顎口腔領域への転移性腫瘍についての臨床的検討

矢内雄太^{1,2)}・大山順子¹⁾・窪田泰孝^{1,2)}
杉浦剛³⁾・清島保⁴⁾・白砂兼光¹⁾

Clinical study of metastatic tumors to the jaws and oral cavity

YANAI Yuta^{1,2)}・OHYAMA Yukiko¹⁾・KUBOTA Yasutaka^{1,2)}
SUGIURA Tsuyoshi³⁾・KIYOSHIMA Tamotsu⁴⁾・SHIRASUNA Kanemitsu¹⁾

Abstract: Metastatic tumors to the jaws and oral cavity account for 1% to 2% of all oral cancers. We report the clinical characteristics of the tumors in 11 patients among a total of 697 cases of oral cancer treated in the Section of Oral and Maxillofacial Surgery, Kyushu University Hospital from 1985 through 2010. At the first visit, 9 of the 11 patients had a history of primary tumor, while the primary cancer sites were uncertain in the other 2 patients. Six of the 9 patients had recurrence or metastasis of their primary tumors, and in the other 3 patients tumor spread was controlled. The tumor was detected in mandibular and maxillary bones in 9 patients and 2 patients, respectively. Ten of the 11 patients had metastases in the molar region. Five of the 8 patients with mandibular molar metastasis had symptoms of hypoesthesia in the lower lips and chin. Seven of the 11 cases were adenocarcinoma. Regardless of treatment such as surgical resection, radiotherapy, or chemotherapy, alone or combined, all patients had poor outcomes, and the average survival time from the first visit was 3.2 months.

Key words: metastatic tumor (転移性腫瘍), jaws and oral cavity (顎口腔領域), clinical characteristics (臨床的特徴), prognosis (予後)

緒 言

他臓器原発の悪性腫瘍の顎口腔領域への遠隔転移は、口腔癌の1～2%程度と報告されている^{1,2)}。本邦における報告の多くは少数例の症例報告^{2,3)}で、その臨床的な特徴をまとめた報告は少ない。そのため疾患の認知度も低く⁴⁾、診断や治療に苦慮する場合も多い。今回私たちは、当科で経験した顎口腔領域への転移性腫瘍11例について臨床的に検討したので報告する。

対象と方法

1985年から2010年に九州大学病院顔面口腔外科を受診し、病理組織学的に口腔悪性腫瘍と診断された697例中、他臓器から顎口腔領域への転移性腫瘍と診断された11例(1.6%)を対象とした。診断基準はClausenら⁵⁾およびZegarelliら⁶⁾の方法に従った。すなわち、1)臨床的、組織学的に原発腫瘍の存在が証明されていること、2)原発腫瘍と転移病巣が組織学的に類似していること、3)過去

¹⁾ 九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座口腔顎顔面外科学分野
(主任：森 悦秀教授)

²⁾ 国家公務員共済組合連合会 佐世保共済病院歯科口腔外科
(主任：窪田泰孝部長)

³⁾ 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科先進治療科学専攻顎顔面機能再建学講座顎顔面疾患制御学分野
(主任：杉浦 剛教授)

⁴⁾ 九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座口腔病理学分野
(主任：清島 保教授)

¹⁾ Section of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Science, Faculty of Dental Sciences, Kyushu University (Chief: Prof. MORI Yoshihide)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Sasebo Kyosai Hospital (Chief: Dr. KUBOTA Yasutaka)

³⁾ Maxillofacial Diagnostic and Surgical Sciences, Department of Oral and Maxillofacial Rehabilitation, Course of Advanced Therapeutics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences (Chief: Prof. SUGIURA Tsuyoshi)

⁴⁾ Section of Oral Pathology, Division of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Science, Faculty of Dental Sciences, Kyushu University (Chief: Prof. KIYOSHIMA Tamotsu)

