舌原発の large cell neuroendocrine carcinoma の 1 例

逢坂 竜太^{1,2)}・内田 育宏²⁾・大山 定男²⁾
宮下 英高²⁾・河合 繁夫³⁾・柴原 孝彦¹⁾

A case of large cell neuroendocrine carcinoma of the tongue

OSAKA Ryuta^{1,2)}・UCHIDA Ikuhiro²⁾・OYAMA Sadao²⁾
MIYASHITA Hidetaka²⁾・KAWAI Shigeo³⁾・SHIBAHARA Takahiko¹⁾

Abstract: Large cell neuroendocrine carcinomas (LCNEC) are relatively rare tumors that arise in various organs. We report a case of primary LCNEC of the tongue.

A 60-year-old man was referred to our department because of impaired swallowing function due to pain while eating, as well as an ulcer on the left side of the tongue. Squamous cell carcinoma was suspected on biopsy. A whole-body examination showed no evidence of metastasis. Therefore, the patient was given a clinical diagnosis of squamous cell carcinoma of the left side of the tongue suspected (cT4aN2bM0: Stage IVa). After preoperative chemotherapy, we performed a tracheostomy, bilateral neck dissection, complete removal of the tongue, and reconstructive surgery using a rectus abdominis free flap, with the patient under general anesthesia.

Histologically, the tumor was composed of solid nests of atypical large cells. Necrosis was remarkable. Tumor nests showed peripheral palisading and rosette formation. Immunohistochemically, the cancer cells were positive for chromogranin A and synaptophysin. We diagnosed this tumor as LCNEC, based on the criteria established for pulmonary tumors. The patient is alive without recurrence or metastasis 55 months after surgery.

Since LCNEC is exceptionally rare in the head and neck region, especially in the oral cavity, the prognosis was unclear, and treatment has not been established. Hence, studies of further cases are required to establish adequate treatment for LCNEC of the head and neck region.

Key words: oral cancer (口腔癌), large cell neuroendocrine carcinoma (大細胞神経内分泌癌)

緒 言

Neuroendocrine tumor (以下; NET) はさまざまな臓器に発生するまれな腫瘍で、肺においては、carcinoid tumor, atypical carcinoid tumor, small cell carcinoma (以下; SCC) および large cell neuroendocrine carcinoma (以下; LCNEC) に分類されている^{1~2)}。

頭頸部領域、とくに口腔原発の NET の報告例は少ない³⁾。今回我々は、きわめてまれな舌原発の LCNEC の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 60 歳, 男性。

初 診: 2010 年 4 月中旬。

主 訴: 左舌部の潰瘍・疼痛による摂食嚥下障害。

既往歴: 1990 年, 肺結核。

2010 年, 2 型糖尿病。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2008 年左舌部に潰瘍を認め、他施設歯科口腔外科を受診し精査勧められるも放置した。2010 年 2 月左

¹⁾ 東京歯科大学口腔外科学講座
(主任: 柴原孝彦教授)

²⁾ がん・感染症センター都立駒込病院歯科口腔外科
(主任: 茂木伸夫部長)

³⁾ 国立国際医療研究センター病院中央検査部臨床病理室
(主任: 猪狩 亨医長)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Dental College (Chief: Prof. SHIBAHARA Takahiko)

²⁾ Department of Dentistry/Oral Surgery, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Disease Center Komagome Hospital (Chief: Dr. MOTEGI Nobuo)

³⁾ National Center for Global Health and Medicine, Pathology Division of Clinical Laboratory (Chief: Dr. IKARI Toru)
受付日: 2012 年 4 月 2 日
採択日: 2015 年 1 月 27 日

