広範な紅板症を伴った上顎扁平上皮癌の1例

和氣不二夫・藤林孝司・岩佐俊明・市川雄二
白沢 忠・外池 仁・富塚清二・榎本昭二

Maxillary squamous cell carcinoma with widely spread erythroplakia: report of a case

Fujio WAKE • Takashi FUJIBAYASHI • Toshiaki IWASA
Yuji ICHIKAWA • Tadashi SHIRASAWA • Hitoshi TONOIKE
Seiji TOMIZUKA • Shoji ENOMOTO

Abstract: Erythroplakia and leukoplakia are generally accepted precancerous lesions of the oral mucosa. Erythroplakia is defined as bright red velvety plaque which is a persistent asymptomatic lesion in any portion of oral cavity except the lip. Its occurrence cannot be characterized clinically or pathologically as being due to any other condition. Because of the ambiguity of its clinical and histological features, it often generates much confusion with leukoplakia and/or some of the inflammatory conditions due to local infection, or subacute or chronic stomatitis associated with the presence of denture, tuberculosis and fungal infections. But it is reported that erythroplakia is more likely to develop into carcinoma than leukoplakia.

The present paper describes a case of maxillary carcinoma with widely extended erythroplakia involving hard and soft palatal mucosa. The treatment was surgical resection of maxilla including the area with erythroplakia. The postoperative course was free from complication except for slightly low liver function which improved in two months and without clinical problems. The patient has been alive for two years and five months postoperatively without tumor recurrence, and is currently wearing a prosthesis on the resected maxilla which has effectively improved speech. Furthermore, interesting results of immunological tests concerning non-specific cell-mediated immunologic function of the patient is also reported.

Key words: erythroplakia, squamous cell carcinoma, oral mucosa

緒 言

紅板症は口腔粘膜の明るい赤色のビロード様を呈する斑状病変であり、白板症と同様に口腔の前癌病変と考えられている¹⁾。1911年に Queyrat が亀頭粘膜に発赤し、平坦あるいはやや盛り上がった肉芽様で境界の明らかな無症状の病変を紅色肥厚症 erythroplasia と報告したの

が初めて、現在では紅板症 erythroplakia の名称が用いられている²⁾。現在のところ紅板症の報告は少なく、本邦では天竺ら³⁾の自験例8例の臨床病理学的研究と高木ら⁴⁾の病理組織学的研究のみである。本疾患は比較的まれなものではあるが、時に自覚症状の乏しいこともあり、また口腔粘膜は他の種々の疾患でも発赤をみることが多いことなどより、臨床的にも鑑別されずに見過されたり、放置されていることもあると考えられる。また、その治療についても、悪性化の可能性が高いことなどより種々の問題点を含んでいると思われる。今回、われわれは硬口蓋部の左右臼歯部にわたる広い範囲に発赤した紅板症を示し、それと連続する上顎歯肉部が扁平上皮癌となっていた興味ある症例を経験したので若干の考察を加え報告する。

東京医科歯科大学第2口腔外科学教室
(主任：榎本昭二教授)
The Second Department of Oral Surgery, Faculty
of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University
(Chief: Prof. Shoji Enomoto)
受付日：昭和59年9月18日

症 例

患 者： 50歳 男性.

初 診：昭和56年6月 日.

主 訴：左上顎歯肉部の腫脹.

家族歴：特記すべき事項はない.

既往歴：特記すべき事項はない.

現病歴：当科受診の約1か月半前に17に動揺がみられたため近医を受診したところ、17の抜歯を受けた。しかし抜歯後の治療が不全で、同部位歯肉の腫脹および違和感が継続していたため当科外来を受診した。

現 症

口腔外所見：体格、栄養はともに中等度で顔貌は左右対象であった。所属リンパ節は左右の顎下リンパ節に大豆大の可動性の腫脹がみられたが硬結は触れなかった。

口腔内所見：左上顎臼歯部を中心にして頬側は16遠心部より後方の上顎結節にかけて、口蓋側は15近心部より硬口蓋正中付近に至る36×35mmの境界やや不明瞭で、表面が凹凸、易出血性の発赤した腫脹がみられ、その周囲には境界が入り組んだ平らなビロード状にみえる紅斑があり、硬口蓋正中付近より21部へと伸展しており、左側腫脹部を含めた右側臼歯部までの紅斑は最大72mmで口蓋正中部での前後径は40mmであり軟口蓋後縁部よりはば10mm前方の範囲であった(写真1)。

