下唇に生じた内反性導管乳頭腫の1例

宗像花楠子¹⁾・長谷川稔洋²⁾・河合 繁夫³⁾
小川 千晴²⁾・大山 定男²⁾・山内 智博²⁾

A case of inverted ductal papilloma of the lower lip

MUNAKATA Kanako¹⁾・HASEGAWA Toshihiro²⁾・KAWAI Shigeo³⁾
OGAWA Chiharu²⁾・OHYAMA Sadao²⁾・YAMAUCHI Tomohiro²⁾

Abstract: Inverted ductal papilloma is a rare benign tumor that occurs in the oral cavity and arises from minor salivary gland ducts. In 1982, White et al. first introduced the term “inverted ductal papilloma”. Now, these neoplasms and intraductal papilloma have been classified as subtypes of ductal papilloma in the WHO classification since 2017. We herein report a case of inverted ductal papilloma of the left lower lip showing atypical macroscopic findings that made diagnosis difficult. The patient was 65-year-old man who was referred to our department for a lower lip mass. He had noticed it more than 10 years ago, but had not previously received any diagnosis or treatment. The mass was 20 mm in diameter. Biopsy specimens revealed papillary proliferation of non-atypical squamous cells with mucous cells. A definite diagnosis was difficult on the basis of these findings. Therefore, he received tumor resection under general anesthesia. The histopathological diagnosis was inverted ductal papilloma. There has been no recurrence during 1 year and 6 months after operation.

Key words: inverted ductal papilloma (内反性導管乳頭腫), sialadenoma papilliferum (乳頭状唾液腺腺腫), intraductal papilloma (導管内乳頭腫)

緒 言

内反性導管乳頭腫は、主に小唾液腺に由来する良性腫瘍の1つである。2017年のWHO分類では、導管内乳頭腫と共に導管乳頭腫の一亜型として位置づけされている¹⁾。その発生はまれであり、国内での報告例は2例ときわめて少ない^{2,3)}。今回我々は、肉眼的に非典型的な所見を呈したため診断に苦慮した下唇粘膜の内反性導管乳頭腫の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 65歳, 男性。
初 診: 2018年10月。
主 訴: 左側下唇粘膜腫瘍。

既往歴: クモ膜下出血, 左腎癌, 糖尿病, 肺気腫, 肝硬変。
家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 10年以上前より左側下唇粘膜の腫瘍を自覚しており, 緩徐に増大傾向を認めていたが無痛性であったためとくに加療を受けていなかった。通院中の当院他科より当科を紹介受診となった。

現 症:

全身所見: 身長 165.5 cm, 体重 73.4 kg。

口腔内所見: 左側下唇粘膜に 20×15mm 大の健常粘膜色で境界明瞭, 周囲硬結を伴わない乳頭状腫瘍を認めた。自発痛や接触痛は認めなかった(写真1)。

口腔外所見: 顔面は左右対称で頸部にリンパ節腫大は認めなかった。

¹⁾ 慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科学教室
(主任: 中川種昭教授)

²⁾ がん・感染症センター都立駒込病院歯科口腔外科
(主任: 山内智博医長)

³⁾ がん・感染症センター都立駒込病院病理科
(主任: 比島恒和部長)

¹⁾ Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Dentistry and Oral Surgery, Keio University, School of Medicine (Chief: Prof. NAKAGAWA Taneaki)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital (Chief: Dr. YAMAUCHI Tomohiro)

³⁾ Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital (Chief: Dr. HISHIMA Tsunekazu)

