頬部に生じた多形腺腫由来癌の1例

山本信祐¹⁾・島本裕彰¹⁾・岡田憲彦²⁾・小村 健¹⁾

A case of carcinoma ex pleomorphic adenoma of the buccal region

YAMAMOTO Shinsuke¹⁾・SHIMAMOTO Hiroaki¹⁾
OKADA Norihiko²⁾・OMURA Ken¹⁾

Abstract: This report presents a case of carcinoma ex pleomorphic adenoma (Ca-ex-PA) of the buccal region. A 68-year-old man was referred to our hospital because of a mass in the left buccal region. Clinical examination showed an elastic hard, painless, movable mass measuring 50×40 mm. The overlying skin and mucosal surface were intact and did not adhere to the mass. There was no facial nerve paralysis, and careful examination of the cervical region revealed no palpable lymph node. MR revealed a well-defined, 42×31×31 mm lesion in the left buccal area, of moderately high intensity on T1-weighted images and high intensity on T2-weighted images. We performed an incisional biopsy via an intraoral approach under local anesthesia, and histological examination of the specimen showed Ca-ex-PA, with the malignant component suspected to be salivary duct carcinoma (SDC). The tumor was excised via a transbuccal approach under general anesthesia. Pathological findings of the surgical specimen were the same as those of the biopsy specimen, and the tumor was finally diagnosed as non-invasive Ca-ex-PA. As of 2 years 8 months postoperatively, the patient has had no facial nerve paralysis, salivary fistula, or evidence of recurrence or metastasis of disease.

Key words: carcinoma ex pleomorphic adenoma (多形腺腫由来癌), salivary duct carcinoma (唾液腺導管癌), minor salivary gland (小唾液腺), transbuccal approach (経頬的アプローチ)

緒 言

多形腺腫由来癌 (carcinoma ex pleomorphic adenoma, 以下 Ca-ex-PA) は、既存の多形腺腫 (pleomorphic adenoma, 以下 PA) 内部より生じる悪性の上皮性腫瘍であり、唾液腺悪性腫瘍の約12%を占め、PAの約6%に生じる¹⁾。本腫瘍の多くは、大唾液腺に生じ、小唾液腺に発生するものはまれである^{2,3)}。また、本腫瘍の癌腫成分としては、高悪性

度癌とされる低分化型腺癌 NOS (not otherwise specified) や唾液腺導管癌 (salivary duct carcinoma, 以下 SDC) であることが多いが、まれに扁平上皮癌、腺様嚢胞癌、粘表皮癌、筋上皮癌なども認められる^{4,5)}。今回われわれは、頬部に生じた癌腫成分を SDC とする Ca-ex-PA の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 68歳, 男性.

初 診: 2009年6月.

主 訴: 左側頬部腫瘍.

既往歴: 右側脳幹梗塞 (59歳), 高血圧症, 糖尿病 (糖尿病性腎症の合併) にて, 抗血小板薬, 降圧薬, 経口血糖降下薬による内服加療中.

現病歴: 2001年頃, 左側頬部に小豆大の腫瘍を自覚した. 2005年, 某病院口腔外科を受診し, 切除を勧められたが, 患者の希望により経過観察となった. しかし2008年, 腫瘍の増大を認め, 2009年6月, かかりつけ内科より紹介され, 当科を受診した.

¹⁾ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔機能再構築学系口腔機能再建学講座顎口腔外科学分野 (主任: 小村 健教授)

²⁾ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔機能再構築学系口腔機能再建学講座口腔病態診断科学分野 (主任: 岡田憲彦准教授)

¹⁾ Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Oral Restitution, Division of Oral Health Sciences, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University (Chief: Prof. OMURA Ken)

²⁾ Diagnostic Oral Pathology, Department of Oral Restitution, Division of Oral Health Sciences, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University (Chief: Associate Prof. OKADA Norihiko)

