Oral florid papillomatosis の癌化 2 症例

浦野 誠・岩田 重信・内藤 健晴・桜井 一生
森 茂樹・岩田 義弘・小森 克彦・黒田 誠*

Squamous Cell Carcinoma Arising within Oral Florid Papillomatosis ; A Report of Two Cases

Makoto Urano, Shigenobu Iwata, Kensei Naito, Kazuo Sakurai,
Shigeki Mori, Yoshihiro Iwata, Katsuhiko Komori and Makoto Kuroda
(Fujita Health University, School of Medicine)

We treated two patients with oral florid papillomatosis (OFP) of the buccal mucosa, which developed into squamous cell carcinoma during a long term follow-up period.

The first is a 62-year-old female who developed to squamous cell carcinoma 13 years after OFP, and the second is a 65-year-old female who developed it after 9 years. Both were resistant to laser surgery, irradiation, and chemotherapy, and had aggressive local infiltration. In the second case, autopsy revealed generalized metastases.

The clinical and pathological characteristics of OFP were tendency of frequent local recurrence, resistance to treatment, and broad papillary proliferation in the basal layer of the epithelium.

A review of the literature and a discussion of the histopathological features and treatment of OFP are also presented in this paper.

Key words : squamous papilloma, oral florid papillomatosis, malignant change, recurrence, verrucous carcinoma

はじめに

Oral florid papillomatosis (以下 OFP と略す)は、1960 年に Rock ら¹⁾により報告された口腔内に生じる多発性、融合性の乳頭腫症であるが、臨床的に種々の治療に抵抗し、未だ確立した治療法は示されていない。一般的に良性であるとする報告^{2)~5)}が多いが、癌性変化をきたした症例の報告^{6)~10)}も散見される。

今回我々は OFP と考えられ、その長い臨床経過中に悪性化を生じた 2 症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例 1 : 62歳, 女性。

主訴 : 口腔内腫瘍。

家族歴, 既往歴 : 特記すべきことなし。

現病歴 : 1979年頃より上口唇右側に腫瘍を自覚していたが放置。その後腫瘍の増大および疼痛が出現したため 1981年 7 月当科受診。初診時上口唇右側より頬粘膜にかけて白色の隆起性腫瘍を認めた(図 1)。生検にて squamous papilloma であったが肉眼所見より癌を疑い、放射線照射 30 Gy 施行, ペブロマイシン投与の上, レーザー使用し腫瘍摘出術施行。その後外来にて経過観察していたが, 1989年 9 月同部位に再発, レーザー焼灼術施

図1 症例1 初診時局所所見
上口唇右側から頬粘膜にかけて白色の隆起性腫瘍を認めた。

図2 症例1 初診時 HE 組織像 (×40)
扁平上皮の肥厚増生と基底の広い乳頭状増殖を認めるが、極性の乱れ、細胞異型に乏しい。

行した。組織診断は OFP であった(図2)。1990年2月に再度レーザー照射術施行。組織像は OFP であり、明らかな悪性像を認めなかった。その後受診を中断していたが、1992年7月腫瘍の増大と疼痛を訴え再診した。

全身所見：特記すべき異常なし。

局所所見：右頬粘膜から下顎歯肉にかけて、白色の隆起性腫瘍を認めた。頸部リンパ節の腫脹を認めず。

臨床検査所見：特記すべき異常なし。

臨床経過：1992年8月入院時、腫瘍は右頬部皮下組織に浸潤を認めた。生検にて高分化型扁平上皮癌と診断(図

3)。右浅側頭動脈より舌動脈に動注管留置し、5-FU・カルボプラチン投与、照射 40 Gy 施行。一時腫瘍は縮小傾向にあったが、粘膜炎、顔面発赤・疼痛が増悪。1993年1月腫瘍は頬部皮膚へ穿破。その後も 5-FU・メトトレキサート投与するも腫瘍増大傾向および全身衰弱著しく、1993年7月死亡した。表1に臨床経過を示した。

