

臨床懇話会

第 470 回東京医科大学臨床懇話会

慢性腎不全を伴う喫煙常習患者の舌白板症に併発した膿原性肉芽腫

Pyogenic granuloma of the tongue with leukoplakia in a chronic renal failure on smoking habit

日 時：平成 29 年 10 月 4 日（水）17:30～18:30
会 場：東京医科大学茨城医療センター
医療福祉センター 1 階 多目的ホール
当 番 分 野：東京医科大学茨城医療センター歯科口腔外科学
関連診療科：東京医科大学茨城医療センター腎臓内科
東京医科大学茨城医療センター消化器内科
東京医科大学茨城医療センター病理診断部
司 会：松尾 朗（歯科口腔外科 教授）
発 言 者：千喜良 仁（歯科口腔外科）
平山 浩一（腎臓内科）
池上 正（消化器内科 教授）
松本 暢彦（病理診断部）

松尾（司会）：皆様、お忙しいところお集まりいただき、ありがとうございます。これから第 470 回東京医科大学臨床懇話会を始めたいと思います。

本日は、茨城医療センターの歯科口腔外科が担当ということで、腎臓内科、消化器内科、それから病理診断部のご協力を得まして、腎不全を伴う喫煙常習患者の舌白板症に併発した膿原性肉芽腫について話します。学生さんから見ると、ちょっとわからない言葉ばかり出てくりますが、基本的に、白板症や膿原性肉芽腫は口の中の軟組織にできる病気のことです。

あと、「腎不全を伴う」と書いてあるんですけども、腎不全の患者さんは、こういうものを処置するときに、非常に血が止まりにくい。特に透析している患者さんにはいつも苦労しますが、特にこの患者さんはすごく苦労しました。腎臓内科の先生とは、透析の患者さんに関して、どうやって血を止めるかいつも相談していますが、これは口腔外科だけの問

題ではなく、外科一般にかかわってくる問題だと思っていますので、今回はその辺を中心に話をしていきたいと思っています。

また、白板症と膿原性肉芽腫が一緒に出てくるのは、ある意味、ちょっと珍しいので、その辺は病理の先生にご解説いただきたいと思っています。

それでは、まず、口腔外科の千喜良先生から、症例の概要についてお話しいただきたいと思っています。千喜良先生、よろしくお願ひします。

千喜良（歯科口腔外科）：口腔外科の千喜良です。よろしくお願ひ致します。

では、慢性腎不全を伴う喫煙常習者の舌白板症に併発した膿原性肉芽腫について発表いたします。

今回、我々は、透析中の慢性腎不全を伴う喫煙常習者の舌白板症に併発した、易出血性病変である膿原性肉芽腫の止血管理に苦慮した症例を経験したので、報告いたします。

患者は 59 歳男性。主訴は舌の腫瘤部から出血を

繰り返している。

7~8年前より舌から反復性に出血を認め、4年前から舌背部の腫瘍が徐々に増大。近ごろ、出血が頻回になったとのことで、消化器内科よりご紹介をいただきました。

既往歴は、糖尿病、高血圧症、C型肝炎、糖尿病性腎症に伴う慢性腎不全にて透析治療中でありました。

生活歴は、40年間、1日20本の喫煙習慣があります。

内服はカルタン、フロセミド、フェブリク、レミッチカプセル、アムロジピン、ミカルディス、ピタバスタチン、アモバンとなっております。

初診時、中央舌背部に30×20mm大、右側舌背部に20×10mm大の境界明瞭、表面一部凹凸を認め、有茎性、色調不正、弾性軟、易出血性の腫瘍、一部潰瘍を認めました。

病変の周囲に硬結は認めませんでした。

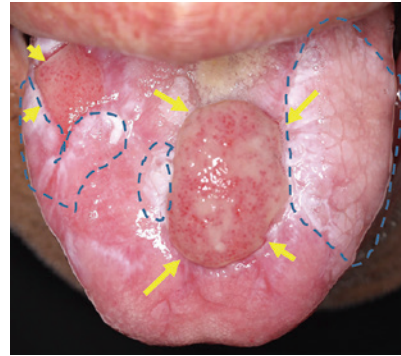
舌背部には、腫瘍に加えて、無痛性の白色病変を認めました(図1)。

MRIでは、舌背部中央に境界明瞭な楕円形の病変が存在することがわかります(図2)。

矢状断面、冠状断面像から、舌背部に境界明瞭な隆起性の病変が認められました(図3)。

血液検査においては、白血球、CRPともに異常値は示しませんでした(図4)。

診断までの経過です。今回、2017年4月に当科初診となり、細胞診実施。結果はClass IIでした。透析中でありましたため、かかりつけ内科に対診を



矢印:腫瘍性病変部
破線:白色調病変部

図1 初診時口腔内所見

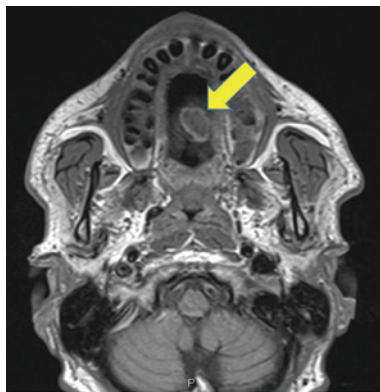
行い、2017年5月上旬に消化器内科にて検査予定があったため、その後に生検の計画を立案する予定とさせていただきました。

2017年5月上旬の消化器内科でのコールドポリペクトミー後、下血、貧血にて緊急入院。入院中も舌腫瘍部から出血を頻回に生じており、圧迫止血にて対応しておりました。出血は人工透析後に認めておりました。

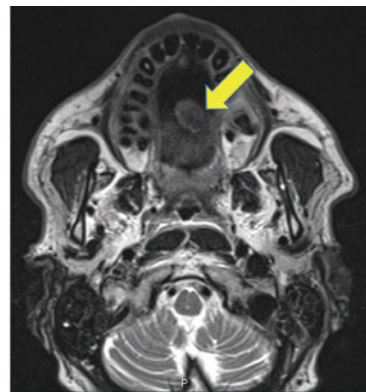
退院予定間際に、再度、舌腫瘍部から多量の出血を認め、退院延期、当科での処置が必要となり腎臓内科にコンサルトを行い、鎮静下での手術計画を立案しました。

