全身転移をきたした口蓋原発の粘表皮癌の一部検例

——光学顕微鏡ならびに電子顕微鏡的観察——

井上 孝・堀内達也・新井正貴
大島正秀・矢作 茂・下野正基
大畠 仁*・斎藤 力*・関 泰忠*

An autopsy case of mucoepidermoid carcinoma originating in the palatal gland with comprehensive metastases

——Light and electron microscopic observations——

Takashi INOUE・Tatsuya HORIUCHI・Masataka ARAI
Masahide OHSHIMA・Shigeru YAHAGI・Masaki SHIMONO
Hitoshi OHATA*・Chikara SAITO*・Yasutada SEKI*

緒 言

粘表皮癌は唾液腺の腺上皮から発生する腫瘍で、Stewartら(1945)¹⁾により命名され、その組織学的特徴は分泌機能を有する粘液細胞と類扁平上皮細胞、さらに両者にかわりうる導管細胞に類似した中間細胞で構成されている点である。本腫瘍は一般的にまれなもので、唾液腺、鼻腔、咽喉頭、気管および気管支などに発生する。これらのうち唾液腺に最も多く認められ、大唾液腺では耳下腺に、小唾液腺では口蓋に好発するとされている²⁾。

今回われわれは、口蓋に原発し全身転移をきたして死の転帰を取った粘表皮癌の1例を経験し、光学顕微鏡および電子顕微鏡的に検索したのでここに報告する。

症 例

患 者： 男性 52歳 職業運転手。
初 診：昭和48年2月 日。
主 訴：右側上顎臼歯部口蓋粘膜の腫脹および鼻閉。
既往歴：約20年前に右側上顎臼歯部混合腫瘍の診断の

東京歯科大学病理学教室第2講座
(主任：山村武夫教授)

* 東京歯科大学口腔外科学教室第2講座
(主任：高橋庄二郎教授)

The Second Department of Pathology, Tokyo
Dental College(Chief: Prof. Takeo Yamamura)

* The Second Department of Oral Surgery, Tokyo
Dental College(Chief: Prof. Shojiro Takahashi)

受付日：昭和57年4月30日

図1 初診時口腔内所見。右側口蓋部の潰瘍(矢印)を示す。

もとに腫瘍摘出術を受けた。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：昭和47年10月頃より右側上顎臼歯部よりの持続性出血、鼻閉、鼻出血、右眼窩部の麻痺感、右視力低下、全身倦怠感などを自覚し、漸次症状が増大したため東京歯科大学病院口腔外科外来を受診した。

口腔内所見：右側上顎臼歯部口蓋に周囲との境界がやや不明瞭な約3×1.5 cm大の腫瘍を認め、表面には2か所に暗赤色を呈する易出血性、類円形の潰瘍がみられた(図1)。腫瘍は弾性硬で自発痛および圧痛はなかった。

X線所見：歯科用X線写真で右側上顎臼歯部歯槽突起の吸収像がみられたほかは特に異常所見は認められなかった(図2)。また胸部X線写真にも異常はみられなかった。

臨床検査所見：末梢血液検査、尿検査、肝機能検査、腎機能検査、肺機能検査等いずれも正常範囲であった。

図 2 初診時X線写真。上顎臼歯部歯槽突起の吸収(矢印)を示す。

図 3 再来時口腔内所見。下鼻甲介外側より後上方に向かう部に腫瘍の再発がみられる(*印)。

また梅毒血清反応も陰性を示し、血沈にも異常は認められなかった。

臨床診断：右側上顎癌。

処置および経過：昭和48年2月■日の初診時に細胞診を行い Class IV と診断され、同年2月■日に試験切除を行い、多形性腺腫と診断された。しかし歯槽突起の強い吸収と腫瘍境界の不明瞭なことよりプレオマイシン 30 mg 投与後、同年3月■日 GOF 全身麻酔下にて右側上顎骨部分切除術を施行した。摘出物の病理組織学的診断は分化型粘表皮腫であった。術後定期的に観察を行っていたが、昭和50年6月■日右側上顎臼歯部の持続性出血、鼻閉、右視力低下および開口障害を主訴として再来院した。再来時口腔内所見として下鼻甲介外側より後上方に向かう部に腫瘍の再発がみられ(図3)、同年6月■日に

