下唇に発生した疣贅型黄色腫の1例

——免疫組織化学的検討——

富田大司・割田雄司・金子裕之・阿部廣幸

Verruciform xanthoma arising in the lower lip: a case report with immunohistochemical studies

Daiji TOMITA・Yuuji WARITA・Hiroyuki KANEKO・Hiroyuki ABE

Abstract: Verruciform xanthoma (VX) is a rare lesion of the oral cavity, first described by Shafer in 1971. Most cases of VX occur in the gingiva. VX arising in the lip is extremely rare. We report a case of VX arising in the lower lip and discuss its histogenesis.

A 69-year-old woman consulted our hospital because of a lower lip mass on April 27, 2000. Intraoral examination showed a yellowish tumorous lesion with a rough surface, measuring 22×14mm, on the mucosal surface of the lower lip. A biopsy was performed, and the diagnosis was verruciform xanthoma. Based on this diagnosis, the tumor was excised under local anesthesia on May 31.

Histopathologically, the tumor consisted of stratified squamous epithelium with parakeratosis and showed elongated rete ridges. Between and under the rete ridges, aggregation of foam cells was observed. These foam cells were immunohistochemically positive for CD-68 and lysozyme, which indicated that the cells were histiocytes of the monocyte-macrophage system.

The patient has had no local recurrence as of 1 year 6 months postoperatively.

Key words: verruciform xanthoma (疣贅型黄色腫), lip (口唇), foam cell (泡沫細胞)

緒 言

疣贅型黄色腫 (verruciform xanthoma) は Shafer¹⁾ が 1971年に上皮下結合組織に泡沫細胞が集団で存在するのを特徴とする15例の疾患を報告し命名した比較的な疾患で、口腔領域では主に歯肉、歯槽粘膜に好発する。今回われわれはきわめてまれな下唇に発生した疣贅型黄色腫の1例を経験したので、若干の文献的検討を加えて報告する。

症 例

患 者：69歳，女性。

初 診：平成12年4月。

主 訴：下唇の腫瘤。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：高脂血症，高血圧症，糖尿病。いずれも内服薬に

東京女子医科大学附属第二病院歯科口腔外科
(主任：阿部廣幸教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo
Women's Medical University Daini Hospital (Chief:
Prof. Hiroyuki Abe)

受付日：平成14年1月21日

よる治療を受けていた。なお喫煙経験はなかった。

現病歴：平成9年6月頃に右側下顎前歯を抜歯し、同年9月頃より下顎義歯を使用開始した。2か月ほど使用した頃に「21」相当部下唇粘膜の一部に赤変を認めた。平成10年頃より下唇の同部位に腫瘤を自覚し、某歯科医院にて軟膏を処方され塗布するも変化はなかったが無痛のため放置した。平成11年頃より徐々に増大傾向を認め、刺激物に対してしみるようになり平成12年4月同歯科医院を受診し、精査目的に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。

口腔外所見：右上眼瞼内側に米粒大，周囲皮膚と同色の疣状の腫瘤を認めた。所属リンパ節に異常は認めなかった。

口腔内所見：下顎義歯は使用していなかったが、「21」相当部下唇粘膜に22×14mmの境界明瞭で，色調は正常粘膜よりやや帯黄色，表面は粗造で顆粒状を呈する丘状隆起性病変を認めた。硬結は認められず弾性軟であった。また接触痛は認められなかった(写真1)。

臨床検査所見：血液生化学検査では総コレステロール，

写真1 初診時の口腔内写真
右側下唇粘膜に表面粗造な丘状隆起性病変を認める。

写真2 病理組織像（H-E 染色, 弱拡大）
薄い錯角化を示す重層扁平上皮は有棘細胞層の肥厚と上皮脚の延長を認め、上皮脚間および上皮直下に泡沫細胞の集積と、その下部に炎症細胞浸潤を認める。

表1 臨床検査成績

WBC	5300/ μ l	BUN	15.2mg/dl
RBC	433 $\times 10^4$ / μ l	Cre	0.58mg/dl
Hb	12.8g/dl	T-cho	260mg/dl ↑
Ht	37.60%	TG	141mg/dl ↑
Plt	20.5 $\times 10^4$ / μ l	PL	265mg/dl ↑
TP	6.7g/dl	HDL-cho	59mg/dl
Alb	4.0g/dl	β -LP	877mg/dl ↑
CRP	0.12mg/dl	FFA	0.10mEq/l ↓
GOT	26 IU/l	LDL-cho	179mg/dl ↑
GPT	22 IU/l	BS	163mg/dl ↑
T-bil	0.5mg/dl		

中性脂肪, リン脂質, β -リポタンパク, LDL コレステロール, 血糖が高値を, 遊離脂肪酸が低値を示し, 他は正常範囲内であった(表1)。

臨床診断: 下唇良性腫瘍。

処置および経過: 上記臨床診断のもと, 即日局所麻酔下に生検を施行したところ疣贅型黄色腫の病理組織学的診断を得た。平成12年5月, 局所麻酔下に腫瘍切除術を施行した。切除面はテルガーミス®にて被覆した。創部は1週間で抜糸し約3週間で上皮化した。術後1年6か月経過したが, 再発傾向は認められず経過良好である。

