上顎歯肉に転移した頭部血管肉腫の1例

矢尾真弓¹⁾・岸本晃治¹⁾・吉田祥子¹⁾
目瀬浩²⁾・長塚仁³⁾・佐々木朗¹⁾

A case of angiosarcoma of the scalp metastasizing to the maxillary gingiva

YAO Mayumi¹⁾・KISHIMOTO Koji¹⁾・YOSHIDA Shouko¹⁾
MESE Hiroshi²⁾・NAGATSUKA Hitoshi³⁾・SASAKI Akira¹⁾

Abstract: Angiosarcoma is a malignant tumor of endothelial cells. It is a fatal disease because of the high risk of hematogenous metastasis. Angiosarcoma metastatic to the oral and maxillofacial region is extremely rare because angiosarcoma itself is rare. We report a case of angiosarcoma of the scalp that metastasized to the maxillary gingiva with a review the literature. A 72-year-old man was referred to our department in August 2009 because of a hemorrhagic mass in the right maxillary gingiva. The patient had been admitted to our hospital to receive treatment for an angiosarcoma of the scalp. He was aware that the mass was gradually growing during the past 2 months. Intraoral examination revealed a reddish-brown mass, approximately 20 mm in diameter, at the premolar region of the right maxillary gingiva. An X-ray film showed no resorption of the alveolar bone. A biopsy of the mass led to a diagnosis of angiosarcoma of the scalp metastatic to the maxillary gingiva. However, it was impossible to treat the oral metastatic lesion because of deterioration of the lung metastases. Two months later, he died of respiratory insufficiency.

Key words: oral metastatic tumor (転移性口腔腫瘍), angiosarcoma (血管肉腫), maxillary gingiva (上顎歯肉)

緒 言

血管肉腫は、血管内皮細胞に由来する間葉系悪性腫瘍^{1)~4)}で、悪性血管内皮腫とも言われている^{5,6)}。血行性に肺や骨などに遠隔転移を生じやすいが^{5,6)}、顎口腔領域への転移はきわめてまれである。今回我々は、頭部皮膚に発

生した血管肉腫が上顎歯肉に転移した症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: 72 歳, 男性。

初 診: 2009 年 8 月。

主 訴: 上顎右側小臼歯部歯肉の腫瘍。

既往歴: 2 型糖尿病。

現病歴: 2008 年 10 月頃、前頭部に拇指頭大の無痛性腫瘍を自覚したが、軽快しないため 2009 年 4 月に当院皮膚科を受診した。皮膚科初診時には、前頭部に 50 × 70mm 大の出血を伴った潰瘍を有する結節性病変を認めた。そして、その周囲は境界不明瞭な紫斑を伴う浮腫性の斑状病変を伴っていた(写真 1)。生検の結果、頭部皮膚病変は血管肉腫と診断された。さらに全身精査の結果、両側耳下腺周囲リンパ節および右肺に転移を認めていた。同科にて化学放射線療法(ウィークリー パクリタキセル 80 ~ 100mg/m² を 6 コース, 6MeV の電子線 2Gy/ 日計 70Gy 照射)を受けていた。しかし、治療中の 6 月初旬より上顎右側小臼歯部

¹⁾ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科口腔顎顔面外科学分野 (主任: 佐々木 朗教授)

²⁾ 福山市民病院歯科口腔外科

(主任: 目瀬 浩 診療部次長 歯科口腔外科長)

³⁾ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科口腔病理病態学分野 (主任: 長塚 仁教授)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, and Biopathological Science, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences (Chief: Prof. SASAKI Akira)

²⁾ Department of Dent-Oral and Maxillofacial Surgery, Fukuyama City Hospital (Chief: Dr. MESE Hiroshi)

³⁾ Department of Oral Pathology and Medicine, Biopathological Science, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences (Chief: Prof. NAGATSUKA Hitoshi)

受付日: 2013 年 1 月 21 日

採択日: 2013 年 12 月 24 日

頬側歯肉に血腫様の腫瘍が出現し、徐々に腫瘍の増大と同部からの出血を認めたので、精査のため当科へ紹介された。

現 症：

全身所見：体格は痩せ型で栄養状態はやや不良であった。

口腔外所見：顔貌は左右対称で、前頭部の病変を除き異常は認めなかった。また、頸部リンパ節の腫脹、圧痛も認めなかった。

口腔内所見：上顎右側小白歯部の頬側歯肉に直径 20 mm 大の出血斑を伴う赤褐色腫瘍を認めた。触診では腫瘍は弾性軟で、圧痛を認めた。また、上顎右側犬歯は軽度の打診痛を認めたが、周囲歯肉粘膜は正常であった（写真 2）。

