



Title	診断に苦慮した口腔病変を伴ったクローン病の1例
Author(s)	坂田, 健一郎; Sakata, Ken-ichiro; 徳永, 貴亮 他
Citation	北海道歯学雑誌, 45, 69-75
Issue Date	2024-09-15
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/93098
Type	journal article
File Information	45_12.pdf



症例報告

診断に苦慮した口腔病変を伴ったクローン病の1例

坂田健一郎¹⁾ 徳永 貴亮¹⁾ 今待 賢治¹⁾ 志村 拓海¹⁾ 木村 拓¹⁾
松田 彩²⁾ 佐藤 明¹⁾ 佐藤 淳¹⁾ 北川 善政¹⁾

抄 録：クローン病 (Crohn's disease: CD) は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。口腔病変は4～20%に合併し、多くは腸病変と同時期に発症するが、腸病変に先行するものも30～60%あるとされる。今回、口唇の腫脹と難治性口腔潰瘍を契機にCDの診断に至った1例を報告する。患者は15歳男児。多発性の口内炎を主訴に近病院歯科を受診後、精査依頼で当科を紹介された。初診時に上唇のびまん性腫脹および難治性の口腔内多発性潰瘍を認め、ステロイド軟膏にて改善を認めなかった。初診から1年後に腹部症状の訴えがあり、CDを疑い消化器内科へ紹介し、上部内視鏡検査の所見から確定診断へ至った。免疫抑制剤にて治療開始したところ、口腔病変も改善し、現在投薬コントロール中である。口唇腫脹や難治性の口腔潰瘍性病変を診察する際にはCDも鑑別診断として考慮するべきであり、早期の診断と治療には十分な医療面接と経過観察および医科との連携が重要になると考えられた。

キーワード：クローン病、難治性口腔潰瘍、腹部症状

緒 言

クローン病 (Crohn's disease: CD) はしばしば腸管外合併症を引き起こす慢性炎症性疾患である¹⁾。口腔病変は4～20%に合併し、多くは腸病変と同時期に発症するが、腸病変に先行するものも30～60%あるとされる²⁾。今回著者らは、初診時に原因不明の口唇の腫脹と口腔潰瘍を伴い、診断に難渋したが、消化器症状を契機にCDの診断に至った1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：15歳、男児。
初 診：2020年8月。
主 訴：多発性口腔内潰瘍。
既往歴：特記事項なし。
アレルギー：なし。
生活歴：特記事項なし。
常用薬：なし。
家族歴：特記事項なし。
現病歴：2018年5月より両側下顎肉頬移行部に潰瘍を自覚した。同年末に両側潰瘍部より紹介元の病院歯

科にて生検し精査を行ったが、病理組織学的所見は肉芽所見のみであった。その後、近病院歯科にてステロイド軟膏の塗布にて経過観察を行っていたが口腔潰瘍は改善せず、2020年8月精査目的で当科紹介受診した。

現 症：

全身所見：身長155 cm、体重39 kg。発熱、倦怠感、リンパ節腫脹、腹部症状は認めなかった。全身皮膚、眼および陰部粘膜にも他科受診で明らかな異常は指摘されていなかった。

口腔外所見：上唇にびまん性の腫脹を認め、赤唇周囲の皮膚に発赤を認めた (図1 A)。

口腔内所見：上顎前歯部口腔前庭と両側下顎臼歯部口腔前庭に直径10 mm程の散在性の有痛性の潰瘍形成を認めた (図1 B, C)。

初診時臨床診断：難治性口腔粘膜潰瘍および口唇炎。

鑑別疾患：口腔内潰瘍については、天疱瘡や類天疱瘡等の自己免疫性水疱症、シェーグレン症候群、パーチェット病、口腔扁平苔癬、腫瘍性病変、サルコイドーシス、ウイルス感染症が疑われた。上唇腫脹については、肉芽腫性口唇炎、アレルギー性口唇炎が鑑別に挙げられた。

