

マルホ皮膚科セミナー

2012年1月5日放送

「肉芽腫性口唇炎の病因と治療」

九州労災病院 皮膚科

川上 千佳

はじめに

肉芽腫性口唇炎は、1945年に Miescher らによって初めて報告された疾患で、臨床的には口唇の持続性浮腫性腫脹、組織学的には非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を特徴とする疾患です。口唇や顔面腫脹に顔面神経麻痺、皸裂舌が加わり、二主徴以上を呈するものを、Melkersson-Rosenthal syndrome (MRS) と呼び、肉芽腫性口唇炎をその不全型や部分症状とする見方もあります。

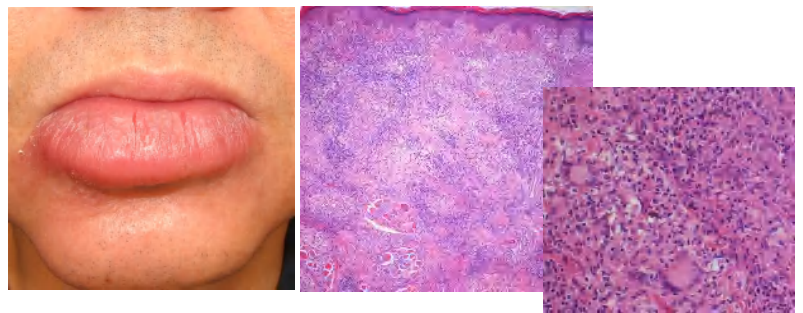
肉芽腫性口唇炎の病因

肉芽腫性口唇炎の病因は、歯周病や扁桃炎などの口腔内病巣感染、金属アレルギー、食物アレルギー、遺伝的素因の関与、自律神経機能異常からの循環障害、クローン病などが示唆されており、これらの複合的な因子が関与していると考えられます。それぞれについてご説明いたします。

まず、口腔内病巣感染ですが、過去の報告例の約半数で、根尖性歯周炎、根尖膿瘍、齲歯などの治療を行った後に本症が改善しています。病巣感染が関与する機序としては、口唇の腫脹が罹患歯に近接している例が多いため、局所ないし近傍の慢性化膿性病巣からのアレルギー反応により肉芽

肉芽腫性口唇炎

臨床的には口唇の持続性浮腫性腫脹、組織学的には非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を特徴とする疾患
顔面神経麻痺、皸裂舌が加わり、二主徴以上を呈するもの：
Melkersson-Rosenthal syndrome (MRS)



腫性変化が起こるとい説、根尖病巣によって神経・動静脈が圧迫、炎症の影響を受け、その支配領域にある近傍の口唇に浮腫、肉芽腫が生じるという説が言われています。

次に金属アレルギーですが、歯科金属は口腔内で長時間唾液に曝されることでイオン化します。イオン化した歯科金属がアレルゲンとなり、遅延型アレルギー反応により肉芽腫を形成することが考えられます。我々は、多種金属アレルギー患者において、歯科金属除去により症状が改善した症例を経験しましたので、のちほどご紹介いたします。次に食物アレルギーですが、これまで、主に海外において様々な食物や香料、添加物の本症への関与が報告されており、歯科金属同様、遅延型アレルギー反応により肉芽腫を形成することが考えられています。

次に遺伝的素因の関与についてですが、MRS 患者の一部に常染色体優性遺伝の家族内発症が認められており、肉芽腫性口唇炎を MRS の部分症状と捉える立場からは遺伝の関与が考えられます。ですが、肉芽腫性口唇炎単独で遺伝が明確に証明された報告は確認できていません。また、食物や金属に対するアレルギーが本症の発症に関与しているという観点からは、それをアレルギー素因と捉えると遺伝の関与も考えられるかと思えます。

次に自律神経機能異常についてですが、頭蓋顔面神経領域に何らかの理由で自律神経の機能異常が起こった場合に、皮下組織の毛細血管の循環障害が生じて組織が虚血に陥り、二次性に浮腫が生じ、次第に肉芽腫を形成するといった機序が考えられています。最後にクローン病ですが、特に海外でクローン病患者に肉芽腫性の口唇腫脹が併発した例が多数報告されています。消化器症状に先行して口唇腫脹が起こる例も多く、肉芽腫性口唇炎の経過中にクローン病を発症する可能性があることを念頭においておく必要があります。

病因

1. 歯周炎・扁桃炎などの口腔内病巣感染

- ・局所ないし近傍の慢性化膿性病巣からのアレルギー反応
- ・根尖病巣によって神経・動静脈が圧迫、炎症の影響を受け、その支配領域にある近傍の口唇に浮腫、肉芽腫が生じる