臨床検査所見：血液一般検査では、白血球数 $5,120/\mu\text{L}$ 、血小板数 $22 \times 10^4/\mu\text{L}$ と正常であった。しかし赤血球数 $422 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン 12.3g/dL、ヘマトクリット 36.2%、リンパ球 11.1% と若干低値を認めた。さらに血液生化学検査では、CRP 2.93mg/dL と高値を認め、総タンパク量 5.8 g/dL、アルブミン値 3.1g/dL と若干低値を認めた他には異常値を認めなかった。

画像所見：デンタル X 線と造影 CT 写真（骨条件）では、上顎右側犬歯の歯根膜腔の拡大と遠心側の骨吸収を認めたが、歯肉腫瘍相当部の骨吸収は認めなかった（写真 3A, B）。

臨床診断：上顎右側小白歯部の歯肉腫瘍。

処置および経過：上顎右側犬歯由来の歯槽膿瘍も否定できなかったが、頭部皮膚血管肉腫の治療中であることから、血管肉腫からの転移の可能性があるため、歯肉腫瘍の中央部より生検を施行した。その結果、頭部と同様の病理組織学的所見が認められたことから歯肉腫瘍は頭部皮膚血管肉腫からの転移であると診断した。歯肉転移巣の治療は、肺転移による全身状態悪化のため行えなかった。その後、肺の転移巣が増大し、2009 年 10 月に呼吸不全のため死亡した。

病理組織学的所見：原発巣である頭部皮膚病変と転移巣である歯肉部病変の HE 染色像では、周囲に出血を伴う充実性病巣と一部に管腔形成が認められた（写真 4A, C）。そして、充実性病巣内では、多角形や紡錘形を示す異型の腫瘍細胞が敷石状に増殖していた。さらに、原発巣では腫瘍細胞が一部で疎に網状に配列した部分や、腫瘍細胞の脂肪組織内への浸潤が認められた。一方、転移巣では、一部壊死巣が認められた（写真 4B, D）。

免疫組織化学的所見：CD-31 と D2-40 で腫瘍細胞の細胞膜に陽性反応を示し、また von Willebrand Factor（以下 vWF）でもやや弱い陽性反応を示す部位が認められた（写真 5A ～ C）。しかし、CD-34 は陰性であった。

病理組織学的診断：頭部皮膚血管肉腫の歯肉転移。

写真 3 A：デンタル X 線写真と B：造影 CT 写真
犬歯の歯根膜腔の拡大と遠心側の骨吸収を認めたが、
歯肉腫瘍相当部の骨吸収は認めなかった（矢印）。

考 察

血管肉腫は、血管・リンパ管の内皮細胞の形質を発現する悪性内皮細胞腫瘍である^{1～4)}。臨床的観点からは、特発性血管肉腫、リンパ浮腫性血管肉腫 (Stewart-Treves 症候群⁷⁾)、放射線照射後血管肉腫に分類される。これらのなかでは、特発性血管肉腫が大半を占めており^{1～3)}、本症例もこれに属する。好発年齢は 60～70 歳代⁵⁾であり、男女比は 1.3:1 と男性に多く⁶⁾、本症例も 72 歳の男性であった。発症頻度は軟部組織に発生する全悪性腫瘍のうち約 1% 以下ときわめて少ないが^{1～4)}、近年増加傾向にあり^{5,6)}、その原因の 1 つとして高齢化に伴う免疫監視能の低下が考えられている⁵⁾。病因は不明であるが、交通事故などによる頭部外傷や日光紫外線の関与が半数以上を占めている^{5,6)}。その他にも、前述のように手術による慢性リンパ浮腫、放射線照射、外因性毒素などの関与も報告されている^{1,2,6)}。予後は不良で、生存率は 15 か月以内が 50% で、5 年で 12% である^{1,6)}。しかし、血管肉腫の腫瘍発生には臓器や部位特異性が存在し、とくに頭部ないし顔

