硬化性歯原性癌の1例

本多奈津子¹⁾・道 泰之¹⁾・友松伸允¹⁾
石田尚子²⁾・坂本 啓²⁾・山口 聡¹⁾

A case of sclerosing odontogenic carcinoma

HONDA Natsuko¹⁾・MICHII Yasuyuki¹⁾・TOMOMATSU Nobuyoshi¹⁾
ISHIDA Shoko²⁾・SAKAMOTO Kei²⁾・YAMAGUCHI Satoshi¹⁾

Abstract: We encountered a case of sclerosing odontogenic carcinoma that was difficult to diagnose. The patient was a 57-year-old man who presented with paralysis of the mental region. At his first visit, he was found to have a swelling in the right alveolar part of the mandible, oppressive pain, and dysesthesia of the mental region and tongue. Panoramic radiography revealed a diffuse and poorly margined radiolucency extending from the right lower canine to the right mandibular ramus. After preoperative chemotherapy, we performed right hemimandibulectomy, selective neck dissection with removal of level I lymph nodes, and reconstruction with a fibular osteoseptocutaneous flap with the patient under general anesthesia. Histopathologic examination of the resected specimens led to the diagnosis of sclerosing odontogenic carcinoma. The patient had an uneventful course without any evidence of recurrence 38 months after surgery.

Key words: sclerosing odontogenic carcinoma (硬化性歯原性癌), WHO classification (WHO 分類), immunohistochemical staining (免疫組織化学染色)

緒 言

硬化性歯原性癌は、2008年 Koutlas ら¹⁾によって報告された新しくまれな疾患である。歯原性癌腫の形態的亜型なのか、独立した疾患であるのかが議論されていたが、2017年のWHO分類において歯原性癌腫に分類された²⁾。1996年から2017年までの報告例は、国内外含め9例のみであった^{1, 3~12)}。今回我々は、生検で確定診断が得られず、手術検体で硬化性歯原性癌の診断に至った1例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 57歳, 男性。
初 診: 2016年4月。
主 訴: 右側オトガイ部の知覚鈍麻。
既往歴: 喘息, 腰椎ヘルニア。
家族歴: 特記事項なし。
生活歴: 喫煙4~5本/日×35年, 飲酒歴なし。
現病歴: 2015年5月, 右側オトガイ部の知覚鈍麻を自覚し近医脳神経外科を受診するも確定診断が得られず, 経過観察となっていた。2016年4月, 咬合の違和感を自覚し, 近医歯科を受診したところ, 右側下顎腫瘍の疑いで当科紹介受診となった。

現 症:

全身所見: 体格は中等度で, 栄養状態は良好であった。
口腔外所見: オトガイ部の突出を認めるも, 顔貌は左右対称であった。腫大したリンパ節は触知されなかった。
口腔内所見: 下顎前突で前歯部は開咬を呈していた。右側下顎歯槽骨に膨隆と軽度の圧痛を認めた(写真1)。同部の粘膜は正常であった。左側健常側の知覚を10/10とした場合に, 右側オトガイ神経支配領域に2/10, 右側舌神経支配領域に8/10の知覚鈍麻を認めた。

臨床検査所見: 血液検査で異常値は認められなかった。

¹⁾ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顔面頸部機能再建学講座顎顔面外科学分野
(主任: 依田哲也教授)

²⁾ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔機能再構築学講座口腔病理学分野
(主任: 池田 通教授)

¹⁾ Department of Maxillofacial Surgery, Division of Maxillofacial and Neck Reconstruction, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University (Chief: Prof. YODA Tetsuya)

²⁾ Department of Oral Pathology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University (Chief: Prof. IKEDA Tohru)

