同種骨髄移植後に口腔扁平上皮癌を発症した 1 症例

西 嶋 利 光¹⁾ 松 尾 美 央 子²⁾

要旨：造血幹細胞移植の治療成績向上に伴い長期生存症例が増加する一方で、移植後の晩期合併症が問題となっている。二次性悪性腫瘍は死因となり得る晩期合併症で、慢性移植片対宿主病を発症によりその発症リスクは増加する。特に口腔領域の発生は最多であり、耳鼻咽喉科頭頸部外科医も注意が必要である。症例は 60 歳の男性で、急性リンパ性白血病にて同種骨髄移植を施行し、その後に急性移植片対宿主病と慢性移植片対宿主病を発症した。移植 5 年後に舌右側に口腔扁平上皮癌と、それと離れて口腔底右側に口腔白板症を発症し、それぞれに外科的切除を施行した。口腔扁平上皮癌切除より 4 年、口腔白板症切除より 2 年再発なく経過中である。

キーワード：造血幹細胞移植、二次性悪性腫瘍、慢性移植片対宿主病、口腔扁平上皮癌

Summary One case of oral squamous cell carcinoma after hematopoietic stem cell transplantation:

Toshimitsu Nishijima¹⁾ and Mioko Matsuo²⁾. ¹⁾ Department of Otorhinolaryngology, Oda Hospital, ²⁾ Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Kyushu University Hospital

With improved outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), increasing attention has been drawn to late complications in long-term survivors. Secondary malignancy is a late complication that may cause death, and the relative risk of secondary malignancy is higher in patients with chronic graft-versus-host-disease (GVHD) than without chronic GVHD. Especially, oral carcinoma is the most common secondary malignancy in patients after HSCT, therefore head and neck surgeons must recognize these features of secondary malignancy after HSCT. We describe the case of a 60-year-old man after HSCT due to acute lymphocytic leukemia with acute and chronic GVHD. He was affected with two independent oral lesions, which were squamous cell carcinoma of the right side of the tongue and leukoplakia of the right oral floor five years after HSCT and we performed surgical excisions for each lesion. Four years have passed after surgical excision of the oral carcinoma and two years after surgical excision of leukoplakia of the oral floor without recurrence of either lesion.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, secondary malignancy, graft-versus-host-disease, oral squamous cell carcinoma

[Received May 28, 2018, Accepted Jan. 16, 2019]

はじめに

血液疾患に対する造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation: 以下 HSCT) の治療成績が向上するに伴い長期生存症例が増加する一方

で、移植後の晩期合併症が長期生存症例の死亡率を高める一因として問題となってきた¹⁻³⁾。晩期合併症の中で移植後の二次性悪性腫瘍は死因の一因として挙げられ、その発症頻度は HSCT 後経年的に増加する。中でも口腔/咽頭の扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma: 以下 SCC) は、二次性固形癌の中で最多とされる。また、慢性移植片対宿主病 (graft versus host disease: 以下 GVHD) も死因の

¹⁾ 祐愛会織田病院耳鼻咽喉科

²⁾ 九州大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科

[平成 30 年 5 月 28 日受付, 平成 31 年 1 月 16 日受理]

ひとつとなり得る移植後の長期合併症であるが、同時に二次性悪性腫瘍のリスク因子でもあり^{2,4)}、HSCT後に慢性GVHD発症症例では、特に悪性腫瘍発生への注意が必要となってくる。

今回われわれは、急性リンパ性白血病（acute lymphocytic leukemia：以下 ALL）に対し HSCT を施行後、慢性 GVHD を発症し、その後 HSCT から約 5 年後に口腔 SCC に罹患した症例を経験した。舌部分切除術を施行し、その後 4 年が経過するが、口腔 SCC 再発や ALL 再燃はなく無病生存中である。以上の症例について文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：60 歳男性。

