

## Widespread Oral Leukoplakia as an Oral Potentially Malignant Disorder in Multiple Oral Carcinoma : A Case Report

Ryosuke KITA, Aya YOSHINO, Shiho HASHIGUCHI,  
Shintaro ISHIDA, Mika SETO, Seiji KONDO

*Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Medicine, Fukuoka University.*

### Abstract

The development of oral carcinoma is characterized by preceding mucosal lesions, such as red or white patches. The presence of oral precancerous lesions as a representative disease of oral leukoplakia is reportedly likely to progress to cancer in phases. According to the 2017 revised WHO classification of head and neck tumors, the concept of conventional oral precancerous lesions has been integrated with precancerous conditions and is now referred to as “oral potentially malignant disorder” (OPMD). A 63-year-old female patient with a history of resection of the right lower gingival carcinoma was diagnosed with multiple oral carcinoma. Lesions with white patches began to appear across the entire left buccal mucosa after five years of follow-up following resection of the right lower gingival carcinoma. One year later, under continuing follow-up, squamous cell carcinoma with white patches on the gingiva of the right upper jaw was diagnosed as a second cancer, and partial maxillary resection was performed. Six months later, white patches with an ulcer on the lower lip mucosa were diagnosed as squamous cell carcinoma as a third cancer, and resection was performed. We therefore considered the multiple oral carcinoma to be the cause of widespread oral leukoplakia as an OPMD. This resulted in no carcinogenesis appearing in the same area twice. Of note, no recurrence or metastasis related to the second or third cancers have been detected. OPMD is a mucosal lesion that is relatively common in clinical practice. To ensure the prevention and early recognition of oral carcinoma, it is important to develop appropriate management and therapeutic strategies based on the accurate recognition of this new concept as well as improve diagnostic skills.

**Key words :** Oral potentially malignant disorders (OPMD), Widespread oral leukoplakia, Multiple oral carcinoma

## 多発口腔癌患者における口腔潜在性悪性疾患としての 広範囲口腔白板症の治療経験

喜多 涼介 吉野 綾 橋口 志保  
石田晋太郎 瀬戸 美夏 近藤 誠二

福岡大学医学部医学科 歯科口腔外科学講座

**要旨 :** 口腔癌の発現の特徴は、白色斑点などの先行する粘膜病変、すなわち口腔白板症を代表的疾患とした口腔前癌病変の存在から段階的に発癌することが知られている。最近、この口腔前癌病変は、癌発生の危険性が増加した一般的な状態と定義される口腔前癌状態と統一され口腔潜在性悪性疾患 (oral poten-

tially malignant disorders : OPMD) と呼ばれるようになった<sup>1)</sup>。

症例は、63歳女性で多発口腔癌患者である。初発癌である右下顎歯肉扁平上皮癌の術後5年目に、右上顎歯肉、右舌下面、下唇粘膜および左頬粘膜に OPMD である口腔白板症が出現した。1年後と1年6か月後に右上顎歯肉、下唇粘膜の白板症はそれぞれ癌化したため、都度、腫瘍切除術を施行した。多発口腔癌の原因は、それぞれの癌化部位に存在した OPMD としての口腔白板症と推測されたため未処置であった左頬粘膜、右舌下面の口腔白板症に対しても切除術を行った。以降、同部位からの発癌は認めておらず、第2、3癌の再発・転移もなく経過は良好である。

OPMD は実臨床で比較的遭遇することの多い粘膜疾患である。この新概念への正しい認識と診断技能に基づいた適切な対応と治療方針を立案することが、口腔癌の予防と早期発見に重要である。

