口腔領域の Verrucous Carcinoma

桐 田 忠 昭 美 島 健 二* 杉 村 正 仁

要旨：Verrucous carcinoma は臨床的にも形態的にもまた、細胞レベルにおいても扁平上皮癌の中の特殊なタイプの癌として、定義されている。この腫瘍は、臨床的、病理組織学的に、他の一般的な高分化型扁平上皮癌とは違った特徴を持つ悪性度の低い癌であり、それらとは区別されている。

Verrucous carcinoma として最初に規定されて以来、この疾患に対する治療法やその再発率、anaplastic transformation の頻度などについては文献的にも多くの混乱が見られている。そこで、今回はこの稀な腫瘍に対する治療法や疫学、遺伝子変異などについて最近の知見を含め、文献的考察を行なった。

特に治療法の選択においては、病変の広がりや患者の全身状態を考慮に入れなければ、外科療法が第一選択となることに変わりない。放射線療法は、本腫瘍が中等度の放射線感受性があるにもかかわらず、anaplastic change の可能性や局所制御率の低さから、一般的には選択されない。しかし、最近の文献では、放射線治療に対する効果は、一般的な高分化型扁平上皮癌とはほぼ同様で、生存率の改善が見られたという報告もあり、外科療法非適応症例には、治療選択肢の一つとなりうるものと考えられる。

キーワード：疣贅癌，扁平上皮癌，口腔，総説

1. はじめに

“verrucous carcinoma” は、1941 年 Friedell and Rosenthal¹⁾が、口腔における高分化型扁平上皮癌の 1 型として、“papillary verrucoid carcinoma” として報告したのが最初であるが、その後、1948 年 Ackerman²⁾は 31 例の同様の症例を報告し、その特徴的な臨床形態や臨床経過、病理組織像などから “verrucous carcinoma” と命名し、それにより基本的概念が確立されるとともに病理組織学的にも確立され、現在 WHO でも一般的な扁平上皮癌とは区別されている³⁾。また、別名 “Ackerman’s tumor” と呼ばれる。

本邦では、湖崎 (1957) ら⁴⁾がイボ状癌腫として最初に報告し、その後石川ら⁵⁾が、“疣贅性癌”，宇都宮ら⁶⁾が“疣状癌”として報告しているが、

最近には主に“疣贅状癌”または、そのまま “verrucous carcinoma” という用語を用いて報告される場合が多い。

現在まで、国内外を含め多くの報告が見られるが、この疾患について総合的に詳細に述べられたものは少なく、特に本邦では散見される程度である。また、本疾患の取り扱いについては、臨床医および病理医の間で未だ若干の混乱があり、その病態を誤る場合も多いのが現状である。今回、われわれは、これらのことを考慮し、本疾患について、過去の文献を総合的に検討するとともに、最近の知見をも含めて考察を行なった。

2. 定 義

verrucous carcinoma は皮膚や粘膜に生ずる稀な低悪性型の扁平上皮癌で、臨床的には発育は緩

奈良県立医科大学口腔外科学講座（主任：杉村正仁教授）

* 奈良県立医科大学第一病理学講座（主任：市島國雄教授）

〔1999 年 1 月 25 日受付，1999 年 2 月 27 日受理〕

Table 1 Some Types of Verrucous Carcinoma

Oral cavity and aerodigestive tract
Ackerman's tumor
Oral florid papillomatosis
Oral florid verrucosis
Giant mucocutaneous papillomatosis
Nonmetastasizing papillomatosis
Genital tract
Buschke-Loewenstein tumor
Palmoplantar
Epithelioma cuniculatum
Carcinoma cuniculatum
Cutaneous
Papillomatosis cutis carcinoides
Papillomatosis cutis
Giant cutaneous papilloma

慢であるものの、徐々に進展する疣贅状の腫瘍であり、組織学的には局所浸潤は少なく、また、リンパ節転移や遠隔転移も非常に少ないという特徴を有し、通常の扁平上皮癌とは異なる性状を有する。本腫瘍は主に口腔、咽頭、生殖器、足底そして皮膚の4つの部位に生ずる場合が多く、そのため臨床病理学的にも大きく4型に分類されており、また、その名称も発生部位によりさまざまであるが、本質的には同じものと考えてよい (Table 1)⁷⁾。

3. 疫 学

今までこの疾患に関する疫学調査の報告はなかったが、最近発表された Bouquot ら⁸⁾の報告によると、アメリカの Minnesota 州、Rochester (smokeless tobacco 嗜好者が非常に少ない地域)では、本腫瘍の平均年齢訂正発生率は人口10万人あたり0.1で、性別では、女性は0.0であるのに対し、男性は0.2とやや高く、年齢別では65歳以上の高齢者で3.2と高値で、全口腔癌に占める割合も10.8%と高率であったとされ、また、West Virginia (smokeless tobacco 嗜好者が最も多い地域)では、人口10万人あたり0.3と Rochester に比べ3倍の発生率で、男性0.28、女性0.29と性差がなかったものの、65歳以上では1.3で、若年者に比べやはり高く、全口腔癌に占める割合は2.8%であったと報告されている。そして、この

Table 2 Incidence of Verrucous Carcinoma among All Carcinomas of the Oral Cavity

Author (Year)	VC/All*	Incidence (%)
Bouquot ⁸⁾ (1998)	19/683	2.8
Rajendran ³³⁾ (1989)	426/7988	5.27
Krishnan ⁶⁶⁾ (1988)	52/646	8.0
Jacobson ⁴⁰⁾ (1972)	15/681	2.2
Fontes ¹¹⁾ (1969)	10/51	19.6
Goethals ²¹⁾ (1963)	55/1217	4.5
Total	577/11266	5.1 (Average)

* Verrucous Carcinoma/All Oral Carcinomas

比率で換算すると、アメリカでは毎年250症例から750症例程度の口腔 verrucous carcinoma の患者が新たに生じていることになり、本疾患は高齢者に生じる稀な腫瘍であることが示されている。また、その発生には smokeless tobacco の関与が示唆されている。

