Oral florid papillomatosis の 1 例

下條勝彦・武田 進・砂田 修・金井廣重
小谷 朗

Oral florid papillomatosis : Report of a case

Katsuhiko SHIMOJO・Susumu TAKEDA・Osamu SUNADA
Hiroshige KANAI・Akira KOTANI

Abstract: Oral florid papillomatosis (OFP) was first described by Rock and Fisher in 1960. It is a relatively rare lesion and looks clinically like a leukoplakia or a malignant tumor.

A 75-year-old woman visited our clinic with a complaint of white lesions existing on the left side margin of the tongue, the alveolar ridge of left lower molar region and the left buccal mucosa.

The clinical and pathologic diagnosis of leukoplakia was made. The lesions were excised after the treatment for 13months with Etreinate (orally, total dose of 3080 mg), Pepleomycin (intravenously, 90 mg) and Bleomycin (by ionophoresis, 90 mg). However, a recurrence was obserbed on all excised areas 6 months later.

Repeated pathologic examinations were carried out and finally the diagnosis of OFP was obtained. 10 mg of Bleomycin (intramuscularly) was administered weekly for 6 weeks. The treatment was very effective and a small lesion remaind on the buccal area. The patient has been followed-up with a treatment of repeated cryotherapy.

Key words: oral florid papillomatosis, verrucous carcinoma

緒 言

口腔粘膜に発生する乳頭腫は、一般に孤立性と多発性とがあるが、1960年 Rock と Fisher¹⁾ は、口腔、喉頭に発生した、多発性、融合性の乳頭腫 3 例を報告した。それらは臨床的には Florid 型を呈し、種々の治療に抵抗し、再発傾向が著しいことから悪性を疑わせたが、組織学的には悪性所見を欠くとして、Oral florid papillomatosis (以下 OFP と略す) と命名した。以後現在まで約 100 例²⁾ の報告がみられるにすぎない。

今回われわれは、左舌縁および歯槽堤から頬粘膜にかけて広範囲に発生した OFP 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：75歳 女性。
初 診：昭和55年10月■。
主 訴：左舌縁、歯槽堤、頬粘膜部の白斑と刺激痛。
家族歴・既往歴：特記事項なし。
現病歴：初診日の約2年前に上下総義歯を装着。以来、左舌縁に白斑が生じてきたが、疼痛がないため放置していたところ、次第に増大するとともに、舌背部に亀裂を生じ、疼痛を認めたため来科。喫煙、飲酒の習慣はない。

現 症
全身所見：体格、栄養ともに中等度で、特記すべき異常は認められない。
局所所見：顔貌は左右対称で、所属リンパ節は触知しない。開口障害なく、口腔内は上下顎とも無歯顎で、左舌縁に直径約 8 mm 大のほぼ円形の白斑、および舌縁に

信州大学医学部歯科口腔外科学教室
(主任：小谷 朗教授)
Department of Dentistry and Oral Surgery, Shinshu University School of Medicine (Chief: Prof. Akira Kotani)
受付日：昭和61年 3 月 17 日

写真 1 上皮は乳頭状を呈し、著明な Acanthosis を保っている。

写真 2 基底膜は良く保たれている。

沿った白線と、[34567 相当部歯槽堤歯肉から頬粘膜にかけて、直径約 70×20 mm 大の白斑が認められる。周囲との境界は明瞭で、表面は白色を帯び、顆粒状を呈し膨隆している部分も見られる。硬さは弾性硬で、圧痛はない。病変周囲の粘膜の色調は正常で、硬結はない。舌背中央付近に亀裂があり、溝状舌様を呈している。

✕線所見：患部顎骨には、骨吸収、破壊などの所見は認められない。

臨床検査所見：各種検査成績において、異常所見は認められない。

病理組織学的所見：重層扁平上皮は一部乳頭状を呈し、不全角化をとともう軽度の角化が認められる。上皮脚が棍棒状に延長した部位もみられるが、基底膜は良く保たれており、粘膜固有層への上皮の浸潤増殖は認めら

写真 3 切除後約半年経過した時の局所所見

写真 4 Bleomycin (IM) 30 mg 投与時

写真 5 Bleomycin (IM) 60 mg 投与時

れない。顆粒層を欠いている。粘膜固有層にはリンパ球を主体とした、炎症性細胞浸潤と毛細血管拡張がみられる(写真1, 2)。

病理組織学的診断：白板症。

処置および経過：合成 Retinoid Etretinate 30 mg/日の内服療法を開始したが、約半年、総量 3,080 mg 投

与時点で副作用が増強してきたため中止。病変は多少の軽快を認めた。以後 Pepleomycin 10 mg/週(総量 90 mg)の静注, Bleomycin 15 mg/週(総量 90 mg)のイオン導入療法を行うも効果が得られなかったため、外科的切除に方針を変更し、昭和56年11月、舌、57年1月、舌、同年3月、歯肉、頬粘膜と3回にわたり病変の切除を行った。切除後約半年経過した頃より、切除部全体に病変の再発、拡大がみられた(写真3)。治療に抵抗を示す臨床症状および病理組織学的再検討の結果より OFP と診断を変更し、Bleomycin 週2回 5 mg/日 の筋注を開始した。30 mg 投与時より病変全体の縮小が認められ(写真4)、60 mg 投与時点では、左頬粘膜に直径約 15 mm 大の病変を残すのみとなった。筋注、静注、イオン導入を合わせて、Bleomycin, Pepleomycin の総量が 240 mg となったため、投与を中止した(写真5)。以後、経過観察を続け、時には頬粘膜部の病変および一部の再発部に凍結療法を行い、病変の拡大を阻止している。

