マクロライド系抗菌薬少量長期投与が奏効した 白色海綿状母斑の1例とその家族例

井 染 洋¹⁾・松野智宣²⁾・松本鉄矢³⁾
今井須美子¹⁾・岩重洋介¹⁾

A case and familial cases of white sponge nevus successfully treated by long term-low dose macrolide therapy

ISOME Hiroshi¹⁾・MATSUNO Tomonori²⁾・MATSUMOTO Tetsuya³⁾
IMAI Sumiko¹⁾・IWASHIGE Yosuke¹⁾

Abstract: White sponge nevus is a rare condition that shows autosomal dominant inheritance and is characterized by edematous spongy white lesions, which cause thickening of the oral mucosa. Histopathological examination reveals thickening of the mucosal epithelium and vacuolation of the thorn cell layer, while no changes are detected in the basal layer.

We encountered 3 patients (a 41-year-old mother and her 14-year-old and 12-year-old daughters) with familial white sponge nevus. The older daughter requested treatment for this condition and responded to long-term, low-dose macrolide therapy with clarithromycin. This report summarizes our experience with these patients.

Key words: white sponge nevus (白色海綿状母斑), macrolide antibiotics (マクロライド系抗菌薬), long-term low-dose therapy (少量長期療法), familial (家族性)

緒 言

白色海綿状母斑 (white sponge nevus: 以下, WSN) は, 1935 年に Cannon¹⁾ により報告された常染色体優性遺伝疾患で, 口腔粘膜が浮腫状・スポンジ状に肥厚する白色病変である。

今回われわれは, 家族性に生じた WSN の 3 例を経験し, 治療を希望した 14 歳の長女に対してクラリスロマイシン (clarithromycin: 以下, CAM) の少量長期療法により症状が改善したので, その概要を報告する。

症 例

[症 例 1]

患 者: 14 歳, 女子 (長女)。

初 診: 2016 年 9 月。

主 訴: 口腔内の白色病変。

既往歴・家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 小学校低学年頃から口腔内の白色病変を自覚していた。近在歯科医院を受診時に相談したところ, 母親にも同様な所見を認め, 母娘での精査を勧められ紹介来院した。

現 症:

全身所見: 体格はやせ形だが, 栄養状態は良好であった。

口腔外所見: 特記事項なし。

口腔内所見: 上唇や舌, 両側頬粘膜から軟口蓋に及ぶ広範囲の口腔粘膜に白色病変を認め, 大部分は肥厚してスポンジ状であった (写真 1A, B)。

臨床診断: 白板症。

処置および経過: 右側頬粘膜から生検を行い, WSN の確定診断を得た。なお, 細菌検査は *Candida glabrata* (+) であった。また, 本疾患は鼻腔, 直腸, 膣などにも発症するため, 関連各科による全身的な検査を勧めたが, 同意が

¹⁾ 沼津市立病院歯科口腔外科
(主任: 岩重洋介部長)

²⁾ 日本歯科大学生命歯学部口腔外科講座
(主任: 里見貴史教授)

³⁾ 自衛隊富士病院歯科
(主任: 谷口正光部長)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Numazu City Hospital (Chief: Dr. IWASHIGE Yosuke)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The Nippon Dental University School of Life Dentistry at Tokyo (Chief: Prof. SATOMI Takafumi)

³⁾ Department of Dentistry, Japan Defense Forces Fuji Hospital (Chief: Dr. TANIGUCHI Masamitsu)

受付日: 2018 年 10 月 10 日

採択日: 2019 年 9 月 24 日

得られなかったため検査はしていない。しかし、本人は思春期で口腔内病変の審美的な改善を望んでいた。そこで、抗菌薬の内服による改善例があることを説明したところ、治療を強く希望され、CAM (200mg × 2/日) の投与を開始した。CAM 内服2週後で白色病変に縮小が認められたため、内服を終了とした(写真2A, B)。しかし、6か月後の再受診時に白色病変が再燃しており、審美的なコンプレックスもあるとの訴えから、CAM 少量長期療法 (200mg/日) を開始した(写真3A, B)。CAM の内服は1年11か月で終了したが、現在まで白斑病変は明らかに改善されている(写真4A, B)。なお、本疾患でのCAM の投与は適応外使用にあたるが、当院倫理委員会で、その承認は得られている。

