原

著

口腔扁平上皮癌の病理組織学的研究

VII. 疣贅状癌の組織診断

迫 田 由紀子 高 木 実 石 川 梧 朗

東京医科歯科大学歯学部口腔病理学教室

(1978年10月14日 受付)

Histopathologic Study of the Squamous Cell Carcinoma of the Oral Mucosa

VII. Histologic Diagnosis of the Verrucous Carcinoma

Yukiko Sakota, Minoru Takagi, Goro Ishikawa

Department of Oral Pathology, Faculty of Dentistry
Tokyo Medical and Dental University

要旨: 疣贅状癌の確定診断を生検で行うことは比較的むずかしい。この論文は疣贅状癌の組織診断時にどのような注意をすべきかを検討したものである。研究対象は生検および全摘出材料を組織学的に検索できた口腔粘膜の定型的な疣贅状癌の4症例である。疣贅状癌の組織診断時には病理医が本疾患の組織像を十分に理解しておく必要があることは勿論であるが、臨床医が生検採取時に採取部位を慎重に選ぶ必要がある。生検は病巣中央部から十分な深さをもって採取されなければならない。

緒 言

口腔粘膜に生ずる疣贅状、乳頭状の増殖性病変の診断には、その臨床像および肉眼像が重要な手がかりとなるが、確定診断は病理組織所見によらなければならない。疣贅状癌(verucous carcinoma)は疣贅状、乳頭状増殖を示す疾患の1つであるが、本邦での報告例はあまり多くない。またその臨床像や組織像と類似する疾患もあって病変の一部を採取した生検材料のみで診断をつけることは必ずしも容易でない。本疾患は細胞異型が少ないため組織学的には過小評価される傾向にあり、一方肉眼的には大きな腫瘍を作るので過大評価さ

れて必要以上の広汎な外科処置やリンパ節郭清が行われることもある。今回われわれは生検とそれに続く全摘出術により病変全体を検索できた口腔粘膜の疣贅状癌の4症例を病理組織学的に検討し、その組織診断に関する考察を行い、併せて鑑別診断についても検討した。

結 果

4症例の臨床所見の概略は表1にまとめた。

生検材料の組織所見

生検材料は4例とも1 cm以下の小さな組織片が1～3個採取されている。これらの組織像は症例により異なるので症例別にその概略を述べる。

表1 口 腔 粘 膜 の 疣 贅 状 癌

症例	年齢	性	初 発 症 状	生検までの期間	部 位	大 き さ	治 療
1	66	男	義歯不適合	2 カ月	歯槽粘膜 (8-5)	4 cm	上顎骨部分切除
2	54	男	腫瘍	4.5年	右 頬 粘 膜	4 cm	腫瘍摘出 頸部郭清(転移なし)
3	57	男	腫脹	2 年	歯槽粘膜 (456)	2 cm	下顎骨部分切除 頸部郭清(転移なし)
4	64	男	摂食時疼痛	1 年	左 舌 側 縁	1.5cm	腫瘍摘出

図1 症例1 H-E染色 ×19

図の左側には太い上皮索がみられるが、右側の上皮索は細く、不規則に癒着している。上皮下組織が採られていない。

図2 症例1 H-E染色 ×90

上皮索の先端部にも細胞異型がみられない。

症例1は生検組織片が3×4mmの小さなもので、表層は軽度の錯角化があり、有棘細胞層の増殖により上皮突起は長く間質側に延び出し、その先端は尖っている(図1)。有棘層の上方には空胞状の変性がみられ、下方には上皮内角化がみられる。細胞の異型性はほとんどない(図2)。上皮下の疎性結合組織はわずかに採られているにすぎない。

症例2は7mm以下の組織片が3つ採取されたが、軽度から中等度の過錯角化があり、有棘細胞の増殖により太くなった棍棒状の上皮索が相互にあまり癒合せずに増殖している(図3)。下方への浸潤性発育ははっきりしない。有棘細胞は相互によく発達した細胞間橋で結合している。基底細胞

