下顎に発生した骨肉腫の2例

佐藤 研一・木村 孝雪・国分 恒雄
千葉 精春・岩田 康一

Tow cases of osteosarcoma of the mandible

Kenichi SATO・Takayuki KIMURA・Tsuneo KOKUBUN
Yoshiharu CHIBA・Koichi IWATA

はじめに

前々号(第24巻, 第6号, 1978)で顎顔面領域の骨肉腫の統計的観察を報告したが, その中の2例はわたくしたちが経験したものである。1例は下顎全域にわたる巨大な骨肉腫であり, はかは左下顎枝に中心性に発生したもので, とともに予後不良, 死亡した症例である。一般に骨肉腫は悪性腫瘍中, きわめて悪性度の高い腫瘍であるが, ここにその経過を報告する。

症 例

症例 I

患 者: 59歳 女性 主婦。

初 診: 昭和48年1月 (同日入院)。

主 訴: 下顎骨のほぼ全域にわたる広範かつ巨大な無痛性腫脹。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 生来健康であった。

現病歴: 過去に下顎部の外傷の記憶はない。来院の約10か月前より右側下顎骨骨体が無痛性に漸次腫瘍し始め, 約2か月前には右側のみならず, 左側下顎骨まで連続的, 頬舌的に急速に腫脹し始めた。この間常に無痛性に経過し, そのためもあり医師を受診しなかった。

現症: 全身の所見; 体格やや肥満型で栄養良好, 顔貌やや貧血色。

局所の所見; 写真1, 2に認められるように, 顔貌の変形は著明, かつ異様である。左側耳前部ではほぼ正常な輪郭であるが, 同側下顎角部より正中を越えて右側下顎枝に至る下顎骨は超手掌大に膨隆している。そのためオトガイ部は左側に偏位し, 腫脹のため同部の輪郭は消

写真1 症例1. 初診時顔貌所見(正面)

失している。顔面皮膚は左側では比較的可動性であるが, 右側では皮下組織が少なく緊張伸展し, 下部組織と癒着して動かない。同部を中心として皮膚に広く発赤が認められる。下顎下縁の形態が正常に触知されるのは左側下顎角より前方3cmの部分まで, 同部より右側下顎骨全体は頬舌的に著明に膨隆し, 54部で約4.5cm, 13部で3cmの厚さが認められる。そのほか下口唇ならびにオトガイ部のシビレ感があるが腫脹部の圧痛はない。局所リンパ節の腫脹は認められない。

口腔内所見; (写真3) 下顎は無歯顎である。左臼歯部より下顎枝までの歯槽部の形態は正常であるが, その他の下顎骨の輪郭は腫瘍の増殖・膨隆のため正常な外観ではない。その範囲は8部を含めた右下顎枝前縁2cmの高さより始まり, 右臼歯部から正中を越え左側第1臼歯に達する下顎骨を占める。頬舌側的にも, また歯槽唇方向にも腫大し, かつ舌は後方に偏位挙上されている。

千葉大学医学部歯科口腔外科教室(主任: 堀越達郎教授)

Department of Oral Surgery, School of Medicine,
Chiba University (Chief: Prof. Tatsuro Horikoshi)

受付日: 昭和53年11月13日

写真 2 症例 1. 初診時顔貌所見 (側面)

写真 3 症例 1. 初診時口腔内所見

全体は粘膜にほぼ被覆されているが、53| による圧痕が認められる部分は深く潰瘍化している。硬度は骨性であった。

X線所見；(写真 4) 左小臼歯部から右下顎骨体全域にかけ腫瘍性に膨隆した下顎骨に著明かつ不規則なX線骨硬化像が認められる。右小臼歯部下顎下縁には不規則な骨吸収像がみられ、下縁の輪郭が欠如している。全体の様相は本来の下顎骨がコアーとなり、それを軸として外長性、放射状に旺盛な骨増殖の硬化像が認められる。この骨硬化像はコアーに近い部分で陰影が強く、末梢で弱く部分的に硬化像が明瞭でない部分もある。この像は骨肉腫のX線像の特長である sunray spiculation に一致している。

