下顎歯肉に発生した乳頭状扁平上皮癌の1例

有本 智美¹⁾・長谷川巧実¹⁾・松本 耕祐^{1,2)}
重岡 学¹⁾・南川 勉¹⁾・古森孝英¹⁾

A case of papillary squamous cell carcinoma of the mandibular gingiva

ARIMOTO Satomi¹⁾・HASEGAWA Takumi¹⁾・MATSUMOTO Kousuke^{1,2)}
SHIGEOKA Manabu¹⁾・MINAMIKAWA Tsutomu¹⁾・KOMORI Takahide¹⁾

Abstract: Papillary squamous cell carcinoma (PSCC) is a rare variant of squamous cell carcinoma with only a few documented cases in the oral cavity. We report the case of a 70-year-old man who presented with papillary squamous cell carcinoma of the mandibular gingiva.

The patient was referred to our department because of a papillary tumor in the right mandibular gingiva. A physical examination revealed an exophytic papillary tumor in the right mandibular gingiva. Biopsy samples for histopathological diagnosis were taken two times. However, the biopsies did not reveal squamous cell carcinoma. Moreover, the pathological diagnosis obtained from intraoperative frozen-section analysis was cancer negative. Therefore, the operation consisted of resection of the tumor including a margin of 5-7 mm. Microscopically, the tumor showed exophytic papillary proliferation with fibrovascular cores and consisted of atypical squamous epithelial cells. The pathological diagnosis was PSCC. Three months later, local recurrence was observed and was resected again. The patient was healthy and remained free from tumors 18 months after the second operation. We report a rare case of PSCC. With small biopsy specimens, the diagnosis of PSCC was challenging.

Key words: papillary squamous cell carcinoma (乳頭状扁平上皮癌), squamous cell carcinoma (扁平上皮癌), oral cavity (口腔), mandibular gingiva (下顎歯肉), exophytic tumor (外向性腫瘍)

緒 言

乳頭状扁平上皮癌 (papillary squamous cell carcinoma : PSCC) は、頭頸部では主に喉頭、下咽頭に生じるまれな疾患であり、口腔での報告は少ない^{1,2)}。臨床的に外向性・乳頭状腫瘍を認め、予後は比較的良好で遠隔転移も少ないが、約 1/3 に局所再発を認めるとの報告もある³⁾。今回わ

れわれは、下顎歯肉に発生した乳頭状扁平上皮癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 70 歳, 男性。

初 診: 2016 年 10 月。

主 訴: 右側下顎臼歯部歯肉の腫瘍。

既往歴: 心筋梗塞, 胃癌 (腺癌), 皮膚癌 (基底細胞癌)。

喫煙歴: 15 本 / 日 × 50 年 (Brinkman Index 750)。

飲酒歴: 日本酒 2 合 / 日 × 40 年 (Sake Index 65)。

家族歴: 父 (胃癌)。

現病歴: 約 6 か月前に、近在歯科で「6」を抜歯した。その後抜歯窩治癒不全を認めたが、疼痛がないため放置した。1 か月前より同部位に疼痛を自覚し、当科初診となった。

現 症:

口腔外所見: 右側顎下部、上内頸静脈部に腫大したリンパ節を触知した。

¹⁾ 神戸大学大学院医学研究科外科系講座口腔外科学分野
(主任: 古森孝英教授)

²⁾ 独立行政法人地域医療機能推進機構神戸中央病院歯科口腔外科
(主任: 松本耕祐医長)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine (Chief: Prof. KOMORI Takahide)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Japan Community Healthcare Organization Kobe Central Hospital (Chief: Dr. MATSUMOTO Kousuke)

受付日: 2018 年 11 月 15 日

採択日: 2020 年 2 月 25 日

口腔内所見；右側下顎臼歯部に 40×26mm 大の境界比較的明瞭な弾性硬の乳頭状腫瘤を認めた (写真 1A)。

画像検査所見：パノラマ X 線写真にて、67 相当部に骨破壊像を認めた (写真 1B)。MRI 脂肪抑制 T2 強調像で、右側下顎臼歯部に結節構造を呈する高信号領域を認めた (写真 2A)。造影 CT 画像で同部位に造影効果を示す腫瘤性病変を認め、隣接する骨に吸収像を認めた (写真 2B)。また、右側顎下部リンパ節 1 個 (短径 8.3mm)、上内頸静脈リンパ節 3 個 (最大のものは短径 11.9mm) は腫大し、弱く均一な造影効果を呈していたが、明らかに転移を疑うリンパ節は認めなかった。FDG-PET 画像にて、右側下顎臼歯部に SUV max 25.63 の塊状集積を認め、右側顎下部リンパ節・上内頸静脈リンパ節に集積亢進を認めたが、肺を含め全身他部位での集積は認められなかった。

