

【Problem list】

- # 口腔内潰瘍
- # 生殖器潰瘍
- # 発疹（膿疱性・ざ瘡様丘疹、結節性紅斑）

【鑑別診断】

感染性・非感染性の両方で上記病変は起こりうる。

若年男性、性交渉歴から

性感染症

- ・梅毒

1期（3週～3か月まで）：陰茎・外陰部を中心に硬結（無痛性初期硬結）、硬性下疳、所属リンパ節腫脹（無痛性横ね）

2期（6週～1年）：1期症状が2-5週間で自然治癒したのち、皮膚の紅斑・丘疹（バラ疹）、全身リンパ節腫大、肛門外陰部扁平コンジローム、脱毛、髄膜炎、肝炎、腎炎

潜伏期（1～3年）：無症候性

3期：①3-10年 結節性梅毒疹、皮膚・肝・骨等にゴム腫（肉芽腫性病変）

②10年以後 大動脈炎、大動脈瘤（弓部）、中枢神経症状（進行麻痺）、脊髄癆、難聴、視力障害、関節破壊

→症例とは皮膚所見が合致しない。

この患者では膿疱性の潰瘍を認めており、2期梅毒に見られる斑状・斑丘疹状の皮疹とは形態学的に異なる。また、性器周囲の潰瘍病変は梅毒では浅く、平たいことが多く、深い潰瘍形成は非典型的。

- ・単純ヘルペスウイルス

口腔内潰瘍を呈するが、膿疱性の皮疹は矛盾する。

- ・淋病

発熱、咽頭炎、皮下の小結節、膿疱性皮疹を呈するが、粘膜の潰瘍は起こさない。また、この患者では尿道炎のエピソードがない。

- ・鼠径肉芽腫、性病性リンパ肉芽腫

性器の病変が見られ、まれに口腔内潰瘍が見られることもあるが、全身の皮膚症状が出現することは非典型的、また結節性紅斑は見られないのが普通。

- ・HIV

斑丘疹状の皮疹はよくみられるが、HIVでは感染後3-6週間後に伝染性単核症様の症状が出現することから、性交渉時期と合致しないこと、口腔内・外陰部潰瘍も見られないのが一般的。

プライマリな皮膚疾患から

水泡性皮膚疾患

- ・尋常性天疱瘡、水泡性類天疱瘡

性器にびらん性の病変をきたす自己抗体関連の水疱性皮膚疾患。

中高年に好発し、本症例ではみられない皮膚の水疱が特徴的。

- ・粘膜類天疱瘡

扁桃や結膜、性器粘膜など皮膚表面に水泡ができる皮膚疾患。

通常、表皮の紅斑、びらんが主で、深い潰瘍形成はみられない。

また、上記水疱性皮膚疾患は自然治癒しない。

そのほかプライマリな皮膚疾患

性器粘膜や口腔内の発疹、びらんをきたし、NSAIDs や抗生剤の暴露でも起こるものを挙げた。

- ・多形性紅斑

標的状病変と呼ばれる、紅斑の中心に陥凹や発赤の増強をみとめる。通常表皮粘膜のびらん形成はみられない。

- ・扁平苔癬

頬粘膜を傷害し、Wickham's 線条といわれる白色網状の紅斑が見られることがあり、時に上皮の落屑や潰瘍をみる。また、発疹は痒みを伴い、紫色の紅斑・丘疹がみられ、特に屈筋の表面にできやすい。性器のびらんとしては、亀頭に紫色の丘疹が典型的で本症例とは一致しない。

- ・中毒性表皮壊死症

急性、爆発的な onset をもち、原因薬剤投与後 8 週以内に起こる。短いインフルエンザ様の前駆症状ののち、有痛性の麻疹様皮疹が広がり、表皮の壊死や表皮下の水泡（熱傷に似る）をきたす。Nikolsky 現象陽性。

