手指骨転移をきたした舌扁平上皮癌の1例

廣田 純也・松井 太輝・米田亜紀子・重田 崇至

A case of squamous cell carcinoma of the tongue with metastasis to a phalange of the hand

HIROTA Junya・MATSUI Taiki・YONEDA Akiko・SHIGETA Takashi

Abstract: Limb metastasis of malignant tumors, especially metastasis to a phalange of the hand, are extremely rare. According to our investigation, there have only been a few cases of oral cancer with metastasis to phalanges of the hand. We report a case of squamous cell carcinoma of the tongue that metastasized to a phalange of the hand. A 74-year-old man was admitted to our department with the chief complaint of bleeding from the tongue. Under diagnosis of tongue cancer in the left side (cT4aN2cM0 UICC8th), a subtotal tongue resection, bilateral neck dissection, rectus abdominis flap reconstruction, and tracheotomy were performed. Chemoradiotherapy was performed to prevent postoperative recurrence, however lung metastasis was observed eight months after the operation. An upper lobe pulmonary resection was performed, however bone metastasis was found in the left index finger 11 months after the operation. Amputation of the left index finger was performed. The pathological result was squamous cell carcinoma, with similar histological features to the primary cancer of the tongue. It was diagnosed as tongue cancer metastasis to a phalange of the hand. Left renal metastasis and peritoneal dissemination were observed, and the patient died of the primary disease one year and one month after initial surgery.

Key words: limb metastasis (四肢転移), phalange of the hand (手指骨), oral cancer (口腔癌), squamous cell carcinoma (扁平上皮癌)

緒 言

口腔扁平上皮癌の遠隔転移はおよそ5~10%^{1~3)}に生じ、遠隔転移部位としては肺、肝臓、骨など多いと報告されている^{2~5)}。なかでも骨転移部位は原発部位を問わず、椎骨、腸骨、肋骨、大腿骨などで多いとされており^{6~10)}、われわれが渉猟し得た限りでは手指骨へ転移した報告例は数例しか報告されていない^{11~16)}。今回われわれは、手指骨へ転移した舌扁平上皮癌の1例を経験したので、その概要を報告する。

症 例

患 者: 74歳, 男性.
初診日: 2016年9月.
主 訴: 舌からの出血.

既往歴: 高血圧.

喫煙歴: なし.

飲酒歴: なし.

家族歴: 父が胃癌, 母が膵臓癌, 叔父が舌癌.

現病歴: 2016年4月頃から左舌縁部からの出血を自覚していたが放置していた。2016年9月に近在歯科医院を受診し、舌癌の疑いにて精査加療目的に当科紹介初診となった。

現 症:

口腔外所見: 両側顎下部に弾性硬の腫大したリンパ節を触知した。

口腔内所見: 左舌縁部に、44×33mm大の境界不明瞭な、中心に潰瘍を、深部に硬結を伴う内向性腫瘍を認めた(写真1)。深達度は19mmであった。

画像所見: MRIでは造影T1強調画像で左舌縁部から正中を超える境界不明瞭な高信号領域を認めた(写真2)。造影CTにて両側顎下部、両側上内深頸部に内部壊死を伴う腫大リンパ節を認めた。顎骨への明らかな浸潤は認めなかった(写真3A, B)。FDG-PETでは、左舌縁部にFDGの

兵庫県立がんセンター口腔外科
(主任: 重田崇至科長)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hyogo Cancer Center, Hyogo, Japan (Chief: Dr. SHIGETA Takashi)