受付日: 2011年10月10日

採択日: 2012年3月27日

写真1 初診時顔貌写真
左側頬部に50×40mm大の腫瘤を認める。

写真2 初診時口腔内写真
左側頬粘膜に膨隆を認めるが、表面粘膜は正常である。

写真3 MR像 (T2強調像, 水平断)
左側頬部に境界明瞭、表面平滑な42×31×31mm大の内部不均一な腫瘍性病変を認める。

写真4 術中写真

- A: 切開線を示す；左側口角から背側に向け左側鼻唇溝に至り、同部から鼻唇溝に沿って尾側に約5mm、さらに背側に向け約4cmの弧状切開を加えた。
B: 腫瘍切除後を示す；生検による左側頬粘膜部の癒痕は紡錘形に合併切除し、腫瘍被膜の外側にて、腫瘍を周囲組織から丁寧に切除した。

現 症：

全身所見；体格中等度，栄養状態は良好であったが，脳梗塞による左側片麻痺を認めた。

局所所見；左側頬部に50×40mm大，弾性硬，無痛性，

可動性を有する表面平滑な腫瘤を認めた(写真1, 2)。腫瘤に近接する頬部皮膚および頬粘膜には異常所見を認めず，腫瘤との癒着も認めなかった。また，左側顔面神経麻痺，両側頸部リンパ節の腫大も認めなかった。なお，左側耳下腺乳頭からの唾液流出はやや減少していた。

画像所見；糖尿病性腎症のため，CT，MR撮影時に造影はできなかった。MRでは，左側頬部に境界明瞭，表面平滑な42×31×31mm大の腫瘤を認め，T1強調像で筋と同等～やや高信号，T2強調像で高信号を呈した。腫瘤は類球形，内部は不均一であった(写真3)。PET/CTでは，同部位に一致してSUV max 9.7の高いFDG集積を認めたが，他部位には異常集積を認めなかった。

臨床診断；左側頬部腫瘍。

処置および経過；2009年7月，局所麻酔下に生検を施行した。生検は口腔内より行い，頬筋を切離し腫瘍組織の一部を採取した。その病理組織診断より

Ca-ex-PA，癌腫成分はSDCが考えられた。同年8月，全身麻酔下に経頬的アプローチによる腫瘍切除術を施行した(写真4A, B)。生検による頬粘膜部の癒痕は紡錘形に合併切除した。腫瘍被膜の外側にて，腫瘍を周囲組織から丁寧

写真5 生検標本像

A: 病理組織像 (H-E 染色, $\times 200$) ; PA 組織 (上部) と移行的に大型の異型細胞が充実性に増生し, 腺腔形成を伴う癌腫組織 (下部).
B: 免疫組織化学像 (AR, $\times 200$) ; AR は悪性腫瘍細胞の核に強陽性を示している.

写真6 切除標本の断面および組織像

A: 切除標本の断面 B: 切除標本の病理組織像 (H-E, ループ像)
全周性に比較的明瞭な被膜を有しており, 内部には白色充実性の腫瘍を認める. PA 部分 (*) と癌腫部分 (✱) を示す. 最大断面において癌腫の占める割合は約 65% である.

に切離した. 生検部以外では, 腫瘍と周囲組織との癒着は認めなかった. 術中, 顔面神経は術野に露出せず, 顔面動脈は剥離, 温存した. 生検部では腫瘍被膜が頬筋と癒着性に癒着し, ステノン管開口部とも近接していたため, ステ

ノン管を結紮し, 末梢側 5 mm を切除した. 腫瘍はステノン管の前外側に位置していた.

術後, 顔面神経麻痺および唾液瘻は認めず, 術後 2 年 8 か月が経過した現在, 再発, 転移ともに認めていない.

