良性粘膜類天疱瘡の1例

井ノ上俊郎・五反田盛孝・友利 優一・向井 洋・藤波好文
杉原一正・堂原義美・川平清秀・山下佐英

A case of benign mucous membrane pemphigoid

Toshiro INOUE・Moritaka GOTANDA・Yuichi TOMORI・Hiroshi MUKAI・Yoshifumi FUJINAMI
Kazumasa SUGIHARA・Yoshimi DOHHARA・Kiyohide KAWAHIRA・Sukehide YAMASHITA

緒 言

良性粘膜類天疱瘡は、Thost¹⁾ (1911) が、慢性に経過する粘膜の瘢痕性水疱性疾患を、水疱性疾患群より独立した疾患として報告したことに始まる。臨床的には、口腔粘膜および眼瞼部に多発し、慢性の経過をたどりながら一応の緩解が認められるが、再発例も多く認められる²⁻⁵⁾。

今回、われわれは65歳の女性で、口腔粘膜および眼瞼部に比較的長期にわたって病変が認められた本症の1例を観察する機会を得たので、若干の文献的な考察を加えて報告する。

症 例

患 者：[] 65歳 女性 主婦。
初 診：昭和54年4月[]。
主 訴：口腔内接触痛。
家族歴：特記すべき事項はない。
既往歴：昭和50年7月頃、右側腸骨骨折で某整形外科に入院、治療。
現病歴：昭和50年8月頃、左側頬粘膜に大豆大の水疱形成、数日後には自壊し、軽度の疼痛を伴ったびらんを認めた。同部位のびらんは、数日後には治癒したが、その後も、口腔内に同様の水疱を伴ったびらん、潰瘍をしばしば認めたので、同年8月末、某耳鼻科医を受診、口内炎と診断され、含嗽剤、内服薬の投与を受けた。しかし、その後も、症状の改善をみないため、昭和54年3月[]当大学皮膚科を受診し、天疱瘡の臨床診断のもとに、4月[]同皮膚科に入院した。4月[]、当科へ口

写真1 左眼の瞼球結膜癒着

腔症状の精査を依頼された。

現 症

全身所見：体格、栄養は中等度で、貧血、黄疸、皮膚病変は認められなかった。

顔貌は、左右対称性で、所属リンパ節に腫脹、圧痛等は認められなかった。眼瞼結膜は貧血性であり、左右の眼瞼結膜と眼球結膜の一部に癒着が認められた。また、視力は右眼0.7、左眼0.6で、角膜、眼底に異常所見は認められなかった(写真1)。

口腔内所見：硬軟口蓋粘膜部には紅斑が認められ、一部に水疱形成および、びらんを伴った白斑が認められた(写真2)。これを手指などで軽く擦過すると、剝離は容易で、鮮紅色のびらんを呈し、易出血性であった(Nikolsky 現象陽性)。頬粘膜部では、全体的に紅斑が認められ、一部びらんを呈していた(写真3)。

臨床検査所見：末梢血液検査、血清生化学検査、尿一般検査等に特記すべき異常所見は認められなかった。免疫グロブリンではIgA値の軽度の増加が認められ、HB抗原陽性がおもな異常所見であった。

臨床診断：天疱瘡の疑い。

処置ならびに経過：昭和54年4月[]、当大学皮膚科に入院し、4月[]および5月[]の2回にわたり当科へ口腔症状の精査を依頼された。生検に際しては、軽い

鹿児島大学歯学部第1口腔外科学教室(主任：山下佐英教授)

The First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kagoshima University Dental School (Chief: Prof. Sukehide Yamashita)

受付日：昭和54年11月29日

写真 2 初診時口腔内所見

写真 4 病理組織学的所見（弱拡大，H-E染色）

写真 3 初診時口腔内所見

写真 5 病理組織学的所見（中拡大，H-E 染色）

図 1

擦過によっても、粘膜が剥がれやすいので、注意深く、左右の頬粘膜部より2か所ずつ採取した。病理組織学的検査により、良性粘膜類天疱瘡の確定診断がなされた。

後、最初 DDS 150 mg の単独投与による治療を2週間行なったが、口腔内の症状はほとんど変化が認められなかったため、パラメサゾン 8 mg の投与に変更した。投与1週間後には症状の軽減が認められたので、6 mg に減量した。その後、口腔内の疼痛軽減、水疱および潰瘍の消失が認められたので、7月■に退院した（図1）。現在、疼痛および水疱の出現もなく経過良好である。なお、眼瞼結膜の病変は、これらの治療で改善は認められなかった。

