舌に原発した Adenoid Cystic Carcinoma の2症例

——症例と文献的考察——

森川 謙三¹⁾・兼子 耕・田中 貞夫²⁾・昇 卓夫

橋本 真実・古田 茂・前山 拓夫・大山 勝¹⁾

Two Cases of Adenoid Cystic Carcinoma Originated in the Tongue

Kenzo Morikawa, Koh Kaneko, Sadao Tanaka, Takuo Nobori, Makoto Hashimoto
Shigeru Furuta, Takuo Maeyama and Masaru Ohyama

(Kagoshima University)

Two cases of adenoid cystic carcinoma originated in the tongue treated by irradiation, chemotherapy and immunological therapy were reported. The first case, a 79-year-old woman who had complained of tongue pain was treated with the combined therapy of anti-tumor agent and immunopotentiator. The other case, a 48-year-old woman was treated by irradiation, chemotherapy and immunological therapy using the *Nocardia rubra* cell-wall skeleton. Both patients are still alive after about 4 years.

The clinical signs, therapy and prognosis of this tumor were discussed briefly from the clinico-pathological viewpoint.

I. 緒 言

小唾液腺由来の悪性腫瘍のうち、Adenoid Cystic Carcinoma (以下 ACC と略す) は決して稀なものではない。しかし、その病態ならびに臨床像が特異なため、今なお診断、治療等に関して問題点が多い。

今回、私共は、舌に発生した ACC の2症例を経験したので、その臨床経過の概略を述べると共に、若干の文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

1) 臨床経過

2症例の臨床経過の概要は表1に示す通りである。症例はいずれも、女性で、主訴は、第1症例は舌の痛み、第2症例は舌根部の乾燥感と咽頭痛、両耳痛であった。両症例ともに、主訴

をきたしてから、それぞれ5ヶ月、1ヶ月で来科している。第1症例では、舌のほぼ中央部に小指頭大ならびに拇指頭大の2個の硬い腫瘍が認められた。第2症例では、舌中央部から舌根部にかけて凹凸不整の硬い腫瘍が認められた

1) 鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室 (主任: 大山勝教授)

2) 鹿児島大学医学部第二病理学教室 (主任: 佐藤栄一教授)

表1 2症例の臨床経過

症例	1. K. U. (79才♀)	2. A. F. (48才♀)
主訴	舌 痛	舌根部乾燥感
現病歴	5ヶ月前 (S. 52.4) より食事の際に舌の痛みがあり来院	1ヶ月前 (S. 52.6) より舌根部の乾燥感と、咽頭痛、両耳痛を訴え、来院
初診時所見	舌体部中央に小指頭大、拇指頭大の硬い腫瘤を2個認める。 頸部リンパ節触知せず	舌体中央部から、舌根部にかけて凹凸不整の硬い腫瘤を認める。 頸部リンパ節触知せず
検査所見	胸部X線異常なし	末梢血…WBC の減少をみる 血液生化学 Wa-R 血沈, 尿, 胸部X線 } 異常なし
治療・経過	入院治療に対し、家族の同意が得られず、地元関連病院にて通院加療となる。5Fu, PSK 等の内服ならびに疼痛に対する対症療法を施行。3年後の現在、尚、生存。	S. 52.8~10. ⁶⁰ Co 8000rad S. 53.1 Ra 針挿入以後、外来にて 5Fu, N-CWS 使用。S. 55.8 現在。 Ga シンチにても異常を認めず舌に一部硬結を認めるも再発所見はみられない。

図1 症例2の初診時局所所見

(図1). しかし頸部リンパ節は触知しなかった。一方、検査所見に関しては、第2症例で数年前の農薬によると思われる軽度の白血球減少がみられるが、その他には特に異常は認めていない。治療法については、第1症例は、入院加

