18歳男性に発生した上顎骨中心性と 考えられた粘表皮癌の1例

黒嶋雄志^{1,2)}・佐藤健彦²⁾・高野昌士²⁾
進藤正信³⁾・牧野修治郎²⁾・北川善政¹⁾

A case of central mucoepidermoid carcinoma of the maxilla in an 18-year-old male patient

KUROSHIMA Takeshi^{1,2)}・SATO Takehiko²⁾・TAKANO Masashi²⁾
SHINDOH Masanobu³⁾・MAKINO Shujiroh²⁾・KITAGAWA Yoshimasa¹⁾

Abstract: Central Mucoepidermoid carcinoma (cMEC) is uncommon entity and occurs commonly in the mandible, but rarely in the maxilla. Furthermore, the occurrence of cMEC in children and adolescents is extremely rare. An 18-year-old male patient was referred to our hospital because of halitosis and fistula of the palate. Radiological examination showed a cystic lesion in the right side of the maxilla with bone destruction. The histopathological diagnosis on biopsy was MEC. Partial maxillectomy was successfully performed. There has been no evidence of recurrence or metastasis as of 3 years after the operation. Real-time RT-PCR assay of paraffin-embedded tissue showed positivity of MEC-specific CRTC1-MAML2 gene fusions, suggesting a good prognosis.

Key words: primary intraosseous (顎骨中心性), mucoepidermoid carcinoma (粘表皮癌), maxilla (上顎), adolescent (青年期), MAML2 (MAML2)

緒 言

粘表皮癌 (Mucoepidermoid carcinoma, 以下 MEC) は、悪性唾液腺腫瘍のなかで多い組織型で、多くは唾液腺に発生するが、顎骨中心性の発生も知られている。その多くは下顎骨であり、上顎骨中心性で、小児や青年期に発生する MEC はきわめてまれである。18歳男性の上顎骨中心性と考えられた MEC の治療経験を、予後との関連が報告され

ている MEC 特異的な遺伝子融合の検索結果を含め、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 18歳, 男性。

初 診: 2012年8月。

主 訴: 1年前から続く口臭。

既往歴・家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 1年前から口臭を自覚し、2012年7月に近在歯科医院を受診。齲蝕治療などでは改善せず、口蓋部の瘻孔と浸出液を指摘され精査・加療のため当科紹介となった。

現 症:

全身所見: 特記事項なし。

口腔外所見: 上下顎の腫脹、疼痛、知覚異常はなかった。鼻症状、頸部リンパ節腫大は認めなかった。

口腔内所見: 口蓋と 6 頬側歯肉に瘻孔を認めるも、排膿はなかった。口蓋や上顎歯槽部の腫脹はなく、瘻孔周囲粘膜に異常はなかった。口蓋の知覚に左右差はなかった。上顎はすべて生活歯で、動揺や打診痛はなかった (写真1)。

血液検査所見: すべて基準値の範囲内であった。

単純 CT 所見: 8 の埋伏を伴う嚢胞様病変が上顎洞底

¹⁾ 北海道大学大学院歯学研究科口腔病態学講座口腔診断内科学教室

(主任: 北川善政教授)

²⁾ 北斗病院歯科口腔外科

(主任: 牧野修治郎部長)

³⁾ 北海道大学大学院歯学研究科口腔病態学講座口腔病理病態学教室

(主任: 進藤正信教授)

¹⁾ Oral Diagnosis and medicine, Division of Oral Pathobiological Science, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University (Chief: Prof. KITAGAWA Yoshimasa)

²⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Hokuto Hospital (Chief: Dr. MAKINO Shujiroh)

³⁾ Oral Pathology and Biology, Division of Oral Pathobiological Science, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University (Chief: Prof. SHINDOH Masanobu)

受付日: 2015年8月6日

採択日: 2016年2月23日

写真1 初診時口腔内写真
瘻孔(矢印)の周囲粘膜は正常で口蓋離壁も認められる。

写真2 初診時CT画像
A: 冠状断; 上顎洞底を挙上する嚢胞様病変(太矢印)と、著明に狭小化した固有の上顎洞(細矢印)。
B: 水平断; 嚢胞様病変(太矢印)と、口蓋側の骨破壊像(細矢印)。

