難治性口腔潰瘍を契機として 腸管ベーチェット病疑いに至った1例

上杉 篤史・津島 文彦・横川 美咲
及川 悠・望月 裕美・原田 浩之

A suspected case of intestinal Behçet's disease diagnosed from a refractory oral ulcer

UESUGI Atsushi・TSUSHIMA Fumihiko・YOKOKAWA Misaki
OIKAWA Yu・MOCHIZUKI Yumi・HARADA Hiroyuki

Abstract: We report a suspected case of intestinal Behçet's disease diagnosed from a refractory oral ulcer. A 78-year-old man was referred to our department because of intractable ulceration of the oral cavity.

The ulcer was located in the mucosa of the left upper lip and measured 38 × 26 mm. No eye symptoms, skin manifestations, or vulvar ulcers were noted, and incisional biopsy revealed no malignancy. The ulcer finally contracted following 2 months of topical steroid administration; however, a month later, a new ulcer appeared on the right buccal mucosa.

We referred the patient to the department of gastrointestinal medicine to investigate the association between the intractable ulceration of the oral cavity and gastrointestinal disease. The patient underwent lower gastrointestinal tract endoscopy, which revealed multiple punched-out ulcers in the ileocecal region and large intestine. Accordingly, Crohn's disease was ruled out; however, intestinal tuberculosis was not ruled out completely. Because the inflammation was mainly composed of neutrophils with no sign of infection on pathological examination, intestinal Behçet's disease was suspected. Systemic administration of steroids was initiated; the ulcers in the oral cavity and ileocecum disappeared after 3 months. Long-term follow-up is necessary for ulcer recurrence.

Key words: intestinal Behçet's disease (腸管ベーチェット病), intractable oral ulcer (難治性口腔潰瘍), ileocecal ulcer (回盲部潰瘍), nonspecific inflammatory reaction (非特異的炎症反応)

緒 言

ベーチェット病は、口腔内の再発性アフタ性潰瘍、眼症状、皮膚症状、外陰部潰瘍の主症状の他に副症状として関節炎、副睾丸炎、腸管病変、血管病変、中枢神経病変を認める全身性炎症性疾患である¹⁾。今回われわれは、難治性口腔粘膜潰瘍を主訴に当科を受診し、その後の精査で腸管ベーチェット病疑いに至った症例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 78歳, 男性。

初 診: 2016年5月。

主 訴: 左側上唇粘膜潰瘍の接触痛。

既往歴: 高血圧症。

皮膚, 眼, 外陰部疾患の既往なし。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2016年3月頃, 左側上唇粘膜に疼痛を自覚したため近医歯科を受診した。同部に潰瘍を認め, ステロイド軟膏を処方されるも4月に潰瘍の拡大を認めた。同月に某病院口腔外科を受診し, 潰瘍部より生検が施行され悪性腫瘍は否定されたが潰瘍は消失しないため, 精査・加療目的に5月に当科を受診した。

現 症:

口腔外所見: 皮膚症状, 眼症状, 外陰部潰瘍などの全身

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔機能再構築学
講座顎口腔外科学分野
(主任: 原田浩之教授)

Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Oral Restitution, Division of Oral Health Sciences, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University (Chief: Prof. HARADA Hiroyuki)

受付日: 2017年10月24日

採択日: 2018年12月25日

表 1 初診時の血液検査

基準値			基準値		
RBC	452 $10^4/\mu\text{L}$	(410 ~ 530)	TP	7.7 g/dL	(6.6 ~ 8.0)
Ht	40.1 %	(39 ~ 51)	Alb	3.3 g/dL	(4.0 ~ 4.9)
Hgb	13.6 g/dL	(13.5 ~ 17.5)	LDH	168 U/L	(105 ~ 210)
WBC	9,850 $/\mu\text{L}$	(4,500 ~ 9,000)	AST	23 U/L	(12 ~ 33)
Neu.	78.0 %	(40 ~ 71)	ALT	22 U/L	(5 ~ 39)
Lym.	16.0 %	(27 ~ 47)	γ -GTP	20 U/L	(11 ~ 80)
Eos.	0.0 %	(1 ~ 7)	CPK	62 U/L	(104 ~ 338)
Bas.	0.0 %	(0 ~ 1)	ALP	290 U/L	(32 ~ 187)
Mon.	6.0 %	(2 ~ 8)	AMY	83 U/L	(37 ~ 120)
Plt	33.0 $10^4/\mu\text{L}$	(12 ~ 28)	T-Bil	0.41 mg/dL	(0.22 ~ 1.20)
CRP	1.68 mg/dL	(0.00 ~ 0.30)	T-CHO	176 mg/dL	(120 ~ 220)
梅毒定性	陰性		UN	14.6 mg/dL	(8.0 ~ 22.0)
TP 抗体	陰性		CRE	0.62 mg/dL	(0.61 ~ 1.04)
			Glu	119 mg/dL	(65 ~ 110)
			Na	141 mEq/L	(139 ~ 147)
			K	4.0 mEq/L	(3.6 ~ 5.0)
			Cl	103 mEq/L	(98 ~ 108)
			Fe	25 $\mu\text{g/dL}$	(54 ~ 181)