病理組織学的所見：基底細胞層直下に大きな水疱形成を認め、一部の上皮は、完全に基底細胞層からの剝離が認められる。上皮内に Acantholysis は認められない（写真4）。さらに、結合組織内には、顕著な円形細胞の浸潤および毛細血管の増生が認められる（写真5）。

電子顕微鏡的所見：水疱直上部の有棘細胞層を透過型電顕で観察すると、一部にデスモゾームの断裂や細胞間隙の増大を認めるも、全体としてはほぼ正常な構造を保っていた（写真6）。また、水疱直下の結合組織では、リンパ球や好中球、好酸球などの浸潤が認められた（写真7）。

蛍光抗体法による観察所見：直接蛍光抗体法では、抗

写真 6 透過型電顕所見

写真 8 螢光抗体法（間接法）

写真 7 透過型電顕所見

ヒト IgG, IgM, IgA, C₃ 血清を作用させると, C₃ の基底膜部への軽度の線状沈着が認められた。IgG, IgA, IgM では陰性であった。間接螢光抗体法では, ラットの口腔粘膜をサブストレイトとして用いたところ, 基底膜部に一致して IgG の線状沈着が認められた(写真 8)。

考 察

良性粘膜類天疱瘡は, 慢性に経過する, 予後良好な粘膜の瘢痕性水疱性疾患であり, 他の水疱性疾患群とは独立したものとして知られている¹⁾。本疾患は予後に瘢痕を残すことから瘢痕性類天疱瘡とも呼ばれている⁴⁾。本疾患の特徴として, McCarthy⁶⁾ (1972) は口腔粘膜, 眼瞼部, 外陰部および皮膚に水疱が認められ, 粘膜部にはしばしば潰瘍を形成し, 病理組織学的には上皮下に水疱が認められることなどをあげている。

本症の発症部位については, Shklar ら⁷⁾ (1971) は85症例について検討を行ったところ, 口腔粘膜 100%, 眼瞼部 61.18%, 外陰部 21.18%, 皮膚 10.59% の順に認められたと述べ, Hardy ら⁸⁾ (1971) は81症例について検討を行い, 口腔粘膜83.95%, 眼瞼部76.54%, 咽頭部

43.20%, 鼻部38.27%に認められたと述べている。さらに, Hardy ら⁸⁾ (1971) は初発部位について観察し, 口腔粘膜, 眼瞼部, 鼻部, 喉頭, 女性生殖器の順であったと報告している。そこで, 著者らは 1972 ~ 1979 年に渉猟し得た文献例に自験例 1 例を加えた38例について検討を行った(表 1, 2)。発症部位として, 口腔粘膜 81.58%, 皮膚 52.63%, 眼瞼部 50.00%, 咽頭 26.32%であった。このいずれの観察結果においても, 口腔粘膜に最も好発する点より, 口腔外科臨床上注目すべきことと思われた。

発症年齢については, 著者らの検索した 38 例では 60 歳代に 38 例中 14 例と最も多く, ついで 50 歳代 9 例, 70 歳代 7 例の順であった。また, 初発年齢については, Bean ら⁹⁾ (1972) は31歳で発現した例を, Brauner ら¹⁰⁾ (1972), Holubar ら¹¹⁾ (1973), Dabelsteen ら¹²⁾ (1974), Bean¹³⁾ (1974) は80歳代に発現した症例について, それぞれ報告し, 本疾患が広い年齢層にわたることを示しているが, 平均的には, Shklar ら⁷⁾ (1971) の述べているように, 50~60歳代に最も多いようである。

性別では, 女性に多いとする報告が多く認められる^{8,7)}。著者らの検索した 38 例中, 性別の判別したものの 30 例について検索した結果でも, 男性:女性 の比は 1:2 で女性に多かった。

本症の病理組織学的特徴は, 上皮内に Acantholysis の所見はなく, 基底細胞層直下に水疱形成が認められる。一部の基底細胞層は結合組織と剝離している。結合組織内には好中球, リンパ球, 形質細胞などの浸潤が認められる。自験例でも Acantholysis はなく, 基底細胞層下に水疱形成, 結合組織への円形細胞浸潤が認められ, 先人の報告例と全く同様の所見を呈していた。

