頬粘膜に生じた内反性導管乳頭腫の1例

河内奈穂子¹⁾・宇都宮忠彦²⁾・栗原祐史^{1,3)}
 葭葉清香^{1,3)}・齋藤芳郎^{1,3)}・代田達夫^{1,3)}

A case of inverted ductal papilloma of the buccal mucosa

KAWACHI Naoko¹⁾・UTSUNOMIYA Tadahiko²⁾・KURIHARA Yuji^{1,3)}
 YOSHIBA Sayaka^{1,3)}・SAITO Yoshiro^{1,3)}・SHIROTA Tatsuo^{1,3)}

Abstract: Ductal papilloma is an extremely rare benign tumor characterized by localized papillary growth in the salivary ducts, and was previously divided into three tumor types: inverted ductal papilloma, intraductal papilloma, and papillary salivary gland adenoma. In the latest classification (2017), inverted ductal papilloma and intraductal papilloma are recognized as subtypes of ductal papilloma. Herein we report a case of inverted ductal papilloma presenting a mucocele-like mass in the buccal mucosa. The patient was a 63-year-old man. He was referred to our department for close inspection and treatment. An elastic, moderately soft, movable, and incompressible mass of about 5 mm was palpated just below the left buccal mucosa. An excisional biopsy was performed under local anesthesia. Histologically, squamous-like cells and basal cell-like cells showed alveolar-like and papillary-like proliferation inward, contiguous with coated squamous cells. The immunohistochemical stainings were CK7 (+), CK5/6 (+), p63 (+), α -SMA (-), p53 (+), and Ki67 (luminal cells 1.29%, non-luminal cells 5.53%). A diagnosis of inverted ductal papilloma was made. HPV DNA testing returned negative. The lesion was totally removed with no remaining lesion noted in surrounding tissues. In the four years since the operation there has been no recurrence and the patient is doing well.

Key words: inverted ductal papilloma (内反性導管内乳頭腫), buccal mucosa (頬粘膜)

緒 言

導管乳頭腫は、導管部の限局性の乳頭状発育を特徴とするまれな良性唾液腺腫瘍で、2005年のWHO分類では内反性導管乳頭腫、導管内乳頭腫および乳頭状唾液腺腫の3つの亜型に分類されていた¹⁾。2017年の改訂では、内反性導管乳頭腫と導管内乳頭腫の2つの亜型をもつ病変となり、

乳頭状唾液腺腫が独立した疾患に分類された²⁾。

今回われわれは、頬粘膜に発生した内反性導管乳頭腫 (inverted ductal papilloma: IDP) を経験したので、文献的考察を加えその概要を報告する。

症 例

患 者: 63歳, 男性。

主 訴: 左側頬部の腫瘍。

既往歴・家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2015年5月頃、左側頬粘膜の無痛性腫瘍を自覚し、近在歯科医院を受診した。精査加療目的に2015年6月に当科に紹介受診となった。

現 症:

全身所見: 体格は中等度。栄養状態は良好で全身的に特記すべき異常所見はなかった。

顔貌所見: 顔貌は左右対称で腫脹や開口障害は認めなかった。

口腔内所見: 左側頬粘膜直下に弾性やや軟で周囲との境界明瞭、可動性のある直径約5mm大の無痛性腫瘍を認め

¹⁾ 黒沢病院・黒沢病院附属ヘルスパーククリニック
 歯科口腔外科
 (主任: 河内奈穂子医長)

²⁾ 日本大学松戸歯学部病理学講座
 (主任: 久山佳代教授)

³⁾ 昭和大学歯学部口腔外科講座顎顔面口腔外科学部門
 (主任: 代田達夫教授)

¹⁾ Department of Dental Surgery, Kurosawa Health Park Clinic, Kurosawa Hospital (Chief: Dr. KAWACHI Naoko)

²⁾ Department of Pathology, Nihon University School of Dentistry at Matsudo (Chief: Prof. KUYAMA Kayo)

