口腔内小唾液腺に生じた Glycogen-rich clear cell adenocarcinoma の1例

北村 完二・麻生 智義・村瀬 博文・富田 喜内
松崎 弘明*・和田 敏亮*・額賀 康之*・金澤 正昭*
賀来 享**・奥山 富三**

A case of glycogen-rich clear cell adenocarcinoma arise from minor salivary gland in the oral

Kanji KITAMURA・Tomoyoshi Aso・Hirofumi MURASE
Kinai TOMITA・Hiroaki MATSUZAKI*・Toshisuke WADA*
Yasuyuki NUKAGA*・Masaaki KANAZAWA*・Tooru KAKU**
Tomizo OKUYAMA**

Abstract: The glycogen-rich clear cell adenocarcinoma of minor salivary gland is a very rare tumor. This entity, originally reported in 1975 by Mohamed and Cherrick, was distinguished from other recognized clear cell neoplasms of salivary gland origin metastatic adenocarcinomas, and glycogen-rich clear cell adenocarcinoma under a light microscopic, and by histochemical, and ultrastructural analysis. We experienced a case of glycogen-rich clear cell adenocarcinoma originating in the minor salivary gland of the left buccal mucosa, and reported the clinical course of a patient, and histopathologic findings and ultrastructural findings.

The patient, a 56-year-old man admitted to Higashi-Nippon-Gakuen University Hospital in January, 1982 complaining of a tumor lesion of the left buccal mucosa. Oral examination revealed a lesion the size of a small finger, which was elastically hard and movable lesion. A tentative clinical diagnosis of malignant neoplasm of the minor salivary glands was made. An incisional biopsy was performed and the microscopic diagnosis was clear cell tumor. the tumor of left buccal mucosa was extirpated, left upper neck dissection was conducted, and metastasis to the cervical lymph nodes was seen.

A one year follow up showed evidence of left neck metastasis. Left radical neck dissection was conducted, and treated with chemotherapy.

But 6 months later metastasis to the lungs was seen, and evidence of recurrence was noted at the interior of the mandibular angle. The patient died March, 1986. Microscopic examination revealed an encapsulated, infiltrating tumor composed of nests, cords, and sheets

東日本学園大学歯学部口腔外科学第2講座
(主任: 村瀬博文教授)

* 東日本学園大学歯学部口腔外科学第1講座
(主任: 金澤正昭教授)

** 東日本学園大学歯学部口腔病理学講座
(主任: 奥山富三教授)
Second Department of Oral Surgery, School
of Dentistry, Higashi Nippon Gakuen Uni-
versity (Chief: Prof. Hirofumi Murase)

* First Department of Oral Surgery, School of
Dentistry, Higashi Nippon Gakuen University
(Chief: Prof. Masaaki Kanazawa)

** Department of Oral Pathology, School of
Dentistry, Higashi Nippon Gakuen University
(Chief: Prof. Tomizo Okuyama)

受付日: 昭和62年1月26日

of clear cells. The cytoplasm of the tumor cells was PAS-positive, diastase soluble, and Mucialmin and Alcian blue negative. Electron microscopic examination revealed a glycogen-rich clear cell adenocarcinoma which is said to consist of two types of cells. One is rich organella, it seemed to have dark cells. The other had less organella with glycogen granule and appeared to have light clear cytoplasm.

Key words: glycogen-rich clear cell adenocarcinoma, salivary gland tumor, adenocarcinoma

緒 言

口腔内小唾液腺に由来する Glycogen-rich clear cell adenocarcinoma は1975年, Mohamedら¹⁾により初めて詳細な記載がなされたが, 発生頻度が低く, きわめてまれな疾患である. 病理組織学的には細胞質の淡明な明細胞を主体とする唾液腺悪性腫瘍の一種で, 悪性度は低く, 明細胞内に多量のグリコーゲンを含有する特徴を有している. 今回, 私達は左側頬粘膜部小唾液腺に原発し, 局所再発, およびリンパ節, 肺への転移をきたした Glycogen-rich clear cell adenocarcinoma の1例を経験したので, その概要と文献的考察を加えて報告する.

