨床所見から口腔扁平上皮癌を含む悪性腫瘍やさまざまな感染症が疑われる。自験例でも悪性腫瘍が疑われたが、臨床経過と生検にて鑑別に至った。EUの病理組織学的所見として、潰瘍部に肉芽組織の増生を認め、炎症が粘膜下から深層の結合組織や筋線維、唾液腺に波及する傾向があり、浸潤する炎症性細胞には、豊富な好酸球を認めることが最大の特徴である。Elzayら⁵⁾のEU41例とさまざまな炎症性疾患30例の病理組織学的所見を比較した報告によると、EUでは好酸球に加え肥満細胞の増加が観察されており、肥満細胞から分泌される化学走化性因子による好酸球誘導が発症機序として挙げられている。また、免疫組織化学的所見としてCD20陽性B細胞と比較し、CD3陽性T細胞が優位に認められることが

写真1 初発時口腔内写真

- A: 初診時; 舌背中央に周囲に発赤, 硬結を伴う潰瘍形成を認める.
B: 初診1か月後; 潰瘍性病変は縮小し治癒傾向を認める.

写真2 再発時口腔内写真

- 右側舌縁部に2つの潰瘍性病変を認める.

写真3 初発病変の病理組織像

- A: 深層に至る炎症性細胞浸潤を認める (H-E 染色 ×40).
B: 好酸球浸潤が筋層に及び, 舌横紋筋線維束の破壊を認める (H-E 染色 ×400).

写真4 再発病変の病理組織像

- A: 内皮細胞周囲や筋層に及ぶ著明な好酸球浸潤を認める (H-E 染色 ×400).
B: CD3 陽性細胞を多数認める (免疫組織化学的染色 ×200). C: CD20 陽性細胞を少数認める (免疫組織化学的染色 ×200).
D: CD30 陽性細胞を多数認めるが, CD30 陽性細胞のシート状の増生は認めない (免疫組織化学的染色 ×200).
E: CD8 陽性細胞を多数認める (免疫組織化学的染色 ×200). F: CD56 陽性細胞を多数認める (免疫組織化学的染色 ×200).
G: TIA-1 陽性細胞を認める (免疫組織化学的染色 ×400). H: glanzyme B 陽性細胞を認める (免疫組織化学的染色 ×400).

表1 海外の主な報告と本邦の症例報告における好酸球性潰瘍の臨床的特徴

著者	出版年	症例数	平均年齢	性別 (男:女)	臨床所見	大きさ (平均)	疼痛	部位	病期 期間	治療	外傷の 既往	経過
Doyle ら ⁹⁾	1989	15	62 (42 ~ 77)	1:1	潰瘍性病変 14例 非潰瘍性病変 1例 多発性病変 2例	0.3~5 cm (1.8)	記載なし	舌 10例 頬粘膜 2例 歯肉 2例 口底 1例	2週間 ~ 6か月	全切除 10例 生検後治癒 3例 ステロイド塗布 2例	5例/30例	5例異時性病変あり
Elzay ⁵⁾	1983	41	58 (14 ~ 92)	1:1	潰瘍性病変 27例 硬化性病変 13例	記載なし	7例/41例	舌 19例 頬粘膜 8例 歯肉 7例 口底 3例 下唇 1例 小帯 1例 歯肉 1例 口蓋 1例	3 ~ 120日	全切除 33例 生検後治癒 8例	21例/51例	3か月~6年再燃なし 2例治癒遅延あり
El-Mofty ら ¹⁰⁾	1993	38	57 (6 ~ 88)	1:1.5	潰瘍性病変 19例 硬化性病変 16例 赤色病変 3例	0.5~6 cm (2.2)	記載なし	舌 16例 頬粘膜 15例 歯肉 3例 口蓋 1例 上唇 1例 記載なし 2例	数週 ~ 数か月	記載なし	7例/18例	2例異時性病変あり
Garcia ら ¹²⁾	2002	11	62 (41 ~ 81)	1:1.2	1つの潰瘍性病変 10例 2つの潰瘍性病変 1例	0.4~2 cm (1.2)	11例/11例	舌 10例 頬粘膜 1例	2週 ~ 24か月	外傷性因子 の除去	11例/11例	1例異時性病変あり
Hirshberg ら ⁶⁾	2006	12	49 (14 ~ 87)	1:1	周囲硬化縁を伴う 潰瘍性病変 11例 外方増殖性病変 1例	記載なし	12例/12例	舌 7例 頬粘膜 5例 歯肉 5例 口底 5例	数日 ~ 1年	全切除または 生検後治癒	4例/30例	再燃なし
Felipe ら ¹³⁾	2013	19	59 (35 ~ 84)	1.3:1	1つの潰瘍性病変 18例 2つの潰瘍性病変 1例	記載なし	12例/19例	舌 14例 口底 1例 歯肉 1例 口蓋 2例 下唇 1例	2か月 ~ 4年	記載なし	7例/19例	再燃なし
前田ら ¹⁾	1996	1	17	男	周囲硬化縁を伴う 潰瘍性病変	3.5 cm	疼痛あり	舌	2か月	生検後治癒	不明	3か月再燃なし
Horie ら ²⁾	1999	1	73	女	周囲硬化縁を伴う 潰瘍性病変	1.6 cm	疼痛あり	舌	2か月	生検後治癒	なし	1年再燃なし
Yamazaki ら ³⁾	2012	1	46	女	軽度圧痛を伴う 弾性軟の腫脹	記載なし	疼痛あり	頬粘膜	3か月	ステロイド内服 (HTLV-1関連末梢 性好酸球増多症に 対する治療)	なし	4年再燃なし
自験例		1	30	男	周囲硬化縁を伴う 潰瘍性病変	1.9 cm	疼痛あり	舌	3か月	生検後治癒	なし	異時性病変あり