療の予定であったが、本人ならびに家族の同意が得られぬまま外来通院により、不定期ながら、5Fu ならびに PSK 等の薬物療法と消炎鎮痛剤等による対症療法を行った。治療後3年10ヶ月の現在、腫瘤は初診時にくらべ増大傾向はなく、時折、腫瘤表面よりの軽度の出血をみる以外摂食も可能で、82才の高令で元気に生存している。本腫瘍の特異な臨床病態を考えさせる一症例と思われる。症例2は、入院の上⁶⁰Co 8000 rad 照射、ならびに Ra 針の組織内照射(10416 rad)を行ない、同時に 5Fu の内服加療を行なった。腫瘤部位の軽度硬結を残し軽快退院した。現在外来にて経過観察中であるが、昭和55年1月からは *Nocardia rubra* cell-wall skeleton (N-CWS) による免疫療法を行なっている。本剤は、放線菌科に属する *Nocardia rubra* の生菌を物理的に処理した細胞壁骨格であり、BCG-CWS より強い免疫増強作用を有するものである。しかも、*Nocardia rubra* の蛋白抗原が BCG や他の結核菌と交叉性がなく、アナフィラキシー等の副作用もなく、ツベルクリン反応陽性率の高い日本人には有用であるとされている¹⁾。一方、臨床的にも、肺癌、白血病、悪性黒色腫²⁾、消化器癌等に有効との報告がなされている。当初、本剤を舌の軽度硬結部位へ 100 μ g を1週に1回、計2回、ついで1週後に 200 μ g に増量し1回、その後 500 μ g を2週に1回、計10回、局所へ注射し硬結の完全消失をみとめた。その後は2~3週に1回、皮内へ 500 μ g 投与し経過をみている。現在の所、局所は清浄で何ら再発の兆候は認められない。本症例の場合、腫瘤が舌中央部から舌根部におよび、比較的広範囲であったこと、ならびに照射療法が予想外に効を奏したこと、また年齢が48才と比較的若い主婦であることなどから、術後の色々な障害を考慮して舌全摘出術は行わなかった。以上のように、両症例ともに放射線療法、化学療法、そして免疫療法などの併用による保存的療法に終始し現在に至っている。

2) 病理組織学的所見

症例 1 (図 2). 大小の腺管状構造と粘液変性を伴う線維性間質とからなる腫瘍巣が, 上皮直下に浸潤性に増強する. 個々の腺管は基本的には, 内腔に面する立方形の上皮細胞と, それらを取り囲む筋上皮細胞様細胞の二種の細胞から構成されるが, 中には, 上皮細胞が重層化し, solid な様相を呈するもの, あるいは筋上皮細胞様細胞を欠くものなども散見される. 内腔に面する上皮細胞は豊富な好酸性の細胞質を有

図 2 症例 1 HE 染色弱拡大

図 3 症例 1 HE 染色強拡大

図 4 症例 2 HE 染色弱拡大

図 5 症例 2 HE 染色強拡大

し、円形ないし短紡錘形の核を示しており、一方、筋上皮様細胞は、それよりもやや小型で、紡錘形、細胞質に乏しく、やや濃染する核を容れている。これらの腫瘍細胞は、一般に異型性は乏しく、核分裂像も認めないが、いくつかの腺管様構造は、いわゆる篩状構造(図3)を呈している。腺腔内は、好酸性で無構造な分泌物を容れているものが多く観察される。また、腫瘍の間質は、比較的密な線維の増生を示す部位と、粘液様変性を示す部位とがみられ、その境界は不明瞭である。血管成分は乏しく病巣部に一致した粘膜上皮では、中等度の反応性増生が認められ、粘膜固有層にも反応性リンパ球浸潤が軽度乍ら認められる。

症例2(図4)。基本的構造は、症例1とほぼ

同じであるが、本症例では、筋層内への破壊性浸潤性の増殖が目立ち、一部には、perineural invasionの像(図5)も認められる。又、各腺管構造も、上皮細胞の多層化が目立ち、solidな小胞巣を形成するのみで、管腔の形成を伴わないものが観察される。間質も、症例1に比べ粘液変性が少なく、線維の増生が強い。粘膜上皮では乳頭の消失がみられた。

3) 組織化学的所見

管腔内の好酸性分泌物は、両例共に、ジアスターゼ抵抗性 pas 陽性、ムチカルミン染色弱陽性、アルシアンブルー染色陽性でヒアルロニダーゼにて消化された。粘液様変性部もまたアルシアンブルー陽性で、ヒアルロニダーゼにて消化された。

Ⅲ. 考按ならびに総括

本腫瘍に関する報告は、1859年に Billroth³⁾ が副鼻腔から眼窩におよぶ唾液腺腫瘍の4症例を *Cylindroma* と命名したのが最初である。その後 ACC なる名称は、1930年に Spies⁴⁾ が始めて用い、その後も、本腫瘍は *Adenocarcinoma* の *Cylindroma type*, *Adenomyoepithelioma* 等と幾多の名称で呼ばれ、1946年、Quattlebaum⁵⁾により、再度 ACC と呼称されてからは、その呼び名もほぼ一定したようである。その他、表2に示すごとく、*basalioma*, *adenocystic Carcinoma* 等の種々の呼び名がみられる。このように、その呼称名が多いということは、他方では、その組織由来

