耳下腺乳頭状嚢胞腺癌の副咽頭間隙進展例

井口 芳明・平山 方俊・山本 一博
橋本 大門・中山 明仁*・落合 敦*

A Case of Papillary Cystadenocarcinoma in the Parapharyngeal Space
Originating from the Parotid Gland

Yoshiaki Iguchi, Masatoshi Hirayama, Kazuhiro Yamamoto and Daimon Hashimoto
(Yokosuka Shimin Hospital)

Meijin Nakayama and Atsushi Ochiai
(Kitasato University)

We report a case of high-grade papillary cystadenocarcinoma in the parapharyngeal space that we considered originated from the parotid gland. The patient was a 52-year-old man with a chief complaint of unilateral earache and MRI revealed a parapharyngeal tumor. The tumor was removed and postoperative radiation and chemotherapy were performed but local recurrences were found 1 month later. Although we first considered that the tumor was a low-grade malignancy, it was highly malignant.

Key words : papillary cystadenocarcinoma, parotid gland, parapharyngeal tumor

はじめに

Papillary cystadenocarcinoma は1991年に WHO により新たに病理組織学上分類された唾液腺癌の一つであり、病理組織学的に低悪性度で臨床的にも低悪性度とされている¹⁾²⁾。この腫瘍の概念が比較的新しいことによりその報告はまだ少なく、また以前に報告された耳下腺腫瘍例のなかには本腫瘍に該当する症例もあるといわれている³⁾。今回われわれは副咽頭間隙に進展した耳下腺深葉原発と思われ、治療に抵抗した悪性度が高いと思われた papillary cystadenocarcinoma の1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

症例は52歳の男性で、主訴は耳痛である。現病歴は、平成11年9月頃より右耳痛が出現し近医で加療されてい

たが、治癒しないため平成12年4月17日に紹介されて当科を受診した。右外耳道、鼓膜所見に異常はなく、頸部腫瘍はなかった。その他の耳鼻咽喉頭所見に異常はなかった。既往歴や家族歴に特記すべき事項はなかった。耳下部の超音波検査を行ったが腫瘍を思わせる所見ははっきりしなかった。その後開口制限がみられるようになり耳痛も続くため、5月16日にMRIを施行したところ右副咽頭間隙にT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号を示す腫瘍陰影が認められた(図1)。ガリウムシンチグラフィでは右副咽頭間隙に一致して強い集積が認められた。水平断単純CTでは右耳下腺深葉と連続性があるようにみえる副咽頭間隙腫瘍が認められた(図2)。術前の針生検は行わなかった。以上の所見から右副咽頭間隙悪性腫瘍と診断し、拡大手術も考慮し準備した上で、6月20日に全身麻酔下で腫瘍摘出術を施行した。

図1 MRI所見

左に前額断 T1 強調画像, 右に T2 強調画像を示す. T1 強調画像で低信号, T2 強調画像で高信号を示す右副咽頭間隙腫瘍を認める.

図2 初診時水平断単純 CT 所見

右耳下腺深葉と連続性があるようにみえる副咽頭間隙腫瘍を認める.

経耳下腺・頸部切開法に準じた皮膚切開をし, 耳下腺浅葉を剥離し顔面神経を主幹より同定し保存した. 経耳下腺的に腫瘍に到達できないため, 下顎部の頸部切開から腫瘍にアプローチした. 腫瘍は, 上方は頭蓋底, 下方は下顎骨, 側方は耳下腺深葉に接していたが, 腫瘍表面は平滑であり周囲との癒着はなく容易に用手剥離できた. 本手術で根治性が得られると考え耳下腺全摘などの拡大

手術は行わなかった. 術中迅速病理検査は容易に腫瘍が摘出できたことから行わなかった. 咽頭傍の操作で術後浮腫が必発と考え, 気管切開術を施行し手術を終了した. 摘出物とその断面を図3に示す. 摘出材料の病理組織学的検査の結果は papillary cystadenocarcinoma であった (図4). 以上の所見から耳下腺深葉原発の悪性腫瘍が副咽頭間隙に進展したと思われた. 本腫瘍は悪性腫瘍であり, 切除断端も不十分と考え, 追加治療として放射線 (リニアック) を右耳下腺に7月3日から8月15日まで60 Gy, 同期間にフルオウラシル (UFT) 300 mg/日の内服を行った. 顔面神経下顎枝の一過性の軽度麻痺があったが, 気管切開孔を閉鎖し8月25日に退院した.

