広範な骨吸収を初発症状とした 上顎の粘液線維肉腫の1例

堀 向 弘 真¹⁾・西 方 聡¹⁾・小 堀 善 則²⁾
足 利 雄 一³⁾・小 野 貢 伸⁴⁾

A case of myxofibrosarcoma of the maxillary bone with an initial symptom of extensive bone resorption

HORIMUKAI Hiromasa¹⁾・NISHIKATA Satoshi¹⁾・KOBORI Yoshinori²⁾
ASHIKAGA Yuichi³⁾・ONO Mitsunobu⁴⁾

Abstract: We report a case of myxofibrosarcoma of the maxillary bone that showed extensive resorption of bone as an initial symptom. A 20-year-old man was referred to our hospital because of mobility of the right upper molar teeth. Computed tomography showed bone resorption of the right maxilla. An initial biopsy revealed the presence of inflammatory granulation tissue. Seven months after the first examination, newly formed bone appeared in the right maxilla. Subsequently, however, the patient stopped the examinations. Two years after the first examination, he revisited our hospital because of swelling of the right maxilla with spontaneous pain. A biopsy specimen was diagnosed as low-grade fibromyxoid sarcoma. Because surgical treatment was difficult, the patient received heavy particle radiotherapy in another facility. The tumor of the right maxilla then disappeared. However, wide bone necrosis and rupture of an internal carotid artery occurred as an adverse effect of the treatment. Three years 9 months after the first examination, the patient died of carcinomatous peritonitis. After death, application of new immunostaining and genetic analyses excluded the initial diagnosis. Instead, myxofibrosarcoma was diagnosed. In addition, we found a change from low-grade to high-grade malignancy.

Key words: maxillary bone (上顎骨), bone resorption (骨吸収), myxofibrosarcoma (粘液線維肉腫)

緒 言

粘液線維肉腫は、1977年に Angervall ら¹⁾によって提唱された悪性軟部腫瘍である。高齢者の四肢や後腹膜に好発するが、頭頸部発症例はまれである^{2~6)}。

今回われわれは、広範な骨吸収を初発症状とし、診断に苦慮した上顎の粘液線維肉腫の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 20歳, 男性.
主 訴: 右側上顎臼歯の動揺.
初 診: 20XX年9月.
家族歴: 特記事項なし.
既往歴: 特記事項なし.
現病歴: 20XX年6月, 右側上顎臼歯の動揺を自覚した.

¹⁾ 札幌東徳洲会病院歯科口腔外科

(主任: 西方 聡部長)

²⁾ 耳鼻咽喉科麻生病院歯科口腔外科

(主任: 小堀善則科長)

³⁾ 北海道大学大学院歯学研究科口腔病態学講座口腔顎顔面外科学教室

(主任: 鄭 漢忠教授)

⁴⁾ 市立札幌病院歯科口腔外科

(主任: 小野貢伸部長)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Sapporo Higashi Tokusyukai Hospital (Chief: Dr. NISHIKATA Satoshi)

²⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Azabu Triology Hospital (Chief: Dr. KOBORI Yoshinori)

³⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Oral Pathobiological Science, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University (Chief: Prof. TEI Kanchu)

⁴⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Sapporo City General Hospital (Chief: Dr. ONO Mitsunobu)

受付日: 2011年9月2日

採択日: 2017年12月26日

写真1 初診時 CT

口蓋正中から右側上顎骨全体、右側頬骨の一部に骨の消失を認める。

同年8月に近在歯科医院を受診し、パノラマX線検査で右側上顎臼歯部のX線透過像が認められたため、同年9月に当科を紹介され受診した。

現 症：

口腔外所見；顔貌は非対称で、右側頬骨体部の平坦化が認められた。右側眼窩下神経支配領域の知覚異常は認めなかった。眼球運動の異常等の眼症状は認めなかった。

口腔内所見；7-2の動揺と低位による右側臼歯部の開咬が認められた。同歯槽部は歯と一体となった動揺が認められた。表面粘膜にはとくに異常を認めなかった。

画像所見；CTで口蓋正中から右側上顎骨全体、右側頬骨の一部に骨吸収が認められた(写真1)。

臨床診断；右側上顎腫瘍による骨吸収。

処置および経過；初診より1か月後、2の根尖部付近の生検を行った。3-1の歯槽部歯肉より上方へ粘膜骨膜切開剥離をすすめ、2と1の歯根の間の軟化した骨と思われる菲薄な組織を、メスで容易に切離して採取した。生検標本は炎症細胞が軽度浸潤している肉芽組織で、明らかな腫瘍性病変は認められないと病理医からの報告を受けた。Gorhamら⁷⁾の文献を参考に、骨基質の喪失、腫瘍の性格がなく、異型性がみられないこと、臨床的に骨の消失がみられることから、当初 massive osteolysis と診断した。治療方針として、骨吸収を止めるための放射線治療を勧めたが、患者の同意は得られず経過観察となった。