病理組織学的所見：表層は強い錯角化を伴う肥厚した重層扁平上皮で被覆され(写真5A)、棘細胞層を構成する上皮細胞は空胞化による網目状構造を呈していたが(写真5B)、基底細胞層には変化が認められなかった。

病理組織学的診断：WSN。

[症 例 2]

患 者：41歳、女性(母親)。

初 診：2016年9月。

主 訴：両側頬粘膜の白色病変。

既往歴・家族歴：兄にも口腔内白色病変がある。

現病歴：20歳頃から頬粘膜の白色病変を自覚していた。長女が同様の白色病変の精査を勧められたため、長女とともに近在歯科医院より当科を紹介受診となった。

現 症：

全身所見：体格はやせ形だが、栄養状態は良好であった。

口腔外所見：特記事項なし。

口腔内所見：両側頬粘膜や上唇に白色病変を認め、一部は肥厚してスポンジ状を呈していた(写真6A, B)。

臨床診断：白板症。

処置および経過：長女と同日に左側頬粘膜から生検を行いWSNと診断されたが、抗菌薬の内服や全身的な検査は同意が得られなかった。現在まで、経過観察しているが粘膜症状に変化は認められない。

病理組織学的所見：一部錯角化した重層扁平上皮は肥厚し、棘細胞層は空胞化による網目状構造を呈していたが、基底細胞層には変化はなかった。

病理組織学的診断：WSN。

[症 例 3]

患 者：12歳、女兒(次女)。

初 診：2017年3月。

主 訴：両側頬粘膜の白色病変。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

図1 家系図

母親41歳、長女14歳、次女12歳(黒が罹患者)

現病歴：6歳頃から母親や姉と同様の口腔内の白色病変を自覚していたが、確定診断を希望され受診した。

現 症：

全身所見：体格はやせ形だが、栄養状態は良好であった。

口腔外所見：特記事項なし。

口腔内所見：舌、両側下顎臼歯部の歯肉頬移行部と両側頬粘膜の一部に肥厚した白色病変を認めた(写真7A, B)。

臨床診断：WSN。

処置および経過：左側頬粘膜からの生検でWSNと診断を得た。全身的な検査や抗菌薬の内服を保護者である母親と相談したが、同意は得られなかった。現在まで経過観察しているが、症状に変化は認めない。

病理組織学的所見：肥厚した重症扁平上皮の表層は錯角化し網目状構造を呈していたが、基底細胞層に異常は認められなかった。

病理組織学的診断：WSN。

考 察

WSNは口腔粘膜が浮腫状・スポンジ状に肥厚する白色病変である。1935年にCannon¹⁾により報告されたが、しばらくは常染色体優性遺伝が明らかとはされていなかった²⁾。その後、家族性にみられる常染色体優性遺伝と報告されたが^{3,4)}、一方で孤立性の発症も報告されている^{5,6)}。自験例は長女(症例1)、母親(症例2)、次女(症例3)の家族性に認められたWSNで、母親の兄にも同様の白色病変があるとのことで、常染色体優性遺伝と考えられた。なお、三女はまだ幼児で当科を受診していない(図1)。

本邦でのWSNはまれとされているが^{6~8)}、自覚症状が乏しく医療施設を受診することが少ないため、正確な発生率は明らかにはなっていない^{9,10)}。WSNの鑑別診断には口腔カンジダ症、口腔扁平苔癬、白板症、あるいは遺伝性良性上皮内異角化症などが挙げられている^{7,8,10~12)}。また、

写真1 初診時口腔内写真(長女)

両側頬粘膜から軟口蓋に及ぶ広範囲の口腔粘膜に強く肥厚したスポンジ状の白色病変を認める。

写真5 病理組織像(長女)

A: 肥厚した上皮の表層には強い錯角化を認める(H-E ×100).

