線維性異形成症に続発した下顎低悪性骨中心性骨肉腫の1例

金丸 祥平¹⁾・新垣 晋¹⁾・芳澤 享子²⁾
西山 秀昌³⁾・程 珺⁴⁾・小林 正治¹⁾

A case of low-grade central osteosarcoma of the mandible secondary to fibrous dysplasia

KANEMARU Shohei¹⁾・SHINGAKI Susumu¹⁾・YOSHIZAWA Michiko²⁾
NISHIYAMA Hideyoshi³⁾・CHENG Jun⁴⁾・KOBAYASHI Tadaharu¹⁾

Abstract: Sarcomatous transformation of fibrous dysplasia (FD) is an extremely rare event. We report a case of low-grade central osteosarcoma (LGCO), which arose secondarily from FD of the mandible. A 35-year-old woman, who had regularly been followed up for a 19-year period for a diagnosis of FD, presented with a painful swelling in right mandibular body. On computed tomographic images, the right mental area was prominently expanded with the eroded cortex, and its inner part was entirely filled with an inhomogeneously enhanced lesion. Since a biopsy specimen taken from the anterior lesion was diagnosed to be LGCO, a segmental mandibulectomy and reconstruction with a fibula free flap was performed. There has been no sign of recurrence or metastasis as of 7 years after surgery. It is important to make a diagnosis and a treatment plan in patients with FD because malignant transformation of FD occurs rather infrequently.

Key words: low-grade central osteosarcoma (低悪性骨中心性骨肉腫), fibrous dysplasia (線維性異形成症), malignant transformation (悪性転化), mandible (下顎)

緒 言

線維性異形成症は、既存骨が線維骨により置換される骨形成間葉細胞の発育異常であり、単発性もしくは多発性に発生する。線維性異形成症は、その経過中に悪性転化することが報告されているが、その頻度はまれで、単発性の線維性異形成症では0.5%、McCune-Albright症候群などに付随する多発性の線維性異形成症では4%程度とされている^{1~4)}。

今回われわれは、線維性異形成症より発生した下顎低悪性骨中心性骨肉腫の1例を経験したのでその概要を報告する。

症 例

患 者: 35歳, 女性。

初 診: 2009年8月。

主 訴: 顎が腫れて痛い。

既往歴: 特記事項なし。

現病歴: 1990年, 16歳時に右側下顎の腫脹を主訴に当院を受診した。CT(写真1A)により線維性異形成症が疑われ、生検が施行された。病理組織学的所見は、規則的に線維芽細胞が配列した典型的な線維性異形成症の所見であった(写真1B)。性早熟や体幹四肢のカフェオレ斑は認められ

¹⁾ 新潟大学大学院医歯学総合研究科顎顔面再建学講座組織再建口腔外科学分野

(主任: 小林正治教授)

²⁾ 松本歯科大学歯学部口腔顎顔面外科学講座

(主任: 芳澤享子教授)

³⁾ 新潟大学大学院医歯学総合研究科顎顔面再建学講座顎顔面放射線学分野

(主任: 林 孝文教授)

⁴⁾ 新潟大学大学院医歯学総合研究科顎顔面再建学講座口腔病理学分野

(主任: 田沼順一教授)

¹⁾ Divisions of Reconstructive Surgery for Oral and Maxillofacial Region, Department of Tissue Regeneration & Reconstruction, Niigata University Graduate School of Medical

and Dental Sciences (Chief: Prof. KOBAYASHI Tadaharu)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Matsuyama Dental University School of Dentistry (Chief: Prof. YOSHIZAWA Michiko)

³⁾ Division of Oral and Maxillofacial Radiology, Department of Tissue Regeneration and Reconstruction, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences (Chief: Prof. HAYASHI Takafumi)

⁴⁾ Division of Oral Pathology, Department of Tissue Regeneration and Reconstruction, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences (Chief: Prof. TANUMA Junichi)

受付日: 2017年1月25日

採択日: 2018年4月24日

写真1 1990年時

- A: CT画像；右側オトガイ部，後方部ともに均一なスリガラス様病変が認められる。
 B: 病理組織像；線維芽細胞様細胞が規則的に配列し，核分裂像や核異型性はみられない（H-E染色， $\times 100$ ）。

写真2 1999年時

- A: CT画像；右側オトガイ部で皮質骨の菲薄化，部分的な断裂があり，後方部はスリガラス様である。
 B: 病理組織像；1990年時と比較して線維性組織が増生しているものの核分裂像や核異型性はみられず，骨梁形成も軽度である（H-E染色， $\times 100$ ）。

