口腔小唾液腺原発の上皮筋上皮癌例

延藤 洋子¹⁾・綾田 展明²⁾・川上 登史¹⁾
宮口 衛³⁾・西崎 和則¹⁾

Epithelial-Myoepithelial Carcinoma of the Oral Cavity Minor Salivary Gland

Yoko Nobuto, Takashi Kawakami and Kazunori Nishizaki
(Okayama University)

Nobuaki Ayada
(Kagawa Prefectural Central Hospital)

Mamoru Miyaguchi
(Osaka University)

An epithelial-myoepithelial carcinoma arising from the oral cavity minor salivary gland in a 81-year-old man is reported. The patient suffered from a large tumor with ulceration of the soft palate, however, his swallowing and speech were not disturbed.

The tumor showed characteristic histological features, such as double-layered tubular structures composed of inner ductal cells and outer clear cells. Inner ductal cells were positive for epithelial membrane antigen. Outer clear cells had rich glycogen and were positive for S-100 protein. The inner and outer cells differentiated into epithelial and myoepithelial cells, respectively.

The tumor is considered biologically to be a low grade malignancy because of its pattern of local infiltration growth and low rate of recurrence and metastasis. In this case, metastases to a cervical lymph node and the liver were detected. Although no treatment for the primary lesion has been performed, the patient is still alive at home one year after the diagnosis.

Key words : epithelial-myoepithelial carcinoma, minor salivary gland, soft palate, metastasis

はじめに

唾液腺の充実性腫瘍は、しばしば稀な病理組織像を呈し、診断に難渋することがある。上皮筋上皮癌 epithelial-myoepithelial carcinoma (以下 EMC と略す)は唾液腺に発生する稀な悪性腫瘍であり、1991年に改定された WHO 分類に、新しく採用された¹⁾。従来は明細胞を主体とする唾液腺腫瘍として、種々の名称で報告されていたと考えられる腫瘍である。1972年の WHO 分類では、

clear cell monomorphic adenoma として図説されていたが、1991年改定版ではこの図説が削除され、EMC として独立している。これは、稀な腫瘍であるが悪性であることが認識されてきたからである²⁾。

今回我々が経験した小唾液腺原発の EMC を報告すると共に、主に病理組織学的見地からの考察を加えて報告する。

1) 岡山大学医学部耳鼻咽喉科学教室

2) 香川県立中央病院耳鼻咽喉科

3) 大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室

症 例

患者: 81歳, 男性.

主訴: 口腔内腫瘍.

家族歴: 父, 弟が肺癌にて死亡.

既往歴: 白内障, 前立腺肥大症.

現病歴: 平成 5 年夏頃, 口内に水泡様のものを自覚した. その後徐々に増大してきたため, 平成 6 年 9 月 16 日, 香川県立中央病院耳鼻咽喉科を受診した.

現症: 初診時, 右軟口蓋に約 8×4 cm, 一部潰瘍を伴った弾性軟, 境界比較的明瞭な粘膜下隆起性腫瘍を認めた(図 1). 前方は硬口蓋に接し, 内側はほぼ正中, 後方は口蓋舌弓に及んでいた. 構音障害, 嚥下障害等は認められず, 右頸部に 3×3 cm の上内深頸リンパ節を触知した.

血液生化学検査: 著変なし.

単純頭部 CT: 右軟口蓋に主在する腫瘍陰影が認められた(図 2).

MRI: T_1 強調像にて, 辺縁整, 腫瘍断面は 3×4 cm の low intensity であり, 内部は 2×2.5 cm のやや intensity の異なる部位が混在した腫瘍が認められた. T_2 強調像では high intensity として認められ, 内部はより intensity が増していた(図 3).

経過: 臨床像および画像所見より内部に壊死を伴う悪性腫瘍を疑い, 生検を施行した.

病理組織所見: 大小の胞巣を形成する小型異型細胞の密な増殖を示し, 胞巣内に 2 層性配列を示す小管腔形成

図 1 局所所見

右軟口蓋に隆起性腫瘍を認める. 一部, 潰瘍形成を伴っていた.

*: 口蓋垂 矢印: 腫瘍

図 2 単純頭部 CT

右軟口蓋に腫瘍陰影を認める.

