16型ヒトパピローマウイルス感染を認めた口腔粘膜の Proliferative verrucous leukoplakia の1例

加来慶久・河野憲司・石部幸二
後藤秀之・水城春美・柳澤繁孝

A case of proliferative verrucous leukoplakia of the oral mucosa with human papillomavirus type 16 infection

Yoshihisa KAKU・Kenji KAWANO・Koji ISHIBE
Hideyuki GOTO・Harumi MIZUKI・Shigetaka YANAGISAWA

Abstract: A case of proliferative verrucous leukoplakia (PVL) in the oral mucosa of a 67-year-old woman is reported. PVL was first described in 1985 as an unique type of oral leukoplakia that has a high risk of malignant transformation. In our patient, the initial lesion was hyperkeratosis associated with mild dysplasia of the buccal mucosa. This condition recurred repeatedly and spread to the upper and lower gingivas, lower lip, and palate. The lesions changed to verrucous hyperplasia and finally developed into verrucous carcinomas. The patient was not cured of the disease, though she received surgical excision 6 times over a period of 7 years 10 months. She died of rupture of a thoracic aortic aneurysm. Immunohistochemical staining for human papillomavirus type 16 (HPV16)-related protein was positive in the epithelial cells of the lesions, suggesting that HPV16 was involved in the pathogenesis of PVL.

Key words: oral mucosa (口腔粘膜), proliferative verrucous leukoplakia, verrucous carcinoma (疣贅性癌), human papillomavirus type 16 (16型ヒトパピローマウイルス)

緒 言

Proliferative verrucous leukoplakia (PVL) は1985年に Silverman らのグループによって提唱された疾患単位である¹⁾。発症初期には、臨床的にも組織学的にも角化症の所見を呈するが、しばしば再発を繰り返し、多発化し、疣贅性過形成を経て高頻度に疣贅性癌または扁平上皮癌へと進展する^{1, 2)}。われわれは PVL と診断された1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：67歳、女性。

主 訴：右下顎大白歯部歯肉の白斑。

初診日：1990年（平成2年）2月■日。

家族歴：実弟が舌癌で死亡。

既往歴：65歳時より高血圧に対して内服治療。66歳時に胸部大動脈瘤を指摘された。

現病歴：1986年に直径約2cmの白色病変が右頬粘膜に生じたため、他院にて切除された。1988年、右頬粘膜白色病変の再発のため再切除術を受けた。1989年10月頃に右下顎大白歯部歯肉に白色病変が出現したため、1990年2月■日当科受診となった。

現 症：

全身所見：身長148cm、体重48kg。栄養状態は良好。

局所所見：「7 6 5」は欠損し、同部歯肉に20×18mmの表面粗造な淡い白色病変を認めた。右頬粘膜には前医で受けた切除術による瘢痕を認めた。所属リンパ節は右顎下部に小豆大のもの2個、左顎下部に小豆大のもの1個を触知した。いずれも弾性軟、可動性で圧痛を伴わなかった。

臨床検査成績：HCV 抗体陽性。

臨床診断：右下顎歯肉の白板症。

処置および経過：当科初診後、患者の都合で前医により

大分医科大学医学部歯科口腔外科学教室
（主任：柳澤繁孝教授）

Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery, Faculty of Medicine, Oita Medical University (Chief: Prof. Shigetaka Yanagisawa)

受付日：平成11年3月3日

写真1 再診時の口腔内写真および生検材料の病理組織像

右頬粘膜にびまん性の淡白色病変を認める(上). 組織学的に過角化症および基底層から傍基底層の細胞配列の乱れを認める(下; H-E 染色, $\times 250$).

写真2 全身麻酔下切除時の口腔内写真および切除物の病理組織像

右側の頬粘膜, 上顎歯肉, 下唇および硬軟口蓋に白色疣贅状病変を認める(上). 下唇病変は病理組織学的に疣贅性癌の像を呈する(下; H-E 染色, $\times 25$).

