周辺部に広範なメラニン沈着を伴った下顎歯肉扁平上皮癌の1例

樺沢 勇司・戸田ひとみ・鈴木 亜矢

原田 浩之・岩佐 俊明・小村 健

A case of squamous cell carcinoma of the lower gingiva accompanied by oral melanosis

Yuji KABASAWA・Hitomi TODA・Aya SUZUKI

Hiroyuki HARADA・Toshiaki IWASA・Ken OMURA

Abstract: We report a rare case of squamous cell carcinoma of the lower gingiva with extensive melanosis. The patient was a 74-year-old woman who presented with a black lesion on the oral mucosa of the lower lip. A mildly protruding lesion was recognized on the left side of the lower lip, left buccal mucosa, and floor of the mouth. The lesion measured about 4.0×0.8cm. There was no associated ulcer or induration. A leukoplakia-like white lesion was found on the lower gingiva around the anterior teeth. The white lesion measured about 2.0×0.5cm. Although melanin pigmentation increased after the first visit, there was scant evidence of malignant melanoma. A definite clinical diagnosis therefore could not be made. The lesions were excised totally by surgery. Histopathological examination showed continuous changes from the black lesion to well differentiated squamous cell carcinoma with severe epithelial dysplasia. This is a rare case of hyperkeratosis that resembled pseudohorn cyst. The prognosis of this patient remains good 10 months after operation, without recurrence or metastasis.

Key words: squamous cell carcinoma (扁平上皮癌), melanosis (メラニン沈着症), epithelial dysplasia (上皮異形成), hyperkeratosis (過角化)

緒 言

口腔粘膜に生じるメラニン沈着症は内因性、外因性に分けられている¹⁾。今回われわれは、腫瘍に関連して発生したと考えられた広範なメラニン沈着を伴った下顎歯肉扁平上皮癌の1例を経験したので、その概要を報告する。

症 例

患 者：74歳，女性。

初 診：2001年3月。

主 訴：下唇粘膜の黒色病変。

家族歴：特記事項なし。

東京医科歯科大学医歯学総合研究科口腔機能再構築学系口腔機能再建学講座口腔機能再建学分野
(主任：小村 健教授)

Oral Surgery, Department of Oral Restitution, Division of Oral Health sciences, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University (Chief: Prof. Ken Omura)

受付日：2002年3月20日

採択日：2002年9月24日

既往歴：40歳時に卵巣嚢腫摘出術，55歳時より高脂血症，高血圧にて加療中である。70歳時より白内障に罹患している。

現病歴：2001年2月初旬，下唇粘膜の黒色病変を自覚したが，無痛性のため放置していた。3月 下顎前歯部歯肉の疼痛を自覚し，近歯科医を受診，その際に下唇粘膜の黒色病変の精査を勧められ，紹介にて当科を受診した。

現 症：

全身所見：体格は小柄，栄養状態は良好。

口腔外所見：顔貌は左右対称，顔色良好で，体幹および皮膚に異常所見は認められなかった。

所属リンパ節所見：両側顎下リンパ節は大豆大，弾性軟，可動性であり，他のリンパ節は触知しなかった。

口腔内所見：患者は無歯顎で総義歯を装着していた。下唇粘膜の正中部から左側頬粘膜に4.0×0.8cm，わずかに膨隆する黒色病変を認めた。表面に潰瘍形成はなく，境界は明瞭で，硬結も認められなかった。また同様の黒色病変は左側口底部にも点在していた。前者に近接する下顎前歯相

当部歯肉に2.0×0.5cm, 表面は細顆粒状の白色の病変を認めた(写真1)。

画像所見: CT および MRI にて口腔内病変は描出できず, 転移を疑うリンパ節腫大も認められなかった。X線検査にて下顎骨には異常な骨吸収は認められなかった。また⁶⁷Ga シンチグラムにても異常集積は認められなかった。

臨床診断: 黒色病変を伴う下顎歯肉癌の疑い。

処置および経過: 下唇粘膜の黒色病変については悪性黒色腫の可能性も考慮し, また歯肉癌を疑う病変が黒色病変と近接していることから, 入院前に両病変に対して生検は行わなかった。4月■入院時, 黒色病変はわずかに点状の薄い色素斑が増加していると感じられた。病変の表面は平滑で, 均一な黒色調を示し, 悪性黒色腫の可能性は低いと考えられた。4月■全身麻酔下に左側肩甲骨筋上頸部郭清, 腫瘍切除, 下顎骨辺縁切除, 前腕皮弁による口腔再建術を施行した。術中, 頸部リンパ節に悪性病変の転移を疑う所見は認めなかった。腫瘍切除に際して, 安全域は黒色病変を含めて1.0cmに設定し(写真2), さらに術中の迅速凍結病理診断で, 切除断端に腫瘍細胞を認めないことを確認した。術後の経過は良好で5月■に退院した。その後11月■, 下唇部の形態修正術を施行した。術後約10か月が経過した現在, 腫瘍の再発や転移は認められない(写真3a, b)。

