

— 臨 床 —

いわゆる Oral Florid Papillomatosis と思われる1例

梶 川 幸 良 広 瀬 達 男 松 川 公 敏
丸 山 修 一 常 葉 信 雄

新潟大学歯学部口腔外科学教室（主任 常葉信雄教授）

滝 沢 裕 夫 石 木 哲 夫

新潟大学歯学部口腔病理学教室（主任 石木哲夫教授）

新 藤 潤 一

東京同愛記念病院歯科

（昭和47年5月8日受付）

So called Oral florid papillomatosis: a case report

Yoshinao KAJIKAWA, Tatsuo HIROSE, Kimitoshi MATSUKAWA,
Syuichi MARUYAMA, & Nobuo TOKIWA,

Department of Oral Surgery, Niigata University School of Dentistry
(Director: Prof. Nobuo Tokiwa)

Hiroo TAKIZAWA, & Tetsuo ISHIKI,

Department of Oral Pathology, Niigata University School of Dentistry
(Director: Prof. Tetsuo Ishiki)

Junichi SHINDO

Tokyo Doai Hospital Dental Clinic

は じ め に

乳頭腫は、一般に皮膚に生ずる重層扁平上皮からなる良性の新生物であり、口腔、咽頭部、その他の粘膜にもみられる。口腔領域における乳頭腫の発現度はまれなものではなく、大きさは径2～3 mm位の疣状のものから巨大なものまで多様である。形状は、有茎状、広茎状、乳頭状、ポリープ状、花菜状などを呈する。一般に発育は緩慢で、単発性、孤立性のものが多く、切除後は再発しないとされている¹⁾。しかし稀ではあるが粘膜の広範囲を冒す、多発性、融合性の乳頭腫も報告され

ている。Rock と Fisher²⁾は、口腔および咽頭に生じた乳頭腫の florid 型の3症例について臨床および組織学像を報告し、この病変は多発性で、カリフラワー状を呈することや、再発を繰り返すことより、臨床的には悪性を疑わせるが、転移を認めないこと、組織学的には癌と確診すべき所見を欠くことなどから、これを florid papillomatosis という名称をつけている。以後約10例の報告があり^{3～10)}、本邦では林ら¹¹⁾が報告している。このような乳頭腫は稀にみられる悪性化とあわせて、臨床的、組織学的に検討されているが、不明の点が多く残っている。私達は今回、頬粘膜、下顎歯

肉, 口腔底にわたって生じた広汎な Oral florid papillomatosis と思われる 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者: 70才, 女性。

初診: 昭和46年3月29日。

主訴: 右臼歯部の腫脹, 咬合痛。

家族歴: 特記すべき事項はない。

既応歴: 5年前左眼の白内障の手術を行っている以外, 特記すべき事項なく, 飲酒, 喫煙の習慣もない。

現病歴: 昭和36年頃上下顎に総義歯を装着。昭和45年頃より咬合時, 右臼歯部歯肉に床縁による疼痛があり, 同部粘膜の白変に気付いていた。その後, 次第に同部の腫脹, 疼痛が増大し, 義歯も食事時のみに装着するという状態になったが, 特に処置を行わず放置していた。昭和46年3月, さらに大きくなった腫脹が気になり某歯科を受診し, 当科へ紹介されて来院した。

現症: 全身的には特記すべき所見はなく, 7~31部に相当する右頬部に軽度の圧痛がみられる以外, 腫脹などの異常所見をみとめない。右顎下リンパ節は小指頭大の腫脹を認め, 軟らかく, 可動性で圧痛はみられず, 左顎下リンパ節も大豆大に腫脹し, 可動性で圧痛はみられない。その他のリンパ節は触れない。

口腔内所見: 上下顎とも無歯顎。⁵⁴³ 相当部歯槽堤に約 $3 \times 1.5\text{cm}$ くるみ大, 丘状のカリフラワー様の腫瘍と, ⁸⁷⁶ 相当部の歯肉頬移行部から頬部にかけて母指頭大の同様の腫瘍を認め, 前方の腫瘍は一部口腔底におよんでいる。周囲との境界は明瞭で, 表面は周囲より隆起し, 粗造で, 発赤する部分と, 白苔によって被われた黄白色を呈する部分とが混在している。硬さは弾力様硬, 圧痛はない。腫瘍周囲の粘膜の色調は正常で, 浸潤, 圧痛はない (写真1)。