症例2：65歳、女性。

主訴：口腔内異和感。

家族歴、既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1985年、口腔内異和感を主訴とし当科初診。受診時右頬粘膜に乳頭状腫瘍を認めた。生検にて squamous papilloma と診断、レーザー使用し腫瘍摘出術施行。その後約6カ月で受診を中止した。1993年11月頃より前回治療同部位に腫瘍が出現し、12月には右顎下部にも腫瘍を認め再受診した。

全身所見：特記すべき異常なし。

局所所見：右頬粘膜に浅い潰瘍を伴った肉芽状の腫瘍を認めた(図4)。同時に右顎下部に圧痛をもつ拇指頭大腫瘍を認めた。

臨床検査所見：特記すべき異常なし。

臨床経過：生検により頬部腫瘍の組織像は squamous papilloma であった(図5)。右顎下部腫瘍は1994年1月当科入院の上、局麻下に摘出、組織像は同様に squamous papilloma であったが、術中所見では膿性内容物をもつ嚢胞様腫瘍であった。OFP と考え、2月、舌動脈を用い動注管よりペプロマイシン 35 mg/週で投与開始したが、50 mg 投与の時点で間質性肺炎を合併し中断。

図3 症例1 再発時 HE 組織像 (×100)
一部基底膜の破壊を伴う高分化型扁平上皮癌。

表1 症例1 (62歳, 女性)の臨床経過

時 期	症 状 ・ 経 過	治 療	病 理
1979年頃～ 1981年7月	上口唇右側に腫瘤を自覚 当科初診 右上口唇～頬粘膜に白色の隆起性腫瘤を認めた	放射線 30 Gy・PEP 局注 レーザーにて腫瘍摘出	papilloma
1989年9月 1990年2月	同部位に再発 同部位に再発	レーザー蒸散 レーザー蒸散	OFP papillary squamous epithelium
1992年7月 1992年8月	腫瘤の増大と疼痛を訴え再受診 当科入院 右頬部皮下組織に腫瘍の浸潤あり	5-FU・CBDCA 放射線 40 Gy	高分化型扁平上皮癌
1993年1月 1993年7月	腫瘍は頬部皮膚へ穿破 腫瘍増大傾向および全身衰弱著しく死亡	5-FU・MTX

図4 症例2 再発時局所所見

右頬粘膜に浅い潰瘍を伴った肉芽状の腫瘤を認めた(矢印)(T:舌)。

ステロイド使用し、内科的に治療を行った。5月、右頤部に腫瘤が出現した(図6)。この組織像は頬粘膜腫瘍とも高分化型扁平上皮癌であった(図7)。間質性肺炎の治療を行いながら動注管より5-FU投与再開するも顔面の血管炎のため中断。その後放射線照射施行したが、治療に反応なく、頬部病変、右頤部腫瘍ともに増大した。10月胸部X線上、転移を疑わせる腫瘍陰影が出現。11月全身衰弱著しく死亡した。剖検により多発性の肺転移(図8)、大血管周囲リンパ節転移、脾臓転移、副腎転移が認められた。表2に臨床経過を示した。

図5 症例2 再発時 HE 組織像(×40)

基底が広く不規則な乳頭状増殖を示す。

考 察

1. Oral florid papillomatosis の疾患概念について

Rock ら¹⁾によれば、成人型の papilloma にはその多くを占める細胞異型を伴わない単発性のタイプと、稀ではあるが部分的な異型や分裂像を認める集合型・多発性のタイプがあり、後者は単純摘出に対して再発の傾向があるとされる。Rock ら¹⁾はこの種々の治療に対し再発傾向の強い多発性、融合性の乳頭腫症を oral florid papillomatosis (florid: 花菜状の, 紅斑性の, の意)と命名した。

本邦における OFP 症例は、渉猟し得た範囲では自験例を除き1971年以降に36例の報告²⁻³²⁾をみる(表3)が、皮膚科、口腔外科領域での報告がほとんどであり、耳鼻咽喉科医にとってあまりなじみのない疾患と思われる。

図6 症例2 造影CT像

下顎骨周囲に骨破壊を伴う高吸収域像の突出を認める(矢印). リンパ節の腫大・融合と考えられる右頸部を占拠する不均一な等吸収域(▲).

図7 症例2 再発5ヵ月後のHE組織像(×100)
浸潤性増殖を示す高分化型扁平上皮癌.