の骨をドーム状に挙上し、固有の上顎洞は著明に狭小化していた。嚢胞底部すなわち歯槽突起から口蓋にかけて、多房性で辺縁不整な骨吸収と、その内腔に軟組織陰影を認めた。歯根吸収や鼻腔内病変は認められなかった(写真2)。

臨床診断: 右側上顎歯源性腫瘍。

処置および経過: 嚢胞様病変は良性歯源性腫瘍を疑うも、

写真3 生検標本の病理組織像 (A: $\times 100$ B: $\times 100$)
A: 口蓋部分からの標本; MECの像を呈する(H-E染色)。
B: 粘液産生細胞がムチカルミン染色陽性を示す。

口蓋部で骨破壊を伴い、悪性腫瘍の可能性も考えた。同年10月、口蓋部と洞内の嚢胞部分の2か所より生検を行った。

生検試料の病理組織学的所見: 口蓋の標本は、有棘細胞への分化傾向を示す類上皮様細胞とムチカルミン染色で陽性を示す粘液産生細胞、小型で濃染性の核を有する中間細胞から構成され、これらが不規則な胞巣を形成しており、粘表皮癌の所見であった(写真3A, B)。嚢胞部分の標本は、炎症細胞が中等度に浸潤した肉芽組織より成る嚢胞壁組織で、内腔は非角化重層扁平上皮に裏層されていた。上皮内には粘液産生細胞は認められず、上皮細胞には部分的にごく軽度に細胞異型がみられたものの、腫瘍性病変を示唆する所見は認められなかった。

生検の結果を受け、原発巣ならびに頸部リンパ節、遠隔臓器の評価をあらためて行った。造影CTで嚢胞底部から口蓋に不均一に造影される腫瘍を認め(写真4)、PET検査では同部にFDGの淡い集積とメチオニンの強い集積(SUVmax: 6.2)を認めた。狭小化した上顎洞内には腫瘍を示唆する軟組織病変は認めなかった。頸部リンパ節と遠隔臓器に転移の所見はなかった。以上より上顎骨中心性MECと考え、同年11月に右側上顎部分切除術を行った。右中鼻甲介と、この高さの鼻中隔を含め、眼窩下孔の高さで右側上顎骨を切除し、口蓋は臼歯部では正中を越えて切除し、歯槽突起は2]まで温存した。狭小化されていた上顎洞内の粘膜は明らかな肥厚なく平滑で、正常様であった。

写真4 造影 CT 画像

嚢胞底部近傍での CT 水平断。口蓋側の骨破壊部も含めて、造影効果を示す腫瘍が認められる。

写真5 術後の口腔内写真

21 歯槽突起は温存している。

写真6 切除標本写真

A：眼窩側面観；嚢胞部分の天蓋を除去した状態。

*は嚢胞部分の内腔を示し、嚢胞底部から口蓋側に凹凸を示す腫瘍が認められる。

B：口腔側面観；口腔内への腫瘍露出はない。

手術時間：300 分，出血量：1,130mL であった。手術翌日にシーネを装着して経口摂取を開始し，術後 2 週間で退院した。その後は顎義歯を装用し，腫瘍の再発や転移を認めず，良好に経過している（写真 5）。

切除標本所見：嚢胞部分が上顎洞底を挙上することにより，上顎洞は間隙様に狭小化されていた。上顎洞側には腫瘍の露出はなく，上顎洞粘膜は平滑であった。嚢胞部分の内腔をみると（写真 6A），不規則な凹凸を示す腫瘍が嚢胞底部から口蓋にかけて認められ，これより眼窩側にむかって，平坦な嚢胞壁に移行していた。口腔粘膜は瘻孔以外に欠損はなかった（写真 6B）。8 は嚢胞に包含されておらず，病変の外側に位置していた。

