Strawberry gum が診断の契機となった Wegener 肉芽腫症の 1 例

菊地良直・大村 進・河原日登美
斎藤友克・海野 智・藤田 浄秀*

Strawberry gums as a diagnostic clue to Wegener's granulomatosis: A case report

KIKUCHI Yoshinao · OMURA Susumu · KAWAHARA Hitomi
SAITO Tomokatsu · UMINO Satoshi · FUJITA Kiyohide*

Abstract: Wegener's granulomatosis (WG) is a systemic disease characterized by necrotizing granulomatous inflammation of the respiratory tract, kidneys, and other organs. The most characteristic oral manifestation of WG is an unusual form of hyperplastic gingivitis. Because the clinical appearance of the affected gums resembles over-ripe strawberries, the gingivitis is referred to as "strawberry gums". We report a case of WG showing typical strawberry gums with middle ear and nasal involvement. A 43-year-old woman was referred to our department because of gingival swelling after an operation for otitis media, which had not been diagnosed as WG at that time. The gingival surface appeared granular, resembling over-ripe strawberries. A gingival biopsy specimen showed microabscesses and multinucleate giant cells, characteristic findings of strawberry gums. The clinical appearance and histopathological findings suggested a diagnosis of WG. The diagnosis was supported by a positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody test (cANCA). The patient responded to treatment with steroids and immunosuppressants, and the strawberry gums disappeared. The typical findings of strawberry gums were the initial diagnostic sign of WG.

Key words: Wegener's granulomatosis (ウェゲナー肉芽腫症), strawberry gums (ストロベリーガム), microabscess (微小膿瘍), multinucleate giant cell (多核巨細胞)

緒 言

Wegener 肉芽腫症 (以下 WG) は上気道および下気道の壊死性肉芽腫性血管炎, 糸球体腎炎, 小血管の血管炎の臨床病理学的所見を特徴とする比較的まれな全身疾患である^{1, 2)}。初診時に頭頸部に症状を呈するものが 90% である³⁾との報告があるが, 口腔内症状はまれとされている⁴⁾。Fauci ら⁵⁾は 5.9%, Walton⁶⁾は 12.5%, Hoffman ら⁷⁾は 10% に口腔内症状がみられたと報告している。口腔内症状としては, 粘膜潰瘍形成・抜歯創治癒不全・口腔上顎洞瘻・

歯牙動揺・唾液腺腫脹・歯肉腫脹などが知られている⁸⁾。WG による歯肉腫脹は歯肉が表面脆弱で赤紫色の肉芽腫様腫脹を呈し, 点状出血斑を伴う。このため外見上過度に熟したいちごに似た所見を呈することから, strawberry gum (いわゆる顆粒状歯肉炎) と称されている。この歯肉腫脹は WG に特徴的で^{9~11)}, ときに初発症状として出現することもあり^{8~10)}, WG の診断に重要な所見と考えられている。今回われわれは, この strawberry gum が診断の契機になった WG の 1 例を経験したのでその概要を報告する。

症 例

患 者: 43 歳, 女性。

初 診: 平成 14 年 9 月 ■ 日。

主 訴: 出血を伴う歯肉腫脹。

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 平成 14 年 7 月 ■ 日, 3~4 日間持続している右耳の耳閉感を主訴に耳鼻咽喉科を受診した。鼓膜切開吸引にて黄色漿液性の滲出液を認めたが細菌検査では陰性であった。8 月に入り血性の耳漏が出現したため, 8 月 ■

横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター 歯科・口腔外科・矯正歯科

(主任: 大村 進助教授)

* 横浜市立大学大学院医学研究科顎顔面口腔機能制御学 (口腔外科学) 講座

(主任: 藤田 浄秀教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Yokohama City University Medical Center (Chief: Associate Prof. OMURA Susumu)

* Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Yokohama City University school of medicine (Chief: Prof. FUJITA Kiyohide)

受付日: 2003 年 2 月 24 日

採択日: 2004 年 6 月 29 日

日に当院耳鼻咽喉科紹介受診した。CT撮影にて右難治性中耳炎・乳突蜂巣炎の臨床診断が得られた。この頃より上顎前歯部歯肉に発赤・腫脹を自覚し、8月下旬には歯肉からの出血を自覚するようになった。9月■日に全身麻酔下にて右乳突削開術・鼓室形成術を施行した。術後の病理組織診断の結果は中耳炎の診断であった。術後、右側下顎臼歯部歯肉にも発赤・腫脹が出現し出血が著明となってきたため、9月■日に当科を紹介され受診した。