の一部には配列の乱れ、基底細胞の増殖がみられるが、細胞の異型性はほとんどない。上皮下にはリンパ球、形質細胞などの炎症細胞浸潤があり、血管の増殖、拡張もみられる。

症例3の生検組織片は10×4mmで、上皮の疣贅状、乳頭状増殖からなる(図4)。また隣接上皮には白板症様変化がみられる。上皮の乳頭状外方性増殖部では過錯角化、棘細胞症がみられ、有棘層が肥厚して疣贅状となっており、上皮突起は間質に不規則に延び出している。その先端は比較的丸いが、上皮下結合組織が採取されていないので、下方への増殖の様子がわからない。異型性、異型核分裂像はみられないが、極く一部に基底細胞の配列の乱れがある。

図3 症例2 H-E染色 ×20

太い棍棒状の上皮索が互いにあまり癒着せずに、密に増殖している。

図4 症例3 H-E染色 ×10

疣贅状、乳頭状の上皮増殖で、図の左側は疣贅状癌を示すと思われるが、上皮組織が採られていない。右側には白板症様の変化がみられる。

症例4の生検組織片は $5 \times 1 \text{ mm}$ と $4 \times 3 \text{ mm}$ の小さなもので、前者は軽度の棘細胞症を示す辺縁上皮である。後者の組織片では上皮は棘細胞症により肥厚し、著明な過錯角化を伴う(図5)。上皮細胞に異型性はみられない。上皮結合組織は全く採取されていない。

全摘出材料の組織所見(図6-14)

いずれの腫瘍も臨床的に健全な上皮を含め全摘出されたが、症例1と3はX線検査で骨の吸収破壊が認められ、上顎および下顎半側切除が行われ

図5 症例4 H-E染色 ×38

著明な錯角化を伴った棘細胞症である。疣贅状癌の本体と思われるが、上皮組織が全く採られておらず、また材料が小さいために全体像を推測しにくい。

図6 症例1 H-E染色 ×6.5

太い根棒状の上皮索が密に増殖し、下方へ向かって圧排性の増殖を示す。

た。肉眼的には平板状に盛り上がった疣贅状ないし乳頭状の白色腫瘍で、その境界は比較的明瞭である。組織学的にはいずれも定型的な疣贅状癌であり、われわれのこの4症例の診断はLauren V. Ackerman 教授によって支持された。上皮は分

図7 症例1 H-E染色 ×84

図6の一部の拡大で、増殖先端部の上皮索内にも上皮内角化があり、角質嚢胞を形成している。

図8 症例2 H-E染色 ×3.4

太い上皮索の増殖で、深部へはあまり増殖していない。周辺への圧排性増殖がみられる。

図9 症例2 H-E染色 ×20

図8の一部の拡大で、太い棍棒様の上皮索を示す。上皮下には円形細胞浸潤がみられる。

図10 症例3 H-E染色 ×4

肉内に生じた疣贅状癌は歯槽骨を破壊して根尖部に増殖している。

図11 症例3 H-E染色 ×17

図10の一部の拡大で、浸潤部でも上皮細胞の異型性は軽い。腫瘍胞巣周囲には円形細胞浸潤がみられる。

図12 症例4 H-E染色 ×3

著明な角化を伴った上皮の疣贅状増殖がみられ、深部へはあまり浸潤していない。

図13 症例4 H-E染色 ×17

図12の一部の拡大で、太い棍棒状の上皮索の下方への圧排性増殖がみられる。

図14 症例4 H-E染色 ×35

図12の一部の拡大で、周辺への圧排性増殖を示す。隣接上皮には白板症様変化がみられる。

化のよい有棘層の増殖を主体とした疣贅状増殖を示し、表層は種々の程度に過錯角化している。有棘層上方の細胞は空胞状の核と明るい胞体をもつ細胞からなり、比較的下層にも角化があり、細胞内角化もみられる。上皮突起は太く棍棒状に圧排する (pushing) ようにして間質側に伸び出し、筋層近くまで達している。上皮突起間にはわずかの結合組織があり、互いに癒合することはあまりない。症例3では腫瘍は慢性炎症細胞の強い浸潤を伴って456 歯槽頂部の骨を吸収破壊し、下顎骨