X線およびCT所見：オルソパントモX線写真では16の遠心より上顎結節にかけ骨の吸収が著明であり(写真2)同部のデンタルX線写真でも同様の所見であった。ウォーターズ法では左上顎洞下部に不透像がみられTM線は上顎結節部でやや不鮮明であったが眼窩底部および鼻腔内側壁には骨の破壊はみられなかった。断層X線写真では前述の所見とほぼ同様であったが硬口蓋部の紅斑の存在するところには骨の吸収はみられなかった。

写真2 初診時X線所見

写真3 CT所見

た。CT スキャンでは左上顎洞下壁および後外側壁に骨の破壊像がみられ、洞内下方は軟組織陰影がみられた(写真3)。以上の所見より、左上顎歯肉に原発した腫瘍が左上顎骨歯槽突起より上顎骨体の一部を破壊し、さらに腫瘍が一部洞内に浸潤していることが推測された。

臨床診断：紅板症および左上顎腫瘍。

病理組織学的所見：上記診断のもとに16部頬側歯肉および口蓋正中部の紅斑より試験切除を行った。その結果左上顎歯肉部は、多角形の腫瘍細胞が増殖する、角化の明らかなない、悪性度の高い扁平上皮癌であった(写真4)。口蓋の紅斑部よりの標本の組織像では、上皮の表層の角化が口蓋粘膜にしてはほとんどみられず、また上皮脚は丸みをおび、軽度の上皮異型がみられ、上皮下では毛細血管が拡張し、軽度の細胞浸潤がみられ紅板症としての変化を示していた(写真5)。

したがって、以上の臨床的および組織学的所見を総合

写真1 初診時口腔内所見

写真 4 腫瘍部の病理組織像 (H-E, ×200)

写真 5 紅斑部の病理組織像 (H-E, ×100)

すると、口蓋粘膜の広い範囲に紅板症があり、左上顎臼歯部歯槽部粘膜には扁平上皮癌があって、この腫瘍部分も粘膜は紅斑を呈していることから、もともと紅板症が広範囲にあってその一部が悪性化したものであるのか、あるいは紅板症と扁平上皮癌がたまたま同時に存在しているのかは明らかではないが、いずれにしても現症としては両者の病変があり、扁平上皮癌の一部は上顎骨の一部を破壊し、上顎洞底にまで及んでいるものと考えられた。

臨床検査所見：末梢血の一般血液学的検査、血清生化学的検査、免疫血清学的検査などにおいて、特に異常は認められなかった。

処置および経過：左上顎臼歯部に扁平上皮癌があり、同部より紅板症が口蓋正中部をこえて右側臼歯部口蓋部歯肉にまで広範に伸展していること、および紅板症の放射線療法は再発しやすいとの報告があること^{3,5)}も考慮して、外科的切除手術を行うこととし、昭和56年7月15日、腫瘍部分を十分含め、また紅板症の部分も含めて上顎骨部分切除術を行った。粘膜切開は電気メスにて行い、切開線は「3」より「7」へ硬口蓋部の紅斑部を含めて口蓋を斜めに横断し、「7」口蓋側歯肉を含めて切除した。後方は硬口蓋後縁をこえ一部軟口蓋におよび、軟口蓋の後縁まで10 mmを残す程度で切除し、左臼後部および頬側は腫瘍部位を完全に含め前方「3」部までを切開した。「3」および「7」の歯牙は抜歯を行った。粘膜を骨膜まで切開後、骨面を露出させ、骨切断は「3」より「7」に至る硬口蓋中央部より後方で行い、上方は右側上顎洞底、右鼻腔底、鼻中隔基部、左中鼻道側壁左眼窩下孔、左頬骨弓基

部、左側頭下窩をへて左翼状突起基部の高さで行った。したがって右側の紅板症が存在する部位は上顎洞底部の骨および鼻腔底粘膜まで、左側の腫瘍が存在する部位は「3」部より後方の上顎洞上壁の粘膜を含めた上顎骨および蝶形骨翼状突起部までを一塊として切除した。結果として軟口蓋は約10 mmの範囲で保存可能となった。左上顎洞下壁には腫瘍の浸潤がみられ一部骨欠損があった。また左翼状突起の翼突筋切断部には大腿部より遊離皮膚移植(5×5 cm)を行い、上からガーゼにてタイ・オーバーを施した。他の部位の開放創にはアクロマイシン・オリブ・ワセリンガーゼにて被覆し、あらかじめ作製した OMNI-VAC 床にて圧迫保持した。

