症例報告

同種幹細胞移植後の慢性 GVHD に伴う白板症より発生した舌扁平上皮癌の1例

新 美 奏 恵¹⁾ 芳 澤 享 子²⁾
船 山 昭 典¹⁾ 小 林 正 治¹⁾

抄録：造血器悪性腫瘍に対する造血幹細胞移植後に慢性 GVHD や二次がんを発症することがある。今回末梢血幹細胞移植後に舌癌を発症した1例を経験した。患者は57歳、女性。41歳時に急性骨髄性白血病に対し化学療法、同種末梢血幹細胞移植を施行後、慢性 GVHD を発症。治療後16年経過し舌側右側縁に扁平上皮癌を認め加療を行った。造血器悪性腫瘍加療後は、主疾患治療後も長期の口腔内の経過観察の継続が必要である。

キーワード：造血幹細胞移植、慢性 GVHD、二次がん

緒 言

造血器悪性腫瘍に対する治療の中心は化学療法と放射線療法、造血幹細胞移植であり、その治療成績は年々向上して長期生存患者も増加してきている。末梢血幹細胞移植は造血幹細胞移植のなかの一方法であるが、合併症として移植片対宿主病（Graft versus host disease, GVHD）の発生や二次固形がんの発症が知られている¹⁻³⁾。今回われわれは末梢血幹細胞移植の長期経過後に舌癌を発症した1例を経験したので報告する。

症 例

患者：57歳、女性。

既往歴：41歳時に急性骨髄性白血病を発症し、化学療法後に HLA フルマッチの実弟からの同種末梢血幹細胞移植を施行した。その後赤芽球瘡とそれに伴う腎障害を発症、さらに加療後約3か月ごろから慢性 GVHD を発症し皮膚症状（皮膚のケロイド、脱毛）、眼病変（ドライアイ、羞明、視力低下）などの多くの症状を認めていたが、慢性 GVHD に対しては免疫抑制剤やステロイドの投薬は受けていなかった。

現病歴：慢性 GVHD 発症後、経過観察は血液内科担当医が行っており、歯科医院への受診はなかった。いつ頃からかは自覚がないが、徐々に口腔内の白色病変の出現と拡大、さらに開口障害を自覚したが治療は受けずに経過していた。同種末梢血幹細胞移植から16年後の20XX年9月に補綴処置を希望し当院を受診したところ、補綴科担当医

より口腔内の白色病変を指摘され当科を受診した。

初診時現症：

全身所見：皮膚は腕、前胸部に瘢痕様組織を認めた。

口腔内所見：両側頬粘膜、口蓋粘膜、舌背から両側舌縁にかけての著明な板状角化と開口障害を認めた（Fig. 1）。白色病変は擦過での除去は不可能であった。口腔内の著明な乾燥を認め、う蝕が進行した残根を多く認めた。

初診時検査結果：呼吸機能検査で閉塞性障害を認めた（%肺活量；FVC 86.9%，一秒率；FEV1/EVC% 64.5%）。口腔内の細菌検査でカンジダは検出されず、血液検査、生化学検査、上部消化管内視鏡検査では異常所見は認めなかった。

初診時臨床診断：慢性 GVHD による舌・頬粘膜・口蓋白板症。

初診後の経過：初診時は生検を希望しなかったため、経過観察を行っていたが初診3か月後の20XX年12月の再診時に舌側右側縁に中心に潰瘍を伴う25×20×6mmの腫瘍性病変を認めた（Fig. 2）。

画像所見：MRIでは右側舌側縁にT2WIで高信号を示す、後下方に進展する腫瘍性病変を認めた（Fig. 3）。所属リンパ節に明らかな転移陽性所見は認めなかった。

処置および経過：腫瘍性病変の前方から生検を行い扁平上皮癌の診断を得た。診断は舌扁平上皮癌（T2N0M0）となり、急性骨髄性白血病は完全寛解状態であることから、根治的な治療の適応であると判断し、舌右側半側切除術、肩甲舌骨筋上頸部郭清術、ならびに胸鎖乳突筋皮弁による再建を計画した。全身の皮膚は瘢痕形成が多く、血管柄付遊離皮膚移植での再建は通常よりも困難であると判断し、有茎皮弁での再建を考慮し、瘢痕形成のなかった頸部皮膚を含む胸鎖乳突筋皮弁での再建を選択した。

麻酔導入後に気管切開を行い、気道の確保を行ったのちに手術を開始した。始めに肩甲舌骨上頸部郭清術を行っ

¹⁾ 新潟大学大学院医歯学総合研究科組織再建口腔外科学分野
（主任：小林正治教授）

²⁾ 松本歯科大学歯学部口腔顎顔面外科学講座
（主任：芳澤享子教授）

〔受付：2018年10月14日、受理：2018年12月18日〕

Fig. 1 Intraoral findings of the patient at her first visit

Thick white lesions were observed in her hard palate (A) and dorsum of the tongue (C). Atrophic change and contracture of buccal mucosa was also seen (B, D), which were the causes of her trismus.

