当科における頭頸部腺様嚢胞癌症例の検討

二之宮 貴裕 成田 憲彦 森川 太洋
山本 英之 徳永 貴広 齊藤 寛
木村 有一 藤枝 重治

要旨：当科で1983年4月から2009年12月までに手術を行った腺様嚢胞癌23例（男性12例，女性11例）について検討した。初診時の年齢は28歳から80歳であり，平均64.1歳であった。原発巣は耳下腺7例，顎下腺5例，口腔5例，上顎洞2例，上咽頭2例，中咽頭1例，気管1例であった。対象症例全体の累積10年生存率は69.7%であり，無病生存率は32.9%であった。組織型では充実型において生存率，無病生存率が低い傾向にあった。術後放射線療法は，生存率に有意差は認めなかったが，局所制御率を改善させる可能性が示唆された。予防的頸部郭清術は頸部リンパ節再発を制御可能であるが，肺などの遠隔転移により，長期的には予後に影響しない可能性が考えられる。

キーワード：腺様嚢胞癌，生存率，術後放射線療法，頸部郭清術

Summary Treatment of adenoid cystic carcinoma in the head and neck: A clinical study:

Takahiro Ninomiya, Norihiko Narita, Taiyo Morikawa, Hideyuki Yamamoto, Takahiro Tokunaga, Yutaka Saito, Yuichi Kimura and Shigeharu Fujieda. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

Between 1983 and 2009, 23 patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck were treated with definitive surgery. Twelve patients were male and 11 were female. The mean age of the patients was 64.1 years (with an age range of 28-80). The most common source site was the parotid gland (7 patients), followed by the submandibular gland (5 patients), the oral cavity (5 patients), the maxillary sinus (2 patients), the nasopharynx (2 patients), the mesopharynx (1 patient), and the trachea (1 patient). A retrospective analysis was performed with regard to histological subtypes, treatment, overall survival rate and disease-free survival rate.

The overall 10-year survival rate and 10-year disease-free survival rate were 69.7% and 32.9%, respectively. With regard to histological subtypes, a solid type had a tendency to have a poor prognosis. Also, it was suggested that postoperative radiotherapy could improve local control rates. Although prophylactic neck dissection could reduce cervical lymph node metastasis, it may not affect the long-term prognosis.

Key words: Adenoid cystic carcinoma, Survival rate, Postoperative radiotherapy, Neck dissection

[Received Apr. 25, 2011, Accepted Nov. 8, 2011]

はじめに

腺様嚢胞癌 (adenoid cystic carcinoma) は、頭頸部腫瘍の中では比較的頻度の高い癌腫の一つである¹⁾。全唾液腺腫瘍の約5%に認められ、特に小唾液腺での頻度が高いと言われている¹⁾。性差では男女比はなく、好発年齢は40～60歳である¹⁾。腺様嚢胞癌は篩状型、管状型、充実型に分類でき、管状型の予後が最も良く、充実型の予後が最も悪いとされている²⁾。一般的に、その臨床経過は緩徐であり、短期的な予後は良好であるが³⁾、一方で局所再発や転移がしばしば認められ、長期予後は悪いとされている⁴⁾。予後因子として、腫瘍の大きさ、原発部位、病理組織亜型、神経周囲浸潤、切除断端、術後照射などが検討されているが、腺様嚢胞癌自体の発生頻度がそれほど高くないため、これまでに報告された大規模な検討はない。治療方針としては、基本的に手術が第一選択であるが、神経や血管に沿って原発巣から遠くの部位に浸潤することから、腫瘍の進展範囲の確認が難しく、広範な切除が必要になる^{2,3)}。放射線療法に関しては、切除断端陽性例などに対して、外科的手術との組み合わせが有効とされる報告も多いが⁵⁻⁷⁾、いまだ一定の見解はない。今回われわれは、当科で過去27年間に根治手術を施行され、腺様嚢胞癌と診断された23症例についてretrospectiveに統計学的検討を行ったので、若干の文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

