若年者における頭頸部悪性腫瘍症例の検討

梅野 博仁・松田 洋一・森 一功*
千々和圭一・梅野 哲義・中島 格

A Clinical Study of Malignant Head and Neck Tumors in Juvenile Patients

Hirohito Umeno, Youichi Matsuda, Keiichi Chijiwa,
Tetsuyoshi Umeno and Tadashi Nakashima

(Kurume University)

Kazunori Mori

(Kinki University)

Twenty patients under 20 years old age with malignant head and neck tumors were treated at Kurume University Hospital between 1979 and 1998. There were eight males and twelve females and the mean age was 14 years old. Histologically, rhabdomyosarcoma and papillary carcinoma were observed in 5 patients, squamous cell carcinoma in 4 patients, neuroblastoma and malignant lymphoma in 2 patients, and Langhans cell histiocytoma and leiomyosarcoma in 1 patient. Their 5-year survival rate was 82.6%. Team practice is required to treat juvenile patients with malignant head and neck tumors.

Key words : malignant head and neck tumor, juvenile, histology, survival rate

緒 言

頭頸部領域における小児を含めた若年者の悪性腫瘍は、その発生頻度の低さとその特殊性のため治療に難渋することが多い。今回われわれは、1979～1998年の20年間に当科と当院小児科および放射線科で集学治療を行った20歳以下の若年者頭頸部領域悪性腫瘍20症例を対象に、組織型ごとの治療方法とその経過および治療成績を検討した。

対 象

1979～1998年に当科で治療を行った頭頸部悪性腫瘍は2,426例あり、そのなかで小児を含めた20歳以下の若年例は20例(男性8人、女性12人)で、全体の0.8%を占め

ていた。年齢分布は1～20歳(平均14歳)であり、生存例の平均観察期間は70.9カ月であった。全症例の組織型の内訳は横紋筋肉腫が5例、乳頭癌が5例、扁平上皮癌が4例、神経芽細胞腫が2例、悪性リンパ腫が2例、ラングハンス細胞組織球腫が1例、平滑筋肉腫が1例であった。それぞれの原発部位は、横紋筋肉腫では中咽頭が2例、鼻・副鼻腔が2例、副咽頭間隙が1例であり、乳頭癌は全例が甲状腺原発であった。扁平上皮癌は全例が上咽頭原発であり、神経芽細胞腫は2例とも鼻腔原発であった。悪性リンパ腫は2例とも中咽頭が原発であり、ラングハンス細胞組織球腫と平滑筋肉腫は側頭下窩が原発であった。

治療経過と成績

組織型ごとの治療経過を示す。横紋筋肉腫症例の治療方法は化学療法と手術と放射線治療の組み合わせが基本となっており(表1), 中咽頭, 傍咽頭間隙, 篩骨洞原発の3例がそれぞれ, 治療から15年6カ月, 11年4カ月, 2年11カ月経過したが再発なく生存中である。しかしながら, 中咽頭原発の1例は手術後化学療法を施行したが3年3カ月後に腫瘍の頭蓋内浸潤で原発巣死した。鼻腔原発の1例は化学療法を施行した後に放射線治療を行ったが治療前から胸椎と骨盤に広範な遠隔転移を認め, 治

療から1年5カ月後に肺転移死した。

甲状腺乳頭癌症例は1例が手術後に頸部リンパ節転移をきたしたが, 頸部郭清術と残存甲状腺の摘出術を施行し, 6年2カ月生存している(表2)。他の4症例においても全例手術のみを施行し, 非担癌生存している。

上咽頭扁平上皮癌症例は化学療法と放射線治療を行った3例は非担癌生存中であるが, 両側頸部郭清術と放射線治療のみを行った1例は1年2カ月後に肺と骨の遠隔転移で死亡した(表3)。

