尋常性天疱瘡による口内炎の2症例

小池 洋二・茂木 裕・神戸 英明
樋口 礼子・佐鳥 茂・松田 登

Two cases of stomatitis due to pemphigus vulgaris

Yoji KOIKE・Yutaka MOTEKI・Hideaki KANBE
Reiko HIGUCHI・Shigeru SATORI・Noboru MATSUDA

はじめに

尋常性天疱瘡は慢性的経過をとる難治性の比較的にまれな疾患で、しばしば口腔に初発し、数か月から数年にわたり口腔粘膜だけに局限している場合も起こる。最近、著者らは口腔粘膜に潰瘍びらん性病変が続き、口内炎の一般的処置を行ったにもかかわらず治らなかった症例を、再度にわたる病理検査の結果、尋常性天疱瘡に由来する口内炎（尋常性天疱瘡性口内炎）と診断することができた。その概要を天疱瘡血中抗体価の消長と電顕所見を含めて報告する。

症 例

症例1

患 者：46歳 女性。

初 診：昭和52年10月■日。

主 訴：舌の痛み。

既往歴：数年前より高血圧に罹患し、現在治療中。

家族歴：特記すべき事項はない。

現病歴：昭和52年1月より口腔内にびらん、潰瘍ができ、某医で治療を受けていたが症状は軽快しなかった。8月某医でベーチェット症候群の疑と診断され、当科を紹介された。

現 症：おもに両側頬粘膜、歯肉、舌背部に黄白色の偽膜の付着した不整形の浅い潰瘍びらんが多発し、一部では上皮は剝離して鮮紅色を呈し、接触痛とそれに起因する食餌摂取の障害を訴えていた。偽膜はこすると周辺の上皮ごと剝れ、出血性の大きなびらん面を現した。舌

写真1 矢印は鮮紅色の不整形びらん、浅い潰瘍を指す。舌全体は白濁し、浮腫状を呈する。

写真2 矢印は頬粘膜の水疱残渣の付着したびらん。

は浮腫性で全体的に白濁してみえる（写真1, 2）。全身の皮膚や眼瞼結膜など、口腔粘膜以外の粘膜には異常所見を訴えていない。血液像をはじめ臨床検査所見に診断の助けとなる特記事項はなかった。

Department of Dental and Oral Surgery, School of Medicine, Gunma University (Chief: Prof. Noboru Matsuda)

群馬大学医学部歯科口腔外科(主任：松田 登教授)
受付日：昭和53年12月29日

写真3 頬粘膜の病理組織像 (H. E. 染色, ×300)

写真5 水疱側壁部の棘細胞 (×3,000)

Mv: 微絨毛, Bac: 基底細胞, To: 張微原線維, IS: 細胞間隙

写真4 水疱直下の棘細胞 (×3,000)

Mv: 微絨毛, To: 張微原線維, Bac: 基底細胞, Is: 細胞間隙, BM: 基底膜

診断: 天疱瘡性口内炎を疑い、ただちに生検を行ったが炎性びらん性口内炎ということであった。しかし天疱瘡の可能性が強く考えられたので再度の生検を試み、尋常性天疱瘡の診断を得た。現症よりベーチェット症候群は否定された。

病理所見: 重層上皮, 棘細胞層, 細胞間の水腫と, 棘細胞層と基底細胞層の間の細胞分離がみられ, 裂隙を形成している。さらに棘細胞遊離変性が部分的にみられ, リンパ球や好中球が裂隙に少数浸潤している (写真3)。

電顕所見: 写真4は水疱直下の棘細胞で, 細胞ごとの連絡が切れ, デスモゾームの消失が認められる。それに比べ, 微絨毛の増生が著明にみられ, 張微原線維も少なくなっている。天疱瘡の初期変化の状態と考えられる。写真5は水疱側壁の部分で, 細胞間の離開がみられ, デスモゾームは減少し, 微絨毛の増生が認められる。細胞