術後一過性に肝機能の低下がみられたが、その後約2か月で回復し、腫瘍および紅板症の再発はなく、顎関節にも変化はみられず、約2年5か月経過した現在、経過観察中である。この間にフトラフル (FT 207) 総量20.8 g 内服、マイトマイシン C (MMC) 総量18 mg 静注し、ピンバニール (OK-432) 総量340 KE を筋注、PSK 総量1,965 g を内服投与を行っている。また左側翼状突起部に遊離皮膚移植を行ったため開口障害もみられず、さらに軟口蓋の保存が可能であったため、シーネ装着時の発音は比較的良好であり、元気に社会復帰して日常生活を送っている。

免疫学的検索：術前術後の患者末梢血よりリンパ球を採取し、当教室で通常行われている方法^{6,7)}で PHA に対するリンパ球幼若化反応 (Lymphocyte Stimulation Test, LST) と扁平上皮癌由来培養細胞である Ca 9-22 を標的細胞とした細胞障害性試験 (Cell-Mediated Cytotoxicity, CMC) を行った。LST では PBS (phosphate buffered saline) control に対する割合をとった Stimulation Ratio (S.R.) で表し、CMC では標的細胞とリンパ球の比が1:12.5, 1:25, 1:50, 1:100, 1:200 の5段階での % cytotoxicity を平均化した mean reduction per titer (MRT) で表した。その結果、図1に示したごとく患者の術前の LST では S.R. が0.94, CMC では MRT が15.4であったが、術後約1か月の

図1 患者の術前・術後の免疫学的検査の結果

腫瘍が残存しているかどうかはまだ明らかではない時点での S.R. は 15.9 であり, MRT は 20.2 となり, LST および CMC で測定する細胞性免疫機能は上昇を示した。さらに術後約 1 年では S.R. は 156.2 で MRT は 39.7 となり患者の免疫能が上昇していることがみられた。

考 察

紅板症は白板症とともに口腔の前癌病変と考えられているが Shear ら⁸⁾は紅板症を臨床的に 3 つの型に分類している。すなわち (1) homogeneous erythroplakia, (2) erythroplakia interspersed with patches of leukoplakia, (3) granular or speckled erythroplakia であるが好発部位は (1) では頬粘膜に多く舌や口腔底には少ないとし (2) では舌、口腔底に多く (3) は Pindborg ら⁹⁾が speckled leukoplakia としたもので最も多くみられる紅板症であり口腔内の限局した好発部位はないといわれている。この (3) の紅板症は Waldron ら¹⁰⁾の白板症に関する報告で以前は紅板症を一般に白板症のグループに属すると考えていたが、最近ではより詳細に臨床病理学的に区別されるべきであるとし、紅斑、白斑が混在するものは紅板症と白板症の両者のカテゴリーに属するとしている。しかし Shear ら⁸⁾は基本的に赤い病変に白斑が加わった臨床像であり紅板症にはいると考えており、また Bánóczy¹¹⁾は白板症の 1 型とし leukoplakia erosiva として報告しており臨床像による分類には定ま

った見解がみられない。本疾患は左上顎臼歯部の腫瘍原発巣より右側の硬口蓋から軟口蓋へ拡大進展している紅板症であり、病態写真で示したごとく白板症の混在はみられず homogeneous erythroplakia に分類されうると考えられた。Shafer ら¹²⁾は 58 の homogeneous erythroplakia の症例で、疾患の頻度に性差はなく男性では口腔底と臼後部に多く、女性では歯肉頬移行部に多いと述べており、さらに 91% に浸潤癌や上皮内癌あるいは高度の上皮異形成がみられたと報告している。また speckled erythroplakia では Pindborg ら⁹⁾は 35 の病変のうち 51% に上皮異形成がみられ 14% に癌の存在がみられ、Bánóczy¹¹⁾は 25.9% が悪性化したと報告している。白板症の悪性化の頻度は天笠¹³⁾らが 109 例の自験例中 9.2% であり、他の報告でも 0.13% より 36.4% までみられるとし、恐らく臨床的な診断基準に基づいた白板症の悪性化率は 5~10 数% の範囲であろうと推測している¹⁴⁾。したがって紅板症は一般に白板症に比べてより浸潤癌へ移行しやすいと考えられている。また Mashberg¹⁵⁾は 207 例の口腔内の悪性病変を検討し、その 33.3% は紅斑様病変のみであり、60% は紅斑白斑混在型であり、10% が白斑のみで、紅板症は無症状の初期癌の徴候であるとしている。本症例においても紅板症に対する自覚症状がなく、その出現がいつ頃であったのかの明確な自覚はなく、当科来院時に指摘されたのが初めてであり、紅板症と癌との時間的前後関係は不明であった。さらに患者は口腔内に義歯は装着しておらず紅板症の原因の 1 つであると考えられている義歯の摩擦や、義歯床下の不衛生あ

