頸部リンパ節転移を伴った 巨大な下顎エナメル上皮癌の1例

関口 (山田) 珠希¹⁾・大廣 洋一¹⁾・足利 雄一¹⁾
佐藤 (栗林) 和代¹⁾・北村 哲也²⁾・鄭 漢忠¹⁾

A case of a large ameloblastic carcinoma of the mandible with cervical lymph node metastasis

SEKIGUCHI (YAMADA) Tamaki¹⁾・OHIRO Youichi¹⁾・ASHIKAGA Yuichi¹⁾
SATO (KURIBAYASHI) Kazuyo¹⁾・KITAMURA Tetsuya²⁾・TEI Kanchu¹⁾

Abstract: The patient was a 54-year-old man who underwent a mandibular resection following a diagnosis of ameloblastoma. The ameloblastoma recurred, with a malignant transformation in part of the lesion and cervical lymph node metastasis, 20 years after the first surgery. We performed a bilateral neck dissection and a subtotal mandibulectomy with a reconstruction using the fibula and pectoralis major musculo-cutaneous flap. The lesion in the jaw bone was histopathologically diagnosed as an acanthomatous ameloblastoma. The lesion that was exposed externally and continuous with the lesion in the jaw bone was histopathologically diagnosed as poorly differentiated carcinoma. We diagnosed the entire lesion as a secondary ameloblastic carcinoma (2005 WHO classification). We performed a tumor resection for the metastasis to the left buccal region one month after the surgery. Two months after the surgery, metastasis to the thyroid cartilage ventral and the supraclavicular lymph nodes was detected. We administered external radiation therapy for the lesions, which improved. Systemic chemotherapy was performed, but pleural dissemination and metastasis to the adrenal gland were detected on computed tomography. The patient shifted to palliative care and passed away seven months after the surgery.

Key words: ameloblastic carcinoma (エナメル上皮癌), cervical lymph node metastasis (頸部リンパ節転移), ameloblastoma (エナメル上皮腫), malignant transformation (悪性転化)

緒 言

エナメル上皮癌 (以下 AC) は非常にまれな悪性歯原性腫瘍であり、本邦での発生頻度は全歯原性腫瘍の 0.2 % 程度である¹⁾。

今回われわれは、エナメル上皮腫 (以下 AB) の手術から

約 20 年後に再発し、AC に移行した非常にまれな 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 54 歳, 男性。

初 診: 2018 年 5 月。

主 訴: 左側下顎部皮膚の腫瘍。

既往歴: なし。

現病歴: 1998 年, 左側下顎第三大臼歯部歯肉の疼痛を主訴に近在歯科口腔外科を受診した。パノラマ X 線写真にて左側下顎第一ならびに第二大臼歯歯根間に透過性病変を認め、AB (keratoameloblastoma) の診断で下顎辺縁切除術を施行されたが、術後 1 か月の経過観察後に通院を中断した。2017 年 11 月, 左側下顎部皮膚に小豆大の腫瘍を自覚し、増大傾向にあったため、近在皮膚科を受診した。詳細は不明であるが、軟膏塗布を指示され、同処置を継続した。症

¹⁾ 北海道大学大学院歯学研究院大学院歯学院口腔顎顔面外科学教室

(主任: 鄭 漢忠教授)

²⁾ 北海道口腔病理診断所

(主任: 北村哲也所長)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Oral Pathobiological Science, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University Faculty of Dental Medicine (Chief: Prof. TEI Kanchu)

²⁾ The Hokkaido Oral Pathology Diagnostic Clinic (Chief: Dr. KITAMURA Tetsuya)

