側頭骨に再発した多形腺腫の1例

三澤逸人¹⁾ 曾根三千彦¹⁾ 中島務¹⁾
齋藤清²⁾ 森島美歩³⁾ 堀江友子⁴⁾

要旨：側頭骨内に再発した67歳女性の稀な多形腺腫症例について報告する。原発は右耳下腺浅葉で30年の間に10回以上手術を受けその後電子線50Gyを照射した。さらに照射後32カ月で右側頭骨に再発し後頭蓋窩と大孔にまで進展していた。この転移性多形腺腫に対して右側頭骨部分切除・外側後頭蓋窩開頭術を施行した。転移性多形腺腫は極めて稀有な腫瘍で、不完全切除の後に発生することが多い。われわれの経験した本症例のように再発性多形腺腫の一部は将来長期的には病理学的に良性であっても転移したり臨床的悪性の振る舞いをする可能性がある。

キーワード：側頭骨、多形腺腫、再発、転移、手術

Summary A case of pleomorphic adenoma recurred in temporal bone :

Hayato Misawa¹⁾, Michihiko Sone¹⁾, Tsutomu Nakashima¹⁾, Kiyoshi Saito²⁾, Miho Morishima³⁾, and Tomoko Horie⁴⁾. ¹⁾Department of Otorhinolaryngology, Nagoya University Graduate School of Medicine, ²⁾Department of Neurosurgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, ³⁾Holy Spirit Hospital, ⁴⁾Toyota Memorial Hospital

A rare case of recurrent pleomorphic adenoma of temporal bone in a 67-year-old woman is described. The primary tumor originated in the superficial lobe of the right parotid gland, and was treated with surgery 10 times over 30 years, followed by radiotherapy of 50 Gy. The secondary tumor appeared 32 months after radiotherapy in the right temporal bone, extending to the posterior cranial fossa and foramen magnum. Right partial temporal bone resection and lateral suboccipital craniotomy were performed on this metastasizing pleomorphic adenoma. Metastasizing pleomorphic adenoma is a very unusual tumor, which appears more likely in cases after incomplete resection. While some of recurred pleomorphic adenoma are pathologically benign, their behavior may become metastatic or clinically malignant in the long run as in the case described here.

Key words : temporal bone, pleomorphic adenoma, recurrence, metastasis, surgery

はじめに

多形腺腫の再発例は唾液腺や頭頸部で多くの報

告が見られるが側頭骨内への再発は稀有である。また原発性を含めた側頭骨内多形腺腫の報告もきわめて少ない。今回右耳下腺内と頸部に再三再発した未、側頭骨内に発生し、後頭蓋窩まで進展した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：67歳（初診時62歳）、女性。

¹⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科、頭頸部・感覚器外科学講座
耳鼻咽喉科

²⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科、脳神経病態制御学講座
脳神経外科

³⁾ 聖霊病院耳鼻咽喉科

⁴⁾ トヨタ記念病院耳鼻咽喉科

図 1 1999 年 7 月の冠状断 MRI。右耳下腺再発腫瘍（白ヌキ矢印）と右中頸部の娘腫瘍（白矢印）。

図 2 2002 年 5 月の CT。右側頭骨内に内部の濃度の不均一な不整形の病変が認められその背側では骨の融解像が認められた。

主訴：右頭痛，右顏面神經麻痺，右頸部腫瘤。

現病歴：2002年3月右頭痛，右顔面神経麻痺，右頸部腫瘍にて某病院耳鼻咽喉科を初診。顔面神経スコア柳原法22/40点，右顎下部の小豆大の腫瘍およびMRIにて右側頭骨より上位頸椎・小脳に達する腫瘍を指摘され当院を紹介された。

既往歴：高血圧（63歳より内服治療）。約30年前から近医外科にて右耳下腺浅葉多形腺腫の核出術を8回受けた。1998年3月再発を繰り返すため当院を紹介された。当院初診時右耳下腺浅葉に直径38×37mm大の腫瘤とその周囲皮膚の手術瘢痕を認めた。同年4月右耳下腺浅葉切除術、局所皮弁術を行った。内容としては腫瘍を直上の皮膚とともにen blocに摘出し顔面神経は温存した。顔面神経は容易に同定・剥離可能であった。その14ヵ月後の1999年6月に右耳下腺浅葉と右中頸部に再発を認めた。右耳下腺部には直径27×27mm大の主腫瘍と耳前部に2個の小豆大の娘腫瘍を触知、右中頸部には直径10mm大の娘腫瘍を数珠状に触知した。1999年7月の右頸部の多発性再発性腫瘍のMRIを示す（図1）。同年8月右耳下腺浅葉を再度、皮膚・娘腫瘍を含めてen blocに摘出した。同9月より深部組織への影響を避けるため電子線50Gyの放射線治療を施行し、その後某病院で経過観察を受けていた。