B: 棘細胞層は空胞化した上皮細胞が集簇して網目状構造を示している(H-E ×400).

写真2 CAMを2週間内服後の口腔内写真(長女)

両側頬粘膜の白色病変は残っているが、初診時に比べ軽快している。

写真6 母親の初診時口腔内写真

両側頬粘膜に一部肥厚した白色病変を認める。

写真3 CAM少量長期投与開始前の口腔内写真(長女)

両側頬粘膜を中心に白色病変を認める。

写真7 次女の初診時口腔内写真

両側下顎臼歯部歯肉頬移行部粘膜に肥厚した白色病変を認める。

写真4 現在の口腔内写真(長女)

両側頬粘膜の白色病変の範囲は著しく縮小し、表面も平滑化している。

WSNは口腔粘膜以外にも上気道、食道、膣、肛門などの扁平上皮粘膜に発生すると報告されているが^{10~14)}、自験例3例とも全身的な検査の同意が得られなかったため、他部位での発生は確認できていない。

病因として、Herpes virusやHuman papilloma virus 16の関与を示唆する報告もあるが^{10, 15, 16)}、現在は粘膜型のケラチン4あるいは13の変異による角化異常とされている^{13, 17~19)}。ケラチンは細胞骨格を構成する蛋白であり、Kimuraら²⁰⁾は、WSNと診断された母親と2名の息子について遺伝子検索を行ったところ、ケラチン4の変異を認めたと報告している²¹⁾。また井上ら⁶⁾は、WSNと診断した女性の遺伝子検索でケラチン13の変異を認めたと報告している。しかし、自験例では、未成年である姉妹を含め母親から遺伝子検索の同意が得られなかったため、3例とも検索は行っていない。

WSNの病理組織学的特徴は、粘膜上皮の過形成による肥厚^{8, 10)}と棘細胞層の空胞化による網目状構造で^{10, 13)}、臨床的にはスポンジ状を呈する。また、空胞化した細胞の

表1 本邦における口腔粘膜に発生したWSN 19例

症例	報告者	年齢	性別	部位	家族性	治療法	経過
1	堂原ら ²³⁾	13	女	両側頬粘膜・舌中央部・ 上顎歯肉	父・兄	記載なし	記載なし
2	堂原ら ²³⁾	15	男	両側頬粘膜・口唇・ 硬口蓋・舌	父・妹	記載なし	記載なし
3	鈴木ら ⁷⁾	20	女	頬粘膜・舌背部・ 舌下部・下顎歯肉	なし	ペニシリン系抗菌薬・ ビタミン剤・ステロイド剤	変化なし
4	大郷ら ¹¹⁾	16	女	頬粘膜・口唇・舌背部	なし	エトレチナート	軽快
5	Jinbu ら ²⁵⁾	30	男	両側頬粘膜・下唇	なし	マクロライド系抗菌薬	消失
6	張ら ¹³⁾	37	女	両側頬粘膜	長女・長男	記載なし	変化なし
7	張ら ¹³⁾	18	女	両側頬粘膜	母・弟	記載なし	変化なし
8	張ら ¹³⁾	15	男	両側頬粘膜	母・姉	記載なし	変化なし
9	岩村ら ¹²⁾	11	男	両側頬粘膜・口唇・ 軟口蓋	母・姉	ステロイド軟膏・ エトレチナート	軽快・ 再燃を繰り返す
10	守田ら ⁸⁾	28	女	両側頬粘膜	不明	マクロライド系抗菌薬	軽快・ 再燃を繰り返す
11	井上ら ⁶⁾	48	女	両側頬粘膜・上下唇	なし	経過観察のみ	変化なし
12	角田ら ²²⁾	22	女	両側頬粘膜・歯肉・ 硬口蓋・舌下部	弟	抗真菌薬	変化なし
13	塚本ら ¹⁰⁾	25	女	両側頬粘膜・上下唇	父・兄	セフェム系抗菌薬・ テトラサイクリン軟膏	軽快・ 再燃を繰り返す
14	塚本ら ¹⁰⁾	44	男	両側頬粘膜・上下唇	なし	テトラサイクリン系抗菌薬	軽快・ 再燃を繰り返す
15	澁谷ら ¹⁹⁾	12	女	頬粘膜・下唇	なし	マクロライド系抗菌薬	消失
16	六反田ら ²¹⁾	38	女	両側頬粘膜・両側舌縁部	長女・長男	ステロイド軟膏	変化なし
17	自験例	14	女	両側頬粘膜・上唇・ 軟口蓋・舌	母・妹	マクロライド系抗菌薬	軽快
18	自験例	41	女	両側頬粘膜・上唇	兄・ 長女・次女	経過観察のみ	変化なし
19	自験例	12	女	両側頬粘膜・舌	母・姉	経過観察のみ	変化なし

