臨床報告

嚢胞性頸部リンパ節転移を生じた舌下腺粘表皮癌の1例

牧 田 浩 樹 飯 田 一 規 井 上 敬 介
畠 山 大 二 郎 柴 田 敏 之

A Case of Cystic Cervical Lymph Node Metastasis Originated from Mucoepidermoid Carcinoma of Sublingual Gland

HIROKI MAKITA, KAZUKI IIDA, KEISUKE INOUE,
DAIJIRO HATAKEYAMA AND TOSHIYUKI SHIBATA

Abstract : We report a rare case of cystic lymph node metastasis originating from mucoepidermoid carcinoma of the sublingual gland. A 64-year-old male was referred to our hospital for the further examination and treatment of cystic cervical lesion and lung metastatic lesions. He had undergone excision of right sublingual primary mucoepidermoid carcinoma 5 years earlier and removal of a recurrent lesion 2 years earlier. At one month before his first visit, image examinations indicated right cystic cervical lesion and left lung metastatic lesions; the maximum standardized uptake value (SUVmax) of FDG-PET/CT was significantly high in the lung lesions, but not in the cervical lesion. We re-examined the cervical lesion by imaging examinations and fine-needle aspiration cytology (FNAC). Although SUVmax of FDG-PET/CT and FNAC were not positive for malignancy, enlargement and ring enhancement of cystic lymph node were observed. We performed modified radical neck dissection under a clinical diagnosis of cervical lymph node metastasis, then respiratory surgeons carried out endoscopic surgery of lung lesions. The histopathological diagnosis of both lesions was metastatic mucoepidermoid carcinoma.

Key words : cystic lymph node metastasis (嚢胞性リンパ節転移), mucoepidermoid carcinoma (粘表皮癌), imaging examinations (画像検査), sublingual gland (舌下腺)

〔Received Oct. 12, 2017〕

緒 言

頭頸部癌における嚢胞性頸部リンパ節転移のほとんどは、ヒトパピローマウイルス (HPV) 関連口腔咽頭癌もしくは甲状腺乳頭癌のリンパ節転移によるものであり¹⁻³⁾、舌下腺原発の粘表皮癌から生じた例は渉猟する限り認められなかった。また、病態として嚢胞性疾患の形態を呈することから、画像検査では嚢胞などの良性疾患に類似し、FDG-PET/CT 検査 (PET-CT) や穿刺吸引細胞診検査 (FNAC) においても悪性腫瘍の所見を示さないことが多く、診断が困難な場合のあることも知られている⁴⁻⁸⁾。

今回われわれは、舌下腺原発粘表皮癌から生じた嚢胞性リンパ節転移の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：64歳、男性。

初診：20XX年5月。

主訴：頸部の嚢胞性病変と肺の転移性病変の精査。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：当科初診より5年前の20XX-5年3月にA病院歯科口腔外科にて右側舌下腺原発の粘表皮癌の切除手術を受けた。しかし、同年にA病院歯科口腔外科が閉鎖になり、引き続き近隣にある別のB病院歯科口腔外科で術後経過観察をされていた。初回手術から3年後の20XX-2年7月に右側口底部に腫瘍の再発を認めたため、B病院歯科口腔外科で切除手術を受けた (写真1A, B, C)。

写真 1 再発粘膜癌病理組織像

- A: 類表皮細胞, 中間型細胞主体の異型細胞増殖と所々に粘液細胞や腺管様構造を認める粘膜癌の組織像である (H-E 染色 ×200)。
 B: 粘液細胞や腺管様構造内にアルシアンブルー陽性の粘液を認める (アルシアンブルー染色 ×200)。
 C: 腫瘍細胞の神経浸潤を認める (H-E 染色 ×200)。

それから2年後の20XX年4月のFDG-PET/CT検査にて左肺に転移性病変を疑う異常集積と異常集積を伴わない右側頸部の嚢胞性病変を認めた。このため、B病院歯科口腔外科から当院の呼吸器内科に肺病変の精査目的に紹介となり、それと同時に右側頸部の嚢胞性病変の精査加療目的に当科に紹介となった。