細胞診、画像所見、CRP、WBC、舌腫瘍の性状、経過より、悪性腫瘍の可能性は乏しいと判断し、腫瘍の全摘術を立案いたしました。

今回の手術では、腫瘍が完全に取り切れる範囲で、メス、電気メスを用いて腫瘍の切除を行い、創部にはPGAシートを貼付し、その上からフィブリン糊



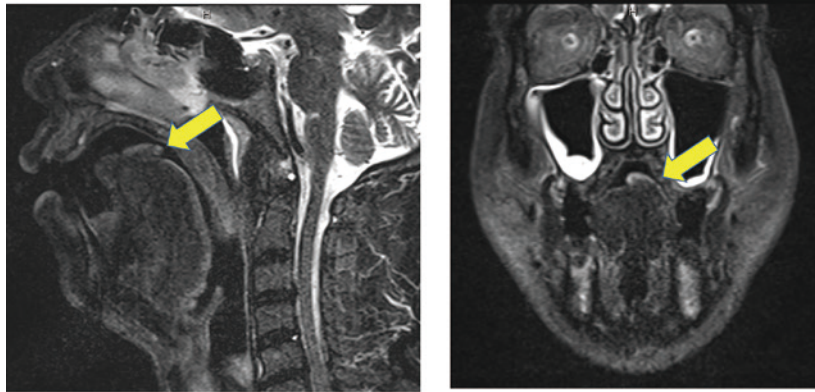
T1強調



T2強調

矢印部に境界明瞭な病変を認める

図2 MRI所見



T2強調

矢印部に隆起性の病変を認める

図3 MRI 所見

白血球	7,800/ μ L	
赤血球	199万/ μ L	L
ヘモグロビン	6.3g/dL	L
血小板	18.4万/ μ L	
AST	21U/L	
ALT	21U/L	
γ -GTP	73U/L	
血清蛋白	6.5g/dL	L
アルブミン	3.5g/dL	L
eGFR	4.346mL/min/1.73m ²	
CRP	0.10mg/dL	
PT(INR)	1.13	

図4 血液検査所見

を散布し、手術を終了いたしました(図5)。

病理組織像は、腫瘍内部では、毛細血管や細小血管が増生、間質は浮腫状で、軽度のリンパ球、形質細胞、好中球浸潤を伴っておりました。

確定診断は血管拡張性肉芽腫でした(図6)。

創部の経過を示します。術後1週間ではPGAシートは付着しておりますが、2週間では脱離が認められました。術後の肉芽形成にも遅延が認められ、透析後に舌からの自然出血を認め、緊急搬送となりました。その際、診察時には止血が認められました。既往の糖尿病による創傷治癒の遅延により、肉芽形成にも影響が出たものではないかと考慮いたします。

また、術後は喫煙習慣の改善も指導させていただきましたところ、経過を追うごとに、初診時に認め

られておりました舌の白色病変も改善傾向が認められております。

3カ月後では、舌背部の創部は完全に上皮化を認めました。

2週後にPGAシートがはがれたことによって自然出血したものと考えております(図7)。

血管拡張性肉芽腫は従来、膿原性肉芽腫とも呼ばれております。1897年に初めてPoncetらがこの疾患を最初に記載。その際は、Human botryomycosisと名づけておりました。

1904年にHartzellが4症例を詳細に検討して、この疾患を膿原性肉芽腫と呼称いたしました。

膿原性肉芽腫は、ISSVA分類によると、血管系腫瘍に分類されており、臨床学的、免疫組織化学的特徴から、LCHとnon-LCHの2つの病態に分類されるようになりました。

LCHの特徴として血管の分葉状分布。non-LCHの約15%には成熟した線維組織が血管豊富な肉芽組織中に認められるとの報告があります。

膿原性肉芽腫の発生機序です。膿原性肉芽腫は、「微小な傷に対する過剰な修復反応・局所的な刺激に対する反応性新生物」と考えられております。最近では、毛細血管性血管腫が外傷や感染によって二次的に修飾を受けて肉芽形成を伴ったものという考えが主流であります。

好発部位は、歯肉、口唇、舌。赤坂らは20例の症例をしまして、口唇に30%、舌に25%、歯肉に20%という分析結果を出しております。

膿原性肉芽腫の治療法です。腫瘍の切除が基本と

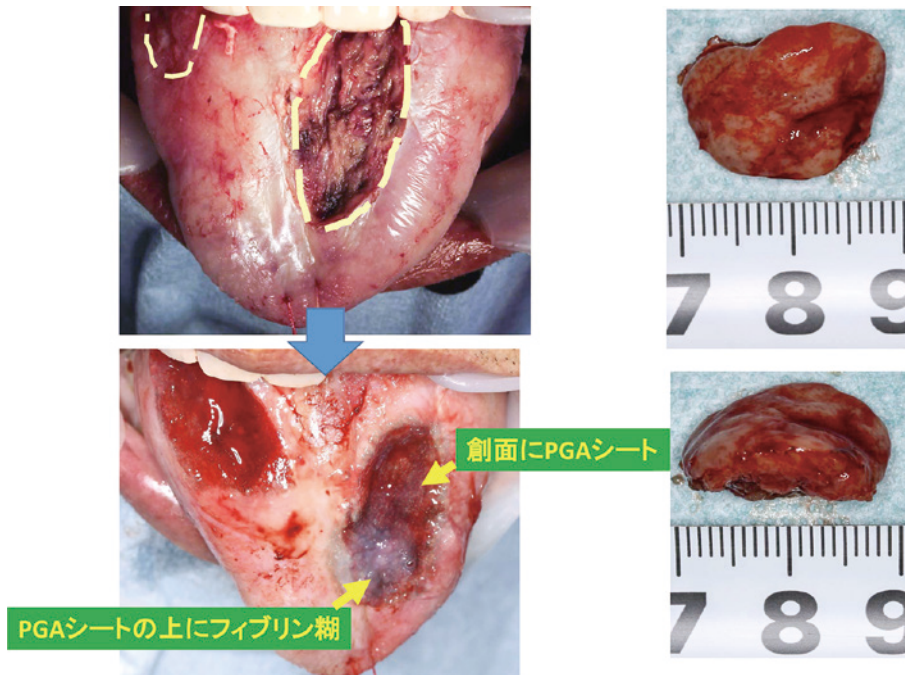
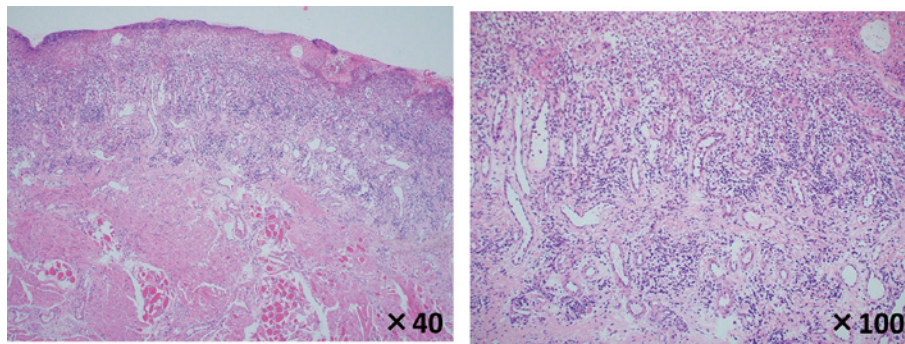


