術後4年と9年で頸部リンパ節後発転移をきたした 軟口蓋原発脂腺癌の1例

大藪 琢也¹⁾・長谷川正午¹⁾・宮部 悟²⁾
鯉江正人³⁾・木村嘉宏²⁾・小牧完二¹⁾

A case of delayed cervical lymph node metastases from sebaceous carcinoma of the soft palate developing 4 years and 9 years after operation

OHYABU Takuya¹⁾・HASEGAWA Shogo¹⁾・MIYABE Satoru²⁾
KOIE Masato³⁾・KIMURA Yoshihiro²⁾・KOMAKI Kanji¹⁾

Abstract: Sebaceous carcinoma arising in the oral cavity is extremely rare. We report the case of a 76-year-old woman with delayed cervical lymph node metastases from sebaceous carcinoma of the soft palate, developing 4 and 9 years postoperatively. The primary tumor was 20 mm in diameter. On the basis of the imaging and biopsy findings, a malignant tumor of the soft palate (cT2N0M0) was diagnosed, and the tumor was excised. Delayed cervical lymph node metastasis was detected on the right side 4 years 11 months postoperatively and on the left side 9 years 8 months postoperatively. Dissection was performed on the right and left sides. The postoperative course was uneventful, and there was no evidence of recurrence or metastases 13 years after the first resection.

Key words: sebaceous carcinoma (脂腺癌), oral cavity (口腔), soft palate (軟口蓋), delayed cervical lymph node metastasis (頸部リンパ節後発転移), treatment and prognosis (治療と予後)

緒 言

脂腺癌は主に異型脂腺細胞から構成される悪性腫瘍であり、眼瞼周囲や皮膚に好発するが^{1,2)}、口腔内に発生したものは極めてまれである。今回われわれは、術後4年で右側、9年で左側の頸部リンパ節後発転移をきたした軟口蓋に発生した脂腺癌の1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 76歳、女性。
主 訴: 軟口蓋の腫瘍。
家族歴: 特記事項なし。
既往歴: 高血圧症、胃潰瘍、子宮筋腫。
生活歴: 喫煙歴; 10本/日×3年、飲酒歴; なし。

現病歴: 1998年2月、軟口蓋の腫瘍を自覚した。以後増大傾向を示し、嚥下時の違和感を認めたため、1999年1月中旬、当科を受診した。

現 症:

全身所見: 体格中等度、栄養状態良好であった。

口腔外所見: 頸部リンパ節の腫大は認めなかった。

口腔内所見: 軟口蓋正中から左側にかけて直径20mmで表面平滑であるが、一部潰瘍を伴う弾性硬、可動性のある境界明瞭な類球形の腫瘍性病変を認めた(写真1)。

画像所見: 造影CTでは、軟口蓋正中から左側にかけて内部が不均一に造影される、辺縁不整22×17mmの腫瘍性病変を認めた。また、頸部リンパ節に転移を疑う腫大は認めなかった。MRIのT2強調像では、軟口蓋正中から左側にかけて高信号域と低信号域が混在する辺縁不整、22×

¹⁾ 市立四日市病院歯科口腔外科
(主任: 小牧完二部長)

²⁾ 愛知学院大学歯学部顎顔面外科学講座
(主任: 下郷和雄教授)

³⁾ こいえ歯科口腔外科
(主任: 鯉江正人院長)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Yokkaichi

Municipal Hospital (Chief: Dr. KOMAKI Kanji)

²⁾ Department of Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Aichi-Gakuin University (Chief: Prof. SHIMOZATO Kazuo)

³⁾ KOIE Dental Clinic (Chief: Dr. KOIE Masato)

受付日: 2012年4月23日

採択日: 2012年11月27日

写真1 初診時口腔内写真

軟口蓋に弾性硬、可動性のある直径20mmの類球形の腫瘤性病変を認めた。

写真2 原発巣の造影CT, MR像

A：造影CT像；軟口蓋に内部が不均一に造影される，22×17mmの辺縁不整の腫瘤性病変（矢印）を認めた。
B：MR像（T2強調像）；軟口蓋に高信号域と低信号域が混在する，22×17×18mmの辺縁不整の腫瘤性病変（矢印）を認めた。

