疣贅状癌の2例：症例報告ならびに電子顕微鏡学的観察

田畑雅士・杉原一正・山下憲子
山口透・福本久郎・山下佐英

Oral verrucous carcinoma: Report of 2 cases with electron microscopic observations of the lesion

Masashi TABATA・Kazumasa SUGIHARA・Noriko YAMASHITA
Tohru YAMAGUCHI・Hisao FUKUMOTO・Sukehide YAMASHITA

Abstract: Verrucous carcinoma, a variant of squamous cell carcinoma, was first described as a distinct clinical and histopathological entity by Ackerman in 1948. In this paper, two cases of verrucous carcinoma of the oral cavity are reported. One case was treated by surgical excision, but the other rejected the treatment. The first case is free from recurrence as of today, 4 years and 4 months after surgery.

Ultrastructural observations demonstrated that gap junctions and desmosomes were numerous found in the verrucous carcinoma.

A well preserved intercellular junction might be related to a better prognosis of this lesion in comparison with invasive carcinomas.

Key words: verrucous carcinoma (疣贅状癌), desmosome (デスモゾーム), gap junction (ギャップ結合)

緒言

疣贅状癌は、臨床的ならびに病理組織学的に比較的悪性度の低い扁平上皮癌として1948年に Ackerman¹⁾ によって最初に報告された。

今回、われわれは、頬粘膜に発生した本症の2例を経験したので、その臨床的概要と電子顕微鏡学的所見について報告する。

症例

症例1

患者：71歳 女性。

初診：昭和60年5月■。

鹿児島大学歯学部第1口腔外科学教室

(主任：山下佐英教授)

The First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kagoshima University Dental School
(Chief: Prof. Sukehide Yamashita)

受付日：平成2年5月25日

主訴：5-1 相当部歯肉頬移行部から頬粘膜にかけての腫瘤形成

家族歴：特記事項は認められない。

既往歴：昭和53年3月より高血圧症，糖尿病の治療中である。

現病歴：昭和60年3月頃より5-1 相当部の歯肉頬移行部より頬粘膜にかけて拇指頭大の無痛性の腫瘤に気づくも放置する。その後，腫瘤は徐々に増大し表面が灰白色を呈してきたので某耳鼻科を受診し，試験切除を行った結果，扁平上皮癌の病理組織学的診断を得たため，当科を紹介されて来院した。

現症

全身所見：体格中等度，栄養状態良好で異常所見は認められない。

局所所見：顔貌は，左右対称性で顔色も良好にて，口腔外所見に著変を認めない。所属リンパ節は，左顎下リンパ節に大豆大の弾性軟，可動性のリンパ節を1個触知するも圧痛は認められなかった。両側頸部リンパ節は触知しなかった。

口腔内所見：開口障害はなく，5-1 相当部の歯肉頬移行部から頬粘膜にかけて大きさ 38 × 21 mm で境界明

写真 1 症例 1 の初診時口腔内写真

写真 3 症例 1 の病理組織像(弱拡大像, H-E 染色)

写真 2 症例 1 の X 線像

写真 4 症例 1 の病理組織像(強拡大像, H-E 染色)

瞭な無痛性の乳頭腫状腫瘍が認められた(写真1)。

臨床検査成績：特に異常値は認められなかった。

X線検査所見：咬合法にて、腫瘍部に一致して舟底型の圧迫吸収像が認められた(写真2)。

臨床診断：疣贅状癌。

処置ならびに経過：昭和60年6月■日当科へ入院させ、全麻下に腫瘍切除術と同部に下腹部より採取した遊離中間層皮膚移植術を行った。腫瘍を含め周囲の正常粘膜も広範囲に骨膜とともに切除した。手術時所見としては一部歯槽骨の圧迫吸収が認められ、洞粘膜の露出が認められた。術後4年4か月経過した現在、再発もなく予後良好である。

摘出物所見

肉眼所見：摘出物は、大きさ40×20mmで、表面は灰白色を呈し粗大顆粒状で、断面は乳頭腫状に外向性に増殖しているのが観察された。

病理組織学的所見：被覆扁平上皮は、乳頭状の外方性増殖を示し、過角化を示していた。空胞状の核と明るい胞体をもった有棘細胞の増殖により上皮は著しく肥厚し、上皮突起の結合織への伸展が認められた。腫瘍と正常粘膜との境界は、腫瘍の発育に伴い引き込まれた辺

