臨床報告

小唾液腺由来と考えられる唾液腺癌の3例

丸 川 浩 平 小 峰 梨 果 能 崎 晋 一

Three Cases of Malignant Salivary Gland Tumor Possibly Derived from Minor Salivary Gland

KOHEI MARUKAWA, RIKA KOMINE AND SHINICHI NOZAKI

Abstract : Salivary gland tumors derived from minor salivary glands are relatively rare, but it is often difficult to distinguish between benign or malignant. Also, in the case of malignant tumor, treatment methods other than surgical resection are not established and it is often difficult to take measures. We report three cases of malignant salivary gland tumor that was thought to be derived from minor salivary glands clinically. The cases included a man and two women ranging in age from 32 to 65 years old; two patients had it on the retromolar site, and the other had it on the buccal mucosa. Histopathological diagnosis included two patients with mucoepidermoid carcinoma and the other with adenoid cystic carcinoma. In two cases, chemotherapy and radiotherapy were conducted as additional treatments after surgery. Subsequently, one case resulted in relapse or metastasis.

Key words : malignant salivary gland tumor (唾液腺癌), minor salivary gland (小唾液腺)

〔Received Apr. 7, 2016〕

緒 言

唾液腺腫瘍は、全頭頸部腫瘍の約5%の頻度でみられ、なかでも小唾液腺由来のものは全唾液腺腫瘍の10～20%と比較的少ない。しかし、その多彩な臨床像から誤診しやすく、また良悪の鑑別に苦慮することもしばしばであるため、診断、加療にあたっては注意を要する。今回われわれは、小唾液腺由来と考えられた唾液腺癌の3例を経験したので報告する。

症 例

症例1

患者：63歳，男性。

初診：201X年2月。

主訴：右頬のできもの。

既往歴，家族歴：特記事項なし。

現病歴：初診約2か月前に右側頬粘膜の腫瘍に気づき，近医歯科を受診したところ当科を紹介された。

現症：右側頬粘膜にウズラ卵大，弾性硬でやや境界不明

瞭な圧痛を伴う腫瘍を認めた。被覆粘膜は正常色であった(写真1)。造影MRIにおいては右側頬粘膜下に高信号を示した(写真2)。有意な頸部リンパ節の腫大は認めなかった。

臨床診断：右側頬粘膜悪性腫瘍の疑い。

術前経過および初回手術所見：生検を行い腺様嚢胞癌の診断を得たが，PET-CTにて転移を疑わせる所見は認めなかった。201X年3月，全身麻酔下に腫瘍切除術を施行し，十分な安全域を設定の上で，被覆粘膜および周囲の正常組織を含めて切除した。腫瘍は一部咬筋まで及んでいたが，術中迅速病理組織診断にて残存のないことを確認した。

病理組織学的所見：腫瘍は粘膜下に存在し(写真3A)，近傍には小唾液腺組織も認めた。腫瘍胞巣は篩状，管状構造を示し浸潤性に増殖していた(写真3B)。深部では神経周囲腔への浸潤が高度であり，軽度の血管およびリンパ管侵襲も認められ，一部は咬筋へ浸潤していた。切除断端に腫瘍の露出はみられなかった。また癌胎児性抗原(CEA)およびp63蛋白による免疫組織化学染色では，それぞれ異なる様相で陽性を示し，導管上皮と筋上皮の二相性分化が示唆された^{1,2)}(写真3C, D)。

独立行政法人国立病院機構金沢医療センター歯科口腔外科（主任：能崎晋一郎長）

Department of Dentistry and Oral Surgery, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center (Chief: Dr. SHINICHI NOZAKI) 1-1 Shimoishibikimachi, Kanazawa 920-8650, Japan.