受付日: 2019年12月16日

採択日: 2020年5月26日

写真1 口腔内写真
下唇粘膜に乳頭状腫瘍を認める。

写真2 切除標本
乳頭状腫瘍を認める。

臨床診断：左側下唇良性腫瘍の疑い。

処置および経過：クモ膜下出血時に脳クリップを使用しており、MRIの撮影ができなかった。生検を施行したところ、粘液細胞が混在した異型に乏しい扁平上皮が乳頭状に増殖する所見で、粘表皮癌と乳頭状唾液腺腺腫が鑑別に挙げられたものの確定診断に至らなかった。緩徐な増大を示し、境界明瞭な乳頭状の腫瘍であることから乳頭状唾液腺腺腫が疑わしいと考え、2019年1月に全身麻酔下にて切除術を実施した(写真2)。手術では腫瘍に約5mmのマージンを設定して切除した。創部には人工真皮(テルダーミスマッシュ®)を縫合固定した。周術期に特記すべき偶発症はなく、術後7日目に退院した。現在、術後1年6か月経過しているが再発所見なく経過良好である。

病理組織学的所見：粘膜被覆重層扁平上皮と連続して、異型のない肥厚した重層扁平上皮が内向性・分葉状に増殖し嚢胞状を呈していた。嚢胞内では上皮は乳頭状に増殖していた。上皮表層部優位にしばしば粘液細胞が認められ、ときに小嚢胞や粘液細胞から成る腺腔構造の形成もみられた。最表層はしばしば低円柱上皮～立方上皮で被覆されていた(写真3A, B)。

病理組織学的診断：内反性導管乳頭腫。

写真3 病理組織像 HE 染色

- A：粘膜被覆重層扁平上皮と連続して、肥厚した重層扁平上皮が内向性・分葉状に増殖している(×20)。
B：増殖する上皮に異型はなく、粘液細胞が混在したときに腺腔を形成している。最表層は円柱上皮で被覆されている(×200)。

考 察

内反性導管乳頭腫(inverted ductal papilloma)は、1982年にWhiteら⁴⁾によって初めて定義された口腔内に発生するまれな良性腫瘍である。Whiteら⁴⁾は、鼻腔や副鼻腔、膀胱に好発する内反性乳頭腫と類似した病理組織像であるが、発生が唾液腺導管であることから別の病変として扱うため口腔内に生じたものを内反性導管乳頭腫と定義している。過去の報告例では口腔内に発生するという特徴からoral inverted ductal papillomaと表記するものもある⁵⁻⁷⁾。2005年のWHO分類(第3版)では、乳頭状唾液腺腺腫や導管内乳頭腫と共に導管乳頭腫の一亜型として記載されていたが⁸⁾、2017年のWHO分類(第4版)では、乳頭状唾液腺腺腫が導管乳頭腫から外れ、内反性導管乳頭腫と導管内乳頭腫の2つのみに変更となった¹⁾。内反性導管乳頭腫の発生はまれであり、我々が渉猟し得た過去の報告では、自験例も含めて44例^{2-7,9-21)}で、さらに本邦での報告は2例のみ^{2,19)}である。

