症例報告

歯肉腫脹を初発症状としたクローン病の1例

角 田 和 之 佐 藤 英 和 石 井 秀 太 郎
小 澤 夏 生 角 田 博 之 中 川 種 昭

抄録：クローン病は慢性の肉芽腫性炎症性疾患で、口腔に症状を伴うことがある。今回われわれは、歯肉腫脹が初発したクローン病を経験した。63歳女性で、歯肉腫脹を主訴に紹介受診した。経過中にアフタ性潰瘍、結節性紅斑が出現するもベーチェット病は否定された。その後、腹痛、下痢と体重減少があり、内視鏡検査にてクローン病と診断された。クローン病では口腔症状が先行することもあるため、口腔の腫脹、潰瘍病変の鑑別疾患として重要である。

キーワード：クローン病、口腔症状、歯肉腫脹

緒 言

クローン病は消化管に見られる原因不明の肉芽腫性炎症性疾患であり、口腔から肛門までのあらゆる部位に病変を生じる。全身に発生する症状は多彩であり、口腔にも発症することがある。しかし、クローン病の口腔症状が消化器症状に先行した症例の報告は少ない。今回、歯肉腫脹を初発症状とし、経時的に多彩な症状を認めたクローン病の1例を経験した。

症 例

患者：63歳、女性。

初診：200X年2月。

主訴：歯肉の発赤、腫脹。

既往歴：肝機能障害、子宮筋腫、虫垂炎、マクロライド系抗菌薬に対するアレルギー。

常用薬：特記すべき事項なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：初診3か月前頃より上下顎前歯部歯肉の腫脹、発赤、摂食時痛を自覚し近医耳鼻咽喉科、外科を受診。アズレンスルホン酸ナトリウムによる含嗽、副腎皮質ステロイド軟膏の塗布、ビタミンB12製剤の内服を行ったが症状の改善はなかった。初診1か月前より病変は臼歯部歯肉、軟口蓋部まで進展し、摂食困難が生じたため近医外科より当科を紹介受診した。

現症：

全身所見：体格軽度肥満、栄養状態良好であったが、口腔内疼痛のため摂食状況は不良であった。

口腔外所見：顔貌は左右対称で、所属リンパ節等の腫脹は認めなかった。また、全身皮膚、眼および外陰部粘膜に

も他院受診で明らかな異常は指摘されていない。

口腔内所見：上下顎唇側から頬側の歯槽粘膜に腫脹、発赤および軟口蓋粘膜に多発性小水疱形成と発赤があり、同部位に接触痛を認めた。歯および舌、口底、硬口蓋、頬粘膜、口唇粘膜に特記すべき異常所見はなかった (Fig. 1a, b)。

初診時臨床診断：ウイルス感染症の疑い、口腔扁平苔癬の疑い、自己免疫性水疱症の疑い。

検査所見：

血液検査所見：当科初診時に実施した血液検査では、血液学、生化学および電解質に異常は無かった。CRPの軽度上昇および抗核抗体が陽性であった (Table 1)。

画像検査所見：パノラマX線写真では顎骨および歯に特記すべき異常所見はなかった。

病理組織および免疫組織学的所見：下顎歯槽部粘膜より実施した生検では、上皮内での不規則な裂隙形成があったが、棘融解、高度リンパ球浸潤および封入体などはなかった (Fig. 1c)。同部の周囲健康組織で実施した直接蛍光抗体法では基底膜部に点状の補体 (C3) の沈着があった。また間接蛍光抗体法は陰性であった。

細菌培養検査所見：歯槽粘膜部より実施した細菌培養検査では病原性を有する細菌および真菌は検出されなかった。

処置および経過

初診時に実施した各種検査ではウイルス感染症、口腔扁平苔癬および自己免疫性水疱症は否定的であった。初診2週後に軽度の腹痛と下痢があり、他院外科で下部消化管内視鏡検査が実施されたが異常所見はなかった。初診3週後には口唇粘膜部にアフタ性潰瘍を複数認めた (Fig. 1d, e)。初診5週後には視力低下の自覚および下肢皮膚に結節性紅斑様皮疹を認めたため、HLAタイピングを実施したところA2, A31, B51, DR14陽性であった。眼・皮膚症状およびHLAタイピング結果よりベーチェット病を疑い、当院眼科、皮膚科へ対診したがベーチェット病は否定的で

