舌内反性乳頭腫より発生した扁平上皮癌の一例

松田 信作¹⁾ 森 泰昌²⁾ 佐原 利人¹⁾

松田 絵美¹⁾ 山口 佳子³⁾

要旨：舌に発生する乳頭腫は過去より多数の報告があり、また臨床の場においては癌化の可能性があることから切除を勧められる事が多い疾患である。しかし、その癌化過程の病理像や癌の発生機序については明らかにされていない。

本症例は48歳女性。左舌下面に腫瘤を認め、外来での鉗除生検結果は内反性乳頭腫の診断であった。癌化の可能性を考慮し、舌部分切除を施行した。手術検体の永久標本では乳頭状構造、内反様構造を呈する異型重層扁平上皮の増殖を認め、その一部から発生するようにp53の領域性の蓄積、p16陰性、BerEP4・EGFR陽性を認め、Squamous cell carcinoma arising from inverted papilloma on tongueとなった。

キーワード：舌、内反性乳頭腫、扁平上皮癌

Summary A case of squamous cell carcinoma arising from an inverted papilloma on the tongue:

Shinsaku Matsuda¹⁾, Taisuke Mori²⁾, Toshihito Sahara¹⁾, Emi Matsuda¹⁾ and Yoshiko Yamaguchi³⁾. ¹⁾ Department of Otolaryngology, Takeda General Hospital, ²⁾ Department of Pathology and Clinical Laboratories, National Cancer Center Hospital, ³⁾ Department of Pathology, Takeda General Hospital

Many cases of papillomas on the tongue have been reported. Clinically, resection is often recommended because of the possibility of canceration. However, the pathology of the canceration process and the mechanism of cancer development have not been clarified. For sinonasal papillomas, a consensus regarding the grading of dysplasia in inverted papillomas does not yet exist, and the diagnosis of malignant transformation can be challenging. The patient was a 48-year-old woman. A tumor on her tongue was detected, and fiberoptic examination using narrow-band imaging showed a papillary structure and relatively organized new blood vessels. A biopsy revealed an inverted papilloma, and surgery was planned because of the possibility of canceration. A partial glossectomy was performed. Microscopic evaluation of the surgical specimen showed hyperplasia and multiple invasions of the surface epithelium into the underlying stroma, composed of squamous cells. Immunohistochemical staining showed the focal expression of p53, and p16 was negative. In addition, BerEP4 and EGFR were partial positive. By evaluating p53 staining images at the same site as HE staining, in this papilloma it was possible to confirm the site showing canceration and the site not so. Consequently, a pathological diagnosis of squamous cell carcinoma arising from an inverted papilloma on the tongue was made.

Key words: tongue, inverted papilloma, squamous cell carcinoma

[Received May 7, 2019, Accepted Nov. 7, 2019]

¹⁾ 竹田総合病院耳鼻咽喉科

²⁾ 国立がん研究センター中央病院病理科

³⁾ 竹田総合病院病理診断科

[令和元年5月7日受付, 令和元年11月7日受理]

はじめに

舌に発生する乳頭腫は過去より多数の報告があり、耳鼻咽喉科や歯科口腔外科領域ではしばしば遭遇する疾患である。また臨床場においては癌化の可能性があるとされており、外来での経過観察の後、切除される事が多い。しかし、その癌化過程の病理像や癌の発生機序については明らかにされておらず、これに関する研究報告はほとんどない。舌の内反性乳頭腫に扁平上皮癌を合併した論文報告は、これまでに世界で1例のみであり、この報告の病理所見はHE染色の弱拡大像のみの提示であった¹⁾。今回われわれは舌の内反性乳頭腫より扁平上皮癌が発生した一例を経験した。その詳細な病理所見とともに、舌の乳頭腫について文献的考察を加えて報告する。

