50 歳男性の下顎骨に発生した Ewing 肉腫

楠 幸博・宮本 謙・牧田 浩樹
吉田浩二郎・柴田 敏之

A case of Ewing's sarcoma of the mandible in 50-year-old man

KUSUNOKI Yukihiro · MIYAMOTO Ken · MAKITA Hiroki
YOSHIDA Koujiro · SHIBATA Toshiyuki

Abstract: A rare case of Ewing's sarcoma of the mandible is reported. A 50-year-old man was referred to our hospital because of right mandibular swelling and spontaneous pain. A biopsy specimen obtained by his dentist strongly suggested small round cell osteosarcoma. Since the tumor rapidly grew while preparing for chemotherapy, hemimandiblectomy and radical neck dissection were carried out with the patient under general anesthesia. Finally, a histopathological diagnosis of Ewing's sarcoma was made on examination of the surgical specimen. The patient was treated with adjuvant local irradiation (50Gy) and combination chemotherapy (VAIA, T-16). Although the primary lesion was well controlled, the patient died of multiple bone metastases 6 months later after the operation.

Key words: Ewing's sarcoma (Ewing 肉腫), mandible (下顎骨), middle age (中年), multiple metastases (多発転移)

緒 言

Ewing 肉腫は、1921 年 Ewing¹⁾ が diffuse endothelioma of bone として報告した悪性骨腫瘍として知られている。発生頻度は全悪性骨腫瘍の約 6% で²⁾、発生部位としては骨盤、長管骨に好発し、頭頸部領域に発生することはまれとされている。また、若年者に好発することが知られ、本邦における報告例でも 20 歳未満の症例がほとんどであった^{3~6)}。今回われわれは、好発年齢よりも比較的高齢者の下顎骨に発生した Ewing 肉腫の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者：50 歳、男性。

初 診：2001 年 8 月 ■ 日。

主 訴：右側下顎部の腫脹。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：2001 年 5 月頃より、右側下顎部の腫脹を自覚し、その後右側オトガイ神経領域の知覚鈍麻と右側下顎大臼歯部の違和感が出現したため、同年 7 月 ■ 日某病院歯

科口腔外科を受診。CT 検査にて下顎骨右側に骨吸収像が認められ、生検にて、悪性腫瘍が疑われたため、8 月 ■ 日当科へ紹介となった。

現 症：

全身所見：体格中等度、栄養状態良好。

口腔外所見：右側下顎部を中心に軽度の自発痛を伴うびまん性の腫脹と右側オトガイ神経領域の知覚鈍麻を認めた。所属リンパ節の異常所見や、開口障害は認めなかった。

口腔内所見：右側下顎第 2 大臼歯頬側歯肉から臼後結節にかけて発赤を伴う弾性硬の腫脹が観察された。臼後結節部に前医で行われた生検創が認められた (写真 1)。

画像所見：頭部 X 線写真では、右側下顎枝部に辺縁が虫食い状の骨吸収像を呈する X 線透過像が観察された。骨膜反応は認められなかった (写真 2)。CT では、下顎骨右側骨体部に、髓腔から舌側の皮質骨を破壊して口腔底へ進展する 5 × 3 cm 大の腫瘍性病変が観察された。病変への造影効果はほとんど認められなかった。頬側の皮質骨は保たれていたが、髓腔内は虫食い状の骨吸収像を呈していた (写真 3)。MRI では、右側咀嚼筋間隙に下顎骨右側の内外側へと進展する境界明瞭な腫瘍性病変が観察され、T1 強調画像にて筋組織とほぼ等信号、T2 強調画像にて高信号を呈し、Gd 造影にて、辺縁は淡く造影されていた (写真 4)。^{99m}Tc 骨シンチグラフィー、⁶⁷Ga シンチグラフィーでは下顎骨右側への強い集積を認めるのみで、他部位への異

岐阜大学医学部・臓器病態学講座・口腔病態学分野
(主任：柴田敏之教授)