病理組織学的所見：上顎洞底を挙上する嚢胞部分（写真 7A）は，大部分は菲薄な重層扁平上皮が内面を裏層しており，上皮脚が不規則に涙滴状に伸長していた。上皮細胞には軽度（写真 7B）または一部で中等度の細胞異型がみられ，ごく一部に粘液産生細胞の集塊を含んでいた（写真 7C）。嚢胞底部に近づくにつれ上皮内の粘液産生細胞の割合が増加し，嚢胞壁様上皮に連続しつつ，中間細胞や扁平上皮

様を呈する細胞も認められる粘表皮癌の像に移行していた（写真 7D）。嚢胞底部では歯槽突起および口蓋骨を破壊性に浸潤増殖する充実性腫瘍が認められた。WHO の悪性度分類¹⁾においては，嚢胞成分が 20%未満であり，Point Score 2 となり低悪性度であった。嚢胞部分に挙上されて菲薄化した洞底骨や上顎洞粘膜では，腫瘍は観察されなかった。

病理組織学的診断：上顎骨中心性粘表皮癌（低悪性度）。

遺伝子学的検査：MEC に特異的な CRTC1-MAML2 および CRTC3-MAML2 遺伝子融合を検討した。切除標本のパラフィン包埋組織から全 RNA を抽出して cDNA を合成し，TaqMan[®] 遺伝子発現アッセイ（Applied Biosystems, California, USA）を用いて，指定のプロトコールに従ってリアルタイム RT-PCR 法で解析した。CRTC1-MAML2 には TaqMan[®] Gene Expression Assay, Assay ID: Hs03024645_ft を用いた。CRTC3-MAML2 にはカスタム TaqMan[®] Assay (TaqMan[®] MGB Probe: 5'-FAM-TGTCGCGGCTCCAG-MGB-3', Forward

写真7 切除標本の病理組織像

(H-E 染色, B: $\times 50$ C: $\times 50$ D: $\times 10$)

- A: 冠状断 CT 像; 点線は嚢胞部分を示す。
丸棒は嚢胞部分から底部への移行部を示す。四角棒は嚢胞底部から口蓋にかけての腫瘍塊の部を示す。
- B: A の点線部分に相当する嚢胞壁様上皮で、軽度の細胞異型を示す。
- C: A の点線部分に相当する嚢胞壁様上皮の一部では、中等度の細胞異型がみられ、ごく一部で粘液産生細胞の集塊を含む(矢頭)。
- D: A の丸棒に相当し、嚢胞底部に向かって嚢胞壁様上皮から連続して MEC の像(矢頭)に移行している(矢印が嚢胞底部側を指す)。

primer: 5'-GCCTTCGAGCAGCTCATGAC-3', Reverse primer: 5'-TGCTGTTGGCAGGAGATAGGTTA-3') を用いた。その結果、嚢胞底部に存在した MEC の病理組織像を示す腫瘍

図1 CRTC1-MAML2 融合遺伝子発現解析の結果

縦軸はリアルタイム RT-PCR 法で指数関数的増幅が確認できたサイクル数を示す。自験例の腫瘍部分では平均 35.5 サイクルから標的遺伝子の増幅(発現)が確認された。自験例の嚢胞部分および対照としての他症例(高悪性型 MEC)では増幅(発現)はなかった。

塊では CRTC1-MAML2 融合遺伝子の発現が認められた(図 1)。一方、菲薄な重層扁平上皮が内面を裏層する嚢胞部分では、いずれの融合遺伝子の発現も認められなかった。

考 察

MEC は悪性唾液腺腫瘍のなかで最も多く、約半数ずつが、大唾液腺と小唾液腺に生じる¹⁾。cMEC も広く認識されているが、発症頻度は少なく、MEC 全体の約 4 %にとどまる。cMEC の 60~85% は下顎骨に発生し、上顎骨は少ない²⁾。岩永らによると、上顎骨 cMEC は約 70 例で、本邦では数例のみの報告である^{3,4)}。MEC の好発年齢は 40~60 歳代で、小児や青年期でも発生するが⁵⁾、小児や青年期の cMEC は非常にまれで、渉猟しえた範囲では 18 歳以下の上顎骨 cMEC は自験例が 7 例目となる(表 1)^{4,6~9)}。

