凍結療法後癌化した白板症の1例

西出雅博・藤元栄輔・加藤隆三・熊谷茂宏
川尻秀一・中川清昌・山本悦秀

Squamous cell carcinoma arised after cryotherapy for
leukoplakia of buccal mucosa: Report of a case

Masahiro NISHIDE・Eisuke FUJIMOTO・Ryuzo KATO
Sigehiro KUMAGAI・Shuuichi KAWAJIRI
Kiyomasa NAKAGAWA・Etsuhide YAMAMOTO

Abstract: The malignant progression of oral leukoplakia has been sometimes reported.

In this report, a man with leukoplakia on his buccal mucosa, which was treated with, cryotherapy but later showed a transformed squamous cell carcinoma on the same region, was presented. A 55-year-old man visited our clinic with an extended white lesion on his right buccal mucosa. From the biopsied specimen this lesion was diagnosed as leukoplakia. At first cryotherapy was given but a small lesion remained. Nine years after therapy, an oral squamous cell carcinoma was proven from the biopsy of this lesion. Cryotherapy was more frequently used from 1970 to 1980s.

This case suggested that cryotherapy for oral leukoplakia must be applied more carefully, especially when the lesion is large, and needs a long term follow up.

Key words: oral leukoplakia (口腔白板症), malignant progression (悪性化), cryotherapy (凍結療法)

緒 言

口腔粘膜に発生する白板症は、日常臨床においてしばしば遭遇する疾患であり、また従来より、悪性化能を有する前癌病変として注意を要する疾患とされてきた。したがって治療法も、その範囲や形状に応じ各種試みられてきたが、そのうち凍結療法は昭和40～50年代、血管腫などの良性腫瘍を中心に本症や、初期扁平上皮癌にも試行的に適応された時期があった。今回われわれは初回、凍結療法を行い、上皮化がほぼ完了した術後約1か月頃に中央部に小病変の残留を認め、再治療を予定したが、来院しなくなり、約9年を経て同部より悪性化した頬粘

膜白板症の1例を経験し若干の知見を得たので報告する。

症 例

患 者：50歳 男性。
初 診：昭和55年6月。■。
主 訴：右顎関節部の違和感。
家族歴：特記事項なし。
既往歴：昭和55年アルコール性肝炎。
現病歴：昭和50年頃より右頬粘膜中央部に白色病変に気づいたが、疼痛を認めなかったため放置した。昭和55年6月■右顎関節部の違和感を主訴に当科来科した。
初診時現症：右頬粘膜ほぼ全域に表面粗造な65×45mm大の白色病変を認めた(写真1)。病変は、比較的境界明瞭、無痛性で潰瘍、腫瘍などは認められなかった。
初診時臨床診断：白板症の疑い。
再診までの処置および経過：上記臨床診断のもと、昭

金沢大学医学部歯科口腔外科学教室
(主任：山本悦秀教授)
Department of Oral Surgery, School of Medicine,
Kanazawa University (Chief: Prof. Etsuhide Yamamoto)

受付日：平成2年10月5日

写真1 当科初診時の口腔内写真
右頬粘膜はほぼ全域に表面粗造な白色病変を認める。

写真3 9年後の再診時口腔内写真
右頬粘膜中央部に約20×11mmの境界比較の明瞭な病変を認める。また旧病変の範囲内である口角部にはびらん性病変を認める。

写真2 初診時病理組織像（H-E染色，×40）
表面は錯角化が著明で棘細胞層の肥厚，上皮脚の肥大延長を認めるが上皮異型などは認められない。

写真4 再診時病理組織像（H-E染色，×40）
細胞の配列は乱れ，上皮異型は著明で，比較的分化度のよい扁平上皮癌の像を呈している。

和55年8月同部より生検を行ったところ，表面は錯角化が著明で棘細胞層の肥厚，上皮脚の肥大延長を認めるが上皮異型などは認められないことより，白板症と診断された（写真2）。治療法としては病変の範囲が広くまた肝障害の既往を有していたことより，凍結療法を採用した。昭和55年8月局麻下に -50°C で60秒間の凍結処置を2回行った。凍結部の上皮化がほぼ終了した術後約1か月ほどして中央部に約10×10mm大の小病変の残留が認められた。再度の凍結療法を予定したが，患者はそれ以後来院しなくなり，放置する結果となった（図1，後出）。約9年後の平成元年3月上下顎総義歯作製を希望し当科へ再度受診した際，右頬粘膜の腫瘍性病変が確認された。

再診時現症：右頬粘膜中央部に約20×11mmの境界比較の明瞭な病変が認められた。病変は周囲よりやや隆起し表面粗造で，無痛性であった。また旧病変の範囲内と考えられる右口角部には約34×12mmのびらん性病変が認められた（写真3）。なお，右顎下リンパ節は小豆大で可動性，圧痛は認められなかった。

