上顎骨内に発生した腺癌（NOS）の1例

吉澤邦夫・田中 彰・高桜大輔
能崎晋一・中川清昌・山本悦秀

A case of adenocarcinoma (NOS) arising in the maxilla

YOSHIZAWA Kunio · TANAKA Akira · TAKAZAKURA Daisuke
NOZAKI Shinichi · NAKAGAWA Kiyomasa · YAMAMOTO Etsuhide

Abstract: Salivary gland tumors of the maxilla are rare. A case of adenocarcinoma, NOS in the maxilla is reported in this paper. A 67-year-old woman had been aware of a mass in the hard palate and tenderness at the base of alar nasi for a few months. The lesion was clinically suspected to be a benign maxillary tumor and was excised under general anesthesia. The mass was pathologically diagnosed as adenocarcinoma, NOS. It was suggested that adenocarcinoma, NOS arose from the minor salivary gland and was entrapped in the maxilla.

Key words: adenocarcinoma, NOS (腺癌 (NOS)), maxilla (上顎骨)

緒 言

顎骨内に生じる唾液腺悪性腫瘍は、比較的まれである¹⁾。その内、腺癌 (not otherwise specified, NOS) は、唾液腺の悪性上皮性腫瘍に分類されるが、いずれの悪性上皮性腫瘍のカテゴリーにも属さない腺癌とされており²⁾、これまで本腫瘍の顎骨における報告例は下顎骨で散見されるものの、上顎骨での報告は見当たらない。今回、われわれは上顎骨内に発生した腺癌 (NOS) の1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：67歳、女性。

初 診：2003年3月■日。

主 訴：1+3 口蓋側歯肉部の腫脹。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：2002年12月頃に近医歯科を通院中に 12 口蓋側歯肉部の無痛性腫脹が出現し、徐々に増大を認めた。2003年2月頃より左側鼻翼基部の軽度圧痛も伴うようになった。腫脹の精査希望にて同医を再診したところ、12 原因の歯根嚢胞を疑われ、根管治療を施行されたが、症状の改善を認めなかった。その後、穿刺して内容液が認められなかったことから、充実性病変を疑われ、精査・加療を目的に当院を紹介され、2003年3月■日当科初診となった。

現 症：

全身所見：体格は中等度で、栄養状態は良好。

口腔外所見：左側鼻翼基部の軽度圧痛を認めるも、ほかに異常所見はなく、当該部位の知覚・運動麻痺も認めなかった。

口腔内所見：1+3 口蓋側歯肉から硬口蓋部にかけて境界明瞭、弾性硬、丘状の腫脹を認めた。腫脹部は正常粘膜で被覆されていた (写真 1)。12 は失活しており、打診痛を認めたが、動揺や自発痛は認めなかった。

X 線所見：初診時、パノラマ X 線写真では、2+3 部に境界明瞭な骨透過像を認めた (写真 2A)。4月■日の造影 CT 写真では、上顎骨前歯部に境界ほぼ明瞭で造影剤により淡く不均一に造影される類円形の充実性病変を認め、唇側皮質骨は大きく欠損していた (写真 2B)。鼻腔底には濃染像は認めなかった。また、骨シンチ・⁶⁷Ga シンチグラフィなどからは全身的に異常集積を認めなかった。

臨床診断：上顎骨良性腫瘍の疑い。

処置および経過：2003年5月■日、全身麻酔下にて腫瘍切除術を施行した。3+3 唇側歯肉部に切開を加え、粘膜骨膜弁を剥離したところ、唇側皮質骨は大きく欠損し、線維性被膜によって、一部不完全に被包され、硬結を伴った腫瘍を認めた。さらに病変部の剥離をすすめると、上顎骨口蓋部にも骨欠損を認め、口蓋粘膜との癒着を認めた。病変を一塊として摘出し、術中迅速病理診断を行ったところ、唾液腺悪性腫瘍と診断されたため、さらに周囲の骨に追加切除を加えた後、開放創として硫酸ジベカシン軟膏ガーゼを挿入して終了とした。術後、追加治療として術後7日目から19日目までに化学療法：TS-1 (100mg/分2) を内服投与、術後22日目から52日目までに化学療法 (CBDCA 250mg, PEP 20mg) と放射線治療 (外部照射, X線, 2Gy/day, total 40Gy) の同時併用療法を施行した。その後、経過良好にて術後66日目に退院となり、再度、術後77日目から105日目までTS-1 (100mg/分2) を内服投与した。創部は次第に正常粘膜にて覆われ、歯槽骨と歯が温存されたことで審美的・機能的に良好な状態を維持している。その後、positron emission tomography (PET) 検査を