顎骨中心性癌の診断は、①顎骨周囲組織からの発生が否定されること、つまり腫瘍が顎骨内にとどまり、口腔・鼻腔・上顎洞粘膜、唾液腺、皮膚と連続しないこと、②他部位から顎骨への転移性腫瘍が否定されていることが必要とされる¹⁰⁾。上顎骨中心性では容易に上顎洞へ進展し、上顎洞粘膜由来を否定することが困難となる。自験例では、上顎洞は嚢胞部分により上方に圧排されて狭小化して残存しており、口蓋部では骨破壊を伴いつつも病変全体は上顎骨内に存在していた。また、病理組織像でも挙上されて菲薄化した洞底骨と洞粘膜に腫瘍は認められなかった。そのため上顎洞からの発生は考え難い。また口蓋腺由来の可能

表 1 18歳以下の上顎骨 cMEC の論文報告例における臨床的特徴

報告者	報告年	年齢	性別	主訴	画像所見	臨床診断	MEC grade	転移	初回治療	予後
1 Hertz ⁶⁾	1952	15	女	不明	不明	不明	不明	不明	Curettage	1年死亡
2 Chaudhry et al ⁸⁾	1961	16	女	不明	単純X線写真： an impacted left third molar, no distinct bone disease	不明	不明	不明	Maxillectomy	3年生存
3 Browand et al ⁷⁾	1975	15	男	腫脹	単純X線写真： Multilocular radiolucency	歯原性腫瘍 または嚢胞	低	不明	Maxillectomy	12年生存
4 Namin et al ⁶⁾	2005	11	女	腫脹	CT：Expanding lesion of the maxillary sinus, no perforation of cortex	不明	高	なし	Maxillectomy	不明
5 Zhou et al ⁹⁾	2012	12	女	腫脹 疼痛	パノラマX線写真： Locular radiolucency	歯原性嚢胞	低	なし	Curettage	60か月再発 91か月無病生存
6 Takano et al ⁴⁾	2012	18	男	腫脹	パノラマX線写真： Cystic radiolucency CT：Multilocular lesion surrounded by a thin bone shell	歯原性腫瘍 または嚢胞	不明	なし	Resection of cystic lesion, followed by additional resection	2年無病生存
7 自験例		18	男	瘻孔	CT：骨破壊像を伴う 嚢胞様病変	歯原性腫瘍 および 悪性腫瘍	低	なし	Maxillectomy	3年無病生存

性も考えなければならないが、瘻孔周囲の口蓋腺と連続する粘膜上皮は正常で、かつ腫脹も認められない状態で、口蓋腺から発生した腫瘍が口蓋の骨を破壊し歯槽突起まで進展する可能性は低いと考えられた。②に関しては、PET 検査ならびに現在までの経過から否定できた。以上より上顎骨 cMEC と考えた。

2005 年の WHO 分類では、MEC を 3 つの悪性度で分類している¹⁾。高悪性度ではリンパ節転移・遠隔転移・原発再発がいずれも多く、5 年生存率は 50%未満と報告されているが、低悪性度では 90～100%と予後良好である⁵⁾。cMEC は低悪性度が多く、予後良好との報告が多い^{2,11)}。転移は 10%程度とされるが、低悪性度でも長期経過後の再発や転移が問題となり注意が必要である²⁾。18 歳以下では、症例数が少なく明らかな傾向は言及できない(表 1)。

cMEC の画像所見は、境界明瞭が 50～70%と多く、単房性と多房性はほぼ半数ずつで、腫瘍の緩慢な発育により皮質骨の膨隆や欠損があっても破壊性の虫喰い像を呈さないことも多い^{12,13)}。そのため、悪性と診断されずに歯原性腫瘍や嚢胞として手術され、切除標本で初めて MEC と判明することも少なくない。木村ら¹³⁾によれば、術前に悪性腫瘍と診断されたものは cMEC 22 例のうち 2 例のみであった。18 歳以下の上顎骨 cMEC (表 1)でも同様の傾向が認められた。しかし自験例では、初診時 CT で歯原性腫瘍を示唆させる嚢胞様病変と、骨破壊を伴う多房性部分が混在したため、悪性腫瘍を念頭に 2 か所から生検を行った。