内反性導管乳頭腫の発生頻度は不明である。過去の報告例から男女比は、1.35:1⁸⁾や9:4⁹⁾と男性にやや多く、

表1 内反性導管乳頭の報告例

著者	発表年	治療時年齢	性別	人種	発生部位	大きさ (mm)	臨床所見	自覚してから初診を受診するまでの期間	治療方法	術後経過観察期間
White DK ら ⁴⁾	1982	66	女	白人	口底部	15	粘膜下腫瘍	—	切除	6年
White DK ら ⁴⁾	1982	54	女	白人	左側下顎口腔前庭	10	粘膜下腫瘍	—	切除	1年半
White DK ら ⁴⁾	1982	61	男	白人	左側下顎口腔前庭	10	中心に窩をもつ粘膜下腫瘍	—	切除	5か月
White DK ら ⁴⁾	1982	33	男	白人	軟口蓋	10	粘膜下腫瘍	—	切除	2年
Wilson DF ら ¹⁷⁾	1984	52	女	—	頬粘膜	10	中心に窩をもつ粘膜下腫瘍	—	切除	—
Regzi JA ら ²¹⁾ *	1985	平均 50 (41~59)	—	—	下唇 2, 上唇 1, 頬粘膜 1	—	—	—	—	最長 2年
Clark DB ら ¹⁶⁾	1990	44	男	—	下唇	10	粘膜下腫瘍	1年	切除	—
Franklin CD ら ¹⁸⁾	1991	36	女	白人	頬粘膜	15	中心に窩をもつ粘膜下腫瘍	数か月	切除	1年
Batsakis JG ら ²⁰⁾ **	1991	—	男 1 女 1	—	頬粘膜 1, 下唇 1	—	粘膜下腫瘍	—	—	—
Koutalas IG ら ⁷⁾	1994	58	男	白人	頬粘膜	12	粘膜下腫瘍	6年	切除	2年
Hegarty DJ ら ¹⁵⁾	1994	50	男	—	下唇	10	中心に窩をもつ粘膜下腫瘍	14か月	切除	2年
De Sousa SO ら ¹⁴⁾	1995	22	女	—	口蓋	—	—	—	—	—
De Sousa SO ら ¹⁴⁾	1995	51	男	—	頬粘膜	—	—	—	—	—
Brannon RB ら ¹⁰⁾ ***	2001	平均 60 (28~70)	男 9 女 4	白人 6	下唇 6, 頬粘膜 3, 軟口蓋 2, 歯肉頬移行部 1	平均 9 (5~15)	粘膜下腫瘍 6, ポリープ状 1 粘膜下腫瘍にしわ状の粘膜 3	数か月~29年	切除	20年以上が2例
Haberland-Carrodegua C ら ¹⁹⁾	2003	27	女	—	軟口蓋	—	—	—	—	—
Haberland-Carrodegua C ら ¹⁹⁾	2003	57	女	—	頬粘膜	—	—	—	—	—
Haberland-Carrodegua C ら ¹⁹⁾	2003	39	女	—	頬粘膜	—	—	—	—	—
Haberland-Carrodegua C ら ¹⁹⁾	2003	41	男	—	口底部	—	—	—	—	—
Haberland-Carrodegua C ら ¹⁹⁾	2003	39	男	—	口底部	—	—	—	—	—
Haberland-Carrodegua C ら ¹⁹⁾	2003	54	男	—	頬粘膜	—	—	—	—	—
Jurgens PE ¹³⁾	2004	65	女	—	下唇	15	中心に窩をもつ粘膜下腫瘍	—	切除	2年
Cabov T ら ⁵⁾	2004	41	男	—	頬粘膜	15	中心に潰瘍形成を伴う腫瘍	3年	切除	3年
Kubota N ら ²⁾	2006	49	男	—	頬粘膜	15	中心に窩をもつ粘膜下腫瘍	1年	切除	1年
Infante-Cossio P ら ⁶⁾	2008	38	女	—	下唇	3	粘膜腫瘍	3年	切除	2年
Kato H ら ³⁾	2012	71	女	—	頬粘膜	10	中心に窩をもつ粘膜下腫瘍	10年	切除	1年8か月
Sala-Perez S ら ¹²⁾	2013	40	女	白人	下唇	10	粘膜下腫瘍	3か月	切除	—
Do Canto AM ら ⁹⁾	2017	74	男	—	下唇	20	中心に窩をもつ粘膜下腫瘍	3か月	切除	2年
自験例	2020	65	男	アジア人	下唇	20	乳頭状腫瘍	10年以上	切除	7か月

* 4 例 ** 2 例 *** 13 例 —: 記載なし

平均年齢歳は 60 歳 (28~70 歳) 10) であり, 病変の最大径の平均値は約 9 mm (5~15mm) である¹⁰⁾. また好発部位は口唇が最も多く, 次いで頬粘膜, 口蓋の順に多い⁷⁾. 自験例は, 65 歳男性の下唇粘膜に生じていることから過去の報告と差異はなかったが, 腫瘍は 20mm と過去の報告例を越える大きさであった. また, 人種が記載されている 13 例はすべて白人であったことから^{4, 7, 10, 12, 18)}, 内反性導管乳頭腫において人種差がある可能性が示唆される (表 1).