つぎに, 本症に関する電顕的検索については, Susi ら¹⁴⁾ (1971), Brauner ら¹⁰⁾ (1972) は透過型電顕により本症を観察し, 水疱形成の初期に基底細胞中の tonofilament, half desmosome の消失を認めている。また, 水疱の発生は basal lamina における裂け目から生じる

表 1 良性粘膜類天疱瘡の報告例

	報 告 者	報告年	年 齢	性 別	発 生 部 位
1	Bean ら ⁹⁾	1972	73	♂	眼瞼, 皮膚
2	Bean ら ⁹⁾	1972	31	♀	眼瞼
3	Bean ら ⁹⁾	1972	64	♀	口腔粘膜, 鼻部, 咽頭, 皮膚, 外陰部
4	Bean ら ⁹⁾	1972	60	♀	口腔粘膜, 眼瞼, 咽頭
5	Brauner ら ¹⁰⁾	1972	85	♀	眼瞼, 皮膚
6	Dantzig ²⁾	1973	59	♀	口腔粘膜, 咽頭, 皮膚
7	Holubar ら ¹¹⁾	1973	82	♀	口腔粘膜, 咽頭, 皮膚
8	Holubar ら ¹¹⁾	1973	72	♂	口腔粘膜, 皮膚
9	Holubar ら ¹¹⁾	1973	74	♀	口腔粘膜, 咽頭, 皮膚
10	Holubar ら ¹¹⁾	1973	65	♂	口腔粘膜, 皮膚, 外陰部
11	Holubar ら ¹¹⁾	1973	56	♂	口腔粘膜, 皮膚
12	Tagami ら ³⁾	1974	65	♀	眼瞼, 鼻部, 咽頭, 皮膚, 外陰部
13	Dabelsteen ら ¹²⁾	1974	52	?	口腔粘膜, 眼瞼, 喉頭
14	Dabelsteen ら ¹²⁾	1974	84	?	口腔粘膜, 眼瞼, 皮膚, 外陰部
15	Dabelsteen ら ¹²⁾	1974	68	?	口腔粘膜, 眼瞼, 皮膚, 外陰部
16	Dabelsteen ら ¹²⁾	1974	74	?	口腔粘膜, 眼瞼, 皮膚
17	Dabelsteen ら ¹²⁾	1974	53	?	口腔粘膜, 眼瞼
18	Dabelsteen ら ¹²⁾	1974	54	?	口腔粘膜, 喉頭
19	Debelsteen ら ¹²⁾	1974	70	?	皮膚, 外陰部
20	Dabelsteen ら ¹²⁾	1974	81	?	口腔粘膜, 外陰部
21	Bean ¹³⁾	1974	40	♀	口腔粘膜
22	Bean ¹³⁾	1974	56	♀	口腔粘膜, 眼瞼, 咽頭, 外陰部
23	Bean ¹³⁾	1974	56	♀	口腔粘膜, 眼瞼
24	Bean ¹³⁾	1974	73	♂	口腔粘膜, 眼瞼, 鼻部, 皮膚
25	Bean ¹³⁾	1974	84	♂	口腔粘膜, 眼瞼
26	Bean ¹³⁾	1974	62	♀	口腔粘膜, 眼瞼, 鼻部, 咽頭
27	Bean ¹³⁾	1974	51	♀	皮膚 (頭皮のみ)
28	Bean ¹³⁾	1974	55	♂	皮膚 (頸部のみ)
29	安井 ¹⁴⁾	1975	62	♂	口腔粘膜, 眼瞼
30	Foster ら ⁴⁾	1977	64	♀	口腔粘膜, 眼瞼, 咽頭, 食道, 皮膚
31	Foster ら ⁴⁾	1977	65	♀	口腔粘膜, 眼瞼
32	Foster ら ⁴⁾	1977	74	♀	口腔粘膜
33	Foster ら ⁴⁾	1977	62	♀	口腔粘膜, 外陰部
34	Foster ら ⁴⁾	1977	69	♂	口腔粘膜, 皮膚
35	Foster ら ⁴⁾	1977	69	♀	口腔粘膜
36	Foster ら ⁴⁾	1977	69	♂	口腔粘膜, 咽頭, 喉頭
37	Harrington ら ¹⁵⁾	1977	38	♀	口腔粘膜, 皮膚 (顔面), 外陰部
38	自験例	1979	65	♀	口腔粘膜, 眼瞼

