

審査の結果の要旨

氏名 池田 誠

本研究は、現在まで国の内外を通して詳細な臨床像の記載や明確な診断基準がなかった外陰の潰瘍性病変、Lipschütz 潰瘍（本邦では急性外陰潰瘍と呼ばれてきた）について、一つの診断基準を提案し、多数の症例を集めて産婦人科の視点から詳細な臨床像を検討している。更に、急性外陰潰瘍が Behçet 病の不全型と位置付ける考え方が提唱されているが、その妥当性には疑問があることを示している。

従来本疾患には確定した診断基準がなかったので「従来知られている潰瘍形成の病因によるものではなく、急性に進行し、深さ 2mm 以上の外陰部の潰瘍性病変を有する疾患」としている。この疾患と酷似する急性型の性器ヘルペスを否定するため、分離が陰性であり、抗体の陽転がないことを確認している。上記の診断基準に当てはまった 1987 年から 1998 年にかけて東大分院産婦人科を受診した 28 例についてその臨床像および検査所見から病態論を考察している。

1. 初発年齢分布は、中央値は 29 歳、平均(mean±SE)は 29.4±1.5 歳。性成熟期である 20 歳から 34 歳が 71%をしめた。初経前と閉経後にはみられず、なんらかの内分泌的な背景があることが示唆された。従来若い思春期前後の疾患と考えられてきたが、今回 14~45 歳と性成熟期の女性に広く分布することが示された。

2. 潰瘍病変の分類

病変の位置について、Ⅰ.外陰病変のみ（外陰型）Ⅱ.外陰と腔病変（共存型）Ⅲ.腔病変のみ（腔型）の 3 つに分けて検討している。外陰型を(A)両側性、(B)片側性に分け、更に両側性は(1)対称性、(2)非対称性、(3)対称性+非対称性（混合性）の 3 群に、片側性は(1)左、(2)右に細分している。潰瘍部位は外陰型が 24 例と 85%を占め、両側性と片側性は各 12 例ずつであり、両側性では対称性が 5 例、また片側性では左右共 6 例ずつで左右差は認めないことが示された。

潰瘍は小陰唇内側の粘膜面に集中し、皮膚面にはみられず、中には腔粘膜にもみられる症例もあり、共存型は 3 例(11%)、腔型は 1 例(4%)であることが示された。潰瘍の部位が小陰唇内側の粘膜面に多く、皮膚面にみられなかったことは何らかの組織学、解剖学的な因子の関与を示唆した。

3. 性器外症状

(a) 口腔粘膜のアфта性潰瘍

口腔内アフトは併発と既往を含めると 82%にみられたが、5 例(18%)にはみられておらず、Behçet 病との異同を論じる際に考慮すべき点と考えられた。

(b) 発熱

38℃以上の発熱は 71%にみられ、ほぼ全例が 1 週間以内に解熱したことを示した。発熱は潰瘍出現時期の前か同時に出現し、全身症状である発熱と局所症状である潰瘍性病変の出現に何らかの深い関連性が考えられた。本疾患の 70%が 1 週間以内の比較的高熱を伴っており急性外陰潰瘍は急性炎症性疾患という広い範疇に入れられることを示した。しかも病変が出現するよりも前に発熱のみみられるものが 35%、ほぼ同時が 60%みられたが、発熱をおこす何らかの全身性の変化が潰瘍の発生に深く関連していることが考えられた

(c) 鼠径リンパ節の腫脹

リンパ節腫脹は 22%にみられたが、発熱の有無や潰瘍部位との関連は認められなかった。Behçet 病での外陰潰瘍では所属リンパ節がおかされることはほとんどないといわれるが、急性外陰潰瘍には鼠径リンパ節の腫脹が 4 分の 1 に認められた。

(d) 眼症状(e) 皮膚症状

Behçet 病に特有な眼症状および皮膚症状は急性外陰潰瘍の発症時には認められず、その後の追跡調査でも認められたものはないことを示した。

4. 予後

(a) 治癒期間

潰瘍出現からの治癒期間は短いもので 6 日、長い者で 170 日かかり、平均は 35.3 ± 8.2 日、中央値は 17.5 日であったことを示した。抗アレルギー剤である塩酸アゼラスチンは、臨床的には急性期の症状緩和には効果があったが、治癒までの日数には有意な差は認められなかった。本疾患の発症から治癒までのどの位を要するのかについての報告は今までなかったが、本研究においては、発症から治癒までは平均 35.3 ± 8.2 日、中央値は 17.5 日で全例治癒したことを示した。このことは一般的に本疾患は予後の良い疾患であると示した。

(b) 再発の有無

再発について 1 年以内でみたところ 9 例(32%)が再発し、その内 8 例は 3 ヶ月以内であり、異なる部位で再発する例が多いことを示した。このことは本疾患を発症する背景或いは内因が持続しているということを示唆した。

5. 検査所見

(a) 白血球数は 11 例中 8 例が正常であることを示した。

(b) CRP は潰瘍出現 6 日以内に測定した例では 78%が陽性、1 週間以上経過後に測定した例では陽性率は 25%と有意に低下することを示した。

(c) 血清補体成分

本疾患における免疫学的背景を検討するため補体価を測定しているが、C3 はすべて正常であったが、C4 は 13 人中 7 人(54%)が高値であることを示した。

(d) HLA typing

遺伝的背景を検討するために HLA を調べている。Behçet 病の遺伝的背景として注目されてきた HLA-B51 については 16 例中 5 例(31%)が陽性であることを示した。これは Behçet 病でいわれている検出頻度(約 60%)の約半分であることを示した。また HLA-DR6 が 9 例中 6 例(67%)にみられ、一般人口の頻度の約 16%より遥かに高頻度であり本疾患が Behçet 病とは異なる疾患単位であること示唆した。

以上、本論文は以前より Behçet 病との関連が問題になってきた急性外陰潰瘍について、臨床像から Behçet 病と重複する部分はあるが、口腔内アフタのない症例や Behçet 病の特徴的な眼病変や皮膚病変が認められず、HLA-B51 の陽性率が 31%と Behçet 病での陽性頻度の半分であり、HLA-DR6 の陽性率が 67%と本邦一般の 16%より著しく高かったことを示し、本疾患が Behçet 病とは異なる疾患単位であること示唆した。そして今まで詳細な記載のなかった急性外陰潰瘍についてその臨床像を明確にすると共に病態論について考察し、産婦人科の診療に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられた。