

⑧口腔病変とウイルス感染症の関連性: SARS-CoV-2 感染症 の役割

佐々木脩浩、佐々木紀子、廣瀬立剛、

廣瀬邦子 翻訳

[ジュージ・リタ・マリア・ラ・ロサ](#),^{1*} [マッシモ・リブラ](#),² [ロッコ・デ・パスクアーレ](#),¹

序文

口腔は、その構造(特に軟組織及び唾液腺)に因り、ウイルス感染症の影響を特に受けやすい。単純ヘルペスウイルス(HSV)やヒト乳頭腫ウイルス(HPV)を含むいくつかのウイルスが、口腔疾患の原因となる初期病変と関連している。さらに、口腔粘膜がヒト免疫不全ウイルス(HIV)などのウイルス性の免疫抑制による細菌や真菌性の副次的病理的プロセスの影響を受ける可能性がある。従って、口腔はウイルス性免疫抑制増進の「生物学的バロメーター」と考えられる。さらに、一定ウイルス因子の含蓄が、扁平上皮の異形成及び腫瘍化にみられた(すなわちHPV) (1, 2)。特に口腔疾患が全身の健康と生活の質に与える影響を考えた時、このような病変を評価・診断・管理する一般歯科医及び専門歯科医の役割が重要になる。

コロナウイルス感染症 2019(COVID-19)の要因である重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)として知られる新型コロナウイルスは、中国湖北省

武漢市で2019年の終わりに確認された。その後世界中に広がり、世界的なパンデミックにつながった(3)。

感染者の糞便及び尿内にもウイルスは確認されたが、主な伝染経路は大きな呼吸飛沫粒子である。乾性咳嗽・息切れ・熱など(4, 5)、軽度のインフルエンザのような症状から重症呼吸器症候群といったように変化し、臨床症状の重症度にも大きな変動性がある。死亡率は国や地域で異なり、感染者数が更新されるごとに変化する(6)。アンジオテンシン変換酵素2(ACE2)受容体は、SARS-CoV-2が細胞に感染する主な機能的受容体であると考えられている。気道や消化管を含む様々な解剖学的部位にあるACE2受容体の広い発現量が、報告されている臨床症状の変動性を明白にしている(7)。

興味深いことに、皮膚科的症状も一部のCOVID-19感染患者に確認された。感染患者にみられる最も一般的な皮膚病変には、紅斑性皮疹・蕁麻疹・ベシクル形成が含まれ、最も影響を受けるとみられる解剖学的領域である胴に、特に局所的に発生する(5, 8)。非特異的な潰瘍形成・剥離性歯肉炎・点状出血などの口腔病変及びカンジダ症など(9-13)の同時感染も報告されている。さらに、シイ他(14)の研究では、口腔粘膜の上皮細胞、特に舌上皮細胞における高いレベルのACE2受容体の発現が報告されている。このような結果は、口腔粘膜がSARS-CoV-2感染の標的になり得ることを示唆している。それにもかかわらず、これらの症状が具体的にSARS-CoV-2感染に直接由来しているか、同時感染・免疫システムの低下・医療副作用の可能性による全身性病変の結果に由来するかは明瞭でない(13, 15, 16)。臨床的口腔症状の有病率が未だ不明であるため、口腔粘膜におけるCOVID-19症状の範囲は広く、目下の関心の的である。

従って、このレビューは、口腔粘膜病変に関連する主なウイルス因子に関する簡単な余論の後、COVID-19患者の口腔病変に関する最新文献を要約し、その臨床的意義に重点を置くことがねらいである。

口腔の宿主防御及びウイルス性疾患

口腔は、有害物質及び微生物の侵入を妨げる一連の物理化学的バリア、細胞壁、そして免疫グロブリンバリアを持つ(2) (図1)。しかしながら、唾液や口腔上皮を含む口腔粘膜内の物理化学的バリアは絶対ではない。大唾液腺及び小唾液腺によって分泌される唾液には、ムチン、リゾチーム、ラクトペルオキシダーゼ、そしてラクトフェリンなどの数多くの非特異的な保護因子が含まれる。特にトランスフェリン系鉄結合性糖タンパク質であるラクトフェリンは、サイトメガロウイルス、HSV、ロタウイルスなど多くのデオキシリボ核酸(DNA)やリボ核酸(RNA)ウイルスを不活

