上顎歯肉に発症した Microcystic adnexal carcinoma の 1 例

栗尾 奈愛¹⁾・鎌田久美子¹⁾・北川 巧¹⁾
工藤保誠²⁾・石丸直澄²⁾・宮本洋二¹⁾

A case of microcystic adnexal carcinoma arising in the upper gingiva

KURIO Naito¹⁾・KAMADA Kumiko¹⁾・KITAGAWA Takumi¹⁾
KUDO Yasusei²⁾・ISHIMARU Naozumi²⁾・MIYAMOTO Yoji¹⁾

Abstract: Microcystic adnexal carcinoma (MAC) is a rare malignant tumor of skin appendages. MAC grows slowly, but is locally aggressive. The metastatic potential is low, but the recurrence rates are very high owing to insufficient dissection. The most common location of MAC is the skin of the midface of middle-aged adults. There has been no report about MAC arising in the gingiva. We report here an extremely rare case of MAC of the upper gingiva in a 53-year-old woman. She presented to our hospital with a 6-year history of a gradually increasing gingival mass. Intraoral examination revealed a smooth, poorly circumscribed mass with white granules resembling Fordyce spots on her upper gingiva. There was no bone destruction or regional lymph node swelling. The histopathological diagnosis was a tumor of skin appendages. Tumor resection was performed. Postoperative pathological examination revealed that the tumor differentiated into hair follicles and the sweat-gland-like structures and deeply infiltrated into muscle, perineural spaces, and bone. Since the surgical margins were positive, additional resection was performed after preoperative mapping biopsy. Finally, the tumor was completely excised. No tumor recurrence or metastasis have been observed over 1 year.

Key words: microcystic adnexal carcinoma (微小嚢胞性付属器癌), perineural infiltration (神経浸潤), bone infiltration (骨浸潤), oral mucosa (口腔粘膜)

緒 言

Microcystic adnexal carcinoma (MAC) は、1982 年に Goldstein ら¹⁾により提唱された、まれな皮膚付属器の悪性腫瘍である。病理組織学的に腫瘍細胞は毛包系や汗腺系への分化を示し、増殖は緩徐だが、強い局所浸潤性を示す。そのため、広範囲に浸潤し、不完全切除になることが多く、再発率の高い腫瘍である。口腔粘膜に生じる MAC はきわめてまれで、歯肉に発症した MAC の報告はない。今回わ

れわれは、上顎歯肉に発症したきわめてまれな MAC の 1 例を経験したので、文献学的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：53 歳，女性。

初 診：2018 年 11 月。

主 訴：上顎前歯部歯肉の腫瘍。

既往歴：高血圧症，バセドウ氏病，子宮筋腫。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2012 年頃から右側上顎歯肉の腫瘍を自覚していたが、痛みがないため放置していた。その後、同病変が緩徐に増大してきたため、2018 年 5 月に近在歯科を受診、2018 年 11 月に精査加療を目的に当科を紹介され受診した。

現 症：

全身所見：体格はやや肥満，栄養状態は良好。

口腔外所見：顔貌は左右対称。上唇皮膚は正常で、皮下腫瘍は認めなかった。所属リンパ節に腫脹は認めなかった。

口腔内所見：21 の歯槽部から歯肉頰移行部に境界不

¹⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部口腔外科学分野
(主任：宮本洋二教授)

²⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部口腔分子病態学分野
(主任：石丸直澄教授)

¹⁾ Department of Oral Surgery, Institute of Biomedical Science,
Tokushima University Graduate School (Chief: Prof.
MIYAMOTO Yoji)

²⁾ Department of Oral Molecular Pathology, Institute of
Biomedical Science, Tokushima University Graduate
School (Chief: Prof. ISHIMARU Naozumi)

受付日：2020 年 3 月 8 日

採択日：2020 年 6 月 23 日

明瞭で弾性硬の腫瘤性病変を認めた。表面平滑で、一部にフォードイス斑様の顆粒状病変や色素沈着を認めた(写真1)。

画像所見：単純CTでは腫瘤部の皮質骨は粗造だが明らかな骨吸収像は認めなかった(写真2A)。造影CTで、右側上顎前歯部に28×10mm大の造影性の低い、充実性腫瘤を認めた(写真2B)。造影MRIでも同部に内部不均一な充実性腫瘤を認めた(写真3)。上唇皮膚と連続性はなかった。頸部に有意なリンパ節腫脹は認めなかった。

臨床診断：上顎歯肉腫瘍。

処置および経過：上記の臨床診断下に、生検を行った。生検標本の病理組織学的診断で、皮膚付属器由来の良性腫瘍の可能性が高いが、一部の腫瘍胞巣が筋層へ浸潤しており、低悪性度腫瘍の可能性も否定はできないと診断された。

