17 年間放置され増大を認めた口蓋の疣贅型黄色腫の 1 例

林 輝嘉・山田 耕治・井関 富雄
辻 要・安田典泰・森田 章介

A case of verruciform xanthoma of the palate that showed enlargement during 17 years of follow-up

HAYASHI Teruyoshi・YAMADA Koji・ISEKI Tomio
TSUJI Kaname・YASUDA Norihiro・MORITA Shosuke

Abstract: Oral verruciform xanthoma, first reported by Shafer in 1971, is a relatively rare benign lesion arising in gingiva or alveolar mucosa. We describe our experience with a case of verruciform xanthoma of the palate, which grew considerably during 17 years of follow-up. The subject was a 60-year-old man who presented with swelling of the left side of the palate in September 1989. Histopathological examination of a biopsy specimen showed verruciform xanthoma (size, 19 × 16 mm).

Although surgery was scheduled, the patient did not return to the clinic to undergo operation. In September 2006, the patient returned because of tumor enlargement. The tumor was pedunculated (size, 55 × 30 × 7 mm) with an irregular dark-red surface. Histopathological examination of a biopsy specimen taken in the same month revealed verruciform xanthoma, confirming the former diagnosis. The tumor was resected in November 2006, and the postoperative course was uneventful.

Key words: verruciform xanthoma (疣贅型黄色腫), palate (口蓋)

緒 言

1971 年に Shafer¹⁾ が、口腔粘膜の乳頭状または疣贅状病変で、病理組織学的に上皮の乳頭状増殖と粘膜固有層の泡沫細胞の集簇を特徴とする 15 例の疾患を報告し、これらを疣贅型黄色腫 (verruciform xanthoma) と命名した。本疾患の発生は比較的まれで、病変の大きさは 2 cm までといわれている²⁾。今回われわれは、初診より 17 年間放置され、著明な増大を認めた口蓋の疣贅型黄色腫の 1 例を経験したので、その概要を報告する。

症 例

患 者：43 歳，男性。
初 診：1989 年 9 月。
主 訴：左側口蓋部の腫瘍。
既往歴：特記事項なし。

現病歴：1985 年頃から左側口蓋部の腫脹に気付いていたが、無痛性のため放置していた。1989 年 8 月に歯科治療のため近歯科医院を受診したところ、口蓋腫瘍の精査をすすめられ、同年 9 月に当科を受診した。

現 症：

口腔外所見：特記すべき事項なし。

口腔内所見：病変は 56 相当の口蓋側の歯肉に歯頸部に接して存在し、大きさ 19×16mm，広基性，表面粗造でやや発赤していた (写真 1A)。

画像所見：口内法 X 線写真では 56 部の歯槽骨の吸収は認められなかった (写真 1B)。

臨床検査所見：GOT 20IU/L, GPT 23IU/L および γ -GTP 100IU/L とやや高値を示した。TP 7.3g/dL, TG 85mg/dL および T-Chol 287mg/dL で、脂質代謝異常は認めなかった。

臨床診断：56 部疣贅型黄色腫の疑い。

処置および経過：初診 4 日後に生検にて疣贅型黄色腫と診断され手術を予定したが、その後患者は来院しなかった。しかし、2005 年頃より病変の増大を自覚し、はさみを用いて自身で切除しようと試みたが、断念したという。その後、腫瘍の著明な増大を認めたとのことで、2006 年 9 月

大阪歯科大学口腔外科学第 1 講座

(主任：森田章介教授)

First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Osaka Dental University (Chief: Prof. MORITA Shosuke)

受付日：2014 年 4 月 21 日

採択日：2015 年 2 月 24 日

に再来院した。

再来院時の現症：

口腔外所見；特記すべき事項なし。

口腔内所見；左側上顎犬歯部より同側上顎結節部の口蓋に、55×30mmの部分的に有茎性で、暗赤色、弾性軟の腫瘍を認めた(写真2A)。腫瘍の一部は正中を超え、腫瘍により45は頰側転位し、45間の頰側歯肉にまで及んでいた。

画像所見；口内法X線写真では4～6部の歯槽骨に垂直性吸収が認められた(写真2B)。CTでは左側口蓋突起に軽度の圧迫性の骨吸収像を認めた(写真2C)。

FDG-PET 所見；病変部に一致した集積(SUV値:7.9)がみられた(写真2D)。

臨床検査所見；GOT 17IU/L, GPT 25IU/L およびγ-GTP 110IU/L とやや高値を示した。TP 6.9g/dL, TG 88mg/dL およびT-Chol 167mg/dL で、脂質代謝異常は認めなかった。