検査所見：2002年5月のCTでは図2に示すように右乳突蜂巣の外側は正常の蜂巣が保たれる

図 3 術前軸位断 T2 強調 MRI(2002 年 3 月)。右側頭骨に不整形の径約 4 cm の軟部組織陰影を認め、広範囲に脳硬膜に接していた。

ものの内部の濃度の不均一な不整形の病変が認められその背側では右小脳半球前の骨の融解像が認められた。術前軸位断 T2 強調 MRI (2002 年 3 月)では図 3 に示すように右側頭骨に不整形の径約 4 cm の軟部組織陰影を認め、広範囲に脳硬膜に接していた。冠状断 (図 4) では右側頭骨内に骨融解像を伴う内部の濃度の不均一な不整形の占拠性病変を認め、別の冠状断では蝸牛・半規管・内耳道は保たれるものの S 状静脈洞の狭窄が認められ、病変は右乳様突起と後頭顆の間の副咽頭間隙の軟

図4 冠状断 T2 強調 MRI。右側頭骨内に骨融解像を伴う内部の濃度の不均一な不整形の占拠性病変を認めた。

図6 右側頭骨強拡大病理組織像。異型に乏しい均一な上皮細胞が充実性の胞巣をなし、周囲に粘液腫状の部分認め、悪性像はなかった。

図5 別の冠状断 MRI。蝸牛・半規管・内耳道は保たれるものの S 状静脈洞の狭窄が認められ、病変は右乳様突起と後頭頰の間の副咽頭間隙の軟部組織内に進展し、第1頸椎付近にも達していた。

部組織内に進展し、第1頸椎に接していた(図5)。

入院後治療経過：生検で悪性像が認められないことを確認後、2002年6月右側頭骨部分切除術・外側後頭蓋窩開頭術を施行した。皮切は逆S字切開を大きく上下に延長し、逆S状の中央に後頭部まで水平切開を追加した。

まず乳突削開後顔面神経垂直部を同定し、腫瘍との剥離を進めた。乳様突起内の腫瘍はピンク色

でやや通常の耳下腺多形腺腫よりも柔らかく、腫瘍は顔面神経に強く癒着し、垂直部の裏面から脳硬膜に達しS状静脈洞は浸潤のため狭窄化していた。次に脳神経外科の協力で後頭蓋窩開頭後、S状静脈洞を結紮し、後頭蓋窩を広範囲に露出した。脳硬膜においても癒着が強く剥離が極めて困難で、後方から腫瘍を起こして脳硬膜の表層までも合併切除したが、脳硬膜の欠損や小脳への浸潤は認められなかった。腫瘍は乳突蜂巣内に蟹の爪状に深く延びていたが、鼓室内と内耳には腫瘍が進展していないことを確認し、顔面神経第2膝状部以下の側頭骨を顔面神経を保存しながら切除した。次に胸鎖乳突筋の上3分の1を翻転し、副咽頭間隙より第1頸椎までを明視下におき、腫瘍を全摘した。この部分の腫瘍は白色で通常の耳下腺多形腺腫と同様の外観であった。大部分の腫瘍周囲の健全組織は解剖学的制限によってあまり大きくとれず、被膜ぎりぎりの切除を余儀無くされた部分もあった。乳様突起と頸部欠損部位へ腹部脂肪組織を充填し閉創した。

病理：右側頭骨病理組織像を示す。多角形で異型に乏しい、核の分裂像も稀で均一な上皮細胞が充実性の胞巣をなして増殖していた(図6)。硝子変性を伴う豊富な間質を有した粘液腫状の部分と腺構造と紡錘形ないし星状の細胞とが混在する部分を認め、腺上皮と筋上皮の2層の細胞が腺管

を形成している部分も見られた。病理学的には多形腺腫の診断で過去の病理所見と同様に悪性像を認めなかった。

術後経過：小脳失調症状は術前から軽度認められたが、直後はS状静脈洞を結紮したことに起因すると思われる失調歩行が一時出現した。数週間のリハビリの末、杖なしで歩行可能となった。術前34dBの混合難聴は、術後39dBとほぼ保存された。術後ENoG値は27%で顔面神経麻痺スコアは8/40点であった。

