頬粘膜部に発生した濾胞型腺房細胞癌の1例

——病理組織学的および免疫組織化学的検索——

浜尾 綾*・岡田宗久*・**・福田正勝*
鈴木正二*・草間 薫***・坂下英明*

A case of follicular-type acinic cell carcinoma arising in the buccal mucosa

——Histopathological and immunohistochemical studies——

HAMAO Aya*・OKADA Munehisa*・**・FUKUDA Masakatsu*
SUZUKI Seiji*・KUSAMA Kaoru***・SAKASHITA Hideaki*

Abstract: A follicular-type acinic cell carcinoma in the minor salivary gland is an uncommon lesion. We report a case of follicular-type acinic cell carcinoma occurring in the buccal mucosa. A 50-year-old woman who had a painless swelling in the right side of the buccal mucosa was referred to the Department of Dentistry and Oral Surgery, Haga Red Cross Hospital. The swelling in the buccal mucosa was a hard and painless, darkpurple lesion, measuring approximately 20mm in diameter. No swelling of the submandibular or cervical lymph nodes was found. After establishing a clinical diagnosis of benign salivary gland tumor, the lesion was excised under local anesthesia. Histopathological examinations revealed that the tumor nest, which had a follicle-like appearance, was composed of poor atypical epithelial cells resembling normal serous cells.

To clarify the characteristics of the tumor, Periodic acid-Schiff (PAS), digestive PAS, and immunohistochemical staining using monoclonal antibodies against secretory component (SC), saliva amylase, p53, p27, and Ki-67 were performed.

The histopathological diagnosis was follicular-type acinic cell carcinoma in the minor salivary glands of the right buccal mucosa. The postoperative course was uneventful, and there was no evidence of local recurrence 15 months after excision.

Key words: acinic cell carcinoma (腺房細胞癌), follicular type (濾胞型), minor salivary gland (小唾液腺), immunohistochemistry (免疫組織化学的検索)

結 言

腺房細胞癌は比較的まれな腫瘍であり、その約8割が耳下腺に発生し、小唾液腺に由来するものは少ない¹⁾。本腫瘍は病理組織学的に充実型が多く、濾胞型の報告例はまれである²⁾。今回われわれは頬粘膜部に発生した濾胞型腺房細胞癌の1例を経験し、病理組織学的および免疫組織化学

的に検索を行ったのでその概要を報告する。

症 例

患 者：50歳，女性。
初 診：平成14年2月■。
主 訴：右側頬粘膜部の腫脹。

*明海大学歯学部口腔外科学第2講座
(主任：坂下英明教授)

**芳賀赤十字病院歯科口腔外科
(主任：岡田宗久部長)

***明海大学歯学部口腔病理学講座
(主任：草間 薫教授)

*Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Meikai University School of Dentistry

(Chief: Prof. SAKASHITA Hideaki)

**Department of Dentistry and Oral Surgery, Haga Red cross Hospital (Chief: Dr. OKADA Munehisa)

***Department of Oral Pathology, Meikai University School of Dentistry (Chief: Prof. KUSAMA Kaoru)

受付日：2002年12月21日

採択日：2003年7月29日

既往歴および家族歴：特記事項なし。

現病歴：約20年前より右側頬粘膜部の腫瘍に気付いていたが、無痛性のため放置していた。数か月前より増大傾向を示したため気になり、XXXXXXXXXX病院歯科口腔外科を受診した。

現 症：

全身所見：体格中等度、栄養状態良好。

局所所見：右側口角から約18mmで歯肉頬移行部から10mm上方の頬粘膜部に比較的境界明瞭な可動性の直径約20mm、弾性硬で暗紫色の無痛性腫瘍を認めた（写真1）。退色反応は認めなかった。また顎下部および頸部の所属リンパ節の腫脹は認められなかった。

臨床検査：心電図上に軽度の右脚ブロックが認められたが、その他の諸検査において異常は認められなかった。

臨床診断：右側頬粘膜部良性腫瘍（唾液腺腫瘍の疑い）

処置および経過：臨床的に良性の所見を呈するも退色反応のない硬い腫瘍のため、患者に画像検査を勧めたが希望しないため、切除生検を行うこととした。平成14年3月、局所麻酔下に周囲正常組織を含み腫瘍を一塊として切除した。切除創はアテロコラーゲンシート（テルダーミス®）にて被覆し、上皮化を促した。

切除標本所見：切除標本は30mm×28mm×28mmで周囲の一部に健常と思われる組織を含む類円形の赤紫色充実性の腫瘍であり一部に偽波動を触れた（写真2）。

病理組織学的所見：切除標本において腫瘍は全周にわたり薄い線維性被膜に囲まれ、内部は好酸性の内容液と充実性の腫瘍部分で構成されていた。腫瘍部分は漿液性腺房細胞に類似した異型性の乏しい上皮細胞からなる腫瘍胞巣が濾胞状構造を示した（写真3）。周囲組織への浸潤像は認められなかった。