Fig. 1 口腔内，病理組織および下部消化管内視鏡所見

初診時に上下顎歯槽歯肉粘膜の高度発赤と腫脹 (a)，および軟口蓋粘膜の発赤と小水疱形成 (b) を認める。病理組織学的には上皮内の不規則な裂隙形成が確認できるが，棘融解，高度なリンパ球浸潤や封入体は認めない (c)。Bar = 100 μ m。初診3週後には口唇粘膜に複数のアフタ性潰瘍形成を認める (d, e)。初診3か月後に実施した下部消化管内視鏡検査では，回腸末端部に全周性の粘膜発赤，浮腫性変化があり一部に浅い潰瘍性病変，および敷石状病変を認める (f)。

あった。当科では，アフタ性潰瘍に対しデキサメタゾン軟膏による加療を開始し，一時的に軽度改善を認めたが歯肉腫脹と疼痛は持続した。初診3か月後，1日に10回程度の下痢と腹痛があり，初診時よりも8kgの体重減少があった。初診より5か月後，消化器症状増悪のため他院外科で入院下に全身精査が実施された。下部消化管内視鏡検査では回腸末端部に全周性の潰瘍性病変および敷石状病変を認めた (Fig. 1f)。腹部CTでは回盲部周囲の腸間膜リンパ節の腫脹，腸管の肥厚があったが，PCR法では腸管結核は陰性であった。以上の所見より小腸型クローン病と診断された。メサラジン1,500mg/日の内服治療が開始され，治療開始数日後より下痢症状は急速に改善した。口腔内症

状に対しては当科で引き続きデキサメタゾン軟膏の塗布を継続したが著明な改善は無かった。メサラジン開始7か月後より，口腔粘膜症状に対して当院皮膚科との併診によりサイクロスポリンの含嗽療法が開始された。口腔粘膜症状は徐々に改善傾向を示し，含嗽開始3か月には歯肉粘膜の発赤，腫脹および疼痛は軽快した。初診より19か月後に再度実施した下部消化管内視鏡検査では腸粘膜病変は改善していた。その後，増悪と軽快を繰り返しサイクロスポリン含嗽療法が初診6年後まで継続された。初診7年後に消化管症状増悪があり，同時に歯肉，舌および口底部の腫脹があった。現在は増悪時にデキサメタゾン軟膏を塗布することで口腔粘膜症状はコントロールされている。

Table 1 血液検査結果

血液学	生化学	免疫血清学	ウイルス抗体	HLA タイピング
白血球数	$5.7 \times 10^3/\mu\text{l}$ TP	8.0g/dl CRP	1.38mg/dl 単純疱疹ウイルス抗体 <4	HLA-A・B A2・A31・B51
赤血球数	$455 \times 10^3/\mu\text{l}$ CRTNN	0.6mg/dl IgG	1.611mg/dl 帯状疱疹ウイルス抗体 <4	HLA-DR DR14
Hb	13.2g/dl Na	144.5mEq/l IgM	82mg/dl 抗 HCV 抗体	陰性
Ht	41.30% K	4.2mEq/l 抗核抗体	320 倍	
Plt	$261 \times 10^3/\mu\text{l}$ Cl	107mEq/l 抗 SSA 抗体	2.5	
MCV	91fl Fe	80 $\mu\text{g/dl}$ 抗 SSB 抗体	5.6	
MCH	29.0pg Cu	134 $\mu\text{g/dl}$ 抗 Dsg1・3 抗体	陰性	
MCHC	32.0g/dl Zn	92 $\mu\text{g/dl}$		

