口腔に発生した腺扁平上皮癌の2例

大鶴光信¹⁾・高橋美穂¹⁾・坂本由紀¹⁾
 青山謙一¹⁾・鈴木崇嗣¹⁾・石井良昌²⁾

Two cases of adenosquamous cell carcinoma in the oral cavity

OTSURU Mitsunobu¹⁾・TAKAHASHI Miho¹⁾・SAKAMOTO Yuki¹⁾
 AOYAMA Kenichi¹⁾・SUZUKI Takashi¹⁾・ISHII Yoshimasa²⁾

Abstract: Adenosquamous cell carcinoma (ASC) is a rare tumor containing components of both adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. It is often associated with lymph node and distant metastases, and is known to be among the most highly malignant tumors. There is no well-established treatment strategy for ASC yet because of the limited number of cases reported; therefore, evidence, particularly for the efficacy of non-surgical treatment, is being sought. We report the clinical features of two patients with ASC. Patient 1 was a 70-year-old man with ASC of the floor of the mouth (left side). The patient underwent surgery, with a favorable postsurgical outcome, although he died of another disease 3 years after surgery. Patient 2 was a 48-year-old man with ASC of the left upper jaw associated with intracranial involvement. Although surgery was not performed, a complete response was obtained by radiotherapy (66 Gy) and two courses of chemotherapy (docetaxel at 60 mg/m² on day 1, cisplatin at 60 mg/m² on day 1, and 5-fluorouracil at 600 mg/m² on days 1-5). However, the cancer recurred 10 months after the completion of chemoradiotherapy, and the patient died 18 months later. Surgery is currently recommended as the treatment of choice for ASC. Our experience with these cases suggests that survival may be prolonged by surgery combined with chemoradiotherapy.

Key words: oral floor (口底), maxillary sinus (上顎洞), adenosquamous cell carcinoma (腺扁平上皮癌)

緒 言

腺扁平上皮癌は2004年のWHO分類において「粘膜上皮から発生し、扁平上皮癌と真の腺癌の性質をもつ腫瘍」と定義され、子宮、卵巣、消化器、皮膚、甲状腺などに発生するまれな腫瘍である¹⁻⁷⁾。本腫瘍は、リンパ節転移や遠隔転移の率が高く予後不良といわれている。頭頸部領域では、1968年にGerugthyら⁸⁾が初めて報告しているが、症例数が少なく、本邦においても37例の報告を認めるのみである。そのため、治療法は確立されておらず、特に、

手術以外の治療法についてのエビデンスが求められている。

今回われわれは、腺扁平上皮癌を2例経験し知見を得たので報告する。

症 例

症 例 1

患 者：70歳，男性。

初 診：2004年3月。

主 訴：左側口底部の腫瘍。

既往歴：アルコール性肝炎。

家族歴：特記事項なし。

初診時血液検査所見：GOT 57 IU/I・GPT 63 IU/Iと逸脱酵素の軽度上昇を認めた。

現病歴：2003年10月ごろより左側口底部の腫瘍を自覚するも放置していた。近医歯科受診時に腫瘍を指摘され、当科紹介来院となる。

現 症：

全身所見：体格中等度，栄養状態は良好であった。

¹⁾ 東海大学医学部外科学系口腔外科学
 (主任：金子明寛教授)

²⁾ 海老名総合病院歯科・口腔外科
 (主任：石井良昌部長)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Surgery, Tokai University School of Medicine (Chief: Prof. KANEKO Akihiro)

²⁾ Department of Dentistry/Oral and Maxillofacial Surgery, Ebina General Hospital (Chief: Dr. ISHII Yoshimasa)

受付日：2012年9月21日

採択日：2013年6月25日

写真6 症例2 初診時 CT 画像

左側上顎洞から頭蓋内に進展する腫瘍が認められ (A: 矢印), 上顎骨は浸潤性に骨吸収していた (B: 矢印)。

写真7 症例2 治療後 CT 画像

左上顎洞粘膜の肥厚を認めるが, 明らかな腫瘍の残存は認めない (矢印)。

口腔内所見；左側舌下小丘後方に 10×5 mm で辺縁不正, 硬結を触れる易出血性の腫瘍が認められた (写真1)。腫瘍は可動性があり, 舌下腺・顎舌骨筋との癒着は認められなかった。

口腔外所見；顔貌は異常所見無し。頸部リンパ節の腫脹は触知されなかった。

画像所見；CT, MR 画像では歯科用金属によるアーチファクトにより有意な所見は認められなかった。また, 胸腹部の CT にて遠隔転移も認められなかった。

処置および経過；2004 年 3 月に口腔内より局所麻酔下に生検を行ったところ扁平上皮癌の病理組織診断を得た。そのため 2004 年 4 月に, 粘膜マージンを腫瘍から約 10mm, 深部マージンを顎舌骨筋上に設定し, 全身麻酔下に左側口底癌切除術を施行した。左側舌下腺・ワルトン管は切除域に含め後方に開口部を移動した。健側口底粘膜の一部も切除域に含まれたため, 腺管移動術を併せて行った。創面は開放創とし上皮化するまで真皮欠損用グラフトで被覆・保護した。術後は経過良好で再発, 転移は認められなかったが, 3 年後に肝硬変にて死亡した。