**Key words :** 口腔潜在的悪性疾患 (OPMD), 広範囲口腔白板症, 多発口腔癌

## はじめに

口腔癌は頭頸部癌に類する悪性腫瘍の総称で、その90%以上が扁平上皮癌である。我が国における口腔癌の罹患数は2005年で6,900人程度であり、全癌の約1%、全頭頸部癌の約40%を占める<sup>2)</sup>。口腔癌の危険因子としては喫煙や飲酒<sup>3)</sup>、歯列不正、不良補綴物、歯周病などの慢性的な刺激<sup>4)</sup>が挙げられ、発癌には複数の発癌因子が作用して、遺伝子変異が蓄積し、多段階に癌に移行すると考えられている。口腔癌の発現に際し、その70%までが持続性の赤色または白色斑点などの先行する粘膜病変が存在すると言われている<sup>5)</sup>。これらは「正常なものに比べて明らかに癌が発生しやすい形態学的な変化を伴った組織」であり、口腔前癌病変 (precancerous lesions) と呼ばれる<sup>1)</sup>。臨床的には白板症と紅板症が挙げられる。中でも口腔白板症は、口腔粘膜の角化亢進によって生じる白斑状の病変で、病理組織学的には上皮の異形成が特徴とされている粘膜疾患である。臨床型としては、均一型 (homogeneous type) と非均一型 (non-homogeneous type) の2型に分類される。均一型は全体的に薄く均一な白色または灰白色の病変である。一方、非均一型は、全体的に不均一な形状や色調を呈する病変で、概して均一型よりも癌化の可能性が高い。臨床上、粘膜の表面性状が凹凸不正の疣贅状や、正常よりやや赤い粘膜に多彩な斑状の白色突起のみられる斑状の場合、それらが多発性で広範囲に見られる場合は、特に注意を要する。一方、「明らかに癌発生の危険性が増加した一般的な状態」である口腔前癌状態 (precancerous conditions) という概念が知られており、その代表所見として口腔白板症同様に口腔粘膜が白色変化する疾患である口腔扁平苔癬が挙げられる<sup>6)</sup>。直近の WHO 頭頸部腫瘍分類の2017年の改訂<sup>1)</sup>では、これら従来の口腔前癌病変と口腔前癌状態の概念が統合されて口腔潜在性悪性疾患 (oral potentially malignant disorders : OPMD) と呼ばれるようになった (表1)。

表1. 口腔潜在的悪性疾患  
(WHO 頭頸部腫瘍分類 第4版, 2017)

紅板症
紅白板症
白板症
口腔粘膜下線維腫
先天性角化異常症
無煙タバコ角化症
リバーススモーキングに関連した口蓋病変
扁平苔癬
慢性カンジダ症
円板状エリテマトーデス
梅毒性舌炎
日光角化症 (口唇のみ)

OPMD は実臨床で比較的遭遇することの多い粘膜疾患である。口腔病変の専門家である口腔外科医が、この新概念への正しい認識と診断技能に基づいた適切な対応と治療方針を立案することが、口腔癌の予防と早期発見に重要であると考えられる。

今回、われわれは広範囲口腔白板症を OPMD として早期治療したことによって発癌の制御が達成できた多発口腔癌症例の1例を経験したので報告する。

## 症 例

患 者 : 63歳. 女性.

初 診 : 2011年6月.

主 訴 : 右下顎歯肉の腫れ.

既往歴 : 特記事項なし.

生活歴 : 飲酒/機会飲酒. 喫煙/なし.

現病歴 : 2011年7月、周囲に白斑病変を伴う右下顎歯肉癌 (扁平上皮癌, T2N0M0, Stage II) に対して腫瘍切除術を施行された。その後、再発・転移は認められず、5年の経過観察期間が過ぎた。しかしながら2016年頃より別部位である左頬粘膜に凹凸不正な白斑が広範囲に出

現し始め、2017年頃には、右上顎第2小臼歯と第1大臼歯間の頬側角化歯肉部から歯肉頬移行部粘膜、右舌下面、下口唇粘膜に白斑は拡大していた。同年12月、右上顎第2小臼歯と第1大臼歯間乳頭部角化歯肉に隆起性腫瘍が認められた（図1）。