所見は認めなかった。また、頸部に腫大リンパ節は触知しなかった。

口腔内所見：左側上唇粘膜から頬粘膜にかけて 38×26 mm 大の潰瘍を認めた。潰瘍底は凹凸不正で一部偽膜に覆われており、周囲に軽度硬結を触知した (写真 1)。

血液検査所見：白血球数 $9,850/\mu\text{L}$ 、好中球が 78.0% を占めていた。CRP 1.68mg/dL および血清アルブミン 3.3g/dL 以外に特記事項は認めなかった。また、梅毒血清反応も陰性であった (表 1)。

初診時臨床診断：左側頬粘膜癌の疑い。

処置および経過：造影 CT では、左側上唇粘膜部に一致した境界不明瞭で内部不均一に造影される病変を認めた (写真 2)。潰瘍部より生検を施行した結果、病理組織学的に好中球を主体とした著明な炎症細胞浸潤像を認めた。腫瘍性変化は認められず、病理組織学的診断は潰瘍であった (写真 3)。ステロイド軟膏の局所投与を再開し経過観察を行った。軟膏の使用開始から 2 か月後に、ようやく頬粘膜潰瘍の縮小を認めたが、その 1 か月後に右側下唇粘膜から頬粘膜にかけて新たな潰瘍の出現を認めた (写真 4)。

口腔以外に消化器症状の自覚はなかったが、難治性の口腔、咽頭の潰瘍性病変は全身疾患の部分症状として出現することがあるため²⁾、口腔以外の消化器疾患の精査を目的に消化器内科にスクリーニング検査を依頼した。9 月上旬に上部消化管内視鏡検査を施行し、梨状陥凹から披裂部、輪状後部に散在する小潰瘍を認めた (写真 5)。また同月下旬

旬に下部消化管内視鏡検査を施行し、回盲部および全大腸に多発する類円形の打ち抜き潰瘍を認めた (写真 6)。潰瘍部より生検を施行し、病理組織学的に腺管構造の比較的保たれた非特異的な炎症性肉芽組織像を認めた (写真 7)。

消化管潰瘍の存在からクローン病、サイトメガロウイルス (CMV) 感染、腸結核および腸管ペーチェット病が鑑別疾患として挙げられた。クローン病の主要所見である縦走潰瘍、数石像を呈する内視鏡像および非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の病理組織像は認めず、さらに腺管構造が保たれている点からもクローン病としては非典型的であった。下部消化管潰瘍に対する間接酵素抗体法にて CMV は陰性であった。結核の既往はなく、胸部 CT でも肺野に明らかな活動性病変は認めず、ツベルクリン反応は陰性、胃液および下部消化管粘膜に対する抗酸菌染色および PCR 法はいずれも陰性であった。活動性の結核は否定的であったがインターフェロン γ 遊離試験 (T-SPOT[®]. TB) は陽性であり、腸結核を完全には否定できなかった。皮膚科、眼科を受診したが、ペーチェット病を示唆する皮膚症状、眼症状、外陰部潰瘍の所見は指摘されなかった。このころ 38℃ 台後半に及ぶ発熱を認めたが、クーリングのみで解熱したことから感染症は否定的であり、その後も発熱と解熱を繰り返したことからペーチェット病が示唆された。神経学的所見や血管炎を示唆する所見は認められず、腸結核も完全には否定できなかったが、難治性口腔潰瘍および消化器病変の所見を認めており、厚生労働省ペーチェット病診断基準