通常, 内反性導管乳頭腫の臨床像は中心に窩をもつ無痛性の粘膜下腫瘍として自覚されるが, 緩徐な増大傾向を示すため多くの場合は精査を受けるまでに数か月~数年かかる¹⁰⁾.

病理組織学的所見としては, 粘膜上皮下に唾液腺導管上皮の乳頭状あるいは分葉状の増殖, そして中心窩内に連続

した粘膜上皮を認める. 腫瘍を構成する細胞としては粘液細胞, 円柱上皮細胞, 立方細胞であり, その他に管腔構造や小嚢胞を認める²²⁾.

一般的に内反性導管乳頭腫の鑑別疾患としては, 導管内乳頭腫, 乳頭状唾液腺腺腫, 粘表皮癌が挙げられる. 自験例は 10 年以上前から存在し, 緩徐に増大する病変で, 肉眼的に境界明瞭で周囲に硬結を伴わない乳頭状腫瘍であったことから, 臨床的には扁平上皮乳頭腫や乳頭状唾液腺腺腫といった良性腫瘍を疑った. 粘膜下腫瘍を形成する内反性導管乳頭腫や導管内乳頭腫は鑑別としては下位に考えた. 次に, 生検の病理組織学的所見からは, 粘液細胞や円柱上皮細胞などの腺上皮が混在していたことから扁平上皮乳頭腫は否定的で, 粘表皮癌と乳頭状唾液腺腺腫が鑑別に挙げられた. しかし, 臨床的には緩徐増大性の境界明瞭な乳頭

状病変であることから粘表皮癌の可能性は低く、乳頭状唾液腺腺腫が最も疑われた。切除検体で全体像を観察したところ、重層扁平上皮が内向性・分葉状に増殖しており、間質浸潤は認められなかった。内向性に陥入した上皮の間の指状の突起部分が肉眼的にはあたかも外向性の乳頭状増殖のようにみえたものと思われた。浸潤性増殖がないことから粘表皮癌は否定された。また、重層扁平上皮の内向性増殖が主体で病変深部には腺上皮の増殖が目立たないことから、乳頭状唾液腺腺腫も否定的であった。以上より、内反性導管乳頭腫と診断した。一般的に唾液腺腫瘍は、生検や術中迅速診断では確定診断に難渋するといわれており²³⁾、内反性導管乳頭腫の既知の症例でも、腫瘍の一部からだけでは確定診断を得ることが困難で、腫瘍の全体像をもって確定診断を得る必要があるとの報告がある²⁰⁾。また、既知の報告例では自験例のような外向性の乳頭状増殖を呈すものはなかったことから、内反性導管乳頭腫の可能性は低いと考えていた。自験例は10年以上という長期経過で腫瘍が増大するとともに、長期間にわたる口腔内での日常的物理的障害によって、腫瘍内部が表面に露出したため、非典型的な外向性乳頭状腫瘍の形態となったと考えられる。

治療法に関しては、粘膜下腫瘍を形成するという特徴から粘液嚢胞の臨床診断を受けることが多いことから、ほとんどの症例で切除術を選択していた。自験例では、腫瘍の大きさからまずは切除術ではなく生検を実施したが、確定診断を得ることができなかったため切除術となった。

