下顎歯肉に転移した肺原発多形癌の1例

立花絵理子¹⁾・山口洋平²⁾・立花哲也³⁾
山科光正⁴⁾・近津大地¹⁾

A case of pulmonary pleomorphic carcinoma metastasizing to the mandibular gingiva

TACHIBANA Eriko¹⁾・YAMAGUCHI Yohei²⁾・TACHIBANA Tetsuya³⁾
YAMASHINA Mitsumasa⁴⁾・CHIKAZU Daichi¹⁾

Abstract: Metastatic tumors of the oral region are rare, accounting for about 1.6% of all malignant tumors in the oral cavity. In this article, we report a case of pulmonary pleomorphic carcinoma that metastasized to the mandibular gingiva. A 66-year-old man was referred to our department to determine the cause of fever. Although the patient had a medical history of pulmonary pleomorphic carcinoma, the lung cancer was controlled. He presented with marked bleeding from a left mandibular gingival swelling at the first visit. The tumor marker was in the normal range, but he had a markedly elevated white-cell count and C-reactive protein levels. We diagnosed his condition at the initial visit as the acute phase of periodontitis. A biopsy was performed because the gingival tumor was suspected to be a metastasis from lung cancer. The gingival tumor was histopathologically similar to the pulmonary lesion. Therefore, the final diagnosis was metastasis of pulmonary pleomorphic carcinoma to the left mandibular gingival mucosa. Surgical treatment was not performed because of other distant metastatic lesions found on systemic examination. The patient died 3 months later.

The outcomes of lung cancer with gingival metastasis are very poor. Early detection and appropriate treatment are necessary. We described a rarely reported case of gingival metastasis from pulmonary pleomorphic carcinoma.

Key words: gingival metastasis (歯肉転移), pulmonary pleomorphic carcinoma (肺原発多形癌), mandibular gingiva (下顎歯肉)

緒 言

顎口腔領域に転移した悪性腫瘍は口腔悪性腫瘍の約1.6%と少なく¹⁾, とくに軟組織への転移はまれである²⁾. また口腔転移巣を認める場合は多臓器に転移していることが多くきわめて予後不良であり, その診断と治療に苦慮することもある. 今回, 肺原発の多形癌が歯肉に転移した1例を経験したので, その概要を報告する.

症 例

患 者: 66歳, 男性.
初 診: 2005年, 10月.
主 訴: 左側下顎臼歯部の歯肉出血.
既往歴: 高血圧症, 糖尿病にて内服加療中.
現病歴: 2005年10月, 他病院より右側肺癌(T4N1M0, stage3B)の診断にて当院呼吸器外科を紹介により受診し

¹⁾ 東京医科大学医学部口腔外科学分野
(主任: 近津大地教授)
²⁾ あおぞら歯科クリニック
(主任: 山口洋平医長)
³⁾ 嬉泉病院歯科口腔外科
(主任: 青木 仁医長)
⁴⁾ 東京医科大学医学部人体病理学分野
(主任: 長尾俊孝教授)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Medical University (Chief: Prof. CHIKAZU Daichi)
²⁾ Aozora Dental Clinic (Chief: Dr. YAMAGUCHI Yohei)
³⁾ Oral and Maxillofacial Surgery, Kisen Hospital (Chief: Dr. AOKI Hitoshi)
⁴⁾ Department of Anatomic Pathology, Tokyo Medical University (Chief: Prof. NAGAO Toshitaka)
受付日: 2013年11月20日
採択日: 2015年6月23日

写真1 初診時胸部X線写真

A: 胸部X線写真 B: 胸部CT写真
右側肺門部から上葉にかけて5 cm 大の腫瘍性病変を認める。

た。初診時、胸部X線写真およびCTで右側肺門部から上葉にかけて5 cm 大の腫瘍性病変を認めた(写真1)。翌年1月、右側肺上葉切除術およびリンパ節郭清術を施行した。肺腫瘍は、病理組織学的に多形癌(pleomorphic carcinoma)と診断された(写真2)。2月より化学療法(CBDCA 360mg + VNR 38mg)および放射線療法(60Gy)を受け、3月に退院したが5月より発熱が続き体重の減少を認めたため再入院した。呼吸器外科では、肺癌が制御されていたため感染巣が特定できなかったが、左側下顎臼歯部の歯肉出血を1週間前から自覚し、その後持続していたため、2006年5月、口腔内の精査を目的に当科を紹介され受診した。

現 症:

