転移性口腔腫瘍の2例

——病理学的検討——

浜川 裕之・宝田 学・谷岡 博昭

Two metastatic tumors of the oral cavity

——A histopathologic investigation——

Hiroyuki HAMAKAWA・Manabu TAKARADA・Hiroaki TANIOKA

Abstract: The two cases presented are of particular interest because of the unusual pathologic features of the metastatic tumor, its rapid growth, and the concealed nature of the primary tumor.

Case 1 was a 56-year-old man consulting us for gingival swelling. At the time of reviewing the patient's disease history, the patient told us that he underwent a gastrectomy for a gastric ulcer 3 years ago. In fact, however, the patient and his wife were not informed of the presence of gastric cancer by his physician. The tumor mass showed remarkable proliferation. Pathologically, biopsy specimens showed characteristics of rhabdomyosarcoma, malignant melanoma, or metastatic tumor from another organ. Gastric cancer and liver metastasis were diagnosed by endoscopy and gallium scintigraphy, performed to investigate the cause of massive bleeding from the digestive tract. The patient rapidly became febrile and cachectic and died of multiple metastases.

Case 2 was a 53-year-old man who was referred to our hospital for a recent increase in gingival swelling of the right frontal maxilla. The pathologic diagnosis was a suspected rhabdomyosarcoma. Abdominal echography revealed large tumor at the tail of pancreas. Metastases to lung and brain were also by CT and X-ray. The patient became febrile, deteriorated rapidly, and died at an affiliated hospital.

The histopathologic diversity of metastatic tumors arising from primary tumors is discussed in this paper. It is important to bear in mind the possibility of oral metastases arising from distant tumors. The oral cavity should therefore be carefully examined to discover metastatic lesions, which may show various histopathologic characteristics differing from the primary lesion.

Key words: metastatic tumor (転移性腫瘍), gastric cancer (胃癌), pancreatic cancer (膵癌), histopathologic diversity (病理組織学的多様性)

緒 言

口腔内悪性腫瘍を診断する際には原発性、転移性を問わず、十分な問診の聴取、口腔内外の視診、触診による

診察、各種画像検査、病理検査が必要であることは論を待たない。しかし、転移性腫瘍であるか否かを診断することは臨床的にも病理組織学的にも必ずしも容易ではない。

今回われわれは当科で経験した口腔内への転移性腫瘍

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 & Maxillofacial Surgery,

School of Medicine, Ehime University (Chief:
Prof. Hiroaki Tanioka)
受付日：平成4年12月20日

写真1 症例1の口腔内写真

写真2 症例1の生検標本 (HE 染色, 中倍率)

N/C 比が大きく異型性の強い小型多角形細胞と、好酸性細胞質を有する bizarre な形態の大型腫瘍細胞を認めた。

写真3 電顕像 (3,200倍)