1983年4月から2009年12月までの27年間に、当科で根治手術を行い、病理診断で腺様嚢胞癌と診断された症例は23例であった。性別は男性12例、女性11例で、年齢は28歳から80歳であり、平均64.1歳であった。これらの症例について原発巣、病期、組織亜型、治療法および治療成績についてretrospectiveに統計学的検討を行った。当科の治療方針としては、根治手術が第一選択であり、近年(2000年以降)では原則的に全例に術後照射を行っている。術前診断で頸部リンパ節転移陽性と診断されたのは、口腔原発の1例と顎下腺原発の1例であり、治療的頸部郭清術を施行した(最終病理診断で顎下腺の症例はリンパ節転移を認めなかった)。耳下腺原発で術前に顔面神経麻痺を認めた1例は予防的頸部郭清術を施行した。中咽頭原発T4症例は腫瘍摘出後大胸筋皮弁による再建を行う必要があったため、有茎皮弁のスペースを確保する目的も兼ねて、予防的頸部郭清術を施行した。当科の口腔癌の治療方針は、口腔癌診療ガイドライン⁸⁾に基

表1 原発巣別のT分類

	T1	T2	T3	T4	二次治療例	合計
耳下腺	0	2	3	2	0	7
顎下腺	1	1	2	0	1	5
口腔	0	3	1	0	1	5
上顎洞	0	0	0	1	1	2
上咽頭	0	1	1	0	0	2
中咽頭	0	0	0	1	0	1
合計	1	7	7	4	3	22

気管原発症例(1例)はTMN分類不能

づき、腫瘍径3cm以上のlate T2においては原則的に予防的頸部郭清術を行っている。今回の検討において口腔原発症例は全例late T2以上の症例であり、当科初診時に再発例であった1例を除き、3症例(術前リンパ節転移を認めなかった)については予防的頸部郭清術を施行した。当科初診時に再発症例であった3例については生存率の検討から除外した。生存率の評価は他因死を打ち切りとしたKaplan-Meier法により算出した。

結 果

原発巣は耳下腺7例、顎下腺5例と大唾液腺原発が最も多く、口腔5例、上顎洞2例、上咽頭2例、中咽頭1例、気管1例であった(表1)。病理組織型では充実型が6例、篩状型が7例、管状型が7例であった。当科紹介時に再発症例であった3例は、初診時の診断は不明であった。T分類ではT1が1例、T2が7例、T3が7例、T4が4例認められた(表1)。頸部リンパ節転移が認められたのは口腔(硬口蓋)原発の1例のみであり、N2bであった。遠隔転移は全例に認められなかった。Stage別分類ではStage Iが1例、Stage IIが6例、Stage IIIが7例、Stage IVが5例であった。気管原発の1例はUICC分類に属さないため、TMN分類および病期分類は不能であった。全症例の累積10年生存率は69.7%であり、無病生存率は32.9%であった(図1)。病期別の累積10年生存率は、Stage Iが100%(1例のみで観察期間は53か月)、Stage IIが53.3%、Stage IIIが80.0%、Stage IVが75.0%であった。原発巣部位別の生存率については、上顎洞、上咽頭、中咽頭、気管においては症例数が1～2例となってしまうことから、症例数をある程度まとめるため、今回は大唾液腺(耳下腺、顎下腺)原発とその他原発の症例において比較検討を行った。大唾液腺原発症例の累積10年生存率は90.0%であり、その他の部位の原発症例では76.2%であった。累積10年無

図 1 頭頸部腺様嚢胞癌全症例の累積生存率と累積無病生存率

図 2
(a) 組織亜型別の累積生存率
(b) 組織亜型別の累積無病生存率

病生存率は大唾液腺原発が18.9%であり、その他の部位の原発症例では40%であった。大唾液腺原発群の無病生存率が低い傾向があったが統計学的有意差はなかった。組織型別の累積10年生存率は充実型が53.3%、篩状型が100%、管状型が53.3%であった(図2a)。また、累積10年無病生存率は充実型が0%、篩状型が57.1%、管状型が30.0%であった(図2b)。充実型が生存率、無病生存率とも低い傾向にあったが、統計学的有意差はなかった。治療方法として、手術のみを行った症例が9例で

