歯原性角化嚢胞を合併した上顎 carcinoma cuniculatum の1例

松 山 洋 石 岡 孝 二 郎
若 杉 亮 鎌 田 悠 志

要旨： Carcinoma cuniculatum (CC) は扁平上皮癌の亜型であり、組織学的には層状扁平上皮の増殖と基底層への浸潤がウサギの巣穴様構造 (cuniculatum) を示す。臨床的には低悪性だが、骨破壊を伴って局所破壊性に緩徐進行することが多く、上顎や口腔での報告例は世界で 50 例程度と非常に稀である。

今回われわれが経験した症例は 63 歳女性で、前医で歯原性角化嚢胞 (odontogenic keratocyst : OKC) と診断され手術を施行するも、術後に眼窩内進展や鼻骨浸潤を含む広範な再燃を認めたために当科紹介となった。拡大切除を施行したところ、OKC 成分を伴った左上顎 CC の診断であった。

キーワード： 層状扁平上皮, ウサギの巣穴様構造, 局所破壊性, 拡大上顎全摘

Summary A case of maxillary carcinoma cuniculatum with odontogenic keratocyst:

Hiroshi Matsuyama, Kojiro Ishioka, Ryo Wakasugi and Yushi Kamada. Department of Otolaryngology, Niigata City General Hospital

Carcinoma cuniculatum (CC) is a subtype of squamous cell carcinoma. Characteristic histological findings include proliferation of stratified squamous epithelium and infiltration of underlying stroma exhibiting a cuniculatum (i.e., rabbit burrow) structure. Although of low malignancy, CC often progresses locally and destroys bone. About 50 cases of CC in the maxilla and oral cavity have been reported worldwide. We describe a case of CC in a 63-year-old woman who previously received a diagnosis of, and underwent surgery for, odontogenic keratocyst (OKC) at another hospital. After surgery, she developed widespread relapse, including intraorbital and nasal bone invasion, for which she sought treatment at our hospital. She underwent extended total maxillectomy, and the final diagnosis was maxillary CC with OKC components.

Key words: stratified squamous epithelium, rabbit warren, locally destructively, extended total maxillectomy

[Received Jun. 9, 2020, Accepted Jul. 27, 2020]

はじめに

Carcinoma cuniculatum (CC) は扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma : SCC) の稀少な亜型であり¹⁾, その組織学的特徴は、細胞異型を欠くまたは異型が弱い高分化扁平上皮の層状増殖と基底層への浸潤が認められるとともに、ケラチン充填陰窩の複雑なパターンが形成され、これらがウサギの巣穴様構造 (cuniculatum = 'rabbit warren') を示すところである^{2,3)}。臨床的には低悪性だが、骨破壊を

伴って局所破壊性に進行することが多い^{4,5)}。

一方、歯原性角化嚢胞 (odontogenic keratocyst : OKC) は歯原性嚢胞の分類のひとつで、組織学的特徴は嚢胞壁の裏装上皮が錯角化しているところである⁶⁾。臨床的には高い再発率 (13 ~ 63%) と侵襲的性格を持ち、骨破壊や頭蓋内浸潤などを伴い拡大切除が必要となる症例報告もある^{7,8)}。また非常に稀ながら悪性転化の報告も見られる⁹⁾。

今回われわれは前医で OKC と診断され、手術施行後に広範な再燃を認めたために当科で拡大切除を施行したところ、OKC 成分を伴った左上顎 CC の診断であった症例を経験したので報告する。

新潟市民病院耳鼻いんこう科

[令和 2 年 6 月 9 日受付, 令和 2 年 7 月 27 日受理]

症 例

症例は63歳女性、特記すべき既往歴や嗜好歴は無かった。X-1年前に左上歯肉の腫脹、疼痛を主訴に前医口腔外科初診。OKC疑いにてX-7か月前にWeber-Ferguson切開を用いた嚢胞摘出術が施行され、術後病理診断もOKCであった。X-4か月前に左鼻根部から排膿を生じるようになり、局所処置で対応するも改善しないためCTを撮影したところ、眼窩内進展を伴う局所再発を認めたため、X-1か月前に当科紹介となった。局所所見としては鼻根部と下眼瞼に排膿を伴う瘻孔があり（図1A）、CTでは上顎洞を中心に顔面皮膚や眼窩内への浸潤および周囲骨破壊を伴う広範な陰影を認めた（図1B, C, D）。MRIや病理再検鏡の結果も含めて診断はOKCの遺残再発とし、拡大切除が必要と判断した。

