舌尖部に生じた嚢胞腺癌の1例

三浦千佳^{1,2)}・道泰之¹⁾・道川千絵子¹⁾
福井 怜³⁾・栢森 高⁴⁾・山口 聡¹⁾

A case of cystadenocarcinoma arising in the apex of the tongue

MIURA Chika^{1,2)}・MICHY Yasuyuki¹⁾・MICHIKAWA Chieko¹⁾
FUKUI Rei³⁾・KAYAMORI Kou⁴⁾・YAMAGUCHI Satoshi¹⁾

Abstract: Cystadenocarcinoma is one example of a rare salivary gland tumor, and the most common its location is the parotid gland. We report a case of cystadenocarcinoma arising in the apex of the tongue. The patient was a 53-year-old woman who was referred to our hospital for evaluation of a tumor of the tongue. The lesion was well-circumscribed, elastic hard, and painless; it was 14 mm in diameter and arose in the apex of the tongue. After a biopsy specimen was obtained and analyzed, adenocarcinoma was diagnosed. Under general anesthesia, partial resection of the tongue was performed. The histopathological diagnosis was cystadenocarcinoma, showing large and small cystic tumors that featured papillary proliferations of cuboidal to columnar neoplastic cells with mucus production. The tumor had proliferated into the surrounding tissue. There was no recurrence or metastasis during the 4 years and 2 months of postoperative follow-up.

Key words: cystadenocarcinoma (嚢胞腺癌), adenocarcinoma, NOS (腺癌, NOS), salivary gland tumor (唾液腺腫瘍), tongue (舌), minor salivary glands (小唾液腺)

緒 言

嚢胞腺癌は、卵巣、胆のう、膵臓、乳腺、甲状腺などに多く、顎口腔領域での頻度は低い¹⁾。その発生頻度は全唾液腺腫瘍中の0.18%程度で²⁾、耳下腺に最も多く、次いで口蓋、上唇が好発部位とされている³⁾。今回われわれは、舌尖部に生じた嚢胞腺癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：53歳、女性。
初 診：2014年5月。
主 訴：舌の腫瘍。

既往歴：乳癌（2008年、左乳房円状部分切除術施行）。

現病歴：2013年8月、舌にしこりを自覚するも放置し、2014年5月、近医歯科を受診し精査のため当科紹介受診となった。

口腔外所見：顔面、頸部に腫脹など認めなかった。

口腔内所見：左側舌尖部に14mm大の境界明瞭、弾性硬、無痛性の腫瘍性病変を認めた。舌粘膜表面は正常であった（写真1）。

画像所見：超音波検査で、左側舌尖の粘膜下に14×11mm大の境界明瞭、内部やや不均一な腫瘍性病変を認めた（写真2）。造影CT画像では、左側舌尖に境界不明瞭で内

¹⁾ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎顔面外科学分野

（主任：依田哲也教授）

²⁾ 荏原病院歯科口腔外科

（主任：長谷川士朗医長）

³⁾ 日本大学歯学部病理学講座

（主任：浅野正岳教授）

⁴⁾ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔病理学分野

（主任：池田 通教授）

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

²⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Ebara Hospital (Chief: Dr. HASEGAWA Shiro)

³⁾ Department of Pathology, Nihon University School of Dentistry (Chief: Prof. ASANO Masatake)

⁴⁾ Department of Oral Pathology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University (Chief: Prof. IKEDA Toru)

受付日：2017年11月19日

採択日：2019年2月26日

部不均一な増強領域を認めた。造影 MR 画像では、舌尖やや左側寄りに境界明瞭な T1 強調で筋と同等、T2 強調で不均一な筋より高信号を示す軟部腫瘍を認め、ガドリニウム造影によって内部は不均一な信号増強効果を認めた (写真 3A, B)。ダイナミック曲線は良性腫瘍を疑う漸増型を示した。FDG-PET/CT 画像では、左側舌尖部に FDG の集積像を認めた (SUVmax = 5.8) が、その他の部位に FDG 集積は認めなかった (写真 4)。

