口蓋に発生した carcinoma in pleomorphic adenoma の1例

杉原一正・向井 洋・川島清美・山下憲子
石神哲郎・山下佐英

A case of carcinoma in pleomorphic adenoma in the palate

Kazumasa SUGIHARA・Hiroshi MUKAI・Kiyomi KAWASHIMA
Noriko YAMASHITA・Tetsuro ISHIGAMI・Sukehide YAMASHITA

Abstract: Malignant mixed tumors are rare and reported to comprise from 3 to 10% of the total salivary gland neoplasms. This tumor is interpreted as a malignant transformation within an already existing benign pleomorphic adenoma.

This report represents a case of carcinoma in pleomorphic adenoma in the palate which developed from benign pleomorphic adenoma.

Case: A 66-year-old female was referred to our clinic with a slowly enlarging, painless mass in the hard palate. Surgical removal of this tumor was accomplished, and histopathological diagnosis was benign pleomorphic adenoma. Two years later she revisited us complaining of rapidly growing recurrent tumor in the same palate site. Histopathological diagnosis of the surgically removed specimen was carcinoma in pleomorphic adenoma. After radical resection of the tumor the patient had no recurrence for about 9 years.

Key words: palate, benign pleomorphic adenoma, carcinoma in pleomorphic adenoma

緒 言

多形性腺腫は、唾液腺に発生する上皮性腫瘍の中で最も多い疾患であり、全体の約60～65%を占めている。

一方、悪性多形性腺腫は、一般に良性多形性腺腫が悪性化したものと考えられており、その発生頻度は比較的低く3～10%にすぎない^{2,3)}。

今回、われわれは、口蓋に発生した良性多形性腺腫の摘出後2年経過してから、同部位に発生した carcinoma in pleomorphic adenoma の1例を経験したので、その臨床的概要を報告する。

症 例

患 者：66歳 女性。

鹿児島大学歯学部第1口腔外科学教室
(主任：山下佐英教授)

First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kagoshima University Dental School (Chief: Prof. Sukehide Yamashita)

受付日：昭和63年3月25日

初 診：昭和51年12月■日。

主 訴：口蓋正中部の腫瘍形成。

既往歴および家族歴：特記事項なし。

現病歴：約15年前から口蓋正中部に小指頭大の無痛性腫瘍を生じ、その後漸次増大傾向を示したため、昭和51年12月■日当科を受診し(写真1)、多形性腺腫の臨床診断のもとに昭和52年1月■日腫瘍摘出術を受けた。その時の摘出腫瘍の病理組織学的診断は、良性多形性腺腫であった(写真2)。その後、2年経過した昭和54年2月■日、患者は、再び口蓋正中部に、最近急速に増大した小鶏卵大の腫瘍を形成して当科を受診した。

現 症

全身所見：体格、栄養ともに中等度で、特記すべき事項は認められなかった。

局所所見：顔貌は、左右対称性で、口腔外所見に著変は認められなかった。所属リンパ節所見では、右顎下リンパ節に小指頭大で無痛性、弾性硬の腫脹を認めるも周囲組織との癒着もなく、また圧痛も認められなかった。

口腔内所見：開口障害はなく、口蓋正中部に表面を正常口腔粘膜に被われた大きさ 30×35×20 mm の卵円形で、比較的境界明瞭な弾性硬の腫瘍を認め、周囲組織と一部癒着が認められた(写真3)。

写真 1 初診時口腔内所見

写真 2 初回手術時の病理組織像

写真 3 昭和54年2月再診時の口腔内所見

臨床検査成績：梅毒血清反応が陽性である以外に血液、尿、肺機能、心電図、胸部X線所見に異常所見は認められなかった。

X線所見：咬合法撮影にて、腫瘤に一致した口蓋骨に骨吸収像が認められた（写真4）。

臨床診断：悪性多形性腺腫の疑い。

処置ならびに経過：昭和54年5月■日、外来にて生検の結果、多形性腺腫の悪性化が疑われたので、ただちに入

写真 4 X線所見

写真 5 摘出物所見

院させ昭和54年5月■日 GOF 全身麻酔下に腫瘍切除術を行った。手術時所見として、口蓋骨は腫瘤に一致して骨吸収が認められ骨面は粗造を呈していたので、周囲骨の削除を可及的に広範囲に行った。術後、 ^{60}Co 70 Gyの照射と5FU 12gの投与を行い、術後8年9か月を経過した現在、再発もなく予後良好である。