図 3
(a) 術後放射線の有無で検討した累積生存率
(b) 術後放射線の有無で検討した累積無病生存率

あった。術前化学療法後(pepleomycin)に手術を行った症例が4例であり、そのうち1例は術後化学療法(5-FU)を行った。術前照射を行った後に手術を行い、その後に術後放射線化学療法(carboplatin)を行った症例は1例であった。術後放射線療法を行った症例が6例であり、そのうち2例は化学療法(carboplatin)を併用した。術後照射を施行した症例の累積10年生存率は77.9%であり、累積10年無病生存率は32.1%であった(図3a, b)。術後照射を施行しなかった症例の累積10年生存率は55.5%であり、累積10年無病生存率は29.1%であった(図3a, b)。術後照射に関して累積10年生存率、無病生存率とも両群間に有意差は認めなかった。頸部郭清術を施行した症例の累積10年生存率は66.7%であり、累積10年無病生存率は41.7%であった(図4a, b)。また頸部郭清術を施行しなかった症例の累積10年生存率は71.4%、累積10年無病生存率は30.0%であり、頸部郭清術の有無に関して累積10年生存率、無病生存率とも両群間に有意差を認めなかった(図4a, b)。術前に頸部リンパ節転移が指摘されていた口腔原発の1例を除き、潜在的頸部リンパ節転移を認めた症例はなかった。予防的頸部郭清術を施行した症例では、3例再発が認めら

図 4

- (a) 頸部郭清術の有無で検討した累積生存率
(b) 頸部郭清術の有無で検討した累積無病生存率

れた。その全てが肺転移であり、局所再発、頸部リンパ節転移は認めなかった。術後再発が認められた症例は12症例であり、全例が5年以内に再発が認められた。腫瘍最大径と再発までの期間の間に相関関係は認められなかった。1年以内と特に早期に再発が認められた症例は2例あった。1例は耳下腺原発症例で術前に顔面神経麻痺を認めていた症例であり、術後6か月で頸部リンパ節転移を認めた。外来通院でUFT内服を行ったが、徐々に増大傾向を認め、術後9か月で両肺転移を認め、術後1年3か月で原病死となった。もう1例は上咽頭原発の症例であり、経口蓋的に腫瘍を全摘出し、術後照射を行ったが、術後1年で局所再発を認めた。摘出手術を行い、化学療法(carboplatin, ppepcomycin)を行ったが、治療効果なく術後1年2か月で頸椎転移を認めた。術後1年9か月で原病死となった。

考 察

腺様嚢胞癌は一般に発育が緩徐であり、担癌状態でも生存期間が長い³⁾。一方で、長期にわたる経過観察では、再発により生存率の低下が確実に認められる⁹⁾。国内の報告では、累積5年生存率は62～

86%、累積10年生存率は34～62%であった^{4, 10-13)}。今回の検討では累積5年生存率は88.5%、累積10年生存率は69.7%であり、国内の報告と同等の治療成績であった。

大唾液腺に比べて小唾液腺原発の頻度が高いと言われているが¹⁾、今回の検討では大唾液腺原発の症例は12例(52%)であった。

腺様嚢胞癌は病理組織学的に篩状型、管状型、充実型に分類される。管状型の予後が最も良好であり、充実型が予後不良、篩状型がその中間型であることが知られている^{2, 4)}。今回の検討でも有意差は認められなかったものの、充実型では予後不良の傾向が認められた。また、Chenら⁵⁾は局所制御に関して神経周囲浸潤陽性、major nerve浸潤陽性例が有意に予後不良であったと報告している。当科の過去の症例の病理レポートでは脈管浸潤や神経浸潤については記載のないものが多く、またプレパラート中にそのような浸潤像がないからと言って、腫瘍自体の浸潤能を正確に判断することは困難であると考え、特に今回の様な症例数の限られた研究では検討しなかった。この点に関してはぜひ今後の検討課題としたいと考える。