性化できる(17, 18)。細胞壁は、歯肉溝の細胞、上皮内リンパ球、そしてランゲルハンス細胞に影響を及ぼす。特にランゲルハンス細胞は樹状上皮内細胞であり、粘膜の「歩哨」として機能し、口腔粘膜角質化の度合いまで口腔裏に局所的であり、また主に免疫反応に関係する(2, 19, 20)。このような防衛機能に関わらず、口腔粘膜は特にウイルス感染症の対象となる(図 2)。単一の核酸、DNA または RNA を取り囲む(カプシドといわれる)たんぱく質の殻で形成された超顕微鏡的実体であるウイルスは、バクテリア細胞、動物細胞及び植物細胞においてのみ複製することができる(21)。ウイルス性遺伝物質は、独自の化学的及び/または物理的特徴のためヒト遺伝物質との判別が可能である。また、宿主細胞膜に由来する脂質エンベロープは一部のウイルスで識別可能である(22, 23)。ウイルス感染は、いかなるヒト細胞にも影響を及ぼすが、口腔は新しい宿主への理想的な入口を提供する(24)。口腔病変に関連する最もよく知られたウイルス因子の一部は、HSV_s と HPV_s である。HSV_s は、正二十面体カプシドと脂質被覆に包まれた二本鎖直鎖状 DNA 分子を含む(25)。初めのうちは一次感染に影響を及ぼし、その後休眠状態に入るが、後に二次感染や反復感染を引き起こす可能性がある。8つのタイプの HSV がヒト病原体と識別されているが、そのほとんどが口腔疾患の要因である(1, 23, 25–35)。HPV_s は、二本鎖 DNA を含むノンエンベロープウイルスである(36)。100 を超えるサブタイプの HPV が識別され、うち少なくとも 13 が口腔病変の再発と関連付けられた(37–42)。口腔疣贅は、全ての乳頭状及びいぼ状増殖の識別に使用される一般用語である。扁平上皮乳頭腫は、最も代表的な口腔の乳頭病変のひとつである(1, 36)。口腔病変は、HIV 感染に発生するような免疫抑制状態によって二次的にも起こり得る(43, 44)。HIV は、オルトレトロウイルス亜科レトロウイルス科レンチウイルス属の一員である。二つの等しい一本鎖 RNA 分子が HIV ゲノムを形成する。HIV 感染の最も頻繁な口腔症状は、カンジダ症などの日和見感染症(45, 46)及びカポジ肉腫などの悪性腫瘍である(47, 48)。口腔病変に関連するその他の最も重要なウイルス因子は表 1 に報告されている。口腔病変と SARS-CoV-2 の関連は議論の余地がある。



図 1

主要な口腔宿主防御メカニズム



新しいウィンドウに開く

図 2

(A) ヘルペスのような口腔病変。(B) 口腔粘膜いぼ病変。(C) HIV 患者の日和見感染症 (カンジダ症)。(D) SARS-CoV-2 感染患者の不特定潰瘍性病変。2D 写真提供: ショーボダール他(9)

表 1

口腔病変に関連するウイルス。

ウイルス科	ウイルス	口腔疾患	口腔病変
ヘルペスウイルス (HSV)	HSV-1	原発性ヘルペス性歯 肉口内炎 口唇ヘルペス(再発性 感染症)	小胞 びらん 潰瘍
	HSV-2	HSV-1 と類似している が稀である	
	HSV-3 (水痘帯状疱疹)	原発性感染(稀) 再発性感染症	
	HSV-4 (エプスタイン・ バー(EB))	単核球症 バーキットリンパ腫 上咽頭癌 唾液腺障害 口内炎 -	
	HSV-5 (サイトメガロウ ウイルス)	- カポジ肉腫	
	HSV-6		
	HSV-7		
	HSV-8		
ヒトパピローマウ イルス (HPV)	100 を超えるサブタイ プ: HPV-2,-6,-11,-57 HPV-6 及び-11 HPV-13 及び-32	扁平上皮乳頭腫 尋常性疣贅 尖圭コンジローマ 巣状上皮性過形成(ヘ ック病)	外方増殖性乳頭状病変 複数の淡紅色軟部組織腫 瘍