主訴：舌右側白色隆起と口腔底右側白色変化の 2 病変。

現病歴：55 歳時に ALL を発症、化学療法と全身放射線照射後に同種骨髄移植を施行され寛解となる。移植直後に急性 GVHD が皮膚と消化管に出現したが、無加療にて軽快した。移植半年後には慢性 GVHD が皮膚中心に出現し、ステロイド（プレドニゾロン）の内服が開始となった。移植 1 年後に ALL 再燃したため、チロシンキナーゼ阻害剤（ダザニチブ）の内服が開始となり再度寛解となる。移植 1 年半後には中枢神経症状が出現したため、ステロイドパルス（プレドニゾロン 100mg/日より漸減）が 2 度施行された。ステロイド以外の免疫抑制剤は使用されず、その後もプレドニゾロンの内服が継続され、内服量の増減のみにて対応されていた。HSCT から 5 年後に舌右側の白色隆起と口腔底右側の白色変化の 2 病変を自覚し、精査加療目的に当科紹介となった。

初診時現症と画像所見：舌右側に長径 1.5cm の白色隆起病変を認め（図 1A）、それと離れて口腔底右側に長径 1.0cm の白色変化病変を認めた（図 1B）。造影 Computed tomography 検査では舌右側表面に限局した増強域を認めるのみで、頸部リンパ節腫脹は認めなかった。

経過：舌右側白色隆起病変よりの生検では SCC、口腔底右側病変よりの生検では過角化所見のみで悪性所見なしの病理組織学的診断であったため、舌癌（SCC 右舌縁 cT1N0M0）と口腔底白板症の最終診断にて、舌癌のみに対し舌部分切除術を施行した。病理所見は 15mm × 11mm × 4 mm の高分化 SCC の所見で、断端は陰性であった（図 2A, B）。高度なリンパ球浸潤や異常なアポトーシス等の GVHD に特徴的な所見は乏しかった。その後は残存している口腔底白板症とともに経過観察を行っていたところ、口

腔底白板症が緩徐に増大傾向となったため、舌癌切除から 2 年後に口腔底白板症の切除術を施行した。病理所見は中等度上皮異形成であり（図 2C, D）、口腔底白板症の術後診断、当切除標本内にも GVHD に特徴的な所見は認めなかった。その後、現在まで 2 年経つが口腔病変の再発なく、また ALL の再燃もなく、慢性 GVHD の再増悪もなく生存中である。

考 察

2016 年の日本造血細胞移植データセンターの報告によると、HSCT 後の 1 年生存率は約 70%、5 年生存率は約 50%と、血液疾患に対する HSCT の治療成績は近年向上し、HSCT 後の長期生存例数は増加している¹⁾。しかし、HSCT 後の長期生存例の死亡リスクは HSCT 歴の無い人に比べて 4.5 倍と依然高い数値である³⁾。この長期生存例の死亡原因をみると、原疾患の再発が最多であるが、次いで呼吸器疾患と感染症が並び、4 番目に二次性悪性腫瘍が位置している²⁾。このように近年、二次性悪性腫瘍は HSCT 後の長期生存例の死因となりうる晚期合併症として問題となってきた。

HSCT 後の症例における二次性固形悪性腫瘍の発症の特徴は、経年的に頻度が増加することであり、3～8 倍に増加すると報告されている⁵⁾。中でも、口腔/咽頭 SCC は、HSCT 後の二次性悪性腫瘍の中で最多とされ、HSCT 歴の無い人に対する発症リスクは、HSCT 後 1～4 年で 2～9 倍、5～9 年で 15～23 倍、10 年以上では 25～38 倍と非常に高くなっている⁵⁻⁷⁾。

HSCT 後の二次性悪性腫瘍の発生に関するリスクファクターとしては、①慢性 GVHD 発症、②移植前治療で全身放射線照射、③免疫抑制剤の長期使用、④若年での移植や ⑤男性症例などが挙げられるなかで、慢性 GVHD は最も二次性悪性腫瘍の発症に関与しているとされる²⁾。慢性 GVHD は HSCT 後に発症する合併症のひとつで様々な臓器に発症するが、口腔 SCC 発症症例を検討すると 95%に慢性 GVHD 発症歴があるとされ⁴⁾、HSCT 後全症例の慢性 GVHD 発症頻度が約 40%¹⁾ と比べ高率となっている。本症例でも慢性 GVHD が先行しており、今回の発癌に慢性 GVHD が寄与した可能性が考えられた。しかし現在のところ、HSCT 後に発症した SCC に特徴的な病理組織学的所見や分子生物学的所見は明らかになっておらず、慢性 GVHD 後の症例に関しても明らかになっていない。そのため慢性 GVHD が発癌に寄与したかどうかは臨床経過から推察するしかなく、本症例でも同様である。この点に関しては今後の解明が望まれる。