受付日: 2020 年 5 月 18 日

採択日: 2021 年 2 月 26 日

写真3 初診時パノラマX線写真
右側下顎第一大臼歯部から左側下顎枝にかけて辺縁不整な透過像を認め、内部には点状の不透過像がある。

状に改善がないため、某大学病院皮膚科を紹介受診した。精査の結果、腫瘍は下顎骨に関連した病変であると診断され、2018年5月、精査加療目的に当科を紹介受診した。

現 症：

全身所見；体格は中等度、栄養状態は良好であった。

口腔外所見；左側下顎部皮膚から突出する120×110 mm大の弾性硬で壊死を伴う腫瘍を認めた（写真1）。

口腔内所見；右側下顎第一大臼歯部から左側下顎枝にかけて頬舌的骨膨隆を認め、左側下顎第一、第二小臼歯舌側ならびに遠心歯肉に一部腫瘍が露出していた（写真2）。

画像所見：

パノラマX線所見；6から左側下顎枝にかけて比較的境界明瞭な透過像を認め、透過像に接する下顎下縁皮質骨辺縁は不整であった。また、透過像内部には淡い点状不透過像が散在していた（写真3）。

造影CT所見；右側下顎第一大臼歯部から左側下顎枝にかけて著明な骨膨隆と骨破壊を示す腫瘍性病変を認め、不均一な造影増強効果を示した（写真4A）。また、病変は左側口底側に進展を示し、同部の皮膚側では皮下組織に進展し、皮膚外への著明な腫瘍形成を認めた（写真4B）。オトガイ下リンパ節（写真4B）、左側顎下部リンパ節および左側鎖骨上窩リンパ節の腫大と辺縁増強像を認めた。

FDG-PET所見；腫瘍性病変にSUVmax = 35.5（写真5）、また、オトガイ下（SUVmax: 14.2）、左側顎下（SUVmax: 18.9）（写真5）ならびに左側鎖骨上窩リンパ節（SUVmax: 11.0）にFDGの異常集積像を認めた。その他、全身に異常集積像は認められなかった。

臨床診断；下顎骨悪性腫瘍（T4aN2cM0）。

処置および経過；2018年5月、局所麻酔下に生検を行った。口腔内は棘細胞型ABであり（写真6A）、Ki-67陽性率は10%程度であった（写真6B）。口腔外は低分化型癌腫であり（写真6C）、Ki-67陽性率は90%以上であった（写真6D）。なお、20年前の下顎辺縁切除時は棘細胞型ABであり、今回の口腔内病変（写真6A）と同様であった（写真7A, B）。画像所見から口腔内と口腔外の病変は下顎骨部で連続していた。下顎骨悪性腫瘍と診断し、同月、全身麻酔

写真4 初診時造影CT像（軟組織条件）

A：骨膨隆と骨破壊を伴う不均一な造影効果を示す腫瘍性病変を認める。

B：皮膚外への著明な腫瘍形成を認める（黒矢印）。オトガイ下リンパ節の腫大と辺縁増強効果を認める（白矢印）。

下に両側頸部郭清術、下顎全摘術ならびに皮膚部腫瘍合併切除術、遊離腓骨皮弁とチタン製プレートならびに有茎大胸筋皮弁による即時再建術を行った。口腔内は腫瘍周囲に約10mmの安全域を設定し、下顎骨は7および左側下顎切痕で離断した。左側下顎の腫瘍が皮膚から露出している部分は皮膚側に周囲約10mmの安全域を付与して切除側に含めた。頸部郭清の範囲は右側で肩甲骨筋上頸部郭清、左側で根治的頸部郭清とした。本症例は術前評価で左側頸部に多数のリンパ節転移を認め、節外浸潤している可能性があり、頸部郭清時に再建で吻合する血管を切除せざるをえず、吻合血管として確保できないと判断したことから左側皮膚部腫瘍合併切除部は遊離皮弁ではなく、有茎大胸筋皮弁を用いた。創部の治癒は問題なく経過したが（写真8A, B, C-1, C-2）、術後約1か月のCTで左側頬部皮下に結節が出現し（写真9）、切除した結果、ACであった。術後2か月のCTで、甲状軟骨腹側皮下腫瘍再発（写真10）と右側鎖骨上窩リンパ節転移を疑う所見を認めた（写真11）。この時点で手術適応がないと判断し、今後の治療に関して当院腫瘍内科ならびに放射線治療科と協議した。ACに対しては放射線治療や化学療法の有効性が定かではないが、これまでの報告で術後の治療として放射線治療例が散見されることから放射線治療を施行することになった。化学療法を併用するかについては、効果が定かではない化学療法を併用して放射線治療による副作用がより強く発現し、放射線治療自体の継続が難しくなることを懸念したため、放射線治療（総線量70Gy）単独で行うこととなった。腫瘍はわずかに縮小したものの、残存し、化学療法を考慮することになった。当院腫瘍内科に対診し、がん遺伝子検査を施行した。3種類の遺伝子異常（CDKN2A E88, MYC amplification, MDM2 amplification）を認めたが、現時点で治療適