*: 腫瘍

も混在していた. 核クロマチンは増加しているが, 核分裂像は殆どないことより, 基底細胞腺腫と診断された.

しかし, 右頸部リンパ節の硬さ, 可動性の乏しさより悪性の疑いが残り, 平成 6 年 10 月 12 日右頸部リンパ節摘出術を施行した.

リンパ節病理組織所見: 内側に好酸性で立方状の小管腔を形成する細胞と, 外側にそれを取り囲む淡明な細胞が増殖している 2 層性の構造が認められ, 腫瘍間には硝子化間質が介在していた(図 4).

免疫特殊染色: 導管を形成している内側の細胞は抗 epithelial membrane antigen (EMA) 抗体に陽性で, 外側の小細胞は, 抗 S-100 protein 抗体で陽性であった.

ジアスターゼ消化 PAS 反応: 外側の小細胞にグリコーゲンの存在が著明であった(図 5).

以上より, リンパ節組織は EMC と診断された. 口腔内腫瘍の生検組織標本を再度検討したところ, 細胞の淡明化がリンパ節ほど顕著ではないが同様の腫瘍細胞を認めたため, EMC と診断された.

図3 MRI (T₂強調像)

内部にやや intensity の増強している部の混在する腫瘍を認める。
矢印：腫瘍

図4 リンパ節病理組織所見 (HE 染色, ×400)

内側に管腔を形成する立方状細胞と、外側に増殖した淡明な細胞の2層性構造が認められる。

全身検索を行ったところ、腹部エコーにて肝臓に cluster sign 陽性の腫瘍が認められ、単純 CT で、肝 S

2, 3 領域を中心に、4×5 cm の内部不均一な低吸収域を認めた。造影 CT では、周辺がやや造影され、中心部は造影されない壊死と思われる低吸収域があり、肝転移と診断された。腎臓には異常所見は認められなかった。

肝臓に比較的大きな転移が認められたこと、摂食障害など、日常生活に支障をきたす症状が全くないこと、家族の希望および高齢であることを考慮して、治療は行わず経過を観察している。1年を経過した現在、腫瘍は徐々に増大し、骨転移も認められるが、外来通院可能である。

考 察

EMC は、1991年の WHO 分類の改定により、新しく分類された唾液腺腫瘍である。しかし、EMC が新しく発見された腫瘍という訳ではなく、1972年の WHO 分類では、clear cell monomorphic adenoma の図説があったが、臨床組織学的に悪性であることが判明し、EMC と分類されたものである²⁾。

Chen³⁾ は唾液腺原発の明細胞癌の症例を報告し、過去の報告から唾液腺の明細胞腫瘍は低悪性度の carcinoma と判断すべきであり、bimorphic variant と monomorphic variant に分類した。以後の報告では、明細胞腫瘍^{4)~7)}、明細胞癌⁸⁾⁹⁾、glycogen-rich clear cell carcinoma¹⁰⁾、EMC^{11)~13)} と多様な名称で報告されてきた。1991年 WHO 分類の改定¹⁾ では、epithelial-myoepithelial carcinoma と分類され、腺管を形成する内側の細胞と外側の明細胞の2種類の細胞からなると定義された。

Batsakis ら²⁾ は、この改定に解説を加え、管腔を形成する細胞は、介在部導管の所見を有し、外側の明細胞は筋上皮でグリコーゲンと myofilament を有し、S-100 に陽性であるとした。更に EMC を 1) 明細胞優位、2) 紡錘型筋上皮型、3) 導管上皮優位の3種類に分類した。本症例は、口腔内原発巣では、3) の導管上皮優位型であり、頸部リンパ節は 1) の明細胞優位型であった。

しかし、腫瘍細胞の中には、導管上皮様細胞と筋上皮様細胞との両者の形態的特徴を合わせもった移行型細胞も認められたと報告するもの⁴⁾⁵⁾⁸⁾¹²⁾ や、1つの腫瘍の中に bimorphic variant と monomorphic variant を示す部分が混在していたとするもの⁶⁾¹²⁾、また2層性の増殖像を示す腫瘍が再発時、単層性に変化した症例を記載しているもの¹¹⁾¹⁴⁾ などの報告が認められる。これらの報告は腫瘍細胞が、導管上皮、筋上皮の両方向に分化する能

図5 リンパ節組織ジアスターゼ消化PAS反応(左: PAS染色, 右: ジアスターゼ処理後, $\times 400$).

