頭頸部腺様嚢胞癌肺転移巣の倍加時間（ダブリングタイム）と 転移成立時期に関する臨床的検討

西松成器・梅田正博・石田佳毅・真砂 洋
尾島泰公・小松原秀紀・藤岡 学・横尾 聡
渋谷恭之・寺延 治・古森孝英

A clinical study of tumor doubling time and onset time of pulmonary metastasis from adenoid cystic carcinoma of the head and neck

Naruki NISHIMATSU・Masahiro UMEDA・Yoshiki ISHIDA
Hiroshi MASAGO・Yasutaka OJIMA・Hideki KOMATSUBARA
Manabu FUJIOKA・Satoshi YOKOO・Yasuyuki SHIBUYA
Osamu TERANOBU・Takahide KOMORI

Abstract: Adenoid cystic carcinoma (ACC), a rare malignant tumor in the head and neck, invades diffusely and easily metastasizes to the lung, although the growth rate is very slow. A retrospective study was conducted in 30 patients with ACC to ascertain the actual frequency of pulmonary metastasis, the tumor doubling time of metastatic tumors, and the onset of metastasis. The following results were obtained:

1) Of 30 patients with ACC, 21 had pulmonary metastases (4 initially and 17 during observation), 7 were free from metastases but not yet observed for 5 years, and 2 were free from metastases for 5 years or longer after initial treatment. The cumulative metastasis rates at 5 and 10 years were 70% and 100%, respectively.

2) Patients with T1 or T2 tumors and with histologic evidence of a tubular or cribriform pattern had pulmonary metastases about 20 months later than those with T3 or T4 tumors and with histologic evidence of a solid pattern, but the final metastasis rate did not differ between these groups after a prolonged period.

3) The tumor doubling time of metastatic tumors of ACC was 86 to 1064 days (mean, 393 days), which was much longer than that of most other malignant neoplasms reported previously.

4) The onset of pulmonary metastasis was calculated to be much earlier (mean, 227 months) than the time of initial therapy.

5) These findings indicate that treatment for ACC should take into account that most patients have pulmonary metastases at presentation.

Key words: adenoid cystic carcinoma (腺様嚢胞癌), pulmonary metastasis (肺転移), doubling time (倍加時間)

緒 言

腺様嚢胞癌 (adenoid cystic carcinoma, 以下 ACC) は唾液腺から発生する比較的まれな悪性腫瘍で、発育は緩慢であるが高頻度に局所再発や遠隔転移を生じるという特徴を有している. ACC の治療については、切除範囲の決定、放射線治療の適応、遠隔転移の予防など、いまだに議論も多いのが現状である¹⁾. 今回われわれは、当科で加療を行った ACC 患者について、1) 肺転移の頻度および転移に関する因子、2) 肺転移巣の倍加時間 (ダブルングタイム), 3) 肺転移巣発生時期の推定、の3点を中心に検討を行ったので報告する.

対 象 と 方 法

1980年から1995年までの16年間に当科を受診した ACC 患者は30例で、その内訳は表1に示した通りである. 組織型は Perzin²⁾ らの方法に準じ、tubular pattern, cribriform pattern, solid pattern の3型に分類した. 肺転移の有無は胸部単純 X 線写真により臨床的に診断した (写真1). 転移率は Kaplan-Meier 法に準じて算出した. さらに最低5枚以上の胸部 X 線写真で転移巣の経時的観察が可能であった7名について、Collins³⁾ のグラフ法に従い転移巣の腫瘍倍加時間 (tumor doubling time, 以下ダブルングタイム)を算出するとともに、初期の転移巣の大きさを 10 μ m と仮定し転移発生時期の推定を行った (図1).

表1 ACC 患者30例の背景因子

年 齢	29~92歳 (平均61歳)	
性 別	男:女=20:10	
原 発 部 位	口蓋	8名
	口底	7
	頬粘膜	4
	上顎洞	3
	舌	3
	耳下腺	2
	顎下腺	2
TNM 分類	口唇	1
	T 1	3名
		15
		8
		4
	T 2	20
		5
		5
		0
	T 3	26
		4
組 織 型	tubular pattern	4名
	cribriform pattern	13
	solid pattern	10
	不明	3
計		30名

写真1 ACC 肺転移症例の胸部 X 線写真

左: 初診より4年1か月後、両肺野に小型の転移巣が複数みられる。
右: 初診より6年6か月後、転移巣は増大し、さらに多発的に認められる。

図1 ダブリングタイムおよび転移発生時期の算出方法
A: X線写真上で各転移巣の大きさ(体積)を算出, 片対数のグラフにプロットし, 2倍になる日数を求める.
B: そのグラフを逆算し直径10 μm になる時期を求める.