受付日：2015年6月10日

採択日：2016年1月26日

に転移病巣部位に腫瘍が存在していないこと、4)隣接する臓器からの直接的な腫瘍浸潤がないこと、を満たす症例を転移性腫瘍とした。生検を行っていない症例、悪性リンパ腫等の血液系腫瘍の症例、頸部リンパ節転移のみで顎口腔領域に病変のない症例は検討から除外した。

これらの症例の原発腫瘍の部位と治療、顎口腔転移巣の臨床所見と病理組織学的所見、診断に至った経緯やその後の治療および予後について調査した。

骨転移と軟組織転移の鑑別は片岡ら⁷⁾の分類を参考とした。すなわち、単純X線あるいはCTで顎骨内の嚢胞性透過像や中心が顎骨内にあるびまん性X線透過像を示す症例を骨転移とした。

なお、本研究は九州大学病院倫理委員会の承認を得て行われた。

結 果

1. 年齢および性別

11例の年齢は40歳から80歳(平均年齢 65.6 ± 10.8 歳)で、男性6例(平均年齢 70.7 ± 5.0 歳)、女性5例(平均年齢 59.4 ± 13.1 歳)であった。平均年齢は男女間で有意差はなかった。

2. 原発腫瘍の特徴(表1)

原発腫瘍の部位は肺が3例、胃、子宮がそれぞれ2例、大腸、甲状腺、前立腺、心臓がそれぞれ1例であった。初診時に他臓器の悪性腫瘍の既往が明らかであったものは9例(症例1~9)で、2例(症例10, 11)は顎口腔領域の転移巣が先に発見され、その後原発腫瘍が特定された。症例1~6の6例は原発巣の制御が十分でなく、当科初診時にすでに他臓器への転移を認めていた。症例7~9の3例では原発腫瘍は制御されていたが、顎口腔転移巣の発見後さらに他臓器への転移が認められた。頸部リンパ節転移を認めたのは症例11のみで、両側頸下リンパ節への転移を認めた。原発腫瘍の診断時点から顎口腔転移までの期間は、1か月から6か月が5例、1年以上が4例であった。

3. 顎口腔転移巣の特徴(表1)

転移部位は上顎1例、下顎9例で、1例(症例5)は上下顎であった。顎関節部へ転移した1例(症例7)⁸⁾を除いた全例が臼歯部であった。軟組織への転移は認めなかった。

初診時の臨床症状は、9例(81.8%)が歯肉の腫瘍で、そのうち8例は比較的境界明瞭、表面平滑な腫瘍であった。腫瘍の長径は平均 32 ± 9.7 mmで、6例が30mm以上であった。長径が45mm以上であった3例の腫瘍は分葉状を呈していた。潰瘍形成を認めたのは1例のみで、原因は対合歯との接触であった。

腫瘍を形成した9例では、全例で単純X線またはCTで顎骨内を中心とする骨吸収像を認めた。吸収様式は、びまん性が4例、圧迫性と虫食い状がそれぞれ2例、嚢胞性が1例であった。腫瘍形成が認められなかった2例では骨吸収を認めず、1例で骨硬化像を認めた。

下唇とオトガイ部の知覚鈍麻は、下顎への転移例9例中5例(55.6%)に認められ、初診時に腫瘍形成を認めなかった2例の主症状であった。

その他の症状として、歯の動揺が4例(36.4%)に、患部の自発痛が3例(27.3%)に認められ、顎関節部への転移例では開口障害が認められた⁸⁾。

病理組織学的診断の結果、悪性腫瘍の既往のなかった2例で他臓器からの転移が示唆され、その後の検索によって原発巣の診断に至った。症例11は診断に苦慮したもので、問題提起のため詳細を後述する。

4. 治療と予後(表2)