摘出物所見：摘出腫瘤は、大きさ $31 \times 37 \times 20 \text{ mm}$ の卵円形で弾性硬を呈し、被膜は不明瞭であり被覆粘膜面には生検による粘膜の欠損部が認められた（写真5）。断面は、灰白色を呈し、一部に粘液腫様の部分と出血、壊死巣が認められた（写真6）。

病理組織学的所見：低倍では、腫瘍組織は、著しい硝子化と一部に粘液腫様変化を示す多形性腺腫の所見を呈する部分に接して明らかに浸潤性、破壊性増殖を示す胞

写真 6 摘出物(断面)所見

写真 8 病理組織像(癌腫成分)

写真 7 病理組織像(低倍像)

表 1 当教室における多形性腺腫症例
(昭和41年~62年)

	男	女	計
耳下腺	4(1)	10	14 (20%)
顎下腺	4	6	10 (15%)
口 蓋	11	23(1)	34 (52%)
頬	3	1	4 (6%)
上 唇	2	1	3 (5%)
下 唇	0	1	1 (1%)
口蓋垂	0	1	1 (1%)
計	24	43	67

() 内は悪性例

巣状の癌腫成分が認められた(写真7)。

癌腫部を拡大すると、実質細胞は、異型性の強い細胞の充実性胞巣からなり、核分裂像も少なからず認められた。腫瘍細胞の細胞質には、PAS 陽性、mucicarmin 陽性の微細顆粒が存在し、細胞の一部は類粘液変性を示し、胞巣の基底膜を破って間質にも流出している所見も観察された(写真8)。

病理組織学的診断: carcinoma in pleomorphic adenoma。

考 察

唾液腺の多形性腺腫は、時に旺盛な growth potentiality を示し、腫瘍摘出後もしばしば局所に腫瘤を再形成する場合があります。悪性腫瘍との生物学的ないしは形態学的差違、ひいては悪性混合腫の概念などについても従来から種々の論議が行われてきた^{4,5)}。

悪性混合腫(malignant mixed tumor)は、1953年 Foote & Frazell⁶⁾により初めて用いられた名称で、組織学的に良性混合腫成分と悪性腫瘍成分が、同一腫瘍内に共存する唾液腺腫瘍である。すなわち、既存の良性混合腫の悪性化であって、その悪性腫瘍成分は、基本的には

腺癌像を呈するが、扁平上皮癌や未分化癌を呈する症例もあるといわれている⁴⁾。

しかし、本疾患に含まれる病変やその組織発生に関しては研究者の間で多少異なっており、本症に対する名称も malignant mixed tumor (悪性混合腫瘍), malignant pleomorphic adenoma (悪性多形性腺腫), carcinoma in pleomorphic adenoma, carcinoma ex mixed tumor など種々用いられている⁷⁾。

Carcinoma in pleomorphic adenoma は、既存の多形性腺腫の上皮性成分が悪性化したことにより生じた悪性多形性腺腫に対する名称で、現在最も頻用されている^{8,7)}。

悪性多形性腺腫の発生頻度は、唾液腺腫瘍の1.5~5.5%を占めるにすぎず、その発生頻度は比較的少ない^{8~12)}。

部位別発生頻度は、耳下腺での発生頻度が比較的高く、長尾ら¹³⁾によれば耳下腺の上皮性腫瘍409例のうち44例(10.8%)が本腫瘍であり、Evesonら¹⁴⁾は、78例の本腫瘍中56例(71.8%)が耳下腺に認められたと報告している。

本症例のごとく、小唾液腺に発生する本腫瘍は、非常にまれである。当教室において昭和41年から昭和62年ま

での22年間に治療を行った多形性腺腫は67例であり、そのうち耳下腺1例⁹⁾と口蓋1例(本症例)の計2例(3%)が carcinoma in pleomorphic adenoma であった(表1)。

性別では、男性に好発するという報告^{8,10,13)}と女性に好発するという報告¹⁵⁾が認められるが、本症例は女性であった。

本症の好発年齢は、一般に多形性腺腫に比べて10~20歳高齢者すなわち50歳以上の高齢層に多いと報告^{8,9)}されており、本症例も66歳の高齢者に発症していた。