写真9 術後約1か月時の造影CT像（軟組織条件）
左側頬部皮下に結節性病変を認める（白矢印）。

写真10 術後2か月時の造影CT像（軟組織条件）
甲状軟骨腹側皮下に不均一に増強される辺縁不整な結節性病変を認める（白矢印）。

写真11 術後2か月時の造影CT像（軟組織条件）
右側鎖骨上窩に不均一に増強されるリンパ節を認める（白矢印）。

応となる治験や薬剤がなく断念した。がん遺伝子検査結果の待機期間中は頭頸部癌の標準治療であるFP（5-FU：1,000mg/m²＋CDDP：100mg/m²）療法を1コース施行したが病変は増大した。治療効果判定のCTで左側胸膜播腫ならびに右側副腎転移を認め、緩和ケアに移行した。腫瘍による気道閉塞が進行し、術後から7か月で死亡した。

病理組織学的所見：写真12Aの黒点線はABと低分化型癌腫の移行部を示し、写真12Aの黒枠はその拡大像（写真12B）を示す。黒点線左側は下顎骨内の腫瘍で濾胞状に増生しており、強拡大像では間質に接して高円柱状の上皮細胞が規則正しく配列し、胞巣中心部に角質形成を認める棘細胞型のABであった（写真12C）。また、黒点線右側は頬部皮膚側でABに連続して、胞巣が癒合するように増殖し、強拡大像では腫瘍中心部には広範に壊死がみられ、腫瘍細胞は類円形あるいは多稜形で高度の細胞異型を示す低分化型癌腫であった（写真12D）。切除断端に腫瘍の露出はなかった。頸部リンパ節；左側に計10個（Level I A：6個；内1個は節外浸潤、Level I B：2個、Level IV：1個、Level V B：1個）、右側に計1個（Level III：1個）の転移を認めた。

病理組織学的診断：AC（pT4aN3bM0）。

考 察

2017年のWHO分類では、転移性ABが悪性から良性上皮性歯源性腫瘍に分類され、またACの3つの分類（原発型、二次型・骨内性、二次型・周辺性）がなくなった²⁾。その理由は、二次型が進行すると原発型との区別が困難であること、また、原発型と二次型に対する治療方針に差がないことが挙げられる³⁾。本邦でのACの発生率は全歯源性腫瘍の0.2%程度¹⁾、また、全ABの2%程度¹⁾とされている。旧分類のAC発生率は原発性の方が高いとする報告が多く^{4,5)}、二次型はまれである。本症例は、20年前に前医で行われた下顎辺縁切除時の病理組織学的診断がAB（病理組織学的診断：keratoameloblastoma）であったこと（写真7A, B）や当科術後の病理組織像でABからACに移行する像（写真12A, B）を認めたことから、本症例は旧分類では二次型ACであり、非常にまれな病変であるといえる。

二次型ACに関しては症例数がきわめて少ないことから、ABの再発から悪性転化までの期間は定かではない。Ki-67

写真1 初診時顔貌写真

左側下顎部皮膚に中心部が壊死した手拳大の腫瘤を認める。

写真2 初診時口腔内写真(ミラー像)