顎口腔領域の病変に対しては、治療によるQuality of life(QOL)の維持、改善が期待できる9例では減量手術を含む腫瘍の切除または放射線治療を施行した。切除を行った3例は、2か月間の生存期間中に口腔機能を損なう腫瘍の増大は認めなかった。放射線治療を行った4例の治療効果は、Stable Diseaseが3例(症例5~7)、Progressive Diseaseが1例(症例2)であった。原発腫瘍および顎口腔以外の転移巣に対しては放射線治療や化学療法が行われた(表1)。当科初診後の生存期間は最長で6か月、7例が3か月以下で、平均3.2か月であった。

症 例 提 示

症例11: 59歳、女性。

主 訴: 下唇の知覚鈍麻。

現病歴: 2007年12月中旬、右側下唇・オトガイ部および右側下顎唇側歯肉の違和感を自覚し、症状が持続するため近在歯科医院からの紹介で12月下旬に当科を受診した。

既往歴: 糖尿病、高血圧症、骨粗鬆症、子宮筋腫。

初診時現症:

全身所見: 全身状態良好。特記事項なし。

口腔外所見: 右側オトガイ神経領域の知覚鈍麻を認めた。

口腔内所見: 異常所見なし。

画像所見: デンタルおよびパノラマX線検査で異常所見を認めなかった。

処置および経過1: 非定型知覚異常の臨床診断で2週間ごとの経過観察となっていたが、2週間後は著変なく1か月後の再来予定日には体調不良のため来院されなかった。その後右側下顎歯肉に腫瘍を自覚し、頭部、頸部にも腫瘍が出現したため、2008年2月中旬に再来した。

表 1 原発腫瘍と顎口腔転移巣の特徴

症例	年齢	性別	原発腫瘍					顎口腔転移巣			
			原発巣	病理診断	原発巣の治療	他臓器への転移	他の転移巣の治療	転移までの期間	転移部位	骨吸収様式	知覚鈍麻
1	70	男	肺	大細胞癌	C	肝	C	3 か月	下顎骨	びまん性	なし
2	66	男	肺	腺癌	R	骨	R	1 年	下顎骨	びまん性	あり
3	67	男	肺	小細胞癌	C	脳	C	1 か月	下顎骨	びまん性	なし
4	57	女	甲状腺	腺癌	O, R	肺	R	5 か月	下顎骨	虫食い状	あり
5	76	女	心臓	偽肉腫様癌	R	骨, 肺, 肝	R	3 か月	上下顎骨	圧迫性	なし
6	40	女	子宮	扁平上皮癌	O, R	脳	R	2 年	上顎骨	圧迫性	なし
7 ⁸⁾	65	女	子宮	腺癌	O, C, R	前縦隔	C	6 か月	下顎骨	虫食い状	なし
8	70	男	前立腺	腺癌	O	骨	C, R	6 年	下顎骨	なし (骨硬化)	あり
9	71	男	胃	腺癌	O, R	骨, 肺, 肝	R	4 年	下顎骨	嚢胞性	なし
10	80	男	胃	腺癌	—	骨, 肺	なし	—	下顎骨	びまん性	あり
11	59	女	大腸	腺癌	—	骨, 肺, 肝, 副腎, 皮膚	なし	—	下顎骨	なし	あり

C: 化学療法 R: 放射線療法 O: 手術療法

表 2 顎口腔転移巣の治療と予後

症例	治療	治療効果	生存期間
1	O (減量)	腫瘍増大なし	2 か月
2	R	PD	6 か月
3	O	腫瘍増大なし	2 か月
4	生検のみ	—	1 か月
5	R	SD	2 か月
6	R	SD	不明
7 ⁸⁾	R	SD	6 か月
8	生検のみ	—	6 か月
9	生検のみ	—	2 か月
10	O (減量)	腫瘍増大なし	2 か月
11	生検のみ	—	3 か月

C: 化学療法 R: 放射線療法 O: 手術療法
SD: Stable Disease PD: Progressive Disease

再来時現症:

