顎領域に局限した3重複悪性腫瘍例

湯田 厚司¹⁾・小林 正佳¹⁾・清水 猛史¹⁾・吉村 栄治¹⁾
原田 輝彦¹⁾・田川 俊郎²⁾・間島 雄一¹⁾・坂倉 康夫¹⁾³⁾

A Case of Asynchronous Triple Malignant Neoplasms Limited to the Jaw

Atsushi Yuta, Masayoshi Kobayashi, Takeshi Shimizu, Eiji Yoshimura,
Teruhiko Harada, Toshio Tagawa and Yuichi Majima

(Mie University)

Yasuo Sakakura

(Suzuka Kaisei General Hospital)

We report a case of asynchronous triple malignant neoplasms limited to the jaw. A 57-year-old woman had an operation for right maxillary squamous cell carcinoma, then underwent a second operation for right submandibular mucosal squamous cell carcinoma at 59 years of age. These two tumors were treated well by the operations and chemotherapy. No radiation therapy was performed. Four years after the second operation, a small granulation was found at the edge of the operated maxillary bone. It gradually enlarged to 3 cm in size in a couple of months. Surgical therapy was performed and a histological examination revealed an osteosarcoma of the maxillary bone. Including this osteosarcoma, she had three different cancers limited to the jaw. Triple malignant neoplasms are not rare. However, this case was extremely rare because three asynchronous malignant neoplasms were limited to the jaw.

Key words : triple malignant neoplasms, osteosarcoma, maxillary carcinoma

はじめに

頭頸部領域に局限した重複癌は、診断技術の向上とともに増加している。その多くは異時性の重複癌であるが、頭頸部領域に局限した3重複悪性腫瘍の報告はまれである。

今回われわれは、上顎扁平上皮癌の治療2年後に下顎歯肉扁平上皮癌をきたし、さらにその3年後に上顎骨の術後断端に骨肉腫が発生した症例を経験した。上顎扁平上皮癌と2年後の下顎歯肉扁平上皮癌は発生部位的に連続性はなく、上顎骨肉腫を含めると本例は顎領域に局限したきわめてまれな3重複悪性腫瘍例であると考え、報

告する。

症 例

患者：63歳，女性。

1988年6月頃より右上顎歯肉に接触痛があり、7月末に近医歯科で6の抜歯を受けたが、治癒状態が悪いため当院口腔外科に紹介入院した。生検(図1)の結果、右上顎腫瘍(高分化型扁平上皮癌。T2N0M0)と診断され、全身化学療法3コース(PEP計95mg, MMC計10mg, CDDP計100mg)を受け、9月16日に上顎部分切除術と右顎部郭清術が施行された。

1) 三重大学耳鼻咽喉科学教室

2) 三重大学口腔外科学教室

3) 鈴鹿回生総合病院耳鼻咽喉科

図1 右上顎腫瘍(第1次癌)病理組織(HE 染色 400倍)
高分化型扁平上皮癌を認めた。

術後経過は良好で、プロテーゼを装用し、再発なく経過していたが、1990年2月に近医で下顎歯肉に腫瘍性病変を指摘され、当院口腔外科を再診した。同部の生検(図2)の結果、右下顎歯肉腫瘍(高分化型扁平上皮癌、T2N0M0)と診断された。腫瘍は7,6を中心とした潰瘍を伴う腫瘍で、1988年の右上顎腫瘍の再発はなく、また右上顎腫瘍の占拠部位との連続性はなかった。全身化学療法2コース(PEP計70mg, MMC計10mg)が行われ、右下顎骨部分切除と下顎歯肉腫瘍摘出術が施行され、経過良好で退院した。

その後、上顎、下顎ともに再発はなく経過していたが、1993年9月頃より上顎骨の内側切除断端部を中心に肉芽の形成がみられた。同部はプロテーゼの接触部であった

図2 右下顎歯肉腫瘍(第2次癌)病理組織(HE 染色 400倍)
高分化型扁平上皮癌を認めた。

ためプロテーゼによる肉芽形成を考え、口蓋より3回の肉芽の生検を行ったが、いずれも悪性所見を認めなかった。しかし、腫瘍は徐々に増大しプロテーゼも装用できなくなったため1994年1月10日に当院口腔外科に入院した。