病理組織学的所見: 表層の重層扁平上皮は軽度の錯角化, 棘細胞層の肥厚と上皮脚の延長を認め, 全体として軽度の乳頭腫状の増殖を呈していた。上皮脚間および上皮直下の結合組織内に広範囲に泡沫細胞の集積を認めた。これより深部には炎症性細胞浸潤, 血管増生を認めた。Touton

型巨細胞は認められなかった(写真2, 3)。

免疫組織化学的染色を行って検討したところ泡沫細胞はCD-68とリゾチームに陽性, S-100蛋白に陰性であった(写真4)。

病理組織学的診断: 疣贅型黄色腫。

考 察

疣贅型黄色腫は1971年に Shafer¹⁾ が, 上皮下結合組織に泡沫細胞が集団で存在するのを特徴とする15例の疾患を報告し命名した比較的まれな疾患である。発生部位は陰茎²⁾や外陰部³⁾の報告も散見されるが, 過去の報告例は口腔領域に発生したものがほとんどである。Oliveira ら⁴⁾による162例についての臨床統計的検討によると, 発生部位では歯肉・歯槽粘膜が52.7%と多く, 口唇は3例(1.8%)ときわめて少ない。平均年齢は44.9歳で中高年に多い傾向にある。性差については男性55.5%に対し女性44.5%と特に性差は認められない。

われわれがこれまでに渉猟し得た口唇粘膜発生例は自験例を含めて国内外で9例^{1, 5-11)}(表2)であり, いずれも下唇に発生しており, 不明な1例を除き2例(22.2%)は男性で, 他の6例(66.7%)は女性であり, 女性に好発する傾向にある。平均年齢は59.4歳であり, 疣贅型黄色腫全体の好発年齢に比較して高齢である。また Blanco ら⁷⁾による1例のみ多発例(2部位)で, その他はすべて単発例である。自験例は口唇粘膜発生例中最大であった。

疣贅型黄色腫は黄色腫のなかでも正脂血性黄色腫に分類される¹²⁾。本病変の成因はいまだ不明であるが, 全身性の脂質代謝異常を伴った患者の報告例は Shafer¹⁾ による糖尿病の1例や Travis ら¹³⁾ による lipid storage disease を

写真3 病理組織像 (H-E 染色, 強拡大)
上皮脚間および上皮直下に淡明な泡沫細胞の集積を認める。

写真4 病理組織像 (CD-68染色, 弱拡大)
上皮脚間および上皮直下の泡沫細胞がCD68に濃染されている。

表2 疣贅型黄色腫の口唇粘膜発生病例

報告者(報告年)	年齢/性別	病期期間	発 生 部 位	大きさ (mm)	臨床診断
Shafer (1971) ¹⁾	不明	不明	口唇	不明	不明
竹之下ら (1979) ⁵⁾	54/女	1 か月	左側下唇粘膜から歯槽粘膜	12×10	疣贅状癌
Neville et al. (1980) ⁶⁾	62/女	3-4 か月	左側下唇粘膜	6	線維腫
Blanco et al. (1988) ⁷⁾	60/女	2 年	右側下唇粘膜皮膚境界縁	5, 5 *	不明
神ら (1992) ⁸⁾	57/女	1 か月	下唇	11×5	不明
Allen et al. (1993) ⁹⁾	22/男	3 か月	右側下唇赤唇部	8×5	不明
Toida et al. (1993) ¹⁰⁾	77/女	6 か月	左側下唇粘膜から歯槽粘膜	13×9	乳頭腫または疣贅状癌
佐藤ら (1996) ¹¹⁾	75/男	2 年	左側下唇粘膜	6×3	不明
自験例 (2002)	69/女	1 年	右側下唇粘膜	22×14	良性腫瘍

*: 1 症例 2 病変

伴った1例などに限られる。他のほとんどの症例は本病変と関連するような全身的な脂質代謝異常を認めておらず、局所刺激による組織球の反応性増殖とする見方が有力である。自験例では既往歴に高脂血症、糖尿病がありこれとの関係も示唆されたが、直接的に本病変の発生に関与したかどうかは不明である。

上皮の乳頭状増殖と乳頭部の泡沫細胞の集積についてはいくつかの仮説がある。Zegarelli ら¹⁴⁾は何らかの局所刺激による炎症で上皮の乳頭状増殖が先に起こり、壊死に陥った表皮細胞の細胞膜脂質を macrophage が貪食し泡沫細胞に変化するとしている。一方 Cobb ら¹⁵⁾は慢性刺激により乳頭部に局所脂質代謝異常が起こり、上皮下に集合した macrophage が脂質を貪食して泡沫細胞となり、上皮の乳頭状増殖が起こるとしている。

発症の原因にウイルスの関与の可能性を示唆する報告³⁾もあるが、Travis ら¹³⁾や Helm ら¹⁶⁾はヒト・パピローマ・ウイルス (HPV) について検討したがいずれも検出さ