図8 症例2 肺の肉眼断面所見(剖検時)

多発性の転移を認めた(矢印).

好発部位は口唇, 頬粘膜, 上下顎歯槽部であり, 義歯装着の記載のあるものが20例あった^{2)~5)7)8)10)12)13)15)17)20)21)29)~32)}. 36例中, 癌化したものおよび扁平上皮癌や verrucous carcinoma (以下 VC と略す)の存在が認められたものが14例^{6)~10)12)18)19)22)~24)28)32)} あった.

OFP と VC の異同は治療方針の選択の点でしばしば問題となるところである. VC とは扁平上皮癌の一亜型で, 分化の高い角化細胞が外向性乳頭状に発育し, 周囲への浸潤傾向が少なくむしろ圧排性に増殖するものをいう. 局所的に増殖し, 再発することもあるが一般的に増殖は緩慢で転移はなく予後は良い. また, 放射線治療によって退形成を示し, より悪性化することが報告されている³³⁾.

2. OFP からの癌化について

表4 ^{6)~10)12)18)19)22)~24)28)32)} に癌化を生じた OFP の報告

表2 症例2 (65歳, 女性)の臨床経過

時 期	症 状・経 過	治 療	病 理
1985年 8 月	口腔内異和感を主訴とし当科初診右頬粘膜に乳頭状腫瘍を認めた	レーザーにて腫瘍摘出	papilloma
1993年11月	同部位に再発		
1993年12月	右顎下部に腫瘍が出現し再受診		papilloma
1994年 1 月	当科入院	顎下部腫瘍を局麻下に摘出	OFP
1994年 2 月	PEP 50 mg で間質性肺炎を合併し中断 ステロイドにて間質性肺炎の治療	動注管より PEP 35 mg/週で投与	
1994年 5 月	右頤部に腫瘍が出現 顔面の血管炎増悪	5-FU 放射線照射	高分化型扁平上皮癌
1994年 7 月	頬部病変, 右頤部腫瘍ともに増大		
1994年10月	胸部X線にて腫瘍陰影出現		
1994年11月	全身衰弱著しく死亡・剖検にて肺, 大血管等に転移を認めた		

表3 oral florid papillomatosis の本邦報告例^{2)~32)}
(1971年以後)

症 例 数: 36例
 性 別: 男15例, 女19例(不明2例)
 年 齢: 平均67歳(最低43歳~最高89歳)
 発生部位: 口唇, 歯肉, 頬粘膜, 硬口蓋, 舌
 治 療: 化学療法 (BLM, PEP, 5-FU, MTX)
 手術療法(切除術, レーザー)
 放射線療法
 癌化症例: 14例 — 扁平上皮癌12例(死亡3例)
 — verrucous carcinoma 2例

表4 癌化を生じた OFP の報告例

症例	年次	報告者	年齢	性	発生部位	主 な 治 療	癌化期間
1	1972	相模 ⁶⁾	66	女	頬粘膜, 上口唇	BLM 静注	4 年
2	1972	青木ら ⁷⁾	68	男	口角, 頬粘膜	放射線, 切除	15年
3	1972	青木ら ⁷⁾	60	男	下口唇, 歯肉	放射線	20年
4	1979	田村ら ⁸⁾	58	男	歯齦部, 硬口蓋	BLM 静注, 上顎部切	7 年
5	1980	上野ら ⁹⁾	75	男	口角	BLM 筋注	2 カ月
6	1980	小川ら ¹⁰⁾	81	男	口角, 頬粘膜	BLM 静注	1 年
7	1983	高橋ら ¹²⁾	70	女	頬粘膜, 口唇	BLM 局注, PEP 筋注	5 年
8	1986	山本ら ¹⁸⁾	54	女	頬粘膜, 硬口蓋	BLM, PEP, 放射線	30年
9	1988	矢戸ら ¹⁹⁾	75	男	顔面	BLM, PEP 局注	7 年
10	1989	森ら ²²⁾	不 明		口腔	MTX	20年
11	1989	杼木ら ²³⁾	68	男	頬粘膜, 下口唇	不明	4 年
12	1990	橋口ら ²⁴⁾	84	女	上口唇	切除, レーザー	5 年
13	1991	高橋ら ²⁸⁾	78	男	頬粘膜, 軟口蓋	BLM, 放射線	1 年
14	1994	松浦ら ³²⁾	48	男	頬粘膜, 顎下部	レーザー, 顎部郭清	1 年

例を示す(BLM:ブレオマイシン, PEP:ペプロマイシン, MTX:メトトレキサート). 腫瘍の発生から組織学的に悪性像が確認されるまでの期間は2カ月から30年であり, 癌化期間は平均8.5年であった.