図5 術中写真、摘出物



腫瘍内部では、毛細血管や細小血管が増生、間質は浮腫状で軽度のリンパ球・形質細胞・好中球浸潤を伴う

確定診断: 血管拡張性肉芽腫(膿原性肉芽腫)
granuloma teleangiectaticum

図6 病理組織像【HE染色】

なります。その後、縫縮というパターンとPGAシートを貼付というパターンがあります。縫縮により舌に強い拘縮が予想される場合は、PGAシートを利用する場合があります。

結語となります。膿原性肉芽腫は何らかの刺激によって生じますが、本症例では切除後の創部上皮化の遅延が出血コントロールの困難さの誘因となりました。

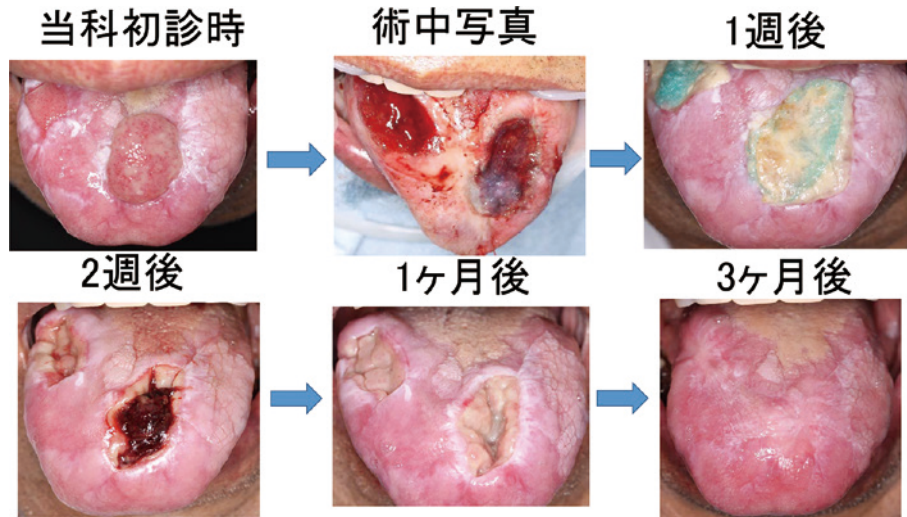
創傷治癒が遅延した原因として、糖尿病性腎不全や喫煙の影響などが考えられ、悪習慣の除去及び止

血に対する配慮が重要であることが改めて認識されました。

以上で発表を終わります。ご清聴ありがとうございました。

松尾：千喜良先生、ありがとうございました。

腫瘍ができ、その腫瘍が切除する前から、非常に出血が多く何度も圧迫して止血したけれどもなかなか止まらない。そこで、切除をしたけれど、やはり創傷治癒するまでは止めにくかったというのが基本的な概要になるかと思います。



創傷治癒が遅延例・止血困難例では出血等のトラブルの可能性

図7

それでは、どのように当院に入院してきたかに関して、消化器内科の池上先生、ご解説いただければと思います。

池上（消化器内科）：こんばんは。消化器内科の池上と申します。

この症例は、維持透析を行われているかかりつけ医の先生から私どものところに紹介されたケースですが、そもそもの原因は、C型肝炎が陽性ということがあって、この治療をしてもらえないかということでご紹介いただいたわけです。

それで、診ているうちに、大腸にポリープがあるとか、あと、本人が言うには、舌のところに、今お話があったような腫瘤があって、何とかならないかというご相談があって、松尾先生にお願いしたわけなんですけど、今日少し触れておきたいのは、腎不全の患者さんのC型肝炎の感染に関してのお話です。

これは、透析の先生方にはよくご紹介申し上げていますが、C型肝炎に感染している場合に、末期の腎不全の患者さんと、そうでない患者さんと比べても、肝臓の発がんリスクは変わらないというデータが既に出ています。

透析の患者さんは、どちらかというと、透析をやっていると、いわゆる肝機能、AST、ALTの数値が下がるとというのが通常ですが、それで安心してると、油断すると肝臓がんが出る患者さんがいて、肝発がんということを意識しなくてはいけないということが言われております。

透析学会が出したC型肝炎ウイルスの治療ガイ

ドラインにも書いてありますように、HCV感染透析患者は非感染透析患者に比べて有意に生命予後が不良であるとされています。

それから、HCV感染透析患者では、肝硬変があるかどうか、肝細胞がんの早期発見を目的とした定期的なフォローアップを実施することを推奨するというふうにされています。ですので、透析でトランスアミナーゼが低いからといって、なかなか安心はできないというわけです。

肝臓学会のほうも、C型肝炎の治療ガイドラインというものをを出していて、透析例、腎機能障害例に関しても、どのように考えるべきかというステートメントを出しております。一般的に、透析患者さんにおけるHCV持続感染者の割合は6.5%ぐらいとされていますが、一般のポピュレーションで大体1%と言っておりますので、随分割合が高い。しかも、男性で透析歴の長い患者さんほどHCV抗体陽性率が高いとされています。透析患者さんはHCV感染のハイリスクグループなわけです。

今お話ししたガイドラインにもあったように、慢性腎臓病患者においては、HCV感染そのものが腎機能低下のリスクとなる。それから、透析患者さんでは生命予後を悪化させているというふうに書いてあります。

したがって、これらの患者さんについても、積極的にC型肝炎ウイルスがいれば、抗ウイルス治療を行うべきであるというのが今の考え方で、それから、腎移植をする予定の患者さんがいらっしゃる場合に、

C型肝炎に感染していると、移植医の先生が嫌がって、これを何とかしてから来いということをよく言われるわけなんです。ですので、移植後の腎機能や生着率、生存率を改善させるために、移植前に抗ウイルス療法を行うべきであると。こういうステートメントがあります。