Table 2 本邦における口腔症状が先行したクローン病の既報告

年齢	性別	初発部位	口腔症状	*期間	報告者
14	男	口腔粘膜	アフタ性潰瘍	約 2 か月	青松ら ¹²⁾
27	男	歯肉・舌・口唇・軟口蓋・咽頭	アフタ性潰瘍	3 日	深美ら ¹³⁾
21	男	咽頭	潰瘍	7 日	小島ら ¹⁴⁾
24	女	舌・咽頭	潰瘍	11 日	小島ら ¹⁴⁾
57	男	歯肉・舌下・頬粘膜・口角皮膚	潰瘍	約 1 年 3 か月	大岩ら ¹⁵⁾
13	男	口唇	腫脹	1 年	平松ら ¹⁶⁾
49	男	下唇	腫脹	4 か月	平山ら ¹⁷⁾
44	男	下唇	腫脹	3 年 6 か月	平山ら ¹⁷⁾
22	女	口腔粘膜	アフタ性潰瘍	約 1 年 1 か月	藤村ら ¹⁸⁾
29	女	軟口蓋・咽頭	潰瘍	記載なし	当間ら ¹⁹⁾
63	女	歯肉・軟口蓋	腫脹	約 6 か月	自験例

*期間：口腔症状初発から消化器症状発症までの期間

考 察

クローン病は 1932 年に Crohn が提唱した消化管に発症する原因不明の肉芽腫性炎症性疾患である¹⁾。主として小腸・大腸に発症するが口腔から肛門まで、消化管のあらゆる部位に起こる。全身症状としては、発熱や体重減少、栄養障害性貧血、関節炎、虹彩炎、皮膚病変、関節炎など種々の消化管外合併症を伴う。10 代後半から 30 代前半までの若年者に多く、自験例のように 60 歳代以降の発症率は 5% 以下と非常に低い²⁾。クローン病の診断基準は、主要所見として、A. 縦走潰瘍、B. 敷石像、C. 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫、副所見として、a. 消化管の広範囲に認める不整形～類円形潰瘍またはアフタ、b. 特徴的な肛門病変、c. 特徴的な胃・十二指腸病変をもとに診断され、口腔の症状は診断基準に含まれない。

クローン病の口腔症状についてさまざまな記載があるが、基本的に診断基準の消化管所見と類似しており、潰瘍を生じる病変と腫脹を生じる病変に分けることができる。潰瘍性病変ではアフタ性潰瘍や、周囲に隆起を伴う線状潰

瘍があり、腫脹性病変では口唇腫脹や肉芽腫性口唇炎、頬粘膜の腫脹・敷石状変化、歯肉炎を伴う腫脹、粘膜垂 (mucosal tag) などがある。これらの口腔症状はクローン病患者の 6～20% で見られるとされる³⁾。また、小児では 48% の症例で口腔症状が見られ、小児において口腔症状はクローン病などの炎症性腸疾患を疑う指標となる可能性がある⁴⁾。しかし、これらの疫学的研究は評価時期、対象年齢、治療の有無や評価者などの基準が異なるため、統一した見解が得られていないのが現状である。

本邦における口腔症状を初発としたクローン病の報告 (Table 2) は、1991 年より 2006 年の期間中で渉猟し得た限り、自験例を含めて 11 症例であった。性別は男：女 = 7：4 と男性に多かった。年齢は 13 歳から 57 歳、中央値は 30.0 歳で、自験例は最高齢であった。口腔における初発部位では、詳細な記載のあった 9 症例中、口唇が 4 症例と最も多く、次いで歯肉・舌が 3 症例であった。また口腔以外では咽頭が 4 症例であった。発症部位別を検討すると、症状が単一であった症例のなかで多かった部位は口唇で、肉芽腫性口唇炎が 3 症例、アフタ性潰瘍が 1 症例で

