顎下腺髄様癌の一例

田中 信之^{1)*}・斎藤 等¹⁾・真鍋 恭弘¹⁾
坂下 勤武¹⁾・杉本 千鶴¹⁾・今村 好章²⁾

A Case of Medullary Carcinoma of the Submandibular Gland

Nobuyuki Tanaka, Hitoshi Saito, Yasuhiro Manabe,
Tsutomu Sakashita, Chizuru Sugimoto and Yoshiaki Imamura
(Fukui Medical School)

The case of a 65-year-old female with a painless tumor in the submandibular gland is reported. A malignant tumor was suspected from the medical history, CT, Ga scintigram and echogram. The tumor was removed surgically. Histologically, the cancer cells were consistently arranged in a medullary pattern and were densely infiltrated by lymphoid cells. Human leukocyte antigen-DR (HLA-DR) was strongly stained in most cancer cells and carcinoembryonic antigen (CEA) was positive in the focal areas. The lymphoid stroma contained a high percentage of T cell marker-reactive T cells both within and around the cancer cell nests. The diagnosis was medullary carcinoma of the submandibular gland. This seems to be the first reported case in Japan.

Key words: medullary carcinoma, submandibular gland, T cell, HLA-DR.

はじめに

唾液腺腫瘍は比較的稀な腫瘍である。そのうち顎下腺腫瘍は耳下腺腫瘍の発生率のほぼ1/8であり、病理組織学的には多形腺腫が圧倒的に多い。今回われわれは、65歳、女性の右顎下部腫脹を主訴に来院し、病理組織学的に顎下腺髄様癌と診断された極めて稀な一例を経験したので報告する。

症 例

症例：65歳、女性。

主訴：右顎下部腫脹。

現病歴：平成3年1月初旬、右顎下部腫脹に気付いたが放置していた。同部腫脹軽快しない

ため、1月14日当科初診した。右顎下部痛、圧痛、唾疳痛はなく、口内および眼乾燥感、舌知覚異常もない。

既往歴：昭和61年に不整脈。

家族歴：特記すべきことなし。

現症：右顎下部に硬い22×25 mmの腫瘍と、その前方に腫瘍と癒着した10×10 mmのリンパ節を触知した。右舌下小丘は左に比べやや萎縮がみられたが、ワルトン管に異常は認められなかった。

検査所見：エコーでは右顎下腺に径20 mmの低エコーで、不均一な腫瘍およびその前方に径10 mmと5 mmの2個のリンパ節と顎下腺

1) 福井医科大学耳鼻咽喉科学教室

2) 福井医科大学第1病理学教室

* 現 湖北総合病院耳鼻咽喉科

後方に径 10 mm のリンパ節が認められた (図 1). CT では右顎下腺前方に正常顎下腺よりやや高密度で造影 CT にて均一に増強される腫瘍と、腫瘍の前方に 2 個、後方に 1 個の腫脹したリンパ節がみられたが、他のリンパ節腫脹、甲状腺に病変は認められなかった (図 2).

Ga シンチでは右顎下部腫瘍に一致して異常集積が認められた (図 3). fine needle aspiration biopsy (FNA) では顎下腺組織に著しい線

維化と炎症所見があり散在する腺管構造はみられるが、腫瘍細胞は認められず慢性顎下腺炎が疑われるとの診断であった. 腫瘍マーカーとしては、AFP, CEA, CA19-9, CA125, NSE (neuron-specific enolase), CA15-3, ferritin を検索したがいずれも正常範囲であった. 以上の所見より顎下腺腫瘍、とりわけ悪性腫瘍の可能性も十分考慮し、手術を施行した.

