Fanconi 貧血患者に発症した舌癌の 1 例

唐木田一成・山崎浩史・荒井育子
中戸川倫子・森 裕介・槻木恵一*

Carcinoma of tongue in a patient with Fanconi's anemia

Kazunari KARAKIDA・Hiroshi YAMAZAKI・Ikuko ARAI
Noriko NAKATOGAWA・Yusuke MORI・Keiichi TSUKINOKI*

Abstract: An increasing number of studies have shown that patients with Fanconi's anemia (FA) are at risk for the development of malignancies. We report a case of carcinoma of the tongue in a patient with persistent FA.

The patient was treated for aplastic anemia at 9 years of age. At 14 years of age, a chromosome fragility test revealed a diagnosis of FA. The patient received an HLA-compatible bone marrow transplant from his brother, and showed marked improvement, although chronic graft-versus-host disease and stomatitis developed.

Nine years later, at the age of 23 years, the patient was referred to our department because of pain on the left side of the tongue. On clinical examination, a 46×32 mm ulcerating mass was noted. The histological diagnosis on biopsy was a well-differentiated squamous cell carcinoma.

The patient was treated surgically by resection of the tongue carcinoma. Cervical lymph node metastases were found in 8 nodes on the same side of the tongue as the lesion.

Disease recurred 9 months after surgery, and he died of complications of pneumonia 3 months later.

Key words: Fanconi's anemia (ファンconi貧血), tongue carcinoma (舌癌), squamous cell carcinoma (扁平上皮癌), bone marrow transplantation (骨髄移植), chronic graft-versus-host disease (慢性GVHD)

緒 言

Fanconi 貧血は骨髄の無形成ないし低形成に伴う汎血球減少症の他に低身長、皮膚色素沈着および骨格奇形を主徴とし、多発性奇形を呈する染色体脆弱症候群の1つである。Fanconi 貧血の患者には骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病の合併が多い。また固形癌では扁平上皮癌の発症例が多く報告されている^{1~8)}。今回われわれは Fanconi 貧血の患者に発症した舌癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：23歳、男性。

初 診：1998年11月■。

主 訴：舌の痛み。

既往歴：1985年4月（9歳時）に某病院にて再生不良性貧血と診断され、蛋白同化ホルモンによる治療を受けていた。その後、1986年4月から当院小児科に転院し治療を継続していたが1990年4月（14歳時）、左拇指運動制限と染色体検査にて脆弱性を認め、Fanconi 貧血と診断された。同年6月 HLA 一致の弟をドナーとした骨髄移植が行われた。移植後経過は良好で、貧血は改善したが、同年10月頃より慢性 GVHD および口内炎が出現し、prednisolon の長期内服治療が行われていた（写真1）。その後、口内炎は持続していたが、自覚症状は改善し、日常生活において支障はなかった。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：持続していた口内炎の痛みが、1998年4月頃よ

東海大学医学部口腔外科学教室
（主任：佐々木次郎教授）

*神奈川歯科大学口腔病理学教室
（主任：渡辺是久教授）

Department of Oral Surgery, School of Medicine,
Tokai University (Chief: Prof. Jiro Sasaki)

*Department of Oral Pathology, School of Dentistry,
Kanagawa Dental College (Chief: Yoshihisa
Watanabe)

受付日：平成13年3月21日

写真1 14歳時口腔内写真
慢性GVHD出現後に粘膜の萎縮と白斑を伴う口内炎が出現した。

写真2 初診時口腔内写真
舌左側を中心に46×32mm大の浸潤硬結を伴う腫瘤性病変を認めた。

写真3 MRI写真
舌左側を中心に広範囲に浸潤している腫瘤性病変が認められる。

写真4 手術時写真
a. 切除物写真 b. 再建後口腔内写真

りしみるような痛みに変化し、同年10月下旬より舌左側にしこりを自覚するようになったため、11月■、当院小児科より、当科紹介来院となった。

現 症：

全身所見；身長160.5cm、体重36kg。体格痩身であった。

口腔内所見；舌左側から正中を超えて46×32mm大の浸潤硬結を伴う境界不明瞭な腫瘤性病変を認めた。また舌全体に粘膜の萎縮と白斑を認めた（写真2）。

画像所見；Gd造影MR像では舌左側を中心に高信号を示す腫瘤性病変を認めた。腫瘤は左の舌根部を含みさらに正中を越えていた（写真3）。頸部CT、超音波診断では、所属リンパ節の明らかな腫大は認めなかった。また⁶⁷Gaおよび⁹⁹Tc-シンチグラムでは左側舌以外に異常集積は認められなかった。