初回時生検：腫瘍の前方から生検を施行したところ、病理組織学的診断は口腔上皮異形成 (oral epithelial dysplasia : OED) であった (写真 3A)。しかし、臨床・画像所見より強く浸潤癌を疑ったため、腫瘍中央部から再度生検を施行するも、口腔上皮内腫瘍 / 上皮内癌 (oral intraepithelial neoplasia : OIN / Carcinoma in-situ : CIS) との診断であった (写真 3B)。

初回手術時の臨床診断：右側下顎肉腫・頸部リンパ節腫大。

初回手術時の処置および経過：2 回の生検結果を踏まえて腫瘍より 5～7 mm の安全域を設定し、下顎辺縁切除術を施行した。手術に先立って右側下顎肉腫の前方頰側、前方舌側、中央、後方の 4 か所、および CT で造影効果のあった腫大を認めたリンパ節 4 個をリンパ節生検し、術中迅速病理診断へ提出したところ、いずれも癌陰性の結果であった。また、下顎辺縁切除術後、深部断端を術中迅速病理診断に提出したところ、癌陰性との結果を得たため、縫縮して手術終了とした。

初回手術時の病理組織学的所見：腫瘍の大部分は細い線維血管間質を軸に乳頭状の外方向性発育を示し、表層の角化は比較的軽度であった。腫瘍は一部で間質へ浸潤していた (写真 4C)。一部の腫瘍細胞は高度の異型を呈し、異常核分裂像を伴っていた (写真 4D, E)。H-E 染色にて koilocytosis の所見は認めず、免疫組織化学染色において p16 陰性であった。腫瘍は、一部で下顎骨へ浸潤しており、深部断端で近接所見を認めたが、頸部リンパ節転移は認めなかった。

初回手術時の病理組織学的診断：乳頭状扁平上皮癌。

再発時の処置および経過：術後 2 か月で CT 撮影を行い、2 週間に 1 回の経過観察を行っていたが、術後 3 か月時、右側下顎臼歯部に顆粒状の病変を認め (写真 5A)、造影 CT において右側下顎臼歯部に腫瘤様病変を認め、残存する右

写真 2 初診時の MRI および CT 画像

A：MRI 脂肪抑制 T2 強調像にて、右側下顎臼歯部に結節構造を呈する高信号領域を認める (矢印)。

B：造影 CT にて同部位に造影効果を示す腫瘤性病変を認め、隣接する骨に吸収像を認める (矢印)。

側下顎骨の溶骨性変化を認めた (写真 5B)。右側下顎臼歯部病変の生検を行ったところ病理組織学的に乳頭状扁平上皮癌と診断された。右側下顎肉腫再発 (rT4aN0M0) の診断で、粘膜部は腫瘍より 10mm の安全域を設けて、全身麻酔下にて気管切開、右側肩甲骨舌筋上頸部郭清、下顎半側切除を行い、軟組織は、腹直筋皮弁にて再建したが、硬性再建は施行しなかった。術後 18 か月が経過した現在、経過観察を続けているが、再発は認めず経過良好である。

再発時の病理組織学的所見：病理組織学的には、初回手術時とほぼ同様の乳頭状扁平上皮癌の成分を認め (写真 5C)、再発として矛盾しなかった。頸部リンパ節転移は認めず、断端陰性であった。

再発時の病理組織学的診断：乳頭状扁平上皮癌。

考 察

乳頭状扁平上皮癌は、WHO 分類において扁平上皮癌の一亜型として分類されている⁴⁾。口腔乳頭状扁平上皮癌 (oral papillary squamous cell carcinoma) の好発部位として Argyris ら⁵⁾ は、下顎肉に最も多く発生し、次いで口蓋・頬粘膜と報告している。また Fitzpatrick ら⁶⁾ は、下顎肉は上顎肉と比較して約 2 倍発生しやすく、最も好発する部位は下顎肉肉後方部であったと報告している。口腔扁

写真1 初診時口腔内写真・パノラマX線写真

- A: 右側下顎臼歯部に境界比較の明瞭な弾性硬の乳頭状腫瘍を認める。
B: 67 相当部に骨破壊像を認める (矢印)。

写真3 生検の病理組織写真

- A: 1回目生検; 炎症細胞の浸潤を背景に, 異型上皮が不規則に増生している (H-E 染色, ×40).
B: 2回目生検; 上皮は肥厚し, 核腫大や釘脚の乱れを伴う. 明らかな間質浸潤はみられない. 間質には多数の炎症細胞が浸潤しており上皮内にも及んでいる (H-E 染色, ×100).

