耳下腺 Mucoepidermoid Tumor の5 症例

加納 直行*・中嶋 安彬**・深沢 達也***
藤村 英一*・永原 国彦****・牧本 一男*

The Mucoepidermoid Tumor of the Parotid Gland —A Clinicopathological Review of Five Cases—

Naoyuki Kanoh, Yasuaki Nakajima, Tatsuya Fukazawa,
Eiichi Fujimura, Kunihiko Nagahara and Kazuo Makimoto

(Kyoto University)

A review of five instances of the mucoepidermoid parotid tumor showed that clinically these tumors were found to have a good prognosis and histopathologically, PAS-staining appeared to be useful in differentiating this tumor from well-differentiated squamous cell carcinoma.

A patient with skin invasion experienced regional recurrence five times and received four operations as well as cobalt radiation of 6,000 rads during a period of ten years.

はじめに

唾液腺腫瘍，特に耳下腺腫瘍は頭頸部領域の中でも最も多彩な組織型を示す腫瘍の一つである。このため，これまでに多数の組織分類が提唱されている。この中で示唆に富むものとして，1953年の Foote, Frazell の分類¹⁾がある。その後，S. Rauch (1959)²⁾，J. F. Smith (1964)³⁾，C. M. Eneroth (1964)⁴⁾，L. V. Ackerman (1968)⁵⁾，R. W. Evans (1970)⁶⁾ 等もこれについて発表している。また，Foote, Frazell の分類は766例の耳下腺腫瘍症例を基にしてなされており，現在でもこれを参照して組織分類を行なっている病理組織学者もいる。1972年，W. H. Oによる唾液腺腫瘍の組織分類(表1⁷⁾)が発表され，以来，それに基づく組織分類が一般的となっている⁸⁾。Mucoepidermoid Tumor の項目は，W. H. Oの分類では，I のBに置かれている。

Mucoepidermoid Tumor の定義は，W. H. Oによると，“A tumor characterized by the presence of squamous cells, mucous-secreting cells and cells of intermediate type” となっており，1974年の Armed Forces Institute of Pathology (A. F. I. P.)⁹⁾では，“Mucoepidermoid tumor is characterized by the presence of squamous cells, mucos-secreting cells, and cells of intermediate type,” と定義づけられている。

*京都大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：松学教授）

**京都大学医学部病理学教室（主任：浜島義博教授）

***福井赤十字病院耳鼻咽喉科

****国立京都病院耳鼻咽喉科

今回、我々は、耳下腺 Mucoepidermoid Tumor の新鮮例 3 例、既手術 2 例、計 5 症例を対象とし、その臨床像の特徴と H E 染色と P A S 染色による病理組織学的検索を行なったので報告する。

表一 I 唾液腺腫瘍の病理組織分類
(W. H. O. 1972年による)

Histological Classification, WHO 1972	
1. Epithelial Tumours	1. Adenoid cystic carcinoma
A. Adenomas	2. Adenocarcinoma
1. Pleomorphic adenomas	3. Epidermoid carcinoma
2. Monomorphic adenomas	4. Undifferentiated carcinoma
a. Adenolymphoma	5. Carcinoma in pleomorphic adenoma
b. Oxyphilic adenoma	(Malignant mixed tumour)
c. Other types	2. Non-Epithelial tumours
B. Mucoepidermoid tumour	3. Unclassified tumours
C. Acinic cell tumour	4. Allied conditions
D. Carcinomas	A. Benign Lymphoepithelial Lesion
	B. Sialosis
	C. Oncocytosis

症 例 の 検 討

今回の 5 症例は、過去10年間（昭和45年～昭和54年）の京都大学医学部耳鼻咽喉科学教室全耳下腺腫瘍68例中の 5 例で、いずれも術後 5 年の経過を経たものである。

A. 術前臨床所見

表 2 に 5 例の術前の症状と所見を一括して示してある。第 2 例と第 3 例は既手術例（他院手術例）である。3 例が30才代、1 例が40才代そしてのこりの 1 例は15才の症例であった。また、このうち、男性が 3 例、女性が 2 例あった。術前、全例に自発痛、圧痛、しびれ感はなく、顔面神経麻痺（視診による）も認めていない。皮