表 1 剖検記録

患 者：	■ 男 52歳 運転手。
死亡日時：	1978年5月■日 午前02時52分。
剖検日時：	1978年5月■日 午前09時00分。
	(死後 約6時間)
臨床診断：	粘表皮癌。
病理診断：	粘表皮癌術後 再発。
1. 粘表皮癌術後	
a. 病理組織像：	低悪性型
b. 直接浸潤：	右側口蓋部、右側眼窩底、右側側頭骨、頭蓋底および右側前頭葉脳実質
c. 臓器転移：	両側肺、左側副腎、左心室壁、第7頸椎、右第6肋骨、全身皮下組織
d. リンパ節転移：	傍大動脈周囲、肺門部、腸間膜、前縦隔
e. 播種性転移：	両側胸腔内胸壁、胸水症(右1950 ml、左300 ml)
2. 右側無気肺	
3. 声門浮腫	
4. 萎縮性胃炎	
5. 気管支炎	
6. 日本住血吸虫症	
7. 脳軟化症	
8. 臓器重量：	心臓 280 g、肺(左 840 g、右 300 g)、肝臓、1240 g、脾臓120 g、腎臓(右180 g、左 180 g)、脾臓 100 g、脳 1,250 g、副腎(右6.0 g、左11.4 g)

試験切除を行い粘表皮腫の診断を受け、同年7月10日に右側上顎骨半側切除術を行った。腫瘍は右側眼窩底、翼口蓋窩にまで及び右眼は失明した。その後経過は良好であったが昭和52年11月■日強度の顔面疼痛、鼻腔および口腔内よりの出血のため再々度入院となった。局所再発と全身皮下組織への転移を認めたためビシパニールおよび NCS の投与を続け翌昭和53年2月■日、頸部および背部の皮下腫瘤を局麻下に摘出した。摘出物の病理組織学的診断は転移性粘表皮癌であった。それ以後鼻出血、口腔からの出血が続き呼吸不全のため同年5月24日気管切開を施したが、5月■日全身衰弱のため死亡した。

剖検所見：要約は表1に示す通りである(図4および5)。

病理組織学的所見：局所再発部および各転移巣の腫瘍巣は剖検時に摘出後、光学顕微鏡的観察のために10%ホルマリンにて固定し、パラフィン包埋の後、切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色、PAS染色およびムチカルミン染色を施し検鏡した。

局所再発部では腫瘍細胞は扁平上皮様細胞が主体をなし、島状、索状に増殖し、一部に小嚢胞状の腔を形成す

図 4 剖検時局所再発部腫瘍塊および脳への直接浸潤がみられる (▶印). B: 脳, *: 腫瘍

図 6 病理組織像, 局所再発部で腫瘍が島状, 索状に増殖する部. (弱拡大)

図 7 病理組織像, 扁平上皮様細胞がみられる. (強拡大)

図 5 剖検時頸部臓器および縦隔部で播腫性転移巣がみられる. *: 転移巣, 1: 舌, 2: 気管, 3: 食道, 4: 横隔膜

る像がみられ, その中に PAS 陽性, ムチカルミン陽性顆粒を保有する明るい大型のいわゆる粘液産生様細胞が散在性に認められた(図 6 および 7). また粘液産生様細胞の出現は各転移巣で著明であった(図 8). 扁平上皮様細胞よりなる腫瘍胞巣部では強い角化を示す部分はなく, ケラトヒアリン顆粒もみられなかった. これらの細胞の核は一般に円形または楕円形で, 比較的クロマチンに乏しく, 軽度の多形性はみられるものの著しい異型はみられず, 核分裂像もほとんど認められなかった(図 9). 腫瘍組織周囲は比較的細胞成分に乏しい線維性結合組織よりなり, 粘液変性や硝子様変性を示す像が一部

に認められた.

電子顕微鏡の所見: 電子顕微鏡の観察のために材料の一部(昭和53年2月 日摘出の皮下転移巣および剖検時局所再発部)を 0.12 M Sorensen の磷酸緩衝 Karnovsky の固定液(2%パラフォルムアルデヒドと 2.5% グルタルアルデヒドを含む)にて固定し, 1%オスミウム酸にて後固定した後, 通法に従い脱水, エポン包埋し, 超薄切片を作製し, ウラン・鉛二重染色を施し JEM 100 CX 電子顕微鏡で観察, 撮影した.

