

マルホ皮膚科セミナー

2015年9月24日放送

「第78回日本皮膚科学会東京支部学術大会⑦

シンポジウム8-2 口囲皮膚炎の病因と治療法の検討」

東京女子医科大学 皮膚科
准教授 石黒 直子

本日は、一般診療で診断、治療に難渋することのある口囲皮膚炎について、その病因、治療法の新しい知見についてご報告させていただきます。

口囲皮膚炎—研究の背景

まず、口囲皮膚炎についてと臨床研究に至った背景を説明させていただきます。口囲皮膚炎は、口囲を中心に毛包脂腺系の炎症症状を認める疾患です。主として口囲、鼻唇溝に限局し、細かい丘疹を主体とする狭義の口囲皮膚炎と酒皸様皮膚炎の部分症状としての口囲の皮疹である広義の口囲皮膚炎の2つに分けられます。広義の口囲皮膚炎では主としてステロイド、時にタクロリムスの外用が誘因とされているのに対して、狭義の口囲皮膚炎では、紫外線、細菌感染、毛包虫感染、化粧品、保湿剤などの誘因や、生理前の悪化、妊娠中の発病などが知られていますが、原因が明確にされていませんでした。

1994年にBerardiらがTape stripping toluidine blue (TSTB)法を用いて口囲皮膚炎で高率に *fusobacteria* が検出されることを報告し、2003年にTakiwakiらもこの方法を用い

背景

1. 口囲皮膚炎は、口囲、鼻唇溝にほぼ限局し、細かい丘疹を主体とした狭義の口囲皮膚炎と酒皸様皮膚炎の部分症状としての広義の口囲皮膚炎の2つに分けられる。
2. 広義の口囲皮膚炎では主としてステロイド、時にタクロリムスの外用が誘因とされているのに対して、狭義の口囲皮膚炎では、紫外線、細菌感染、毛包虫感染、化粧品、保湿剤などの誘因や、生理前の悪化、妊娠中の発病などが知られているが、原因が明確にされていなかった。
3. 1994年にBerardiら¹⁾がTape stripping toluidine blue (TSTB)法を用いて口囲皮膚炎で高率に *fusobacteria* が検出されることを報告し、2003年にTakiwakiらもこの方法を用いて、口囲皮膚炎8例で脂漏性湿疹患者、健康人比較して *fusobacteria* とと思われる菌が有意に高率に検出されたと報告した²⁾。
4. 我々も1998~2004年で典型的な狭義の口囲皮膚炎の臨床像を呈した症例に対し、TSTB法で9例中7例(約77%)に同様の形態を有する菌を検出したことを報告し、その病因的意義を指摘した³⁾。

1) Berardi P et al: J Eur Acad Dermatol Venereol 3: 495-499, 1994

2) Takiwaki H et al: Clin Exp Dermatol 28: 531-534, 2003

3) 石黒直子ほか: 皮膚臨床 52: 359-364, 2010

て、口囲皮膚炎 8 例で脂漏性湿疹患者、健常人に比較して *fusobacteria* とと思われる菌が有意に高率に検出されたと報告しました。我々も 1998 年～2004 年の間で典型的な狭義の口囲皮膚炎の臨床像を呈した症例に対し、TSTB 法で 9 例中 7 例（約 77%）に同様の形態を有する菌を検出したことを報告し、その病因的意義を指摘しました。

研究の目的・対象・方法

研究の目的としましては、1 つ目に狭義の口囲皮膚炎のみならず広義の口囲皮膚炎についても *fusobacteria* の有無を検出し、病因の相違点について検討すること。2 つ目に狭義の口囲皮膚炎での、テトラサイクリン系の他、 β -ラクタム系抗菌薬による治療効果を検討することです。

対象は 2009 年～2014 年に当科を受診した狭義の口囲皮膚炎患者 10 例と広義の口囲皮膚炎患者 8 例としました。同時にアトピー性皮膚炎 10 例、脂漏性湿疹 7 例、健常人 16 例についても検討しました。