縁の上皮層が急傾斜して落ち込む疣贅状癌に特徴的な abrupt margin が認められた(写真3)。

基底細胞層では、一部に異形性や分裂像を認めるも、基底膜はよく保たれていた(写真4)。

症例2

初診：昭和63年8月■日。

患者：79歳 女性。

主訴：5-7 相当部の歯肉頬移行部から頬粘膜にかけての腫瘍形成。

家族歴：特記事項は認められない。

既往歴：昭和57年より脳血栓にて薬物服用中。

現病歴：昭和63年7月頃より、5-7 相当部の歯肉頬移行部より頬粘膜にかけての腫瘍形成を認めたため、某皮膚科を受診し、試験切除にて疣贅状癌の診断を得たため、当科を紹介され来院した。

現症

全身所見：体格中等度、栄養状態良好で異常所見は認められない。

局所所見：顔貌は、左右対称性で顔色も良好にて、口腔外所見に著変を認めない。左顎下リンパ節は小豆大で弾性軟、可動性のリンパ節を触知するも圧痛は認められ

写真5 症例2の初診時口腔内写真

写真7 症例2の病理組織像(強拡大像, H-E染色)

写真6 症例2の病理組織像(弱拡大像, H-E染色)

なかった。両側頸部リンパ節は触知しなかった。

口腔内所見：開口障害はなく、15-7 相当部の歯肉頬移行部より頬粘膜にかけて無痛性、境界明瞭な乳頭腫状腫瘤が認められた(写真5)。

臨床検査成績：特に異常値は認められなかった。

X線検査所見：咬合法にて、特に異常所見は認められなかった。

臨床診断：疣贅状癌。

処置ならびに経過：昭和63年9月■日、局麻下にて試験切除を行い、疣贅状癌の診断を得るも、患者が治療を拒否したため、脳血栓治療中である近医内科にて、現在経過観察中である。

生検組織の病理組織学的所見：被覆している扁平上皮は、外方へ乳頭状に増殖し、表層は過錯角化を呈していた。高度に肥厚した上皮は棘細胞の増殖からなり、太くて丸い根棒状の上皮突起を形成していた(写真6)。

基底細胞層は、一部に異形性や分裂像を呈する細胞を認めるも、基底膜は保たれていた(写真7)。

生検組織の電子顕微鏡学的所見：

超薄切片像：通法のごとく二重固定を行い、脱水後エポン包埋し、LKB型ウルトラミクロトームにて超薄切

片を作成し、二重染色を施し、日立H-300型電顕にて観察した。基底細胞層は、辺縁が平滑な類円形または紡錘形の細胞からなり、核は円形か楕円形で1, 2個の核小体を有し、異質染色質に富んでいた(写真8)。棘細胞層では、細胞質は密なトノフィラメントにより占められ、束状になり核周辺部および細胞質内に分布し、細胞間隙には多数のデスモゾーム(以下Des)が観察された(写真9)。基底膜には断裂は認められず、連続性はよく保たれていた(写真10)。

フリーズ・フラクチャー(以下FF)レプリカ所見：カルノフスキー固定液にて2時間固定後、30%グリセリンに3時間浸漬し液体窒素にて急速凍結後、エイコー社製FD3型FFエッチング装置にて、 -130°C 、 2×10^{-6} Torrで切断した。FFレプリカ像は、日本電子200CX型電顕にて観察した。棘細胞層では、P面で無秩序な配列をなす膜内粒子間に直径6~8nmの粒子の密な配列をなす円盤状の構造物のギャップ結合(以下GJ)が豊富に観察された。Desは、P面で直径10~15nmの膜内粒子の粗な集合体として豊富に観察された(写真11)。

考 察

疣贅状癌は、臨床的に乳頭状の外向性増殖を示し、深部への浸潤や増殖を生ずることの少ない高分化型扁平上皮癌の一亜型で、1948年Ackerman¹⁾によって命名された。本腫瘍の発現部位については、その大部分が口腔領域に発現するとされるが²⁾、本腫瘍の本邦での報告は少なく、梶山ら(1984)³⁾によると本邦では18例が報告されており、本腫瘍の口腔癌に占める発生頻度は2~9%⁴⁻⁷⁾といわれている。本腫瘍の口腔領域での好発部位は、頬粘膜が最も多く、ついで上顎歯肉、口蓋、舌、口唇、口底の順といわれている¹⁾。