現 症：

全身所見：体格やや細身で軽度全身倦怠感を有していた。

口腔外所見：顔貌は左右非対称性であり、右側鼻根部の腫脹を認めた。上気道症状として右耳閉感および鼻閉感を有していたが、下気道症状はみられなかった。顎下リンパ節は左右ともに小豆大のものを1個ずつ触知した。どちらも可動性であり、圧痛は認めなかった。

口腔内所見：全顎的な歯肉の発赤・腫脹を認めた。特に上下顎前歯部と右側臼歯部の頬側歯肉および下顎両側臼歯部の舌側歯肉は表面顆粒状、脆弱で易出血性であり、激しい接触痛を伴う strawberry gum の所見を呈していた（写真1）。

X線検査所見：パノラマX線写真では、全顎的に歯槽骨の著明な吸収など異常所見は認めなかった。また胸部X線写真においても異常陰影は認められなかった。

臨床検査所見：白血球数は7860/ μ l、赤血球数は3.88×10⁶/ μ l、ヘモグロビン値は12.0g/dlと異常所見は認めず、CRPは6.0mg/dlと高値を示していた。クレアチニンは0.60mg/dl、尿素窒素は16mg/dlと腎機能に異常は認めなかった。

処置および経過：strawberry gumを呈する歯肉の臨床所見からWGが強く疑われたため、歯肉生検を施行した。鼻根部周囲の腫脹に関しては、耳鼻咽喉科にて右側鼻腔内に腫瘍を認めたため生検が施行された。右側鼻腔内腫瘍生検の病理組織診断では血管炎の所見がないことからWG疑いであったが、歯肉生検の病理組織像ではstrawberry gumに特徴的な所見を認めたため、病理組織診断でWGと診断された。さらに血清抗体価では抗好中球細胞質抗体（以下cANCA）が19EUと陽性であったため、WGの確定診断が得られ10月■日に治療目的に当院難病医療センターに転科した。鼻腔内腫瘍に対しては再生検が施行され、フィブリノイド変性や壊死性血管炎を認めたためWGの確定診断が裏付けられた。この頃には歯肉腫大は歯冠を覆うまでになっていた。10月■日よりメチルプレドニゾン500mg/日を3日間、シクロホスファミド900 μ g/日を1日投与するステロイドパルス療法1クール目を施行した。さらに10月■日よりプレドニゾン25mg/日による内服治療を開始した。治療後、鼻根部の腫脹は消退した。歯冠

を覆うまで腫大していた歯肉は歯頸部まで退縮し、strawberry gum所見はほとんど認められなくなった。その後ステロイドパルス療法を6クール施行した。治療開始から1年2か月経過した現在は、プレドニゾン5mg/日の内服治療で維持されており、病変の再燃などは認めず経過良好である。

病理組織学的所見：上皮に異型はなく、上皮脚は軽度伸長していた。その下には出血およびリンパ球や明るい胞体を有する組織球系細胞のびまん性浸潤や多核巨細胞の出現があり、また多数の微小膿瘍の形成や毛細血管の増加を認めた。血管炎の所見ははっきりしなかったが、strawberry gumに特徴的とされる病理組織像を呈していた（写真2）。

病理組織学的診断：Wegener肉芽腫症。

考 察

WGの確定診断には従来、上下気道の壊死性肉芽腫、小血管の炎症、巣状ないし肉芽腫性の糸球体腎炎が病理組織学的に示されることが必要とされてきた¹²⁾。しかし生検材料においてWGの典型的な組織所見である血管炎、肉芽腫性炎、壊死の三者がそろふことは少なく、WGと診断可能な組織像を呈するものは20～50%にすぎないとの報告もある^{13, 14)}。またMayo Clinicのグループが報告したELK分類¹⁵⁾に示されるように、上気道(E)・肺(L)・腎(K)のすべてに症状を有する全身型の他に、上気道(E)・肺(L)のうち単一もしくは二臓器に止まる限局型WGも存在し、臨床症状が多彩であることから、1998年厚生省難治性血管炎分科会は、主要組織所見、主要症状、主要検査所見を組み合わせたWGの改訂診断基準を示している¹⁶⁾。本診断基準に従えば、最終的に自験例は①主要症状として上気道(E)の鼻・耳・口腔にさまざまな症状を有し、②主要組織所見として巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎、小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎を認め、③cANCA陽性であったため、判定は確実例に相当する。また上気道(E)以外に肺(L)や腎(K)に症状を認めず限局型と考えられる。

