高齢者の頬部に発生した多形型横紋筋肉腫の1例

大山定男¹⁾・吉田俊一^{1,2)}・蒔生田整治^{1,3)}
内田育宏¹⁾・高野正行⁴⁾・元井 亨⁵⁾

A case of pleomorphic rhabdomyosarcoma in the buccal region of an elderly patient

OHYAMA Sadao¹⁾・YOSHIDA Shun-ichi^{1,2)}・ASODA Seiji^{1,3)}
UCHIDA Ikuhiro¹⁾・TAKANO Masayuki⁴⁾・MOTOI Toru⁵⁾

Abstract: Rhabdomyosarcoma is histopathologically classified into fetal, alveolus nest, and pleomorphic types. Reportedly, the incidence is high in children, but rhabdomyosarcoma is relatively rare in the elderly. Treatment methods for this soft tissue tumor were investigated by the International Rhabdomyosarcoma Study, and therapeutic results have been improved, but outcomes remain poor. We encountered and treated an elderly patient with pleomorphic type rhabdomyosarcoma. We report the case, with a literature review. The patient was a 77-year-old man who presented with swelling of the left cheek. Diffuse swelling of the left cheek and an ulcer of the buccal mucosa were observed, and the patient was given a histopathological diagnosis of polymorphism-type rhabdomyosarcoma. Surgical treatment was performed without chemotherapy or radiotherapy in consideration of his past medical history. The clinical course has been favorable, with no recurrence or metastasis for 6 years 10 months since surgery. However, continued strict follow-up is considered necessary because there is no standard treatment for pleomorphic type rhabdomyosarcoma, and outcomes are generally poor.

Key words: rhabdomyosarcoma (横紋筋肉腫), pleomorphic (多形型), elderly (高齢者)

緒 言

横紋筋肉腫は病理組織学的に胎児型、胞巣型、多形型に分類されるが、そのほとんどは胎児型や胞巣型で小児の頭頸部や四肢、泌尿生殖器系に多く発生し、多形型は高齢者の四肢に発生しやすいとされている¹⁾。

小児では1972年に米国にて設立されたInternational Rhabdomyosarcoma Study (以下IRS)によって化学療法・放射線治療を軸に手術療法を加えた併用療法が推奨され治療成績の向上を認めている²⁾。しかし、成人では標準治療

が確立されていないのが現状である。特に高齢者では十分な治療を行えず、予後不良となることが多い。今回、われわれは高齢者の頬部に発生した多形型横紋筋肉腫の1例を経験したので文献的考察とともにその概要を報告する。

症 例

患 者: 77歳, 男性。

初 診: 2006年7月。

主 訴: 左側頬部の腫脹。

¹⁾ 東京都立駒込病院口腔外科
(主任: 内田育宏医長)

²⁾ 独立行政法人国立病院機構霞ヶ浦医療センター歯科口腔外科
(主任: 吉田俊一医長)

³⁾ 慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科学教室
(主任: 中川種昭教授)

⁴⁾ 東京歯科大学口腔健康臨床科学講座口腔外科分野
(主任: 高野正行准教授)

⁵⁾ 東京都立駒込病院病理科
(主任: 比島恒和医長)

¹⁾ Department of Oral Surgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital (Chief: Dr. UCHIDA Ikuhiro)

²⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, National Hospital Organization Kasumigaura Medical Center (Chief: Dr. YOSHIDA Shun-ichi)

³⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, School of Medicine, Keio University (Chief: Prof. NAKAGAWA Taneaki)

⁴⁾ Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Clinical Oral Health Science, Tokyo Dental College (Chief: A. Prof. TAKANO Masayuki)

⁵⁾ Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital (Chief: Dr. HIJIMA Yoshikazu)

受付日: 2012年5月25日

採択日: 2013年2月26日

既往歴：2000年10月に心筋梗塞にてステント挿入し、アスピリン（バイアスピリン[®]）100mgを内服、同時期に高血圧症、糖尿病の診断を受けテルミサルタン（ミカルデイス[®]）40mg、ボグリボース（ベイスン[®]）0.2mgの内服治療を行っていた。

現病歴：2006年4月、左側頬部の腫脹を自覚したが疼痛がないため放置していた。同年6月、腫脹の改善なく通院中の近歯科医院より大学病院口腔外科を経由し、悪性腫瘍の疑いで精査加療目的に当科を紹介受診した。