臨床検査所見；白血球数6200/μl、赤血球数384万/μl、Hb 12.5g/dl、血小板数19.6万/μlであった。

臨床診断：舌癌 T3N0M0 stageⅢ。

処置および経過：1998年11月■、生検施行。高分化型扁平上皮癌の病理組織診断を得たため、12月■全身麻酔下に気管切開術、両側機能的頸部郭清術、舌亜全摘術を行った。頸部郭清組織と舌は一塊切除し、切除部は遊離腹直筋皮弁にて再建した（写真4a, b）。

術後経過は嚥下機能低下が著明であったため胃瘻を造設し栄養管理を行った。1999年9月■左顔面から頸部にかけて疼痛が出現したためMR検査を行ったところ左側舌根部に再発を認めた。再発腫瘍塊は頸動脈を全周性に取り巻き、根治切除は不能であった。その後、徐々に腫瘍は増大し、気道狭窄および肺炎を併発し、12月■呼吸不全にて死亡した。

病理組織学的所見：核小体の明瞭な比較的大型の核からなる腫瘍胞巣の中心部に癌真珠が観察され、高分化型扁平上皮癌の浸潤性増殖が認められた。切除断端に腫瘍浸潤は

写真5 病理組織写真

- a. (H-E 染色 弱拡大) 高分化扁平上皮癌の浸潤増殖が認められる。
b. (H-E 染色 強拡大) 粘膜下に著しいリンパ球浸潤を認める。

写真6 剖検時写真

- a. 左側頸部写真 b. 左側舌根部局所再発

認めなかった。また粘膜下に著しいリンパ球浸潤を認め、慢性 GVHD の所見に一致した (写真 5 a, b)。所属リンパ節は左頸下リンパ節 2 個、左上内深頸リンパ節 2 個、左中内深頸リンパ節 3 個、左下内深頸リンパ節 1 個の合計 8 個にリンパ節転移を認めたが被膜外浸潤は認めなかった。

病理組織学的診断：高分化型扁平上皮癌 pT3N2bM0

剖検所見：腫瘍は残存舌と皮弁の吻合部から舌根部にかけて、約 5 cm 大の腫瘍を形成していた (写真 6 a, b)。また両肺に多発性転移を認めた。肺は、気管支肺炎像のほかに、間質の肥厚、肺胞壁細胞の脱落が高度にみられた。皮膚では、真皮上層の線維化がみられたが、炎症細胞浸潤は軽度であった。消化管では、食道・胃の粘膜下に高度のリンパ球を主体とする炎症細胞浸潤がみられた。肝臓は小葉レベルでの胆汁うっ滞が確認された。これらの所見は、慢性 GVHD に一致するものであった。直接死因；嚥下性肺炎による呼吸不全。

考 察

Fanconi 貧血は先天性の再生不良性貧血で 1927 年に

表 Fanconi 貧血患者にみられた扁平上皮癌の発症部位 (重複症例を含む)

Fanconi が 1 家族 3 人の兄弟において悪性貧血の血液像と、互いに類似した奇形を伴ったものを、家族性若年性悪性貧血様貧血として記載した⁹⁾。Fanconi 貧血患者には白血病を始めとする悪性腫瘍が正常人に比し高率に発生することが知られているが¹⁻⁸⁾、扁平上皮癌の発症については 1966 年に Esparza & Thompson¹⁾ が 26 歳の女性に発症した食道癌症例を報告して以来、海外で 34 例、本邦で 3 例が報告されている¹⁻⁸⁾。これらの男女比は約 1 : 3 で女性に多くみられ、扁平上皮癌の発症年齢は 12~41 歳、平均 26 歳であった。発症部位別には口腔癌は 22 例と全体の半数を占めていた。口腔内の部位別には、舌が 14 例と最も多く報告されていたが、いずれも海外での報告例であり本邦においては本症例が最初の報告例と考えられる (表)。

Fanconi 貧血が白血病や悪性腫瘍を高率に発生する要因として、1) 蛋白同化ホルモンの使用、2) 染色体異常、3)

骨髄移植に際して行う前処置や移植後に起こる慢性GVHDが挙げられる。

蛋白同化ホルモンは、副作用に肝障害がある。Fanconi貧血患者において肝腫瘍はしばしば認められるが、蛋白同化ホルモンの投与を中止することで自然消退したり、転移や α -フェトプロテインの上昇を認めないことが多いためFanconi貧血の特徴とはいえない。

Fanconi貧血は染色体脆弱性疾患であり、断裂(breakage)、ギャップ(gap)形成、重複(endoduplication)等の異常を高頻度に認める。この異常はDNA鎖間に架橋を形成するmitomycin C (MMC)、cisplatin等の薬物によって著しく増加することが知られている。Fanconi貧血の染色体異常はDNAの架橋障害に対する防御機構や修復機構に異常があるためとされており、これが悪性腫瘍の発生に関与していると考えられている¹⁰⁾。