切除標本の病理組織学的所見: 下顎歯肉の腫瘍は典型的な高分化型扁平上皮癌であった(写真4)。本腫瘍と下唇および口底の黒色病変との間には肉眼的には正常粘膜が介在していたが, 組織学的には両者間に中等度上皮異形成の連続が認められた(写真5)。この部分の細胞にはN/C比の増大, 異常分裂像が認められ, 中等度から高度の上皮異形成を呈し, 上皮内癌に近い状態と考えられた。メラニン沈着はこの上皮内癌部の上皮層内に認められ(写真6a), 一部分に粘膜固有層への逸脱したメラニン沈着およびメラノファージが認められたが, メラノサイトの上皮下への浸潤は認められなかった(写真6b)。上皮異形成部の上皮層内には偽角化嚢腫²⁾ (pseudohorn cyst) 様の扁平上皮の島状構造を示し, 高度の過角化を認め, その周囲にはメラニン沈着が集積していた(写真6c)。メラニン沈着はメラノファージ内にもメラノサイト内にも, フリーな状態でも認められた。メラニン沈着は高分化型扁平上皮癌の部分には全く認められなかった。S-100, HMB-45を用いた免疫組織学染色によっても扁平上皮癌部にメラノサイトは認められなかった。以上の所見より本症は隣接した異形成上皮に高度なメラニン沈着を伴った下顎歯肉に発生した高分化型扁平上皮癌と診断された。なお, 頸部郭清組織のリンパ節26個のうち, 顎下リンパ節の1個に扁平上皮癌の転移を認めた。

考 察

一般的に口腔粘膜には比較的高頻度にメラニン沈着を認めることが知られている。メラニン沈着は神経堤細胞を起源としたメラニン産生細胞が産生する色素により生じる。メラニン産生細胞の多くは基底細胞間に存在しているのが通常である³⁾。

本症例では高分化型扁平上皮癌と連続した上皮異形成部に限定して, メラニン沈着が広範囲に認められ, 皮膚の脂漏性角化症とも類似した病理組織像を呈していた。メラニン沈着は癌組織部には全く認めなかった。メラニン沈着を伴った口腔扁平上皮癌の報告は, われわれが渉猟しえた限りでは現在まで3例を数えるが⁴⁻⁶⁾, いずれも扁平上皮癌組織内にメラニン沈着を認めるものであり, 本症例の病理組織像とは異なっていた。

一方, 真珠様光沢のある黒色あるいは正常色の丘疹ないし結節を形成する基底細胞癌は, 高齢者の顔面に好発する。病理組織学的に腫瘍細胞は基底細胞に類似し, 胞巣や索状構造を形成する。胞巣内にメラニン産生細胞が増殖し, メラニン沈着が高度に認められる²⁾。口腔粘膜に生じるとはさわめてまれで, 下唇粘膜⁷⁾, 頬粘膜⁸⁾に生じたとの報告はあるが, いずれも本症例のようなメラニン沈着は伴っておらず一致点は少ない。

脂漏性角化症は高齢者の, 顔面, 頸部, 体幹の皮膚に好発する疣贅状の良性腫瘍で, その多くが褐色ないし黒色を呈する。病理組織学的に, 著明な過角化, 偽角化嚢腫を形成しその周囲にメラニン沈着を起こすことが特徴である⁹⁾。通常上皮に異形成を認めないが, 脂漏性角化症から悪性腫瘍を生じた例は報告されている。文献によれば基底細胞癌の発症は14/1,000例(0.14%)¹⁰⁾, ボーエン病の発症は本邦では39/479例(0.2%), 海外では60/4,310例(1.4%)と報告されている¹¹⁾。脂漏性角化症から扁平上皮癌が生じた例は現在までに5例報告されているのみであり, きわめてまれと考えられる¹²⁾。本症例は偽角化嚢腫様の扁平上皮の島状構造を形成し, 高度の過角化を認め, その周囲にメラニン産生細胞が集積していた点で脂漏性角化症に類似しているものの, 高度な上皮異形成を伴っていた点で異なっていた。またきわめて近接して扁平上皮癌が存在していたものの, 皮膚における脂漏性角化症の悪性化とは異なると思われた。