考 察

OFP は現在まで約 100 例²⁾、本邦においては約 20 例の報告をみるにすぎず、比較的にまれな疾患といえる。しかし OFP と呼称される以前の症例のうちには、OFP と考えられる症例もあり、実際には 200 例³⁾を超えているものと考えられる。

発生年齢は中年以後の男性に多く、好発部位としては、口唇および歯肉に好発する⁴⁾とされ、その臨床像は、疣贅状、花キャベツ状、ポリープ状など⁵⁾を呈し、多発性で後に融合し拡大して不整形を呈することから、癌と誤診されることが多い。病理組織像は各報告ともだいたい共通しており、乳頭状増殖、Acanthosis、部分的不全角化が見られるが、細胞の異型性および配列の乱れはなく、基底膜も良く保たれており、上皮下に種々の程度の炎症性細胞浸潤がみられる。また上皮中層から上層にかけて、疣贅に類似した細胞の空胞化がみられることがあるとされている。

自験例においては、病理組織学的に最初は Acanthosis、不全角化などが見られ、白板症と診断されたが、外科的切除などの治療に強い抵抗を示した臨床経過、および組織の再検討の結果、OFP と診断を変更した。本病変の診断については、きわめて類似の疾患があるため、組織所見と臨床像を合わせて行うべきものと考えられる。

本疾患と鑑別すべき疾患として、Verrucous Carcinoma (VC)、Leukoplakia verrucosa (LV)、尖圭コンジローマ、癌などがある。VC との鑑別について、梶川ら⁶⁾は、組織学的に悪性像の見られるものを VC、見られないものを OFP と区別し、井手ら⁴⁾は VC を OFP と同一の疾患であると見なしている。VC の臨床的、病理

組織学的特徴^{1,7)}は、好発年齢が60歳以上で男性に多く、頬粘膜に好発し、疣贅状、乳頭腫様の臨床像を呈する。組織学的には、上皮脚が結合組織内に棍棒状に延長し、上皮下に多数の炎症性細胞浸潤がみられるが、上皮細胞の異形成はきわめて少ないとされている。そこで、OFP を VC を含む幅広い疾患の臨床診断名とする、井手ら⁴⁾の考えを支持するものである。一方、LV^{8,9)}に関しては、その臨床像、組織像がきわめて OFP と類似していることが多いため、石原ら¹⁰⁾は、LV と診断されるものの中に、OFP として差し支えない症例が含まれると考えるのが適当であるとしている。

本疾患の病因は、機械的・化学的刺激、細菌感染、ウイルス感染、ビタミンA欠乏、性ホルモンの変調、アレルギーなどが考えられ、また前駆病状として、慢性カンジダ症、白板症、扁平苔癬などが知られている^{10,11)}。現在、外因として義歯、煙草などの慢性刺激が注目されており、特に石原ら¹⁰⁾の報告にみられるように、多数の症例が義歯を装着している。自験例においても、約2年前より総義歯を装着し、病変が歯槽堤および舌縁に初発していることから、義歯による慢性刺激に外的誘因の重要な因子と考えられる。また煙草についても、本邦での喫煙例は検索した限りでは2例^{3,12)}と少ないが、欧米の症例では約半数が喫煙者であるという報告¹¹⁾や、VC の誘因に煙草がいられている⁷⁾ことから、義歯と同様に発症の一因となっているものと考えられる。ウイルス説に関しては、腫瘍細胞内に Virus-like Particle を認めたという報告¹³⁾はあるが、組織培養¹⁴⁾ではウイルスは検出されおらず、また VC 例¹⁵⁾で腎移植後長期経過中に発生したものからも、ウイルスは検出されていない。

内因としては、アレルギー、ビタミンAの欠乏、ホルモンの変調がいられている。アレルギー説については、ステロイド軟膏が奏効した義歯使用の OFP 症例¹⁰⁾が報告されており、ビタミンAに関しては、自験例において、Etretinate 投与により多少病変の軽快が見られた。またホルモンの変調特にエストロゲン¹⁶⁾と上皮の過形成、過角化と関係があることは知られている。しかしこれらが本症にどの程度関与しているか明らかではない。