腫瘍は基本的に3種類の細胞により構成されていた.(1): 扁平上皮様細胞は類円形ないし不正形の核を有し1~2個の核小体のみられる細胞であり, 細胞質には少量のミトコンドリアおよび粗面小胞体などの小器官が存在していた(図10). また微細なトノフィラメントが認められ, 細胞同士は多くのデスモソームにより結合する像が観察された(図11). (2): 粘液産生様細胞は, 細胞質に電子密度の低い多くの粘液顆粒を入れる不正円形ないし楕円形の大型の細胞で核は卵円形を呈し, 一側に偏在していた. また少量の細胞小器官を備えており, ゴルジ装

図 8 病理組織. 肺転移巣で明るい胞体を持つ粘液細胞がみられる。(強拡大)

図 9 病理組織像. 肺門リンパ節転移巣で腫瘍が充実性に増殖する部(中拡大)

図 10 電子顕微鏡写真. 扁平上皮様細胞 (SEC) の増殖する部. ($\times 6,700$)

置は基底側に偏在していた. また多くの分泌顆粒内には電子密度の異なる層状および網状の構造物が観察された(図12および13). (3): 介在部導管細胞類似の細胞は, 核がやや基底側に偏在し, 形は卵円形ないし不正形を呈し, 核小体は小さく発育もよくなかった. 細胞質には中等量の細胞小器官が存在し, 微細で短いトノフィラメントが観察された. 細胞同士はデスモゾームで結合し, 一部では粘液産生様細胞と相接する部分も認められた(図14および15).

以上病理組織的所見および電子顕微鏡的所見より剖検時腫瘍組織は低悪性型粘表皮癌と診断した.

考 察

粘表皮腫は Stewart ら (1945)¹⁾ により命名された唾液腺腫瘍で, ムチカルミン染色により粘液細胞を認め, かつ表皮様成分を有するものとされている. しかしそれ以前に Shilling (1921)³⁾ や Masson ら (1924)⁴⁾ は粘表皮腫類似と思われる唾液腺腫瘍を報告している. 本邦でも伊藤 (1942)⁵⁾ が特殊なる唾液腺の上皮腺腫瘍について報告して以来, 木村ら (1952)⁶⁾, 太田 (1955)⁷⁾, 玉生 (1959)⁸⁾ らの報告があり, 梶山ら (1980)⁹⁾ によれば, これまで

図 11 電子顕微鏡写真, 隣接する細胞間に Desmosome (Ds) がみられる. ($\times 6,700$)

図 12 電子顕微鏡写真, 粘液産生細胞類似細胞 (MC) がみられる. ($\times 6,500$)

129例の粘表皮腫の報告がみられる.

本腫瘍を命名した Stewartら(1945)¹⁾は臨床病理学的に良性型と悪性型に分けており, Woolnerら(1954)¹⁰⁾は悪性傾向の有無により粘表皮腫と粘表皮癌に分けてい

る. また Anderson(1977)¹¹⁾は病理学的悪性度の程度により low grade tumor と high grade tumor に分け, Foote and Frazell(1953)¹²⁾はさらに medium grade tumor の存在を主張した. Rawsonら(1950)¹³⁾は発育は遅いが浸

図 13 電子顕微鏡写真. 分泌顆粒 (Sg) 内には層状, 網状構造物がみられる. ($\times 15,000$)

図 14 電子顕微鏡写真. 介在部導管細胞類似 (DC) 細胞が増殖する部. ($\times 7,900$)

潤性の像をとるために悪性腫瘍の範疇に分類している. Thachray and Lucas (1960)¹⁴⁾ は多くは良性で十分な治療を行えば治療は可能であると述べている. Gray ら (1963)¹⁵⁾ や Browand ら (1975)¹⁶⁾ は粘表皮腫が適切と

述べているが, 一般的には粘表皮腫および粘表皮癌の名称で唾液腺腫瘍の I 型として扱われている.