現 症

全身所見：特記事項なし。

口腔内所見：右上顎第2小臼歯と第1大臼歯間乳頭部角化歯肉に3×3mm大の隆起性腫瘍を認めた。境界は明瞭で一部顆粒状の潰瘍を伴っていた（図2A）。歯肉頬移行部粘膜には、わずかに白斑が見られ、表面は粗造であった。左頬粘膜、右舌下面、下口唇粘膜の白斑は臨床的にそれぞれ非均一型・疣贅状、均一型・敷石状、非均一型・斑状の白板症であり、広範囲に渡っていた（図2B, C, D）。よって、右舌下面（均一型・敷石状）、左頬粘膜（非均一型・疣贅状）、下口唇粘膜（非均一型・斑状）白板症および右上顎歯肉悪性腫瘍の疑いと臨床診断とし、確定診断のため各種画像検査と並行して右上顎歯肉部、左頬粘膜部に関しては、生検組織に対する組織学的検査を行った。

パノラマX線検査所見：歯槽骨および顎骨の異常吸収像は認めなかった。

造影CT検査所見：顎骨の異常吸収および頸部リンパ節異常は認めなかった。

FDG-PET CT検査所見：異常集積は認めなかった。

病理組織学的所見：左頬粘膜は過角化と顆粒層の肥厚を伴う扁平上皮、基底層の軽度異形細胞がみられた。右上顎歯肉は扁平上皮の広範囲に異型上皮細胞の増殖、核の大小不同、明瞭な核小体、核分裂像を伴っており、一部は浸潤していた。左頬粘膜軽度上皮異形成、右上顎歯肉扁平上皮癌（cT1N0M0, Stage I）の術前診断であった。

処置および経過

左頬粘膜の上皮異形成は、病変部位が複数箇所に存在し、広範囲にまたがっていたが、細胞異形が軽度で待機が可能と考えられたため、まずは右上顎歯肉癌の加療に注力することとなった。2018年1月、右上顎歯肉頬移行部粘膜の白斑病変を含めた右上顎骨部分切除術を全身麻酔下で施行した。術式としては腫瘍を中心に右上顎側切歯遠心から上顎結節部までの歯肉と上顎歯槽骨を歯と共に切除した。切除標本の病理組織学的検索では、不規則な胞巣状、索状の重度異形細胞の上皮内増殖と間質浸潤を認めた。骨浸潤はなかったが、腫瘍周囲に乳頭腫症を伴う上皮過形成を認めた。以上より、術前の画像検査でリンパ節、遠隔転移が見られなかったことと併せ、進展度はpT1N0M0, Stage I（UICC第8版）であった。術後創傷治癒は良好で外来経過観察となっていた。その後、同年7月の定期受診にて、斑状白板症のあった下口唇粘膜に4×4mm大の中心に潰瘍形成を伴う腫瘍を新たに認めた（図3A）。生検組織診で扁平上皮癌の診断を得たため、全身状態および各種画像検査で局所の状態を再評価した。その結果、臨床診断はリンパ節、遠隔転移