病理組織学的診断：腺様嚢胞癌。

初回手術後経過：術後化学療法（THP + CDDP 併用）を実施後経過観察していたが術後4年の201X + 4年3月、右側頬粘膜から下顎枝筋突起にかけて再発が疑われ、同年4月に2回目の手術を全身麻酔下に行い下顎枝前縁を含めて切除した。病理組織学的に前回手術と同様の所見を呈し、骨のほか頬筋、咬筋、内側翼突筋にも浸潤がみられた。術

後、化学放射線併用療法（DOC + 外照射 57Gy/30Fr）を実施したが同年11月に画像検査において肺転移が強く疑われ、改めて化学療法（Cmab + FP）を開始し現在に至っている。

写真1 症例1の初診時口腔内写真
右側頬粘膜にウズラ卵大のやや境界不明瞭な腫瘤を認める（矢頭）。

写真2 症例1の治療前造影MR画像（冠状断，T2強調画像）
右側頬粘膜下に辺縁不整な高信号を認める（矢頭）。

写真3 症例1 初回手術の病理組織像

- A：腫瘍（T）は粘膜下に存在し、粘膜扁平上皮にはやや肥厚がみられる。近傍には小唾液腺組織（S）も認められる（H-E染色，×20）。
- B：腫瘍胞巣は篩状、管状構造を示す（H-E染色，×200）。
- C：CEAによる免疫組織化学的染色では、管状構造の腺腔内および腺腔側細胞に陽性反応がみられる（×100）。
- D：p63による免疫組織化学的染色では、主に管状構造の外層に位置する細胞が陽性を示す（×100）。

症例 2

患者：32 歳，女性。

初診：201X 年 6 月。

主訴：口の右下奥のできもの。

既往歴，家族歴：特記事項なし。

現病歴：初診の数年前から右側臼後部に水疱形成と自壊を繰り返していたが，いつしか硬く潰れなくなった。近医で相談したところ当院耳鼻咽喉科を紹介され，院内紹介にて当科を受診した。

現症：右側臼後部に直径 10mm 大，弾性硬で境界が比較的明瞭な無痛性腫瘤を認めた。被覆粘膜はほぼ正常色であった（写真 4）。

臨床診断：右側臼後部腫瘍。

手術所見：201X 年 6 月，局所麻酔下で腫瘍切除術（切除生検）を施行し，被覆粘膜および周囲の正常組織を含めて切除した。

病理組織学的所見：腫瘍は充実性で粘膜下に存在し辺縁に小唾液腺組織が認められた（写真 5A）。粘液産生細胞と類表皮細胞が目立ち，一部に中間細胞もみられた。核分

裂像がごく少数，また核の大小不同も軽度に認められた。壊死はみられず，嚢胞成分は全体の 10% 程度であり（写真 5B, C），明らかな脈管侵襲はみられなかったが，切除断端の一部に腫瘍の露出がみられた。また MIB-1 による免疫組織化学染色にて陽性率は 1～3% 程度であった。

病理組織学的診断：粘表皮癌（low grade³⁾）。

手術後経過：拡大切除を行うことを提案したが，某大病院での手術を希望された。同院で 201X 年 8 月に拡大切除が行われたが，腫瘍細胞は認められなかったとのことであり，現在まで再発はみられていないようである。

症例 3

患者：65 歳，女性。

初診：201X 年 8 月。

主訴：顎の下が痛い。

既往歴：高血圧症，喘息。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：初診の 2，3 年前に左側顎下部に圧痛を自覚し，近医歯科を受診するも異常はないとされたため放置していた。最近，別の歯科医院で相談したところ，当科を紹介され受診した。

現症：左側下顎臼後部の舌側に 15mm 大，弾性軟で境界明瞭な，圧痛を伴う暗赤色の腫瘤を認めた（写真 6）。造影 MRI においては左側臼後部～下顎枝内側に骨に接して不均一な高信号腫瘤を認めた。境界は比較的明瞭で，周囲組織への浸潤はみられず骨皮質は保たれていた（写真 7）。有意な頸部リンパ節の腫大は認めなかった。

臨床診断：左側臼後部悪性腫瘍の疑い。

手術所見：201X 年 10 月，全身麻酔下で腫瘍切除術（切除生検）を施行し，被覆粘膜および周囲の正常組織を十分に含め切除した。腫瘍は後方が内側翼突筋，下方は舌神経と接していたが，術中迅速病理組織診断にて残存のないことを確認した。