PAS染色（写真4a）では濾胞腔内容液と腫瘍細胞の細胞質内の細顆粒が陽性反応を示し、ジアスターゼによる消化PAS染色（写真4b）においても同様に濾胞腔内容液、細顆粒は抵抗性を示した。

免疫組織化学的所見：secretory component（SC）に対する免疫染色（写真5a）は濾胞腔に面する腫瘍細胞の細胞質内と濾胞腔内容液に陽性反応を示した。唾液アミラーゼも濾胞腔内容液と腫瘍細胞の細胞質内に弱陽性を示した（写真5b）。マウスモノクローナル抗ヒトKi-67抗体を用い、腫瘍の増殖活性を評価したところ、5.7%に陽性反応を認めた。さらにp53、p27に対する検索を行いKi-67と同様に評価を行ったところ、p53は3.3%、p27は50%以上の陽性率を示した。なおKi-67、p53に対する陽性反応の発現分布は充実性の腫瘍細胞の核に散在性に認められ、p27に対する陽性反応は充実性の腫瘍細胞の核に全体的に均一に認められた。またサイログロブリンに対する免疫組織化学的検

索を行ったが陰性であった。

病理組織学的診断：濾胞型腺房細胞癌（T1N0M0）。

術後経過：術後全身検査を行ったが、転移を示す所見は認められず、甲状腺癌の転移または甲状腺腫瘍との重複を示す臨床的所見も認めなかった。また切除断端に腫瘍の残存を認めなかったため、追加治療は行わず慎重に経過観察を行うこととし、術後15か月経過した現在、再発もなく経過良好である。

考 察

腺房細胞癌は1991年のWHO唾液腺腫瘍の組織学的分類¹⁾では、癌腫の1つとして分類された比較的まれな唾液腺腫瘍である。本腫瘍の約80%が耳下腺に発生し、小唾液腺に発生するものは約13%である¹⁾。小唾液腺では、口蓋、臼後三角部に続いて頬粘膜が多いと報告されている²⁾が、本邦では頬粘膜部に発生した腺房細胞癌は10例³⁾であった。

本腫瘍は病理組織学的には充実型、小嚢胞型、乳頭状嚢胞型および濾胞型に分類されている¹⁾。なかでも充実型が最も多く、他の亜型の報告例はまれである^{4, 5)}。本症例は濾胞型であり、本邦における報告例はわれわれが渉猟し得た限り1例⁶⁾のみであり、きわめてまれな例であった。また濾胞型の別名は甲状腺型ともいわれ、濾胞型の腺房細胞癌の患者において同時に多発性病変として甲状腺の腫瘍を認めることもある⁷⁾。このため甲状腺癌の転移との鑑別が必要であるが、自験例は臨床的に甲状腺癌を疑わせる所見は認めず、抗サイログロブリン抗体における免疫染色結果も陰性であったことから、甲状腺腫瘍からの転移も否定された。

また特殊染色においてPASおよびジアスターゼ消化後のPAS染色により細顆粒がジアスターゼ抵抗性であることが示された。SCは分子量約75kDaの糖蛋白質で、ラクトフェリンや、リゾチームとともに正常唾液腺の線条部、漿液性腺房、半月において産生されており、漿液性腺房細胞の指標の1つである⁸⁾。アミラーゼも漿液性腺房および半月を構成する細胞のマーカーとされている⁹⁾。抗SCおよび抗アミラーゼ抗体を用いた免疫組織化学的検索では、腫瘍細胞の細胞質内および濾胞内容液が陽性反応を示したことから、漿液性腺房細胞の性格を有することが示唆された。本腫瘍は一般的に低悪性といわれており、腫瘍細胞の増殖活性を示すマーカーとして知られるKi-67に対する抗体を用いた免疫組織化学的検索の結果、自験例も増殖活性の低いことが示唆された。さらに抗p53、p27抗体を用いて免疫組織化学的検索を行った。抗p53抗体の陽性症例においては、p53遺伝子変異が生じている可能性があり、またp27は細胞周期調節因子として知られるcyclin-dependent-kinase

写真1 初診時口腔内写真
右側頬粘膜部に可動性で弾性硬の暗紫色を呈した無痛性腫瘍を認める。

写真2 切除標本写真
類円形の赤紫色充実性の腫瘍で、一部に偽波動を触知した。

写真3 病理組織像 (H-E 染色, ×80)
漿液性腺房細胞に類似した異型性の乏しい上皮細胞からなる腫瘍胞巣は濾胞状構造を示す。

写真4 病理組織像
(4a: PAS, 4b: 消化 PAS 染色, ×132)
濾胞腔内容液, 細顆粒は陽性反応を認める。

写真5 病理組織像
(5a: 抗 SC, 5b: 抗アミラーゼ染色, ×132)
濾胞腔に面する腫瘍細胞の細胞質内と濾胞腔内容液に陽性反応を認める。

inhibitor で, p27発現の減少は高悪性を意味する¹⁰⁾。このことから現在 p53および p27は悪性度を表すマーカーとして位置付けられている。自験例では p53蛋白の発現は少なく, さらに p27は高い陽性率を示したことから悪性度は低いことが示唆された。腺房細胞癌の発生頻度は低く, かつ