現症:

全身所見: 全身状態は体格中等度で栄養状態良好。

口腔外所見: 特記事項なし。

口腔内所見: 口底右側に手術痕をわずかに認めるのみで、他に明らかな異常所見は認めなかった (写真2)。

画像所見: 20XX年4月にB病院にて撮影された肺の画像検査では、単純CTで左肺上葉S3領域に長径9mm大と左肺下葉S8領域に長径18mm大の結節陰影2個を認めた (写真3A)。PET-CTにおいては、左肺下葉S8領域の結節陰影に一致して異常集積を認め、悪性腫瘍の肺転移を疑う所見であった (写真3B)。同時期に撮影された頸部の造影CT画像では、半年前のCT画像 (写真3C) では6mm大のリンパ節を認めるのみであった右側胸鎖乳突筋内側後方の中内深頸リンパ節領域に内部の造影効果を認めない12mm大の嚢胞状の腫大リンパ節を認めた (写真3D)。しかし、PET-CTではFDGの集積は認められなかった

写真 2 初診時口腔内写真

右側口底粘膜に手術痕をわずかに認めるのみで、明らかな異常所見は認めなかった。

(写真3E)。

20XX年7月、当科にて経過観察のための画像検査を施行した。右側中内深頸の嚢胞状腫大リンパ節は、造影CT検査では造影増強効果は認められないものの15×18mm大に増大していた (写真4A) が、PET-CTでは有意なFDG集積は認められなかった (写真4B)。一方、MRI画像にお

写真 3 初診前 B 病院検査画像

- A: 初診 1 か月前, 胸部 CT 画像。左肺下葉 S8 領域に結節を認める (矢印)。
 B: 初診 1 か月前, PET-CT 画像。左肺下葉 S8 領域結節に一致して FDG の異常集積を認める (矢印)。
 C: 初診 7 か月前, 頸部造影 CT 画像。右側胸鎖乳突筋内後方の中内深頸リンパ節に 6 mm 大のリンパ節を認める (矢印)。
 D: 初診 1 か月前, 頸部造影 CT 画像。右側胸鎖乳突筋内後方の中内深頸リンパ節に造影増強効果のない腫大リンパ節を認める (矢印)。
 E: 初診 1 か月前, PET-CT 画像。腫大リンパ節に有意な FDG の集積を認めない (矢印)。

写真 4 術前検査画像

- A: 造影 CT 画像。中内深頸リンパ節に初診前よりさらに腫大した造影増強効果のないリンパ節を認める (矢印)。
 B: PET-CT 画像。腫大リンパ節に有意な FDG の集積を認めない (矢印)。
 C: MRI-T1 強調像。腫大リンパ節内部に筋組織より高信号を呈する内容物を認める (矢印)。
 D: MRI-T2 強調像。腫大リンパ節に薄い周囲組織と内容物の高信号を認める (矢印)。
 E: 造影 MRI-T1 強調像。腫大リンパ節周囲にリング状造影増強効果を認め, 部分的な肥厚や内方への突出を認める (矢頭)。

いて、T1, T2 強調画像にて高信号を認め、粘調度の高い内容物を貯留した嚢胞性病変の所見を呈し (写真 4C, D)、造影 T1 強調画像にて腫大リンパ節周囲に部分的な肥厚や内方への突出を伴うリング状造影増強効果が観察された (写真 4E)。