臨床所見では、本症の多くが多形性腺腫の悪性化により生ずると考えられており、臨床的に経過の長かった良性多形性腺腫が急激に増大したり、表面に潰瘍形成を認めたり、顔面神経麻痺、局所の疼痛、皮膚や粘膜など周囲組織との癒着、頸部リンパ節腫大などがあったときは、悪性化が疑われると報告されている^{8,9,13)}。本症例の場合、口蓋に発生した良性多形性腺腫の摘出後2年経過して、同一部位に腫瘤の再発を認め急速に増大したため悪性化を疑い、生検の結果が悪性多形性腺腫であったので、腫瘍切除術と術後照射および制癌剤の投与を行った。本症例のごとく、同一患者で臨床的にも病理組織学的にも良性多形性腺腫の悪性化の過程が確認できたのは、きわめてめずらしい症例と思われる。

本症の病理組織学的特徴について、Foote & Frazell⁶⁾は「通常の混合腫瘍にみられる形態学的特徴を有し、しかも経験的に転移を起こしうるとみなされる形態学的特徴を示す部分を合わせもつ病変」と定義し、Thackray & Lucans¹⁶⁾は、「浸潤性増殖や癌に特有な細胞学的変化など明らかな悪性所見を示し、かつ多形性腺腫の特徴を示す部分の認められる腫瘍」と定義している。本邦では、長尾ら¹⁸⁾が耳下腺における carcinoma in pleomorphic adenoma の病理組織学的研究を行い、その診断基準として被膜浸潤、皮膚その他の隣接臓器への浸潤、腫瘍組織内の瘢痕への浸潤、弾力線維の断裂および崩壊、脈管侵襲および遠隔転移、核分裂などの所見をあげている。

本腫瘍の組織発生については、前述のごとく既存の良性多形性腺腫に癌化が生じたものであると考えられている⁴⁻⁶⁾が、Gerughty ら¹⁷⁾は、腫瘍発現時から悪性混合腫と見なすべき腫瘍であり、良性混合腫の悪性化による悪性腫瘍ではないと述べ、Foote & Frazell⁶⁾の malignant transformation in preexisting mixed tumor という考え方に反論を加えている。しかし、一般に本疾患は、組織学的に良性像と悪性像との間に移行ないし関連の認められるものが存在することから、既存の良性多形性腺腫が悪性化することにより生ずると思われる²⁾。本症例の場合も、臨床経過および病理組織学的所見からして、良性多形性腺腫が悪性化したものと思われた。

多形性腺腫の部分的な悪性化によって生じた悪性多形

性腺腫では、悪性腫瘍の特徴を示す部分は、唾液腺に発生する癌腫のいずれの組織型をもとりうるが、低・中分化型腺癌、腺様嚢胞癌、類表皮癌、未分化癌などの組織像を呈するものが多い^{3,4,9)}。本症例の場合の癌腫成分は、PAS 陽性顆粒をもった泡沫細胞の胞巣状増殖からなり、腫瘍細胞の粘液産生が著明な腺癌であった。

本症の治療法は、外科的切除以外に根治的治療法がないとされている^{8,10,19)}が、他の唾液腺癌と同様に周囲の健康組織を十分に含んで切除する手術法が推奨されている^{8,9)}。また、本症例のごとく良性多形性腺腫が摘出・再発を繰り返したのちに悪性化したという報告も少なくないので、まず臨床的に最も頻度の高い多形性腺腫が確実に切除されなければならない²⁾。金城ら¹⁹⁾は、多形性腺腫の被膜について病理組織学的に検討を加え、線維性被膜内にも腫瘍組織が発芽状、島状、有茎状、結節状など多種多様の増殖像が認められたと報告していることなどより、多形性腺腫は全体として low grade malignant tumor と考え、周囲の正常組織を含めて切除することが肝要であると思われる²⁰⁾。

本腫瘍に対する放射線治療は、一般に無効と考えられ¹⁰⁾、多形性腺腫の悪性化における放射線照射の影響を強調した報告²¹⁾もある。しかし、近年、唾液腺腫瘍においても放射線治療が有効であるという報告²²⁾もあるため、本症例においても外科的切除術と術後照射を行った。

本症の予後は、一般に不良とされ、Spiro ら¹³⁾は、根治的治療を行った116例を検討し、局所再発が62例(53%)、転移が33例(28%)にみられたと述べている。また、本症の予後に関係する因子として、発生部位、病期、切除辺縁における腫瘍の存在、神経周囲への浸潤、頸部リンパ節転移などがあげられており、発生部位では、口蓋部に発生したものは大唾液腺に発生したものに比べて予後は比較的良好であると報告されている²³⁾。本症例においても、術後8年9か月を経過した現在、再発もなく経過良好であるが、今後とも長期間の経過観察が必要であると思われる。

