多発性肺転移を伴った巨大な下顎エナメル上皮癌の1例

佐藤 (栗林) 和代¹⁾・小野 貢 伸¹⁾・足 利 雄 一¹⁾
大 廣 洋 一¹⁾・進 藤 正 信²⁾・戸 塚 靖 則¹⁾

A large ameloblastic carcinoma of the mandible with multiple pulmonary metastases : Report of a case

SATO (KURIBAYASHI) Kazuyo¹⁾・ONO Mitsunobu¹⁾・ASHIKAGA Yuichi¹⁾
OHIRO Youichi¹⁾・SHINDOH Masanobu²⁾・TOTSUKA Yasunori¹⁾

Abstract: We describe a large ameloblastic carcinoma of the mandible with multiple pulmonary metastases. The patient was a 62-year-old woman. In March 1994, she underwent enucleation of a tumor in the anterior part of the mandible at another hospital. The histopathological diagnosis was a typical ameloblastoma. She was lost to follow-up soon after the operation. In March 2008, she was referred to Hokkaido University Hospital. She had a large hemorrhagic tumor, which projected outside of the mouth. Chest radiography revealed many nodular opacities in both lung fields. In May 2008, we performed a segmental mandibulectomy to improve her quality of life. The histological diagnosis was an ameloblastic carcinoma-secondary type, intraosseous. There has been no sign of tumor recurrence for 2 years postoperatively.

Key words: ameloblastic carcinoma (エナメル上皮癌), secondary type (二次型), multiple pulmonary metastases (多発性肺転移)

緒 言

エナメル上皮癌は非常にまれな悪性歯原性腫瘍であり、2005年に改訂されたWHOの歯原性腫瘍の分類¹⁾では、組織学的にエナメル上皮腫の組織像を呈するもののうち、転移の有無にかかわらず、細胞異型を認めるものをエナメル上皮癌と定義した。本腫瘍は原発型と二次型に分類され、原発型が多いと報告されている^{2,3)}。今回、われわれは、多発性肺転移を伴った巨大な二次型エナメル上皮癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 62歳, 女性。

初 診: 2008年3月。

主 訴: 下顎の巨大な腫瘍。

既往歴: 1991年に右卵巣嚢腫および子宮筋腫にて右卵巣摘出ならびに筋腫核出術を受けた。1998年には左卵巣嚢

(明細胞癌)にて左卵巣摘出術を受け、術後約1年の経過観察の後、通院を自己判断で中止した。

現病歴: 1993年に左側下顎犬歯唇側歯槽部の腫脹を自覚したが放置していた。次第に腫脹が増大してきたため、1994年1月某病院口腔外科を受診した。受診時、下顎前歯部から両側下顎小白歯部に及ぶ羊皮紙様感を伴う骨膨隆が認められ、X線写真では同部の透過像と下顎前歯の歯根吸収が認められた。同日生検および開窓術が施行された。同年3月エナメル上皮腫の診断で、局所麻酔下に腫瘍摘出術が施行された。摘出標本の病理組織学的診断はエナメル上皮腫 (follicular type; 濾胞型) であった。その後、反復処置を行う予定であったが、同年11月の経過観察を最後に自己判断にて通院を中断した。その後しばらくして下顎前歯部に膨隆を自覚するも放置していた。2005年頃には下顎前歯部の腫瘍性病変は口腔外に突出し、徐々に表面から浸出液の漏出や出血を認めるようになった。

¹⁾ 北海道大学大学院歯学研究科口腔病態学講座口腔顎顔面外科学教室 (主任: 戸塚靖則教授)

²⁾ 北海道大学大学院歯学研究科口腔病態学講座口腔病理病態学教室 (主任: 進藤正信教授)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Oral Pathobiological Science, Hokkaido University Graduate School of Dental Medicine (Chief: Prof. TOTSUKA Yasunori)

²⁾ Department of Oral Pathology and Biology, Division of Oral Pathobiological Science, Hokkaido University Graduate School of Dental Medicine (Chief: Prof. SHINDOH Masanobu)