初診より7か月後のCTで、初診時には消失していた右側上顎骨の上顎洞前壁、後壁、鼻腔側壁、右側頬骨体部の一部に骨形成像が認められた(写真2)。顔貌は初診時と同様で、右側頬骨体部の平坦化に変化はなく、非対称のままであった。初診より8か月後、画像にて骨形成がみられた右側上顎洞前壁付近(右側上顎小臼歯根尖相当部)の生検を施行した。歯肉頬移行部付近より上方へ粘膜骨膜切開剥離をすすめたところ、新生骨と思われる硬組織が多く混在する薄い軟組織を認めた。同部を採取した生検標本は、新生骨と思われる硬組織と線維性組織を主体とした組織で、明らかな腫瘍性病変は認められないと病理医からの報告を受けた。初診時より1年2か月後を最後に、患者の都合により経過観察が中断した。

初診より1年10か月後、右側眼窩下部の腫脹と疼痛を主訴に再受診した。顔貌は非対称で、右側眼窩下部から頬骨体部、鼻翼基部にかけての膨隆を認めた。表面皮膚は発赤を伴っていた。右側眼窩下神経支配領域の知覚異常や、視力の低下、眼球運動の異常は認められなかった。口腔内所見では、右側上顎臼歯部を中心とした半球状の膨隆を認めたが、表面粘膜にはとくに異常を認めなかった。造影CTにて、右側上顎洞内に充実性で不均一に造影される腫瘍様占拠性病変が認められた。右側上顎骨を中心に、右側蝶形骨翼状突起、右側頬骨の一部にも骨の吸収が認められた(写真3)。病変の境界が不明瞭であること、既存の骨梁を

写真2 初診より7か月後のCT
右側上顎骨の上顎洞前壁，後壁，鼻腔側壁，
頬骨体部の一部に骨新生を認める。

写真3 初診より1年10か月後のCT
右側上顎洞内を満ちし，頬部に張り出す充実性で不均一
に造影される病変を認める。病変周囲の上顎骨を中心に蝶
形骨の翼状突起，頬骨の一部にも吸収を認める。

破壊しながら進展していることから，悪性腫瘍が疑われた。初診より2年後，右側上顎洞前壁部分の粘膜下組織の生検を行った。生検標本より，低悪性線維粘液肉腫と診断された。

初診より2年1か月後，治療のため某大学附属病院口腔外科に転院したが，腫瘍の急速な増大がみられ，根治的な切除が困難と考えられたこと，重粒子線治療が悪性軟部腫瘍に治療効果があることから^{8,9)}，重粒子線治療装置を有

写真4 初診より2年11か月後のCT
右上顎洞内を満ちしていた腫瘍は消失している。

する某研究所病院に紹介された。

初診より2年2か月後に某研究所病院に転院し，重粒子線治療(70.4GyE/16fr)が施行された。重粒子線治療後は紹介元の某大学附属病院口腔外科外来にて経過観察を行っていた。腫瘍は縮小傾向を示し，初診より2年11か月後に撮影したCTで消失したことが判明した(写真4)。しかし，同時に右側上顎骨から蝶形骨体下面まで骨壊死が生じていることが確認された。また，右側内頸動脈の狭窄が認められ，同大学病院脳神経外科に対診したところ，その後の狭窄の進行や仮性動脈瘤の形成の可能性を指摘された。同月の下旬に，疼痛管理，栄養管理目的に同大学病院口腔外科に入院した。同月下旬，口腔および鼻腔から大量の出血を起こした。血管造影検査で右側内頸動脈(C5)の仮性動脈瘤の破裂であることが確認された。同大学病院脳神経外科と放射線科において右側内頸動脈にコイル塞栓術が施行され，止血が確認された。その後，口腔内出血は起きておらず，また右側上顎骨の骨壊死の進行もみられなくなった。

