下顎骨に発生した骨未分化高悪性度多形肉腫の 1 例

山 田 朋 弘¹⁾ 北 村 直 也²⁾
笹 部 衣 里²⁾ 山 本 哲 也²⁾

要旨：骨未分化高悪性度多形肉腫は多形性を有し、特定の組織への分化を示さない高悪性度の肉腫である。今回われわれは、下顎骨に発生した未分化高悪性度多形肉腫の 1 例を経験したので報告する。患者は 66 歳の女性で、右側オトガイ部の知覚異常を主訴に来院した。右側頬部に 2 cm 大の弾性軟の腫瘤を触知した。パノラマ X 線写真にて右側下顎埋伏智歯歯冠周囲の X 線透過像が認められ、CT 画像では右側下顎枝前縁に位置し造影性を有する径 2 cm の腫瘤性病変と虫食い状骨吸収を認め、MR 画像では T1 強調画像にて下顎枝の骨髓信号の低下を認めた。生検にて肉腫と診断されたため、下顎半側切除術、頸部郭清術および大胸筋皮弁による再建術を施行した。切除物の最終病理組織診断は骨未分化高悪性度多形肉腫であった。現在、術後 1 年 2 か月が経過したが、腫瘍の再発や転移は認めていない。

キーワード：骨未分化高悪性度多形肉腫、下顎骨、悪性線維性組織球腫

緒 言

骨未分化高悪性度多形肉腫 (undifferentiated high-grade pleomorphic sarcoma of bone; UHPS) は、高度の細胞異型と多形性を有する紡錘形あるいは多角形の腫瘍細胞が無秩序に配列して増殖するものの特定の組織への分化を示さない高悪性度の肉腫である^{1,2)}。従来、本腫瘍は骨悪性線維性組織球腫 (malignant fibrous histiocytoma of bone; MFH) と呼ばれていたが、2013 年の WHO 分類で名称が変更された¹⁾。本腫瘍は四肢の深部軟組織に好発し、悪性度が高く 5 年生存率は 26-47% とされているが³⁾、顎骨に発生するものは極めてまれである⁴⁾。

今回われわれは、下顎骨に発生した骨未分化高悪性度多形肉腫の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：66 歳、女性。

初診：2013 年 4 月。

主訴：右側頬部の腫脹。

既往歴：高血圧症にてカンデサルタンシレキセチルを服用中である。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：初診 2 週間前に右側オトガイ部の知覚鈍麻を自覚し、近在歯科医院を受診したところ、下顎右側埋伏智歯

との関連を疑われた。そこで、精査を勧められ、高知大学医学部附属病院歯科口腔外科を紹介され受診した。

現症：

口腔外所見：顔貌は左右対称で開口障害は認めなかった。右側オトガイ部および下唇右側に知覚鈍麻を認めた。

口腔内所見：右側臼後部に相当する部位の頬粘膜下に 2 cm 大、境界やや不明瞭で下顎骨に連続する弾性軟の腫瘤を触知した (図 1)。同部の粘膜に軽度の発赤を認めたが、腫瘤と粘膜との癒着は認めなかった。

画像所見：

パノラマ X 線写真：右側下顎智歯は歯冠を近心側に傾斜させ、ほぼ水平状態で埋伏し、同歯の歯冠周囲にはわずかな X 線透過像がみられた。右側下顎管は同歯前方において、反対側のそれと比して不明瞭化を示した (図 2)。

単純 CT 画像 (骨モード)：右側下顎枝前縁に径 2 cm の軟組織陰影を認め、右側下顎枝の皮質骨および海綿骨は虫食い状に破壊されていた。また、下顎管壁の不明瞭化もみられた (図 3A, 3B, 3C, 3D)。前方の境界は不明瞭であったが、第一大臼歯部まで骨破壊像を認めた (図 3B)。

MR 画像：単純 MRI の T1 強調画像 (水平断像) では右側下顎枝前縁に類円形の低信号領域がみられ、同下顎枝の骨髓信号の低下を顕著に認めた (図 4A)。単純 MRI の T2 強調画像 (水平断像) では筋肉と同程度の信号強度を有す直径 2 cm 大の類円形の領域として認められた (図 4B)。造影 MRI (脂肪抑制併用 T1 強調画像、水平断像) では右側下顎枝前方に造影性の亢進が顕著にみられた (図 4C)。