金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻がん細胞学講座
細胞浸潤学分野 (歯科口腔外科学)

(主任：山本悦秀教授)

Oral & Maxillofacial Surgery, Department of Cell &
Tissue Biology, Division of Cancer Medicine, Kanazawa
University Graduate School of Medical Science (Chief: Prof.
YAMAMOTO Etsuhide)

受付日：2004年8月20日

採択日：2005年6月28日

写真1 初診時口腔内写真
1+3 口蓋側歯肉部に、境界明瞭、弾性硬、丘状の腫脹を認めた。

写真3 術後写真
A: 口腔内写真 B: CT写真
再発を疑わせる所見を認めない。

写真2 パノラマX線写真およびCT写真

パノラマX線写真では、2+3部の境界明瞭な骨透過像を認めた(矢印)。CT写真では上顎骨前歯部に境界ほぼ明瞭な類円形の充実性病変を認めた。

写真4 摘出標本写真(剖面)
腫瘍は20×20×18mm大で、表面には小腫瘍を伴い被膜は不完全であった。剖面は均一な灰白色、充実性であった。

写真5 病理組織像

- A: 核の濃染する異型細胞が小充実性、管状あるいは篩状の胞巣を形成し浸潤性に増生を認めた(H-E染色像, ×40)。
B: 腫瘍実質はCK7に強陽性であった(CK7免疫染色像, ×100)。
C: ★は腫瘍実質を示し、α-SMAにて腫瘍実質を取り囲む筋上皮細胞(矢印)に陽性所見を認めた(α-SMA免疫染色像, ×400)。

行うなど嚴重な経過観察を継続し、術後1年半以上経過しているが新たな再発、転移は認められていない(写真3A, 3B)。

摘出標本所見: 大きさ20×20×18mmの腫瘍で、剖面は均一な灰白色、充実性であった。辺縁部に小腫瘍を伴い、表面の線維性被膜は一部で欠損していた(写真4)。

病理組織学的所見: 核の濃染する異型細胞が小充実性、管状あるいは篩状の胞巣を形成し浸潤性に増生を認めた。腫瘍は一部被膜内に浸潤像を認め、間質には線維組織の増生が著明であった。多糖類染色(PAS染色)では、陰性で粘液産生細胞を特定できなかった。また、免疫組織化学的染色では、サイトケラチン(cytokeratin, CK) 7(+), CK高分子(+), α-平滑筋アクチン(α-smooth muscle actin,

α-SMA)(+), CK20(-), 胎児性癌関連抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)(-), S-100蛋白(-)であり、腫瘍実質にCK7, CK高分子に強い陽性所見を認めた。また、腺房(分泌部)と導管(介在部)を取り囲む筋上皮細胞にα-SMA陽性所見を認めた(写真5A, 5B, 5C)。

病理組織学的診断: 腺癌(NOS)。

考 察

唾液腺腫瘍の大多数は腺実質組織に由来する上皮性腫瘍である³⁾。また、唾液腺腫瘍は頭頸部領域における腫瘍の約5%前後を占め、一般に耳下腺に好発するが、口腔外科領域では小唾液腺由来のものが多数を占める傾向にある⁴⁾。また、顎骨中心性に発生する唾液腺腫瘍は、小唾液腺腫瘍

表1 顎骨に発生した唾液腺悪性腫瘍の報告例 (1939～2004)

報告例	報告者	発生部位	病理組織学的診断
1	Lepp ¹⁰⁾	下顎骨	粘表皮癌
2	Sonesson ¹¹⁾	下顎骨	粘表皮癌
3	Hertz ¹²⁾	下顎骨	粘表皮癌
4	Bumsted ¹³⁾	下顎骨 (前方部)	腺様嚢胞癌
5	Szerlip ¹⁴⁾	下顎骨 (前方部)	粘表皮癌
6	Tarnai ¹⁵⁾	下顎骨	粘表皮癌
7	Chaudhry ら ¹⁶⁾	上顎骨	粘表皮癌
8	Rhymes ら ¹⁷⁾	上顎骨	粘表皮癌
9	Bhaskar ¹⁸⁾	下顎骨 (頬側面)	粘表皮癌
		下顎骨	粘表皮癌
10	Rzucidlo ら ¹⁹⁾	下顎骨	粘表皮癌
11	Attenson ら ²⁰⁾	下顎骨	粘表皮癌
12	Lacour ら ²¹⁾	下顎骨	粘表皮癌
13	Brown ら ²²⁾	下顎骨	粘表皮癌
14	Weinstein ら ²³⁾	上顎骨	粘表皮癌
15	Silverglade ら ²⁴⁾	下顎骨	粘表皮癌
16	Smith ら ²⁵⁾	上顎骨 (6例)	粘表皮癌
		下顎骨 (3例)	粘表皮癌
17	Schultz ら ²⁶⁾	下顎骨	粘表皮癌
18	Dhawan ら ²⁷⁾	下顎骨	腺様嚢胞癌
		上顎骨 (3例)	腺様嚢胞癌
		上顎骨 (2例)	粘表皮癌
		下顎骨	粘表皮癌
19	Brookstone ら ¹⁾	下顎骨 (7例)	粘表皮癌
		下顎骨 (2例)	腺様嚢胞癌
		下顎骨	腺癌 (NOS)
		上顎骨	粘表皮癌
		下顎骨 (2例)	腺癌 (NOS)
20	自験例	上顎骨	腺癌 (NOS)