2018年12月、全身麻酔下に上顎部分切除術を施行した。悪性腫瘍の可能性も考慮し、術中迅速病理診断を併用して臨床的腫瘍の範囲(写真4A, B：白破線)から7mm以上の安全域を設けて切除した(写真4A, B：青破線)。骨は歯槽突起の高さで切除した(写真4C)。術中迅速病理診断で口蓋側歯肉の切除断端(写真4B：▲)に腫瘍細胞を認めたため、同部からさらに5mm程度離れた部位まで追加切除した(写真4B：緑破線)。追加の術中迅速病理診断を行い、切除断端に腫瘍がないことを確認して手術を終了した。

切除標本の病理組織学的検査では、皮膚付属器様構造を示す腫瘍胞巣を認め、中心表層部から辺縁深部に向かって微小な腫瘍胞巣を形成しつつ、筋層や神経周囲、顎骨内に浸潤していた。病理組織学的診断はmicrocystic adnexal carcinomaであった。唇側深部の切除断端に腫瘍胞巣が近接し、口蓋側歯肉の切除断端深部(写真4B：■)に微小な腫瘍胞巣を認めた。また、術中迅速病理検査検体の永久標本の一部に微小な腫瘍胞巣を認めた。さらに、顎骨の切除断端に腫瘍胞巣の浸潤を認めた。

以上から、追加切除術を予定した。しかし、臨床的な腫瘍の浸潤範囲の判断が困難で、さらに術中迅速病理診断で検知できない微小な腫瘍胞巣も認めたこと、また、術中にすべての切除断端の検査が難しいことから、追加切除術の7日前に、切除範囲決定のため複数か所の生検(mapping biopsy)(写真5A, B)を行い、病理組織学的に腫瘍細胞がないことを確認して切除線(写真4A, B：黄破線)を設定した。2019年1月、全身麻酔下に、術前に設定した切除線で、術中迅速病理診断を併用して上顎部分切除術を施行した(写真5C, D)。術後の病理組織学的検査で切除断端に腫瘍細胞は認めなかった。現在、術後1年以上が経過しているが再発、転移所見は認めていない。

生検標本の病理組織学的所見：

H-E染色：腫瘍は被覆上皮と連続なく、基底細胞様細胞

写真2 初診時CT画像(水平断像)

- A：単純CTでは、腫瘤に接する皮質骨はやや粗造である(矢頭)が、明らかな骨吸収像は認められない。
B：造影CTで、右側上顎前歯部に28×10mm大の造影性の低い、充実性腫瘤(矢頭)を認める。

写真3 初診時MR画像(水平断像)

Gd造影T1強調画像で、右側上顎前歯部に造影性の低い、内部不均一な充実性腫瘤(矢頭)を認める。

が、大小の胞巣を形成して増殖していた(写真6A)。腫瘍表層では毛包系分化を示す角質囊腫を伴った腫瘍胞巣が多く(写真6B)、深層では汗管腔様構造を示す腫瘍胞巣を認めた。一部の腫瘍胞巣が周囲筋組織への浸潤性増殖を認めたが、異型や核分裂像は、ほとんど認めなかった(写真6C)。

免疫組織化学染色：腫瘍細胞は上皮細胞、基底細胞のマーカーであるAE1/AE3、p63に陽性で、角質囊腫内容物や管腔様構造壁細胞の一部にエクリン汗腺マーカーのcarcino-embryonic antigen (CEA)、管腔マーカーのepithelial membrane antigen (EMA)が陽性であった。 α -smooth muscle actin (α -SMA)、S-100は陰性であった。Ki-67の標識率は3～5%であった(写真6D)。

生検標本の病理組織学的診断：皮膚付属器由来の良性腫瘍あるいは低悪性度腫瘍。

初回切除標本の病理組織学的所見：生検標本と同様の所見に比べ、腫瘍の辺縁や深部で微小な腫瘍胞巣が筋層や神経周囲に浸潤していた(写真7A, B)。同部のKi-67標識率は10～15%であった。また、顎骨の切除断端にも腫瘍胞巣の浸潤を認めた(写真7C)。口蓋側歯肉の切除断端深部には微小な腫瘍胞巣の浸潤が認められた(写真7D)。

病理組織学的診断：microcystic adnexal carcinoma。

写真1 初診時口腔内写真

- A: 右側上顎歯肉に境界やや不明瞭な腫瘍性病変を認める。表面平滑でフォーダイス斑様の顆粒状病変 (矢印) を認める。
B: 右側上顎歯肉の口蓋側にも顆粒状病変 (矢印) を認める (ミラー像)。