図1 舌腫瘍部位の所見
左舌下面に長径約8 mmの腫瘍を認めた。粘膜表面は整、境界は比較的明瞭であり、新生血管の増生を伴う乳頭腫様の腫瘍。

症 例

症例は48歳女性。当院受診の1か月程前から舌にしみる感じがあるとの事で近医耳鼻咽喉科を受診し、軟膏などで加療されていたが、改善を認めず当院へ紹介となった。左舌下面に長径約8 mmの腫瘍を認めた。粘膜表面は整、境界は比較的明瞭であり、新生血管の増生を伴う乳頭腫様の腫瘍であった(図1)。外来にて鉗除生検を施行した。生検検体の病理組織学的評価では、内反性の増生を示す乳頭状の構造を認め(図2a)、内反性乳頭腫の診断となった。比較的N/C比が大きく、異型性も認めることから、CK17、MIB-1をチェックしたところ、口腔の扁平上皮癌で陽性となる事の多いCK17が部分的に陽性(図2b)、MIB-1も局所的に陽性であった(図2c)を、癌化の可能性を考えて舌部分切除を施行した。

手術検体の病理組織学的検査所見(図3)では、HE染色でN/C比の大きな異型を伴う重層扁平上皮細胞が内反性、乳頭状に増生しており、上皮の層状分化傾向は乱れ、表層まで腫大した核を伴う錯覚化を呈していた。また異型核分裂像も伴っていた。図3に示すように各染色にて評価を行い、その結果を他の図の結果とともに示す(表1)。各染色については考察にて述べるが、上皮性悪性腫瘍で陽性となるBerEP4と粘液分泌細胞に陽性となるPAS-Alcian blueが共に部分的に陽性であることから、本症例は舌下面小唾液腺-重層扁平上皮の移行部から発症した乳頭腫と考えられた。またEGFRとp53は悪性腫瘍において陽性となるが、EGFRについて部分的に陽性であったのは、発生した悪性腫瘍の癌化の過程に差異があった可能性が示唆される。

更に、隣接する組織切片をHE染色とp53染色で評価した(図4)。この組織切片でもHE染色では内反性に増生する乳頭腫を認め、これにP53染色

図2 生検検体の病理組織学的検査所見
a: HE染色, 40倍。内反様構造を呈する異型重層扁平上皮の増殖像。
b: CK17染色, 40倍。部分的に陽性を示す。
c: MIB-1染色, 400倍。局所的に陽性を示す。

図 3 手術検体の病理組織学的所見 1 (400 倍)

a : HE 染色 ; 内反性, 乳頭状に増生する N/C 比の大きな重層扁平上皮細胞。
 b : PAS-Alcian blue 染色 ; ごく一部のみ陽性。c : BerEP4 ; 弱陽性。d : p53 ; 強陽性。
 e : p16 ; 陰性。f : EGFR, 部分的に陽性。

表 1 各図で用いた染色方法の意義と本症例における結果

染色方法	染色の意義	本症例の結果
CK-17	異型性増殖した上皮に陽性となり, 上皮内の異型性の程度とサイトケラチン 17 の発現量に相関があるとされる。	部分的陽性
MIB-1	抗 Ki-67 抗体のクローンのひとつ。細胞増殖マーカー。	局所的に陽性
PAS-Alcian blue	ムコ多糖, 糖タンパク質および中性ムチンなどの粘液に対して陽性となる。	部分的陽性
p53	癌抑制遺伝子。p53 の mutation による異常 p53 は wash out されず核内に蓄積する。	強陽性
p16	p16 は cell cycle の regulation において中心的な役割を果たす癌抑制遺伝子。HPV 感染によって pRB の不活化あるいは mutation が起こると, p16 の overexpression がおきる。	陰性
EGFR	上皮増殖因子レセプター。チロシンキナーゼ受容体ファミリーのひとつ。	部分的陽性
BerEP4	上皮における Ca ²⁺ 非依存性相同細胞接着を取り次ぐ, グリコシル化した I 型膜貫通糖蛋白。上皮性悪性腫瘍において広く陽性となる。	弱陽性