X線所見: 患部の骨の吸収, 破壊像などの異常所見は認められない。

臨床検査: 末梢血液検査, 尿検査, 血清生化学検査などはいずれも正常であり, 梅毒血清反応陰

性, CRP陰性, 赤沈値も正常であった。

臨床診断: 右頬粘膜歯肉口底癌。

病理組織学的診断: Oral florid papillomatosis (61部腫瘍より生検)。

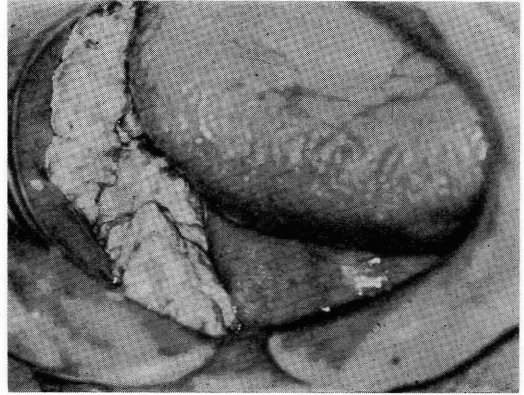


写真 1

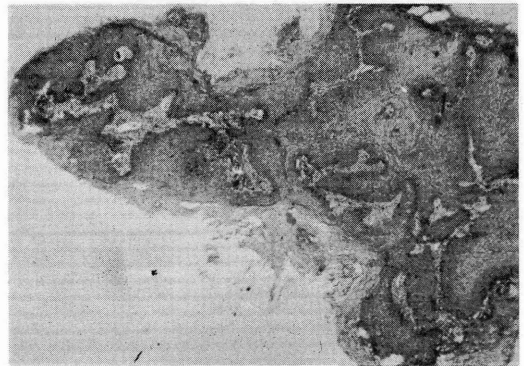


写真 2. a $\times 21$

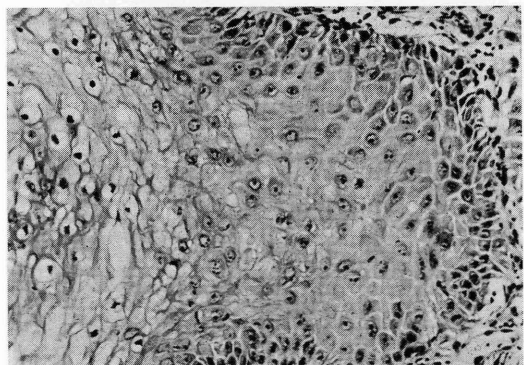


写真 2. b $\times 420$

病理組織学的所見：重層扁平上皮の乳頭状増殖と過錯角化が認められ、著明な acanthosis がある。上皮脚の延長が著明で、一部に細胞の配列不整が認められる。しかし異型核および極性の消失は認めず、基底膜は良く保たれ、上皮下への浸潤像は認めない。上皮下にはリンパ球を主とする軽度の炎症性細胞浸潤が認められ、毛細血管の拡張がみられる（写真2-a, b）。

治療並びに経過

生検直後、Bleomycin（以後 BLM と略記）15mg の静注を行い、以後週2回、1回15mg の筋注を行った。BLM の効果は30mg で周縁部から縮少傾向がみとめられ、計75mg において約50% の縮少平坦化を認めた。更に効果を期すため BLM 局所

注入1回3mg を週3回行った。なおこの時点より BLM の副作用防止の目的で、副腎皮質ホルモン、MDS などを併用した。BLM 局所注入15mg（計90mg）以後は著明な縮少はみとめられないため、筋注75mg、局注36mg（計111mg）の時点（写真3）で、これ以上の縮少は望めないと判断し、昭和46年5月20日、局麻下に電気メスで腫瘍の摘出術を施行した（摘出物 写真4）。術後経過は良好で、開口障害なども認めず、術後16日目に退院した。

同摘出物病理組織学的所見：治療以前に較べて、上皮の明らかな形態学的差異はみとめられないが、基底細胞の配列のみだれや、核分裂像がかえって目につく程である。上皮下には、リンパ球、形質細胞を主とする帯状の炎症性細胞浸潤が