全身所見；入院時の体温は体温38.2℃で、著しい倦怠感を認めた。

口腔内所見；初診時、[6] 頬側歯肉に辺縁不整で弾性軟、易出血性の肉芽様組織の形成を認めた(写真3)。

口腔外所見；顔貌は左右対称で、両側頸部リンパ節に異

写真3 初診時口腔内写真

[6] 頬側歯肉に辺縁不整で弾性軟、易出血性の肉芽組織の形成を認める。

常所見は認められなかった。

画像所見；口内法X線写真およびCTで、[6] 遠心部に垂直性の骨吸収を認めた(写真4)。

血液検査所見；WBC 1,1400/mm³，CRP 20.8mg/dLと上昇していたが、腫瘍マーカーは正常範囲内であった(表1)。

臨床診断；[6] 部辺縁性歯周炎の急性増悪または左側下顎歯肉腫瘍の疑い。

処置および経過；初診時、辺縁性歯周炎の急性増悪と考えたが、肺の多形癌の特性から転移の可能性も考慮し、2006年5月、局所麻酔下に歯肉より生検を行った。その結果、病理組織学的に肺原発の多形癌の歯肉転移と診断された。当初、原発巣は制御され、転移は口腔内のみのため転移巣の切除を依頼されたが、その後の全身検索で左右の副腎および骨転移を認めたため口腔病変に対する積極的な治療は行わなかった。その後、全身状態が悪化し同年6月死亡した。

病理組織学的所見；歯肉切除生検の検体は、組織学的に紡錘形を主体とする異型細胞が束状・錯綜配列を示す増殖から成る腫瘍を認めた。免疫組織化学的に、腫瘍細胞はpan-cytokeratin (AE1/AE3) および vimentin に陽性であった(写真5)。これらの所見は肺腫瘍と同様であった。また、扁平上皮癌の組織成分は認められず歯肉原発の紡錘細胞癌は否定的であり、さらに、全身検索を行った結果、他に原発巣として考えられる所見がなかったことから肺多形癌の転移と診断した。

病理組織学的診断：肺原発多形癌の左側下顎歯肉転移。

考 察

肺の多形癌(pleomorphic carcinoma)は、1994年にFishback³⁾によってその概念が提唱され、1999年にWHOのHistological Typing of Lung and Pleural Tumors 3rd editionにて初めて提唱された^{4,5)}新しい組織型で、日本

写真4 初診時X線写真

A: 初診時口内法X線写真 B: 初診時CT写真
[6 遠心部に垂直性の骨吸収を認める。

表1 初診時血液検査結果

血液検査	
白血球	$11.4 \times 10^3 / \mu\text{L}$
赤血球	$3.76 \times 10^6 / \mu\text{L}$
血色素量	9.2 g/dL
ヘマトクリット値	30.3 %
血小板数	$347 \times 10^3 / \mu\text{L}$
GOT	18 IU/L
GPT	16 IU/L
LDH	453 IU/L
γ -GTP	79 IU/L
総コレステロール	149
TP	7.4 g/dL
T-BIL	0.46 mg/dL
BUN	20.1 mg/dL
Cre	0.60 mg/dL
Na	143
Cl	99
K	4.2
CRP	20.8 mg/dL
腫瘍マーカー	
SCC	1.0 ng/mL
CEA	3.0 ng/mL
CA19-9	35.7 U/mL
SLX	34 U/mL

肺癌学会の肺癌取り扱い規約においても2003年の第6版より記載されている。低分化な非小細胞肺癌であり、紡錘細胞あるいは巨細胞を含む扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌、あるいは紡錘細胞と巨細胞のみから成る腫瘍であると定義されている⁶⁾。本腫瘍は全肺腫瘍の約0.3%できわめて予後が悪く、治療に抵抗性を示し、皮膚、歯肉、後腹膜、筋肉、小腸など、通常は遠隔転移がまれな臓器への転移も報告されている⁷⁾。また、治療に関して化学療法や放射線療法は無効とされ、現時点では早期の完全切除が第一であると考えられている⁸⁾。予後に関してFishbackら³⁾は、平均生存期間23か月、5年生存率10%、Changら⁹⁾は、平均生存期間が手術例5か月、化学療法例2.7か月であったと報告しており、いずれの報告も予後不良である。

本邦での肺原発の多形癌の顎口腔領域への転移は、われわれの渉猟し得た範囲では、自験例を含めて6例であった^{10~14)}(表2)。年齢は51~71歳で、性別は男性5例、女性1例であった。口腔転移巣発見後の生存期間はすべて3か月以内で、他の顎口腔転移性腫瘍の予後と比較すると

