長期経過をたどって悪性化した舌白板症の1例

金田 式世・古田 文昭・太田 豊彦

国島 美尋・立松 憲親

A case of tongue leukoplakia in which malignant transformation occurred after a long period

Tsuneyo KANEDA・Fumiaki FURUTA・Toyohiko OHTA

Mihiro KUNISHIMA・Norichika TATEMATSU

緒 言

口腔粘膜の白板症は長期年月を経過して癌腫に移行したり、口腔癌と共存する症例がみられることなどから前癌病変として注目されている。しかし、白板症の臨床型と病理組織所見ならびに予後との関連性については明らかにされておらず、長期にわたり経過観察をした報告も比較的少ない。

今回、わたしたちは10年を経て悪性化した舌白板症の1例を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

症 例

患 者：51歳 男性。

初 診：昭和56年7月

主 訴：右側舌縁部の潰瘍。

既往歴：昭和52年12月僧帽弁閉鎖不全症の診断を受ける。現在、狭心症、糖尿病、肝疾患のため通院加療中。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：昭和40年頃より右側舌縁部にびらんを生じたが放置していた。昭和45年某歯科医院を受診した際、同部の白斑を指摘され紹介により昭和46年4月当科を受診した。生検により白板症と診断され、右側舌縁部に刺激を与えていたと考えられた⑦6⑤ 橋義歯の撤去ならびに75の抜歯を受けたが症状の改善がみられず(写真1)、同年8月当科に入院し、 ^{60}Co 単独照射 (5,130rad) にて白斑は消失した。その後、無症状に経過したが、昭和48年に再発し凍結療法を1回受け、それ以後は経過良好であった。昭和56年某歯科医院にて上下顎義歯作製装着

後より右側舌縁部に違和感を覚え、同年6月右側舌縁部より舌根部にかけての白色潰瘍に気づき、7月当科を受診した。

現 症：全身所見；栄養、体格中等度で、その他特記事項なし。

口腔外所見；両側顎下、オトガイ下、頸部リンパ節に異常は認められなかった。

口腔内所見；右側舌縁部より舌根部にかけて約3×2cm大、凹凸不整の分葉状潰瘍がみられた。境界不明瞭で表面は白苔が付着し、発赤斑を伴い、硬結を触知した。嚥下障害、知覚障害、味覚障害は認められなかった(写真2)。

臨床検査所見：GPT がやや上昇し軽度の肝障害を認め、尿検査において蛋白(+)、糖(++)を示した。

臨床診断：舌癌の疑い ($\text{T}_3\text{N}_0\text{M}_0$)。

処置および経過：生検により白板症の診断を得、56年11月より peplomycin 投与を行った。用法は peplomycin 10mg を5%ブドウ糖 20ml に溶解して静脈内注射し、総量 80mg で著明な潰瘍の縮小および白斑の減少が認められた(写真3)。昭和57年1月入院し、1月 CO_2 レーザーを使用し潰瘍部の切除および生検を行った。切除組織の病理組織学的検査において、扁平上皮癌と診断されたため再び peplomycin 10mg/日静注投与を開始し、同時に1月より ^{60}Co 照射を行った。peplomycin 総量 180mg、 ^{60}Co 総線量 2,880rad にて終了し、3月 NLA 全身麻酔下で右側頸部廓清術、舌半側切除術を施行した。術後経過は良好で4月退院した。

病理組織所見：

1) 昭和46年の生検標本においては粘膜上皮に過角化があらわれ、一部に錯角化、上皮の肥厚がみられた。細胞異型性は認められなかった(写真4)。

2) 昭和56年7月初診時の生検では異角化、細胞異型性がみられ、粘膜固有層には炎症性細胞浸潤が認められた。病理組織診断は白板症であったが、上皮内癌に近似

岐阜大学医学部口腔外科学教室

(主任：岡 伸光教授)

Department of Oral Surgery, Faculty of Medicine,
Gifu University (Chief: Prof. Nobumitsu Oka)

受付日：昭和58年2月9日

写真 1 昭和46年の口腔内所見

写真 4 昭和46年の病理組織像 (H-E)

写真 2 昭和56年初診時口腔内所見

写真 5 昭和56年初診時の病理組織像 (H-E)

写真 3 peplomycin 80mg (静注) 投与時の口腔内所見

写真 6 初診より約6か月後の病理組織像 (H-E)

した像を呈していた(写真5)。

3) 昭和57年1月のCO₂レーザー切除による標本では、比較的分化のよい扁平上皮癌の像を示した(写真6)。

考 察

白板症という名称は、1877年に Schwimmer¹⁾ が提唱して以来、広く一般に用いられている。しかし、その定義に関しては臨床的に粘膜に白色病変の存在するものを白板症と診断するもの、病理組織学的に異角化症の認め