¹⁾ 〒060-0813 札幌市北区北13条西7丁目
北海道大学歯学研究院 口腔病態学分野 口腔診断内科学教室 (主任：宮本 郁也 教授)

²⁾ 〒060-0813 札幌市北区北13条西7丁目
北海道大学歯学研究院 口腔病態学分野 血管生物分子病理学教室 (主任：樋田 京子 教授)

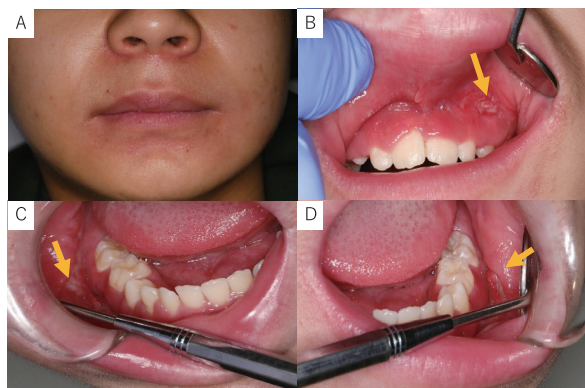


図1 初診時所見

A: 初診時口腔外写真; 上唇にびまん性腫脹を認めた. B, C, D: 初診時口腔内写真; 上下歯肉頬移行部付近に潰瘍を認めた (矢印: 潰瘍部位).

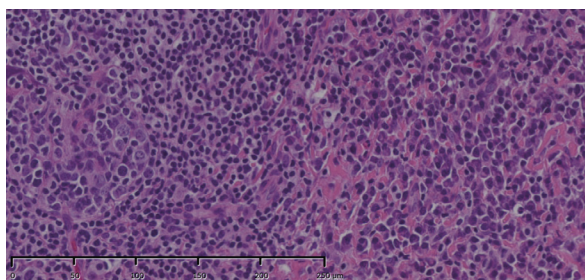


図2 初診時生検の病理学組織学所見 (HE染色×200)

菲薄な重層扁平上皮に被覆された粘膜組織の上皮には再生性の変化と考えられる軽度の異型がみられた. 上皮下にはリンパ球や形質細胞が広く浸潤していた. 上皮内に細胞融解がみられたが, 上皮内水疱や上皮下水疱は認めなかった.

検査項目	結果値	単位	基準値
白血球数	9.7	×1000/ μ l	3.3-8.6
赤血球数	5.04	×1000000/	4.35-5.55
ヘモグロビン	14.2	g/dl	13.7-16.8
ヘマトクリット	43	%	40.7-50.1
血小板	358	×1000/ μ l	158-348
CRP	0.24	mg/dl	0-0.14
抗核抗体	80	倍	<40
SS-A抗体	0.5	INDEX	<10.0
SS-B抗体	7.6	INDEX	<10.0
抗Dsg 1抗体	6.1	U/ml	<20.0
抗Dsg 3抗体	<3.0	U/ml	<20.0

表1 血液検査所見

	A. 縦走潰瘍
【主要所見】	B. 敷石像
	C. 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫
【副所見】	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
【確診例】	[1] 主要所見のAまたはBを有するもの.
	[2] 主要所見のCと副所見のaまたはbを有するもの.
	[3] 副所見のa,b,cすべてを有するもの.
【疑診例】	[1] 主要所見のCと副所見のcを有するもの.
	[2] 主要所見のAまたはBを有するが潰瘍性大腸炎や腸型ベーチェット病, 単純性潰瘍, 虚血性腸病変と鑑別ができないもの.
	[3] 主要所見のCのみを有するもの.
	[4] 副所見のいずれか2つまたは1つのみを有するもの.