写真1 初診時の口腔内写真
左側上唇粘膜から頬粘膜にかけて38×26mm大、軽度硬結を伴う潰瘍を認める。

写真4 初診から3か月後の口腔内写真
初診から3か月後、右側下唇粘膜から頬粘膜に新たな潰瘍を認める。

写真2 造影CT像
左側上唇粘膜部に一致し、境界不明瞭で内部不均一に造影される病変を認める。

写真5 上部消化管内視鏡像
梨状陥凹から披裂部、輪状後部に散在する小潰瘍を認める（矢印）。

写真7 下部消化管潰瘍の生検組織の病理組織像
A：回腸末端部、腺管構造は保たれ、その下部に非特異的な炎症性肉芽組織がみられる（H-E染色、×200）
B：回盲弁部、非特異的な炎症性肉芽組織像を認める（H-E染色、×200）。

写真3 上唇粘膜潰瘍の生検組織の病理組織像
A：上皮欠損部と横紋筋束間まで及ぶ好中球を主体とする炎症細胞浸潤像を認める。上皮は反応性変化を示すが、腫瘍性変化は認めない（H-E染色、×40）。
B：写真3Aの黒枠内の拡大像（H-E染色）。

写真6 下部消化管内視鏡像
A：回腸末端部に境界明瞭な打ち抜き潰瘍を認める（矢印）。
B：回盲弁の上下唇にかけて、弁の変形を伴う潰瘍を認める（矢印）。

写真8 初診から8か月後の口腔内写真
口腔内の潰瘍相当部は癒着治癒している。

表2 厚生労働省ベーチェット病診断基準

1. 主要項目

(1) 主症状

① 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

② 皮膚症状

(a) 結節性紅斑様皮疹

(b) 皮下の血栓性静脈炎

(c) 毛嚢炎様皮疹, 瘡瘡様皮疹

参考所見: 皮膚の被刺激性亢進

③ 眼症状

(a) 虹彩毛様体炎

(b) 網膜ぶどう膜炎 (網脈絡膜炎)

(c) 以下の所見があれば (a) (b) に準じる

(a) (b) を経過したと思われる虹彩後癒着,
水晶体上色素沈着, 網脈絡膜萎縮, 視神経萎縮,
併発白内障, 続発緑内障, 眼球瘍

④ 外陰部潰瘍

(2) 副症状

① 変形や硬直を伴わない関節炎

② 副睾丸炎

③ 回盲部潰瘍で代表される消化器病変

④ 血管病変

⑤ 中等度以上の中樞神経病変

(3) 病型診断の基準

① 完全型: 経過中に (1) 主症状のうち 4 項目が出現したもの

② 不全型:

(a) 経過中に (1) 主症状のうち 3 項目, あるいは

(1) 主症状のうち 2 項目と (2) 副症状のうち 2 項目が出現したもの

(b) 経過中に定型的眼症状とその他の (1) 主症状のうち 1 項目, あるいは (2) 副症状のうち 2 項目が出現したもの

③ 疑い: 主症状の一部が出現するが, 不全型の条件を満たさないもの, および定型な副症状が反復あるいは増悪するもの

④ 特殊型: 完全型または不全型の基準を満たし下のいずれかの病変を伴う場合を特殊型と定義し, 以下のように分類する

(a) 腸管 (型) ベーチェット病

内視鏡で病変 (部位を含む) を確認する

(b) 血管 (型) ベーチェット病

動脈瘤, 動脈閉塞, 深部静脈血栓症, 閉血栓のいずれかを確認する

(b) 神経 (型) ベーチェット病

髄膜炎, 脳幹脳炎など急激な炎症性病態を呈する急性型と体幹失調, 精神症状が緩徐に進行する慢性進行型のいずれかを調べる

であった。腸結核を否定できなかったため、10 月より消化器内科にてイソニアジド 200mg/ 日併用下でプレドニゾロン (PSL) 40mg/ 日の投与が開始された。2 か月後に下部消化管内視鏡検査による再評価を行い、潰瘍の消失を認めた。2017 年 1 月には、口腔内の潰瘍は軽度の瘢痕を残し完全に消失した (写真 8)。その後 PSL は減量され、7 月に中止となった。現在も消化器内科と連携し、潰瘍の再発に注意しつつ経過観察を行っている。

