頬粘膜に疣状癌を合併した Cowden 病の 1 例

岩本 修・津山 治己・木原 俊之
古賀 千尋・楠川 仁悟・亀山 忠光

A case report of Cowden's disease with verrucous carcinoma of buccal mucosa

Osamu IWAMOTO・Haruki TSUYAMA・Toshiyuki KIHARA
Chihiro KOGA・Jingo KUSUKAWA・Tadamitsu KAMEYAMA

Abstract: We report a case of Cowden's disease with verrucous carcinoma of the buccal mucosa. Pathognomonic symptoms of Cowden's disease include multiple hamartomas of many organs, papillomatosis on the oral mucosa, and discrete papules on the face or limb extremities. These symptoms often complicate malignant tumor. A 58-year-old woman was referred to our hospital because of a mass in the right buccal mucosa. Upper gastrointestinal endoscopy on preoperative examination showed multiple polyps of the esophagus and stomach. Furthermore, there were papillomatous lesions on the oral mucosa and small papules on the dorsum of the hand and on the face. These symptoms were consistent with the diagnostic criteria for Cowden's disease. The mass in the buccal mucosa was resected, and the histological diagnosis was verrucous carcinoma. The findings suggested that Cowden's disease was associated with oral cancer in this case.

Key words: Cowden's disease (Cowden 病), multiple hamartoma syndrome (多発性過誤腫症候群)

緒 言

Cowden 病 (Cowden's Disease: 以下 CD と略す) は、皮膚の角化性丘疹および口腔乳頭腫症を主徴とし、同時に他臓器に過形成を主体とした異常を伴い、しばしば悪性腫瘍の発生をみるまれな疾患である。今回われわれは、頬粘膜に疣状癌が発現した CD の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 58 歳, 女性。

家族歴: 調査しえた範囲では、両親および兄弟 3 人、子供 2 人に同症状は認められない。

既往歴: 約 25 年前より、てんかんにて抗てんかん薬を内服している。

現病歴: 2000 年 2 月上旬頃より、右側下顎臼歯部に咀嚼時の異和感を自覚するようになるも放置する。同年 3 月頃より、自発痛を自覚するようになったため、近歯科を受診したところ、右側頬粘膜の腫瘤を指摘された。同年 3 月

■に精査加療を目的として当科受診にいたる。

現 症: 右側頬粘膜から臼後三角部にかけて、23×14×8 mm 大の有茎性でカリフラワー状を呈した弾性軟の腫瘤形成を認める (写真 1)。舌および上下顎頬側歯肉の全域にわたり粟粒大の小丘疹の発現を認め、舌は溝状舌を呈していた (写真 2)。

入院時血液検査所見: 特記事項なし。

臨床診断: 右側頬粘膜腫瘍、および舌、歯肉乳頭腫症。

経過および処置: 術前の上部消化管内視鏡検査にて、食道および胃のはほぼ全域に及ぶ山田 I～II 型のポリープ形成を指摘された (写真 3)。同所見より CD が強く疑われたため、皮膚科に精査依頼したところ、顔面および両側手背の皮膚の角化性丘疹 (写真 4) を指摘され、CD の臨床所見に一致するとのコメントであった。さらに、CD が悪性腫瘍を高頻度に合併するため、全身ならびに骨シンチグラフィーによる全身精査を施行したが、特に異常集積像は認められなかった。一方、超音波検査では甲状腺癌および乳癌が疑われたが、生検の結果、それぞれ甲状腺腫、線維腫症と診断され、悪性腫瘍は否定された。2000 年 3 月■に全身麻酔下にて頬粘膜腫瘍切除術を施行し、同日手背皮膚の生検も併せて行った。現在、再発等なく経過良好である。

久留米大学医学部口腔外科学講座

(主任: 亀山忠光教授)

Department of Oral Surgery, Kurume University
School of Medicine (Chief: Prof. Tadamitsu Kameyama)

受付日: 平成 13 年 3 月 15 日

写真 1 頬粘膜所見

右側頬粘膜から臼後三角部にかけて $23 \times 13 \times 8$ mm 大の弾性軟の腫瘍形成を認める。

写真 4 皮膚所見

顔面および両側の手背皮膚に角化様丘疹を認める。

写真 2 歯肉、舌所見

歯肉、舌全域にわたり粟粒大の小隆起の発現を認める。

写真 3 上部消化管内視鏡検査所見

食道および胃のほぼ全域に山田 I ~ II 型のポリプ形成を認めた。

写真 5 口腔内病理組織学的所見

- (A) 頬粘膜腫瘍 <HE. $\times 40$ > 扁平上皮が過角化を伴う乳頭状の増殖を示している。上皮脚は棍棒状に増殖し、結合組織を圧迫している。
 (B) 頬粘膜腫瘍 <HE. $\times 100$ > 異型細胞が境界明瞭な基底部を越えて一部浸潤している。
 (C) 舌腫瘍 <HE. $\times 40$ > 扁平上皮の乳頭状増殖を認める。

