耳下腺多形腺腫由来筋上皮癌の1例

川 田 晃 弘^{1,2)} 宮 本 佳 人²⁾

要旨：WHO 分類において，筋上皮癌は1991年の改訂で加わり，多形腺腫由来癌は2005年の改訂で独立した。多形腺腫由来癌は全唾液腺腫瘍の3.6%，悪性唾液腺腫瘍の11.6%を占める腫瘍であり，筋上皮癌は，全唾液腺腫瘍の中で発生頻度が0.2～0.5%のまれな腫瘍である。

今回われわれは，多形腺腫由来癌の癌成分として筋上皮癌を認めた1例を経験したので，文献的考察を加えて報告する。症例は75歳女性。15年前に検診で右耳下部腫瘤を指摘されており，徐々に増大したため当院紹介となった。右耳下腺浅葉に22×24mmの境界明瞭な腫瘤を認め，穿刺吸引細胞診でclassⅢ a多形腺腫疑いであった。その後1年間受診なく，再診時に腫瘍の増大を認めたため，悪性化の可能性も考慮し，右耳下腺浅葉切除術を施行した。術後病理は多形腺腫由来癌で悪性部分は筋上皮癌であった。現在術後2年9か月経過しているが再発や転移を認めず外来にて経過観察中である。

キーワード：耳下腺，筋上皮癌，多形腺腫由来癌

Summary A case of myoepithelial carcinoma ex pleomorphic adenoma of parotid gland:

Akihiro Kawata^{1,2)} and Yoshito Miyamoto²⁾. ¹⁾ Department of Otorhinolaryngology/Head & Neck Surgery Ehime University, School of Medicine, ²⁾ Department of Otorhinolaryngology, Jyuzen General Hospital

Myoepithelial carcinoma (MEC) was first treated as a separate tumor by the World Health Organization (WHO) in 1991. MEC is a rare malignant salivary gland tumor with a reported incidence of 0.2～0.5% of all salivary gland tumors. We report a case of MEC ex pleomorphic adenoma of a parotid gland in a 75-year-old female with a review of the literature. The patient was referred to our hospital for further evaluation of her right parotid gland tumor. Surgical dissection was performed. Histopathologically, the tumor was composed of a pleomorphic adenoma; there was a rupture of the fibrous capsule and tumor cells had slightly invaded the surrounding tissues.

Immunohistochemical staining showed positive for S-100 protein, α -SMA (smooth muscle actin), and GFAP (glial fibrillary acidic protein).

The postoperative histopathologic examination confirmed the diagnosis of MEC ex pleomorphic adenoma.

For 2 years and 9 months post-operatively, there was no evidence of local recurrence or distant metastasis. We should follow-up carefully.

Key words: parotid gland, myoepithelial carcinoma, carcinoma ex pleomorphic adenoma

[Received Sep. 8, 2014, Accepted Apr. 24, 2015]

はじめに

耳下腺悪性腫瘍は頭頸部悪性腫瘍の中で5%以下と比較的頻度の低い腫瘍である。2005年のWHO

分類では病理組織学的に悪性は23種類に分類されており¹⁾，多彩な組織像を呈するために診断，治療方針の決定に迷うことが少なくない。また，耳下腺悪性腫瘍は大学附属病院で年間平均3例程度と推定されており²⁾，一施設あたりの症例数が少ないため，まれな組織型ではまとまった報告は難しいと思

¹⁾ 愛媛大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科

²⁾ 一般財団法人積善会十全総合病院耳鼻咽喉科

[平成26年9月8日受付，平成27年4月24日受理]

える。しかしながら、耳下腺悪性腫瘍は組織型によりその生物学的態度が規定されることが多いため³⁾、組織型の把握および報告の集積は臨床において重要な意味を持つと考える。

今回われわれは、癌腫部分が筋上皮癌であった耳下腺多形腺腫由来癌の1例を経験した。多形腺腫由来癌は多形腺腫内に、あるいは多形腺腫から発生した癌腫と定義され、全唾液腺腫瘍の3.6%を占め、多形腺腫の6.2%、全悪性唾液腺腫瘍の11.6%を占める⁴⁾。癌腫としては腺癌 NOS、唾液腺導管癌、未分化癌の頻度が高く、癌腫部分として筋上皮癌はまれである⁴⁾。筋上皮癌の生物学的態度は低悪性度のものから高悪性度を示すものまで多様であり、予後や治療方針については確立されていないため、症例の集積が必要と考え、今回1例報告ではあるが若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：75歳、女性。

