顎下腺原発基底細胞腺癌例

坪田 大・北 秀明・渡邊 一正・藤沢 泰憲*

Basal Cell Adenocarcinoma of the Submandibular Gland

—A Rare Case of Malignancy of the Major Salivary Gland—

Hiroshi Tsubota, Hideaki Kita and Kazumasa Watanabe

(Sapporo Medical University)

Yasunori Fujisawa

(Muroran City General Hospital)

Basal cell adenocarcinoma, a new type of malignant tumor, was added to the classification of a salivary gland tumor by WHO in 1991. Most cases develop in major salivary glands, especially parotid glands.

We report here a case of basal cell adenocarcinoma which developed in the submandibular gland of a 52 year-old man. A pathological diagnosis was based upon Haematoxylin-Eosin staining and immunohistochemistry. The specimen was obtained from total resection of the submandibular gland and upper neck dissection. The patient has survived for 3 years after operation without any signs of local recurrence of regional or distant lymph node metastasis.

Clinical points at pathological diagnosis were also discussed.

Key words : basal cell adenocarcinoma, salivary gland tumor, immunohistochemistry

はじめに

顎下腺に発生する腫瘍として、良性腫瘍では多型腺腫、悪性腫瘍では腺癌、腺様嚢胞癌などが多く認められることが知られている。今回我々は、顎下腺腫瘍としてはきわめてまれとされる基底細胞腺癌の症例を経験した。文献的考察も含め、この症例につき検討したので報告する。

症 例

症例は54歳の男性で、職業は一般事務職である。既往歴、家族歴に特記すべきことはなく、飲酒、喫煙の習慣はない。数カ月前から左顎下部に小さな腫瘤を自覚し、縮小傾向を認めないため平成7年12月27日当科外来を受診した。

初診時、触診上径15mmの固い小腫瘤を顎下腺表面

にふれるとともに、顎下腺自体も右顎下腺に比べて固かった。皮膚との癒着はなく、皮膚表面にも変化は認めず、圧痛を伴わなかった。

造影剤でのショックの既往があるためブレインCTを撮影した。左顎下腺は一樣に描出され、外側に触診上の小腫瘤に相当すると思われるやや低吸収域を示す凸部を認めた(図1, 矢印)。皮膚や下顎骨への浸潤は認められず、頸部リンパ節の腫大も認められない。

一般検血、血液生化学検査には異常を認めず、血清アミラーゼの上昇も認められなかった。 ^{67}Ga および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ シンチグラムでは、異常な取り込みや欠損は認められなかった。

以上の結果より、腫瘍あるいは炎症性疾患かとの診断を得ることができず、組織学的診断を行う目的で、平成

図1 症例の顎下腺部造影 CT 写真

8年1月11日, 局所麻酔下に顎下腺外側の小腫瘤を含めた楔状切除を施行, 病理学的な検討を行い, 悪性腫瘍の可能性が高いとの診断のもとに根治手術を行うこととした。

平成8年2月29日, 顎下腺全摘, および顎二腹筋前腹, 下顎骨, 内頸静脈に囲まれた組織の切除, すなわち上頸部リンパ節の廓清を行った。

切除標本の病理学的検索の結果, 顎下腺原発の基底細胞腺癌との診断がつけられた。

患者は, 以後定期的な外来受診, 胸部レントゲン撮影等で経過を観察されているが, 術後3年間で, 局所再発およびリンパ節転移, 遠隔転移は認められていない。

病理組織学的検討

はじめに行った生検で得られた材料のヘマトキシリン-エオジン染色像(図2)では悪性腫瘍を疑ったものの, 基底細胞腺癌との診断には達していない。

切除標本の全体に浸潤する腫瘍細胞が認められる。腫瘍細胞は比較的小型, 核/細胞質比が高く, 核異型を認める。そして, 大小の充実性胞巣を形成し, 腺腔形成や扁平上皮への分化傾向は認められない。粘液産生像は全く認められないが, 腫瘍胞巣内にはPAS(過ヨウ素酸シッフ法)強陽性の基底膜様物質が含まれている。これらの所見から, 腺様嚢胞癌あるいは未分化癌を疑うが,

図2 生検材料のヘマトキシリン-エオジン染色像(200倍)