4. 発生頻度、発生部位

上部気道消化管粘膜に限れば、口腔での発生例が最も多い⁹⁾。しかし、口腔癌全体の約5.1%を占める程度でやはり頻度は高くないと言える (Table 2)。主に60歳以上の高齢者に多く発生し^{2, 10, 11)}、女性に多いという報告もある^{12, 13)}が、男性に好発するとされる。口腔では、頬粘膜や歯肉、歯槽粘膜に最も頻度が高い。今回、1948年以降に報告された、国内症例も含めた口腔領域の verrucous carcinoma の発生例 (英文報告例のみ)について検討した結果でも、頬粘膜での発生例が最も多く52.0%と半数以上を占め、次いで歯肉歯槽粘膜の20.6%、舌の7.0%であった (Table 3)。頭頸部領域では、他に喉頭に好発し、喉頭癌全体の約2%を占めると言われている^{14, 15)}。また、上顎洞での発生例も数例報告されている¹⁶⁾。他領域では、陰茎や陰唇、陰囊、会陰などがおもな発生部位である。Kraus ら¹⁷⁾の105例におよぼ verrucous carcinoma の報告によると、その発生部位の内訳は、口腔77例 (73%)、喉頭12例 (11%)、陰茎亀頭8例 (8%)、鼻腔4例 (4%)、外陰、陰、陰囊、会陰各1例 (1%) の割合であっ

Table 3 Verrucous Carcinoma of the Oral Cavity (English literature)

Author (yaer)	Buccal mucosa	Gingiva/ Alveolar ridge	Floor of Mouth	Palate	Tongue	Lip	Unspecified Other
Ackerman ²⁾ (1948)	18	9		2	1		1
Sorger ⁵⁶⁾ (1960)	4						
Goethals ²¹⁾ (1963)	29	11	7	4	4		
Perez ⁴⁶⁾ (1966)	2	2	1		1	1	
Kraus ¹⁷⁾ (1966)	50	21		2	3		1
Fonts ¹¹⁾ (1969)	2	3	1				4
Cooke ⁵⁷⁾ (1969)	13				2	14	
Matsumura ⁵⁸⁾ (1972)	2					1	
Demian ⁵⁹⁾ (1973)	2	6				1	2
Elliot ²⁰⁾ (1973)						7	11
Schwade ⁶⁰⁾ (1976)	2	4	1				
Claydon ⁶¹⁾ (1978)	1			1			
Burns ⁶²⁾ (1980)	17	9		1	5	1	4
Memula ⁶³⁾ (1980)	13	6		1	2	8	1
McCoy ¹³⁾ (1981)	19	21	3	2	1		3
Mizuno ⁶⁴⁾ (1983)	1				1		
Slootweg ⁶⁵⁾ (1983)	8	10	1	1	1		
Medina ¹⁰⁾ (1984)	46	21	5	7	7	5	13
Tornes ¹²⁾ (1985)	2	9		2	2		1
Krishnan ⁶⁶⁾ (1988)	34	5	1		8	1	3
Kamath ²²⁾ (1989)	26	6		2	2	1	
Vidyasagar ¹⁸⁾ (1992)	73	11			4	4	15
Goldman ⁶⁷⁾ (1992)		1					
Cannon ⁶⁸⁾ (1993)	1					1	
Jyothirmayi ⁴⁹⁾ (1997)	27	6	2		11	6	1
Shigematu ⁶⁹⁾ (1997)		1				1	
Bouquot ⁸⁾ (1998)	17		1	1			
Total	409 (52.0%)	162 (20.6%)	23 (2.9%)	26 (3.3%)	55 (7.0%)	52 (6.6%)	60 (7.6%)

た。

5. 発生要因

verrucous carcinomaに限らず、口腔に発生する扁平上皮癌の原因として、タバコが関与することは長く言われてきた。その中でも特に噛みタバコは口腔粘膜に対し持続的な刺激となり、発癌要因になることが言われている。Ackerman²⁾は18例の本症例の報告例のうち11例(61%)が噛みタバコ常習者で、Medina¹⁰⁾は107例の自験例のうち84%(42%が喫煙、32%が嗅きタバコ、26%が噛みタバコ)が何らかの形でのタバコ施行者で

あったと言っている。また、Vidyasagar¹⁸⁾はインドにおける107例の報告例のうち、79%がいわゆる“pan”(檳榔樹の葉や実、ライム、タバコなどをミックスしたもの)を噛むことを習慣にしていたとし、その他の多くの文献でもその因果関係が指摘されている^{1, 10, 11, 17)}。しかし、一方では口腔 verrucous carcinomaの16%から51%は非喫煙者に認められているという報告¹⁹⁾や Elliott²⁰⁾自験例18例中わずか1例にしかタバコ常習者を認めなかったことなどから疑問を持っているものもいる²¹⁾。

また、それとは別に口腔内不衛生²²⁾や不適合義

歯^{12, 20, 21)}がその原因の 1 つと挙げている者も多い。特に本邦での本腫瘍の報告例では、不適合義歯が関与していると思われる症例が半数以上に認められており²³⁾、う歯、鋸歯などを合わせた慢性的機械刺激も大きな要因となっているのではないかと考えられる。最近、virus、特に HPV (human papilloma virus) の関与についても疑われており、それに関する報告も多く見られる。HPV の癌化への関与については、子宮頸部腫瘍において特によく研究され、子宮頸部粘膜異型上皮症例の最高 90% に²⁴⁾、また子宮頸部扁平上皮癌のすべての症例²⁵⁾に HPV DNA が認められたという報告があり、子宮頸部癌では、強くその関与が言われている。