Department of Oral and Maxillofacial Sciences, Division of
Organ Pathobiology, Gifu University School of Medicine
(Chief: Prof. SHIBATA Toshiyuki)

受付日：2003 年 1 月 20 日

採択日：2004 年 2 月 24 日

写真1 口腔内写真

下顎右側第2大臼歯頬側歯肉から臼後結節にかけて発赤を伴う弾性硬の腫脹が観察された。臼後結節部に前医で行われた生検創が認められた。

写真2 頭部X線写真

右側下顎枝部に辺縁が虫食い状の骨吸収像を呈するX線透過像が観察された。骨膜反応は認められなかった。

常集積は認めなかった。

血液検査所見：AST 74 IU/l, ALT 119 IU/l, K^+ 5.0mEq/l, LDH 231 IU/l とやや高値, TP 6.4g/dl とやや低値を示していた。WBC 5100/ μ l, CRP 0.1mg/dl は正常範囲内であった。

生検標本の病理組織学的所見：H-E染色でクロマチンの増量した小円形細胞が増殖し、その細胞密度は高く、一部に骨形成を疑わせる所見を認めた。免疫染色ではLCA (リンパ球マーカー), 広範囲ケラチン, クロモグラニンA, NSE (神経系マーカー), S-100蛋白はすべて陰性で, PAS染色で一部陽性であり, 臨床所見と合わせた結果, 小円形

写真3 造影CT像

下顎右側骨体部に、髓腔から舌側の骨皮質を破壊して口腔底へ進展する5×3cm大の腫瘍性病変が観察された。造影効果はほとんど認められなかった。頬側の皮質骨は保たれていたが、髓腔内は虫食い状の骨吸収像を呈していた。咀嚼筋と腫瘍の境界は不明瞭であった。

写真4 MRI像

右側咀嚼筋間隙に右側下顎骨の内外側へと進展する境界明瞭な腫瘍性病変が観察された。① T1強調画像：筋組織とほぼ等信号。② T2強調画像：高信号を呈していた。③ Gd造影にて、辺縁は淡く造影されていた。

細胞性骨肉腫が強く疑われた。

臨床診断：下顎骨腫瘍 (骨肉腫疑い)。

処置および経過：入院後、前述のごとく前医での生検材料を用いた病変の組織型の検討結果と、年齢とにより骨肉腫が強く疑われたため、化学療法を準備していたが、第14病日より、腫瘍の増大が認められ、37℃台の発熱と右側下顎部疼痛の増悪、開口障害、血液検査でCRPの上昇を認めた。その後も、腫瘍は増大し、中頸部にまで腫脹が及ぶようになったため、病変切除と組織型の確定を優先させるために、2001年8月■日に下顎骨腫瘍の診断下に、全身麻酔下に右側全頸部郭清術および下顎骨半側切除術を施行した。術中、下顎部はほぼ正常な形態を示していたが、中頸部より上方では著しい組織内の浮腫が認められた。原発部

では咬筋および内側翼突筋を含めて切除した。なお、術後早期に化学療法を行うために再建は行わなかった（写真 5）。腫瘍の切除後、術前、術中に認められた 37～39℃の発熱は改善された。

切除標本の病理組織学的所見：H-E 染色で好塩基性の小円形細胞がシート状に増殖しており、免疫染色では LCA, HMB45（メラノーマ関連マーカー）、S100 蛋白、NSE はいずれも陰性で、CD99 では陽性、PAS 染色では細胞質中に赤色染色する顆粒が一部でみられた（写真 6）。リンパ節には転移は認められなかった。

病理組織学的診断：Ewing 肉腫/primitive neuroectodermal tumor (PNET)。

術後、患者が気管カニューレを自己抜去し、誤嚥性肺炎を併発したため、症状軽快を待った後、手術部位への放射線照射（2 Gy/day, Total 50Gy）と多剤併用化学療法 VAIA（Vincristine 2 mg/body × 1 day + Actinomycin D 0.5 mg/body × 2 days + Ifosfamide 3 g/body × 5 days + Doxorubicin 30mg/body × 2 days）を 1 クール施行した。なお、副作用として好中球減少が著しかったため、放射線照射は休止しながら施行した。