手術所見

平成 3 年 2 月 7 日、全身麻酔下に右顎下腺腫瘍摘出術、リンパ節摘出術を施行した. 右顎下部に横切開を入れ皮下組織を剝離すると顎下腺が露出した. 顎下腺前方に径約 2 cm の腫瘍がみられ、その前方には顎下腺と癒着した径約 10 mm と 5 mm、顎下腺後方には径約 10 mm の計 3 個の腫大したリンパ節が認められた. 周囲の筋などには癒着はなく、右顎下腺と 3 個のリンパ節を摘出した. 腫瘍の一部とリンパ節について凍結切片による術中迅速病理診断を行った. 顎下腺組織は著明に萎縮しており高度のリンパ球浸潤は認められるが明らかな癌細胞はみられず、また、リンパ節においても癌細胞の転移を

図 1 エコー

顎下腺に低エコーな腫瘍とその前方に 2 個のリンパ節 (←) がみられる.

図 2 CT(造影)

顎下腺に均一に増強される腫瘍と、前方に 2 個、後方に 1 個のリンパ節腫脹 (矢印) がみられる.

図 3 Ga シンチ

右顎下部に異常集積がみられる.

示す所見はなく顎下腺炎が疑われると診断された。そのため、頸部郭清術は施行しなかった。

病理組織学的所見

摘出標本では、顎下腺前方に $23 \times 15 \times 12$ mm の腫瘍がみられ、その剖面は黄～灰白色を呈しておりいわゆる髄様の質感を示していた。顎下腺の前方には、腫大したリンパ節が認められる (図 4)。HE 染色を行うと、弱拡大像 (図 5) では、癌胞巣は大小不同で不規則な丸みを帯びた形の髄様の集塊として認められる。明るい癌胞巣の間の狭い間質にはリンパ球浸潤を伴っており、狭い間質は好塩基性に暗くみえる。明るい癌胞巣と暗い間質の境界は明瞭で、脳回路様構造を示している。強拡大像 (図 6) では、

図 4 摘出標本

図 5 HE 染色 (×20)

暗いリンパ球の海に、明るい癌胞巣がうかんでいる印象をうける。

腫瘍細胞は大型、多角形で細胞境界ははっきりしない。細胞質は豊富で明るく、大型で空胞状の核と比較的明瞭な核小体を有する未分化な細胞である。このような組織像から乳腺や胃において散見される髄様癌を疑い免疫特殊染色を施行した。LN3 (HLA-DR) による染色標本では (図 7)、腫瘍細胞の細胞膜および細胞質が染色陽性で、CEA は弱陽性、EMA (epithelial membrane antigen), LCA (leukocyte common antigen), M1 (mouse monoclonal antibody for neutrophils and epithelial cells) さらに T 細胞 B 細胞マーカーは陰性であった。腫瘍細胞周囲のリンパ球は、ほとんどが T 細胞マーカー陽性の T リンパ球であり、ごく一部は LN3 (HLA-

図 6 HE 染色 (×100)

大型で空胞状の核と比較的明瞭な核小体を有する未分化な癌細胞がみられる。

図 7 LN-3 (HLA-DR) による染色標本
矢印のごとく LN-3 にて染色されている。

DR) 陽性で活性化されたTリンパ球であった。後述するように、本症例と同様の組織像を示す乳腺や胃の髄様癌は、HLA-DR にて陽性となることが一つの特徴とされ、腫瘍細胞周囲のリンパ球はTリンパ球と言われている。特徴的な組織像と免疫染色により髄様癌と診断された。

考 察

唾液腺腫瘍は頭頸部腫瘍の約3%であり、その多くは大唾液腺から発生し部位別発生頻度は、耳下腺、顎下腺、舌下腺、小唾液腺でおよそ80:10:1:9と言われている^{1)~9)}。また、唾液腺組織が多種の細胞によって構成されているため腫瘍病理組織も多彩で、1つの腫瘍にいくつかの腫瘍の特徴を備えたり、良性と思われる組織像の中に異型性を見い出したりすることがしばしばである。病理組織像が多彩であるため従来の病理組織分類は統一を欠き混乱を招きがちであったが、1953年 Foote と Frazell による耳下腺腫瘍の分類整理の試み以降、1972年に WHO 分類、1974年には AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) 分類が行われ、これにより病理組織分類がほぼ確立された。それらに基づいた唾液腺腫瘍の臨床統計が時折報告され^{1)~9)}、さらに免疫組織学的に検討された報告も見られる^{10)~12)}。しかし、臨床経過を追及してみても組織像から予想された以上に悪性の経過を示す low grade malignancy などが存在しており、診断法やその取り扱いについての知識が普遍化しているわけではない。