臨床診断：転移性肺腫瘍と嚢胞性頸部リンパ節転移。

処置および経過

画像検査と平行して、HPV 関連口腔咽頭癌もしくは甲状腺乳頭癌のリンパ節転移の可能性を否定するため、中咽頭と甲状腺の精査を当院の耳鼻科医に依頼したが、異常所見は認めなかった。また、頸部の腫大リンパ節の穿刺吸引細胞診 (FNAC) を施行し、粘稠な内容物を吸引したが腫瘍細胞は検出されなかった。しかしながら、画像検査にて増大傾向を示すことと、MRI にて通常の嚢胞では観察されない病変外縁部の不規則な肥厚やリング状造影増強効果が観察されたことより、転移性病変と診断し 20XX 年 7 月に保存的頸部郭清術を行った。病理組織学的検索にて右側頸部の嚢胞性腫大リンパ節は好酸性分泌物を内包する嚢胞状構造を呈し、周囲を中間型細胞主体の腫瘍細胞で裏層されていた。その腫瘍組織内には胞体内に PAS 陽性のグリコーゲン顆粒を含んだ腫瘍細胞を広範囲に認め、扁平上皮への分化が示唆された。加えて、アルシアンブルー PAS 両陽性の粘液を貯留した粘液細胞や PAS 陽性粘液が貯留した管腔構造を認めた (写真 5A, B, C, D, E)。以上より、粘表皮癌の嚢胞性リンパ節転移と診断し、転移はそのリンパ節 1 個のみであった。同年 8 月、呼吸器外科にて胸腔鏡下に肺転移性腫瘍の切除が施行され、病理組織検索にて粘表皮癌と診断された (写真 6A, B, C)。術後 2 年経過した現在、腫瘍の再発・転移は認めていない。

考 察

粘表皮癌は唾液腺導管上皮由来の悪性腫瘍であり、全ての唾液腺腫瘍のうちの約 10%、全唾液腺悪性腫瘍の約 35% を占める⁹⁾。小唾液腺由来のものが多く、大唾液腺では耳下腺に多いとされている^{10, 11)}。病理組織学的には、類表皮細胞、粘液産生細胞およびこれらの細胞より小型で形態的にどちらにも属さない中間型細胞の 3 種類の細胞が混在していることを特徴とする悪性腫瘍で、その細胞比率により異型扁平上皮が優位な低分化なものから、粘液産生細胞主体の高分化なものまで多様であり、組織像により予後が異なることが知られている¹⁰⁻¹⁴⁾。粘表皮癌の悪性度分類に関してはさまざまな方法が提唱されているが、2005 年の WHO 分類では Goode らの分類¹²⁾ が採用されている。自験例を前医より借用した舌下腺部再発腫瘍の組織標本を用いて Goode らの分類に沿って分類すると、嚢胞形成部位 20% 未満 (+)、神経浸潤の存在 (+)、壊死巣の存在

(-)、高倍率 10 視野あたり平均 4 個以上の核分裂像 (+)、退形成の存在 (-) であり、高悪性度粘表皮癌に分類された。

唾液腺原発粘表皮癌の頸部リンパ節転移と組織学的悪性度との関連についていくつかの報告がなされており、Chen ら¹⁴⁾ は耳下腺原発粘表皮癌 2,400 人について解析した結果、18.5% に頸部リンパ節転移を認めており、本邦においては玉置ら¹¹⁾ が唾液腺原発粘表皮癌 12 例について検討し、そのうちの 6 例 (50%) に頸部リンパ節転移を認め、いずれも高悪性度ほどリンパ節転移の頻度が高い傾向を示していたと報告している。一方、Rapidis ら¹³⁾ は唾液腺原発粘表皮癌 18 例について検討し、5 例 (27.7%) に頸部リンパ節転移を認めたが、低悪性度、高悪性度ともに 2 例ずつと悪性度に差を認めなかったことを報告し、唾液腺原発粘表皮癌は組織学的悪性度にかかわらず頸部リンパ節転移を生じる悪性腫瘍であることを示唆していた。遠隔転移についても、玉置ら¹¹⁾ は 12 例中 3 例に肺と脳に転移を認めており、高悪性度 2 例、低悪性度 1 例であった。Rapidis ら¹³⁾ は 22.2% に遠隔転移を認め、そのうち 75% が肺転移であり、低悪性度、高悪性度ともに半数ずつと組織学的悪性度に差異が無く、悪性度にかかわらず遠隔転移にも留意する必要があることを報告している。また、頸部リンパ節転移の病態として、これら文献も含めわれわれが渉猟する限り、頸部リンパ節に嚢胞性の転移巣を形成した例の報告は確認できず、自験例はまれな 1 例と考えられた。