典型的な篩板構造や粘液産生像が認められないことから, 未分化小細胞癌の可能性が高いと考えられるというのが生検標本に対する病理学的見解であった。

根治術における切除標本のヘマトキシリン-エオジン染色像(図3)では, 小型から中型の多角形の腫瘍細胞が大小の充実性集塊を形成しており, 被膜形成を認めず, 腫瘍細胞は周囲の唾液腺組織内に小胞巣を形成しつつ浸潤増殖している。集塊辺縁の腫瘍細胞は小型で核濃縮したものが著明であり, 核の柵状配列も認められる。

免疫組織化学的には, 多くの腫瘍細胞がS-100蛋白, サイトケラチン陽性であり, 集塊内部には, 癌胎児性蛋白(CEA)や上皮膜抗原(epithelial membrane antigen; EMA)陽性の細胞が管状に配列する, 微少管形成を示す所見を認めた(図4, 5)。好酸性, PAS強陽性の基底膜様物質が腫瘍胞巣内, およびその周辺に多く認められる。

以上の所見に基づき, その細胞構築, 浸潤形式からは未分化癌は否定的であり, solid type の basal cell adenocarcinoma (基底細胞腺癌)と診断された。

考 察

基底細胞腺癌とは, 1967年 Kleinsasser ら¹⁾によって提唱された基底細胞腺腫(basal cell adenoma)なる組織型に基づき, 組織型はこの腺腫に似るが, 浸潤性増殖を示し, 悪性とみなされる腫瘍として, 1991年, WHO によって唾液腺腫瘍新分類に加えられたものである²⁾。

Ellis ら³⁾による, 29例に基づいた包括的な報告では, 全て成人に認められ, そのピークは60歳台にあり, 性差はほとんど認められず, 29例中の24例が耳下腺原発であ

図3 根治術による摘出標本のヘマトキシリン-エオジン染色像

上：40倍；基底細胞様類円形細胞の充実性胞巣の増殖よりなる腫瘍であり，周囲正常唾液腺との境界は被膜がなく，浸潤性辺縁を示している（矢頭）。

下：200倍；腫瘍細胞巣の辺縁には核の濃縮した萎縮細胞が取り囲み，胞巣内には硝子様物質が認められる．明らかな腺管形成像はみられない．

り，頬部，頬粘膜原発が各1例，そして顎下腺に発生したものは3例であった。

本邦における報告例は，文献および学会報告から筆者が渉猟し得た範囲では，表1にまとめたように本症例を含めて13例であり，顎下腺原発のものとしては本症例が2例目であった^{4)~13)}。また，WHOの新分類が適用される以前に，悪性腫瘍の性格を示す基底細胞腺腫として報告された本邦第1例は，1973年の大島ら¹⁴⁾による顎下部腫瘍の例であり，その他表2に示すように，計3例の報告がある^{14)~16)}。

組織学的に，基底細胞腺癌のそれは基底細胞腺腫に似る．すなわち，基底細胞腺腫において認められるように，

図4 S-100 蛋白免疫染色像(400倍)

腫瘍細胞の大部分は細胞質および核に弱陽性から中等度陽性に染色される。

図5 EMA 免疫染色像(400倍)

腫瘍細胞の大部分は epithelial membrane antigen (EMA) 陰性であるが，胞巣内の所々に点状，線状，小管状に陽性を示し，腺上皮への分化の傾向を示す。

ほぼ同様な形態をもつ一様な基底細胞様の外観を有する細胞からなる．また，同時に細胞質に乏しく濃染した核をもつ円形から橢円形の小型の細胞と，それより大きく，多角形で細胞質は好酸性であり，核が薄く染まる細胞との，2種類の上皮細胞を含んでいる場合がある．さらにPAS陽性の硝子様の基底膜様物質がしばしば存在する³⁾¹⁷⁾。

基底細胞腺腫と同様，主として細胞構築に基づいて，基底細胞腺癌は次の4型に分類されている．すなわち，solid, trabecular, tubular, そして membranous の4型である¹⁸⁾。時にこれらを移行するような組織型も認め