左側下顎第一ならびに第二小臼歯舌側に腫瘤が露出している(白矢印)。

写真5 初診時 FDG-PET 像

腫瘍性病変に SUVmax = 35.5 と左側顎下リンパ節に SUVmax = 18.9 の異常集積を認める。

写真6 生検組織標本病理組織像

A: 間質に接して高円柱状の細胞が規則正しく配列し、胞巣の内部は角質が占める。

B: 写真6AのKi-67免疫染色組織像を示す。Ki-67陽性細胞は10%程度である。

C: 核小体の明瞭化、異型分裂像、核の大小不同を示す。

D: 写真6CのKi-67免疫染色組織像を示す。Ki-67陽性細胞は90%以上である。

写真7 1998年の手術標本病理組織像

A: 叢状型と濾胞型が混在した胞巣を呈している。

B: Aの拡大像；間質に接して高円柱状の細胞が規則正しく配列し、胞巣の内部は3～4層の角化上皮を伴っている。また、そのなかには角化物質で満たされ、石灰化したところも認められる。

写真8 術後1か月時の写真

A: 造影 CT 像 (軟組織条件). B: パノラマ X 線写真
下顎欠損部は腓骨で再建されている.

C-1: 顔貌写真 (正貌). C-2: 顔貌写真 (側貌).
左側頸部から下顎部までは大胸筋皮弁で被覆されている.

写真12 2018年の手術標本病理組織像

A: AB から AC への移行部が観察される (黒点線).

黒点線左側: 下顎骨内の腫瘍組織像. 黒点線右側: 下顎骨内の腫瘍が皮膚側へ移行する腫瘍組織像.

B: A の黒点線の AB から AC への移行像の強拡大を示す.

C: 黒点線左側の拡大像; 腫瘍が濾胞状に増生している.

間質に接して高円柱状の上皮細胞が規則正しく配列し, 胞巣中心部に角質形成を示す.

D: 黒点線右側の拡大像; 胞巣が癒合するように増殖している. 腫瘍中心部は広範に壊死がみられ, 腫瘍細胞は類円形あるいは多菱形で高度の細胞異型を示す. 腫瘍細胞の血管浸潤を認める (白矢印).

染色がエナメル上皮腫の細胞学的悪性度のスクリーニングに有用であることが示唆されており⁴⁾、Marisol ら⁶⁾は、AB と AC の免疫組織化学染色での Ki-67 の標識率は AB で 2%、AC で 23%と報告し、本症例では、AB の Ki-67 陽性率は 10%程度 (写真 6B)、一方 AC の Ki-67 陽性率は 90%以上であった (写真 6D)。このことは Marisol ら⁶⁾の報告に矛盾しない結果であった。

AC は非常にまれな疾患であることから、本疾患の標準的な治療法を確立することは困難である。一般的には十分な安全域を設けた外科的切除が第一選択であり、放射線や化学療法には抵抗性であり、それらの有効性は確立されていないのが現状である^{4,5,7-9)}。しかしながら、腫瘍の大きさ、発生部位や高齢等の理由により外科的切除が不可能な症例、周囲組織への高度進展例や他臓器転移例などには放射線治療が補助的治療として選択されることがあり^{10,11)}、放射線治療が腫瘍の大きさを縮小させたとする報告¹²⁾、また局所再発例で外科的切除が不適応であった症例に対して Carbon ion therapy¹³⁾ や Gamma Knife stereotactic radiosurgery¹⁴⁾ が有効であったとする報告があることから、放射線治療は AC の補助的な治療法となりうる。