核周囲には好酸性細胞質の辺縁を有するものも出現するが^{21, 22)}、基底細胞層に変化が認められないという特徴的な所見を示す^{8, 10, 13, 19, 22)}。通常、基底細胞層においてケラチン5やケラチン14の発現は優位であるが、粘膜上皮の角化が強くなるほど表層でのケラチン4とケラチン13が発現しやすくなるためと考えられる。

今回、われわれが渉猟し得た本邦での口腔内に発生したWSNは、自験例3例を含めて19例である(表1)。年齢は11歳から48歳、平均24歳で若年層に多く認められている。これまで性差がないとされていたが^{10, 21, 23, 24)}、今回の検索では男性5例、女性14例と女性が男性の約3倍であった。また、家族性の発症が疑われたものは12例で、6割以上が家族性であった。WSNは遺伝性疾患であるため原因療法はなく、根本的な治療法は確立されていない。したがって、

本邦では治療法の記載がない報告が5例、経過観察のみが3例(自験例2例を含む)であった。一方、治療法の記載がされていた11例では、抗菌薬投与が7例(自験例1例を含む)^{7, 8, 10, 19, 25)}と最も多かった。次いで、副腎皮質ステロイド軟膏塗布が2例^{12, 21)}、エトレチナート投与が2例^{11, 12)}、ビタミン剤投与が1例⁷⁾、副腎皮質ステロイド薬内服が1例⁷⁾、抗真菌薬投与が1例であった²²⁾。以前は、本疾患が口腔粘膜の角化異常という観点から、皮膚科領域では角化抑制作用をもつエトレチナートが投与されていた^{11, 12)}。しかし、現在はエトレチナートの有効性に疑問がもたれ^{21, 25)}、さらに、若年層の女性にWSNの発現が多いことから、催奇形の副作用を考慮するとその適応は難しいと考えられている^{10, 12, 21)}。なお、薬物療法による投与期間は、抗菌薬は3日～1か月^{7, 19, 25)}、ビタミン剤、副腎皮質ステ

ロイド薬やエトレチナートは1か月^{7, 12)}、抗真菌薬は2週間となっていた²²⁾。

国内外の報告において、WSNに対して投与された抗菌薬は、マクロライド系^{8, 19, 25)}、ペニシリン系^{7, 26, 27)}、テトラサイクリン系^{10, 28~30)}、セフェム系¹⁰⁾などであるが、マクロライド系抗菌薬によって症状が消失した症例が報告されている^{19, 25)}。このため、治療を希望した自験例の長女(症例1)に対して、2週間のCAM(200mg×2/日)経口投与を行ったところ、白色病変が縮小したため内服を終了した。しかし、6か月後の再診時に白色病変の再発による審美的なコンプレックスが強いとのことから、本人が内服再開を強く希望した。そこで、副作用や耐性菌の出現を考慮してCAMの少量長期療法(200mg/日)を選択したところ、白色病変に著明な縮小を認められた。CAM内服は1年11か月で終了したが、その後も症状は安定している。