生物学的性格は低悪性であるため、複数例について長期経過観察と悪性度や腫瘍の増殖活性について免疫組織化学的に検討した報告はない。しかし本腫瘍の転移や再発の報告もあり、p53, p27, Ki-67を指標とした悪性度や増殖活性についての検討は有意義であると考えられる。またAbramsら¹¹⁾は腺房細胞癌の被膜の形成と予後の関連を報告し、谷垣内ら¹²⁾は被膜内側で腫瘍と被膜の分離像の有無や被膜内浸潤について述べており、被膜の状態がその予後において重要な因子になっていると考えている。本症例は全周にわたり被膜に覆われており、被膜内の腫瘍細胞の浸潤や腫瘍内の血管の増生なども認められなかった。また自験例は20年前より腫瘍を自覚しており、すでにこの時点で腺房細胞癌が存在し、腫瘍の嚢胞様変性は二次的变化として生じたものと考えられる。自験例は内部に好酸性の内容液を含んだ嚢胞様の病変であり、Hansonら¹³⁾が内部に血液様の内容液を含んだ嚢胞様の腺房細胞癌について報告をしている他に例はなく非常にまれである。このような非定型的な増殖様式が予後と関連するか否かは明確ではないが、自験例の経験より腫瘍が嚢胞様変性した腺房細胞癌は予後が比較的良好であると考えられる。免疫組織化学的検索とあわせ本症例の生物学的性格は穏やかと考えられるが、本疾患において免疫組織化学的に高悪性型であったり、また被膜の欠損や腫瘍細胞浸潤の認められた場合は注意を要すると思われる。30年後に再発した例¹⁴⁾も報告されており自験例においても長期にわたる経過観察が必要と考えている。

結 語

今回著者らは頬粘膜部に発生した、きわめてまれな濾胞型腺房細胞癌の1例を経験し、病理組織学および免疫組織化学的に検索を行い、若干の知見を得たのでその概要を報告した。

本論文の要旨は第173回日本口腔外科学会関東地方会（2002年6月、前橋市）において発表した。

引 用 文 献

- 1) Seifert, G. and Sobin, L.H.: Histological typing of Salivary Gland Tumours, second edition World Health Organization International

histological Classification of tumours. Second Ed, Springer-Verlag, Geneva, 1991, p17-19.

- 2) 坂下英明, 宮田 勝, 他: 上唇粘膜に発生した腺房細胞癌の1例と文献的考察. 口腔腫瘍 3: 256-266 1991.
- 3) 宮内美和, 井垣浩一, 他: 有茎性腫瘍を呈したまれな臼後部腺房細胞癌の1例. 日口外誌 47: 607-610 2001.
- 4) 岩城正之, 橋川直浩, 他: 非定型的な組織像を呈した口蓋腺由来腺房細胞癌の1例. 日口外誌 45: 336-338 1999.
- 5) Eda, S., Hasegawa, H., et al.: A rare variant of acinic cell carcinoma of the upper lip: a case report and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 69: 84-88 1999.
- 6) 足立雅利, 長谷川 功, 他: 嚢胞様の所見を示した耳下腺腺房細胞癌の1例. 日口外誌 42: 593-595 1996.
- 7) Caw, R.A., Binnie, W.H., et al.: Lucas's Pathology of the Oral Tissues, fifth Edition, Churchill living-stone, Edinburgh, 1998, p387-389.
- 8) Korsrud, F.R. and Brandtzaeg, P.: Characterization of epithelial element in major salivary gland by functional markers: localization of amylase, lactoferrin, lysozyme, secretory component, and immunoglobulins by paired immunofluorescence staining. J Histochem Cytochem 30: 657-666 1982.
- 9) Caselitz, J., Seifert, G., et al.: Amylase as an additional marker of salivary gland neoplasms. An immunoperoxidase study. Pthol Res Pract 176: 276-283 1983.
- 10) Tsihlias, J., Kapusta, L.R., et al.: Loss of cyclin-dependent kinase inhibitor p27 is a novel prognostic factor in localized prostate adenocarcinoma. Cancer Res 58: 542-548 1998.
- 11) Abrams, A.M., Cornyn, J., et al.: Acinic cell adenocarcinoma of the major salivary glands. Cancer 18: 1145-1162 1965.
- 12) 谷垣内由之, 浅井忠雄, 他: 耳下腺腺房細胞癌の4例—被膜について—. 耳鼻 39: 994-998 1993.
- 13) Hanson, T.A.S.: Acinic cell carcinoma of the parotid salivary gland presenting as a cyst. Report of two cases. Cancer 36: 570-575 1975.
- 14) 二村好憲, 春日好雄, 他: 小唾液腺原発の腺房細胞癌の1例. 日臨外医会誌 54: 365-369 1993.