治療方法については、外科的切除^{1,6)}、電気焼灼^{1,5)}、凍結療法¹⁷⁾、放射線療法^{11,15)}、抗腫瘍剤投与^{3,5,6,12,18)}、ビタミンA投与¹⁹⁾、ボドフィンリン液^{18,19)}、トリクロール酢酸¹⁸⁾、ステロイド軟膏¹⁰⁾の塗布などが行われているが、いずれの方法においても、単独では根治が困難な例がほとんどである。抗腫瘍剤、特に Bleomycin^{3,5,6,12)}、Methotrexate、5-Fu⁵⁾の奏効率は高いが、外科的切除¹⁾、放射線療法¹⁵⁾では再発しやすく、ビタミンAの投与では治癒が望めない。加えて OFP は良性から悪性までの、広いスペクトルを持つ病変²⁾であることから、抗腫瘍剤の投与を中心に、外科的切除、ウイルスにも効果²⁾があるとされる凍結療法を組み合わせる行うことが、現時点

においては最良の方法であると考えられる。

自験例では、Bleomycin のイオン導入療法、Pepleomycin の静注では効果は見られず、Bleomycin の筋注で縮小を見た。このことについては、筋注により Bleomycin の組織内濃度を長時間維持できたためと考えられる。また、外科的切除後急速に再発した原因は、部分切除を3回にわたり行ったことから、切除範囲の不足が考えられる。組織学的に癌と見なされる所見はなかったものの、癌に等しい OFP の生物学的特性や、病変周囲粘膜にも発生源となる潜在能のあることを考慮して、健常周囲粘膜を含めた広範囲な切除を行う必要があるものと考えられた。また、抗腫瘍剤の使用が悪性化を促したとする報告¹⁹⁾もあることから、今後十分な経過観察を行いたいと考えている。

結 語

75歳、女性の舌、歯肉、頬粘膜にかけて広範囲に発生し、Etretrate 投与、Pepleomycin の静注、Bleomycin のイオン導入、外科的切除等の治療に強い抵抗を示し、Bleomycin の筋注にてようやく縮小を見た OFP の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は、第9回日本口腔外科学会中部地方会（昭和59年7月）において発表した。

引 用 文 献

- 1) Rock, J.A. and Fisher, E.R.: Florid papillomatosis of the oral cavity and larynx. Arch Otolaryngol 72: 593-598 1960.
- 2) 西山茂夫: 口腔粘膜疾患アトラス. 第1版, 文光堂, 東京, 1982, 211-212頁.
- 3) 上野賢一, 内藤琇一: Oral florid papillomatosis の悪性化と治療とについて. 皮膚臨床 22: 201-211 1980.
- 4) 井手文雄, 岡崎満雄, 他: 口腔領域における腫瘍および腫瘍性病変の病理形態学的研究—Verrucous carcinoma と Oral florid papillomatosis とについて—. 日大歯学 51: 697-701 1977.
- 5) 下重孝子, 斎藤隆三: Oral florid papillomatosis

- の1例. 皮膚臨床 17: 215-221 1975.
- 6) 梶川幸良, 広瀬達男, 他: いわゆる Oral florid papillomatosis と思われる1例. 新潟歯誌 2: 68-74 1972.
- 7) Karcioğlu, Z.A. and Someren, A.: Practical Surgical Pathology 1. D.C. Heath and Company Lexington, Massachusetts/Toronto, 1985. p 194-195.
- 8) 佐藤昌三, 佐々木直子: Leukoplakia verrucosa 症例. 臨床皮泌 18: 125-127 1964.
- 9) 大島良夫: Leukoplakia verrucosa の1例. 皮膚臨床 9: 1132-1134 1967.
- 10) 石原 紘, 出来尾哲, 他: Oral florid papillomatosis の1例. 臨床皮 31: 883-886 1977.
- 11) Grinspan, D. and Abulafia, J.: Oral florid papillomatosis (Verrucous carcinoma) Int J Dermatol 18: 608-622 1979.
- 12) 河野信彦: Oral florid papillomatosis の1例. 日口外誌 30: 123-127 1984.
- 13) 稲田修一, 木下三枝子, 他: 電顕的に Virus-like Particle が観察された Oral florid papillomatosis の1例. 臨床皮 35: 693-698 1981.
- 14) Wechsler, H.L. and Fisher, E.R.: Oral florid papillomatosis. Arch Dermatol 86: 480-492: 1962.
- 15) Turner, J.E. and Hodge, S.J., et al.: Verrucous carcinoma in a Renal transplant patient after long-term immunosuppression. Arch Dermatol 116: 1074-1076 1980.
- 16) Ziskin, D.E.: The effect of hormonal treatment on the gums and oral mucosa of women. J Dent Res 16: 367-378 1937.
- 17) 松井賢一, 山田長信, 他: 臨床的にきわめて特異な所見を呈した増殖性病変に対する凍結療法の治験例—Oral florid papillomatosis と思われる1例. 日口外誌 26: 1079-1083 1980.
- 18) Kanec, B.: Oral florid papillomatosis complicated by verrucous squamous carcinoma. Treatment with Methotrexate. Arch Dermatol 99: 196-202 1969.
- 19) Samitz, M.H. and Weinberg, R.A.: Oral florid papillomatosis. Arch Dermatol 87: 478-480 1963.