図1 臨床経過図

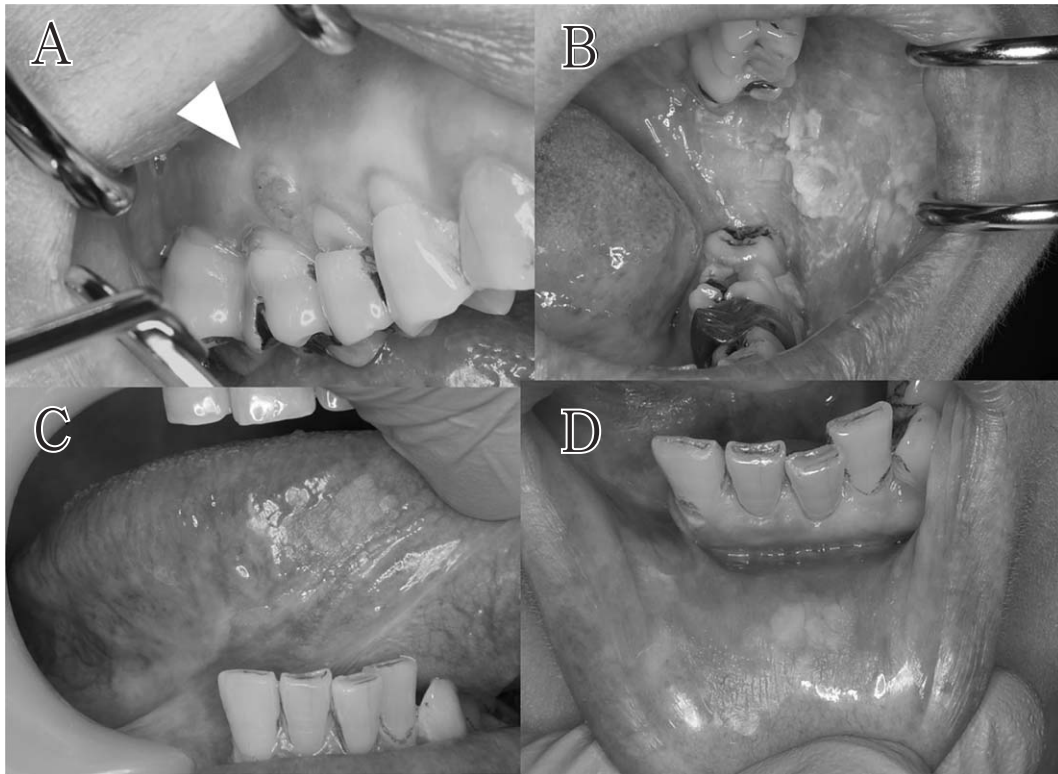


図2 第2癌発生時の口腔内写真

- (A) 右上顎第2小白歯と第1大歯間の角化歯肉に3×3mm大、半球状で中心部潰瘍形成を伴う腫瘍(▽部)
- (B) 左頬粘膜から白後部にかけて辺縁不整な、疣贅状、斑状の不均一な白斑。
- (C, D) 右舌下面, 下唇粘膜に非薄で広範囲に広がる均一な白斑。