病理組織学的所見: 生検標本では, 粘液腫様部分と硝子様の間質を背景とし, 腫瘍性筋上皮細胞が胞巣状, 索状に増生していた. また, 腺管構造も認められ, 標本の大部分は PA の所見であったが, 一部でこれらの PA 組織と移行的に大型の異型細胞が充実性に増生し, 腺腔形成を伴っていた (写真 5A). これらの異型細胞は, 好酸性の胞体を有し, 核は明らかな異型性を示した. さらに, 癌腫成分に関して免疫組織化学的検討を行った結果, cytokeratin (AE1/AE3) は陽性, androgen receptor (以下 AR) は核に強陽性であった (写真 5B). また, S-100 は癌胞巣辺縁部の筋上皮細胞に陽性であり, α -SMA, HER-2, estrogen receptor (以下 ER), progesterone receptor (以下 PR) はいずれも陰性であった.

切除標本は $44 \times 36 \times 28$ mm であり, 腫瘍の最大断面における癌腫成分の占める割合は約 65% であった (写真 6A, B). 切除標本では比較的核異型性が低く粘液腫様間質が多数を占める PA 部分と核異型と核分裂像に富んだ癌腫部分とがみられた (写真 7A, B). 腫瘍胞巣では内部に大きく拡がる面壊死を認めた. さらに, 比較的太い導管部においては, Roman bridge 構造も認めた (写真 7C). これらの切除標本の病理組織学的所見より Ca-ex-PA, 癌腫成分は SDC と診断した. また, 腫瘍は全周性に被膜を有し, 被膜外への腫瘍の浸潤は認めず, 非浸潤型であった.

病理組織学的診断: Ca-ex-PA, 癌腫成分は SDC.

考 察

Ca-ex-PA は, 既存の PA より生じる悪性の上皮性腫瘍であり, その多くが大唾液腺, 特に耳下腺に生じ, 小唾液腺に

写真7 切除標本の病理組織像

- A: 比較的核異型が低く、粘液腫様間質が多数を占める PA 部分がみられる (H-E 染色, $\times 100$).
 B: PA 部分 (左斜上部) と癌腫部分 (右斜下部) の境界部 (H-E 染色, $\times 100$).
 C: 腫瘍胞巣では内部に大きく広がる面疱壊死の像がみられる. また, 比較的太い導管部においては, Roman bridge 構造もみられる (H-E 染色, $\times 200$).

写真8 術後1年5か月の左側頬部写真
 左側頬部の手術瘢痕は軽微であり、患者の満足も得られている。

発生するものはまれである^{2,3)}。小唾液腺の症例の多くは、口蓋であり、頬部に生じるものは極めてまれである^{6~9)}。多くの場合、急速な増大を示す無痛性の腫瘍が主症状であるが、疼痛、顔面神経麻痺などの症状を有する場合もある^{1,4)}。本例においては、2008年より腫瘍の急速な増大を認めたが、無痛性で顔面神経麻痺や周囲皮膚との癒着は認めなかった。また、MR所見において頬部腫瘍と耳下腺の間に咬筋が介在していたこと、また術中所見において腫瘍とステノン管の間に明らかな副管を認めなかったことより、耳下腺や副耳下腺に生じた腫瘍ではなく、頬部小唾液腺に生じたものであると考えられた。

本腫瘍は、生物学的態度の違いから非浸潤型、微小浸潤型、浸潤型の3浸潤型に分類することが提唱されている¹⁾。微小浸潤型と浸潤型は癌細胞の被膜外浸潤の幅により区分され、1.5mm以下のものは微小浸潤型、1.5mmを超えるものは浸潤型とされる。非浸潤型と微小浸潤型の予後は良好で、特に非浸潤型ではPAとほぼ同様の臨床経過をたどるとされている¹⁰⁾。一方、浸潤型の予後は極めて悪く、大唾液腺に生じたCa-ex-PAでの局所再発率は約25%であり、頸部転移や遠隔転移は約50%とする報告もある¹¹⁾。浸潤型においては、臨床病期、癌腫成分の細胞学的悪性度がその予後因子に挙げられ、さらに、腫瘍径が2.5cm以上の