その後外来で週に1回経過をみていたが, 9月25日に前回の手術創部に一致した右顎下部の腫瘍を認め, 増大してきたので10月5日に再入院した. 再入院時の右下顎部所見 (図5), 水平断 CT (図6) を示す. 腫瘍の再発と診断し下顎骨離断を含めた拡大手術, 皮弁による皮膚再建の準備のもと, 10月6日に全身麻酔下で右耳下腺拡大全摘, 右顎下部腫瘍摘出, 右頸部郭清術を施行した. 手術所見では, 右顎下腺に接して耳下部にかけて大きな腫瘍が多数存在し, 下顎皮膚への腫瘍直接浸潤が認められた. 下顎骨への腫瘍浸潤は認めなかった. 腫瘍上方は顎関節に接していた. 耳下腺は放射線の影響で線維化していた. 胸鎖乳突筋や内頸静脈に沿うリンパ節の腫脹は認めなかった. 耳下腺を全摘出し顎下部の腫瘍を同部の皮

図3 摘出物と断面

摘出物は $60 \times 26 \times 22$ mm の腫瘍である(上段)。断面では一部嚢胞状で大部分は充実性である(下段)。

膚をつけて一塊として摘出した。皮膚は縫い合わせることができたので皮弁は必要なかった。摘出材料の病理組織学的検査では前回と同様の papillary cystadenocarcinoma であった。腫瘍マーカーである CEA は頻回測定したが 0.5 ng/ml 以下で正常であった。術後治療として下顎部にリニアック 40 Gy を照射し、ネダプラチン(アクプラ) 100 mg を2クール行った。平成13年1月現在、右耳周囲に腫瘍の再発を認め、頭蓋内病変について検索中である。

考 察

1. 副咽頭間隙腫瘍について

副咽頭間隙は咽頭側方の上方は頭蓋底、下方は舌骨に位置した逆ピラミッド型の潜在腔である。副咽頭間隙に

図4 病理組織像(HE 染色 上段40倍, 下段100倍)

腫瘍は血管間質を軸として乳頭状に増殖する腫瘍であり, papillary cystadenocarcinoma と診断した。本症例の病理所見では腫瘍の蜂巣状の発育が目立ち、嚢胞の形成は少ない。腫瘍細胞は核が目立ち膜染されている。

図5 再入院時の右下顎部の所見

右下顎部の前回手術創に沿って腫瘍を認め、皮膚への浸潤が疑われる。

図6 再発時の水平断 CT 所見

右下顎部に腫瘤を認め、嚢胞を形成しているようにみえる。

発生した腫瘍の診断は画像診断学の発達に伴い容易となってきたが、その際副咽頭間隙原発腫瘍と耳下腺腫瘍との鑑別が必要である。Som ら⁴⁾によれば耳下腺と副咽頭間隙の双方の読影が重要であり、CT 所見で耳下腺と副咽頭間隙とのあいだに連続性があれば耳下腺腫瘍、間隙があれば副咽頭間隙原発の腫瘍と診断するとしており、本例では CT 所見上連続性を認めたので、耳下腺深葉から副咽頭間隙に進展した腫瘍と思われた。また、Som ら⁴⁾の報告の時点では MRI がなかったため CT 上での診断としているが、今回 MRI でもその情報は得られると考えられた。

副咽頭間隙に発生する腫瘍は、Hughes ら⁵⁾によれば 80% が良性腫瘍であり、そのなかで多形腺腫が 50%、傍神経節腫が 25%、神経原性腫瘍が 17% としており、悪性腫瘍は全体の 20% としている。本邦の報告でも多形腺腫が 37%、神経鞘腫が 33%、悪性腫瘍が 14% であり、副咽頭間隙腫瘍は良性腫瘍が多く、なかでも多形腺腫が最多とされている⁶⁾。一方、悪性腫瘍では腺様嚢胞癌、多形腺腫の悪性化が悪性腫瘍全体の 5 割近くを占め、唾液腺由来の腫瘍が多いと報告されている⁵⁾。本例では耳下腺深葉由来の副咽頭間隙へ進展した悪性腫瘍と思われた。

副咽頭間隙の治療において、これまでいろいろな手術アプローチが報告されているが、Som ら⁴⁾の報告する口内法、頸部切開法、経耳下腺法、下顎骨正中離断法の 4 法、あるいはこれらの組み合わせが一般的である。口

内法は小腫瘍に対して、頸部切開法は用手剥離できるような比較的小腫瘍に適応があり、ほかの 2 法は大きな腫瘍に適応があるとされている。われわれは耳下腺浅葉を剥離し顔面神経を同定確認保存した後に、頸部切開によりアプローチして腫瘍を明視下にして主に用手剥離にて腫瘍を摘出した。本例では耳下腺深葉腫瘍が副咽頭間隙へ進展した可能性が高く、そのため 1 回目の手術に際して切除断端が不十分であったことが考えられ、腺癌のため治療効果は少ないと考えたが術後に放射線照射、化学療法を行った。しかし結局再発を招き、2 回目の手術で下顎部腫瘍切除ならびに耳下腺拡大全摘、頸部郭清術を行ったが、初回治療の手術で耳下腺全摘を合わせた一層拡大した手術方法を考慮すべきであったと反省させられた。