放射線照射終了後の第 90 病日頃より右側腰部から大腿骨部にかけての疼痛と LDH、CRP の上昇を伴う 38℃台の発熱が出現し、画像検査を行ったところ、右側大腿骨転子間部、両側臼蓋、左側腸骨翼に多発転移巣を認めた。このため、T-16 プロトコール（Ifosfamide 3 g/body × 5 days + Etoposide 150mg/body × 3 days + Doxorubicin 30mg/body × 2 days）による多剤併用化学療法を 2 クール施行したところ、右側腰部から大腿骨

部の疼痛および発熱、LDH 値は改善した。しかし、2 クール終了時、汎血球減少症、肺炎を併発したため化学療法を休止していたところ、発熱、腰部痛が再発した。全身状態の悪化および病状より追加の化学療法および放射線療法による転移巣の制御は困難と考え、ペインコントロールに重点を置いた治療を行った。その後、画像検査にて胸椎、腰椎、および全身のリンパ節へ転移の拡大が認められ、脊椎転移による膀胱直腸障害、下肢運動麻痺が出現し、急激な全身状態の悪化により、2002 年 2 月 11 日に死亡した。剖検は家族の承諾を得ることができず行われなかった。

考 察

Ewing 肉腫は原発性悪性骨腫瘍では、骨肉腫、多発性骨髄腫、軟骨肉腫について 4 番目に頻度が高く、全国骨腫瘍登録によれば国

内で 1964～1994 年の 30 年

写真 5 切除標本

図 1 臨床経過と LDH 値の推移

写真 6 病理組織像 (切除標本)

① HE 染色 (×40)、② HE 染色 (×100)：好塩基性の小円形細胞がシート状に密に増殖していた。③免疫染色 CD99 (×100)：間質の濃染が確認された。

間に557例の報告がなされている²⁾。一方、下顎骨に原発する例は少なく、Ewing肉腫全体の2%程度であるという報告がある⁷⁾。われわれが渉猟した範囲では、本邦での下顎骨原発例は、12例の報告しかなかった^{3~6)}。また、好発年齢は5~15歳で、20歳台以下が約95%を占め⁸⁾、本邦における中年期以降での顎骨原発例は、上顎骨に生じた1例が報告されているのみで、下顎骨原発例の報告はなく、本症例は比較的にまれな例と考えられた⁹⁾。

Ewing肉腫の臨床症状として、局所の腫脹、疼痛、熱感および発熱が指摘されている。また、血液像では、白血球増多、赤沈の亢進、ALP、CRP、LDH値の上昇を伴うことが知られている。本症例の場合、全経過を通して、ALP以外の指標となる数値および発熱、疼痛が病勢と良く相関していた。特にLDHは、化学療法直後には正常値内となり、発熱、転移部位の疼痛の増悪に伴って上昇することを繰り返し、腫瘍の活動性を反映する良い指標となっていた(図1)。

診断については、近年、分子生物学の発達により、Ewing肉腫には特徴的な染色体転座[t(11;22)(q24;q12)など]が存在することが明らかとなり、これらの遺伝子変異が、従来Ewing肉腫とは区別されていたPNETやAskin's tumorにも存在することが明らかとなり、これらは一連の疾患として理解されるようになった¹⁰⁾。病理組織学的には活動性の高い特殊な小円形細胞で構成される骨腫瘍のひとつであり、神経芽細胞腫、悪性リンパ腫、神経上皮腫、神経外胚葉性腫瘍あるいは転移性骨肉腫との鑑別が重要とされている。本症例の場合、生検時の標本において、一部骨形成を示す所見が認められたこと、年齢がEwing肉腫の好発年齢とは合致しなかったことなどにより、確定診断を下すことが困難であった。切除標本においても、結果的には生検時の標本と同様の組織像であったが、CD99が陽性であり、NSEとLCAがともに陰性であったため、間葉性軟骨肉腫とリンパ芽球性悪性リンパ腫が除外されEwing肉腫/PNETと鑑別診断された¹⁰⁾。