2. 金属アレルギー

- ・歯科金属が長時間唾液に曝されることでイオン化してアレルゲンとなり、遅延型アレルギー反応により肉芽腫を形成する

3. 食物アレルギー

- ・食物、香料、添加物が関与

4. 遺伝的素因の関与

- ・MRS患者の一部に常染色体優性遺伝の家族内発症あり
- ・アレルギー素因の存在

5. 自律神経機能異常からの循環障害

- ・顔面神経領域に自律神経の機能異常？皮下組織の毛細血管の循環障害が生じて組織が虚血に陥り、二次性に浮腫が生じて肉芽腫を形成？

6. クローン病

肉芽腫性口唇炎と金属アレルギーとの関連

さて、金属アレルギーとの関連についてもう少し詳しくご紹介いたします。過去に、ステロイド外用や抗アレルギー剤内服により改善しない肉芽腫性口唇炎の患者で、金属パッチテストで硫酸ニッケル、硫酸銅、塩化マンガンに陽性を示し、歯科金属除去により口唇の腫脹が改善した例を経験いたしました。1978年～2010年まで本邦で報告のあった肉芽腫性口唇炎53例について、金属アレルギーとの関連を検討しました。53例中、

金属パッチテストを施行されたのは30例で、うち20例が陽性を示しました。20例中11例は複数の金属に対して陽性であり、金属パッチテスト陽性患者20例のうち、11例において歯科金属除去が行われ、9例で症状の改善が見られています。

また、パッチテスト陽性金属の内訳を、肉芽腫性口唇炎患者と他疾患患者において比較すると、ニッケル、6価クロムが双方で陽性例が多く、歯科金属に含まれることの多いパラジウム、亜鉛、銅、スズが肉芽腫性口唇炎において高い陽性率を示しており、歯科金属の本症への関与を裏付けるものとなっていました。

肉芽腫性口唇炎の報告例における金属アレルギーとの関連

肉芽腫性口唇炎の本邦報告例	53例
金属パッチテストを施行した症例	30例
陽性	20例 (複数陽性例：11例)
歯科金属を除去した症例 (うち、症状が改善した症例)	11例 (9例)
陰性	10例

パッチテスト陽性金属の内訳

肉芽腫性口唇炎20例中の陽性金属の頻度		他疾患での陽性金属の頻度 JCDRG報告 (25統計 1602人)	
1 硫酸ニッケル	9/20(45%)	1 硫酸ニッケル	15%
2 塩化パラジウム	7/20(35%)	2 塩化コバルト	14%
3 重クロム酸カリウム	6/20(33%)	3 重クロム酸カリウム	10%
4 塩化亜鉛	5/20(25%)	4 塩化水銀	8%
5 硫酸銅	4/20(20%)	5 金チオ硫酸ナトリウム	7%
塩化第二スズ			
7 塩化コバルト	3/20(15%)		
塩化マンガン			

肉芽腫性口唇炎の治療

続いて、治療についてご説明いたします。病因のところでは述べたとおり、口腔内の感染病巣や歯科金属、食物アレルギーの除去により症状が軽快した例が多数あり、これらの検索の後に除去を試みるのが重要です。その際、歯科治療を進めていくにあたっては、代替金属が高価なこともありますので、パッチテスト結果の慎重な検討と歯科医師との連携が必須です。

また、トリアムシノロン局注やプレドニゾロン内服が比較的効果を示します。局注方法は様々ですが、10mgを2週間おきに数カ月から1年投与するのが一般的です。内服はプレドニゾロンで30mg/日、1カ月ほどの投与で改善する場合がありますが、両者とも治療に抵抗する例や再燃する例も見られます。

また、トラニラストも良く用いられます。肥満細胞などの炎症細胞から分泌されるchemical mediatorが肉芽腫形成に関与することが指摘されており、トラニラストはこのchemical mediatorを持続的に抑制することで効果を発揮すると推測されています。単独での著効例はまれですが、歯科治療やアレルギーの除去、ステロイド投与の補助的治療として有効であると考えられます。

また、保存的治療に反応しない症例において、症状の固定から1年以上経過した時点で腫脹部位を切除して改善したという報告があります。切除の問題点は術後の再発であ

り、十分に説明した上で処置に踏み切る必要があります。

その他の治療としましては、シクロスポリンとプレドニゾロンの併用で改善した例が報告されていますが、今後の症例の蓄積が待たれるところです。また、海外で難治例に抗ヒト TNF- α モノクローナル抗体である Infiximab を用いて改善した例の報告があ

ります。tumor necrosis factor- α (TNF- α)は、マクロファージ、好中球、リンパ球、線維芽細胞、肥満細胞などから放出されるサイトカインで、肉芽腫形成に重要な役割を果たしているため、理論的には Infiximab は効果的な治療であると考えられます。しかし本邦では保険適応外の治療であり、難治性のクローン病に肉芽腫性口唇炎が併発した場合には使用が可能で、効果が期待できるかもしれません。

本症の病因は様々で、治療に難渋することも多いですが、本症を診断した際にはまず原因検索をしっかりと行い、個々の症例に応じて上記の標準的な治療を時には組み合わせる方が良いと考えます。

治療

1. 口腔内感染病巣 アレルゲンの除去

2. 副腎皮質ステロイド

トリアムシロン局注(例:10mgを2週間おきに数カ月から1年投与)
プレドニゾロン内服(例:30mg/日 1カ月)

3. トラニラスト

肥満細胞などの炎症細胞から分泌されるchemical mediatorを持続的に抑制し肉芽腫形成を抑制?
単独での著効例はまれ 他治療の補助的治療として有効

4. 外科的切除

保存的治療に反応せず、症状の固定から1年以上経過した時点で

5. その他

シクロスポリン Infiximab