外陰部と口腔粘膜に多発した開口部形質細胞症の1例

上田 愛・大西みちよ・都倉 堯明
五十嵐友彦・出張 裕也・宮崎 晃亘

A case of plasmacytosis circumorificialis arising in the vulva and oral mucosa

UEDA Megumi・OONISHI Michiyo・TOKURA Takaaki
IGARASHI Tomohiro・DEHARI Hironari・MIYAZAKI Akihiro

Abstract: We report an extremely rare case of plasmacytosis circumorificialis (PC) of the vulva and an extensive region of the oral mucosa that was subsequently accompanied by bullous pemphigoid (BP) of the vulva. A 70-year-old woman was treated for PC of the vulva in the department of dermatology. The patient was referred to our department because of tenderness and erythroplakia of the lower lip and palate in April 2016. Biopsy of the hard palate yielded a diagnosis of PC. Although we administered topical corticosteroids, the lesion healed slightly. After 1 month, the lesion gradually worsened and spread to the upper gingiva and buccal mucosa.

Then blisters developed on the vulva in July, and a biopsy of the lesion in the department of dermatology indicated a diagnosis of BP. After the patient was admitted, treatment with systemic corticosteroids and nutritional management were performed. After 1 month of treatment, the lesion and severe pain of the oral mucosa significantly improved, and blisters of the vulva also decreased. Then the patient was still receiving local and systemic corticosteroids. At present, treatment has been completed, and there has been no recurrence for 3 years.

Key words: plasmacytosis circumorificialis (開口部形質細胞症), palate (口蓋), plasma cell (形質細胞), bullous pemphigoid (水疱性類天疱瘡)

緒 言

開口部形質細胞症 (Plasmacytosis circumorificialis 以下 PC) は、外陰部、陰茎、口腔粘膜など人体の開口部とその周辺粘膜に発生する慢性炎症性疾患であり、病理組織学的に粘膜固有層に密な形質細胞の浸潤を認めることが特徴とされている^{1,2)}。本疾患の発生機序は不明であるが、何らかの刺激因子による非特異的炎症性反応とされており、本邦では、西山ら³⁾が初めて口唇での発症例を報告している。口腔内での発症の大半が口唇、とくに下唇で、他に頬粘膜、歯肉、舌などの報告例があるが^{4~11)}、本邦での口蓋発症例の報告は1例のみである⁷⁾。また、口腔内に PC が多発した報告例も少ない^{5~8)}。

今回われわれは、PC が口蓋をはじめ口腔内に多発し、外陰部にも発生した PC に水疱性類天疱瘡 (Bullous pemphigoid 以下 BP) が合併したきわめてまれな1例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 70 歳, 女性。

初 診: 2016 年 4 月。

主 訴: 口蓋と下唇粘膜の接触痛。

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2011 年頃より、外陰部に難治性の紅斑、びらん、硬結を認め、近医皮膚科にてステロイド含有軟膏の外用で経過観察されていたが改善なく、2015 年 9 月、当院皮膚科紹介となった。

皮膚科にて生検を行い、外陰炎の診断でナジフロキサシ軟膏を塗布し、2016 年 2 月よりトラネキサム酸内服を

札幌医科大学医学部口腔外科学講座

(主任: 宮崎晃亘教授)

Department of Oral Surgery, Sapporo Medical University
School of Medicine (Chief: Prof. MIYAZAKI Akihiro)

受付日: 2019 年 7 月 4 日

採択日: 2020 年 2 月 25 日

開始し硬結は改善した。しかし、びらんが改善しなかったため同年3月外陰部より再生検を施行したところ、PCの診断であったためナジフロキサシン軟膏、アズレン軟膏塗布、トラネキサム酸内服を開始し、外陰部のびらんは改善傾向を認めた。

一方、口腔症状としては、2015年8月頃より口蓋、下唇粘膜にびらんを自覚し、徐々に接触痛が強くなってきたため、2016年4月、皮膚科からの紹介で当科を初診した。当科受診前に皮膚科で行ったパッチテストではZn、Mgに陽性反応があった。