初診より3年1か月後，腹痛を訴えたため同大学病院内科に対診したところ，膵尾部の腫瘍を疑われた。撮影したCTにて膵臓，ならびに肺の腫瘍性病変が確認された。膵臓の腫瘍性病変に対する治療が検討されたが，肺の腫瘍性病変が4か所に認められたことから手術適応とされなかった。化学療法も有効ではないと判断され，肺と膵臓の腫瘍性病変に対する治療は行われなかった。膵臓と肺の病変に対する生検は行われておらず，転移か重複がんであるかは不明であった。根治的な治療方法がないことから，初診よ

り3年2か月後、同大学病院口腔外科を退院し、緩和治療を目的に他施設に転院した。

初診より3年6か月後、癌性腹膜炎で死亡した。

病理組織標本の検討：

後年、MUC4を用いた免疫染色¹⁰⁾とFUS遺伝子乖離プローブを用いたFISH法¹¹⁾による検索が低悪性線維粘液肉腫の診断に有用と発表された。患者が死亡した数年後、初診より2年後に行った生検の材料を用いて、MUC4染色とFISH法による検索を行った。MUC4免疫染色は陰性で、FISH法でプローブの乖離は認められず、低悪性線維粘液肉腫は否定された(写真5A, B)。そのため、3回行われた生検の病理検索を改めて行った。

初診より1か月後の生検標本では肉芽組織と診断されたが、粗な部位ではアルシアンブルー陽性の粘液性間質に線維性細胞の波状に増殖する部位がみられ、この時点で腫瘍が存在したことが示唆された(写真6A, B)。初診より8か月後の生検標本は、不規則な形をした層板状骨で、表層に骨芽細胞が並んでいる部位と、破骨細胞による骨吸収像を示す部位とがみられ、肉腫の増殖による骨形成と骨破壊の所見と考えられた。

初診より2年後の生検標本では、アルシアンブルー陽性の粘液性間質が減少し、細胞成分が多く認められた。腫瘍細胞は紡錘形や星芒状を呈し、血管周囲に配列する傾向がみられた(写真6C, D)。

初診より1か月後の生検標本でMIB-1 indexは約7%であったが、初診より2年後の生検標本では約15%と増加が認められた(写真7A, B)。

以上の所見より、本症例は包括的に、粘液線維肉腫、粘液型脂肪肉腫、低悪性線維粘液肉腫などを含む粘液線維性腫瘍の一型と考えられ、粘液線維肉腫と考えるのが最も妥当であると結論付けた。

考 察

粘液線維肉腫は線維芽細胞由来の軟部肉腫で、従来悪性線維性組織球腫の粘液型に分類されていたが、2012年のWHO分類で粘液線維肉腫に分類された。粘液線維肉腫は高齢者の四肢や後腹膜に好発し、緩徐に増殖する一部結節状の無痛性腫瘍である^{1~6)}。われわれが渉猟し得た報告で、20歳代以下で発症した症例は3.3%から5.5%であった^{1,3,4)}。また、軟部腫瘍の9%を占めるが、頭頸部発症例はまれで、渉猟し得た範囲で17例^{2~5, 12~24)}、うち上顎の報告は4例^{2, 22~24)}であった。頭頸部発症例の年代別では20歳代の報告はなく、30歳代2例、40歳代3例、50歳代5例、60歳代2例、70歳代2例、年齢不詳3例であった。

組織学的には、豊富な粘液基質を背景に多形性を有する短紡錘型または星芒状細胞を認め、特徴的な細長い曲線状

の血管を伴う。細胞質内に多数存在する空胞の内容物は脂肪ではなく、アルシアンブルー染色で陽性となる酸性ムコ多糖体である。免疫染色で特異的なマーカーはない。低悪性度のものは全体が粘液基質に富み、細胞異型も軽度であるが、高悪性度のものは粘液基質が少なく、腫瘍細胞の異型が高度である。低悪性度のものは皮下発生例が多く予後良好であるが、高悪性度のものは深部の軟部組織に多く認められ、20~30%に遠隔転移をきたす。低悪性度のものが再発を繰り返すうちに高悪性度の組織像をとることもしばしばある²⁵⁾。本症例は当初、粘液基質に富む紡錘型細胞から成る悪性腫瘍との所見から、低悪性線維粘液肉腫と診断された。しかし、後年開発された低悪性線維粘液肉腫の診断に重要なMUC4免疫染色とFUS遺伝子乖離プローブを用いたFISH解析を行ったところ、いずれも陰性とされ、低悪性線維粘液肉腫は否定された。

