唾液腺導管癌 8 症例の検討

小 西 将 矢¹⁾ 岩 井 大¹⁾ 南 野 雅 之¹⁾
赤 木 麻 里¹⁾ 足 立 真 理²⁾ 湯 川 尚 哉¹⁾
永 田 基 樹¹⁾ 辻 裕 之³⁾ 山 下 敏 夫¹⁾

要旨：耳下腺原発の唾液腺導管癌 (salivary duct carcinoma : 以下 SDC) 8 例について検討した。診断については穿刺吸引細胞診や術中迅速病理組織診で確定診断が得られた症例はなかった。治療については、全例に手術的治療を行うも予後不良で、また多くの症例で併用された放射線・化学療法も効果は不明であった。非担癌症例は 3 例 (観察期間 2.8 年) であった。術前顔面神経麻痺例には耳下腺拡大全摘術が行われたが全例で術後遠隔転移が認められ、術前顔面神経麻痺が予後因子と考えられた。過去の報告と今回の 8 例を踏まえ、診断法と治療法改善に向けさらなる検討が必要と考えた。

キーワード：唾液腺導管癌, 耳下腺, 穿刺吸引細胞診, 顔面神経麻痺

Summary Salivary duct carcinoma: report of eight cases:

Masaya Konishi¹⁾, Hiroshi Iwai¹⁾, Masayuki Minamino¹⁾, Mari Akagi¹⁾, Mari Adachi²⁾, Hisaya Yukawa¹⁾, Motoki Nagata¹⁾, Hiroyuki Tsuji³⁾ and Toshio Yamashita¹⁾. ¹⁾Department of Otolaryngology Kansai Medical University, ²⁾Department of Otolaryngology Rakusai New Town Hospital Kansai Medical University, ³⁾Department of Otolaryngology Kanazawa Medical University

Eight cases of salivary duct carcinoma in the parotid gland are reported. Neither fine-needle aspiration biopsy nor frozen section was an effective tool for diagnosis before or during surgery. Radiation therapy and/or chemotherapy did not show preventive effects on cancer relapse. Although surgical operation was performed for all eight cases, only three were cancer-free when we traced the cases at 2.8 years after surgery. Even enlarged total parotidectomy allowed distant metastasis after surgery in the cases of preoperative facial nerve palsy. Therefore, it is conceivable that en-block extirpation including tumor, parotid gland, and facial nerve is appropriate for those cases to decrease the scattering of tumor cells during surgery. Further studies of diagnosis, surgical procedure, radiation therapy, and chemotherapy are needed to improve the prognosis of SDC.

Key words: salivary duct carcinoma, parotid gland, FNA, facial nerve palsy

[Received May 16, 2005, Accepted Jan. 31, 2006]

はじめに

唾液腺導管癌 (salivary duct carcinoma, 以下 SDC) は唾液腺に発生する稀な悪性腫瘍であり 1968 年に Kleinsasser ら¹⁾ により初めてその病名

¹⁾ 関西医科大学耳鼻咽喉科

²⁾ 関西医科大学附属洛西ニュータウン病院耳鼻咽喉科

³⁾ 金沢医科大学耳鼻咽喉科

[平成 17 年 5 月 16 日受付, 平成 18 年 1 月 31 日受理]