の上方約1/3まで浸潤している。腫瘍による歯根の侵蝕、末梢神経および唾液腺組織内への直接浸潤はない。上皮下組織にはリンパ球、形質細胞を主体とし、時に好中球、好酸球の炎症細胞浸潤が種種の程度みられ、微小膿瘍を形成することもある。細胞学的には上皮細胞は増殖先端部でも分化がよく、有棘層の細胞は相互によく発達した細胞間橋で結合し、胞体にはエオジンに染まる細線維構造を認め、核は比較的大きく、明るく、明瞭な核小体を1~2個もつ。基底細胞の異型性、多型性はほとんどみられないが、基底膜が不明瞭となり、軽度の分裂像、基底・旁基底細胞の増殖、配列の乱れをみることもある。これらの変化は上皮下結合組織の炎症細胞浸潤と関連していることもある。

疣贅状癌と隣接上皮との境界はわいゆる“pushing margin” (圧排像) で境され比較的明瞭なことが多いが、徐々に移行するものもある。比較的境界の明らかなものでも隣接上皮には過錯角化、有棘層の肥厚、上皮突起の不規則な鋸歯状増殖、時に上皮突起の癒合、上皮下結合組織の軽度の細胞浸潤など反応性変化の所見がみられる。

症例2, 3は所属リンパ節が最大径 (長径) 12 mm まで腫大しているため郭清術が行われたが、腫瘍転移は認められなかった。いずれのリンパ節も慢性炎症細胞浸潤が強いが、リンパ濾胞はよく保たれ、出血、線維化のみられるものもあった。

考 察

疣贅状癌は1948年 Ackerman¹⁾によって口腔扁平上皮癌の一亜型として記載された。その特徴は高齢者の男性に多く、頬粘膜や下顎歯肉・歯槽粘膜に好発し、喫煙をその誘因と考える人もいる。肉眼的には疣贅状ないし乳頭状を呈する白色の角化の強い増殖性病変で、組織学的には細胞分化のよい上皮の疣贅状、乳頭状の外方性増殖で、末期になると上皮下組織や顎骨内へ局所を主体とした浸潤を起こすが、転移はきわめて少ない。Ackerman の発表以来、かなりの数の症例が報告されているが²⁻⁷⁾、その組織診断は必ずしも容易

でなく、また同じような肉眼像、組織像を示す腫瘍性または非腫瘍性の上皮の増殖性病変との鑑別が必要である。

われわれが今回、検索対象とした4症例は生検とそれに引き続いて全摘出がなされ、正常上皮を含め病変全体を検索できたもので、いずれも定型的な疣贅状癌である。4症例の疣贅状癌の組織所見の特徴は上皮の疣贅状ないし乳頭状の外方性増殖で、有棘細胞の増殖により上皮は肥厚し、太くて丸い棍棒状の上皮突起を形成する。表層は正角化ないし錯角化を示す過角化症で、時にケラトヒアリン顆粒の出現もみられる。有棘細胞症は疣贅状癌の特徴の1つで、上皮内角化や角質嚢胞を形成することもある。有棘層の細胞は明るい胞体と明瞭な核小体を1～2個もつ比較的大きく明るい核からなり、相互によく発達した細胞間橋で結合している。基底細胞の配列の乱れ、多型性、分裂像、基底細胞の増殖が時にみられるが、明らかな異型性はなく、細胞分化がよい。基底膜は比較的良好に保たれ、下方への浸潤性増殖のみられないものが多いが、上皮下のリンパ球、形質細胞などの浸潤によりはっきりしないところもある。炎症細胞の強い浸潤を伴って筋層や顎骨内に太い棍棒状の上皮突起あるいは分化のよい大きな腫瘍病巣をつくりながら浸潤するものもある。腫瘍辺縁には白板症様変化、やや異型性のある肥厚した上皮、乳頭状に増殖した上皮が時にみられることがあるが、一般に正常上皮との境界は比較的良好である。