実際に、これは2年ぐらい前だったか、うちの腎臓内科の小林先生にデータをいただいて、うちの透析をやっている患者さんのC型肝炎の陽性の人をピックアップしたものです。今、大体120名近く、維持透析の患者さんがいらっしゃるからお聞きしましたけれども、大体1割はHCV陽性でした。いろいろそのとき調べさせていただいたのですが、実際は、過去、感染の既往があったという人が半分ぐらいで、残りがアクティブな感染の人でした。この人たちのうちの何人かは、既に私どものところで治療を受けておまして、ウイルスがいなくなっております。

うちの病院の透析患者さんの特徴は、非常に経過の長い患者さんが多くて、しかも、透析になった理由というのが、糖尿病というよりは、慢性糸球体腎炎の人が割合として多いことがわかります。自分たちの足元を見ても、C型肝炎を持った透析患者さんというのは結構いるというわけです。

今回、この患者さんをご紹介していただいたかかりつけ医の先生にも、以前からそういうお話はしていて、じゃあ、先生、この患者さんのウイルスを治してちょうだいねということが、今回、この患者さんを松尾先生たちにご紹介するきっかけになったわけです。

C型肝炎に関しては、従来のインターフェロン治療、これは非常に副作用の強い大変な治療で、なかなか透析患者さんにこれをやるというのは難しかったですし、それから、透析患者さんに対しては、インターフェロンと一緒に使っていたリバビリンというお薬が使用禁忌となっていたので、インターフェロン単独でC型肝炎を治すというのは難しかったわけです。

ところが、3年ぐらい前から、飲み薬だけでC型肝炎が治るとというのが当たり前になってきて、いろいろな薬が登場してきました。1型、2型、それからもうすぐ出てくるPan-genomicといいますけれども、各遺伝子型のC型肝炎ウイルスに対して効くいろいろな薬があります。この中で、腎機能障害に

関して使えない薬もあるわけです。腎機能障害のある患者さんについては、C型肝炎のウイルスの、遺伝子型のうち、1型は今のところたくさん治療選択肢があるんですけども、2型に使用されているソバルディ・リバビリンという薬は腎機能が悪い人には使ってはいけないということになっていました。この患者さんは2型のC型肝炎ウイルス感染なので、なかなか治療ができないから、新しい薬剤を待ちましょうということで、待っている間にいろいろ病気が生じた。そういう経過でございます。

ですので、今日のお話は、口腔外科の内容とは直接関係はないんですけども、この患者さんが実際に私どものところにいらっしゃった経緯ということも含めて、透析患者さんのC型肝炎に関しての治療ということについて少し触れさせていただきました。

どうもご清聴ありがとうございます。

松尾：それでは病理のほうから、膿原性肉芽腫と白板症に関する病理学的な部分について、お話いただければと思いますので、よろしくお願ひいたします。

松本（病理診断部）：病理の松本です。よろしくお願ひします。

今日は、今回の患者さんの病理検体の所見、それから病理学的な膿原性肉芽腫の一般的な事項、特に病因を中心に解説したいと思います。

まず、今回の検体ですが、先ほどご説明がありましたとおり、2カ所から採取されております。

左の大きいほうのものが舌正中部にあった腫瘍の切除材料（2 cm 大）、それから、右のものが舌の右側にあった腫瘍の切除材料です。

まず、左の舌正中部の腫瘍の切除材料ですが、舌粘膜に有茎性の淡褐色調の隆起性病変を認めます。

低倍率像では、腫瘍の表層にほぼ全域にわたって、びらんないし潰瘍の形成がみられます。

拡大を上げていきますと、腫瘍の内部では、毛細血管や細小血管が増生しています。こういうところが増生している血管の内腔になります（図8）。

中倍率像（200倍）ですが、これらの血管の一部では、血液、赤血球などが貯留しています（図9）。

また、血管を構成する内皮細胞では、核がやや腫大して、飛び出しているように見えるものもあるのですが、核異型としては乏しくて、核分裂像はみられませんでした。

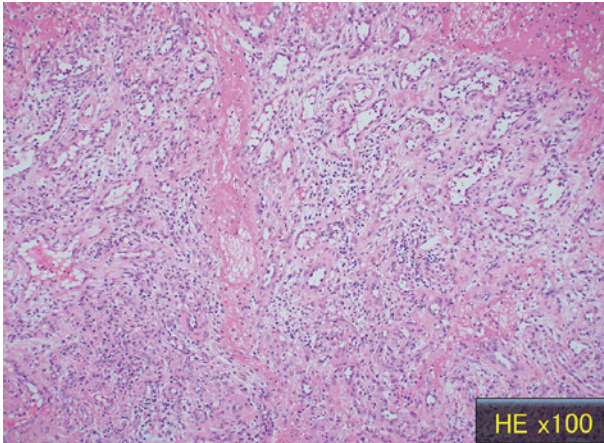


図8 ① 舌正中部の腫瘍

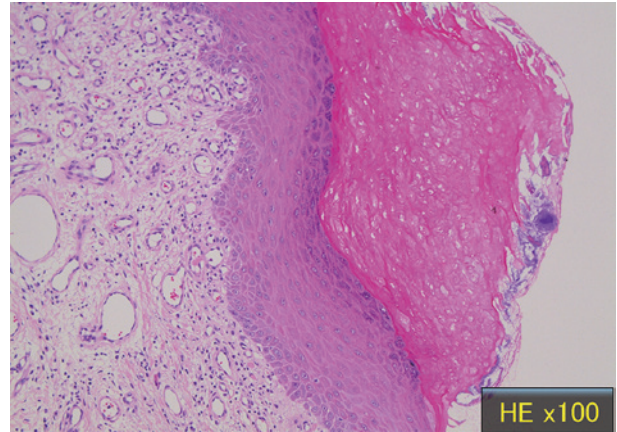


図10 ② 舌右側の腫瘍に接する白色調病変

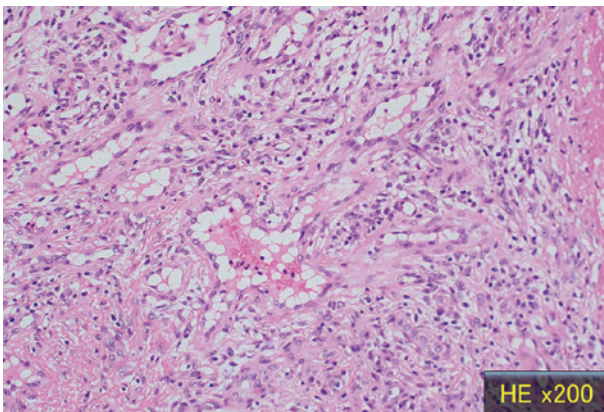


図9 ① 舌正中部の腫瘍

また、間質はやや浮腫状で、リンパ球、形質細胞、好中球など、軽度の炎症細胞浸潤を伴っていました。

次に、舌右側の腫瘍の切除材料についてです。

切除された舌粘膜の前方には軽度隆起性の腫瘍が認められます。この腫瘍に接して白色調の粘膜病変も採取されています。

このうち前方の淡褐色調の軽度隆起性病変の組織像は、先ほど解説しました病変とほぼ同一の所見を呈しており、血管拡張性肉芽腫——膿原性肉芽腫とも言いますが、そのような病理診断を下しました。