写真1 頭部皮膚病変

前頭部に出血を伴い潰瘍を有する50×70mm大の結節性病変を認めた。そして、その周囲は境界不明瞭な紫斑を伴う浮腫性の斑状病変を伴っていた。

写真2 初診時口腔内写真

小白歯部の頬側歯肉に直径20mm大の赤褐色腫瘍を認めた。

写真4 病理組織像 (H-E 染色 A, B: 頭部皮膚病変 C, D: 歯肉腫瘍性病変)

A, C: 周囲に出血を伴う充実性病巣と一部に管腔形成を認めた (×100)。

B, D: 多角形や紡錘形を示す異型の腫瘍細胞が数石状に増殖していた。頭部皮膚病変では、腫瘍細胞が一部で疎に網状に配列し、腫瘍細胞の脂肪組織内への浸潤も認めた (×200)。歯肉腫瘍性病変では、一部壊死巣を認めた。

写真5 免疫組織化学染色像 (歯肉腫瘍性病変 A~C ×200)

A: CD-31 B: D2-40 C: vWF

CD-31 と D2-40 で腫瘍細胞の細胞膜に陽性反応を示し、また vWF でもやや弱い陽性反応を示す部位が認められた。

面の皮膚は血流が豊富な環境であるため好発部位となっており、血管肉腫全体の約25%以上を占めている^{5,6)}。一方、顎口腔領域を原発とする血管肉腫の発症率は、血管肉腫全

体の5%未満⁸⁾とまれで、口腔内に発生する全悪性腫瘍の0.1%以下^{9,10)}であると報告されている。

血管肉腫の腫瘍特性は、血管に沿って周囲へ進展・増殖

表1 血管肉腫の顎口腔領域転移の報告例

報告者	報告年	性別	年齢	原発部位	転移部位	口腔内所見	治療	転帰
Crymes ら ¹¹⁾	1966	女	56	肺	舌	血腫様腫瘍	生検のみ	死亡
Ian ら ¹²⁾	1980	男	61	肺	* 上顎歯槽部 下顎歯槽部	血腫様腫瘍	生検のみ	不明
Toth ら ¹³⁾	1981	男	64	脛 骨	上顎歯肉	血腫様腫瘍	腫瘍切除 化学療法	不明
津田ら ¹⁴⁾	1986	男	62	右心房	歯肉	血腫様腫瘍	無	死亡
Sengun ら ¹⁵⁾	1986	男	16	足関節	* 下顎歯槽部	血腫様腫瘍	腫瘍切除	不明
Epstein ら ⁹⁾	1987	女	38	胸 部	上下顎歯肉	血腫様腫瘍	生検のみ	死亡
Nardi ら ¹⁶⁾	1988	男	49	中足骨	下顎骨	正常粘膜	** 放射線療法	死亡
Win ら ¹⁷⁾	1992	女	59	胸 部	上顎歯肉	血腫様腫瘍	腫瘍切除	生存
丸岡ら ¹⁸⁾	1994	男	51	大腿部	下顎歯肉	血腫様腫瘍	** 放射線療法	死亡
Poulpoulos ら ¹⁰⁾	2001	女	61	胸 部	下顎歯肉	血腫様腫瘍	生検のみ	死亡
Medina ら ⁸⁾	2001	女	67	子 宮	下顎歯肉	血腫様腫瘍	** 腫瘍切除	死亡
上村ら ¹⁹⁾	2004	男	64	胸 膜	* 上顎歯槽部	血腫様腫瘍	** 免疫療法	死亡
熊澤ら ²⁰⁾	2007	男	62	右心房	上顎歯肉	血腫様腫瘍	** 化学療法	死亡
Tanabe ら ²¹⁾	2008	男	75	頭部皮膚	上顎歯肉	血腫様腫瘍	** 放射線療法	死亡
菅野ら ²²⁾	2009	女	76	大腿部	* 上顎歯槽部	血腫様腫瘍	** 腫瘍切除	不明
宮本ら ²³⁾	2010	男	65	右心房	下顎歯肉	血腫様腫瘍	** 放射線療法	死亡
牧田ら ²⁴⁾	2011	男	77	頭部皮膚	下顎歯肉	血腫様腫瘍	無	死亡
本症例	2013	男	72	頭部皮膚	上顎歯肉	血腫様腫瘍	生検のみ	死亡