表 1 当科における SDC8 症例

症例	年齢 性別	TMN	FNA	術前顔面 神経麻痺	手術	放射線	化学療法	転帰(2004)
1	71Y M	T _{4a} N ₀ M ₀	腺癌	+	E.T.P.+N.D.	50Gy(術後)	UFT(術後)	死亡(1年後) 肝転移・局所再発
2	35Y M	T _{4a} N ₃ M ₀	腺癌	+	E.T.P.+N.D.	22Gy(術後)	施行せず	死亡(1年後) 骨転移
3	67Y M	T _{4a} N ₀ M ₀	腺癌	+	E.T.P.+N.D.	50Gy(術後)	TXT+CDDP(術後)	担癌生存 (肝・皮膚転移)
4	68Y M	T ₃ N _{2b} M ₀	腺癌	- #	E.T.P.+N.D.	20Gy(術前) 40Gy(術後)	TS-1(術前) TXT+CDDP(術後)	非担癌生存
5	65Y F	T ₃ N _{2b} M ₀	多形腺腫 内癌	-	T.P.+N.D.	46Gy(術後)	TXT+CDDP(術後)	担癌生存 (肺・肝転移)
6	70Y F	T _{4a} N ₁ M ₀	腺癌	+	E.T.P.+N.D.	24Gy(術後)	TS-1(術後)	死亡(半年後) 肝転移
7	68Y M	T ₂ N ₁ M ₀	腺癌	-	T.P.+N.D.	50Gy(術後)	TS-1(術後)	非担癌生存
8	61Y M	T _{4a} N ₀ M ₀	施行せず	- *	E.T.P.+N.D.	40Gy(術後)	施行せず	非担癌生存

T.P. 耳下腺全摘術

E.T.P. 耳下腺拡大全摘術

N.D. 頸部郭清術

#咬筋浸潤あり

*皮膚浸潤あり

が報告された。さらに1991年のWHO唾液腺組織分類²⁾では腺癌より独立して分類された。その悪性度は非常に高く、早期にリンパ節転移や局所再発をきたし、遠隔転移も高率にみられる³⁾。病理組織像は乳癌の導管癌に類似しており導管由来の上皮細胞網の中にcomedo necrosisなどの変化をみるのが特徴であるが、術前・術中の診断が困難であるとされる。初回報告以来30年以上経過しその報告例も増えてきているが、いまだ決まった治療法はないのが現状である。今回著者らの得たSDC症例8例につき検討したので報告する。

対象と方法

1999年1月から2004年1月までに、当大学附属病院で経験した耳下腺原発のSDC新鮮例8例を対象とした。各症例において年齢、性別、顔面神経麻痺の有無、治療法、転帰(予後)についてretrospectiveに検討をおこなった。TNM分類に関しては2002年UICC分類を用いた。

結 果

平均年齢は63歳、男女比は3:1であった。TNM分類に関しては表1に示す通りであり、T₄

症例が全8例中の50%を占めた。M陽性症例は認められなかった。生存症例における平均観察期間は2.8年であった。

臨床症状として全例に局所の疼痛を認めた。術前顔面神経麻痺は4例に認められた。

術前穿刺吸引細胞診(fine needle aspiration cytology, 以下FNA)および術中迅速病理組織診(frozen section, 以下FS)が行われた7例においてSDCであると正しく診断されたものではなく、腺癌と診断されたものが6例、多形腺腫内癌と診断されたものが1例であった。またFSでもSDCと正診できた症例はなかった。1例(症例8)においては、腫瘍の皮膚浸潤が認められたため、浸潤部の生検を行いSDCの診断を得た(表2)。

治療については表1のごとく耳下腺拡大全摘術は術前顔面神経麻痺や咬筋浸潤を示した症例に対し行う方針としたが、8例中6例で施行していた。手術法としては一旦顔面神経を同定・剥離し、顔面神経に腫瘍が浸潤している場合はこの部分の神経を切除し再建した。頸部郭清については8例全例で施行しており、このうちN₀症例では保存的頸部郭清を、N陽性例では根本的頸部郭清を施行した。3例のN₀症例のうちpN陽性症例は認め

表 2 術前・術中の細胞診および組織診

症例	術前診断	術中診断
1	腺癌 (FNA)	未分化癌
2	腺癌 (FNA)	未分化癌
3	腺癌 (FNA)	腺癌疑い
4	腺癌 (FNA)	腺癌疑い
5	多形腺腫内癌 (FNA)	癌
6	腺癌 (FNA)	癌
7	腺癌 (FNA)	腺癌疑い
8	唾液腺管癌 (生検)	

術中診断は術中迅速病理組織診により行われた。

られなかった。放射線治療については、術後照射は全例で行い、また第4症例では術前を含めた放射線照射を試みた。術後の化学療法を、2例（症例2・8）を除いた6例で行っており、adjuvant chemotherapyとして3症例にTXT + CDDPを施行し、maintenance chemotherapyとして1例（症例1）にUFT、2例（症例6・7）にTS-1の内服を施行した。