写真3 右側頸部リンパ節転移巣の造影CT像

A～C：上内頸静脈リンパ節

D：中内頸静脈リンパ節

腫大したリンパ節を数個（矢印）認めた。

17×18mmの腫瘤性病変を認めた。CT, MRIともに骨吸収像は認めなかった（写真2）。 ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ シンチグラフィーでは口蓋腫瘍部に集積像を認めなかった。また、肺、肝臓に集積像は認めず、遠隔転移の可能性は低いと考えた。

臨床診断：軟口蓋悪性腫瘍疑い（cT2N0M0）。

処置および経過：初診日に組織生検を施行した。病理組織診断の結果は、腺系腫瘍または他臓器からの転移癌の疑いであった。そのため、産婦人科、消化器内科にて精査するも、悪性病変は認めなかった。軟口蓋悪性腫瘍の診断の下、1999年2月初旬、全身麻酔下に軟口蓋腫瘍切除術を施行した。切除安全域は腫瘍辺縁より10mmに設定した。左側翼突鉤を切除し、後方は口蓋垂、口蓋帆張筋、咽頭収縮筋の一部を切除、前方は口蓋骨の一部を削除し切除した。

2003年12月、右側頸部に数個の腫大したリンパ節を触知し、造影CTにて右側頸部に腫大したリンパ節を数個認めた（写真3）。軟口蓋脂腺癌の右側頸部リンパ節後発転移の診断の下、12月初旬、右側頸部郭清術を施行した。上内頸静脈リンパ節に3個、中内頸静脈リンパ節に1個の転移を認めた。術後補助療法として5-FU系抗

写真4 左側頸部リンパ節転移巣の造影CT像

A：上内頸静脈リンパ節

B：中内頸静脈リンパ節

腫大したリンパ節を数個（矢印）認めた。

写真5 病理組織像（H-E染色および免疫組織化学的染色 ×200）

A：原発巣（H-E染色）；浸潤性増殖する腫瘍細胞の胞巣状増殖を認め、胞巣内部は空胞状または泡沫状を呈し、脂腺分化を認めた。腫瘍周囲に小唾液腺が散見されたが、フォーダイス顆粒はみられなかった。

B：右側頸部リンパ節後発転移巣（H-E染色）；脂腺様異型細胞の充実性胞巣状増殖を認めた。

C：左側頸部リンパ節後発転移巣（H-E染色）；腫瘍細胞胞巣を認め、胞巣の一部に空胞状、泡沫状を呈し、脂腺分化した腫瘍細胞を認めた。

D：左側頸部リンパ節後発転移巣（EMA免疫組織化学的染色）；腫瘍胞巣はEMAに強陽性を示した。

癌剤（TS-1[®]、100mg/日）の経口投与を行った。投与11か月後に爪の色素沈着を認め、患者拒否により中止とした。2008年9月、左側頸部に数個の腫大したリンパ節を

触知した。エコーにて左側頸部に散在性の血流や、リンパ門の消失した数個のリンパ節を認めた。また、造影CTにて左側頸部に腫大したリンパ節を認めた（写真4）。軟口蓋脂腺癌の左側頸部リンパ節後発転移の診断の下、10月初旬、左側頸部郭清術を施行した。上内頸静脈リンパ節に1個、中内頸静脈リンパ節に1個の転移を認めた。初回原発巣手術から13年経過した現在において、局所再発、遠隔転移を認めず、経過良好である。

病理組織学的所見（写真5）：

原発巣；線維性間質に浸潤性増殖する、腫瘍細胞の胞巣状増殖を認め、胞巣内部は空胞状または泡沫状を呈し、脂腺分化を認めた。腫瘍細胞は脂腺分化以外の特異的な形態所見を認めず、粘膜上皮内に浸潤像を認めた。神経周囲浸潤、核分裂像が散見されたが、切除断端に腫瘍を認めなかった。腫瘍周囲に小唾液腺が散見されたが、フォーダイス顆粒は見られなかった。