頭頸部領域では、Fliss ら²⁶⁾が PCR を使って喉頭の verrucous carcinoma の HPV を検索し、29 例中 13 例 (45%) に HPV16DNA か HPV18DNA、もしくはその両方の存在を認めており、喉頭の verrucous carcinoma の癌化に HPV が重要な働きをしていることを示しており、それを支持する報告もいくつか見られる²⁷⁾。口腔の verrucous carcinoma における HPV の関与については、Shroyer ら²⁸⁾は、17 例について検討し、HPV6 と HPV11 の DNA を 41% に認め、この関与を示唆した。また、Lubbe ら²⁹⁾は、HPV11 と HPV16 の関与を疑っているが、いずれも決定的な役割を示す証拠がなく、HPV が “innocent bystander” なのか、癌化の cofactor として重要な因子なのかについては、さらなる研究が必要である³⁰⁾。

6. 臨床形態および病態

発生してからの期間や角化の程度、周囲粘膜の病態により異なるが³¹⁾、通常は白色から灰白色、外向性増殖を示す、比較的厚い腫瘍で、表面は粗造、疣贅状で時に毛羽だったような外観を呈する乳頭腫様病変である。特に口腔の本腫瘍は、しばしば白板症から生じる場合があるので、最初は軟らかく、境界が明瞭であるが、次第に不明瞭となってくる。大きさは報告例により様々であるが通常 1 から 10cm で、弾性軟から弾性硬と幅が広い。

症状としては、無痛性腫瘍の存在を主訴とするものが最も多く、次いで灼熱感や潰瘍形成、疼痛や圧痛などである^{17, 21)}。また、本腫瘍の発育は一

般に緩慢であるため、経過期間は通常長く、来院までの期間も Goethals ら²¹⁾、Tornes ら¹²⁾は数週間から 10 年 (平均 20.3 か月) と報告し、本邦での報告では、1 か月から 15 年とやはり長い傾向にある。しかし、発育は緩慢ではあるものの、隣接組織への局所浸潤性を示し、頬粘膜表層から頬部深部や下顎歯肉および骨膜を越え、下顎骨や周囲深部組織へ浸潤し、顎骨破壊や骨髄炎を惹起する場合もある^{2, 17, 21, 31)}。また、同時に感染を伴うことも多いため、二次的リンパ節腫脹が転移と誤られることがあり注意を要する^{2, 10, 11, 21)}。

喉頭の verrucous carcinoma も含め、頭頸部 verrucous carcinoma のリンパ節転移頻度について、Batsakis ら³¹⁾は過去のいくつかの報告を総合して、全 351 例 (口腔 verrucous carcinoma : 180 例、喉頭 verrucous carcinoma : 171 例) 中 5 例 (1.4%) に転移が見られたことを述べているが、この 5 例 (口腔 verrucous carcinoma : 4 例、喉頭 verrucous carcinoma : 1 例) はいずれも放射線治療後に anaplastic transformation を起こした症例であると報告されているため、適切な治療が行われておれば、リンパ節転移はほぼ無いものと思われる^{31, 32)}。また、遠隔転移もリンパ節転移以上に極めて稀であるため、ほぼ無いものと考えてよいであろう³³⁾。

7. 病理組織像

肥厚し分化した扁平上皮が乳頭状、疣状の外方性増殖を示し、周囲正常上皮とは境界が明らかである場合が多い。上皮真珠がときおり認められるものの、核分裂像や細胞異型は稀で上皮突起は広基性ときに棍棒状、指状を示し、深部結合組織まで深く進展する場合もあるが基底膜は維持され、いわゆる “pushing border” を呈する。棘細胞は著しい肥厚と高度に正角化または錯角化した上皮表層を認め、正常に近い扁平上皮の層構造をとりつつ増殖するところが多いが、一部では層形成が乱れ辺縁部に基底細胞の消失があり、基底細胞に接して角化細胞もしくは角化に向かう増殖がみられる部分もあり、これらの所見は癌と診断する重要な根拠であるとされている²³⁾。また、個々の細胞は比較的大きく、細胞質が豊富で核、核小体も増大し、intercytoplasmic bridging 像もみられ

Fig. 1 Verrucous carcinoma of the oral cavity: The rete pegs are elongated and bulbous with blunt margins forming a characteristic “pushing margin”

Fig. 2 Verrucous carcinoma of the oral cavity: Blunt invasion. A moderately dense inflammatory reaction surrounds the invading edge.

る²¹⁾。Elliott ら²⁰⁾はこの腫瘍は基底膜様物質を自らが作り出す能力があると考えているようで、そのため浸潤癌なのか上皮内病変なのか診断する際、生検組織ではしばしば混乱してしまう原因になると指摘している。また、上皮結合組織中には様々な程度の炎症細胞反応がみられ、主にリンパ球浸潤が著明で、その他組織球や形質細胞などの慢性炎症細胞がみられる (Fig. 1, 2, 3)。

さらに本腫瘍の周辺上皮には、上皮内癌や異型上皮が高頻度に併存し⁹⁾、特に上皮内癌は半数以上にみられ、異型細胞の増殖が上皮のほぼ全層に及ぶ全層型と上皮形態が乳頭状、鋸歯状などの構造異型を示し、細胞異型は乏しいものの基底層から中層付近に大型異型細胞と核分裂像の散在を認

Fig. 3 Well-differentiated epithelial masses of a verrucous carcinoma extended into subjacent stroma and showing the absence of the conventional signs of epithelial malignancy.