一般的に AC の再発率は外科的切除で 30%程度、保存療法 (摘出術、搔把術や電気焼灼術等) で 90%程度、転移率は 30%程度と報告されている^{5,15)}。本症例は約 10mm の安全域を設けて切除したものの術後 1 か月時、また、さらにその 1 か月後に再発を認めた。比較的短時間で再発を認めた理由としては、病期期間が長く、それにより腫瘍細胞に暴露されていた期間が長く、すでに手術時には術前の画像では検索できなかった周囲への微小浸潤があった可能性があること、病理組織学的に腫瘍細胞の血管浸潤を認めたこと (写真 12D)、また、AC 部の Ki-67 が 90%と高く腫瘍細胞の活性が高かったことが考えられる。再発に対しては患者が可能な限りの治療を希望されたことを考慮し、これまでの放射線有効例¹⁰⁻¹²⁾ や Aoki ら¹⁶⁾の報告を参考に放射線治療を行い、その後化学療法を追加したが行った。

AB の治療法は顎骨保存法か根治的切除が選択され、それぞれの再発率は保存法で 26~86%、切除で 8~12%であると報告されている¹⁷⁾。本症例のように AB に対して根治的切除した場合においても再発、悪性転化し、気付いた時点で手遅れであることを考慮すると、再発の早期発見が大切であり、そのためには定期的に画像で精査することと長期的に経過観察することが最も重要であることが示唆された。

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) 柴原孝彦, 森田章介, 他: 2005 年新 WHO 国際分類による歯原性腫瘍の発生状況に関する疫学的研究. 口腔腫瘍 20: 245-254, 2008.
- 2) Odell EW, Muller S, et al: Odontogenic carcinomas. In John KC, Jennifer R, eds; WHO classification of Head and Neck Tumors, IARC Press, Lyon, 2017, p206-207.
- 3) 花田泰明, 釜本宗史, 他: 上顎に発生した周辺性エナメル上皮腫の 1 例. 日口外誌 65: 190-193, 2019.
- 4) 北所弘行, 永易裕樹, 他: 下顎骨に発生した二次型エナメル上皮癌の 1 例. 日口外誌 53: 553-557, 2007.
- 5) Yoon HJ, Hong SP, et al: Ameloblastic carcinoma: an analysis of 6 cases with review of the literature. Oral Surg 108: 901-913, 2009.
- 6) Marisol M, Adalberto M, et al: Comparative histological and immunohistochemical study of ameloblastomas and ameloblastic carcinomas. Med Oral Pathol Oral Cir Bucal 22: 324-332, 2017.
- 7) 大八木誠児, 楯谷一郎, 他: 下顎骨原発二次型エナメル上皮癌例. 耳鼻臨床 108: 19-23, 2015.
- 8) 米本嘉憲, 北村 豊, 他: 上顎に発生した悪性エナメル上皮腫の 1 例. Hosp Dent 16: 73-75, 2004.
- 9) 森田章介: エナメル上皮腫の治療. 口腔腫瘍 28: 270-277, 2016.
- 10) Sandeep P, Ongkila B, et al: Literature review of 86 cases of mandibular ameloblastic carcinoma. Natl J Maxillofac Surg 9: 2-7, 2018.
- 11) Tajindra S and Rashmi H: Reconnoitre ameloblastic carcinoma: A prognostic update. Oral Oncology 77: 118-124, 2018.
- 12) Naik V, Kale AD, et al: Ameloblastic carcinoma: a case report. Quintessence Int 38: 873-879, 2007.
- 13) Jensen AD, Ecker S, et al: Carbon ion therapy for ameloblastic carcinoma. Radiat Oncol 6: 13, 2011.
- 14) Perera E, Lindquist C, et al: The use of Gamma Knife stereotactic radiosurgery in the treatment of ameloblastic carcinoma. Int J Oral Maxillofac Surg 42: 934-938, 2013.
- 15) Akrish S, Buchner A, et al: Ameloblastic carcinoma: report of a new case, literature review, and comparison to ameloblastoma. J Oral Maxillofac Surg 65: 777-783, 2007.
- 16) Aoki T, Akiba T, et al: The case of radiation therapy in the definitive management of ameloblastic carcinoma: a case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 127: e56-e60, 2019.
- 17) 今村晴行, 向井 洋, 他: エナメル上皮腫に関する臨床的・病理組織学的研究. 口科誌 43: 95-100, 1994.