X日に顔面皮膚と一部鼻翼、眼球を合併切除しての拡大上顎全摘術および腹直筋皮弁再建、気管切開術

を行った。皮膚切開線の設定は画像や触診から図2Aのように設定し、骨破壊を伴う鼻骨には3mmのmarginを設定して骨切りを行い、鼻中隔の一部も合併切除、紙様板も十分に切除した。上歯肉の硬結も残さず切除し、切除範囲の外側と後方は通常の上顎全摘術に準じた（図2B, C, D）。腹直筋皮弁を上顎と眼窩に充填しつつ顔面皮膚を再建し、微小血管吻合は顔面動静脈を用いて施行し、図2Eの如く手術を終了した。術後経過は良好にて術後27病日に退院となった。

術後病理では切除された病変の中心部に軽度細胞異型を示す重層扁平上皮が深く浸潤している部分があり、重層扁平上皮の増殖およびケラチン充填陰窩がウサギの巣穴様構造を示していたことからCCの診断となった（図3A, B）。CCの周囲には上皮の顆粒層が保たれていて悪性とは断定できない部分が認められ（図4A）、OKCと診断された前医病理に類似していたが、OKCにしては錯角化に乏しかっ

図1 初診時所見

- A: 前医による Weber-Ferguson 切開線と左鼻根部・下眼瞼に排膿を伴う瘻孔あり。
 B: 造影 CT 軸位断, 左鼻根部瘻孔のある高さ。骨破壊を伴う上顎洞前方の陰影（矢頭）が鼻根部皮膚に繋がっている。
 C: 造影 CT 軸位断, 左下眼瞼瘻孔のある高さ。広範囲に顔面皮膚に浸潤している。
 D: 造影 CT 軸位断, 左下眼瞼最頭側の高さ。鼻骨の骨破壊と眼窩内浸潤を認める。

図 2 手術所見

- A: 皮膚切開線。鼻骨には 3 mm の margin を設定した (矢頭)。
 B: 拡大上顎全摘後。矢頭は健側鼻骨, 矢印は一部合併切除した鼻中隔。○印はそれぞれ残存した眼窩, 頬骨, 硬口蓋。
 C: 摘出標本 (前方から)。一塊に摘出。
 D: 摘出標本 (内側から)。上顎洞内には debris の充満あり (矢頭)。
 E: 腹直筋皮弁再建後。

図 3 病理所見, carcinoma cuniculatum の診断

- A: 摘出標本のうち, 点線部 (矢頭) が病変, 実線部 (矢印) が悪性であった。
 B: 軽度細胞異型を示す重層扁平上皮が深く浸潤しており (矢印), それにより形成される陰窩にケラチンが充填し (星印), ウサギの巣穴様構造を示していた。

た。一方で正常顆粒層が消失して浸潤扁平上皮に移行する部分 (図 4B) や, 線毛を伴う上顎洞正常粘膜上皮に隣り合って重層扁平上皮が浸潤している部分 (図 4C) が認められ, 前者からは OKC から CC に移行した可能性, 後者からは正常上顎洞粘膜から

CC が発生した可能性が示唆された。以上より本症例は ① CC と OKC が併存していた, ② OKC が悪性化して CC が発生した, ③ CC の一部分が OKC に類似していた, のいずれかと考えられた。OKC に対しては錯角化が弱かったことを考えると, 上顎洞粘膜や

図 4 病理所見, carcinoma cuniculatum と odontogenic keratocyst の関係

- A: 上皮顆粒層 (矢頭) が保たれていて悪性とは断定できない部分。層状の角化層 (矢印) があり, odontogenic keratocyst (OKC) と診断された前医病理に類似していたが, OKC には錯角化に乏しかった。
- B: 正常顆粒層が消失して浸潤扁平上皮に移行する部分 (矢頭)。OKC から carcinoma cuniculatum (CC) が生じた可能性が示唆される。
- C: 線毛を伴う上顎洞正常粘膜上皮 (矢頭) に隣り合って重層扁平上皮が浸潤している部分 (矢印)。正常上顎洞粘膜から CC が生じた可能性が示唆される。

周囲導管上皮から発生した CC が浸潤性嚢胞部分を伴っていたという③の病態だったと考えるのが一元的で妥当かもしれないが、断定はできず、診断を「歯原性角化嚢胞を合併した上顎 carcinoma cuniculatum」とした。

病理では鼻骨側で close-margin だったが、患者は追加切除に難色を示したため、協議の上で術後放射線療法を 60Gy 施行した。現在 X + 8 か月経過し、明らかな再発所見を認めていない。