と構成がより複雑に関与していることを示唆するものと思われる。

ところで ACC の大小唾液腺についての発生頻度に関しては、大唾液腺腫瘍中では、4%内外といわれ⁶⁾⁷⁾、その内、耳下腺腫瘍に限れば、2~10%^{5)8)~11)}、顎下腺腫瘍中では、やや高く10~18%という報告^{9)~12)}がみられている。一方、小唾液腺腫瘍に限れば、15~35%という報告⁷⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾がみられ、やや小唾液腺腫瘍の頻度が高い傾向がみられる。舌を含む小唾液腺由来の ACC の部位別発生頻度については、文献上、山中らによる1971年の報告¹⁵⁾がみられるが、その後の諸家による報告を追加して纏めてみると表3のごとくなる。山中らの239症例に、その後われわれが渉猟し得た172症例を追加すると、総症例数は411症例である。発生頻度に関しては、口蓋が30.4%と断然多く、ついで口唇、口腔16.3%、副鼻腔内16.1%の順で、これらではほぼ全症例の60%以上を占めている。舌に関しては12.9%であり、その後の症例を追加しても、山中の報告にみる13.8%とほぼ同様の結果となった。

次に性差に関しては、私共の場合は2症例と

表2 synonym of Adenoid cystic carcinoma

1859	Billroth : cylindroma
1930	Spies : adenoid cystic carcinoma
1942	Dockerty et al. : Cylindroma type of adenocarcinoma
1945	Bauer et al. : adenomyoepithelioma
1946	Quattlebaum et al. : adenoid cystic carcinoma
1953	Foot et al. : adenoid cystic carcinoma
*basalioma, adenocystic carcinoma, adenocystic basiloid carcinoma, adenoeplithelioma, adenoid cystic adenocarcinoma	

表 3 小唾液腺部位別発生頻度

報告者 発生部位	M. J. (1948)	H. K. (1954)	W. N. (1960)	F. G. (1960)	M. J. (1961)	S. L. (1965)	H. K. (1968)	L. A. (1968)	L. S. (1971)	E. L. (1972)	C. J. (1974)	E. D. (1980)	症 例 数	発 生 率
舌	7	8	1	2	4	5	1	5	11	2	7		53	12.9
口 蓋	19	21	3	5	10	8	4	9	17	11	16	2	125	30.4
口唇・口腔	11	5		5	2	6			6	8	23	1	67	16.3
上 咽 頭	4					7		4	6		5		26	6.3
鼻 腔	15	3			1	1	1			1		1	23	5.6
副 鼻 腔	16	7				3		3	10	8	19		66	16.1
気管・喉頭	6				5				5		3		19	4.6
涙 腺					4	2				1		1	8	1.9
耳 垢 腺						1			3		5		9	2.1
そ の 他	8	2					1	3	1				15	3.6
	86	46	4	12	26	33	7	24	59	31	78	5	411	

表 4 性差・好発年齢・臨床症状ならびに初診までの期間

	男:女	好 発 年 令	疼 痛・圧 痛	初診までの期間
1961 Moran ¹⁶⁾	19:19	17~83才		0~6ヶ月
1965 Smith ¹⁷⁾	24:34	9~80才	50%	
1971 Leafstedt ¹⁸⁾	46:35	18~82才 (55才)	27%	1ヶ月~20年
1972 Eby ⁹⁾	29:25	16~79才 (49才)	15%	1ヶ月~10年
1972 宮原 ¹⁹⁾	1:3	34~63才	50%	1ヶ月~10年
1974 Conley ¹⁰⁾	57% (女)	40~70才	18%	2ヶ月~2年

もに女性であったが、表4にみるごとく性差は殆んどないか、もしくはやや女性優位の傾向がみられる。一方好発年齢に関しては、かなり年齢分布に開きがみられるのが特徴であるが、中でも比較的若年層にその発生がみられることは注目しなければならない事実と思われる(表4)。また本腫瘍の臨床症状については、大唾液腺腫瘍の場合は、Tumormassとしての主徴が大半を占めるのは当然であろうが、本腫瘍の場合、大小唾液腺腫瘍ともに、疼痛、圧痛が高頻度に出現するのが特徴といえる(表4)。私共の2症例も、舌痛ならびに両耳痛を主訴として来院している。これらの点は、他の悪性腫瘍とやや臨床症状を異にするものと思われ興味深いところである。そしてこれら圧痛ならびに疼痛の生ずる原因としては、本腫瘍が神経幹に沿い浸潤性に破壊増殖をしていくという特異性を十