処置および経過；2006年9月に生検を行い、前回同様疣贅型黄色腫の病理組織診断を得た。同年11月、全身麻酔下に腫瘍切除術を施行した。腫瘍から約3mm離れた粘膜を骨膜まで切開し、骨膜下で剥離をすすめ、口蓋の腫瘍を切除した後、鉗子で4～7を抜去し、さらに頰側の腫瘍を切除した。切除部の骨面にはほぼ平坦な軽度の吸収を認めた。骨面をラウンドバーにて一層削除し人工真皮で被覆後、術前に作製していた保護床を装着し手術を終了した。上皮化には約4か月要し、義歯は紹介歯科医院で製作した。現在、術後7年8か月を経過しているが再発は認めない。

切除標本所見；表面は凹凸不整、弾性軟で、充実性の腫瘍であった。大きさは約55×30×7mmであった(写真3)。

病理組織学的所見；錯角化を示す上皮が外向性に増殖する(写真4A)とともに、上皮突起の伸展がみられ、上皮突起間の粘膜固有層に局限して多数の泡沫細胞の集簇を認めた(写真4B)。一方、細胞の異型性はみられなかった。また、泡沫細胞の下層には中等度の炎症性細胞浸潤が認められた。

免疫組織化学的所見；泡沫細胞の多くはCD68染色陽性(写真5A)およびリゾチーム染色陽性(写真5B)を示した。泡沫細胞が認められた部位の表皮内には、HPV陽性細胞(写真5C)が散見された。

病理組織学的診断；疣贅型黄色腫。

考 察

疣贅型黄色腫の報告例は口腔領域に発生したものがほとんどであるが、陰茎³⁾や外陰部⁴⁾の報告も散見される。Oliveiraら⁵⁾による162例の臨床統計では、口腔領域の発生部位では歯肉・歯槽粘膜が89例と最も多く、次いで口蓋35例、舌14例、頰粘膜8例、口底7例である。自験例

は2番目に多い部位であった。平均初診時年齢は44.9歳で中高年に多い傾向にあり、性別では男性55.5%に対し女性44.5%と著しい性差は認められない。一般的に表面は疣状、顆粒状あるいは乳頭状を呈し、広基性であることが多く、色調は白色、灰白色、赤色あるいは帯黄色とさまざまである。木村ら⁶⁾は赤色調の強い例ほど真皮上層の血管拡張とうっ血が高度であると述べているが、自験例でも色調は暗赤色で組織学的にも同様の所見がみられた。なお、白色調のものは表皮の角化によるものと思われる。病変の大きさについては10～14mm程度のものがほとんどで、Graffら⁷⁾の45×15mmという報告が最大であったのに対し、自験例は55×30mmときわめて大きな症例であった。病期期間についてはPhilipsenら⁸⁾は、1～2週から10年またはそれ以上と報告している。しかし、坂下ら⁹⁾の20年の経過を経て10×7mm大の症例や、Nowparastら¹⁰⁾の30年の経過を経て直径10mm大の症例の報告もある。自験例は、発症時期については初診の約4年前から腫脹を自覚しており、病変の存在を17年前の記録で確認できた貴重な症例であった。

本疾患は臨床乳頭腫と診断されることが多いと報告されている^{9, 11)}。自験例は乳頭腫の可能性も考えられたが、乳頭腫に特有の乳頭状増殖あるいは樹枝状増殖が認められず、石川ら²⁾の示す疣贅型黄色腫の肉眼所見と本疾患の肉眼所見が合致したため疣贅型黄色腫の疑いと考えた。

本疾患の画像診断については、大きさが小さく表在性病変のためCTおよびFDG-PET検査を施行している症例は認めなかった。自験例の口内法X線写真では4～6部に垂直的骨吸収を、CTでは口蓋に軽度の骨吸収を認めた。これは長期間にわたる病変の増大による圧迫、および腫瘍が歯を取り囲んでいたため清掃不良による歯周病などが原因と考えられる。また、再初診時に疣贅型黄色腫では前例がないほどの大きさで、1年前から腫瘍の増大傾向があり、疣贅癌が発生していた可能性も考えられたためFDG-PET検査を施行したところ、病変部に一致した集積が認められた。一般的にFDG-PET検査における集積は悪性腫瘍特異的ではなく、炎症、感染症、肉芽腫の形成の過程および良性の病変などでも観察されることが報告されている^{12, 13)}。自験例でも良性の腫瘍性病変であったが、中等度の炎症性細胞浸潤が認められたことから、腫瘍細胞や炎症性細胞などに集積し偽陽性所見が認められたと考えられる。

本疾患の成因については未だに不明な点が多い。しかし、泡沫細胞が自律的増殖を示さず、上皮突起間の粘膜固有層に限局性に認められること、これらの周囲にリンパ球を主体とする炎症性細胞が浸潤していること、および真の黄色腫にみられるTouton型巨細胞が認められないことなどから、慢性刺激による反応性ないし炎症性増殖と考えられて

