上顎に発現した間葉性軟骨肉腫の1症例

枡田 茂穂・橋本 温・前田 文仁
村上 通隆・森 恵造・谷岡 博昭

Mesenchymal chondrosarcoma of the maxilla: Report of a case

Shigeo MASUDA・Yutaka HASHIMOTO・Fumihito MAEDA
Michitaka MURAKAMI・Keizo MORI・Hiroaki TANIOKA

Abstract: A rare case of mesenchymal chondrosarcoma of the right maxilla of a 46-year-old man was presented.

The patient was treated by preoperative radiation with 3,500 rad of linac which was ineffective, and then radical resection of the tumor and radical neck dissection were performed. Chemotherapy with high dose methotrexate and leucovorin was employed and was very effective for the recurrence of the intraoral wound one month after the surgical procedure. However, the administration of high dose methotrexate was stopped because of the complication of severe myelosuppression. Finally, he died due to bleeding from the recurrent tumor eight months after his first admission.

Histopathologically, the biopsy specimen revealed numerous variably shaped cartilaginous islands separated by sheets of poorly differentiated mesenchymal cell. The chondrocytes in most areas showed enlargement of the nuclei and an open chromatin network.

Key words: mesenchymal chondrosarcoma, high dose methotrexate therapy, maxilla

緒 言 症 例

1959年 Lichtenstein と Bernstein¹⁾は、従来の軟骨肉腫の中から未分化な円形細胞集団の中に、比較的分化した軟骨組織の島状増殖の組織像を示す特異な型の軟骨肉腫2例を報告し、それを間葉性軟骨肉腫と命名した。本疾患の発生は非常にまれで、とくに顎・顔面領域に発現した間葉性軟骨肉腫の報告は少なく、一般に本疾患の予後は悪いとされている。

今回、われわれは右側上顎に発現した間葉性軟骨肉腫の患者に対し、外科療法、化学療法、放射線療法、免疫療法等による治療経験を得たので、その概要に文献的考察を加えて報告する。

患 者：43歳 男性。

初 診：昭和57年7月■日。

主 訴：右側頬部の腫脹と疼痛。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：17歳、虫垂炎。22歳、頭部打撲にて2日間意識不明。

現病歴：約2年前より右側鼻閉を認めたが、症状に変化がないため放置していたところ昭和57年7月2日右側頬部を打撲し、数日後に同部の異常な腫脹と疼痛が認められた。近医にて消炎処置を受けたが改善せず、患者は歯性感染も考え歯科医院を受診した。担当歯科医は61の抜歯術を施行したが、右側頬部の腫脹と疼痛が増悪したため、愛媛大学医学部附属病院歯科口腔外科を紹介され来院した。

現 症

全身状態：体格中等度で栄養状態良好であった。

口腔外所見：顔貌は左右非対称で、右側眼窩下部から

愛媛大学医学部歯科口腔外科学教室

(主任：谷岡博昭教授)

Department of Oral Surgery, Ehime University
School of Medicine (Chief: Prof. Hiroaki Tanioka)

受付日：昭和59年11月20日

a. 顔貌所見

b. 側貌所見
写真 1

頬部にかけて慢性の腫脹，軽度の発赤および圧痛，開口障害（2横指）を認めた。右側眼窩下部の皮膚に知覚鈍麻があり，右側顎下リンパ節および頸部リンパ節は触知しなかった（写真1 a, b）。

口腔内所見：6の抜歯窩の治癒不全とその周囲粘膜に慢性腫脹がみられ，右側硬口蓋粘膜部の知覚鈍麻が認められた。

X線所見：オルソパントモ，P-A 法，Waters 法によるX線像では，骨破壊は認められなかったが，右側上顎洞は軽度の不透過性を示していた（写真2 a～c）。正面断層撮影では，右側上顎洞の輪郭が不明瞭であり，そ

a. オルソパントモ

b. P-A 法

c. Waters

写真 2 術前X線写真

れに伴い眼窩底部が消失していた。また上顎と篩骨の境界も不明瞭であり，右側篩骨蜂巣に不透過像を認めたが，眼窩漏斗部の輪郭は明瞭であった（写真3 a～d）。胸部X線写真， ^{67}Ga シンチグラム， $^{99\text{m}}\text{Tc}$ シンチグラムにより，胸部およびその他の部位への転移所見は認めら

a. 鼻尖部より 4 cm

c. 鼻尖部より 6 cm

b. 鼻尖部より 5 cm

d. 鼻尖部より 7 cm

写真 3 正面断層X線写真

写真 4 術前 CT 写真

写真 5 摘出物写真

a. 100 倍

b. 400 倍

写真 6 病理組織写真 (H-E 染色)