受付日: 2018年3月5日

採択日: 2019年8月27日

写真2 初診時パノラマX線写真
③ から右側下顎枝に及ぶ境界不明瞭なX線透過像を認める(矢印)。

写真3 単純CT
右側下顎骨骨体部から右側下顎枝にかけて広範囲にわたる骨破壊を認める(円)。

画像所見：

パノラマX線所見；③ から右側下顎枝に及ぶ境界不明瞭なX線透過像を認めた。⑦ 後方部から右側下顎枝後縁までの骨梁は不明瞭であった(写真2)。

単純CT所見；右側下顎骨骨体部から右側下顎枝にかけて境界不明瞭な病変を認めた。内部は筋と同等または低い吸収値を示し、隔壁様構造物を認めた。広範囲にわたる骨破壊像(写真3)と頬舌側の皮質骨膨隆を認め、上方では下顎孔が病変内部に含まれていた。右側上内深頸リンパ節、右側副神経リンパ節、右側顎下リンパ節、オトガイ下リンパ節、左側上内深頸リンパ節など複数個描出されたが、いずれも短径10mmを超えていなかった。

単純MRI所見；右側下顎骨を中心とした、境界が一部不明瞭な病変を認めた。下方では下歯槽神経脈管束まで広がり、後上方では下顎切痕を超え、一部が筋突起まで進展していた。また下顎骨体部において、頬側で右側咬筋、舌側で右側内側翼突筋との境界が一部でやや不明瞭であった(写真4A, B)。両側上内深頸リンパ節、両側顎下リンパ節、オトガイ下リンパ節など複数個描出されたが、いずれも短

写真4 単純MR画像

A：右側下顎骨を中心とした境界一部不明瞭な腫瘍が認められ、下歯槽神経脈管束まで含まれる(矢印)。
B：後上方では、下顎枝下顎切痕を超え、一部筋突起までの進展が疑われる(矢印)。

径10mmは超えていなかった。

PET-CT所見；右側下顎骨に強度のFDG集積(SUVmax 9.2→9.9)を認めたが、明らかな遠隔転移は認められなかった。

臨床診断；右側下顎骨悪性腫瘍。

処置および経過；右側下顎歯肉膨隆部顎骨内より生検を施行した。生検の病理組織学的診断ではH-E染色像で硝子化を伴う線維組織の増生を背景に、小型円形から紡錘形の細胞が充実性または索状に増殖、細胞密度が高く、錯綜配列もみられた。核異型は軽度であったが、淡好酸性から淡明な細胞質を認め、核分裂像が散見された(写真5)。免疫組織化学染色では、AE1/3とVimentinでび慢性に陽性、CAM5.2と α -SMAは一部に陽性反応を認めた。Ki67陽性率は全体で15%程度であった。上皮性マーカーと間葉系マーカーの両方で陽性を示し、TLE-1、Bcl-2の陽性から、滑膜肉腫の可能性を考えた。しかしながら、顎骨内原発は非典型的であり、疑問が残った。さらにp63、Calponin、CK14が陽性で明細胞性歯原性癌も疑われたが、FISH診断でEWSR1陰性であったことから除外された。組織学

写真6 術後パノラマX線写真

的に分類できず、診断は悪性腫瘍に留めた。PET-CTを撮影したところ、右側下顎骨病変相当部に強度のFDG集積(SUVmax 9.2 → 9.9)を認めたものの遠隔転移は認められなかった。

滑膜肉腫の可能性が否定できないため、2016年6月、他院整形外科に化学療法を依頼した。術前化学療法(ドキソルビシン 75mg/m², 1回)を施行後、単純CTを撮影したところ、右側下顎骨骨体部で腫瘍が増大していた。頸部リンパ節に変化は認められなかった。化学療法施行後の2016年6月、全身麻酔下で右側下顎半側切除、右側顎下部郭清、腓骨遊離皮弁による再建術を施行した(写真6)。術中迅速病理組織検査で下顎孔部の神経断端に腫瘍を認め、追加切除を行った。再度迅速病理組織検査を行い切除断端に腫瘍を認めないことを確認した。手術検体と化学療法前の生検で得られた病理組織学的所見に変化は認められなかった。

術後3年2か月を経過した現在、局所再発や転移を疑う所見はなく経過良好である。

病理組織学的所見：腫瘍は充実性で、H-E染色像では細胞密度の粗密が混在する腫瘍であった。硬化を伴う線維性組織を背景に、明るい胞体を有する多角形細胞がみられ、索状胞巣あるいはIndian file状の胞巣を形成していた(写真7A)。間質の線維増生の目立つ部分では、細いコード状の腫瘍胞巣が散在状に認められ(写真7B)、部分的に扁平上皮への分化を示す所見を認めた(写真7C)。著明な神経浸潤も確認された(写真7D, E)。免疫組織化学染色ではp63(写真8A)、AE1/3, p40は大部分で陽性反応、CK19(写真8B)、 α -SMAは一部で陽性、Ki67陽性率は高いところで約25%を示した。