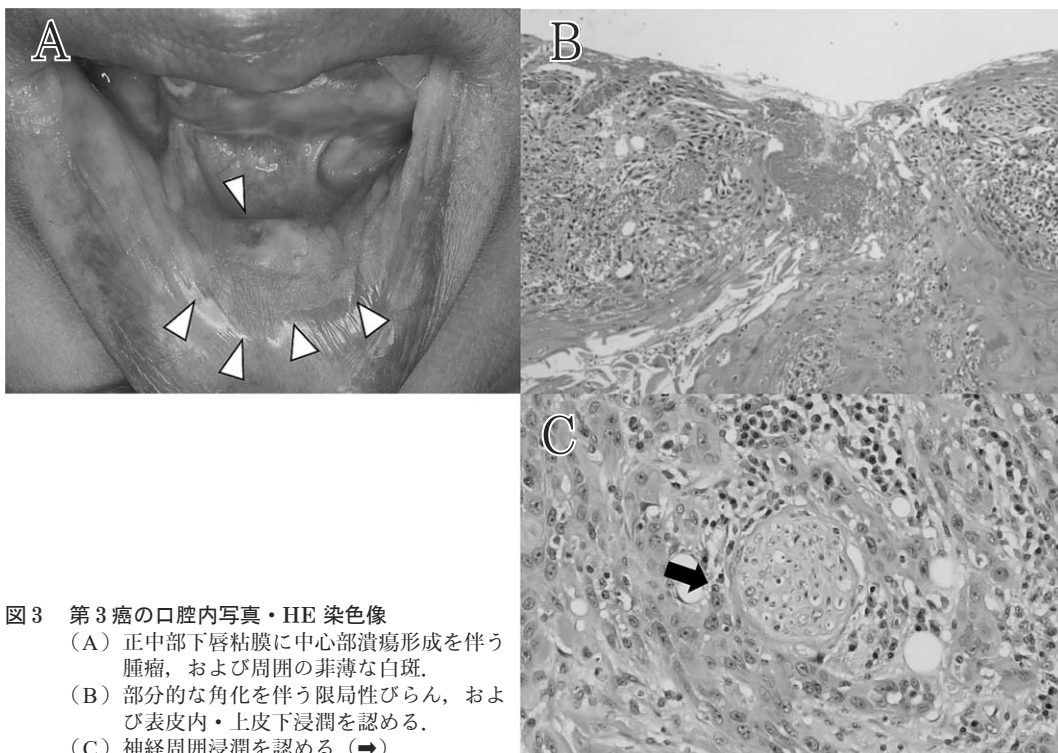


図3 第3癌の口腔内写真・HE染色像

- (A) 正中部下唇粘膜に中心部潰瘍形成を伴う腫瘍, および周囲の非薄な白斑。
- (B) 部分的な角化を伴う限局性びらん, および表皮内・上皮浸潤を認める。
- (C) 神経周囲浸潤を認める(→)

を伴わない下口唇粘膜扁平上皮癌（cT1N0M0, Stage I, UICC 第8版）であったため、同年8月全身麻酔下に腫瘍辺縁から周囲10mmの正常組織を安全域として設定し、腫瘍切除術を施行した。切除標本での病理組織学的診断は、限局性の神経周囲浸潤と、脈管浸潤を伴う中分化扁平上皮癌であった（pT1N0M0, Stage I, UICC 第8版）。（図3B）。口腔扁平上皮癌が1年以内に口腔内別部位である右上顎歯肉、および下口唇粘膜に出現したことから同時性多発癌と考えられた。今後も新規病変が発生する可能性を考え、慎重に経過観察を行った。右下顎歯肉癌を第1癌とするならば、第2癌の右上顎歯肉癌、第3癌の下口唇粘膜癌ともに臨床的に癌化しやすい型の白板症から続発し、さらに癌化のサイクルが短縮していることから、処置の及んでいない右舌下面および左頬粘膜の白板症、特に疣贅状白板症の左頬粘膜にも癌化の可能性を懸念した。このため、OPMDとして当該部位の白板症の早期完全切除が必要と判断した。2018年11月右舌下面・左頬粘膜白板症に対して切除術を施行した。左頬粘膜の切除標本には、上皮は乳頭状増生、著明な過角化、顆粒層の肥厚を認め、間質には炎症細胞浸潤を伴う疣贅状増殖が認められた。異型細胞はなかったが、免疫染色でヒトパピローマウイルス（Human papillomavirus：HPV）陽性であった。術後、1年後に癒痕による開口障害が出現したが、右舌下面および左頬粘膜部位からの発癌は認めていない。また、第2、3癌の再発・転移もなく経過は良好である。

考 察

OPMDとしての口腔白板症の癌化は、性、年齢、臨床型、部位、発症様式、上皮異形成の有無が影響されている<sup>7)</sup>。女性の、そして50歳以上の白板症は癌化しやすい<sup>8)</sup>。癌化を来しやすい白板症の肉眼所見は疣贅型、結節型、潰瘍型および紅斑混合型のいわゆる非均一白板症であり、発生部位および形式は舌、頬粘膜、口底などの可動粘膜で、多中心性、あるいは多発性のものである<sup>7)8)</sup>。口腔白板症の癌化率は、海外では0.13~17.5%<sup>9)10)</sup>、わが国では3.1~16.3%<sup>11)~13)</sup>と海外と比べ大きな差はない。発症してからの経過観察期間が長期になるに従い癌化率が高くなるとされ<sup>14)</sup>、AmagasaらやThomsonらの報告によると5年累積癌化率は、1.2~14.5%、10年累積癌化率は2.4~29.9%と経過に伴い癌化率が上昇することが示されている<sup>13)15)</sup>。口腔粘膜上皮の悪性化のメカニズムとして、多段階発癌が知られている。すなわち、染色体9p欠失により正常粘膜が過形成を起し、17p欠失などにより癌抑制遺伝子TP53異常を生じて上皮異形成が生じる。さらに癌遺伝子である上皮増殖因子受容体（Epidermal Growth Factor receptor：EGFR）増幅、MET遺伝子増幅、さらにはトランスフォーミング増殖因子（Transforming Growth Factor- $\beta$ ：TGF- $\beta$ ）異常などの遺伝子変異が累積し、癌化に至る（図4）。また、口腔癌では異形上皮が多発し、独立した場所から癌が多発するfield cancerizationが知られている<sup>16)</sup>。これは、発癌物質に曝露された粘膜には、広い範囲に渡って癌化が