める分化型がみられたという報告がある³⁴⁾。

8. 電子顕微鏡所見

基本的には高分化型扁平上皮癌の特徴を示し³⁵⁾基底膜上細胞は一般的によく分化した keratinocyte の超微的特徴を有する。細胞膜はよく形成された多数の desmosome と microvilli により接し、所々に keratinocyte が平坦な境界を示す部分も見られる。tonofilament は細胞質の周囲に分布し、tonofilament-free の核周囲の halo を多数残すが、正常扁平上皮に見られるほど多くは通常認められない。多数の free の ribosome は、中等量の内質網と交互に存在し、mitochondria は小さく、円形でまばらである。keratinocyte の大部分は多数の glycogen 顆粒を含んでおり、しばしば細胞質の大部分を占める場合がある。また、核は通常卵形で、不規則な外膜を有する。上皮と間質との境界では、基底層は不明瞭であるが、一部では本来ある anchoring filament によってかわるほど色濃く、著明な重複を示すところもある。hemidesmosome は正常にみえるものの、ところどころ集塊を形成しているようなところもあり、また、基底層の keratinocyte は 150nm 程度の円形の organelle を含んでいるのがしばしば認められる。リンパ球が非常に多く見られ、好酸球もしばしば認められるが、メラニン細胞やランゲルハンス細胞は認められない^{36, 37)}。

9. 鑑別疾患および鑑別法

本腫瘍と鑑別すべき疾患としては、乳頭腫、通常の高分化型扁平上皮癌、pseudoepitheliomatous hyperplasia、疣贅状過形成などが挙げられる。

病理組織学的に乳頭腫は、表面がいわゆる波うった様な上皮層とそれに伴い acanthosis や hyperkeratosis もしばしばみられるが、概して異型細胞は見られず、發育様式も verrucous carcinoma がより深層への増殖を示すのに対して、乳頭腫は外向性の表面増殖性であり、また基質中心部の血管増殖もより豊富であることが鑑別点と言える³⁸⁾。

pseudoepitheliomatous hyperplasia は、通常 verrucous carcinoma のようなカリフラワー様の表面を呈さず、verrucous carcinoma に比べより acanthosis や hyperkeratosis を伴った、波うった上皮構造を示し、舌乳頭を思わせる上皮突起を示すとされている³⁹⁾。

疣贅状過形成との鑑別については、両者は臨床的に非常に似通っており、また同時に存在する場合もあるため、その鑑別はしばしば困難で組織診断によらなければならない。通常、疣贅状過形成は、組織的にはより外方性増殖を示し、しかも上皮はより表面的であり、verrucous carcinoma のように表面的増殖を示すと同時に隣接上皮に対して広基性の上皮突起が、より下部結合組織内へ深く突出増殖するという両面を持っている点で異なっている。また、疣贅状過形成は外方性増殖を示す部分が、“尖った”部分と比較的“鈍”な部分の大きく2つに分けられ、“尖った”部分はより細く長く突出していて、角化も非常に強く見られ、過正角化が優勢であったのに対し、“鈍”な部分はより広く短い突出を示し、角化もより少なく、錯角化が大部分であったことが報告されている⁴⁰⁾ (Fig. 4)。加えて疣贅状過形成は臨床的には leukoplakia、組織学的には keratosis や上皮異型を伴っている場合も多く、Shear and Pidborg⁴⁰⁾ は verrucous carcinoma や扁平上皮癌への移行を示唆しており、潜在的な前癌病変として考えるべきであるとしている。

一般的な高分化型扁平上皮癌（特に verrucous

Fig. 4 Diagram illustrating the main distinguishing histological feature between verrucous hyperplasia and verrucous carcinoma (Shear and Pidborg. Cancer 46 : 1861, 1980)

s : Verrucous hyperplasia, “sharp” variety.

b : Verrucous hyperplasia, “blunt” variety.

c : Verrucous carcinoma.

type) との鑑別もまた困難である場合が多い。扁平上皮癌は、より浸潤性を示す finger-like infiltration の像や異型細胞やその胞巣の存在により³⁸⁾鑑別されるが、これらはしばしば病理医の主観によるところが大きく、また腫瘍自体にも前述の leukoplakia や乳頭腫、疣贅状過形成、verrucous carcinoma などが混在する場合も多く、一層診断を難しくしている^{2, 17 31)}。そのため正確な診断を得るには、数回の生検が必要な場合もあり、十分な組織量と十分な深さ、そして臨床医と病理医の綿密なる連携がその診断にはより重要となることになる^{9, 41)}。一方、Oral florid papillomatosis (OFP) という用語も临床上よく使われる言葉で、これは verrucous carcinoma と臨床的、病理組織学的のみならず、その病態も同じ疾患に対して主に皮膚科医が用いていた用語であり、本質的には同一疾患であると言える⁴²⁾。しかし、本邦の井出ら⁴³⁾は OFP は多発性で融合傾向を持ち、術後も早期に再発する傾向をもつ乳頭腫の 1 型であるのに対して、verrucous carcinoma は連続性の増殖を示す高分化型扁平上皮癌であり、単発性で再発は非常に少ないとし、また、OFP は粘膜下組織を越えず、転移も全くないのに対して、verrucous carcinoma は骨などの深部組織破壊をきたすこともあり、両者を同一疾患として扱うことに慎重である。そして、OFP は verrucous carcinoma を含む幅広い臨床診断名とし、組織像を併記して使用することを提唱しており、若干の

意見の相違がある。

10. 遺伝子変異

verrucous carcinoma の遺伝子変異について、比較的良好に検討された報告は、1996 年に発表された Gimenes-Conti ら⁴⁰⁾のものが最初であろう。彼らは 29 例の verrucous carcinoma を p53, Rb, cyclin D1 について免疫組織学的に検討した。その結果、p53 については、他の口腔扁平上皮癌とはほぼ同様の 51.7% に過剰発現が見られ、cyclin D1 については 61.1% に見られたが、Rb については変異は全く認められなかったことを示している。そして、p53 変異がほぼ同じ比率で認められたことについては、扁平上皮癌における p53 変異は、腫瘍のより悪性化を示すものではなく、局所の腫瘍性変化を表わす指標であるのではないかと述べている。また、Rb 変異が全く認められなかったことについては、cyclin D1-CDK4 複合体の overactivation か、もしくは CDK4 regular p16 の欠損による Rb たん白の hyperphosphorylation として Rb 機能が阻害されたものなのか、また HPV 感染により消失したものなのか、のいずれかが考えられると述べている。そして、なぜ同じ扁平上皮から verrucous carcinoma のような低悪性度のものから高悪性度の扁平上皮癌が生じるのかは依然不明で、これには癌化の早期の時点で、決定的な遺伝子変異が起こることにより腫瘍のタイプが決まるのではないかと示唆している。