原発巣の大きさと予後との関連について、Chenら⁵⁾は局所制御率が、T4が有意差をもってT1～T3より悪かったと報告している。今回の検討ではStage I, IIとStage III, IVの間で、生存率、局所制御率は有意差を認めなかった。Stage IIの累積10年生存率が不良であった要因として、組織亜型が充実型であった症例が4例(50%)であったことが考えられる。また原発巣の部位、組織亜型について生存率に有意差なく、原発巣と再発期間について一定の傾向が認められなかったことから、諸家の報告にもあるように、局所制御に関しては、初回手術における安全域を含めた完全切除の成否が重要であると考えられた^{4, 11, 12)}。

当科の治療方法としては、可能な限り外科的手術を行うことを第一選択とし、2000年以降では術後確定診断が得られた後に術後照射を追加している。放射線治療については、切除断端陽性例などに対して、外科的手術との組み合わせが有効とされる報告も多いが^{5-7, 14)}、いまだ統一された見解は得られていない。今回の検討においては7例(35%)の症例で根治手術の後に術後照射を施行した。10年間の観察期間においては生存率、無病生存率に有意差を認めなかったが、20～50か月程度においては術後照射を行った症例の無病生存率に関しては良好である傾向があった。術後照射は最終的な無病生存率自体を改善しているのではなく、再発を遅らせて一時

的な局所制御率を改善させている可能性も考えられる。しかしながら今回の検討では、症例数も限られている retrospective な解析のため、照射群、非照射群で完全な matched-pair 解析ではない。現在、術後照射を行った症例は術後5年以内で外来経過観察中の症例が多く、術後照射が最終的な予後に寄与するかは、今後症例数および観察期間を重ねて改めて検討が必要と考えられる。

中咽頭原発の T4 症例、耳下腺原発で顔面神経麻痺を認めた症例、口腔原発で late T2 以上の潜在的頸部リンパ節転移の高危険群と判断された症例については、予防的に頸部郭清術を行った。腺房細胞癌や腺様嚢胞癌などの低悪性度癌では潜在的頸部リンパ節転移率は低く、術前に診断確定が得られれば予防的頸部郭清術は不要とする報告もあるが^{15, 16)}、耳下腺悪性腫瘍は穿刺吸引細胞診の正答率が低く^{9, 17)}、確実な組織型の術前診断は困難である。また腺様嚢胞癌は長期的には頸部リンパ節転移や遠隔転移を認める症例が多い⁹⁻¹²⁾。そのため、原発巣の部位、原発巣の大きさ、自覚症状などを総合して、潜在的頸部リンパ節転移の高危険群と考えられた5症例について、予防的頸部郭清術を施行した。今回の検討では、頸部郭清術施行群、非施行群間に累積10年生存率、累積10年無病生存率ともに有意差は認められなかった。また、術後病理診断で潜在的頸部リンパ節転移を認めた症例はなかった。頸部郭清術非施行群では、治療後経過観察中にリンパ節転移を認めた症例が3例あったが、一方で予防的頸部郭清術施行群では頸部再発の症例はなく、肺転移が3例で認められた。したがって、予防的頸部郭清術は頸部リンパ節再発を制御可能であるが、肺などの遠隔転移により、長期的には予後に影響しない可能性が考えられる。今回の検討により、術前診断にて腺様嚢胞癌と診断が得られている症例に関しては、予防的頸部郭清術は不要である可能性が示唆されるが、今後も症例数を重ねて継続的検討を行う必要がある。