舌部の潰瘍・疼痛増大による摂食困難を自覚し、2010 年 4 月中旬に他施設歯科口腔外科より都立駒込病院歯科口腔外科を紹介され、受診した。

現 症：

全身所見；体格中等度，栄養状態不良，その他特記事項なし。

口腔外所見；両側顎下部に最大径 10mm 大，やや腫大し丸みを帯びたリンパ節を認め，とくに患側に弾性硬の固着性リンパ節を触知した。

口腔内所見；左舌縁部から舌全体に及ぶ，弾性硬 80 × 40mm 大の壊死・潰瘍伴う，一部易出血性の腫瘍性病変を認めた（写真 1）。

画像所見：

CT 所見；左舌縁部から舌全体に及ぶ 80 × 33mm 大の淡く造影された不整な腫瘤を認め，両側顎下部に最大 13mm 大の腫大リンパ節が散見され，リンパ節転移が疑われた。同時に施行した胸腹部造影 CT にて胸腹部および骨盤内の臓器に腫瘍性病変は認めなかった。頸部リンパ節以外に有意な腫大リンパ節を認めなかった（写真 2A, B）。

MRI 所見；左舌縁部から舌体部，舌尖部，さらに口底に浸潤する 50 × 50 × 50mm 大の不整形な腫瘤を認め，T1 低信号・T2 高信号，造影後には不均一ながら強い増強効果を認めた。

Tc シンチグラフィー所見；骨転移を疑う異常集積は認めなかった。

上部消化管内視鏡所見；咽喉頭・食道・胃・十二指腸に異常所見は認めなかった。

臨床診断；左側舌扁平上皮癌疑い（cT4aN2bM0: Stage IVa）。

処置および経過；2010 年 4 月下旬，摂食困難による低栄養状態の改善および精査目的に入院した。入院後に施行した生検にて扁平上皮癌疑いと診断された。その後，neoadjuvant chemotherapy（以下；NAC）として 5-FU（1,000mg/m²/day1-5）＋CDDP（13mg/m²/day1-5）による FP 療法を 1 コース施行し，左側舌縁部腫瘍性病変の著明な縮小を認めた。2010 年 6 月，全身麻酔下に気管切開術・左全頸部郭清術・副咽頭腔郭清術・舌全摘出術・遊離腹直筋皮弁による再建術，健側腫大リンパ節に対して予防的に右顎下部郭清術を施行した。原発部は下唇を正中離断後，副咽頭腔間隙を茎状突起が確認できるところまで郭清し，舌全摘出術を施行した。形成外科にて腹部左側より左深下腹壁動静脈を血管茎とする遊離腹直筋皮弁を採取し，皮弁の咽頭側縫合後，皮弁舌部を残存歯肉部に縫合した。下顎骨正中離断部をチタンプレートにて固定後，口唇部まで皮弁を縫着，右顔面動脈・外頸静脈にそれぞれの血管を吻合した。術後，一過性の創部感染を認めたが抗菌薬投与にて症状改

善し，その後創部治癒は良好であった。

本症例においては都立駒込病院呼吸器外科，化学療法科と相談のうえ S-1（80mg/m²/4weeks），CDDP（10mg/day 14, 28）による adjuvant chemotherapy（以下；AC）を 4 コース施行した。術後 55 か月経過現在，再発および転移認めず経過良好である。

摘出標本所見；摘出標本は 90 × 85 × 45mm 大，左舌尖部に 48 × 25mm 大の外向性かつ内向性に発育する境界比較の明瞭な白色調充実性腫瘍が存在していた（写真 3）。