主訴：右耳下部腫瘍。

現病歴：15年前に検診で右耳下部に米粒大の腫瘍を指摘されていた。その後徐々に増大し、2011年3月中旬に近医を受診し、4月上旬当院紹介され受診した。

既往歴：糖尿病、左慢性中耳炎。

初診時局所所見：右耳下部に約30mmの弾性硬で可動性良好な無痛性腫瘍を認めた。皮膚の発赤や頸部リンパ節腫脹は認めなかった。顔面神経麻痺も認めなかった。

画像検査：CTでは右耳下腺浅葉に24×20mmの境界明瞭な腫瘍があり、内部は比較的均一で、一部石灰化を認めた。造影効果は中等度で若干不均一であった。MRIでは、周囲との境界は明瞭でT1強調画像ではほぼ均一な低信号を示し、T2強調画像ではやや高信号であった。造影効果は中等度で比較的

均一であった。

経 過

初診時の穿刺吸引細胞診では、それほど強い核異型は見られなかったが多形腺腫からのような腫瘍性の密な細胞塊が得られclassⅢaであった。高齢女性の単発性の耳下腺腫瘍であり、まずは多形腺腫を疑い、画像上も多形腺腫として矛盾しない所見であった。患者には、多形腺腫は長年の経過で悪性化する可能性があることを説明し手術を勧めた。患者本人の都合上、2か月後に受診し手術日程を決める予定であったが、その後1年間受診なく、2012年4月中旬、右耳下部腫瘍が少し大きくなったとして受診した。再診時、右耳下部の腫瘍は約40mmに増大していた。痛みや顔面神経麻痺は認めなかった。画像検査上もMRIで初診時22×24×31mmから再診時39×29×40mmと増大を認めた。周囲との境界は比較的明瞭であり、明らかなリンパ節腫脹は認めなかった(図1)。

1年で明らかに増大傾向があるため、悪性化の可能性も説明し手術を勧めた。播種リスクを回避するため細胞診の再検は行わなかった。

手術：悪性の可能性も考慮したが、初診時の細胞診が良性であり、術前顔面神経麻痺や痛みがなく、有意なリンパ節腫脹も認めなかったため、2012年5月下旬右耳下腺腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は浅葉に限局しており、周囲への浸潤を疑うような癒着は認めなかった。顔面神経は腫瘍と癒着なく温存した。術野に有意なリンパ節腫脹は認めなかった。

病理組織学的所見：摘出標本は長径40mmであった。HE染色において、一部では上皮成分と軟骨、粘液腫様の間質部分からなる結節を認め、多形腺腫として矛盾しない像であったが、大部分では連続してN/C比の高い類円形細胞が管状～索状、充実性に増殖していた。線維性被膜に覆われており概ね境

図1 再診時(1年後)MRI(T1 + Gd) 39×29×40mm

図 2 病理組織像 (HE 染色)

多形腺腫として矛盾しない部分もあるが、被膜外への浸潤や daughter nodule の形成がみられ悪性の所見を認めた。

界明瞭であったが、被膜を破壊して被膜外への浸潤を認めたり、隣接して大小の daughter nodule の形成がみられたりした。以上のことより悪性の所見と考えられ、多形腺腫由来癌に相当する病理像と診断された (図 2)。脈管侵襲はなく、切除断端は陰性であった。

被膜外浸潤や daughter nodule の形成を認める癌腫部分の免疫染色では、筋上皮マーカーである S-100 蛋白や α -SMA (smooth muscle actin) が陽性で筋上皮癌と診断された。また、筋上皮の腫瘍性増殖のマーカーである GFAP (glial fibrillary acidic protein) も陽性であった。P53 は 10% 陽性、Ki-67 (MIB-1) 陽性率は 1 割以下であった。