臨床診断：左側舌癌 cT1N0M0。

処置および経過：2014 年 7 月、生検を施行したところ、Adenocarcinoma との病理組織学的診断を得た。既往の乳癌の病理標本は非浸潤性乳管癌であり、生検材料と比較検討したが、乳癌からの転移は否定的であった。2014 年 8 月、全身麻酔下に左側舌部分切除術を施行した (写真 5)。腫瘍周囲に 10mm 以上の安全域を設定し、後方を V 字型に切除した。肉眼的に腫瘍の露出は認めず、また、深部断端の術中迅速病理組織検査にて腫瘍細胞が認められないことを確認し、創部を縫縮した。現在術後 4 年 2 か月が経過しているが、経過は良好で再発転移は認めていない。

切除標本の病理組織学的所見：剖面の肉眼的所見では、辺縁不整、境界やや不明瞭な白色充実性の腫瘍であった。病理組織学的に粘液産生を伴う立方状～円柱状の腫瘍細胞が乳頭状・嚢胞状に増殖する高分化型腺癌であり、腫瘍細胞は核の大小不同など軽度の細胞異型を示し、単層性～偽重層性配列を成し、部分的に核の重積を伴って密に増殖しながら嚢胞内腔に乳頭状増殖していた。被覆粘膜上皮との連続性は認められず、一部に被膜様の組織の形成があるものの、被膜形成は不明瞭であった。扁平上皮への分化やオンコサイト化生、壊死は認められなかった。Ki-67 の標識率は約 30% と高値で、とくに乳頭状増殖を示す部位ではより多くの Ki-67 陽性細胞を認めた (写真 6)。

病理組織学的診断：嚢胞腺癌。

考 察

嚢胞腺癌は、2005 年の WHO 分類 (第 3 版) において嚢胞腺腫の悪性型と位置付けられ、papillary cystic な増殖パターンを主体としながら、他の唾液腺腫瘍の特徴を欠く癌腫群と定義されている¹⁾。2017 年の WHO 分類 (第 4 版) では、未分化型腺癌、導管腺癌、粘液性嚢胞腺癌、乳頭状嚢胞腺癌、腸管型腺癌とともに腺管形成および腺系への分化傾向を呈するとされる腺癌 NOS に含まれた⁴⁾。本症例は、嚢胞腺腫、低悪性篩状嚢胞腺癌、乳頭状嚢胞状亜型の腺房細胞癌、導管癌などの部分像として、嚢胞状や papillary cystic な増殖パターンを呈する各種唾液腺腫瘍との鑑別を要した。篩状や充実性の増殖像はなく、腫瘍細胞は軽度の異型を有し、明らかな二相性は確認できないことに加え、

写真 2 超音波検査

左側舌尖の粘膜下に 14×11mm 大の境界明瞭、内部やや不均一な mass を認める。

構成する腫瘍細胞の免疫染色性を総合的に評価し、嚢胞腺癌の診断に至った。

嚢胞腺癌は発育緩慢で無症候性であり、症状出現から受診するまで平均 14 か月、最長 5 年とされている⁵⁾。平均年齢は 60 歳、発生由来は耳下腺が多く 60～88% とされ^{6,7)}、Foss ら⁶⁾によると、小唾液腺に発生したものは 35%、小唾液腺のなかでは口唇が 14% と最も多く、舌は 3.5% であった。また小唾液腺癌は全小唾液腺腫瘍の 22% 程度であるが、小唾液腺由来の嚢胞腺癌は小唾液腺癌の 2% 程度とされている⁸⁾。舌に発生した嚢胞腺癌は、渉猟し得た限りでは、本症例も含め 15 例であった^{6,9-21)} (表 1)。

低悪性度の腫瘍は、術前の画像での診断は困難であり、嚢胞腺癌においても術前の画像診断での鑑別は困難とされる。Koç ら²²⁾は、嚢胞腺癌の MRI 所見について、T1 強調像で低信号、不均一、境界は比較的明瞭な腫瘍で浸潤はあまりみられず、T2 強調像では嚢胞成分は高信号、固形成分は不均一な信号強度となると報告している。また、Enomoto ら²³⁾は、嚢胞成分を示す唾液腺を含む上頸部の腫瘍は嚢胞腺癌を鑑別診断に含めるべきとしている。本症例は、MRI で内部不均一であったが嚢胞形成は認められず、腫瘍が 14mm 大と小さいこともあり画像診断学的な鑑別は困難であった。