粘液基質に富む悪性腫瘍は、その他に粘液線維肉腫、粘液型脂肪肉腫、骨外性粘液型軟骨肉腫などが挙げられる。とくに低悪性度の粘液線維肉腫は、低悪性線維粘液肉腫との鑑別が困難とされている。粘液型脂肪肉腫の特徴である脂肪芽細胞は、本症例の生検標本には認められなかった。また、細胞質内の空胞の内容物がアルシアンブルー染色で陽性であることから、脂肪ではなく酸性ムコ多糖体であった。骨外性粘液型軟骨肉腫の特徴である軟骨細胞は本症例の生検標本には認められなかった。また、骨外性粘液型軟骨肉腫では、本症例のような血管増生や細胞多形性は認めないとされている。これらのことから、粘液型脂肪肉腫と骨外性粘液型軟骨肉腫は除外した。

本症例において、経過観察中にMIB-1 indexが増加したことや、病理学的確認は取れていないが、重粒子線治療で腫瘍が消失したにも関わらず、その後に遠隔転移と思われる所見がみられたことは、腫瘍が高悪性度に変化した可能性を示唆する。低悪性度のものが高悪性度に変化することは粘液線維肉腫の特徴であり²⁴⁾、初診より2年後の生検標本においてアルシアンブルー陽性の粘液性間質が減少したことも、低悪性度の粘液線維肉腫が高悪性度へ変化した所見と考えられる。手術標本がないため確定診断が困難であったが、これらのことより総合的に判断して粘液線維肉腫が最も妥当な診断であると考えた。

本症例では、初診時の画像に占拠性病変が認められず、初診より1か月後の生検標本でも腫瘍の病理診断が得られなかったため確定診断に至らず、臨床的にmassive osteolysisと診断して、経過観察を行っていた。骨形成と思われる画像所見が得られた初診より8か月後の生検標本でも、腫瘍との病理診断が得られず、治療は行われなかった。占拠性病変が画像上で認められた初診より2年後の生検標本で初めて悪性腫瘍の病理診断を得た。しかし、経過観察中

写真5 初診より2年後の生検標本

A: 腫瘍細胞は MUC4 免疫染色は陰性を示す (MUC4 ×200)。

B: FUS 遺伝子乖離プロンプを用いた FISH 法, 赤色と緑色で示されるプロンプの乖離は認められない。

写真6 病理組織像

A: 初診より1か月後の生検標本; 膠原線維優勢な部分と粘液状基質の豊富な部分が混在している。小血管周囲性に腫瘍細胞が配列する。腫瘍細胞に軽度の核の大小不同, 多形性がみられるが, 異型度は比較的低い (H-E 染色 ×200)。

B: 初診より1か月後の生検標本; アルシアンブルー陽性の粘液性間質を認める (アルシアンブルー染色 ×200)。

C: 初診より2年後の生検標本; 腫瘍細胞は紡錘形や星芒状を呈し, 血管周囲に集簇する傾向を示している (H-E 染色 ×200)。

D: 初診より2年後の生検標本; 腫瘍細胞のなかにまれではあるが球状の細胞で chromatin が中央に並んだ核分裂像を示唆する細胞もみられる (H-E 染色 ×400)。

写真7 MIB-1 免疫染色

A: 初診より1か月後の生検標本の MIB-1 index は7%である (MIB-1 免疫染色 ×200)。

B: 初診より2年後の生検標本の MIB-1 index は15%と増加している (MIB-1 免疫染色 ×200)。

に骨形成が認められたにも関わらず、腫瘍を疑い生検結果を再考しなかったことは、当時の診断技術では診断がきわめて困難であったとしても、猛省すべき点である。

本症例の特徴である広範な骨吸収を初発症状とする粘液線維肉腫の症例は、当時から現在に至るまでわれわれが渉猟した限り報告されておらず、20歳代で発生したことも含めて、きわめてまれな症例であったと考えられる。

結 語

1. 今回われわれは、広範な上顎骨の骨吸収像を初発画像所見として認めた粘液線維肉腫の1例を経験した。

2. 腫瘍は低悪性線維粘液肉腫と診断されたが、後年に開発された検査を追加して行った結果、低悪性線維粘液肉腫は否定され、粘液線維肉腫と診断した。

3. 上顎骨に発生した低悪性度の粘液線維肉腫であるが、後に高悪性度化したと考えられた。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例の病理組織学的診断の再検討に関して御指導賜りました金沢医科大学臨床病理学教室の野島孝之教授、ならびに札幌東徳洲会病院病理診断科の長嶋和郎部長に深く感謝申し上げます。