TSTB 法による *fusobacteria* の検出法ですが、まず、検体（毳毛）を採取します。スライドグラスに長さ 5 cm の両面テープを貼り、粘着面を口囲病変部皮膚に十分に押しあてて剥がし採取しました。両面テープを貼った別のスライドグラスを同じ部位に同様に押しあてて、計 2 枚採取します。その後、1% トルイジンブルーをろ過して得た染色液に、プレパラート 2 枚を 20 分間浸染し、その後軽く水洗し風乾後、封入しました。倍率 400 倍で鏡検し菌の有無を確認し、約 2000 倍油浸で菌の形態の確認を行いました。可能な症例については、皮膚生検を施行し、病理組織学的にも検討しました。

患者背景

患者背景ですが、狭義の口囲皮膚炎では、計 10 例（男女比；1：9）で、年齢は 10～66 歳、平均 33 歳で、初診までの罹病期間は 2～12 ヶ月、平均 6.2 ヶ月でした。全例で発症時のステロイドやタクロリムスの外用歴はありませんでした。臨床症状としては全例で鼻唇溝、口

目的

1. 狭義の口囲皮膚炎のみならず広義の口囲皮膚炎についても口囲病変部の *fusobacteria* の有無を検出し、病因の相違点について検討すること
2. 狭義の口囲皮膚炎での、テトラサイクリン系の他、 β -ラクタム系抗菌薬による治療効果を検討すること

対象

1. 2009～2014年に当科を受診した狭義の口囲皮膚炎(10例)と広義の口囲皮膚炎(8例)の患者を対象とした。
2. アトピー性皮膚炎10例、脂漏性湿疹7例と 健常人16例についても検討した。

Tape stripping toluidine blue (TSTB)法による *fusobacteria* の検出法

- 1) 検体(毳毛)採取:スライドグラスに長さ5cmの両面テープを貼り、粘着面を口囲病変部皮膚(健常人では口囲正常皮膚)に十分に押しあてて剥がし採取した。両面テープを貼った別のスライドグラスを同じ部位に同様に押しあてて、計2枚採取した。
- 2) 染色法:1%トルイジンブルーをろ過して得た染色液に、プレパラート2枚を20分間浸染し、その後軽く水洗し風乾後、封入した。
- 3) 倍率400倍で菌の有無を鏡検した。
- 4) 倍率約2000倍で菌の形態の確認を行った。



角外方から頤にかけて径 1mm までの均一な小型の常色ないしは紅色丘疹が多発集簇していました。境界不明瞭な紅斑を伴う症例は 2 例ありましたが、大型の丘疹や膿疱は認めませんでした。眼囲、鼻翼部で各 3 例に丘疹が集簇してみられましたが、頬には全例丘疹は認めませんでした。生検は 2 例で施行しましたが、病理組織像ではいずれも真皮血管周囲や毛包周囲及び壁にリンパ球浸潤を認め、組織球、巨細胞を混じた乾酪壊死を伴わない肉芽腫を伴っていました。

広義の口囲皮膚炎の患者背景ですが、計 8 例（男女比；1：7）で、年齢は 36～80 歳、平均 53 歳でした。初診までの罹病期間は 1～36 ヶ月、平均 18 ヶ月でした。全例で発症時のステロイド外用歴があり、内 2 例はタクロリムスの外用歴も認めました。臨床症状では、全例で額、眉間、鼻根から両頬にかけて多数の紅色丘疹が散在し、びまん性の紅斑、大型の紅色丘疹や膿疱も認めました。生検は 3 例で施行しましたが、いずれも真皮血管周囲や毛包周囲にリンパ球の浸潤を認めました。

Fusobacteria の検出率

Fusobacteria の検出率ですが、狭義の口囲皮膚炎 10 例中 9 例（90%）で、毳毛の毛根部もしくはその近傍に、細胞内顆粒を有する、紡錘形の菌体を認め、その特徴的な形態から *fusobacteria* と考えました。広義の口囲皮膚炎 8 例、アトピー性皮膚炎 10 例、脂漏性湿疹 7 例の口囲病変部と健康人 16 例の口囲の無疹部からも、*fusobacteria* は検出しませんでした。なお、本菌についての遺伝的解析などによる菌の最終的な同定が現時点では行えておらず、今後検討予定としております。ここでは便宜上 *fusobacteria* という名称を用いて説明を行っております。