嚢胞腺癌に対する標準治療は局所切除であり、放射線治療や化学療法の有効性は明らかにされておらず、頸部の予防郭清は推奨されていない⁷⁾。しかし、治療抵抗性で BRAF 遺伝子変異 (BRAF V600E への変異) を認めた嚢胞腺癌に対し、BRAF 阻害剤 (ベムラフェニブ) を用い腫瘍の縮小を認めた報告では、今後、唾液腺癌の分子生物学的研究も重要であると述べている²⁴⁾。

嚢胞腺癌は低悪性に分類され、疾患特異的 5 年生存率は

写真1 初診時の口腔内写真
左側舌尖部に14mm大の境界明瞭、弾性硬の腫瘍を認める。

写真4 FDG-PET/CT画像
左側舌尖部にFDGの集積像を認める (SUVmax = 5.8)。

写真5 手術写真
全身麻酔下に、舌部分切除術を施行。安全域は1cmに設定し、後方をV字型に切除した。

写真3 造影MR画像

A: T2強調画像。内部不均一な、筋より高信号を示す軟部腫瘍を認める (矢印)。
B: ガドリニウム造影によって内部は不均一な信号増強効果を認める (矢印)。
T2強調画像と比較すると、嚢胞形成は明らかではない。

写真6 切除標本の病理組織学的画像

A: 切除標本の断面 (固定後): 白色充実性の腫瘍を認める。
B: H-E 染色 ×25 (6Aの黄色枠部分): papillary cystic な増殖パターンを呈して拡がる粘膜下腫瘍を認める。腫瘍の境界は比較的明瞭だが、被膜形成は不明瞭である。
C: H-E 染色 ×100: 大小多数の嚢胞形成を伴い、嚢胞内腔に乳頭状に増殖している。
D: H-E 染色 ×200: 立方状～高円柱状の腫瘍細胞が、軽度の核異型、核の重積、配列不整を伴いながら乳頭状構造を主体として増殖している。
E: Ki-67 免疫染色 ×200: Ki-67 標識率は約30%と高値を示している。

表1 舌に発生した嚢胞腺癌(乳頭状嚢胞腺癌)の報告例

症 例	報告者	報告 年	部位	年 齢	性 別	腫瘍径 (mm)	初診時 頸部リンパ節 転移	生検 (FNA)	初回治療	病理組織学的 転移リンパ節 の個数	再発 (時期)	再発時の治療	経過 観察 期間	転帰
1	Goldblatt ら ⁹⁾	1987	不明	—	—	—	不明	不明	腫瘍切除	—	不明	不明	6 年	不明
2	Foss ら ⁶⁾	1996	不明 (2 例)	—	—	—	不明	不明	腫瘍切除	—	なし	不明	59 か月 (平均)	不明
3	Pollett ら ¹⁰⁾	1997	舌下面 (前方)	80	男	40×30	あり	乳頭状 嚢胞腺癌	腫瘍切除, 両側頸部郭清 前腕皮弁再建	4 個	局所再発 頸部再発 (6 か月)	放射線外照射 (照射線量不明)	6 か月	担癌 生存
4	堀川ら ¹¹⁾	2000	舌縁 (後方)	50	女	30×20	なし	(FNA: classIII)	腫瘍切除→ 放射線外照射 55.6Gy	—	なし	—	1 年	無病 生存
5	Nakagawa ら ¹²⁾	2002	舌縁 (前方)	72	男	35×20	あり	腺癌	半側切除, 頸部郭清 前腕皮弁再建	2 個	なし	—	8 か月	無病 生存
6	Spinato ら ¹³⁾	2002	舌縁	71	男	22×20	なし	(FNA: 診断 つかず)	腫瘍切除	—	頸部転移 (18 か月)	頸部郭清+放射線外 照射(照射線量不明) →15 か月で遠隔転移	3 年	原病死
7	岡崎ら ¹⁴⁾	2005	舌縁	72	男	35×20	不明	腺癌	舌半側切除, 頸部郭清 前腕皮弁再建	3 個	局所再発 (9 か月)	腫瘍摘出→1 年 4 か月 で局所再発のため放 射線外照射 70Gy	2 年 3 か月	他病死 (胃癌)
8	Grunstein ら ¹⁵⁾	2006	舌縁	63	女	50×30	なし	なし	切除生検	—	なし	—	不明	不明
9	菅谷ら ¹⁶⁾	2007	舌根	70 代	女	20	なし	乳頭状 嚢胞腺癌	腫瘍切除	—	なし	—	6 か月	無病 生存
10	Metgud ら ¹⁷⁾	2007	舌下面	60	女	60×40	あり	乳頭状 嚢胞腺癌	腫瘍切除, 頸部郭清→ 放射線外照射 (照射線量不明)	0 個	なし	—	1 年	無病 生存
11	Mlika ら ¹⁸⁾	2010	舌根	79	男	30	なし	乳頭状 嚢胞腺癌	腫瘍切除	—	なし	—	1 年	無病 生存
12	Etit ら ¹⁹⁾	2011	舌縁	57	女	18×10	あり	不明	腫瘍切除, 頸部郭清→ 放射線外照射 60Gy	9 個	なし	—	3 年	無病 生存
13	Mohri ら ²⁰⁾	2015	舌根	73	女	18×15	なし	乳頭状 嚢胞腺癌	腫瘍切除	—	なし	—	4 年	無病 生存
14	Mukaigawa ら ²¹⁾	2016	舌尖	66	男	14	あり	なし	腫瘍摘出→ 部分切除, 両側頸部郭清	6 個	頸部再発 (17 か月)	頸部郭清	2 年 9 か月	無病 生存
15	自験例	2019	舌尖	53	女	14×14	なし	腺癌	腫瘍切除	—	なし	—	3 年	無病 生存