転帰については表1に示すように、2005年1月の時点で全8例中非担癌生存3例、担癌生存1例、死亡4例であった。死亡例全例で遠隔転移をきたしており、転移の多い臓器順に肝、骨、肺であった。特に術前顔面神経麻痺陽性の4例では全症例で術後遠隔転移を認め、1例（症例3）の担癌生存例を除いて術後半年から1年で死亡した。一方、麻痺陰性例では1例（症例5）で担癌生存、残りの3例で非担癌生存であり、比較的予後は良好であった。リンパ節転移に関してはN₀、N陽性例ともに非担癌生存、担癌生存、死亡がみられ、Nと予後との関連性は明らかでない印象があった。

考 察

SDCは耳下腺癌の中でも予後不良の癌とされており²⁾、予後改善のためには早期診断と早期治療、および拡大手術を含めた集学的治療が必要と考えられる。こうした中で著者らはまず、術前のFNAや術中のFSについて検討したが、7例中いずれもこれらの検査で正診はつかなかった。SDCと腺癌との病理組織学的な鑑別にはSDCにおけるcomedo necrosis (図1)の所見が重要である

図 1 症例3の病理所見

腫瘍は胞巣を形成しつつ増殖するとともに管腔構造を形成し内部に壊死部分 (comedo necrosis) をみる。(HE染色 ×200)

が、FSではこの所見が十分に観察できないと考えられ、またFNAではcomedo necrosis自身を採取できないため³⁾、診断が困難になると考えられる。ElsheikhらはSDCのFNA所見について述べているが⁴⁾、いまだに診断率が高くないのが現状である⁵⁾。

臨床所見ではSDCに特異的なものはないが、耳下腺高悪性度癌に見られることの多い局所の疼痛や術前顔面神経麻痺はSDCで高率に生じるとされる⁶⁾。著者らの症例でも全例に疼痛を認め、また8例中4例で術前顔面神経麻痺が認められた。著者らは以前耳下腺癌において、術前顔面神経麻痺を伴わない術中の顔面神経への腫瘍浸潤所見 (pT₄)は予後に影響を与えないが、術前顔面神経麻痺は予後を悪化させる強い因子であると述べた⁷⁾。今回のSDC症例においても術前麻痺のない4例中3例で非担癌、1例で担癌であったのに対し、術前麻痺を示した4例中3例で術後半年から1年の死亡が認められ、残る1例も担癌状態であった。したがってSDCにおいても術前麻痺が予後不良因子と考えられる。今回の症例では、術前顔面神経麻痺を認めた症例 (T₄)に耳下腺拡大全摘術を行った。しかしこの手術がなされた4例全てにおいて術後遠隔転移が認められた。手術法としては一旦顔面神経を同定・露出し、腫瘍が顔面神経に浸潤していればこの部の神経を切除する方針であった。術後遠隔転移が生じたのは、術中の腫瘍撒布による可能性も考えられ、術前顔面神経麻痺症例では顔面神経の同定・露出を行わない腫瘍・耳下腺・顔面神経の一塊切除が必要で

はないかと考える⁸⁾。一方、顔面神経麻痺や周囲組織浸潤のなかった 2 例 (T₃ の症例 5 と T₂ の症例 7) には耳下腺全摘術を行ったが、前者は担癌生存遠隔転移となり、後者は非担癌生存となった。したがって、T₂ 以上の症例でも耳下腺全摘術は必要と考えられるが、さらに今後の検討が必要と思われる。

頸部郭清術は今回、N の有無に関わらず全 8 例に施行された。SDC では術前 N₀ 症例の 50% でリンパ節転移陽性であるという報告があるが⁹⁾、著者らの N₀ の 3 例でいずれもリンパ節転移陰性であった。8 例での頸部再発例は認められず、また N と予後との関連性は明らかでない印象があった。耳下腺癌では一般に術後原発巣が制御されていれば頸部再発は生じにくいとされているが¹⁰⁾、SDC でも同様の傾向が認められた。