図2 累積転移率

結 果

初回治療として23例に手術主体の治療が, 7例に放射線主体またはその他の治療が施行された. 30例中21例(70%)に肺転移がみられたが, そのうち4例は初診時に, 17例は経過観察中に転移が発見されたものである. 一方, 9例は転移を認めていないが, そのうち7例は観察期間が5年以内であり, 5年以上X線的に転移を生じていない患者は2例のみであった. 累積転移率は5年以上を経過しても一定値に達せず, 3年, 5年, 10年転移率はそれぞれ42%, 70%, 100%であった(図2).

30例の予後は腫瘍なく生存が5例, 担癌生存が4例, 腫瘍死が19例, 他病死が1例, 不明が1例であった. なお, 腫瘍死19例中9例および担癌生存4例中2例は, 局所と頸部には腫瘍なく遠隔転移のみ認めた患者である. 5年および10年累積生存率はそれぞれ60%, 28%であった(図3).

図3 累積生存率

次に転移に関する因子について調べた(図4). T分類との関係では, T3またはT4の患者ではT1またはT2より転移が約20か月ほど遅く出現する傾向があり, 治療後短期間の観察ではT1あるいはT2の方が転移率は低かったが, 長期間経過後は両者の差はみられなくなった. 組織型との関係でも同様に, tubularまたはcribriform patternの方が転移の出現時期は遅くなる傾向がみられたものの, 最終的な転移率は両者の間に差はなかった. さらに, 手術例23例について切除断端の腫瘍残存の有無と転移率との関係を見ると, 残存なしの患者では転移出現時期はやや遅れるものの, 最終的には残存ありの患者と転移率に Generalized Wilcoxon test による有意差はみられなかった.

肺転移巣のダブリングタイムは86日から1064日(平均393日, 中央値342日)であった(図5). 最短の86日は頬粘膜原発のsolid pattern, 最長の1064日は舌原発のtubular patternの患者であった. 組織型とダブリングタイムとの関係を見ると, 症例数は少ないものの, 各腫瘍におけるsolid patternの占める割合が大きくなるにつれてダブリングタイムは短くなる傾向がみられた(図6).

転移巣の診断時期は1例のみ初診時であったが, 他の6例では経過観察中で, 測定した全転移巣の平均は初診4年7か月後であった. これに対し転移巣が直径1mmに達した時期は1例を除いて初診前と推定され, 全転移巣の平均は初診4年10か月前であった. さらに腫瘍発生時期は全例初診よりも以前と推定され, 全転移巣の平均は初診18年11か月前と, かなり以前より転移が存在していたことが明らかとなった(図7).

考 察

ACCは前述のように, 緩慢な増殖, 広範な浸潤, 高率な遠隔転移で特徴づけられる唾液腺悪性腫瘍である. 局所制御のためには拡大切除を推奨する者⁴⁻⁶⁾もいるが, それでもなお切除断端に腫瘍の残存を認める場合も多く, 患者のQOLを考慮すると, 通常の悪性腫

図4 各因子と転移率との関係

瘍に準じた切除を行い, 術後照射を追加するのが妥当と考えられる^{1, 7, 8)}.

ACCの遠隔転移の頻度については一般には30~50%とする報告が多い^{1, 8-10)}. 今回の検討では30例中21例(70%)に転移を認め, 諸家の報告よりやや高い転移率であった. さらに累積転移率で表すと, 5年転移率は70%であったが10年転移率は100%となり, ACCの場合は長期間経過後の後発転移が少なくないことを示している.

図5 肺転移巣のダブリングタイム

図6 組織型（solid patternの組織像が占める割合）とダブリングタイムとの関係

図7 転移巣発生時期および直径1 mmに増大した時期

転移の危険因子について、Kim ら⁸⁾は solid pattern の組織型ほど転移を生じやすいと述べている。これに対し今回の検討では、確かに solid pattern の腫瘍は tubular pattern や cribriform pattern の腫瘍に比べて早期に転移を生じやすく短期間の観察では solid pattern の方が転移率が高いようにみえるが、最終的な転移率には差がないという結果であった。また Shingaki ら¹¹⁾は切除断端に腫瘍の残存があると転

移率が高くなり、転移は手術時の腫瘍播種に起因するという考えを示しているが、今回の検討ではそれを支持するような結果は得られなかった。われわれは ACC の転移能はその組織型にかかわらず ACC 共通の特徴であると考えているが、T1 や T2 より T3 や T4 の方が、tubular pattern や cribriform pattern より solid pattern の方が早期に転移が出現する傾向がみられた。これらのことより、最終的にはほぼ全例