考 察

ベーチェット病の発症に性差はなく、発症年齢は 30 歳台にピークがあるとされるが、本邦における最近の動向として 1) 発症の高齢化, 2) 完全型の減少と不全型の増加が挙げられる³⁾。

ベーチェット病の原因は不明だが、特異的な自己抗体や自己抗原反応性 T 細胞が存在せず、感染症を伴わない好中球の増加が炎症の主体となっていることから、自己免疫異常を原因とする自己炎症疾患との関係が示唆されている。そのため、ベーチェット病の検査所見として、白血球数の増加、血清 CRP の上昇といった炎症反応が挙げられる^{4,5)}。自験例でも、白血球数および好中球の割合の増加および血清 CRP の上昇を認めた。

難治性口腔咽頭潰瘍は口腔咽頭に限局し、明らかな原因がなく 1 か月以上も治癒傾向を認めない潰瘍性病変と定義されている⁶⁾。この難治性口腔咽頭潰瘍は、肉眼的にも病理組織学的にもベーチェット病との鑑別は困難とされている⁷⁾。自験例の頬粘膜潰瘍に対し、当初悪性腫瘍を疑ったが病理組織学的に否定され、その後腸管ベーチェット病疑いに至った。他に口腔潰瘍を呈する疾患として、結核、梅毒、Sweet 病、全身性エリテマトーデス、多発血管炎性肉芽腫症、クローン病等が挙げられる⁸⁾。結核の口腔潰瘍は、病理組織学的に乾酪壊死巣を囲む類上皮細胞と Langhans 型多核巨細胞の存在を特徴とする。梅毒の口腔潰瘍は、病理組織学的に組織中の梅毒トレポネーマを免疫染色で検出することで診断される。第二期梅毒以降では、梅毒トレポネーマが血行性に広がるため梅毒血清反応が陽性となる。Sweet 病、全身性エリテマトーデス、多発血管炎性肉芽腫症は口腔潰瘍の症状のみで鑑別することは困難であるが、多発する消化器潰瘍の存在から否定的であった⁸⁾。クローン病は後述する消化管所見にて否定的であった。

腸管ベーチェット病の典型例は、回盲部を中心に打ち抜き型の非特異性潰瘍が発症し消化器病変が臨床症状の中心となるが、時に特徴的な症状に乏しく、自験例のように軽症の場合は不顕在化することもある¹⁾。腸管ベーチェット病は、ベーチェット病全体の 1 ~ 2 % 程度の頻度で 90% は不全型とされる。腸管ベーチェット病の初発症状の 60%

(表 2) より腸管ベーチェット病疑いと診断した。HLA タイピングは HLA-A02, -A24, -B35, -B61 が陽性で、日本人のベーチェット病患者に多いとされる HLA-A26, -B51 は陰性

が口腔内アフタ性潰瘍であり、同時期に他の症状が出現することは少ない²⁾。

腸管に潰瘍を呈する疾患としては、他にクローン病などの炎症性腸疾患や腸結核、CMVなどの感染性腸炎が挙げられる。自験例ではクローン病の主要所見である縦走潰瘍、敷石像の内視鏡所見および非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の病理組織学的所見は認めなかった。また、炎症の強さに比較して腺管構造が保たれている点もクローン病としては非典型的であった。加えて口腔内潰瘍の頻度などを考慮すると、クローン病よりは腸管ベーチェット病が疑われた。腸結核は回盲部を含む右側大腸における特有の変形や、萎縮瘢痕帯および輪状潰瘍が特徴とされる⁸⁾。自験例でも回盲弁部の上下唇にかけて弁の変形を伴う潰瘍を認めたが、抗酸菌染色およびPCR法にて結核は否定的であった。しかしT-SPOT[®]・TBは陽性であり腸結核を完全には否定できていない。CMV感染は、一般に免疫不全患者での発症が多いが、基礎疾患のない高齢者に発症することもある。CMV感染に伴う消化管病変の好発部位はとくになく、多発する打ち抜き型の潰瘍が特徴とされるが潰瘍形態は多様である⁹⁾。自験例では、病理組織学的に核内封入体は認めず、免疫染色にてCMV陽性像は認めなかった。最終的に、口腔内の難治性潰瘍、および内視鏡検査にて咽頭部や腸管に多発する潰瘍を認め、炎症性腸疾患や感染性腸炎が否定的であったため腸管ベーチェット病疑いと診断した。