考 察

CC は SCC の亜型であり¹⁾、好発部位は皮膚、特に足底とされる^{10, 11)}。最初の報告は 1954 年の Arid らによる足底 CC であり¹²⁾、口腔・上顎においては 1977 年の Fliegar と Owinski によるものとされている¹³⁾。その組織学的特徴は、細胞異型を欠くまたは異型が弱い高分化上皮細胞が層状に増殖して扁平な乳頭または小石状表面を呈し、それらが基底層に浸潤して結合組織の奥深くに陰窩を形成し、そこにケラチンが充填した様子が「ウサギの巣穴様構造 (cuniculatum = 'rabbit warren')」を呈するところである^{2, 3)}。しばしば疣贅癌 (verrucous carcinoma) や SCC と混同されることがあるが^{1, 14)}、世界保健機関 (World Health Organization: WHO) は臨床的、組織学的に異なる疾患であると定義している¹⁵⁾。口腔・上顎での報告例は世界的にも 50 例程度と非常に稀であり、Datar らは口腔・上顎 CC が病理医にとっても一般的ではなく、また明確な診断基準が定義されていないために報告が過少となっていると述べている¹⁾。臨床的には低悪性だが、骨破壊を伴っ

て局所破壊性に緩徐進行することが多く、一方でリンパ節転移は少なく、遠隔転移は殆ど無い^{4, 5, 16)}。術前の正確な診断が困難であり、嚢胞や骨髄炎として治療開始されることが多く、適正な箇所からの十分量の生検が推奨されている^{1, 17, 18)}。治療は margin を確保した根治切除が推奨されており^{5, 16)}、化学療法や放射線療法の有効性は確認されていない^{17, 18)}。予後は良好であるが、術前診断が異なっていたことで不十分な切除となった症例では局所制御が困難となってしまう報告もある^{4, 5, 17)}。

OKC は嚢胞壁における層状扁平上皮の形成と基底細胞の柵状配列、裏装上皮の錯角化を伴う歯原性嚢胞性疾患であり⁶⁾、その高い再発率と侵襲的性格から、2005 年に角化嚢胞性歯原性腫瘍 (keratocystic odontogenic tumor: KCOT) という名称で良性腫瘍に分類されたが、2017 年の WHO の改定で再び嚢胞性疾患に分類されることになった¹⁹⁾。治療は開窓や核出などの非根治治療が第一選択とされているが、不十分な治療が再発に繋がることは認識されており、搔爬やカルノア溶液 (エタノールにクロロホルムを加えた溶液) 塗布などが追加されることもある⁷⁾。また翼突筋浸潤がある場合は根治術の適応であるという review や²⁰⁾、骨破壊や頭蓋内浸潤、悪性転化などを伴い拡大切除を必要とした症例報告も見られる^{8, 9)}。

両疾患は局所浸潤性を伴うという臨床的特徴が類似している。また CC が組織学的に細胞異型を欠くまたは異型が弱いために悪性の診断が簡単ではないこと、層状扁平上皮により形成されたケラチン充填陰窩は嚢胞との鑑別が難しいことなどからも、両者の鑑別は難しいと言える。実際に口腔・上顎 CC の報

告例のうち術前診断が嚢胞であった症例は多い。CCの診断には「適正な箇所からの十分量の生検が推奨」とある。これは比較的弱拡大の検鏡にて高分化扁平上皮の層状増殖と基底層への浸潤を確認するためであるが、臨床的にはそのような生検は簡単ではなく、本症例のように術後に診断がつく場合も多い^{1, 17, 18)}。

本症例は前医にてOKCの診断が付いており、当科紹介後の画像精査や再検鏡の結果からも局所浸潤性の強いOKCの遺残再発例として矛盾の無い経過や検査結果であった。しかし診断はCCであったことから、当科初診時に浸潤の強かった鼻根部や下眼瞼の瘻孔から十分量の生検を行い、もし悪性の診断がついていれば鼻根部のclose-marginを回避できた可能性がある。口腔・上顎の局所浸潤性の強い嚢胞性疾患を認めた場合は、CCを含む悪性疾患の可能性を念頭に置き、適正な生検と治療選択を行う必要があると考えられた。

ま と め

菌原性角化嚢胞を合併した上顎 carcinoma cuniculatum の1例を経験した。両疾患はその臨床的特徴が類似しており、また carcinoma cuniculatum の悪性の診断は簡単ではないことから、口腔・上顎の局所浸潤性の強い嚢胞性疾患を認めた場合は両疾患を鑑別診断とし、適正な生検と治療選択を行う必要があると考えられた。