写真4 切除標本・生検部位および永久標本の病理組織写真

- A: 外科的切除検体 (ホルマリン固定前): 病変より 5 ~ 7 mm の安全域を設定し切除。
B: 腫瘍マッピング図: 切除検体 (ホルマリン固定後) の上に腫瘍 (黄), 間質浸潤 (赤) の範囲を示す。
(矢印 (破線): 1 回目生検部位, 矢印 (実線): 2 回目生検部位, ▽: 写真 D 相当部, ▼: 写真 E 相当部)
C: 腫瘍は破壊性に増殖浸潤している (H-E 染色, ×12.5).
D: 腫瘍は乳頭状に外方向性に発育している. 表層の角化は軽度にとどまっている (H-E 染色, ×12.5).
E: 腫瘍細胞は顕著な核の大小不同や N/C 比増大などの細胞異型が目立ち, 三極核分裂像 (矢印) を認める (H-E 染色, ×400).

写真5 再発時口腔内写真と造影 CT 画像

- A: 右側下顎臼歯部に顆粒状の病変を認める (矢印).
B: 造影 CT において右側下顎臼歯部に腫瘤様病変を認め, 残存する右側下顎骨の溶骨性変化を認める (矢印).
C: 初回手術時とほぼ同様の乳頭状扁平上皮癌の成分を認める (H-E 染色, ×12.5).

平上皮癌と比較して高齢者に発生しやすく、好発年齢は50歳以上であり、男性での発生が多い⁷⁾。本症例においても、70歳の高齢男性の右側下顎臼歯部に発生していた。

PSCCは、乳頭状成分と浸潤部の悪性部分との混在性病変であることが多く、少量の組織では、扁平上皮の乳頭状増殖を示す疣贅癌や乳頭腫との鑑別が困難であることが多い。疣贅癌の病理組織学的特徴としては、角化傾向をもつ高度に分化した扁平上皮が乳頭状に増殖し、血管線維性の茎を伴わず、細胞異型は少量で浸潤所見も認めない。一方、PSCCの角化傾向はわずかであり、乳頭腫より核異型が顕著で異常核分裂を伴い、細胞は極性を失って異常角化や癌真珠を示し、深部では高頻度に間質浸潤がみられる⁸⁾。これらの報告と同様に、本症例も腫瘍表層の角化は軽度であり、異常核分裂を認めたが、明らかな癌真珠や異常角化は認めなかった。また、細い血管線維性の茎を大部分で有し、乳頭状に外方向性に発育し、一部では深部へ浸潤する像もみられた。これらの所見より本症例は、PSCCと診断された。

PSCCはヒトパピローマウィルス(Human papillomavirus: HPV)との関連性も示唆されているが、報告によりさまざまに因果関係に関する統一見解は得られていない。HPV感染細胞では網膜芽細胞腫遺伝子(pRb)が不活化されているため、p16の過剰発現が生じる。中咽頭癌においては、p16蛋白発現陽性群が陰性群と比べて予後良好であったと報告されている⁹⁾。口腔PSCCでは、免疫染色において56.1%にp16蛋白発現陽性群を認めたが、Polymerase chain reaction法においては同定できなかったと報告されている⁵⁾。本症例における病理組織学的検討では、koilocytosisは明らかでなく、p16の有意な所見を認めなかった。

PSCCは、頭頸部領域における他のSCCと比較して予後良好であるが、局所再発率は25～45%と高い³⁾。Russellら¹⁰⁾は、頭頸部領域におけるPSCCの生存率は、2年生存率が90%、5年生存率が72%であったと報告している。頸部リンパ節転移は、頭頸部領域において33.3%¹¹⁾、口腔では8.3%であった¹²⁾。本症例においても、術後3か月で局所再発を認めたが、頸部リンパ節転移は認めなかった。再発した原因の1つに2回の術前生検で浸潤癌の診断が得られず、安全域の設定が不十分となったことが挙げられる。Joら¹³⁾は、生検組織において、12例中2例でしか間質浸潤が確認できず、少量の生検組織における確定診断は困難であると述べている。本症例の病理組織マッピング図(写真4B)で、黄線部において明らかな破壊性間質浸潤を認めず、赤線部において局所的かつ深在性に明らかな破壊性間質浸潤を認め、その領域は非常に限局していた。また、2回の生検検体の大きさは9mm、11mm大で、いずれも上皮と間質成分が十分に採取されていたにもかかわらず浸潤癌の成分は確認できなかった。以上のことから、外向性乳