細胞内に大小不同で電子密度の異なる小滴を多数認めた。

のうち、初診時に原発巣が不明であり、その病理組織診断が困難であった2症例について臨床、病理学的に検討を加えたので報告する。

症 例

症例1

患 者：56歳，男性。

初 診：昭和59年12月 日。

主 訴：摂食困難。

既往歴：昭和56年12月，胃癌の診断下に胃亜全摘を受けたが，本人およびその家族に告知されてなく，問診時には胃潰瘍による手術既往ありということであった。

現病歴：昭和59年11月下旬頃下顎左側小臼歯部に無痛性の腫瘍形成に気づく。次第に摂食困難となり，精査希望して当科受診した。

現 症：全身的には特記事項なし。局所的には下顎左側小臼歯部肉肉上に小鶏卵大の表面不整な暗赤色の充実

性腫瘍を認めた(写真1)。硬度は弾性軟で易出血性であった。

X線所見：15は腫瘍に挙上され，歯槽骨から逸脱していたが，同部の歯槽骨には骨吸収を認めなかった。

処置および経過：生検を兼ねて局麻下に腫瘍の切除を行った。組織学的には大型で楕円形ないし多角形を呈し，胞体が大きく異型性の強い細胞と小型でN/C比の大きいanaplasticな腫瘍細胞の浸潤性増殖を認めた(写真2)。大型の細胞内外には大小不同の種々の電子密度を示す小滴がみられた(写真3)。これらの小滴はPAS陽性でジアスターゼ消化試験抵抗性を示した。病理診断は非上皮性悪性腫瘍の疑いであったが，この時点ではわれわれは横紋筋肉腫，悪性黒色腫あるいは他臓器からの遠隔転移を考えていた。その3週間後，消化管出血をきたし，緊急内視鏡にて残骨内に腫瘍の残存を認めるとともに，胃癌の既往が判明した。胃切除を受けた某病院での切除標本を検討したところ中分化型管状腺癌(tub₂)，BorrmannⅢ型，INFβ，深達度SS_γ，ow(-)，aw(-)，ly(+)，v(-)，n(+))であった。

腫瘍の発育はきわめて急速であり，口腔内に充満し，呼吸困難をきたすため4回にわたり腫瘍の切除を行った。患者は全身性転移により口腔内転移後4か月で死亡し，剖検された。剖検時には，口腔内は腫瘍が充満し，残胃内に大きな腫瘍塊が存在していた。右肺，肝，左腎，左副腎，空腸，回腸，気管周囲リンパ節，腸間膜リンパ節に多臓器転移を認めた(写真4)。残胃内再発腫瘍の組織像は管腔形成を認めず，多くの細胞内顆粒を有する大型の細胞が主体をなしており，口腔内腫瘍生検標本中にみられた大型の腫瘍細胞と同じであった。以上より胃腺癌の口腔内転移と診断した。なお，これらの転移

写真 4 症例1の剖検時の肝臓剖面
巨大な転移巣を認めた。

先における腫瘍の組織像は口腔内腫瘍と基本的に同一であった。

症例2

患者：53歳，男性。

初診：昭和63年12月■日。

主訴：右上顎前歯部の腫脹。

既往歴：初診3年前に腹痛，嘔気出現し，胃潰瘍の診断下に，2回にわたり合計14か月某内科に入院し，保存的治療を受けていた。

現病歴：初診3か月前に3|部の歯肉腫脹，出血を認めるようになり，某歯科にて抜歯処置を受けた。その後，抜歯窩からの出血が続ぎ，右上顎前歯部から鼻翼部へかけての腫脹をきたすようになったため，当科を受診した。

現症：全身的には体格はやせ気味で，皮膚緊張の低下と顔色不良で貧血所見があり，倦怠感を伴っていた。局所的には上顎前歯は残根状態で32|周囲歯肉から少量の持続性出血があった。同部唇側歯肉上に直径約2cmの楕円形，境界明瞭な腫瘤形成を認めた。また口蓋側粘膜も瀰漫性腫脹をきたしていた(写真5)。

X線所見：パノラマX線では上顎前歯部の歯槽骨の瀰漫性吸収像を，CTでは右上顎歯槽突起を破壊し，鼻翼下部に浸潤増殖する isodensity の mass も認めた(写真6)。

処置および経過：昭和63年12月■日当科に入院した。非上皮性腫瘍を疑い，生検を行った。生検時の所見としては，腫瘍塊は軟らかく易出血性であった。腫瘍中心部は壊死性変化を伴い，きわめて脆弱な組織であった。組織像は，出血と炎症による浮腫性変化の強い間質内に類円形でN/C比が大きく，核小体が明瞭な anaplastic な腫瘍細胞の小塊を認めた(写真7)。細胞は大小不同で，細胞質は泡沫状であった。一部に小腺腔様構造の形成がみられた。病理診断は横紋筋肉腫(多形型)の疑いであったが，われわれは遠隔臓器からの転移を強く疑い，た