Fig. 2 Intraoral finding of the patient 3months after her first visit

A granulous and hard mass lesion is observed in the right side of her tongue.

た。開口障害があり、腫瘍切除は口腔内からの切除は困難であったため、原発巣は下顎骨の swing approach によって視野を確保し切除した。腫瘍を 10mm の安全域を確認しながら切除を進め、頸部の郭清組織と一塊として切除した。舌根右側はほぼ全て切除したが、正中側で一部温存することができた。切除標本の病理組織学的所見では過正角化と過錯角化を示す上皮内癌に連続した高分化型の扁平上皮癌を認め、切除断端に上皮内癌がみられた (Fig. 4)。口腔粘膜の広い範囲に上皮内癌が存在していることが予測されたため、全てを切除することは困難と判断し追加切除

は行わなかった。術後 2 年 4 か月を経過し、再発所見は認めていない (Fig. 5)。

考 察

造血器悪性腫瘍の治療法の一つとして造血幹細胞移植は定着し、治療成績も向上している。造血幹細胞移植後の合併症の一つとして GVHD があるが、発生機序はドナーリンパ球が宿主の組織適合抗原を非自己と認識して宿主の細胞や臓器を免疫学的に攻撃することによって引き起こされる。以前は移植後 100 日前に発症するものを急性 GVHD、以後に発症するものを慢性 GVHD とされていたが 2005 年にはアメリカ国立衛生研究所 (NIH) による新しい診断分類が提唱された。すなわち、急性 GVHD のうち移植後 100 日以内に発症するものを古典的 (classic)、100 日以降に発症するものを持続型 (persistent)、再燃型 (recurrent)、遅発型 (late-onset) としている (Table 1)。また、慢性 GVHD は (1) 皮膚の診断的徴候 (多形皮膚萎縮、扁平苔癬様病変、限局性皮膚硬化症、強皮様硬化性病変)、(2) 口腔・食道の診断的特徴 (粘膜扁平苔癬様変化、板状角化症、口腔周囲皮膚の硬化性変化、食道の狭窄性病変)、(3) 肺病変の診断的徴候 (肺生検によって確定された閉塞性細気管支炎、あるいは 1) % FEV1 が 75% 未満、または FEV1/FVC 比が 0.7 未満、2) RV の % 予測値が 120% より大きい、または高解像度 CT 像で air trapping または small airway の肥厚、3) 感染症が否定できる、4) 他臓器の慢性 GVHD が存在する、の 4 項目をすべて満たす)、の (1)-(3) のうち少なくとも一つが存在すること、とされて

Fig. 3 An axial (A) and a coronal image (B) of T2-weighted MRI with water suppression

The lesion of right side of the tongue showed high signal intensity, and extended toward base of the tongue, mylohyoid muscle and middle of the tongue (arrow heads).

Fig. 4 Histopathological views of excised lesion

The macroscopic view showed continuous neoplasm and keratin layers in the dorsum of the tongue (A). Hairy thick keratin layers in the dorsum of the tongue is observed (B-1, double-headed arrow). In high magnification, carcinoma-in-situ which shows budding of atypical basal cells was found at the edges of the excised lesion (B-2). The neoplasm was well-differentiated squamous cell carcinoma with large to middle size aggregations of tumor cells accompanied with fibrous stroma (C-1). In high magnification, cancer pearl and tumor cells with densely stained nucleolus and mitotic figures (C-2).

いる (Table 2)。また、眼病変については他の診断的特徴が存在した場合の特徴的な徴候として乾燥性角結膜炎、疼痛、羞明などが挙げられている。また造血幹細胞移植後の慢性 GVHD の日本での発症率は 39.0% とされ、特に末梢血幹細胞移植患者では 56.8% と高くなっている⁴⁾。本症例では皮膚、口腔の診断的特徴と眼の特徴的徴候を認め、慢性 GVHD の診断に至っていた。また、口腔乾燥は慢性 GVHD の症状の特徴の一つとされ、これらが口腔衛生状態の悪化、う蝕の多発につながるとされる。牟田らは造血幹細胞移植による口腔粘膜障害に対する対策として、歯科医師や歯科衛生士による口腔内の清掃や保湿の指導などが必要としており⁵⁾、近年では多くの施設で造血幹細胞移植患者に対する口腔内管理が行われるようになってきてい

Fig. 5 Intraoral finding of the patient one year after the operation (mirror view)

There is no finding of recurrence, although thick white lesion is seen in the dorsum of the tongue.