写真6 上皮細胞間の基底膜部 (×3,000) におけるリンパ球, 好中球の陥入

nL: 好中球, LC: リンパ球

の変性は少なく, 写真4と同様に天疱瘡の初期変化と考えられる。写真6は細胞間の基底膜部にリンパ球, 好中球の陥入が認められ, 著明な炎症所見を呈している部分である。好中球細胞のミトコンドリア, 粗面小胞体などの細胞小器官の発達は良好である。棘細胞は扁平に圧縮され, 細胞間隙の離開も著明である。

処置: 本学皮膚科に入院治療を依頼し, I.C. 血中

表 1 症状と治療および天疱瘡抗体価との関係

抗体価を測定しつつ症状との関連を観察した。表1に示すごとく、イムラン1錠(50mg)単独投与を16日行ったが症状の急激な改善はなかった。ケナコルト3錠(6mg)投与を併用したところ、口腔症状は目にみえて好転したので57日後にケナコルト2錠(4mg)に減量し、維持量として投薬をつづけている。現在口腔症状は良好な経過をたどっている。この症例では初回のI.C.血中抗体価は32Uと高く、ステロイドの服用による口腔症状の改善と平行して、I.C.血中抗体価は4Uと正常の範囲内に減少した。なお口腔内清掃とデスパコーワグリセリンの塗布を行っているが、デスパコーワグリセリンの塗布は疼痛をはじめ局所の自覚症状の改善には有効な手段と思われる。

症例2

患者: 52歳 女性。

初診: 昭和52年5月■日。

主訴: 両側下顎臼歯部歯肉の疼痛。

既往歴: 胃炎と下腿骨折。

家族歴: 特記事項はない。

現病歴: 昭和52年3月上旬より硬口蓋に違和感があるため某医を受診し、口内炎と診断されて治療を受け、症状は軽快した。10日後に発熱とともに再燃し、両側臼歯部歯肉に有痛性の潰瘍があるのに気が付き某医を受診し、処置を受けたが潰瘍は治癒しなかったため、癌の疑いで当科を紹介された。

現症: 粘膜全体のカタル症状は強く、両側臼歯部から舌縁にかけて大小さまざまな不整形の浅い潰瘍びらんが十数個みられ、接触痛は強い。両側頬粘膜から口蓋にかけても大小のびらんととなり、黄白色の破れた水疱の残渣と思われる上皮がびらん面の辺縁に附着している。舌下面にも同質のびらん性病変があった。(写真7, 8A)。症例1と同様に接触痛による食餌摂取障害があり、また顎下リンパ節も軽度に腫脹し圧痛があった。口腔内の清掃は不十分で、歯垢の付着がみられた。初診時には皮膚

写真7 矢印は頬粘膜、口蓋粘膜のびらん、浅い潰瘍。

写真8A 矢印は白苔の付着した舌の小びらん、浅い潰瘍。

写真8B 腹部に生じた小水疱

意をはらう。期待した像が得られない場合でも、場所をかえて再度試みる必要がある。これを裏付けるかのように、症例1, 2とも再度組織片を採取することによりはじめて天疱瘡の特長ある像を得ることができた。著者らは少なくとも1か月以上難治性のびらんないし浅い潰瘍性病変がつづき、その辺縁に黄白色の薄い卵膜様の上皮残渣が付着した口内炎では、まず第一に天疱瘡を疑い病理検査、I.C. 血中抗体価の測定など必要な臨床検査を行っている。

3) 本症例において、診断上有力な手掛りとして患者血清中に存在する上皮細胞間物質に対する抗体 (I.C. 抗体) 価の上昇をあげた。この I.C. 抗体は Beutner¹¹⁾,¹²⁾ がはじめての患者血清中に存在することを証明して以来、天疱瘡の各病型において認められた。また蛍光抗体直接法により天疱瘡病変部皮膚では、基底層に γ グロブリン、免疫グロブリンなどの存在が報告され¹³⁾、これらの所見は原因不明の本症の病因論に、自己免疫学的機構の関与が重要な役割を果たしていることを示唆した。