全身所見: 接触痛のため食事摂取が困難で、体重は 1 か月間で 8 kg 減少していた。倦怠感が強く、Eastern Cooperative Oncology Group の Performance Status では Score 3 であった。

口腔外所見: 頭頂部、前頭部の皮下にそれぞれ径 10mm, 20mm の腫瘍を認め、両側顎下リンパ節の腫大も認めた。右側オトガイ神経領域の知覚鈍麻は持続していた。

口腔内所見: 右側下顎臼後部に 50×25mm 大の弾性硬の腫瘍を認めた。表面は潰瘍状を呈し、易出血性で強い接触痛を認めた (写真 1)。

画像所見: CT で右側下顎臼歯部の下顎骨内を中心とする腫瘍形成と骨破壊を認めた (写真 2)。胸部単純 X 線写真で両肺に複数の結節性陰影を認めた。

血液学的所見: AST: 45 IU/L, ALP: 318 IU/L, LDH: 569 IU/L と上昇を認めた。その他に異常値は認めなかった。

臨床診断: 口腔癌または他臓器からの転移性腫瘍。

処置および経過 2: 口腔内病変の生検の結果 (写真 3A)、消化管由来の腺癌の可能性が高いと診断されたため、FDG-PET 検査を施行したところ、全身に多発する集積像を認めた (写真 4A)。とくに強い集積像 (写真 4B) を認めた下部消化管の内視鏡検査と生検の結果 (写真 3B) から、S 状結腸を原発とする進行性大腸癌 (Stage IV) と診断された。当院腫瘍内科、消化器外科を受診し、原発腫瘍と全身の多発転移巣については根治的な治療は困難であり、延命のための化学療法や姑息的な外科療法、放射線療法も患者の全身状態から適応外と診断された。口腔病変についても、全身状態および腫瘍の進行度から、治療による QOL の改善効果が低いと判断し、2 月下旬に緩和ケアを専門とする施設へ転院した。3 月下旬に呼吸不全により死亡した。

写真1 症例11の口腔内写真

右側下顎臼後部歯肉に表面潰瘍状で周囲に硬結を伴う腫瘍を認める。

写真2 症例11のCT画像

右側下顎臼歯部相当部の顎骨内を中心とする腫瘍形成と骨破壊(矢印)を認める。

写真3 症例11の病理組織像(HE)

A: 口腔転移巣(×40) B: 大腸原発巣(×40)

A, Bともに異型円柱状細胞が形態不整な管腔構造を形成している。

写真4 症例11のFDG-PET像

A: 全身に多発するFDG集積像。 B: S状結腸のFDG集積部(矢印)。

考 察

1985年から2010年に九州大学病院顔面口腔外科を受診し、病理組織学的に顎口腔領域への転移性悪性腫瘍と診断された11例の頻度は、過去の報告^{1,2)}と同程度で全口腔悪性腫瘍の1.6%であった。しかし、転移性腫瘍では進行症例が多く、患者の年齢や全身状態を考慮し病理組織学的検索を行い得ない場合も少なくないと考えられる。事実、剖検例でのその頻度は11.7%という報告³⁾があることから、転移性腫瘍は必ずしもまれではなく、顎口腔領域の悪性腫瘍の診断に際して考慮すべき病態と考えられる。

発症年齢や性差については特定の傾向はないとの報告が多く^{4,9)}、私たちの検討でも同様であった。顎口腔領域への転移性悪性腫瘍の原発部位に関しては、海外では、男性は肺、腎、肝、前立腺、女性は乳腺、女性生殖器、腎、大腸の順で多いという報告があり⁴⁾、本邦では男女別のデータはないが、肺、子宮、腎の順に多いと報告されている^{7,10)}。これらは悪性腫瘍の臓器別の発生頻度¹¹⁾と概ね同様の傾向ではあるが、口腔への転移では肺癌、腎癌が比較的頻度が高く、大腸癌は少ない傾向がある^{4,7,10,12~14)}。当科の症例でも肺、胃、子宮からの転移例が複数あった。一方、心臓の悪性腫瘍の口腔転移は渉猟し得た限り過去に報告がなかった。このように原発腫瘍も多様であり、悪性腫瘍の既往のある患者においては、口腔癌の診断時に転移性腫瘍の可能性も考慮する必要があると思われた。