Fusobacteria の検出率



<狭義の口囲皮膚炎>

- ・10例中9例(90%)で、毳毛の毛根部もしくはその近傍に、細胞内顆粒を有する、紡錘形の菌体を認め、その特徴的な形態から *fusobacteria* * と考えた。
- ・*fusobacteria* を検出した9例中4例で、着明改善時もしくは略治した時期に再度TSTB法を施行したが、全例で *fusobacteria* は検出されなかった。

<広義の口囲皮膚炎>

- ・8例では、*fusobacteria* は検出されなかった。

<その他>

- ・アトピー性皮膚炎10例、脂漏性湿疹7例の口囲病変部と健康人16例の口囲の無疹部からも、*fusobacteria* は検出されなかった。

* 本菌についての遺伝的解析などによる菌の最終的な同定は現時点では行えておらず、今後検討予定。便宜上 *fusobacteria* の名称を用いて説明する。

図: 毳毛の毛根部近傍に認めた *fusobacteria* (症例(表))。←: 細胞内顆粒

治療経過

狭義の口囲皮膚炎の治療経過ですが、4 例でミノサイクリン塩酸塩 (MINO) 100～200mg/日 で開始し、内 3 例は 1～2 週間後に軽快し始め、3～8 週間ではほぼ治癒し、計 4～9 週間の投与で中止後も再燃はありませんでした。1 例は 6 週間の内服で軽快傾向でしたが、その後の来院がなく最終的な効果は不明です。また、他の 5 例中 4 例は MINO 内服でめまいの既往を有する症例、メニエール病もしくは血圧低下によるめまいの既往を有する症例と小児例であったため、*fusobacteria* に有効とされるセフカペンピボキシル塩酸塩 (CFPN-PI) 300mg/

日の投与を試みました。もう1例もCFPN-PIの効果을期待して投与しました。3例では投与1~2週間後に軽快し始め、4~9週間でほぼ治癒し、2例は2週間でほぼ治癒しました。計4~13週間の投与で中止後も再燃はありません。1例軽症例で妊娠中であったため、クリンダマイシンリン酸エステルの外用のみとしたところ、7週間後にはほぼ治癒しました。なお、*fusobacteria*を検出した9例中4例で、著明改善時もしくはほぼ治癒した時期に再度TSTB法を施行しましたが、全例で*fusobacteria*は検出されませんでした。

広義の口囲皮膚炎の治療経過ですが、8例でMINOを含むテトラサイクリン系の抗菌薬を使用し、内5例は1~3週間後に軽快し始め、8~12週間後にほぼ治癒しました。1例は2週間後に軽快し始めましたが、7週後に白血球、血小板数の低下が出現し内服を中止しました。また、1例は7週間内服するも症状は不変であり、以後来院ありません。残り1例は治療開始後、来院なく効果は不明でした。

表1: 狭義の口囲皮膚炎のまとめ(10例)

症例	年齢/性別	初診までの罹病期間(月)	<i>fusobacteria</i> (TSTB法)	治療 (mg/日)	経過
1	37/F	4	+	CFPN-PI (300) 5週間 CFPN-PI (200) 4週間 CFPN-PI (100) 4週間	2週間後に軽快し始め、5週間後に著明に改善し、9週間後に略治
2	24/F	4	+	MINO (100) 3週間 MINO (50) 1週間	1週間後に軽快し始め、3週間後に略治
3	32/F	7	+	CFPN-PI (300) 2週間 CFPN-PI (200) 2週間	2週間後に略治
4	10/F	4	+	CFPN-PI (300) 5週間 CFPN-PI (200) 3週間	1週間後に軽快し始め、4週間後に略治
5	66/F	3	-	CFPN-PI (300) 6週間	2週間後に軽快し始め、6週間後に略治
6	32/F	12	+	MINO (100)	6週間後に軽快し始めたが、その後来院なし。
7	27/M	12	+	MINO (200) 1週間 MINO (150) 8週間	1週間後に軽快し始め、4週間後に略治
8	34/F	11	+	Clindamycin phosphate 軟膏 CFPN-PI (300) 5週間	7週間後に略治 2週間後に略治
9	26/F	2	+	MINO (200) 2週間 MINO (100) 6週間	2週間後に軽快し始め、8週間後に略治
10	46/F	3	+	MINO (200) 2週間 MINO (100) 6週間	2週間後に軽快し始め、8週間後に略治