右側頸部リンパ節後発転移巣；正常リンパ節構造内部に脂腺様異型細胞の充実性胞巣状増殖を認めた。原発巣の組織像と類似していた。

左側頸部リンパ節後発転移巣；正常リンパ節組織を背景に腫瘍細胞胞巣を認め、胞巣の一部に空胞状、泡沫状を呈した腫瘍細胞を認めた。腫瘍細胞形態は原発巣、右側頸部リンパ節後発転移巣の組織像と類似していた。

免疫組織化学的所見：

原発巣；上皮細胞・非上皮細胞の判別のために、Cytokeratin7, epithelial membrane antigen (EMA), p53, p63, S-100, Vimentinの染色を行った結果、Cytokeratin7はほとんどの腫瘍細胞で陽性を示した。

右側頸部リンパ節後発転移巣；Cytokeratin7, EMAはほとんどの腫瘍細胞に陽性、Ki-67標識率は9.5%であった。

左側頸部リンパ節後発転移巣；腫瘍胞巣はCytokeratin7とEMAに強陽性、Ki-67標識率は25%と高値を示した（写真5、表1）。

表 1 免疫組織化学的染色の結果

	軟口蓋原発巣 (1999) ※	右側頸部リンパ節転移巣 (2003)	左側頸部リンパ節転移巣 (2008)
Cytokeratin 5/6	—	—	—
Cytokeratin 7	+	+	+
Epithelial membrane antigen	—	+	+
p53	染色性不良	—	—
p63	—	—	—
S-100 protein	—	—	—
Vimentin	—	—	—
Ki-67 (Labeling index)	—	9.5%	25%

※原発巣は固定不良に伴う組織変性が強く、免疫組織化学的染色は参考結果

表 2 口腔内原発脂腺癌の報告例

症例	報告年	報告者	年齢	性別	部位	TNM 分類	初回治療方法	転 帰
1	1989	平野ら ⁴⁾	92	女	頬粘膜	T4aNXM1	腫瘍減量術, 放射線療法	6 か月で合併症による原病死
2	1991	Damm ら ⁵⁾	53	男	頬粘膜	T2N0M0	腫瘍切除術	5 年再発, 転移なし
3	1994	向井ら ⁶⁾	78	男	頬粘膜	T3N0M0	腫瘍切除術	4 年再発, 転移なし
4	1996	Abuzeid ら ⁷⁾	11	女	頬粘膜	T4aN1M0	腫瘍切除術, 頸部郭清術, 放射線療法	2 年再発, 転移なし
5	1997	Liu ら ⁸⁾	68	男	頬粘膜	T2N0M0	腫瘍切除術	3 年再発, 転移なし
6	1997	Li ら ⁹⁾	78	男	頬粘膜	T2N0M0	腫瘍切除術	6 年再発, 転移なし
7	2003	Handschele ら ¹⁰⁾	80	女	口 底	T1N0M0	腫瘍切除術	1 年再発, 転移なし
8	2004	Alawi ら ¹¹⁾	66	男	上 唇	T1N0M0	腫瘍切除術	1 年再発, 転移なし
9	2007	Gomes ら ¹²⁾	55	男	口 底	T4aN0M0	腫瘍切除術, 放射線療法, 化学療法	1 年未満再発, 転移なし
10	2007	上田ら ¹³⁾	74	女	頬粘膜	T2N0M0	腫瘍切除術	7 か月後に再発, 加療中
11	2010	Oshiro ら ¹⁴⁾	66	男	舌	T2N2cM0	化学療法, 放射線療法, 頸部郭清術	1 年 5 か月後に遠隔転移による原病死
12	2010	Wang ら ¹⁵⁾	50	男	頬粘膜	T4aN0M0	腫瘍切除術, 放射線療法	1 年未満再発, 転移なし
13	2012	自験例	76	女	軟口蓋	T2N0M0	腫瘍切除術	原発巣切除後 4 年 11 か月後に右側頸部リンパ節, 9 年 8 か月後に左側頸部リンパ節に後発転移を認めた