結 語

今回、われわれは、口蓋に発生した良性多形性腺腫の摘出後2年経過してから同部位に発生した carcinoma in pleomorphic adenoma の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて、その臨床的概要を報告した。

なお、本論文の要旨は、第4回日本頭頸部腫瘍学会総会(東京都、昭和55年5月29日)において口演発表した。

引用文献

- 1) 大浦教一, 杉原一正, 他: 上唇に発生した多形性腺腫の2例. 日口外誌 31: 2608-2611 1985.
- 2) 戸塚靖則, 臼井康裕, 他: 口蓋腺ならびに顎下腺に発生した Carcinoma in pleomorphic adenoma の2例. 日口外誌 28: 525-532 1982.
- 3) 若松常信, 向井 洋, 他: 右耳下腺に発生した carcinoma in pleomorphic adenoma の1例. 日口外誌 32: 1260-1263 1986.
- 4) 新森彬博, 徳岡昭治: 顎下腺に発生した悪性混合腫の1例—とくにその病理組織学的特徴について—. 鹿大医誌 26: 205-211 1974.
- 5) 新森彬博: 唾液腺腫瘍の病理学的研究—とくに悪性混合腫について—. 鹿大医誌 26: 715-743 1974.
- 6) Foote, F.W. and Frazell, E.L.: Tumors of the major salivary glands. Cancer 6: 1065-1099 1953.
- 7) 河村晶子, 奥富 直, 他: 長期経過をたどった Carcinoma in pleomorphic adenoma の1例. 口科誌 35: 252-258 1986.
- 8) Eneroth, C.-M., Blank, C., et al.: Carcinoma in pleomorphic adenoma of the parotid glands. Acta Otolaryng 66: 477-492 1968.
- 9) 馬場謙介, 鷺津邦雄, 他: 唾液腺腫瘍—その組織型と予後—. 癌の臨床 19: 893-911 1973.
- 10) Moberger, J.G. and Eneroth, C.-M.: Malignant mixed tumors of the major salivary glands. Special reference to the histological structure in metastases. Cancer 21: 1198-1211 1968.
- 11) Chandhry, A.P., Vickers, R.A., et al.: Intraoral minor salivary gland tumors. An analysis of 1414 cases. Oral Surg 14: 1194-1226 1961.
- 12) Potdar, G.G. and Paymaster, J.C.: Tumors of minor salivary glands. Oral Surg 28: 310-319 1969.
- 13) 長尾孝一, 松樹 理, 他: 耳下腺における carcinoma in pleomorphic adenoma の病理組織学的研究. 癌の臨床 24: 169-179 1978.
- 14) Eveson, J.W. and Cawson, R.A.: Salivary gland tumors. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. J Path 146: 51-58 1985.
- 15) Spiro, R.H.: Malignant mixed tumor of salivary origin. A clinicopathologic study of 146 cases. Cancer 39: 388 1977.
- 16) Thackray, A.C. and Lucans, R.B.: Tumors of the major salivary glands. Fascicle 11, Atlas of tumor pathology. 1st Ed, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 107-117 1974.
- 17) Gerughty, R.M., Scofield, H.H., et al.: Malignant mixed tumors of salivary gland origin. Cancer 24: 471-486 1969.
- 18) 座馬隆明, 山下忠雄, 他: 良性病変を疑わしめた悪性小唾液腺腫瘍5例の検討. 日口外誌 28: 876-883 1982.
- 19) 金城 孝, 小池正夫, 他: 口腔内に生じた多形性腺腫の病理組織学的研究, 周囲組織への発育状態について. 日口外誌 28: 1234-1238 1982.
- 20) 奥田 孝, 土井田誠, 他: 小唾液腺由来の多形性腺腫の3症例とその病理組織像の比較. 日口外誌 34: 248-255 1988.
- 21) Saksela, E., Tarkkanen, J., et al.: The malignancy of mixed tumors of the parotid gland. A clinicopathological analysis of 70 cases. Acta Otolaryng 70: 62-70 1970.
- 22) Elkon, D., Colman, M., et al.: Radiation therapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. Cancer 41: 502-506 1978.
- 23) Li Volsi, V.A. and Perzin, K.H.: Malignant mixed tumors arising in benign mixed tumors. A clinicopathological study. Cancer 39: 2209-2230 1977.