外耳道腺様嚢胞癌の治療経験

高橋正克 内木幹人

要旨：外耳道腺様嚢胞癌はまれな疾患である。1997年から2014年に治療を行った外耳道腺様嚢胞癌5例の検討を行った。自覚症状は耳痛が最も多く認められた。進行度分類はT1：3例，T2：1例，T4：1例であった。早期症例では側頭骨外側切除術を行い，T4症例に対しては側頭骨亜全摘術および術後照射を行った。全例で原発巣再発は認めていないが，T4症例は肺転移により原病死している（経過観察期間：15～210か月：平均102.4か月）。治療は一塊切除術による手術治療と適切な術後照射が標準となる。早期診断が重要であり，持続性の耳痛を認める場合には常に悪性腫瘍の可能性を念頭におく必要があると考える。

キーワード：腺様嚢胞癌，外耳道癌，耳痛

Summary Adenoid cystic carcinoma of the external auditory canal:

Masakatsu Takahashi and Mikito Naiki. Department of Otolaryngology, Kariya Toyota General Hospital

Adenoid cystic carcinoma (ACC) of the external auditory canal (EAC) is rare, and so protocols for its treatment and management have not yet been established. We analyzed the treatment modalities used and the outcome of 5 patients with ACC of the EAC treated between 1997 and 2014, including 1 man and 4 women. The mean age of the patients was 51.4 years (range, 27 to 67 years). Ear pain was the most common complaint, observed in 4 of 5 patients. The clinical stage according to the Pittsburgh staging system was T1 in 3 patients, T2 in 1 patient, and T4 in 1 patient. Lymph node metastasis was observed in the 1 patient with T4 stage tumor. All the patients underwent surgical treatment. The 3 patients with T1 stage tumors and the 1 patient with T2 stage tumor underwent lateral temporal bone resection. The 1 patient with T4 stage tumor underwent subtotal temporal bone resection, total parotidectomy, and neck dissection, as well as postoperative adjuvant radiotherapy owing to the advanced T and N stages. All patients were pathologically confirmed to have a tumor-free margin. None of the 5 patients developed local recurrence, but the 1 patient with T4 stage tumor developed pulmonary metastases 37 months after surgery. Thus, early diagnosis is important and the possibility of malignant neoplasms should be considered while evaluating patients with continuous ear pain. En-bloc resection with wide local margins is useful to cure ACC of the EAC. Postoperative adjuvant radiotherapy can be used for patients with advanced T-stage tumors, but may not be necessary for patients with early T-stage tumors resected with a negative margin.

Key words: adenoid cystic carcinoma, external auditory canal, ear pain

[Received May 13, 2015, Accepted Oct. 21, 2015]

はじめに

外耳道癌の発症頻度は頭頸部癌全体の約1%と低く比較的まれな疾患である¹⁾。組織分類では扁平上皮癌が最も多く、腺様嚢胞癌の発症頻度は外耳道癌全体の10から20%程度である^{2,3)}。このため外耳道腺様嚢胞癌についてのまとまった治療成績の報告はきわめて少なく、治療方針の検討も困難な状況である。そこで今回われわれが経験した外耳道腺様嚢胞癌5例の治療成績を検討し、若干の文献的考察を加えて報告する。

対 象

1997年から2014年の18年間に治療を行った外耳道癌新鮮例は20例であった。組織型の内訳は扁平上皮癌13例(65.0%)、腺様嚢胞癌5例(25.0%)および基底細胞癌2例(10.0%)であった。この腺様嚢胞癌5例について年齢、性別、主訴・所見、病期、病理学的悪性度、治療法および治療成績の検討を行った。症例の一覧を表1に示す。

結 果

1) 年齢、性別および患側

年齢は27歳から68歳で平均51.4歳、性別は男性1例(20%)、女性4例(80%)であった。患側は右耳3例、左耳2例であった。

2) 主訴、所見

4例で耳痛症状を認めている。このうち外耳道に腫瘍、腫脹などの所見が認められたのは2例のみであった。外耳道内に所見が認められなかった2例のうち1例は耳介周囲の硬結を認めたが、もう1例では明らかな臨床所見は認められておらず、精査のために施行したMRIにて腫瘍の存在が疑われ、同部よりの生検にて診断されている。自覚症状出現から診断までの病期期間は1か月から54か月で平均22か月であった。