ウイルス科	ウイルス	口腔疾患	口腔病変
	HPV-16 及び-18	扁平上皮の異形成及び腫瘍性形質転換	
ポックスウイルス	痘瘡 伝染性軟属腫(MCV)	天然痘 伝染性軟属腫	斑状丘疹状病変 紅斑性丘疹
ピコルナウイルス	コクサッキーウイルス: A16, A6 A1-A6, A8, A10, A22	手足口病 ヘンパンギナ	小胞 潰瘍
パラミクソウイルス	麻疹ウイルス (MV) ムンプスウイルス	はしか おたふくかぜ	中心が白い壊死性の小さな 紅斑性斑点(コプリック斑) 潰瘍
レトロウイルス	ヒト免疫不全ウイルス (HIV)	日和見感染症(ウイルス、細菌、真菌) 悪性腫瘍	典型的な病変ではないが、 二次病変に依拠する

[新しいウィンドウに開く](#)

[Go to:](#)

対象と方法

パブメド、スコーパス及びウェブ・オブ・サイエンス上で、2020年11月20日までに更新された文献の電子検索を行った。下記のキーワード・コンビネーションを使用した: “口腔粘膜病変” OR “口腔病変” AND “COVID-19” OR “SARS-CoV-2” OR “新型コロナウイルス感染症”。全ての潜在的な研究の論文全文を評価し、関連

研究によって引用された参考文献は、更なる研究のために手作業で検索した。利用可能なデータの不足を仮定し、検査で COVID-19 と確認された患者の口腔粘膜病変を報告する全種の研究を含め、文献レビューのみ除外した。しかし、報告事例を評価する場合は、検査で COVID-19 と確認された患者のみを含むこととし、COVID-19 の疑いのある患者は除外した。そのほかの除外基準は、全文にアクセスできなかった論文や英文がない論文である。重複した論文は削除し、最初のスクリーニングは研究タイトルと要約を読むことのみで行った。

[Go to:](#)

結果

取得した 86 の研究のうち、採用基準を満たしたのはわずか 17 であり、そのうち 11 は投書、3 つは症例報告、2 つはケースシリーズ、そして 1 つは短報であった。[表 2](#) は、これらに含まれる症例の詳細な説明を提供する。これらの研究は 2020 年 4 月から 11 月の間に出版されたと考えられ、結果は筆頭著者の名字のアルファベット順に表に記されている。患者の性別及び年齢が報告されていない研究のみ除外し([58](#))、33 症例は女性、24 症例は男性であった。報告症例の平均年齢は 42.92 ± 18.05 であった。

表 2

採用研究の一般的な側面

研究	形式	サンプル (n)	年齢と性別	口腔病変	局部	発症期間 (日)
アモリム・ド ス・サントス 他 (62)	症例 報告	1	67 (M)	白色菌垢; 非常に小さい黄みがあった潰瘍	舌背	24

研究	形式	サンプル (n)	年齢と性別	口腔病変	局部	発症期間(日)
アンサリ他 (49)	投書	2	75 (M)及び 56 (F)	潰瘍	硬口蓋及び 舌	6 ± 1.41
ベゼーラ他 (50)	投書	1	33 (M)	潰瘍形成;壊死 を背景とする潰 瘍	口腔底;後 臼歯領域と 口唇粘膜	70 (最初の発現) 及び 90 (二度目)
ブランダー オ他(51)	ケー スシリ ーズ	8	53.87 ± 24.86; 5 (M) 及び 3 (F)	アフタ様+壊死; 壊死範囲を伴う 出血性潰瘍;アフ タ様;点状出血	上唇及び下 唇粘膜;背 舌前部;舌 縁;舌の腹 側;上唇及 び下唇粘 膜;扁桃柱	6 ± 2.56
カーレラスー プレサス他 (10)	短報	1	65 (F)	水ぶくれ;剥離性 歯肉炎	内唇粘膜	22
ケベチ・カラ マン他(52)	投書	1	51 (M)	紅斑;点状出血; 膿疱性粘膜疹	硬口蓋;軟 口蓋境界	10