³⁾ Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Showa University School of Dentistry (Chief: Prof. SHIROTA Tatsuo)

受付日: 2019年9月5日

採択日: 2020年9月29日

表1 過去に報告されたIDPの臨床的特徴

報告者	報告年	年齢	性	部位	HPV	大きさ	治療	再発
Carrodegua et al ¹²⁾	2003	27	F	軟口蓋	(-)	/	/	/
		57	F	口唇	(-)	/	/	/
		39	F	頬粘膜	(-)	/	/	/
		39	M	口底	(-)	/	/	/
		41	M	口底	(+)	/	/	/
		54	M	頬粘膜	(+)	/	/	/
Cabov et al ¹³⁾	2004	41	M	頬粘膜	/	15	外科的切除	なし
Jurgens ¹⁴⁾	2004	65	F	口唇	/	15	外科的切除	なし
Kubota et al ¹⁵⁾	2006	49	M	頬粘膜	(-)	15	外科的切除	なし
Infante-Cossio et al ¹⁶⁾	2008	38	F	口唇	(+)	/	/	/
Sala-Pérez et al ¹⁷⁾	2013	40	F	口唇	(-)	5	外科的切除	なし
Do Canto et al ¹⁸⁾	2017	74	M	口唇	/	/	/	/
自験例	2020	63	M	頬粘膜	(-)	7	外科的切除	なし

/: 記載なし

た(写真1)。腫瘍部の被覆粘膜は平滑で異常所見は認めなかった。

臨床診断: 左側頬粘膜良性腫瘍。

処置および経過: 2015年6月、局所麻酔下にて腫瘍切除を施行した(写真2)。周囲組織に癒着はなく容易に剥離され、粘膜上皮の一部を含めて切除し、縫縮した。術後4年経過したが、再発もなく経過は良好である。

病理組織学的所見: ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色では被覆粘膜上皮下に、卵円形核を有する唾液腺に類似する上皮細胞が腺管腔を形成し内反性乳頭状に増殖していた(写真3A, B)。管腔内側面は円柱形ないし立方形の上皮細胞(腺管細胞)に被覆され、その外側には主として充実性胞巣状の上皮細胞(充実細胞)の増殖がみられた(写真3B)。表層では粘膜重層扁平上皮と移行・連続していた。腫瘍細胞は異型が乏しく、核分裂像もみられなかった。間質は線維性結合組織から成り、腫瘍は線維性被膜に被包されていた(写真3A, C)。

免疫組織化学的染色では、管腔内外の細胞ともにSMA陰性(写真4A) p53, CK5/6, CK7はともに陽性であった(写真4B~D)。p63では腺管細胞で陰性、充実性細胞では陽性であった(写真4E)。Ki-67は腺管細胞で1.29%、充実細胞で5.53%と充実性細胞がやや増殖率が高い所見を得た(写真4F)。HPVはいずれの細胞にも陰性であった。

病理組織学的診断: 内反性導管乳頭腫。

考 察

IDPは1982年にWhiteら³⁾の報告で初めて記載された、

主に小唾液腺に発生する限局性のきわめてまれな良性唾液腺腫瘍である。われわれが渉猟し得た限りにおいては国内外での報告が自験例を含め47例³⁻¹⁷⁾で、そのうち本邦での報告は自験例を含め2例のみであった¹⁴⁾。