ず，McCune-Albright 症候群は否定された。成長期であることを考慮し，治療は行わず経過観察の方針となったが，その後外来通院が中断した。1999年，25歳時に発熱，右側下顎の腫脹，疼痛を訴えて再度当院を受診した。CT（写真2A）で右側下顎部病変の増大が確認されたため，線維性異形成症の悪性転化も考慮して「3」部より生検を施行した。病理組織学的には，線維性組織の増生を認めたものの，骨梁形成も軽度で細胞異形性や核分裂像がなかったことから悪性の判定には至らず，線維性異形成症の診断であった（写真2B）。病変の増大傾向が持続し悪性転化の可能性が否定できないことから，修正術などの外科的切除は行わず経過観察の方針となったが，再度外来通院を自己中断し，その後も右側下顎部の疼痛を繰り返していたが，自然消退していたため放置していた。2009年8月，35歳時に38℃台の持続する発熱と右側下顎に強い自発痛が出現したため，当科を再受診した。

現 症：

全身所見；身長158cm，体重49kg，体温38.6℃で倦怠感があった。全身皮膚に色素沈着はなかった。

口腔外所見；右側下顎骨体部を中心に長径70mmの非可動性骨様硬の腫脹が認められた（写真3A）。同部の表面皮膚に異常はなく，右側三叉神経第三枝領域の知覚が軽度低下していた。両側顎下部に大豆大に腫大したリンパ節を1個触知したが，可動性があり圧痛もなかった。

口腔内所見；「6+3」頬側歯肉に50×40mm大の骨様硬の膨隆が認められた（写真3B）。同部粘膜は平滑であった。多数の齶蝕歯があり，「2」舌側歯肉に発赤を認め，同部には瘻孔が形成され排膿を伴っていた。

画像所見：

パノラマX線所見；「6+4」に及ぶ境界やや不明瞭な骨透過性病変が認められた（写真4）。

CT所見；右側下顎骨体部を中心に，右側下顎筋突起から「4」に及ぶ病変が認められた。右側下顎大臼歯部ではスリ

写真3 術前写真

A：口腔外；右側オトガイ部を中心にびまん性の腫脹。
B：口腔内；6+3に及ぶ膨隆性の腫脹。

写真4 パノラマX線写真

「4」から右側下顎角に及ぶ境界やや不明瞭で膨隆性のスリガラス様病変を認める。

ガラス様の骨硬化像を認め、オトガイ部では皮質骨が菲薄化して部分的に断裂し、その内部は不均一に造影される病変であった(写真5A, B)。

MRI 所見；右側筋突起先端から左側下顎臼歯部付近まで至る骨膨隆性病変が認められた。病変はオトガイ部では内部不均一に造影されたが、造影性が低かった。

臨床診断：線維性異形成症悪性化の疑い、21 急性根尖性歯周炎、下顎骨周囲炎。

処置および経過：初診時の熱発に対して抗菌薬内服による消炎を行った。また、画像所見より線維性異形成症の悪性化を疑い、31 部より生検を行ったところ、低悪性骨中心性骨肉腫の病理診断であった。^{99m}Tc シンチグラフィーの結果では下顎骨にのみ集積していたため、下顎骨単独病変

写真5 CT写真

A：骨表示 B：造影軟組織表示

病変後方部分は、スリガラス様の骨硬化像を呈する。オトガイ右側部では皮質骨が菲薄化して、部分的に断裂し、内部は不均一に造影される軟組織が認められる。

と診断し、下顎区域切除術、両側顎下部郭清術ならびに血管柄付腓骨皮弁による下顎再建術を施行した。両側顎下部に横切開を加え皮弁を挙上したうえで、腫瘍より15mmの安全域を設定し、下顎骨の切除範囲を右側関節突起頸部から「6」遠心までとした。皮質骨の破壊を認めたオトガイ部では皮膚も含めて切除した。術後の経過は良好で、7年を経た現在も腫瘍の再発や転移はない(写真6A, B)。

病理組織学的所見：腫瘍は右側下顎枝部から「6」部まで同様な病変を認め、基本的に楕円形の明調核を有する紡錘形細胞ないし線維芽細胞様細胞のびまん性かつ高密度の増殖から成り、そのなかに大小形状不均一な類骨が散在し、不規則な形状の幼若骨梁へと移行していた。類骨を形成する腫瘍細胞は核クロマリンの濃染性が目立ち、核分裂像も確認された。類骨周囲の腫瘍細胞はさらに骨基質形成に伴って骨小腔に埋め込まれる過程が認められ、骨芽細胞から骨細胞への分化傾向を示した。腫瘍は顎骨中心性発育