謝 辞

本論文の作成にあたり、病理学的検討に多大なご尽力を頂いた当院病理診断科の渋谷宏行先生、新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔病理学分野の阿部達也先生に深謝いたします。

本論文の要旨は、第30回日本頭頸部外科学会学術講演会(2020年1月、沖縄)にて発表した。

筆者らは申告すべき利益相反を有しない。

文 献

- 1) Datar UV, Kale A, Mane D: Oral Carcinoma Cuniculatum: A New Entity in the Clinicopathological Spectrum of Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Diagn Res* 11 : ZD37-ZD39, 2017.
- 2) Fonseca FP, Pontes HA, Pontes FS, et al: Oral carcinoma cuniculatum: two cases illustrative of a diagnostic challenge. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 116 : 457-463, 2013.
- 3) Ben AK, Marchal A, Hafian H, et al: Carcinoma cuniculatum: An unusual oral tumor. *Ann Pathol* 39 : 369-373, 2019.

- 4) Sun Y, Kuyama K, Burkhardt A, et al: Clinicopathological evaluation of carcinoma cuniculatum: a variant of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 41 : 303-308, 2012.
- 5) Pons Y, Kerrary S, Cox A, et al: Mandibular cuniculatum carcinoma: apropos of 3 cases and literature review. *Head Neck* 34 : 291-295, 2012.
- 6) 後藤新吾, 阿部 厚, 勝俣奈津子, 他: 角化嚢胞性菌原性腫瘍と正角化性菌原性嚢胞の臨床学的検討. *愛院大歯誌*, 50 : 221-226, 2012.
- 7) Sharif FN, Oliver R, Sweet C, et al: Interventions for the treatment of keratocystic odontogenic tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 5 : CD008464, 2015.
- 8) 田口貴英, 森田圭一, 島田泰如, 他: 角化嚢胞性菌原性腫瘍再発に関する臨床的検討. *口腔腫瘍*, 24 : 9-19, 2012.
- 9) Lukandu OM, Micha CS: Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising from keratocystic odontogenic tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 26 : e204-e209, 2015.
- 10) 福丸聖太, 大竹直樹, 金蔵拓郎, 他: Carcinoma Cuniculatum. *Skin Cancer* 11 : 80-83, 1996.
- 11) 足立厚子, 松林周邦, 谷 昌寛: 耳介部に発生した Epithelioma Cuniculatum. *臨皮*, 45 : 77-80, 1991.
- 12) Arid I, Johnson HD, Lennox B, et al: Epithelioma cuniculatum: A variety of squamous carcinoma peculiar to the foot. *Br J Surg* 42 : 245-250, 1954.
- 13) Fliegler S, Owinski T: Epithelioma cuniculatum an unusual form of mouth and jaw neoplasm. *Czas Stomatol* 30 : 395-401, 1977.
- 14) Ramos GO, Meyer GL, Visioli F, et al: Carcinoma cuniculatum in the tongue of a patient with oral lichen planus: Unusual presentation. *Indian J Dent Res* 29 : 525-528, 2018.
- 15) Johnson N, Franceschi S, Ferlay J, et al: Squamous cell carcinoma, Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. World Health Organization Classification of Tumours (ed by Barnes L, Eveson JW, Reichart P, et al), 168-175, IARC Press, Lyon, 2005.
- 16) Thavaraj S, Cobb A, Kalavrezos N, et al: Carcinoma cuniculatum arising in the tongue. *Head Neck Pathol* 6 : 130-134, 2012.
- 17) Suzuki J, Hashimoto S, Watanabe K, et al: Carcinoma cuniculatum mimicking leukoplakia of the mandibular gingiva. *Auris Nasus Larynx* 39 : 321-325, 2012.
- 18) Sivapathasundharam B, Kavitha B, Padmapriya VM: Carcinoma Cuniculatum of the Alveolar Mucosa: A Rare Variant of Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck Pathol* 13 : 652-655, 2019.
- 19) Gaitan-Cepeda LA, Quezada-Rivera D, Tenorio-Rocha F, et al: Reclassification and Treatment of Odontogenic Keratocysts: A Cohort Study. *Braz Oral Res* 18 : e98, 2017.
- 20) Warburton G, Shihabi A, Ord RA: Keratocystic Odontogenic Tumor (KCOT/OKC) —Clinical Guidelines for Resection. *J Maxillofac Oral Surg* 14 : 558-564, 2015.