Drachenberg ら⁴⁵⁾は、さらに口腔の verrucous carcinoma と一般的な口腔扁平上皮癌 (SCC) における bc1-2, p53, Her-2/neu の発現や apoptosis の相違などについて検討している。それによると、Her-2/neu の変異は両者ともに認められず、差異はなかったものの、bc1-2 は SCC によく発現が認められたが、verrucous carcinoma にはほとんど認められず、Apoptosis index や Ki-67 の発現も有意に verrucous carcinoma に少なかったことを示した。また、p53 の発現では、やはり両者ともに発現頻度に差異は認めなかった (verrucous carcinoma 50% : SCC 62.5%) が、verrucous carcinoma ではその発現が腫瘍胞巣の基底部のみに限局していたのに対し、SCC では腫

瘍胞巣内に多数、不規則に認められ、その発現様式が大きく異なっていたことを報告している。また、verrucous carcinoma では、細胞増殖は基底細胞層にのみ限局し、apoptotic cell は異角化を示した部分にはほとんど認めず、正常上皮のそれと類似した様相を示していたことを示し、これらが verrucous carcinoma における予後や病態の違いを反映しているのではないかと述べている。

11. 治療法および予後

本腫瘍の治療法は通常、外科療法が第一選択とされる。これは、放射線治療による本腫瘍の anaplastic transformation の可能性によるものであるが、これについて最初に報告したのは Perez ら^{17,46)}である。彼らは、7 例の口腔の verrucous carcinoma を含む 17 症例の verrucous carcinoma に対して、放射線治療を行い、すべてに効果が得られ、腫瘍の縮小が見られたものの、3 例 (17.6%) に治療終了後、それぞれ 2 か月、5 か月、8 か月の早期に transformation が見られたとし、Fonts ら¹¹⁾も 10 例中 3 例 (30%) に、ほぼ同時期に transformation が見られ、その後の急速な増大により、9 か月以内に全例が死亡し、verrucous carcinoma の通常の病態とは著しく変化したことを報告している。また、Kraus ら¹⁷⁾は口腔 verrucous carcinoma を含む 105 例の verrucous carcinoma に対して、88 例に外科療法 (原発巣切除のみ 69 例、頸部郭清術との併用 19 例) を、17 例に放射線療法を施行し、外科療法群の 9 例 (10.2%) に再発を認め、うち 3 例が原病死しているが、放射線治療群では 17 例全例が再発もしくは無効で、その後の外科療法により 10 例が救命されているが他は死亡し、そのうち 4 例 (23.5%) に anaplastic transformation を認めたと述べており、外科療法の優位性を示している。さらに McDonald⁴¹⁾や Mediana ら¹⁰⁾も本腫瘍の治療の第一選択は外科的な完全切除であり、本腫瘍は放射線治療に対し比較的感受性があるものの、やはり anaplastic transformation が誘発される可能性が高いとして、放射線治療に対しては否定的で、手術非適応例においてのみ治療選択となることを述べている^{17,39,46,47)}。

これに対して最近のいくつかの文献には、放射

線治療が外科療法とほぼ同等な良好な結果を示したという報告も散見される^{18, 22, 48, 49)}。Nair ら⁴⁸⁾は、52 例の verrucous carcinoma を主に 50-60 Gy の Radium implant もしくは外照射により治療し、評価可能な 50 症例のうち、3 年経過時点では 22 例 (44%) が再発なく、経過良好で、19 例 (38%) が無効または再発したとしている。そして、そのうち Radium implant 治療例の 3 年無病生存率は 87% (13/15) で特に良好であり、外科療法に引けを取らなかったことを述べている。また、Jyathirmayi ら⁴⁹⁾も、53 例の口腔の verrucous carcinoma に対して 42 例に放射線治療を、11 例に外科療法を施行し、放射線治療例では完全消失が 32 例 (76%)、有効が 11 例 (24%) と全例に効果が見られ、そのうち 16 例に平均 30 か月で再発がみられたが、anaplastic transformation は全く見られなかったとし、予後も外科療法群に比べ有意差を認めず、放射線治療は治療選択肢として他の口腔扁平上皮癌に対すると同様、有用であると述べている。一方、Tharp ら⁵⁰⁾は 7 例の頭頸部 verrucous carcinoma (口腔 verrucous carcinoma : 6 例、喉頭 verrucous carcinoma : 1 例) に対し、放射線治療を施行し、局所制御率は 5 例 (71%) で、同じく anaplastic transformation は認められなかったと述べている。また、その中で彼らは過去の文献を分析し、放射線治療が行われた 157 例の頭頸部 verrucous carcinoma のうち、anaplastic transformation の出現率は約 7% であったが、そのうちのいくつかは verrucous carcinoma の criteria に合致せず、実際は高分化型扁平上皮癌症例がいくつか含まれていること、また、anaplastic transformation と報告されている症例の中にも疑わしい症例が含まれているため、Batsakis ら³¹⁾は、十分な臨床的病理組織学的記載が無いものに anaplastic transformation という言葉を用いることに疑問をなげかけている。しかし、これらの混乱は、verrucous carcinoma 自体の病理組織学的診断が時折、非常に困難で、いろいろな病態を合せ持っている可能性が多いためであることは前述した通りで、Luna ら⁵¹⁾や Medina ら¹⁰⁾は、20% にいわゆる “hybrid tumor” の存在を認めており、高悪性型の扁平上皮癌の共存の可能性があり、その