次に、白色調の病変についてですが、この病変ではピンク色の部分が肥厚しています。過角化を伴う重層扁平上皮の全体的な肥厚を認めます。

肥厚している重層扁平上皮を含めて、腫瘍ないしOED（口腔上皮異型性）などの所見は明らかではありませんでした（図10）。

過角化の表面には、フィラメント状の細菌ないし長桿菌の菌塊が付着しています。放線菌や *Fusobac-*

terium なども考えられます。

なお、今回の血管拡張性肉芽腫との鑑別が問題となることのある病変として、病理組織学的には、バルトネラ属菌による *Bacillary angiomatosis*、すなわち細菌性血管腫症などの感染性の *angiogenesis* が挙げられますが、本症例では Warthin-Starry 染色で染まる細菌などの病原性の微生物は認められませんでした。

それでは、血管拡張性肉芽腫ないし膿原性肉芽腫とは何かを簡単に解説したいと思います。

病気の原因が定まっていないために、かなりたくさんの呼び方がありまして、混乱を生じているのですが、今回、病理科でつけさせていただいた診断名はこちらの血管拡張性肉芽腫（*telangiectatic granuloma*）です。

それから、古典的に一番よく呼ばれているのが化膿性肉芽腫であるとか膿原性肉芽腫（*pyogenic granuloma*）です。

それから、最近、皮膚科の領域で主流になっているものは、小葉状毛細血管腫（*lobular capillary hemangioma: LCH*）です。後ほどご説明いたしますが、血管拡張性肉芽腫には分葉状（*lobular*）になっているものと、なっていないものがありまして、こちらは分葉状になっているものに対する呼び名です。

それから、妊娠に関連してよく起こることが注目されておりまして、*pregnancy tumor* という呼び方もあります。

そのほか、歴史的にたくさんの呼び方がありました。

この病変は、皮膚や粘膜に発生する良性的隆起性

病変です。

頭頸部領域では、口腔、鼻腔に多く発生しまして、口腔病変としては、う蝕、歯肉炎を除くと1.85%の頻度とされています。口腔では特に歯肉に多く、そのほか、唇や、今回のように舌に生じることもあります。

一番問題となるのが、しばしば急速に増大するために悪性腫瘍との鑑別が重要となる点です。

また、不完全切除や原因因子を取り除けていない場合は再発もあります。この再発は特に歯肉の病変や、それから妊婦の病変に多いとされています。ある研究では、再発率は5.8~15.8%もあったという報告もあります。

病理組織像の特徴ですが、一言で言いますと、毛細血管が豊富な、過形成性の肉芽組織です。肉芽腫ではなくて、肉芽組織です。なので、「膿原性肉芽腫」という名前は、肉芽腫でもありませんし、化膿もしておりませんので、*misnomer* とされています。正しくは、肉芽組織のようなものです。

分葉状になっているタイプ、あるいは非分葉状のタイプの2つのタイプに組織学的には分類できるとされています。

病変内部では、拡張した毛細血管が増生したもののほか、内皮細胞が充実性にややソリッドに増生するものもあります。膠原線維は通常少量ですが、時間の経過とともに癒痕化するものもありまして、*maturation* と呼ばれています。これが線維（上皮）性ポリープなどと診断されている場合もあるのではないかと思います。

種々の程度に慢性炎症細胞が浸潤し、今回の症例もそうでありましたが、よく潰瘍を形成しまして、好中球が表層に浸潤することもあります。

本症例の組織像は非分葉状と考えられましたが、非分葉状の血管拡張性肉芽腫の26例の検討では、本症例と同様に有茎性のものが多く、何らかの病因因子があったという報告があります。

今回リクエストがございました血管拡張性肉芽腫の病因についてですが、結論から言いますと、わかっていないということです。

反応性/再生性であるのか、感染性であるのか、腫瘍性であるのか、まだ結論がついていません。最も報告が多いのが外傷との関連でありまして、何らかのトラウマ、*microtrauma* がよくあるということです。例えば歯石であったり異物であったり、咬傷、

義歯不適合、齧歯などが挙げられています。

また、*pregnancy tumor* という別名もありましたが、妊娠に関連していると言われていました。妊娠の5%に起こるといふ報告がありまして、エストロゲンやプロゲステロンなどの性ホルモンと関連しているのではないかとされています。

それから、昔から、感染と関連しているのではないかとされています。Microtrauma が原因となって、何らかの病原因子が侵入しまして、この病変ができるのではないかとされています。例えばブドウ球菌であったり、それから桿菌であったりとか、いくつか報告はあるのですが、逆に病原体は検出できなかったという報告もあって、これも結論がついていません。

そのほか、さまざまな、血管新生にかかわる因子との関連や、これは腫瘍性であるんだという主張もあります。それから、特に皮膚科領域では、薬との関連も示唆されています。

この疾患の病理学的鑑別疾患は幾つかありまして、歯科口腔外科領域では、*giant cell granuloma* であったり、いわゆる *fibroma* が臨床的に問題になることがあります。それから、病理組織像からは、感染性の *angiogenesis* との鑑別が問題となることがあるとされています。例えばカポジ肉腫、それから先ほど触れました *bacillary angiomatosis*、それから *orf* (伝染性膿疱性皮膚炎) と言われる感染性の病変です。あと、血管腫であったり、肉芽組織であったり、さまざまな鑑別が挙げることがあります。