本腫瘍の病因に関しては、喫煙、口腔内不潔、不適合義歯、う歯の鋭縁などが考えられている²⁾。われわれの症例の場合、2症例とも喫煙の習慣はなかったが、長年

写真 8 症例 2 の超薄切片像 ×3,000

写真 9 症例 2 の超薄切片像 ×30,000

にわたり不適合な総義歯を装着しており、義歯により頬粘膜をよく咬んでいたことより、これらが誘因となったものと思われた。

本腫瘍の臨床像としては、腫瘍の発育は緩慢で外方に疣贅状、乳頭状を呈し、灰白色で、表面は粗造で境界明瞭な弾性軟の無痛性腫瘍であり、しばしば白板症を伴うといわれる²⁾。また、頸部リンパ節転移はきわめて少なく、Ackerman¹⁾は、31例中10例に頸部郭清術を行い、1例のみリンパ転移を認め、遠隔転移は1例もなかったと報告している。われわれの症例では2症例ともリンパ

節転移を疑わせる所見はなく、遠隔転移も認められなかった。

本腫瘍の病理組織学的特徴は、上皮の疣贅状、乳頭状の外方性増殖で、有棘細胞の増殖により上皮は肥厚し、深部へは上皮突起が太い棍棒状をなして下層組織を圧排するように増殖している。表層は正角化ないし錯角化を示す過角化症で、ときにケラトヒアリン顆粒の出現も認められる。有棘細胞は相互によく発達した細胞間橋で結合しており、基底細胞の異形性はほとんど認められず、基底膜はよく保たれている。一方、本腫瘍の電子顕微鏡

写真 10 症例2の超薄切片像 ×30,000

写真 11 症例2のFF像 (P: P面, E: E面, D: Des, G: GJ) ×30,000

学的観察の報告はきわめて少ない。杉原ら(1979)^{2,8)}は、走査型ならびに透過型電顕により本腫瘍を観察し、走査型電顕による表面構造の観察では、結節状の隆起の表面に上皮細胞が敷石状に配列しているのが観察され、乳頭腫の所見と一致しているとしているが⁸⁾、強拡大像では、細胞表面の microridge は不明瞭であったのに対し、乳頭腫ではレース状に microridge が配列し、種々の形態の細胞質突起が観察されたとしている⁸⁾。本腫瘍の透過型電子顕微鏡による観察では、細胞質内にトノフィラメントが束状に豊富に存在するのが特徴で、細胞間

Des により密に結合しているとしている²⁾。一方、本腫瘍の FF 電顕法による観察の報告は、われわれの渉猟した範囲では未だ認められない。McNutt ら⁹⁾は、ヒト子宮頸部の扁平上皮、扁平上皮化生、異形性上皮、上皮内癌、扁平上皮癌について、透過型電顕ならびに FF 電顕法により GJ を観察し、上皮の異形性が増すごとに、細胞あたりの GJ が著明に減少し、扁平上皮癌では、対照群と比較し98%の減少をみたと報告している。すなわち、悪性細胞における細胞間連絡の異常に GJ の減少が深く関わっているとしている。杉原ら¹⁰⁾は、ヒトロ

腔扁平上皮癌をFF電顕法にて観察した結果、Des, GJともに著しく数が減少していると報告している。一方、Kitajimaら¹¹⁾やPosalakyら¹²⁾は、ヒト皮膚の転移の少ない基底細胞癌をFF電顕法にて観察した結果、Desが多数観察されたとし、Desは悪性腫瘍細胞の局所浸潤性と転移性に深く関わっていると報告している。

発癌実験においても、田畑(1988)¹³⁾は、ハムスター舌粘膜に発癌剤であるDMBAを塗布して誘発した扁平上皮癌では、GJは高度上皮異形性群の基底細胞群で正常群と比較して約95%と有意に減少し、浸潤癌群の周辺部では観察されなかったと報告している。一方、Desは高度上皮異形性群の有棘細胞層にて、正常群と比較して約91%、浸潤癌群の周辺部にて約94%、中心部にて約90%と有意に減少していると報告し、高度上皮異形性群より観察される細胞間結合装置の著明な減少は、将来周囲組織へ浸潤を開始するのに必要な条件の1つと考えられると報告している。