現 症：

全身所見：身長 155cm、体重 40kg。血圧正常値、体格やや痩せ型。

口腔外所見：特記事項なし。

口腔内所見：下唇粘膜、頬粘膜、上顎歯肉および硬口蓋から軟口蓋にかけて易出血性で強い接触痛を伴う境界不明瞭な紅斑とびらんを認めた(写真1)。

画像所見：

パノラマ X 線所見：不適合補綴物が装着されており、全顎的に中等度歯周炎を認めた(写真2)。

臨床検査所見：血液一般、生化学検査に異常値は認めず、HbA1cは5.7%で、抗デスマグレイン1抗体および抗デスマグレイン3抗体は陰性、抗BP180抗体は12U/mLと軽度の上昇を認めた。細胞診はClass IIであった。

臨床診断：開口部形質細胞症あるいは水疱性類天疱瘡。

処置および経過：2016年4月、口蓋正中より生検を施行し、PCの診断を得た。上顎歯肉、下唇粘膜、頬粘膜の病変は口蓋の病変と臨床的に同一の病態を呈しており、連続している部位もあったことから同一疾患と考え、当科ではデキサメタゾン口腔用軟膏の外用治療を行った。しかし、2016年5月、病変はさらに下顎歯肉、頬粘膜まで広範に拡大した(写真3)。

一方、外陰部の紅斑、びらんは消失せず、水疱の出現もみられた。血液検査を施行したところ、抗BP180抗体21.6U/mLと抗体価の上昇も認めたため、同年6月、再度外陰部生検を行ったところBPの診断を得た(写真4)。ステロイド内服治療および栄養管理目的に2016年7月、皮膚科に入院し、プレドニゾロン30mg/日内服治療を開始した。プレドニゾロンは、2週間後に25mg/日、4週後に20mg/日に減量した。ステロイド内服治療開始より数週間で外陰部のびらん、紅斑の症状が改善した。当科では、引き続きデキサメタゾン口腔用軟膏塗布しつつ口腔衛生管理を行った。入院1か月後には口腔内の紅斑とびらんは顕著に軽快し、これに伴った接触痛の消失も認めた。外陰部、口腔内の症状が改善したため8月退院となった。

以後、同年10月よりプレドニゾロン15mg/日に減量し、

口腔内はデキサメタゾン口腔用軟膏の塗布を継続した(写真5)。以降、プレドニゾロンは漸減し、2017年5月下旬終了となった。現在治療後約3年経過しているが再発はなく、経過は良好である。また、外陰部の症状も安定しており、引き続き皮膚科で経過観察中である。

病理組織学的所見：口蓋の生検標本では、上皮直下から粘膜固有層中層にかけて稠密な形質細胞の浸潤を認めた(写真6A, B)。外陰部水疱部の生検標本では、基底細胞層と上皮下結合組織との間に水疱形成を認めた(写真6C)。

免疫組織化学染色所見：口蓋生検標本の免疫組織化学染色では、形質細胞に一致してCD79a(写真7A)、CD138(写真7B)が陽性であった。抗κ鎖抗体染色(写真7C)、抗λ鎖抗体染色(写真7D)では陽性を呈しており、ポリクロナールに増殖していることを示していた。

病理組織学的診断：開口部形質細胞症。

考 察

PCは外陰部、陰茎、口腔など人体の開口部およびその周辺粘膜に発生する非特異的炎症性疾患であり、1952年、Zoon¹⁾により陰茎亀頭部に発生した形質細胞浸潤を特徴と患とする慢性炎症性疾患として報告された。1960年、Schuermann²⁾はこのような疾患を総括したPlasmacytosis circumorificialisの名称を提案した。本邦では、1965年に西山ら³⁾が、開口部形質細胞症の名称で報告して以来、国内ではこの名称が一般に使用されている。病理組織学的には上皮の菲薄化・欠損と粘膜固有層の稠密な形質細胞浸潤を特徴とするものであり、PCはこの病理組織像から位置づけられた疾患である。PCの臨床像は、びらんや潰瘍、ときに硬結を生じるとされているが、臨床的特徴に乏しく、形質細胞性肉腫、扁平苔癬、歯肉腫瘍、エプーリス、真菌、梅毒などの感染症との鑑別が必要である。

自験例は、初診時口腔内に広範にびらんを呈している難治性の粘膜病変であった。皮膚科で外陰部の病変についてはすでにPCの確定診断が得られていたが、血液検査でも抗BP180抗体は12U/mLと軽度上昇を認め、BPの臨床像にも近似していることから、BPの可能性も念頭において口蓋の生検を行った。その結果、外陰部同様PCの診断が得られたため、当初は一般的な治療法であるステロイド軟膏による外用薬治療を行っていたが、口腔内症状はその後拡大し、さらに外陰部でも症状の悪化と水疱形成を認めたため、外陰部での生検を施行したところBPの診断を得た。われわれが渉猟した限り、PCにBPが併発した報告例はなく、今後症例を蓄積し発症メカニズム等の解明が必要である。