図 1 肉眼所見

- A : 舌癌（摘出後にホルマリン固定）の肉眼所見を示す。長径 1.5cm の白色隆起を認める（矢印）。
 B : 舌癌摘出後の口腔底白板症の肉眼所見を示す。長径 1.3cm の白色変化を認める（矢印）。

図 2 病理組織学的所見, hematoxylin eosin 染色, $\times 20$ (A, C), $\times 200$ (B, D)

- A, B : 舌癌の病理組織学的所見, 癌真珠を伴い浸潤性増殖を示す高分化扁平上皮癌の所見。高度なリンパ球浸潤や異常なアポトーシス等の所見は認めない。
 C, D : 口腔提白板症の病理組織学的所見。異型を伴う上皮細胞の増殖を認めるが, 基底膜の乱れなど浸潤性増殖を示す所見は認めない。粘膜下に軽度から中等度のリンパ球主体の炎症細胞浸潤を認めるが, 上皮内へのリンパ球浸潤は乏しく, 異常なアポトーシスは認めない（矢印）。

慢性 GVHD の口腔内所見は粘膜扁平苔癬様変化、板状角化症や硬化性変化などの多彩な組織像を呈し、本症例のような白板病変を生じることも少なくない。しかし本症例の白板症は中等度上皮異形成を伴っており、炎症性病変よりは腫瘍性病変と考えられる。また GVHD の粘膜所見として特徴的な高度なリンパ球浸潤や異常なアポトーシスの所見を切除標本内に認めないことも併せると、慢性 GVHD による白板病変よりは二次性の上皮内腫瘍と考えられる。二次性の口腔白板症と口腔 SCC に関しての報告では、口腔白板症から口腔 SCC へと悪性転化した症例も報告されている⁸⁾。口腔白板症は前癌病変として位置づけられていることに加え、生検で良悪性の判別が困難な場合も少なくなく、診断的治療として病変を全切除することも推奨される。本症例のように慢性 GVHD が制御されているにもかかわらず白板病変が残存する場合は、慢性 GVHD による白板病変よりは二次性の口腔癌および上皮内腫瘍が疑われ、積極的な切除を考慮すべきと考える。

移植前治療での全身放射線照射も HSCT 後の二次性悪性腫瘍のリスクファクターではあるが、口腔の二次性悪性腫瘍でリスク因子とする報告⁴⁾や、非 SCC に限った場合にのみリスク因子とする報告¹⁾もあり、HSCT 後の口腔 SCC に関しては意見の分かれるところである。本症例では移植前治療で全身放射線照射が施行されているが、どの程度発癌に寄与したかは不明である。また GVHD の発症にも放射線照射は関与しており、それらの説明は今後の課題である。免疫抑制剤の長期使用も HSCT 後の二次性悪性腫瘍のリスクファクターとして重要であるが、二次性 SCC に関する報告では、アザチオプリンの使用が発症リスクを有意に上昇させ、シクロフォスファミドやステロイドに関しては、単独使用では発症リスクは上昇しなかったとしている⁹⁾。本症例では、慢性 GVHD に対して使用された免疫抑制剤はプレドニゾロンの点滴と内服のみであり、発癌に免疫抑制剤の使用が寄与した可能性は低いと考えられた。

HSCT 後の二次性口腔 SCC の初発までの期間は、HSCT 後 5 年未満の症例では 21%，5 年以上 10 年未満で 56%，10 年以上では 23% であり、移植後 5 年以上 10 年未満の期間が最も発症しやすいとする報告や¹⁰⁾、HSCT から口腔 SCC 発症までの期間の中央値は 8 年とする報告から⁸⁾、長期にわたる経過観察が必要である。しかし、発癌が不確かかつ時期も不明、長ければ 10 年以上経てという状況で、増加する一方の HSCT 後の症例全例に対し、定期的に口腔内を観察し続けるのは現実的ではない。この