病理組織学的所見；生検標本では，明瞭な核小体と粗大なクロマチンをもつ好酸性の細胞質を有する多角形から紡錘形の大型の異型細胞が，不整形な充実性胞巣を形成あるいは索状構造を示して増殖，浸潤していた。腫瘍胞巣辺縁では腫瘍細胞は柵状に配列していた。胞巣内にはときにロゼット様構造も認められた。核分裂像が多くみられ（約 30 個/10HPF），著明な壊死を伴っていた。角化や細胞間橋は明らかではなく，腺管形成や粘液産生もみられなかった。また唾液腺型腫瘍の所見もなかった（写真 4A, B）。低分化扁平上皮癌あるいは basaloid squamous cell carcinoma が考えられたが，生検標本では腫瘍の一部しか観察できていないことから，扁平上皮癌疑いと診断された。摘出標本では，腫瘍は生検標本とほぼ同様の成分のみから構成され，角化を伴う典型的な扁平上皮癌の成分は確認できなかった（写真 5A, B）。また，ロゼット様構造がより明瞭に認められた（写真 5C）。そこで神経内分泌癌の可能性も考慮され免疫染色を施行したところ，生検標本，摘出標本いずれにおいても chromogranin A は多くの腫瘍細胞が陽性で（写真 6A），synaptophysin は一部の腫瘍細胞が陽性を示した（写真 6B）。CD56 は陰性であった。一方，扁平上皮癌のマーカーである 34βE12，CK5/6，p63 および p40 はいずれも少数の腫瘍細胞にのみ陽性であった（写真 6C）。また cyto-keratin20（CK20）は腫瘍細胞の細胞質には染まったが，核周囲のドット状の陽性像は認められなかった（写真 6D）。また，摘出標本では，腫瘍はところどころで粘膜被覆扁平上皮と連続していたが腫瘍と粘膜被覆上皮との境界は明瞭で，粘膜上皮内に腫瘍性病変は確認できなかった（写真 7）。摘出標本においては，腫瘍細胞は変性像に乏しく，ほとんどの腫瘍細胞は viable であったが，周囲には炎症細胞浸潤や幼若な線維性間質の増生が認められ，NAC の効果が示唆される所見であった。また，郭清されたリンパ節に転移あるいは転移があったことを疑わせる所見は認められなかった。

病理組織診断；Large cell neuroendocrine carcinoma, state after chemotherapy（pT4aN0M0: Stage IVa）。

写真1 初診時口腔内写真

左舌縁部から舌全体に及ぶ、弾性硬 80×40mm 大の壊死・潰瘍伴う、一部易出血性の腫瘍性病変を認める。

写真3 摘出標本写真(矢状方向剖面像)

48×25mm 大の外向性かつ内向性に発育する白色調充実性腫瘍が認められる。

写真5 摘出標本病理組織像

(H-E 染色, A: ×40
B: ×100 C: ×400)

A: 生検標本とほぼ同様の組織像。
B: 索状構造を示している部分。
C: 腫瘍細胞は好酸性の細胞質と核小体明瞭でクロマチン粗雑な核を有している。摘出材料ではロゼット様構造がより明瞭に認められる(→)。

写真4 生検標本病理組織像

(H-E 染色, A: ×40 B: ×100)

腫瘍細胞は壊死を伴う充実性胞巣を形成している。胞巣辺縁ではしばしば腫瘍細胞が柵状に配列している。

写真7 摘出標本病理組織像

(H-E 染色, ×20)

腫瘍は一部で粘膜被覆重層扁平上皮と連続する(楕円で囲んだ部分)が、被覆上皮に腫瘍性病変は認められない。

写真6 摘出標本免疫組織化学染色

(A: Chromogranin A ×100
B: Synaptophysin ×400
C: p63 ×400
D: CK20 ×400)

多くの腫瘍細胞が chromogranin A に陽性で、一部の腫瘍細胞が synaptophysin に陽性を示す。p63 は少数の腫瘍細胞のみに陽性。CK20 は腫瘍細胞の細胞質には染まるが、核周囲のドット状の陽性像は認められない。