分想像することが出来る。また私共の第1症例の臨床経過にみるごとく、腫瘍の発育が非常に緩慢であるのも本腫瘍の特徴と思われる。そのため、初発症状に気付いてから初診までの期間が、数ヶ月内外が多く、稀には10年、20年という長期間におよぶ報告がみられるのも、他の腫瘍にはみられない特徴と思われる(表4)。

さて、本腫瘍に対する治療方法に関しては、他の悪性腫瘍と同様に、手術療法、放射線療法、化学療法、免疫療法等が考えられ、それらの単独もしくは併用療法が行われているのが現状である。ACCに関しては、文献的にみると、圧倒的に手術療法、しかも、近年の再建外科の進歩に伴ない、根治的な拡大局所腫瘍摘出術を推奨する報告⁹⁾¹⁰⁾¹⁸⁾が多くみられる。殊に、初回治療症例、一部の再発症例では例外なく拡大手術の適応と考えられている⁹⁾。一方、放射線療

法については、その感受性に関して種々の見解が報告され、画一的な意見統一はみてないものの、一般に radiosensitive ではあるが, radio-curable ではないといわれている¹⁸⁾。そして放射線単独治療の適応としては、腫瘍の進行症例や、再発症例、さらには、当科領域においては気道や消化管系に発生した症例等が挙げられている¹⁰⁾¹⁸⁾。しかし、教室の古田の報告²⁰⁾にみるごとく、たとえこれらに発生した症例といえども積極的に手術加療を行ない好成績をえた症例もみられる。また、疼痛の軽減や除去を目的として放射線治療を施行する場合も報告されている¹⁰⁾。私共の症例に関しては、第1症例はともかく、第2症例の場合、前述のごとく腫瘍が比較的広範囲にあったため、また術後の各種機能喪失を考慮し、舌全摘出術を断念し、⁶⁰Co の外照射, Ra 針の Needling をベースに、化学療法、免疫療法を併用し卓効がえられた。その治療効果の有無については、3年8ヶ月経過した時点で断定するのは本腫瘍の特異性から考えて早急の感がしないでもないが、兎も角現在は痕跡なく臨床的には治癒状態にあるといえる。再発、転移症例に対しては、Adriamycin, 5Fu, Chlorambucil, methotrexate, hydroxyurea 等の薬剤による化学療法が適応であるという報告も若干文献上散見される⁹⁾¹⁸⁾²¹⁾。犬山らの最近の報告²¹⁾によると、ACC の15症例を検討した結果、単独化学療法としては、Adriamycin が最も効果が優れ、しかも動脈内投与を行なうと、その効果は増強されるという。その他 BLM の新しい誘導体の Pepleomycin や 5Fu の動脈内投与症例で有効であったとも述べ、今後の追試を要するが、一般的には、効果は少ない様である。ところで私共は、N-CWS を使用し現在のところ外来にて経過観察を行っているが、これら免疫療法の是非も今後に残された課題と思われる。加えて現今では、凍結手術、炭酸ガスレーザー手術等も今後、初回症例、再発症例を

問わず幾多の症例に対し試行してみる価値があるものと思われる。再発の問題については、初回治療症例においては、治療法の如何を問わず約半数例に、術後2～3年で再発がみられるといわれ¹⁰⁾、しかも稀には、20年以上経過してから再発のみられる症例も珍しくない。これらの事実は本腫瘍については、治療後、長期間にわたる経過観察が必要であることを強調したい。また一方では、数年間で何度も再発をくり返す症例も決して少なくないようである¹⁰⁾。これら再発の予防として、初回治療時の拡大根治手術、放射線療法、化学療法等の併用による集学治療の必要性を説く報告¹⁸⁾もみられるが、現段階ではなお問題点が多く結局は、症例に適した療法を組み合わせで行うのが最も大切なことはいうまでもない。一方転移に関しては、血行性転移が圧倒的に多く¹⁰⁾、肺、骨、肝等の重要臓器への転移が多くみられる¹⁸⁾。また、頸部リンパ節転移は20%前後にみられ、しかも、これら転移症例においては、放射線単独症例は多くみられるという報告¹⁰⁾は注目しなければなるまい。いづれにしてもこれら再発例や転移例は概して予後が悪いのは当然であるが、小唾液腺由来の腫瘍にくらべ、大唾液腺腫瘍の場合は比較的良好ともいわれている¹⁰⁾。これは、大唾液腺腫瘍は小唾液腺腫瘍にくらべ比較的容易に根治的な手術療法が可能なが多いことによるものと思われる。最後に病理組織学的所見と予後との問題については、一般に Cribriform Structure が優位の場合は、low malignancy, 一方 Solid Structure が優位の場合は high malignancy といわれている⁹⁾¹⁵⁾。その意味では、私共の症例についても、前述の病理組織学的所見にてらして決して楽観すべきものでないことは否定しないが、その是非については、治療法との兼ね合いの上で検討すべきが妥当と思われる。