97%, 10 年生存率は 81.4%とする報告がある⁷⁾。Foss ら⁶⁾は、再発は 7.5%, 期間は 18~122 か月、望月ら²⁵⁾の報告では、転移や再発をきたした症例は 26%とされ、その期間は術後 3 か月から 43 年と長期経過後の再発転移を認めている。また、初回治療時に頸部リンパ節転移を認めたものは 5~6 %程度^{6, 7)}であるが、57 例中 1 例が 55 か月後に後発頸部リンパ節転移を認めたとの報告⁶⁾や、4 例中 3 例(7 か月後, 17 か月, 24 か月と 43 か月後に 2 度)に後発頸部リンパ節転移を認めたとの報告がある²¹⁾。遠隔転移はほとんどないと言われている⁶⁾が、初回手術後 17 年で肺、脊髄に転移を認めたとする報告²⁶⁾や、高悪性度の嚢胞腺癌の報告^{10, 13)}も多数みられ、初回手術後も長期にわたって厳重な経過観察が必要と考えられる。

Foss ら⁶⁾の報告では、嚢胞内腔を裏装する腫瘍細胞の形状

を small cuboidal cell type, large cuboidal cell type, tall columnar cell type, 混合型の 4 種類に分類したところ、リンパ節転移をきたした症例の 75%が tall columnar cell type であり、これらは転移能が高いとされている。また、Ki-67 染色による標識率が 20~27%の症例で核異型が強くみられ、ほぼ発現がみられない症例では核異型が弱いとの報告があり^{20, 27)}、Ki-67 の標識率が高いと高悪性型の可能性が高く、再発や転移に関してより注意が必要と考えられる。Lasen ら²⁸⁾は、176 例の唾液腺癌における Ki-67 の標識率の中央値 26%をカットオフ値として予後が悪くなることを報告している。本症例では、立方状や円柱状の裏装上皮が認められ腫瘍細胞の形状は混合型であったが、Ki-67 の標識率が約 30%と高値であったことから、再発や転移のリスクを考慮し今後も慎重な長期経過観察を行うべきと考えられている。

結 語

今回われわれは、舌尖部に生じた嚢胞腺癌の1例を経験したので報告した。術後4年2か月経過し、再発・転移は認められないが、今後も長期にわたる慎重な経過観察が必要と考えられた。