今回、顎下腺原発の髄様癌と診断された症例を呈示した。髄様癌は、頭頸部領域を扱う耳鼻咽喉科医にとって馴染みの深い、甲状腺C細胞由来でカルシトニンを分泌する甲状腺髄様癌とは異なるもので、乳腺においては1949年に Moore が、胃においては1921年に MacCarty が報告して以来両臓器において散見される^{13)~15)}。その特徴は次のようである。肉眼的にみても辺縁の明瞭な充実性髄様の腫瘍を形成するが、組織学的にも充実性で間質の乏しい髄様癌巢の周辺部あるいは癌巢内にさまざまな程度のリンパ球浸

潤を伴う。癌細胞は非常に特徴的で、多角形大型で胞体が明るく、核も大型で丸く明瞭な核小体が目立つ。ちょうど睪丸におこる精上皮腫や鼻咽腔におこるリンパ上皮腫に似た形態を示す。髄様の名が示すように癌巢では癌細胞の極性は失われ、腺腔形成や索状構造を示すことはほとんどない。癌細胞は一見して異型が強く未分化で幼若な印象を与える。細胞境界が不明瞭なので、明るい髄様の癌胞巢のなかに大型の核が無秩序に存在し、核が重なり合うように密集している像もみられる。免疫組織学的には、癌細胞は HLA-DR に対し陽性となることが一つの特徴であり、CEA に対しても陽性を示すことが多い。周囲のリンパ球はほとんどがT細胞マーカー陽性のTリンパ球であり、ごく一部は HLA-DR にも陽性となる。また、癌細胞およびTリンパ球は interleukin-1 (IL-1) に対し陽性を示すことから、癌胞巢の周囲に顕著なTリンパ球を伴うことについて、HLA-DR に陽性の癌細胞が IL-1 もしくは IL-1 関連物質を分泌することによりTリンパ球の浸潤がおこるという仮説¹⁵⁾ が提起されている。過去の唾液腺腫瘍の免疫組織学的研究では HLA-DR に関する報告は見い出せなかったが、CEA については正常唾液腺と良性、悪性腫瘍の導管上皮様細胞の自由縁や腺腔内容物に陽性で、腺様嚢胞癌や粘表皮癌では腫瘍細胞内に陽性像をみるとされている¹⁰⁾。また、腺癌にも陽性像がみられるとの報告もある¹⁶⁾。本症例では病理組織学的にもさらに免疫組織学的にも上記のような特徴的所見がみられ顎下腺髄様癌といえるものであり、われわれが検索し得た限りにおいては過去に同様の報告は国際的にも見当たらなかった。

唾液腺腫瘍における FNA や凍結切片による術中迅速病理診断は、良性・悪性の判定、手術の適応や術式の決定に有用である。耳下腺腫瘍を対象とした報告では、FNA と術中迅速病理診断の正診率はそれぞれ89.3%¹⁷⁾、80%¹⁸⁾と高い。誤診断の原因としては、標本採取の問題や技術的問題、病理診断自体が困難な場合などが

指摘されているが, 本症例での FNA や術中迅速病理診断で顎下腺炎と診断された原因は, 光顕による診断でも困難な特殊な組織型であったためと考えられる。

髄様癌の治療に関しては特別な報告はない。手術を第一に考え場合によっては化学療法, 放射線治療を組み合わせることが望ましいと考えられる。髄様癌の癌細胞は未分化であるにもかかわらず良好な予後を示す。リンパ球が免疫学的な防御反応に関与しているためであると考えられている¹³⁾, 癌細胞自体が本来低悪性度の細胞であることが良好な予後を示す理由であろうと予想する報告もある¹⁵⁾。