これら 3 疾患は皮膚や粘膜の生検が診断の補助となる。

炎症性腸疾患家族歴を持つことから

クロウン病

5-15%に口腔内アフタ性潰瘍をもち、約 40%以上の症例で腸外病変を認める。

関節炎、ブドウ膜炎、結節性紅斑、壊死性膿皮症など。まれに鼠径部の折り目や、外陰部のひだや陰囊の周りにナイフで切ったようなあとが見られることがある。

診断には生検が必要。

多くの症状（アフタ性潰瘍、結節性紅斑に似た病変）が一致するが、膿疱性の発疹や消化器症状（下痢、腹痛）を認めないことから否定的である。

ベーチェット病

膠原病類似疾患の一つで、口腔内・性器潰瘍、発疹、炎症性眼病変、血管炎を特徴とする。

多くの地域で発症が確認されているが、特に極東、中東、地中海沿岸部で報告が多い。

20-30 歳の成人に好発し、単純なアフタ性潰瘍と区別がつかない口腔内びらん、唇・頬・歯肉・舌・口蓋・口腔底・咽頭・扁桃など上皮粘膜に広がる。

通常のアフタ性潰瘍と比較し、ベーチェット病の口腔内潰瘍はサイズが大きめで、治癒に時間がかかり、

癒痕化しないのが普通。性器の潰瘍は80%の患者にみられ、境界明瞭で、陰茎、陰囊に出現し、1か月程度で癒痕を残さず治る傾向にある。また、鼠径部や会陰部に出現することもある。口腔内・性器病変については本症例と矛盾しない。

その他皮膚所見として、膿疱性丘疹やざ瘡様の発疹や結節性紅斑に似た病変も見られる。約半数の症例で、針刺しなどにより48時間以内に無菌性膿疱の形成が見られる。これは針反応と呼ばれ、特に極東・中東の患者で出現報告が多い。感度は高くないが、特異度が非常に高い。また、関節炎や変形を伴わない小関節炎もしばしばみられる。

この患者では目の症状を持たないが、50%の患者で非肉芽腫性ブドウ膜炎や網膜血管炎またはその両方を合併する。まれに中枢神経合併症や粘膜びらんにつながる消化管の炎症や心膜炎・心筋炎など心臓合併症、精巣上体炎、動脈・静脈の血栓症素因となる血管炎を合併する。診断は臨床所見によるが、皮膚粘膜の生検も診断の手助けとなる。

ベーチェット病除外診断として、

Sweet 病

ベーチェット病同様の全身性紅斑、また膿疱や小水疱、結節性紅斑などを呈する。

背景に種々の疾患があることが知られており、特に血液疾患（MDS,AML など）は悪性腫瘍合併例の80%以上を占める。

病理組織学的に真皮に密な好中球浸潤を認めるが、血管炎をみとめない。

Reiter 症候群

非淋菌性尿道炎や細菌性腸炎などの2-4週間後に発症する関節炎で、関節炎、結膜炎、尿道炎を三主徴とする疾患。

連環状亀頭炎、口腔粘膜潰瘍が見られることがある。

Lipschutz 潰瘍

Lipschutz 潰瘍は若年女性に発症する急性外陰潰瘍の一種である。明確な診断基準がないため、外陰ヘルペスやBehchet 病を否定して初めて診断に到達する場合が多い。

結節性紅斑（特発性）

下腿伸側に好発する圧痛を伴う紅色結節

バサン硬結性紅斑

女性の下腿に好発する皮下結節。結節性紅斑に似るが、急性炎症に乏しく、潰瘍を伴い癒痕治癒する。圧痛をとまなうこともある。

遊走性、単発性血栓性静脈炎

DVT のいわゆる表在型

#サルコイドーシス

罹患部位は肺（90%）が最多。ついで、目（20%）、皮膚（10%）

類上皮細胞肉芽腫によって多彩な皮膚病変を生じる特異疹と、反応性の炎症病変による非特異疹に大別される。

結節性紅斑、多形紅斑などさまざま。潰瘍形成なし。

#関節リウマチ

皮膚所見はリウマトイド結節と血管炎による下腿潰瘍が特徴的。

#SLE

皮膚粘膜症状は頬部紅斑（蝶形紅斑）、円板状皮疹、口腔潰瘍、光線過敏症、脱毛など。

検査所見は、汎血球減少、補体低下

【病理結果】 下唇の潰瘍部と四肢の皮疹の2か所を採取。

下唇では小血管の炎症と、好中球、リンパ球の浸潤を認めた。

体表の皮疹からは毛嚢炎および、小血管の炎症を認めた。(fig1)