* 歯肉転移か顎骨転移かは不明 ** 姑息的治療

するため非常に遠隔転移を起こしやすい点である^{5,6)}。転移部位は、血流量の多い肺、肝臓、骨、そして原発部位の所属リンパ節の順に多いとされているが⁶⁾、顎口腔領域への転移の報告は少ない。我々が渉猟し得た血管肉腫の顎口腔領域への転移は、本症例を含め国内外で18例^{8~24)}(表1)であった。これらの原発部位の内訳は、頭部皮膚^{21,24)}、胸部^{9,10,17)}、心房^{14,20,23)}がそれぞれ3例(15.7%)で、肺^{11,12)}、大腿部^{18,22)}が各2例(10.5%)と続いていた。一方、転移部位の内訳は、歯肉12例^{8~10,13,14,17,18,20,21,23,24)}、歯槽骨部(歯肉を含む)4例^{12,15,19,22)}、顎骨1例¹⁶⁾、舌1例¹¹⁾と歯肉が圧倒的に多かった。

特発性血管肉腫の病理組織像は、明確な管腔形成を示すものから血管の形状が容易に確認できない低分化で充実性のものまで幅広い。典型例では、紡錘形・円形・多角形などの異型な血管内皮細胞が真皮膠原線維束を解離するように多数の不規則な吻合をして血管腔を形成する^{1~3)}。そして、異型内皮細胞が重層すると、管腔内への乳頭状増殖もみられるようになる^{1,2)}。また、腫瘍細胞が網状に配列、さらには敷石状に増殖し、その周囲に出血を伴う所見もしばしば認められる^{1,2,5)}。本症例の原発巣と転移巣においても、管腔内への乳頭状増殖を除き、これらの所見が認められた。免疫組織化学的染色では、血管内皮に特異的な

CD-31 と CD-34、リンパ管内皮に特異的な D2-40、第Ⅷ因子関連抗原である vWF などのマーカーが血管肉腫の診断に有用である^{1~3)}。本症例の歯肉腫瘍においても CD-31 と D2-40 で腫瘍細胞の細胞膜に陽性反応を示したが CD-34 は陰性であった。また、vWF でもやや弱い陽性反応を示す部位が認められた。

血管肉腫は、きわめて悪性度の高い腫瘍で、高率に局所再発と転移を生ずるため⁶⁾、治療方針は確立されていない^{5,6)}。しかし、頭部血管肉腫は、本邦では病期別治療指針⁵⁾が提唱されており、その方針に従えば病期に応じて外科療法を中心に IL-2 などの免疫療法、タキサン系や代謝拮抗薬などの化学療法、電子線を用いた放射線療法の補助療法が行われている^{5,25)}。最近では、ベバシズマブ・ソラフェニブなどの分子標的治療も行われている^{26,27)}。一方、顎口腔領域に転移した血管肉腫に対する治療は、原発巣病変の予後が不良であるため、渉猟し得た18例でも根治的治療が3例^{13,15,17)}と少なく、多くは患者の QOL を考慮した治療が行われていた。血管肉腫の口腔内症状としては、血腫様腫瘍、疼痛、出血、歯の動揺などの報告があるが¹⁸⁾、表1に示すように本症例を含め血腫様腫瘍が17例と最も多い^{8~15,17~24)}。しかし、口腔内で認められる血腫様病変の多くは外傷による血腫や血管腫などが大多数を

占めていることから、日常の臨床で遭遇する口腔内の血腫様腫瘍が血管肉腫である可能性はきわめて低い。しかしながら、本症例のように他部位の血管肉腫の既往があり、血腫様肉腫腫瘍が軽快しない場合には、血管肉腫との鑑別のため生検を考慮する必要があると考えられた。

結 語

今回我々は72歳男性で頭部原発血管肉腫が上顎歯肉に転移した症例を経験したので報告した。

本論文の要旨は第57回（公社）日本口腔外科学会総会（2012年10月、横浜市）で発表した。

謝辞

本症例に関する資料の御提供・御教示を頂きました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学分野の濱田利久先生と口腔病理病態学分野の片瀬直樹先生（現川崎医科大学分子生物学1教室（発生学））に深謝を申し上げます。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引 用 文 献