症 例

患 者・56歳 男性.
主 訴: 左側頬粘膜部の腫瘍.
現病歴: 昭和56年10月に左側頬粘膜部の腫瘍に気付くも疼痛がないため放置していたが, 腫瘍は緩慢ながら漸次増大傾向を示していた. 2か月後, 義歯作製を希望し, 某歯科医院を受診した時, 同部の腫瘍を指摘され昭和57年1月■日, 当科を紹介され来院した.
既往歴: 50歳時, 高血圧を指摘されるも放置していた.
家族歴: 特記事項なし.
現 症: 口腔外所見として顔面良好, 栄養佳良で, 顔貌は左右対称性で顔面に腫脹は認めない. 顎下, 頸部を見ると左側顎下部に小指頭大で弾性硬, 可動性のリンパ節を1個触知するも圧痛は認めなかった. 右側顎下部に特記すべきことはない.
口腔内所見として, 開口は上下顎犬歯間で40mmで, 左側頬粘膜部から顎間皺襞部にかけて示指頭大で弾性硬, 可動性, 結節状の腫瘍を認め, 前方は下顎枝前縁, 後方は顎間皺襞部かけ周囲組織とは比較的境界明瞭で, 基底部では筋層の一部に癒着していた. 腫瘍の表面は凹凸不整で, 被覆粘膜は健康粘膜であるが, 一部に白斑をみる部分もあった(写真1).
X線写真所見: 顎骨, 胸部とも異常な所見は認めない.

臨床検査所見: 血液一般検査では赤沈の軽度の亢進を認め, 血液生化学検査では LDH ALP の軽度の上昇を認めた(表1).

骨シンチグラム所見: Tc⁹⁹ シンチレーションでは全身および局所に異常な集積は認めないが, Ga⁶⁷ シンチレ

写真 1 初診時の口腔内所見

表 1 臨床検査所見(昭和57年1月28日)

血液一般検査

赤血球数

$500 \times 10^4 / \text{mm}^3$

白血球数

$6,300 / \text{mm}^3$

血色素量

15.6 g/dl

ヘマトクリット値

47.0%

赤血球沈降速度

	1 時間	2 時間
mm	16	37

血液化学検査

黄疸指数

5.0

Na

145 mEq/l

GOT

21 mu/ml

K

3.8 mEq/l

GPT

10 mu/ml

Cl

103.8 mEq/l

LDH

208 mu/ml

Ca

5.0 mEq/l

ALP

100 mu/ml

総蛋白

7.9 g/dl

尿検査所見

比重

1.020

蛋白 (－)

糖 (－)

写真 2 Ga^{66} シンチレーション所見
腫瘍に一致して中等度の集積をみる

写真 4 胸部X線写真
肺野部の転移巣の拡大をみる

写真 3 胸部X線写真
肺野部に2か所転移巣をみる

写真 5 原発巣摘出物の剖面

ーションでは全身に異常な集積は認めないが、局所の腫瘍に一致して中等度の集積を認めた（写真2）。

臨床診断：悪性腫瘍の疑い。

処置および経過：前述の所見より唾液腺腫瘍を疑い、悪性の可能性もあったため先に生検を施行した。病理組織診断の結果、Clear cell tumor の診断を得た。このため同年2月18日、GOF 全麻下に左側頬粘膜腫瘍摘出術および上顎部廓清術を施行した。その結果、顎下部より摘出したリンパ節1個に転移を認めた。術後、化学療法としてフトラフルの投与を（600 mg/day）行ったが、術後1年目に左側顎部胸鎖乳突筋下方深部に鶏卵大と拇

指頭大の可動性、弾性硬の腫瘍を認め、リンパ節転移と診断した。昭和58年2月8日、GOF 全麻下に全顎部廓清術を施行した。術後、化学療法として再度フトラフルの投与を行い経過をみていたが、この半年後、胸部X線写真で肺野部に2つの大小円形で境界明瞭な転移巣を認めた（写真3）。

1年後、左側下顎角部内側に弾性硬の拇指頭大、非可動性の腫瘍が再発し、さらに肺の転移巣の拡大もみため（写真4）、化学療法を続け、5FU 250 mg/week とエスキノン 3 mg/week の投与を6週間行った後5FU 250 mg/week と MMC 2 mg/week、ニドラン 100 mg/week の MFA 療法を施行したが肺の転移巣は改善されず、左側下顎角部の腫瘍も漸次増大し、上顎骨、後頭骨、頭蓋下へ進展していった。その後、急激に全身状態が悪化し、初診より4年3か月目に悪液質による心不全