病理組織学的診断：

原発巣；脂腺癌。

右側頸部リンパ節後発転移巣；脂腺癌の右側頸部リンパ節後発転移。

左側頸部リンパ節後発転移巣；脂腺癌の左側頸部リンパ節後発転移。

考 察

脂腺癌は腫瘍細胞の脂腺細胞分化を主形態とする悪性腫瘍であり、多くは眼瞼のマイボーム腺や皮膚から発生し、まれに耳下腺に発生するとされる^{1~3)}。口腔内に発生す

る脂腺癌は極めてまれであり、これまでに自験例を含めて 13 例が報告されているのみであった^{4~15)} (表 2)。発生部位は頬粘膜が 8 例 (61.5%) と最も多く、同腫瘍が軟口蓋に発生した報告は認めなかった。また、口腔内原発脂腺癌の発生母地として、フォーダイス顆粒や小唾液腺が考えられるが、フォーダイス顆粒との関連を示した報告はない。自験例においても、腫瘍周囲にフォーダイス顆粒に相当する構造はみられず、小唾液腺の腺房周囲に近接した異型細胞を認めたことから、軟口蓋小唾液腺が発生母地と考えられた。これまでに報告されている発生年齢は 11~92 歳で、平均 65.2 歳であり、男女比は 1.6:1 で男性に多くみられ

た。WHO では唾液腺脂腺癌に関して、他の癌腫と同様に高齢者にみられるが、20代にもピークがみられる2峰性を有し、性差はみられないとしている。唾液腺脂腺癌の5年全生存率は62%と、眼瞼や皮膚発生例の82.5%よりも低く、悪性度は中等度から高度とされる^{2, 16)}。分化の高いものほど悪性度は低いと考えられているが¹⁷⁾、自験例では分化した脂腺細胞と類基底細胞をほぼ同程度に認め、中等度に分化した病変であった。

治療法としては、臨床病期Ⅲ期までは手術療法単独であり、Ⅳ期は手術療法に加え、放射線療法、化学療法が施行されていた^{4~15)}。しかし、放射線療法や化学療法が奏効するとの報告は少なく¹⁴⁾、現在において最も有効とされる治療法は手術療法であることから^{6, 15)}、可能な限り術前に確定診断に至るべく検討を加えることが重要と考えられる。

原発巣切除後に頸部リンパ節に後発転移をきたした報告はなく、自験例のごとく(患側、健側の)両側頸部リンパ節に後発転移を生じた症例は極めてまれと考えられた。

唾液腺脂腺癌の病理組織学的所見は、異型性や核分裂像を伴う脂腺細胞、類基底細胞、扁平上皮細胞から成り、胞巣状、索状増殖を認め、しばしば壊死を伴う。鑑別すべき疾患として明細胞癌、NOSや粘表皮癌の明細胞型があり、局所的に脂腺細胞分化を認める腫瘍としてはワルチン腫瘍、多形腺腫、オンコサイトーマ、基底細胞腺腫、基底細胞腺癌、腺様嚢胞癌、上皮筋上皮癌がある^{1, 2, 16, 18)}。脂腺癌の診断補助として脂肪細胞を確認するOil Red O染色や免疫組織化学的染色が挙げられる。前者はパラフィン包埋すると染色が不可能となるため、凍結切片標本での染色が望ましく、汎用性に乏しい。また、後者はEMAなどに陽性を示す¹⁹⁾。唾液腺脂腺癌は病理組織学的に多彩な像を呈し、脂腺細胞の局在・割合もさまざまであることから、小さな生検標本では確定診断が困難とされている。