病理組織学的所見：腫瘍は胞巣状，一部嚢胞状の増殖を

写真 4 症例 2 の初診時口腔内写真
右側臼後部に境界が比較的明瞭な腫瘤を認める（矢印）。

A：腫瘍は充実性で表面の粘膜上皮には肥厚がみられる（ルーペ像）。

B：腫瘍辺縁に小唾液腺組織が認められる（×40）。

C：粘液産生細胞と類表皮細胞が目立ち，中間細胞（矢印）も散在する（×200）。

示し、周囲結合組織、筋組織内に浸潤していた。また一部辺縁には正常な小唾液腺組織が認められた。腫瘍は中間細胞ないし類表皮細胞が主体のなか、粘液産生細胞も認められた。核はやや不整で、分裂像がごく少数にみられた。細胞の退形成には乏しかった。壊死は認められず、嚢胞成分は全体の20%以下であった(写真8)。明らかな神経周囲浸潤および脈管侵襲はみられなかった。切除断端の腫瘍浸潤は陰性であった。

病理組織学的診断：粘表皮癌 (low grade³⁾)。

術後経過：PET-CTにて左側頸部リンパ節にFDGの異常集積が認められたため、201X年12月にかけて放射線外照射60Gy/30Frを実施した。現在、口腔乾燥等の不快症状は自覚するものの、局所および所属リンパ節に異常所見はみられず経過良好である。

考 察

唾液腺腫瘍は、その臨床像が多彩で良悪の区別が必ずしも明確ではない場合も多く、鑑別診断および治療方針の立案に苦慮するなど、臨床上問題の多い疾患である。殊に唾液腺癌は、その約10%が小唾液腺に発生するとされている⁴⁾。また口腔腫瘍のうち小唾液腺腫瘍自体の頻度は少ないが、その悪性率は高く⁵⁾、小唾液腺原発腫瘍の50%が悪性との報告がある⁴⁾。

小唾液腺癌の発生は部位別には硬口蓋が最も頻度が高く、口底、頬粘膜、軟口蓋が続く、白後部や舌、口唇での発生は少ない⁵⁻⁷⁾。一方、口蓋や頬粘膜と比較し口底や舌、白後部における悪性率は高く、8~9割に達するとの報告もあり^{6,8,9)}、特にこれらの部位に唾液腺腫瘍を疑う場合、悪

写真6 症例3の初診時口腔内写真
左側下顎白後部の舌側に、境界明瞭な暗赤色の腫瘤を認める(矢頭)。

写真7 症例3の治療前造影MR画像(水平断, T2強調画像)
左側白後部~下顎枝内側に骨に接した高信号腫瘤を認める(矢頭)。

写真8 症例3の病理組織像

- A: 中間型細胞や類表皮細胞が主体のなか、粘液産生細胞も認められる。核はやや不整である(H-E染色, ×100)。
B: ムチカルミン染色にて、細胞内に陽性の粘液が確認される(×100)

性を前提に対応すべきと考えられる。

小唾液腺癌の病理組織型は、粘表皮癌が最も多く（40～50%）、腺様嚢胞癌が続く（30%前後）、以下多型低悪性度腺癌、腺房細胞癌、基底細胞腺癌、腺癌 NOS、筋上皮癌などがみられるが^{5,7,10)}、諸報告を検討した限り、発生部位と組織型との間に特徴的な相関は見出せなかった。

一般に唾液腺癌の初診時臨床症状としては無痛性腫脹が多いとされているが、疼痛や潰瘍を伴うものも少なくない。しかし、殊に小唾液腺癌に特徴的な臨床症状は見出しがたい^{6,9,11-13)}。また小唾液腺癌の病期期間は数か月以内の短期から数年にわたる例までさまざまであるが^{9,11-13)}、大唾液腺癌に比べ早期受診例が多いとの報告もある⁶⁾。唾液腺癌は通常、発育が比較的緩慢であるが、粘膜表層近くに存在する小唾液腺原発のものは早期に発見されやすいためと考えられる。