SDC の放射線治療においては、術後照射の効果が高いとされている¹¹⁾。本症例では全例に放射線治療を併用したが、その効果は不明であった。また、術前照射が術後の遠隔転移を予防する可能性が示唆されており⁵⁾ 症例 4 に行った。現在非担癌生存であるが今後症例を増やして検討したい。一方、術後放射線照射は、手術単独治療と比べて予後に有意差はないとの報告もあり¹²⁾、今後さらに比較検討が必要であろう。

化学療法は近年の報告ではあまり施行されていない。今回 3 症例に adjuvant chemotherapy を施行したが生命予後が改善している傾向は認めなかった。化学療法の有効性についても今後の SDC の治療において課題とすべき点であると思われる。なお androgen receptor が SDC に顕著にみられることから、とりわけ転移性の SDC に対しては抗 androgen 療法が有効ではないかという示唆¹³⁾ もあり今後さらなる臨床応用が期待される。

ま と め

・当科で経験した耳下腺 SDC の 8 例について検討した。

・SDC に対する術前診断は FNA や FS では難しいと考えられた。

・術前顔面神経麻痺が予後不良因子と考えられた。

・術前顔面神経麻痺を含めた T₄ 症例では拡大全摘術を行ったものの、その手技として顔面神経を一旦同定、剥離し腫瘍浸潤を受けた部の神経を切除する方針であった。しかし術後遠隔転移が 6 例中 4 例に認められたことより、腫瘍の術中撒布の可能性を考え腫瘍・顔面神経を含めた一塊切除がよいと考えた。

・今後も症例を重ねた上で診断法・治療法につき改善していくことが急務であると考ええる。

参考文献

- 1) Kleinsasser O, Klcin HJ, Hubner G: Salivary duct carcinoma; a group of salivary gland tumors analogous to mammary duct carcinoma. Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopiheikd 192(1): 100-105, 1968.
- 2) Chen KTK, Hafez GR: Infiltrating salivary duct carcinoma. A clinicopathologic study of five cases. Arch Otolaryngol 107: 37-39, 1981.
- 3) Laforga JB: Salivary duct carcinoma with neuroendocrine features: report of a case with cytological and immunohistochemical study. Diagn Cytopathol 31(3): 189-192, 2004.
- 4) Elsheikh TM, Bernacki TG Jr, Pisharodi L: Fine-needle aspiration cytology of salivary duct carcinoma. Diagn Cytopathol 11(1): 47-51, 1994.
- 5) 沼田 勉, 日野 剛, 昼間 清, 他: Salivary duct carcinoma 症例の臨床的検討. 口咽科, 10(2): 281-288, 1998.
- 6) Lewis JE, McKinney BC, Weiland LH, et al: Salivary duct carcinoma, Clinicopathologic and immunohistochemical review of 26 cases. Cancer 78: 64-73, 1994.
- 7) 岩井 大, 柿本晋吾, 南野雅之, 他: 耳下腺癌症例に対する治療方針の検討. 口腔・咽頭科, 13(3): 341-346, 2001.
- 8) 岩井 大, 山下敏夫: 耳下腺の手術術式—顔面神経保存の適応の検討—. 耳鼻, 49(補 3): 218-222, 2003.
- 9) Hosal AS, Fan C, Barnes L, Myers EN, et al: Salivary duct carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 129(6): 720-725, 2003.
- 10) Spiro IJ, Wang CC, Montgomery WW: Carcinoma of the parotid gland. Cancer 71(9): 2699-2705, 1993.
- 11) Hui KK, Batsakis JG, Luna MA, et al: Salivary duct adenocarcinoma: a high grade malignancy. J Laryngol Otol 100: 105-114, 1986.
- 12) 日野 剛, 遊座 潤, 野本 実, 他: 当科における salivary duct carcinoma 症例の検討. 頭頸部外科, 6: 167-172, 1996.
- 13) Fan CY, Melhem MF, Hosal AS, et al: Expression of androgen receptor, epidermal growth factor receptor, and transforming growth factor alpha in salivary duct carcinoma. Arch otolaryngol Head Neck Surg 127(9): 1075-1079, 2001.