PAS染色で強陽性に染色される顆粒はジアスターゼ処理にて消失し, この顆粒はグリコーゲンであると診断できる.

表1 本邦における EMC 関連腫瘍報告例

報 告 者	年齢・性	診 断 名	部位	先行期間	転移	再発	治療	術後経過期間
林ら ⁴⁾ (1984)	65 男	明細胞腫瘍	耳下腺	3 年	—	+	手術	6 年
林ら (1984)	73 男	明細胞腫瘍	耳下腺		—	—	手術	1 年半
林ら (1984)	79 女	明細胞腫瘍	耳下腺	3 年半	—	+	手術	3 ~ 4 年
林ら (1984)	20 女	明細胞腫瘍	顎下腺		—	—	手術	5 年
林ら (1984)	60 男	明細胞腫瘍	顎下腺					死亡※
林ら (1984)	76 男	明細胞腫瘍	耳下腺		±	—	手術	死亡
林ら (1984)	25 女	明細胞腫瘍	硬口蓋		—	—	手術	1 年半
林ら (1984)	77 女	明細胞腫瘍	顎下腺		—	—		死亡※
桜井ら ⁵⁾ (1990)	74 女	明細胞腫	口腔底	2 ヶ月	—	—	手術	2 年半
森川ら ¹²⁾ (1990)	54 男	EMC	耳下腺	5 年	—	—	手術	
川上ら ¹⁰⁾ (1990)	35 女	glycogen-rich clear cell carcinoma	軟口蓋	3 年	—	—	手術	1 年半
山岸ら ¹⁶⁾ (1992)	78 女	明細胞腺腫	口蓋	3 ヶ月	—	—	手術	2 年 4 ヶ月
下田ら ⁹⁾ (1992)	62 男	明細胞癌	頬粘膜	5 年	—	+	手術	
井野ら ⁷⁾ (1993)	65 男	明細胞腫瘍	舌根部	6 ヶ月	—	—	手術	1 年
福島ら ¹³⁾ (1994)	71 女	EMC	硬口蓋	3 ヶ月	—	—	手術	
自験例 (1996)	81 男	EMC	軟口蓋	1 年	+		放置	1 年

注) ※: 本疾患に起因するものかどうか明らかでないことを示す.
空欄は不明.

力のある未分化な細胞由来であることを示唆し、退形成が進むにつれて、2層性配列が失われていく可能性が考えられる。

本腫瘍は組織学的に、今回の症例で得た生検の結果のように、細胞異型や核分裂像が少ないこと、高い分化傾向を示すことより良性に判断されがちであり、初期にはWHO分類でもadenomaと分類されている。しかし、局所的に浸潤性発育を呈し、発育は緩徐ではあるが、転移、再発も認められることより、生物学的に低悪性群に分類されるようになった。しかし摘出術後3年で急速に脳、肺転移を来し死亡した小児症例¹¹⁾や、死亡率が40%との報告¹⁵⁾もあり、悪性度に関しては注意が必要である。

今回の症例では、原発巣の生検組織において、細胞の淡明化が顕著でなく、管腔形成部に2層性パターンが認められたものの、細胞異型や核分裂像が少なく、carcinomaとは診断されなかった。しかし、転移部の頸部リンパ節において、淡明な腫瘍細胞が著明であり、EMCに特徴的な2層性構造が認められ、外側細胞のグリコーゲンの存在、腫瘍間の硝子化間質の存在という、他の唾液腺腫瘍ではみられないEMCに特徴的な所見が認められたことより、最終的にEMCと診断された。肝・骨転移を来したが発育は緩徐であり、診断後も1年担癌状態を保っており、低悪性度と判断される。

EMCを疫学的に検索してみると、40歳代以上に好発し、女性に多く認められる。大唾液腺に多く発生はするが、他の唾液腺腫瘍に比べ、小唾液腺からの発生率も高い。遠隔転移は10%程度認められ、局所再発については40%との報告⁴⁾¹⁵⁾もあるが、広範切除にて、多くは良好な経過を示している⁵⁾⁸⁾¹⁰⁾¹⁶⁾。治療に関しては、切除のみ施行されることが多く、切除後、放射線療法を追加しているもの¹¹⁾もあるが、手術のみで経過良好のため、その効果は不明である。近年の本邦における報告例を表1⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾¹⁶⁾にまとめた。