膚および深部組織との癒着については、既手術の 2 例が唾液瘻孔を形成し癒着を示したが、新鮮 3 症例にはそれを認め得なかった。また、開口障害はいずれの例にも認められなかった。腫瘍の大きさは、最小 2 cm、最大 7 cm の径のものであった。

術前には、これらの腫瘍はいずれも混合腫瘍が疑われている。なお、最近では補助診断法として、R. I. Scincigraphy, CT, 超音波法等が採用されるようになってきているが、昭和45年頃の症例では、これらの方法は採用されていない。

B. 治療と臨床経過

表一 2 術前臨床所見

Cases					
	pain	facial palsy	skin	fixation base	greatest dimentoin
1, 34 f	—	—	—	—	3 cm
(2,) 36m	—	—	+	+	7 cm
(3,) 44 f	—	—	+	+	5 cm
4, 33m	—	—	—	—	2 cm
5, 15m	—	—	—	—	3 cm

() ; Previously treated.

表—3 治療と臨床経過

Rec. 再発, 下線は既手術症例を示す.

1.	S. 44——S. 47—S. 51 (Co.) ——S. 55	
	Subtotal* Rec. Total** Alive	
2.	S. 45—— S. 45——S. 55	
	Open Biopsy Total* ** Alive	
3.	S. 42——S. 43——S. 44——S. 48——S. 51——	
	(op) Co. Total* ** OP Rec.	
	——S. 53——S. 54	
	Rec. Dead	
4.	S. 50——S. 55	
	Lateral Alive	
5.	S. 45——?	
	Subtotal	
* Facial Nerve Suture		
** Neck Dissection		

表—4 予後と治癒率

	3 years	5 y.	10 y.
Alive	6 cases(* 4)	5 (* 4)	4 (* 3)
Dead (Tumor)	3	3	
Dead (Others)	2	2	
All	11	10	
Survival Rate	54.5%	50.0%	

* The numbers of Mucoepidermoid Tumor

表3には、治療を中心に臨床経過を示してみた。第1例は、昭和44年に耳下腺全摘と顔面神経縫合術が行なわれたが、昭和47年に局所再発が認められた。この際、患者は手術を拒否、昭和51年に至って、再手術が施行された。術後6000 rad の Co 照射をうけている。現在のところ(昭和55年)、再発の徴を認めていない。

第2例は、昭和45年4月に他院で手術をうけたが、全摘は行われず Open biopsy に終わっている。この際、摘出標本から、組織診断が行われている。同年7月本院に転科、耳下腺全摘出術、頸部廓清術、および顔面神経縫合術を受け

ている。以後10年を経ているが現在のところ再発をみていない。

第3例は、他院で昭和42年、手術をうけている。昭和43年、再発を来したため Co 照射6000 rad をうけた。昭和44年再び発症したので当科入院、昭和44年、耳下腺全摘出術、頸部廓清術、顔面神経移植術をうけている。その後、症状なく経過したが、昭和48年局所に再発、当科で腫瘍摘出術を施行した。次いで昭和51年、53年に頸部に再発を来し当科で手術がなされた。昭和54年、急性肝炎で他院で死亡した。剖検はされていない。

第4例は、昭和50年、耳下腺浅葉切除が施行されている。現在まで5年を経過するが再発の徴はない。

第5例は、昭和45年に耳下腺亜全摘術が行われているが、その後の消息がつかめていない。

以上の5症例で、遠隔部に転移をみたのはなかった。

C. 予後

病理組織学的検討

本腫瘍の病理組織所見を表5に示した。肉眼所見では、腫瘍は固く、断面は灰白色を呈し、通常嚢胞を形成しており、良性混合腫瘍との区別が困難である。また、被膜の一部が破壊されている事が多い。このことは、単純な腫瘍核出による摘出術が再発防止上適切でないことを示

表—5 Mucoepidermoid Tumor の病理組織所見

1. Gross.
 - a. Rarely completely encapsulated
 - b. Solid
 - c. Commonly cysts
2. Microscopic
 - a. Mucous-secreting cells
 - PAS stain, mucicarmine stains
 - b. Epidermoid cells (Squamous cells)
 - intercellular bridges
 - keratinization
 - c. Intermediate cells
 - d. Mitoses-rarely

図—1 第2例の病理組織所見。(200倍H E) Squamous cell の増殖が著明である。

前述の如く、3例に10年余の生存、1例に5年余の生存がある。

表4に、耳下腺悪性腫瘍全例(11例)の予後を示した。表中の※印が、Mucoepidermoid Tumor と診断された症例数である。このように、3年生存6例中4例、10年生存4例中3例が Mucoepidermoid Tumor 症例である。