FDG-PET-CT 画像：頸部リンパ節や肺等の他臓器には有意な集積を認めなかったが、口腔領域の右側に FDG の高集積 (SUVmax 11.8) を認めた (図 5A)。口腔領域の画像においては、右側下顎小舌部から智歯部を中心に右側

¹⁾ 九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座口腔顎顔面外科学分野 (主任：森 悦秀教授)

²⁾ 高知大学医学部歯科口腔外科学講座 (主任：山本哲也教授)

〔受付：2014 年 6 月 13 日、受理：2014 年 10 月 24 日〕

図 1 初診時口腔内写真

右臼後部から頬粘膜部にかけて膨隆を認める (矢頭)。下顎左側第二大臼歯に接する頬粘膜に発赤を認めるが、他の粘膜表面は正常である。

図 2 パノラマ X 線画像 (初診時)

右側下顎第三大臼歯は歯冠を近心側に傾斜させ、ほぼ水平状態で埋伏し、歯冠周囲にはわずかな X 線透過像がみられた。右側下顎管は同歯前方において、反対側のそれと比して不明瞭化を示した (矢頭)。

図 3 単純 CT 画像 (骨モード)

A: 智歯部での水平断像, B: 下顎管部での水平断像, C: 智歯部での前額断像, D: 下顎小舌部での水平断像。右側下顎枝の皮質骨および海綿骨は虫食い状に破壊され、同下顎管壁の不明瞭化もみられた (矢頭)。

下顎骨に FDG の高集積が認められた (図 5B)。

血液検査所見: 特記すべき異常は認めなかった。

臨床診断: 下顎骨悪性腫瘍

処置および経過: 臨床および画像所見より悪性腫瘍が疑われたことより、確定診断のため 2013 年 5 月に局所麻酔下に口腔内より生検を施行した。生検組織の病理組織学的所見にて、腫大した大小不同を示す不整形から類円形の核と大きめの細胞質を有する異型細胞の増殖を認めた。免疫組織化学的には vimentin が陽性で、 α -SMA は部分的に陽性であるものの、上皮系のマーカーやリンパ系のマーカーでは陰性であり、確定診断には至らず下顎骨肉腫とし

て同年 5 月に右側下顎半側切除術、右側保存的頸部郭清術、および大胸筋皮弁による再建術を施行した。術後経過は順調で、骨肉腫に準じたアジュバント化学療法を検討したが患者の同意が得られず、追加治療は行わずに経過観察することとした。現在、術後 1 年 2 か月が経過したが、再発や転移はともに認めていない。なお、経過観察中に他院にて自家がんワクチンおよび丸山ワクチンの投与を受けたとのことであるが、詳細は不明である。

切除物所見: 右側下顎枝から右側下顎智歯部までの骨髓腔はほぼ腫瘍組織で満たされていた (図 6A)。断面は灰白色から黄白色を呈する充実性で、一部出血と思われる赤

図 4 MR 画像

A：単純 MR 画像（T1 強調画像，水平断像），B：単純 MR 画像（T2 強調画像，水平断像），C：造影 MR 画像（脂肪抑制併用 T1 強調画像，水平断像）

単純 MRI の T1 強調画像（水平断像）では右側下顎枝前縁に類円形の低信号領域（A：矢頭）がみられ，同下顎枝の骨髓信号の低下を顕著に認めた。単純 MRI の T2 強調画像（水平断像）では筋肉と同程度の信号強度を有する径 2 cm 大の類円形の領域として認められた（B：矢頭）。造影 MRI（脂肪抑制併用 T1 強調画像，水平断像）では右側下顎枝前方に造影性の亢進が顕著にみられた（C：矢頭）。

図 5 FDG-PET/CT 画像

A：右側口腔領域に FDG の異常集積を認めるが，他領域に FDG の異常集積は認めない。B：右側下顎枝およびその前縁に FDG の高集積を認める。

色部分を認めた（図 6B）。

病理組織学的所見：異型を伴う腫大した多形を示す核を有する不定形の組織球様細胞や紡錘形細胞が密に配列し骨破壊性に浸潤・増殖していた（図 7）。腫瘍細胞は所々で花むしろ様の増殖パターンを示し，凝固壊死巣も散見された。リンパ球浸潤は軽度で，腫瘍性の骨形成は認めなかった。切除した level I-V のリンパ節に組織学的転移は認めなかった。