生検材料はいずれも1 cm以下の小さな組織片で、症例によって1～3個採取されたが、生検材料のみで疣贅状癌と診断できるのは比較的大量に切除された症例2のみである。症例2は過角化、有棘層の肥厚を示す上皮突起の棍棒状の増殖があり、疣贅状をなす。基底膜の破壊や細胞異型はほとんどなく、上皮下には炎症性細胞浸潤がみられた。全摘出材料と照し合わせてみると、生検材料は明らかに病変組織から採られたものであり、生検で疣贅状癌と診断できると思われる。症例1は有棘層が増殖し、時に上皮内角化もみられるが、

上皮突起は不規則、鋸歯状に延び出していて疣贅状癌に特徴的な棍棒状の圧排像はみられない。また上皮下組織が採られていないのでそれとの関係がはっきりしなかった。この症例で生検から疣贅状癌と診断できないのは、おそらく生検の材料が病巣の辺縁部から採られ、また浅すぎたためと思われる。症例3は1 cmの組織片の中に上皮の乳頭状、疣贅状増殖がみられるが、上皮索の増殖の様式があまり規則的でなく、結合組織が採取されていないために、下方への発育の様式がわからない。周囲の反応性病変であると思われる白板症様変化を示す上皮とは、比較的明瞭に境されているが、生検材料では他の病変と鑑別できず、疣贅状癌と断定できない。症例4では病巣部からの生検は著明な錯角化を伴った棘細胞症で、上皮索は棍棒状で太いが、上皮下組織がなく病変の表層のみ採られたものなので疣贅状癌の診断ができなかった。

疣贅状癌ではこのように病変の一部を採取する生検のみで確定診断をつけることが困難であり、またしばしば不可能なことがあるので疣贅状・乳頭状増殖病変からの生検の時には、上皮下組織を含めた十分な深さと量の組織を検査材料として採取することが必要である。また隣接上皮に白板症やその他の反応性変化を伴うことがあるのでこの部からのみの生検では誤診の恐れがあるので注意を要する。

鑑別を要する疾患には通常の分化型扁平上皮癌、乳頭腫、oral florid papillomatosis、乳頭状白板症、偽上皮腫性上皮増殖、疣贅状上皮増殖、ケラトアカントーム、squamous acanthoma などがある^{8,9)}。生検で表層の一部を採取されたものや隣接上皮や上皮下組織との関係が明らかでない場合には、これらの病変との鑑別ができないこともある。疣贅状癌は特徴的な肉眼像、経過が緩慢で転移を起こすことが少ないこと、浸潤している増殖先端部でも異型性、多型性、分裂像は軽度で、時に顎骨内に連続性浸潤するなどの特徴をもつことから分化型扁平上皮癌とは独立した疾患とされている。乳頭腫との鑑別も時に困難だが、特

に通常の乳頭腫よりも大きく、悪性転化することもあるとされている oral florid papillomatosis との鑑別はむずかしい。Oral florid papillomatosis は Rock & Fisher¹⁰⁾によって1960年に記載されたが、以来主に皮膚科領域での文献で報告されている^{11,12)}。Oral florid papillomatosis は高齢者の頬粘膜、歯槽粘膜、口唇に好発する多発性、癒合性、花野菜状、乳頭状病変で、組織学的には扁平上皮の乳頭状増殖、棘細胞症、棘細胞の空胞様変化、異型性の欠如、基底膜の破壊のないことなどを特徴とし、疣贅状癌と類似するが、上皮突起の棍棒状増殖、浸潤増殖を起こす頻度に違いがあるものと思われる。しかし、oral florid papillomatosis と疣贅状癌は同一疾患であると考える人もいる。乳頭状白板症、疣贅状上皮増殖、偽上皮腫性上皮増殖は疣贅状ないし乳頭状の不規則な上皮の増殖であるが、いずれも良性の経過で、著明な棘細胞の増殖や棍棒状の上皮突起はみられない。ケラトアcantoom は原因不明の上皮増殖症で、特徴的な噴火口状の肉眼像を呈する。Squamous acanthoma も境界明瞭な正角化症の強い上皮増殖であるが、外傷が原因と考えられ、偽上皮腫性上皮増殖がその前段階としてみられる¹³⁾。また疣贅状癌の隣接上皮に白板症や乳頭状の上皮増殖がみられることがあり、生検材料の採取部位が辺縁によりすぎたり、採取量が不足すると誤診することがある。