写真 6 病理組織像 (H-E 染色)

写真 8 病理組織像 (PAS 染色)
PAS 染色陽性を示す

写真 7 病理組織像 (H-E 染色)

写真 9 病理組織像 (PAS 染色)
diastase 処理後 PAS 染色は陰性を示す

にて死亡した。

摘出物所見：原発巣の摘出腫瘍の大きさは $35 \times 30 \times 15$ mm で線維性の被膜に包まれ、周囲組織とは明瞭に境界されていた。腫瘍の断面をみると帯黄白色充実性であった(写真5)。また、頸部転移巣の摘出物をみると3つの部分に分かれており、線維性の被膜に包まれ、断面は帯黄白色充実性であった。

病理組織学所見：腫瘍は充実性の増殖傾向を示し、粘膜上皮直下まで浸潤していた。腫瘍細胞は非淡明な細胞と円形ないし類円形の淡明な細胞の集団よりなり、間質は狭く、その基質は膠原線維と毛細血管が認められる。非淡明な細胞はやや小型の細胞質で、好酸性を示し、増殖は索状に間質に浸潤している様を呈している。淡明細胞の核は比較的明るくクロマチンは粗造な類円形で、大きさはやや一様だが核分裂像はあまり認めず、核小体は小さく数個認められた。腺管形成を示す部分は部分的に認められ、また、粘液細胞様な部分も認められた。PAS染色は陽性を示し、ジアスターゼ処理を行うとPAS染色は陰性になることより、淡明細胞原形質中に多量のグリコーゲンの存在を認めた。またアルシアンブルー染色とムチカルミン染色は陰性であった。摘出したリンパ節や頸部転移巣の摘出物の病理組織も同様の所見を得た。

(写真6~9)。

電子顕微鏡所見：細胞相互の接着は良好で比較的多くのデスモソームやtight junctionを認める。好酸性の顆粒を持つ細胞はグリコーゲンが少なく、多量の糸粒体を含み、微絨毛が認められる部分もある。また、トノフィラメントと思われる部分も認められた。明細胞の細胞質には多量のグリコーゲンと脂肪滴が認められるが、他の小器官に乏しい。少数の糸粒体と粗面小胞体も認めるが少なく、分泌顆粒も認められる(写真10, 11)。

病理組織診断：Glycogen-rich clear cell adenocarcinoma。

考 察

唾液腺腫瘍のClear cell tumorはMassonが1924年に報告して以来、種々の名称で呼ばれてきた。1956年Glycogen-rich clear cell adenomaの1例をCorridan²⁾が報告してから報告例も増え、淡明細胞よりなる唾液腺腫瘍が単純腺腫の中に独立した地位を占めるようになった。そしてその中にあきらかに悪性の生物学的特徴を持

写真 10 電子顕微鏡所見 (×2,000)

写真 11 電子顕微鏡所見 (×2,000)

つものがあることがわかり、1975年、Mohamed と Cherrick¹⁾により、Glycogen-rich adenocarcinoma の1例として詳細に報告された。この腫瘍はまれな腫瘍で全唾液腺腫瘍の1%弱である。本邦および諸外国での報告例は少ないが、発生頻度をみると藍沢ら³⁾の報告では唾液腺腫瘍252例中で2例と述べている。発生部位は耳下腺³⁻⁶⁾、口蓋腺^{2,7)}、頬粘膜小唾液腺⁸⁾などに認められ、他の部位にはほとんど認めていない。性別では男女の性差は認めない^{1,3,4-5)}。また、年齢をみると23~80歳と広い層に分布していた^{1,3,4-8)}。