再生不良性貧血の治療としては現在、最も有効とされる同種骨髄移植が盛んに行われている。しかし骨髄移植後に悪性腫瘍が発生することがあり、要因としては移植前処置として行われる放射線照射、免疫抑制剤の使用、さらには移植後の慢性GVHDなどが考えられている。Socieら¹¹⁾は再生不良性貧血に対して行われた骨髄移植後に、扁平上皮癌を発症した7例について検討し、全例慢性GVHDを併発していたと報告している。また扁平上皮癌に隣接する上皮には慢性GVHDの存在を認めたとしている。さらにDeegら¹²⁾はFanconi貧血を含む再生不良性貧血患者700例に対し骨髄移植後の悪性腫瘍の発現について調査した結果、他の再生不良性貧血に比し、Fanconi貧血は明らかに高い悪性腫瘍の発現率を示すことを報告した。これは白血病や骨髄異形成症候群だけでなく固形癌においても同様の結果であった。

本症例においても胸腹部の放射線照射、cyclophosphamideの投与が骨髄移植の前処置として行われていたこと、移植後に慢性GVHDが発症し、長期間口内炎が出現していたことなどが関与して舌癌の発生にいたったものと考えられた。Fanconi貧血は、その染色体脆弱性から放射線治療や抗癌化学療法に対し高い感受性をもつ。本症例においてこれらの治療は染色体異常をきたし、全身臓器に悪影響を与え重篤な副作用をきたすことが予想されたため舌癌の治療は手術療法単独とした。扁平上皮癌の治療について報告例^{1~8)}では手術療法単独例が16例と最も多く報告されており、放射線治療2例、手術および放射線治療2例、化学療法1例、冷凍凝固療法1例、そして三者併用療法は1例のみであった。

予後については20症例の記載があり、扁平上皮癌発症後、1年以内に9例(45%)は死亡していた。また経過良好と報告している症例においても経過観察期間は短く2年以上の

長期生存の報告例は渉猟し得なかった。本症例においては慢性GVHD後に発症した口内炎の痛みが長期間にわたって存在していたため、舌癌の発症を自覚するのが遅れ、進行癌となってから治療が開始されたことも予後不良の原因と思われた。

本論文の要旨は、第19回日本口腔腫瘍学会総会(2001年1月、宇都宮市)にて発表した。

引用文献

- 1) Esparza, A. and Thompson, W.R.: Familial hypoplastic anemia with multiple congenital anomalies (Fanconi's syndrome) - report of three cases. *R I Med* 49: 103-110 1966.
- 2) Millen, F.J., Rainey, M.G., et al.: Oral squamous cell carcinoma after allogeneic bone marrow transplantation for Fanconi anaemia. *Br J Haematol* 99: 410-414 1997.
- 3) 奈良信雄, 宮本忠昭, 他: 扁平上皮癌を合併したFanconi貧血の姉弟例. *臨床血液* 21: 1944-1950 1980.
- 4) 福岡和也, 西川 潔, 他: 扁平上皮癌を合併したFanconi貧血の1剖検例. *臨床血液* 30: 1992-1996 1989.
- 5) Gino, R.S., Sepehr, N.T., et al.: Squamous cell carcinoma of the tongue in a child with Fanconi anemia: a case report and review of the literature. *Pediatr Pathol Lab Med* 15: 597-607 1995.
- 6) Koo, W.H., Knight, L.A., et al.: Fanconi's anaemia and recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity: a case report. *Ann Acad Med Singapore* 25: 289-292 1996.
- 7) Timothy, D.D., Terry, Y.S., et al.: Squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx in a patient with Fanconi's anemia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 118: 525-529 1998.
- 8) Jansisyanont, P., Pazoki, A., et al.: Squamous cell carcinoma of the tongue after bone marrow transplantation in a patient with Fanconi's anemia. *J Oral Maxillofac Surg* 58: 1454-1457 2000.
- 9) Fanconi, P.G.: Familiäre infantile perniziösartige anämie (pernizioses blutbild und konstitution). *Jahr Kinderheilkd* 117: 257-280 1927.
- 10) 林 泰秀: Fanconi貧血. *血液・腫瘍科* 30: 266-272 1995.
- 11) Socie, G., Scieux, C., et al.: Squamous cell carcinomas after allogeneic bone marrow transplantation for aplastic anemia. *Transplantation* 15: 667-670 1998.
- 12) Deeg, H.J., Socie, G., et al.: Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and fanconi anemia: A joint Seattle and Paris analysis of result in 700 patients. *Blood* 87: 386-392 1996.