結 語

1. 顎下腺の国際的にも最初と思われる稀な髄様癌の一例を報告した。

2. 病理組織学的には, 大型で空胞状の核と比較的明瞭な核小体を有し, 未分化で免疫特殊染色では HLA-DR に対し陽性となる癌細胞と間質の顕著な T リンパ球浸潤が特徴である。

本論文の要旨は第 4 回日本口腔咽頭学会において口述した。

参考文献

- 1) 金子まどか, 大石公直, 澤木修二, 他: 耳下腺腫瘍の統計的観察. 耳鼻 33: 261~268, 1987.
- 2) 白根 誠, 藤原裕美, 原田康夫, 他: 唾液腺腫瘍の臨床病理学的検討. 耳鼻臨床 補27: 223~236, 1988.
- 3) 戸川 清: 唾液腺の良性・悪性腫瘍. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 MOOK NO. 2 (斎藤 等編). 82~100頁, 金原出版, 東京, 1986.
- 4) 金子敏郎, 林崎勝武: 唾液腺悪性腫瘍. JOHNS 2: 403~408, 1986.
- 5) 三村 孝, 春山克郎, 浜名元一, 他: 唾液腺腫瘍. 外科 MOOK NO. 7 (安倍令彦編). 65~80

- 頁, 金原出版, 東京, 1979.
- 6) 鶴田至宏, 佐藤武男, 宮原 裕, 他: 唾液腺腫瘍92例の臨床統計. 日耳鼻 89: 724~730, 1986.
- 7) 田中 治, 松本雅央, 松永 喬, 他: 大唾液腺腫瘍の臨床. 耳鼻臨床 補37: 286~292, 1990.
- 8) 竹内 亘, 生駒尚秋, 神崎祐士, 他: 唾液腺腫瘍57例の臨床的検討. 耳鼻 32: 997~1002, 1986.
- 9) Weber RS, Byers RM, Petit B, et al: Submandibular gland tumors. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 116: 1055~1060, 1990.
- 10) 村上正文: 唾液腺腫瘍の臨床病理学および免疫組織学的研究. 日耳鼻 91: 247~261, 1988.
- 11) 岩崎幸司, 小野 勇, 海老原敏: 唾液腺原発腺癌の臨床病理学的検討. 日耳鼻 92: 2047~2054, 1989.
- 12) 森永正二郎, 中島 孝: 唾液腺腫瘍の病理. JOHNS 2: 341~348, 1986.
- 13) 坂元吾偉: リンパ球浸潤性髄様癌. 外科病理学 (石川栄世, 牛島 有, 遠城寺宗知編). 799~800頁, 文光堂, 東京, 1987.
- 14) 秋山 太: 髄様癌. 腫瘍鑑別診断アトラス (坂元吾偉編). 46~48頁, 充光堂, 東京, 1992.
- 15) Lerprasertsuke N and Tsutsumi Y: Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Virchows Arch A Pathol Anat 414: 231~241, 1989.
- 16) 春日好雄, 仲井 淳, 松永祐治, 他: 血清および組織染色にて CA125, CEA が陽性所見を示した顎下腺腺癌の 1 例. 癌の臨床 38: 887~894, 1992.
- 17) 林崎勝武, 角原滋子, 尾関由里子, 他: 唾液腺腫瘍. 耳喉 64: 265~269, 1992.
- 18) 岸本誠司: 凍結切片による甲状腺および耳下腺腫瘍の術中迅速病理診断. 耳喉 64: 271~275, 1992.

(別刷請求先: 田中信之
〒910-11 福井県吉田郡松岡町下合月23-3)
福井医科大学耳鼻咽喉科学教室