MEC の根治的治療は手術が第一選択であり¹⁴⁾、cMEC も同様である¹¹⁾。cMEC に対して摘出や搔爬が行われた場合は高率に再発するが、十分な安全域を設けた切除の再発率は約 4 %とされている¹¹⁾。生検標本で悪性度まで診断することは困難で¹⁴⁾、手術では安全域の設定が問題となる。MEC の放射線感受性は一般に低く、放射線治療単独で根治性を得ることは困難とされる¹⁴⁾。MEC に対する放射線治療は主に術後照射で、高悪性度、切除断端陽性、頸部リンパ節転移陽性(多発性や被膜外浸潤陽性)を高リスク群として対象とされている。小児や青年期で術後照射が行われることもあるが、長期生存が期待できる症例では、成長への影響や長期的合併症、二次癌の懸念があり、慎重であるべきとされる¹⁵⁾。Ryan ら¹⁵⁾は 18 歳以下の唾液腺原発 MEC を検討し、低～中悪性度が 86%を占め、10 年生存率が 94%と予後良好で、手術単独が治療の基本と述べている。術後照射を高リスク群 11 例に行っているが、その効果を結論づけることはできないとしている。自験例の cMEC は低悪性度で、若年であることを考慮して 21 歯槽突起を温存し、形態と機能の維持を可及的に図り切除を行ったが、切除断端陰性であり術後照射は行っていない。

近年、いくつかの唾液腺腫瘍において特異的な遺伝子異常が確認され、MEC では遺伝子転座による CRTC1 または CRTC3 と MAML2 の融合遺伝子が認められている。Okabe ら¹⁶⁾は MEC 71 例のうち CRTC1-MAML2 融合遺伝子を 38%に認め、すべて低～中悪性度で予後良好であ

ることを示した。Nakayama ら¹⁷⁾ は MEC 101 例のうち CRTC3-MAML2 融合遺伝子を 6 % に認め、すべて低～中悪性度で予後良好との関連性を報告している。cMEC での報告はいまだ少ないが¹⁸⁾、自験例は CRTC1-MAML2 融合遺伝子の発現を認めたことから、良好な予後が期待できると考えられた。

これらの融合遺伝子は、MEC の発生に関与する可能性が報告されている¹⁸⁾。自験例では、重層扁平上皮で裏層された嚢胞部分は軽度～中等度の細胞異型が認められ、かつ底部にある腫瘍塊と形態的に連続しているものの、融合遺伝子の発現の有無が異なっており、嚢胞部分までをひとまとめに MEC と捉えた単一の病変とは考え難い。そのため、当初は上顎骨嚢胞として発生し、一部に遺伝子異常が生じて MEC に転化した可能性が示唆された。文献的に報告されている cMEC の組織学的発生由来として、歯原性嚢胞上皮に存在する粘液産生細胞が挙げられているが¹⁹⁾、自験例では嚢胞部分の裏層上皮内のごく一部に粘液産生細胞が観察され、これを支持できるものと考えられた。ただし、自験例の嚢胞部分においては、歯原性嚢胞のいずれかに分類できるような病理組織学的所見は観察されなかった。また、嚢胞を形成する cMEC との異同が以前から問題とされている腺性歯原性嚢胞は、上皮内の腺管様構造を特徴としているが²⁰⁾、自験例の嚢胞部分では認められず、本嚢胞を示唆する所見ではなかった。

以上のように、cMEC において融合遺伝子の発現を検索することは、その予後を推察し得ることのみならず、組織学的発生を検討するうえで大変興味深く、今後さらなる症例の蓄積が必要と考えられた。

謝辞

稿を終えるにあたり、遺伝子学的検索に御尽力頂いた北海道大学腫瘍病理学分野・西原広史先生ならびに北斗病院臨床検査技師・赤羽俊章氏、病理診断に御尽力頂いた北海道大学歯学研究科学術支援部・高橋智美氏、また補綴治療に御尽力頂いた札幌鉄道病院歯科口腔外科・北川栄二先生に深謝致します。