原発部位としては一般に大唾液腺では耳下腺, 小唾液腺では口蓋に多いとされており, Stewart ら (1945)¹⁾ に

図 15 電子顕微鏡写真. 介在部導管細胞類似細胞に微細な Tonofilament (Tf) がみられる. ($\times 8,000$)

よれば700例の唾液腺腫瘍中45例(6.4%)が粘表皮腫で、そのうち27例(60%)が耳下腺、14例が小唾液腺に原発したと述べている。また Eneroth (1966)¹⁷⁾ は耳下腺腫瘍802例中34例(4.2%)が粘表皮腫であったと報告し、Ackerman and del Regato (1962)¹⁸⁾ は粘表皮腫の81.4%が耳下腺に、Bhasker ら (1962)¹⁹⁾ は196例の粘表皮腫のうち138例(70.4%)が耳下腺に、21例(9.2%)が口蓋に発生したと報告している。Spiro ら(1978)²⁰⁾ によれば367例の粘表皮腫のうち254例が耳下腺に、23例が顎下腺に、90例が小唾液腺に発生したと報告している。本邦でも島田 (1955)²¹⁾ は172例の唾液腺腫瘍中21例が粘表皮腫で9例が口蓋、7例が耳下腺に発生したと述べている。玉生 (1959)⁸⁾ は大唾液腺に原発したものの90%は耳下腺、小唾液腺に原発したものの41%が口蓋に発生し、粘表皮腫としては唾液腺腫瘍の2~11%を占めると述べている。小守ら (1978)²²⁾ の集計による60例の本腫瘍中大唾液腺に発生したものの90%は耳下腺、小唾液腺に発生したものの41%が口蓋であると報告している。また本邦の集計をした梶山ら (1980)⁹⁾ によれば129例の本腫瘍中大唾液腺では90.4%が耳下腺に、7.1%が顎下腺に、2.4%が舌下腺であり、小唾液腺では37.9%が口蓋に、12.6%が臼後部に、10.3%が頬部に、8.0%が口腔底に、6.9%が舌に、6.9%が歯齦に、6.9%が顎骨中心性に、そして5.7%が上顎洞に発生したとまとめている。

本腫瘍の好発年齢に関しては、一般にいかなる年齢の

人にも生ずるとされているが Enersole (1970)²³⁾ の報告によれば50%が20~50歳で22%が20~30歳であったと述べている。小守ら(1978)²²⁾ によれば13~86歳の各年齢層にみられ30~70歳の間にほぼ均等に分布し、約80%を占めると述べている。また本邦では梶山ら (1980)⁹⁾ によれば30~50歳代に57.5%であったと述べている。Stewart (1945)¹⁾ によれば悪性型は良性型に比べ高齢者にやや多いと報告している。

性別については一般に性差はほとんどないといわれているが Enersole (1970)²³⁾ の調査では526例中294例が男性でやや多いと述べている。しかし Stewart(1945)¹⁾ は性差はないといい、小守ら (1978)²²⁾ はやや女性に多く、梶山ら (1980)⁹⁾ も男女比1:1.24でやや女性に多いと述べている。

病理組織学的所見として low grade のものは肉眼的には一般に境界が明瞭なこともあるが被包は不完全なことが多いといわれ、扁平上皮細胞は少なく、しばしば粘液産生細胞が小嚢胞を形成し、内腔は粘液で満たされている場合が多い。high grade のものでは被包がみられないことが多く、周囲組織に浸潤増殖する傾向があり、粘液産生細胞が小嚢胞を形成してもその配列は乱れ、扁平上皮細胞が多く扁平上皮癌に似た像を呈するといわれ、再発例では腫瘍は局所浸潤性の発育を示すといわれている。しかし low grade のものといえども早期転移をおこし、肺、脳および骨をおかし Foote and Frazell (1953)¹²⁾ によれば5年生存率は25%にすぎない。小守ら