受付日: 2010年11月16日

採択日: 2011年12月27日

2007年9月重度の貧血(赤血球数 $112\text{万}/\mu\text{l}$, Hb $1.4\text{g}/\text{dl}$)にて某病院に救急搬送され、輸血処置により貧血は改善した。貧血の原因として下顎前歯部の腫瘍性病変からの出血が疑われ、同院歯科口腔外科に転科した。10月に施行した生検で、病理組織学的にエナメル上皮腫と診断された。この際悪性を示唆する所見は特に認められなかったが、胸部X線写真では両肺野に多数の結節性の陰影を認めた。

患者のQOLの改善を目的に下顎骨腫瘍の切除を勧めたが、同意が得られず同院を退院した。翌2008年になって手術に対して了解が得られたため、紹介により3月に当科を受診した。

現 症：

全身状態：身長 150cm , 体重 48.1kg 。

口腔外所見：下顎前方に、口腔内から口腔外へ突出する手拳大の腫瘍性病変を認め、閉口不能であった(写真1)。下唇は腫瘍により過伸展されていた。三叉神経支配領域の知覚異常は認めなかった。顔面神経下顎縁枝支配領域の運動異常の評価は不可能であった。腫瘍の表面は平滑な口腔粘膜の部分と、凹凸不整の肉芽様で易出血性の部分とが混在していた。腫瘍の一部には波動を触知する部分もみられた。オトガイ下の2か所に皮膚欠損がみられ肉芽様病変が露出していた。両側頸部に腫大したリンパ節は触知しなかった。

口腔内所見：舌は口腔内を大きく占拠する腫瘍により圧排されて後上方に位置していたが、運動障害は認めず、呼吸障害も認めなかった。腫瘍の境界は評価不可能であった。歯は1994年の通院中断後より徐々に自然脱落したとのことで、当科初診時は無歯顎であった。

画像所見：1994年に某病院で撮影したパノラマX線写真では、下顎前歯部に境界明瞭な単胞性の透過像を認めた(写真2)。当科初診時のパノラマX線写真では、前歯部から両側臼歯部にかけて巨大な骨膨隆と多房性透過像を認め、下顎管は下方に圧排されていた。CTでは、下顎骨の著明な骨膨隆を示す多房性病変を認めた(写真3)。MRIでは、病変は信号の異なる結節性病変の集合体として認められた。矢状断では舌は腫瘍に圧排されて後上方に位置していた(写真4)。胸部X線写真およびCTでは両肺野に40個以上の結節性病変を認めた(写真5A)。FDG-PETでは、下顎を中心に不均一な集積(SUVmax 6.17)と両肺に多数の限局性集積(SUVmax 2.78)が認められたが、それ以外には明らかな異常集積はなかった。

臨床検査所見：赤血球数 $370\text{万}/\mu\text{l}$, ヘモグロビン $9.5\text{g}/\text{dl}$, ヘマトクリット 30.6% , 血清総蛋白 $5.3\text{g}/\text{dl}$, アルブミン $2.8\text{g}/\text{dl}$ と、貧血および低アルブミン血症を認めた。

臨床診断：前医での生検結果は良性腫瘍であったが、臨床的に腫瘍が皮膚から露出し易出血であったこと、SUVが

写真1 初診時顔貌

下顎前方に、口腔内から口腔外へ突出する手拳大の腫瘍性病変を認める。下唇は腫瘍により過伸展されている。

写真2 1994年エナメル上皮腫治療前のパノラマX線写真

下顎前歯部に境界明瞭な単胞性の透過像を認める。

写真3 3D-CT像

下顎骨の著明な骨膨隆性変化を示す多房性病変を認める。

6.17と高値であったことから悪性の病変を疑った。肺の結節性病変についても、多発性であることとSUVが2.78であったことから、転移性腫瘍を疑った。卵巣癌は治療後10年が経過していること、肝転移・リンパ節転移を認めな

写真4 MR像(T2強調像)

病変は各部分で信号の異なる結節性病変の集合体として認められる。

A (前額断): 口腔内は病変で充満し、皮膚は伸展している。
B (矢状断): 口腔外へ突出する病変により、舌は後方へ圧排されている(矢印)。

写真5 胸部X線写真

A: 初診時 B: 2010年9月(術後2年4か月)
両肺野に40個以上の結節性病変を認め、徐々にではあるが増大している。

ったこと、腫瘍マーカーが陰性であったことから、卵巣癌が原発とは考え難く、またPET検査で下顎骨以外に原発巣と考えられる異常集積を認めなかったことから、下顎骨腫瘍からの転移と考え、下顎骨悪性腫瘍(T4aN0M1)と診断した。