3) 病期

Arriagaら⁴⁾が提唱したPittsburg分類による病

期分類を行った。同時期に治療を行った外耳道扁平上皮癌と比較する。扁平上皮癌13例中再評価が可能であった12例では、T1が3例(25%)、T3が6例(50%)、T4が3例(25%)であり、治療開始時にリンパ節転移を認めたのはT3の6例中2例とT4の3例中2例であった。一方腺様嚢胞癌ではT1が3例(60%)、T2が1例(20%)、T4が1例(20%)であり、治療開始時にリンパ節転移を認めたのはT4の1例のみであった。いずれの組織型でも治療開始時に遠隔転移を認めた症例はなかった。

4) 病理学的悪性度

Szantoら⁵⁾が耳下腺腺様嚢胞癌に対して提唱した病理学的悪性度分類に準じて分類を行った。分類に際しては保存されていた検体について当院の病理学医による再評価を行っている。その結果はGrade I：2例、Grade II：2例およびGrade III：1例であった。

5) 治療法

治療経過を表2に示す。全例で手術治療を行っており、T1の3例とT2の1例で側頭骨外側切除術を行い、T4症例に対しては側頭骨垂全摘術を行った。またT4症例では手術時に下顎関節突起の合併切除、耳下腺全摘術および頸部郭清術を行った。切除標本の術後病理診断ではすべての症例で切除断端陰性であった。側頭骨外側切除術を施行した4例は全て手術単独で治療を行ったが、側頭骨垂全摘術をおこなった症例5に対しては術後放射線治療を行っている。

6) 治療成績

経過観察期間は最長17年6か月、最短1年3か月であり。T1の2例で10年以上の経過観察が行えている。全ての症例で原発巣再発は認められていない。T1、T2の4例についてはいずれも無病生存が得られているが、T4N2であった症例5は治療開始後2年1か月で多発性肺転移が認められ、2年8か月で原病死している。

表1 症例一覧

症例	性別	年齢	基礎疾患	患側	症状	所見	病期期間 (月)	T	N	M	Grade
1	女	35	—	左	耳痛	—	12	1	0	0	I
2	女	64	—	左	耳痛	外耳腫瘍	37	1	0	0	I
3	男	68	—	右	耳痛	外耳腫瘍	6	1	0	0	II
4	女	63	RA	右	外耳腫脹	外耳腫脹	1	2	0	0	III
5	女	27	—	右	耳痛	耳介周囲の硬結	54	4	2b	0	II

RA：慢性関節リウマチ、Grade：病理学的悪性度分類⁵⁾

表 2 治療経過

症例	手術治療		切除断端	術後照射	再発	再発時期	転機	観察期間
	原発切除	併用手術						
1	LTBR	—	陰性	—	—	—	NED	17 年 6 か月
2	LTBR	—	陰性	—	—	—	NED	14 年 10 か月
3	LTBR	—	陰性	—	—	—	NED	6 年 5 か月
4	LTBR	—	陰性	—	—	—	NED	1 年 3 か月
5	STBR	TP, ND	陰性	50Gy	多発肺転移	2 年 1 か月	DWD	2 年 8 か月

LTBR：側頭骨外側切除術，STBR：側頭骨亜全摘術，TP：耳下腺全摘術，ND：頸部郭清術
NED：非担癌生存，DWD：原病死

図 1 症例 3 の右外耳道所見
外耳道上方から隆起する腫瘍性病変を認めた。

図 2 症例 3 の造影 MRI (T1 強調画像)
右外耳道に径 8 mm 大の病変があり，均一な増強効果を認めた (矢印)。

考 察

外耳道腺様嚢胞癌はまれな疾患である。外耳道癌の発生頻度は頭頸部癌の約 1% 程度と報告されているが，その組織型分類では最も多いのが扁平上皮癌であり，次に腺様嚢胞癌，基底細胞癌が続くとされている^{2,3)}。当科においても同様な傾向が認められた。