写真 5 症例2の口腔内写真

写真 6 症例2のCT像

右上顎骨歯槽突起を中心とする isodensity mass を認めた。

写真7 症例2の病理組織像(HE染色，中倍率)

だちに全身精査を実施した。その結果，平成元年1月■日，CTにて左肺尖部および右前頭葉に腫瘍陰影を認めた。翌日の腹部超音波検査にて脾尾部と連続し，12×7×8cmの低エコー域と高エコー域が混在する腫瘍塊を認めた(写真8)。腫瘍は脾動脈を巻き込み，脾臓および胃体上部を圧迫しており，1週間後に当院放射線科

写真 8 症例 2 の腹部エコー所見

PANC. (膵頭部) と連続して * で囲まれた膵尾部腫瘍を認めた。

にて行われた上部消化管透視、腹部 CT 所見と合わせて膵尾部原発腫瘍と診断された。口腔内生検標本を再検討したところ、横紋筋肉腫は否定され、膵癌の転移像でみられる組織像という結論に達した。患者は 1 月中旬頃から貧血傾向が強くなり、4 回にわたり合計 2,160 ml の輸血を受けた。1 月 11 日、当院内科関連病院に転院したが、急速に全身状態の悪化をきたし、2 週間後死亡した。

考 察

遠隔臓器からの口腔領域への転移は比較的まれであり、口腔悪性腫瘍の約 1% を占めるといわれている¹⁾。また、口腔粘膜のみに限局した転移性腫瘍はさらに少なく、0.1% 程度である²⁾。しかしながら、最近では悪性腫瘍の絶対数の増加に伴い、その報告数も漸増していると考えられる。その原発部位¹⁾ は乳腺³⁻⁵⁾、肺^{2,3,6-8)}、腎、甲状腺⁹⁾、腸管^{7,10)}、前立腺^{5,8)}、胃^{11,12)}、精巣¹³⁾、膀胱、肝¹⁴⁾、子宮、卵巣¹⁵⁾ の順に多いとされており、また、珍しい腫瘍の口腔内転移も報告されている^{6,16-18)}。この口腔内への腫瘍転移の発見により、原発腫瘍の存在や多臓器転移が初めて見出されることがあり、その臨床的意義は高い。さらに遠隔臓器からの転移性腫瘍は、原発巣の組織像と比して、転移先の組織環境によりその分化度が低下したり、浸潤様式が変化し、組織像が異なることがあるため、その診断に苦慮することがある。

1963 年 Clausen and Poulsen¹⁹⁾ は 1884 年から 1961 年までの口腔内転移性腫瘍のうち、腫瘍の直接浸潤とはあきらかに区別しうる、彼らの criteria を満たす 92 例について再検討を加えた。Meyer and Shklar¹⁾ は Clausen らの criteria に類似した口腔内転移性腫瘍の診断基準を立案し、12 年間での 2,400 例の口腔悪性腫瘍のなかから、25 例を転移性と判定した。

Clausen らが提唱した転移癌の診断基準によれば、

1) 確認されている原発性腫瘍と組織学的類似性が顕著であること。

2) 臨床的にも組織学的にも十分に転移性腫瘍であることが疑われること。

3) 転移を疑わせる腫瘍が口腔領域に発生する原発性腫瘍に類似していないこと。

が挙げられている。過去の多数の報告例をみても、一般にこの診断基準が適用されている。しかし、転移性腫瘍を診断する場合、1) の組織学的類似性は必ずしも顕著ではない症例に遭遇することがある。すなわち、遠隔臓器からの転移性腫瘍は、しばしばその組織像が原発腫瘍と異なることから、その診断に苦慮することがある。ここで Clausen らが提唱した転移癌の診断基準のうち 1) について検討してみたい。身体各部に発生する悪性腫瘍は、再発や転移に際して、腫瘍細胞自体が低形成または未分化となり、さらに宿主組織の炎症性や浮腫性または線維性変化などの間質環境の差異によっても細胞形態や、細胞間接着様式にも影響を与えるとされている。したがって、原発腫瘍と、再発腫瘍の組織学的類似性は常にその修飾像を含めて検討されねばならない。