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) Goode RK and El-Naggar AK : Mucoepidermoid carcinoma. In Barnes L, Eveson JW, eds ; WHO Classification of Tumors, Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors. Lyon IARC Press, Lyon, 2005, p219-220.
- 2) Pires FR, Paes de Almeida O, et al : Central mucoepidermoid carcinoma of the mandible: report of four cases with long-term follow-up. Int J Oral Maxillofac Surg 32: 378-382, 2003.
- 3) 岩永賢二郎, 馬杉亮彦, 他 : 上顎骨中心性に発生したと考えられた粘表皮癌の 1 例. 日口外誌 59: 177-181, 2013.

- 4) Takano M, Kasahara K, et al : A case of mucoepidermoid carcinoma associated with maxillary cyst. Bull Tokyo Dent Coll 53: 119-125, 2012.
- 5) Kokemueller H, Brueggemann N, et al : Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands - clinical review of 42 cases. Oral Oncol 41: 3-10, 2005.
- 6) Namin AK, Moshref M, et al : Intraosseous mucoepidermoid carcinoma of the maxilla in a teenager: a case report and review of literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 100: e93-96, 2005.
- 7) Browand BC and Waldron CA : Central mucoepidermoid tumors of the jaws. Report of nine cases and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 40: 631-643, 1975.
- 8) Chaudhry AP, Dedolph TH, et al : Muco-epidermoid tumor arising from ectopic minor salivary glands in the maxilla: report of case. J Oral Surg Anesth Hosp Dent Serv 19: 521-523, 1961.
- 9) Zhou CX, Chen XM, et al : Central mucoepidermoid carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 39 Chinese patients. Am J Surg Pathol 36: 18-26, 2012.
- 10) Sui Y, Tanimoto K, et al : Primary intraosseous carcinoma: review of the literature and diagnostic criteria. J Oral Maxillofac Surg 52: 580-583, 1994.
- 11) Spoorthi BR, Rao RS, et al : Predominantly cystic central mucoepidermoid carcinoma developing from a previously diagnosed dentigerous cyst: case report and review of the literature. Clin Pract 3: e19, 2013.
- 12) Chan KC, Pharoah M, et al : Intraosseous mucoepidermoid carcinoma: a review of the diagnostic imaging features of four jaw cases. Dentomaxillofac Radiol 42: 20110162, 2013.
- 13) 木村幸紀, 花澤智美, 他 : 骨新生像を伴った下顎骨中心性粘表皮癌の 1 例. 日口外誌 58: 27-33, 2009.
- 14) Ozawa H, Tomita T, et al : Mucoepidermoid carcinoma of the head and neck: clinical analysis of 43 patients. Jpn J Clin Oncol 38: 414-418, 2008.
- 15) Ryan JT, El-Naggar AK, et al : Primacy of surgery in the management of mucoepidermoid carcinoma in children. Head Neck 33: 1769-1773, 2011.
- 16) Okabe M, Miyabe S, et al : MECT1-MAML2 fusion transcript defines a favorable subset of mucoepidermoid carcinoma. Clin Cancer Res 12: 3902-3907, 2006.
- 17) Nakayama T, Miyabe S, et al : Clinicopathological significance of the CRTC3-MAML2 fusion transcript in mucoepidermoid carcinoma. Mod Pathol 22: 1575-1581, 2009.
- 18) Bishop JA, Yonescu R, et al : Glandular odontogenic cysts (GOCs) lack MAML2 rearrangements: a finding to discredit the putative nature of GOC as a precursor to central mucoepidermoid carcinoma. Head Neck Pathol 8: 287-290, 2014.
- 19) Ellis GL and Auclair PL : Central Mucoepidermoid Carcinoma. TUMOR OF THE SALIVARY GLANDS: AFIP ATLAS OF TUMOR PATHOLOGY. American Registry of Pathology, Washington, 2008, p193-196.
- 20) Robinson RA and Vincent SD : Glandular Odontogenic Cyst. TUMOR AND CYSTS OF THE JAWS: AFIP ATLAS OF TUMOR PATHOLOGY. American Registry of Pathology, Maryland, 2005, p26-30.