Samitzら³⁴⁾による癌化したOFPの初報告例では, 義歯による慢性刺激, 喫煙の影響を示唆し, OFPは前癌状態と考えられるとしている. Grinspanら³⁵⁾はOFPはVCの一亜型であるとし, その10%がanaplastic cancerに進展すると述べた. またBoesenら³⁶⁾は頬粘膜のinverted papillomaが癌化した例を報告し, 組織所見としてpapillomaから浸潤癌へ移行する像が認められたと述べている.

高橋ら¹²⁾は, 広範な全身転移をきたし死亡した症例を報告し, 転移巣の組織は未分化な扁平上皮癌であったと述べた. 山本ら¹⁸⁾は頸部リンパ節, 肺, 骨転移をきたした舌OFPの癌化例を報告した. また田村ら⁸⁾は上顎歯齦部のOFPの一部が癌性変化をきたし, 上顎洞へ浸潤したと考えられる1例を報告した. 以上のように, OFPの病像は非常に多彩で, 長期の経過をとりながらも悪性転化することがあり, 癌化した場合は遠隔転移や広汎な浸潤増殖を生じる. この点でVCとは鑑別されるべきであり, またVCは疣状癌といわれるように硬い角化様物が固まりをなして圧排性に増殖し, 内部に潰瘍や壊死巣を伴わないという特徴も鑑別点になりうると考える. 本報告では症例2において, 頬粘膜腫瘍と顎下部腫瘍とは術中およびCT所見から連続性病変であった可能性が高く, OFPの高い浸潤性が示唆された.

3. OFPの治療について

文献的にOFPに対する治療は種々の化学療法, 手術, レーザー照射, 凍結療法等が行われていたが, 決め手としての治療法に意見の一致をみていない.

本症例は2例とも初期治療としてCO₂レーザーを10~15 Wにて使用し腫瘍の蒸散を行ったが, 再々のレーザー照射に対して再発を認めた. 放射線照射も無効であった. この結果からOFPに対する治療はWechslerら³⁷⁾が述べているように, サージカルマージンを考慮した局所切除が最適と思われた. そのためには, なるべく早期で病巣が小さいうちにOFPの組織診断にいたることが重要と考えられた.

4. ヒトパピローマウイルスとOFP

ヒトパピローマウイルス(以下HPVと記す)の乳頭腫および癌との関与は以前より子宮頸部において詳細に検

討がなされており³⁸⁾, 近年は頭頸部領域でもin situ hybridization法を用いたHPV DNAの検出報告がみられるようになってきた^{39)~42)}.

稲田ら¹¹⁾は1981年にOFPにおいて電顕でvirus-like particleが観察された1例を報告した. しかし, 口腔咽頭領域においては, 中澤ら⁴³⁾は再発例やOFPからの癌化例ではHPV DNAは検出されなかったとし, 口腔咽頭乳頭腫では喉頭乳頭腫や鼻・副鼻腔乳頭腫に比しHPVの関与の可能性は低いと述べ, 渡辺ら⁴⁴⁾の検討でも口腔咽頭乳頭腫ではHPV DNAは認められなかったとしている. 本報告では行わなかったが, 今後はHPVのサブタイプの同定とOFPとの関連についての検討が必要と思われる.

まとめ

1. 13年および9年の経過で癌性変化をきたしたoral florid papillomatosisの2症例を経験した.

2. OFPに特徴的な組織学的所見は基底の広い乳頭状増殖である.

3. 本邦におけるOFP症例は1971年以降36例の報告をみた. その内14例が癌化しており, 12例が扁平上皮癌, 2例がverrucous carcinomaであった.