写真3 抗 HPV16E6 蛋白抗体による免疫組織化学染色像

下唇疣贅性癌の癌細胞胞体内に陽性反応(矢印)を認める(写真2下と同一組織, $\times 500$). 一次抗体処理を省略した陰性コントロールでは, 陽性所見を認めない(挿入図).

歯肉病変の切除を受けた。組織学的に細胞異型を認めたため、追加治療として1990年5月■日から6月■日の間、某病院放射線部にてX線外照射(計30Gy)が施行された。その後、右頬粘膜に白色病変が再発したため、1990年10月■日に当科を再度受診した。右頬粘膜にはびまん性の淡白色病変を認め(写真1上), 生検にて軽度上皮性異形成を示す過角化症の診断を得た(写真1下)。アズレン含嗽にて経過

観察を行っていたところ、1992年6月頃より病変は表面が疣贅状を呈するようになるとともに、右上下顎大臼歯部歯肉および右下唇へ拡大した。さらに同時期に右硬軟口蓋にも孤立性に疣贅状病変が出現した。1994年7月■日に右頬粘膜と右硬口蓋から生検を行い、両部位とも中等度上皮性異形成であった。引き続き経過観察を行ったが、1995年9月頃より右下唇の病変が増大したため、疣贅性癌の臨床診断にて同年11月■日に全身麻酔下に右頬粘膜、右上下顎歯肉、右下唇、および右硬軟口蓋病変を約5mmの安全域をとって切除した(写真2上)。右下唇病変は疣贅性癌(写真2下)、他は疣贅性過形成の病理組織診断であった。切除断端上皮には軽度の棘細胞症を認めたが細胞異型はなかった。その後、右下顎歯肉および右軟口蓋の切除断端から離れた部位に孤立性の疣贅状病変の再発を繰り返し、その都度局所麻酔下に下顎歯肉に2回、軟口蓋に3回の切除術を行った。切除物の病理診断は、歯肉病変の1回および軟口蓋病変の1回が疣贅性癌、他は疣贅性過形成であった。切除断端上皮には軽度の棘細胞症を認めるのみであった。その後も右側の頬粘膜、下顎歯肉、下唇および硬軟口蓋に疣贅状病変が再発したため、1997年5月■日にUFT経口投与(200mg/日)を開始したが胃腸障害のため間もなく中止した。同年10月■日に胸部大動脈瘤破裂を生じ、それに伴う脳虚血

により植物状態となった。1997年12月■日、多臓器不全のため死亡した。当科初診から死去までの7年10か月の間に、全麻下切除術を1回、局麻下切除術を5回施行したが、病変の制御は不可能であった。なお、全経過中に臨床的に所属リンパ節ならびに遠隔臓器への転移は認めなかった。

最終診断：proliferative verrucous leukoplakia.

抗HPV16E6抗体による免疫組織化学的染色：16型ヒトパピローマウイルス(HPV16)感染の有無を調べるため、HPV16の構造蛋白E6に対するポリクローナル抗体(C-17, Santa Cruz社製)を用いて免疫染色を行った。この結果、初回生検時の頬粘膜過角化症、全麻切除時の軟口蓋疣贅性過形成ならびに下唇疣贅性癌の病変部細胞の胞体内に陽性反応を認め(写真3)、HPV16の感染が確認された。

考 察

PVLの報告は北米では多く見られるが^{1, 2, 3)}、本邦においてはわれわれが渉猟した限り、小村ら⁴⁾、山口ら⁵⁾の2報告のみであった。しかしこれらの報告以外にも、PVL類似症例が別の診断名で報告されている^{6, 7)}。自験例は頬粘膜の過角化症として始まり、再発を繰り返しながら拡大し、疣贅性過形成を経て疣贅性癌へ進展した。かかる所見は、PVLの特徴的な臨床像である¹⁾。