平均年齢は 40～50 歳代との報告が多く⁶⁻⁹⁾，当科でも平均 51.4 歳であった。平均年齢が 60 歳代であるとする報告が多い外耳道扁平上皮癌⁴⁾と比較すると若年者に多くみられる傾向にある。性差は報告により様々であるが，女性に多いとする報告が多く⁶⁻⁸⁾当科でも男女比 1：4 であった。

外耳道腺様嚢胞癌の最も頻度の多い自覚症状は耳痛症状である⁶⁻⁹⁾。これは腺様嚢胞癌が局所浸潤性の強い腫瘍であり，特に神経周囲浸潤を高率に起こすという組織学的特徴によると考えられている。一方耳痛症状は外耳炎や中耳炎，顎関節症などの疾患

で一般に見られる症状であるため，外耳道の局所所見が乏しい場合には良性疾患として見逃される原因になっている。われわれの経験では 5 例中 4 例で持続する耳痛症状を認めているが，そのうち診断時に腫瘍・腫脹などの外耳道所見が認められたのは 2 例のみであり，残り 2 例では目立った外耳道所見は認められていない。この 4 症例の診断までの経過をみると，症例 3 では受診時に外耳道に腫瘍性病変が認められたため早期の診断が得られている (図 1，図 2)。しかし症例 1，2，5 ではいずれも耳鼻咽喉科初診時には外耳道所見が乏しく，局所所見から腫瘍の存在を疑うことは困難であった。症例 2 では症状出現から 3 年 1 か月の経過を経て，外耳道底部に隆起性病変が認められるようになり，同部からの生検にて診断が得られている (図 3)。症例 5 では腫瘍の進展が外耳道周囲の軟部組織浸潤として進行したため，診断に至るまで有意な外耳道所見は認めて

いない。診断の契機となったのは耳痛症状の増悪と耳介前部の硬結であった。この症例では症状出現から診断確定までに4年6か月が経過しており診断の遅れが病期の進展につながったと考えられる。症例5の診断確定時の造影CTを図4に示す。外耳道周囲に広く浸潤する軟部陰影があり側頭骨の骨吸収像が認められるが、腫瘍の進展にかかわらず外耳道内腔は保たれている。一方症例1では、症状出現から約1年、初診より半年の時点で精査のために行ったMRIにより外耳道腫瘍の存在が疑われ、同部からの生検にて確定診断が得られている。図5に症例1の切除標本を示すが、外耳道皮下に径6mm程度の腺様嚢胞癌が認められる。この標本では生検にて所

図3 症例2の造影MRI (T1強調画像)
左外耳道下壁から隆起する腫瘍性病変があり、均一な増強効果を認めた (矢印)。

見が修飾されているが、このような早期の外耳道腺様嚢胞癌では外耳道所見が乏しいことがあり、外耳道所見のみでは外耳道腫瘍の存在を疑うことが困難な場合がある。Dong ら⁸⁾は症状が出現してから診断までの期間が長いほど予後不良であると報告している。われわれの経験でも最も病期期間の長かった症例5は多発性肺転移により死亡しており、予後の改善のためには出来るだけ早期の診断が必要となる。このため局所所見と比較して持続する強い耳痛症状を認めた場合は、腫瘍性病変の可能性も考えて画像診断や組織生検を積極的に行うことが必要であると考える。

病期分類では扁平上皮癌と比較してT1症例が多く認められた。腺様嚢胞癌は比較的緩徐な発育をする腫瘍であり、諸家の報告でもT1症例が最も多く認められている^{8,9)}。