4. OFPは再発率が高く, 部位的に広範囲切除が困難な例が多いこと, 経過中に悪性変化した場合治療に苦慮するため, 厳格な経過観察と適切な初期治療が重要と思われた.

本論文の要旨は第79回日本耳鼻咽喉科学会東海地方分会(1994), 第9回日本レーザー医学会東海地方会(1995)にて発表した.

参考文献

- 1) Rock JA and Fisher ER: Florid papillomatosis of the oral cavity and larynx. Arch Otolaryngol 72: 593~598, 1960.
- 2) 林 進武, 大浦重光, 銘苅 清, 他: Oral florid papillomatosisの1例. 日口外誌 17: 323~328, 1971.
- 3) 下重孝子, 斎藤隆三: Oral Florid Papillomatosisの1例. 皮膚臨床 17: 215~221, 1975.
- 4) 石原 紘, 出来尾 哲, 森安昌治郎, 他: Oral Florid Papillomatosisの1例. 臨床 31: 883~886, 1977.
- 5) 小野 敏, 吉井田美子, 保坂善昭, 他: Oral Florid Papillomatosisの1例. 臨床 33: 1113~1116, 1979.
- 6) 相模成一郎: Oral Florid Papillomatosisの1例. 臨床 26: 713~716, 1972.