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) Barnes L, Eveson JW, et al : World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of head and neck tumors. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2005, p232.
- 2) Gary LE and Paul LA : Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Salivary Glands, 4th Series. Washington DC; Armed Forces Institute of Pathology: 281-289, 2005.
- 3) 大内知之：嚢胞腺癌。森永正二郎，高田 隆，他編；腫瘍病理鑑別診断アトラス 頭頸部腫瘍Ⅰ唾液腺腫瘍。第1版，文光堂，東京，2015，62-64頁。
- 4) Leivo I, Brandwein-Gensler M, et al : Adenocarcinoma, NOS. In El-Naggar AK, Chan JKC, eds ; WHO Classification of Head and Neck Tumors. IARC Press, Lyon, 2017, p171-172.
- 5) 渡辺直人，吉川琢磨，他：頬粘膜乳頭状嚢腺癌の1例。頭頸部外 15: 61-64, 2005.
- 6) Foss RD, Ellis GL, et al : Salivary gland cystadenocarcinomas. A clinicopathologic study of 57 cases. Am J Surg Pathol 20: 1440-1447, 1996.
- 7) Cai CF, Sun JY, et al : Clinicopathological characteristics, treatment, and survival outcomes of cystadenocarcinoma of the salivary gland: a population-based study. OncoTargets and therapy 9: 6569-6572, 2016.
- 8) Toida M, Shimokawa K, et al : Intraoral minor salivary gland tumors : a clinicopathological study of 82 cases. Int J Oral Maxillofac Surg 34: 528-532, 2005.
- 9) Goldblatt LI and Ellis GL : Salivary gland tumors of the tongue. Analysis of 55 new cases and review of the literature. Cancer 60: 74-81, 1987.
- 10) Pollett A, Perez-ordonez B, et al : High-grade papillary cystadenocarcinoma of the tongue Histopathology 31: 185-188, 1997.
- 11) 堀川拓郎，山根源之，他：舌に発生した乳頭状嚢腺癌の1例。口腔腫瘍 12: 337-341, 2000.
- 12) Nakagawa T, Hattori K, et al : Papillary cystadenocarcinoma arising from minor salivary glands in the anterior portion of the tongue: a case report. Auris Nasus Larynx 29: 87-90, 2002.
- 13) Spinato R, Abramo A, et al : Highly malignant papillary cystadenocarcinoma of the tongue : a case report. Acta Otorhinolaryngol Ital 22: 86-89, 2002.
- 14) 岡崎鈴代，服部賢二，他：小唾液腺腫瘍6例。耳鼻臨床 98: 395-400, 2005.
- 15) Grunstein E and Kacker A : Salivary gland cystadenocarcinoma of the mobile tongue, low-grade papillary adenocarcinoma variant : a case report. Ear Nose Throat J 85: 829-830, 2006.
- 16) 菅谷明子，井口郁雄，他：正中下口唇下顎骨舌切断法にて摘出した左舌根部乳頭状嚢胞腺癌の1例。岡山済生会病誌 39: 52-57, 2007.
- 17) Metgud R, Kalburge J, et al : Papillary cystadenocarcinoma of the tongue. J Oral Maxillofac Pathol 11: 63-65, 2007.
- 18) Mlika M and Chelly I : Salivary gland cystadenocarcinoma of the tongue : A case report and literature review. Medical Case Studies 1: 1-4, 2010.
- 19) Etit D, Ekin N, et al : Papillary cystadenocarcinoma originating from a minor salivary gland with lymph node metastases. Ear Nose Throat J 90: 6-7, 2011.
- 20) Mohri T, Terada T, et al : Two Cases of Papillary Cystadenocarcinoma of the Root of the Tongue. Practica Oto-Rhino-Laryngologica 108: 851-858, 2015.
- 21) Mukaigawa T, Hayashi R, et al : Cystadenocarcinoma of the salivary glands with potential lymph node metastasis. Auris Nasus Larynx 43: 340-344, 2016.
- 22) Koç M, Yanilmaz M, et al : MRI findings of papillary cystadenocarcinoma of the submandibular gland. Diagn Interv Radiol 16: 20-23, 2010.
- 23) Enomoto K, Yamashita H, et al : A case of cystadenocarcinoma of the ectopic salivary gland : comparison of pre-operative ultrasound, CT and MR images with the pathological specimen. Dentomaxillofacial Radiology 41: 349-354, 2012.
- 24) Boyrie S, Fauquet I, et al : Cystadenocarcinoma of the parotid : case report of a BRAF inhibitor treatment. SpringerPlus 2: 679, 2013.
- 25) 望月美江，石井純一，他：急速に進行した下顎歯肉部嚢胞腺癌の1例。日口外誌 53: 169-173, 2007.
- 26) Slootweg PJ : Low-grade adenocarcinoma of the oral cavity : polymorphous or papillary? J Oral Pathol Med 22: 327-330, 1993.
- 27) 伊藤良平，小林 恒，他：上唇に発生した嚢胞腺癌の1例。日口外誌 62: 19-24, 2016.
- 28) Larsen SR, Bjørndal K, et al : Prognostic significance of Ki-67 in salivary gland carcinomas. J Oral Pathol Med 41: 598-602, 2012.