入院時腫瘍は20×15mm大の肉芽様の腫瘍で、上顎骨の内側切除断端に茎をもっていた。1月19日に全身麻酔下で腫瘍が切除され、術後はプロテーゼを装用せずに創部は開放されていたが、術直後より再び肉芽形成があり、急速に増大した。また、手術の永久組織標本で、扁平上皮癌の肉腫様変化または軟骨肉腫が疑われたため、2月21日に当科に転科入院となった。

当科入院時所見では、硬口蓋右側は手術的に切除開放されており、後内側を中心に肉芽様の腫瘍を認めた。後鼻孔は上顎洞から連続する腫瘍で充満し、閉塞していた。鼻底外側から下鼻道側壁は手術的に切除されていたが、腫瘍で閉塞していた。上咽頭、耳管開口部、中咽頭、軟口蓋には異常所見を認めなかった。CT所見(図3)では、右上顎に骨様の陰影を中心にもつ腫瘍を認めた。Gaシンチグラム、骨シンチグラムでは右口蓋部以外に集積はなく、その他の検査上も遠隔転移を示唆する所見を認めなかった。

当科転科後に口蓋と鼻腔より腫瘍の再生検を行ったが、結果は同様に扁平上皮癌の肉腫様変化または軟骨肉腫の

図3 右上顎腫瘍(第3次癌)のCT
骨様陰影を中心にもつ右上顎腫瘍を認めた。

図4 右上顎腫瘍(第3次癌)病理組織(HE染色 400倍)
軟骨・骨成分を認め、上顎骨肉腫と診断された。

疑いであった。転科後も腫瘍は急速に増大傾向にあったため、3月18日に全身麻酔下に腫瘍摘出術を行った。

手術所見では、腫瘍は40×30mm大で、以前に摘出した上顎骨部に充満し、中心には化骨した組織を認めた。この腫瘍は1988年に上顎部分切除された上顎骨内側の切断端の後半分に茎をもっていた。また、鼻中隔後端にも腫瘍浸潤を認めた。眼窩底と腫瘍は十分に離れていたため、眼球および眼窩下壁は温存でき、上顎部分切除術を行い、手術的に全摘し得たとみなされた。

摘出標本の病理組織所見(図4)で、紡錘形細胞(spindle cell)と軟骨成分、骨成分を認め、上顎骨肉腫と診断された。標本内には扁平上皮癌は認めなかった。

術後の経過は良好で、4月14日(術後27日目)にプロテーゼを作製装用し外来通院となった。退院時のCTでは、腫瘍の残存や再発はなく、外来でも局所再発傾向はなかったが、6月中旬に2週間ほどで急速に増大する咽頭後壁の粘膜下腫瘍を認め、CTで右後咽頭リンパ節(ルビエールリンパ節)転移があり、内頸動脈浸潤が疑われた。右上顎洞には再発を認めなかった。骨シンチグラムでは、転移部以外に集積を認めなかった。再入院し、メトトレキサート(MTX)とロイコボリンの大量化学療法を3コース行ったが、腫瘍の縮小効果はなく、腎機能低下をきたした。この時点で疼痛はなく、摂食も良好であったため、患者のquality of lifeを考慮して、在宅加療となった。腫瘍はその後徐々に増大し、10月16日自宅で突然の鼻出血をきたし、近医に搬送されたが、治療の甲斐なく同日死亡した。

考 察

鼻副鼻腔の悪性腫瘍は最近減少傾向にあるが、依然主要な疾患の一つである。これらのほとんどは上皮性悪性腫瘍であり、非上皮性悪性腫瘍の占める割合は非常に少なく、悪性リンパ腫を除くと数%である¹⁾²⁾。当科での1981~1993年までの統計^{3)~5)}でも、鼻副鼻腔原発悪性腫瘍101例のうち、扁平上皮癌が77例(76.2%)を占め、非上皮性の悪性腫瘍は悪性リンパ腫12例、悪性黒色腫5例で、肉腫は横紋筋肉腫の1例のみであり、上皮性悪性腫瘍の占める割合は高率であった。