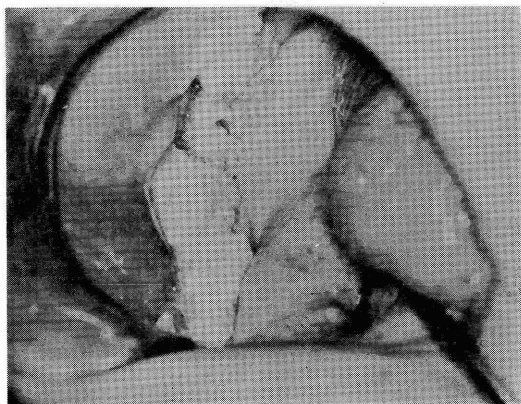


写真 3

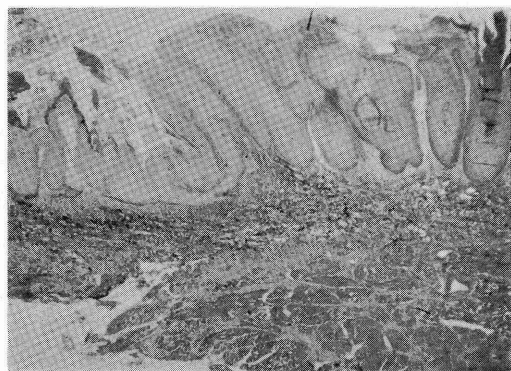


写真 5. a ×21

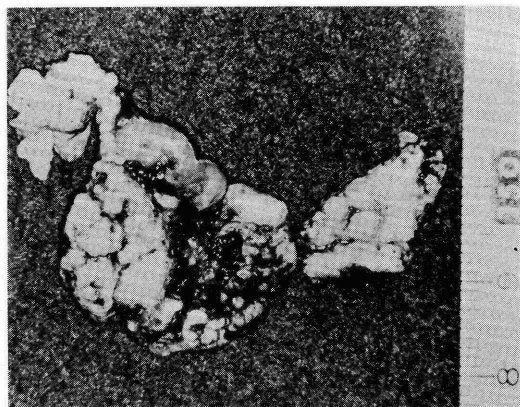


写真 4

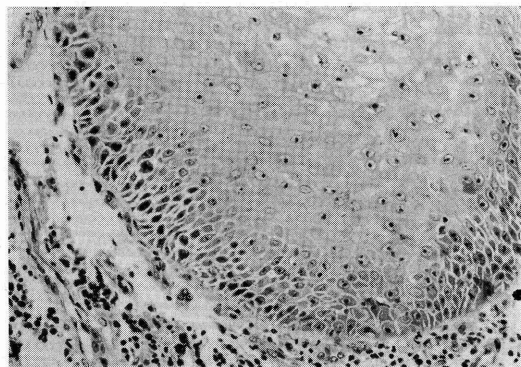


写真 5. b ×420

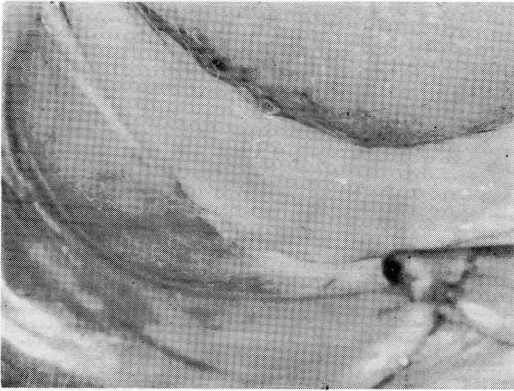
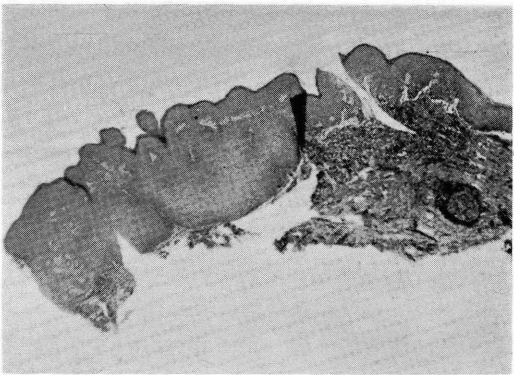
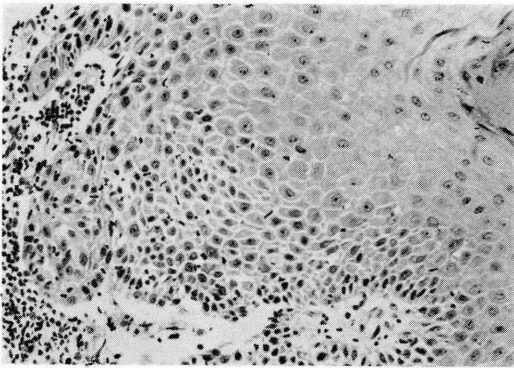