以上で病理からの発表は終わりにいたします。

松尾：松本先生、どうもありがとうございます。

フロアのほうから、何か質問はございますでしょうか。

平山（腎臓内科）：腎臓内科の平山です。詳細な解説、どうもありがとうございます。

まず、この病気は、腫瘍ではなく、血管拡張を伴う肉芽の組織——要するに、腫瘍でもなく、肉芽腫でもないということによろしいでしょうか。

松本：そうですね、現段階で最も主流と考えられる説では、腫瘍性ではなくて、反応性ないし再生性、あるいは過形成性の病変なのではないか、と主張されていると思います。

平山：そういたしますと、この疾患は正常組織との境界というのは結構明瞭なのではないでしょうか。それと

も、不明瞭なのでしょうか。実は、本例では、この腫瘍を取った後、なかなか止血が大変だったという経緯がございました。境界が明瞭ではなく病理学的には完全切除をしにくい疾患であるのか、もしくは、腫瘍近傍の正常組織に反応性に出血しやすいような病変、ないしは、血管が拡張している病変が併存するなどのような病変が起こり得るのかどうかということをお教えいただければと思います。

松本：臨床的には、浸潤性性格はないということですが、組織像で見ると、やや境界が不明瞭でして、特に非分葉状のタイプでは、どこまでがこの腫瘍の血管の増生かわからないこともあるかと、個人的には思います。

ですので、治療の推奨として、ある人は2mmのマージンを必ずとるようにして、切除後に必ず搔爬して、念入りに取り除く必要があるのではないかと主張もあるようです。また結構再発が多いということも言われていまして、取り残しか、それとも背景の原因因子が除かれていないのか、どちらかわかりませんが、やはり広めに意識しておいたほうがいいのかなどは思います。

平山：ありがとうございます。本症例の場合、術後3カ月の良好な経過を考えますと、多分きれいに、うまく切除できたのかなというように思っております。そういったしますと、術後の出血および易出血性というのは、あまりこの疾患の影響ではなくて、どちらかという、慢性腎不全を有する透析患者であったということがやはり原因と考えたほうが良いということになるのでしょうか。御教示ありがとうございました。

松尾：それでは私のほうから質問ですが、まず、確認なんですけど、この症例は、非分葉状というふう考えたほうがよろしいんですか。

松本：そうですね、低倍率で見ていただくと、分葉状のものであればもっと、もこもこと、島のようなものが集まって見えるのですが、本症例は、ただらだと、全体にびまん性に血管が広がっているといえますか。ですので、どちらかという非分葉状に相当するのではないかと思います。

松尾：あと、さっきの平山先生のお話にも結びついてくると思うんですけども、基本的に、舌全体に白板症があって、ある意味、その中に膿原性肉芽腫が出てくると思うんですけども、病理所見でその境界はどんな感じだったのでしょうか。

松本：こちらがちょうど境界部になりますが（図11）、この部分から右半分が白板症になっておりまして、反対にここから左が膿原性肉芽腫になります。こちら左側の膿原性肉芽腫の部分に拡張した血管が集簇しているのですが、白板症の下にもやや似たような血管が少し入り込んでおりまして、病変全体としては境界が不明瞭であるのかなと、今振り返っても思われます。

松尾：また、白板症と膿原性肉芽腫が共存するというのは、報告的にもあまり聞いたことがないんですけども、病理組織のほうから見て、関連があるかというのが、実は一番、気になる場所なんです。病理の見解を、わかる範囲で結構なんですけれども、教えていただきたいと思っております。

松本：その件について、少し検索をかけてみましたが、直接の関連性を示す文献は見つかりませんでした。考えられることとしては、白板症にも慢性刺激が関連していると言われておりまして、何か共通の刺激になる要因があったのではないかと、外部からの刺激があったのではないかと、いま一番考えております。

それから、喫煙をされていたということで、それらと白板症と膿原性肉芽腫の関連についてです。白板症と喫煙の関連はよく言われていることですが、膿原性肉芽腫と喫煙の関連もちょっと調べてみましたが、1つも見つからないという状況です。ただ、慢性刺激という点では、どちらも共通していますので、こちらも関連がないとは言えないのではないかと思います。

松尾：最後に、C型肝炎との関連というのはどういうふうに考えればよろしいんですか。

松本：その点については考察をしていなかった

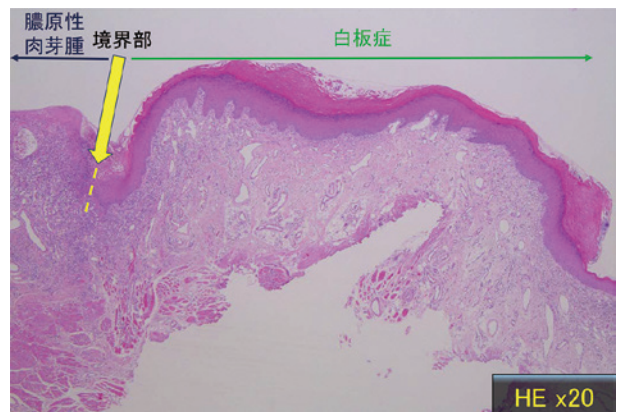


図11 ② 右側舌の腫瘍に接する白色調病変

のですが、病理科のほうではわからない状態です。

松尾：わかりました。先生、どうも、詳細にありがとうございました。

それでは、皆さんが一番わからないのは、口の中にどのような病気ができるかということだと思いますので、私のほうからちょっと解説させていただきたいと思います。

口の中にできる病気にはいろいろありますが、主に骨の中にできるものと、軟組織にできるものというのがあります。

腫瘍だと、すぐわかると思うんですけども、そのほか、扁平苔癬とか白板症とか、こういうものを口腔粘膜疾患というんですけども、基本、それらをどのように考えていったらいいかちょっと解説したいと思います。

普通、唇とか口腔粘膜というのは赤いですよね。皮膚は肌色をしているのに、口腔粘膜がなぜ赤くなるか、まず、ここから、基本的に考えなければいけないと思います。

正常粘膜は、角化層があり、ただし角化粘膜じゃない場合は角化層はないですが、有棘層があってその下に固有粘膜層というのがあります、上皮の中には血管がありません。

まず、粘膜が白くなるというのは、角化層が厚くなるというのが一番多いんです。逆に言うと、皮膚は角化層が非常に厚いので、下の血管が透過できず、白く見えてくるわけです。黒人、白人の場合は、また別で、メラニン色素が影響しますが、口腔が白くなるのは、基本的には角化亢進が一番考えられます。

このように角化層が厚くなるということは、例えば、同じ粘膜の中でも、歯の周囲の歯肉と言われていた部分は、少し白っぽいんですよね。ここから明らかに赤い部分と白い部分に分かれます。なぜかと言うと、歯肉は物が当たって噛むところなので、粘膜が薄いと傷つきやすいので、ちょっと固くなっています。ですから、口の中をよく見ていただくと、歯肉の部分は、粘膜ですけども、やや白っぽく、その分だけ粘膜が厚くなっています。