マクロライド系抗菌薬の少量長期療法は、びまん性汎細気管支炎に対する治療法として、1984年に工藤ら³¹⁾によって報告された。現在、慢性副鼻腔炎の治療法としてもマクロライドの少量長期療法は確立しているが^{32, 33)}、ジョサマイシンなどの16員環マクロライドでは効果が認められず、CAMなどの14員環のみが有効とされている³⁴⁾。その作用機序は十分には解明されていないが、抗菌的に直接作用するのではなく、抗炎症作用、気道分泌抑制作用、ならびに線毛運動活性化、さらに細菌のバイオフィーム形成抑制作用などを期待して投与されている³⁵⁾。WSNは、上皮がスポンジ状に肥厚しているため、細菌が増殖しやすく、バイオフィームも形成されやすい。そのため、CAMの少量長期投与による抗炎症作用がバイオフィーム形成を長期間抑制したことで、上皮の肥厚による白色病変を減少させ、臨床的な症状を改善させることができたと推測している。一方、抗菌薬の不適切使用による耐性菌の出現が問題となっている。しかし、これまでマクロライド少量長期療法における耐性菌出現の報告はない³⁵⁾。ただし、薬剤耐性を考慮すれば明確な根拠がない抗菌薬の長期使用は避けるべきと考えられる^{36~38)}。したがって、WSNに対するマクロライド少量長期療法は、病態に応じて投薬期間をコントロールしながら、長期的な経過観察が必要と考えている。

この論文の要旨は、第62回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会(2017年10月、京都)で発表した。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) Cannon AB : White sponge nevus of the mucosa (nevus spongiosis albus mucosae). Arch Derm Syph 31: 365, 1935.

- 2) Wikop CJ and Gorlin RJ : Four hereditary mucosal syndromes. Arch Derm 84: 762-771, 1961.
- 3) Browne WG, Izatt MM, et al : White sponge nevus of the mucosa : clinical and linkage data. Ann Hum Genet 32: 271-281, 1969.
- 4) Kamalamma MK, Prabhu SR, et al : The white sponge nevus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 30: 51-54, 1970.
- 5) Schaarschmidt H, Wollman U, et al : Nevus spongiosus et albus mucosae. Hautarzt 43: 35-37, 1992.
- 6) 井上梨紗子, 西澤 綾, 他 : White sponge nevus ー扁平苔癬を疑われた例ー. 皮膚診療 31: 195-198, 2009.
- 7) 鈴木幸一郎, 岩間英明, 他 : 口腔内白色海綿状母斑の1例. 日口外誌 42: 308-310, 1996.
- 8) 守田誠吾, 丸岡靖史, 他 : 頬粘膜に発生した白色海綿状母斑の1例. 日口粘膜誌 12: 71-75, 2006.
- 9) Banoczy J, Sugar L, et al : White sponge nevus : leukoedema exfoliativum mucosae oris. Swed dent J 66: 481-493, 1973.
- 10) 塚本 光, 吉澤泰昌, 他 : 頬粘膜に発生した白色海綿状母斑の2例. 日口外誌 57: 582-586, 2011.
- 11) 大郷典子, 平木紳一郎 : White sponge nevus. 皮膚診療 20: 604-606, 1998.
- 12) 岩村径子, 松本京子, 他 : White sponge nevus. 皮膚診療 26: 333-336, 2004.
- 13) 張 劍明, 橋真由美, 他 : 白色海綿状母斑の1家族例. 診断病理 19: 204-206, 2002.
- 14) 石田 武 : 口腔の粘膜皮膚疾患. 高木 實 監修 ; 口腔病理アトラス. 文光堂書店, 東京, 1998, 143 頁.
- 15) Scott CR : Hereditary leukokeratosis : white mouse. J Pediat 68: 768-772, 1996.
- 16) Martyn F, John E, et al : Human papillomavirus type16 DNA in oral white sponge nevus. Oral Surg Oral Med Oral Path 73:476-478, 1992.
- 17) Rugg EL, McLean WH, et al : A mutation in the mucosal keratin K4 is associated with oral white sponge nevus. Nat Genet 11: 450-452, 1995.
- 18) Richard G, De Laurenzi V, et al : Keratin 13 point mutation underlies the hereditary mucosal epithelial disorder white sponge nevus. Nat Genet 11: 453-455, 1995.
- 19) 澁谷貴史, 島村智江, 他 : 白色海綿状母斑の1例. 臨皮 66: 325-327, 2012.
- 20) Kimura M, Nagao T, et al : Mutation of keratin 4 gene causing white sponge nevus in a Japanese family. Int J Oral Maxillofac Surg 42: 615-618, 2013.
- 21) 六反田 賢, 山下健太郎, 他 : 家族性発症が疑われた口腔白色海綿状母斑の1例. 日口外誌 63: 353-357, 2017.
- 22) 角田和之, 加藤 伸, 他 : 口腔粘膜に生じた白色海綿状母斑. 皮膚診療 32: 955-958, 2010.
- 23) 堂原義美, 杉原一正, 他 : 白色海綿様母斑の2例ー兄妹例ー. 日口外誌 27: 732-740, 1981.
- 24) 石川梧朗, 秋吉正豊, 他 : 白色海綿状母斑. 石川梧朗 監修 ; 口腔病理学Ⅱ. 改訂版, 永末書店, 京都, 1982, 78-79 頁.