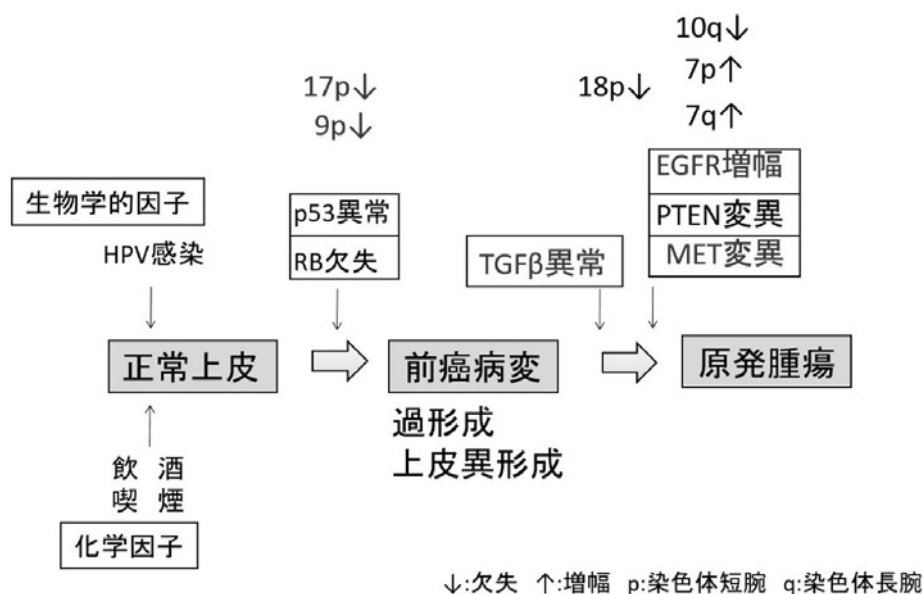


図4 口腔粘膜上皮の多段階発癌  
 RB：retinoblastoma  
 PTEN：phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10

「条件づけられた上皮」の場合、あるいは「運命付けられた粘膜」が存在するということが、さらに発癌物質に長期間曝露されることにより粘膜に異形上皮が多発し、それが癌化するという概念である。実際に、多発口腔癌の発症はよく知られており、口腔扁平上皮癌と診断された症例の1.4~10.1%<sup>12)17-19)</sup>に発生すると報告されている。多発癌の発生期間としては、第1癌術後から平均5年以降に第2癌が発生する異時性癌の報告が多い<sup>20)21)</sup>。第3癌の発生も同様に長期間を要するとされ、一般的には長期経過を経て多発すると考えられるが、1年以内の短期間に発生したとする同時性癌の報告<sup>22)</sup>もある。