2. papillary cystadenocarcinoma について

以前の唾液腺癌の分類では病理組織学的に腺癌の分類が不十分であったが、1991年に WHO は唾液腺悪性腫瘍を 18 に細分した¹²⁾。papillary cystadenocarcinoma は卵巣に多く、日本語訳で乳頭状嚢胞腺癌といわれるようであるが⁷⁾、頭頸部領域では乳頭状嚢胞腺癌ともいわれることもある⁸⁾。本例では初回摘出腫瘍で嚢胞を有し、病理組織では乳頭状に増殖する腫瘍であり、細胞の核は膿染しており papillary cystadenocarcinoma と診断した。免疫組織学的検査を行わなかったが CA19-9 と CA125 で陽性とした報告がある⁹⁾。本腫瘍は一般的に臨床的にも病理組織学的にも低悪性といわれ、実際 Spiro ら¹⁰⁾は耳下腺原発の乳頭状型腺癌の多くは生存率が高い傾向にあると述べている。それに対して本例では、初診時耳下腺深葉より進展したと思われる副咽頭間隙に腫瘍が認められ、初回治療後わずか 1 カ月で腫瘍が顎下部に再発しており、手術で取り残しがあったことも否定できないがきわめて悪性度が高いと考えることができる。

WHO では、本腫瘍では再発は少なく低悪性度腫瘍としているが、本例のように再発があってもおかしくないことを裏付ける報告として、Foss ら¹¹⁾は唾液腺原発の本腫瘍 57 例中 40 例を経過観察して、3 例が局所再発、ほかの 3 例が受診時にリンパ節転移を認め、1 例が 55 カ月後にリンパ節転移したと述べ、しかも局所再発した 3 例は耳下腺原発腫瘍であったとしている。また Pollett ら¹²⁾は、舌にできた高悪性度の papillary cystadenocarcinoma は、舌切除、両側の頸部郭清術を行ったにもかかわらず 6 カ月後に再発したとしている。彼ら¹²⁾はこの

症例を高悪性度と述べており、こうした症例を高悪性度と考えるのであれば本例も高悪性度としてよいと思われる。

本腫瘍は、以前考えられた以上に形態学的な幅が広く、WHOの病理組織分類のみでは確定できない形態もあると考えられており、そのことが臨床上の悪性度の判定の間違いにつながるといわれている¹²⁾。本例の病理組織においては嚢胞が小さく充実成分が多かったが、悪性度が高いことと関連があるかもしれない。

1991年のWHOの分類以前にも papillary cystadenocarcinoma と同様と考えられる報告例があり、それらは低悪性度の腺癌として口腔、咽頭の小唾液腺や顎下腺原発として報告されてきた^{13)~18)}。なかでも顎下腺原発症例は多く、Spiro ら¹⁰⁾は唾液腺原発の papillary, mucinous とその他の腺癌246例中75%が顎下腺原発としており、顎下腺原発の低悪性度の papillary cystadenocarcinoma の22例中6例で再発したとの報告もある¹⁸⁾。耳下腺の本腫瘍に関する再発率も含めた報告は少なく、今後の検討が必要であると思われる。

3. 診断と治療について

われわれの症例は耳痛から始まり頸部や耳下部に明らかな腫脹がなく、副咽頭間隙腫瘍の診断に苦慮し治療を受けるまでに時間を要した。確定診断ができず経過観察されていたことや、初回手術で腫瘍に対する十分な切除断端がとれなかったことが再発の要因と思える。初回手術で確実に腫瘍を摘出できなかったことが反省点である。

また本症例では再発までの期間がわずか1カ月であり、腫瘍に対する術後治療の検討も今後必要である。腫瘍を完全に摘出でき被膜外浸潤や転移などがなければ予後は良好であり¹⁹⁾、耳下腺内に発生した本腫瘍の報告例では術後に放射線治療を追加し良好な結果を得たとしている³⁾¹⁹⁾。放射線や薬剤は有効とはいえないが、本症例では患者の全身状態を考えて放射線治療と多剤併用治療は行わずフルオウラシルやネダプラチンにとどめた。

また、本腫瘍のような乳頭状に増殖する腫瘍は頭頸部領域では甲状腺にみられ、服部ら²⁰⁾は副咽頭間隙に転移をきたした甲状腺乳頭癌の症例を報告している。本例では超音波検査、CT、RI検査で甲状腺腫瘍を否定した。CEAが高値を示した症例が2例報告されているが⁸⁾¹⁹⁾、本症例では再発時に頻回測定したところ正常域であった。