術後経過：術後顔面神経麻痺は認めなかった。患者に病理結果を説明し、良性に準じた術式であったため、術後照射も提案したが希望されなかった。術後 7 か月目の造影 MRI では局所再発や頸部リンパ節転移は認めず、約 1 年経過時点の PET-CT でも異常集積は認めていない。現在術後 2 年 9 か月経過し再発や転移は認めず、外来にて慎重に経過観察中である。

考 察

本症例は多形腺腫由来癌であるが、癌腫部分が筋上皮癌という点でまれな症例と言える⁴⁾。筋上皮癌は 1991 年 WHO 分類の改訂 (第 2 版) で新たに加わった組織型で、全唾液腺腫瘍の中で発生頻度が 0.2 ~ 0.5% のまれな腫瘍である^{5,6)}。

1. 疫学

図 3 本邦における頭頸部領域の筋上皮癌の症例 1991 年から 2013 年末までの本邦における頭頸部領域の筋上皮癌の論文報告 78 症例の発生部位

発生部位については、海外では筋上皮癌は耳下腺に多く、次いで小唾液腺 (大部分が口蓋)、顎下腺が多いと報告されている⁷⁾。一方、本邦では、小唾液腺が最多との報告が多くみられる^{8,9)}。1991 年から 2013 年末までで、われわれが渉猟しえた本邦における頭頸部領域の筋上皮癌の論文報告は和文、英文あわせて 78 症例で、小唾液腺が 34 例 (43.6%) と最多で、次いで耳下腺 23 例 (29.5%)、顎下腺 8 例 (10.3%) であった (図 3)。

筋上皮癌は、多形腺腫や良性の筋上皮腫から悪性

表 1 本邦における頭頸部領域の多形腺腫由来筋上皮癌 21 症例
O：手術，R：放射線治療，C：化学療法

年齢	性別	報告者	部位	治療	脈管侵襲	腫瘍径 (cm)	経過
17 か月	女	Asai ら (1995)	下顎 (異所性唾液腺)	C + O	不明	2.5×2	8 か月原病死
56	女	金子ら (1998)	口蓋	O	不明	1.2	3 年 8 か月 非担癌生存
62	女	Suzuki ら (1998)	耳下腺	O	+	3.5	術後 9 か月で原病死
73	女	Kuwabara ら (1998)	口蓋	記載なし	+	5	記載なし
61	女	Nagao ら (1998)	耳下腺	O + R	—	8	7 年で再発，担癌生存
50	女		耳下腺	O + R	+	4	11 年非担癌生存
51	男		耳下腺	O	—	4	10 年非担癌生存
81	女		耳下腺	O + R	+	5	1 年で原病死
56	男		耳下腺	O + R	+	5.5	11 か月で原病死
74	男		顎下腺	O	+	3.5	非担癌生存
79	男	伊藤ら (2001)	口蓋	O	不明	3	再発 108 か月他病死
62	女	Yoshizaki ら (2002)	口蓋	O	不明	記載なし	1 年 8 か月 非担癌生存
70	男	宇高ら (2003)	副咽頭間隙	O + R + C	不明	3.5	3 か月原病死
50	男	岡崎ら (2005)， 長谷川陽 (2006)	口蓋	O	不明	4.8×4.8×5.6	術後 2 年非担癌生存
53	男	駄阿 (2007)	耳下腺	O	不明	4.5×3.5×3	担癌生存 (術後 4 か月で局所再発)
53	男	Ohba (2009)	耳下腺	O + C	不明	6	手術から 3 年後，原病死
72	女	工藤ら (2010)	口蓋	O	不明	4×3.8×3.2	術後 4 年 4 か月 非担癌生存
65	男	甲斐ら (2011)	耳下腺	O	不明	4	術後 7 年で肝転移，担癌生存
73	女	松本 (2012)	耳下腺	O2 回，骨転移 に R	+	5×2.5	術後 8 年担癌生存 (骨転移，肺転移あり)
51	女	平賀ら (2012)	顎下腺	O→再発 O2 回， 縦隔転移に C	+	2.5×2×1.5	17 年 担 癌 生 存 (縦隔肺転移あり)
70	男	Ariyoshi ら (2012)	舌下腺	O	不明	1.5×1.5	術後 5 年 10 か月 非担癌生存