処置および経過: 多発性の肺転移があり根治は望めなかったが、腫瘍表面からの出血による貧血と摂食障害の改善を目的に腫瘍の切除を行う方針とした。

2008年5月に当科に入院。入院時は赤血球数286万/ μ l、ヘモグロビン5.2g/dl、ヘマトクリット19.4%、アルブミン2.6g/dlと、初診時より貧血が進行していた。翌日および翌々日にそれぞれ赤血球濃厚液各2単位を輸血し、赤血球数376万/ μ l、ヘモグロビン7.9g/dl、ヘマトクリット29.0%まで改善した。入院後も断続的に腫瘍からの出血がみられ、圧迫止血と輸血で対応した。2008年5月末、局所麻酔下に気管切開を行った後に全身麻酔に移行し、下顎骨区域切除術、遊離腹直筋皮弁とチタン製プレートによる再建術を施行した。下唇正中からオトガイ皮膚に切開を加え、下顎骨

の骨皮質が残存している部分は骨膜下で、消失している部分は腫瘍被膜上で剥離した。オトガイ下の腫瘍が皮膚から露出している部分は、周囲の皮膚も切除側に含めた。下顎骨は右側下顎第二大臼歯部と左側下顎角部で離断した。過剰に伸展した下唇は、1/2程度に切除し形成した。

7月上旬に転移性肺腫瘍の精査のため当院腫瘍内科および呼吸器内科を受診した。気管支鏡下で生検を施行しエナメル上皮癌の肺転移と診断されたが、患者が治療を希望せず、経過観察となった。

手術から2年5か月が経過した現在、肺の病変は緩徐に増大傾向にあり(写真5B)、ときどき血液の混じった喀痰を認めるものの、日常生活には支障を生じていない。局所には再発の所見はなく良好に経過している。

病理組織学的所見:

1994年の某大学病院での手術標本の病理組織学的所見: 基底部に円柱状細胞が配列し、内部に結合が疎な腫瘍細胞がみられる濾胞を形成しながら増殖する充実/多嚢胞型エナメル上皮腫の像で、悪性所見は認めなかった(写真6)。

手術標本の病理組織学的所見: 著しく細胞成分に富む腫瘍の増殖が認められる(写真7A)。一部には基底層に丈の高い細胞が配列し、1994年の手術標本と同様の濾胞型エナメル上皮腫の像を示す部分(写真7A★、写真7B)がみられるが、腫瘍細胞が網状あるいは充実性シート状に増殖している部分が広範にみられ(写真7A★★、写真7C)、このような部分では細胞は異型を増し、分裂像も多数認められた(写真7D)。免疫染色でp53陽性細胞(写真8A)とKi-67陽性細胞(写真8B)の増加がみられ、いずれも陽性率は約30%であった。

気管支鏡下生検標本の病理組織学的所見: 基本的には口腔の腫瘍と同様に異型を示す腫瘍細胞の網状ないしシート状増殖がみられ、口腔の腫瘍からの転移を示唆する所見であった(写真9)。

病理組織学的診断: エナメル上皮癌(二次型、骨内性)。

考 察

2005年にWHOの歯原性腫瘍の分類が改訂され、従来、悪性エナメル上皮腫とされていたものが、転移性(悪性)エナメル上皮腫とエナメル上皮癌に大別され、さらにエナメル上皮癌はエナメル上皮癌(原発型)、エナメル上皮癌(二次型、骨内性)およびエナメル上皮癌(二次型、周辺性)の3型に分類された¹⁾。本症例は13年前に同一部位のエナメル上皮腫の治療を受けていること、病理組織学的にも腫瘍の一部に良性のエナメル上皮腫の部分とエナメル上皮癌の像を呈する部分とが存在したことから、エナメル上皮腫の再発に関連した二次型、骨内性のエナメル上皮癌と診断した。