嗅神経芽細胞腫症例は手術と放射線治療を行い, うち

表1 横紋筋肉腫症例の治療と経過

年齢	性	原発巣	治 療	化 学 療 法	放射線線量	観察期間	経 過
3	女	中咽頭	ope+chemo+rad	ADR+VCR+ACT-D+CPA	40 Gy	15年6カ月	生存
12	男	中咽頭	ope+chemo	VCR+ACT-D+CPA+CDDP +ADR+VP-16	—	3年3カ月	原発巣死
10	男	傍咽頭間隙	chemo+ope+chemo	ADR+CDDP+ADR+MTX, DTIC+MTX	—	11年4カ月	生存
13	男	篩骨洞	chemo+rad+ope	VCR+ACT-D+CPM+THP	50 Gy	2年11カ月	生存
19	男	鼻腔	chemo+rad	CPM+VP-16+ADR+CPPD+MTX +VCR+ACT-D	51 Gy	1年5カ月	遠隔転移死

ope : 手術, chemo : 化学療法, rad : 放射線治療

表2 甲状腺乳頭癌症例の治療と経過

年齢	性	1987年 TNM 分類	治 療	再発への治療	観察期間	経 過
12	女	T3N1a	半切+左頸部郭清術	全摘+右頸部郭清術	6年2カ月	生存
19	女	T2N0	半切+左頸部郭清術	—	10年3カ月	生存
19	女	T3N1b	全摘	—	5年4カ月	生存
20	女	T2N0	半切	—	12年11カ月	生存
20	女	T1N1b	全摘+両頸部郭清術	—	1年4カ月	生存

表3 上咽頭扁平上皮癌症例の治療と経過

年齢	性	1987年 TNM 分類	治 療	化 学 療 法	放射線線量	観察期間	経 過
18	男	T3N2C	chemo+rad	CDDP+5FU	71 Gy	3年8カ月	生存
15	女	T3N3	ope(両側頸部郭清術)+rad	—	50 Gy	1年2カ月	遠隔転移死
16	女	T3N1	chemo+rad	CDDP+5FU	60.5 Gy	3年10カ月	生存
17	男	T2N3	chemo+rad+chemo	CDDP+PEP, CDDP+PEP+5FU+ADR	70 Gy	9年	生存

ope : 手術, chemo : 化学療法, rad : 放射線治療

表 4 嗅神経芽細胞腫症例の治療と経過

年齢	性	原発巣	治 療	化学療法	放射線線量	観察期間	経 過
19	男	嗅裂	ope+rad+chemo	CDDP+PEP	50 Gy	4年2ヵ月	生存
19	女	嗅裂	ope+rad	—	61 Gy	4年3ヵ月	生存

ope : 手術, chemo : 化学療法, rad : 放射線治療

表 5 悪性リンパ腫症例の治療と経過

年齢	性	原発巣	治 療	化学療法	観察期間	経 過
2	女	扁桃	chemo	詳細不明	1年10ヵ月	消息不明
15	男	扁桃	chemo	VCR+ADR+CPM+MTX	4年2ヵ月	生存

chemo:化学療法

1例は化学療法も追加した。2例とも再発なく生存中である(表4)。

悪性リンパ腫症例は2例とも化学療法を施行し、1例は再発なく生存中であるが、1例は再発ないまま消息不明となっている(表5)。

1歳女兒のラングハンス細胞組織球腫症例は化学療法(VP16+VLB)を行い、治療から2年後には再発はなかったが、その後に追跡不能となっている。

20歳男性の平滑筋肉腫症例は化学療法と手術と放射線治療を行い、治療後2年経過したが、再発なく生存中である。

これら20症例全体の治療成績をKaplan-Meier法で算出すると、死因特異的5年累積生存率は82.6%であった。治療成績がよい甲状腺癌を除く15例では75.0%であった。また、横紋筋肉腫や神経芽細胞腫などの非上皮性腫瘍11例では75.8%、乳頭癌、扁平上皮癌の上皮性腫瘍9例では88.9%であった。