写真6 術後

A: 口腔外; 顔貌は左右対称となっている。

B: パノラマ X 線写真; 腫瘍の明らかな再発は認めない。

でありながら、膨張性に増殖進展し、広範囲で骨膜外へと浸潤していた。両側下顎骨切除断端は腫瘍の近接を認めたが、いずれの切除断端にも腫瘍の露出は認めなかった（写真 7A～I）。

病理組織学的診断: 低悪性骨中心性骨肉腫。

考 察

線維性異形成症は基本的に良性の小児疾患で、成人期までに病変の増大は停止すると考えられているが、まれながら悪性転化をきたすこともある。線維性異形成症から二次的に発生する骨肉腫は、通常の骨肉腫に比べ発症年齢が高いとされている⁵⁾。線維性異形成症悪性転化の好発部位は頭蓋顔面骨、大腿骨、上腕骨、骨盤と脛骨であり^{6,7)}、組織型に関しては、Ruggieri ら⁶⁾の報告では、28 例中 19 例、Ebata ら⁸⁾の報告でも 89 例中 54 例が通常型骨肉腫となっており、通常型骨肉腫への悪性転化が最も頻度が高いとされている。

低悪性骨中心性骨肉腫は、骨肉腫の亜型とされており、その発生頻度は骨肉腫の 1～2% 程度とされ比較的まれな腫瘍である⁹⁾。われわれの文献検索では、線維性異形成症と確定診断された顎骨内病変から低悪性骨中心性骨肉腫へと進行した症例は 1 例のみであり¹⁰⁾、線維性異形成症から低悪性骨中心性骨肉腫が発生する頻度については不明である。このように報告例が少ないのは、病理組織学的に、低悪性骨中心性骨肉腫はまれな組織型であり、線維性異形成

症との類似性から両者の鑑別が困難であることが背景にあると思われる。

低悪性骨中心性骨肉腫は、病変の進行が比較的緩徐であり、病理組織学的には線維性異形成症と比較すると紡錘形細胞の核の大小不整や核分裂像がやや強調されるものの、その差異は軽微なため鑑別が困難であるが、周囲組織への浸潤増殖が決定的な鑑別点となる⁹⁾。Tabatabaei ら¹¹⁾の報告では、顎骨発生低悪性骨中心性骨肉腫 10 例中 2 例が、Choong ら¹²⁾の報告では、20 例中 3 例が当初は線維性異形成症と診断されていた。線維性異形成症と低悪性骨肉腫の鑑別法として、Yoshida ら¹³⁾は脱分化型脂肪肉腫の免疫組織化学的マーカーである MDM2 と CDK4 を用いることにより、FD との鑑別が可能であると報告しているが、本症例では、いずれも陰性であり鑑別は困難であった。また、Pollandt ら¹⁴⁾は GS α 遺伝子異常の有無を挙げている。すなわち、線維性異形成症 9 例中全例で GS α 遺伝子が認められたが、低悪性骨中心性骨肉腫では 7 例中 1 例のみであったという。本症例では、過去の生検材料が残っておらず GS α 遺伝子検査の実施ができていないので、1990 年時から低悪性骨中心性骨肉腫であった可能性も完全には排除できない。しかし、1990 年時、1999 年時ともに、病理組織学的所見で骨梁形成が軽度で細胞異型性や核分裂像がなく線維性異形成症の診断となり、2009 年の時点で初めて周囲組織への浸潤増殖が確認され、線維性異形成症から続発した低悪性骨中心性骨肉腫と診断した。

線維性異形成症悪性転化の発生機序については、Ruggieri ら⁶⁾が 46% の患者に放射線治療歴があり、放射線照射が悪性転化の危険因子であると報告しているが、Koyama ら¹⁵⁾は放射線治療に続発した悪例腫瘍 756 例を検討した結果、低悪性骨中心性骨肉腫の発生をみだしておらず、詳細は不明である。本症例においても、過去に放射線治療歴はなかった。また、一般に悪性腫瘍は、少なくともその 20% 以上が慢性炎症と関連があるとの報告¹⁶⁾もあるように、炎症や喫煙など複数の発癌因子が作用して、多段階的に悪性腫瘍に移行すると考えられている。本症例においても、根尖病巣を伴う多数の齲蝕歯を認め口腔衛生状態が不良であり、1999 年受診時から 2009 年受診時まで下顎右側部に腫脹、疼痛、熱発などの炎症症状を繰り返していたことから、このような長い経過の炎症反応が悪性転化の誘因の 1 つとも考えられた。