I.C. 抗体価の測定方法は成績の項で述べたように間接法で測定し、斉藤¹⁴⁾の報告に従い非特異的反応を考慮して抗体価8倍以上を陽性とした。

I.C. 抗体価の動向であるが、斉藤¹⁴⁾によれば発病中の天疱瘡では全例に I.C. 抗体は証明され、抗体価は症状と平行して増悪時に高値を軽快時に低値を示し、治癒状態になると0になる。すでに治癒状態を継続中の症例では、抗体価は0となる。臨床的に無症状となり、抗体価が低下しても0にならないときは再発しやすい。また治療を打ち切った後、抗体価0を長期間続けていることが確認されれば予後良好とみなしうる。したがって、本抗体価の検索には、診断のみならず予後を知るためにはなほ重要な価値があるということである。

症例1, 2, とも初診時まで病変は口腔のみに限局し、経過からみてまだ初期の段階と考えられたが、すでに I.C. 抗体価に関しては、症例1では32U、症例2では256Uと高い陽性値を示し、再度の病理検査の結果やっと天疱瘡の確定診断を得た症例であったので、診断にあたり I.C. 抗体価の測定もまた重要な価値があるといわざるを得ない。そして、コルチコステロイド剤投与により口腔症状が軽快するにつれて I.C. 抗体価は低下し、治癒状態が継続中にいずれも0~4を維持しているので、今後症状が激化する可能性は少なく、予後の比較的良好を示唆する成績と考えられる。口腔領域において、天疱瘡性口腔症状と I.C. 抗体価との関係を調べた報告は、本症例以外には見当たらない。

なお、本症例において治療剤として使用したステロイド剤と抗体価との関係であるが、Peckら¹⁵⁾は影響を及ぼすと述べている。これに対して、斉藤¹⁴⁾はステロイドが大量投与されているにもかかわらず症状の軽快しなかった時期においても抗体価は低下せず、また軽快したた

めステロイドを減量ないし打ち切っても抗体価の再上昇が認められなかったことから、抗体価の消長は症状とは無関係に投与されるステロイドの作用と直結するのではないと報告している。

4) 尋常性天疱瘡の電顕所見における特異な病変¹⁶⁾は、有棘層の萎縮と引きつづき起こるデスモゾームの消失すなわち棘融解と、張微原線維の退縮すなわち角化異常とである。棘融解の結果、有棘細胞間の間隙が異常に広がり大きな空隙を作り水泡が形成される。棘融解の初期には細胞表面になお絨毛突起が存在するが、症状が進むと細胞の表面は平滑となり、全体として球状を呈するようになり水泡内に遊離するようになる。橋本ら¹⁷⁾は上皮細胞内では粗面小胞体の発達が悪く、そのために細胞間接合物質の形成不全をきたし上皮細胞間の接合が失われると考えている。これらの病変において、Wilgramら¹⁸⁾は張微原線維の退縮が先に起こるといい、Braun-Falcoら¹⁹⁾はデスモゾームの分離、崩壊が先に起こると述べているがいまだ明らかではない。

症例1について写真4~6で示したように、水泡直下の棘細胞では細胞ごとの連絡が割れ、デスモゾームの消失があり、張微原線維も少なくなっており、天疱瘡病変の特長を備えていた。そして、基底膜側の細胞は一部で良く基底膜に密着し、その部分では細胞変性は認められないほど、臨床経過と同様に電顕像の上からも天疱瘡の初期変化を示していた。

口腔病変に関する電顕的検討は皮膚病変にくらべわめて少なく、Hashimoto²⁰⁾の報告がみられるにすぎない。著者らの報告が参考になれば幸である。

5) 尋常性天疱瘡の処置であるが、山崎ら¹⁾の述べているように副腎皮質ホルモンは従来試みられていた他のいかなる処置よりも奏効することが多く、予後も著しく好転した。かつて当科では、デキサメサゾンが著効を示した2症例を報告⁶⁾したのであるが、症例1ではケナコルト、症例2ではデカドロンが成績の項で記したように奏効した。さらに症例1では免疫抑制剤イムランを併用した。副腎皮質ホルモンもまた免疫抑制作用を持つというものの、本症例では高い I.C. 抗体価を示し、発症の原因に強く自己免疫学的機構の関与が考えられたので、すでに西本²¹⁾、赤井ら²²⁾が報告しているように免疫抑制剤と副腎皮質ホルモン製剤との併用療法を行った。この場合、副腎皮質ホルモンの投与量を減量することができるので、有益な方法と考えられる。ただし、イムラン単独投与では奏効しなかった。