のうちの2.6%を占めると報告されている⁵⁾。

唾液腺腫瘍の病理組織学的分類としてAFIP (Armed Forces Institute of Pathology) 分類第3版では、いずれにも分類されない腺癌のみを腺癌 (NOS) としており、除外診断的に用いられている。その頻度に関しては粘表皮癌に次いで頻度の高い組織型として説明されており²⁾、腺癌の細分化がなされてもなお腺癌 (NOS) が多数あることは唾液腺腫瘍の分類の困難さを物語っている。その理由として、唾液腺組織は他部の腺組織に比べて組織構造が複雑多様であり、腫瘍組織ではさまざまな形態修復を伴い、多様な分化を示す腺上皮細胞と筋上皮細胞が、組織構築にかかわることが挙げられる⁶⁾。

顎骨内に生じる唾液腺悪性腫瘍は腺様嚢胞癌や腺癌 (NOS) などの筋上皮細胞を含む唾液腺悪性上皮性腫瘍と筋上皮細胞を認めない粘表皮癌に大別して、発生起源について文献的考察を加えて述べる。まず、骨内に生じる腺様嚢胞癌、腺癌 (NOS) の発生起源については、発症がきわめてまれであるため、それを考察した論文は少ない。Bouquot ら⁵⁾ は異所性に生じる小唾液腺は歯原性組織の発生の影響を受けるとしており、歯堤が発生早期において小唾液腺組織を骨内に誘導し、小唾液腺を骨中心性に生じ

させると仮定し、小唾液腺が顎骨内に存在する確率は0.3%と報告している。このように、本腫瘍は何らかの要因で異所性に顎骨内に生じた小唾液腺が悪性化したものと考えられる^{1, 5)}。

次に顎骨に発生する粘表皮癌については、多くの文献で議論されており、歯原性嚢胞の裏層上皮、異所性腺組織、封入された臼後腺などの由来があるとされる^{1, 5, 7)}。その中でも唾液腺由来よりも歯原性組織由来である場合の方が多いとされており、Eversole ら⁷⁾ は顎骨内に生じた約半数の粘表皮癌は先駆的に同部に含歯性嚢胞などの歯原性嚢胞や埋伏歯があり、それらと関連していると報告している。病理組織学的に、Brookstone ら¹⁾ は歯原性嚢胞の裏層上皮に粘液産生細胞を認めるとして、それぞれ含歯性嚢胞 (42%)、歯根嚢胞 (39.6%)、歯周嚢胞 (20%)、歯原性角化嚢胞 (3.7%) に粘液産生細胞が含まれると報告した。その粘液産生細胞が悪性化した場合に粘表皮癌が発生すると考えられ、歯原性嚢胞の被覆上皮や歯原性上皮遺残が粘表皮癌の由来とされる。また、歯の発生期より粘液産生細胞は認めても、筋上皮細胞を含む腺組織構造はもたず、歯原性由来の腺様嚢胞癌や腺癌 (NOS) は報告されていない。

次に、上顎骨に発生した唾液腺悪性腫瘍は下顎骨に発生した場合と比べて発生部位、起源が特定しにくいとされている⁸⁾。これは上顎骨においては上顎洞や鼻腔が隣接しており、その腺組織由来の腺癌が発生する可能性があるためである⁸⁾。また、Miller ら⁹⁾ は切歯管、鼻口蓋管嚢胞のうち31%において粘液腺が含まれていることを指摘し、同部より唾液腺悪性腫瘍が生じる可能性も挙げている。