と述べている。自験例において、水泡直上部の有棘細胞層を観察すると、一部に desmosome の断裂や細胞間隙の増大を認めるも、全体としてはほぼ正常な構造を保っていた。

本症に関する蛍光抗体法による観察所見では、Hardy ら⁸⁾ (1971) は直接、間接蛍光抗体法とも陰性であった

と述べているが、Bean ら⁹⁾ (1972), Dantzig²⁾ (1973), Holubar ら¹¹⁾ (1973), Harrington ら¹⁵⁾ (1977) などは、口腔粘膜および皮膚に抗基底膜抗体の沈着が認められたと報告している。また、Dantzig²⁾ (1973), Tagami ら³⁾ (1974), Bean¹³⁾ (1974) は間接蛍光抗体法によっても基底膜部に IgG の沈着を認めている。自験例では、直接、

表2 発生部位

発生部位	症例数	%
口腔粘膜	31	81.58
皮膚	20	52.63
眼瞼	19	50.00
咽頭	10	26.32
外陰部	9	23.68
鼻部	4	10.53
喉頭	3	7.89
食道	1	2.63

間接蛍光抗体法によって、抗基底膜抗体が証明されたが、本症に対する間接法での抗基底膜抗体の証明は少なく、旭ら¹⁷⁾ (1977) が述べているごとく、現在の段階では検索結果にばらつきが多く、その評価については、今後十分な検討が必要であると考ええる。

本症の治療については、多くの報告例が全身的にはステロイド療法、DDS、免疫抑制剤イムラン等の使用が行われているが、なかでもステロイド療法が多く使用されている。局所的には、ピオクタニン液による洗浄、あるいはステロイド軟膏塗布が行われているが、Foster ら⁴⁾ (1977) は口腔領域では義歯調整が症状の軽快に役立った1例について報告している。Tagami ら³⁾ (1974) は局所塗布として、1% ピオクタニン液を口腔粘膜に用い、全身的にはベタメサゾン1 mg/日、エンドキサン100 mg/日の投与を行ったところ、症状は一時緩解したが、副作用の出現で投与を中止するに至り、再発例をみている。安井ら¹⁴⁾ (1975) は副作用防止の面から、諸種のステロイド療法を行い、症状の改善と離脱をはかり、軽快に導いている。自験例の場合、最初 DDS 150 mg/日の投与を2週間行ったが効果が認められず、その後、パラメサゾン8~6 mg に変更したところ、症状の緩解を得た。しかし、先人の報告例にもみられるように、治療中止後もしばしば再発が認められる点で、注意深く観察する必要があると思われた。

本症の予後については、先に、Thost¹⁾ (1911) は慢性に経過する予後良好な疾患であると報告した。しかし、本疾患が悪性腫瘍とともに発生した例^{4,8)}、病脳期間の長いこと¹⁵⁾、予後に瘢痕を残すこと^{4,11,13)}、など患者の苦痛をあげると枚挙にいとまがない。Foster ら⁴⁾ (1977) は本疾患は決して良性ではなく、難治性であり、むしろ粘膜類天疱瘡、瘢痕性粘膜類天疱瘡の呼称がふさわしいと述べている。すなわち、本症の予後に関しては、長期観察を要するものと考えられる。

本症との鑑別疾患としては、口腔粘膜に発生するあらゆる慢性的水疱性疾患が考えられる。すなわち、尋常性天疱瘡、水疱性粘膜類天疱瘡、扁平苔癬、多形性紅斑、剝離性歯肉炎などがあげられる^{6,7)}。尋常性天疱瘡につ