近年重複癌の報告例が増えつつあり、耳鼻咽喉科領域の腫瘍が第1次癌や第2次癌であったり、ときには耳鼻咽喉科領域のみの重複癌であることもある^{6)~9)}。本例は1988年に上顎扁平上皮癌の加療を行い、その2年後に下顎歯肉扁平上皮癌をきたしている。下顎歯肉腫瘍の腫瘍占拠部位は上顎腫瘍との関連性はなく、上顎と下顎の重複癌と考えられた。さらに今回上顎の骨肉腫をきたしたことから、本例は顎領域に局限した3重複悪性腫瘍で、非常に貴重な症例であると思われた。

頭頸部領域での重複癌は、お互いの癌が近接しており、大部分が扁平上皮癌であるため、重複癌と診断しにくいことがある。本例でも上顎扁平上皮癌と下顎歯肉扁平上皮癌を重複癌と取り扱うべきかが問題となる。Warrenら¹⁰⁾は同じ組織型の重複癌の診断基準に次の3条件を挙げている。

- 1) それぞれの腫瘍が明確な悪性像を示すこと
- 2) それぞれの腫瘍がお互いに離れた部位にあること
- 3) 一方の腫瘍が他方の転移でないこと

この条件にあてはめると、上顎扁平上皮癌と下顎歯肉扁平上皮癌はお互いに連続性は全くなく、下顎歯肉扁平上皮癌が上顎扁平上皮癌の転移であることは考えにくいことから、それぞれ別個の癌と考えた。

また、上顎の骨肉腫と扁平上皮癌の関係も注目すべき点と考えた。骨肉腫が、扁平上皮癌の肉腫様変化である可能性について検討したが、1)扁平上皮癌の肉腫様変化は放射線治療後に多いのに対して本例では放射線照射歴がない、2)組織学的に骨肉腫としての形態を十分そなえている、3)標本内に扁平上皮癌を全く認めない、4)骨肉腫が上顎骨の術後断端であるが骨より発生していた、ことより第3次癌と判断した。

重複癌の発生因子については、平川ら⁸⁾が次の6つにまとめている。

- 1) 単に偶発的に発生するもの
- 2) field theory により, 多中心的に発生するもの (field carcinogenesis)
- 3) 遺伝, 体質, ホルモン不均衡などの内因によるもの
- 4) 発癌物質, 環境, ウイルスなどの外因によるもの
- 5) 放射線, 抗癌剤などの先発癌に対する治療行為により発生するもの
- 6) 先発癌の存在が後発癌を発生しやすくさせるといったような, 腫瘍免疫学的因子の関与するもの

以上のことを本例について考えると, すべての因子が考えられるものの, 2), 5) がより強く関与していたと思われる。このような因子を考えると, 本例はほかにも潜在癌の可能性が考えられるが, 残念ながら剖検は行われず, 他の臓器については検討し得なかった。

本例は上顎扁平上皮癌の術後断端より発生した骨肉腫例であるが, その経過について考えると, 当初は肉芽様腫瘍であり, プロテーゼの接触部であったことから接触性の肉芽が疑われた。外来での3回の生検でも悪性所見はなく, 肉芽と診断されているが, これは外来での生検では採取組織量が少なく, 中心の骨様組織まで十分に採取できなかったことによると思われた。肉芽の増大は緩徐であったことから, プロテーゼの装用に支障をきたすために肉芽の切除が行われ, この後に急速な腫瘍の増大があるとともに, 切除した組織から悪性腫瘍が疑われた。この手術標本で扁平上皮の肉腫様変化は軟骨肉腫と診断されているが, 本例の臨床経過から考えると扁平上皮癌の肉腫様変化を考え, 扁平上皮癌の再発とする考えもある。しかし, 扁平上皮癌の肉腫様変化は放射線治療を行ったときに起こりやすいのに対して, 本例では放射線照射歴がないため, まれではあるものの原発性の肉腫も考えられ, 診断の意味も兼ね拡大手術を行い骨肉腫と確診された症例であった。