(1979)²⁴⁾によれば粘表皮腫の60例中10例に骨組織内への浸潤性増殖を認めたが、扁平上皮癌に比べれば、その破壊の程度は軽度であると述べている。また小守ら(1978)²²⁾は60例を分化型と未分化型に分け、分化型は腫瘍細胞が大きな胞巣状構造を示し、粘液細胞に富み細胞異型に乏しく、未分化型の場合は小胞巣状で粘液細胞が少なく、細胞異型の明らかなものとに分類した。今回われわれの経験した症例は、low grade もしくは分化型というには粘液細胞の量が少なく、high grade もしくは未分化型としては細胞異型に乏しく、粘液細胞も多くみられ、medium grade、低悪性型と判断した。電子顕微鏡的に奥山(1970)²⁵⁾は漿液腺細胞類似細胞と粘液腺細胞類似細胞に加えトノフィラメントとデスモゾームを有する扁平上皮細胞類似細胞をみており、山村ら(1976)²⁶⁾は本腫瘍を構成する細胞を5型に分けており、Ⅰ型は類表皮細胞、Ⅱ型は粘液細胞、Ⅲ型は介在部導管細胞、Ⅳ型は筋上皮細胞、Ⅴ型は不明細胞と報告している。われわれは、今回トノフィラメントとデスモゾームを有する扁平上皮類似細胞と、粘液産生様細胞、さらに介在部導管類似細胞を観察した。特に粘液産生様細胞の分泌顆粒中には電子密度の異なる層状、網状構造物を認めたが Watanabe ら(1979)²⁷⁾も腺様囊胞癌の腺腔内に結晶状物質の出現をみており、ラットやマウスの顎下腺でもこれらの層状、網状構造物がみられ、これは幼若細胞における分泌顆粒の新生期にみられる現象と説明されている。また β -アドレナリン作動薬であるイソプロテレノールをラットやマウスに長期間投与すると同様の構造物の出現がみられ、これは成熟細胞に強い刺激が加ったために、分泌顆粒の再生期におこる現象であると説明されている²⁸⁾。すなわち唾液腺の増殖性病変、新生期では特殊な蛋白質の出現がみられ、特異的な層状、網状構造物が観察されるものと示唆された。

組織発生に関して、Stewart ら(1945)¹⁾は大唾液腺の導管上皮内に時として粘液産生細胞を散見することがあると述べており Bhaskar and Bauer (1953)²⁹⁾、Foote and Frazell (1953)¹²⁾ とも導管上皮由来を提唱している。また小唾液腺原発のものでは、Bossart (1945)³⁰⁾や Bhaskar and Bernier (1962)¹⁹⁾は口腔粘膜上皮由来の仮説を立てている。また Bhaskar (1963)³¹⁾は下顎骨中心性の本腫瘍に対して異所性唾液腺組織や歯源性囊胞の裏層上皮由来を考えている。奥山 (1970)²⁵⁾は導管終末部の細胞の退形成によるものであると述べている。また小守ら (1979)²⁴⁾は剖検例の30%の耳下腺導管終末部に粘液細胞の存在を認め、発生母地として終末部に近い導管上皮を考えている。一般的に本腫瘍は、腺小葉に近接する排泄管から発生するといわれており、基底細胞が直接あるいは中間細胞を経て、粘液細胞および表皮細胞に変化するといわれているが、われわれも電子顕微鏡的にトノフィラメントおよびデスモゾームを持つ介在部導管類

似細胞や粘液産生細胞とデスモゾームを介して結合する介在部導管類似細胞を観察しているので、この意見を支持したい。

結 語

52歳、男性の右側口蓋に発生し全身転移をきたして死の転機をとった低悪性型粘表皮癌の1例を経験し、臨床経過および腫瘍の光学顕微鏡的、電子顕微鏡的所見について報告し、若干の考察を加えた。

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜った東京齒科大学病理学教室第2講座山村武夫教授および同口腔外科学教室第2講座高橋庄二郎教授に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第118回日本口腔外科学会関東地方会(昭和55年11月22日、日本大学松戸歯学部)にて発表した。