- 7) 青木敏之, 吉川邦彦 : Papillomatosis carcinoides. 臨皮 26 : 1017~1023, 1972.
- 8) 田村晋也, 北村啓次郎, 旗野 倫 : 癌性変化をきたした Oral florid papillomatosis. 臨皮 33 : 633~637, 1979.
- 9) 上野賢一, 内藤秀一 : Oral florid papillomatosis の悪性化と治療について. 皮膚臨床 22 : 201~211, 1980.
- 10) 小川 浩, 舟橋俊行, 大谷隆俊, 他 : 癌性変化をきたした oral florid papillomatosis. 皮膚病診療 2 : 613~616, 1980.
- 11) 稲田修一, 木下三枝子, 碓井美智子, 他 : 電顕的に Virus-like Particle が観察された Oral Florid Papillomatosis の 1 例. 臨皮 35 : 693~698, 1981.
- 12) 高橋博之, 山本昇壮, 太田和博 : 癌性変化した Oral Florid Papillomatosis の 1 例. 臨皮 37 : 917~920, 1983.
- 13) 河野信彦 : Oral florid papillomatosis の 1 例. 日口外誌 30 : 123~127, 1984.
- 14) 下條勝彦, 武田 進, 砂田 修, 他 : プレオマイシンが奏功した oral florid papillomatosis の 1 例. 日口外誌 30 : 1970, 1984.
- 15) 平山政彦, 山崎安一, 古沢清文, 他 : Oral Florid Papillomatosis の 1 症例. 松本歯学 11 : 115~122, 1985.
- 16) 高見佳宏, 山口美彦, 阿部清秀, 他 : Peplomycin 動注・昇圧化学療法が著効を示した Oral Florid Papillomatosis. 診療手帖 92 : 33~34, 1986.
- 17) 上野賢一, 佐久間満里子, 大見 尚, 他 : 陽子線療法を行った Oral Florid Papillomatosis の 1 例. 皮膚臨床 28 : 603~609, 1986.
- 18) 山本裕幸, 兵 行和, 和久田幸之助, 他 : 興味ある経過をとった舌癌症例. 耳喉 58 : 437~442, 1986.
- 19) 矢戸かおり, 栄花芳典, 松本修一, 他 : oral florid papillomatosis の 1 例. 日皮会誌 98 : 590, 1988.
- 20) 小野真理子, 吉田寛子, 檜山清水, 他 : oral florid papillomatosis の 1 例. 日皮会誌 98 : 955, 1988.
- 21) 伊藤 篤, 小幡秀一 : Oral Florid Papillomatosis の 1 例—その治療について—. 臨皮 42 : 741~745, 1988.
- 22) 森 公伸, 山本 栄, 和田 健, 他 : Oral florid papillomatosis の 2 症例. 日口外誌 35 : 534, 1989.
- 23) 杼木真理子, 菊池りか, 川島 真, 他 : 扁平上皮癌と oral florid papillomatosis を生じた口腔内白板症の 1 例. 日皮会誌 99 : 625, 1989.
- 24) 橋口範弘, 小野克巳, 島原政司, 他 : Oral florid papillomatosis と思われる 2 例. 日口外誌 36 : 1987, 1990.
- 25) 富島 修, 山城正宏, 砂川 元, 他 : Oral florid papillomatosis の 1 例. 日口外誌 35 : 1896~1901, 1989.
- 26) 松井賢一, 山田長吾, 山田史郎, 他 : 臨床的にきわめて特異な所見を呈した増殖性病変に対する凍結療法の治療例. 日口外誌 26 : 1079~1083, 1980.
- 27) 石橋利文 : Oral florid papillomatosis の 1 例. 日口外誌 36 : 3083, 1990.
- 28) 高橋友二, 須永芳弘, 森 寿広, 他 : Oral florid papillomatosis と思われた 2 例. 口科誌 40 : 1154, 1991.
- 29) 本間 眞 : Oral Florid Papillomatosis. 皮膚 33 : 81~82, 1991.
- 30) 川井田政弘, 甲能直幸, 川崎順久, 他 : Oral florid papillomatosis —化学療法が著効を示した 1 例について—. 耳鼻 37 : 810~816, 1991.
- 31) 古谷隆則, 丹沢秀樹, 熱田藤雄, 他 : 左上顎歯槽部から頬粘膜にみられた oral florid papillomatosis の 1 例. 日口外誌 38 : 723, 1992.
- 32) 松浦 徹, 湯田厚司, 原田輝彦, 他 : 癌性変化が疑われた頬粘膜腫瘍症例. 口咽科 7 : 78, 1994.
- 33) 真鍋俊明, 三上芳喜 : 鼻腔・副鼻腔の上皮性腫瘍. 病理と臨床 11 : 1388~1399, 1993.
- 34) Samitz MH, Ackerman AB and Lantis LR : Squamous cell carcinoma arising at the site of oral florid papillomatosis. Arch Dermatol 96 : 286~289, 1967.
- 35) Grinspan D and Abulafia J : Oral florid papillomatosis (verrucous carcinoma). Int J Dermatol 18 : 608~622, 1979.
- 36) Boesen PJ, Laszewski MJ, Robinson RA, et al : Squamous cell carcinoma in an inverted papilloma of the buccal mucosa. Ann Otol Rhinol Laryngol 100 : 748~750, 1991.
- 37) Wechsler HL and Fisher ER : Oral florid papillomatosis. Arch Dermatol 86 : 140~152, 1962.
- 38) Meisels A and Morin C : 子宮頸部細胞病理学. Human papillomavirus によって起こされた病変(高濱素秀, 杉下匡訳). 89~91頁, 医歯薬出版, 東京, 1994.
- 39) 古田 康, 犬山征夫, 長嶋和郎 : 頭頸部領域の乳頭腫病変とヒトパピローマウイルス. 日耳鼻 92 : 2055~2063, 1989.
- 40) 星川智英 : 下咽頭癌におけるヒトパピローマウイルス DNA の検出. 日耳鼻 94 : 1151~1157, 1991.
- 41) 竹山 勇, 堤康一郎 : 良性および悪性喉頭腫瘍と HPV との関わり. 耳鼻臨床 87 : 431~442, 1994.
- 42) 仲野公一 : 頭頸部領域の乳頭腫におけるヒトパピローマウイルス感染の特徴. 日耳鼻 97 : 1381~1392, 1994.
- 43) 中澤詠子, 甲能直幸, 楠 正恵, 他 : 当院における口腔・咽頭乳頭腫の統計的観察. 口咽科 7 : 211~219, 1995.
- 44) 渡辺周一, 小倉 肇, 富永 進, 他 : 口腔・咽頭乳頭腫におけるヒトパピローマウイルスの検出. 口咽科 7 : 221~226, 1995.

原稿受付 : 平成 7 年 8 月 18 日

原稿採扱 : 平成 7 年 10 月 5 日

別刷請求先 : 浦野 誠

〒470-11 豊明市杻掛町田楽ヶ窪1-98

藤田保健衛生大学医学部耳鼻咽喉科学教室