受付日: 2020年6月20日

採択日: 2021年3月23日

写真1 初診時口腔内写真

左舌縁部に、44×33mm 大の境界不明瞭な深部に硬結を伴う内向性腫瘍を認める（矢印）。

写真2 初診時の造影 MRI

造影 T1 強調画像にて左舌縁部から正中を超える境界明瞭な高信号領域を認める（矢印）。

写真3 初診時の造影 CT

A：両側顎下リンパ節に内部壊死を伴う腫大リンパ節を認める（矢印）。

B：両側上内深頸リンパ節に内部壊死を伴う腫大リンパ節を認め、右側上内深頸リンパ節は腫大し、一部境界不明瞭で被膜外進展の可能性を示唆する（矢印）。

高集積を認め、頸部は両側顎下リンパ節、両側上内深頸リンパ節に高集積を認めたが、肺を含め遠隔部位への集積は認めなかった。

臨床診断：左舌癌（cT4aN2cM0 UICC 第8版）。

処置および経過：2016年10月に舌亜全摘、両側頸部郭清（左拡大肩甲舌骨筋上頸部郭清、右肩甲舌骨筋上頸部郭清）、腹直筋皮弁再建、気管切開を施行した。

術後病理組織学的診断は、高分化型扁平上皮癌（pT3N2c UICC 第8版、YK-4C、リンパ管侵襲：陽性、静脈侵襲：陽性、神経周囲浸潤：陽性）であり、切除断端は陰性であった（写真4A、B）。また頸部リンパ節は、左側顎下リンパ節に4個（節外浸潤陽性1個）、左側上内深頸リンパ節に3個（節外浸潤陰性）、右側顎下リンパ節に2個（節外浸潤陽性

2個）の転移リンパ節を認めた。転移リンパ節に節外浸潤陽性を認め、術後再発高リスク症例と考え、術後治療としてシスプラチン併用化学放射線療法を施行した。2016年11月～2017年1月までにCDDP 100mg/m²×3コースとRT 66Gy/33Frを施行した。

術後経過観察中の2017年5月、造影CTにて右上葉に転移を疑う腫瘍様の陰影を認めた。なお原発巣、頸部リンパ節には再発所見を認めなかった（写真5）。

2017年6月、当院呼吸器内科にて生検術を施行し、病理組織学的診断に扁平上皮癌と診断された。舌癌術後から半年程度の肺癌病変であり、舌癌の肺転移と考えられた。2017年7月、全身転移精査目的にPETを撮影し、右上肺野にFDG高集積を認めたが、その他原発巣・頸部リンパ節・

写真4 舌切除標本の病理組織像 (HE 染色 ×100)

深部では索状～小塊状に浸潤する扁平上皮癌の像。不整胞巣状に増殖する角化を伴う高～中分化型を呈する。

写真5 肺転移時の CT

胸部単純 CT にて右上葉に転移を疑う腫瘤様の陰影を認める (矢印)。

写真6 肺切除標本の病理組織像
(HE 染色 A: ×100 B: ×20)

A: 腫瘍細胞が線維化や炎症細胞浸潤を伴ってシート状、胞巣状に増殖している。内部は層状構造や角化を呈する。

B: 肺内の大きな静脈侵襲がみられる (矢印)。

手指含めた他臓器に有意な集積は認めなかった。舌癌肺転移の診断の下、2017年7月、当院呼吸器外科にて肺切除を施行した。病理組織像は腫瘍細胞が線維化や炎症細胞浸潤を伴ってシート状、胞巣状、索状に増殖していた。内部は層状構造や角化を呈しており、肺内の大きな動静脈侵襲がみられ、臨床的に舌癌の肺転移で矛盾せず、扁平上皮癌 (転移性肺腫瘍) との診断であった (写真6A, B)。肺切除後、2017年8月に造影 CT を撮影し、口腔、頸部リンパ節、肺、腎臓など、その他の臓器を含めて再発転移所見は認めなかった。

2017年9月に左示指の腫脹を自覚し、近医にて抜爪処置が施行された。その後、左示指の腫脹は軽快せず当院を受診し、生検にて扁平上皮癌との診断となった。なお臨床的

に原発巣、頸部リンパ節には再発所見を認めなかった。左示指の腫瘍の増大スピードは速く、患者は強い疼痛と易出血への不安を訴えている状態であり早期の切断術を希望された。当院放射線治療科、腫瘍内科、整形外科とも協議し化学療法・放射線治療よりも切断術による局所制御の方が患者の QOL 向上に望ましいとの判断となり、2017年9月、当院整形外科にて左示指切断術を施行した。迅速な切断術により局所の疼痛症状は消失し QOL の改善がみられ、患者の不安も解消された。

手指骨転移の時点で他の臓器への転移の可能性も疑われるため、手指切断術を行った後、2017年10月に PET 撮影を行った。左腎と左横隔膜～傍結腸溝にかけ FDG 高集積を認め、造影 CT を追加撮影し左腎転移、腹膜播種との診