表 1 本邦における, 唾液腺原発基底細胞腺癌症例

症例	報告者	年	原発部位	年齢	性別	治療内容	転 帰
1	吉田ら ⁴⁾	1992	歯肉粘膜小唾液腺	43歳	男性	下顎骨半側切除	1年間生存中
2	森田ら ⁵⁾	1994	頬粘膜小唾液腺	49歳	男性	頬部全層切除と頸部廓清	1年間生存中
3	二階ら ⁶⁾	1994	口蓋小唾液腺	70歳	女性	記載なし	記載なし
4	同 上		下口唇小唾液腺	65歳	男性	切 除	記載なし
5	松塚ら ⁷⁾	1995	歯肉部小唾液腺	76歳	男性	下顎骨区域切除他と放射線	記載なし
6	楠ら ⁸⁾	1996	耳下腺	82歳	女性	耳下腺全摘	3年間生存中
7	高橋ら ⁹⁾	1996	口蓋小唾液腺	68歳	男性	上顎部分切除	1年間生存中
8	田中ら ¹⁰⁾	1996	耳下腺	53歳	女性	記載なし	記載なし
9	中川ら ¹¹⁾	1997	顎下腺	25歳	女性	腫瘍摘出と放射線治療	1年間生存中
10	樋口ら ¹²⁾	1997	耳下腺	71歳	女性	耳下腺全摘	8ヵ月生存
11	重見ら ¹³⁾	1998	耳下腺	75歳	女性	耳下腺全摘	2回局所再発
					頸部廓清		5年間生存中
12	同 上		耳下腺	59歳	男性	耳下腺全摘	1年9ヵ月生存中
					頸部廓清		
13	自験例		顎下腺	54歳	男性	顎下腺全摘と上顎部廓清	2年間生存中

表 2 本邦における, 悪性を示す基底細胞腺腫としての報告例

症例	報告者	年	原発部位	年齢	性別	治療内容	転 帰
1	大島ら ¹⁴⁾	1973	顎下部	66歳	男性	腫瘍摘出と頸部廓清	頭蓋底および肺転移にて2年後死亡
2	楊ら ¹⁵⁾	1983	口腔底小唾液腺	51歳	女性	腫瘍摘出術	術後6ヵ月生存
3	片桐ら ¹⁶⁾	1989	上咽頭小唾液腺	73歳	女性	放射線治療と腫瘍摘出	不明

られるが, 亜型の決定は, そのなかで優勢なパターンに基づいて行われる. Ellis ら³⁾の報告では solid type が最も多く29例中の19例であった.

基底細胞腺癌が基底細胞腺腫と異なる点は, それが浸潤性増殖をすることにある. この増殖パターンは, 基底細胞腺腫においてしばしば認められる, 多胞巣性あるいは結節性の増殖と明らかに異なる点である. しかし, こうした浸潤性増殖を示すにもかかわらず, 細胞異型や核異型は必ずしも目立たない.

免疫組織化学的診断は, 未分化小細胞癌と基底細胞腺癌との鑑別に用いられることがある. 基底細胞腺腫と基底細胞腺癌とではその免疫組織化学的特徴はほぼ同一であり, 腺管上皮や筋上皮への分化を示して, いずれもサイトケラチン, CEA, および S-100 蛋白が陽性である. また腺上皮への分化を表す EMA や MFG (milk fat globule) 陽性の場合もある¹⁹⁾. これに対し未分化小細胞癌では筋上皮や腺上皮への分化を示すことはない. 逆に未分化小細胞癌には, 基底細胞腺癌には認められることのない神経内分泌マーカーが陽性となることがある.

今回の症例において組織学的診断のポイントとなったのは, 基底細胞様の腫瘍細胞が小胞巣を形成しつつ浸潤性に増殖し, PAS 強陽性の基底膜様物質を認めていることで, さらに免疫組織化学的には, サイトケラチン, CEA, EMA, S-100 蛋白が陽性であることが基底細胞腺癌の特徴によく一致していた. こうした免疫組織化学的性格は, 当初の生検組織で疑われた未分化小細胞癌と, 基底細胞腺癌とを鑑別する際の典型的な所見といえるだろう.

多くの場合, この腫瘍に対する治療は手術的に行われる. 浸潤性増殖を示す反面, 前述のごとく, 核異型や細胞異型はほとんど認められないなど, 低悪性度とみなされていることから, 放射線療法は効果的でないとする報告もあるが⁷⁾, 逆に効果的とする報告もみられる¹¹⁾.