表2 クローン病の診断基準

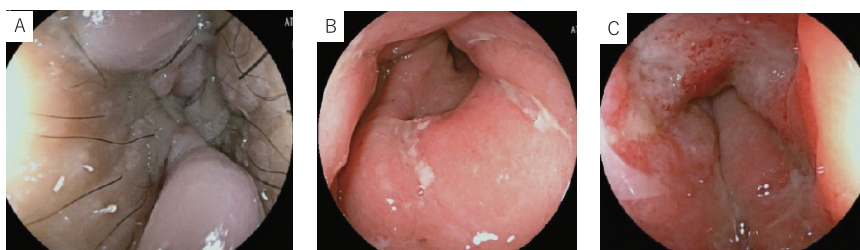


図3 小腸内視鏡検査の所見

A, B, C: 肛門皮垂 (A), 回腸末端の小びらん (B), 下部直腸・肛門に潰瘍多発 (C) といったクローン病に特徴的な所見を認めた.

処置及び経過: 当科初診時に血液検査 (表1), 右下顎臼歯部歯肉頬移行部の潰瘍部より生検を行った. 血液検査では自己免疫性水疱症を疑い, 抗Dsg1抗体, 抗Dsg3抗体, 抗BP180NC16a抗体についても探索したが, 結果は陰性であった. その他の項目でも特記所見を認めなかった. また, 病理組織学的所見は, 上皮下にリンパ球や形質細胞など炎症細胞が広く浸潤している非特異的炎症の所見を認めた. 検索範囲に肉芽腫の形成は見られなかった. 病理組織学的診断はNonspecific inflammation (図2) で, 口腔扁平苔癬

や腫瘍性病変などは否定された. 初診時から口腔内潰瘍病変に対してアズレンスルホン酸による含嗽とステロイド局所塗布による加療を継続したが, 口腔内病変の改善は認められなかった. 対症療法としてアセトアミノフェンにて適宜鎮痛しながら経過観察を行った. その間, 全身疾患に伴随する病変である可能性を考慮し, 皮膚科・眼科・小児科に対診した. 追加で行われた血液検査では, 赤沈・CRP・血清補体価 (CH50) の上昇を認めた. 皮膚科では粘膜類天疱瘡, および尋常性天疱瘡が鑑別疾患として検討されたが, 臨床所見,



図4 初診時より1年2か月後の改善時の口腔内写真
A, B, C: インフリキシマブ投与1か月で口唇の腫脹や潰瘍の消失が確認された。

血液検査所見, 年齢からその可能性は低いとされた。眼科では, 前眼部, 眼角部, 眼底いずれも異常はなく, ベーチェット病に関連するぶどう膜炎の所見も認められなかった。小児科では膠原病が疑われ, 今後顕在化する可能性が否定できないことから慎重な経過観察を行う方針となった。いずれの科でも確定診断に至らず, 初診時に挙げた鑑別疾患はいずれも否定されたが, 難治性疾患であったため全身症状が出現する可能性を考慮した。当院と患児の自宅の距離が約450 km離れており頻繁の受診は困難であったため, 約3か月ごとに経過観察の方針とした。初診から約1年後の再診時, 肛門部のかゆみや下痢などの腹部症状を訴えた。それを契機にCDを疑い当院消化器内科へ紹介した。消化器内科にて, 肛門に湿性皮垂, 二次孔を疑う膿汁口, 潰瘍の所見を認めた。これらはCDの典型所見であることから, 全消化管の検索が必要となり, 当院入院下に内視鏡検査を行った。下部内視鏡検査所見でも, 肛門皮垂, 回腸末端の小びらん, 下部直腸・肛門に潰瘍多発といったクローン病に特徴的な所見を認めた(図3)。以上これらの所見はクローン病の診断基準³⁾(表2)の, 副所見3つを満たしたため, CDの確定診断に至った。その後, 消化器内科での治療として, 免疫抑制剤(インフリキシマブ:TNF α モノクローナル抗体)投与が開始された。インフリキシマブ投与開始1か月後に上唇の腫脹は消失し, 口腔内の潰瘍も消失したため, 上唇腫脹, 難治性口内炎もCDに随伴していたものであることが明らかになった(図4)。腹部症状の改善を認めた後, アザチオプリン等の免疫調整剤が併用された。その後, 血液検査にてCRPの上昇を認めた際, 適宜アザチオプリンを増量しつつ定期的な経過観察を継続した。2022年3月に一度, 口内炎の出現とそれに伴う疼痛を自覚したが, 以後自覚症状なく, 初診より約2年後の現在まで経過良好である(図5)。