低悪性骨中心性骨肉腫の特徴的な画像所見は、限局的に骨融解を伴った粗い骨形成であり、加えて皮質骨の断裂や骨膜反応、軟組織浸潤を示すことが多いとされている⁹⁾。Andresen ら¹⁷⁾は、①厚く粗造な新生骨内での骨融解 ②骨新生のほとんどない骨融解 ③高度な骨硬化 ④骨新生と骨融解の混在の 4 所見が低悪性骨中心性骨肉腫特徴であると

写真7 病理組織像

- A: 摘出標本; #1 [3] 部 #2 右側切除断端 #3 右側下顎孔部 #4 左側切除断端 #5 [6] 部
 B: #1 [3] 部摘出標本; 顎骨は頬舌方向に著しく膨張している。
 C: #1 [3] 部ルーペ像; 腫瘍は膨張性に増殖進展し、皮質骨を破壊して粘膜下に及んでいる。
 D: #1 [3] 部 H-E 染色 (×40) (写真 C 枠内); 腫瘍は皮質骨を破壊して周囲軟組織へ浸潤している (矢頭)。
 E: #1 [3] 部 H-E 染色 (×200) (写真 D 枠内); 腫瘍は高密度の紡錘形細胞の増殖から成り、線維間質には類骨が散在性に形成されている。
 F: #2 右側切除断端 H-E 染色 (×10); 切除断端に腫瘍の露出は認めない。
 G: #3 右側下顎孔部 H-E 染色 (×10); 顎骨内に腫瘍細胞を認める (矢頭) も骨膜および周囲軟組織への浸潤は認めない。
 H: #4 左側切除断端 H-E 染色 (×10); [7] 近心では腫瘍の露出は認めない。
 I: #5 [6] 部 (×10); 顎骨内に腫瘍を認める (矢頭)。

報告し、画像診断学的には線維性異形成症との鑑別が可能としている。しかし、Kurt ら¹⁸⁾ は 80 例中 3 例で皮質骨の断裂や骨膜反応といった所見はなく、良性像を呈していたと報告しており、画像所見のみでは診断できない場合もあると思われた。本症例では、1990 年時の CT 所見では内部ほぼ均一なスリガラス様病変を呈する典型的な線維性異形

成症の所見で、1999 年になって CT 所見でオトガイ部の皮質骨の断裂および骨融解像を認められ低悪性骨中心性骨肉腫が疑われたが、病理組織学的に確定できなかった。しかし、20 年後の 2009 年には右側下顎筋突起から [4] 部に境界比較的明瞭な骨硬化像と右側オトガイ部で皮質骨の菲薄化と部分的な断裂という CT 所見が認められた。これらは、

Andresen ら¹⁷⁾ が低悪性骨中心性骨肉腫の所見として提示している骨新生と骨融解の混在に一致しており、病理組織学的にも低悪性骨中心性骨肉腫の診断が確定された。このように低悪性骨中心性骨肉腫は臨床的所見、画像的所見、病理組織学的所見それぞれ単独では診断が困難な場合もあり、それらの所見を総合的に判断することが重要であることを痛感した。また生検を行う際には、画像所見で皮質骨の破壊や骨融解を認める部位で粘膜を含めた組織採取を行い、MDM2 や CDK4 などの免疫組織化学的検索、FISH あるいはリアルタイム PCR 法などを行うことで診断を容易にする可能性があると考えられた。

低悪性骨中心性骨肉腫の治療法としては、画像検査で検出される病変から十分な安全域を設けた外科的切除が一般的¹⁸⁻²⁰⁾で、放射線療法や化学療法などの治療法は開発されていない²⁰⁾。また5年生存率も80%と比較的予後良好な腫瘍とされている¹⁹⁾が、本腫瘍に対して不十分な切除や処置を行った場合には再発をきたし、遠隔転移や高悪性化をきたしたとの報告もあり¹⁷⁾、初回治療での完全切除が肝要である。本症例では、画像上の骨病変から15mmに安全域を設定することで腫瘍の完全切除が可能と考え、切除を行ったところ、切除標本において骨断端に腫瘍の露出は認めなかったものの、両側とも骨断端に腫瘍が近接していた。顎顔面領域における本腫瘍切除時の安全域については、骨断端から20mm程度設けることを推奨する報告もある²¹⁾が、広範囲切除とする報告¹⁸⁻²⁰⁾が多く、明確な基準は示されていない。本症例においても十分な安全域を確保するため、皮質骨の破壊を認めた部分では皮膚を含めて切除した。