- 25) Jinbu Y, Tsukinoki K, et al : A case of White Sponge Nevus like Lesion of the Oral Mucosa Successfully Treated with Azithromycin. *Oral Med Pathol* 9: 35-37, 2004.
- 26) Jorgensen RJ, Levin S, et al : White sponge nevus. *Arch Dermatol* 117: 73-76, 1981.
- 27) Alinovi A, Benoldi D, et al : White sponge nevus: successful treatment with penicillin. *Acta Derm Venereol* 63: 83-85, 1983.
- 28) Mcdonagh AJ, Gawkrödger DJ, et al : White sponge nevus successfully treated with topical tetracycline. *Clin Exp Dermatol* 15: 152-153, 1990.
- 29) Lim J and Ng SK : Oral tetracycline rinse improves symptoms of white sponge nevus. *J Am Acad Dermatol* 26: 1003-1005, 1992.
- 30) Krajewska IA, Moore L, et al : White sponge nevus presenting in the esophagus-case report and literature review. *Pathology* 24: 112-115, 1992.
- 31) 工藤翔二, 木村 仁, 他 : びまん性汎細気管支炎にたいするマクロライド系抗生剤の少量長期投与の臨床効果. *日胸疾患会誌* 22: 254, 1984.
- 32) 菊地 茂, 洲崎春海, 他 : 副鼻腔炎とエリスロマイシン少量長期投与. *耳鼻臨床* 84: 41-47, 1991.
- 33) 平田佳代子, 小勝敏幸, 他 : 無作為化比較試験による慢性副鼻腔炎に対するマクロライド少量長期療法の検討. *耳鼻臨床* 48: 276-282, 2002.
- 34) 近藤健二 : 副鼻腔炎の診断と治療. *日口外誌* 64: 339-346, 2018.
- 35) 大谷ゆう子, 勝沼俊雄, 他 : 小児慢性副鼻腔炎におけるマクロライド少量長期療法の検討. *日小児会誌* 113: 498-502, 2009.
- 36) 金光敬二, 賀来満夫 : 耐性菌出現の抑制と PK/PD. *薬事* 46: 2151-2155, 2004.
- 37) 後藤直正 : 病原菌が手強くなる理由—薬剤耐性メカニズムと抗菌薬との関係—. *薬局* 63: 2441-2447, 2012.
- 38) 金子明寛 : 歯科における耐性菌を増加させない抗菌療法. *日歯医師会誌* 70: 361-366, 2017.