ここで20歳男性の平滑筋肉腫症例を、耳鼻咽喉科、小児科、放射線科との集学治療が奏功した典型例として提示する。

症 例

症例：20歳、男性。

主訴：右眼球突出、右下顎のしびれ感。

現病歴：1998年6月上旬より右眼球突出を自覚し、某眼科を受診した。同院で眼球に異常は認められず、右下顎と右頬部のしびれ感も出現していたため某耳鼻咽喉科

を受診。同院でMRI検査により右側頭下窩の腫瘍を指摘され、当科を紹介の上、1998年7月1日入院となった。

入院時所見と経過：入院時、右眼の眼球突出と右三叉神経第2、3枝領域の知覚鈍麻を認めた。入院時のMRI(水平断：図1、環状断：図2)を示す。腫瘍は右側頭窩から側頭下窩に主座し、右中頭蓋底、右眼窩内への浸潤がみられ、右視野欠損が認められた。1998年7月8日、

図1 水平断MRI (STIR像、腫瘍部分を矢印で示す) 右中頭蓋底、右眼窩内への腫瘍浸潤がみられる。

図2 環状断 MRI (T1 強調像, 腫瘍部分を矢印で示す)

腫瘍は右側頭窩から側頭下窩に主座し, 右中頭蓋底への浸潤がみられる。

犬歯窩より切開を加え, 経上顎洞的に腫瘍生検を行った。組織診断の結果は平滑筋肉腫であったため, 当院小児科転科の上, 化学療法 (VP-16+CBDCA+L-PAM) を3.5 クール施行した。化学療法終了後の1999年2月22日, 全身麻酔下に側頭下窩腫瘍摘出術を施行した。皮切は頭部環状切開を加え頬骨弓を切除し, 外側翼突筋深部の腫瘍を切除した。術後, 小児科で再度化学療法を1クール施行した後, 末梢血幹細胞移植を行った。その後1999年5月6日より局所に50 Gy 放射線治療を行い, 現在2年6カ月を経過したが腫瘍の再発は認めていない。

考 察

頭頸部悪性腫瘍のうち小児の占める率は全体の0.5~1%といわれており¹⁾, 当科でも全体の0.8%とその発生頻度は低かった。

各組織型に対する年齢分布には特徴がみられ, 横紋筋肉腫は3~19歳まで幅広く発症しており, 悪性リンパ腫も同様に2歳と15歳にみられた。しかし, 乳頭癌は12歳が1例のほかは19歳と20歳に2例ずつと, 10代後半に多くみられた。扁平上皮癌も15~18歳までの10代後半にみられ, 神経芽細胞腫, ラングハンス細胞組織球腫, 平滑

筋肉腫も同様に10代後半にみられた。

若年者悪性腫瘍を上皮性と非上皮性に分類すると, 岸本ら²⁾はその治療成績に差がなかったと報告しているが, 野々村ら³⁾, 上田ら⁴⁾は非上皮性の方が上皮性より治療成績が悪かったと報告している。当科の治療成績でも非上皮性の方が上皮性より治療成績が悪い傾向がみられた。以降, 組織別に考察する。

横紋筋肉腫は小児悪性腫瘍の4~8%を占める小児期の最も頻度が高い軟部腫瘍であり⁵⁾, 当科でも乳頭癌とともに高頻度であった。横紋筋肉腫の治療は小児科とのタイアップが必要であり, VAC療法 (VCR, ACT-D, CPM) を中心とした化学療法が標準である。しかし, 1993年からは厚生省班会議プロトコルにより, 化学療法, 外科療法, 放射線療法で残存腫瘍細胞を最小限にした後, 自家骨髄移植, または末梢血幹細胞移植を用いた超大量化学療法を行い, 腫瘍の根治を目指す方法が取り入れられている。当科でも化学療法, 外科療法, 放射線療法を行った2症例は生存しており, 外科療法と化学療法, または化学療法と放射線療法しか施行できなかった3症例のうち2症例は原病死している。小児における頭頸部領域の横紋筋肉腫は, 耳鼻咽喉科, 小児科, 放射線科との集学治療を行うことが肝要と再認識させられた。