BPは全身の皮膚粘膜に水疱を生じる自己免疫疾患であることから、口腔内には水疱形成は認められなかったもの

写真1 初診時口腔内写真 (A:口蓋 B:下唇粘膜)
易出血性で境界不明瞭な紅斑, びらんを認める。

写真2 パノラマX線写真
中等度から一部に重度歯周炎を認め, 不良補綴物が装着されている。

写真3 2016年5月の口腔内写真
A:口蓋 B:下唇粘膜; 紅斑, びらんは悪化している。
C:頬粘膜 D:上顎歯肉; 頬粘膜と上顎歯肉に同様の所見を認める。

写真6 病理組織像

- A, B: 口蓋の生検標本 (H-E 染色, A: $\times 10$ B: $\times 40$)
上皮直下から粘膜固有層中層にかけて稠密な形質細胞の浸潤を認める。
C: 外陰部水疱の生検標本 (H-E 染色, C: $\times 10$)
基底層下に好中球, 赤血球を含む水疱が認められる。
水疱直下には, 形質細胞を含む炎症細胞浸潤を認める。

写真4 外陰部の病変

- A: 初診時; 外陰部～外陰部に紅斑, びらんを認める。
B: 外陰部水疱形成時～水疱が散在している。
C: 退院時; 紅斑, 水疱は改善している。

写真5 2016年10月の口腔内写真

- A: 口蓋 B: 下唇粘膜 C: 頬粘膜 D: 上顎歯肉
紅斑, びらんは著明に改善し, 消失している。

写真7 免疫組織化学染色像

- A: CD79a $\times 20$ B: CD138 $\times 20$
形質細胞に一致して CD79a, CD138 が陽性である。結合組織中には高度の形質細胞浸潤を認める。
C: 抗 κ 鎖抗体染色 $\times 20$ D: 抗 λ 鎖抗体染色 $\times 20$
抗 κ 鎖抗体染色, 抗 λ 鎖抗体染色で陽性細胞を認める。
両鎖とも陽性であることから形質細胞はポリクローナルな増殖を示している。

表1 本邦における開口部形質細胞症の発症部位別頻度

部 位	発症例
口 唇 3, 6, 10, 13 ~ 15, 17 ~ 24, 29 ~ 36)	37 (75.6%)
歯 肉 5, 8, 9, 15, 25 ~ 28)	6 (12.2%)
頬粘膜 5 ~ 8, 26)	4 (8.2%)
舌 11)	1 (2.0%)
口 蓋 7)	1 (2.0%)
	49

の、同時期に症状悪化、病変の拡大を呈したため、口腔粘膜においてもBPが併発していた可能性は否定できない。しかし、自験例では外陰部にBPが確認された時点でステロイド治療を開始することが決定していたため、易感染性を考慮して2回目の生検は行わなかった。

PCの発症機序は不明であるが、種々の刺激に対する形質細胞を中心とする局所の免疫反応と考えられている。西山ら³⁾は、本症の誘因として①慢性の外來刺激、②弾性線維の加齢に伴う変性、③内分泌の影響（とくに女性では閉経前後のホルモンの影響）、④高血圧、⑤糖尿病等が誘因となり、慢性の局所循環障害が局所の蛋白代謝に異常をきたし、免疫学的応答として形質細胞の増殖を惹起すると推察している。糖尿病や高血圧症など全身疾患を合併する高齢者に多いとされる^{8,17)}。自験例では、高血圧、糖尿病といった基礎疾患はなかったが、高齢による弾性線維の変性、内分泌の影響、免疫異常などが推察された。加えて、局所の誘因刺激として歯磨剤、口腔衛生不良、噛み癖、外傷や義歯のほか、歯科インプラントなどの金属による直接刺激や金属アレルギーとの関連も示唆されている³⁾。皮膚科で行われたパッチテストでは、ZnとMgにアレルギー陽性反応が認められていた。歯科用金属の成分には、微量ながらもZnが含まれていることが多く、自験例においても補綴物金属にZnが含有していた可能性は高い。加えて、口腔内にインプラントを含む不良補綴物が装着されており、全顎的な清掃状態の不良を招き、これらもPCの誘因となった可能性が示唆された。