右側顎下部・オトガイ下部のいずれのリンパ節にも腫瘍の転移は認められなかった。

病理組織学的診断：硬化性菌原性癌。

考 察

硬化性菌原性癌は、2008年にKoutlasら¹⁾によって初めて報告され、2017年のWHO分類で菌原性癌腫に追加され

た²⁾。緻密な硬化性間質を背景に、上皮性細胞が単層性に並んだ索状の小型胞巣を形成して増殖する腫瘍で、骨格筋浸潤や神経周囲侵襲を伴う場合が多く、壊死を伴ったとの報告はない。免疫組織化学的には、CK19, CK5/6, p63に陽性、CK7に部分的に陽性、CAM5.2には陰性を示し、細胞膜のE-cadherin染色像は報告例によりさまざまであるとされている。

渉猟した限りでの報告は9例のみ^{1,3-12)}であり、病態については未だに不明な点が多い(表1)。本邦では、2010年にIrieら⁶⁾が報告して以来新たな報告はなく、国内外問わず非常にまれな疾患である。

既知の9例と本症例を含めた10例の発症年齢は31歳から73歳で平均年齢は54.5歳、男女比は3:2で、発生部位は上顎3例、下顎7例であった。主訴は顎骨の膨隆が10例中7例と最も多く、次いでオトガイ神経麻痺が下顎症例の7例中3例であった。パノラマX線写真では、10例中9例でX線透過像が認められたが、画像検査で骨吸収が認められなかった症例もある^{10,11)}。

病理組織学的所見では、密な線維性間質の増生を伴うことが特徴である¹⁾。腫瘍細胞は巣構造を構成し、コード状構造やIndian file状の配列もみられる。免疫組織化学染色ではCK5/6, p63陽性が10例中9例と最も多く、次いでCK19陽性が10例中8例、CK7, E-cadherin陽性が10例中5例であった(表2)。CK5/6, CK19, p63陽性であることが診断において重要と考えるWHO定義では、CAM5.2は陰性とされているが、本症例ではTanら⁹⁾の報告と同様にCAM5.2の一部陽性を認めた。本症例では、Tanら⁹⁾、Hussainら⁷⁾の報告と異なりKi67陽性率が高いところで25%と高値を示したが、染色の割合は一樣ではなく低値域も認められた。

生検を行った症例すべてにおいて、生検時に硬化性菌原性癌の確定診断に至った症例はなく、複数の診断を挙げている症例や鑑別困難と記載されている症例があることから、術前での診断には苦慮すると考えられる。本症例では、画像検査での骨吸収像や知覚鈍麻から悪性腫瘍を疑った。生検では滑膜肉腫、明細胞性菌原性癌、明細胞由来の筋上皮癌などが挙げたが、確定診断は得られず、悪性腫瘍の診断に留めた。顎骨破壊を伴う浸潤性増殖を有し、硬化性の間質を背景に、明細胞が単層に並んだIndian file状構造の形成、著明な神経浸潤、紡錘形細胞のびまん性増殖、一箇所で扁平上皮を認めた。以上に加え免疫組織化学染色でのCK19, p63陽性から硬化性菌原性癌の診断に至った。現在、報告されている症例が少ないことから、特徴的な組織像や免疫組織化学染色結果が未だ確立されておらず、本症例においても、口腔外科医、病理医共に診断に苦慮した。

治療に関しては、本症例を含め現在までに報告されてい

写真1 初診時口腔内写真
右側下顎大白歯部に歯肉の膨隆を認める(矢印)。

写真5 生検時の病理組織像(H-E染色, $\times 100$)
小型円形～紡錘形の細胞が充実性あるいは索状に増殖している。細胞密度が高く、錯綜配列もみられる。