予後については、再発の報告はなく⁸⁾、20年間という長期経過観察で再発がなかったとの報告もあり¹⁰⁾、予後良好な腫瘍として考えられている。

結 語

今回我々は、非典型的な臨床像を呈したため診断に苦慮した下唇粘膜に発生した内反性導管乳頭腫の1例を経験したので文献的な考察を加えて報告した。

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) Richardson M, Bell D, et al : Tumors of salivary glands. *In* El-Naggar AK, Chan JKC, eds ; WHO Classification of Head and Neck Tumors. 4th edition, IARC Press, Lyon, 2017, p192.
- 2) Kubota N, Suzuki K, et al : Inverted ductal papilloma of minor salivary gland: case report with immunohistochemical study and literature review. *Pahtol Int* 56: 457-461, 2006.
- 3) Kato H and Ota Y : Inverted ductal papilloma arising from the buccal minor salivary gland : A case report and immunohistochemical study. *Oral Science International* 9: 55-58, 2012.
- 4) White DK, Miller AS, et al : Inverted ductal papilloma: A distinctive lesion of minor salivary gland. *Cancer* 49: 519-524, 1982.
- 5) Cabov T, Macan D, et al : Oral inverted ductal papilloma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 42: 75-77, 2004.
- 6) Infante-Cossio P, Gonzalo DH, et al : Oral inverted ductal papilloma associated with condyloma acuminata and HPV in an HIV+ patient. *Int J Oral Maxillofac Surg* 37: 1159-1161, 2008.
- 7) Koutalas IG, Jessurun J, et al : A Immunohistochemical evaluation and in situ hybridization in a case of oral inverted ductal papilloma. *J Oral Maxillofac Surg* 52: 503-506, 1994.
- 8) Brannon RB, Sciuba JJ, et al : Salivary glands. *In* Bares L, Eveson JW, eds ; WHO Classification of Tumors, Pathology and Genetics of Tumors of Head and Neck. 3rd edition, IARC Press, Lyon, 2005, p270-272.
- 9) Do Canto AM, Mistro FZ, et al : Oral inverted ductal papilloma: not related to HPV. *Dermatol Online J* 23: 2017. February 9, 2019.
- 10) 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.
- 11) Batsakis JG, Brannon RB, et al : Monomorphous adenomas of major salivary glands: A histologic study of 96 tumors. *Clin Otolaryngol* 6: 129-143, 1981.
- 12) Sala-Perez S, Espana-Tost A, et al : Inverted ductal papilloma of the oral cavity secondary to lower lip trauma. A case report and literature review. *J Clin Exp Dent* 5: 112-116, 2013.
- 13) Jurgens PE : Inverted ductal papilloma of lower lip: a case report. *J Oral maxillofac Surg* 62: 75-77, 2004.
- 14) De Sousa SO, Sesso A, et al : Inverted ductal papilloma of minor salivary gland origin: morphological aspects and cytokeratin expression. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 252: 370-373, 1995.
- 15) Hegarty DJ, Hopper C, et al : Inverted ductal papilloma of minor salivary glands: *J Oral Pathol Med* 23: 334-336, 1994.
- 16) Clark DB, Priddy RW, et al : Oral inverted ductal papilloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 69: 487-490, 1990.
- 17) Wilson DF, Robinson BW, et al : Oral inverted ductal papilloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 57: 520-523 1984.
- 18) Franklin CD and Ong TK : Ductal papilloma of the minor salivary gland. *Histopathology* 19: 180-182, 1991.
- 19) Haberland-Carrodegua C, Fomatora ML, et al : Detection of human papillomavirus DNA in oral inverted ductal papillomas. *J clin Pathol* 56: 910-913, 2003.
- 20) Batsakis JG : Oral monomorphous adenomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 100: 348-350, 1991.
- 21) Regzi JA, Ricardo VL, et al : Minor salivary gland tumors A Histologic and immunohistochemical study. *Cancer* 55: 108-115, 1985.
- 22) 森永正二郎, 高田 隆, 他 : 導管乳頭腫 : 腫瘍病理鑑別診断アトラス頭頸部腫瘍 I 唾液腺腫瘍. 第1版, 文光堂, 東京都, 156-158, 2015.
- 23) 小川郁子, 工藤保誠, 他 : 唾液腺腫瘍の病理一小唾液腺腫瘍を中心に. *口腔腫瘍* 23: 50-58, 2011.