考 察

口腔内の難治性潰瘍は, 一般的に1か月以上治癒しないものというが, 定義や診断基準は確立されていない⁴⁾。自己免疫性水疱症, 口腔扁平苔癬, 腫瘍性病変, CDなど複数の鑑別疾患が挙げられる(表3)。一般的には血液検査や病理組織学的所見が決め手となり, 確定診断に至ることが多い。CDに随伴する口腔病変の病理組織学的所見の特徴として,

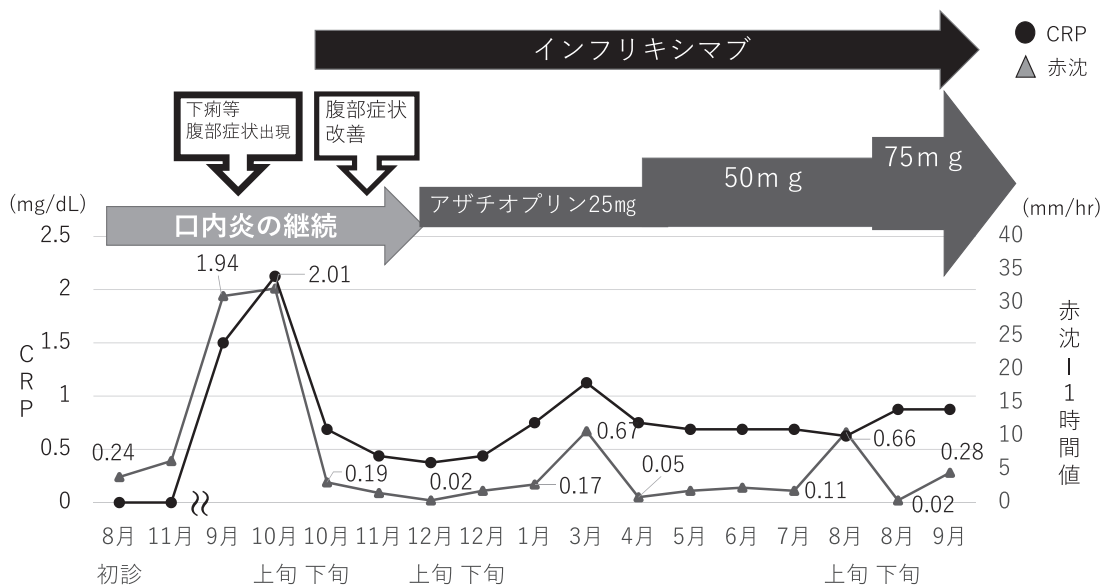


図5 本症例の経過

左側の縦軸にCRPの値を, 右側の縦軸に赤沈1時間値を設定し, 治療による値の変化を示す。初診時から約1年寛間口腔内潰瘍を認めたが, 免疫抑制剤であるアザチオプリン投与後に口内炎の消失を認めた。また同時期に腹痛, 下痢といった腹部症状も改善した。CRPおよび赤沈でモニタリングを行いアザチオプリンを増量し, 症状のコントロールを図った。

鑑別疾患	好発年齢	有病率 (10万人当たり)	除外できた理由
天疱瘡	40~60	2.79	病理所見, 血液検査で否定
類天疱瘡	60	5.63	病理所見, 血液検査で否定
シェーグレン症候群	50	52.56	血液検査で否定
ベーチェット病	20~40	12.32	潰瘍の所見から否定で, 皮膚科, 眼科では特徴的な所見は認められず, 消化器内科でのクローン病確定診断とともに否定
口腔扁平苔癬	60	12.70	視診, 組織診で否定
腫瘍	70	18.8	血液検査で否定
クローン病	10~20	37.76	本症例