るいは義歯性口内炎に伴う *candida albicans* の感染症は本疾患の場合、原因としては否定的であった。

紅板症の治療方法に関して論じた報告は少なく、外科的切除、放射線治療、化学療法、凍結外科療法などを含めて種々検討が必要と考えられる。本症例では一部に扁平上皮癌があり、腫瘍原発巣より右硬口蓋まで広範囲に紅板症が伸展していることなどから外科的切除を行った。紅板症の放射線療法では紅板症の再発や悪性化、さらには死亡率が高いとの報告^{3,13)}があり、また5-Fu軟膏などの化学療法も再発しやすい¹³⁾といわれる。しかし放射線療法で治癒した症例も報告されている¹³⁾。天笠ら⁸⁾は自験例8例のうち浸潤癌を伴った1例を除いて7例の長期経過に関して、外科療法の3例は再発や悪性化を認めず、化学療法の2例はいずれも再発し、うち1例は悪性化が認められ、放射線療法の1例、および化学・放射線療法併用の場合はいずれも再発したと報告している。最近の症例では Laskaris ら¹⁴⁾は2例中1例は化学療法後外科的に切除したが2年後に頸部リンパ節転移をきたして死亡し、他の1例は外科的に切除し経過良好であるとしているが治療方法についての考察はみられない。いずれにしても紅板症より生じた浸潤癌は進展が速く頸部リンパ節にも転移を起しやすいと思われる。本症例でも既存の紅板症から癌化したかどうかは明らかではないが、いずれにしてもその一部に浸潤癌を伴っていたが、臨床的に頸部リンパ節の転移はみられず、その後2年以上にわたる経過観察でも転移はみられていない。

手術範囲は前述のごとく紅板症を含め広範囲に切除を行い、この際腫瘍に近接した上顎骨翼状突起部の内外翼突筋を切断した断端部には大腿部より遊離皮膚移植を行ったため術後の瘢痕による開口障害はみられなかった。術後は OMNI-VAC 床を5+2の残存歯牙で維持させ床後縁を軟口蓋まで延長し、術直後の欠損部形態の変化に対応できるように軟口蓋の可動粘膜部はブラック・コンパウンドにて接触させ軟口蓋の経時的変化に従い修正を加えた。術後約1年2か月で仮義歯を装着したが軟口蓋を保存したことで発音時の鼻咽腔閉鎖機能は残っており、義歯装着時の発音は比較的明瞭であった。一般的に上顎癌およびその他の硬口蓋の腫瘍で口蓋部に実質欠損が生じた場合は外科的に閉鎖する方法や、オブチュレーターなどの補綴的手段を用いて口蓋の閉鎖を行い、発音時の機能回復が可能であるが、軟口蓋に欠損が及ぶ場合はこれらの処置で補うことが困難な場合が多い¹⁷⁾。軟口蓋は機能時に後上方へ挙上し鼻咽腔閉鎖機能に関与しているが、本症例のごとく硬口蓋が広い範囲で実質欠損になり軟口蓋のみが残存する場合、補綴物を軟口蓋の可動性にいかにも適合させるかが問題となっているが、現在のところ良い方法はみあたらないようである。しかしいずれにしても軟口蓋の保存が可能であったため、軟口蓋の実質的欠損が存在する場合に比べ構音障害や嚥下障害が