鑑別診断として、ムチンを産生するmucoepidermoid carcinoma、脂質を有するsebaceous carcinoma、ミトコンドリアが豊富なoncocyoma、腎癌・甲状腺癌の転移が挙げられる。

まとめ

小唾液腺に発生したEMCの1例を経験し、その経過を報告した。また、本腫瘍に認められる病理組織学的な

特徴を述べると共に、分類上の文献的検討を加えた。

稿を終えるにあたり、ご指導いただいた増田 游教授(岡山大学医学部耳鼻咽喉科学教室)に感謝致します。

参考文献

- 1) Seifert G and Sobin LH : Histological Typing of Salivary Gland Tumours. 2nd ed. pp 23~24, Springer-Verlag, Berlin · Heidelberg · New York · London · Paris · Tokyo · Hong Kong · Barcelona · Budapest, 1991.
- 2) Batsakis JG, El-Naggar AD and Luna MA : Pathology consultation epithelial-myoepithelial carcinoma of salivary glands. Ann Otol Rhinol Laryngol 101 : 540~542, 1992.
- 3) Chen KTK : Clear cell carcinoma of the salivary gland. Hum Pathol 14 : 91~93, 1983.
- 4) 林 雄三, 竹本 剛, 徳岡昭治 : 唾液腺の“clear cell tumor” 8例の形態学的研究. 病理と臨床 2 : 1640~1650, 1984.
- 5) 桜井一成, 夏見淑子, 堀池周司, 他 : 口底に発生した明細胞腫の1例とその組織化学的および免疫化学的検討. 日口外誌 36 : 1671~1679, 1990.
- 6) Ogawa I, Nikai H, Takata T, et al : Clear cell tumors of minor salivary gland origin. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 72 : 200~207, 1991.
- 7) 井野素子, 木下卓也, 中川のぶ子, 他 : 舌根部 clear cell tumor の1例. 耳鼻 39 : 676~680, 1993.
- 8) Simpson RHW, Sarsfield PTL, Clarke T, et al : Clear cell carcinoma of minor salivary glands. Histopathology 17 : 433~438, 1990.
- 9) 下田勝己, 野崎幹弘, 平山 峻, 他 : 頬粘膜を原発とする稀な clear cell carcinoma の1例. 日頭顎顔外誌 8 : 63, 1992.
- 10) 川上登史, 西岡絵里子, 林 一彦 : 軟口蓋原発 Glycogen-rich clear cell carcinoma の1例. 耳喉頭頸 62 : 875~880, 1990.
- 11) Simpson RHW, Clarke TJ, Sarsfield PTL, et al : Epithelial-myoepithelial carcinoma of salivary glands. J Clin Pathol 44 : 419~423, 1991.
- 12) 森川智子, 小林省二, 荻野哲朗, 他 : 耳下腺に発生した epithelial-myoepithelial carcinoma の1例. 癌の臨床 36 : 2153~2157, 1990.
- 13) 福島邦博, 中井貴世子, 小河原利彰, 他 : 口蓋に発生した上皮筋上皮癌の1例. 耳鼻頭頸 66 : 255~259, 1994.
- 14) Morinaga S, Hasimoto S and Tezuka F : Epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid gland in a child. Acta Pathologica Japonica 42 : 358~363, 1992.
- 15) Fonseca I and Soares J : Epithelial-myoepithelial carcinoma of the salivary glands ; a study of 22 cases. Vir-

chows Arch A Pathol Anat **422** : 389~396, 1993.

- 16) 山岸眞弓美, 北村 豊, 岩本 修, 他 : 口蓋に発生した明
細胞腺腫の 1 症例. 日口外誌 **38** : 1687~1688, 1992.

(原稿受付 : 平成 7 年 12 月 8 日
原稿採択 : 平成 8 年 1 月 17 日
別刷請求先 : 延藤洋子
〒700 岡山市鹿田町 2-5-1
岡山大学医学部耳鼻咽喉科学教室)