再診時臨床診断：右頬粘膜癌の疑い。

処置および経過 上記臨床診断のもと，平成元年3月生検を施行したところ，細胞の配列は乱れ上皮異型は著明で，比較的分化度の高い扁平上皮癌の像を呈していた（写真4）。本人の仕事の都合上，即時入院が不可能であったため，腫瘍の増殖を制御する目的で1か月ほど5-FU 1日100mg経口投与したのち，同年5月当科入院した。入院時の血清生化学検査所見でGOT，GPTが軽度の上昇を示したほか異常所見は認められなかった。前治療としてプレオマイシン1回15mg点滴静注にて週2回，総量90mg投与を行った。その結果30mg投与時で約50%，60mg投与時で約64%の縮小効果を認め，90mg投与後11日で病変は肉眼的に消失した（写真5）。6月生検を兼ね全麻下に腫瘍切除術を施行しその標本を検索した結果，組織学的にも腫瘍の消失が確認された。現在術後約1年3カ月を経過しているが再発，転移の所見は認められない。

考 察

白板症の診断基準について WHO の口腔前癌状態に関する調査委員は「摩擦によっても除去できない白板で他の診断可能な疾患に分類できないもの」としており¹⁾、本邦においても同じ基準が用いられている²⁻⁴⁾。本症の発症要因として石川⁵⁾は、局所に作用する慢性の物理的あるいは化学的刺激が重要とされるが、全身的な因子の関与も考えられ、原因因子をあきらかにし得ない場合も少なくないとしている。局所的因子としては、タバコ

との関係が最も注目され、アルコール刺激も要因と考えられる。また全身的因子としては、エストロゲンの欠乏、アレルギー、過コレステリン血症、ビタミンAおよびBの欠乏などが考えられている³⁾。本症例においても初診当時より30年(20本/日)の喫煙歴があり、さらにアルコール常飲者であることより白板症が発生しやすい状況にあったといえよう。性別発生頻度では、男性に多く^{2,6-9)}、好発年齢は60歳代が最も多いといわれている²⁾。部位別発生頻度では、報告者により多少の相違が認められるが^{2,6)}、Silverman ら¹⁰⁾は、頬粘膜、口唇、舌、歯肉、口蓋、口底部、の順であったと報告している。

1. 白板症の悪性化の頻度とそれに要する期間について

本症の悪性化率については、発表者により頻度は著しく違いますが最近では10%弱であるとされている^{2,8,10)}。部位別悪性化率については Roed-Peterson ら¹¹⁾、天笠ら²⁾は舌が最も高いと報告している一方、Pindborg ら⁹⁾、Silverman ら¹⁰⁾は頬粘膜が最も多いとしている。また、悪性化に要する期間については、天笠ら²⁾は10例について分析し、初診より平均3年10か月、10例中8例は5年以内に悪性化したと報告している。また Pindborg ら⁹⁾は、約半数が白板症と確定診断された後1年以内に悪性化を認めたとしている。一方、金田ら³⁾は10年経過後に悪性化した症例を報告しているが、一般には5年以内とするものが多いようである^{8,12)}。本症例では凍結療法後小病変の残留を認め同部位より癌化したと考えられるが、癌化確認までの期間は初回治療後8年7か月と比較的長かった(図1)。

2. 臨床病理所見と悪性化の頻度について

天笠ら²⁾によれば白板症を肉眼的所見により、白斑型、紅斑型、疣型、丘型、の4型に分類したところ紅斑型、疣型、丘型、白斑型、の順に悪性化を示したとしている。特に舌および頬粘膜のみに認められた紅斑型は31.6%もの高い悪性化率を示したと報告している。Pindborg ら⁹⁾

写真5 プレオマイシン90mg投与後、臨床的に腫瘍は消失。生検を兼ねた切除手術からの標本を検索した結果、組織学的にも腫瘍の消失が確認された。

昭和55年6月の初診時：
白板症 (65×45 mm)

凍結処置1か月後：
小病変の残留約10mmφ

平成元年3月の再診時：
扁平上皮癌(頬粘膜：20×11 mm)
びらん性病変(口角部：34×12 mm)

図1 病変の推移を示す図

は白板症を homogeneous type と speckled type に分類し speckled type は上皮異性を伴うことが多く悪性化しやすいと述べている。初診時の白板症の最大径と癌発生率については、井上⁷⁾によれば1 cm 以上の病変では27%の12年累積悪性化率を示しており1 cm 以下の場合の2.5%に比べてあきらかに有意の差を認めるとしている。また、上野¹³⁾によれば頬粘膜、舌といった可動粘膜に発生した白板症の中で直径1 cm 以上で上皮異性を伴うものは高い悪性化率を示していると報告している。自験例では白斑型で homogeneous type で、初回治療後に残留した小病変とはほぼ同様の形状を呈していた。一方、組織学的に長谷川¹⁴⁾は、上皮異性の程度によりⅠ、軽度の上皮異性を伴う白板症、Ⅱ、中等度の上皮異性を伴う白板症、Ⅲ、高度の上皮異性を伴う白板症の三段階に分類し、中～高度の上皮異性を伴う白板症は保存療法のみでは悪性化率が高く、また小さな試験切除標本で組織学的に中～高度の上皮異性を伴う白板症と診断された場合には、異なった病変部では、すでに初期浸潤癌が併存していることがしばしばであると述べている。Sugár¹⁵⁾、Pindborg¹⁶⁾は角化様式と悪性化について、正角化傾向のものは悪性化しにくく、錯角化傾向のものは悪性化しやすいと報告している。自験例では、上皮異性は認められなかったが、著明な錯角化が認められていた。