再発例も含まれていることが一層事態を複雑にしている。そして、彼らは anaplastic transformation のような “de-differentiation” は放射線治療だけでなく、不適切な外科療法施行後でも見られるものの、治療法選択においては、これを問題にすべきではないことを述べている。そして、単純に局所制御率について、過去の報告例をもとに比較した場合、放射線治療単独では 46% (口腔 verrucous carcinoma : 48%, 喉頭 verrucous carcinoma : 42%) であったのに対し、外科療法では 295 例中 253 例の 86% (口腔 verrucous carcinoma : 81%, 喉頭 verrucous carcinoma : 92%) に局所制御率が得られており、外科療法が明らかに優位で、第一選択の治療法としてその正当性を示している。また、同様に Ferlito ら⁴⁷⁾も過去に報告された文献を検討し直し、放射線治療による anaplastic transformation の出現率は 6.7% と言うことができ、決して高い値ではないが、考慮しなければならないのは、anaplastic change を起こしてしまった患者は短期間に予後不良となることであり、さらに放射線治療による局所制御率は 43.2% とやはり非常に低いと判断できるため、外科療法を選択すべきであると述べている。

その他の治療法としては、最近、光線力学療法⁵²⁾や bleomycin⁵³⁾の動注、cryosurgery⁵⁴⁾recombinant α interferon 療法⁵⁵⁾などの報告が散見され、それなりの効果が示されているが、いずれも症例が限られ、評価は不明で、現在のところは外科療法が最良の治療法であろうと思われる。また、予防的頸部郭清術については、前述のようにその転移率の低さから通常適応とされない⁴⁷⁾。

予後は 3 年および 5 年無病生存率で 44%~76.4%^{18, 20, 22, 41, 48, 49)}と報告され、治療法別では、放射線治療で 41.5%, 外科療法単独では 74% と言われ、やはり外科療法に高い根治率が示されている²¹⁾。また、Stage 別では、Vidyasagar ら¹⁸⁾の放射線治療例についての報告では、5 年累積生存率で Stage I が 100%, Stage II が 68%, Stage III が 35%, Stage IV が 26% とされ、Jyothirmayi ら⁴⁹⁾は、Stage I が 91%, Stage II が 61%, Stage III が 48%, Stage IV が 0% とやはり Stage が悪くなるほど、予後不良であることを示し、特に Jyothirmayi ら⁴⁹⁾は、口腔 verrucous carcinoma

Table 4 Clinicopathologic Features of Verrucous Carcinoma of the Oral Cavity

Feature	Description
Site of predilection	Oral cavity, buccal mucosa
Age and sex prevalence	Males over 60 years
Etiology	Tabacco, ill-fitting dentures, poor oral hygiene Human papillomavirus
Grade of malignancy	Low-grade
Metastatic ability	None in bona fide cases
Gross appearance	Exophytic or fungating, usually keratinizing
Associated mucosal change	Epithelial dysplasia, verrucous hyperplasia, metachronous or synchronous squamous cell neoplasms
Differentiation of cells	High degree and uniform
Cytologic features of malignancy	Rare to absent
Depth of lesion	Pushing or blunt invasion
Cellular(host) response	Usually prominent
Genetic alterations	p53, cyclin D1
Hybrid malignancy	Twenty percent of cases
Prognosis	Good

の予後は、Stageが唯一、最も重要な予後因子であることを述べている。

12. さいごに

口腔の verrucous carcinoma は決して頻度の高い腫瘍ではない。また、治療方法も誤らなければ、予後は良好であると言える。しかし、本腫瘍には、他の扁平上皮癌には見られない、臨床的には悪性であるものの、病理組織学的には悪性所見が極めて乏しいという相違が存在し、確定診断が遅れるなど、その対処を誤る場合がしばしばみうけられる。そのため、診断に際しては、適切な組織の採取と的確な臨床所見の把握、および病理医との密接な協力が最も重要である。最後に本腫瘍の主な特徴について Table 4 にまとめた。

文 献

- 1) Friedell, H.L., Rosenthal, L.M.: The etiologic role of chewing tabacco in cancer of the mouth. JAMA 116 : 2130-2135, 1941.
- 2) Ackerman, L.V.: Verrucous carcinoma of the oral cavity. Surgery 23 : 670-678, 1948.
- 3) Wahi, P.N., Cohen, B., et al.: Histological typing of oral and oropharyngeal tumors. International histological classification of tumors. Geneva WHO 1971.
- 4) 湖崎武敬, 藤本孝知, 他: 口腔領域に生じたイボ状癌腫の1例. 阪大歯誌 12 : 275-278, 1967.
- 5) 石川悟郎, 秋吉正豊: 口腔病理学Ⅱ, 永末書店, 京都, 1982.
- 6) 宇都宮幸正, 管 宇, 他: Estlander flapによって下唇再建を行なった疣状癌の1例. 日口外誌 27 : 133-139, 1981.
- 7) Schwartz, R.A.: Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. J Am Acad Dermatol 32 : 1-21, 1995.
- 8) Bouquot, J.E., Morgantown, W.: Oral verrucous carcinoma. Incidence in two US populations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 86 : 318-324, 1998.
- 9) Spiro, R.H.: Verrucous carcinoma, then and now. Am J Surg 176 : 393-397, 1998.
- 10) Medina, J.E., William, D.M.A.J., et al.: Verrucous-squamous carcinomas of the oral cavity. A clinicopathologic study of 104 cases. Arch Otolaryngol 110 : 437-440, 1984.
- 11) Fonts, E.A., Greenlaw, R.H., et al.: Verrucous squamous cell carcinoma of the oral cavity. Cancer 23 : 152-160 1969.
- 12) Tornes, K., Bang, G., et al.: Oral verrucous carcinoma. Int J Oral Surg 14 : 485-492,