写真1 初診時

A: 口腔内写真 (ミラー像); 腫瘍 (矢印)
B: 口内法X線写真; 56 部に骨吸収を認めない。

写真3 切除標本写真

表面は凹凸不整, 弾性軟で, 充実性の腫瘍である。大きさは $55 \times 30 \times 7$ mm である。

写真2 再来院時

A: 口腔内写真 (ミラー像); 腫瘍 (矢印)
左側硬口蓋に 55×30 mm 大の疣贅状の赤色腫瘍を認め, 45 は頰側転位している。
B: 口内法X線写真; 4~6 部に垂直性の骨吸収を認める。
C: CT; 左側口蓋突起に軽度の圧迫性の骨吸収像 (矢印) を認める。
D: FDG-PET; 左側口蓋の病変に一致した集積 (矢印) を認める。

写真4 病理組織像

A: 錯角化を示す上皮が外向性に増殖するとともに上皮突起の伸展を認め, 上皮下には炎症性細胞浸潤がみられる (H-E 染色 $\times 40$).
B: 上皮突起間の結合組織に多数の泡沫細胞 (矢印) の集簇を認める (H-E 染色 $\times 200$).

写真5 免疫組織化学的染色像 ($\times 100$)

A: CD68; 泡沫細胞の多くは CD68 に陽性を示す (矢印).
B: リゾチーム; 泡沫細胞の多くは リゾチーム に陽性を示す (矢印).
C: HPV; 上皮層に HPV 陽性細胞 (矢印) が散見される。

いる¹⁴⁾。また, 上皮の乳頭腫様増殖と上皮の乳頭部に局限してみられる泡沫細胞の出現については, 外傷や炎症などの刺激によってまず上皮の乳頭状増殖が起こり, この過程において結合組織内に進展した上皮細胞が変性, 壊死し, 細胞膜脂質を組織球が貪食して泡沫細胞に移行するという説^{15, 16)}や, 最初に何らかの刺激を受けた上皮の乳頭部に局所脂質代謝異常が起こり, 上皮下に集合した組織球が脂

質を貪食して泡沫細胞に変化し、その二次的反応によって上皮の乳頭状増殖が生じるとする説^{17, 18)}などがある。また、カンジダ感染説¹⁹⁾、human papillomavirus (HPV) 感染説^{20, 21)}なども挙げられている。本疾患と HPV 感染の関与の有無については否定的な見解が多かったが、HPV を PCR で検出し得た少数の皮膚疣贅型黄色腫の報告^{20, 21)}や、口腔病変における in situ hybridization で検索した報告²⁰⁾もある。

一方、疣贅型黄色腫は黄色腫のなかでも正脂血性黄色腫に分類される²²⁾。全身性の脂質代謝異常を伴った患者の報告例は、Shafer¹⁾による糖尿病の1例や Travis ら²³⁾による lipid storage disease を伴った1例が報告されているが、ほとんどの症例で全身的代謝異常は認められておらず、成因が局所刺激によるものとする説が有力である。自験例でも脂質代謝異常は認められず、患者本人が大きくなってきた病変をはさみを用いて自身で切除を試み、その後から著明な増大を自覚したとのことで、局所刺激が本病変の発症や増大に関与していることが示唆された。また、免疫染色で HPV 陽性細胞が認められたことから、HPV の関与も考えられた。Morita ら²⁴⁾は、口腔内に生じた10例を対象に HPV の PCR 検索を施行し、全例で HPV 6 型、11 型が陽性であったと報告している。

治療法としては、ほとんどの症例で切除術が施行されている。切除以外に欧米の下唇例で凍結療法も行われている²⁵⁾が、術後の長期観察例がないためその有用性は明らかではなく、現時点では外科的切除が第一選択である^{8, 26 ~ 29)}。本邦における再発の報告はないが、欧米では3例が報告^{10, 20, 29)}されており、2年から5年で全例口蓋に発生している。自験例での治療法としては、腫瘍切除術と腫瘍に取り囲まれていた4~7 抜歯術を施行した。これは腫瘍と歯が接していたため、歯を保存することで腫瘍が残存し再発する可能性を考えたためである。現在、術後7年8か月経過しているが、再発はみられず義歯を装用している。

結 語

今回われわれは、17年間放置され増大を認めた口蓋の疣贅型黄色腫の1例を経験したのでその概要について報告した。

本論文の要旨は第19回日本口腔粘膜学会・学術集会(2009年6月5日、神奈川県三浦郡葉山町)において発表した。

本論文に関して、開示すべき利益相反はない。

引 用 文 献

- 1) Shafer WG : Verruciform xanthoma. Oral Surg 31:

- 784-789, 1971.
- 2) 石川悟朗, 秋吉正豊, 他 : 黄色腫性病変. 石川悟朗 ; 口腔病理学Ⅱ. 改訂版, 永末書店, 京都, 1984, 544-546 頁.
- 3) 青島有美, 藤田 弘 : 疣贅型黄色腫. 皮膚臨床 43: 397-399, 2001.
- 4) Santa Cruz DJ and Martin, SA : Verruciform xanthoma of the vulva. Report of two cases. Am J Clin Pathol 71: 224-228, 1979.
- 5) Oliveira PT, Jaeger RG, et al : Verruciform xanthoma of the oral mucosa. Report of four cases and a review of literature. Oral Oncol 37: 326-331, 2001.
- 6) 木村俊二, 鈴木明宏 : Verruciform xanthoma の陰囊発生例. 皮膚臨床 37: 235-242, 1983.
- 7) Graff SG, Burk JL, et al : Verruciform xanthoma. First case reported in a black person. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 45: 762-767, 1978.
- 8) Philipsen HP, Reichart PA, et al : Verruciform xanthoma-biological profile of 282 oral lesions based on a literature survey with nine new cases from Japan. Oral Oncol 39: 325-336, 2003.
- 9) 坂下英明, 玉井健三 : Verruciform xanthoma の1例とその文献的考察. 日口外誌 29: 1047-1051, 1983.
- 10) Nowparast B, Howell FV, et al : Verruciform xanthoma. A clinicopathologic review and report of fifty-four cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 51: 619-625, 1981.
- 11) 清河年彦, 重松久夫, 他 : 多発性口内炎と疣贅型黄色腫を併発した1例. 日口誌 63: 226-232, 2014.
- 12) Guohui W, Eddie WFL, et al : How do oncologists deal with incidental abnormalities on whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT? Cancer 109: 117-124, 2006.
- 13) Metser U, Miller E, et al : Benign nonphysiologic lesions with increased 18F-FDG uptake on PET/CT: Characterization and incidence. Am J Roentgenol 189: 1203-1210, 2007.
- 14) 徳山麗子, 里村一人, 他 : 頬粘膜に発生した上皮異形成を伴う疣贅型黄色腫の1例. 日口外誌 54: 445-448, 2008.
- 15) 内田竜司, 池邊哲郎, 他 : 上皮異形成と合併して存在した口蓋部歯肉疣贅型黄色腫の1例. 日口誌 22: 292-298, 2009.
- 16) Zegarelli DJ, Zegarelli-Schmidt EC, et al : Verruciform xanthoma. Further light and electron microscopic studies, with the addition of a third case. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 40: 246-256, 1975.
- 17) 肥後智樹, 山元貴弘, 他 : 口腔内の衛生不良が誘因と考えられた上顎歯肉疣贅型黄色腫の1例. 日口誌 22: 279-282, 2009.
- 18) Cobb CM, Holt R, et al : Ultrastructural features of the verruciform xanthoma. J Oral Pathol 5: 42-51, 1976.
- 19) Neville BW and Weathers DR : Verruciform xanthoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 49: 429-434, 1980.
- 20) Iamaroon A and Vickers RA : Characterization of

- verruciform xanthoma by in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Oral Pathol Med* 25: 395-400, 1996.
- 21) Rohwedder A, Murphy M, et al : Multiple human papillomavirus DNA identified in verruciform xanthoma by nested polymerase chain reaction with degenerate consensus primers. *J Cutan Pathol* 30: 344-347, 2003.
- 22) 小玉 肇 : 黄色腫病変について (5) —正脂血性黄色腫—, *西日皮* 53: 1007-1011, 1991.
- 23) Travis WD, Davis GE, et al : Multifocal verruciform xanthoma of the upper aerodigestive tract in a child with a systemic lipid storage disease. *Am J Surg Pathol* 13: 309-316, 1989.
- 24) Morita S, Haeniwa H, et al : Human papillomavirus DNA detection in verruciform xanthoma of the mucosa. *J Osaka Dent Univ* 36: 119-123, 2002.
- 25) Colonna TM, Kevaghn PF, et al : A persistent lower lip lesion. *Arch Dermatol* 136 : 665-666, 2000.
- 26) 上山吉哉, 松村智弘, 他 : 疣贅性黄色腫の1例. *日口外誌* 34: 2039-2044, 1988.
- 27) 須賀則幸, 井出文雄, 他 : 疣贅型黄色腫 29 例の臨床的検討. *口科誌* 56: 285-290, 2007.
- 28) 三宅正純, 伊達岡陽一, 他 : 疣贅型黄色腫—自験4症例と文献151例からみた臨床病理学的検討—. *日口外誌* 34: 2430-2437, 1988.
- 29) Neville B : The verruciform xanthoma. A review and report of eight new cases. *Am J Dermatopathol* 8: 247-253, 1986.