それでは、赤くなるのは、血流の増加、血管が増えることにより生じます。炎症が起きると発赤するというのは、まさに、これに当たります。ひどい炎症になると皮膚でも赤くなるのは、下の血管が見えてくるからです。

あと、粘膜が薄くなると、下の血管は見えてきま

す。

ここに示したのは、血管腫です。血管腫だと下に血管がいっぱいあるので、赤く見えます。これは静脈なので、どちらかというところ紫に見えるんです。これが動脈性の血管腫だと非常に赤っぽく見えます。

口腔内に一番よく出現する粘膜疾患は白板症ですけど、白板症は、あくまで臨床的な言い方です。擦過して取れるものは白板症と言いません。擦過しても除去できず、ほかのいずれの疾患あるいは障害にも位置づけられない白色の隆起が白板症と定義されます。肉眼的に白くて、こすっても取れなくて、なおかつ、病理組織採取したら他のものではなかった、というものを白板症と言っているだけなんです。

さて、白板症が大きく喫煙と関係するのは、さきほど言ったとおりですが、今、この辺がすごく問題になっており、喫煙と口腔病変に関する口腔4学会によるアンケートによる横断的調査というのをやって、口腔がん3,223例、口腔前がん病変、白板症を2,043例と大規模に調査すると、ほかの疾患と比べて、喫煙率が非常に高い結果が得られました。

それでは、白板症をどう治療していくかということ、外科的に切除するか、大きな範囲だと経過観察します。この患者さんでは、舌全体にできていますので、全部切除すると、舌を取らなければいけなくなりますので、基本的に、このような患者さんは経過観察します。

歯肉にできて、白くなるのが典型的です。ただ、赤くなると、癌のほうに近づいていく可能性があり、嫌なんです。

白板症は前がん病変と捉えられており、5~10%は悪性化します。白板症から癌にどのように移行するかというと、表面が不整になったり、発赤したりするのが一番の兆候なんですけど、病理組織所見で見ると、いわゆる細胞異形(dysplasia)が、軽度から高度になっていって、最後に悪性化してくるという形をとります。

ですから、私たちは単純に白いものは安心なんですけども、表面不整や発赤を伴うときは、病理検査を積極的に行うようにしています。

一方、扁平苔癬、oral lichen planus (OLP)は、原因不明と言われておりますが、一番関与が疑われるものはC型肝炎と、金属アレルギーと言われてい

C型肝炎があると、消化器内科から口の中にいろ

いろいろな症状が出現し、そのような患者さんが口腔外科に紹介されることも多いのですが、典型的な lichen planus と lichenoid reaction と言って、扁平苔癬様ですけれども少し異なるものがあり、これは GVHD の一症状である場合もあり、そこから痛化してくると言われており、気をつけなければいけません。

扁平苔癬は、根本的に白板症と治療法が違い、局所にステロイドとか、ビタミンとか、漢方などで、基本的に完治に至ることは非常に少ないです。

両側の頬粘膜にレース状に出現するのが典型的な症状ですけれども、例えば、舌にできると、白板症と鑑別しにくいこともあるので、病理組織採取を行い、しっかり鑑別診断するようにしています。

もう1つ皆さんに気をつけていただきたいのはカンジダ症です。カンジダ症の場合は、白いんですけども、擦過すると取れます。ただ、萎縮性カンジダと違って、赤くなりこすっても取れないものもあり、これはなかなか鑑別できません。

あと、黒毛舌という、舌が黒くなるのもカンジダです。最近、口腔外科では、口腔粘膜が赤っぽいなどの変化を認めた場合、積極的に細菌検査し、カンジダが存在するか、早期に調べることも多いです。カンジダの場合は、常在菌叢の菌交代現象で出現するために、免疫不全の患者さんとか、癌で化学療法などを行っている患者さんにも出現しやすいです。気をつけた方がいいことは、深部に浸潤すると、難治性になると同時に、菌が上皮内に侵入してきます。こうすると、白くなったものが取れなくなくなります。

先ほどお話しした金属アレルギーですけれども、金属アレルギーが疑わしいときには、皮膚科にお願いして、パッチテストをやっていただきます。普通、歯科では、白い被せものでも中は金属になっており、これを全くメタルフリーの材料にする場合もあります。健康保険が適応できない場合もありますので、結構お金がかかってしまいます。そうすると、私たちが安易になかなか手を出せません。

さて、肝疾患に関し、肝臓以外の臓器や組織に生じた障害を肝外病変ということがあります。C型肝炎の場合、Sjogren 症候群とか扁平苔癬など、口腔内に出る症状はいろいろあると言われています。

久留米大学の長尾先生の研究では、口腔がんや OLP 組織中の HCV-RNA を測定すると HCV 抗体陽性の7検体全例に、組織中に HCV-RNA が検出さ

れたそうです。癌でも扁平苔癬でも、両方とも検出されているということから、口腔がんや OLP の病変部位に HCV が存在し増殖し、これが病態を悪くする可能性があるということがわかってきています。

次に、話は変わりますが、基本的に軟組織の病気を切除した時に、欠損の大きさによって、対応が変わります。

非常に小さい場合には、取ったところを縫って、縫縮します。非常に大きくなると、形成外科にお願いして、皮弁を採取し移植します。大きな癌だと、このような方法をやらざるを得ません。ただ、この中間くらいの大きさが一番頭を悩ませます。昔は植皮という方法が使われていたんですけども、最近ほとんど行いません

実は最近、新しい人工材料が使われることが多く、1つはアテロコラーゲン膜とって、若い牛の真皮をプロテアーゼ処理して抗原性を少なくしたコラーゲンの上にシリコン膜を有しており、感染を防ぎます。これは最近、再生医療の足場材料 (scaffold) としても使われることがあります。

もう1つよく使われるのが、本症例で使った PGA シートとフィブリン糊を組み合わせる方法です。

PGA シートというのは、ポリ乳酸またはポリグリコール酸で、吸収性の布です。このシートを貼ると、細胞がそこに増殖してきて、組織が形成されます。これも再生医療における足場材料に使われることがありますが、これだけだと接着性がないので、フィブリン糊で、組織に接着させます。