研究	形式	サンプル (n)	年齢と性別	口腔病変	局部	発症期間(日)
ショーボダール他(9)	投書	1	45 (F)	潰瘍に変化した 紅斑性黄斑	舌	検査で COVID-19 と確認された 8 日前
チッカレーゼ他(53)	投書	1	19 (F)	びらん;潰瘍形成 及び点状出血	口蓋及び口唇	7
コーチュエロとユローア(63)	症例報告	1	40 (F)	赤みがかった歯 垢;濃い茶色の 色素沈着過剰	下唇;歯肉	21
クルズ・タピ ア他(54)	ケース シリーズ	4	47 ± 7.11; 1 (M)及び 3 (F)	水疱;黄斑;丘疹 歯垢	硬口蓋;舌	該当なし
ディアス・ロ ドリゲス他 (55)	投書	3	58 ± 18.02; 1 (M)及び 2 (F)	アフタ様;舌乳頭 の喪失;亀裂;赤 い口蓋	舌背;唇交 連;口蓋	該当なし

研究	形式	サンプル (n)	年齢と性別	口腔病変	局部	発症期間 (日)
ドミンゲス- サンタス他 (56)	投書	4	33 ± 10.19; 3 (M)及び1 (F)	軽いアフタ	頬及び口唇 粘膜;舌	3 ± 2.16
キタカワ他 (57)	症例 報告	1	20 (F)	小胞	下唇半粘膜 の正中	7
ヌーノゴン ザレス他 (58)	研究 投書	78	N.A.	舌乳頭炎;舌炎; アフタ様	舌;口腔粘 膜	該当なし
リアド他(61)	投書	26	36.81 ± 15.65; 9 (M) 及び 17 (F)	潰瘍	舌	4.12 ± 1.39
サカイダ他 (59)	投書	1	52 (F)	びらん	口唇;頬粘 膜	該当なし
ソアレス他 (60)	投書	1	42 (M)	潰瘍化し、赤み があった黄斑	硬口蓋、舌 及び口唇	該当なし

[新しいウィンドウに開く](#)

n = 17、*M*: 男性、*F*: 女性、*N.A.*: データなし

^a 発症期間は、検査で COVID-19 と確認診断された後に過ぎた日数を指す。

記録された口腔粘膜の症状はかなり異質であり、病変の種類や部位が異なる。最も頻繁に確認されたのは潰瘍形成であり(9, 50, 60–62)、時には壊死部分(50, 51)、アフタ様の病変(51, 55, 56, 58)及び点状出血(51, 52, 54)と関連している。黄斑(53, 60)、水ぶくれ(10, 57)、舌の乳頭炎または舌乳頭の喪失(58)、及び紅斑または赤い歯垢(52, 63)もまた記述された口腔病変である。さらに、濃い茶色の色素沈着過剰の症例が、コーチュエロとユローアによって記録されている(63)。

舌(9, 51, 54, 55, 58–62)、口唇(10, 50, 51, 57, 59, 60, 63)及び口蓋(52, 54, 60)が、最も頻繁に記録された解剖学上の部位である。

[Go to:](#)