図—2 第2例の病理組織所見。P. A. S. による. mucus-secreting cell が証明される。

図—3 第3例の病理組織所見(40倍P A S染色) 皮脂腺直下にP A S染色陽性の腫瘍組織が認められる。

している。本腫瘍は顕微鏡的には Mucous-secreting cell と Epidermoid cell (Squamous cell) からなる腫瘍である。Mucusは、P. A. S 染色陽性 Mucicarmin 染色陽性である。

図-1 に、第2例のHE染色による病理組織像(200倍)を示してある。Squamous cell の増殖が著明であり、図の右側と下部に胞体の明かい細胞が認められる。

図-2 には同部の P. A. S 染色所見を示してある。P. A. S 染色陽性であることより Mucous-secreting cell の存在が明らかとなり、鑑

別が容易となっている。

図-3 には第3例の病理組織所見(P. A. S 染色, 40倍)を示している。上部に皮膚、上部左側に皮脂腺が認められる。皮脂腺直下から下方にかけて P. A. S 染色陽性の腫瘍組織が認められる。腫瘍の structural atypy が著明である事が注目される。この症例での組織学的特徴は structural atypy が著明で浸潤傾向を有していることであり、術後10年余の期間に、局所再発をくりかえし、放射線治療と4回におよぶ再手術を受けている。

考 按

Mucoepidermoid Tumor は、Volkman が1895年に最初の1症例を報告している¹⁰⁾。以後、Masson, Berger (1924)¹¹⁾, De, Tribedi (1939)¹²⁾ 等が、典型的症例を発表した。この他にも Schilling (1921)¹³⁾, Fick (1909)¹⁴⁾ 等が報告を行なっている。1945年、Stewart, Foote, Becker らが45症例について詳細な検討を加えている¹⁵⁾。これらの報告により本症が認識され、周知されるに至った。以後、1954年、Woolner¹⁶⁾ が17例の、Gray (1963)¹⁷⁾ が29例の Mucoepidermoid tumor を報告している。Healey¹⁸⁾ (1970) は61例を Mucoepidermoid carcinoma の名のもとに報告している。1970年 Eversole¹⁹⁾ 等が発表した論文では、815 例の既報告例について統計的観察がなされている。先述の如く1972年には、W. H. Oより⁷⁾、唾液腺の病理組織分類が発表され Mucoepidermoid tumor として、その病理組織学的定義が明らかにされた。

発生頻度は、全耳下腺腫瘍の6~9 %⁹⁾¹⁰⁾¹⁵⁾ といわれる。我々の過去10年間の症例においては本腫症は全耳下腺腫瘍68例中5例(7.3%)であった。年齢分布については20才より60才代にいたるまで広い分布がみられ⁹⁾、そのピークは50才~60才である⁵⁾¹¹⁸⁾ という報告と30才代が多い¹⁹⁾ という報告がある。また、15才以下の小児についての調査をみると、Krolls²⁰⁾ 等は、唾

液腺悪性腫瘍35例のうち、20例にこの種の腫瘍があったと報告し、Castro²¹⁾ 等も小児においては耳下腺悪性腫瘍18例中15例を占めていたと発表している。このように、小児における発生頻度が、他の組織型に比し極端に高い事が注目される。Hendrick²²⁾ は1才児症例のを報告している。この腫瘍が若年層に発生しやすい傾向を示すことは、良性混合腫瘍に類似した面を有することを示している。

性別発生頻度については、女性における発生頻度がやや多いとする報告がみられるが¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾、Eversole¹⁹⁾ は男性における発生頻度がやや高く、その割合は59.3%であったと述べている。

次に症状についてのべる。一般的にいて、自発痛は悪性度の高い腫瘍にその出現頻度が高い²³⁾。本腫瘍では自発痛を認めない事が多く、我々の5症例にもこの症状を認めていない。

顔面神経麻痺については、それを認めないとする報告が多い。我々の5例においてもその通りであった。しかし、Mucoepidermoid tumor を、high grade malignancy と、low grade malignancy に分けるべきとの見解もあり、high grade malignancy 症例には、顔面神経麻痺が多発するといわれている¹⁾¹⁶⁾¹⁷⁾²⁰⁾²⁴⁾²⁵⁾ Eneroth²⁶⁾ 等は耳下腺の全悪性腫瘍278例について、術前の顔面神経麻痺と転移の有無の相関