PCの治療法としては、ステロイド薬（外用、局注、内服）¹³⁾や抗菌薬の投与^{4~11, 13~15)}、切除などが行われているが^{16, 17)}統一見解はなく、難治性で自然治癒が認められないことが多い。現時点で確立された治療法はないとされているが、近年、皮膚科領域においてタクロリムス軟膏外用の有効例が相次いで報告されていることは注目すべきであろう^{18~22)}。口腔領域での切除例の報告では、病変の一部

表2 本邦のPC単発/多発症例数

	PC 単発例		PC 多発例
下 唇 3, 10, 12~14, 16~24, 28~35)	35	口蓋・頬粘膜 7)	1
舌 11)	1	歯肉・頬粘膜 5)	1
歯 肉 9, 15, 25~27)	5	下唇・頬粘膜 6, 8)	2
	41		4

を生検することにより、病変全体が消退したとの報告例があり^{5, 16, 17)}、切除による外科的侵襲により局所の免疫異常が改善したものと考えられている。

本邦における口腔に発現したPCの報告例を表1に示す(表1)。発症例は45例49部位で、上杉ら⁹⁾は、男女比は10:9で、初発年齢は35~88歳、平均年齢は62.4歳と報告している⁹⁾。好発部位は下唇で、限局性の比較的小さな潰瘍が多いとされる^{4, 5, 10)}。他に、歯肉、頬粘膜での発症例が報告されているが^{6~9, 16, 25~28)}、口蓋での報告例は1例のみであった。また、PCは通常単発性が多く、多発性に発生した報告は4例のみであった^{5~8)}(表2)。

自験例では、症状出現時に口蓋や下唇粘膜にびらん形成を認めていた。その後病変は拡大し、当科初診時には上顎歯肉、頬粘膜に及んでいたが、病変は同一の病態を示しており、口蓋から上顎歯肉、頬粘膜へと病変の連続性があったことから、口腔内のすべての病変をPCと診断した。前述したとおり、PCの多発例はまれで、自験例のように口蓋、下唇粘膜、頬粘膜、上下顎歯肉に広範囲に発症した報告例はない。加えて、口腔と外陰部に同時期にPCを認めたその報告は1例³⁶⁾のみで、きわめてまれと考えられた。

現在までに再発の徴候はないが、PCは再発しやすいことから注意深い長期的な経過観察が必要で、BPに対しても皮膚科と連携した十分な経過観察が必要と考えている。

結 語

外陰部のBPを併発し、開口部形質細胞症が口腔の広範囲に発生した非常にまれな症例を経験したので報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、病理組織診断にご協力いただいた当院皮膚科 佐藤さゆり先生に深謝申し上げます。