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) Angervall L, Kindblom LG, et al : Myxofibrosarcoma. A study of 30 cases. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 85A: 127-140, 1977.
- 2) Pomerantz JM, Sanfacon DG, et al : Myxofibrosarcoma of the maxillary sinus. *Del Med J* 54: 147-152, 1982.
- 3) Merck C, Angervall L, et al : Myxofibrosarcoma. A malignant soft tissue tumor of fibroblastic-histiocytic origin. A clinicopathologic and prognostic study of 110 cases using multivariate analysis. *Acta Pathol Microbiol immunol Scand Suppl* 282: 1-40, 1983.
- 4) Mentzel T, Calonje E, et al : Myxofibrosarcoma. Clinicopathologic analysis of 75 cases with emphasis on the low-grade variant. *Am J Surg Pathol* 20: 391-405, 1996.
- 5) Huang HY, Lal P, et al : Lowgrade myxofibrosarcoma: a clinicopathologic analysis of 49 cases treated at single institution with simultaneous assessment of efficacy of 3-tier and 4-tier grading systems. *Hum Pathol* 35: 612-621, 2004.
- 6) 山口 洋, 長谷川 匡 : 軟部肉腫の病理診断と治療. *癌と化療* 31: 1340-1345, 2004.

- 7) Gorham W and Stout AP : Massive osteolysis (acute-spontaneous absorption of bone, phantom bone, disappearing bone) : its relation to hemangiomatosis. *J Bone Joint surg* 37: 985-1004 1955.
- 8) 今井礼子, 鎌田 正 : 骨・軟部腫瘍に対する重粒子線治療. *医のあゆみ* 235: 313-316, 2010.
- 9) 今井礼子 : 重粒子線治療—イントロダクション—. *臨整外* 48: 705-708, 2013.
- 10) Doyle LA, Moller E, et al : MUC4 is a highly sensitive and specific marker for low-grade fibromyxoid sarcoma. *Am J Surg Pathol* 35: 733-741, 2011.
- 11) Doyle LA, Wang WL, et al : MUC4 is a sensitive and extremely useful maker for sclerosing epithelioid fibrosarcoma : association with FUS gene rearrangement. *Am J Surg Pathol* 36: 1444-1451, 2012.
- 12) Soper CP, Andrews PA, et al : Cervical myxofibrosarcoma in a renal allograft recipient treated with murine anti-CD3 monoclonal antibody therapy. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1902-1903, 1998.
- 13) 今井啓道, 菅原康志, 他 : 病理組織学的診断が混迷した眼窩内 low-grade myxofibrosarcoma の1例. *形成外科* 43: 401-409, 2000.
- 14) 齋藤 亮, 堤田 新, 他 : 頬部 low-grade myxofibrosarcoma の1例. *Skin Cancer* 23: 22-26, 2008.
- 15) 西村剛志, 佐野大佑, 他 : 側頭部から顔面におよぶ myxofibrosarcoma の1例. *頭頸部外* 24: 311-316, 2014.
- 16) Lam PK, Trendell-Smith N, et al : Myxofibrosarcoma of the sphenoid sinus. *J Laryngol Otol* 116: 464-466, 2002.
- 17) Nishimura G, Sano D, et al : Myxofibrosarcoma of the hypopharynx. *Auris Nasus Larynx* 33: 93-96, 2006.
- 18) Udaaka T, Yamamoto H, et al : Myxofibrosarcoma of the neck. *J Laryngol Otol* 120: 872-874, 2006.
- 19) 上田征吾, 安達正明, 他 : 中咽頭 myxofibrosarcoma 例. *耳鼻臨床* 101: 361-365, 2008.
- 20) Gugatschka M, Beham A, et al : First case of a myxofibrosarcoma of the vocal folds: case report and review of the literature. *J Voice* 24: 374-376, 2010.
- 21) Li X, Chen X, et al : Primary myxofibrosarcoma of the parotid: case report. *BMC Cancer* 10: 246, 2010.
- 22) Nakahara S, Uemura H, et al : A case of myxofibrosarcoma of the maxilla with difficulty in preoperative diagnosis. *Int J Clin Oncol* 17: 390-394, 2012.
- 23) Cante D, Franco P, et al : Combined chemoradiation for head and neck region myxofibrosarcoma of the maxillary sinus. *Tumori* 99: e80-83, 2013.
- 24) 虎谷茂昭, 坂本哲彦, 他 : 上顎に発生した粘液線維肉腫の1例. *日口外誌* 60: 354-358, 2014.
- 25) Fukunaga M and Fukunaga N : Low-grade myxofibrosarcoma : Progression in recurrence. *Pathol Int* 47: 161-165, 1997.