写真 6 口腔外病理組織学的所見

- (A) 手背皮膚角化様丘疹 <HE. $\times 40$ > 過角化、顆粒層の肥厚、表皮増殖を認める。
 (B) 食道ポリプ <HE. $\times 100$ > 炎症性浸潤を伴う腺管上皮の過形成を認める。

表 1 Cowden 病の診断基準

1. 主な臨床診断基準	2. その他の臨床診断基準	3. Cowden 病の家族歴
a. 顔面皮膚の丘疹	a. 四肢の角化症	確 診：1a + 1b
b. 口腔粘膜乳頭腫症	b. 手掌足底の角化症	(1a or 1b) + (2a or 2b)
		(1a or 1b) + 3
		2a + 2b + 3
		ほぼ確診：1a or 1b
		(2a or 2b) + 3
		疑 診：2a and/or 2b

(Salem & Steck, 1983)

表 2 Cowden 病の本邦報告例

症例	年齢	性	皮膚粘膜病変				皮膚粘膜外病変				
			顔面	四肢末梢	掌蹠	口腔粘膜	消化管ポリープ	乳房	甲状腺	生殖器	悪性腫瘍
1	34	F	+	+	+	+	+	線維腺腫	腺腫	+	卵巣癌, 結腸癌
2	40	F	+	+	+	+		線維腺腫	腺腫	+	乳癌
3	36	M	+	+	+	+	+		上皮過形成		
4	43	M	+	+	+	+	+		腺腫		
5	35	F	+	+	+	+	+	乳頭腺腫	甲状腺癌	+	甲状腺癌
6	55	F	+	+	+	+	+	血管脂肪腫		+	
7	27	M	+	+	+	+	+				
8	30	F	+	+	+	+	+		びまん性腫脹		
9	37	M	+	+	+	+					甲状腺癌
10	51	M	+	+	+	+	+				
11	53	M	+	+	+	+	+		腺腫		
12	46	F	+	+	+	+	+	乳癌	腺腫	+	胃癌, 乳癌
13	46	F	+	+	+	+	+	管内乳頭腫	腺腫		
14	59	F	+	+	+	+	+	血管脂肪腫		+	
15	33	F	+	+	+	+	+			+	
16	31	M	+	+	+	+	+				
17	42	M	+	+	+	+	+				
18	51	F	+	+		+	+		囊腫		
19	60	F	+	+	+	+	+	乳癌	腺腫	+	胃癌, 乳癌
20	40	F	+	+	?	+	+		腺腫		
21	34	M	+	+	?	+	+		腺腫		胃癌
22	21	M	+	+	?	+	+	+	腺腫		
23	53	F	+	+	?	+	+	乳癌	甲状腺癌		乳癌, 甲状腺癌
24	35	M	+	+		+	+		腺腫		
25	35	M	+		+	+	+			+	+
26	60	F	+	+	+	+	+	乳癌			乳癌, 胃癌
27	49	F	+	+	+	+	+		甲状腺癌		甲状腺癌
28	44	F	+	+			+			+	
29	53	F	+	+		+	+	乳癌			乳癌
30	56	M		+	+	+	+		腺腫		肝癌
31	37	F	+	+		+	+				
32	60	M	+	+	+	+	+				
33	33	F	+	+	+	+	+				
34	24	F	+	+	+	+	+		腺腫		
35	59	F	+	+	?	+	+	血管脂肪腫		+	
36	33	F	+	+	?	+	+			+	
37	31	M	+	+	?	+	+				
38	33	F	+	+	?	+	+		びまん性腫脹		
39	24	F	+	+	?	+	+		腺腫		
40	42	F	+	+	?	+	+	乳癌	腺腫		乳癌
41	39	F	+	+	+	+	+				
42	64	M	+	+	+	+	+		腺腫	+	
43	30	M	+	+		+	+		肥厚		咽頭癌
44	51	F	+	+			+	乳癌	腺腫	+	乳癌, 子宮癌
自験例	58	F	+	+		+	+	線維腺腫	腺腫		口腔癌

症例 1 ～ 31 (鈴木ら⁷⁾)

病理組織学的所見：**口腔内病理組織所見；**

頬粘膜腫瘍；過角化を伴う扁平上皮が乳頭状の増殖を示し、下方へは上皮突起が太い棍棒状をなして結合組織を圧排するように増殖している（写真 5 A）。また、異型細胞が境界明瞭な基底部を越えて浸潤している像を一部認め、結合組織中には炎症性細胞の浸潤を認める（写真 5 B）。これらの所見から、疣状癌と診断された。舌腫瘍；扁平上皮の乳頭状増殖がみられ、結合組織部分では中等度の炎症細胞浸潤を認め、papilloma と診断された（写真 5 C）。

口腔外病理組織所見；

手背皮膚の角化様丘疹；過角化、顆粒層の肥厚、表皮増殖を認め hyperkeratosis と診断された（写真 6 A）。食道ポリープ；炎症性浸潤を伴う腺管上皮の過形成を認め、hyperplastic polyp と診断された（写真 6 B）。