る。一方で、造血幹細胞移植後の二次固形がんの発生要因としては抗癌剤の投与、全身照射、慢性 GVHD の関与が考えられている^{1,6)}。特に口腔内は造血幹細胞移植後患者の二次固形がんの好発部位としても知られており、骨髄移植後患者の二次がん発生は皮膚と口腔で多く、とくに二次口腔がんについては Curis らは健常者の約 20.0 倍、Atsuta らは約 15.7 倍の発症率であるとしており^{1,7)}、造血幹細胞移植後の患者の口腔内の継続的な経過観察が重要と考えられる。自験例の造血幹細胞移植は当院受診の 16 年前に行われているが、当時は口腔内管理や二次固形がんの好発部位として継続的な経過観察が必要なことが提唱され始めたばかりのころであったため、移植後の口腔内管理は行われないまま長期間が経過していたと考えられた。

われわれが渉猟しえた本邦における造血幹細胞移植後の口腔がんの報告を Table 3 に示す。自験例を含めてこれまで 24 例 33 部位の報告があり、性別は男性 17 名、女性 7 名であった。造血幹細胞移植後口腔がん発症までの年数は最短で 3.0 年、平均 10.2 年であり、また自験例ではこの平均年数を大きく超えた移植後 16 年経過して発症していることから造血幹細胞移植後の患者の口腔内は長期間に渡って観察が必要であると考えられた。口腔がんの発生部位は舌が 13 部位と最も多く、その他歯肉 10 部位、頬粘膜 6 部位、口唇 3 部位、硬口蓋 1 部位で、24 例中 20 例 (83.3%) で口腔内の GVHD を認めていた。これまでの報告でも骨髄移植後に発症した口腔がん患者の多くが慢性 GVHD を併発していたとする報告があり³⁾、われわれの検索でも同様の結果であった。また 24 例中 8 例 (30.0%) で同時あるいは異時性に口腔がんの多発を認めていた。このことから

Table 1 Findings of acute GVHD and chronic GVHD

	急性 GVHD				慢性 GVHD	
	古典的	持続型	再燃型	遅発型	古典的	重複型
移植後発現日	100 日以内	100 日より遅い			規定なし	規定なし
急性 GVHD 所見	+	+	+	+	-	+
慢性 GVHD 所見	-	-	-	-	-	+

Table 2 Findings of each organ in chronic GVHD

各臓器の徴候	
皮膚	多形皮膚萎縮、扁平苔癬様病変、限局性皮膚硬化症、強皮様硬化性病変
口腔・食道	粘膜扁平苔癬様変化、板状角化症、口腔周囲皮膚の硬化性変化、食道の狭窄性病変
肺 ※	1) 生検によって確定された閉塞性細気管支炎 a) % FEV1 が 75% 未満、または FEV1/FVC 比が 0.7 未満 b) RV の % 予測値が 120% より大きい、または高解像度 CT 像で air trapping または small airway の肥厚 c) 感染症が否定できる d) 他臓器の慢性 GVHD が存在する

※ 肺の診断的徴候は 1) 単独、あるいは a) - d) をすべて満たした場合に肺の診断的徴候とする

ら慢性 GVHD による口腔内全体の粘膜の扁平苔癬様変化、板状角化症、口腔乾燥などが口腔がんの発症の一因になっていることが考えられた。

慢性 GVHD 患者は口腔乾燥や粘膜炎を背景とした上皮性異形成や上皮内癌が口腔内全体に存在することが考えられる。自験例でも舌全体に著明な板状角化を認め、安全域の設定に苦慮したが、臨床的に浸潤癌と確認できた部位から安全域を 10mm 設定し、切除を行った。切除断端には浸潤癌の露出は認めなかったが上皮内癌の露出を認めた。このように慢性 GVHD 患者に発症した口腔癌の治療の場合、切除断端に上皮内癌が露出することも多く、切除時の場合の安全域の設定に難渋する事が考えられる。しかしな