図8 他領域悪性腫瘍のダブリングタイム

に転移が出現する可能性はあるが、臨床の場では腫瘍の大きさや組織型を念頭に置いて転移出現の時期を推定し、治療方法を選択することが必要と考えられた。

腫瘍の臨床的な特徴を表現するためには、細胞学的悪性度とともに増殖速度も重要である。Collins²⁾は腫瘍の増殖について詳細に検討を行い、腫瘍細胞の分裂速度はほぼ一定で、1個の細胞が20回分裂すると直径1mmに、30回分裂すると1cmに、40回分裂すると10cmになると報告した。さらに増殖曲線から腫瘍細胞が1回分裂するのに必要な日数 (tumor doubling time, 以下ダブリングタイム) を算定、これを増殖能の指標とするとともに、同じ増殖曲線から直径が10μmとなる時期を逆算し、腫瘍の発生時期を推定している。われわれはこの方法に従いACCのダブリングタイムと発生時期について検討した。

他領域の悪性腫瘍のダブリングタイムは、Ewing肉腫の14日、悪性黒色腫の34日をはじめ短いものが多く、比較的進行が緩やかな大腸癌でも平均71日で、甲状

腺癌の220日のみが特に長いと報告されている (図8)^{12~18)}。これに対して、今回検討したACCのダブリングタイム (平均393日) はこれら他領域の悪性腫瘍と比べても著しく長く、数は少ないが他の研究^{3, 19~25)}でもACCで長いダブリングタイムを示す症例が報告されている。しかし同じACCでも組織型によってその増殖速度は大きく異なり、前述のようにsolid pattern優位の場合はダブリングタイムは比較的短く、cribriform patternやtubular pattern優位の場合は著しく長いという結果が得られた。これらのことより、ACC患者に対しては、その組織型より腫瘍の増殖能をある程度予測し、それぞれの患者にとって最善の治療方法を選択することが必要と思われた。また、今回ダブリングタイムを検討できた患者は7例と少なく、転移出現後も転移巣に対する放射線治療や化学療法などの積極的治療を行った患者はなかった。そのため、腫瘍の発生部位、治療法 (特に化学療法や放射線治療)、原発巣腫瘍の再発の有無などがダブリングタイムに与える影響については検討できなかったが、今後症例を蓄積することにより、これらの点についても検討していきたい。

腫瘍の発生時期に関する研究は多くなく、特にACCの肺転移がいつ発生するかを検討した報告はこれまでなかった。今回の検討より、1) 長期間経過観察するとほとんどの患者で肺転移が出現する、2) 肺転移は初診よりかなり以前 (平均18年11か月前) に発生しており、特にcribriform patternやtubular patternの場合はさらに以前より存在していることが示唆された。しかし症例数も少なく、転移の発生時期については今後さらに検討を重ねる予定である。

今回ACCの肺転移に対する治療については検討しなかったが、現在のところ有効な治療法の報告は少ない。今回の研究結果より、ACC患者の治療にあたっては、初診時すでに肺への微小転移が存在していることを念頭において、患者の延命とQOLの両者を最大限度満足させるようにその方法を選択することが必要と思われた。ACCの生物学的活性についてはいまだに不明な点も多い。著者らは最近ACCのin vivo自然転移モデルを開発したが²⁶⁾、実験動物においても原発巣が小さな段階で肺に多発性の微小転移を生じることを確認した。今後、臨床および動物実験の両面からACCの転移の実態や治療法について検討していく予定である。

結 語

ACC患者30例について検討し、以下の結果を得た。

1. 肺転移を生じたのは21例 (初診時4例、経過観察中17例) で、5年以上転移がみられない患者は2例のみであった。累積転移率は5年で70%、10年で100%であった。

2. T1またはT2の患者や tubular または cribriform pattern の組織型をもつ患者は, T3 または T4 の患者や solid pattern の患者に比べて肺転移が約20か月遅れて出現する傾向が認められたが, 最終的な転移率に差はなかった。

3. 胸部 X 線写真を経時的に撮影できた7例におけるダブリングタイムは86-1064日(平均393日)であったが, これは報告されている他領域の悪性腫瘍と比較して非常に長いものであった。

4. 胸部 X 線写真を経時的に撮影できた7例において Collins の方法により転移の発生時期を算出したところ, 転移は初回治療よりかなり以前(平均227か月前)に出現したと推測された。