短い傾向にあった¹⁵⁾。転移部位は、全症例が歯肉で、上顎3例、下顎3例であったが、転移部位がすべて歯肉であった理由は明らかではない。口腔軟組織への転移経路は、ほとんどが血行性であり付着歯肉への転移が多く¹⁶⁾、歯肉転移では、転移部位周囲の歯が歯科疾患に罹患していたという報告が散見される^{17~19)}。以上より、歯肉の慢性炎症が腫瘍細胞の着床に関与している可能性がある¹⁷⁾と考えられた。

病理組織学的に多形癌は、上皮性腫瘍組織成分と紡錘型細胞がみられるため癌肉腫との鑑別が必要となる。その鑑別には上皮性マーカーによる免疫組織学的な検討が有効で、肺腫瘍WHO分類(第3版)では、紡錘型細胞がcytokeratin陽性である場合は多形癌と診断することが可能であり、腫瘍細胞に明らかな骨格筋、骨、軟骨などの間葉系成分を認めなければ多形癌と診断すると定義されている⁴⁾。自験例では、歯肉の腫瘍細胞がpan-cytokeratin(AE1/AE3)とともにvimentinに陽性であり、間葉系成分も認めないことから肺多形癌の歯肉転移と診断した。

写真2 肺腫瘍の病理組織像

A：病理組織像 (H-E 染色, ×200)

B：病理組織像 (H-E 染色, ×200)

肺腫瘍の病理組織像は、紡錘形細胞の束状・錯綜増殖を優位とし、胞巣および管腔様を呈する上皮様構造を混在した腫瘍を認める。

これまでの本邦での報告は6例のみであるが、組織型としての多形癌の概念が確立したのは最近のことであり、かつては、他の組織型のサブタイプ、肉腫や癌肉腫と混同されていた可能性がある。また、顎口腔領域が他臓器癌の全身転移検索の対象になっていないことや、他臓器に多発転移が認められることが多く、臨床症状が発現する前に死亡することが多いため転移に気付かないことが多い²⁰⁾。しかしながら今後は、原発巣の治療成績の向上や緩和医療の進歩に伴い、多形癌の顎口腔領域への転移例の報告も増加すると予想される。

顎口腔領域の転移性腫瘍の臨床症状としては、腫脹、疼痛、出血が一般的であり、早期の段階では炎症性病変やエプーリス、線維腫などの良性腫瘍との鑑別が困難であるが、増殖が速いこと、潰瘍や出血を伴い易いことが鑑別の要点となる。自験例においても、当初は辺縁性歯周炎の急性増悪と考えたが、患者の既往歴にあった肺多形癌の特性から転移の可能性も考慮し生検を行った。しかしながら、患者の既往歴、全身状態などの背景が明らかでなければ診断に苦慮したものと考えられ、顎口腔領域の悪性腫瘍の診断に

写真5 歯肉腫瘍の病理組織像および免疫組織化学染色像

A：病理組織像 (H-E 染色, ×100)

B：病理組織像 (H-E 染色, ×200)

C：免疫組織化学染色 (AE1/AE3, ×100)

D：免疫組織化学染色 (vimentin, ×100)

歯肉生検検体は、組織学的に紡錘形腫瘍細胞の束状・錯綜増殖が認められ、その紡錘形腫瘍細胞は免疫組織化学的に AE1/AE3 および vimentin に陽性を示す。

表2 本邦における肺原発多形癌の顎口腔領域への転移例

報告者	報告年	年齢	性別	転移部位	生存期間	口腔症状
田中ら ¹⁰⁾	1999	71	男	右下顎臼歯部	2 か月	腫瘍
南 ら ¹¹⁾	2002	51	女	左下顎臼歯部	3 か月	腫脹
石橋ら ¹²⁾	2005	71	男	右上顎臼歯部	1.5 か月	潰瘍
阪本ら ¹³⁾	2007	54	男	右上顎臼歯部	1 か月	腫瘍
富田ら ¹⁴⁾	2011	68	男	右上顎臼歯部	記載なし	腫瘍
自験例	2005	66	男	左下顎臼歯部	1 か月	潰瘍