術後7年を経過した現在、再発はないが、今後も長期にわたる経過観察を行う予定である。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例の病理組織学的所見について御教授いただいた新潟大学名誉教授の朔 敬先生に深謝いたします。

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) Albright F, Butter AM, et al : Syndrome characterized by posterities fibrosa disseminate, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females: report of five cases. *N Engl J Med* 216: 727-746, 1937.
- 2) Schwartz DT and Alpert M : The malignant transformation of fibrous dysplasia. *Am J Med Sci* 247: 1-20, 1964.
- 3) Heller AJ, DiNardo LJ, et al : Fibrous dysplasia, chondrosarcoma, and McCune-Albright syndrome. *Am J Otolaryngol* 22: 297-301, 2001.
- 4) Doganavsargil B, Argin M, et al : Fibrous: Secondary osteosarcoma arising in fibrous dysplasia, case report. *Arch Orthop Trauma Surg* 129: 439-44, 2009.
- 5) 石田 剛 : Fibrous dysplasia から発生した骨肉腫の1例. *病理と臨* 18: 114-115, 2000.
- 6) Ruggieri P, Sim FH, et al : Malignancies in fibrous dysplasia. *Cancer* 73: 1411-1424, 1994.
- 7) Yabut SM, Kenan S, et al : Malignant transformation of fibrous dysplasia. A case report and review of the literature. *Clin Orthop Relat Res* 228: 281-289, 1988.
- 8) Ebata K, Takeshi U, et al : Chondrosarcoma and osteosarcoma arising in polyostic fibrous dysplasia. *J oral maxillofac surg* 50: 761-764, 1992.
- 9) Inwards C and Squire J : Low-grade central osteosarcoma. In Barnes L, Eveson JW, eds ; WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Bone Tumours. IARC Press, Lyon, 2005, p281-282.
- 10) Cavalcanti MG, Ruprecht A, et al : Radiological findings in an unusual osteosarcoma in the maxilla. *Dentomaxillofac Radiol* 29: 180-184, 2000.
- 11) Tabatabaei SH, Jahanshahi G, et al : Diagnostic challenges of low-grade central osteosarcoma of jaw: a literature review. *J dent Shiraz Univ Med Sci* 16: 62-67, 2015.
- 12) Choong PF, Pritchard DJ, et al : Low grade central osteogenic sarcoma. A long-term followup of 20 patients. *Clin Orthop Relat Res* 322: 198-206, 1996.
- 13) Yoshida A, Ushiku T, et al : Immunohistochemical analysis of MDM2 and CDK4 distinguishes low-grade osteosarcoma from benign mimics. *Mod Pathol* 23: 1279-1288, 2010.
- 14) Pollandt K, Engels C, et al : Gsalpha gene mutations in monostotic fibrous dysplasia of bone and fibrous dysplasia-like low-grade central osteosarcoma. *Virchows Arch* 439: 170-175, 2001.
- 15) Koyama T, Kobayashi T, et al : Radiation-induced undifferentiated high-grade pleomorphic sarcoma (malignant fibrous histiocytoma) of the mandible: report of a case arising in the background of long-standing osteomyelitis and review of the literature. *Pathol Res Pract* 210: 1123-1129, 2014.
- 16) Grivennikov SI, Greten FR, et al : Immunity, inflammation, and cancer. *Clee* 140: 883-899, 2010.
- 17) Andresen KJ, Sundaram M, et al : Imaging features of low-grade central osteosarcoma of the long bones and pelvis. *Skeletal Radiol* 33: 373-379, 2004.
- 18) Kurt AM, Unni KK, et al : Low-grade intraosseous osteosarcoma. *Cancer* 65: 1418-1428, 1990.
- 19) Mardinger O, Givol N, et al : Osteosarcoma of the jaw. The Chaim Sheba Medical Center experience. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 91: 445-451, 2001.
- 20) 日本小児血液がん学会 : 第3章 骨肉腫 ; 小児がん診療ガイドライン. 2016年版, 金原出版株式会社, 東京, 2016, 103-104頁.
- 21) Sinha R, Chowdhury R, et al : Low-Grade Osteosarcoma of the Mandible. *J Maxillofac Oral Surg* 9: 186-190, 2010.