今回の3例では病期期間は2か月～数年とばらつきがあり、初診時所見も無痛性腫瘍1例、圧痛を伴う腫瘍2例と分かれ、いずれも明確に小唾液腺癌を示唆する所見とはいえず、臨床診断が困難であった。その中で、症例1では病期期間が2か月と短く、また比較的大きく境界不明瞭な腫瘍に圧痛を伴っていたことから、当初より悪性腫瘍が強く示唆された。一方、症例2は経過が数年と長く、無痛性、境界明瞭で正常粘膜色の小さな腫瘍であったことから線維腫等、非上皮性良性腫瘍との鑑別は困難であった。しかしその部位が臼後部であったことから、念のため、小唾液腺癌の可能性を考慮した。症例3も、臨床所見のみからは良悪の鑑別が難しかったが、腫瘍の部位や疼痛の有無、周囲との境界などから総合的に、悪性の疑いがあると判断した。

大唾液腺、小唾液腺にかかわらず、唾液腺腫瘍の治療法は外科的切除が第一選択となる¹⁴⁾。殊に悪性腫瘍では十分な安全域を設けることが条件となるが、前述のごとく良悪の鑑別が難しいため切除範囲の決定に苦慮することが多く、それは小唾液腺癌においても同様である。その点、生検を経たのちの切除は合理的ではあるが、腫瘍の大きさや性状により適否を慎重に判断する必要がある。今回の3例では、症例1ではやや腫瘍が大きかったため生検（切開生検：incisional biopsy）を行い、腺様嚢胞癌の診断を得た上で切除したが、他2例では生検を兼ねた全切除（切除生検：excisional biopsy）を選択した。切開生検は確定診断を得ておくことでのちの切除時に安全域設定がしやすくなる半面、同一の腫瘍内でも組織像が異なる可能性のあることや、播種の可能性が否定できない等の問題がある。一方、切除生検は安全域設定の根拠がないという問題があるものの、一般に被膜をもたないという小唾液腺腫瘍の特徴⁸⁾を鑑みれば、播種予防の観点より一定の合理性を有すると考えられる。しかし状況に応じて、術中迅速病理組織診断を積極的に検討すべきであろう。

術後、局所再発例に対してはもちろんのこと、病理組織学的に腫瘍が切除断端に近接もしくは露出していたり、神経・脈管への侵襲を認めた場合、あるいは高悪性度を呈する場合等には、追加治療として再手術（拡大切除）をはじめ放射線照射、化学療法が単独もしくは組み合わせて実施される。放射線照射は、唾液腺癌では術後において局所制御や生存率改善に一定の効果が認められ¹⁵⁻¹⁷⁾、頸部リンパ節転移や再発例に対しても適用される。一方、唾液腺癌に対する化学療法は、一部に有効とする報告もみられるが¹⁸⁻²⁰⁾、一般に評価は定まっておらず、適応や regimen について未だ確立されていない現状がある⁷⁾。今後、放射線併用療法も含め、更なる検討が望まれる。もっとも、小唾液腺癌は化学療法や放射線療法での根治は期待できないことから⁷⁾、術後追加治療としては条件が許す限り外科的（拡大）切除を優先すべきものと思われる。

今回の3症例は、前述のごとく悪性を念頭に、周囲の正常組織を含めた切除を行ったが、術後化学療法ののち長期経過後に再発をみたり（症例1）、切除断端に腫瘍陽性であり拡大切除が行われたり（症例2）、頸部リンパ節転移の疑いにて放射線照射を実施したり（症例3）、いずれも初回手術のみにて良好な結果を得たとは言えない。なかでも症例1は追加治療を繰り返しても腫瘍を制御できず、現在までに遠隔転移等が発現するに至った。症例2および3は現在のところ問題はないが、今後とも注意深い経過観察が必須と考えられる。

結 語

今回われわれは、小唾液腺由来と考えられた唾液腺癌の3例を経験し、その対応の困難さがあらためて認識された。小唾液腺腫瘍が疑われる際はまず悪性であることを疑い、外科的切除の追加治療を常に念頭に置くことが重要と考えられたが、化学療法の有効性など今後とも検討されるべき課題は多い。

謝辞ならびに利益相反 稿を終えるにあたり、貴重なご助言、ご指導をいただいた当院臨床検査科 笠島里美先生に深謝申し上げます。

本論文に関連し、開示すべき利益相反はない。

本論文の要旨は第60回日本口腔外科学会総会・学術大会（2015年10月16～18日、名古屋）にて発表した。

引用文献

- 1) 森永正二郎, 高田 隆, 長尾俊孝編: 腫瘍病理鑑別診断アトラス 頭頸部腫瘍 I 唾液腺腫瘍. 第1版, 文光堂, 東京, pp.32-37, 2015.
- 2) 日本唾液腺学会編: 唾液腺腫瘍アトラス. 第1版, 金原出版, 東京, pp.96-102, 2011.