われわれが文献を渉猟した限りにおいて、本症例を含めて顎骨中心性に発生した唾液腺悪性腫瘍は、上顎が16例、下顎骨が31例で上顎は下顎に比べて少なく、その病理組織学的分類では粘表皮癌が大半 (76.6%) を占め、次いで、腺様嚢胞癌 (14.9%)、腺癌 (NOS) (8.5%) の順であった。なかでも、上顎骨中心性に発生した腺癌 (NOS) は本症例のみであった (表1)。なぜ上顎骨に比べて下顎骨に発生しやすく、かつ下顎骨後方が好発部位になるのかについての詳細は不明であるが、下顎孔と臼後腺が近いことから腺組織が迷入しやすいこと^{1, 19)} や、歯原性嚢胞の好発部位は下顎臼歯部から下顎枝部であることを考慮すると、歯原性嚢胞由来の粘表皮癌が同部に多く発生しやすいのではないかと考えられる。

上顎骨内腺癌についての発生起源は、1) 異所性に上顎骨内に存在した小唾液腺、2) 上顎骨に隣接する口蓋腺の小唾液腺、3) 上顎洞や鼻腔の腺組織、4) 切歯管や鼻口蓋嚢胞を由来とする腺組織、5) 歯原性嚢胞の裏層上皮の粘液腺組織の5つが考えられる。

1) については、全身の腺組織に筋上皮細胞を含むものは唾液腺、汗腺、涙腺、乳腺である²⁸⁾ ことを考慮すると、病理組織像に腺房や腺管を囲む α -SMA陽性の筋上皮細胞が認められたことから、本症例の本態は唾液腺由来である可能性が高い。2) については、術中所見にて上顎骨口蓋部が欠損し一部口蓋粘膜と連続していたことから、口蓋腺が形質転換し、骨内に浸潤した可能性も挙げられるが、口蓋腺の通常の分布領域よりも腺癌 (NOS) がかなり前方に発

生していること、上顎骨口蓋部より頬側皮質骨の欠損を大きく認めたことから、通常の口蓋粘膜に分布する口蓋腺由来と断定するには疑問の余地がある。3) については、術中所見より上顎洞や鼻腔粘膜に病変が接さず、癒着など認めなかったため、同部が発生源であるとは考えにくい。4) については、鼻口蓋嚢胞の31%に粘液腺を認めたこととされているが⁸⁾ 発生報告例はない。5) については、菌原性嚢胞の裏層上皮に扁平上皮細胞、粘液産生細胞や中間細胞を認めるが、筋上皮細胞や唾液腺特有の腺組織構造を認めないため、腺様嚢胞癌や腺癌 (NOS) になる可能性は低いと思われる。しかし、一方では高い割合で埋伏歯に隣接して腺癌 (NOS) を認めることや歯根の上皮性細胞は分化能が高く、異なった細胞に分化する可能性も挙げられている⁵⁾。

上記のことから推察すると、1) の小唾液腺が何らかの要因で異所性に上顎骨内に迷入した上で形質転換し、上顎骨中心性に生じた腺癌 (NOS) である可能性が高いと思われるが、4)、5) の発生起源も完全には否定できない。

腺癌 (NOS) については、速やかな浸潤性発育とともに、転移を形成する高悪性度のものから、緩慢な発育で転移を形成しない比較的良好な経過をたどる悪性度の低いものが報告されている。また、粘表皮癌は被膜を形成せず、比較的良好な経過をたどることが多いとされ、とくに小唾液腺由来で顎骨中心性であるものは予後が良いとされている³⁾。今回の症例においては、腫脹を自覚してから当院で加療するまでの期間が、5か月とやや長いにもかかわらず病変部の著明な変化がなかったことや、被膜を一部認めたこと、転移や隣接臓器への浸潤が認められなかったことなどから、腺癌 (NOS) の中でも比較悪性度の低いものと考えられる。しかし、本症例のように、顎骨内に発生した腺癌 (NOS) に対して推奨される治療法や予後については、統一した見解がないため、厳重な経過観察とともに多施設間での症例の収集および臨床統計的検討が望まれる。