CFPN-PI: セファペンピホキシル塩酸塩水和物 MINO: ミノサイクリン塩酸塩 TSTB法: tape-stripping toluidine blue法

表2: 広義の口囲皮膚炎のまとめ(8例)

症例	年齢/性別	初診までの罹病期間(月)	<i>fusobacteria</i> (TSTB法)	治療 (mg/日)	経過
1	46/F	24	-	DOXY (100)	不明
2	41/F	1	-	MINO (150) 6週間 MINO (100) 9週間	2週間後に軽快し始め、10週間後に略治
3	36/F	12	-	MINO (100)	2週間後に軽快し始め、7週間後改善傾向。白血球、血小板低下で中止。
4	42/F	36	-	MINO (150)	7週間後も症状不変。その後来院なし。
5	80/F	12	-	DOXY (100) 12週間	1週間後に軽快し始め、9週間後に略治
6	43/M	12	-	MINO (150) 3週間 MINO (100) 2週間 MINO (50) 3週間	3週間後に軽快し始め、8週間後に略治
7	63/M	36	-	MINO (150) 4週間 MINO (100) 4週間 MINO (50) 4週間	2週間後に軽快し始め、12週間後に略治
8	76/F	12	-	MINO (150) 9週間	3週間後に軽快し始め、9週間後に略治

DOXY: ドキシサイクリン塩酸塩水和物 MINO: ミノサイクリン塩酸塩 TSTB法: tape-stripping toluidine blue

考按

狭義の口囲皮膚炎では90%で毳毛の毛根部やその近傍に*fusobacteria*を認めたのに対し、広義の口囲皮膚炎およびアトピー性皮膚炎、脂漏性湿疹、健常人では全例認めなかったことより、*fusobacteria*は特に狭義の口囲皮膚炎の病因として強く関与しているものと考えました。口囲皮膚炎ではテトラサイクリン系抗菌薬が奏功することがよく知られていますが、その治癒機転として、抗菌作用と抗炎症作用のどちらの作用によるところが大きいかについては不明でした。今回、狭義の口囲皮膚炎の中に、小児例、既往歴やMINOでの副作用歴からMINOの投与が好ましくない症例4例と他1例に、*fusobacteria*に感受性があるとき

れるβ-ラクタム系抗菌薬を試みました。その結果 CFPN-PI を投与した 5 例でも MINO を投与した 4 例と同様に 1~2 週間後の比較的早い時期に軽快傾向を示し、2~9 週間（平均 4.6 週間）でほぼ治癒しました。また副作用は 1 例も認めませんでした。MINO では以前からめまいや汎血球減少、肝機能障害などの副作用が少なからず認められ、小児では歯牙の着色やエナメル質形成不全、一過性の骨発育不全の点で使用しにくい面があります。CFPN-PI の有効性、投与方法については今後症例を集積して検討する必要がありますが、*fusobacteria* の関与を考える口囲皮膚炎において選択肢の 1 つと思われます。

以上の結果より、狭義の口囲皮膚炎では、病因として *fusobacteria* の直接的な関与が強く示唆され、広義の口囲皮膚炎とは病因を異にする独立した clinical entity と考えました。

以上です。ご静聴ありがとうございました。

結語

1. 狭義の口囲皮膚炎でテトラサイクリン系抗菌薬とβ-ラクタム系抗菌薬(CFPN-PI)での治療を試みたところ、両者とも有効であり、狭義の口囲皮膚炎においてβ-ラクタム系抗菌薬は試みるべき治療法の1つと思われる。
2. 狭義の口囲皮膚炎では、病因として*fusobacteria*の直接的な関与が強く示唆され、広義の口囲皮膚炎とは病因を異にする独立したclinical entityと考えた。