現 症：

口腔外所見；左側頬部に発赤、圧痛を伴わない境界不明瞭なびまん性腫脹を認めた。頬部の知覚異常はなく、腫脹部にやや硬結を触れた。頸部所属リンパ節には腫大したリンパ節は触知しなかった。

口腔内所見；左側頬粘膜および上顎歯肉頬移行部に境界は明瞭であるが不整形の肉芽増殖を伴う潰瘍形成を認め、易出血性であった（写真1）。

画像所見：

CT 所見；左側頬部に40×30mm大の腫瘤を認め、内部は不均一な造影増強像を呈した。

MRI 所見；左側頬部にT1強調像で低信号、T2強調像で高信号を示す40×30mm大の腫瘤を認め、GD-DTPAによる造影後では増強効果を認めた（写真2）。

RI 所見；骨転移の評価として行った^{99m}Tc-HMDPシンチグラフィにて左側上顎および頬部に集積が亢進した。骨転移は認めなかった。

臨床診断：左側頬粘膜悪性腫瘍。

処置および経過：初診時に悪性腫瘍が疑われたため、画像診断後、初診から2週間目に口腔内から生検を施行した。その結果、横紋筋肉腫の病理組織診断を得たため同年8月、全身麻酔下に左側上顎骨部分切除、頬粘膜皮膚合併切除術を施行した。切除範囲として、口腔内では潰瘍周囲に10mmの安全域を設定し、皮膚側では硬結を触知する頬部を中心に鼻翼基部、鼻唇溝、下眼瞼縁を含む部位とした。切除標本の肉眼的観察では、表面に腫瘍の露出は認めなかった。欠損部に対しては、遊離腹直筋皮弁移植による再建術を行った。

現在術後6年10か月経過しているが、再発、転移を認めず経過良好である。

切除標本の肉眼所見：左側頬部軟組織と上顎骨の一部からなり、頬部軟部組織に主座を置き、頬粘膜に潰瘍を形成する、45×35×30mm大の比較的境界明瞭で弾性軟、淡紅色充実性腫瘍を認めた（写真3）。

病理組織学的所見：ヘマトキシリン・エオジン（H-E）染色標本では、腫瘍は50%程度が壊死に陥っており、辺縁部を中心に充実性の増殖を示す腫瘍細胞がみられ、周囲骨

写真2 MR画像（T2強調像）

左側頬部に高信号を示す40×30mm大の腫瘤を認めた。

との境界は明瞭であった。腫瘍は頬粘膜に自潰していたが、潰瘍周囲の扁平上皮との境界は明瞭で、上皮細胞に異型性はみられなかった（写真4a）。

また、強拡大では紡錘型細胞および多形性肉腫の像で、大型の奇怪核を有する細胞が目立った。細胞質は好酸性、細線維状であるが、横紋構造は明らかではなかった（写真4b）。

免疫組織学的所見：上皮性マーカーであるサイトケラチンAE1/AE3は陰性、間葉系マーカーであるVimentin陽性、骨格筋系マーカーであるDesmin、Myoglobin、Myogenin陽性（写真5a～c）、MyoD1は陰性、平滑筋マーカーであるSmooth muscle actin、Caldesmon陽性、神経系マーカーであるS100タンパクは陰性であった。

電子顕微鏡所見：腫瘍細胞の細胞質内に細いアクチンフィラメントとミオシンフィラメントの配列によるZ帯の形成が確認された（写真6）。

病理組織学的診断：頬部軟部組織原発の多形型横紋筋肉腫。

考 察

横紋筋肉腫は悪性軟部腫瘍の6.9%を占め、病理組織学的には胎児型、胞巣型、多形型に分類される。そのほとんどが小児や若年者に発生する胎児型と胞巣型で、多形型は50歳以上の四肢に多いとされている³⁾。しかしながら、成人の頭頸部に生じることはまれで、われわれが渉猟し得た範囲では海外の症例も含め15例であった。特に高齢