写真7 手指骨転移時の病態写真

A：左示指先端に腫脹と潰瘍を伴う腫瘍を認める。

B：X線写真にて左示指の末節骨の骨融解像を認める。

断となった。この頃から全身倦怠感が出現し、腹膜播種に伴う低Na血症、高Ca血症が原因と考えられた。入院管理でカルシトニン製剤投与などによる全身状態の改善治療を行ったが、著しいPSの改善は得られなかった。左腎転移、腹膜播種に対する治療方針としては、播種・腹水をきたしているため外科的治療は不可能であり、腫瘍内科にて延命を目的とした免疫チェックポイント阻害薬による治療が検討された。ただし高齢であること、PSの低下があることから、化学療法を行うことは全身的に高リスクであることを患者・家族に説明を行った。最終的に緩和治療のみを行うことを希望されBSCの方針となった。その後2017年11月全身状態の悪化により永眠した。

左示指腫瘍所見：左示指の先端部が39×32×32mm大に腫脹している。爪は抜爪直後であり、一部残存するのみ

写真8 左示指切除標本の病理組織像(HE染色×100)

舌癌の病理組織像と類似した角化を呈する扁平上皮癌の像を認める。

で、爪下の腫瘍が露頭しており、末梢骨は触知されず、ほぼ融解している状態であった(写真7A, B)。

病理組織学的所見：角化を呈する扁平上皮癌の像であった。末節骨は腫瘍によりほぼ置換されているが、中節骨内への浸潤は認められなかった。一部表皮の外へ露頭しているが、周囲の表皮に異型はみられず、舌癌の組織像と類似しており、舌癌の転移として矛盾しなかった(写真8)。

病理組織学的診断：扁平上皮癌(転移性骨腫瘍)。

考 察

悪性骨腫瘍は原発性骨腫瘍と転移性骨腫瘍に分類されるが、転移性骨腫瘍が大部分を占めるとされている。それは椎体、骨盤、大腿骨などの一般的に血流の豊富な赤色髄を多く含む体幹骨に多いとされており、四肢末端骨は非常にまれである。悪性腫瘍の手指骨転移は0.1～0.5%程度とされており^{6, 17-19)}、悪性腫瘍の手指骨転移の報告のなかで、手指別では中指、母指、環指の順で多く、手指骨別では末節骨、基節骨、中節骨の順で転移が多いとされている¹⁹⁻²⁴⁾。原発巣では肺癌が最も多く、他には乳癌、腎癌、胃癌、食道癌などの報告があるが^{6, 17-19)}、われわれが渉猟し得た限りでは口腔扁平上皮癌が手指骨へ転移した報告例は数例しか報告されていない¹¹⁻¹⁶⁾。原発部位としては下顎歯肉が3例と最も多く、舌は1例のみであった。手指骨への転移部位は中指が4例と最も多く、本症例のように示指への転移の報告例は1例のみであった。手指骨転移に対する治療法はさまざまであるが、いずれも手指骨転移後は1年以内に死亡の転帰を辿っており、予後不良となっていた(表1)¹¹⁻¹⁶⁾。

悪性腫瘍の手指骨への転移様式としては血行性転移が考

表 1 口腔扁平上皮癌の手指骨転移をきたした報告例

症例	報告年	報告者	年齢	性別	原発部位	病理診断	手指骨転移部位	手指骨転移部位への治療	手指骨転移後の生存期間
1	1966	Castigliano ¹¹⁾	65	M	舌	SCC	拇指	放射線療法	3 か月
2	1996	Castello ら ¹²⁾	68	M	硬口蓋	SCC	拇指	手術	10 か月
3	1996	Viswanathan ら ¹³⁾	70	M	下顎歯肉	SCC	示指・中指	化学放射線療法	不明
4	2009	Shrivastava ら ¹⁴⁾	66	M	下顎歯肉	SCC	中指	化学放射線療法	3 か月
5	2018	Mohanty ら ¹⁵⁾	40	M	下顎歯肉	SCC	中指	化学療法 + 手術	2 か月
6	2020	Isomura ら ¹⁶⁾	65	M	口底	SCC	中指	緩和治療	3 か月
7	2021	本症例	74	M	舌	SCC	示指	手術	2 か月

えられている。手指骨転移がまれな理由としては、末梢骨髄は椎体、骨盤などに比べて骨容積が小さい分、血流の豊富な赤色髄が少なく、癌細胞の着床、発育に不適であること、そして手指骨は外気に触れることが多いため温度が低く、新陳代謝が低下しており、癌細胞の増殖に不適であることが考えられている^{17, 25)}。口腔癌の遠隔転移のリスク因子としては pN 分類や転移個数、対側への頸部リンパ節への転移有無、静脈侵襲、リンパ管侵襲、浸潤様式などが報告されている^{3, 26~27)}。本症例は病理組織学的所見では原発巣においてリンパ管侵襲、静脈侵襲、神経周囲浸潤のいずれも陽性、浸潤様式は YK-4C 型の腫瘍であり、また頸部リンパ節には節外浸潤を認め、ともに浸潤度の高いものであった。口腔癌細胞が肺の病理組織学的所見で大きな動静脈侵襲がみられたことから、血行性に癌細胞が巡り手指骨まで転移したとも推察されるが、そのメカニズムは不明である。