がら口腔の機能や整容性、QOLなどを考慮すると追加切除は困難である場合も多くあると思われ、このような場合は術後の厳重な経過観察が特に肝要と考える。

結 論

造血幹細胞移植後に慢性 GVHD に併発した舌扁平上皮癌の 1 例を経験した。われわれが渉猟しえた本邦における造血幹細胞移植後の口腔がん発症症例は、自験例を含めてこれまで 24 例 33 部位の報告があり、造血幹細胞移植後口腔がん発症までの年数は平均 10.2 年であったが、自験例では更に長期間経過した 16 年後に発症していた。発症部位は舌が 13 部位と最も多く、24 例中 20 例で口腔内の

Table 3 List of oral carcinoma cases after hematopoietic stem cells transplant reported in Japan

口腔がん 初発年齢	性別	口腔内の慢性 GVHD 併発の有無	移植後口腔がん発生 までの年数	発生部位	組織型	再発	転帰	報告者
18	M	+	9	舌	SCC	+	無病生存	野地ら ⁸⁾
21	F	+	4	歯肉	SCC	-	無病生存	Otsuboら ⁹⁾
23	M	+	9	舌	SCC	+	原病死	唐木田ら ¹⁰⁾
27	F	-	5	舌	SCC	-	無病生存	Kawanoら ¹¹⁾
31	M	+	5	歯肉	SCC	-	無病生存	小原澤ら ¹²⁾
			6	硬口蓋*	SCC	-		
37	M	+	4	舌	SCC	-	無病生存	横ら ¹³⁾
40	F	+	7	歯肉	SCC	+	無病生存	五藤ら ¹⁴⁾
40	F	-	17	舌	SCC	+	無病生存	高木ら ¹⁵⁾
40	M	+	4	歯肉	-	+	不明	Kawanoら ¹¹⁾
			8	舌	VC			
42	M	+	12	頬粘膜	SCC	-	無病生存	奥井ら ¹⁶⁾
		+		歯肉	SCC	-	無病生存	
42	M	+	8	頬粘膜	SCC	-	他病死	高木ら ¹⁵⁾
			9	頬粘膜	VC	-		
46	F	+	8	舌	SCC	-	不明	横ら ¹³⁾
47	M	+	3	歯肉	SCC	-	不明	横ら ¹³⁾
47	M	+	16	口唇	SCC	-	無病生存	横ら ¹³⁾
49	M	+	18	舌**	SCC	-	他病死	一杉ら ¹⁷⁾
52	M	+	6	頬粘膜	SCC	-	無病生存	三浦ら ¹⁸⁾
				歯肉	SCC	-		
53	M	+	10	頬粘膜	SCC	-	原病死	高木ら ¹⁵⁾
				歯肉	SCC	-		
53	F	-	6	舌	SCC	+	原病死	高木ら ¹⁵⁾
57	F	-	16	舌	SCC	-	無病生存	自験例
57	M	+	16	舌	SCC	-	無病生存	竹野ら ¹⁹⁾
			19	歯肉	SCC	-		
59	M	+	18	舌	SCC	-	無病生存	星野ら ²⁰⁾
			18.6	口唇	SCC	-		
			18.7	歯肉	SCC	-		
62	M	+	10	口唇	SCC	-	不明	横ら ¹³⁾
65	M	+	3	頬粘膜	SCC	+	原病死	高木ら ¹⁵⁾
68	M	+	12	舌 (舌背と舌縁)	SCC	-	不明	横ら ¹³⁾

VC；疣贅性癌，SCC；扁平上皮癌

*食道に同時に発生

**肺に同時に発生

GVHD を認めていた。造血幹細胞移植後の患者は二次固形がんの発生が多く、口腔内も好発部位であり、異時性の多発癌の報告もあることから自験例も今後も嚴重な経過観察が必要である。