腸管ベーチェット病に対する治療法は確立されていないが、炎症性腸疾患に準じた治療が行われることが多い¹⁾。ステロイドの全身投与の際、漸減中に再燃する可能性や離脱不能となる可能性、また全身投与が長期間に及ぶ場合は腸管穿孔のリスクに留意する必要がある。

腸管ベーチェット病においては、口腔内潰瘍の初発から消化器病変の自覚まで10年を要した症例も報告されており¹⁰⁾、腹痛、下血、下痢などの腹部症状が不顕在化することもあるため積極的な消化管検査を行わないと診断に至らないこともある¹¹⁾。腸管ベーチェット病は消化管に狭窄を合併すると腸閉塞症状を、さらに病変が進行すると多量の消化管出血や穿孔を生じ急性腹膜炎を発症するため早期発見が重要である¹⁾。典型的なベーチェット病では口腔内の再発性アフタ性潰瘍を特徴とするが、その粘膜病変は多彩でどの消化管にも生じる可能性がある¹⁰⁾。自験例は口腔以外に自覚症状がなかったため診断に苦慮した。

口腔内に難治性潰瘍を認める際は、腸管ベーチェット病も鑑別疾患の1つとして考え、消化器症状の有無に関わらず消化管の検索を行うことは有用と考えられた。また、ベーチェット病患者の潰瘍性病変から口腔癌が発症した報

告もあり^{12,13)}、生検で悪性病変が否定されても悪性腫瘍の発現を考慮しつつ経過観察する必要がある。

結 語

今回われわれは、腸管ベーチェット病が疑われた難治性口腔潰瘍の1例を経験したので報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、診断と治療に御協力を頂いた本学消化器内科 鬼澤道夫先生に深謝致します。

本論文の要旨は、第42回（公社）日本口腔外科学会中部支部学術集会（2017年5月、静岡）において発表した。

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) 野上晃司, 應田義雄, 他: 消化管ベーチェット病の診断と治療. *Gastroenterol Endosc* 54: 3115-3123, 2012.
- 2) 土屋昭夫, 富樫孝文, 他: 不幸な転帰をとった腸管ベーチェット病疑い症例. *口腔咽頭科* 26: 89-95, 2013.
- 3) 公益財団法人難病医学研究財団難病情報センターベーチェット病（指定難病56）. Available at : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/330>. Accessed October 16, 2017.
- 4) 塩沢俊一: 膠原病の臨床. 膠原病学. 改定3版, 丸善出版, 東京, 2008, 444-455頁.
- 5) 石ヶ坪良明, 寒川 整: 自己炎症疾患としてのベーチェット病. *日臨免疫会誌* 34: 408-419, 2011.
- 6) 稲木勝英, 高橋廣臣: 難治性口腔・咽頭潰瘍の臨床的検討. *日耳鼻* 97: 1457-1464, 1993.
- 7) 山本祐三, 牧本一男: 難治性口腔咽頭潰瘍の臨床病理学的検討. *口腔咽頭科* 10: 225-234, 1998.
- 8) 川上民裕: アフタ性疾患（狭義のアフタ性口内炎, Behçet病, Sweet病, Crohn病）. *Derma* 186: 9-15, 2011.
- 9) 大川清孝, 上田 渉, 他: 慢性感染性腸炎の内視鏡診断. *Gastroenterol Endosc* 54: 221-230, 2010.
- 10) 津島文彦, 櫻井仁亨, 他: 腸管ベーチェット病が疑われた再発性アフタ性潰瘍の1例. *日口腔内会誌* 21: 43-48, 2015.
- 11) 林 勝吉, 平田一郎, 他: 腸管ベーチェット病の臨床的検討. *Gastroenterol Endosc* 33: 2045-2051, 1991.
- 12) 田中香衣, 小村 健, 他: ベーチェット病患者の舌背部に発生した扁平上皮癌の1例. *日口外誌* 57: 319-323, 2011.
- 13) Adachi M, Mitudo K, et al : Management considerations for the patient with tongue squamous cell carcinoma associated with Behçet's disease : A case report. *Asian J Oral Maxillofac Surg* 22: 43-46, 2010.