Ellis ら³⁾の報告においては, 経過観察が行われた25例のうち, 7例で再発を認め, うち3例は転移性病変を示した. その3例のうち2例は所属リンパ節に, 1例は肺転移をきたしたものである. 本邦の報告例では, 報告の時点で(術後1~3年), 重見ら¹³⁾の1例に2度の局

所再発が報告されているのと、新分類以前の大島ら¹⁴⁾の例で脳および肺への転移をきたしたものの以外に再発を認めているものはない。

本症例は術後3年となる現時点で局所再発、所属リンパ節および遠隔転移ともに認められず、良好な経過をたどっているが、今後とも慎重に経過観察を続けることが必要であると考えられる。

ま と め

1. 54歳男性の顎下腺に原発した基底細胞腺癌の1例を経験した。

2. 本症例の組織診断において、免疫組織化学的情報が有用であった。

3. 本疾患の疫学、診断、治療、予後等に関し、文献的考察を行った。

本症例の病理学的診断に際し貴重なご意見を賜り、免疫組織化学標本の顕微鏡写真の使用をご許可くださった、川崎医科大学病理学教室広川満良先生に感謝いたします。

参考文献

- 1) Kleinsasser O and Klein HL: Basalzelladenome der Speicheldrüsen. Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd **189**: 302~316, 1967.
- 2) Seifert G, Brocheriou C, Cardesa A, et al: WHO international histological classification of tumors; tentative histological classification of salivary gland tumors. Path Res Pract **186**: 555~581, 1990.
- 3) Ellis GL and Wiscovitch JG: Basal cell adenocarcinomas of the major salivary glands. Oral Surg Oral Med Oral Pathol **69**: 461~469, 1990.
- 4) 吉田秀夫, 近藤康夫, 岡本正人, 他: 小唾液腺由来基底細胞腺癌の1例. 日癌会51回総会記: 333, 1992.
- 5) 森田章介, 柚木大和, 中嶋正博, 他: 頬粘膜の小唾液腺に発生した基底細胞腺癌と考えられた1症例. 頭頸部腫瘍 **20**: 384, 1994.
- 6) 二階宏昌, 小川郁子, 高田 隆, 他: 小唾液腺基底細胞腺癌の組織診断に関する検討. 日病会誌 **83**: 172, 1994.
- 7) 松塚 崇, 鹿野真人, 佐藤和則, 他: 小唾液腺由来の基底細胞腺癌の一例. 耳鼻臨床 補83: 108~112, 1995.
- 8) 楠 信也, 石田 武, 西村良彦, 他: 耳下腺原発の basal cell adenocarcinoma の1例. 日臨外 **57**: 53~56, 1996.
- 9) 高橋伸彰, 八幡智裕, 美田佳壽彦, 他: 口蓋部に発生した小唾液腺原発の基底細胞腺癌の1例. 口科誌 **45**: 567, 1996.
- 10) 田中陽一, 宜保一夫, 小野田雅美, 他: 耳下腺に生じ細胞像が腺様嚢胞癌ときわめて類似した基底細胞腺癌の1例. 日臨細胞会誌 **35**補1: 209, 1996.
- 11) 中川雅文, 竹澤裕之, 渡辺雅子, 他: 顎下腺に発生した基底細胞腺癌の1例. 耳鼻 **43**: 590~593, 1997.
- 12) 樋口香里, 上田 大, 丸山 晋, 他: 耳下腺に発生した基底細胞腺癌の1例. 耳喉頭頸 **69**: 438~443, 1997.
- 13) 重見英男, 須小 毅, 鈴木正志, 他: 耳下腺基底細胞腺癌の2症例. 口咽科 **11**: 146, 1998.
- 14) 大島 渉, 松岡秀樹, 齊藤 等, 他: 唾液腺基底細胞腫の1例—混合腫瘍から独立させるべき疾患として—. 耳喉 **48**: 105~109, 1973.
- 15) 楊 光宗, 本田啓二, 久保伸夫, 他: 悪性を伴った耳下腺基底細胞腺腫の1例. 耳鼻臨床 **76**: 2911~2916, 1983.
- 16) 片桐 聡, 村上国孝, 松岡秀樹, 他: 動眼神経麻痺を呈した上咽頭原発基底細胞腺腫の1例. 日赤医 **41**: 207~210, 1989.
- 17) Williams SB, Ellis GS and Auclair PL: Immuno-histochemical analysis of basal cell adenocarcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Path **75**: 64~69, 1993.
- 18) Raslan FW, Leonetti JP and Sawyer DR: Basal cell adenocarcinoma of the parotid gland; a case report with immuno-histochemical, ultrastructural findings and review of the literature. J Oral Maxillofac Surg **53**: 1457~1462, 1995.
- 19) Pisharodi LR: Basal cell adenocarcinoma of the salivary gland; diagnosis by fine needle aspiration cytology. Am J Clin Pathol **103**: 603~608, 1995.

原稿受付: 平成11年5月12日
原稿採扱: 平成11年7月7日
別刷請求先: 坪田 大
〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目
札幌医科大学耳鼻咽喉科学教室