- 1) Sngueza OP, Kasper RC, et al : cutaneous angiosarcoma. In LeBoit PE, Burge G, eds; WHO Classification of Tumors, Pathology and Genetics Skin Tumors. IARC Press, Lyon, 2006, p245-246.
- 2) Weiss SW, Antonescu CR, et al : Angiosarcoma of soft tissue. In Fletcher CDM, Bridge JA, eds; WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. IRAC Press, Lyon, 2013, p156-158.
- 3) 多田豊曠：皮膚血管肉腫。真鍋俊明，清水道生，他編著；腫瘍病理鑑別診断アトラス 皮膚腫瘍Ⅰ。一角化細胞性腫瘍，付属器系腫瘍と皮膚特有の間葉系腫瘍一。第1版，文光堂，東京，2010，168-174頁。
- 4) Holden CA, Spittle MF, et al : Angiosarcoma of the face and scalp, prognosis and treatment. Cancer 59: 1046-1057, 1987.
- 5) 増澤幹男：血管肉腫の治療戦略。一北里大学病院皮膚科2003年度版一。日皮会誌 113: 1523-1533, 2003.
- 6) 斎田俊明：血管肉腫。Jpn J Cancer Chemother 31: 351-355, 2004.
- 7) Stewart FW and Treves N : Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema; a report of six cases in elephantiasis chirurgica. Cancer 1: 64-81, 1948.
- 8) Medina BR, Barba EM, et al : Gingival metastases as first sign of a primary uterine angiosarcoma. J Oral Maxillofac Surg 59: 467-471, 2001.
- 9) Epstein JB, Knowling MA, et al : Multiple gingival metastases from angiosarcoma of the breast. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 64: 554-557, 1987.
- 10) Pouloupoulos AK, Antoniadis K, et al : Bilateral metastatic breast angiosarcoma to the mandibular gingiva: case report. Oral Oncol 37: 199-201, 2001.
- 11) Thomas Crymes and Richard G Taylor : Angiosarcoma metastatic to the tongue: report case. J Oral Surg 24: 63-66, 1966.
- 12) Brook IM, Martin BA, et al : Angiosarcoma, metastatic to the mandible and maxilla. Br J Oral Surg 18: 266-271, 1980.
- 13) Toth BB and Fleming TJ : Angiosarcoma metastatic to the maxillary tuberosity gingiva. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 52: 71-74, 1981.
- 14) 津田 均，今関信夫，他：消化管出血，低酸素症，血小板減少症ならびに最小血管症性溶血性貧血を合併した右心房原発血管肉腫の1剖検例。癌の臨床 32: 1035-1039, 1986.
- 15) Sengün D, Tunc I, et al : Metastatic hemangioendotheliosarcoma of the mandible: report of case. J Oral Maxillofac Surg 44: 6-10, 1986.
- 16) Nardi P and Ficarra G : Mandibular metastasis of angiosarcoma. A case report. Int J Oral Maxillofac Surg 17: 386-387, 1988.
- 17) Win KK, Yasuoka T, et al : Breast angiosarcoma metastatic to the maxillary gingiva. Case report. Int J Oral Maxillofac Surg 21: 282-283, 1992.
- 18) 丸岡靖文，安藤智博，他：下顎歯肉に転移した血管肉腫の1例。日口外誌 40: 173-175, 1994.
- 19) 上村顕也，高橋 達，他：血管肉腫全身転移の1例。日消誌 101: 183-187, 2004.
- 20) 熊澤智子，高原正和，他：歯肉に転移した心臓原発血管肉腫の1例。臨皮 61: 724-726, 2007.
- 21) Tanabe K, Masuzawa M, et al : Angiosarcoma of the scalp with metastasis to the gingiva. Acta Derm Venereol 88: 512-513, 2008.
- 22) 菅野貴浩，藤岡真左子，他：インプラント周囲炎部に生じた上顎転移性血管肉腫の1例。Hosp Dent (Tokyo) 21: 167-170, 2009.
- 23) 宮本 牧，高森幹雄，他：全身転移をきたした心臓原発血管肉腫の1例。一過去20年間の本邦肺転移症例報告30例の検討を含めて一。肺癌 50: 186-193, 2010.
- 24) 牧田澄子，榊原章浩，他：歯肉を含め多臓器に転移し播種性血管内凝固症候群により死亡した頭部血管肉腫の1例。皮膚臨床 53: 1198-1200, 2011.
- 25) Arnaout A, Wedman DM, et al : Neoadjuvant gemcitabine-taxane chemotherapy for radiation-induced angiosarcoma of the breast: a case report. Breast J 18: 276-278, 2012.
- 26) Agulnik M, Yarber JL, et al : An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas. Ann Oncol 24: 257-263, 2013.
- 27) Ono S, Tanioka M, et al : Angiosarcoma of the scalp successfully treated with a single therapy of sorafenib. Arch Dermatol 148: 683-685, 2012.