本腫瘍の組織学的特徴は Mohamed ら¹⁾によれば、明るい細胞質を持つ腫瘍細胞がうすい血管結合織よりなる基質によって隔壁され網目状構造を呈すると報告されている。藍沢ら³⁾は胞巣構造を示す腫瘍細胞は2層性で内層に立方状、円柱状の1層に配列する上皮細胞よりなる。明瞭な基底膜と内層上皮との間は2~3層の胞体の淡明な多角形の細胞により占められると報告している。自験例では腫瘍の実質は細胞の淡明な明細胞の充実性胞巣状増殖からなり、腺管形成を示す部分は一部しか認めなかった。そして主な腫瘍成分は紡錘型を呈し、索状あるいは錯綜した配列を示していた。Goldman & Klein⁹⁾は耳下腺の clear cell tumor の再発例で腺腔形成のほとんど認められない異型淡明細胞の集団からなる像をみているが、自験例でも同じような所見を呈していた。

本腫瘍の電子顕微鏡所見では Echevarria⁶⁾は明細胞の中かなりのフリーなリソソームと少しの糸粒体を含み、他の細胞器官に乏しいと報告している。また藍沢ら³⁾は2種類の細胞を明らかに区別することができ、内層の腺腔を形成する細胞は暗調で、小器官が豊富で小型、円型の電子密度の高い分泌顆粒がみられ、デスモゾームが発達し、核は偏在性で1~2個の核小体をみる。外層の淡明細胞は小器官が乏しく、糸粒体や粗面小胞体は少なく、デスモゾームも少なくグリコーゲンは多く含有し、核は不整形でクロマチンは少ない。また myofila-

ment 様構造が集まっているのをみると報告している。自験例も同様な所見だったが、好酸性の細胞はグリコーゲンが少なく多量の糸粒体を含み、細胞質中に少量の束状のトノフィラメントを有する細胞も認めた。淡明細胞では多量のグリコーゲン顆粒と脂肪滴が認められ、他の小器官に乏しかった。これにケラチンによる酵素抗体法を行い、ほとんどの細胞でケラチンが陽性であったため、このフィラメント様構造と関係があると考えられた。

この腫瘍細胞の淡明化に関しては先の光学顕微鏡および電子顕微鏡所見や PAS 染色陽性、ジアスターゼ可溶性などの所見よりグリコーゲンの大量蓄積と考えられるが、同時に細胞内小器官に乏しいものも一因と思われた。Batsakis ら^{10,11)}は clear cell tumor 3例を光学顕微鏡的に glycogen-rich と nonglycogen affect に分類しグリコーゲンを含有する場合、ヘマトキシリン染色で認められる空胞様型態は主として細胞質内の多量のグリコーゲンによるとしている。他方 nonglycogen affect に関しては細胞内小器官に乏しいことや固定の影響ではないかと述べている。

本腫瘍の発生に関しては今後の組織化学および電顕的検索を要する未解決な問題があるが、1) 唾液腺導管上皮由来^{3,6)}、2) 筋上皮由来¹²⁻¹⁴⁾、3) 粘膜上皮由来¹⁾が考えられる。1) の唾液腺導管由来に関して、Echevarria⁶⁾は電顕的検索より線条部の導管由来と述べ、藍沢ら³⁾は暗調な内層の腺上皮細胞が正常の唾液腺導管上皮の電顕像と類似し、筋上皮と類似している淡明細胞と直接デスモゾームやホック様陥入構造で接し、グリコーゲンの含有量を除いて基本的に、構造に大きな差がなく、起源は介在部導管で、筋上皮、導管への分化傾向を示すとしている。2) の筋上皮由来に関して、淡明な細胞は電顕的に筋上皮細胞に類似しているが、Hampeil¹²⁾は筋上皮細胞が種々の病態によりグリコーゲンを産生し、結果として clear element を示す可能性があるとし、江崎ら¹³⁾は腫瘍筋上皮細胞からの明細胞への移行と

し、悪性多型性腺腫と考えた。牛島ら¹⁴⁾も筋上皮細胞からの明細胞への移行としている。

3) の粘膜上皮由来は Mohamed ら¹⁾が、グリコーゲンに富んだ腫瘍細胞と粘膜上皮との間の移行像として電顕的にリボソームをび慢性に散見し、少量のグリコーゲンを含有する細胞を認めたことより由来を粘膜上皮としている。自験例をみると、導管上皮由来と考えられたが、確定は今後の検索課題と思われる。