写真 2 術前 (初診時より 1 週後) CT 写真

A: 左舌部に 80 × 33mm 大の淡く造影された不整な腫瘍を認める。

B: 両側顎下部に最大 13mm 大の腫大リンパ節が散見される。

表 1 口腔内における LCNEC の報告例

症例	報告者	報告年	性別	年齢	部位	cTNM	治療内容	転帰
1	奥 ⁹⁾	2002	M	59	下顎歯肉	T2N2bM0	NAC (PEP) → OPE → AC (CDDP+VP-16)	死亡 (腫瘍死) 8M
2	Kusafuka ¹⁰⁾	2009	M	79	舌	unknown	OPE	無病生存 18M
3	Kusafuka ¹¹⁾	2012	M	61	舌	T2N2cM0	OPE → AC	死亡 (他病死) 35M
4	Kusafuka ¹¹⁾	2012	M	65	舌	T2N0M0	OPE	死亡 (腫瘍死) 50M
5	本症例	2015	M	60	舌	T4N2bM0	NAC (CDDP+5-FU) → OPE → AC (S-1+CDDP)	無病生存 55M

考 察

NET はペプチドホルモンないしアミンの産生・分泌あるいは内分泌顆粒の存在で特徴づけられる腫瘍で、内分泌臓器だけではなくさまざまな臓器に発生する。なかでも肺や消化管は好発臓器である。肺の NET は carcinoid tumor, atypical carcinoid tumor, SCC および LCNEC に分類されている¹⁾。臨床病理学的に carcinoid tumor は低悪性度、atypical carcinoid tumor は中間悪性度、SCC と LCNEC は高悪性度である²⁾。膵・消化管の NET は腫瘍の増殖動態によって NET G1, NET G2, neuroendocrine carcinoma (以下; NEC) に分類されている。NEC はさらに large cell type と small cell type に亜分類されている^{4~5)}。おおむね、NET G1 と NET G2 が肺 NET の carcinoid tumor, atypical carcinoid tumor に相当し、NEC の small cell type と large cell type がそれぞれ肺 NET の SCC と LCNEC に相当する。

NET の病理学的特徴は、形態的に類器官胞巣、索状胞巣、島状胞巣、胞巣辺縁の柵状配列、リボン状・ロゼット様構造といった神経内分泌形態を呈し、免疫組織化学的には、chromogranin A, synaptophysin, CD56 といった神経

内分泌マーカーを発現していることである²⁾。LCNEC は未分化な大型細胞から成り、細胞質が比較的豊富で明瞭な核小体と粗大なクロマチンをもつ大型核を有し、腺癌や扁平上皮癌の特徴を欠いている。

皮膚に発生する NEC は Merkel cell carcinoma (以下; MCC) と呼ばれ、CK20 による免疫染色で核周囲にドット状の陽性像を示すことが特徴とされる⁶⁾。口腔粘膜に発生した MCC も過去に報告されている⁷⁾。

NET の頭頸部領域での発生は比較的少ない³⁾。頭頸部領域における発生頻度は喉頭が最も多く、次いで大唾液腺の報告が多い⁸⁾。口腔の NEC はきわめてまれで、そのほとんどは SCC あるいは MCC の報告例であり⁶⁾、LCNEC の報告例は我々が渉猟する限り、本症例を含め 5 例のみであった^{9~11)} (表 1)。このように口腔の NET はきわめてまれであることから、本症例では生検時に LCNEC が鑑別に挙がらず扁平上皮癌疑いと診断され、摘出標本で全体像を観察することで LCNEC と診断されるに至った。Kusafuka らは、過去に低分化扁平上皮癌あるいは basaloid squamous cell carcinoma と診断された頭頸部癌手術例 97

例を見直したところ、8例(約8%)がLCNECであったと報告しており、形態学的に basaloid squamous cell carcinoma との鑑別がとくに難しいことを指摘している¹¹⁾。

舌のLCNECを診断するにあたり、肺等の他臓器からの転移を除外することが必要である。今回、我々はCT等の画像検査、上部消化管内視鏡にて全身検索を行い、舌以外の臓器に腫瘍性病変を認めなかったことから、舌原発のLCNECと診断した。また、その起源としては口腔粘膜上皮あるいは舌小唾液腺由来が考えられるが、いずれかの確定はできなかった。