顎口腔領域への転移時には既に他臓器にも転移していることが多い。25%の症例において、顎口腔領域への転移発見後に他臓器の転移巣や非制御の原発巣の発見に至ったという報告がある⁴⁾。今回の11例でも、3例は原発腫瘍の治療効果が良好であった症例に生じたものであり、2例は顎口腔領域の転移が初発症状であった。

今回の症例では11例中9例に腫瘤形成を認め、そのうち7例は境界明瞭で表面平滑な長径30mmを超える大きな腫瘤を形成した。これは口腔癌の多くを占める扁平上皮癌が少なく、腺癌が7例を占めるという組織学的な要因と、潰瘍形成や患部の自発痛を伴うことが比較的少ないため、患者も医療従事者も病変に気付かず、腫瘤が増大してから受診している状況によるものと考えられた。さらに腫瘤を形成した9例は同時に骨吸収像を認めていたため、片岡ら⁷⁾の分類で骨転移としたが、それら以外の2例も下顎の病変で、知覚鈍麻が認められたことから骨転移とした。一般的に顎骨と軟組織への転移の割合は2:1程度で⁴⁾、顎骨では臼歯部への転移が多く^{3,4,7,10)}、80%以上が下顎への転移と報告されている⁴⁾。一方、軟組織では付着歯肉への転移が54%と最も多く、次いで舌、頬粘膜、口唇の順とされる⁴⁾。今回の11例はすべて顎骨への転移症例で、そのうち9例は下顎骨への転移であった。顎関節部へ転移した

1例以外の上顎2例、下顎8例は臼歯部への転移であり、過去の報告^{4,7)}と同様の結果であった。

下顎骨への腫瘍浸潤に伴うオトガイ神経領域の知覚鈍麻(いわゆる numb chin syndrome)が、下顎臼歯部へ転移した9例中、上述の2例を含む5例で認められたが、これも転移性悪性腫瘍の診断における重要な所見とされている^{7,15~17)}。今回提示した症例11では口腔領域の症状は知覚鈍麻のみで、悪性腫瘍の既往が初診時には明らかでなかった。そのため、診断の過程で早期に転移性腫瘍の可能性を考慮するに至らなかったことは反省すべき点である。他臓器の悪性腫瘍の既往の有無に係わらず、原因疾患の明らかでない知覚鈍麻に対しては、転移性腫瘍も念頭に入れて精査、観察を行う必要があると考えられた。

顎口腔領域への転移性腫瘍は認知度が低く、エプーリス、歯周炎や骨髓炎等の炎症性疾患と臨床所見が類似している場合も多い。とくに近年悪性腫瘍の骨転移に対するビスフォスフォネート製剤や分子標的薬の使用が増加しているが、その副作用としての顎骨壊死と転移性腫瘍とは共通する既往を有する病態であり、注意深く鑑別する必要がある。今回の症例では、症例2のみビスフォスフォネート製剤の内服薬が投与されていた。明らかな腫瘤形成を認めたため腫瘍性疾患を第一に考慮したが、腫瘤を形成しない症例では、知覚鈍麻など両者が同様の臨床症状を呈する可能性も考えられる。抜歯や消炎を目的とした切開等の処置が行われていた症例もあるが、転移性腫瘍の臨床的な特徴を踏まえ対応を検討する必要があると考えられた。