あたり原発性病変のみならず、転移性腫瘍の可能性も考慮に入れた注意深い診査が必要である。

顎口腔領域の転移性腫瘍への外科療法は、腫瘍細胞の播種などのリスクが高く治療に慎重を期すべきであるが、転移巣からの出血、疼痛、機能障害、摂食障害により患者の Quality of Life (以下 QOL) が著しく低下する場合には対症療法を必要とする症例も多い。外科療法の適応として阿部ら²¹⁾は、全身状態が良好で原発巣が除去されているか、良好にコントロールされており、転移巣が臨床上単発で、病巣の発育は緩慢かつ限局性であることが望ましいと述べている。自験例では、当初、原発巣は制御され、転移は口腔内に限局していると考えられていたため、切除を依頼され外科療法を考慮したが、その後の全身検索にて他部位への転移を認めたため外科療法の適応ではないと判断した。

顎口腔領域の転移性腫瘍は、予後が悪く治療抵抗性であるが、可及的早急な集学的治療を行うことで、患者の QOL を向上させることが求められる。ただし、治療による全身状態の悪化や口腔機能の低下を来さないよう、原発巣の制御状態や他の転移巣の有無などから余命を判断し、治療計画に反映させるべきであると考えられた。

結 語

下顎歯肉へ転移した肺原発多形癌の症例を経験し、若干の文献的考察を加えて報告した。

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) van der Waal RI, Buter J, et al : Oral metastases: report of 24 cases. Br J Oral Maxillofac Surg 41: 3-6, 2003.
- 2) Hirshberg A, Berger R, et al : Metastatic tumors to the oral cavity-pathogenesis and analysis of 673 cases. Oral Oncol 44: 743-752, 2007.
- 3) Fishback NF, Travis WD, et al : Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung; a clinicopathologic correlation of 78 cases. Cancer 73: 2936-2945, 1994.
- 4) Histological typing of lung and pleural tumors. World Health Organization international histological classification of tumors. 3rd ed. New York, Springer, 1991.
- 5) Brambilla E, Travis WD, et al : The new World Health Organization international histological classification of tumours. Eur Respir J 18: 1059-1068, 2001.
- 6) 日本肺癌学会 編：肺癌取扱い規約。改定第6版，金原出版，東京，2003，110-156頁。
- 7) 吉川 茜，猶木克彦，他：肺多形癌空腸腸間膜転移の1例—転移部位30例の検討—。肺癌 49: 187-192, 2009.
- 8) 濱武大輔，宮原 聡，他：肺原発多形癌25切除例の検討。日呼外誌 24: 156-161, 2010.
- 9) Chang YL, Lee YC, et al : Pulmonary Pleomorphic (spindle) Cell Carcinoma; Peculiar Clinicopathologic Manifestations Different from Ordinary Nonsmall Cell Carcinoma. Lung Cancer 34: 91-97, 2001.
- 10) 田中理子，澤田めぐみ，他：肺癌歯肉転移例の離礁的検討。肺癌 39: 323-329, 1999.
- 11) 南 誠剛，小牟田清，他：歯肉転移で発症した肺原発 Pleomorphic Carcinoma の1例。肺癌 42: 595-599, 2002.
- 12) 石橋洋則，赤松秀樹，他：歯肉転移を認めた肺原発多形細胞癌の1例。胸部外科 58: 410-414, 2005.
- 13) 阪本 仁，関根 隆：急速でまれな転移様式を呈した肺多形癌の1例。胸部外科 60: 253-257, 2007.
- 14) 富田勇樹，浅野貴光，他：G-CSF 産生肺多形癌の2例。気管支学 33: 21-27, 2011.
- 15) 筋生田整治，高森康次，他：顎口腔領域転移性腫瘍13例の臨床的検討。口腔腫瘍 21: 255-264, 2009.
- 16) Hishberg A and Buchner A : Metastatic tumors to the oral region. An overview. Eur J Cancer 31B: 355-360, 1995.
- 17) 牧野修司郎，小村 健，他：下顎に転移した腫瘍7例の検討。日口外誌 43: 465-472, 1997.
- 18) 武川寛樹，中津留 誠，他：腫瘍減量手術を行った肺癌口腔転移の2症例。千葉医学 79: 139-144, 2003.
- 19) 平岡慎一郎，伊藤 章，他：口腔に初発症状を認めた肺原発上顎歯肉転移癌の1例。口腔腫瘍 25: 191-198, 2013.
- 20) 半田公彦，河野正己，他：下顎骨に転移した肺癌の1例—本邦における口腔領域転移腫瘍の文献的考察—。日口外誌 36: 636-643, 1990.
- 21) 阿部光俊，真鍋昌平，他：骨転移性腫瘍。最新医学 41: 2371-2378, 1986.