写真4 初回および追加切除術時の切除線と初回手術の術中写真

- A: 白破線; 臨床的な腫瘍の範囲。
青破線; 初回手術時の唇側の切除線 (腫瘍から 7 mm 以上の安全域を設定)。
黄破線; Mapping biopsy で決定した追加切除術時の切除線 (初回手術の切除断端から 5 mm 以上の安全域を設定)。
B: 白破線; 臨床的な腫瘍の範囲。
青破線; 初回手術時の口蓋側の切除線 (腫瘍から 7 mm 以上の安全域を設定)。
緑破線; 初回手術時の追加切除線。
黄破線; Mapping biopsy で決定した追加切除術時の切除線 (初回手術の切除断端から 10 mm 以上の安全域を設定)。
▲; 初回手術時の術中迅速病理診断で腫瘍を認める部位。
■; 初回手術後の切除標本の病理組織学的診断で腫瘍を認める部位。
C: 初回手術時の術中写真

写真5 追加切除術前の口腔内写真と切除標本

- A: 唇側は初回手術後の切除断端から 5 mm 以上の部位で 8 か所の mapping biopsy (青丸) を行っている。
B: 口蓋側は初回手術後の切除断端から 10 mm 以上の部位で 4 か所の mapping biopsy (青丸) を行っている。
C: 切除標本の口蓋側面; Mapping biopsy で決定された切除線で、7.6] を含めて切除されている。
D: 切除標本の鼻腔側面; 鼻腔底と上顎洞底の骨の一部を含めて一塊で切除されている。

考 察

Microcystic adnexal carcinoma (MAC) は、まれな皮膚付属器の悪性腫瘍である。皮膚の MAC は 40~60 歳代の中高年女性にやや多く発症し、顔面皮膚、とくに上唇に好発する²⁾。口腔粘膜の MAC の報告は、これまでに、われわれが渉猟しえた限り、国内外で 11 例^{3~9)} が報告されているのみである (表 1)。本邦での報告は Ide ら⁵⁾ の 1 例のみであった。発症年齢の平均は 55 歳。男性 2 例、女性 9 例と女性に多く認められた。舌 7 例、口底 2 例、口蓋 1 例、頬粘膜 1 例で、舌に好発していた。歯肉での報告は認められず、自験例の発症部位はきわめてまれであった。

MAC の病理組織像は、基底細胞様細胞が上皮と連続なく、硬化した間質内を島状、索状に増殖し、角質嚢腫や汗管腔様構造など皮膚付属器様構造を認める。細胞異型や核分裂像に乏しいが、辺縁や深部では小型の索状胞巣となり、筋層や神経周囲へ浸潤する特徴をもつ。とくに神経周囲浸潤は高頻度に認められる²⁾。自験例も同様の病理組織像を呈し、MAC と診断された。さらに自験例では、顎骨浸潤も確認された。皮膚の MAC では約 1 割に骨浸潤の報告^{10,11)} があり、口腔粘膜では Ide ら⁵⁾ が口蓋での骨浸潤を報告している。つまり、MAC は歯肉など、骨に近接した部位では容易に骨浸潤すると考えられる。そのため、切除範囲の骨は十分な安全域を設定した切除が必要と考えられた。

免疫組織化学的に MAC に特異的なマーカーはないが、

写真6 生検標本の病理組織像

- A: (H-E 染色, Bar: 200 μ m)
腫瘍は被覆上皮と連続なく、基底細胞様細胞が胞巣を形成して島状、索状に増殖している。
- B: (H-E 染色, Bar: 100 μ m)
腫瘍表層部では角質嚢腫を伴った腫瘍胞巣 (矢印) が多く、間質は高度に線維化している。
- C: (H-E 染色, Bar: 100 μ m)
深部では腺管様構造を示す小腫瘍胞巣 (矢頭) がびまん性に増殖している。細胞異型や核分裂像は、ほとんど認められない。
- D: (免疫染色, Bar: 100 μ m)
腫瘍胞巣における Ki-67 の標識率は 3~5% である。

写真7 初回手術時の切除標本の病理組織像

- A: (H-E 染色, Bar: 200 μ m, M: 筋組織)
腫瘍胞巣が筋層に浸潤している。
- B: (H-E 染色, Bar: 50 μ m, N: 神経)
神経周囲組織に腫瘍胞巣の浸潤を認める。
- C: (H-E 染色, Bar: 100 μ m, B: 骨組織)
顎骨内へ腫瘍胞巣の浸潤を認める。
- D: (H-E 染色, Bar: 100 μ m)
口蓋側歯肉の切除断端の深部に微小な腫瘍胞巣の浸潤を認める。