ベーチェット病では組織病理学的に白血球破壊性やリンパ球性血管炎が多く起こり、表皮血管周囲の炎症や深い血管周囲の炎症ないしはその両方や、毛包炎や毛包周囲の炎症もしくはその両方が高頻度に見られる。

【治療経過】

皮膚障害、関節炎に対してコルヒチンを開始した。付け加えて、進行性の嚙下痛があり、これが患者において最も衰弱させた因子であり、プレドニゾロンも開始した。

1日のうちに患者は食事がとれるまで回復し、同様に口腔ない潰瘍・発疹も治癒傾向を認めた。潜在性の眼疾患をルールアウトするため眼科受診としたが、眼疾患は認めなかった。患者は退院し、プレドニゾロンはテーパリング、膠原病専門の近医にてフォローとなった。患者はコルヒチンと少量プレドニゾロンにて経過は良好とのことである。

【確定診断】

ベーチェット病

【概要】

特定疾患治療研究対象疾患の一つで、全身性小血管炎による多彩な病像を呈する。

本邦での患者の分布は北高南低。推定患者数は約15000人。20-40歳代に多い。性差は見られない。

遺伝的素因で、HLA-B51の保有率が高い（60%）。男性若年発症で重症例が多い。

近年、眼症状を有する重症型は減少してきている。

【診断】

ベーチェット病診断基準 (厚生労働省診断基準一部改編)

『主症状』

1. 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍 (舌・口唇粘膜・粘膜・歯肉)
必発、かつほとんどで初発症状、円形の有痛性潰瘍をきたす。
2. 皮膚症状 (90%)
皮膚の被刺激性亢進 (活動性と関連)、レイノー現象は陰性
 - a. 結節性紅斑 (四肢、特に下腿伸側に好発し有痛性である)
 - b. 皮下の血栓性静脈炎 (疼痛を伴う索状硬結として触知)
 - c. 毛嚢炎様皮疹 (顔面・頸部・背部に好発)、ざ瘡様皮疹
3. 眼症状 (70%)
霧視、眼前黒点、特にブドウ膜炎は失明率が高い (罹患者の 25%)
 - a. 虹彩毛様体炎 (再発性前房蓄膿性虹彩炎) → 前房蓄膿が特徴的
 - b. 網膜ブドウ膜炎 (網脈絡膜炎) 網膜の浮腫状混濁、浸出斑、出血斑、網膜血管炎
 - c. 上述の a,b を経過しと思われる虹彩後癒着、水晶体上色素沈着、網膜脈絡膜萎縮、視神経萎縮、併発白内障、続発性緑内障、眼球癆
4. 外陰部潰瘍 (70%)
陰囊、陰茎、小陰唇・大陰唇・膣壁等の有痛性の境界明瞭な潰瘍

『副症状』

1. 変形や硬直を伴わない関節炎 (50-60%)
一過性で大関節性。発現期間は 1 週間前後。X 線で異常所見なし。
2. 精巣上体炎
一過性でしばしば再発。局所の疼痛と腫脹。疾患特異性が高い。
3. 回盲部潰瘍で代表される消化器病変
回盲部～上行結腸に多発する難治性易穿孔性潰瘍。
4. 血管病変 (基幹動・静脈とその分枝の病変が主体)
動脈: 動脈瘤 (腹部、大腿、腸骨動脈など全身のあらゆる動脈に発生)
静脈: 主症状の深部静脈血栓症は下肢に多いが、次いで上・下静脈の閉塞性病変も多い。→ Budd-Chiari 症候群、SVC 症候群
・肺血管系にも病変が生じ、致命的な喀血をきたすことがある。
* 膠原病、膠原病類縁疾患のほとんどは動脈系の血管炎が主体であるのに対し、ベーチェット病では静脈系の血管障害が主体である。
5. 中等度以上の中枢神経病変
多彩な中枢神経症状 (髄膜炎様症状、脳幹症状、脳神経麻痺) で、寛解と増悪を繰り返しつつ最終的には不可逆となる (末梢神経症状は少ない)