現在大孔右側に再発し、右ⅦからⅪ脳神経麻痺があるため、根治性とQOLを考慮した治療を模索中である。

考 察

Petersら¹⁾は中耳多形腺腫の51歳男性の1例を報告し、後頭蓋窩・頸静脈球を圧排し顔面神経の骨欠損を認めたため経迷路的にアプローチし神経のreroutingと中耳腔へ脂肪組織を充填した症例報告した。彼らはその発生した機序について中耳内の異所性唾液腺由来と推論したが、本症例においては耳下腺腫瘍と同一組織が耳下腺腫瘍とは無関係に側頭骨内に孤立性・独立性に発生してくることは極めて不自然であり、過去の耳下腺腫瘍とは連続性がないことから耳下腺腫瘍からの播種・転移が疑われ、つまり本疾患は悪性の多形腺腫の一種であるmetastasizing pleomorphic adenomaと考える方がより自然である。

WHOの分類²⁾(1991)では悪性の多形腺腫は以下の3つに分けられる。1) 通常多形腺腫の組織中に上皮性悪性腫瘍の混在が認められるもの(carcinoma in/ex pleomorphic adenoma)。2) 上皮成分、間葉成分がそれぞれ悪性の組織像を示すもの(true malignant mixed tumor, carcinosarcoma)。3) 組織学的には良性のままだが、遠隔転移するもの(metastasizing pleomorphic adenoma)。本症例は上記の3分類のうちの3)に相当しかつてbenign metastasizing pleomorphic adenomaと呼ばれていた概念に当たる。Ellisら³⁾は2)3)は1)に比べ数は少ないが2)3)は1)と病理学的に明瞭に区分でき上記分類は不適切であるとして、WHOの分類とは異なるAFIPの分類を提案している。

病理学には通常多形腺腫とmetastasizing pleomorphic adenomaには光学顕微鏡的差異が認められないとされている³⁻⁵⁾が、Wenigら⁶⁾はフローサイトメトリーで通常多形腺腫やcarcinoma in/ex pleomorphic adenomaと比較してDNAレベルの相違があるのではないかと述べている。

多形腺腫は時に増殖能の極めて高い腫瘍特性⁷⁾を持ち、再発時に細胞播種・急速増大・被膜欠損を来す事が知られている。我々は本症例が同側の頸部・側頭骨・副咽頭間隙という近接する領域に多発性に再発したという経験から以下のいくつかの進展様式の機序を推論した。まず多形腺腫の転移は手術後に生ずることから、悪性腫瘍の真の意味の転移とは一線を画し、これは移植transplantationとでも言うべき病態⁸⁾であると考ええる。多形腺腫の転移は殆ど手術操作を介して生ずることから、この腫瘍の進展様式には血管の損傷・血管内への腫瘍塞栓などの人為的操作⁹⁾を介して生じている可能性がある。また本症例において再発が10回と極めて多く、腫瘍増殖能は初期から旺盛であったと考えられ、8回目までは顔面神経を露出することなく核出術を繰り返されていたことは間違いないことから、核出術などの初回の不十分な摘出に起因し⁵⁾初期の術中の被膜損傷による術野の腫瘍播種を生じた疑いがある。本症例では同側の顔面神経の支配領域に沿って頸部と側頭骨に多発性に再発したという事実から顔面神経を逆行性・順行性に腫瘍が浸潤するという腺様嚢胞癌に類似した進展様式の可能性も否定できない。

Metastasizing pleomorphic adenomaの報告例は少なく松本ら¹⁰⁾によると過去に33例あるに過ぎない。初発から転移までの年数は1~51年など多彩だが総じて進展速度は緩徐である。英文の文献ではGneppら⁹⁾はmetastasizing pleomorphic adenomaの初発巣出現時期は平均29.9歳で21例中20例は1度以上過去の手術歴があった。初発から転移までの期間は平均16.6年で、半数は骨(脊椎、骨盤、肋骨、頭蓋骨、下顎骨など)、30%は肺、30%はリンパ節に発生したと述べている。臨床病理学的な最も顕著な特徴は転移する前に局所再発を殆どの症例で認めていることであり、初発時の完全摘出こそが本疾患群の予防に最重要

であると考えられている。

生命予後について Wenig ら⁶⁾は転移性多形腺腫 32 例中 7 例が肺転移などで原病死した (死亡率 22%) と報告しているが、本症例も下部脳神経症状の出現で誤嚥など生命に直結する機能障害があり楽観をゆるさない状態である。