一般的に唾液腺の papillary cystadenocarcinoma は低悪性度といわれているが、今回示した症例のように完全

に全摘出しないと急速に再発、進展することもあり注意が必要であると考えた。

ま と め

1. 耳下腺深葉から副咽頭間隙に進展したと思われた papillary cystadenocarcinoma の1例を報告した。

2. 本腫瘍は一般的に低悪性度であるが、本症例では再発を繰り返し高悪性度と考えた。

本論文の御高閲を賜りました北里大学医学部耳鼻咽喉科学教室高橋廣臣教授に深謝します。本論文の要旨は第11回日本頭頸部外科学会(2001年1月、横浜)で口演した。

参考文献

- 1) Seifert G : Histological typing of salivary gland tumors, 2nd ed. WHO. pp 1~112, Springer-Verlag, Berlin, 1991.
- 2) Seifert G and Sobin H : The World Health Organization's histological classification of salivary gland tumors ; a commentary on the second edition. *Cancer* **70** : 379~385, 1992.
- 3) 望月隆一, 牟田 弘, 小野淳二, 他 : 耳下腺 Papillary cystadenocarcinoma 例. *耳鼻臨床* **88** : 355~360, 1995.
- 4) Som PM, Biller HF and Lawson W : Tumors of the parapharyngeal space ; preoperative evaluation, diagnosis and surgical approaches. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* **90** : 3~15, 1981.
- 5) Hughes KV 3rd, Olsen KD and McCaffrey TV : Parapharyngeal space neoplasms. *Head Neck* **17** : 124~130, 1995.
- 6) 小田明子, 高橋裕子, 児玉 章 : 副咽頭間隙腫瘍の1例—組織型, 大きさと手術法について—. *耳鼻* **38** : 236~240, 1992.
- 7) 丸山孝士 : 腫瘍各論. 新病理学16版(菊池浩吉, 吉木 敬編). 584頁, 南山堂, 東京, 1998.
- 8) 伊賀弘起, 原田耕志, 川又 均, 他 : 耳下腺に発症した乳頭状嚢胞腺癌の1例. *日口外誌* **42** : 1109~1111, 1996.
- 9) Kobayashi I, Kiyoshima T, Ozeki S, et al. : Immunohistochemical and ultrastructural study of a papillary cystadenocarcinoma arising from the sublingual gland. *J Oral Pathol Med* **28** : 282~286, 1999.
- 10) Spiro RH, Huvos AG and Strong EW : Adenocarcinoma of salivary origin ; clinicopathologic study of 204 patients. *Am J Surg* **144** : 423~431, 1982.
- 11) Foss RD, Ellis GL and Auclair PL : Salivary gland cystadenocarcinomas ; a clinicopathological study of 57 cases. *Am J Surg Pathol* **20** : 1440~1447, 1996.

- 12) Pollett A, Perez-Ordóñez B, Jordan RC, et al. : High-grade papillary cystadenocarcinoma of the tongue. *Histopathology* **31** : 185~188, 1997.
- 13) Allen MS Jr, Fitz-Hugh GS and Marsh WL Jr : Low-grade papillary adenocarcinoma of the palate. *Cancer* **33** : 153~158, 1974.
- 14) Whittaker JS and Turner EP : Papillary tumors of the minor salivary glands. *J Clin Pathol* **29** : 795~805, 1976.
- 15) Crocker TP, Kreutner A Jr, Othersen HB Jr, et al. : Papillary adenocarcinoma of minor salivary gland origin in a child. *Arch Otolaryngol* **109** : 827~831, 1983.
- 16) Mills SE, Garland TA and Allen MS Jr : Low-grade papillary adenocarcinoma of palatal salivary gland origin. *Am J Surg Pathol* **8** : 367~374, 1984.
- 17) Slootweg PJ and Muller H : Low-grade adenocarcinoma of the oral cavity ; a comparison between the terminal duct and the papillary type. *J Craniomaxillofac Surg* **15** : 359~364, 1987.
- 18) Mostofi R, Wood RS, Christison W, et al. : Low-grade papillary adenocarcinoma of minor salivary glands ; case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **73** : 591~595, 1992.
- 19) 岸本麻子, 堤 俊之, 松本あゆみ, 他 : CEA が高値を示した耳下腺 papillary cystadenocarcinoma 例. *耳鼻* **45** : 341~345, 1999.
- 20) 服部賢二, 岩田伸子, 奥山晃子, 他 : 副咽頭間隙に転移をきたした甲状腺癌例. *耳鼻臨床* **93** : 769~773, 2000.

(原稿受付 : 平成13年 3 月 5 日
原稿採択 : 平成13年 5 月 2 日
別刷請求先 : 井口芳明
〒228-8555 相模原市北里1-15-1
北里大学医学部耳鼻咽喉科学教室)