少ないように思われた。

術前・術後の経時的に検索したリンパ球の細胞性免疫反応の検査では術前の機能低下が切除手術および OK-432 や PSK による免疫療法により次第に上昇していったことが示された。最近ではこの OK-432 はインターフェロン γ (IFN γ) の発生を促すことが報告されており¹⁸⁾、IFN γ が直接あるいはマクロファージや natural killer (NK) 細胞を介して間接に抗腫瘍効果を発現させることが示唆されてる¹⁹⁾。藤林ら¹⁰⁾は口腔癌患者249例に対して PHA による LST を検索した結果、治療後2週間以内は治療前より有意に反応活性は低下するが3か月以降ではほぼ治療前の状態まで回復し、予後不良の場合は低下したままであると報告している。本症例においても治療後の LST や CMC の活性はともに上昇しており、免疫機能と患者の予後とは相関するものと考えられた。

結 論

わたしたちは口蓋に広範囲に広がった紅板症を伴った上顎癌の症例を経験した。処置は紅板症を含め外科的に上顎骨の切除を行い術後の経過は腫瘍の再発や転移もみられず順調であった。切除した上顎には義歯も装着され発音機能は改善された。また術前低下していた非特異的な免疫機能は術後回復し患者の予後と相関すると考えられた。

引 用 文 献

- 1) Pindborg, J.J.: Oral Cancer and Precancer. John Wright & Sons Ltd, Bristol, 1980, p 15-16.
- 2) 石川 梧朗: 口腔病理学Ⅱ. 改訂版, 永末書店, 東京, 1982, 604-605頁.
- 3) 天笠光雄, 増尾勝己, 他: 口腔粘膜紅色肥厚症の臨床病理学的研究. 日口外誌 25: 514-522 1979.
- 4) 高木 実, 迫田由紀子, 他: 口腔粘膜扁平上皮癌の病理組織学的研究. II 紅色肥厚症について. 口病誌 42: 373-380 1975.
- 5) Graham, J.H. and Helwig, E.B.: Erythroplasia of Queyrat; A clinicopathologic and histochemical study. Cancer 32: 1396-1414 1973.
- 6) 藤林孝司, 佐藤 修, 他: 口腔癌患者の細胞性免疫反応に関する研究. 第5報 治療後経過と PHA リンパ球幼若化反応. 日口外誌 25: 1266-1273 1979.
- 7) 藤林孝司, 佐藤 修, 他: 口腔癌患者の細胞性免疫反応に関する研究. 第3報 Microcytotoxicity assay. 臨床免疫 9: 1111-1120 1977.
- 8) Shear, M.: Erythroplakia of the mouth. Int Dent J 22: 460-473 1972.

- 9) Pindborg, J.J., Renstrup, G., et al.: Studies in oral leukoplakias. V. Clinical and histologic signs of malignancy. *Acta Odontol Scand* 21: 407-414 1963.
- 10) Waldron, C.A. and Shafer, W.G.: Leukoplakia revisited a clinicopathologic study 3256 oral leukoplakias. *Cancer* 36: 1386-1392 1975.
- 11) Bánóczy, J.: Follow-up studies in oral leukoplakia. *J Max-fac Surg* 5: 69-75 1977.
- 12) Shafer, W.G. and Waldron, C.A.: Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer* 36: 1021-1028 1975.
- 13) 天笠光雄, 戸塚盛雄, 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: 243-252 1978.
- 14) Mashberg, A.: Erythroplasia: The earliest sign of asymptomatic oral cancer. *JADA* 96: 615-620 1978.
- 15) 小宮 勉: 女子外陰部 Bowen 病—紅色肥厚症の症状を呈し後には扁平上皮癌を発生した症例. *日皮会誌* 82: 1129-1138 1972.
- 16) Laskaris, G.C. and Nicolis, G.D.: Erythroplakia of the Queyrat of the oral mucosa. A report of 2 cases. *Dermatologica* 162: 395-399 1981.
- 17) 水谷 雄, 大西正俊, 他: 口蓋欠損部に対する外科的, 補綴的修復法の適用について. *顎顔面補綴* 6: 44-49 1983.
- 18) Saito, M., Ebina, T., et al.: Induction of interferon- γ in mice spleen cells by OK-432, a preparation of streptococcus pyogenes. *Cell Immunol* 68: 184-192 1982.
- 19) 斎藤元男, 山口高弘, 他: OK-432 の抗腫瘍効果 (1)——OK-432 誘起インターフェロン γ (IFN γ) の抗腫瘍効果——. *癌と化学療法* 9: 2031-2037 1982.