を検索しているが、顔面神経麻痺を有する症例は、77%に転移を認め、前者の症状をみない症例では27%にしか転移を認めなかったと報告している。

治療は完全摘出を第一とする。病理組織の項でのべたように、この腫瘍の被膜はしばしば破壊されている⁹⁾。また、手術時に良性混合腫瘍と区別が困難であり、従って、顔面神経を保存しようとする余り、腫瘍の播種をおこす可能性もあり得る。従って、再発防止のためには、正常組織を含めて腫瘍を摘出する心構えが肝要である。局所再発をみた2例には、我々は放射線療法を併用した。A. F. I. P.⁹⁾の報告で、Mucoepidermoid tumor は、relatively radiosensitive と述べているからである。しかし、一般的には、この腫瘍は放射線単独療法の適応はないと考えられている²⁷⁾。

病理組織学的診断では、Squamous cell が優位の場合、分化型扁平上皮癌との鑑別が問題となる。このような場合には、P. A. S染色または mucicarmine 染色によって、粘液分泌細胞の証明を行なう必要がある。その他、多形腺腫が分化した像を示す場合にも鑑別困難なことがある。Mucoepidermoid tumor では mucin が胞体内に存在する事が鑑別の助けとなる。一方、胞体の明かるい細胞が主体をなす場合は、Monomorphic (特に, Clear cell type) や、Acinic cell tumor との鑑別を行わなければならない。また、腎癌との鑑別が必要となる場合

が稀にあるといわれている⁹⁾。このように、本腫瘍の病理組織学的診断は必ずしも容易とは言えない。従って、術中の迅速切片による診断は信頼度が低い。

最近、耳下腺腫瘍については、造影撮影、R I シンチグラフィー、超音波診断、CT等の補助診断法を組み合わすことによりかなりの情報が得られるようになっている。これらを鑑別診断に応用しようとする試みがなされているが、これらの方法にも自ずと制限がある。従って、術後に摘出標本より製作した永久切片について病理組織学的検討を行うことが重要である。この際、必要に応じて異なる部位から幾つかの標本を切り出し、切方の作製を行なわねばならない。術後の病理組織診断が、その後の追加治療、経過観察に関して重要な指針を与えてくれることは²⁸⁾論を待たない。

一般的にいつて本腫瘍の予後は他の耳下腺悪性腫瘍に比して良好である。本腫瘍を、low grade malignancy と、high grade malignancy に分け、それぞれにおける再発、転移の状況を観察すると、Stewart の報告¹⁵⁾では、前者では42%、後者は47%にそれらをみたという。また Woolner¹⁶⁾ は、前者では21%、後者では100%が再発、転移を示したと報告している。

因みに、転移は、局所リンパ節におこることが最も多いが、遠隔部転移としては、脳、脾のそれがあげられている。

総 括

耳下腺 Mucoepidermoid Tumor を示した5症例について、その臨床像と病理組織に検討を行った。これらの例の臨床経過から考えると、耳下腺悪性腫瘍としては予後の良い症例を含むことが判った。病理組織学的診断において、P. A. S染色等による粘液分泌細胞の証明が鑑別上重要であり、この方法により一部の分化型扁平上皮癌との鑑別が容易となる事を自験した。