写真6 1994年の手術標本病理組織像 (H-E 染色)

基底部に円柱状細胞が配列し、内部に結合が疎な腫瘍細胞がみられる濾胞を形成しながら増殖する充実/多嚢胞型エナメル上皮腫の像で、明らかな悪性所見は認められない。

写真9 気管支鏡下生検標本病理組織像 (H-E 染色)

口腔の腫瘍と同様に異型を示す腫瘍細胞の網状ないしシート状増殖がみられる、口腔の腫瘍からの転移を示唆する所見。

写真7 手術標本病理組織像 (H-E 染色)

著しく細胞成分に富む腫瘍の増殖が認められる (写真 A)。一部には基底層に丈の高い細胞が配列し、1994 年の手術標本と同様の濾胞型エナメル上皮腫の像を示す部分 (写真 A★, 写真 B) がみられるが、腫瘍細胞が網状あるいは充実性シート状に増殖している部分が広範にみられ (写真 A★★, 写真 C)、このような部分では細胞は異型を増し、分裂像も多数認められる (写真 D)。

写真8 手術標本病理組織像 (免疫染色)

免疫染色で p53 陽性細胞 (写真 A) と Ki-67 陽性細胞 (写真 B) の増加がみられる。

エナメル上皮腫の発生頻度に比べ、エナメル上皮癌の発生はかなり少ない。本邦ではエナメル上皮腫に対するエナメル上皮癌の発生頻度は 0.7 から 2% と報告されており^{4,5)}、非常にまれなものと考えられる。エナメル上皮癌の多くは原発型であり^{2,3)}、Yoon ら⁶⁾ は文献的に 104 例のエナメル上皮癌を検討し、二次型は 4 例にすぎなかったと報告している。

本症例の場合、当科受診の 5 か月前に前医にて行われた生検の病理組織学的診断はエナメル上皮腫で、悪性を示唆する所見は認められていない。しかし、生検が行われた時点で、すでに腫瘍は急速に増大し表面からの出血もみられるようになるなど、臨床的には悪性像を呈していたことから、13 年前に治療したエナメル上皮腫が再発し、悪性転化したものと判断した。Abiko ら⁷⁾ も生検標本では悪性所見はみられず、手術標本において初めてエナメル上皮癌の診断がついた症例を報告している。本症例では手術標本を検索すると大部分は悪性であったが、一部に良性の組織像を呈する部分も認められた。二次型エナメル上皮癌が疑われる場合、生検の結果を判断する際には採取部位によって組織像が異なる可能性があることに注意しなければならない。

エナメル上皮癌そのものの発生頻度が少ないことから、転移頻度についてまとめた報告は少ない。Benlyazid ら⁸⁾ は 66 例中 20 例 (30.3%) と高頻度に転移

がみられたと報告しているが、頸部リンパ節への転移は10%前後と比較的少なく、遠隔転移も11.9%, 13.8%などとそれ程多いわけではない^{6,9)}。転移臓器としては脳や骨の報告⁸⁾もあるが、肺が最も多く^{8,9)}、多田ら¹⁰⁾は本邦のエナメル上皮腫の転移症例31例中19例(61%)が肺転移であったと報告している。本症例においては初診時から肺への転移がみられたが、PETや脳MRIにおいて他臓器への転移は認められなかった。

本症例は当初初診時より多発性肺転移を伴っていたため根治治療は困難と考えていた。しかし口腔内の腫瘍から頻繁に出血を繰り返すことと、それによって貧血が進行することで、QOLが極端に低下していたため、下顎の腫瘍切除が根治的治療にはならないことを十分説明し同意を得たうえで手術を行った。腫瘍を切除したことにより出血がなくなり、QOLは著明に向上した。エナメル上皮癌の転移巣の発見から死亡までの平均観察期間は2.6年との報告¹¹⁾があるが、13例中12例が2年以内に死亡したという報告もある¹⁰⁾。本症例は多発性の肺転移がありながら手術から2年5か月が経過しても肺転移による呼吸器症状はなく食事も経口から摂取できており、患者は手術の結果に大変満足している。現在も口腔内に再発の所見はみられないが、肺の転移巣は徐々に増大し続けている。しかし、その増大は非常に緩徐で、Collins¹²⁾が提唱した腫瘍倍加速度(Tumor Doubling Time: TDT)を下記の式¹³⁾により算出したところ、約2.1年であった。