WGの口腔内症状としては、粘膜潰瘍形成・抜歯窩治癒不全・口腔上顎洞瘻・歯の動揺・唾液腺腫脹・歯肉腫脹などが知られている⁸⁾。なかでも歯肉腫脹は、歯肉が表面脆弱で赤紫色の肉芽腫様腫脹を呈し、点状出血斑を伴うため、外見上過度に熟したイチゴに似た特異な所見を呈することから、欧米ではstrawberry gumと称され、WGの最も特徴的な口腔内所見として成書にも記載がみられる¹⁷⁾。しかし本邦ではstrawberry gumに関する詳細な記載はまれで、WGの特徴的な口腔内所見として歯科・口腔外科領域に広く認知されているとはいえない。

strawberry gumは偽上皮腫様の上皮過形成と微小膿瘍を伴う好中球および好酸球の浸潤・多核巨細胞の出現などの病理組織学的特徴を有することが報告されている^{9, 10, 18, 19)}。

写真1 初診時口腔内写真

全顎的な歯肉の発赤腫脹を認め、特に上下前歯部に表面顆粒状、易出血性のいわゆる strawberry gum の所見を認める。

写真2 歯肉生検組織の病理組織像

A：上皮に異型はなく、上皮脚は軽度には伸長している。上皮下にはリンパ球や組織球系細胞のびまん性浸潤があり、また多数の微小膿瘍の形成を認める（H-E 染色，×100）。

B：微小膿瘍内には多数の多核巨細胞を認める（H-E 染色，×400）。

Napier ら¹⁹⁾ は臨床的に strawberry gum と全身倦怠感を認め、歯肉生検の結果、前述の病理組織所見を認めた場合、これは WG と診断するのに十分な所見であると述べている。本症例では初発症状は耳閉感であり、精査の結果原因不明の慢性中耳炎と診断され、手術が施行されたが、この病理組織所見からは WG との診断は得られなかった。さらに鼻閉感の原因と思われた鼻腔内腫瘍に対する初回生検時の病理組織学的所見でも、血管炎を認めず病理組織学的に WG の診断基準を十分に満たすものではなかった。しかし中耳炎の手術後まもなく歯肉出血・腫脹が出現し、これが strawberry gum の臨床所見を呈したことから改めて WG が強く示唆された。歯肉生検の結果、微小膿瘍の形成や多核巨細胞の出現を認め、また偽上皮腫様上皮過形成とはいえないものの上皮脚は軽度に伸長しており、組織学的にも WG に伴う strawberry gum の特徴を有していた。歯肉の所見に加えて cANCA が陽性であったため、これらを総合し最終的な WG の確定診断にいたった。その後の鼻腔内腫瘍の2回目の生検では、フィブリノイド変性や壊死性血管炎を確認し WG の診断をさらに確実なものにすることができたが、一連の過程において strawberry gum の出現は、WG の診断の契機となる重要な意義を有していた。歯肉の生検で典型的な偽上皮腫様上皮過形成が認められなかったが、これは生検が施行された時期が歯肉腫脹の早期であったためと推測される。治療を開始した時点では歯肉は歯冠を覆うまでに増殖しており、この時点で生検が施行されれば上皮の過形成が認められた可能性もある。

従来、検査所見として WG に特異的なものはなかったが、cANCA が特異的でしかも高率に出現することが明らかとなった²⁰⁾。この抗体は、好中球 α 顆粒中のセリンプロテアーゼである proteinase-3 (RP3) を抗原として認識するものだが、このプロテアーゼが直接組織を傷害する機序が想定されている。しかし、cANCA は特に限局型や腎臓に病態が及んでいない症例においては陰性となる可能性が高く、活動期において全身性の WG では 84～96% の陽性率だが、限局型では 67～69% に低下する^{21, 22)} との報告がある。また活動期の WG の診断に対しては高く評価されているが、その値は治療により治療効果とは必ずしも相関せずに低下するともいわれている²⁰⁾。本症例は限局型 WG であったが、cANCA は陽性を示し、診断を裏付けるのに有用であった。

WG は予後不良な難治性疾患で、無治療の場合の5年生存率は10～20%であった。その後、免疫抑制剤とステロイドの併用が有効な治療法であることが報告され大幅に治療成績が改善した。プレドニゾロンとシクロホスファミドを併用した免疫抑制療法にて、致死率は5%にまで減少している²³⁾。この治療法による完全寛解例の報告も数多いが、重要臓器に不可逆性の変化が起こる前に施行されることが望ましく、診断の遅れは予後に大きな影響を与える⁵⁾。本症例では非特異的と思われた中耳炎の治療過程で strawberry gum が出現し WG 診断の契機となり、多臓器への進行が起こる

前に治療を開始することで良好な治療効果が得られた。

Napier ら¹⁹⁾ の渉猟しえた限りでは, strawberry gum は他の疾患では報告されていないとのことであった。しかし近年, Caroline ら²⁴⁾ が, 歯肉の病態から WG を強く疑ったが, 剖検の結果最終的に顕微鏡的多発血管炎 (以下 MPA) と診断された症例を報告している。彼らは strawberry gum とは述べていないものの, 歯肉の病態写真は strawberry gum に非常に類似するものである。この報告によって strawberry gum の WG 特異性に関し, 今後のさらなる報告を待つて検討する必要が出てきた。しかし MPA の疾患概念は WG と同様に組織学的には小血管の血管炎を特徴とするものであり, このことは strawberry gum の成因を考える上で注目に値する点であろう。いずれにしても WG 以外の疾患での報告はこの 1 例のみであり, strawberry gum が WG を強く示唆する所見であることに変わりはない。