れなかった。

CT 所見：右側上顎洞を中心に、low density の mass が充満し、上顎洞の前壁および後壁の破壊が認められた。洞内 mass の中心部には、一部石灰化を思わせる high density の small mass が観察された (写真 4)。

臨床検査所見：血液一般、尿検査、血清生化学検査などとくに異常はなかった。

臨床診断：右側上顎悪性腫瘍。

処置および経過：昭和57年7月■日入院。洞開窓術と生検を行い、間葉性軟骨肉腫の病理組織学的診断を得た。治療としてリニャック 200 rad × 5 回/週、ビンクリスチン 2 mg/週を実施したが、腫瘍に対してほとんど効果を認めず、リニャック総量 4,800 rad、ビンクリスチン総量 10 mg にて中止した。昭和57年9月■日、GOF 全麻下に右側上顎全摘出術、右側眼窩内容物除去術、右側頸部郭清術を施行した。

手術所見：上顎骨前壁は一部破壊されていたが、よく被膜化されており顔面皮膚と癒着はなく容易に剝離できた。眼窩底部の骨は破壊され、眼窩内への腫瘍の浸潤が認められたため、眼球を含め眼窩内容物の除去を行った。蝶形骨洞および篩骨蜂巣部へも腫瘍の浸潤が認められ蝶形骨洞および篩骨洞を開放し、腫瘍を摘出した。

摘出物の肉眼所見：摘出物は手拳大で弾性硬、表面は比較的平坦で、断面は灰白色、充実性であった (写真 5)。

摘出物の病理組織学的所見：胞体のわりあい豊富な円形の核を持つ小型円形細胞が腫瘍の主体をなし、その中

表 1 MTX 大量療法の投与方法

VCR 1.3mg/m²

MTX 3.3g/m²

CF 24時間 15mg/3時間 × 8, 48時間 15mg/6時間 × 8

ADM 33mg/m²

心部の一部において壊死に陥った軟骨組織が島状に増殖していた。軟骨組織は軟骨細胞の大小不同、核は不正円形、クロマチンが多くみられ、異型性を示していた。一部には骨梁組織がみられ、辺縁部では小型円形細胞の軟骨細胞への移行を思わせる部分もみられた (写真 6 a, b)。

術後経過：術後の転移防止を目的として、翌日から術後31日目までビンクリスチン総量 10 mg (2 mg/週)、免疫療法としてレンチナン総量 14 mg (1 mg × 3 回/週) を投与し、また術後32日目より PS-K 3 g 連日内服を実施した。しかし術後45日目には、上顎骨切除部上後方に再発が確認された。腫瘍の浸潤部位が脳底部に近接していたため、再度の外科療法は行わないこととし、化学療法としてメソトレキセート (以後 MTX) 大量療法を行