本論文の要旨は第61回(公社)日本口腔外科学会総会・学術集会(2016年11月、千葉市)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) Zoon JJ : Chronic benign circumscribed plasmocytic balanoposthitis. *Dermatologica* 105: 1-7, 1952.
- 2) Schuermann H : Plasmocytosis circumorificialis. *Dtsch Zahnarzt* 15: 601-610, 1960.
- 3) 西山茂夫, 木幡宏子 : Plasmocytosis circumorificialis. *皮膚臨床* 7: 461-467, 1965.
- 4) Baughman FD and Berger P : Plasma cell cheilitis. *Arch Dermatol* 110: 725-726, 1974.
- 5) 浅井俊弥, 矢口 厚 : 開口部形質細胞症. *皮膚診療* 18: 311-314, 1996.
- 6) 藤本典宏, 観野 正, 他 : 下口唇, 頬粘膜に病変がみられた開口部形質細胞症の1例. *皮膚臨床* 37: 1780-1781, 1995.
- 7) 市川栄子, 梅本義弘, 他 : 開口部形質細胞症—咽頭に病変を認めた1例—. *皮膚臨床* 33: 433-438, 1991.
- 8) 吉田理恵, 田中京子, 他 : 口腔粘膜病変を伴った開口部形質細胞症の1例. *臨皮* 60: 1023-1025, 2006.
- 9) 上杉篤史, 桜井仁亨, 他 : 上下顎歯肉に生じた Plasma cell gingivitis の1例. *日口外誌* 63: 13-17, 2017.
- 10) 仙名あかね, 神部芳則, 他 : 開口部形質細胞症との合併が疑われた下口唇扁平上皮癌の1例. *臨皮* 68: 47-50, 2014.
- 11) 野田利紀, 荒瀬誠治 : 開口部形質細胞症. *Derma* 108: 71-79, 2005.
- 12) Silvermann S Jr, Lozada F, et al : An epilogue to plasma-cell gingivostomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 43: 211-217, 1977.
- 13) 近藤章生, 梅澤慶紀, 他 : 開口部形質細胞症の2例. *西日皮* 66: 485-489, 2004.
- 14) 野村政夫, 畑清一郎 : プラズマ細胞口唇炎の1例. *皮膚* 30: 630-633, 1988.
- 15) 市島丈裕, 西田明宏, 他 : 副腎皮質ステロイド局注療法が奏効した形質細胞性口唇炎の1例. *日口外誌* 59: 417-421, 2013.
- 16) 日高沙弥香, 橋谷 進, 他 : 上顎歯肉に発生した mucous membrane plasmacytosis の1例. *日口外誌* 56: 28-30, 2010.
- 17) 西條あかり, 高塚純子, 他 : 開口部形質細胞症の4例. *臨皮* 67: 531-535, 2013.
- 18) 岡栄二郎, 橋本倫子, 他 : タクロリムス軟膏が奏効した開口部形質細胞症の3例. *皮膚臨床* 52: 433-437, 2010.
- 19) 吉良正浩, 丸山彩乃, 他 : タクロリムス軟膏が奏効した形質細胞性口唇炎の1例. *臨皮* 67: 667-670, 2013.
- 20) 岸本和祐, 村山浩之, 他 : 上唇に発症し 0.1% タクロリムス軟膏が有効であった形質細胞性口唇炎. *皮膚臨床* 49: 214-215, 2007.
- 21) 上田有希子, 小宮根真弓, 他 : 2% フシジン酸ナトリウム軟膏外用により治癒した形質細胞性口唇炎. *皮膚診療* 37: 55-58, 2015.
- 22) 吉村和弘, 谷 直実, 他 : タクロリムス軟膏が有効であった形質細胞性口唇炎の2例. *皮膚臨床* 58: 261-266, 2016.
- 23) 服部 瑛 : 開口部プラズマ細胞症の3例. *皮膚臨床* 35: 337-341, 1993.
- 24) 神部芳則, 河 瑠珠, 他 : 形質細胞性白血病患者の下唇に生じた開口部形質細胞症の1例. *日口粘膜誌* 15: 43-47, 2009.
- 25) 八木原一博, 岡部貞夫, 他 : 臨床的に悪性腫瘍を疑った下顎歯肉開口部形質細胞症の1例. *日口粘膜誌* 16: 58-62, 2010.
- 26) 米田和典, 岡崎典子, 他 : 口腔粘膜にみられたプラズマサイトーシスのまれなる1例. *口科誌* 39: 641-647, 1990.
- 27) 井上 雄, 山田容三, 他 : 形質細胞歯肉炎の1例. *日口外誌* 45: 19-21, 1999.
- 28) 福田あおい, 小川裕美子, 他 : 上下顎歯肉に発症したプラズマサイトーシスの1例. *日口診誌* 26: 22-25, 2013.
- 29) 浅野千秋, 小枝淳一, 他 : C型肝炎ウイルス抗体陽性の肝硬変を合併した開口部形質細胞症の1例. *臨皮* 54: 798-800, 2000.
- 30) 中東祐子, 黒川一郎, 他 : 開口部形質細胞症の1例. *臨皮* 55: 324-326, 2001.
- 31) 任 恵美, 花田圭司, 他 : 開口部形質細胞症の2例. *皮膚の科* 2: 338-341, 2003.
- 32) 志賀久理子, 大磯直毅, 他 : 形質細胞性口唇炎. *皮膚診療* 37: 1155-1158, 2015.
- 33) 根岸麻有子, 遠藤秀治, 他 : 下口唇に生じた開口部形質細胞症. *皮膚診療* 39: 1077-1080, 2017.
- 34) 永瀬喬之, 梶田 藍, 他 : 直接作用型抗ウイルス薬によるC型肝炎治療後も症状が持続していた形質細胞性口唇炎の1例. *皮膚臨床* 61: 419-422, 2019.
- 35) 小澤俊文, 緒方慶治, 他 : 開口部形質細胞症の2例. *口科誌* 42: 1132-1132, 1993.
- 36) 須崎康敬 : 外陰部, 下唇に同時期に出現した開口部形質細胞症の1例. *皮膚臨床* 44: 91-94, 2002.