Szanto ら⁵⁾は唾液腺腺様嚢胞癌を solid type, cribriform type, tubular type の3型に分類し、このうち solid type が最も予後不良であると述べている。しかしこれらの組織型が一つの腫瘍の中で混在している場合が多く、明確に分類できない場合が多い。そのため solid type が含まれる割合で腺様嚢胞癌の病理的悪性度を規定する分類を提唱している。Grade I が最も予後良好であり、Grade III が最も予後不良となる。今回の検討症例では Grade I : 2例, Grade II : 2例および Grade III : 1例であったが、このうち再発を認めたのは進行症例であった Grade II の1例のみであった。十分な経過観察期間が得られている症例1と2はいずれも Grade I であり、Grade III であった症例4はまだ経過観察期間が1年3か月と短く、予後との関連を評価することは困難である。

図4 症例5の造影CT
右外耳道周囲に広く浸潤する軟部陰影があり、側頭骨の骨吸収像も認められるが外耳道内腔は保たれている。

検討症例中唯一の予後不良症例であった症例 5 は Grade II である。Perzin ら¹⁰⁾ は外耳道に浸潤した腺様嚢胞癌の臨床病理学的検討を行い組織学的予後不良因子として、切除断端陽性、耳下腺浸潤、骨浸潤および神経周囲浸潤をあげている。症例 5 の組織学的所見では著名な神経周囲浸潤が観察されている (図 6)。外耳道腺様嚢胞癌の病理組織学的検討を行った報告は少なく、今後さらに多くの症例で検討を行う必要があると考える。

頭頸部腺様嚢胞癌における放射線治療の成績は不良であり、放射線治療による腫瘍制御は困難である¹¹⁾。外耳道癌腺様嚢胞癌においても放射線治療による治療成績は不良であり¹⁰⁾、切除可能症例に対しては手術治療が第一選択となる。病理学的切除断端陽性は重要な予後因子と報告されており⁸⁻¹⁰⁾、術式の選択においては十分な安全域を持った一塊切除術が必要となる。腺様嚢胞癌は比較的緩慢な発育をする腫瘍であり、T1 症例に対して外耳道部分切除術や外耳道全摘出術 (sleeve resection¹²⁾) が選択されている報告もみられる。しかし、これらの術式で

は骨部外耳道に腫瘍が進展している場合に十分な深部マージンを得ることは困難であり、切除断端陽性となるリスクが高くなる。T1, T2 の早期症例においても外耳道部分切除術や外耳道全摘出術を行った症例と比較して側頭骨外側切除術を行った症例で予後が良好であったと報告されており、早期外耳道癌に対する標準術式として側頭骨外側切除術が選択されるようになってきている^{8,9)}。当科では聴器悪性腫瘍に対しては手術治療を原則として行っており、手術術式の選択においては側頭骨外側切除術もしくは側頭骨亜全摘術のいずれかを行っている。今回の検討症例においても T1, T2 の早期症例に対しては側頭骨外側切除術を行い、T4 の進行症例に対しては側頭骨亜全摘術を行った。いずれの症例でも病理学的切除断端は陰性であった。全ての症例で局所制御が得られており、手術術式の選択は適切であったと考えている。

外耳道癌において Santorini 切痕を経由した耳下腺進展については以前より指摘されており¹³⁾、外耳道癌の手術治療に際して耳下腺の処理は重要である。外耳道腺様嚢胞癌は扁平上皮癌と比較して、早期症例でも組織学的に耳下腺浸潤を認める場合が多かったとする報告¹⁴⁾もあり、手術治療に際しては耳下腺浅葉切除術の併用が推奨されている。当科では組織型にかかわらず側頭骨亜全摘術を選択する場合には耳下腺全摘術を併施しており、耳下腺リンパ節転移がある症例や耳下腺浸潤がある症例に対しては顔面神経合併切除を行い、それ以外の症例では耳下腺内顔面神経を温存している。側頭骨亜全摘術に際しては切除した顔面神経に対して神経移植による再建術を行っている。神経吻合の中枢側は、中耳に腫瘍の浸潤が認められず、中耳にて骨切りを行う場合は顔面神経鼓室部 (水平部) となる。中耳に至る

図 5 症例 1 の腫瘍部剖面像 (H.E. 染色, マクロ像) 外耳道表皮直下に長径 6 mm 大の腫瘍が認められる (矢印)。

図 6 症例 5 の病理組織学的所見 (HE 染色, 強拡大)
a : 腫瘍細胞の神経周囲への浸潤が多発性に認められる (矢印)。
b : 一部に腺構分化の乏しい充実性増殖巣が含まれる。