臨床検査成績；(表 1) 患者の血液所見ではわずかに貧血性、赤沈の著明な亢進、Al-p-ase 値の高値、その

写真 4 症例 1. 初診時レ線所見, 著明な spicula 像

写真 5 症例 1. $^{99m}\text{TcDP}$ スキャンニング

他血圧の軽度上昇などの異常所見が認められた。胸部X線所見では腫瘍の転移像はなかった。 $^{99m}\text{TcDP}$ 全身スキャンニングでは下顎部に著しい集積が認められたが、その他の部位で正常であった(写真 5)。病理組織試験切除(43|部)の資料から骨肉腫と診断された。

以上の所見からわれわれは下顎骨骨肉腫と診断した。

処置および経過；骨肉腫が放射線に抵抗を示すこと、広範な切除に伴う骨・軟部組織の再建を行う必要のあることなどを考慮して放射線治療は選択しなかった。術前に METT 法による化学療法を実施したが効果は認められなかった。

外科的手術は腫瘍摘出に再建術を含めた手順で行っ

表 1 症例 1. 臨床検査成績

血液一般		赤血球沈降速度	97 mm/30 min
赤血球数	376×10 ⁴	梅毒血清反応	(-)
血色素量	10.2 g/dl	出血時間	3 min
ヘマトクリット値	32%	凝固時間	4～8 min
白血球数	5,400	尿化学検査	
血液化学		蛋白質	(+)
総蛋白	7.5 g/dl	糖	(-)
Na	135 mEq/l	ウロビリノーゲン	(+)
K	3.5 mEq/l	腎機能試験	
Cl	10 mEq/l	PSP	25%/15 min
Al-p-ase	720 mu/ml		20～25%/30 min
GOT	18 mu/ml		5～10%/1 h
GPT	13 mu/ml	胸部X線写真	normal
LDH	480 mu/ml	E.K.G	normal
TTT	1.5 mu/ml		
ZnTT	7.4 mu/ml		
黄疸指数	2 M.G.

表 2 症例 1. Al-p-ase 値の推移

た. すなわち左右乳様突起に至る顎下部弓状皮膚切開により下顎骨の全貌を露出せしめ, まず左側下顎角上方 2 cm で下顎枝を切断, 右側は顎関節離断により腫瘍を en bloc に摘出した. 術後下顎骨欠損創には先に調整したアクリリックレジン義顎を依植し, 残存する左下顎枝にその一端を不銹鋼線で固定した. その後口底粘膜筋肉弁および外頰部筋肉皮弁でこれを包むように近接縫合し, 顔面形態の保持ならびに舌沈下の防止を計った. またオトガイ部皮膚切除(腫瘍に癒着した部分)欠損創にもあらかじめ準備してあった胸部管状皮弁を反転移植した.

術後は気管切開による気道を留置した. 諸検査所見の改善(表 2)も著しく 4 週目に腸骨稜より 2 片, 肋骨より 1 片の移植骨を採取し, 互いに連結して, 義顎と置換した. その後の経過は良好で, 顔貌の形態ならびに咀嚼機能の完全とはいえないが, 一応満足な結果が得られ昭和 49 年 5 月軽快退院した. 同年 12 月, X 線的にまた触診においても右頬骨基底部分付近に腫瘍の再発を発見, 入院後, 腫瘍摘出を行った. その後小康状態であったが, 昭和 50 年 2 月右前頭部に再発, 肺・胸骨転移が認められ, 他医療機関に収容され, 同年末に死亡した.

摘出物所見・肉眼的所見: 腫瘍は重量 485 gr に達する巨大なもので(写真 6-1), 概形はソラメ型を呈し骨膜に良く被覆されている. 色調はおもに灰白色, 硬度弾性～骨性である. 資料を 2 分すると(写真 6-2)剖面は充実性, 灰白色で本来の下顎骨は腫瘍内に認められない. 腫瘍の辺縁では, 一部桃赤色を呈している.