5. 以上の所見より, ACC 患者では初診時すでに肺転移を有している可能性があることを考慮に入れて治療方法を選択すべきであることが示唆された。

引用文献

- 1) 西松成器, 梅田正博, 他: 小唾液腺原発腺様嚢胞癌27例の臨床病理学的研究: 組織像, 治療法と予後との関連性について. 口腔腫瘍 9: 81-92 1997.
- 2) Perzin, K.H., Gullane, P., et al.: Adenoid cystic carcinomas arising in salivary glands - A correlation of histologic features and clinical course. Cancer 42: 265-282 1978.
- 3) Collins, V.P., Loeffler, R.K., et al.: Observations on growth rates of human tumors. Am J Roentgenol 76: 988-1001 1956.
- 4) 白砂兼光, 川本真奈美, 他: 腺様嚢胞癌の増殖様式. 日口外誌 36: 2538-2543 1990.
- 5) Smith, L.C., Lane, M., et al.: Cylindroma (adenoid cystic carcinoma) - A report of fifty eight cases. Am J Surg 110: 519-526 1965.
- 6) Haddad, A., Enepekides, D.J., et al.: Adenoid cystic carcinoma of the head and neck - A clinicopathologic study of 37 cases. J Otolaryngol 24: 201-205 1995.
- 7) Dal Maso, M., Lippi, L.: Adenoid cystic carcinoma of the head and neck - A clinical study of 37 cases. Laryngoscope 95: 177-181 1985.
- 8) Kim, K.H., Sung, M.W., et al.: Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 120: 721-726 1994.
- 9) Maglianico, L., Eschwege, F., et al.: Cervico-facial adenoid cystic carcinoma - study of 102 cases: influence of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13: 673-678 1987.
- 10) Spiro, R.H., Huvos, A.G., et al.: Adenoid cystic carcinoma - factors influencing survival. Am J Surg 138: 579-583 1979.
- 11) Shingaki, S., Saito, R., et al.: Adenoid cystic carcinoma of the major and minor salivary glands - A clinicopathological study of 17 cases. J max-fac Surg 14: 53-56 1986.
- 12) Collins, V.P., Loeffler, R.K., et al.: Observation on growth rates of human tumors. Am J Roentgenol 76: 988-1000 1956.
- 13) Chahinian, P.C.: Relationship between tumor doubling time and anatomoclinical features in 50 measurable pulmonary cancers. Chest 61: 340-345 1972.
- 14) Joseph, W.L., Morton, D.L., et al.: Variation in tumor doubling time in patients with pulmonary metastatic disease. J Surg Oncol 3: 143-149 1971.
- 15) Tanaka, N., Kobayashi, T., et al.: Analysis of growth curves of pulmonary metastases in patients with anaplastic thyroid cancer. J Jpn Clin Surg 54: 559-563 1993.
- 16) Umino, S.: Doubling time of pulmonary metastases of adenoid cystic carcinoma. Proceeding of the Society for Survival Time Studies on Cancer Patients 14: 79-82 1994.
- 17) Pleasnicar, S., Klanjscek, G., et al.: Actual doubling time values of pulmonary metastases from malignant melanoma.: AUST. N. Z. J. SURG 48: 23-25 1978.
- 18) Band, P.R., Kocandrlle, C.: Growth rate of pulmonary metastases in human sarcomas. Cancer 36: 471-474 1975.
- 19) Frank, G., Twardzik, M.D., et al.: Growth analysis of pulmonary metastases from salivary gland tumors. Am J Roentgenol 126: 493-499 1976.
- 20) Chahinian, P.C.: Relationship between tumor doubling time and anatomoclinical features in 50 measurable pulmonary cancers. Chest 61: 340-345 1972.
- 21) Joseph, W.L., Morton, D.L., et al.: Variation in tumor doubling time in patients with pulmonary metastatic disease. J Surg Oncol 3: 143-149 1971.
- 22) Plesnicar, S., Klanjscek, G., et al.: Actual doubling time values of pulmonary metastases from malignant melanoma. Aust N. Z. Surg 48: 23-25 1978.
- 23) Band, P.R., Kocandrlle, C., et al.: Growth rate of pulmonary metastases in human sarcomas. Cancer 36: 471-474 1975.
- 24) 海野 智: 腺様嚢胞癌肺転移巣のダブリングタイムの検討. 癌生時研誌 14: 79-82 1994.
- 25) 田中規文, 小林哲郎, 他: 甲状腺未分化癌肺転移巣における腫瘍増殖曲線の検討. 日臨外医会誌 54: 559-563 1993.
- 26) 西松成器, 梅田正博, 他: ヒト腺様嚢胞癌のヌードマウス舌への移植による頸部転移, 肺転移実験モデルの確立. 日口外誌 44: 665-671 1998.