原発腫瘍の診断時点から顎口腔領域の転移までの期間は平均40か月、転移の診断からの平均余命は7か月と報告されている⁴⁾。今回の症例では前者は1か月から72か月(平均19.3か月)、後者は1か月から6か月(平均3.2か月)と、経過はきわめて不良であった。骨への転移性腫瘍における根治的治療の適応として、阿部ら¹⁸⁾は全身状態が良好であること、原発巣が制御されていること、転移巣が単発性であることなどを挙げている。しかし、顎口腔領域の転移性悪性腫瘍では、判明した時点で他臓器にも転移をきたしている症例が多く、根治的治療が困難であるため、多くの場合QOLの維持が治療の目標とならざるを得ない。口腔は摂食や会話等の重要な機能を有し、形態的にもQOLに直結する器官であるため、腫瘍の増殖速度、放射線療法および化学療法に対する感受性など、腫瘍の特徴と全身状態を十分考慮した上で個々に治療方針を決定し、最善の支持療法を行うことが重要と考えられた。

結 語

顎口腔領域への転移性腫瘍の臨床的特徴について文献的考察を加え報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、本研究に多大なるご協力とご指導を賜りました九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座口腔顎顔面外科学分野の元准教授 竹之下康治先生に深謝申し上げます。

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) Meyer I and Shklar G : Malignant tumors metastatic to mouth and jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 20: 350-362, 1965.
- 2) 坂下英明, 宮田 勝, 他 : 口腔および頸部への転移性癌の3例. *口科誌* 39: 90-98, 1990.
- 3) 井口裕一, 井上 孝, 他 : 下顎骨における転移性腫瘍の2症例. *日口外誌* 29: 83-90, 1983.
- 4) Hirshberg A, Shnaiderman-Shapiro A, et al : Metastatic tumours to the oral cavity-Pathogenesis and analysis of 673 cases. *Oral Oncol* 44: 743-752, 2008.
- 5) Clausen F and Paulsen H : Metastatic carcinoma of the jaws. *Acta Pathol Microbiol Scand* 57: 361-374, 1963.
- 6) Zegarelli DJ, Tsukada Y, et al : Metastatic tumor to the tongue. Report of twelve cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 35: 202-211, 1973.
- 7) 片岡 聡, 柴田昌美, 他 : 口腔転移性悪性腫瘍17例の臨床的検討. *日口外誌* 49: 566-569, 2003.
- 8) Sugiyama G, Ohyama Y, et al : Metastatic adenocarcinoma of the mandibular condyle from uterine cervix: Report of a case. *Oral Sci Int* 11: 40-43, 2014.
- 9) D'Silva NJ, Summerlin DJ, et al : Metastatic tumors in the jaws: a retrospective study of 114 cases. *J Am Dent Assoc* 137: 1667-1672, 2006.
- 10) 赤坂庸子, 神部芳則, 他 : 口腔への転移癌に関する臨床的検討. *日口外誌* 47: 559-562, 2001.
- 11) Matsuda A, Matsuda T, et al : Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2007: a study of 21 Population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 43: 328-336, 2013.
- 12) 井口広義, 和田匡史, 他 : 胸腹部臓器から頭頸部領域への遠隔転移癌. *頭頸部癌* 35: 416-420, 2009.
- 13) Maschino F, Guillet J, et al : Oral Metastasis: a report of 23 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 42: 164-168, 2013.
- 14) Murillo J, Bagan JV, et al : Tumors Metastasizing to the Oral Cavity: A Study of 16 Cases. *J Oral Maxillofac Surg* 71: 1545-1551, 2013.
- 15) Glaser C, Lang S, et al : Clinical manifestations and diagnostic approach to metastatic cancer of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 26: 365-368, 1997.
- 16) 中川清昌, 熊谷茂宏, 他 : 口腔内転移をきたした肺癌の3例. *日口外誌* 37: 1363-1371, 1991.
- 17) 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.
- 18) 阿部光俊, 真鍋昌平, 他 : 転移性腫瘍 転移のメカニズムと診断・治療, 問題点. *最新医学* 41: 2371-2378, 1986.