症例 1 について考えてみると、原発胃癌は管腔形成を伴う中分化型管状腺癌であったが(写真 9 左)、残胃内の再発腫瘍はさらに極性を失い、大小不同の顆粒を有する大型の細胞と、異型性が強く上皮性腫瘍の形態学的特徴が乏しい細胞とで構成されていた(写真 9 中)。また、合計 4 回の口腔内腫瘍切除を行ったところ、初回切除時の組織像(写真 2)は残胃の再発腫瘍像と近似していたが、2 回目以降の組織像は、さらに低分化傾向を示した。剖検時の口腔内腫瘍では、細胞はより小型化し、細胞内顆粒をもたない多角形の腫瘍細胞が優位になっていた(写真 9 右)。すなわち、胃に発生した中分化腺癌が再発時には管腔を形成せず、分化度の低い腺細胞で構成され、さらに転移先で低分化傾向を強めていったと考えられた。一般に tub₂ 型胃腺癌は組織環境による腫瘍像の不定性をみることが少なくないと言われており²⁰⁾、その転移性腫瘍は本症例のごとく細胞形態、分化度、細胞胞巣構造が変化することがあるため、その病理診断の際には特に注意が必要である。

症例 2 の口腔内腫瘍細胞は anaplastic であるが、比較核小体は明瞭である。細胞質は泡沫状であり、小腺腔様構造も認めた。このタイプの細胞は甲状腺、膵臓、副腎皮質腫瘍の転移像に良くみられるとされている。膵尾部と副腎は近接しているので断定しえないが、画像診断により膵尾部原発腫瘍と推測した。

膵臓悪性腫瘍は外分泌腺由来と内分泌腺由来に大別される。前者は腺癌が最も多く、その発生部位は約半数が膵頭部で、残りの半分ずつが体部、尾部であるとされている。膵癌は導管上皮から生じるとされており、膵頭部

写真 9 左：原発胃癌の中分化型管状腺癌。中央：残胃内の再発腫瘍。
右：剖検時の口腔内転移腫瘍 (HE 染色, 高倍率)。

に発生した癌は肝転移, そして体, 尾部に発生したものは腹膜に初期から転移しやすい傾向にある²¹⁾。後者のラ氏島由来の腫瘍にはB細胞腫瘍 (Insulinoma), A細胞腫瘍 (Glucagonoma), Zollinger-Ellison 症候群, Verner-Morrison 症候群などがあるが, Insulinoma や Glucagonoma はほとんどが良性であり, 腫瘍細胞は索状, リボン状に配列しそれが脳回状に屈曲しながら類洞を圍繞する組織像をとる²²⁾ ことから本症例では否定され, その組織像からは腺癌の口腔内転移と考えるのが妥当である。

臨床経過からみると, 症例1はビルロートI法による胃切除後3年経過後に当科を受診した。原発胃癌はSSyで漿膜浸潤があり, 所属リンパ節への広範な転移があったにもかかわらず, 術後のfollow upを受けなかったために, 当科受診時には多臓器転移をきたしていた。患者に術後の定期検査を受けさせるためにも, 患者家族への病名告知は必須であると思われる。

症例2は初診3年前に上腹部の不快感を主訴に14か月にわたり某総合病院に入院し, 胃潰瘍の診断下に保存的治療を受けていた。おそらく, その間に膵癌は進行していたと推測される。一般に膵癌の臨床症状は不定の消化器症状から始まるとされている²³⁾。同病院にては上腹部痛などに対する対症療法が行われたのみで腹部エコーやCT検査が実施されていなかった。画像診断が十分になされていれば膵癌の早期発見が可能であったと推測される症例であった。