あった。一方、複数の部位に症状があった症例は自験例を含めて5症例で、自験例のように歯肉と軟口蓋に発症した症例は他になく、他の4症例はすべて潰瘍性病変であった。症状別に検討すると、潰瘍病変が7症例で、その内訳はアフタ性潰瘍が3症例、潰瘍形成が4症例であった。腫脹性病変は4症例で、3症例が肉芽腫性口唇炎の診断であった。歯肉腫脹は自験例のみであり他に報告はなかった。また自験例のように腫脹性病変と潰瘍性病変が異なる時期に発症した症例報告はなかった。口腔症状初発より消化器症状発症までの期間は、3日から3.5年と幅が広く、一定の傾向はなかった。口腔症状と消化管症状の発症時期について濱谷ら⁵⁾は、クローン病に合併した肉芽腫性口唇炎32症例について検討し、下痢や血便などの消化管症状発症後の3週間～19年後に肉芽腫性口唇炎を発症した症例は16症例で、同時発症が2症例であり、さらに海外の報告では肉芽腫性口唇炎は消化管症状に先行するという見解が多いと報告している。自験例では口腔症状初発より軽度の消化管症状が2週後にあったが確定診断には至らず、3か月後の重篤な下痢と腹痛などの消化器症状と体重減少がクローン病の確定診断につながった。このように病変の表現型が変化し、さらにベーチェット病を疑う臨床症状が発現したことも診断を困難にした一因であった。

口腔病変の生検による病理組織像については、類上皮肉芽腫がクローン病患者の77%から100%の症例で見られたとの報告がある⁶⁻¹¹⁾。Rowlandらは、肉芽腫は肉芽腫性口唇炎のみならず、歯肉粘膜炎、粘膜垂、敷石状病変、そして線状潰瘍にも見られた所見であり、口腔症状を伴うクローン病の診断において有用な所見であると報告している⁴⁾。自験例での病理組織像では明らかな肉芽腫様の変化はなく、その原因は不明であるが検体採取時期や部位なども結果を左右する可能性があると推察される。本邦既報告では、腫脹性病変の口唇から生検が実施された場合は類上皮細胞性肉芽腫がみられた症例もあるが、生検が腸病変のみから実施されたにもかかわらず、類上皮細胞肉芽腫がなかった症例報告もあり、今後さらなる症例の集積が必要であらう。

鑑別診断としては、腫脹性病変では、腫瘍、サルコイドーシス、Melkersson-Rosenthal 症候群など、アフタ性潰瘍や線状潰瘍などの潰瘍性病変では、悪性腫瘍、ベーチェット病、ウイルス感染症、Stevens-Johnson 症候群、潰瘍性大腸炎、結核や自己免疫性水疱症などが重要である。クローン病が疑われた際には、消化器症状、眼症状、皮膚症状などの確認、組織生検、一般血液検査、各種抗体検査、ACE値、頸部エコーなどを実施し、医科への対診を考慮することが重要になる。

消化器症状に対する治療については、5-ASA (5-アミノサリチル酸) 製剤、副腎皮質ステロイド、アザチオプリ

ン、インフリキシマブやアダリムマブなどが内科的治療に用いられる。一方、口腔症状に対しては、通常副腎皮質ステロイド局所投与が選択されるが、自験例のように疼痛や腫脹などの自覚症状が改善しない際には、タクロリムス、メソトレキセートや抗TNF抗体療法なども試みられている。自験例ではサイクロスポリン含嗽療法が症状の軽減に有効であった。歯科的には治療開始前の口腔機能管理として、病巣のスクリーニングから始まり口腔衛生指導を中心に積極的な介入が必要になる。

結 語

口腔に初発したクローン病の1例を経験した。クローン病の口腔症状は多彩であり、特に腫脹性病変や潰瘍性病変を診察する際にはクローン病も鑑別診断として考慮するべきである。早期の診断と治療には医科との連携が重要になる。