られるもののみを白板症とよぶものなどさまざまな見解があり^{2,3)}、いまだ統一されていない。WHO の口腔前癌状態に関する調査委員会においては「摩擦によっても除去できない白斑で他の診断可能な疾患に分類できないもの」としており⁴⁾、本邦においては、この定義を白板症の診断の基準としているものが多いようである。

本症の原因としては、歯牙の鋭利な辺縁、不適合な補綴物、不正咬合、咬癖などによる機械的刺激、喫煙、アルコールなどの化学的刺激、口腔内装着の異種金属によるガルバニー電流刺激などがあげられている。さらに全身的因子として、過コレステリン血症、アレルギー、梅毒、ビタミンAおよびBの欠乏、エストロゲンホルモンの欠乏なども考えられている。本症例においては⑦⑥⑤橋義歯による機械的刺激を誘因と考え、昭和46年4月、生検により白板症の診断を得た直後に橋義歯の除去および751の抜歯を行ったが、症状の改善はみられなかった。

本症の部位別発生頻度については、報告者により多少の相違がみられるが、Silverman ら⁵⁾は6,718人の白板症について観察し、頬粘膜76.9%、口唇14.6%、舌3.4%、歯肉2.7%、口蓋2.1%、口底部0.3%であったと報告している。本邦では、天笠ら⁶⁾は歯肉、頬粘膜、舌の順、南波ら³⁾は舌、歯肉、頬粘膜の順で多かったとしている。

年齢では、40歳以上の占める割合が圧倒的に多く、Shafer ら⁷⁾およびSilverman ら⁸⁾は81%、南波ら³⁾は90.6%、天笠ら⁶⁾は87.7%であったと述べている。また性別では、男性に多く、女性の1.3～2倍であるとする報告例がほとんどである^{3,6,8,10,11)}。

白板症の悪性化の頻度については、Silverman ら⁵⁾の4,762名中6名(0.13%)という報告からWeisberger¹²⁾の22名中8名(36.4%)というものまでさまざまである。本邦では、鷺津¹³⁾は65例中11例(16.9%)、天笠ら⁶⁾は109例中10例(9.2%)の癌化症例を報告している。こうした報告者により悪性化率に著しい差があるのは、診断基準および経過観察期間の相違によるものであると思われる。次に白板症の診断から悪性化するまでの期間では5年以内とするものが多く^{6,8,11)}、わたくしたちの症例のごとく10年という長期間を経て悪性化したものは比較的少ない。しかし、初診時の生検で白板症の診断を得てはいるものの、臨床的には舌癌の様相を呈していたこと、また文獻的に癌病変と白板症の共存例やロイコプラキー型舌癌の存在が少なからずみられることから^{9,14,15)}、昭和56年7月の初診の時点ですでに癌化していたのではないかと可能性は否定できず、したがって悪性化に至るまでの正確な期間は定かではない。

悪性化と発症部位の関係については、Roed-Petersen¹⁶⁾は9例の悪性化症例中4例(44.4%)、天笠ら⁶⁾は10症例中7症例(70%)が舌であったと述べ、一方Pindborg

ら¹¹⁾、Silverman ら⁵⁾は頬粘膜を1位にあげている。いずれにしても歯牙と接触しやすい可動粘膜に癌性変化が生じやすいということでは一致している。

臨床型と悪性化について、天笠ら⁶⁾は白板症を白斑型、紅斑型、疣型、丘型の4つに分類し、びらんや紅斑を伴った紅斑型が最も悪性化しやすいとしている。Pindborg ら¹¹⁾はhomogeneous typeとspeckled typeに分け、悪性化した11例中7例はspeckled typeであったと述べている。Roed-Petersen¹⁶⁾もspeckled typeにおいて9.1%の悪性化率を示したのに対し、他の臨床型では1.3%にすぎなかったと報告している。このspeckled typeあるいは紅斑型といった発赤、びらん、潰瘍を伴った白斑は舌、頬粘膜などの可動粘膜に多くみられ、こうした点からも舌、頬粘膜の癌性変化の頻度の高さをうかがうことができる。しかし、臨床像では良性的の白斑型として診断されたにもかかわらず、病理組織所見では癌腫と診断された症例も散見されることから^{3,10,17-19)}、予後の判定は病理組織学的な検索に負うところが多い。