若年者の乳頭癌は成人と同様に, 手術で根治が十分可能な症例が多く, これまでの諸家の報告と同様であった⁶⁾。

若年者の上咽頭扁平上皮癌は成人より進行癌で発見される場合が多い⁷⁾。当科でも同様に初診時すでに4例中3例がT3症例であり, ほかの1例もT2N3症例と進行癌であった。また, 化学療法と放射線療法を行った症例の経過は良好であったが, 手術と放射線療法のみを施行した症例は遠隔転移死していた。最近では遠隔転移の予防で補助化学療法を4~8コース行う報告もみられ⁸⁾, 化学療法の必要性が明白となった。

嗅神経芽細胞腫は嗅粘膜上皮由来の比較的まれな悪性腫瘍であるが, Lindstrom ら⁹⁾は嗅神経芽細胞腫の好発年齢には11~20歳と31~40歳の2つのピークがあると報告しており, 若年者においても十分注意を要する悪性腫瘍である。一般に本腫瘍は放射線感受性が高いことから, 放射線と手術療法の併用が行われている¹⁰⁾¹¹⁾。本症例では放射線と手術療法に加え, 1例にシスプラチンを基礎とした化学療法を行ったが2例とも再発は認めていない。しかし, 化学療法に関して明確なプロトコルは確立さ

れていないのが現実であり¹¹⁾、嗅神経芽細胞腫は再発が治療終了後5年以上経過して起こり得ることが報告されている¹²⁾。われわれも成人の嗅神経芽細胞腫症例で12年後に再発した症例を経験しており、長期フォローアップの必要性を強調したい。

小児の悪性リンパ腫は成人と異なり、リンパ節以外に発生しやすい特徴があるといわれており¹³⁾、当科での2症例とも口蓋扁桃が原発であった。最近の小児悪性リンパ腫の治療成績は化学療法の進歩に伴って著しく向上しており、化学療法による副作用の軽減に心血が注がれる傾向にある¹⁴⁾。

ラングハンス細胞組織球腫は従来は histiocytosis-X と呼ばれていた疾患で、中枢神経系では視床下部、漏斗部などに肉芽を形成する。頭蓋底の骨病変からこの部に肉芽腫が波及するものもあり、当科での症例はこのタイプと考えられた。ラングハンス細胞組織球腫は Gagel's granuloma との別名もあり、小児、若年成人に多い¹⁵⁾。当科での症例は追跡不能であり、その経過が不明な点が残念である。

平滑筋肉腫は子宮、膀胱、消化管に多くみられ、頭頸部領域の発生はまれである。頭頸部原発のほとんどは鼻・副鼻腔領域に発生しており、当科の症例は側頭下窩が原発であった。平滑筋肉腫は一般に予後不良であり、治療は広範囲切除が不可欠と考えられている。しかし、若年者では広範囲切除施行が術後の QOL を著しく下げてしまうことが大きな問題となる。当科の症例は、幸い当科と小児科、放射線科との集学治療を行うことで QOL を下げることなく初期治療を完了し得た代表例と考えられた。しかし、小児を含めた若年者では放射線治療後の骨発育不全、下垂体ホルモン分泌不全による発育障害、放射線誘発性2次癌といった照射後の合併症が問題となる¹⁶⁾。化学療法では、骨髄抑制に伴う重症感染症、消化器症状、2次発癌の危険性を考慮しなければならない。また、身体的のみならず精神的苦痛への配慮も必要であり、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、小児科、放射線科以外にも内科、精神科、産婦人科、泌尿器科などを含めたチーム治療が要求される³⁴⁾。いずれにせよ、晩期の合併症にも十分な配慮が必要なため、治療後は長期の経過観察が必要と考えられた。