1. 完全型：主症状4つ
2. 不完全型：①主症状3つ、②主症状2つ+副症状2つ、③眼症状+主症状1つ、④眼症状+副症状2つ
3. 疑い：主症状の一部が出現
4. 特殊病型
 - a. 腸管型ベーチェット病：消化器症状が臨床的に前面にでるもの。
 - b. 血管型ベーチェット病：大血管症状が臨床的に前面に出るもの。
 - c. 神経型ベーチェット病：中枢神経症状が臨床的に前面に出るもの。

【検査】

- ・皮膚の被刺激性の亢進を反映する針反応は本症に特異性が高い。無菌の注射針を前腕部の皮膚に刺入し、24-48時間後に同部の発赤・膿疱の形成を認めれば陽性である。
- ・活動期には末梢血白血球増多・血沈の促進・血清CRP陽性、血清補体価の上昇などが見られる。
- ・リウマトイド因子や抗核抗体などの自己抗体は通常陰性。
- ・HLA-B51との相関が認められるが、その頻度は50-60%である。

【重症度分類】

Stage I：眼症状以外の症状（口腔粘膜のアфта性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍）のみられるもの

Stage II：Stage Iの症状に眼症状として虹彩毛様体炎が加わったものないしは関節炎・精巣上体炎が加わったもの

NEJM 勉強会 2015年3月24日 Cプリント

Case7-2015:A 25-Year-Old Man with Oral Ulcers,Rash,and Odynophagia

Stage III：網脈絡膜炎がみられるもの

Stage IV：失明の可能性があるが失明に至った網脈絡膜炎およびそのほかの眼合併症がある。

または、活動性・重度の後遺症を残す特殊病型

Stage V：生命予後に危険のある特殊病型、中等度以上の知能低下を有する進行性神経ベーチェット病

【治療】

重症度分類に応じた治療をおこなう。

重篤な視力障害を残しうる眼病変、生命予後に影響を及ぼす特殊病型（神経・血管・腸管）に対しては積極的な薬物治療を行うが、粘膜・皮膚病変に対してはステロイドの外用療法で対応する。コルヒチンは好中球機能を抑制することから、基本治療薬として用いられるが、乏精子症などの副作用に留意する必要がある。難治性の眼病変については、シクロスポリン、場合によってはインフリキシマブを使用する。難治性の特殊病型に対しては、ステロイド、メトトレキサート、場合によってはインフリキシマブの投与を考慮する。

Stage I：皮膚粘膜症状のみ→ステロイド外用療法

Stage II : 虹彩毛様体炎→コルヒチン+ステロイド外用療法

関節炎・精巣上体炎→コルヒチン+非ステロイド性抗炎症薬

Stage III : 網脈絡膜炎→コルヒチン、シクロスポリンおよびステロイド外用療法

Stage IV : 重度の網脈絡膜炎→コルヒチン、シクロスポリンおよびステロイド外用療法あるいはステロイドの全身投与、インフリキシマブ

特殊病型（腸管・血管・神経）→中東量以上のステロイド全身投与に加えて個々の病態に応じた治療を行う

Stage V : 生命予後に危険のある特殊病型→大量のステロイドにステロイドパルス両方あるいはシクロフォスファミド、アザチオプリンなどを加える

進行性神経ベーチェット病→少量のステロイドに加えてメトトレキサート少量パルス両方を行う、抵抗性の場合インフリキシマブ併用