骨肉腫は若年者を中心とした長管骨に多発する悪性腫瘍であるが, 頭頸部に初発することもまれにあり, 過去の報告例でも下顎骨を中心とした顎骨に発生することが多いとされている。顎骨に発生する骨肉腫は30, 40歳代に初発することが多く, 長管骨由来の骨肉腫が10歳代の若年者に初発しやすいのと比べてもやや高齢に初発しやすい。鼻副鼻腔原発の骨肉腫の報告例も散見されるが, われわれの検索し得た過去の症例はすべて鼻副鼻腔に初

発する第1次癌であった。本例は上顎扁平上皮癌により部分切除された上顎骨の手術断端より発生した骨肉腫であった。骨肉腫以外の, しかも上皮性腫瘍の手術断端から発生した非上皮性の上顎骨肉腫の発生例は, 過去にも報告例がなく貴重な1例と思われ, あわせて報告した。

まとめ

上顎扁平上皮癌, 下顎歯肉扁平上皮癌加療後に発生した上顎骨肉腫症例を報告した。本例は顎骨を中心とした3重複悪性腫瘍と考えられ, きわめてまれな症例であった。また, 本例は扁平上皮癌の手術断端から発生した骨肉腫であり, この点でも貴重な症例と思われた。

本症例の病理組織学的所見に助言いただいた三重大学医学部中央検査部病理学, 三浦 悟先生に感謝いたします。本例は第19回頭頸部腫瘍学会(1995年5月, 大阪市)にて発表した。

参考文献

- 1) Wanebo HJ, Koness RJ, MacFarlane JK, et al : Head and neck sarcoma ; report of a head and neck sarcoma registry. Head Neck 14 : 1~7, 1992.
- 2) 吉村 理, 田中克彦, 寺倉直明, 他 : 当教室における過去10年間の鼻副鼻腔の非上皮性悪性腫瘍と悪性黒色腫の統計的観察. 耳鼻 34 補2 : 637~642, 1988.
- 3) 山際幹和, 三吉康郎, 大山 勝, 他 : 鼻副鼻腔悪性腫瘍の臨床的観察. 日耳鼻 79 : 25~34, 1976.
- 4) 浜口富美, 三吉康郎, 坂倉康夫, 他 : 鼻副鼻腔悪性腫瘍の臨床的観察. 耳鼻臨床 74 増2 : 959~971, 1981.
- 5) 浜口幸吉, 坂倉康夫, 鶴飼幸太郎, 他 : 鼻副鼻腔悪性リンパ腫7症例の検討. 耳鼻臨床 73 : 1447~1456, 1980.
- 6) 加藤昭彦, 高橋志光, 矢野原邦生, 他 : 喉頭癌を含む異時性四重複癌例. 耳鼻臨床 84 : 1105~1109, 1989.
- 7) 久保将彦, 山田弘之, 清水猛史, 他 : 甲状腺癌を合併した上咽頭軟骨肉腫の1症例. 耳鼻臨床 79 : 2061~2066, 1986.
- 8) 平川治男, 田頭宣治, 河野嘉彦, 他 : 頭頸部に発生した三重複癌の1症例. 耳鼻臨床 補27 : 115~120, 1988.
- 9) 犬山征夫, 斉藤成司, 小津雷助, 他 : 当教室における重複悪性腫瘍および本邦報告例の統計的観察. 日耳鼻 79 : 189~202, 1976.
- 10) Warren S and Gates O : Multiple primary malignant tumors ; a survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer 16 : 1358~1414, 1932.

(原稿受付 : 平成12年4月17日
原稿採択 : 平成12年5月24日
別刷請求先 : 湯田厚司
〒514-8507 津市江戸橋2-174
三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室)