従来提唱されてきた WG の診断基準に基づくと, 病気が進行するまで確定診断を得にくい場合があり, 特に局限型の WG でその可能性が高い。患者の口腔内に特異な臨床所見である strawberry gum を認めた場合には, 全身性血管炎, 特に WG にきわめて特徴的な口腔内症状であることを念頭に, 早期の生検とさらなる全身精査を進めることが重要と思われた。

稿を終えるにあたり, 病理組織学的検索をしていただいた横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター病理部の中谷行雄先生, 五味 淳先生に深く感謝申し上げます。

本論文の要旨は第 21 回日本口腔腫瘍学会 (2003 年 1 月, 宜野湾市) において発表した。

引用文献

- Leavitt, R.Y., Fauci, A.S., et al.: The American college of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 33: 1101-1107 1990.
- 発地雅夫: 動脈の炎症。病理と臨床 7: 1101-1110 1989.
- Fauci, A.S. and Wolff, S.M.: Wegener's granulomatosis. Studies in 18 patients and a review of the literature. *Medicine* 52: 535-561 1973.
- McDonald, T.J., Weiland, L.H., et al.: Head and neck involvement in Wegener's granulomatosis. *Seminars in Respiratory Medicine* 10: 133-135 1989.
- Fauci, A.S., Hynes, B.F., et al.: Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Int Med* 98: 76-85 1983.
- Walton, C.W.: Giant cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J* 2: 265-270 1958.
- Hoffman, G.S., Kerr, G.S., et al.: Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Int Med* 116: 488-498 1992.
- 栗田 浩, 倉科憲治, 他: 口腔内に初発症状を呈した Wegener 肉芽腫症の 1 例—症例報告および文献的考察—。日口外誌 38: 1150-1158 1992.
- Cohen, R.E., Cardoza, T.T., et al.: Gingival manifestations of Wegener's granulomatosis. *J Periodontol* 61: 705-709 1990.
- Parsons, E., Seymour, R.A., et al.: Wegener's granulomatosis: a distinct gingival lesion. *J Clin Periodontol* 19: 64-66 1992.
- Cohen, P.S. and Meltzer, J.A.: Strawberry Gums. A sign of Wegener's granulomatosis. *JAMA* 246: 2610-2611 1981.
- Godman, G.C. and Churg, J.: Wegener's granulomatosis. Pathology and review of the literature. *Arch Path* 58: 533-553 1954.
- Devany, K.O., Travis, W.D., et al.: Interpretation of head and neck biopsy in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg Pathol* 14: 555-564 1990.
- Crissman, J.D., Weiss, M.A., et al.: Midline granuloma syndrome: a clinicopathologic study of 13 patients. *Am J Surg Pathol* 6: 335-346 1982.
- DeRemee, R.A., McDonald, T.J., et al.: Wegener's granulomatosis. Anatomic correlates, a proposed classification. *Mayo Clin Proc* 51: 777-781 1996.
- 吉田雅治, 小林茂人, 他: 中・小型血管炎の臨床に関する小委員会報告。厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班 難治性血管炎分科会 平成 10 年度研究報告書: 239-243 1999.
- Cawson, R.A., Binnie, W.H., et al.: Oral Disease. Clinical and Pathological Correlations. 3rd Ed, Mosby, St Louis, 2001, p17.9-17.11.
- Handlers, J.P., Waterman, J., et al.: Oral features of Wegener's granulomatosis. *Arch Otolaryngol* 111: 267-270 1985.
- Napier, S.S., Allen, C.R., et al.: Strawberry gums: a clinicopathological manifestation diagnostic of Wegener's granulomatosis ? *J Clin Pathol* 46: 709-712 1993.
- Woude, F.J., Rasmussen, N., et al.: Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1: 425-429 1985.
- Nolle, B., Specks, U., et al.: Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 111: 28-40 1989.
- Specks, U., Wheatley, C.L., et al.: Anticytoplasmic autoantibodies in the diagnosis and follow-up of Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 64: 28-36 1989.
- Stein, J.H., Hutton, J.J., et al.: Internal Medicine. 3rd Ed, Little, Brown, Boston, 1990, p696-699.
- Caroline, H.S., Joseph, A.R., et al.: Oral lesions as the first clinical sign of microscopic polyangiitis: A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 94: 707-711 2002.