もの、癌腫成分の占める割合が50%以上のものは予後不良とする報告もある¹²⁾。

本例の癌腫成分であったSDCは唾液腺導管上皮より生じる高悪性度の癌腫である¹³⁾。SDCでは、多数の拡張した腺管構造を有し、腺管壁に沿って、好酸性の胞体を有する腫瘍細胞が篩状～小乳頭状あるいは充実性に増生し、中心部が壊死に陥り乳腺に生じる面疱癌に類似した所見を示す¹⁴⁾。免疫組織化学では、cytokeratinやEMA等の上皮性マーカーが陽性、muscle actin等の筋上皮マーカーは陰性であることが多い。また、SDCではARが陽性、ER、PRは陰性となることが多い^{13,14)}。本例においては、cytokeratinは陽性、ARは核に強陽性であり、 α -SMA、ERおよびPRは陰性であった。SDCを含め多くの唾液腺腫瘍において、HER-2の強発現は予後不良因子とされているが¹⁵⁾、本例においてHER-2は陰性であった。

本腫瘍の術前病理診断については、穿刺吸引細胞診(fine needle aspiration cytology, 以下FNAC)や切開生検が行われる。FNACでは腫瘍細胞の採取部位により診断が左右されるので注意が必要である¹⁶⁾。切開生検について、耳下腺腫瘍において、沼田ら¹⁷⁾は腫瘍細胞播種や顔面神経損傷等の危険を考慮して切開生検は禁忌であり、FNACもしくは術中迅速病理診断を行うべきであるとしている。一方、

河田ら¹⁸⁾は切除手術を前提とした積極的な切開生検を施行し、悪性度を含めた病理診断を行うことで、予後の改善をはかるべきであると述べている。これに対し、小唾液腺腫瘍の場合、腫瘍細胞播種の危険性はあるが、顔面神経損傷の危険性は低い。多彩な病理組織像を呈する口蓋や頬部等の小唾液腺腫瘍においては、診断の確実性を高めるために切開生検を行い、十分な組織量を採取し、確実な術前診断をすることが推奨されている^{19,20)}。

Ca-ex-PAの治療は、進展範囲、癌腫成分および浸潤型に応じた外科切除である。浸潤型に対しては、拡大切除と頸部郭清を行い、補助的放射線療法が推奨される²¹⁾。一方、癌腫成分が低悪性度もしくは非浸潤型、微小浸潤型である場合にはPAよりやや広い安全域を設定して腫瘍を一塊として切除し、補助的放射線療法は必要ない¹⁾。下郷ら²²⁾は口唇から頬部皮膚に至る弧状切開や鋸歯状切開を加える経頬的手術法により、口腔の後方部および深部組織、中咽頭を明視野におき、頸部に侵襲を加えることなく腫瘍切除術を施行し得たと報告している。本術式では、顔面神経頰枝の一部が犠牲になることがあるが、通常末梢部では他枝との交通枝があり、大きな運動障害は生じない。本例では、左側頬部小唾液腺由来の腫瘍と診断し、生検を施行した。生検により癌腫成分をSDCとするCa-ex-PAが考えられたため、腫瘍切除においては、十分な術野の確保を目的とし経頬的アプローチを選択した。また、切除標本の病理組織学的検索では、非浸潤型のCa-ex-PAとの診断が得られたため、術後補助的放射線療法は施行しなかった。術後、顔面神経麻痺および唾液瘻は認めず、術後の顔貌にも満足が得られている(写真8)。本アプローチ法は頬部腫瘍切除術において、十分な術野を得ることができ、術後の顔面神経麻痺のリスクも低く、整容的にも問題の少ないことから有用な術式であると考えられた²³⁾。

術後2年8か月が経過した現在、再発、転移は認めず経過良好である。非浸潤型のCa-ex-PAであったが、癌腫成分がSDCと高悪性度癌であることを踏まえ、今後慎重な長期的経過観察が必要であると考えられる。