れなかった。Iamaroon ら¹⁷⁾は12の疣贅型黄色腫の標本のうち1つの標本において HPV types 6/11陽性であったが、HPV と疣贅型黄色腫には重要な関連はないと述べている。

Rowden ら¹⁸⁾は疣贅型黄色腫は non-X histiocytosis に属し、Langerhans 細胞の存在が免疫学的病因であると推測されるとしている。また、Furie ら¹⁹⁾は疣贅型黄色腫の上皮内において S-100陽性樹状細胞 (Langerhans 細胞) の数が隣接した健常部の上皮内に比較して少なく、疣贅型黄色腫において Langerhans 細胞と xanthoma 細胞の間に相互調節機構が存在するかもしれないと述べている。

自験例において免疫組織学的染色の結果、泡沫細胞は CD-68 とリゾチームに陽性で S-100蛋白に陰性であることから、単球-大食細胞系組織球であった。また S-100陽性樹状細胞は隣接上皮内のそれと比べて少なかった。したがって、Furie ら¹⁹⁾と同様に Langerhans 細胞が xanthoma 細胞の出現に何らかの影響を及ぼしているのではないかと考

以上述べたごとく自験例においては義歯の慢性刺激による反応性あるいは炎症性の増殖と考えられるが、報告例ではすべてが義歯に関係した部位に発生するわけではなく、またなぜ口唇にはきわめて少ないのか不明な点もあり、今後検討する余地があると思われる。自験例は切除後1年6か月が経過し、再発なく経過良好であるが、再発した例²⁰⁾や扁平上皮癌との関連を示唆する例²¹⁾もあるため十分な経過観察が必要である。

引用文献

- 1) Shafer, W.G.: Verruciform xanthoma. *Oral Surg* 31: 784-789 1971.
- 2) Kraimer, B.B., Waldema, A.S., et al.: Verruciform xanthoma of the penis. *Arch Dermatol* 117: 516-518 1981.
- 3) Santa Cruz, D.J. and Martin, S.A.: Verruciform xanthoma of the vulva. *Am J Clin Pathol* 71: 224-228 1979.
- 4) Oliveira, P.T., Jaeger, R.G., et al.: Verruciform xanthoma of the oral mucosa. report of four cases and a review of the literature. *Oral Oncol* 37: 326-331 2001.
- 5) 竹之下康治, 緒方弘和, 他: 下口唇粘膜の verruciform xanthoma. *日口外誌* 25: 128-131 1979.
- 6) Neville, B.W. and Weathers, D.R.: Verruciform xanthoma. *Oral Surg* 49: 429-434 1980.
- 7) Blanco, C., Miranda, C., et al.: Verruciform xanthoma of the lip. *Am J Dermatopathol* 10: 176-178 1988.
- 8) 神 久美, 南光弘子: 下口唇粘膜に生じた Verruciform xanthoma. *臨皮* 46: 1070-1071 1992.
- 9) Allen, C.M. and Kapoor, N.: Verruciform xanthoma in a bone marrow transplant recipient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 75: 591-594 1993.
- 10) Toida, M. and Koizumi, H.: Verruciform xanthoma involving the lip. *J Oral Maxillofac Surg* 51: 432-434 1993.
- 11) 佐藤博一, 飯泉陽子, 他: 口唇に発症した verruciform xanthoma. *皮膚病診療* 18: 319-320 1996.
- 12) 小玉 肇: 黄色腫病変について (5) - 正脂血性黄色腫 -. *西日皮膚* 53: 1007-1011 1991.
- 13) Travis, W.D., Davis, G.E., et al.: Multifocal verruciform xanthoma of the upper aerodigestive tract in a child with a systemic lipid storage disease. *Am J Surg Pathol* 13: 309-316 1989.
- 14) Zegarelli, D.J., Zegarelli-Schmidt, E.C., et al.: Verruciform xanthoma. *Oral Surg* 40: 246-256 1975.
- 15) Cobb, C.M., Holt, R., et al.: Ultrastructural features of the verruciform xanthoma. *J Oral Pathol* 5: 42-51 1976.
- 16) Helm, K.F., Höpfl, R.M., et al.: Verruciform xanthoma in an immunocompromised patient. *J Cutan Pathol* 20: 84-86 1993.
- 17) Iamaroon, A. and Vickers R.A.: Characterization of verruciform xanthoma by in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Oral Pathol Med* 25: 395-400 1996.
- 18) Rowden, D., Lovas, G., et al.: Langerhans cells in verruciform xanthomas. *J Oral Pathol* 15: 48-53 1986.
- 19) Furue, M., Suzuki, H., et al.: Colocalization of scavenger receptor in CD68 positive foam cells in verruciform xanthoma. *J Dermatol Sci* 10: 213-219 1995.
- 20) Nowparast, B., Howell, F.V., et al.: Verruciform xanthoma. *Oral Surg* 51: 619-625 1981.
- 21) Drummond, J.F., White, D.K., et al.: Verruciform xanthoma within carcinoma in situ. *J Oral Maxillofac Surg* 47: 398-400 1989.