X 線的所見:(写真 6-3) 摘出物の X 線像では腫瘍のほぼ中軸に本来の下顎骨の陰影が認められるが, 右側遠心部に遠のくにつれ透過像が増加する. この下顎骨縁から垂直に立上がり, 腫瘍の辺縁に向かう(骨膜方向) sunray spiculation が著明に認められた.

病理組織学的所見: 全切片で検鏡すると腫瘍内部の osteoclastic な部分ならびに辺縁における fibroblastic な部分がそれぞれわずかに認められるが, 本腫瘍は全体に osteoblastic な像が著しく旺盛であった(写真 7-1). 腫瘍性骨・類骨の様相はさまざまで, 著しく石灰化の進んだ部分は壊死状態であり, また辺縁に近い fibroblastic な部分では, 類骨あるいは太い膠原線維が認められる(写真 7-2). 腫瘍組織中には外骨膜反応で生じたと思わ

写真 6-1 症例 1. 摘出物

写真 6-2 同 割 面

写真 6-3 同 レ 線 像

れる針状の骨組織 (spiculation) も多数認められ、それらの間に腫瘍細胞がその骨を吸収し、かつ自身で造骨している (写真 8)。chondroblastic な部分は本腫瘍中には全く認められなかった。一般に腫瘍細胞は cell proliferation の場では紡錘型で、多形性、異型性も認められるが、osteoblastic あるいは sclerotic な場では比較的細胞は小さく、多型性もほとんど認められない。

症例 II

患 者：17歳 女性 高校生。

初 診：昭和43年2月■日 (同日入院)。

主 訴：左耳下腺部の圧痛を伴う腫脹。

家族歴：父は肝癌で死亡した。

既往歴：7歳時上咽頭腫瘍および頸部リンパ節腫瘍のため手術を受けている。15歳時左扁桃腺摘出、その後特に異常はなかった。

現病歴：昭和42年10月、特に誘因なく開口障害が出現、同年11月左耳下腺部の腫脹と圧痛が生じた。開口障害も12月中旬には1横指弱となり、某医療機関で耳下腺炎または耳下腺混合腫瘍の疑いがあるといわれた。腫脹は昭和43年1月頃が最大で左下顎角部まで達した。医師の指示で1月■日より⁶⁰Co 遠隔照射 (計7回 1,050R) を受け、2月初め本院に紹介された。

現 症：全身所見；体格中等度、顔色ならびに意識正常、血圧120/40、胸部聴診異常なし。

写真 6-4 症例 1. 摘出物の組織学的大標本

写真 8 症例 1. spicula 像の一部

写真 7-1 症例 1. 腫瘍中心部

写真 7-2 症例 1. 腫瘍辺縁部

局所所見；顔貌（写真 9）はほぼ対照性であるが，左耳下腺部全域は発赤がないもののびまん性軽度に腫脹，広く硬結があり下部組織と固く癒着している。下顎下縁は正常に触診される。左胸鎖乳突筋前縁で舌骨の高さに約 3 cm の古い手術痕がある。左外耳道・鼓膜は正常，鼻腔の通気性も良好である（耳鼻科所見）。

口腔内所見；開口度 0.5 横指，両側扁桃部に癒着があり，発音時に口蓋垂は左方に偏位する。軟口蓋にはやや

写真 9 症例 2. 初診時顔貌所見

発赤が認められる。歯牙の欠損はないが 14567 にアマルガム充填，咬合状態は良好であった。右耳下腺を外頰部から圧迫すると透明な唾液が口内開口部より流出するが，左側の場合は全く認められない。