報告されている^{6,13)}。さらに、細胞傷害性T細胞のマーカーである TIA-1 が EU12 例中全例で陽性となった報告⁶⁾ や CD8 と granzyme B が 19 例中全例で陽性となった報告¹³⁾ があり、細胞性免疫が重要な役割を果たしていると考えられている。自験例でも著しい好酸球浸潤に加え、CD3 陽性 T 細胞優位の炎症性細胞浸潤を認め、TIA-1、granzyme B、CD8 がいずれも陽性であり EU に特徴的な所見を認めた。近年、EU で認められる異型大型細胞は多くの場合、CD30 が陽性になることが報告され^{6~8, 11, 13, 15, 16)}、自験例においても CD30 陽性の異型大型細胞を認めた。鑑別疾患として考えられた CD30 陽性リンパ増殖性疾患、未分化大細胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫は、病理組織学的、免疫組織化学的所見により除外したが、T 細胞受容体遺伝子のクローナリティ解析などの遺伝子検索を行うことがより望ま

しいと考えられる。

木村病や好酸球性血管リンパ球増殖症は、組織学的に EU と類似しており鑑別が必要であるが、いずれも末梢血の好酸球増多を認めることが特徴であり、治療としてステロイド内服や外科的切除などの治療を要する。自験例は、全身所見と末梢血の好酸球数の上昇を認めず、積極的な治療を行わずに治癒したことから局所的な病態と考え、EU と診断した。

EU はまれな疾患であるが、本邦ではとくに報告が少なく、疾患に対する認識が低い可能性がある。鑑別疾患は広範に及ぶため、リンパ腫との鑑別も考慮した上で、生検診断には免疫組織化学的検索を検討する必要がある。

本文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) 前田喜久子, 大西正信, 他: 舌に見られた Eosinophilic Ulcer の 1 例. 日口外誌 42: 191-193, 1996.
- 2) Horie N, Shimoyama T, et al : Eosinophilic ulcer of the tongue : A case report with immunohistochemical study. Oral Med Pathol 4: 25-29, 1999.
- 3) Yamazaki H, Shirasugi Y, et al : Concurrent onset of an eosinophilic ulcer of the oral mucosa with peripheral eosinophilia in a human T-cell leukemia virus type I carrier. Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol 114: 43-48, 2012.
- 4) Shapiro L and Juhlin EA : Eosinophilic ulcer of the tongue report of two cases and review of the literature. Dermatologica 140: 242-250, 1970.
- 5) Elzay RP : Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia (Riga-Fede's disease and traumatic eosinophilic granuloma). Oral Surg Oral Med Oral Pathol 55: 497-506, 1983.
- 6) Hirshberg A, Amariglio N, et al : Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia : a reactive lesion of the oral mucosa. Am J Clin Pathol 126: 522-529, 2006.
- 7) Ficarra G, Prigmanof, et al : Traumatic eosinophilic granuloma of the oral mucosa a CD-30+ (Ki-1) Lymphoproliferative disorder? Oral Oncol 33: 375-379, 1997.
- 8) Alobeid B, Pan LX, et al : Eosinophil-rich CD30+ lymphoproliferative disorder of the oral mucosa. A form of 'traumatic eosinophilic granuloma'. Am J Clin Pathol 121: 43-50, 2004.
- 9) Doyle JL, Geary W, et al : Eosinophilic ulcer. J Oral Maxillofac Surg 47: 349-352, 1989.
- 10) EL-Mofty SK, Swanson PE, et al : Eosinophilic ulcer of the oral mucosa. Report of 38 new cases with immunohistochemical observations. Oral and maxillofac pathol 75: 716-722, 1993.
- 11) Segura S, Romero D, et al : Eosinophilic ulcer of the oral mucosa : another histological simulator of CD30+ lymphoproliferative disorders. Br J Dermatol 155: 460-463, 2006.
- 12) Garcia M, Pagerols F, et al : Ulcer eosinophilique de la muqueuse buccale : 11cas. Ann Dermatol Venereol 129: 871-873, 2002.
- 13) Felipe PF, Bruno AB, et al : Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 19 cases of oral eosinophilic ulcers. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 115: 532-540, 2013.
- 14) von Domarus H, Hoppe W, et al : Experimental study on the 'traumatogenic' eosinophilic granuloma of the tongue. Dtsch Zahnarz Z 35: 349-352, 1980.
- 15) Pilolli GP, Lucchese A, et al : Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia of the oral mucosa : histological and immunohistochemical analysis of three cases. Minerva Stomatol 56: 73-79, 2007.
- 16) Salisbury CL, Budnick SD, et al : T-cell receptor gene rearrangement and CD30 immunoreactivity in traumatic granuloma with stromal eosinophilia of the oral cavity. Am J Clin Pathol 132: 722-727, 2009.