- 3) Goode, R.K. and El-Naggar, A.K.: Mucoepidermoid carcinoma, In Barnes, L. and Eveson, J.W. eds, WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics of the Head and Neck Tumours, IARC Press, Lyon, pp.219-220, 2005.
- 4) Seifert, G., and Miehke, A.: Salivary tumors of epithelial origin, In Seifert, G., Miehke, A., Haubrich, J., et al. eds, Diseases of the Salivary Glands: Pathology-Diagnosis-Treatment-Facial Nerve Surgery, 1st ed, Thieme Inc, New York, pp.171-285, 1986.
- 5) 日野 剛, 遊座 潤, 沼田 勉, 他: 小唾液腺癌症例の全国集計. 頭頸部腫, 22: 185-190, 1996.
- 6) 山中康嗣, 桐田忠昭, 山本一彦, 他: 唾液腺腫瘍 90 例の臨床統計的検討. 口腔腫瘍, 11: 1-10, 1999.
- 7) 田中香衣, 小村 健, 原田浩之, 他: 口腔内小唾液腺癌 45 例の臨床的検討. 口腔腫瘍, 24: 21-27, 2012.
- 8) 小川郁子, 工藤保誠, 高田 隆: 唾液腺腫瘍の病理. 口腔腫瘍, 23: 50-58, 2011.
- 9) 海野 智, 川辺良一, 藤田浄秀: 唾液腺腫瘍 105 例の検討. 日口外誌, 39: 428-436, 1993.
- 10) 渡邊浩之, 河原 康, 石井 興, 他: 当科における口腔内小唾液腺癌の臨床的検討. 愛院大歯誌, 51: 471-474, 2013.
- 11) 矢郷 香, 朝波惣一郎, 高田聖子, 他: 唾液腺腫瘍 56 例の臨床・病理組織学的検討. 口科誌, 56: 356-366, 2007.
- 12) 陶山一隆, 川崎五郎, 徳久道生, 他: 小唾液腺に発生した粘表皮癌症例の臨床病理学的検討. 口腔腫瘍, 8: 282-286, 1996.
- 13) 西松成器, 梅田正博, 川越弘就, 他: 小唾液腺原発腺様嚢胞癌 27 例の臨床病理学的研究: 組織像, 治療と予後との関連性について. 口腔腫瘍, 9: 81-92, 1997.
- 14) 小村 健: 唾液腺腫瘍の外科療法. 口腔腫瘍, 23: 73-81, 2011.
- 15) Cianchetti, M., Sandow, P.S., Scarborough, L.D., et al.: Radiation therapy for minor salivary gland carcinoma. Laryngoscope, 119: 1334-1338, 2009.
- 16) Triantafillidou, K., Dimitrakopoulos, J., Iordanidis, F., et al.: Management of adenoid cystic carcinoma of minor salivary glands. J Oral Maxillofac Surg, 64: 1114-1120, 2006.
- 17) 村上秀明: 唾液腺悪性腫瘍の放射線治療. 日口外誌, 57: 238-241, 2011.
- 18) Holsinger, F.C., and El-Naggar, A.K.: Malignant neoplasms of the salivary glands, In Witt, R.L. ed, Salivary Gland Diseases: Surgical and Medical Management, 1st ed, Thieme Inc, New York, pp.141-163, 2006.
- 19) Rapis, A.D., Givalos, N., Gakiopoulou, H., et al.: Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. Review of the literature and clinicopathological analysis of 18 patients. Oral Oncol, 43: 130-136, 2007.
- 20) Tsukuda, M., Kokatsu, T, Ito, K., et al.: Chemotherapy for recurrent adeno- and adenoid cystic carcinoma in the head and neck. J Cancer Res Clin Oncol, 119: 756-758, 1993.