症例の概要は、既にEllisら¹⁰⁾、Brannonら¹¹⁾の報告にあるが、これに文献渉猟を加えた。IDPの好発年齢は、Ellisら¹⁰⁾の17例の検討において、発生年齢は32~66歳で平均年齢は50歳、Brannonら¹¹⁾は、16例の検討で28~77歳で平均年齢は50歳と報告している。また、大きさは10~15mmで男女比は2.2:1と女性に多く発症していると報告している。発生部位はEllisら¹⁰⁾の症例を含めBrannonら¹¹⁾が33例の検討で口唇15例、頬粘膜が13例、軟口蓋が3例、口底が1例、その他の口腔粘膜が1例と報告している。われわれが渉猟し得たその後の報告と自験例を含めた13例(表1)¹²⁻¹⁸⁾では、発生年齢27~74歳で平均年齢48歳、男女比は1.2:1とやや男性に多く発生していた。発生部位は頬粘膜、口唇が5例(約38%)、口底2例(約15%)、軟口蓋1例(約7%)であり、すべて小唾液腺で発生していた。大きさの平均は11mm(5~15mm)であった。

自験例は鼻腔や膀胱の内反性乳頭腫ときわめて類似した病理組織像を呈するが、母組織の組織学的な所見に基づいた違いがみられる¹⁹⁻²⁴⁾。すなわち、鼻腔では呼吸上皮を反映して、腺管状に増殖する表層細胞(自験例では腺管細胞に相当する部に位置する細胞)が線毛円柱上皮から成るのが主流であり、一方、膀胱の内反性乳頭腫は腫瘍細胞全体が移行上皮相当の上皮細胞から構成されている²⁵⁾。本腫瘍では乳頭状腫瘍の表層あるいは内側の腺管細胞が唾液腺導管上皮(後述のCK5/6陽性所見と関連)に相当する腺管

写真1 初診時口腔内写真
左側頬部粘膜直下に直径約5 mm 大の
腫瘤を認める。

写真2 摘出標本
摘出した病変は弾性やや軟、充実性
である。

写真3 病理組織像

A：(HE 染色，ルーベ像)

被覆粘膜上皮下に，不規則に分岐した腺管腔を有し内反性乳頭状に増殖している。

B：(HE 染色)：A の黒枠 (i) の拡大像

腺管状増殖部の管腔内側面に円柱形ないし立方形的上皮細胞を認める (矢印①)。
管腔外側の充実性細胞巣部に充実性細胞巣状の細胞を認める (矢印②)。

C：(HE 染色)：A の黒枠 (ii) の拡大像；間質に線維性結合組織を認める (矢印)。

写真4 免疫組織化学染色像

A：SMA 管腔内外の細胞ともに陰性を示す。

C：CK5/6 管腔内外の細胞ともに陽性を示す。

E：p63 管腔内側の腺管細胞陰性，外側の充実細胞陽性を示す。

B：p53 管腔内外の細胞ともに陽性を示す。

D：CK7 管腔内外の細胞ともに陽性を示す。

F：Ki67 MIB-1 labeling index は腺管細胞で 1.29%，
充実細胞で 5.53%。

細胞であり、これが自験例と鼻腔や膀胱症例との相違点となる。

自験例の病理組織所見では、内反性に増殖する腫瘍実質は狭小な管腔を有し、その管腔内側面は円柱形ないし立方形の導管様上皮が被覆していた。管腔外側には多角形細胞の充実性胞巣状増殖が存在し、二層性の唾液腺由来の性格を示唆していた。さらに、これら2種の腫瘍細胞の由来や特徴を明らかにする目的で免疫組織化学染色を実施した。その結果、腫瘍の腺管細胞と充実細胞はともに、腺上皮細胞のマーカーであるCK7および重層扁平上皮細胞のマーカーであるCK5/6の双方が陽性を示した。この所見から、本腫瘍が唾液腺と粘膜上皮の双方の特徴を兼ね備えているものと考えられた。一方、筋上皮マーカーであるSMAおよびp63では、SMAが腺管細胞と充実細胞のいずれも陰性で、p63は充実細胞のみに陽性を呈した。この所見は二層性の外側細胞は筋上皮細胞よりむしろ基底細胞に類似している可能性が推察された。したがってIDPは唾液腺導管開口部周囲の排泄導管付近を起源として発生した可能性が示唆された。