腫瘍浸潤があり、内耳を通る骨切りが必要な場合には膝神経節と内耳道底の間（迷路部）で吻合を行っている。さらに迷路部での吻合が困難な場合は舌下神経と端側吻合を行うこととなる。末梢側は耳下腺内顔面神経を保存した場合は顔面神経本幹にて吻合を行い、顔面神経を含めた耳下腺全摘を行った場合は耳下腺前縁で保存した末梢枝とバイパス術を行っている¹⁵⁾。側頭骨外側切除術を選択した場合は、外耳道前面の剥離を行わずに顔面神経上主枝から側頭枝より背側の耳下腺部分を外耳道前面のマージンとして合併切除している。今回の検討症例では耳下腺リンパ節転移が疑われた症例5で顔面神経を含めた耳下腺全摘術を行った。この症例では腫瘍の中耳浸潤は認められていなかったため、顔面神経水平部と耳下腺前縁の末梢枝との間を5分枝でバイパス術を行っている。

前述した様に外耳道腺様嚢胞癌治療における放射線治療の効果は限定的であるが、手術の補助療法としては重要な役割を担っている。頭頸部領域の腺様嚢胞癌の治療成績の検討では手術単独群と比較して術後放射線療法併用群で良好な局所制御成績が示されており¹⁶⁾、外耳道腺様嚢胞癌に対しても術後放射線治療を標準治療とする報告が多い^{8,9)}。術後放射線治療の適応は確立されていないが、Silverman ら¹⁷⁾は進行症例および顕微鏡的切除断端陽性症例に対して術後放射線治療を併用すべきとしている。今回の検討症例ではT1、T2の早期症例で術後放射線治療を行わず、T4N2の進行症例で術後放射線治療の併用を行った。T1症例3例のうち2例で10年以上の無病生存が得られており、T1症例では側頭骨外側切除術による一塊切除術を行うことで、手術単独での治療が可能であると考えられた。術後放射線治療を行ったT4症例は多発性肺転移により手術後2年8か月で原病死しているが、死亡までの全経過において局所再発所見は認めていない。この症例に対する術後放射線治療の併用は、局所制御については有用であったと考えている。

一方頭頸部腺様嚢胞癌の治療において、術後放射線療法の併用により局所制御率は向上するが生存率の改善にはつながらないとする報告が多い¹⁶⁾。これは頭頸部腺様嚢胞癌では遠隔再発特に多発性肺転移が重要な予後因子となるからである。通常遠隔転移に対しては維持化学療法による全身治療が必要となる。腺様嚢胞癌に対する化学療法については単剤、多剤の報告がある。このうちDreyfuss ら¹⁸⁾はシスプラチンとアドリマイシンとシクロホスファミドの併用（CAP療法）による進行唾液腺癌での良好な成績を報告しているが、腺様嚢胞癌の奏効率は

3/9：33%に留まっている。現時点で腺様嚢胞癌に対する有効な化学療法はいまだに確立されておらず、今後の検討課題となっている。

腺様嚢胞癌は比較的緩徐に進行する腫瘍であり、治療終了後も長い経過を経て再発が認められることが知られている。本邦における外耳道腺様嚢胞癌の報告をまとめた成績では、太田ら⁷⁾は5年生存率79.9%、10年生存率47.3%、成尾ら⁶⁾は5年生存率89.1%、10年始損率58.4%であったと報告している。外耳道扁平上皮癌の5年生存率は61%と報告されており¹⁹⁾、外耳道腺様嚢胞癌の長期成績は決して良好とはいえない。再発形式としては局所再発に加えて遠隔再発が多いことが指摘されている^{6,8)}。Dong ら⁸⁾は再発時期が治療後1年から15年（平均8.1年）と比較的長期間を経ての再発が多いと述べており、長期にわたる経過観察が必要であると考ええる。