写真 6

写真 7. a $\times 21$ 写真 7. b $\times 420$

著明にみとめられ、上皮脚間には浮腫性的変化がある(写真5-a, b)。

その後定期的に follow up を続けていたが、昭和46年11月9日、術後約6カ月目に54]部の歯槽堤部に白斑状の膨隆を認めた(写真6)。大きさはおよそ3×9mm、硬く、表面は粗造で、無痛性

である。同腫瘍は幾分増大する傾向を認め、これを再発と考え、代謝拮抗剤 methotrexate を少量間歇投与方法¹¹⁾により週2回、1回2.5mg投与。30mgでわずかに縮小傾向がみとめられたが、以後著変が認められないため、昭和47年4月20日、42.5mgの時点で、局麻下に病変部を全摘出し、病理組織学的に検索した。

病理組織学的診断: Oral florid papillomatosis.

同病理組織学的所見: 前回、前々回と比較して上皮の増殖はそれほど著明ではないが、正常粘膜と比較して、表層の乳頭様過形成と acanthosis を認め、一部に基底細胞層の軽度の配列不整と、上皮下方向への増殖像がみられる。悪性の所見はみとめられない。上皮下の細胞浸潤は著明に認められる(写真7-a, b)。

その後、経過観察中であるが、今後十分な follow up を続けて行く考えである。

考 察

Oral florid papillomatosis (以後 OFP と略記) という名称は1960年に Rock と Fisher²⁾が粘膜の広範な部位に広がった、多発性、融合性の乳頭腫を OFP と記載したことに始まり、現在まで10例たらず報告されているが^{3~10)}、本邦では検索した限り林ら¹¹⁾の1例のみである。しかし、OFP と思われる病変に対して別の名称での報告もいくつか見られる。Thoma¹²⁾、Scheicher-Gottron¹³⁾、Tappeiner and Wolff⁹⁾、Barnett¹⁴⁾らの報告例がそれに当たると思われ、清水ら¹⁵⁾は、12年間にわたる再発性多発性口腔乳頭腫として報告している。既報告例を総合してみると OFP は種々の形状の活発な増殖巣を呈し、各種の治療に抵抗し、切除後も再発しやすく、臨床的には悪性を思わせる像を呈する。しかし、病理組織学的所見では悪性の基準として用いられる、lamina propria への浸潤、異型核分裂、polarity の著しい欠如、基底膜の崩壊などの所見は認められず、上皮の乳頭様過形成 papillomatosis と acanthosis が著明にみられ、基底膜は良く保たれ、基底細胞層には種々の程度の dysplasia が認められるとし

ている。本症例においても同様で、臨床像からは悪性が疑われたが、病理組織学的には悪性の決め手となる所見は認められなかった。また電顕像については Wechsler ら³⁾が正常粘膜、扁平上皮癌と OFP を比較検討しているが、それによると、OFP は正常粘膜と類似の所見を呈し、扁平上皮癌とは明らかに区別できるとしている。しかしながら Thoma と Goldman¹⁶⁾は乳頭腫は悪性化する潜在能を有する疾患とみなし、Dekaminsky ら⁵⁾、Samitz ら¹⁷⁾は OFP の治療中、扁平上皮癌が発生したと報告している。更に本症の悪性を思わせる臨床像、組織学的に一部に細胞の不整を認めた点より、通例の乳頭腫とは区別されるように思われ、一種の前癌病変と考えられる。特に Kanee⁷⁾は、verrucous squamous carcinoma への悪性転化を強調している。本症例は臨床的には癌、特に verrucous squamous carcinoma が疑われるかもしれないが verrucous squamous carcinoma にみられる組織学的な悪性像¹⁹⁾²⁰⁾を認めず、区別すべきであろうと考える。一方、Gorlin と Goldman¹⁸⁾は verrucous squamous carcinoma と OFP は多分同一の病変であろうと述べている。

本症発生の原因、ないし誘因としては、機械的刺激説、化学的刺激説、ウイルス説などがあげられている。機械的刺激、特に義歯床による慢性刺激を原因として林ら¹¹⁾は挙げているが、既発表例は、10症例中、記載のない2例と不明の1例を除き、7例は全部床義歯を装着している。本症例においても10年近く全部床義歯を装着しており、また初発症状が義歯床縁の不適合による右臼歯部の疼痛と同部粘膜の白変であったことから、不適合な床縁による慢性刺激が原因の一つとして重視される。しかし、ウイルス説の根拠となる報告もいくつかなされている²¹⁻²³⁾。Ullman²¹⁾は、小児の咽頭部乳頭腫のろ液で皮膚に類似の病変を生じさせ、また犬の口腔粘膜に感染を起させたと述べている。DeMonbreun と Goodpasture²²⁾は、Berkefeld ろ過器を用いて病変から得た抽出物を小犬の口腔粘膜へ接種して oral papilloma を発生させ、Irvine ら²³⁾は、牛の疣からの抽出物で4人