陽性の部位を重ねると乳頭腫の中にも癌化を示す部位と示さない部位が存在する事が確認できた。以上の所見と, 生検検体において CK17 が陽性であった事から, 舌内反性乳頭腫より発生する扁平上皮癌の診断となった。現在手術より約 2 年が経過しているが, 再発を認めていない。

考 察

先ず, 口腔内腫瘍全体のうち, 乳頭腫の占める割合は約 20% 程度²⁾, 口腔領域の良性腫瘍の中で乳頭腫が占める割合は 7.7 ~ 16.7%³⁻⁵⁾, 鼻・副鼻腔良性腫瘍の中で乳頭腫が占める割合は 2.2 ~ 10.5%⁶⁻⁸⁾と

される。割合だけで見ると口腔領域における乳頭腫の割合は, 鼻・副鼻腔領域と比べ高い傾向にある。また現在, 乳頭腫は現在 WHO 分類にて, 再発傾向, 局所破壊傾向, 扁平上皮癌との関連から exophytic papilloma, oncocytic papilloma, inverted papilloma に分類される⁹⁾。

舌乳頭腫は歯牙が舌に慢性的に当たる部位に出来やすいとされるが, 永井らは口腔内の乳頭腫を, 病理組織学的構造から慢性刺激に伴う反応性炎症性増殖物である Fibroepithelial papilloma (FEP) と, 真の腫瘍と考えられる Squamous cell papilloma (SCP) に分類できると提唱した²⁾。FEP は上皮と

図 4 手術検体の病理組織学的所見 2 (40 倍)

隣接するスライスを HE 染色と p53 染色で比較した。P53 で陽性とならない乳頭腫部分が存在する。

結合組織の増殖程度が不均衡であるのに対して、SCP は重層扁平上皮の樹枝状の増殖が著明である。永井らの報告では、舌乳頭腫での SCP と FEP の発生率には差を認めないが、舌癌の発生頻度が高い舌縁部での発生率は FEP 全体の 26.1%，SCP 全体の 47.4% であり、慢性的な刺激によって起こると考えられる乳頭腫変化より、真の腫瘍発生と考えられるものが多い。本症例は、重層扁平上皮の樹枝状の増殖を認め、SCP に分類できる症例と考えられた。

次に HPV に関して述べる。昨今、鼻副鼻腔の内反性乳頭腫に関しては、その癌化のメカニズムや術式、HPV の関与についてトピックとなっているが、HPV の検出率は全体で 3 割程度と報告されており、鼻副鼻腔内反性乳頭腫の癌化と HPV type 16, 18 などの高リスク型 HPV との関わりについては否定的な報告もある¹⁰⁾。しかし、HPV の関与も否定はできず、Lawson らが唱える Hit and run 仮説¹¹⁾も可能性としては考えられる説である。領域は異なるが、上気道は粘膜で被覆されており円柱状の細胞形態をしているが、偽重層扁平上皮の形態を呈する上皮細胞により覆われる部位も存在する。このように異なる形態の上皮細胞が共存する接合部位を squamo-columnar junction (SCJ)¹²⁾と呼び、このような部位は物理刺激に弱く、損傷を受けた部位から HPV の反復感染を起こす可能性がある。また、舌乳頭腫での HPV 陽性率についての報告は極めて少ないが、約 33% とする報告もある¹³⁾。本症例では p16 が陰性 (図 3e) であり、HPV の関与は否定的であるものの、HPV の易感染領域と考えられる舌下面小唾液腺 - 重層扁平上皮の移行部から発生している事は重要な点である。

本症例について、前述した内容をまとめると、病理組織学的構造としては永井らが提唱する SCP であり、HPV 感染が起こりやすいと考えられる舌下面小唾液腺 - 重層扁平上皮の移行部から発生してい

たが、p16 陰性であるため HPV が関与する可能性は低い内反性乳頭腫であり、これを発生母地とした扁平上皮癌と考えられた。

内反性乳頭腫と外反性乳頭腫で癌の合併率に差はないとする報告もある¹⁴⁾。舌に発生する乳頭腫は症例としては少なくない。その癌化の過程については、永井らが提唱するような病理組織学的構造評価、HPV に関する p16 を含める各種染色法による病理組織学的評価、発生領域の同定などについて症例を蓄積していく事が今後重要であると考ええる。