表3 鑑別疾患の特徴と除外理由

非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が検出される。しかし、本症例では、口腔粘膜の生検では確定診断に至らず、長期の経過観察によって全身疾患に関連するものであることが明らかになり、診断につながった。挙げられた鑑別疾患の中では、CDを除く疾患は本症例と好発年齢に合致しない。CDは有病率からみてベーチェット病よりも高く⁵⁾、また日本人の生活様式の欧米化に伴い、CD患者は増加傾向にある。そのため、口腔症状を伴う症例や口腔症状を初発とするCD患者数も増加することが予想される⁶⁾。したがってCDの口腔症状について十分に理解して日常診療にあたる必要がある。過去30年間で口腔症状を契機として診断に至ったCD症例は、著者らが渉猟し得たかぎり本邦で11例であった(表4)。初診から診断までの期間は本症例では1年であったが、11例の平均期間は1年4か月であることから診断が容易ではないことが推測された。CDの確定診断は表3に示す診断基準を満たす必要があり、食道より下部の消化管所見によって決まる。本症例では副所見a, b, cの3つを満たした

ため、CDの確定診断に至った。多くの症例では主要所見Cを認め、確定診断に至ることが多いが本症例では副所見のみで確定診断に至り、CDの典型例とはいえない症例であった。口腔内潰瘍部より採取した生検組織からはCDに特徴的な肉芽腫性病変を認めず、難治性口腔潰瘍であると初期診断した。しかし、口腔病変の生検組織において、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の検出頻度は63~77%と腸管(45~71%)に比べて高いため口腔病変の生検は有用と考えられる⁷⁾。口腔病変の特徴で確定診断に至らない場合でもCDが疑われた場合は速やかに消化器内科医と連携を取り、内視鏡検査を依頼することが重要である。消化器所見の特徴としては、持続する全層性の炎症に伴い、腸管障害(狭窄、瘻孔)が出現し最終的には短腸症候群などの不可逆的な機能障害へ進行する。全消化管が標的となりうるが特に小腸、大腸が好発部位であり肛門病変も合併しやすい⁸⁾。よって、早期に発見し、加療を行うことが望まれる。本症例では消化器症状は経過観察開始から約1年後に初め

報告者(報告)	年齢	性別	初発部位	口腔症状	期間(※)	初診から診断までの期間
青松ら ¹¹⁾	14	男	口腔粘膜	アフタ性潰瘍	2か月	2か月
深見ら ¹²⁾	27	男	歯肉・舌・口唇・軟口蓋・咽頭	アフタ性潰瘍	3日	2か月
小島ら ¹³⁾	21	男	咽頭	潰瘍	7日	1週間
小島ら ¹³⁾	24	女	舌・咽頭	潰瘍	11日	1週間
大岩ら ¹⁴⁾	57	男	歯肉・舌下・頬粘膜・口角皮膚	潰瘍	1年3か月	3か月
平松ら ¹⁵⁾	13	男	口唇	腫脹	1年	記載なし
平山ら ¹⁶⁾	49	男	下唇	腫脹	4か月	記載なし
平山ら ¹⁶⁾	44	男	下唇	腫脹	3年6か月	記載なし
藤村ら ¹⁷⁾	22	女	口腔粘膜	アフタ性潰瘍	1年1か月	記載なし
当間ら ¹⁸⁾	29	女	軟口蓋・咽頭	潰瘍	記載なし	記載なし
角田ら ¹⁹⁾	63	女	歯肉・軟口蓋	腫脹	6か月	5か月
本症例	15	男	歯肉頬移行部	潰瘍	詳細不明	1年