3. 治療法と悪性化率について

刺激除去療法のみでは白板症の完全消失例は1例も認められず、かつ他の治療法を用いた場合より高い悪性化率を示したと報告されている²⁾。白板症に対する放射線療法は、照射による障害や悪性化を促す可能性もあるため、好ましくないとする意見が多い^{3,9)}。薬物療法は外科的切除に比べて高い悪性化率を示すとする意見が多いが切除困難な症例、悪性化を疑わしめた症例に対して用いられたことを考慮すると、必ずしも劣った成績ではないとする意見もある²⁾。

さて、今回初回治療として採用した凍結療法について Sako¹⁷⁾は60例中20%に白板症の再発が認められ、そのうち6.6%が悪性化したと報告している。また、凍結療法は宿主の免疫能の低下をもたらすとの報告もある¹⁸⁾。しかし、凍結療法は、非観血的手術で広い面積を持つ病変に対しても治療部位の形態機能を損なわない特徴を持ち、また局所麻酔下で施行可能である。患者が初来科した昭和55年当時、本療法は現在より頻用され、本症や、初期扁平上皮癌にも比較的広く試みられた時期であり¹⁹⁾、加えて自験例は、肝障害を合併していたことより、初回は外科的切除を選択せず本療法を施行した。多くの報告者が述べるように白板症の治療法の中で最も確実な方法は、外科的切除であると考えられる^{2,5,13)}。Sugár and Bánóczy¹⁵⁾によれば、原因除去後に外科的切除を行った場合白板症の再発を認めても悪性化をきたした症

例はないと報告している。自験例のごとく、合併症の存在などから凍結療法を施行した症例、特に癌化の頻度が高いと考えられる形状のものや広範囲のものには、長期間の慎重な経過観察が必要と思われる。また今後このような症例には、初回より切除手術を行うのが妥当であると考えられた。

結 語

われわれは、59歳男性で初回の凍結治療後に残留した小病変が9年を経て癌化した白板症の1例を経験したのでその概要を報告した。

本論文の要旨は、第43回北陸医学会総会、第9回臨床口腔外科分科会（平成元年9月3日、金沢医科大学）において発表した。

引用文献

- 1) 石川悟朗：口腔粘膜の白板症について。口病誌 38: 1-11 1971.
- 2) 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。日口外誌 24: 243-251 1978.
- 3) 金田式世，古田文昭，他：長期経過をたどって悪性化した舌白板症の1例。日口外誌 29: 1263-1267 1983.
- 4) 小川隆嗣，谷尾和彦，他：過去15年間に、当科を受診した白板症症例についての検討。米子医誌 34: 273-284 1983.
- 5) 石川悟朗：口腔病理学Ⅱ。第2版，永末書店，京都，1982，72-78頁.
- 6) 南波 正，成田令博，他：口腔白板症の臨床的研究。日口外誌 25: 1059-1065 1979.
- 7) 井上哲生，坂本穆彦，他：口腔白板症の悪性化。日癌治 20: 18-24 1985.
- 8) Silverman, S. Jr. and Rosen, R.D.: Observations on the clinical characteristic and natural history of oral leukoplakia. JADA 76: 772-777 1968.
- 9) Pindborg, J.J., Renstrup, G., 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: 767-771 1968.
- 10) Silverman, S. Jr. Bhargava, K., et al.: Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57518 inductorial workers of Gujarat, India. Cancer 38: 1790-1795 1976.
- 11) Roed-Peterson, B.: Cancer development in oral leukoplakia follow up of 331 patients. J Dent Res 50: 771 1971.

- 12) 松村智弘, 小林清司, 他: 生検で白板症と診断され, 経過観察中に扁平上皮癌と診断された4症例の検討. 日口外誌 29: 2071-2076 1983.
 - 13) 上野勝美, 待田順治, 他: 口腔底に白板症を伴った下顎歯肉癌の1例. 通信医学 39: 627-631 1987.
 - 14) 長谷川清, 中村太保, 他: 上皮異形成を伴う口腔白板症の組織分類について. 阪大歯学雑誌 26: 412-422 1981.
 - 15) Sugár, L., Bánóczy, J., et al.: Follow-up studies in oral leukoplakia. Bull WHO 41: 289-293 1969.
 - 16) Pindborg, J.J., Renstrup, G., et al.: Studies in oral leukoplakia. V Clinical and histologic signs of malignancy. Acta odont scand 21: 407-414 1963.
 - 17) Sako, K., Marchetta, F.C., et al.: Cryotherapy of intraoral leukoplakia. Am J Surg 124: 482-484 1972.
 - 18) 山下徹郎, 早川邦夫, 他: Cryosurgery による癌転移の促進. 癌と化学療法 白布癌シンポジウム特集号: 110-114 1978.
 - 19) 曾田忠雄: 口腔領域における凍結手術の現況と問題点. 口病誌 45: 397-407 1978.
-