実は本例は縫縮も不可能ではなかったんです。ただ、縫縮してしまうと傷が見えなくなってしまう。透析患者さんの場合、次の日や2~3日後の透析時に出血することが意外と多いんです。ですから、今回は、私自身術直後の創部の状態を観察したかったんです。もし縫縮し術後出血すると、傷が全く見えなくなるので、もう1回開け直し止血操作するのが後でトラブルになるかと思い、PGA シートとフィブリン糊の使用により、万が一出血してきても、すぐ見え対応しやすいと思い、この方法を選択しました。もうひとつ、アテロコラーゲン膜というのは、縫合しなければいけません。PGA シート+フィブリン糊は縫う手間が省けるので、最近、こちらを使うことが多いです。ただ、フィブリン糊が血液材

料なので、若い人の良性疾患にはちょっと使いにくく、主に中高齢者のに使うことが多いです。

今回、そのような目的でPGAシート+フィブリン糊症例を使用しましたが、予想したより治癒が遅く上皮形成が完了しない部から出血してきてしまい、止血に非常に苦労したというのが正直なところ

です。
透析患者は、多分、口腔外科だけでなく、一般の外科で処置をする際でも止血に苦労すると思うので、平山先生に腎臓内科として、どのように対応していくかということを解説いただければと思います。よろしくお願ひします。

平山：透析症例においては、出血しやすいという点が本当に、皆さん、特に外科系の先生方にはご迷惑をおかけしているかと存じます。出血しやすい原因としましては、1つは、透析の際に使う抗凝固薬、これにはいろいろな種類がございますが、一般的には、通常、ヘパリンを使っているということ、2つ目は、透析症例は、いろいろな合併症を有しており、この患者さんはC型肝炎を合併しておりましたが、合併症自体による易出血性、ならびに、虚血性心疾患などの合併症に対する治療、例えば抗血小板薬等を内服しているなどの合併症に対する薬剤の影響、さらに、腎不全自体による血小板凝集能の抑制、すなわち尿毒症性物質等により血小板の凝集能が低下しているということ、最後に、動脈硬化等々が関連している血管の脆弱性も考慮されており、いろいろな機序で出血しやすい環境にあるとされております。

易出血性に対する対処といたしましては、血管の脆弱性や血小板の機能という点に対しましては、現状ではなかなか有効な治療法がないので、抗凝固薬として透析中に使用している薬剤、ヘパリンを、より出血しにくい抗凝固薬に変更して対応する以外に有用な方法がございません。現在、アクティブな出血がある場合には、メシル酸ナファモスタットという、半減期がたいへん短い抗凝固薬に変更して、対応しております。

この患者さんでも、ポリープ切除術後の出血の際や舌腫瘍手術後は、メシル酸ナファモスタットを使用しておりましたが、舌腫瘍手術後は、残念なことに、ちょっと早く退院になってしまったこともあって、一方、紹介元の透析医療機関では、退院後にヘパリンが使われていたようであり、多分、そのことが再出血の原因になったのかなと考えております。

やはり出血性素因があるときには、抗凝固薬の選択を注意して、また変更していくときには、今回は口腔外科の先生方ではありますが、担当主科の先生方とも相談しながら、抗凝固薬を適宜調整していきたいと考えております。

以上です。

松尾：ありがとうございます。実は、この患者さんはたばこをやめられず、入院中にたばこを吸い強制退院になってしまったんです。ですから、本来ですともう少し創部の出血状況を見ながら、院内の腎臓内科で診ていただきたかったんですけども、地域の先生に戻さざるを得なかったというところでも苦労しました。

やはり地域の先生だとリクエストしても、使用できる抗凝固薬が限られるのでしょうか？

平山：多分、これは医療費の問題が絡んでくるのですけれども、外来透析の際には、抗凝固薬は血液透析（人工腎臓）の手技料に包括される事が多いので、抗凝固薬に関して、高い薬剤を使っても安いものを使っても、結局、得られる収入は同じ。そうしますと、どうしても、安い薬剤を使用したほうが…ということになってしまい、通常のヘパリンを使うのが経営的には一番無難というか…。メシル酸ナファモスタットを採用していないことはないかと思いますが、そういう理由で、できればあまり使わない、または、病状が落ちついていると判断したら、速やかにヘパリンを使用するという医療機関は少なくないと思います。今回は、前医にてヘパリンに変更したことによって、透析のときに出血した可能性が背景にありましたので、当院に来てからは抗凝固薬をメシル酸ナファモスタットに変更し、口腔外科の先生にも処置をしていただき、その後は出血なく経過していたかと思ひます。

松尾：どうもありがとうございました。

フロアのほうから何か質問等がある方はいらっしゃいますか。

池上：どうもありがとうございます。消化器内科の池上です。

私たちも、透析の患者さんで、お世話になるんですけども、逆に、透析の患者さんで僕たちのところに来るのは、結構、消化管出血がいて、胃潰瘍も、すごく大きい、広い潰瘍をつくるというよりは、小さいんだけど、深掘れの、血管だけが露出しているような、デユラフォイ潰瘍という言葉がありま

すけれども、ああいうものが典型的です。ヘパリンを使うから出血傾向があるというのは理解できますし、また血管の脆弱性という話もあったんですけども、透析患者さんの創傷治癒が遅延する理由については、包括的に、現在、どういうふうと考えられているのでしょうか。ご存じの範囲で教えてください。

平山：私も勉強不足で明確にご返答しにくいのですが、一つは、血管が脆弱である一方で、動脈硬化も強く、創傷部や粘膜の血流障害があって、それが多分、創傷治癒の遅延になっているのかなと思います。それ以外にも、免疫機能が低下、それに関連して創傷治癒に関する各種炎症細胞の機能低下なども関係しているかもしれません。しかしながら、主に、やはり動脈硬化、血管は脆弱な割に、末梢循環不全を起こしやすいという病態が関連しているのではないかなと理解しております。

松尾：そのほか、フロアから、質問がある先生はいらっしゃいますか。

平山先生、どうもありがとうございました。

こういうような症例を皆さんで検討させていただきましたが、実は治療が一番難しくしたのは、たばこを吸っているということです。口腔白板症はたばこが原因の一つです。さっき、松本先生も言っていただきましたけれども、膿原性肉芽腫も、推測ですがたばこの刺激で出てきている可能性もあります。ですから、やはり禁煙指導が一番必要と思います。

喫煙者の口腔内に関し、私たち口腔外科医は、おおよそ20本以上吸っている人は確実に口腔粘膜の状態が変化しているのがわかります。逆に、「1日20本以上たばこを吸っているでしょう」と言うと、大体当たります。ですから、皆さんも、患者さんの喫煙に関して、注意していただければと思います。

それでは、皆さん、遅くまでどうもありがとうございました。今日の臨床懇話会を終わりにしたいと思います。どうもありがとうございました。

(原田芳巳編集委員査読)