IDPと鑑別診断を要する腫瘍型として粘表皮癌がある。粘表皮癌は粘液細胞と類表皮細胞および分化の方向が不明瞭な中間細胞から成る腫瘍で、低悪性～中悪性型では大小の嚢胞状腔を有し、高悪性型では主として腺管腔の目立たない充実性増殖がみられ、核分裂像を随伴する核・細胞異型を呈し被膜形成が不完全で周囲組織へと浸潤性に発育する。自験例では、核異型は乏しく、かつ分裂像が認められなかった。また、細胞増殖能の指標であるMIB-1標識率も平均4.5%と低値で良性腫瘍を裏付けるとともに、粘表皮癌とは鑑別が可能であった。更に、腫瘍の腺管細胞におけるMIB-1標識率は1.3%であったのに対し、充実細胞は5.5%と、やや高値を示し、IDPの増殖の主体は腫瘍実質外側の充実性細胞であり、免疫組織化学的所見を鑑みると基底細胞の性格を反映しているものと考えられた。

また、鼻・副鼻腔の内反性乳頭腫ではヒトパピローマウイルス(human papilloma virus: HPV)との関連が報告されている^{26, 27)}。鼻・副鼻腔乳頭腫全体でのHPV検出率はおおよそ3割程度と考えられており、そのうち内反性乳頭腫での検出率は16%程度²⁸⁾と言われている。中等度以上の異形成を伴う群や扁平上皮癌を伴う群では良性の乳頭腫の群と比較して優位にHPVの検出率増加を認めたとの報告もある²⁸⁾。さらにHaberlandら¹²⁾の報告によると、IDPの6例中3例にHPVが検出されたと記載している。自験例ではHPVは検出し得なかったことから、IDPの発生とHPVとの関連性は不明であり、今後の症例の蓄積と解析が必要である。

前記の通り内反性増殖を示す乳頭腫は鼻・副鼻腔、膀胱

にもみられる。鼻・副鼻腔の内反性乳頭腫では術後の再発率は諸家によって4.3～28%、悪性腫瘍の合併率は1.2～24%と報告されている^{29, 30)}が、IDPでは自験例を含め再発や悪性化の報告はなかった^{3～18)}。本腫瘍に対する治療法は全例で摘出術が行われており、上皮を含めて全摘出していた。再発した症例の報告はなく、自験例においても術後4年経過した現在も再発なく経過良好である。

謝辞

稿を終えるにあたり、自験例に関して専門的なご指導を頂いた日本大学松戸歯学部病理学講座 久山佳代教授に深甚なる謝意を表します。

本論文の概要は第62回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会(2017年10月、京都)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) 日本唾液腺学会：唾液腺腫瘍アトラス。金原出版株式会社、第1版、東京、2005、77-78頁。
- 2) El-Naggar AK, Chan JKC, et al : Tumours of salivary glands. WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours, 4th ed, IARC Press, Lyon, 2017, p192-193.
- 3) White DK, Miller AS, et al : Inverted ductal papilloma: a distinctive lesion of minor salivary gland. Cancer 49: 519-524, 1982.
- 4) Wilson DF, Robinson BW, et al : Oral inverted ductal papilloma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 57: 520-523, 1984.
- 5) Regzi AJ, Ricardo VL, et al : Minor salivary gland tumors A Histologic and immunohistochemical study. Cancer 55: 108-115, 1985.
- 6) Clark DB, Priddy RW, et al : Oral inverted ductal papilloma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 69: 487-90, 1990.
- 7) Batsakis JG : Oral monomorphic adenomas. Ann Otol Rhinol Laryngol 100: 348-350, 1991.
- 8) Hegarty DJ, Hopper C, et al : Inverted ductal papilloma or minor salivary glands. J Oral Pathol Med 23: 334-336, 1994.
- 9) Koutlas IG, Jessurun J, et al : Immunohistochemical evaluation and in situ hybridization in a case of oral inverted ductal papilloma. J Oral Maxillofac Surg 52: 503-506, 1994.
- 10) Ellis GL and Anclair PL : Tumor of salivary gland; Atlas of tumor pathology. 3th fascicle 17, AFIP, Washington DC, 1996, p120-130.
- 11) Brannon RB, Sciubba JJ, et al : Ductal papillomas of salivary gland origin. A report of 19 cases and a review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 92: 68-77, 2001.
- 12) Haberland-Carrodeguas C, Fornatora ML, et al : Detection of human papillomavirus DNA in oral inverted