一般的に嚢胞性頸部リンパ節転移は、HPV 関連口腔咽頭癌や甲状腺乳頭癌のリンパ節転移にみられることが多く、いずれも原発巣が微小でも頸部リンパ節転移を来し、頸部嚢胞性リンパ節転移を初発症状とすることの多いことが知られている¹⁻³⁾。その上、嚢胞性リンパ節転移は穿刺吸引細胞診 (FNAC) における高い偽陰性率と PET-CT にて有意な FDG 集積を呈しにくいことから、良性疾病、特に嚢胞 (側頸嚢胞) と診断されることも多い⁴⁻⁸⁾。Zhang ら⁵⁾ は、嚢胞性リンパ節転移を初発症状とした扁平上皮癌が最初に嚢胞と診断された確率は 4~24% であったと述べている。さらに、扁平上皮癌嚢胞性リンパ節転移における FNAC 偽陰性率は 50~67% と高率であったことも報告されている^{1, 5, 7)}。この高い偽陰性率の原因として嚢胞性病変中の腫瘍細胞密度が低いことが指摘されており^{1, 5, 7)}、嚢胞性リンパ節転移を認める頻度が 4.2~9.3% と報告されている甲状腺乳頭癌においても同様の指摘がなされている^{3, 15)}。また、PET-CT にて FDG の集積が観察されない理由も細胞密度に関連していると推察されており⁶⁾、自験例においても FDG の集積が認められた肺の転移性腫瘍の病理組織像は、頸部嚢胞性病変とは異なり細胞密度がより高い充実性病変であった。自験例の頸部嚢胞性病変は、FNAC で陰性を呈し、PET-CT にて有意な FDG 集積を認めなかったが、舌下腺原発の粘表皮癌の治療歴と嚢胞の好発部位で

写真 5 嚢胞性転移リンパ節病理組織像

(A: H-E 染色 ルーベ像 B: H-E 染色 $\times 100$ C: H-E 染色 $\times 400$ D: アルシアンブルー PAS 重染色 $\times 400$ E: PAS 染色 $\times 400$)

A, B, C: 好酸性分泌物を内包する嚢胞状構造を呈し、周囲を中間型細胞主体の腫瘍細胞で裏層されている。

D, E: 腫瘍胞巣内にアルシアンブルー PAS 両陽性粘液を貯留した粘液細胞 (写真 D: 矢印) や PAS 陽性粘液が貯留した管腔構造 (写真 E: 矢頭) を認める。また、胞体内に PAS 陽性のグリコーゲン顆粒を含んだ腫瘍細胞を広範囲に認める (写真 D, E)。

写真 6 肺切除標本病理組織像

(A: H-E 染色 $\times 100$ B: H-E 染色 $\times 400$ C: アルシアンブルー染色 $\times 400$)

A, B: 淡明もしくは淡好酸性な腫瘍細胞の充実胞巣状の増殖からなる。

C: 所々にアルシアンブルー陽性の粘液細胞を認める。

ある胸鎖乳突筋の前縁よりも後方に病変を認めたことから、当初より鰓嚢胞よりは嚢胞性リンパ節転移を疑った。加えて、嚢胞性病変を認めた半年前のCT画像において同部位には6 mm大のリンパ節を認めるのみであったことから、転移リンパ節の嚢胞性変化を強く疑う根拠となった。このため、HPV関連口腔咽頭癌や甲状腺乳頭癌の可能性を否定するため、中咽頭と甲状腺の精査を耳鼻科医に依頼し、異常所見の認められないことを確認した上で粘表皮癌の嚢胞性頸部リンパ節転移の可能性を考慮して精査を進めた。