考察

SARS-CoV-2 感染中に、皮膚及び口腔症状を含む不規則な臨床症状がますます多く報告されている(16, 64–67)。COVID-19 発症中における皮膚損傷の病因は良くわかっていないが、一部の仮説は立てられている。例えば、皮膚血管内におけるウイルス粒子の存在は、サイトカイン生成を通してリンパ性血管炎を引き起こす可能性が高い。すなわち、インターロイキン 1 (IL-1)、インターフェロン γ (IFN- γ)、及び CD4 抗原+ヘルパー T 細胞リンパ球と好酸球の移動による腫瘍壊死因子 α (TNF- α)、CD8 抗原+細胞傷害性 T 細胞、B 細胞、及びナチュラルキラー(NK)細胞(68, 69)である。SARS-CoV-2 に相関する皮膚障害についてのもう一つの考えられる説明は、微小血栓症の形成及び蓄積であり、これは皮膚の毛細血管系への血流を低下させ(70)、加えて静脈叢における非酸化血液の存在がこれらの皮膚病変の一因となっている可能性がある。さらに、微量の炎症血栓形成性脈管障害における補体成分 C5b-9 及び C4d の沈積並びにこれらの COVID-19 スパイク糖蛋白質との共存がマグロ他によって示された(71)。皮膚合併症はこれらのメカニズムのいずれか一つではなく、組合せによるものであると仮定することが理にかなっている(5)。味覚障害は、COVID-19 患者の最も一般的な口腔症状であり、これは鼻炎が引き金の局所的炎症反応によるものと考えられ、これが味蕾の正常な機能を妨げている(15, 72)。さらに、口腔粘膜合併症は SARS-CoV-2 感染中に報告されている。マーティン・カーラス-プレサス他によって報告された最初の SARS-CoV-2 感染患者の口腔病変の記述以来(10)、さらに最近のいくつかの研究が、潰瘍(50, 60–62)、鵝口瘡(51, 55)、及び黄斑(53, 60)など COVID-19 におけ

る口腔粘膜病変を報告している。SARS-CoV-2 感染中における口腔粘膜合併症の臨床的重要性は議論の余地がある。

以前報告されているように(14)、特に舌上の口腔上皮細胞における ACE2 の高発現は、SARS-CoV-2 感染に特に影響されやすい解剖学的部位が口腔であることを示唆している。従って、ブランダーオ他が示唆しているように(51)、SARS-CoV-2 と ACE2 の相互作用が口腔ケラチノサイトの機能を混乱させる可能性があり、これが痛み伴う口腔潰瘍につながる。さらに、COVID-19 感染中の口腔粘膜病変は、皮膚症状と同様に、血管炎症を引き起こす可変炎症反応により根拠づけられる(5, 73)。COVID-19 感染患者における口腔粘膜病変についての最新出版物は、器質性障害及び/または血小板減少症、抗凝固療法、播種性血管内凝固症候群(DIC)及び全身性炎症の合併症との関連を裏付ける(60, 62, 63)。クルズ・タピア他によると(54)、臨床症状及び組織学的所見は、COVID-19 に関連する血管・血液学的障害の原発的及び二次的変質が口腔内に存在する可能性を示唆している。それにもかかわらず、マーティン・カーラス-プレサス他(10)及びヘドウ他(74)によって報告されているように、潰瘍及び小水疱性の病変は他のウイルス感染症においても発生する。高レベルの疲労やストレスが、HSV の再活性化リスクを高めることは広く記録されている(75)。

さらに、口腔損傷が、ウイルス感染によっておこる免疫抑制状態及びマイクロバイオーム腸内菌共生バランス失調の症状である可能性も高い(76)。ベゼーラ他によると(50)、COVID-19 の全身性免疫調整不全が長期に渡る免疫平衡異常の原因となり、後の二次的口腔病変にかかりやすくなると考えるのは合理的である。そのうえ、ド・スーザ他が述べているように(13)、ほとんどの患者が入院期間に口腔粘膜損傷を生じる。これは同時感染、免疫障害、及び COVID-19 治療薬に対する副作用の仮説を支持している。

興味深いことに、マーティン・カーラス-プレサス他(10)は、潰瘍などの口腔病変が COVID-19 開始の徴候である可能性を示唆する。アモリム・ドス・サントス他(15)によると、軽い症状においては、口腔粘膜病変が初期の呼吸器症状の前またはそれと同時に起きているが、治療薬及び入院が必要な患者においては、これらの病変は、症状の始まりから約 7 日~24 日後に起きている。報告された症例に限っては、始まるまでの期間は、4 日~90 日と変化している。しかし、報告されている一部の研究においてこのデータはなく、より多くの患者群でデータを検証する必要性を立証している。