まとめ

1. 1979～1998年の20年間に当科と当院小児科および

放射線科で集学治療を行った20歳以下の若年者に発症した頭頸部領域悪性腫瘍20症例を対象に、組織型ごとの治療方法とその経過および治療成績を検討した。

2. 全症例の組織型の内訳は横紋筋肉腫が5例、乳頭癌が5例、扁平上皮癌が4例、神経芽細胞腫が2例、悪性リンパ腫が2例、ラングハンス細胞組織球腫が1例、平滑筋肉腫が1例であった。

3. 全20症例全体の5年累積生存率は82.6%であり、非上皮性腫瘍11例では75.8%、上皮性腫瘍9例では88.9%であった。

本論文の要旨は第62回耳鼻咽喉科臨床学会(平成12年7月、福井市)において口演した。

参考文献

- 1) 小野 勇：小児の頭頸部悪性腫瘍。小児科 MOOK No 45 (馬場一雄, 小林 登編)。218～224頁, 金原出版, 東京, 1986。
- 2) 岸本誠司, 齊川雅久, 海老原敏, 他：頭頸部悪性腫瘍。頭頸部外科 9: 41～47, 1999。
- 3) 野々村直文, 五十嵐文雄, 川名正博, 他：若年者頭頸部悪性腫瘍の検討。耳喉頭頸 65: 579～582, 1993。
- 4) 上田直之, 福島典之, 長谷川淳一, 他：当科における若年者頭頸部悪性腫瘍の検討。耳鼻臨床 補102: 70～75, 1999。
- 5) 杉本 徹, 細井 創, 松村隆文, 他：小児の頭頸部横紋筋肉腫。JOHNS 17: 971～977, 1998。
- 6) Yasumoto K, Miyagi C, Nakashima T, et al: Papillary and follicular thyroid carcinoma; the treatment result of 357 patients at the National Kyusyu Cancer Centre of Japan. J Laryngol Otol 110: 657～662, 1996。
- 7) Ingersoll L, Woo SY, Donaldson S, et al: Nasopharyngeal carcinoma in the young; a combined MD Anderson and Stanford experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19: 881～887, 1990。
- 8) 高橋久昭, 鎌田信悦, 川端一嘉, 他：上咽頭癌の補助化学療法の有効性。日耳鼻 99: 267～276, 1996。
- 9) Lindstrom CG and Lindstrom DW: Olfactory neuroblastoma. Acta Otolaryngol 80: 447～451, 1975。
- 10) 中川暁子, 瀬成田雅光, 高橋和彦, 他：嗅神経芽細胞腫の2例。耳展 42: 52～57, 1999。
- 11) 海沼和幸, 石山哲也, 後藤昭信, 他：神経芽細胞腫の3症例。耳鼻臨床 90: 417～423, 1997。
- 12) Olsen KD and Desanto LW: Olfactory neuroblastoma; biologic and clinical behavior. Arch Otolaryngol 109: 797～802, 1983。
- 13) 日比成美, 澤田 淳：小児の悪性リンパ腫。JOHNS 14:

979~982, 1998.

- 14) Link MP, Shuster JJ, Donaldson SS, et al : Treatment of children and young adults with early-stage non-Hodgkin's lymphoma. N Eng J Med **337** : 1259~1266, 1997.
- 15) 中里洋一 : 中枢神経系. 外科病理学(石川栄世, 遠城寺宗知編). 1347~1406頁, 文光堂, 東京, 1999.
- 16) 恒松由記子 : 小児悪性腫瘍の晩期障害と二次発癌. 小児医

学の進歩. '91B 新小児医学大系(小林 登編). 279~293 頁, 中山書店, 東京, 1991.

原稿受付 : 平成13年 1 月 4 日
原稿採択 : 平成13年 2 月 7 日
別刷請求先 : 梅野博仁
〒830-0011 久留米市旭町67
久留米大学医学部耳鼻咽喉科学講座