最後に、口腔内の乳頭腫、特に舌乳頭腫については、耳鼻咽喉科領域において、その癌化の可能性を考慮して手術が勧められる事も多いが、舌の切除は術後の患者 QOL への影響も大きい。手術が必要であると考えられる症例では、術前の生検検体の評価を前述の如く、十分に行い術式や切除マーヅンを検討する必要があると考えられる。

ま と め

1. 今回われわれは、舌内反性乳頭腫より発生した扁平上皮癌の 1 例を経験した。
2. 舌の乳頭腫については術前の生検検体に対して、病理組織学的評価を十分に行い、悪性転化の徴候を認めた際には術式、切除マーヅンを慎重に検討する必要があると考えられた。
3. 舌の乳頭腫に対する病理組織学的構造評価と免疫染色などによる評価、その予後について、更なる症例の蓄積が必要であると考えられた。

本論文の要旨は、第 29 回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会 (2019 年 1 月 24 日、仙台市) において発表した。

利益相反に該当する事項はない。

文 献

- 1) Smith JE, Ducic Y: Inverting papilloma of the base of tongue with malignant transformation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 130 : 142-144, 2004.
- 2) 永井 格, 山本悦秀, 岩井正行: 口腔領域に発生した乳頭腫 85 例に関する臨床病理学的検討. *日本口腔外科学会雑誌*, 29 : 1772-1778, 1983.
- 3) 佐藤田鶴子, 三枝富司夫, 柳田秀人, 他: 硬口蓋部に生じた乳頭腫の 1 例. *歯学*, 66 : 563-566, 1978.
- 4) 松田 登, 鳥羽貞治: 口腔の乳頭腫の様々 (講義). *歯界展望*, 30 : 45-53, 1967.
- 5) 柴田重雄, 出口敏雄, 金田敏郎, 他: 口底部 Fibrioloma の 1 例. *日本口腔科学会雑誌*, 19 : 737-740, 1970.
- 6) Brown B: The papillomatous tumours of the nose. *J Laryngol Otol* 78 : 889-905, 1964.
- 7) Lampertico P, Russell WO, Maccomb WS: Squamous papilloma of upper respiratory epithelium. *Arch Patol* 75 : 293-302, 1963.
- 8) 久保隆一, 松村益美, 二宮俊一郎, 他: 鼻副鼻腔乳頭腫について. *耳鼻と臨床*, 20 : 735-739, 1974.
- 9) LH SKS: The World Health Organization histological classification of tumors of the upper respiratory tract and ear. *Cancer* 71 : 2689-2697, 1993.
- 10) Rooper LM, Bishop JA, Westra WH: Transcriptionally Active High-Risk Human Papillomavirus is Not a Common Etiologic Agent in the Malignant Transformation of Inverted Schneiderian Papillomas. *Head Neck Pathol* 11 : 346-353, 2017.
- 11) Lawson W, Schlecht NF, Brandwein-Gensler M: The role of the human papillomavirus in the pathogenesis of Schneiderian inverted papillomas: an analytic overview of the evidence. *Head Neck Pathol* 2 : 49-59, 2008.
- 12) Syrjanen KJ: HPV infections in benign and malignant sinonasal lesions. *J Clin Pathol* 56 : 174-181, 2003.
- 13) 倉橋伸枝, 阪上 剛, 小嶋亜紀子, 他: 口腔乳頭腫における HPV 感染について. *日本口腔科学会雑誌*, 50 : 182-190, 2001.
- 14) 安松隆治, 佐藤方宣, 澤津橋基広, 他: 悪性腫瘍を合併した鼻・副鼻腔乳頭腫症例の臨床的検討. *耳鼻と臨床*, 59 : 189-195, 2013.