謝辞

稿を終えるにあたり、懇切なるご指導を賜りました本学医学部附属病院病理部 湊 宏助教教授に深遠なる感謝の意を捧げます。

引用文献

- 1) Brookstone, M.S., Huvos, A.G., et al.: Central salivary gland tumors of the maxilla and mandible: a clinicopathologic study of 11 cases with an analysis of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 50: 229-236 1992.
- 2) 森永正二郎: 唾液腺腫瘍の病理組織分類. *病理と臨床* 20: 10-16 2002.
- 3) 石川梧郎監修: 口腔病理学. 改定版, 永末書店, 京都, 1970, 716-775 頁.
- 4) 山中康嗣, 桐田忠昭, 他: 唾液腺腫瘍 90 例の臨床統計的検討. *口腔腫瘍* 11: 1-10 1999.
- 5) Bouquot, J.E., Gnepp, D.R., et al.: Intraosseous salivary tissue: jawbone examples of choristomas, hamartomas, embryonic rests, and inflammatory entrapment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 90: 205-217 2000.
- 6) 二階宏昌, 岡邊治男, 他: 歯学生のための病理学—口腔病理編. 第1版, 医歯薬出版, 東京, 1989, 252-265 頁.
- 7) Eversole, L.R., Sabes, W.R., et al.: Aggressive growth and neoplastic potential of odontogenic cysts. *Cancer* 35: 270-282 1975.
- 8) Waldron, C.A. and Koh, M.L.: Central mucoepidermoid carcinoma of the jaws: report of four cases with analysis of the literature and discussion of the relationship to mucoepidermoid, sialodontogenic, and glandular odontogenic cysts. *J Oral Maxillofac Surg* 48: 871-877 1990.
- 9) Miller, A.S. and Winnick, W.: Salivary gland inclusion in the anterior mandible: report of a case with a review of the literature on aberrant salivary gland tissue and neoplasms. *Oral Surg* 31: 790-797 1971.
- 10) Lepp, H.: Zur Kenntnis des papillär wachsenden schleimigen Cystadenokarzinoms der Mundhöhle. *Beitr Path Anat* 102: 164-186 1939.
- 11) Sonesson, A.: Intra-osseous mucus-secreting and cystic epidermoid carcinoma of the jaw. *Acta Radiol* 34: 25-32 1950.
- 12) Hertz, J.: Mucus-secreting tumours of the jaws. *Acta Chir Scand* 103: 277-292 1952.
- 13) Bumsted, W.D.: Cylindroma of the mandible. *Oral Surg* 8: 546-555 1955.
- 14) Szerlip, L.: Cystic mucoepidermoid carcinoma: report of a case. *Oral Surg* 9: 584-588 1956.
- 15) Tarnai, C.: Mucoepidermoid tumor of the mandible: exarticulation of tumor and insertion of metal prosthesis. *Amer J Surg* 92: 872-876 1956.
- 16) Chaudhry, A.P., Delolph, T.H., Jr., et al.: Mucoepidermoid tumor arising from ectopic minor salivary glands in the maxilla: report of a case. *J Oral Surg* 19: 521-523 1961.
- 17) Rhymes, R., Jr. and Hardin, J.C., Jr.: Mucoepidermoid carcinoma: report of a case. *J Oral Surg* 21: 239-242 1963.
- 18) Bhaskar, S.N.: Central mucoepidermoid tumors of the mandible. *Cancer* 16: 721-726 1963.
- 19) Rzuclido, Zb. and Rzeszotko-Adamiczka, D.: Über einen Mukoepidermoidtumor eines Unterkiefers. *Z Allg Path* 105: 409-412 1964.
- 20) Attenson, M., Kaufman, M., et al.: Mucoepidermoid carcinoma of the mandible: report of a case. *J Oral Surg* 22: 350-354 1964.
- 21) Lacour, M., Reynaud, J., et al.: A case of mucoepidermoid tumor of the mandible. *Bull Soc Md Afr Noire Lang Franc* 11: 73-77 1966.
- 22) Brown, A.M. and Lucchesi, F.: Central mucoepidermoid tumor of the mandible: report of a case. *J Oral Surg* 24: 356-364 1966.
- 23) Weinstein, I.R. and Nagai, I., et al.: Mucoepidermoid tumor of the maxilla: report of a case. *Oral Surg* 23: 1-11 1967.
- 24) Silverglade, L.B., Alvares, O.F., et al.: Central mucoepidermoid tumors of the jaws. *Cancer* 22: 650-653 1968.
- 25) Smith, L.R., Dahlin, D.C., et al.: Mucoepidermoid carcinomas of the jawbones. *J Oral Surg* 26: 387-393 1968.
- 26) Schultz, W. and Whitten, J.B., Jr.: Mucoepidermoid carcinoma in the mandible: report of a case. *J Oral Surg* 27: 337-340 1969.
- 27) Dhawan, I.K., Bhargava, S., et al.: Central salivary gland tumors of the jaws. *Cancer* 26: 211-217 1970.
- 28) Eroschenko, V.P.: Di Fiore 人体組織図譜. 第9版, 南江堂, 東京, 2003, 1-364 頁.