謝辞 稿を終えるにあたり、ご指導を賜りました練馬総合病院外科栗原直人先生、慶應義塾大学医学部皮膚科天谷雅行先生に深謝致します。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Crohn BB, Ginzburg L and Oppenheimer GD: Regional ileitis: A pathological and clinical entity. JAMA 99: 1323-1329, 1932.
- 2) 日本消化器病学会: クローン病診療ガイドライン, 南江堂, 東京, 2010.
- 3) Glick M: Burket's oral medicine 12th edition. BC Decker, Ontario, 2015.
- 4) Rowland M, Fleming P and Bourke B: Looking in the mouth for Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 16: 332-337, 2010.
- 5) 濱谷詩織, 幸田紀子, 上出良一, 他: Crohn 病に併発した肉芽腫性口唇炎の1例. 臨床皮膚科 61: 522-524, 2007.
- 6) Harty S, Fleming P, Rowland M, et al: A prospective study of the oral manifestations of Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 3: 886-891, 2005.
- 7) Pittock S, Drumm B, Fleming P, et al: The oral cavity in Crohn's disease. J Pediatr 138: 767-771, 2001.
- 8) Plauth M, Jenss H, Meyle J: Oral manifestations of Crohn's disease. An analysis of 79 cases. J Clin Gastroenterol 13: 29-37, 1991.
- 9) Issa MA: Crohn's disease of the mouth. A case report. Br Dent J 130: 247-248, 1971.
- 10) Ghandour K and Issa M: Oral Crohn's disease with late intestinal manifestations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 72: 565-567, 1991.
- 11) Ahmad I and Owens D: Granulomatous cheilitis and Crohn's disease. Can J Gastroenterol 15: 273-275, 2001.
- 12) 青松友樹, 杉本美重, 余田 篤, 他: 口内炎を反復し、食道炎が持続する Crohn 病と思われる 14 歳男児例. 日小児消化肝会誌 20: 5-10, 2006.
- 13) 深美 悟, 金谷洋一, 平林秀樹, 他: 口腔病変を伴ったク

- ローン病症例. 口腔・咽頭科 15:191-197, 2003.
- 14) 小島千絵, 平石光俊, 石塚洋一: 口内炎, 咽頭潰瘍が先行したクローン病の治療経験. 口腔・咽頭科 15:185-190, 2003.
- 15) 大岩伊知郎, 下郷和雄, 藤原成祥, 他: 口腔粘膜病変を機に診断されたクローン病の2例. 愛知院大歯誌 40:577-581, 2002.
- 16) 平松英文, 安富素子, 藤永英史, 他: 肉芽腫性口唇炎を初発症状とし1年後に小腸型クローン病と診断した13歳男児例. 日小児栄病会誌 13:27-30, 1999.
- 17) 平山賀士子, 狩野葉子, 塩原哲夫, 他: 肉芽腫性口唇炎が先行した Crohn 病の2例. 皮膚科の臨床 39:165-168, 1997.
- 18) 藤村宜憲, 西下千春, 井上滋夫, 他: 皮膚病変と口腔内アフタが先行して発病した大腸 Crohn 病の1例. JJPEN 17:1063-1068, 1995.
- 19) 当間由子, 落合豊子, 藤田日出男, 他: 多発性口腔内アフタ, 結節性紅斑様皮疹を初発症状としたクローン病について. 皮膚科の臨床 33:1397-1401, 1991.
- 別冊請求先:** 角田和之 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科学教室

Gingival Swelling as the Initial Manifestation of Crohn's Disease: A Case Report

Kazuyuki TSUNODA, Hidekazu SATO, Shutaro ISHII,
Natsuo OZAWA, Hiroyuki TSUNODA, and Taneaki NAKAGAWA

Department of Dentistry and Oral Surgery, Keio University School of Medicine
(Chief: Prof. Taneaki NAKAGAWA)

J. Jpn. Oral Medicine, 23 : 84 ~ 89, 2017

Abstract : Crohn's disease is a chronic granulomatous inflammatory disorder that is often accompanied by oral symptoms. We herein report a case of Crohn's disease that initially occurred as gingival swelling. A 63-year-old woman complained of gingival swelling and was referred to our clinic. During the disease course, Behcet's disease was denied despite the development aphthous ulcers and erythema nodosum. Thereafter, abdominal pain, diarrhea and weight loss were observed, and Crohn's disease was subsequently diagnosed by endoscopy. Because oral symptoms may precede Crohn's disease, it is important to include this possibility in the differential diagnosis when encountering patients presenting with oral swelling and ulcerative lesions.

Key words : Crohn's disease, oral symptoms, gingival swelling

Reprint requests to Kazuyuki TSUNODA, Department of Dentistry and Oral Surgery, Keio University School of Medicine, 35, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan.

[Received October 10, 2017 : Accepted December 4, 2017]