む す び

1) 46歳と54歳の女性の口腔粘膜に発症した尋常性天疱瘡による口内炎 (尋常性天疱瘡性口内炎) の2例を述べた。

- 2) 本症の診断には、臨床所見と、初回希望する病理組織像が得られなくても再度にわたる病理組織検査の必要性和、I.C. 血中抗体価の測定が重要であることを指摘した。
- 3) 口腔粘膜病変の電顕所見は、皮膚と同様に棘融解と角化異常とであり、尋常性天疱瘡の初期病変を示していた。
- 4) 本症例の治療にさいして、副腎皮質ホルモン剤および免疫抑制剤との併用が奏効した。

本症例の検討にあたり、ご援助ご協力をいただいた本学皮膚科斎藤義雄助教授に深謝する。

本要旨は昭和53年9月、第23回日本口腔外科学会総会で報告した。

引用文献

- 1) 山崎 順：臨床皮膚科全書 Vol 5 水疱症。第1版，金原出版，東京，1969，375頁。
- 2) 西山茂夫：口腔粘膜疾患診断図説。第1版，金原出版，東京，1970，86頁。
- 3) 石川梧朗，他：口腔病理学Ⅱ。第3版，永末書店，京都，1975，720頁。
- 4) Burket, L.W.: Oral medicine. ed 6, Lippincott Co, Philadelphia, 1971, p 78.
- 5) 滝沢和彦：口腔に限局している尋常性天疱瘡の1例。臨皮 23: 1155 1967。
- 6) 布施貞夫，他：口腔の天疱瘡性病変について。口病誌 27: 172 1960。
- 7) 竹田正司，他：口腔に症状をもった尋常性天疱瘡 (Pemphigus vulgaris) の1例。口外誌 12: 146 1966。
- 8) Shklar, G.: The oral lesions of pemphigus vulgaris. Oral Surg 23: 629 1967。
- 9) 本間隆義，他：尋常性天疱瘡の1例。口科誌 23: 692 1974。
- 10) Zegarelli, E.V., et al.: Intraoral pemphigus vulgaris. OS OM OP 44: 384 1977。
- 11) Beutner, E.H., et al.: Demonstration of skin antibodies in serum of pemphigus vulgaris by indirect immunofluorescent staining. Proc Soc Exper Biol and Md 117: 505 1964。
- 12) Beutner, E.A., et al.: Autoantibodies in pemphigus vulgaris. JAMA 192: 682 1965。
- 13) Jordon, R.E., et al.: Basementzone antibodies in bullous pemphigoid. JAMA 200: 751 1967。
- 14) 斎藤義雄：天疱瘡および類症の自家抗体特に経過および予後との関係。北関東医 21: 228 1971。
- 15) Peck, S.M., et al.: Studies in bullous diseases. New England J Md 279: 951 1968。
- 16) 黒住一昌，他：電子顕微鏡による細胞組織図譜 Vol 5 内分泌器 皮膚。医学書院，東京，1968，196頁。
- 17) Hashimoto, K., et al.: An electron microscopic study on pemphigus vulgaris of the mouth and the skin with special reference to the intercellular cement. J Invest Dermatol 48: 540 1967。
- 18) Wilgram, G.F., et al.: An electron microscopic study of acantholysis and dyskeratosis in pemphigus foliaceus. J Invest Dermatol 43: 287 1964。
- 19) Braun-Falco, O., et al.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Dynamik der Acantholyse bei Pemphigus Vulgaris. Arch Klin Exp Dermat 223: 328 1965。
- 20) Hashimoto, K.: Electron microscopy and histochemistry of pemphigus and pemphigoid. OS OM OP 39: 206 1972。
- 21) 西本勝太郎，他：イムラン単独使用でコントロール中の尋常性天疱瘡の1例。日皮会誌 84: 臨増 81 1974。
- 22) 赤井 昭，他：尋常性天疱瘡に対するコルチコステロイドと6-MPの併用療法。日皮会誌 84: 495 1974。