肺のLCNECに対する治療は従来、他の非小細胞癌と同様に外科的切除が選択されてきたが、Asamuraらが行った10施設318例の症例解析シリーズ¹²⁾において、外科治療単独では十分な制御は行えず、SCCにおける化学療法・放射線療法などの補助療法を含む集学的治療戦略の確立が重要であることが明らかとなった。しかし、現在LCNECに対する化学療法の有効性に関する知見は限られており、少数ではあるが症例の後ろ向き研究によるCDDPを含む化学療法の奏効率が63.2%などのデータがあるだけにすぎない¹³⁾。今回の症例では、NACとして施行したFP療法にて左舌部の腫瘍性病変が顕著に縮小した。NAC施行後に行った手術により、腫瘍は完全に切除されており、現在まで再発および転移は認められていない。LCNECの5年生存率は40.3%と、SCCの35.7%に匹敵する切除予後不良であるとの報告¹²⁾もあり、本症例においてもACを施行した。しかし、舌のLCNECはきわめてまれな腫瘍であるため、ACの有用性や最適薬剤についての検討が全く行われておらず、さらに肺LCNECとの類似性についても不明であることから、頭頸部領域における症例の蓄積と治療指針の作成が今後の課題であると考えられる。

結 語

今回我々は舌原発のLCNECの1例を経験したので報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、病理組織学的診断において御多忙の中御指導くださいました、東京歯科大学市川総合病院臨床検査科病理 田中陽一先生に厚く御礼申し上げます。

本論文の要旨は第56回(社)日本口腔外科学会総会・学術大会(2011年10月、大阪)で発表した。

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) Brambilla E, Pugatch B, et al : Large cell carcinoma. In Travis WD, Brambilla E, eds ; WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press, Lyon, 2004, p. 45-50.
- 2) Travis WD, Linnoila RI, et al : Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. Am J Surg Pathol 15: 529-53, 1991.
- 3) Kusafuka K, Ferlito A, et al : Large cell neuroendocrine carcinoma of the head and neck. Oral Oncol 48: 211-215, 2012.
- 4) Rindi G, Arnold R, et al : Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, IARC Press, Lyon, 2010, p13-14.
- 5) Klöppel G, Rindi G, et al : The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. Vichows Arch 456: 595-597, 2010.
- 6) James S, Lewis Jr, et al : Oral cavity neuroendocrine carcinoma: a comparison study with cutaneous Merkel cell carcinoma and other mucosal head and neck neuroendocrine carcinomas. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 110: 209-217, 2010.
- 7) Sue S, Yom, David I, et al : Merkel cell carcinoma of the tongue and head and neck oral mucosal sites. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 101: 761-768, 2006.
- 8) Perez-Ordóñez B : Neuroendocrine tumours. In Barnes L, Eveson JW, eds ; WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics Head and Neck Tumours. IARC Press, Lyon, 2005, p26-27.
- 9) 奥 尚久, 梅田正博, 他 : 巣状に扁平上皮癌への分化を伴った下顎歯肉原発複合型大細胞神経内分泌癌の1例. 日口外誌 48: 12-15, 2002.
- 10) Kusafuka K, Asano R, et al : Large cell neuroendocrine carcinoma of the tongue base: case report of an unusual location with immunohistochemical analysis. Int J Oral Maxillofac Surg 38: 296-299, 2009.
- 11) Kusafuka K, Abe M, et al : Mucosal large cell neuroendocrine carcinoma of the head and neck regions in Japanese patients: a distinct clinicopathological entity. J Clin Pathol 65: 704-709, 2012.
- 12) Asamura H, Kameya T, et al : Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. J clin Oncol 24: 70-76, 2006.
- 13) Yamazaki S, Sekine I, et al : Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. Lung cancer 49: 217-223, 2005.