引 用 文 献

- 1) Stewart, F.W., et al.: Mucoepidermoid tumors of salivary glands. *Ann Surg* 122: 820 1945.
- 2) 石川梧朗, 他: 口腔病理学Ⅱ. 永末書店, 1977, 1077頁.
- 3) Shilling, F.: Beitrag zur Kenntnis der Parotisgeschwulste. *Beit Pathol* 68: 139 1921.
- 4) Masson, P., et al.: Epitheliomas a double metaplasie de la parotide. *Bull Ass Franz Cancer* 13: 366 1924.
- 5) 伊藤秀夫: 口腔に発現する混合腫瘍及び特殊なる上皮性腫瘍に関する研究. *口腔病理学会誌* 16: 528 1942.
- 6) 木村哲二, 他: 唾液腺原発上皮性腫瘍の組織像に就て. *東京医事新誌* 69: 637 1952.
- 7) 太田邦夫: 唾液腺腫瘍について(形態学的問題を中心に). *臨床病理* 3: 203 1955.
- 8) 玉生みい: 唾液腺腫瘍の臨床的研究. *日口外誌* 5: 2 1959.
- 9) 梶山 稔, 他: 口蓋に発現した Mucoepidermoid tumor の一症例. *日口外誌* 26: 179 1980.
- 10) Woolner, L.B., et al.: Mucoepidermoid tumors of major salivary glands. *Amer J Clin Path* 24: 1350 1954.
- 11) Anderson, W.A., and Kissane, J.M.: *Pathology*. 7th ed, Mosby Co, St Louis, 1977.
- 12) Foote, F.W. and Frazell, E.L.: Tumors of major salivary glands. *Cancer* 6: 1065 1953.
- 13) Rawson, et al.: Tumors of the salivary glands, Clinico pathological study of 160 cases. *Cancer* 3: 445 1950.
- 14) Thachray, A.C. and Lucas, R.B.: The histology of cylindroma of mucous gland origin. *Brit J Cancer* 14: 612 1960.

- 15) Gray, J.M., et al.: Mucoepidermoid tumors of salivary glands. *Cancer* 16: 183 1963.
- 16) Browand, B.C., et al.: Central mucoepidermoid tumors of the jaws. *Oral Surg* 40: 631 1975.
- 17) Eneroth, C.: Classification of parotid tumors. *Proc Roy Soc Med* 59: 429 1966.
- 18) Ackerman, L.V. and Regato, J.A.: *Cancer; Diagnosis, Treatment, and Prognosis*. et 4, Mosby Co, St Louis, 1968, p 706.
- 19) Bhaskar, S.N., et al.: Mucoepidermoid tumor of major and minor salivary gland. *Cancer* 16: 183 1963.
- 20) Spiro, R.H., et al.: Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin, A clinicopathologic study of 367 cases. *Am J Surg* 136: 461 1978.
- 21) 島田義弘：所謂唾液腺型混合腫瘍の組織発生に就いて——唾液腺腫瘍の諸型の比較研究——. *日病会誌* 44: 23 1955.
- 22) 小守 昭，他：唾液腺に原発した粘表皮腫の病理組織学的検討. *口病誌* 45: 263 1978.
- 23) Eversole, L.R.: Mucoepidermoid carcinoma review of 815 reported cases. *J Oral Surg* 28: 490 1970.
- 24) 小守 昭，他：唾液腺粘表皮腫の悪性度についての検討. *口病誌* 46: 19 1979.
- 25) 奥山 雅：口蓋腺より発生した多形性腺腫および粘表皮癌の超微細構造. *歯科学報* 70: 593 1970.
- 26) 山村武夫，他：粘表皮癌の超微細構造について. *歯科学報* 76: 93 1976.
- 27) Watanabe, O., et al.: Adenoid cystic carcinoma arising in salivary glands. A study with freeze-fracture and thin-section. *J Clin Electron Microsc* 12: 842 1979.
- 28) Inoue, T., et al.: Unusual lamellar inclusions in secretory granules of the rat submandibular gland induced by long-term repeated administration of isoproterenol. *J Electron Microsc* 29: 261 1980.
- 29) Bauer, W.H. and Bauer, J.D.: Classification of glandular tumors of salivary glands. *Arch Path* 55: 328 1953.
- 30) Bossart, A.: Zur Kenntnis einer ungewöhnlichen epithelialen Kiefergeschwulst (hypernephroides Adamantinom). *Schweiz Monatsschr Zahnhe* 55: 91 1945.
- 31) Bhaskar, S.N.: Central mucoepidermoid tumors of the mandible, Report of 2 cases. *Cancer* 16: 721 1963.