以上の臨床ならびに病理組織学的所見より CD と診断された。

考 察

CD は、内中外胚葉の諸臓器に過形成および過誤腫性病変が発生する疾患であり、1963年に Lloid and Dennis¹⁾ によって初めて報告された。CD の発現要因としては、遺伝説²⁾、パピローマウイルス説³⁾、免疫機能低下説⁴⁾ などが報告されているが、一定の見解を得ない。本例では、遺伝的要因や免疫低下等は調査した限りでは、認められなかった。また、今回は検索されていないが、口腔乳頭腫症が CD に付随することを考えると、ヒトパピローマウイルスとの関連性は十分考慮されるべき事項と考える。また、本例では抗てんかん薬の長期服用がみられたが、いずれの報告をみても同薬服用例はなく、CD との関連性は否定的であると思われた。

1983年に Salem ら⁵⁾ が提唱した CD の診断基準（表 1）によると、本症例は確診例として（1a or 1b）+（2a or 2b）を満たしていた。一方、高橋ら⁶⁾ は、消化管ポリープが本邦の集計例の 94.1% と高率に認められていること、逆に海外報告例の集計では 35% と低率であることから、本邦例における CD の診断基準に含まれてしかるべき所見であると述べている。実際本症例も、消化管の多発性ポリープの発見から CD への確定診断にいたっており賛同したい。

CD は、悪性腫瘍を高頻度に合併することが指摘されている。鈴木ら⁷⁾ がまとめた 1983 年から 1995 年までの本邦報告 31 例に、われわれが渉猟した 13 例（1983～1998 年）^{6, 8～13)} を加えた 44 例で検討したところ（表 2）、悪性腫瘍の合併は乳癌および甲状腺癌が比較的多く、その他、消化器癌、肝癌、卵巣癌など多彩な悪性腫瘍が合併しており、その頻度は 15 例（34.1%）と高率である。そのなかで、

口腔癌を合併した症例は認めなかったが、本症例のように口腔領域における悪性腫瘍を合併する可能性もあり注意が必要である。また、われわれが日常臨床において、しばしば遭遇する口腔乳頭腫症は、CD にほぼ必発している症状である。したがって口腔乳頭腫症が少なくとも CD の 1 症状として発現している可能性もあり、疑わしい症例は、悪性腫瘍を含めた全身精査を早期に行うべきであると考えられる。現在のところ、CD は歯科、口腔外科領域においては、まだあまり知られていない疾患で看過されている可能性が高い。今後、歯科医師の CD に対する認識が高まれば、CD を発見する確率が向上し、ひいては悪性腫瘍の早期診断、早期治療につながるものと考えられる。本症例では、甲状腺および乳腺に良性腫瘍を認めているが、CD においてはその両器官に癌を合併する確率が高いことから、今後癌化する可能性を念頭に置き、慎重な経過観察を行う予定である。

本論文の要旨は第 45 回口腔外科学会総会（千葉県幕張）にて発表した。

引 用 文 献

- 1) Lloyd, K.M. and Dennis, M.: Cowden's disease: A possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med* 58: 136-142 1963.
- 2) Gentry, W.C., Eskritt N.R., et al.: Multiple hamartoma syndrome (Cowden's disease). *Arch Dermatol* 109: 521-525 1974.
- 3) 小坂真紀, 石黒直子, 他: Cowden 病の 1 例. *臨皮* 44: 197-201 1990.
- 4) Ruschak, P.J., Kauh, Y.C., et al.: Cowden's disease associated with immunodeficiency. *Arch Dermatol* 117: 573-575 1981.
- 5) Salm, O.S. and Willard, D.S.: Cowden's disease (multiple hamartoma and neoplasia syndrome). *J Am Acad Dermatol* 8: 686-696 1983.
- 6) 高橋正明, 梅木 薫, 他: Cowden 病の 1 例. *臨皮* 49: 736-738 1995.
- 7) 鈴木正之, 加藤英行, 他: Cowden 病の 1 例. *臨皮* 49: 60-63 1995.
- 8) 小川滋彦, 島崎英樹, 他: Cowden 病の自験 5 症例と本邦報告例の検討. *日消誌* 85: 266-271 1988.
- 9) 鈴木文子, 小川滋彦, 他: Cowden 病. *日本臨床* 49: 2932-2937 1991.
- 10) 瀬川正孝, 広野禎介, 他: 典型的な Cowden 病の 1 例. *日臨外医会誌* 55: 2405-2409 1994.
- 11) 金児みわ子, 齊木 実, 他: 陰囊部に Verruciform xanthoma を生じた Cowden 病の 1 例. *臨皮* 49: 840-842 1995.
- 12) 中村 靖, 木下正博, 他: 乳頭状扁桃に扁平上皮癌を合併した Cowden 病の 1 例. *日消誌* 95: 436-440 1998.
- 13) 喜多一郎, 向井弘圭, 他: 乳癌, 子宮癌を合併した Cowden 病の 1 例. *乳癌の臨床* 13: 131-133 1998.