ため、内科医師だけではなく患者自身が、口腔癌発症のリスクを認識し、セルフチェックを怠らないように注意喚起していくことが必要と思われる。

HSCT 後の二次性口腔 SCC の治療と予後に関しては、通常の口腔 SCC に準じた治療で、同等の予後が得られると報告されており、5 年生存率は約 70% 程度、再発率は約 40% 程度とされる⁸⁾。しかし、通常の口腔 SCC とは異なる二次性口腔 SCC の特徴は、一般的な口腔 SCC の口腔内再発は原発部位の周囲での発生が多いのに対し、HSCT 後の二次性口腔 SCC の口腔内再発は 7 割以上が初発部位から離れた異なる部位に発生するという点である⁸⁾。以上から、HSCT 後に慢性 GVHD を発症した症例では、口腔内全体が易発癌状態にあり、異時性多発性の SCC 発症を念頭においた経過観察が必要と考えられる。そして、口腔 SCC を発症した場合でも、通常の口腔 SCC に準じた治療を行うことで十分な治療効果が期待でき、予後を改善することができる。星野らは慢性 GVHD の制御に苦慮し、長期の免疫抑制剤使用後の症例で口腔内に異時性に多重癌が発生したと報告している¹¹⁾。その報告では度重なる手術後に無病生存となっているが、新病変の出現や再発を繰り返していることや切除標本内に慢性 GVHD を示すような高度の炎症細胞浸潤を伴っている点で本症例とは異なっている。本症例では当科初診以降は皮膚症状や中枢神経症状の再燃はなく、切除標本内に高度なリンパ球浸潤や異常なアポトーシスを認めないことから、慢性 GVHD が制御されていたと判断できる。この慢性 GVHD の制御が、新たな病変の出現、舌癌や白板症切除後の再発や白板症の悪性転化を抑制していた可能性が示唆される。今後も引き続き経過観察を行い、口腔内に白板病変、粘膜異常や硬結等の腫瘍性変化を疑う病変を早期発見し、積極的に治療介入していくことが必要であると考ええる。

ま と め

1. 同種骨髄移植後に舌癌と口腔底白板症を発症した症例を経験した。
2. 移植後、特に慢性 GVHD 発症症例は口腔内全体が発癌しやすい環境にある。
3. 適切な経過観察と切除により再発なく経過観察中である。

謝 辞

本稿投稿にあたり、診断および病理画像提供にご協力いただきました、笹栗毅和先生（地域医療機能推進機構九州病院 臨床病理検査科 診療部長）に深謝いたします。

本稿の要旨は第28回日本頭頸部外科学会総会(2018年1月25日, 宇都宮)において発表した。

著者は申告すべき利益相反を有しない。

文 献

- 1) 日本造血細胞移植データセンター：移植データ.
<http://www.jdchct.or.jp/data/>
- 2) Atsuta Y, Hirakawa A, Nakasone H, et al: Late mortality and causes of death among long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 22 : 1702-1709, 2016.
- 3) Martin PJ, Counts GW Jr, Appelbaum FR, et al: Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 28 : 1011-1016, 2010.
- 4) Demarosi F, Lodi G, Carrassi A, et al: Oral malignancies following HSCT: graft versus host disease and other risk factors. *Oral Oncol* 41 : 865-877, 2005.
- 5) Rizzo JD, Curtis RE, Socie G, et al: Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 113 : 1175-1183, 2009.
- 6) Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, et al: Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 336 : 897-904, 1997.
- 7) Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, et al: Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol* 25 : 435-441, 2014.
- 8) Mawardi H, Elad S, Correa ME, et al: Oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical presentation and treatment outcomes. *Bone Marrow Transplantation* 46 : 884-891, 2011.
- 9) Curtis RE, Metayer C, Rizzo JD, et al: Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study. *Blood* 105 : 3802-3811, 2005.
- 10) Kruse ALD, Gratz KW: Oral carcinoma after hematopoietic stem cell transplantation-a new classification based on a literature review over 30 years. *Head Neck Oncol* 1 : 29, 2009.
- 11) 星野 竜, 島田哲明, 鎌田英男, 他: 骨髄移植後に発症した口腔内異時性多重癌の1症例. *口咽科*, 27 : 63-68, 2014.