引用文献

- Gnepp DR, Brandwein-Gensler MS, et al : Carcinoma ex pleomorphic adenoma. In Barnes L, Eveson JW, eds ; WHO classification of Tumours, Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. IARC Press, Lyon, 2005, p242-243.
- Pires FR, Pringle GA, et al : Intra-oral minor salivary gland tumors: a clinicopathological study of 546 cases. Oral Oncol 43: 463-470, 2007.
- Buchner A, Merrell PW, et al : Relative frequency of intra-oral minor salivary gland tumors: a study of 380 cases from northern California and comparison to reports from other parts of the world. J Oral Pathol Med 36: 207-214, 2007.
- 向井 清, 真鍋俊明, 他 : 外科病理学. 第4版, 文光堂, 東京, 2006, 157-206頁.
- Ellis GL and Auclair PL : AFIP atlas of tumor pathology. 4th series, ARP Press, Washington, 2008, p258-269.
- 鈴木秀明, 佐々木尚, 他 : 小唾液腺由来の多形腺腫内癌の1症例. 耳喉頭頸 72: 670-674, 2000.
- Toida M, Shimokawa K, et al : Intraoral minor salivary gland tumors: a clinicopathological study of 82 cases. Int J Oral Maxillofac Surg 34: 528-532, 2005.
- Nakamori K, Ohuchi T, et al : Carcinoma ex pleomorphic adenoma of buccal region is composed of salivary duct carcinoma and squamous cell carcinoma components. Int J Oral Maxillofac Surg 38: 1116-1118, 2009.
- Reichert PA, Kalz S, et al : Carcinoma ex pleomorphic adenoma in a minor salivary gland: report of a case. Oral Maxillofac Surg 14: 59-62, 2010.
- Brandwein M, Huvos AG, et al : Noninvasive and minimally invasive carcinoma ex mixed tumor: a clinicopathologic and ploidy study of 12 patients with major salivary tumors of low (or no?) malignant potential. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 81: 655-664, 1996.
- Olsen KD, Lewis JE, et al : Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a clinicopathologic review. Head Neck 23: 705-712, 2001.
- Lewis JE, Olsen KD, et al : Carcinoma ex pleomorphic adenoma: pathologic analysis of 73 cases. Hum Pathol 32: 596-604, 2001.
- Lewis JE, McKinney BC, et al : Salivary duct carcinoma: clinicopathologic and immunohistochemical review of 26 cases. Cancer 15: 223-230, 1996.
- 樋口佳代子 : Salivary duct carcinoma (唾液導管癌)の細胞像. 病理と臨床 22: 966-967, 2004.
- Skálová A, Stárek I, et al : Expression of HER-2/neu gene and protein in salivary duct carcinomas of parotid gland as revealed by fluorescence in-situ hybridization and immunohistochemistry. Histopathology 42: 348-356, 2003.
- 足守直樹, 峯田周幸 : 唾液腺腫瘍における穿刺吸引細胞診 その信頼性と限界. JOHNS 26: 169-173, 2010.
- 沼田 勉, 昼間 清, 他 : 悪性混合腫瘍 (多形腺腫内癌). 癌と化学療法 31: 314-317, 2004.
- 河田 了, 柴田敏章, 他 : 耳下腺癌に対する術前診断の重要性. 耳鼻臨床 93: 645-651, 2000.
- Eric RC and Robert AO : Textbook and color atlas of salivary gland pathology: diagnosis and management. Wiley-Blackwell, Iowa, 2008, p217-262.
- 小村 健 : 唾液腺腫瘍の外科療法. 口腔腫瘍 23: 73-81, 2011.
- 沼田 勉, 渋谷真理子, 他 : 耳下腺の多形腺腫内癌. JOHNS 22: 1067-1070, 2006.
- 下郷和雄, 大岩伊知郎, 他 : 口腔癌に対する経頬的手術法. 癌の臨床 40: 78-83, 1994.
- 釘本琢磨, 島本裕彰, 他 : 副耳下腺多形腺腫再発例の経頬法手術による治療経験. 口腔腫瘍 23: 33-40, 2011.