本腫瘍と類似の腫瘍との鑑別であるが、まず唾液腺腫瘍としての Acinic cell tumor, Mucoepidermoid tumor などがあり、転移性腫瘍として Hyper nephroma Parathyroid adenocarcinoma をみるが、転移性腫瘍の場合、組織化学、光顕的、電顕的にも類似の像を示すため原発巣の検索が必要と考えられる。Acinic cell tumor の場合、PAS 染色陽性、ジアスターゼ抵抗性で、アルシアンブルー染色陰性は neutral mucopolysaccharides によると考えられ、グリコーゲンの含有量と好塩基性を有する Acinic cell tumor の部分の混在が鑑別点となる。Mucoepidermoid tumor の場合、明細胞の細胞質内はグリコーゲンに富むが、腫瘍細胞は acid mucopolysaccharides を含有し、ジアスターゼ処理後の PAS 染色陽性で、アルシアンブルー染色陽性より鑑別ができる。

本腫瘍の悪性度に関して Echevarria⁶⁾は電顕的検索で腫瘍細胞は未分化であるがリボソーム RNA が少なく、構造蛋白合成が不十分で发育速度が遅延すると述べている。藍沢ら³⁾は組織学的構造が腺管形成を示し、構造、細胞異型、核分裂像の少ないことより良性と判断しがちであり、臨床的には低悪性度な腫瘍に属するとし、この腫瘍はグリコーゲンの保存状態や生物学的悪性度より単に Clear cell tumor と包括し、良性の場合は Clear cell tumor, benign 悪性の場合は Clear cell tumor, malignant とすべきだと述べているが、自験例においても最初、Clear cell tumor の診断を得、臨床的な経過で悪性腫瘍と診断したことからもこの名称にすべきであると考えられる。いずれについてもまだ本腫瘍の報告例は少なく、今後十分な検討の余地が残されている。

結 語

口腔内小唾液腺に原発したきわめてまれな Glycogen-rich clear cell adenocarcinoma の1例を経験したので報告した。

本論文の要旨は第28回日本口腔外科学会総会（1983年9月、東京）において発表した。

引用文献

- 1) Mohamed, A.H., Cherrick, H.M.: Glycogen-rich adenocarcinoma of minor salivary glands. *Cancer* 36: 1057-1066 1975.
- 2) Corridan, M.: Glycogen-rich clear-cell adenoma of the parotid gland. *J Path Bact* 72: 623-627 1956.
- 3) 藍沢茂雄, 松本憲事, 他: 耳小腺の clear cell tumor. *癌の臨床* 28: 250-254 1982.
- 4) Kessoku, A.: Zur Ultrastruktur des glykogenreichen Adenokarzinoms der Parotis. *Laryng Rhinol* 59: 271-273 1980.
- 5) Chan, T.K.: Clear cell carcinoma of the salivary gland. *Human pathol* 13: 91-93 1983.
- 6) Echevarria, R.A.: Ultrastructure of the acinic cell carcinoma and clear cell carcinoma of the parotid gland. *Cancer* 20: 563-571 1967.
- 7) David, A.L., Peter, P., et al.: Glycogen-rich adenocarcinoma of a minor salivary gland. *J Oral Maxillo Surg* 43: 122-124 1985.
- 8) 加藤高行, 金子敏郎, 他: 口腔内小唾液腺原発の Glycogen-rich adenocarcinoma の1例. *癌の臨床* 28: 352-354 1982.
- 9) Goldman, R.L. and Klein, H.Z.: Glycogen-rich adenoma of the parotid gland. *Cancer* 30: 748-754 1972.
- 10) Batsakis, J.G. and Regezi, J.A.: The pathology of head and neck tumors: Salivary glands, part 3. *Head & Neck Surg* 1: 263-273 1979.
- 11) Batsakis J.G. and Regezi, J.A.: Selected controversial lesions of salivary tissues. *Otolaryngol Clinics North Am* 10: 309-328 1977.
- 12) Hampeil, H.: The myoepithelia (myoepithelial cells). Normal state, regressive changes, hyperplasia, tumor. *Current Topics of Pathology* 53: 161-220 1970.
- 13) 江崎民夫: 唾液腺腫瘍にみられる弾性線維と被膜に関する組織学的、組織化学的研究. *愛院大歯誌* 13: 215-233 1976.
- 14) 牛島 有: 唾液腺腫瘍. *東京文光堂*, 1974, 101-149頁.