治療は、外科療法、放射線療法および化学療法がおのこの奏効することが知られ、通常、これらの組み合わせによってなされている。特に近年では、多剤併用化学療法による治療成績の向上が著しく、整形外科領域の報告では患肢の温存も可能となってきている⁸⁾。しかし、その予後は、原発部位、大きさ、転移の有無、そして年齢により異なることが指摘されている⁸⁾。特に年齢は、各種のプロトコルにおいてVincristine、Actinomycin-Dの使用量を制限する因子となり、若年者に比べ年長者の予後は有意に悪いことが報告されている⁸⁾。本症例の場合も、多剤併用化学療法により、一定の効果を挙げることができたと考えられたが、汎血球減少症やこれに伴う肺炎等により化学療法の継続が不可能となり、原発巣の制御が得られていたにもかかわらず

ず、最終的に転移をきたし制御不能となった。一般に、頭頸部領域に発生した本腫瘍の場合、集学的治療により、比較的良好な局所制御が得られることが報告されている⁶⁾。本症例の場合も、外科療法と追加治療としての放射線療法、化学療法にて遠隔転移の制御は得られなかったが、局所再発は認めておらず、局所治療として、外科療法および放射線療法は有用であったと結果的に考えられた。また、切除範囲については、腫瘍切除後に頸部リンパ節に再発した例もある¹¹⁾ことより、下顎骨に原発する場合、安全域を確保して手術を行うためにも頸部郭清術を併用する必要があるのではないかと考えられた。

結 語

50歳男性の下顎骨に発生したEwing肉腫の1例を経験したのでその概要を報告した。手術療法、局所放射線療法、多剤併用化学療法を併用し、局所再発は認められなかったが、骨盤、大腿骨、脊椎に多発転移し、6か月後不幸な転帰となった。

本論文の要旨は、第47回日本口腔外科学会総会(2002年11月、札幌市)において発表した。

引 用 文 献

- 1) Ewing, J.: Diffuse endothelioma of bone. Proc New York Path 21: 17-24 1921.
- 2) 日本整形外科学会 骨、軟部腫瘍委員会編: 整形外科病理 悪性骨腫瘍取扱い規約 2000年 第3版 119-122頁.
- 3) 櫛田喜輝, 武内章二, 他: Ewing肉腫に対する抗癌剤持続動注療法の治療成績. 癌と化学療法 19: 1701-1704 1992.
- 4) 永田俊人, 麦島秀雄, 他: 再発時に造血幹細胞移植を施行した下顎部原発ユーイング肉腫の1例. 小児がん 32: 150-153 1995.
- 5) Hattori, T., Yamakawa, H., et al.: Skull metastasis of Ewing's sarcoma - three case reports -. Neurol Medi Chi (Tokyo) 39: 946-949 1999.
- 6) 関 克典, 福田喜安, 他: 顎骨に発生したEwing肉腫の2例. 口腔腫瘍 11: 128-134 1999.
- 7) Englund, R., Chew, K., et al.: Ewing's sarcoma of mandible: management by a multidisciplinary approach. Aust N Z J Surg 54: 83-86 1984.
- 8) 久田原郁夫, 内田淳正, 他: Ewing肉腫の治療成績. 整形外科 45: 277-284 1994.
- 9) 村上 裕, 村上順子, 他: 上顎より発生したEwing肉腫の1例. 耳鼻 41: 896-901 1995.
- 10) Enzinger, F.M. and Weiss, S.W.: Soft Tissue Tumors. 4th Ed. Mosby Co, St Louis, 2001, p1289-1311.
- 11) 木下藤英, 大幸俊三, 他: Ewing肉腫の肺外転移. 整形外科 51: 1281-1284 2000.