自験例は女性で、第1癌発症時は63歳であったが、喫煙、飲酒もなく、さらに慢性的機械的刺激も見当たらず、疫学的には、口腔癌に対する発症危険因子は特に認められなかった。しかし、第2、3癌の発症時は68歳となり、さらに口腔内の様々な箇所にも OPMD としての斑状、疣贅状の非均一な白板症が広範囲に存在するようになった。よって加齢に伴い白板症が顕著になり、癌化の危険性が高まったと考えられる。また、左頬粘膜の疣贅型白板症の病理組織診断で HPV 陽性であったが HPV 感染が中咽頭癌と同様に<sup>23)</sup>口腔癌の発癌にも関与する可能性は指摘されており、口腔癌では正常口腔粘膜より4.7倍高率に HPV 検出されたとの報告もある<sup>24)</sup>。よって、本症例においても、HPV 感染が、発症危険因子であった可能性は否定できない。多発口腔癌の診断基準は、UICC 分類による発癌部位が異なること、同側性の場合、2つの病巣間に連続性がなく、臨床的に 2.0cm 以上離れていること、病理組織学的に各々が癌であることと規定されている<sup>2)</sup>。本症例で切除された癌はすべて扁平上皮癌であり、右下顎歯肉、右上顎歯肉、正中下口唇粘膜といずれも部位が異なっており 2.0cm 以上離れていることから、多発口腔癌の診断基準に一致した。第1癌から第2癌の発生は5年6か月で異時性口腔癌と考えられたが、第2癌から第3癌の発生間隔は7か月と短期間であり同時性口腔癌とみなすことができる。癌化の期間が短いことは上皮異形成が高度になっていることと相関することが明らかにされており<sup>25)</sup>、右舌下面と左頬粘膜の白板症は OPMD でありいつ癌化してもおかしくない状態と考えられた。

口腔白板症の治療法には全切除、レーザー治療、凍結療法があるが、病変が広範囲におよび術後の機能障害が

懸念される場合は、嚴重に経過観察し癌化の際には速やかに対処するという治療戦略が一般的である<sup>26)</sup>。一方、川辺ら<sup>5)</sup>は口腔白板症が口腔多発癌の危険因子であることは明白であり、故にその予防には積極的な除去が必要であると主張している。自験例でも、川辺らの主張に倣い、第3癌の切除後、右舌下面と左頬粘膜の OPMD としての口腔白板症の広範囲残存は、遺伝子異常の蓄積による悪性形質転換がいつ起こってもおかしくない状態と判断し、切除術を施行した。瘢痕による開口障害は出現したものの、以降の発癌は見られていないため、治療利益は十分にあったと考える。

OPMD としての広範囲白板症の積極的な治療が、多発口腔癌の予防に繋がるという精度の高い科学的証拠は現時点で存在しない。しかしながら、頭頸部領域の広範囲白板症の切除後に再発率を検討した症例の集積報告検証で、いずれも高い再発率を示していることから(表2)、切除を中心とした積極的な治療が、単発の口腔癌の発生はもちろん、多発口腔癌の発生防止に貢献している。

## 結 語

多発口腔癌患者における口腔潜在性悪性疾患としての広範囲口腔白板症の治療を経験した、癌化するおそれのある OPMD に対する積極的な治療は、口腔癌の予防と早期発見に貢献し、最終的な生存率の向上につながる可能性がある。口腔の専門家としてのわれわれ口腔外科医が、この新概念への正しい認識を持ち、適切なマネジメントを行うことが、口腔癌の予防と早期発見に重要である。

## 文 献

- 1) El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ: WHO Classification of Head and Neck Tumors 4th ed. 112-114, 2017.
- 2) 日本口腔腫瘍学会／編：口腔癌虎使い規約 第2版. 7, 金原氏出版, 東京, 2019.
- 3) Takezaki T et al.: Tobacco, alcohol and dietary factors associated with the risk of oral cancer among Japanese. Jpn J Cancer Res 87: 555-562, 1996.