口腔損傷のある患者の年齢については、ブランダーオ他(51)が二つの明確な口腔病変パターンを報告している。一つは、若い年齢層の COVID-19 症状の軽い

患者に代表される鷲口瘡のような潰瘍、そしてもう一つは免疫抑制された高年齢層のより重い症例に代表される HSV-1 壊死性潰瘍に似たものである。ここでもまた、患者の大規模なサンプルからのデータが欠如しているため、これらの仮説を裏付けるには更なる検討が必要になる。

報告症例から浮かび上がったもう一つの興味深い事実は、写真(遠隔医療)を使った専門的な診察が、口腔病変の初期診断において、臨床医をサポートする付加的ツールとして、特に直接的所見が不可能な場合に非常に有用であるということだ(57, 63)。実際に、早期臨床診断及び高感度の診断ツールの開発が、疾患の正しい管理のために必要不可欠である(77, 78)。

この研究では、協調すべきいくつかの制限がある。まず初めに、ほとんどすべての報告が投書として出版されているため、報告の包含性を低下させる編集上の制限が課されている(12)。さらに、口腔症状の実際の発生率が、写真撮影中の曝露及び汚染のリスク(15)、そして無症候性患者の口腔病変損傷に関する入手可能なデータが限られていることにより過小評価されている可能性がある。考慮すべきもう一つの重要な側面は、COVID-19 における口腔粘膜病変の顕微鏡的及び組織学的データの限られた可用性である。組織学的特徴を参照するただ一つのアクセス可能なデータは、ソレアス他(60)とアンサリ他(49)により行われた組織学的特徴に言及している。これは炎症性浸潤の存在を確認し、患者の病変が COVID-19 疾患と関連する可能性を示唆した。COVID-19 感染患者の口腔病変の特性評価が、ブランダーオ他が提案したように(51)、切開生検の後の SARS-CoV-2 の直接ウイルス検査を含んだことは幸運である。

COVID-19 感染中の口腔症状の診断的及び病理学的重要性を定めるさらなる研究が必要である。実際に、ウイルス感染期間の口腔粘膜合併症は、異なる臨床的重要性を想定する可能性がある。これはウイルス疾患の初期症状、または共通の症状としての共存、またはウイルス感染特有の症状の提示を意味する(26)。これに関連して、COVID-19 感染と診断された、または疑いのある患者の臨床口腔検査の重要性が、サポート、疼痛管理、そして生活の質の必要性とともに強調されるべきである。さらに、歯科医はエアロゾルを生成する歯科処置によって(79, 80)、潜在的に SARS-CoV-2 による高度な汚染にさらされている。従って、常に使用が義務付けられる使い捨て保護具を用いた(79)口腔内の正確な検査が、口腔徴候や症状の過小評価や誤診を避け、患者のより正確なトリアージを行い、歯科医の安全を向上するために歯科環境において重要となる。

[Go to:](#)

結論

世界的な COVID-19 パンデミックの要因である新型 SARS-CoV-2 は、最も重要な衛生的緊急事態となった。典型的な症状は、発熱・息切れ・乾性咳嗽ではあるものの、一部口腔病変を含む皮膚症状もまた報告されている。口腔疾患と SARS-CoV-2 感染症の関連性は未だ不明瞭で、現在、十分に調査されていない。このような病変の発現は、口腔粘膜細胞、共感染、免疫障害、そして薬の副作用(ADR)上の直接または間接的な SARS-CoV-2 の活動と関連している。それにもかかわらず、この疾患の口腔症状は、特にロックダウン期間と必須の使い捨て保護具の不足により、過少報告されているようだ。従って、これらの結果に基づいて、我々は、(1) COVID-19 感染期間における口腔症状の診断的及び病理学的重要性を確証するために更なる研究が必要であること;(2) COVID-19 感染患者の口腔検査は、放置すべきではないが、特に歯科医師を含め専門的なマルチディシiplinary・アプローチを推進すべきであること;(3) COVID-19 に関連する口腔病変の早期認識が、口腔症状の過小評価や誤診を避け、患者のより正確なトリアージを行い、歯科医の安全を向上するために歯科環境において非常に重要であることを結論付けた。



Association of
Viral Infections AVI