いては、病巣の一部の一見健常な部分を指で擦過すると、上皮は容易に剝離する、いわゆる、Nikolsky 現象陽性が認められる¹⁸⁾。また、水疱底を擦過し、擦過細胞をメチレンブルーで染色し鏡検すると、腫大した上皮細胞が認められる (Tzanck 試験)¹⁸⁾。さらに、病理組織学的検査により Acantholysis が認められることが、鑑別点としてあげられる。水疱性粘膜類天疱瘡は Shklar ら⁷⁾ (1969) によれば、すべての例に皮膚疾患を伴い、口腔粘膜をおかすことはまれであり、臨床症状から区別できるとしている。また、McCarthy⁶⁾ (1972) によれば、口腔病変および病理組織学的所見は良性粘膜類天疱瘡と類似の所見を呈するが、免疫蛍光抗体法では基底膜部に抗基底膜抗体が認められると述べている。しかし、最近の報告^{2~4)} では、良性粘膜類天疱瘡も抗基底膜抗体の証明される症例があり、本検査法による診断は参考程度であると思われる。扁平苔癬では、臨床症状の特徴として、びらん形成、あるいは水疱形成が認められるが、病理組織学的に錯角化の亢進、棘細胞層の肥厚、基底細胞層の水腫性変化などが認められ、良性粘膜類天疱瘡とは鑑別できる⁷⁾。多形性紅斑については、McCarthy⁶⁾ (1972) は水疱が破裂するぐらいに大きく、歯肉よりも口唇の粘膜に多く存在し、病理組織学的検査が診断に役立つと述べている。剝離性歯肉炎は初期の臨床症状が良性粘膜類天疱瘡に類似しているが、口腔内に限局しており鑑別は容易である⁶⁾。

以上のことから、良性粘膜類天疱瘡の診断は臨床症状、現病歴、病理組織学的所見、電子顕微鏡の所見、蛍光抗体法による観察所見より比較的容易と思われる。

結 語

1) 65歳、女性の口腔粘膜および眼瞼部に発生した良性粘膜類天疱瘡の1治験例を報告し、口腔外科臨床の立場から、若干の文献的な考察を行った。

2) 治療はパラメサゾン8~6 mg の投与を行い、症状の緩解を得ているが、本疾患の特徴として、しばしば再発例が認められることから、長期観察を要するものと思われた。

本論文の要旨は、昭和54年9月22日、第35回日本口腔外科学会九州地方会において発表した。

本症例検討にあたり、ご教示をいただいた本学皮膚科四本秀昭助手に謝意を表する。

引 用 文 献

- 1) Thost, A.: Der chronische Schleimhautpemphigus der oberen Luftwege. Arch Laryng Rhinol 25: 459 1911.

- 2) Dantzig, P.: Circulating antibodies cicatricial pemphigoid. *Arch Derm* 108: 264 1973.
 - 3) Tagami, H., et al.: Benign mucous membrane pemphigoid. *Arch Derm* 109: 711 1974.
 - 4) Foster, E., et al.: Benign mucous membrane pemphigoid (cicatricial mucosal pemphigoid). *OS OM OP* 44: 697 1977.
 - 5) 西山茂夫: 口腔粘膜疾患診療図説. 第1版, 金原出版, 東京, 1970, 94頁.
 - 6) McCarthy, P.L.: Benign mucous membrane pemphigoid. *Oral Surg* 33: 75 1972.
 - 7) Shklar, G., et al.: Oral lesions of mucous membrane pemphigoid. A study of 85 cases. *Arch Otolaryng* 93: 354 1971.
 - 8) Hardy, K., et al.: Benign mucous membrane pemphigoid. *Arch Derm* 104: 467 1971.
 - 9) Bean, S.F., et al.: Cicatricial pemphigoid. *Arch Derm* 106: 195 1972.
 - 10) Brauner, G.J., et al: Benign mucous membrane pemphigoid. An usual case with electron microscopic findings. *Arch Derm* 106: 535 1972.
 - 11) Holubar, K., et al.: Cicatricial pemphigoid. *Arch Derm* 108: 50 1973.
 - 12) Dabelsteen, E., et al.: Demonstration of basement membrane auto antibodies in patients with benign mucous membrane pemphigoid. *Acta Dermatovener* 54: 189 1974.
 - 13) Bean, S.F.: Cicatricial pemphigoid. *Arch Derm* 110: 552 1974.
 - 14) 安井 晃, 他: 粘膜類天疱瘡の1症例. *日口外誌* 21: 74 1975.
 - 15) Harrington, C.I., et al.: An usual case of benign mucous membrane pemphigoid. *Acta Dermatovener* 57: 459 1977.
 - 16) Susi, F., et al.: Histochemistry and fine structure of oral lesions of mucous membrane pemphigoid. *Arch Derm* 104: 244 1971.
 - 17) 旭 正一, 他: 検査法の皮膚科的意義・蛍光抗体法の手技および水疱性疾患における意義. *西日皮膚* 39: 500 1977.
 - 18) 本間隆義, 他: 尋常性天疱瘡の1例. *口科誌* 23: 692 1974.
-