病理組織学的所見；生検標本では H-E 染色で角化傾向を示す扁平上皮癌が認められた (写真2)。切除標本では H-E 染色で扁平上皮癌部分と管腔構造を示す腺癌部分が認められた (写真3)。管腔構造の内部は PAS 染色およびアルシアンブルー染色にて陽性を示す部分も存在し腺扁平上皮癌と診断された (写真4)。切除断端は陰性であった。

確定診断；腺扁平上皮癌。

症 例 2

患 者；48 歳, 男性。

初 診；2008 年 6 月。

主 訴；左側口蓋部の腫脹。

既往歴；特記事項なし。

家族歴；特記事項なし。

現病歴；2008 年 5 月ごろより左側口蓋の腫脹を自覚し, 当院来院となった。

現 症；

全身所見；体格中等度・栄養状態は良好であった。

口腔内所見；左側硬口蓋に 30×30mm 大の無痛性腫脹が認められた。同部は正常粘膜に被覆されていた (写真5)。

口腔外所見；頸部に腫大したリンパ節は触知されなかった。また, 徒手筋力試験の異常や病的反射等の神経学的異常所見は認められなかった。

画像所見；CT にて左上顎洞に造影される 50×30mm の腫瘍性病変が認められた。上顎骨は浸潤性の骨吸が存在し, 後上方では正円孔より頭蓋内への浸潤していた (写真6)。胸腹部の CT で遠隔転移は認められなかった。

処置および経過；2008 年 7 月に局所麻酔下に生検を行ったところ腺扁平上皮癌の診断を得た。腫瘍の頭蓋内進展が認められたため手術療法は選択せず, 化学療法および放射線療法を行った。化学療法 (ドセタキセル 60mg/m²×1 day, シスプラチン 60mg/m²×1 day, 5-FU 600mg/m²×5 day) を 2 クール施行。さらに放射線療法 (リニアック 60Gy) 施行したところ腫瘍は縮小し完全奏功を得た (写真7)。その後, 外来にて経過観察を行っていたが, 10 か月後に再発を認め, 徐々に視力低下が出現した。これ以降, 患者と相談のうえ緩和治療を行ったが, 大腿骨転移・肺転移をきたし 18 か月後に原病死した。

病理組織学的所見；生検標本において H-E 染色では間質に多数の結節を形成し, 浸潤性増殖を示す扁平上皮癌が認められた。また, 腫瘍の一部は管腔構造を示し, PAS-アルシアンブルー染色にて陽性の粘液産生が認められた (写真8, 9)。

確定診断；腺扁平上皮癌。

写真1 症例1 初診時口腔内写真
左側口底部に10×5mmで辺縁不正、硬結を触れる易出血性の腫瘍を認めた(矢印)。

写真2 症例1 生検標本病理組織像
(H-E染色×400)
角化傾向を示す扁平上皮癌を認めた。

写真3 症例1 切除標本病理組織像
(H-E染色×40)
扁平上皮癌部分と管腔構造を示す腺癌部分を認めた。

写真4 症例1 切除時免疫組織化学染色像
(A: PAS染色×400 B: アルシアンブルー染色×400)
浸潤部の管腔構造内部にPAS染色・アルシアンブルー染色で陽性となる粘液を認めた(矢印)。

写真5 症例2 初診時口腔内写真
左側硬口蓋に30×30mm大の無痛性腫脹を認めたが、被覆粘膜は正常であった。

写真8 症例2 生検時病理組織像
(H-E染色×200)
間質に多数の結節を形成し浸潤性増殖を示す扁平上皮癌を認めた。一部は管腔構造を示す腺癌部分も認めた。

写真9 症例2 生検時免疫組織化学染色像
(A: PAS染色×400 B: アルシアンブルー染色×400)
浸潤部の管腔構造内部にPAS染色・アルシアンブルー染色で陽性となる粘液を認めた(矢印)。

考 察

腺扁平上皮癌は1つの腫瘍組織内に腺癌と扁平上皮癌の両方の組織が混在するまれな腫瘍である。好発年齢は60～70歳代、男性に多く、部位では舌、口底に好発すると

いわれている⁹⁾。本腫瘍は、リンパ節転移や遠隔転移をきたすことが多く、悪性度の高い腫瘍の1つとされている。病理組織学的には、腺様扁平上皮癌、類基底細胞癌、扁平上皮癌、粘表皮癌との鑑別が必要となるが、腺様扁平上皮