手指骨転移の初発症状としては発赤、腫脹、圧痛などの炎症所見が強いことが多く^{24, 28)}、初診時には骨髓炎や慢性関節リウマチ、痛風などの鑑別が重要となってくる。そのため炎症性疾患として長期にわたって治療を受け、診断が遅れてしまう可能性も懸念される。手指への遠隔転移は皮膚や軟部組織への転移より骨転移の場合が多く、X 線写真での特徴は骨融解像や骨膜反応の欠如などを呈する²⁸⁾。しかし、画像的診断には限界があり、確定診断には病理組織学的診断が必要となることが多い。本症例も近医にて爪周囲炎などを疑い抜爪処置するも、軽快せず当院で手指骨転移との確定診断に至った。

手指骨転移の治療目的は除痛と手の機能維持である。手指骨転移は疼痛症状を訴えるケースが多いことから、除痛を目標とした手術療法、放射線療法、化学療法、モルヒネ製剤の投与などが検討される。Clain⁶⁾、Healey ら²⁹⁾ は、放射線治療が最も除痛に効果があり推奨される治療法と提

言している。一方、Hsu ら³⁰⁾ のように切断術の方が除痛効果に優れているとの報告もあり、悪性腫瘍の手指骨転移の報告例のなかでは切断術が最も多く選択されていると言われている^{19, 31)}。本症例では左示指に転移を生じた時点で予後不良の可能性が高く、患者の全身状態への負担や多発の手指骨転移ではなく左示指末端のみの単発病変であったことから化学療法ではなく、まずは切断術による腫瘍の局所制御が望ましいとの判断となった。また、放射線治療は根治量を手指骨のような限局した小さな部位に正確に照射するのは難しく、緩和照射の適応となるとの判断であったが、除痛は可能でも腫瘍は残存するため今後腫瘍の再燃や再出血などが危惧された。腫瘍の増大や出血、強い疼痛により不安を抱いている患者の QOL 向上には、当初の患者の希望通り早期の切断術を行い、局所制御を図るのが望ましいとの方針となった。本症例においても切断術を選択したことで、疼痛症状や精神的な不安が改善し、手指骨転移に対しては、切除が可能であれば迅速に切断術を施行することで、患者の QOL 改善を図ることができる可能性が示唆された。

手指骨転移を認める症例の多くは 4~7 か月以内に死亡転帰を辿っていた^{17, 31~35)}。手指骨転移を認める悪性腫瘍症例はきわめて予後不良であり、いずれの治療も姑息的治療の選択となる。本症例においても手指骨転移 2 か月後に永眠となった。現在、口腔癌の手指骨転移の報告は希少例であるが、近年の癌治療の進歩により生存期間が延長することで、今後増加していく可能性もあると考えられる。手指骨転移を認める症例は予後不良であることが多いため、転移巣に対する治療法は患者個人の QOL を考慮して選択する必要があると考えられた。