- ductal papillomas. *J Clin Pathol* 56: 910-913, 2003.
- 13) Cabov T, Macan D, et al : Inverted ductal papilloma. *Br J Maxillofac Surg* 42: 75-77, 2004.
 - 14) Jurgens PE : Inverted ductal papilloma of lower lip: a case report. *J Oral maxillofac Surg* 62: 75-77, 2004.
 - 15) Kubota N, Suzuki K, et al : Inverted ductal papilloma of minor salivary gland: Case report with immunohistochemical study and literature review. *Pathol Int* 56: 457-461, 2006.
 - 16) Infante-Cossio P, Gonzalo DH, et al : Oral inverted ductal papilloma associated with condyloma acuminata and HPV in HIV+ patient. *Int J Oral Maxillofac Surg* 37: 1159-1161, 2008.
 - 17) Sala-Pérez S, España-Tost A, et al : Inverted ductal papilloma of the oral cavity secondary to lower lip trauma. iA case report and literature review. *J Clin Exp Dent* 5: e112-116, 2013.
 - 18) Do Canto AM, Mistro FZ et al : Oral inverted ductal papilloma: not related to HPV. *Dermatol Online J* 23: Issue 3, 2017.
 - 19) 西川邦男：鼻・副鼻腔内反性乳頭腫の組織発生と悪性化－膀胱内反性乳頭腫との対比－. *日耳鼻* 96: 2093-2106, 1993.
 - 20) 船越うらら, 花澤豊行, 他：当科で経験した扁平上皮癌を合併した鼻副鼻腔内反性乳頭腫3例の臨床的検討. *頭頸部外* 26: 373-378, 2016.
 - 21) Lawson W and Patel ZM : The evolution of management for inverted papilloma: An analysis of 200 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 140: 330-335, 2009.
 - 22) 川内秀之, 片岡真吾, 他：鼻副鼻腔内反性乳頭腫 (inverted papilloma) の臨床像. *島根医大紀* 25: 47-51, 2002.
 - 23) 小林 裕, 橋本紳一, 他：膀胱内反性乳頭腫の臨床病理学的検討－発生母地について－. *日泌会誌* 83: 2037-2043, 1992.
 - 24) 藤山千里, 狩野武洋, 他：Inverted Papilloma の悪性化についての検討. *西日泌* 62: 387-392, 2000.
 - 25) 向井 清, 真鍋俊明, 他：外科病理学, 第4版, 文光堂, 東京, 2006, 929 頁.
 - 26) 江川清文：ヒトパピローマウイルスと皮膚疾患. *ウイルス* 58: 141-154, 2008.
 - 27) Syrjanen KJ, Pyrhonen S, et al : Evidence suggesting human papillomavirus etiology for the squamous cell papilloma of the paranasal sinus. *Arch Geschwulstforsch* 53: 77-82, 1983.
 - 28) Lawson W, Schlecht NF, et al : The role of the human papilloma virus in the pathogenesis of schneiderian inverted papillomas : an analytic overview of the evidence. *Head Neck Pathol* 2: 49-59, 2008.
 - 29) Hyams VJ : Papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathological study of 315 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 80: 192-206, 1971.
 - 30) Batsakis JG and Suarez P : Schneiderian papilloma and carcinoma: a review. *Adv Anat Pathol* 8: 53-64, 2001.