本疾患の発症因子としてタバコ、カンジダ感染、補綴物による慢性炎症性刺激、粘膜の咬傷、HPV16感染などがあげられている^{1, 8)}。自験例では喫煙歴はなく、また明らかな機械的刺激源も存在しなかった。HPV16感染の有無を調べるため抗HPV16E6抗体を用いて免疫組織化学的検索を行ったところ、初回生検時の過角化症、全麻下切除時の疣贅性過形成および疣贅性癌の病変部細胞内にHPV16を検出し、発症の初期段階からHPV16感染があったことが確認された。HPV16は子宮頸部粘膜、口腔粘膜などの発癌に関わっていると考えられるhigh-risk HPV群のひとつである。HPV16の初期遺伝子領域由来の蛋白のひとつであるE6蛋白は、癌抑制遺伝子産物であるp53と結合し、その働きを不活化することにより扁平上皮の癌化の一役を担っていることが想定されている^{9, 10)}。これらのことからPVLの発症および進行にもHPV16が関与している可能性があるものと考ええる。しかしながらPVLの中にはHPV16が検出されない症例もあることより^{2, 8)}、HPV16感染とPVLの関係についてはさらなる研究が必要である。

PVLの治療成績は不良であり、既報告ではわずか10~15%が治癒したに過ぎず、大部分は癌腫へと進展している^{2, 3)}。外科的切除、放射線治療、化学療法、光化学治療などの治療法が試みられているが、有効な治療法は確立されていない^{2, 3)}。

自験例では6回の切除術を行ったが病変を制御できなかった。全麻下での初回切除術以降は心疾患のため再度の全身麻酔が困難であり、十分な安全域をとった切除術ができなかったことが、その理由のひとつであると考ええる。Silvermanら²⁾も再発の原因として、初期の段階ではPVLと診断がついていないため、切除範囲を狭く設定する傾向があることを指摘している。自験例では切除断端の上皮に棘細胞症を認めたが、この所見は本病変の初期像と考えられている¹⁾。多発性あるいは再発性の白板症や、疣贅状変化を示す白板症では、切除断端上皮に上皮性異形成がなくても棘細胞症が見られる場合には、追加切除を検討するとともに、再発に注意して経過観察を行う必要があると考える。

結 語

67歳女性に生じた、16型ヒトパピローマウイルス感染を伴うproliferative verrucous leukoplakiaの1例を経験したので、その概要を報告した。

引 用 文 献

- 1) Hansen, L.S., Olson, J.A., et al.: Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surg* 60: 285-298 1985.
- 2) Silverman, S. Jr. and Gorsky, M.: Proliferative verrucous leukoplakia. A follow-up study of 54 cases. *Oral Surg* 84: 154-157 1997.
- 3) Zakrzewska, J.M., Lopes, V., et al.: Proliferative verrucous leukoplakia. A report of ten cases. *Oral Surg* 82: 396-401 1996.
- 4) 小村光広, 芝 良祐, 他: Proliferative verrucous leukoplakia と考えられる3例(抄). *口科誌* 46: 530 1997.
- 5) 山口万枝, 小山貴司, 他: 悪性化した Proliferative verrucous leukoplakia の組織学的観察を行った1例. *日口外誌* 44: 51-53 1998.
- 6) 清水正嗣, 瀬戸皓一, 他: 12年間にわたる再発性多発性口腔乳頭腫の1例. *口科誌* 16: 492-498 1967.
- 7) 亀谷明秀, 兼松宣武, 他: パピローマウイルス抗体の認められた舌と口蓋の乳頭状病変の1例. *日口外誌* 32: 2258-2264 1986.
- 8) Palefsky, J.M., Silverman, S. Jr., et al.: Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papillomavirus type 16. *J Oral Pathol Med* 24: 193-197 1995.
- 9) Werness, B.A., Levine, A.J., et al.: Association of human papillomavirus type 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 248: 76-79 1990.
- 10) Lopez-Amado, M., Garcia-Caballero, T., et al.: Human papillomavirus and p53 oncoprotein in verrucous carcinoma of the larynx. *J Laryngol Otol* 110: 742-747 1996.