Ⅹ線所見；後頭前頭位（写真 10）では，左下顎枝の位置にはほぼ鶏卵大の硬化像が認められる。そのため下顎枝の外側は明瞭であるが，内側の輪郭が不鮮明である。この鶏卵大の硬化像は中心より放射状に，特に内方に強く sunray effect が認められる。斜位（写真 11）ではほぼ左下顎枝全域に骨硬化像が明瞭である。破壊像，吸収像は認められない。また切痕部，下顎枝後縁および下顎角部は硬化像のため不明瞭である。

臨床検査；赤沈値が多少亢進しているが，血液一般に異常は認められない（ただし本症例では Al-P-ase 値の測定は行っていない）。また胸部Ⅹ線撮影ならびに心電図にも異常はなかった。

写真 10 症例 2. 初診時X線所見 (正面)

写真 11 症例 2. 初診時X線所見 (斜位)

臨床診断：左下顎枝骨肉腫。

手術所見：術前照射を行わず（ただし他機関で1,050 Rの照射をしている）2月■日に全身麻酔下に手術を行った。左側顎下部弓状切開，さらに側頸部に切開線を延長し，外頸動脈を露出せしめたところ，腫瘍の下部はこれに癒着，同動脈を結紮切断した。腫瘍の上部は耳下腺と同様に癒着強く，耳下腺の下1/3を切除した。下顎枝部では腫瘍は内外側にわたって球状に隆起増殖しており，関節離断ならびに|6部下顎骨を切断することにより腫瘍を en bloc に摘出した。その際に翼突筋に一部腫瘍の浸潤が認められた。

術後経過：下顎骨の偏位防止のため線副子を残存歯に結紮，顎間牽引を行った。術後4か月目に|6部下顎骨切断部に腫瘍再発を認め ^{60}Co 外部照射 400R $\times$ 13回=5,200Rを行い，その後再手術で下顎骨を正中で切断し，広く側頭下窩に至るまで腫瘍を摘出した。しかるにその後切除創より再三の腫瘍の再発を見，その都度切除

写真 12 症例 2. 摘出物肉眼所見

写真 13 症例 2. 摘出物X線像
矢状方向 (上)，前額断方向 (下)

を行ったが，再発は急速となった。 ^{60}Co 管を48時間貼布（表面線量6,000~7,000 rad）ならびに ^{60}Co 外部照射200R $\times$ 27回=5,400Rの追加にかかわらず腫瘍は頭蓋底にまで浸潤増殖し，第1回手術後約1年3か月で死亡した。

摘出物（第1回手術）所見・肉眼的所見：摘出物（写真12）のX線像（写真13）でも明瞭であるが，左下顎角を含む下顎枝全域にわたる，頬舌側の腫瘍増殖が認められる。それは皮質骨面より半球形に隆起し，骨様の硬度であった。X線写真では上行枝中央より内外側に放射状

写真 14 症例 2. 摘出物組織学の大標本 (水平断)
R: 左上行枝, T: 腫瘍

写真 15 症例 2. 下顎枝内の腫瘍性増殖および吸収

に sunray spiculation が認められる。骨破壊・吸収像は全く認められず、骨硬化・増殖像のみが著明である。

病理組織学的所見: 腫瘍の実質のほとんどを構成するものは、腫瘍性類骨または骨組織であった。これらの組織は下顎枝骨髓内をほぼ充満し、舌側 (内側) 皮質骨のほぼ中央部を吸収・破壊 (写真 13, 14) して、下顎枝の類舌側に骨膜に沿って増殖している。腫瘍の中心部では石灰化、骨化が著明で、一部は死骨化している。しかし辺縁部に至るに従い、骨化度は減少し、類骨から硝子様組織となる。腫瘍細胞のうち増殖の盛んな各所は辺縁部であり、楕円型の種々の大きさの核を有し、2~3の突起を持ち塩基性の細胞質の腫瘍細胞が認められる (写真 15)。この細胞群は多くは fibroblastic な過程から、一部は、chondroblastic な過程から類骨化している。その他囊胞化、あるいは血管腫様の部分は認められない。