結 論

生検と全摘出材料をともに検索できた疣贅状癌の4症例を病理組織学的に検討し、疣贅状癌の組織診断時の注意と基準となる所見について述べた。

1) 診断には正常上皮を含めた十分な量と深さの組織の採取が必要で、病変の一部を採取した生検材料では診断は必ずしも容易でなかった。

2) 組織学的特徴は、疣贅状ないし乳頭状の上皮増殖で過角化症、有棘細胞症、有棘細胞の空胞様変化、棍棒状に増殖した上皮突起、基底細胞層における異型性・多型性・分裂像・基底細胞増

殖・細胞配列の乱れが軽度であること、隣接上皮との明瞭な境界、上皮細胞浸潤などである。

3) 経過は緩慢で、局所浸潤が主体であり、顎骨内に浸潤することもあるが、その増殖先端部にも異型性、分裂像は軽度である。転移を起こすことはほとんどない。

4) 分化型扁平上皮癌、乳頭腫、oral florid papillomatosis、乳頭状白板症、偽上皮腫性上皮増殖、ケラトアcantoom、squamous acanthoma などとの鑑別を要する。

本論文の4症例を検閲して頂いた Lauren V. Ackerman 教授に感謝します。

文 献

- 1) Ackerman, L. V.: Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery*, 23: 670-678, 1948.
- 2) Kraus, F. T. & Perez-Mesa, C.: Verrucous carcinoma—Clinical and pathologic study of 105 cases involving oral cavity, larynx and genitalia. *Cancer*, 19: 26-38, 1969.
- 3) Cooke, R. A.: Verrucous carcinoma of the oral mucosa in Papua-New Guinea. *Cancer*, 24: 397-402, 1969.
- 4) Font, E. A., Greenlaw, R. H., Rush, B. F. & Rovin, S.: Verrucous squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer*, 23: 152-160, 1969.
- 5) Van Nostrand, A. W. P. & Olofsson, J.: Verrucous carcinoma of the larynx—A clinical and pathologic study of 10 cases. *Cancer*, 30: 691-702, 1972.
- 6) Shafer, W. G.: Verrucous carcinoma. *Int. Dent. J.*, 22: 451-459, 1972.
- 7) Jacobsen, S. & Shear, M.: Verrucous carcinoma of the mouth. *J. Oral Pathol.*, 1: 66-75, 1972.
- 8) 高木 実, 迫田由紀子, 続 益展, 伊藤昭治, 河原治郎, 小沼邦久: 口腔粘膜上皮増殖性病変の生検. *日癌治*, 10: 235-255, 1975.
- 9) Ackerman, L. V. & McGavran, M. H.: Proliferating benign and malignant epithelial lesions of the oral cavity. *J. Oral Surg.*, 16: 400-413, 1958.
- 10) Rock, J. A. & Fisher, E. R.: Florid papillomatosis of the oral cavity and larynx. *Arch. Otolaryng.*, 72: 593-598, 1960.
- 11) Samitz, M. H., Ackerman, A. B. & Lantis, L. R.: Squamous cell carcinoma arising at the site of oral florid papillomatosis. *Arch. Derm.*, 96: 286-289, 1967.
- 12) Kanee, B.: Oral florid papillomatosis compli-

cated by verrucous squamous carcinoma. Arch. Derm., 99: 196-202, 1969.

13) Tomich, C. E. & Shafer, W. G.: Squamous

acanthoma of the oral mucosa. Oral Surg., 38: 755-759, 1974.