癌や基底細胞癌は粘液の産生を認めず、粘表皮癌は中間型細胞や粘液産生細胞が認められることにより鑑別は可能である。本症例は、PAS染色およびアルシアンブルー染色にて管腔部分に粘液の貯留が認められたため腺扁平上皮癌と診断した。また生検標本では腺癌か扁平上皮癌のいずれかの部分のみ認められることがあり、症例1のごとく術前に診断がつかない場合がある。そのため、切除標本を細部にわたり注意深く観察することが必要と思われる。

本腫瘍の成因としては、①腺上皮由来の腫瘍が発育増大した結果、粘膜上皮と連続するという説、②粘膜上皮由来で腺組織へ分化するという説に大別される^{8,10~14)}。Gerughtyら¹⁾は、腺扁平上皮癌の発生初期の組織像で導管上皮に上皮内癌がみられ、病期進行とともに腺癌部や扁平上皮癌部およびその混在部がみられるようになると述べている。そのため腺扁平上皮癌は腺上皮由来の単一の癌から腺癌および扁平上皮癌が発生する説を支持している。

腺扁平上皮癌は、一般的に放射線療法や化学療法の感受性が低く、治療法は手術療法が第一選択とされる^{8~13)}。一方、明確な根拠には乏しいが化学療法・放射線療法が奏功したという報告も散見される^{1,13)}。症例1では生検標本の診断では扁平上皮癌であったのに対し、切除標本では腺扁平上皮癌であった。しかし、十分な切除が行いえたため腫瘍のコントロールは可能であった。しかし症例2では手術適応がなく、化学療法・放射線療法を選択した。文献的に、腺扁平上皮癌に対してタキサン系薬剤を含むレジメンが行われた報告はないが、頭頸部扁平上皮癌で行われることの多いTPF療法(docetaxel, cisplatin, 5-FU)を施行し、一定の奏功が得られた¹⁴⁾。そのため、本腫瘍の切除不能例に対して化学療法により生存期間の延長が図れる可能性も考えられる。現段階では、手術療法が最も推奨されるが、今後、放射線治療、化学療法、分子標的治療を併用することで予後が改善することが期待される。

本疾患はまれな腫瘍であり、一施設で経験する症例数を考慮すると治療法のエビデンスを得るには限界がある。今後、本疾患だけでなく稀少な疾患に対してエビデンスに基づいた治療を行ってゆくには、学会主導による多施設共同の登録制度等を整備するなど対策を講じてゆく必要があると考えられた。

結 語

今回、われわれは口腔に発生したまれな腺扁平上皮癌を2例経験した。

謝辞

稿を終えるにあたり本疾患につき御教示いただいた神奈川歯科大学口腔病理学教室 槻木恵一教授に深謝いたします。

引 用 文 献

- 1) 福田康夫：口腔粘膜扁平上皮癌。病理と臨床 19: 322-323, 2001.
- 2) Steiner G and Friedell GH : Adenosquamous carcinoma in situ of the cervix. Cancer 18: 807-810, 1965.
- 3) Ferraro LR and Janelli DE : Primary adenoacanthoma of ovary arising in endometriosis. N.Y.state J Med 66: 985-988, 1996.
- 4) Boswell JT and Helwing EB : Squamous cell carcinoma and adenoacanthoma of the stomach. Cancer 18: 181-192, 1965.
- 5) Johnson WC and Helwing EB : Adenoidsquamous cell carcinoma (adenoacanthoma). Cancer 19: 1639-1650, 1966.
- 6) Cocke WM and Carrera GM : Mixed squamous cell carcinoma and papillary adenocarcinoma (adenoacanthoma) of the thyroid gland. Am J Surg 108: 432-433, 1964.
- 7) Bares L, Eveson JW, et al : World health organization classification of tumors: pathology and genetics of head and neck tumors. World Health Organization, New York, 2005, p130-131.
- 8) Gerughty RM, Hennigar GR, et al : Adenosquamous carcinoma of nasal, oral and laryngeal cavities. A clinicopathologic survey of ten cases. Cancer 22: 1140-1155, 1968.
- 9) 見立英史, 大部一成, 他：下顎歯肉に見られた腺扁平上皮癌の1例。口腔腫瘍 24: 55-61, 2012.
- 10) 山本哲也, 尾崎登喜雄, 他：下顎歯肉に見られた腺扁平上皮癌について。日口外誌 36: 644-648, 1990.
- 11) 矢形礼貴, 土谷利次, 他：上顎洞原発の腺扁平上皮癌例。耳鼻臨床 87: 913-917, 1994.
- 12) 滝田正亮, 阿久根正久, 他：転移リンパ節において adenosquamous の性格を帯びた口腔扁平上皮癌の1例。日口外誌 32: 244-248, 1986.
- 13) 陶山一隆, 松尾長光, 他：転移巣において腺扁平上皮癌の性格を有した口底扁平上皮癌の1例。日口外誌 45: 688-690, 1999.
- 14) Jan BV, Eva R, et al : Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Engl J Med 375: 1695-1704, 2007.