考 察

顎顔面領域における骨肉腫の臨床的、病理学的あるいは

写真 16 症例 2. 腫瘍辺縁部

は治療・予後については先の統計的観察の報告¹⁾で詳細に論じた。それゆえここではわたくしたちの取り扱った 2 症例についての問題点を考察したい。

1. 病理組織学的診断について

一般に骨肉腫の病理組織学的診断は比較的困難である。その組織像は同一症例でも部位により、osteoblastic, fibroblastic あるいは chondroblastic な各像が種々な割合で出現し、多彩である²⁾。それゆえ部分的な試験切除ならびに摘出物の 1 ブロックのみの切片では診断が不確実となりやすい。特に良性腫瘍である骨腫・軟骨腫・線維腫あるいは軟骨肉腫・線維肉腫との鑑別に困難性がしばしばあり、患者の予後に決定的な影響を与える。このような観点から骨肉腫の組織学的診断は特に慎重であるべきで、可能であれば摘出物の全割切片を作製することが望ましい。適格な診断が得やすいうえに、さらに原発部位の決定上からも、あるいは隣接諸器官への浸潤状態の追求上からも必要である。本報告においては、2 症例とも、全割大標本を作製し診断に供した。一方骨原発性腫瘍に関しての組織学的診断は、わたくしたちの経験からしても³⁾多彩な組織像を呈する点から、骨腫瘍の専門病理学者の検鏡が望ましいと考える。

2. 転移形成について

赤星⁴⁾によれば、四肢に原発した骨肉腫は罹患肢の切断術によって局所腫瘍の完全除去が可能であるにかかわらず、85%以上の症例が術後 1 ないし 2 年以内に肺転移をきたして死の帰転を迎えるという。その理由は骨肉腫の X 線診断を下し得る時点に、すでに骨髓内腫瘍の浸潤と血管破壊がかなり進行した段階にあり、軽微な外傷やスポーツ、日常の荷重歩行あるいは biopsy によって、容易に腫瘍細胞が血中に流出し、90%以上の症例が、切断の時点で肺に腫瘍細胞栓塞をきたしているか、あるいはすでに肺転移巣形成の準備状態にあるためという。この解釈からすれば、biopsy は骨肉腫症例では実施無用の検査であり、遠藤ら⁵⁾は biopsy は患者入院後ただちに支配動脈に canulation し one shot infusion 後に行い、その後さらに約 3 週間にわたる持続抗癌剤注入を行うは

どに、慎重である。

この点わたくしたちの症例に多くの反省を要するところであるが、肺転移の問題としては、症例Ⅰの患者が過去10か月の既往歴を持ち、初診時すでに超手掌大の腫瘤となっていたにもかかわらず、X線上で肺転移が認められなかったこと、また入院後 biopsy ならびに根治手術後、約1年以内に肺転移が証明されたことなどは、早期の外科的侵襲がその1つの誘因となり得ただろうことが考えられる。

3. 血清アルカリホスファターゼについて

Al-p-ase の値は骨肉腫診断に重要である。その高い値を示すものは予後が良くない⁶⁾。X線照射によりその値は低下し、切断または摘出後、急速に低くなり、また再発または転移が発生すると再上昇し、胸部X線に所見を認める数か月前に、すでに上昇し始める⁶⁾という。わたくしたちの症例Ⅰの場合は表2のごとく術前高値を示したが、切除後20日で急速に正常値に回復した。しかるに術前の著明な高い値から予測されたように、予後は不良であった。

骨肉腫症例には、しかしながら Al-p-ase が上昇しないものもあり、半数⁷⁾または1/3⁶⁾の症例にそれが認められるといわれるので、診断には留意すべきことである。

4. 治療に関して

骨肉腫の治療は近年まで、外科的手術が唯一の手段であり、放射線療法や化学療法は補助的手段と考えられていた。1960年代に入り有力な制癌剤ならびにその局所動脈投与法が開発され、さらに高圧X線や速中性子線照射が実用化され、現在ではこれら各種治療法の合併療法が骨肉腫治療の主流となりつつある。