免疫組織化学的所見：上皮系マーカー（AE1/AE3，CK5/6 および EMA）および HMB-45 はいずれも陰性であり，S-100 も陰性であった。間葉系マーカーである vimentin は陽性， α -SMA は部分的に陽性であったが，desmin は陰性であった。その他，CD34，CD31，CD68，CD3，CD20，CD30

図 6 切除標本所見

A：頸部および下顎の切除標本。B：下顎枝（写真 A の点線の部位）における固定後断面。骨髓腔はほぼ腫瘍組織で満たされており，断面は灰白色から黄白色を呈する充実性腫瘍で一部出血と思われる赤色部分を認める。

図 7 切除標本の病理組織像

異型を伴う腫大した多形を示す核を有する、不定形の組織球様細胞や紡錘形細胞が密に配列し骨破壊性に浸潤・増殖している。腫瘍細胞は所々で花むしろ様の増殖パターンを示し、凝固壊死巣も散見される。リンパ球浸潤は軽度で、腫瘍性の骨形成は認めない。A: $\times 40$, B: $\times 100$, C: $\times 400$

および MUM1 はいずれも陰性であった。

最終診断：下顎骨未分化高悪性度多形肉腫。

考 察

UHPS は特定の組織への分化を示さない、高度の細胞異型と多形性を有する紡錘形あるいは多角形腫瘍細胞が無秩序に配列して増殖する高悪性度の肉腫である^{1,2)}。MFH が同義語であり、骨悪性腫瘍の 2% 以下とされている¹⁾。従来、MFH は組織球や線維芽細胞へ分化しうる多型紡錘形細胞に由来すると考えられてきたが^{5,6)}、MFH の発生源は組織球へ分化する細胞ではなく未分化の間葉細胞と考えられるようになり、明らかな分化傾向をとらえられない肉腫として UHPS として再定義された¹⁾。

骨 UHPS の好発部位は膝関節周囲の長管骨で、大腿骨が最も多く、次いで脛骨、上腕骨と続き、体幹では骨盤が多いとされている^{1-3,6)}。主たる症状は疼痛であるが、腫脹や病的骨折で気付かれることもあり^{1,2)}、治療としては化学療法と拡大切除が行われることが多い。しかしながら、予後は不良で 5 年生存率は 47% とされている⁷⁾。

組織学的には紡錘形細胞や豊富な細胞質を有する多角形あるいは類上皮細胞からなる heterogeneous な様相を示すことが多く、花むしろ状パターンがしばしば認められるが^{1,2)}、本腫瘍に特異的な所見はないので、診断は除外診断的に行われる。鑑別診断としては骨肉腫、骨線維肉腫、脱分化型軟骨肉腫、骨平滑筋肉腫、悪性リンパ腫などが挙げられる。腫瘍性の類骨や軟骨形成、筋原性マーカーやリンパ球マーカー等の所見が重要となる²⁾。

頭頸部領域に発生する UHPS はまれで、全 UHPS の 3-10% とされている。頭頸部領域では副鼻腔に多く、そのうち上顎洞が最も多い^{7,8)}。さらに、頭頸部領域での UHPS の報告例は軟組織が多く⁹⁾、顎骨の UHPS はきわめてまれである。Munakata ら¹⁰⁾は、自験例を含めた 31 例の顎骨に発生した UHPS について文献的考察を報告している。それによると、性別は 3 分の 2 が男性であり、平均発症年齢は 47 歳とされている。さらに、発生部位としては上顎が 18 例、下顎が 13 例とやや上顎に多く、平均生存期間はそれぞれ 15 か月と 37 か月で、下顎骨に発生した UHPS の 5 年生存率は 46% と報告している。Munakata ら¹⁰⁾の報告以降、顎骨に発生した UHPS は 13 例報告があり¹¹⁻¹⁷⁾、これら全ての報告を合わせると、上顎が 30 例、下顎が 14 例で、下顎は上顎のほぼ半数であった。