表1 口腔粘膜に生じた MAC の報告例

No	報告年	報告者	年齢	性別	部位	神経周囲浸潤	骨浸潤	初回治療法	切除断端の評価	追加治療	予後
1	1995	Schipper ³⁾	65	男	舌	不明	なし	放射線療法	なし	なし	1年9か月 変化なし
2	2009	Petersson ⁴⁾	70	女	舌	あり	なし	切除術	陽性	放射線療法	1年9か月 再発, 転移なし
3	2011	Ide ⁵⁾	52	女	口蓋	あり	あり	切除術	陰性	なし	5年 再発, 転移なし
4	2016	Mills ⁶⁾	41	女	舌	あり	なし	不明	不明	不明	不明
5	2016	Mills ⁶⁾	47	女	舌	不明	なし	不明	不明	不明	不明
6	2016	Mills ⁶⁾	48	女	口底	不明	なし	化学放射線療法	なし	なし	2年10か月 再発, 転移なし
7	2016	Mills ⁶⁾	54	女	口底	不明	なし	不明	不明	不明	不明
8	2018	Wood ⁷⁾	49	女	頬粘膜	あり	なし	切除術	陰性	なし	1年2か月 再発, 転移なし
9	2018	Wood ⁷⁾	68	女	舌	あり	なし	切除術	陰性	なし	5年 再発, 転移なし
10	2018	Zhang R ⁸⁾	55	女	舌	あり	なし	切除術	陽性	放射線療法	1年7か月 再発, 転移なし
11	2020	Zhang L ⁹⁾	51	男	舌	あり	なし	切除術	陰性	なし	3年2か月 再発, 転移なし
12	2020	自験例	53	女	上顎歯肉	あり	あり	切除術	陽性	追加切除	1年4か月 再発, 転移なし

AE1/AE3, p63, CEA, EMA に陽性を示す¹²⁾とされ、診断の一助になる。Ki-67 の標識率は 5% 以下の報告が多いが、自験例では、辺縁や深部で 10~15% 程度の部位もあり、自験例の強い局所浸潤性増殖との関連が考えられた。

MAC の治療は切除が基本であるが、強い局所浸潤性のため不完全切除となりやすく、局所再発率は 40~60% と報告されている¹³⁾。これは MAC が腫瘍の辺縁で、より小

型の索状胞巣を形成し、正常粘膜上皮の深部を這うように浸潤するため、臨床的な腫瘍の範囲と組織学的な浸潤範囲の差が大きいことが原因と考えられる。口腔粘膜の MAC の報告では、手術適応の 6 例中 2 例^{4,8)}が切除断端陽性であった。自験例も、切除断端に微小な索状胞巣を認め、追加切除術を行った。このような不完全切除を防ぐため、術前に mapping biopsy を行い、術中迅速病理診断を併用する

切除術や Mohs micrographic surgery (以下 MMS) を推奨する報告^{14, 15)}がある。MMS は切除標本の凍結標本を作製し、切除標本表面に平行に切り出した切片を作製し、病理組織学的に切除断端全面に腫瘍がなくなるまで切除を繰り返す方法で、再発率が低いことが皮膚科領域では報告されている²⁾。MMS は、皮膚のように切除標本の断端を同一平面で評価しやすい部位では有効と考えられるが、口腔内のように複雑な形態をした部位への適応は難しいと考えられた。そこで、自験例では追加切除術前に mapping biopsy を行い、可能な限り腫瘍の拡がりを把握し、さらに術中迅速病理診断も併用して切除する方法を採用した。最終的に、臨床的な腫瘍の範囲から最大で 30mm 程度の安全域を要する部位もあったが、腫瘍を完全に切除できた。

MAC のその他の治療法として、化学療法、放射線療法の報告があるが、増殖能の低さや分裂像を認めないため感受性は低いと考えられ、有効性が示された報告はない¹⁴⁾。実際、口腔粘膜の MAC で放射線療法の報告³⁾があるが、腫瘍の縮小効果はなかった。しかしながら、切除断端陽性や神経周囲浸潤を認めた症例では、局所再発の予防に、術後照射が有効とする報告もある¹⁶⁾。口腔粘膜の MAC の術後で、切除断端陽性の 2 例^{4, 8)}にも適応され、再発なく経過良好と報告されている。自験例も追加切除術後、再発予防を目的に術後照射を勧めたが患者の同意が得られなかった。