ま と め

- 1) 外耳道腺様嚢胞癌5例の治療成績を報告した。
- 2) T1、T2の早期症例は側頭骨外側切除術を行い、T4症例に対しては側頭骨亜全摘術を行った。T4症例に対しては術後放射線治療の併用を行っている。
- 3) T1症例では手術治療単独で制御が可能であった。
- 4) 耳痛以外の耳症状、所見が乏しい場合があり、持続性の耳痛症状を認める場合には常に悪性腫瘍の可能性を念頭に置く必要があると考える。

謝 辞

稿を終えるにあたり、論文作成にご協力いただいた名古屋大学医学部付属病院 耳鼻いんこう科 藤本保志先生、名古屋大学大学院医学系研究科 臓器病態診断学中村栄男先生、刈谷豊田総合病院 病理診断科 伊藤誠先生に深謝いたします。

本文の要旨は第25回日本頭頸部外科学会総会学術講演会（2015年1月 大阪）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) 池寄祥司，加藤明子，橋田光一，他：外耳道癌の検討．耳鼻臨床，105：119-122，2012．
- 2) 松田洋一，千々和圭一，伊藤伸輔，他：外耳道癌の臨床的検討．頭頸部腫瘍，28：131-136，2002．
- 3) 細川誠二，本田邦博，峯田周幸，他：外耳道癌の臨床的検討．耳鼻臨床，101：845-848，2008．
- 4) Arriaga M, Curtin H, Takahashi H, et al: Staging proposal for external auditory meatus carcinoma based on preoperative clinical examination and computed tomography findings. Ann Otol Rhinol

- Laryngol 99 : 714-721, 1990.
- 5) Szanto PA, Luna MA, Tortoledo ME, et al: Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer* 54 : 1062-1069, 1984.
 - 6) 成尾一彦, 山中敏彰, 細井裕司 : 外耳道腺様嚢胞癌の1症例. *頭頸部外科*, 21 : 203-208, 2011.
 - 7) 太田 亮, 片岡彰博, 林 達哉, 他 : 外耳道腺様嚢胞癌例. *耳鼻臨床*, 102 : 1017-1021, 2009.
 - 8) Dong F, Gidley PW, Ho T, et al: Adenoid cystic carcinoma of the external auditory canal. *Laryngoscope* 118 : 1591-1596, 2008.
 - 9) Gu FM, Chi FL, Dai CF, et al: Surgical outcomes of 43 cases with adenoid cystic carcinoma of the external auditory canal. *Am J Otolaryngol* 34 : 394-398, 2013.
 - 10) Perzin KH, Gullane P, Conley J: Adenoid cystic carcinoma involving the external auditory canal A clinicopathologic study of 16 cases *Cancer* 15 : 2873-2883, 1982.
 - 11) Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, et al: Radiotherapy alone or combined with surgery for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 26 : 154-162, 2004.
 - 12) Million RR, Cassisi NJ: Temporal bone. Management of head and neck cancer. 559-566, JB Lippincott Company, Philadelphia, 1984.
 - 13) Gacek RR, Goodman M: Management of malignancy of the temporal bone. *Laryngoscope* 87 : 1622-1634, 1977.
 - 14) Choi JY, Choi EC, Lee HK, et al: Mode of parotid involvement in external auditory canal carcinoma. *J Laryngo Otol* 117 : 951-954, 2003.
 - 15) 中山 敏, 高橋正克, 齊藤 清, 他 : 側頭骨亜全摘術後の顔面神経再建. *頭頸部腫瘍*, 29 : 140-145, 2003.
 - 16) 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.
 - 17) Silverman DA, Carlson TP, Khuntia D, et al: Role for postoperative radiation therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 114 : 1194-1199, 2004.
 - 18) Dreyfuss AI, Clark JR, Fallon BG, et al: Cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin combination chemotherapy for advanced carcinomas of salivary gland origin. *Cancer* 60 : 2869-2872, 1987.
 - 19) Ogawa K, Nakamura K, Hatano K, et al: Treatment and prognosis of squamous cell carcinoma of the external auditory canal and middle ear: A multiinstitutional retrospective review of 87 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68 : 1326-1334, 2007.