転化する例と de novo に発生する例があり，過去の国内外の報告では，約 60～70% が良性腫瘍からの悪性転化で，残りの約 30～40% が de novo に発生するとされている^{6, 7, 10)}。

本邦論文 78 症例において，発生が不明の 35 例を除いた 43 例中で良性腫瘍からの悪性転化は 27 例 (62.8%)，de novo 発生を疑うものは 16 例 (37.2%) と過去の報告と同様の結果であった。悪性転化 27 例のうち，多形腺腫由来のものが 21 例 (77.8%) と大部分を占めた。好発部位については，多形腺腫由来の症例では耳下腺が 10 例，小唾液腺が 6 例と耳下腺に多くみられたのに対して，de novo 症例では耳下腺 6 例，小唾液腺 5 例とほとんど差を認めな

かった。

2. 治療と予後について

本邦頭頸部領域の多形腺腫由来筋上皮癌 21 症例 (表 1) のうち，治療法と予後の記載のあった 20 症例について検討した。手術単独が 11 例と最多で，手術および放射線治療が 5 例，手術および化学療法が 3 例，手術および放射線と化学療法が 1 例であった。非担癌生存例 9 例全てが手術を施行されており，うち 7 例が手術単独であった。一方，原病死の症例 6 例のうち 5 例は複数の治療法を併用されていた (図 4)。

従来から言われているように，筋上皮癌の治療は手術が第一選択となり⁷⁻⁹⁾，手術で完全に摘出でき

図 4 治療と予後 (本邦頭頸部領域の多形腺腫由来筋上皮癌 20 症例)

図 5 脈管侵襲と予後 (本邦頭頸部領域の多形腺腫由来筋上皮癌 19 症例)

た症例は予後が良い¹³⁻¹⁵⁾。遺残や再発に対しての追加治療としては放射線治療が多く選択され、次いで化学療法も考慮されている。

3. 予後因子について

多形腺腫由来癌では組織型や組織学的進展度が予後因子として有用であることが知られている。駄阿⁴⁾は予後因子として①脈管侵襲, ②腫瘍径 (2.5cm 以上), ③組織型, ④癌の占有率 (50% 以上), ⑤浸潤の程度 (非浸潤型, 微小浸潤型, 浸潤型) が関係すると述べている。

多形腺腫由来筋上皮癌 21 症例 (表 1) 中, 予後因子と予後の記載のある 19 症例に関して, 論文中に確認できる予後因子①脈管侵襲と②腫瘍径について検討した。観察期間は 3 か月 (原病死) ~ 11 年 (非担癌生存) で, 予後は非担癌生存例, 担癌生存例, 原病死, 再発他病死に分類した。非担癌生存例で最も観察期間が短い症例は術後 1 年 2 か月であった。脈管侵襲を認めなかった症例は 2 例で, 非担癌生存例と担癌生存例がそれぞれ 1 例であった。一方, 脈管侵襲を認めた症例は 7 例で, 非担癌生存例 2 例, 担癌生存例 2 例, 原病死 3 例であり, 脈管侵

図 6 腫瘍径と予後 (本邦頭頸部領域の多形腺腫由来筋上皮癌 19 症例)

襲を認めた症例にのみ原病死を認めた (図 5)。腫瘍径 2.5cm 未満の症例は 2 例だけであったが, 2 例とも非担癌生存例であった。2.5cm 以上の症例は 17 例で非担癌生存例 5 例, 担癌生存例 5 例, 原病死 6 例, 再発他病死 1 例であった (図 6)。

以上のことより, 組織型が筋上皮癌でも, 一般的な多形腺腫由来癌の予後因子である脈管侵襲および

腫瘍径が参考になるのではないかと考えた。

唾液腺悪性腫瘍の予後因子として Nagao らは p53 の過剰発現，細胞増殖能の高さが臨床的予後不良に関連すると報告している。また，細胞増殖能の指標として Ki-67 は，悪性度や予後との関係が注目されている⁶⁾。