MAC の予後に関して、所属リンパ節や遠隔臓器への転移の報告は数例のみ¹⁷⁻²¹⁾で、生命予後は良いとされている。口腔粘膜の MAC では、転移の報告は認められなかった。自験例は現在、追加切除術後から 1 年以上が経過し、局所再発や転移は認めていないが、再発まで 28 年を経た症例²²⁾もあり、今後も長期的な経過観察が必要であると考えている。

本論文の要旨は第 64 回 (公社) 日本口腔外科学会総会・学術大会 (2019 年, 10 月, 札幌) で発表した。

本論文に関して、開示すべき利益相反関係はない。

引用文献

- Goldstein DJ, Barr RJ, et al : Microcystic adnexal carcinoma: a distinct clinicopathologic entity. *Cancer* 50: 566-572, 1982.
- 大塚 壽: わが国の microcystic adnexal carcinoma (MAC) 102 例の統計的観察. *Skin Surg* 2: 91-98, 2013.
- Schipper JH, Holecck BU, et al : A tumor derived from Ebner's glands: microcystic adnexal carcinoma of the tongue. *J Laryngol Otol* 109: 1211-1214, 1995.
- Petersson F, Skogvall I, et al : Sclerosing sweat duct-like carcinoma of the tongue-a case report and a review of the literature. *Am J Dermatopathol* 31: 691-694, 2009.
- Ide F, Kikuchi K, et al : Microcystic adnexal (sclerosing sweat duct) carcinoma of intraoral minor salivary gland origin: an extracutaneous adnexal neoplasm?. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 112: 284-286, 2011.
- Mills AM, Policarpio-Nicholas ML, et al : Sclerosing Microcystic Adenocarcinoma of the Head and Neck Mucosa: A Neoplasm Closely Resembling Microcystic Adnexal Carcinoma. *Head Neck Pathol* 10: 501-508, 2016.
- Wood A, Conn BI, et al : Sclerosing microcystic adenocarcinoma of the tongue: a report of 2 further cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 125: e94-e102, 2018.
- Zhang R, Cagaanan A, et al : Sclerosing Microcystic Adenocarcinoma: Report of a Rare Case and Review of Literature. *Head Neck Pathol* 13: 215-219, 2018.
- Zhang L, Huang X, et al : Microcystic adnexal carcinoma: report of rare cases. *Biosci Rep* 31: 40, 2020.
- Nagatsuka H, Rivera RS, et al : Microcystic adnexal carcinoma with mandibular bone marrow involvement: a case report with immunohistochemistry. *Am J Dermatopathol* 28: 518-522, 2006.
- Birkby CS, Argenyi ZB, et al : Microcystic adnexal carcinoma with mandibular invasion and bone marrow replacement. *J Dermatol Surg Oncol* 15: 308-312, 1989.
- Smith KJ, Williams J, et al : Microcystic adnexal carcinoma: an immunohistochemical study including markers of proliferation and apoptosis. *Am J Surg Pathol* 25: 464-471, 2003.
- Friedman PM, Friedman RH, et al : Microcystic adnexal carcinoma: collaborative series review and update. *J Am Acad Dermatol* 41: 225-231, 1999.
- 川畑 久, 瀬戸山 充, 他: 臨床的浸潤範囲と組織学的浸潤範囲に大きな差が認められた Microcystic adnexal carcinoma の 1 例. *Skin Cancer* 1: 32-36, 1998.
- Leibovitch I, Huilgol SC, et al : Microcystic adnexal carcinoma: treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 52: 295-300, 2005.
- Baxi S, Deb S, et al : Microcystic adnexal carcinoma of the skin: the role of adjuvant radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol* 54: 477-482, 2010.
- Yugueros P, Kane WJ, et al : Sweat gland carcinoma: a clinicopathologic analysis of an expanded series in a single institution. *Plast Reconstr Surg* 102: 705-710, 1998.
- Gabillot-Carré M, Weill F, et al : Microcystic adnexal carcinoma: report of seven cases including one with lung metastasis. *Dermatology* 212: 221-228, 2006.
- Bier-Laning, CM, Hom DB, et al : Microcystic adnexal carcinoma: management options based on long-term follow-up. *Laryngoscope* 105: 1197-1201, 1995.
- Ban M, Sugie S, et al : Microcystic adnexal carcinoma with lymph node metastasis. *Dermatology* 207: 395-397, 2003.
- Rotter N, Wagner H, et al : Cervical metastases of microcystic adnexal carcinoma in an otherwise healthy woman. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 260: 254-257, 2003.
- Lupton GP, McMarlin SL, et al : Microcystic adnexal carcinoma. Report of a case with 30-year follow-up. *Arch Dermatol* 122: 286-289, 1986.