自験例は、66 歳女性の下顎骨に発症しており、UHPS としては比較的高年齢であり、まれな部位に生じていた。患者の自覚症状がオトガイ部の知覚異常のみで疼痛はなく、腫脹の自覚もなかったため、紹介医では智歯周囲炎あるいは骨髓炎が疑われていた。当科初診時、パノラマ X 線写真からは腫瘍性病変を思わせる所見に乏しかったものの、疼痛等の炎症所見が乏しいにもかかわらず知覚異常が明らかで、さらには、頬粘膜下に腫瘍性病変が触知されたことより、腫瘍性病変が強く疑われた。そこで、CT および MR 画像検査を行ったところ、悪性腫瘍が強く疑われる所見が得られた。生検材料の免疫組織化学染色では、明らかに陽性を示したのは vimentin のみで、他は α -SMA が部分的に陽性であったものの、上皮系、神経系、筋原性、リンパ球系のマーカーはすべて陰性であった。最終診断を下

すことは困難であったが、形態的に強い細胞異型を示していたため下顎肉腫と診断して手術を行った。十分な安全域を含めた切除は可能であったが、手術時は確定診断に至っていなかったため硬性再建は行わず、欠損ボリュームの大きさからチタンプレートと大胸筋皮弁での再建を行った。

切除標本ではUHPSとの確定診断を得たが、整形外科領域ではUHPSでは骨肉腫に準じた化学療法で骨肉腫と同等の治療成績が報告されている^{18,19)}。特に術前化学療法を行った後の切除物での効果判定が重要な予後予測因子とされている^{1,18,19)}。しかしながら、自験例では術前にUHPSの確定診断には至らなかったことと、頭頸部領域では必ずしも化学療法の意義は確立されているとはいえない⁹⁾ことから術前化学療法は行わず、同意が得られなかったためアジュバント療法も施行していない。他施設においても、軟組織原発を含む頭頸部領域のUHPSでの導入化学療法の実施は35-45%にとどまっており、頭頸部領域では十分なマージンをつけた外科的切除が最も効果的な治療とされている⁹⁾。放射線治療も含め術後補助療法は十分な安全域が確保できなかった際に行われることが多い^{9,20)}。一方、UHPSでは肺を始めとした遠隔転移が多いことが報告されているが¹⁾、転移病巣に対しメスナ、アドリマイシン、イホスファミド、ダカルバジンを用いた化学療法(MAID療法)が奏功したとの報告があり^{20,21)}、転移が生じた場合は化学療法を考慮すべきと思われる。

自験例では化学療法は希望されず、術後補助療法は他施設にて免疫療法のみを受けているが、現在のところ再発や転移の所見はなく、経過は良好である。しかし、UHPSは予後不良な疾患であるため今後も厳重に経過観察を継続していく必要があると思われる。

結 語

今回われわれは下顎智歯周囲に発生した未分化高悪性度多形肉腫の1例を経験したので報告した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本症例の病理学的診断に関して貴重な御意見を賜りました高知大学医学部附属病院病理診断部戸井 慎助教および弘井 誠部長に心より深謝いたします。