本症例の予後を評価すると，治療に関しては手術で腫瘍を完全に摘出できていると考えており，病理学的にも脈管侵襲がなく，Ki-67 陽性率は 1 割以下で細胞増殖能は高くないという点では予後良好の部類に入るが，腫瘍径が 2.5cm 以上で p53 が陽性という点では予後不良の部類に入る。どの予後因子が最も予後に反映するかは現時点では明確になっておらず，本症例が予後不良ではないとは判断できない。筋上皮癌の 5 年生存率は 62%～77.4% と言われており^{8,11)}，長期間を経てから再発や遠隔転移を認める症例^{6,12)}もあり，長期観察症例の予後検討が必要であり，本症例も今後慎重な経過観察が必要であると考えている。

今後とも，各症例で治療法および駄阿⁴⁾，Nagao⁶⁾らが提案する予後因子を評価し，その関連性を検討することが，筋上皮癌の臨床的な治療方針を確立するために重要であると考えている。

ま と め

まれな多形腺腫由来筋上皮癌の 1 例を経験したので，文献的考察を加えて報告した。組織型が筋上皮癌であっても多形腺腫由来癌の予後因子が参考になるのではないかと考えた。耳下腺癌のまれな組織型については，今後も症例の集積により，生物学的態度に基づいた予後や治療方針の確立が期待される。

謝 辞

稿を終えるに当たり，病理診断に関してご協力いただいた広島市立広島市民病院病理診断科の守都敏晃先生に感謝いたします。

本論文の要旨は，第 24 回日本頭頸部外科学会（2014 年 1 月 30 日，高松市）において口演した。

著者は申告すべき利益相反を有しない。

文 献

- 1) Barnes L, Evenson JW, Reichart P, et al: World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of the Head and Neck Tumors. IARC Press; 2005.
- 2) 河田 了：耳下腺腫瘍の臨床. 日耳鼻, 116 : 941-946, 2013.
- 3) 長尾俊孝：耳下腺腫瘍臨床の最前線—耳下腺腫瘍の病理診断—. 頭頸部, 34 : 372-378, 2008.
- 4) 駄阿 勉：多形腺腫由来筋上皮癌の一例. 病理と臨床, 25 : 596-597, 2007.
- 5) 小川郁子：筋上皮癌. 唾液腺腫瘍アトラス. 第 1 版 : 128-129, 金原出版, 東京, 2005.
- 6) Nagao T, Sugano I, Ishida Y, et al.: Salivary gland malignant myoepithelioma; a clinicopathologic and immunohistochemical study of ten cases. Cancer 83 : 1292-1299, 1998.
- 7) Savera AT, Sloman A, Huvos AG, et al: Myoepithelial carcinoma of the salivary glands: a clinicopathologic study of 25 patients. AmJ Surg Pathol 24 : 761-774, 2000.
- 8) 亀倉隆太, 浅野勝士, 平尾元康, 他：喉頭原発の悪性筋上皮腫の 1 例. 耳喉頭頸, 78 : 881-886, 2006.
- 9) 新美奏恵, 新垣 晋, 中里隆之, 他：舌下腺に発生した筋上皮癌の 1 例. 口腔腫瘍, 24 : 113-120, 2012.
- 10) 上前泊功, 田淵経司, 和田哲郎, 他：顎下腺悪性筋上皮腫例. 耳鼻臨床, 96 : 237-243, 2003.
- 11) Tortoledo ME, Luna MA, Batsakis JG, et al: Carcinoma ex pleomorphic adenoma and malignant mixed tumors. Histomorphologic indexes. Arch Otolaryngol. 110 : 172-176, 1984.
- 12) 山田哲司, 清水進一, 小林 寛, 他：長期経過中に再発および転移を来した下口唇悪性筋上皮腫の一例. 聖隷浜松病院誌, 1 : 34-38, 2001.
- 13) 宇高 毅, 藤吉達也, 平木信明, 他：副咽頭間隙に発生した多形腺腫内悪性筋上皮腫の 1 例. 耳鼻, 49 : 184-189, 2003.
- 14) 工藤香児, 佐藤輝幸, 石川和夫：軟口蓋の多形腺腫より発生した Myoepithelial Carcinoma 例. 耳鼻臨床, 129 : 76-80, 2010.
- 15) 由良いづみ, 零 治彦, 加藤健司, 他：硬口蓋原発低悪性筋上皮腫の 1 例. 徳島赤十字病医誌, 9 : 77-82, 2004.