白板症の病理組織学的分類としては、McCarthy²⁰⁾は1度から4度に区分し、1度を単純な過角化、2度は過角化に炎症性細胞浸潤を伴うもの、3度は過角化に異角化症を伴うもの、4度は悪性変化のみられるものとしている。またFasske ら²¹⁾はIからIVに分類し、Grade IVを前癌病変あるいは上皮内癌とし、その35%に悪性潜在能があると述べている。上皮の異型性を示した頻度については、石川⁴⁾は108例中2例(1.9%)、Pindborg ら¹¹⁾は248例中7例(2.8%)で、その臨床型はすべてspeckled typeであったとしている。Mehta ら²²⁾は161例中20例(12.4%)に異型性を認め、その臨床型をみるとhomogeneous typeでは101例中6例(5.9%)、speckled typeでは60例中14例(23.3%)であり、一般にspeckled typeに上皮異型が多いようである。異型性の頻度と悪性化率との関係については報告例が少ないが、天笠ら⁶⁾は悪性化した白板症10例のうち7例に異型性を認め、悪性化率は異型性的変化を認めたものでは20.6%、認めなかったものでは2.4%であったと述べている。その他、異型性を伴った白板症の悪性化率について、Mincerら²³⁾は11.1%、Bánóczy ら²⁴⁾は13.2%という数値を示している。わたくしたちの症例では10年前の臨床像は天笠ら⁶⁾の分類の白斑型、Pindborg ら¹¹⁾のいうhomogeneous typeに属するものと思われ、病理組織的に過角化、異角化のみがみられ、細胞異型は存在しなかったが、昭和56年7月の初診時において白斑の周囲に紅斑、潰瘍を認め、臨床型は紅斑型(あるいはspeckled type)に変化し、病理組織所見でも細胞異型がみられ、明らかに悪性化しつつあることがうかがわれた。

白板症の治療としては、鋭利な歯牙、義歯などの機械的刺激の除去^{3,6,16,18,25)}、禁煙^{6,16-18,25,26)}、ビタミンA療法^{3,6,25,27-29)}、放射線療法^{3,6,30,39)}、外科的切除^{3,6,16,18,25)}、

化学療法^{3,6,27,31-34}、凍結療法³⁵⁻³⁸)などがあげられている。これらのうち刺激除去療法単独では比較的效果が薄く^{6,27}、放射線療法も照射野が障害されやすいこと、悪性化を招来しやすいことなどの点で否定的な見解がみられる^{6,39}。また、ビタミンA療法については、過角化病変に対し有効であるといわれており²⁸、松浦ら²⁹は芳香族レチノイド Etretinate を白板症2症例に1日量30～60mg投与し、白斑の縮小を認めている。化学療法については、5-FU軟膏局所塗布²⁷、ブレオマイシンによるイオン導入法^{31,34}、静注および局注³³)などの報告例があり、いずれも良好な結果を得ている。また、患者の全身状態や白斑の発症部位、大きさなどを考慮し、外科的切除が困難な症例には、最近しばしば凍結療法が試みられている³⁵⁻³⁸。治療法と予後の関連性について長期経過観察を行った報告はきわめて少ないが、天笠ら⁹は治療後7か月より18年経過を追い、刺激除去療法のみが最高の悪性化率を示し、外科療法を行った群が最もすぐれていたと述べている。わたくしたちの症例では、昭和46年に放射線治療を行っていったんは白斑の消失をみているが、2年後には再発し凍結療法を施行、さらに8年経過後の昭和56年、2度目の再発をきたした。今回、2回の生検により白板症と診断されたものの、臨床所見より舌癌の可能性も拭いきれず peplomycin 投与、さらにCO₂レーザーによる切除を行い、切除標本において扁平上皮癌の診断を得た。この悪性化をきたした一因としては、放射線治療終了後まもなく癌化を示したという報告例もみられ、本症例においても10年前の放射線照射が関係しているのかもしれない。その後、peplomycin 投与、放射線療法を併用して実施し腫瘍の縮小をみた後、頸部廓清術、舌半側切除を行った結果、術後6か月を経過する時点では再発の徴候なく良好である。

今後、白板症の治療を行うにあたって、臨床像の十分な観察と同時に Probe の採取方法を吟味した上で詳細な病理組織学的検索の必要性が示唆された。

結 語

わたくしたちは、51歳男性で10年の経過をたどって悪性化した舌白板症の1例を経験したのでその概要を報告するとともに、若干の文献的考察を加えた。

引 用 文 献

- 1) Schwimmer, 4) より引用。
- 2) 石川梧朗, 秋吉正豊: 口腔病理学Ⅱ, 永末書店, 京都, 1969, 609頁。
- 3) 南波 正, 他: 口腔白板症の臨床的研究, 日口外誌 25: 1059 1979。
- 4) 石川梧朗: 口腔粘膜の白板症について, 口病誌 38: 1 1971。