著者らは申告すべき利益相反状態はありません。

文 献

- Romeo, S., Bovee, J.V.M.G., et al.: Undifferentiated high-grade pleomorphic sarcoma. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., et al. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 4th ed, IARC, Lyon, 2013, 94-95.
- 鈴木宏明, 武田広子, 他: 骨未分化高悪性度多形肉腫について, 病理と臨床 32: 133-138, 2014.
- 浦出雅裕: 悪性線維性組織球腫, 白砂兼光, 古郷幹彦編: 口腔外科学, 第3版, 医歯薬出版, 東京, 2010, 261-263.
- 木原俊之, 原田博史, 他: 下顎骨に生じた Malignant Fibrous Histiocytoma の1例, 癌の臨床 46: 889-893, 2000.
- Miettinen, M., Soini, Y.: Malignant fibrous histiocytoma. Heterogeneous patterns of intermediate filament proteins by immunohistochemistry. Arch Pathol Lab Med 113: 1363-1366, 1989.
- Fletcher, C.D.: Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma: fact or fiction? A critical reappraisal based on 159 tumors diagnosed as pleomorphic sarcoma. Am J Surg Pathol 16: 213-228, 1992.
- Weiss, S.W., Enzinger, F.M.: Malignant fibrous histiocytoma: an analysis of 200 cases. Cancer 41: 2250-2266, 1978.
- 大内知之, 岩木宏之, 他: 胃への転移を認めた篩骨洞原発の悪性線維性組織球腫の1例, 癌の臨床 43: 255-261, 1997.
- Hardison, S.A., Davis, P.L. 3rd, et al.: Malignant fibrous histiocytoma of the head and neck: a case series. Am J Otolaryngol 34: 10-15, 2013.
- Munakata, R., Yonemochi, H., et al.: Malignant fibrous histiocytoma of the mandible. Oral Medicine & Pathology 3: 117, 1998.
- Sato, T., Kawabata, Y., et al.: Radiographic evaluation of malignant fibrous histiocytoma affecting maxillary alveolar bone: a report of 2 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 92: 116-123, 2001.
- 遠藤武弘, 山本一彦, 他: 上顎に発生した悪性線維性組織球腫の1例, 日口外誌 48: 90-93, 2002.
- Agnihotri, R., Bhat, K.M., et al.: A rare case of malignant fibrous histiocytoma of the gingiva. J Periodontol 79: 955-960, 2008.
- Satomi, T., Watanabe, M., et al.: Radiation-induced malignant fibrous histiocytoma of the maxilla. Odontology 99: 203-208, 2011.
- Vijayalakshmi, D., Fathima, S., et al.: Malignant fibrous histiocytoma of the gingiva. BMJ Case Rep 19: bcr2012007400, 2012.
- Wu, T.H., Shih, C.W., et al.: Unusual hematogenous brain metastasis in malignant fibrous histiocytoma of the maxillary sinus. Int J Clin Oncol 17: 69-74, 2012.
- Effiom, O.A., Ajayi, O.F., et al.: Clinicohistopathological analysis of 5 Nigerian cases of malignant fibrous histiocytoma of the jaws. Nig Q J Hosp Med 22: 109-112, 2012.
- Papagelopoulos, P.J., Galanis, E.C., et al.: Clinicopathologic features, diagnosis, and treatment of malignant fibrous histiocytoma of bone. Orthopedics 23: 59-65, 2000.
- Jeon, D.G., Song, W.S., et al.: MFH of bone and osteosarcoma show similar survival and chemosensitivity. Clin Orthop Relat Res 469: 584-590, 2011.
- Clark, D.W., Moore, B.A., et al.: Malignant fibrous histiocytoma of the head and neck region. Head Neck 33: 303-308, 2011.
- 五嶋孝博, 堀尾裕俊, 他: 化学療法により切除可能となった悪性線維性組織球腫多発性肺転移の1例, 日外科系連会誌 35: 744-749, 2010.
- 西田顕二郎, 前川 啓, 他: 化学療法が著効した背部未分化型肉腫いわゆる悪性線維性組織球腫(MFH)の肺転移, 局所再発の一例, 整形と災害 60: 661-663, 2011.

A case of undifferentiated high-grade pleomorphic sarcoma arising in the mandible

Tomohiro Yamada¹⁾, Naoya Kitamura²⁾,
Eri Sasabe²⁾ and Tetsuya Yamamoto²⁾

¹⁾ Section of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Sciences,
Faculty of Dental Science, Kyushu University
(Chief: Prof. Yoshihide Mori)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kochi Medical School, Kochi University
(Chief: Prof. Tetsuya Yamamoto)

Abstract

Undifferentiated high-grade pleomorphic sarcoma (UHPS) is a highly malignant tumor that has polymorphisms but does not show specific differentiation. We report a very rare case of UHPS occurring in the mandible. A 66-year-old woman was referred to our hospital complaining of paresthesia of the right mental region. A soft elastic mass of 2 cm diameter was palpable in the right cheek. There were no abnormal findings in panoramic radiography except for bone absorption around the crown of an impacted mandibular third molar. CT images revealed a 2-cm contrast-enhanced mass lesion in the proximity of the anterior border of the mandibular ramus, with moth-eaten type bone destruction. On MR images, the signal in the bone marrow of the ascending ramus of the mandible was decreased on T1-weighted images. Hemimandibulectomy, right neck dissection, and reconstruction using a pectoralis major myocutaneous flap were performed under the diagnosis of sarcoma. The excised tumor specimen was diagnosed as undifferentiated high-grade pleomorphic sarcoma. There has been no sign of recurrence or metastasis for 1 year and 2 months postoperatively.

Key words : undifferentiated high-grade pleomorphic sarcoma, mandible, malignant fibrous histiocytoma

---

Requests for reprints to: Dr. Yamada T., Section of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Sciences, Faculty of Dental Science, Kyushu University, 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582, Japan