表4 本邦における口腔症状が先行したクローン病の報告例

て腹痛、下痢、痔核等を認め、それが医療面接にて判明し、全身検索後にCDの診断に至った。診断に至った後初めて、肛門周囲の腫瘍とごく軽微な腹痛が初診時以前より認められていたことが、再度医療面接を行い明らかになった。しかし、患者は思春期で内向的な性格であり、症状について自ら積極的に話をしないこともあり、医療面接よりCDを鑑別疾患に挙げることに難渋した。すなわち、初診時の一度の医療面接や病理組織診のみでは鑑別疾患にCDを挙げるができず、患者と信頼関係を築き、経過観察を続け、腹部症状を認めて初めてCDを疑うことが可能となった。そのため、CDを鑑別するには継続的に腹部症状について医療面接することに加え、消化器症状や痔疾の有無などについて本人あるいは保護者に確認することも重要と思われた。小児および青年のCDは、成人患者とは対照的に、より複雑な病態を示すことが多いため、早期に診断することが非常に重要であるとされている。また、CDが成長、思春期、情緒の発達に影響を与える可能性があることから、このような患者への早期の確定診断の必要性が指摘されている⁹⁾。口腔内病変はCDの60%で口腔内の病変が確認されることがあり、5-10%の症例では、口腔病変が成人において初発症状である可能性が報告されている²⁰⁾。小児ではCDの口腔症状はまれであり、腸の炎症性病変に先行して、あるいは一致して出現することがあり、診断が遅れることが多い。一方、CDは約30%の患者が腹部症状に先行して肛門部症状がみられる¹⁷⁾とされ、肛門部症状が早期発見の一助となり得る可能性が本症例で示唆された。

CDの治療法として一般的には初発・診断時や活動期には寛解導入を目的とした治療を行い、いったん寛解が導入されたら長期に寛解を維持する治療を行う。治療法には薬物療法、栄養療法などの内科的治療法と外科的治療法があり、単独で、あるいは組み合わせて治療法が選択される。小児では原則として、最初に栄養療法を中心に治療法が選択されることが多い。多くの患者では外来治療により日常生活や就学・就労が可能であるが、重症あるいは頻回に再燃し、外来治療で症状の改善が得られない場合には入院や外科的治療を考慮する³⁾。

結 語

口腔病変を伴ったCDの1例を経験し、若干の文献的な考察を加え報告した。難治性の口腔潰瘍は、様々な全身的症状に関連しており、十分な医療面接と経過観察および医科との連携が重要になる。

利 益 相 反

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

謝 辞

多大なご助言および加療を賜りました当院皮膚科・岩田浩明先生、眼科・藤田幸大先生、小児科・山田雅文先生、消化器内科・桂田武彦先生、病理診断科・松野吉宏先生に深謝致します。

参 考 文 献

- 1) Brian Veauthier: Crohn's Disease: Diagnosis and Management. Am Fam Physician 98: 661-669, 2018.
- 2) Glick M: Burkets's oral medicine 12th edition. BC Decker, Ontario, 2015.
- 3) 久松理一: 潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針. 令和4年度改訂版. 31-33. 2023. Available at: <http://www.ibdjapan.org/pdf/doc15.pdf>. Accessed October 10, 2023.
- 4) 桜井大樹: 難治性口腔咽頭潰瘍症例の検討. 耳鼻免疫アレルギー 38: 83-86, 2020.
- 5) 令和2年度 衛生行政報告例 令和2年度末現在. 2020. Available at: <https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2022/03/koufu20211>. Accessed October 10, 2023.
- 6) 西脇祐司, 村上義孝: 炎症性腸疾患の疫学 本邦におけるIBDの患者動向. 臨消内科 34: 710-713, 2019.
- 7) Plauth M, Jenss H, Meyle J: Oral manifestations of Crohn's disease. An analysis of 79 cases. J Clin Gastroenterol 13: 29-37, 1991.
- 8) 久松理一: 炎症性腸疾患 - 診断と治療の最前 -. Gastroenterological Endoscopy 61: 1523-1537, 2019.
- 9) 新井勝大, 工藤孝広, 熊谷秀規, 齋藤 武, 清水泰岳, 高橋美智子, 立花奈緒, 南部隆亮, 内田恵一, 国崎玲子, 石毛 崇, 福岡智哉, 虻川大樹, 清水俊明, 田尻 仁: 小児クローン病治療指針 (2019年). 日本小児栄養消化器肝臓学会・日本小児IBD研究会 33: 90-109, 2019.
- 10) 長沼 誠, 藤井俊光, 渡辺 守: 粘膜治癒・長期予後の面から見た難治性炎症性腸疾患の治療戦略. Jpn. J. Clin. Immunol 35: 99-106, 2012.
- 11) 青松友槻: 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. 日小児栄消肝会誌20: 5-10, 2006.
- 12) 深見 悟: 口腔病変を伴ったクローン病症例. 口咽科 15: 191-197, 2003.
- 13) 小島千絵: 口内炎、咽頭潰瘍が先行したクローン病の治療経験. 口咽科 15: 185-190, 2003.
- 14) 大岩伊知郎, 下郷和雄, 藤原成祥, 梅村昌宏, 大重日出男, 木賀紀文, 荒木一将, 佐久間英規: 口腔粘膜病変を機に診断されたクローン病の2例. 愛知学院大歯会誌 40:

- 577-581, 2002.
- 15) 平松英文, 安富素子, 藤永英史, 宮崎 文, 奥村光祥, 吉田 晃, 田中里江子, 百井 亨: 肉芽腫性口唇炎を初発程状とし1年後に小腸型クローン病と診断した13歳男児例. 日小児栄消肝会誌 13:27-30, 1999.
 - 16) 平山賀士子, 狩野葉子, 塩原哲夫: 肉芽腫性口唇炎が先行した Crohn 病の2例. 皮膚臨床 39:165-168, 1997.
 - 17) 藤村宣意, 西下千春, 上滋夫, 水野 充, 鴨井隆一, 星加和徳, 内田純一, 飯田三雄: 皮膚病変と口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.
 - 18) 当間由子, 落合豊子, 藤田日出夫, 徳橋和子, 鈴木啓之, 森島隆文: 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. 皮膚臨床 33:1397-1401, 1991.
 - 19) 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: 歯肉腫脹を初発症状としたクローン病の1例. 日口内誌 23:84-89, 2017.
 - 20) G Favia, L Limongelli, A Tempesta, E Maiorano, S Capodiferro: Oral lesions as first clinical manifestations of Crohn's disease in paediatric patients: a report on 8 cases. Eur J Paediatr Dent 21:66-69, 2020.

CASE REPORT

A case of Crohn's disease with oral lesions that was difficult to diagnose

SAKATA Ken-ichiro¹⁾, TOKUNAGA Takaaki¹⁾, Imamachi Kenji¹⁾, SHIMURA Takumi¹⁾
KIMURA Taku¹⁾, MATUDA Aya²⁾, SATOH Akira¹⁾, SATO Jun¹⁾ and KITAGAWA Yoshimasa¹⁾

ABSTRACT : Crohn's disease (CD) is a granulomatous inflammatory disorder with no known cause that develops in the gastrointestinal tract. Oral lesions are associated with CD in 4 %–20 % of cases. These oral lesions typically occur at the same time as intestinal lesions, but can precede intestinal lesions in 30 %–60 % of cases. We describe a case of CD in a 15-year boy who presented with swollen lips and refractory oral ulceration. He attended our department for a thorough examination after visiting a dentist at a nearby hospital for multiple stomatitis. At the initial examination, he exhibited diffuse swelling of the upper lip and multiple intraoral ulcers, which did not improve with steroid ointment. At 1 year after his first visit, he complained of abdominal symptoms and was referred to the Department of Gastroenterology. Upper gastrointestinal endoscopy led to a suspected diagnosis of CD. Treatment with immunosuppressive drugs was initiated, and the oral lesions improved. The patient is currently under medication control. When examining a patient with lip swelling and refractory oral ulcerative lesions, CD should be included as a differential diagnosis. Furthermore, it is important to conduct a thorough medical interview, provide follow-up observations, and collaborate with medical specialists for early diagnosis and treatment.

Key Words : refractory oral ulcers, abdominal symptoms, nonspecific inflammation, child, Crohn's disease

¹⁾ Oral Diagnosis and Medicine, Faculty of Dental Medicine and Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University

²⁾ Vascular Biology and Molecular Pathology, Faculty of Dental Medicine and Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University