写真7 手術検体の病理組織像

- A: 硬化を伴う線維性組織(*)を背景に、明るい胞体を有する多角形細胞がみられ、索状胞巣あるいは Indian file 状の胞巣(矢印)を形成している(H-E染色, $\times 200$)。
 B: 索状の小胞巣を形成して増殖する腫瘍細胞(矢印)と硬化性線維組織(*) (免疫組織化学染色 AE1/3, $\times 200$)。
 C: 部分的に扁平上皮への分化を示している(矢頭)(H-E染色, $\times 100$)。
 D: 神経浸潤を認める(H-E染色, $\times 200$)。
 E: AE1/3 陽性上皮性腫瘍細胞の神経浸潤を認める(免疫組織化学染色 AE1/3, $\times 200$)。

写真8 各種マーカーによる免疫組織化学染色

- A: 大部分で陽性反応を示している(p63, $\times 400$). B: 染色は弱い、一部に陽性反応を示している(CK19, $\times 400$)。

表1 硬化性歯原性癌の報告例

		年齢	性別	部位	症状	生検時診断	神経浸潤	画像所見	治療法	経過
1	Koutlas et al ¹⁾ (Koutlas et al ⁴⁾)	72	M	下顎	膨隆 オトガイ 神経麻痺	歯原性腫瘍	+	歯槽骨の吸収	拡大切除 両側頸部郭清	5年生存 再発なし
2	Koutlas et al ¹⁾ (Landwehr et al ³⁾)	46	F	下顎	疼痛	エナメル上皮腫	+	境界不明瞭な X 線透過像 頰側皮質骨の穿孔 舌側皮質骨の非薄化	拡大切除	12年生存 再発なし
3	Koutlas et al ¹⁾ (Chaisuparat et al ⁵⁾)	73	F	上顎	膨隆	原発性骨内性歯原性癌	+	境界不明瞭な X 線透過像	上顎部分切除 放射線治療	3年6か月生存 再発なし
4	Irie et al ⁶⁾	67	M	下顎	オトガイ 神経麻痺	良性の線維性骨病変	+	頰側皮質骨の 破壊と非薄化 X 線透過像と不透過像の混在	掻爬術 追加切除 動注化学療法	術後8か月で再発 下顎部分切除 1年3か月生存
5	Hussain et al ⁷⁾	54	M	上顎	膨隆	転移性の鑑別困難な 扁平上皮癌	—	境界明瞭な X 線透過像 犬歯の歯根吸収像 不規則な骨吸収	上顎部分切除	1年7か月生存 再発なし
6	Saxena et al ⁸⁾	42	M	下顎	膨隆	転移性腫瘍 原発性骨内性歯原性癌 骨芽細胞癌 明細胞性歯原性癌	+	境界明瞭な単房性の X 線透過像 頰舌側皮質骨の破壊	下顎半側切除	10か月生存 再発なし
7	Tan et al ⁹⁾	31	F	下顎	膨隆	生検なし	—	境界明瞭な X 線透過像	摘出	1年生存 再発なし
8	Wood et al ¹¹⁾ (Gordon et al ¹⁰⁾)	43	F	上顎	膨隆	腺癌 NOS	+	異常所見なし	上顎部分切除	1年5か月生存 再発なし
9	Hanisch et al ¹²⁾	60	M	下顎	膨隆	扁平上皮癌	—	境界明瞭な X 線透過像 皮質骨の穿孔を伴う 不明瞭な溶解性変化	下顎半側切除 根治的頸部郭清	9か月生存 再発なし
10	自験例	57	M	下顎	オトガイ 神経麻痺	滑膜肉腫 悪性腫瘍	+	不明瞭な X 線透過像 不明瞭な骨梁 広範囲にわたる骨破壊	下顎半側切除 顎下部郭清	3年2か月生存 再発なし

著者名括弧内併記は同一症例を示す

表2 免疫組織化学染色による発現の比較

	CK7	CK5/6	CK19	p63	E-cadherin	Ki67	p53	p40	p16	SMA	Vimentin	CAM5.2	CAM5.3	p16	PgR	AE 1/3	S-100
Koutlas et al ¹⁾																	
Landwehr et al ³⁾																	
Koutlas et al ⁴⁾	+	+	+	+	+												
Chaisuparat et al ⁵⁾																	
Irie et al ⁶⁾	+	+	+	+													
Hussain et al ⁷⁾		+	+			< 3 %											
Saxena et al ⁸⁾		+		+													
Tan et al ⁹⁾	+	+	+	+	+	< 2 %	+		+			+	+	+	+		
Wood et al ¹¹⁾	+	+	+	+		+											
Gordon et al ¹⁰⁾																	
Hanisch et al ¹²⁾		+		+				+									
自験例			+	+		max25%	+	+		+	+	+				+	+