の小児の咽頭乳頭腫の縮小に成功している。一方、Wechsler ら³⁾は、自家ワクチンは無効であり、組織培養、電顕でもウイルスは検出できなかったとしながらも、初発誘発機序 initial exciting mechanism としてのウイルスの可能性を考え、増殖後にはこれが検出されないのかもしれないと述べている。

治療については、種々の治療がなされているが、既報告例を総合してみると、完全に満足できるものではないが、局所の全摘出が最も適当と思われる。放射線療法は、一般に否定的であり、Rock ら²⁾は組織の無差別な壊死を併発し、Walsh ら²⁴⁾は照射により乳頭腫が悪性変化したと報告している。化学療法については、podophyllin³⁾⁶⁾⁷⁾ methotrexate⁵⁾⁷⁾¹¹⁾ aminopterin⁶⁾ trichloroacetic acid⁷⁾ mercaptopurine⁴⁾ endoxan¹¹⁾ toyomycin¹¹⁾ などが使用されているが、葉酸拮抗剤に抑制効果が認められている。林ら¹¹⁾は葉酸拮抗剤 methotrexate の少量間歇投与法により90%以上の消失状態を維持し、Kanee⁷⁾は大量投与法を用い、好成績を得たと報告している。Samitz ら⁶⁾は葉酸拮抗剤 aminopterin を周期的短期持続投与法により使用し75~80%の抑制を維持したと述べているが、根治せしめるには至っていない。最近開発された扁平上皮癌に特異的にすぐれた効果を示す抗腫瘍性抗生物質 BLM を乳頭腫など良性病変に使用し、著効を示したという報告²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾があり、本症例にも BLM の投与を試みた。本剤のみでは消失させるには致らなかったが、短期間にかなりの縮小効果を認めた²⁸⁾。

結論として原則的には摘出が最善と思われるが、本症例の如く、広範囲にわたる例に対しては手術侵襲をできるだけ少なくし、術後の機能障害を最小限にするため、術前に化学療法によって腫瘍の縮小を計るべきであろう。その意味では BLM を使用することにより、ある程度の目的は達せられたと考えるが、今後使用量、使用法、副作用などについて、さらに検討しなければならない問題を残している。しかしながら悪性と誤診されることによる過度の根治療法はさけなければならず、

病理組織学的診断は不可欠である。6 カ月目の再発に対しては methotrexate を42.5mg投与したが、著変は認められず、結局、局麻下で摘出したが、今後再発を繰り返すことも考えられ、また前癌病変であることとを考えあわせ、十分な follow up を行いたい。

結 論

- 1 70才, 女性の8-3部の頬粘膜, 歯肉, 口腔底にわたる Oral florid papillomatosis と思われる1例を経験したので報告した。
- 2 臨床的には癌が疑われたが, 組織学的には OFP の所見である上皮の乳頭様過形成と acanthosis を認めるほかは, 悪性の決め手となる所見は認めなかった。
- 3 Bleomycin を投与し, およそ50%近い腫瘍の縮小を認め, その後, 摘出手術を施行した。
- 4 術後6 カ月目に再発し, methotrexate を投与したが, 著変なく再摘出した。
- 5 本症発症の誘因の一つとして不適合な義歯による慢性刺激が有力と考えた。