結 語

初診時に原発腫瘍巣が不明であり, 病理診断が困難で

あった転移性腫瘍の2例 (胃癌, 膵癌) について報告した。口腔外科医は腫瘍診断の際には, 常に転移性腫瘍に留意すべきであるが, 原発腫瘍と転移性腫瘍の病理像類似性は乏しいことがあるため, 転移性腫瘍の診断には十分な検討が必要である。

本論文の要旨は第46回日本口腔科学会総会 (平成4年4月17, 18日 於名古屋) において発表した。

引 用 文 献

- 1) Meyer, I. and Shklar, G.: Malignant tumors metastatic to mouth and jaws. OS OM OP 20: 350-362 1965.
- 2) Sanner, J.R., Ramin, J.E., et al.: Carcinoma of the lung metastatic to the gingiva: review of the literature and report of case. J Oral Surg 37: 103-106 1979.
- 3) Zegarelli, D.J., Tsukada, Y., et al.: Metastatic tumor to the tongue. OS OM OP 35: 202-211 1973.
- 4) Perlmuter, S., Buchner, A., et al.: Metastasis to the gingiva. OS OM OP 38: 749-754 1974.
- 5) Bertelli, A.P., Costa, F.Q., et al.: Metastatic tumors of the mandible. OS OM OP 30: 21-28 1970.
- 6) Ellis, G.L., Jensen, J.L., et al.: Malignant neoplasms metastatic to gingivae. OS OM OP 44: 238-245 1977.
- 7) Solomon, M.P., Rosen, Y., et al.: Metastatic lesions to the oral soft tissues. J Oral Surg

- 33: 53-56 1975.
- 8) Banerjee, S.C.: Metastasis to the mandible. OS OM OP 23: 71-77 1967.
- 9) Dahl, E.C., Synhorst II, J.B., et al.: Gingival metastasis from a tracheal adenoid cystic carcinoma. J Oral Surg 39: 446-448 1981.
- 10) Straith, F.E.: Metastatic adenocarcinoma of mandible. OS OM OP 24: 1-5 1967.
- 11) Astacio, J.N. and Alfaro, C.: Oral mucosa metastasis from gastric adenocarcinoma. OS OM OP 28: 859-861 1969.
- 12) Lund, B.A., Moertel, C.G., et al.: Metastasis of gastric adenocarcinoma to oral mucosa. OS OM OP 25: 805-809 1968.
- 13) Fantasia, J.E. and Chen, L.C.: A testicular tumor with gingival metastasis. OS OM OP 48: 64-68 1979.
- 14) Wedgewood, D., Rusen, D., et al.: Gingival metastasis from primary hepatocellular carcinoma. OS OM OP 47: 263-266 1979.
- 15) Hatziotis, J. Ch., Constantinidou, H., et al.: Metastatic tumors of the oral soft tissues. OS OM OP 36: 544-550 1973.
- 16) Nespeca, J.A. and Sass, J.K.: Choriocarcinoma metastatic to maxillary gingiva. J Oral Surg 38: 534-537 1980.
- 17) Hayes, R.L., Pinson, T.J., et al.: Adenocarcinoma of the pancreas metastatic to the mandible. OS OM OP 21: 61-66 1966.
- 18) Van Hale, H.M., Handlers, J.P., et al.: Malignant fibrous histiocytoma, myxoid variant metastatic to the oral cavity. OS OM OP 51: 156-163 1981.
- 19) Clausen, F. and Poulsen, H.: Metastatic carcinoma to the jaws. Acta Path Microbiol Scand 57: 361-374 1963.
- 20) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約，第11版，金原出版，東京，1985，48頁。
- 21) 中村恭一：腭外分泌腺の腫瘍。横山武，福西亮，他，編集：現代の病理学（各論），第1版，金原出版，東京，1980，381-384頁。
- 22) 福田多禾男：ランゲルハンス島腫瘍。横山武，福西亮，他，編集：現代の病理学（名論），第1版，金原出版，東京，1980，810-812頁。
- 23) 吉利 和：新内科診断学，第3版，金芳堂，京都，1978，317頁。