口腔内原発脂腺癌の頸部リンパ節転移を認めた症例は13例中、自験例を含めた3例のみであった。自験例の術後4年11か月の右側頸部リンパ節後発転移、術後9年8か月の左側頸部リンパ節後発転移は、病理組織学的所見より、原発巣からの転移であると考えられた。眼瞼や皮膚に発生した脂腺癌は、緩徐に局所浸潤し、リンパ節や遠隔臓器に転移するとされる²⁰⁾。Ki-67標識率は、術後4年の右側頸部リンパ節後発転移巣では9.5%であった。また術後9年の左側頸部リンパ節後発転移巣では25%と高い増殖能を有していたことから、本疾患の長期経過観察の重要性が示唆された。

謝辞

稿を終えるにあたり、終始御懇切なる病理学的御指導を賜りました当院病理部 奈良佳治先生に深甚なる感謝の意を表します。

引用文献

- 1) Ellis GL, Auclair PL, et al : Sebaceous Adenocarcinoma. In Rosai J, Sobin LH, eds ; Tumors of the Salivary glands. AFIP, Washington, D.C., 1996, p333-334.
- 2) Gnepp DR : Sebaceous carcinoma. In Barnes L, Eveson JW, eds : WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics Head and Neck Tumours. IARC Press, Lyon, 2005, p231.
- 3) Dasgupta T, Wilson LD, et al : A retrospective review of 1349 cases of sebaceous carcinoma. Cancer 115: 158-165, 2009.
- 4) 平野公彦, 水城春美, 他 : 92歳女性の頬粘膜に初発した脂腺癌の1例. 日口外誌 35: 519-523, 1989.
- 5) Damm DD, O'Connor WN, et al : Intraoral sebaceous carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 72: 709-711, 1991.
- 6) 向井 洋, 杉原一正, 他 : 頬粘膜に発生した脂腺癌の1例. 日口外誌 40: 167-169, 1994.
- 7) Abuzeid M, Gangopadhyay K, et al : Intraoral sebaceous carcinoma. J Laryngol Otol 110: 500-502, 1996.
- 8) Liu CJ, Chang KW, et al : Sebaceous carcinoma of buccal mucosa. Report of a case. Int J Oral Maxillofac Surg 26: 293-294, 1997.
- 9) Li TJ, Kitano M, et al : Oral sebaceous carcinoma: report of a case. J Oral Maxillofac Surg 55: 751-754, 1997.
- 10) Handschel J, Herbst H, et al : Intraoral sebaceous carcinoma. Br J Oral Maxillofac Surg 41: 84-87, 2003.
- 11) Alawi F and Siddiqui A : Sebaceous carcinoma of the oral mucosa: case report and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 99: 79-84, 2005.
- 12) Gomes CC, Lacerda JC, et al : Intraoral sebaceous carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 264: 829-832, 2007.
- 13) 上田貴威, 加島健司, 他 : 口腔に発生した脂腺癌の1例. 診断病理 24: 51-54, 2007.
- 14) Oshiro H, Iwai T, et al : Primary sebaceous carcinoma of the tongue. Med Mol Morphol 43: 246-252, 2010.
- 15) Wang H, Yao J, et al : Sebaceous carcinoma of the oral cavity : a case report and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 110: 37-40, 2010.
- 16) 日本唾液腺学会編 : 唾液腺腫瘍アトラス, 第1版, 金原出版, 東京, 2005, 147-148頁.
- 17) Gnepp DR : Sebaceous neoplasms of salivary gland origin: a review. Pathol Annu 18: 71-102, 1983.
- 18) 二階宏昌 : 腫瘍鑑別診断アトラス 唾液腺, 第1版, 文光堂, 東京, 2006, 60-65頁.
- 19) Sinard JH : Immunohistochemical distinction of ocular sebaceous carcinoma from basal cell and squamous cell carcinoma. Arch Ophthalmol 117: 776-783, 1999.
- 20) Wick MR, Goellner JR, et al : Adnexal carcinomas of the skin. II. Extraocular sebaceous carcinomas. Cancer 56: 1163-1172, 1985.