頭頸部領域に存在した広範なメラニン沈着の例ではHar-Elら¹³⁾が喉頭に生じた9例について報告している。このうち3例において扁平上皮癌が発生し, 高度の過角化あるいはアkantosisを伴ったものは4例であった。メラニン沈着を伴う扁平上皮癌の発症メカニズムとしては, 上皮の異形成のみが広範囲で存在し, 一部分が癌化の過程をたどり, 腫瘍発生に伴っておきる炎症によって, 残りの

写真1 初診時口腔内写真

①下顎前歯部歯肉に細顆粒状, 白色の腫瘍を認める. ②下唇粘膜, 口底部に軽度膨隆を伴う黒色病変を認める.

写真4 扁平上皮癌部の病理組織像 (H-E 染色, $\times 100$)

腫瘍内にメラニン産生細胞は認められない.

写真2 切除標本写真

腫瘍は黒色病変から1.0cmの安全域を設けて, 全切除した.

写真5 病理組織像 (H-E 染色, $\times 10$)

高分化型扁平上皮癌に連続して上皮異形成を伴ったメラニン沉着症を認める. SCC: 扁平上皮癌部, mel: メラニン沉着部. 白矢印: メラニン沉着.

写真3 下唇部の形態修正術後の局所写真
a: 下唇部, b: 口腔内. 黒矢印: 皮弁部.

写真6 黒色病変部の病理組織像

- a: 偽角化嚢腫様病変を伴う (H-E 染色, $\times 100$).
- b: 上皮異形成を示す細胞を認める. メラニン産生細胞は上皮内に限局し, 基底層は保たれている (H-E 染色, $\times 200$).
- c: 偽角化嚢腫様部 (H-E 染色, $\times 200$).

異形成上皮部分にメラニン沈着が促進されたのではないかと考えられた。

今後はメラニン沈着と扁平上皮癌の関連について分子細胞生物学的手法を用いて検討を加えたいと考えている。

結 語

今回われわれは、歯肉扁平上皮癌と隣接した異形成上皮に高度のメラニン沈着を伴った、きわめてまれな症例を経験したので報告した。

稿を終えるにあたり、終始御助言いただきました本学大学院医歯学総合研究科口腔病態診断科学分野岡田憲彦助教授ならびに法歯学分野茅野照雄教授に深謝いたします。

本論文の要旨は第172回日本口腔外科学会関東地方会（平成13年12月、東京）において発表した。

引 用 文 献

- 1) 藤林孝司, 池田憲昭, 他: 口腔粘膜疾患の診かた. 日本歯科評論, 東京, 1994, 168-171頁.
- 2) Elder, D., Elenitsas, D., et al.: *Lever's Histopathology of the Skin*. 8th ed, Lippincott Raven Publishers, Philadelphia, 1997, p689-690.
- 3) Neville, B.W., Damm, D.D., et al.: *Oral and Maxillofacial Pathology*. WB Saunders Co, Philadelphia, 1995, p259-312.
- 4) Chapman, M.S., Perry, A.E., et al.: Pigmented

- squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 27: 93-95 2000.
- 5) Kuwabara, H., Uda, H., et al.: Pigmented squamous cell carcinoma of alveolar ridge in the oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 77: 61-64 1994.
- 6) Patakas, B., Hecker, R., et al.: Report on an oral pigmented squamous cell carcinoma. *Int J Oral Surg* 3: 445-447 1974.
- 7) Weitzner, S.: Basal cell carcinoma of the vermillion mucosa and skin of lip. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 39: 634-637 1975.
- 8) Rosario, P., Barr, R., et al.: Basal cell carcinoma of the buccal mucosa. *Am J Dermatopathol* 23: 203-205 2001.
- 9) 小野友道: 脂漏性角化症・老人性角化症. *日医雑誌* 122: 49-51 1999.
- 10) Casajo, C.D., Reichel, M., et al.: Malignant neoplasms associated with seborrheic keratosis. An analysis of 54 cases. *Am J Dermatopathol* 18: 278-282 1996.
- 11) 伊藤慈秀, 仙石宣彦, 他: ポーエン病を合併した脂漏性角化症. *JOSPA* 29: 37-44 1992.
- 12) 八代 浩, 臼田俊和, 他: 脂漏性角化症より発生した SCC の1例. *Skin Cancer* 15: 147-149 2000.
- 13) Har-El, G., Santos, V., et al.: Melanosis of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 99: 640-642 1990.