赤星ら⁴⁾は局所栄養動脈内 infusion による抗癌剤 (mitomycin C, adriamycin, methotrexate, 5-fluorouracil) の投与、ならびに免疫賦活剤 (OK-432) などの投与により1969年以前の5年予想生存率26.8%、絶対生存率24.3%からそれぞれ、70.3%、44.4%と治療成績を向上させている。彼らの infusion による抗腫瘍効果の考えは、①腫瘍増殖の鎮静効果、②流血中に遊走していく“loose tumor cells”の肺栓塞細胞の着床化防止、③ infusion のための変性壊死した局所腫瘍細胞成分の一部が特異抗原となって、免疫能増強に寄与する可能性も期待するなどである。根治手術はこれらの化学療法により全身の病態が改善され、腫瘍細胞の鎮静化が得られた時点で行うという。

遠藤ら⁵⁾は骨肉腫に対する治療体系を考案し、動脈内持続抗癌剤注入、速中性子線照射、全身化学療法 (adriamycin + vincristin - methotrexate - citrovorum factor 大量投与)、手術、再度の全身化学療法の手順により、治療成績は18か月から36か月間の観察期間で18例中15例、83%が生存しており、遠隔転移のない生存率は18例

中11例、61%になったという⁸⁾。

腫瘍の摘出・四肢の切断は一般に化学療法や放射線療法のあとに行われる傾向になってきたが、これは1940年 Fergusson⁹⁾の報告に、早期に腫瘍を切除、離断したものに予後がきわめて悪いこと、局所の小線量の放射線を6か月まで行った方が結果がよいと述べられたことから発展したと考えられる。三明¹⁰⁾は同様な見地より200 kV・深部治療X線装置; 15 MeV Betatron, 10 MeV Linear accelerator, ⁶⁰Co など各種の照射により予後を著明に向上させた。

わたくしたちの症例においても METT 療法を施行し、また ⁶⁰Co 遠隔照射, needling など併用したがいずれも明瞭な効果とはならなかった。顎顔面領域の諸器官は互いに密接に隣接しており、四肢の骨肉腫の処置のように、その根治手術あるいは大量照射は不可能であろう。しかし整形外科分野の目覚しい進歩は今後十分にわれわれの分野に考慮されるべきものであると考える。

結 語

わたくしたちは最近経験した、下顎骨肉腫の2例を報告した。症例Ⅰは超手掌大の巨大な腫瘍で59歳、女性のものであり、症例Ⅱは左下顎より発生した17歳、女性の症例である。ともに不幸な転機をとり、腫瘍発現より約1年10か月で死亡した。

引 用 文 献

- 1) 佐藤研一、他：本邦における顎顔面領域の骨肉腫患者の統計的観察、口外誌 24: 1116 1978.
- 2) Jaffe, H.L.: Tumors and tumorous conditions of the bone and joints. Lea and Febringer, Philadelphia, 1958.
- 3) 佐藤研一：4 NQO による家兎下顎骨・骨原性肉腫発生に関する実験的研究、口外誌 20: 198 1974.
- 4) 赤星彦彦、武内章二：骨肉腫に対する化学療法、臨床整形外科 7: 790 1976.
- 5) 遠藤富士乗、他：われわれの行なっている Methotrexate 大量療法について (第1報)、関東整災誌 9: 278 1978.
- 6) 伊丹康人：骨腫瘍、医学書院、東京、1966.
- 7) Ward, G.E., et al.: Tumors of the head and neck. The Wildins Co, Baltimore, 1950.
- 8) 高田典彦：骨肉腫の治療法——とくに制癌剤の投与法とその効果について——、毎日ライフ、12号、1978.
- 9) Fergusson, A.B.: Treatment of Osteosarcoma. JB & JS 22: 92 1940.
- 10) 三明靖昌：骨肉腫に対する術前放射線治療についての臨床的検討、中部整災誌 18: 568 1975.