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) Sumioka S, Sawai N, et al : Risk factors for distant metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Oral Maxillofac Surg* 71: 1291-1297, 2013.
- 2) Hasegawa T, Tanakura M, et al : Risk factors associated with distant metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 152: 1053-1060, 2015.
- 3) Sakamoto Y, Matsushita Y, et al : Risk factors of distant metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Oral Maxillofac Surg* 121: 474-480, 2016.
- 4) 岡田康男, 加藤譲治, 他 : 顎・口腔悪性腫瘍症例の剖検臨床病理学的研究. *Odontology* 84: 255-274, 1996.
- 5) 原田浩之, 鄭 漢忠, 他 : 口腔扁平上皮癌における遠隔転移例の検討—原発・頸部制御例における遠隔転移発現に関与する因子について—. *口腔腫瘍* 11: 106-112, 1999.
- 6) Clain A : Secondary malignant disease of bone. *Br J Cancer* 19: 15-29, 1965.
- 7) León X, Quer M, et al : Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control. *Otolaryngol Head Neck Surg* 22: 680-686, 2000.
- 8) Garavello W, Ciardo A, et al : Risk factors for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 762-766, 2006.
- 9) X Li, B Di, et al : Clinicopathologic risk factors for distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. *Eur J Surg Oncol* 35: 1348-1353, 2009.
- 10) Lim JY, Lim YC, et al : Predictive factors of isolated distant metastasis after primary definitive surgery without systemic treatment for head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 46: 504-508, 2010.
- 11) Castigliano SG : Metastasis to the distal phalanx from a primary malignancy of the oral cavity. *J Oral Surg* 24: 467-469, 1966.
- 12) Castello JR, Garro L, et al : Metastatic tumours of the hand. *J Hand Surg Am* 21: 547-550, 1996.
- 13) Viswanathan PN, Rangad F, et al : Metastases to the hand from carcinoma of the lower alveolus. *J Hand Surg Am* 21: 544-546, 1996.
- 14) Shrivastava R, Singh KK, et al : Phalange metastasis from carcinoma of alveolus. *Indian J Dent Res* 20: 496-498, 2009.
- 15) Mohanty SN, Samanta DR, et al : Acral metastasis in carcinoma of buccal mucosa—an unusual presentation. *Oncol J India* 2: 35-37, 2018.
- 16) Isomura ET, Hamaguchi M, et al : Metastasis to the finger of oral floor squamous cell carcinoma: A case report. *Clin Case Rep* 9: 8-11, 2021.
- 17) Kerin R, Connecticut M, et al : Metastatic tumors of the hand. A review of the literature. *J Bone Joint Surg Am* 65: 1331-1335, 1983.
- 18) Kerin R : The hand in metastatic disease. *J Hand Surg Am* 12: 77-83, 1987.
- 19) 川合亮佑, 河合 徹, 他 : 手指末節骨多発骨転移切断術後に長期生存した食道癌の1例. *日消外会誌* 52: 611-619, 2019.
- 20) Patel MR, Sanchez HJ, et al : Metastatic carcinoma of hand. *N Y State Dent J* 78: 2233-2237, 1978.
- 21) Bunkis J, Mehrhof AI, et al : Metastatic lesions of the hand and foot. *Orthop Rev* 9: 97-101, 1980.
- 22) Chung TS : Metastatic malignancy to the bones of the hand. *J Surg Oncol* 24: 99-102, 1983.
- 23) 木村恭一, 水田三葉子, 他 : 母指に転移した肺癌と思われる1例. *皮膚臨床* 29: 405-408, 1987.
- 24) 亀井治人, 大熨泰亮, 他 : 手指転移を伴った肺癌の4症例. *肺癌* 30: 935-940, 1990.
- 25) 前山 巖, 入部兼一郎, 他 : 癌の四肢末梢骨転移. *整形外科* 20: 1404-1405, 1969.
- 26) Takahashi M, Aoki T, et al : Clinicopathological and distant metastasis analysis in 502 cases of OSCC. *Tokai J Exp Clin Med* 139: 178-185, 2014.
- 27) Aires FT, Lin CS, et al : Risk factors for distant metastasis in patients with oral cavity squamous cell carcinoma undergoing surgical treatment. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 79: 347-355, 2017.
- 28) 池澤靖元, 水柿秀紀, 他 : 指尖転移をきたした肺扁平上皮癌の1例. *日呼吸会誌* 5: 189-193, 2016.
- 29) Healey JH, Turnbull AD, et al : Acrometastases. A study of twenty-nine patients with osseous involvement of the hands and feet. *J Bone Joint Surg Am* 68: 743-746, 1986.
- 30) Hsu CS, Hentz VR, et al : Tumours of the hand. *Lancet Oncol* 8: 157-166, 2007.
- 31) Afshar A, Farhadnia P, et al : Metastases to the hand and wrist. An analysis of 221 Cases. *J Hand Surg Am* 39: 923-932, 2014.
- 32) 齊藤 裕, 平田研二, 他 : 母指末節骨転移を認めた肺癌の1例. *臨放* 28: 438-486, 1983.
- 33) Khokhar N, Lee J, et al : Phalangeal metastasis first clinical sign of bronchogenic carcinoma. *South Med J* 76: 927, 1983.
- 34) Flynn CJ, Danjoux C, et al : Two cases of acrometastasis to the hands and review of the literature. *Curr Oncol Rep* 15: 51-58, 2008.
- 35) van Veenendaal LM, de Klerk G, et al : A painful finger as first sign of a malignancy. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* 5: 18-20, 2014.