IV. 結 語

舌に発生した ACC の 2 症例を報告し, 併せて, 本腫瘍の発生頻度と部位, 臨床症状, 治療法, 予後, さらには病理組織像等について若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨の第42回耳鼻咽喉科臨床会総会において口演した。

尚, 病理学的事項に関して御校掲載いた本学第 2 病理学教室佐藤栄一教授に深謝の意を表します。

文 献

- 1) Azuma, I. et al. : Antitumor activity of cellwall skeletons and peptidoglycolipids of mycobacteria and related micro-organismus in mice and rabbits. *Gann.* **65** : 493~505, 1974.
- 2) 前山拓夫, 他 : 鼻副鼻腔悪性黒色腫に対する凍結手術と免疫療法の経験. *耳鼻臨床* **73** : 173~184, 1980.
- 3) Billroth, T. : Beobachtungen uber Geschwülste der Speicheldrüsen. *Virchows Arch. Path Anat.* **17** : 357~375, 1859.
- 4) Spies, J. W. : Adenoid cystic carcinoma; generalized metastases in 3 cases of basal cell type. *Archs Surg.* **21** : 355~404, 1930.
- 5) Quattlebaum, F.W. et al. : Adenocarcinoma, Cylindroma Type of the Parotid Gland, A Clinical and Pathologic Study of Twenty-one Cases. *Surg. Gynec. Obstet.* **82** : 342, 1946.
- 6) Foote, F.W., Jr. and Frazell, E.L. : Tumors of the Major Salivary Glands. *Atlas of Tumor Pathology*, sect. 4. fasc. 11. Washington, D. C. Armed Forces Institute of Pathology. 1954.
- 7) Thackray, A. C. and Lucas, R. B. : The Histology of Cylindroma of Mucous Gland Origin. *Brit. J. Cancer.* **14** : 612, 1960.
- 8) Kirklin, J. W. et al. : Parotid Tumors; Histopathology, Clinical Behavior. and End Results. *Surg. Gynec. Obstet.* **92** : 721, 1951.
- 9) Eby L. S. et al. : Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Cancer* **29** : 1160~1168, 1972.
- 10) Conley, J. and Dingman, D. J. : Adenoid cystic carcinoma in the head and neck. *Arch. Otolaryngol.* **100** : 81~90, 1974.
- 11) Eneroth, C.-M. : Die Klinik der Kopfspeicheldrüsentumoren. *Archs Oto-Rhino-Lar.* **213** : 61~110, 1976.
- 12) Dockerty, M. B. and Mayo, C. W. : Primary Tumors of Submaxillary Gland with Special Reference to Mixed Tumors. *Surg. Gynec. Obstet.* **74** : 1033, 1942.
- 13) Fine, G. et al. : Tumors of the Minor Salivary Glands. *Cancer* **13** : 653, 1960.
- 14) Spiro, R. H. et al. : Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 242 cases. *Am. J. Surg.* **128** : 512~520, 1974.
- 15) 山中泰輝, 他 : 舌尖腺に発生した Adenoid Cystic Carcinoma の 1 症例. *耳鼻臨床* **64** : 863~869, 1971.
- 16) Moran, J. J. et al. : Adenoid cystic carcinoma—a clinicopathological study. *Cancer* **14** : 1235~1250, 1961.
- 17) Smith, L. C. et al. : Cylindroma (adenoid cystic carcinoma) : a report of 58 cases. *Amer. J. Surg.* **110** : 519~526, 1965.
- 18) Leafstedt, S. W. et al. : Adenoid cystic carcinoma of major and minor salivary glands. *Am. J. Surg.* **122** : 756~762, 1971.
- 19) 宮原裕, 他 : 舌根部 Adenoid Cystic Carcinoma の 4 症例. *耳喉* **44** : 895~904, 1972.
- 20) 古田茂, 他 : 気管に原発せる Adenoid Cystic Carcinoma の 1 症例. *耳鼻* **25** : 765~770, 1979.
- 21) 犬山征夫, 他 : 頭頸部 adenoid cystic carcinoma に対する化学療法の検討. *耳喉* **53** : 45~52, 1981.

(別刷請求先: 森川謙三
〒890 鹿児島市宇宿町1208-1
鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室)