本論文の要旨は昭和47年3月18日, 新潟歯学会例会において報告した。

引 用 文 献

- 1) 石川梧朗, 秋吉正豊: 口腔病理学Ⅱ. 第1版, 永末書店, 960-962頁, 1969.
- 2) Rock, J. A. and Fisher, E. R.: Florid papillomatosis of the oral cavity and larynx. Arch. Otolaryng., **72**: 593-598, 1960.
- 3) Wechsler, H. L. and Fisher, E. R.: Oral florid papillomatosis. Arch. Derm., **86**: 480-492, 1962.
- 4) Knossew, I. S.: Papillomatosis Granulomatosis (Florid Oral Papillomatosis). Aust. J. Derm., **8**: 175-178, 1966.
- 5) Dekaminsky, A. R.: Papillomatosis florid oral su tratamiento con methotrexate. G. Ital. Derm., **107**: 821-836, 1966.
- 6) Samitz, M. H. and Weinberg, R. A.: Oral florid papillomatosis. Arch. Derm., **87**: 47-48, 1963.
- 7) Kanee, B.: Oral florid papillomatosis complicated by verrucous squamous carcinoma. Arch. Derm., **87**: 478-480, 1963.
- 8) Tappeiner, J. and Wolff, K.: Papillomatosis mucosae carcinoides (Oral florid papillomatosis). Der Hautarzt, **20**: 102-108, 1969.
- 9) Roenigk, H. H. and Lesowitz, S. A.: Acanthosis nigricans and oral florid papillomatosis. Arch. Derm., **99**: 119-120, 1969.
- 10) Benoit, J.: Papillomatose orale floride, dyskératose géante. Rev. de Stomatologie., **72**: 662-667, 1971.
- 11) 林 進武, 大浦重光, 銘荊 清, 宮田昌幸, 初谷宏一: Oral florid papillomatosis の1例, 日口外誌, **20**: 323-328, 1971.
- 12) Thoma, K. H.: Papillomatosis of the palate. O. S. O. M. O. P., **5**: 214-218, 1952.
- 13) Scheicher-Gottron, E.: Papillomatosis mucosae carcinoides der Mundschleimhaut bei gleichzeitigem Vorhandensein eines Lichen ruber der Haut. Z. Haut. u. Geschl. Kr., **24**: 99, 1958.
- 14) Barnett, J. G. and Hyman, A. B.: Oral florid verrucosis. Arch. Derm., **97**: 479-481, 1968.
- 15) 清水正嗣, 瀬戸皓一, 山城正宏, 小浜源郁, 小守 昭: 12年間にわたる再発性多発性口腔乳頭腫の1例. 口科誌, **16**: 492-498, 1967.
- 16) Thoma, K. H. and Goldman, H. M.: Oral Pathology. 5th ed., Mosby, St Louis, 1428-1435, 1960.
- 17) Samitz, M. H., Ackerman, A. B. and Lantitis, L. H.: Squamous cell carcinoma arising at the site of oral florid papillomatosis. Arch. Derm., **96**: 286-289, 1967.
- 18) Gorlin, R. J. and Goldman, H. M.: Thoma's Oral Pathology. Vol. **2**, 6th ed., 837-839, Mosby, 1970.
- 19) Ackerman, L. V.: Verrucous carcinoma of the oral cavity. Surgery, **23**: 670-678, 1948.
- 20) Goethals, P. L. Harrison, E. G. and Devin,

- K. D.: Verrucous squamous carcinoma of the oral cavity. *Amer. J. Surg.*, **106**: 845-851, 1963.
- 21) Ullman, E. V.: On the aethology of laryngeal papilloma. *Acta. Oto-laryng.*, **5**: 317-334, 1923.
- 22) Demonbreun, W. A. and Goodpasture, E. W.: Infectious oral papillomatosis of dogs. *Amer. J. Path.*, **8**: 43-56, 1932.
- 23) Irvine, E. W., Jr; Irvine, E. S., and Moffitt, O. P., Jr.: Treatment of laryngeal papillomas with bovine wart vaccine. *Cancer*, **14**: 636-638, 1961.
- 24) Walsh, T. E. and Beamer, P. R.: Epidermoid carcinoma of the larynx occurring in 2 children with papilloma of the larynx. *Laryngoscope*, **60**: 1110-1124, 1950.
- 25) 上野 正, 清水正嗣, 道 健一, 関山三郎: 顔面顎口腔領域に対する Bleomycin の臨床応用の使用経験. *口科誌*, **17**: 313, 1968.
- 26) 本多芳男, 大森一弘, 吉田孝一, 荒井邦彦: 著大な上顎歯肉部における Papilloma へのブレオマイシンの使用成績. *耳鼻咽喉科展望*, **12**: 247-249, 1969.
- 27) 市川篤二, 中野 巖, 広川 勲, 村田 貢: 新制癌剤 Bleomycin(BLM)による皮膚腫瘍(陰茎癌を含む)の治療. *CHEMOTHERAPY*, **16**: 882-903, 1968.
- 28) 常葉信雄, 広瀬達男, 海津俊樹, 新藤潤一, 岡光夫, 松木容人, 伊藤陸生, 田島 洸, 松川公敏, 丸山修一, 新家 昇: 口腔領域疾患に対する Bleomycin の臨床成績. *新潟歯学会誌*, **1**: 39-53, 1971.