- 5) Silverman, S. Jr., et al.: Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57518 industrial workers of Gujarat, India. Cancer 38: 1790 1976。
- 6) 天笠光雄, 他: 口腔白板症の臨床型, 治療法と予後に関する研究——特に白板症の悪性化について——, 日口外誌 24: 243 1978。
- 7) Shafer, W.G. and Waldron, C.A.: A clinical and histopathologic study of oral leukoplakia. Surg Gynec Obstet 112: 411 1961。
- 8) Silverman, S. Jr. and Rozen, R.D.: Observations on the clinical characteristics and natural history of oral leukoplakia. JADA 76: 772 1968。
- 9) 天笠光雄, 他: 口腔白板症の臨床分類について, 日口外誌 23: 89 1977。
- 10) Einhorn, J. and Wersäll, J.: Incidence of oral carcinoma in patients with leukoplakia of the oral mucosa. Cancer 20: 2189 1967。
- 11) Pindborg, J.J., et al.: Studies in oral leukoplakia. A preliminary report on the period prevalence of malignant transformation in leukoplakia based on a follow-up study of 248 patients. JADA 76: 767 1968。
- 12) Weisberger, D.: Precancerous lesions. JADA 54: 507 1957。
- 13) 鷺津邦雄: 口腔癌の現況とその動向(上)——自験例を中心に——, 歯界展望 47: 357 1976。
- 14) 洲脇貞吉, 他: 口腔粘膜癌と白板症が共存した3症例, 口科誌 24: 127 1975。
- 15) 鷺津邦雄: ロイコプラキア型舌がんの臨床病理学的検討, 口科誌 21: 337 1972。
- 16) Roed-Petersen, B.: Cancer development in oral leukoplakia follow-up of 331 patients. J Dent Res 50: 771 1971。
- 17) Shklar, G.: The precancerous oral lesion. Oral Surg 20: 58 1965。
- 18) 池村邦男, 他: 早期口腔癌の臨床的病理学的研究 第3報 口腔粘膜癌と共存した多発性・広範な白板症, 口科誌 25: 1 1976。
- 19) 鷺津邦雄, 他: 口腔粘膜がんの早期診断について——とくに臨床像を中心として——, 日歯評論 372: 13 1973。
- 20) McCarthy, F.P.: 4) より引用。
- 21) Fasseke, E., et al.: 4) より引用。
- 22) Mehta, F.S., et al.: Clinical and histologic study of oral leukoplakia in relation to habits. Oral Surg 28: 372 1969。
- 23) Mincer, H.H., et al.: Observations on the clinical characteristics of oral lesions showing histologic epithelial dysplasia. Oral Surg 33: 389 1972。
- 24) Bánóczy, J. and Csiba, A.: Occurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia. Oral Surg 42: 766 1976。

- 25) 中村平蔵：最新口腔外科学。第1版，医歯薬出版，東京，1971，694頁。
- 26) Blair, A.E.: The genesis of a carcinoma. Oral Surg 27: 433 1969.
- 27) 天笠光雄，他：口腔白板症の治療 5-FU 軟膏による局所化学療法。日口外誌 21: 629 1975.
- 28) Smith, J.F.: Clinical evaluation of massive buccal vitamin A dosage in oral hyperkeratosis. Oral Surg 15: 282 1962.
- 29) 松浦正朗，他：Etretinate (Ro 10-9359) により著明に改善した過角化病変の2例。日口外誌 26: 232 1980.
- 30) 白数明義，他：乳頭様白斑症の放射線療法の1治験例。口科誌 28: 371 1979.
- 31) 京極順二，他：舌癌および舌白板症に使用した Bleomycin イオン導入の3症例について。日口外誌 24: 1259 1978.
- 32) 川勝賢作，他：乳頭腫，白板症，疣状癌腫に対するブレオマイシンの臨床使用経験。日口外誌 18: 500 1972.
- 33) 増田 屯，他：制癌剤ブレオマイシンによる舌白斑症の1治験例。阪大歯誌 14: 93 1969.
- 34) 鈴木宗一，他：BLM イオン導入法の基礎的研究ならびに口腔白板症への応用。口科誌 31: 534 1982.
- 35) 藤森俊介，他：白斑性病変5例に対する凍結療法の経験。口科誌 28: 639 1979.
- 36) 堀越 勝，他：Cryosurgery の口腔領域への応用。口科誌 28: 639 1979.
- 37) 石川武憲，他：口腔外科領域における Cryosurgery 第三報：腫瘍への臨床的応用と基礎的研究。口科誌 24: 175 1975.
- 38) 松本晃一，他：白板症の凍結療法。日口外誌 21: 228 1975.
- 39) Fuchihata, H. and Campos, C.A.: Radiotherapy of carcinoma developed from leukoplakia. Oral Surg 33: 137 1972.