空欄は未施行を示す

る症例すべてに外科的治療法が選択されており、切除8例、摘出1例、掻爬1例であった。切除または摘出を行った症例では再発を認めていない。しかし、Irieら⁶⁾の報告では、術前の病理組織学的診断にて良性病変と診断され掻爬術を施行し、術後8か月で再発を認めている。

なお、神経浸潤を示す症例が7例と多く、本症例においても神経浸潤が著明に認められた。一方、頸部リンパ節転移や遠隔転移を認めた報告はなく、本症例でも頸部リンパ節および遠隔転移の所見は認められなかった。

以上より、硬化性歯原性癌は、適切な外科処置により比較的良好的な予後が得られると考えられる。本症例では、生検時診断の滑膜肉腫に基づき術前化学療法を施行したが、効果は認められなかった。また、術後治療として放射線治療が10例中2例で、化学療法が10例中1例で行われていたが、その治療効果は不明である。転移や再発症例が少ないことから、安全域を十分に確保した外科的切除を行えば、現在のところ術後補助療法は不要と考えられ、本症例についても術後治療は行っていない。現在、術後3年2か月を経過しているが、再発、転移所見は認められてない。しかしながら、今後も十分な期間にわたって慎重な経過観察を行う必要があると考えている。

結 語

今回我々は、硬化性歯原性癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え、報告した。

本論文の要旨は第202回（公社）日本口腔外科学会関東支部学術集会（2016年12月、東京）において発表した。

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) Koutlas IG, Allen CM, et al : Sclerosing odontogenic carcinoma : A previously unreported variant of a locally aggressive odontogenic neoplasm without apparent metastatic potential. *Am J Surg Pathol* 32: 1613-1619, 2008.

2) WHO classification of odontogenic and maxillofacial bone tumors at: <http://www.jsop.or.jp/wp/wp-content/uploads/2017/04/WHO2017-Ch8.pdf> Accessed April, 2017.

3) Landwehr D and Allen C : Aggressive odontogenic epithelial neoplasm mimicking metastatic breast carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 82: 206, 1996.

4) Koutlas IG, Warnock G, et al : "Intraosseous" sclerosing carcinoma of possible odontogenic origin: report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 100: 187, 2005.

5) Chaisuparat R, Coletti D, et al : Primary intraosseous odontogenic carcinoma arising in an odontogenic cyst or de novo : a clinicopathologic study of six new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101: 194-200, 2006.

6) Irie T, Ogawa I, et al : Sclerosing odontogenic carcinoma. *Pathol Int* 60: 694-700, 2010.

7) Hussain O, Rendon AT, et al : Sclerosing odontogenic carcinoma in the maxilla : a rare primary intraosseous carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 116: e283-e286, 2013.

8) Saxena S, Kumar S, et al : Sclerosing odontogenic carcinoma-an enigma. *Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 115: 840, 2013.

9) Tan SH, Yeo JH, et al : An intraosseous sclerosing odontogenic tumor predominantly composed of epithelial cells : relation to (so-called) sclerosing odontogenic carcinoma and epithelial-rich central odontogenic fibroma. *Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 118: e119-e125, 2014.

10) Gordon P, Morrison J, et al : A case report of sclerosing odontogenic carcinoma of the hard palate. *Br J Oral Maxillofac Surg* 53: e49, 2015.

11) Wood A, Young F, et al : Sclerosing odontogenic presenting on the hard palate of a 43-years-old female: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 122: e204-e208, 2016.

12) Hanisch M, Baumhoer D, et al : Sclerosing odontogenic carcinoma : current diagnostic and management considerations concerning a most unusual neoplasm. *Int J Oral and Maxillofac Surg* 46: 1641-1649, 2017.