表 2. OPMD として切除された広範囲白板症 (≥200mm<sup>2</sup> または多発性) の再発率

報告年	報告者	症例数	再発数	再発率
2015	Mongedás-Vegara et al. <sup>27)</sup>	15	7	46.7%
2017	Montero L et al. <sup>28)</sup>	63	14	22%
2019	Jonas S et al. <sup>29)</sup>	34	17	50%

- 4) Javed F, Warnakulasuriya S : Is there a relationship between periodontal disease and oral cancer? A systematic review of currently available evidence. *Crit Rev Oncol Hematol* 97 : 197-205, 2016.
- 5) 川辺良一・他 : 口腔多発癌の背景因子に関する検討. *日口外誌* 45 : 421-426, 1999.
- 6) 天笠光雄・他 : 口腔白板症の臨床型, 治療法と予後に関する研究 —特に白板症の悪性化について—. *日口外誌* 24 : 243-252, 1978.
- 7) 鷺津邦雄 : 舌がんの早期診断と治療基準の確立に関する研究. 昭和55年度厚生省がん研究助成金による研究報告集 国立がんセンター. 462-470, 1981.
- 8) 太田和俊・他 : 口腔白板症の臨床病理学的検討. *日口外誌* 49 : 439-445, 2003.
- 9) Silverman S et al. : Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57, 518 industrial workers of Gujarat, India. *Cancer* 38 : 1790-1795, 1976.
- 10) Silverman S et al. : Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer* 53 : 563-568, 1984.
- 11) 鷺津邦雄・他 : 口腔の前がん状態の臨床. *癌の臨床* 27 : 942-947, 1981.
- 12) 黒川英雄・他 : 口腔白板症の臨床病理学的検討. *口科誌* 47 : 61-67, 1998.
- 13) Kuribayashi Y et al. : Long-term outcome of non-surgical treatment in patients with oral leukoplakia. *Oral Oncol* 51 : 1020-1025, 2015.
- 14) 川辺良一, 藤田浄秀 : 生存時間分析 : 口腔白板症の悪性化に関する研究への応用. *日口外誌* 7 : 45-58, 2001.
- 15) Amagasa T, Yamashiro M, et al. : Oral leukoplakia related to malignant transformation. *Oral Science Int* 3 : 45-55, 2006.
- 16) Thomson PJ. : Field change and oral cancer : new evidence for widespread carcinogenesis? *Int J Oral Maxillofac Surg* 31 : 262-266, 2002.
- 17) 佐藤孝幸・他 : 口腔内多重癌の治療法に関する検討. *頭頸部腫瘍* 29 : 581-586, 2003.
- 18) 足利雄一・他 : 口腔内多発癌の臨床的検討. *北海道歯誌* 37 : 20-24, 2016.
- 19) 塩谷健一・他 : 口腔内多発癌の臨床的検討. *口腔腫瘍* 4 : 257-263, 1992.
- 20) 佐藤孝幸・他 : 口腔内多重癌の治療法に関する検討. *頭頸部腫瘍* 29 : 581-586, 2003.
- 21) 山下佳雄・他 : 異時性口腔多発癌10例の臨床的検討. *口腔腫瘍* 17 : 137-142, 2005.
- 22) 大内 治・他 : 口腔多発癌 4 例の臨床経過に関する検討. *日口外誌* 40 : 762-769, 1994.
- 23) Ndiaye C, et al. : HPV DNA, E6/E7mRNA, and p16NK4a detection in head and neck cancers : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 15 : 1319-1331, 2014.
- 24) Miller CS et al. : Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma : a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 91 : 622-635, 2001.
- 25) Van der Waal I : Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa ; present concepts of management. *Oral Oncol* 46 : 423-425, 2010.
- 26) 風岡宜暁・他 : 口腔白板症の臨床病理学的検討. *日口外誌* 36 : 2300-2305, 1990.
- 27) A. Mogedas-Vegara et al. : The treatment of oral leukoplakia with the CO<sub>2</sub> laser : A retrospective study of 65 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 43 : 677-681, 2015.
- 28) Monteiro L et al. : Type of surgical treatment and recurrence of oral leukoplakia : A retrospective clinical study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 22 : e520-526.
- 29) Sundberg J et al. : Recurrence rates after surgical removal of oral leukoplakia—A prospective longitudinal multicentre study. *PLoS ONE* 14 : e0225682, 2019.

(令和 2. 6. 15受付, 令和 2. 11. 30受理)

「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態 : なし」