写真1 初診時口腔内写真

左側上顎歯肉頬移行部に不整形の肉芽増殖を伴う潰瘍がみられた。

写真3 切除標本写真

頬部軟部組織を占拠し、頬粘膜に潰瘍形成を示す淡紅色充実性病変を認めた。

写真4 病理組織像

(a: H-E 染色 ×100 b: H-E 染色 ×400)

- a: 頬粘膜の潰瘍底部に露出する腫瘍。潰瘍辺縁の頬粘膜の重層扁平上皮には異型性はない。
b: 多型性、核異型の強い腫瘍細胞が充実に増殖する。細胞質は好酸性で細線維状を呈した。

写真5 免疫組織化学的染色像

(a: Desmin 染色 ×400 b: Myoglobin 染色 ×400
c: Myogenin 染色 ×100)

- a: 大部分の腫瘍細胞は Desmin 陽性である。
b: Myoglobin 陽性の腫瘍細胞が散在する。
c: 少数の腫瘍細胞の核には、核内転写因子 Myogenin が陽性となる。

写真6 電子顕微鏡像

Z 帯の形成が確認された。

者 (WHO 定義; 65 歳以上) における報告は極めてまれで、自験例を含めて 7 例に過ぎなかった⁴⁻⁹⁾ (表 1)。

横紋筋肉腫の発生由来は、骨格筋に分化しうる胎生期の未分化な中胚葉または間葉系細胞とされ¹⁾、確定診断には、組織学的な横紋構造や、免疫組織学的筋原性マーカー発現の同定が必要であるが、横紋筋を同定するために電子顕微鏡の所見が有用であった。

表 1 頭頸部領域における成人多形型横紋筋肉腫の報告例

	報告者	報告年	性 別	年 齢	部 位	サイズ (mm)	治 療	転 帰
1	Jeong ら ⁴⁾	1996	男	73	副鼻腔	75	不 詳	生 存
2	同上		男	32	副鼻腔	40	不 詳	生 存
3	佐藤ら ⁵⁾	1996	男	57	顎下腺	40	手術 放射線	生 存
4	倉本ら ⁶⁾	1998	男	66	頭 部	不 詳	手術 化 療	死 亡
5	Mary ら ⁷⁾	2001	女	21	上 顎	不 詳	不 詳	死 亡
6	同上		男	26	下 顎	65	不 詳	死 亡
7	同上		女	41	下 顎	不 詳	不 詳	死 亡
8	同上		男	72	上 顎	不 詳	不 詳	死 亡
9	同上		男	72	下 顎	35	不 詳	死 亡
10	同上		男	77	口腔底	50	不 詳	死 亡
11	同上		女	81	上 顎	50	不 詳	生 存
12	小澤ら ⁸⁾	2004	男	23	口 蓋	50	化 療	死 亡
13	Schrock ら ⁹⁾	2007	男	62	喉 頭	不 詳	手術	生 存
14	同上		男	60	喉 頭	不 詳	手術	生 存
15	自験例	2007	男	77	頬 部	45	手術	生 存

本腫瘍は多形細胞の出現する肉腫との鑑別が問題となる。特に、本症例では免疫組織学的に平滑筋マーカーの発現が一部に認められたため、平滑筋肉腫との鑑別が必要であった。しかし、骨格筋への分化が優勢であること、横紋筋肉腫において平滑筋マーカーが陽性となることは少なからずあり、多形型においても Smooth muscle actin がみられることがあること⁷⁾、本症例では骨格筋マーカーのなかで MyoD1 の発現がみられなかったが、多形型では MyoD1 や Myogenin の陽性率が低いとの報告があること^{7,10)} から、多形型横紋筋肉腫と診断した。また、本症例は肉眼的に頬粘膜に大きな潰瘍を形成していたため、頬粘膜原発の紡錘形細胞癌との鑑別が問題となった。しかし、組織学的に腫瘍周囲には明らかな扁平上皮成分はみられず、免疫組織学的にも上皮性マーカーは陰性であったため除外した。

治療方針の決定に際しては、従来、IRS の術後グループ分類が病期分類 (表 2) として用いられてきた。しかし、1991 年から 1997 年まで行われた IRS-IV 以降では、組織型ならびに術前ステージ分類と術後グループ分類の 3 者を組み合わせたリスク分類が設けられ、リスクグループごとに治療プロトコルが決められるようになった¹¹⁾。しかしながら、このリスク分類は小児、若年者を対象の中心としているため、多形型はこの分類に組み込まれていない。また、本邦では 2000 年に日本横紋筋肉腫研究グループ (Japan Rhabdomyosarcoma Study Group: JRSG) が発足し、症例の蓄積と臨床試験が進められているが、18 歳以下に限定されており成人症例は含まれていない。このように成人の横