本論文に関して開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, et al: Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 336 : 897-904, 1997.
- 2) Bhatia S, Louis AD, Bhatia R, et al: Solid cancers after bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 19 : 464-471, 2001.
- 3) Yokota A, Ozawa S, Masanori T, et al: Secondary solid tumors after allogeneic hematopoietic SCT in Japan. *Bone Marrow Transplant* 47 : 95-100, 2012.
- 4) 森下剛久, 稲本賢弘: 慢性GVHDの管理2012. *日本造血細胞移植学会雑誌* 1 : 37-51, 2012.
- 5) 牟田 毅, 二木寿子, 赤司浩一, 他: 造血幹細胞移植後の口腔領域合併症. *日口内誌* 19 : 35-47, 2013.
- 6) Deeg HG, Socie G, Schoch G, et al: Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 87 : 386-921, 1996.
- 7) Atsuta R, Suzuki R, Yamashita T, et al: Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Annals of Oncology* 25 : 435-441, 2014.
- 8) 野地秀彦, 阿部貞夫, 八木原一博, 他: 骨髄移植歴のある若年者舌癌の1例. *口腔腫瘍* 15 : 21-24, 2003.
- 9) Otsubo H, Yokoe H, Miya T, et al: Gingival squamous cell carcinoma in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 84 : 171-174, 1997.
- 10) 唐木田一成, 山崎浩史, 荒井育子, 他: Fanconi 貧血患者に発症した舌癌の1例. *日口外誌* 47 : 567-570, 2001.
- 11) Kawano K, Goto H, Takahashi Y, et al: Secondary squamous cell carcinoma of the oral cavity in young adults after hematopoietic stem cell transplantation for leukemia: Report of two cases with human papillomavirus infection. *Oral Sci Int* 4 : 110-116, 2007.
- 12) 小原澤英之, 山路 聡, 高崎啓孝, 他: 同種骨髄移植後, 歯肉, 口蓋, 食道に三重複癌を発症した皮膚 T 細胞性リンパ腫. *臨床血液* 46 : 476-500, 2005.
- 13) 横 大輔, 森 泰昌, 岸下定弘, 他: 造血幹細胞移植後の口腔扁平上皮癌症例. *頭頸部外科* 25 : 15-20, 2015.
- 14) 五藤晃義, 片桐 宏, 佐野陽彦, 他: 骨髄移植後慢性GVHD患者に発症した口腔扁平上皮癌の1例. *日口診誌* 23 : 248-253, 2010.
- 15) 高木雄基, 佐藤春樹, 佐久間英規, 他: 造血幹細胞移植後に生じた口腔扁平上皮癌5例の臨床的検討. *頭頸部癌* 40 : 43-50, 2014.
- 16) 奥井達雄, 目瀬 浩, 伊原本聰一郎, 他: 骨髄移植後の慢性GVHD患者に発生した多発性口腔扁平上皮癌の1例. *日口外誌* 60 : 151-155, 2013.
- 17) 一杉 岳, 塚本真規, 横山武志: 二次癌(舌癌)手術時に肺転移を見出せなかった慢性移植片退宿主病患者. *臨床麻酔* 40 : 593-597, 2016.
- 18) 三浦真香, 梅田正博, 南川 勉, 他: 骨髄移植後GVHD患者に発生した頬粘膜癌の1例. *日口診誌* 19 : 164-168, 2006.
- 19) 竹野研二, 福田裕次郎, 長門晋平, 他: 骨髄移植後の口腔粘膜慢性GVHD経過観察中に発生した口腔癌例. *耳鼻臨床* 104 : 29-31, 2011.
- 20) 星野 竜, 島田哲明, 蒲田英男, 他: 骨髄移植後に発生した口腔内異時性多重癌の1症例. *口咽科* 27 : 63-68, 2014.

別冊請求先: 新美奏恵 〒951-8514 新潟市中央区学校町通
2-5274

新潟大学大学院医歯学総合研究科組織再建口腔外科学分野

A Case of Squamous Cell Carcinoma of Tongue Accompanied by Leukoplakia after Chronic GVHD Caused by Autologous Stem Cell Transplantation

Kanae NIIMI¹⁾, Michiko YOSHIZAWA²⁾,
Akinori FUNAYAMA¹⁾, and Tadaharu KOBAYASHI¹⁾

¹⁾*Division of Reconstructive Surgery for Oral and Maxillofacial Region,
Department of Tissue Regeneration and Reconstruction, Niigata University,
Graduate School of Medical and Dental Sciences*

(Chief: Prof. Tadaharu KOBAYASHI)

²⁾*Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Matsumoto Dental University School of Dentistry
(Chief: Prof. Michiko YOSHIZAWA)*

J. Jpn. Oral Medicine, 24 : 46 ~ 52, 2018

Abstract : Chronic GVHD and/or secondary cancer are often seen after the transplant of hematopoietic stem cells for blood-forming organ malignant tumors. A 57-year-old Japanese woman was treated with peripheral blood stem cell transplant for acute myeloid leukemia after chemotherapy, and she developed chronic GVHD after the treatment when she was 41 years old. She developed squamous cell carcinoma in the tongue 16 years after the treatment. It is suggested that after treatment of blood-forming organ malignant tumors, long-term intraoral follow-up is necessary in consideration of the development of secondary tumors.

Key words : hematopoietic stem cells transplant, chronic GVHD, secondary cancer

Reprint requests to Kanae NIIMI, 2-5274, Gakkochō-dori, Chuo-ku, Niigata 951-8514, Japan.

[Received October 14, 2018 : Accepted December 18, 2018]