図1 MTX 大量療法における血液所見の経時的変化

った。術後53日目よりと81日目より計2回 MTX 5g 投与およびロイコポリン救済療法を施行した(表1)。腫瘍は軽度縮小傾向と、疼痛の軽減および開口障害の改善が認められたが、MTX 大量療法の重篤な副作用である骨髄抑制が2回目の投与後7日目に発現し、口腔内より多量の出血(約500g)が起こった。この時の血液所見は(図1)、血小板数 $1.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、白血球数 $500/\text{mm}^3$ 、赤血球数 $250 \times 10^4/\text{mm}^3$ であった。以後血小板と洗浄赤血球による成分輸血と感染予防のため抗生物質の大量投与を行った。MTX 2回目の投与後11日目には、血小板数 $57 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、白血球数 $2,300/\text{mm}^3$ に回復した。MTX 大量療法は効果ありと判断されたが、副作用のため、中断せざるを得なかった。術後120日目頃より腫瘍は急速に増殖し、右側眼窩から頬部、口角にかけての皮膚が腫瘍のため膨隆し、一部に自潰が認められ、口腔内は腫瘍組織で充満した。経口摂取困難となったので中心静脈栄養法を施行し、PS-K も投与中止した。術後152日目よりと173日目より計2回シスプラチン総量250mgを持続点滴により5日間かけて投与した。腎機能障害等の副作用は発現しなかったが効果なく、術後188日目に口腔内腫瘍からの大量出血により死亡した。なお、右上顎を中心とした強度の癌性疼痛に対し経口モルフィンを1日量60~240mgを投与し、コントロールした¹⁸⁾。

考 察

間葉性軟骨肉腫は、1959年 Lichtenstein¹⁾ らが chondroid tumor 25例の中から特殊な型として2例を分離独立して報告した。それ以来1962年に Dahlin²⁾ が10例報

告し、1971年に Salvador³⁾ が自験例も含めて51例報告して本腫瘍の統計的観察を行った。一方、顎・顔面領域に発現した本腫瘍については、1982年 Christensen⁴⁾ が自験例を含めて文献上の22例を集計し報告した。それによると発症年齢は11歳から46歳、平均年齢22歳で、性別では男性12例、女性11例と男女間の有意差はなかった。発生部位では上顎14例、下顎9例とやや上顎に多く発生している。症状としては上下顎ともに無痛性の腫脹が特徴で、上顎においては鼻症状を伴う場合が多く、なかには上唇の知覚麻痺、難聴、歯肉出血などの報告もある。症状の発現より診断までの期間は6週から10年までで、平均6か月と比較的長期間にわたっており、他の領域においても同様の報告がなされている⁵⁾。

一般にX線所見は、通常の軟骨肉腫の場合⁶⁾と同様に顎・顔面領域においては定型像がなく、おもに骨破壊像がみられ硬化像の報告はない。なかには不規則な結節状の石灰化像¹²⁾、上顎小臼歯部に嚢胞様の骨吸収像⁶⁾などの報告もある。また、血管造影により病巣部に血管の密度の高い所見⁷⁾を示すこともある。

病理組織学的所見の特徴は、細胞質に乏しく、多形性の少ないきわめて未分化な小円形または紡錘形の形態をした間葉系由来の細胞と、比較的分化度の高い軟骨組織の島状増殖とからなっている。軟骨組織には本症例で認められたように、二次的に骨形成がみられることがある。間葉系由来の細胞部は、血管が豊富で血管周皮腫様^{7~11)}の型をとることが多く、病理標本の採取時期により診断の異なる場合^{7,13)}があり、軟骨組織成分と間葉系由来の細胞成分の分布、割合、生検の部位などにより、他の腫瘍(血管周皮腫、細網肉腫、線維肉腫、骨肉腫、

軟骨肉腫、軟骨芽腫)との鑑別が問題となる。

治療方法は、第一選択として外科的切除が提唱され、化学療法および放射線療法はあまり効果がないとされている⁹⁾が、有効という報告^{13,14)}も散見される。本症例においては、術前照射を試みたが効果は認められず、リニャック総量 4,800 rad にて中止し、口内炎の改善を待ち2週間後に外科的切除を行った。本腫瘍は浸潤性に発育せず発生部位の摘出が可能で、予後良好な例も報告されている^{7,15)}。しかしながら本症例では、膨張性の発育部位を中心に広範囲の摘出を行ったにもかかわらず、不幸にも再発が認められた。またその成長は著明で術後120日目頃には口腔内より腫瘍が口腔外へ溢出してきた。顎・顔面領域は解剖学的に複雑であり、また本腫瘍の悪性度の高さから予後不良であることがあらためて痛感された。