表 2 IRS Group 分類

Clinical Group	
I	組織学的に全摘出された限局性腫瘍 a. 原発臓器または筋に限局。 b. 原発臓器または筋を越えて周囲に浸潤、ただし、いずれの場合も領域リンパ節に転移は認めない。
II	肉眼的に全摘出された領域内進展腫瘍 a. 切除断端に病理組織学的腫瘍遺残あり、領域リンパ節転移なし。 b. 領域リンパ節に転移を認めるが、完全摘出を行った。 c. 切除断端に病理組織学的腫瘍遺残あり、領域リンパ節転移あり。
III	肉眼的な腫瘍遺残 a. 生検のみ施行。 b. 腫瘍の亜全摘および 50% 以上の部分切除を施行。
IV	遠隔転移を認める a. 脳脊髄液、胸水、腹水中に腫瘍細胞が存在。 b. 胸膜播種、腹膜播種を伴う。

紋筋肉腫ではまとまった報告がなく、さまざまな診療科で診断、治療されているのが現状である。特に多形型横紋筋肉腫では明らかな標準治療が確立しておらず、リスク分類

に準じて各施設で治療方針を決定している。

われわれが渉猟した15例においても進展度や治療方法に不詳な点が多いが、手術療法で良好な結果を得られている症例もあり、多形型横紋筋肉腫の治療法として手術療法は有効と考えられる。しかし、化学療法、放射線療法の有効な併用方法についてはいまだ明らかではなく、症例の蓄積による今後の検討が必要と考えられる。

結 語

今回、われわれは、左側頰部に発生した多形型横紋筋肉腫の治療を経験したのでその概要について若干の文献的考察を加えて報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例の治療に際し、ご意見を賜りました耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍外科 三橋敏雄先生、化学療法科 佐々木栄作先生、放射線科治療部 唐澤克之先生、骨軟部腫瘍外科 五嶋孝博先生、小児科 川村真智子先生、再建手術に際しご協力いただきました形成外科 寺尾保信先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) 古田繁行, 脇坂宗親, 他: 横紋筋肉腫. 小児科 52: 985-992, 2011.
- 2) Crist WM, Gehan EA, et al : The third intergroup rhabdomyosarcoma study. J Clin Oncol 13: 610-630, 1995.

- 3) 日本整形外科学会: 整形外科・病理 悪性軟部腫瘍 取扱い規約. 第3版, 金原出版, 東京, 2002, 15頁, 135-137頁.
- 4) Jeong HL, Mi SL, et al : Rhabdomyosarcoma of the head and neck in adults : mr and ct findings. AJNR 17: 1923-1928, 1996.
- 5) 佐藤 淳, 北田秀昭, 他: 顎下腺原発の横紋筋肉腫の1例. 日口外誌 42: 518-520, 1996.
- 6) 倉本浩子, 丸山 優, 他: 頭部に多発した多形型横紋筋肉腫の1例. Skin Cancer 13: 48-52, 1998.
- 7) Mary AF, Thomas M, et al : Pleomorphic rhabdomyosarcoma in adults : a clinicopathologic study of 38 cases with emphasis on morphologic variants and recent skeletal muscle-specific markers. Mod Pathol 14: 595-603, 2001.
- 8) 小澤俊幸, 村岡通徳, 他: 超選択的動注療法を行った成人横紋筋肉腫の1例. 形成外科 47: 625-630, 2004.
- 9) Schrock A, Jakob M, et al : Laryngeal pleomorphic rhabdomyosarcoma. Auris Nasus Larynx 34: 553-556, 2007.
- 10) Christopher DM, Fletcher K, et al : World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2002.
- 11) Raney RB, Maurer HM, et al : The intergroup rhabdomyosarcoma study group (IRSG) : major lessons from the IRS- I through IRS- IV studies as background for the current IRS- V treatment protocols. Sarcoma 5: 9-15, 2001.