本論文の一部は、第16回日本耳鼻咽喉科学会京滋合同地方部会で発表した。

稿を終るに臨み、御助言頂いた京都大学医学部病理学教室教授、浜島義博先生、終始御協力頂いた本学付属病院中検病理、御校閲頂いた松学教授に、深謝致します。

参 考 文 献

- 1) Foote, E. W. and Frazell, E. L. : Tumor of the major salivary gland, *Cancer* 6 : 1065~1133, 1953.
- 2) Rauch, S. : Die Speicheldrüsenn des Menschen, G. Thieme, Stuttgart, 1959.
- 3) Smith, J. F. : Classification of major salivary gland lesions, *Arch. Otolaryng.* 80 : 322, 1964.
- 4) Eneroth, C. M. : Histological and clinical aspects of parotid tumors, *Acta Otolaryngologica Supp.* 191, (Stockholm) 1~99, 1964.
- 6) Ackerman, L. V. : Surgical Pathology, 4th ed, C. V. Mosby Co., Saint Louis, 1968.
- 6) Evans, R. W. and Cruickshank, A. H. : Epithelial tumors of the salivary glands, *Major Problems in Pathology*, Vol. 1 Saunders, Philadelphia, 1970.
- 7) Thackray, A. C. and Sobin, L. H. : Histological typing of salivary gland tumors, *International Histological Classification of Tumors No. 7*, Geneva, World Health Organization, 1972.
- 8) 牛島有, 唾液腺腫瘍—病理組織—. 文光堂, 昭和49年度版.
- 9) Thackray, A. C. and Lucas, R. B. : Tumors of the major salivary glands, *Atlas of Tumor Pathology*, Second series, Fascicle 10, Washington, D. C., Armed Forces Institute of Pathology, 1974.
- 10) Rankow, R. M. and Polayes, I. M. : Diseases of the salivary glands, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1976.
- 11) Masson, P. and Berger, L. : Epitheliomas a double metaplasie de la parotide, *Bull. Assoc. fran. etude cancer* 13 : 366~373, 1924.
- 12) De, M. N. and Tribedi, B. P. : Mixed epidermoid and mucus secreting carcinoma of the parotid gland *J. Path. and Bact.* 49 : 432~433, 1939.
- 13) Schilling, F. : Beitrag zur Kenntnis des Parotisgeschwulste, *Beitr. Path. Anat.* 68 : 139~160, 1921.
- 14) Fick, J. : Zur Kenntnis der Sog. Nischgeschwulste der Parotisgegend und zur Endotheliumfrage, *Virchow Arch. Path. Anat.* 197 : 472, 1909.
- 15) Stewart, F. W., Foote, F. W. and Becker, W. F. : Muco-epidermoid tumors of salivary glands, *Ann. Surg.* 122 : 820~844, 1945.
- 16) Woolner, L. B., Pettet, J. R. and Kirklin, J. W. : Mucoepidermoid tumors of major salivary glands, *Amer. J. Clin. Path.* 24 : 1350~1362, 1954.
- 17) Gray, J. M., Hendrix, R. C. and French, A. J. : Mucoepidermoid tumors of salivary glands, *Cancer* 16 : 183~194, 1963.
- 18) Healey, W. V., Perzin, K. H. and Smith, L. : Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin, *Cancer* 26 : 368~389, 1970.
- 19) Eversole, L. R. : Mucoepidermoid carcinoma—review of 815 reported cases, *J. Oral. Surg.* 28 : 490~495, 1970.
- 20) Krolls, S. O., Trodahl, J. N. and Boyers, R. C. : Salivary gland lesions in children, *Cancer* 30 : 459~469, 1972.
- 21) Castro, E. B., Huvo, A. G., Strong, E. W. and Foote, F. W. Jr. : Tumors of the major salivary glands in children, *Cancer* 29 : 312~317, 1972.
- 22) Hendrick, J. W. : Mucoepidermoid cancer of the parotid gland in a one year old child, *Amer. J. Surg.* 108 : 907~909, 1964.
- 23) 北村武, 金子敏郎, 他 : 耳下腺腫瘍の臨床, *耳鼻臨床* 64増 : 1286~1301, 1971.
- 24) Thorvaldsson, S. E., Beahrs, O. H., Woolner, L. B. and Simons, J. N. : Mucoepidermoid tumors of the major salivary glands, *Amer. J. Surg.* 120 : 432~438, 1970.
- 25) Shrikhande, S. S. and Sirsat, M. V. : Histological differences between benign and malignant mucoepidermoid tumors of salivary glands, *Indian J. Cancer* 7 : 200~206, 1970.
- 26) Eneroth, C. M. : Facial nerve paralysis—A criterion of malignancy in parotid tumors, *Ar-*

ch. Otolaryng. 95 : 300~304, 1972.

- 27) Patey, D. H., Thackray, A. C. and Keeling, D. H. : Malignant disease of the parotid. Br. J. Cancer 19 : 712~737, 1965.

- 28) 村上泰, 他 : 耳下腺腫瘍70症例の治療経験. 耳喉

48 : 53~66, 1976.

原稿到着 : 昭和10月14日

別刷請求先 : 加納直行

〒606 京都市左京区聖護院川原町53

京都大学医学部耳鼻咽喉科学教室