耳下腺多形腺腫に対する放射線治療については、再発を重ねた症例では再発期間が短く再々発率が高い、また初発例 2-5% に比して再発例ではその数倍以上の悪性化率があるため再発例に限定されるのが通常であるが、その有効性^{3,11)}については意見が分かれているのが現状である。Renahan ら¹²⁾は初回再発例 114 例を術後放射線の有無で 2 群に割り振り検討した。その結果、単結節型では放射線の有無により再発率に差はなく、多結節性の初回再発後では 15 年間の再発率は 43% (手術単独) と 4% (手術+放射線) であり多結節型では放射線の併用により著明な再発率の低下を認めた。一般的に多形腺腫は発癌まで約 30 年と緩徐であり、悪性化率は初回手術で数%, 再発例でもせいぜい 10% と言われている。それに対して頭頸部に照射した後の発癌までの年数は同程度だが、発生率はそれよりも 1 桁低い 0.7% 程度¹³⁾である。今回改めて放射線治療を選択した根拠について述べる。1) 本症例は metastasizing pleomorphic adenoma で多結節性に再発しており、転移性・播種性が強く病理学的に良性であっても悪性腫瘍の発育様式をとっている。2) 欧米では再発多形腺腫の 1.3~2.7% に放射線治療を施行している。3) 患者は高齢である。4) 患者自身が手術以外の治療を希望した。しかし最終的には放射線を以てしても再発制御ができず、有効性は特に認められなかった。

ま と め

耳下腺と頸部に頻回に再発しその後同側の側頭骨へ進展した多形腺腫の 67 歳女性の一例を経験した。原発は右耳下腺浅葉で 30 年の間に 10 回以上手術を受けその後電子線 50Gy を照射した。さらに照射後 32 カ月で右側頭骨に再発し後頭蓋窩と大孔近辺にまで進展していた。転移性多形腺腫の範疇の腫瘍と考え側頭骨部分切除術および外側後頭蓋窩開頭術を行った。多形腺腫は病理学的に

良性でありながら、本症例のように転移、播種など臨床的悪性の発育を示すことがあるため、再発例については長期の全身的経過観察が必要な場合がある。

本論文の要旨は第 13 回日本頭頸部外科学会総会 (仙台市, 平成 15 年 1 月 24, 25 日) にて発表した。

文 献

- 1) Peters BR, Maddox HE, Batsakis JG: Pleomorphic adenoma of the middle ear and mastoid with posterior fossa extension. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 114: 676-678, 1988.
- 2) Seifert G, Sobin LH: Histological typing of salivary gland tumours. World Health Organization international histological classification of tumours. 2nd ed. Springer-Verlag, New York, 1991.
- 3) Ellis GL, Auclair PL: Tumors of the Salivary Glands, Atlas of Tumor Pathology, 3rd series, 17 (ed by Ellis GL), Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D. C., 1995.
- 4) Kilijanienco J, El-Naggar AK, Servoir V, et al: Clinically aggressive metastasizing pleomorphic adenoma: Report of two cases. Head Neck 19: 629-633, 1997.
- 5) Hoorweg JJ, Hilgers RB, Keus RB, et al: Metastasizing pleomorphic adenoma: a report of three cases. Eur J Surg Oncol 24: 452-455, 1998.
- 6) Wenig BM, Ellis GL, Gnepp DR: Metastasizing mixed tumor of salivary gland. A clinicopathological and flow cytometric analysis. Am J Surg Pathol 16: 845-858, 1992.
- 7) 河田 了, 島田剛敏, 村上 泰, 他: 摘出不適応と判断した耳下腺多形腺腫 2 症例. 耳鼻臨床, 90: 443-447, 1997.
- 8) Thackray AC, Lucas RB: Tumors of the Major Salivary Glands, Atlas of Tumor Pathology, 2nd series, 10 (ed by Thackray, AC), Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D. C., 1974.
- 9) Gnepp DR, Wenig BM: Malignant mixed tumors, Surgical Pathology of the Salivary Gland MPP 25 (ed by Ellis GL), 350-368, W. B. Saunders, Philadelphia, 1991.
- 10) 松本州司, 小桜謙一, 宮崎純一, 他: 肺転移をきたした耳下腺多形腺腫例. 耳喉・頭頸, 75: 729-733, 2003.
- 11) 福島邦博, 西岡信二, 深澤元晴, 他: 耳下腺多形腺腫の悪性変化の可能性—多形腺腫内癌症例の検討—. JOHNS, 13: 19-22, 1997.
- 12) Renahan A, Gleave N, McGurk M: An

analysis of the treatment of patients with recurrent pleomorphic adenomas of the parotid gland. Am J Surg 72 : 710-714, 1996.

13) van der Laan BFAM, Baris R, Gregor RT, et al : Radiation-induced tumors of the head and neck. J Laryngol Otol 109 : 346-349, 199