本腫瘍に対する化学療法の効果について、記載はほとんどない。近年、悪性骨腫瘍に対する化学療法は整形外科領域で変革されつつあり、とくにMTX大量療法とそれに伴うロイコボリン救援療法が有効であると報告されている^{16,17)}。間葉性軟骨肉腫も悪性骨腫瘍の分類に入るといえることから、本症例の再発時にMTX大量療法を実施した。その結果、腫瘍の軽度縮小、疼痛の軽減および開口障害の緩和が認められたが、重篤な骨髄抑制が発現し、2クール目で中止せざるを得なかった。MTX大量療法は本腫瘍に対して有効であったと考えられるが、その致死的な副作用の発現の可能性がある、われわれの行った投与方法・投与間隔・ロイコボリン救援療法について再考を要するものと考えられた。

結 語

右側上顎に発現した間葉性軟骨肉腫を経験したので、治療経過ならびに文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は、昭和58年9月29日第28回日本口腔外科学会総会において発表した。

引 用 文 献

- 1) Lichtenstein, L. and Bernstein, D.: Unusual benign and malignant chondroid tumors of bone: A survey of some mesenchymal cartilage tumors and malignant chondroblastic tumors, including a few multicentric ones, as well as many atypical benign chondroblastomas and chondromyxoid fibromas. *Cancer* 12: 1142-1157 1959.
- 2) Dahlin, D.C. and Henderson, E.D.: Mesen-

- chymal chondrosarcoma: Further observations on a new entity. *Cancer* 15: 410-417 1962.
- 3) Salvador, A.H., Beabout, J.W., et al.: Mesenchymal chondrosarcoma-Observation on 30 new cases. *Cancer* 28: 605-615 1971.
- 4) Christensen, R.E.: Mesenchymal chondrosarcoma of the jaws. *Oral Surg* 54: 197-206 1982.
- 5) Sato, K., Nukaga, H., et al.: Chondrosarcoma of the jaws and facial skeleton: a review of the Japanese literature. *J Oral Surg* 35: 892-897 1977.
- 6) Carlon, G., Scaravilli, F., et al.: Su di un caso di condrosarcoma mesenchimale dell'osso. *Riv Anat Patol Oncol* 30: 348-361 1967.
- 7) 犬山征夫, 高橋正敏, 他: 上顎に発生した mesenchymal chondrosarcoma の1例と文献的考察. *耳喉* 47: 235-238 1975.
- 8) Caravolas, J.J., Pierce, J.M., et al.: Mesenchymal chondrosarcoma of the mandible. *Oral Surg* 52: 478-484 1981.
- 9) 小松彦太郎, 米田良蔵, 他: 肋骨に発生した Mesenchymal Chondrosarcoma の1例. *日胸疾会誌* 17: 574-577 1979.
- 10) 藤内 守, 疋田博彦: 軟部の間葉性軟骨肉腫. *日病会誌* 65: 308 1976.
- 11) Rollo, J.L., Green, W.R., et al.: Primary meningeal mesenchymal chondrosarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 103: 239-243 1979.
- 12) 小林達也, 吉田 純, 他: 硬膜に発生した Mesenchymal chondrosarcoma. *脳神経外科* 8: 881-887 1980.
- 13) 奥田親士, 大内円太郎, 他: 放射線療法の奏効せる眼窩 Mesenchymal chondrosarcoma の1例. *医療* 32: 210-213 1978.
- 14) 星野正美, 丹治裕幸, 他: Intracranial mesenchymal chondrosarcoma—CT にて観察された放射線治療前後の変化ならびに文献的考察. *脳神経外科* 9: 843-848 1981.
- 15) 代田 剛, 阿部 弘, 他: 脊髄硬膜より発生した mesenchymal chondrosarcoma の1例. *脳神経外科* 7: 785-790 1979.
- 16) 福岡久俊, 山脇慎也, 他: 骨・軟部悪性腫瘍に対するメソトレキセート大量療法について. *癌と化学療法* 7: 1641-1652 1980.
- 17) Jaffe, N., Frei, E., et al.: High-dose methotrexate with citrovorum factor in osteogenic sarcoma: Progress report II. *Cancer Treat Rep* 61: 675-679 1977.
- 18) 間瀬美知子, 町田和子, 他: 癌性および非癌性疼痛に対するブロンプトン・カクテルの使用経験. *日胸* 38: 428-436 1979.