一般に嚢胞性頸部リンパ節転移のCT画像として、嚢胞性病変内部の不均一性や中隔の存在、嚢胞壁の不均一性や壁外への進展が挙げられている。Goyalら⁸⁾は鰓嚢胞と中咽頭癌の嚢胞性転移リンパ節のCT画像の比較において、大きさ(鰓嚢胞>転移リンパ節)、内部の均一性、壁外進展の有無で有意差を認めたと報告している。一方、31%の嚢胞性転移リンパ節には壁外進展と隔壁のいずれも認めなかったことに加え、38%の鰓嚢胞に隔壁もしくは壁外進展を伴った転移リンパ節に類似した画像を呈していたとも報告している。MRI画像は軟組織の性状を描出するのに優れており、嚢胞性病変の内部や壁周辺の描出における有用性が指摘されている^{5,8)}。自験例においても、MRI検査でT1強調像にて腫大リンパ節内部に筋組織より高信号を呈する粘稠度の高い内容物を認め、さらに造影T1強調像にて腫大リンパ節周囲組織に部分的な肥厚や内方への突出を伴うリング状造影増強効果を認めた。このMRI画像所見と病変の経時的変化と現病歴から総合的に粘表皮癌の嚢胞性リンパ節転移と診断し治療を進めた。

唾液腺癌の治療の第一選択は外科的切除である。しかし、高悪性度症例、再発例、手術不能例や遠隔転移例においては術後の放射線治療や化学療法が検討される。粘表皮癌の化学療法について、シスプラチン、メソトレキセートやタキサン系抗癌剤(パクリタキセル、ドセタキセル)の単独療法、CAP療法(シクロホスファミド、ドキソルビシン、シスプラチン)などの治療効果が報告されている^{16,17)}。さらに最近では上皮成長因子受容体阻害剤であるセツキシマブを化学療法に併用した症例が報告されている¹⁸⁾。しかし、症例数が少ないことから、いまだ粘表皮癌の化学療法の確立には至っていない。自験例においても術後化学療法を検討したが、患者の同意が得られず厳重な経過観察を行っていくこととした。

今回われわれは、舌下腺原発粘表皮癌から生じた嚢胞性頸部リンパ節転移のまれな1例を経験した。頸部嚢胞性リンパ節転移は穿刺吸引細胞診や画像診断の結果のみでは鰓嚢胞と診断されることも多く、頸部嚢胞性病変を認めた場合は常に頭頸部癌の嚢胞性リンパ節転移を念頭においた精査や原発巣の検索が必要であることを述べている報告も多い^{1,2,5-7)}。Gourinら¹⁾は、18歳以上の頸部嚢胞性病変の

121例の検討において、嚢胞性リンパ節転移患者の平均年齢が53歳であるのに対し鰓嚢胞患者の平均年齢が36歳であったことから、40歳以上の頸部嚢胞性病変の患者に対しては頭頸部癌の嚢胞性リンパ節転移と仮定した上での組織生検を推奨している。自験例でも発症年齢に加えて経時的な画像所見や現病歴から総合的に粘表皮癌の嚢胞性リンパ節転移と診断したが、術前検査のみで確証を得ることは容易ではなかった。最近では、甲状腺乳頭癌の嚢胞性転移リンパ節内容液中の高いサイログロブリン濃度¹⁵⁾やHPV関連口腔咽頭癌転移リンパ節内容液からのHPV-DNA検出¹⁹⁾による診断の有用性も報告されており、今後、これらの検索方法も応用する必要もあると考えられた。

結 論

本論文で、舌下腺原発粘表皮癌から生じた嚢胞性リンパ節転移の1例を報告した。われわれが渉猟した限りでは、粘表皮癌から生じた嚢胞性リンパ節転移の報告はなく本症例はまれな症例と思われる。

謝辞ならびに利益相反 稿を終えるにあたり、病理標本ならびに画像をお貸しいただいた春日井市民病院歯科口腔外科丹下和久先生に感謝の意を表します。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第41回(公社)日本口腔外科学会中部支部学術集会(2016年5月、名古屋市)において発表した。