- 1985.
- 13) McCoy, J.M., Waldron, C.A.: Verrucous carcinoma of the oral cavity: A review of 49 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 52: 623-629, 1981.
 - 14) Midford, C.A., O'Flynn, P.E.: Management of verrucous carcinoma of the larynx. *Clin Otolaryngol* 16: 160-162, 1991.
 - 15) Lee, R.J.: Verrucous carcinoma of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 98: 593-595, 1988.
 - 16) Daoud, A., Lannigan, F.J., et al.: Verrucous carcinoma of the maxillary antrum. *J Laryngol Otol* 105: 696-699, 1991.
 - 17) Kraus, F., Perez-Mesa, C.: Verrucous carcinoma. Clinical and pathologic study of 105 cases involving oral cavity, larynx and genitalia. *Cancer* 19: 26-38 1966.
 - 18) Vidyasagar, M.S., Fernandes, D.J., et al.: Radiotherapy and verrucous carcinoma of the oral cavity. A study of 107 cases. *Acta Oncologica* 31: 43-47, 1992.
 - 19) Neville, B.W., Damm, D.D., et al.: Oral and maxillofacial pathology, 1st ed. WB Saunders, Philadelphia, 1995, 304-306.
 - 20) Elliott, G.B., MacDougall, J.A., et al.: Problems of verrucose squamous carcinoma. *Ann Surg* 177: 21-29, 1973.
 - 21) Goethals, P.L., Harrison, Jr EG., et al.: Verrucous squamous carcinoma of the oral cavity. *Am J Surg* 106: 845-851, 1963.
 - 22) Kamath, V.V., Varma, R.R., et al.: Oral verrucous carcinoma. An analysis of 37 cases. *J Craniomaxillofac Surg* 17: 309-314, 1989.
 - 23) 金 聖眞, 長谷川哲, 他: 口腔 Verrucous Carcinoma の臨床病理学的検討—4 症例と文献的考察—日耳鼻 91: 32-40, 1988.
 - 24) Richart, R.M.: Causes and management of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 60: 1951-1959, 1987.
 - 25) Barnes, W., Delgado, G., et al.: Possible prognostic significance of human papillomavirus type in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 29: 267-273, 1988.
 - 26) Fliss, D.M., Noble-Topham, S.E., et al.: Laryngeal verrucous carcinoma: A clinicopathologic study and detection of human papillomavirus using polymerase chain reaction. *Laryngoscope* 104: 146-152, 1994.
 - 27) Brandsma, J.L., Steinberg, B.M., et al.: Presence of human papillomavirus type 16 related sequences in verrucous carcinoma of the larynx. *Cancer Res* 46: 2185-2188, 1986.
 - 28) Shroyer, K.R., Greer, R.O., et al.: Detection of human papillomavirus DNA in oral verrucous carcinoma by polymerase chain reaction. *Mod Pathol* 6: 669-672, 1993.
 - 29) Lubbe, J., Kormann, A., et al.: HPV-11 and HPV-16-associated oral verrucous carcinoma. *Dermatology* 192: 217-221, 1996.
 - 30) Kiyabu, M., Shibata, D., et al.: Detection of human papillomavirus in formalin-fixed, invasive squamous carcinomas using the polymerase chain reaction. *Am J Surg Pathol* 13: 221-224, 1989.
 - 31) Batsakis, J.G., Hybles, R., et al.: The pathology of head and neck tumors: verrucous carcinoma, part 15. *Head Neck Surg* 5: 29-38 1982.
 - 32) Orvidas, L.J., Olsen, K.D., et al.: Verrucous carcinoma of the larynx: a review of 53 patients. *Head and Neck* 20: 197-203 1998.
 - 33) Rajendran, R., Sugathan, C.K., et al.: Ackerman's tumor (verrucous carcinoma) of the oral cavity: a histopathologic study of 426 cases. *Singapore Dent J* 14: 48-53, 1989.
 - 34) 山内皓央: 口腔疣贅癌の周辺上皮に関する臨床病理学的研究. 明海歯学 27: 42-50, 1998.
 - 35) Kao, G.F., Graham, J.H., et al.: Carcinoma cuniculatum (verrucous carcinoma of the skin): A clinicopathologic study of 46 cases with ultrastructural observations. *Cancer* 49: 2395-2403, 1982.
 - 36) Prioleau, P.G., Santa, Cruz, D.J., et al.: Verrucous carcinoma. A light and electron microscopic autoradiographic, and immunofluorescence study. *Cancer* 45: 2849-2857, 1980.
 - 37) Balazs, M.: Buschke-Loewenstein tumor: A histologic and ultrastructural study of six cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 410: 83-92, 1986.
 - 38) Schrader, M., Laberke, G.: Differential diagnosis of verrucous carcinoma in the oral cavity and larynx, *J Laryngol Otol* 102: 700-703, 1988.
 - 39) Myers, E., Sobol, S., et al.: Hemilaryngectomy for verrucous carcinoma of the glottis. *Laryngoscope* 90: 693-698, 1980.
 - 40) Jacobson, S., Shear, M.: Verrucous carcinoma of the mouth. *J Oral Pathol* 1: 66-75, 1972.
 - 41) McDonald, J.S., Crissman, J.D., et al.: Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Head Neck Surg* 5: 22-28 1982.
 - 42) Shafer, W.G., Hine, M.K., et al.: Oral pathology pp 127-129, WB Saunders Company, Philadelphia, 1983.
 - 43) 井出文雄, 佐藤保信, 他: Verrucous carcinoma について—症例報告を中心とした文献的考察—. 口科誌 26: 516-525, 1977.
 - 44) Gimenez-Conti, I.B., Collet, A.M., et al.: p 53, Rb, and cyclin D1 expression in human oral verrucous carcinomas. *Cancer* 78: 17-23 1996.
 - 45) Drachenberg, C.B., Blanchaert, R., et al.: Comparative study of invasive squamous