頭状増殖を主体とするPSCCに対する生検では腫瘍表層のみが採取されることが多く、破壊性間質浸潤を採取することがきわめて困難であると考えられた。したがって、臨床的に本疾患が疑われた場合には、基本的に全摘生検が望ましいと考えられるが、本症例のように広範な病変の場合は、臨床所見、画像所見を病理医と共有し、生検結果との乖離について十分議論する必要がある。

Zhangら¹⁴⁾は、間質浸潤の深さが確認できず、臨床的に肉眼で病変が確認可能な子宮頸部PSCCにおいては、2回目の生検や部分切除術よりも根治手術を適用するべきだったと報告している。また、肉眼で病変が確認不可能な状況で根治手術を行ったPSCCの5例中1例で、オーバートリートメントであったと考察している。本症例においても、術前2回の生検施行・術中迅速病理診断において確定診断は得られず、初回手術時において縮小手術を行うこととなったことから、今後は、非常にまれながら再発率が高い口腔PSCC症例に対する適切な検査・診断手法および治療法の確立を求めて、さらなる症例の蓄積が望まれる。

結 語

今回われわれは、生検時に浸潤癌の診断が得られず再発をきたした下顎歯肉乳頭状扁平上皮癌の1例を経験したので、文献的考察を加え報告した。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) Alotaiby F, Song F, et al: Unusual Papillary Squamous Cell Carcinoma of the Tip of Tongue Presenting in a Patient Status Post Heart Transplant. *Anticancer Res* 38: 4203-4206, 2018.
- 2) Terada T: Papillary squamous cell carcinoma of the mandibular gingiva. *Int J Clin Exp Pathol* 5: 707-709, 2012.
- 3) Suarez PA, Adler-Storthz K, et al: Papillary squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract: a clinicopathologic and molecular study. *Head Neck* 22: 360-368, 2000.
- 4) Naggar AK, Chan JKC, et al: WHO classification of head and neck tumors, 4th Edition. Lyon, France: IARC, 2017.
- 5) Argyris PP, Kademani D, et al: Comparison between p16 INK4A immunohistochemistry and human papillomavirus polymerase chain reaction assay in oral papillary squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 71: 1676-1682, 2013.
- 6) Fitzpatrick SG, Neuman AN, et al: Papillary variant of squamous cell carcinoma arising on the gingiva: 61 cases reported from within a larger series of gingival squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol* 7: 320-326, 2013.

- 7) Serra A, Caltabiano R, et al : Papillary squamous cell carcinoma of the palatine tonsil: a rare cancer of the head and neck. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 37: 341-345, 2017.
- 8) Randall ME, Andersen WA, et al : Papillary squamous cell carcinoma of the uterine cervix: A clinicopathologic study of nine cases. *Int J Gynecol Pathol* 5: 1-10, 1986.
- 9) Ang KK, Harris J, et al : Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363: 24-35, 2010.
- 10) Russell JO, Hoschar AP, et al : Papillary squamous cell carcinoma of the head and neck: a clinicopathologic series. *Am J Otolaryngol* 32: 557-563, 2011.
- 11) Mehrad M, Carpenter DH, et al : Papillary squamous cell carcinoma of the head and neck: clinicopathologic and molecular features with special reference to human papillomavirus. *Am J Surg Pathol* 37: 1349-1356, 2013.
- 12) Ding Y, Ma L, et al : Papillary squamous cell carcinoma of the oral mucosa: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases and literature review. *Ann Diagn Pathol* 17: 18-21, 2013.
- 13) Jo VY, Mills SE, et al : Papillary squamous cell carcinoma of the head and neck: frequent association with human papillomavirus infection and invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol* 33: 1720-1724, 2009.
- 14) Zhang X, Ding J, et al : Diagnosis and treatment of cervical papillary squamous cell carcinoma with unknown depth of stromal invasion. *Int J Gynaecol Obstet* 138: 190-193, 2017.