$$TDT = t/10 (\log d_2 - \log d_1)$$

(tは腫瘍径が d_1 から d_2 までに発育するのに要する時間)口腔扁平上皮癌の肺転移病巣の倍加時間は14日から28日とされ¹⁴⁾、また他の領域の悪性腫瘍の遠隔転移巣の倍加時間もEwing肉腫が14日、悪性黒色腫が34日と比較的短いものが多く、比較的進行が緩やかな甲状腺癌においても220日と報告されている¹⁵⁾。これらに比べると本症例の2.1年という倍加時間は悪性腫瘍として著しく長いことが理解できる。初診時に転移巣を伴っている症例には原発巣に対する外科的切除を躊躇することが多いが、本症例のように転移巣の増殖が緩慢なものもあり、治療法を選択する際には幅広い観点から検討すべきであると思われた。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例の治療においてご協力いただきました北海道医療大学顎顔面口腔外科学講座 有末 眞教授、市立札幌病院歯科口腔外科 藤原敏勝部長に深謝致します。

本症例の要旨は、第54回日本口腔外科学会総会・学術大会(2009年10月、札幌市)にて発表した。

引用文献

- 1) James, J.S., Lewis, R.E., et al.: odontogenic/ameloblastic carcinomas. Leon, B., John, W.E., et al.; WHO Classification of tumors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors. IARC Press, Lyon, 2005, p287-289.
- 2) Karakida, K., Aoki, T., et al.: Ameloblastic carcinoma, secondary type: a case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 110: 33-37 2010.
- 3) 北所弘行, 永易裕樹, 他: 下顎骨に発生した二次型エナメル上皮癌の1例. 日口外誌 53: 553-557 2007.
- 4) 森田章介, 有家 巧: 悪性エナメル上皮腫. 歯科ジャーナル 37: 629-633 1993.
- 5) 柴原孝彦, 森田章介, 他: 2005年新WHO国際分類による歯源性腫瘍の発生状況に関する疫学的研究. 口腔腫瘍 20: 245-254 2008
- 6) Hye-Jung, Y., Sam-Pyo, H., et al.: Ameloblastic carcinoma: an analysis of 6 cases with review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 108: 904-913 2009.
- 7) Abiko, Y., Nagayasu, H., et al.: Ameloblastic carcinoma ex ameloblastoma: report of a case-possible involvement of CpG island hypermethylation of the p16 gene in malignant transformation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 103: 72-76 2007.
- 8) Benlyazid, A., Lacroix-Triki, M., et al.: Ameloblastic carcinoma of the maxilla: case report and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 104: e17-e24 2007.
- 9) Akrish, S., Buchner, A., et al.: Ameloblastic carcinoma: Report of a new case, Literature review, and comparisons to ameloblastoma. J Oral Maxillofac Surg 65: 777-783 2007.
- 10) 多田圭希, 村上重人, 他: 原発病巣切除13年後に多発性肺転移を認めた悪性エナメル上皮腫(malignant ameloblastoma)の1例. 日内科誌 87:1376-1378 1998.
- 11) Kunze, E., Donath, K., et al.: Biology of metastasizing ameloblastoma. Path Res Pract 180: 526-535 1985.
- 12) Collins, V.P.: Time of occurrence of pulmonary metastasis from carcinoma of colon and rectum. Cancer 15: 387-395 1962.
- 13) 草間 悟: 癌の時間学. 草間 悟 編; 臨床腫瘍学. 第1版, 南江堂, 東京, 1982, 129-156頁
- 14) 小松原秀紀, 梅田正博, 他: 口腔扁平上皮癌の遠隔転移巣の倍加時間と転移成立時期に関する検討. 口腔腫瘍 17: 232-238 2005.
- 15) 西松成器, 梅田正博, 他: 頭頸部腺様嚢胞癌肺転移巣の倍加時間(ダブリングタイム)と転移成立時期に関する臨床的研究. 日口外誌 45: 317-323 1999.