引用文献

- 1) Gourin, C.G. and Johnson, J.T.: Incidence of unsuspected metastasis in lateral cervical cysts. *Laryngoscope*, 110 : 1637-1641, 2000.
- 2) Seven, H., Gurkan, A., Cinar, U., et al.: Incidence of occult thyroid carcinoma metastases in lateral cervical cysts. *Am J Otolaryngol*, 25 : 11-17, 2004.
- 3) 水町貴論, 折館信彦, 本間明宏, 他: 頸部リンパ節転移を初発症状とした甲状腺癌症例の検討. *日耳鼻*, 107 : 750-755, 2004.
- 4) Pietarinen-Runtti, P., Apajalahti, S., Robinson, S., et al.: Cystic neck lesions: clinical, radiological and differential diagnostic considerations. *Acta Otolaryngol*, 130 : 300-304, 2010.
- 5) Zhang, G.Z., Liu, Z.L., Gong, J.S., et al.: Cystic metastatic nasopharyngeal carcinoma presenting as branchial cleft cyst: Report of two cases and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*, 72 : 2366-2374, 2014.
- 6) Ferris, R.L., Branstetter, B.F. and Nayak, J.V.: Diagnostic utility of positron emission tomography-computed tomography for predicting malignancy in cystic neck masses in adults. *Laryngoscope*, 115 : 1979-1982, 2005.
- 7) Goldenberg, D., Sciubba, J. and Koch, W.M.: Cystic metastasis from head and neck squamous cell cancer: A distinct disease variant? *Head Neck*, 28 : 633-638, 2006.
- 8) Goyal, N., Zachaia, T.T. and Golgenberg, D.: Differentiation

- of branchial cleft cysts and malignant cystic adenopathy of pharyngeal origin. *AJR Am J Roentgenol*, 199 : W216-221, 2012.
- 9) Speight, P.M. and Barrett, A.W.: Salivary gland tumor. *Oral Dis*, 8 : 229-240, 2002.
- 10) Auclair, P.L., Goode, R.K. and Ellis, G.L.: Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands. Evaluation and application of grading criteria in 143 cases. *Cancer*, 69 : 2021-2030, 1992.
- 11) 玉置盛浩, 山中康嗣, 下村弘幸, 他: 唾液腺原発粘表皮癌の臨床病理学的検討. *口腔腫瘍*, 24 : 137-145, 2012.
- 12) Goode, R.K., Auclair, P.L. and Ellis, G.L.: Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: clinical and histopathologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. *Cancer*, 82 : 1217-1224, 1998.
- 13) Rapidis, 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.
- 14) Chen, M.M., Roman, S.A., Sosa, J.A., et al.: Histologic grade as prognostic indicator for mucoepidermoid carcinoma: A population-level analysis of 2400 patients. *Head Neck*, 36 : 158-163, 2014.
- 15) 稲垣洋三, 坂本耕二, 井上泰宏, 他: 甲状腺乳頭癌嚢胞性頸部リンパ節転移の鑑別診断—穿刺液中サイログロブリン測定の有有用性—. *日耳鼻*, 114 : 912-916, 2011.
- 16) Lagha, A., Chraiet, N., Ayadi, M., et al.: Systemic therapy in the management of metastatic or advanced salivary gland cancers. *Head Neck Oncol*, 4 : 19, 2012.
- 17) Arrondeau, J., Le Nagat, S., Lefèvre, M., et al.: Carcinoma of the salivary glands: guidelines and case report of sustained remission with docetaxel. *J Clin Pharm Ther*, 40 : 116-118, 2015.
- 18) 青井典明, 堀田優希江, 森倉一朗, 他: セツキシマブを併用して化学療法を施行した再発性耳下腺高悪性粘表皮癌の1例. *口咽科*, 27 : 97-104, 2014.
- 19) Yasui, T., Morii, E., Yamamoto, Y., et al.: Human papillomavirus and cystic node metastasis in oropharyngeal cancer and cancer of unknown primary origin. *PLoS One*, 9 : e95364, 2014.