- cell carcinoma and verrucous carcinoma of the oral cavity: Expression of bcl-2, p-53, and Her-2/neu, and indexes of cell turnover. *Cancer Detect Prev* 21 : 483-489, 1997.
- 46) Perez, C.A., Kraus, F.T., et al. : Anaplastic transformation in verrucous carcinoma of the oral cavity after radiation therapy. *Radiology* 86 : 108-115, 1966.
 - 47) Ferlito, A., Rinaldo, A., et al. : Is primary radiotherapy an appropriate option for the treatment of verrucous carcinoma of the head and neck? *J Laryngol Otol* 112 : 132-139, 1998.
 - 48) Nair, M.K., Sankaranarayanan, R., et al. : Oral verrucous carcinoma: Treatment with radiotherapy. *Cancer* 61 : 458-461, 1988.
 - 49) Jyothirmayi, R., Sankaranarayanan, R., et al. : Radiotherapy in the treatment of verrucous carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol* 33 : 124-128, 1997.
 - 50) Tharp II, M.E., Shidnia, H. : Radiotherapy in the treatment of verrucous carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 105 : 391-396, 1995.
 - 51) Luna, M.A., Tortoledo, E., Medina, J.E. et al. : Verrucous carcinoma and "hybrid" verrucous-squamous carcinoma of the oral cavity: A clinicopathologic study of 104 cases. *Am J Clin Pathol* 81 : 803-804, 1984.
 - 52) Ferlito, A. : Diagnosis and treatment of verrucous squamous cell carcinoma of the larynx: a critical review. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 94 : 575-579, 1985.
 - 52) Biel, M.A. : Photodynamic therapy and the treatment of neoplastic disease of the larynx. *Laryngoscope* 104 : 399-403, 1994.
 - 53) Hagen, P., Lyons, G.D., et al. : Verrucous carcinoma of the larynx: Role of human papillomavirus, radiation, and surgery. *Laryngoscope* 103 : 253-257 1993.
 - 54) Ishida, C.E., Ramos-e-Silva, M. : Cryosurgery in oral lesions. *Int J Dermatol* 37 : 283-285, 1998.
 - 55) Risse, L., Negrier, P., et al. : Treatment of verrucous carcinoma with recombinant alpha-interferon. *Dermatology* 190 : 142-144, 1995.
 - 56) Sorger, K., Myrden, J.A. : Verrucous carcinoma of the buccal mucosa in tobacco chewers. *Can Med Assoc J* 83 : 1413-1417, 1960.
 - 57) Cooke, R.A. : Verrucous carcinoma of the oral mucosa in Papua-New Guinea. *Cancer* 24 : 397-402, 1969.
 - 58) Matsumura, T., Kawakatsu, K. : Verrucous carcinoma of oral mucosa: Histochemical patterns and clinical behaviors. *J Oral Surg* 30 : 349-356, 1972.
 - 59) Demian, S.D.E., Bushkin, F.L., et al. : Perineural invasion and anaplastic transformation of verrucous carcinoma. *Cancer* 32 : 395-401, 1973.
 - 60) Schwade, J.G., Wara, W.M., et al. : Radiotherapy for verrucous carcinoma. *Ther Rad* 120 : 677-679, 1976.
 - 61) Claydon, R.J., Jordan, J.E., et al. : Verrucous carcinoma of Ackerman, a distinctive clinicopathologic entity: A report of two cases. *J Oral Surg* 36 : 564-567, 1978.
 - 62) Burns, H.P., Van, Nostrand, A.W.P., et al. : Verrucous carcinoma of the oral cavity: Management by radiotherapy and surgery. *Can J Surg* 23 : 19-25, 1980.
 - 63) Memula, N., Ridenhour, G., et al. : Radiotherapeutic management of oral cavity verrucous carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6 : 1404, 1980.
 - 64) Mizuno, A., Torii, S., et al. : Verrucous carcinoma of the oral cavity. Report of two cases and review of the Japanese literature. *Int J Oral Surg* 12 : 398-403, 1983.
 - 65) Slootweg, P.J., Muller, H., et al. : Verrucous hyperplasia or verrucous carcinoma: An analysis of 27 patients. *J Maxillofac Surg* 11 : 13-19, 1983.
 - 66) Krishnan, M., Sankaranarayanan, F.R., et al. : Oral verrucous carcinoma. Treatment with radiotherapy. *Cancer* 61 : 458-461 1988.
 - 67) Goldman, N.C. : Verrucous carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 106 : 108-109, 1992.
 - 68) Cannon, C.R., Hayne, S.T. : Concurrent verrucous carcinomas of the lip and buccal mucosa. *South Med J* 86 : 691-693, 1993.
 - 69) Shigematsu, H., Suzuki, S., et al. : Oral verrucous carcinoma. *Jpn J Oral Diag/Oral Med* 10 : 404-408, 1997.

Verrucous carcinoma of oral cavity : — Review —

Tadaaki Kirita, Kenzi Mishima* and Masahito Sugimura

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Nara Medical University

(Chief: Prof. Masahito Sugimura)

*The First Department of Pathology, Nara Medical University
(Chief: Prof. Kunio Ichijima)

Abstract

Verrucous carcinoma can be defined in clinical, morphologic, and cytokinetic terms as a unique form of squamous cell carcinoma. This low-grade malignant lesion has distinct clinical and pathologic features, distinguishing it from other well-differentiated squamous cell carcinomas. Since verrucous carcinoma was first identified as a distinct clinicopathologic entity, there has been great confusion in the literature as to the appropriate therapeutic approach, the incidence of recurrence, and the frequency of anaplastic transformation of this carcinoma.

Current concepts about the management of this uncommon tumor as well as some recent investigations that deal with its etiology and molecular genetic alterations were reviewed.

In the treatment of this tumor, although there is no doubt that complete surgical excision is the treatment of choice, this may be precluded by the patient's medical status, the extent of the lesion, or both. Despite the fact that this is a moderately radiosensitive lesion, radiation therapy has generally been condemned because of the increased risk of anaplastic transformation and high rate of recurrence. However, recent studies demonstrated that oral verrucous carcinoma has similar radioresponsiveness and improved survival compared to well-differentiated squamous cell carcinomas. Radiation therapy may be an effective alternative if surgical treatment is contraindicated.

Key words : Verrucous carcinoma, squamous cell carcinoma, oral cavity, review

Requests for reprints to: Dr. Tadaaki Kirita, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nara Medical University, 840 Shijocho, Nara-Kashihara, 634-0813, Japan