今回、われわれの本腫瘍の電顕的観察では、GJ, Desともに多数観察されたことより、本腫瘍は高分化型であり、加えて周囲組織へ浸潤せず、外向性に増殖するという特徴をもっており、豊富な細胞間結合装置が細胞の分化度や増殖性に深く関わっていることが示唆された。本腫瘍の治療法としては、第1に外科的切除が選択されることが多く、局所的に周囲組織を十分含めた切除を行うことにより60~75%の5年生存率が可能であるとされている¹⁴⁾。放射線療法は、本腫瘍の感受性が低いこと、ならびにanaplastic transformationを起こしやすいためあまり用いられていない¹⁵⁾。また、吉田ら(1988)¹⁶⁾は、YAGレーザーによる切除を行い、YAGレーザーによる治療は比較的疼痛も少なく腫瘍のコントロールも良好であったことから、今後応用価値があるとしている。

結 語

上顎歯肉頬移行部より頬粘膜に発生した疣贅状癌の2症例について、その臨床的概要ならびに腫瘍組織の電子顕微鏡学的所見について報告し、若干の文献的考察を加えた。

なお、本論文の要旨は、昭和60年9月7日第47回日本口腔外科学会九州地方部会(大分)において口頭発表した。

引用文献

- 1) Ackerman, L.V.: Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery* 23: 670-678 1948.
- 2) 杉原一正, 堂原義美, 他: 頬粘膜に発生した verrucous carcinoma の1例. 症例報告ならびに電子顕微鏡学的観察. *日口外誌* 25: 137-141 1979.
- 3) 梶山 稔, 黒川英雄, 他: Verrucous carcinoma の2例. *口科誌* 33: 279-287 1984.
- 4) Shafer, W.G.: Verrucous carcinoma. *Int Dent J* 22: 451-459 1972.
- 5) Cooke, R.A.: Verrucous carcinoma of the oral mucosa in Papua New Guinea. *Cancer* 24: 397-402 1969.
- 6) Eisenberg, E., Rosenberg, B., et al.: Verrucous carcinoma. *Oral Surg* 59: 52-57 1985.
- 7) Ramanathan, K., Chelvanayagam, P.I., et al.: Oral verrucous carcinoma in Peninsular Malaysia. *Med J Malaysia* 36: 234-238 1981.
- 8) 杉原一正, 塩田重利: 口腔粘膜疾患の走査型電子顕微鏡学的研究. *歯基礎誌* 19: 208-218 1977.
- 9) McNutt, N.S., Hershberg, R.A., et al.: Further observations on the occurrence of nexuses in benign and malignant human cervical epithelium. *J Cell Biol* 51: 805-825 1971.
- 10) 杉原一正, 黄 弼岑, 他: 口腔扁平上皮癌のフリーズ・フラクチャー電顕法による観察(抄). *日口外誌* 31: 3005 1985.
- 11) Kitajima, Y. and Mori, S.: Freeze-fracture study of the occurrence of plasma membrane differentiation in human basal cell carcinoma. *J Dermatol* 7: 389-396 1980.
- 12) Posalaky, Z., McGinley, D., et al.: Inter-cellular junctional specializations in human basal cell carcinoma. A freeze fracture study. *Virchows Arch [A]* 384: 53-63 1979.
- 13) 田畑雅士: 実験的口腔腫瘍における細胞間結合装置に関する電子顕微鏡学的研究. 9, 10-dimethyl-1, 2-benzanthracene 誘発ハムスター舌癌形成過程における細胞間結合装置のフリーズフラクチャー電顕法による定量的観察. *日口外誌* 34: 2139-2158 1988.
- 14) Goethals, P.L., Harrison, E.G., et al.: Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Am J Surg* 106: 845-851 1963.
- 15) McDonald, J.S., Crissman, J.D., et al.: Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Head Neck Surg* 5: 22-28 1982.
- 16) 吉田裕一, 山崎清仁, 他: 口腔領域に生じた疣贅状癌の4例. *34: 1171-1176* 1988.