まとめ

- 1) 当科で根治手術を行った腺様嚢胞癌 23 症例について統計学的検討を行った。
- 2) 対象症例全体の累積 10 年生存率は 69.7% であり、無病生存率は 32.9% であった。
- 3) ステージ分類、原発巣の部位において生存率、無病生存率に有意差は認められなかった。
- 4) 充実型では生存率、無病生存率が低い傾向にあった。
- 5) 術後放射線療法に関しても統計学的有意差を

認めなかったが、局所再発を遅らせ、一定期間局所制御率を改善させる可能性が考えられる。

6) 予防的頸部郭清術は頸部リンパ節再発を制御可能であるが、肺などの遠隔転移により、長期的には予後に影響しない可能性が考えられる。

文 献

- 1) 長尾俊孝, 長尾孝一: 病理学的診断. 頭頸部腫瘍, 21 世紀耳鼻咽喉科領域の臨床 (野村恭也, 他論), 17: 83-84, 中山書店, 東京, 2000.
- 2) 沼田 勉, 今野昭義, 寺田修久: 唾液腺癌. 頭頸部腫瘍, 21 世紀耳鼻咽喉科領域の臨床 (野村恭也, 他論), 17: 413-414, 中山書店, 東京, 2000.
- 3) 堀内純一, 大川智彦: 比較的まれな腫瘍. 頭頸部腫瘍の放射線治療—よりよい QOL と集学的治療—, 309-311, 金原出版, 東京, 1993.
- 4) 細川誠二, 望月大極, 岡村 純, 他: 頭頸部原発腺様嚢胞癌の臨床的検討. 頭頸部癌, 33: 578-581, 2008.
- 5) Chen AM, Bucci MK, Weinberg V, et al: Adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated by surgery with or without postoperative radiation therapy; Prognostic features of recurrence. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66: 152-159, 2006.
- 6) Umeda M, Nishimatsu N, Yokoo S, et al: The role of radiotherapy for patients with adenoid cystic carcinoma of the salivary gland. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 89: 724-729, 2000.
- 7) Avery CME, Moody AB, McKinna FE, et al: Combined treatment of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. Int J Oral Maxillofac Surg 29: 277-279, 2000.
- 8) 日本口腔腫瘍学会, 日本口腔外科学会編: 頸部転移巣の治療. 科学的根拠に基づく口腔癌診療ガイドライン—2009 年度版. 106-107, 金原出版, 東京, 2009.
- 9) 蛭原康宏, 朝蔭孝宏: 腺様嚢胞癌の治療方針は. JOHNS, 26(2): 214-217, 2010.
- 10) 石田晃弘, 小池修治, 那須 隆: 当科における頭頸部原発腺様嚢胞癌症例の検討. 頭頸部癌, 30: 594-599, 2004.
- 11) 鈴木政博, 鹿野真人, 松塚 崇, 他: 当科における頭頸部腺様嚢胞癌症例. 頭頸部癌, 30: 600-607, 2004.
- 12) 綾田寅之進, 倉富勇一郎, 熊本芳彦, 他: 頭頸部腺様嚢胞癌の臨床的検討. 耳鼻, 51: 108-114, 2005.
- 13) 坂本菊男, 津田祥夫, 高根陽子, 他: 大唾液腺悪性腫瘍 123 例の検討. 頭頸部癌, 32: 499-505, 2006.
- 14) Le QT, Birdwell A, Terris DJ, et al: Postoperative irradiation of minor salivary gland malignancies of the head and neck. Radiotherapy and Oncology 52: 165-171, 1999.
- 15) 岩井 大: 耳下腺癌の治療方針と手術手技. 頭頸部癌, 33: 248-253, 2007.
- 16) 宮崎真和: 唾液腺悪性腫瘍における頸部廓清の適応は. JOHNS, 26(2): 223-225, 2010.
- 17) 岩井 大, 山下敏夫, 泉川雅彦, 他: 耳下腺腫瘍に対する術中迅速病理組織診の検討. 日耳鼻, 102: 1227-1233, 1999.