舌下腺に生じた低悪性度粘表皮癌の 1 例

額 額 衆¹⁾ 栗 原 淳¹⁾ 橋 元 亘¹⁾
樋 口 景 介¹⁾ 熊 本 裕 行²⁾ 高 橋 哲¹⁾

要旨：粘表皮癌は、小唾液腺や耳下腺に好発し、舌下腺に発生することはまれである。本腫瘍は、臨床所見に乏しく、早期の病理組織学的診断による治療方針の決定が重要である。今回われわれは舌下腺に生じた低悪性度粘表皮癌の 1 例を経験したので報告する。患者は 47 歳、男性、右側口底部の腫脹を主訴に当科を受診した。右側舌下腺部に弾性硬の無痛性腫瘍を認めた。CT および MRI にて右側舌下腺相当部に周囲と境界明瞭な類円形病変を認めた。生検にて低悪性度粘表皮癌との病理組織学的診断を得た後、悪性腫瘍切除術を施行した。病理組織学的検査では舌下腺内に類表皮細胞、中間細胞および粘液細胞が充実性に増殖する腫瘍組織を認めた。術後 1 年 9 か月経過した現在まで再発の徴候を認めず経過良好である。

キーワード：粘表皮癌、舌下腺

緒 言

粘表皮癌 (mucoepidermoid carcinoma) は唾液腺導管上皮由来の悪性腫瘍である¹⁾。頭頸部領域での粘表皮癌は耳下腺および小唾液腺に好発し、舌下腺に発生することは極めてまれとされており¹⁻³⁾、その報告は散見する程度である⁴⁻¹³⁾。

今回われわれは 47 歳男性の舌下腺に生じた低悪性度粘表皮癌に対し、腫瘍切除術を施行した 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：47 歳、男性。

初診：2013 年 5 月。

主訴：右側口底部腫脹。

既往歴：胸椎圧迫骨折。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2013 年 5 月右側口底部に腫瘍を自覚し近医歯科を受診。経過観察するも軽快認めず、同年 8 月、同部の精査、加療目的にて当科へ紹介となった。

全身所見：体格中等度、栄養状態良好。

口腔外所見：顔貌は左右対称であり、頸部腫大リンパ節は認めなかった。

口腔内所見：右側口底部に弾性硬、軽度可動性を呈する大豆大の腫瘍を触知した。同部粘膜には発赤および軽度圧痛を認めたが、舌下小丘からの唾液流出は正常であった (図 1)。

血液検査所見：血液一般検査、生化学検査および尿検査にて、腫瘍マーカーを含め異常所見は認めなかった。

画像所見：CT 所見では、右側舌下腺相当部に 13×10×7 mm の境界明瞭で内部均一な類円形腫瘍性病変を認め、病変は軽度ヨード造影剤増強効果を呈した (図 2)。MRI 所見では、右側舌下腺相当部に、T1 強調像にて辺縁整の内部に均一な低信号域を、T2 強調像にて中等度信号域を認め、軽度ガドリニウム造影効果を呈した (図 3)。FDG-PET-CT では右側舌下腺周囲を含め、病的に有意な SUV 上昇を認めなかった (図 4)。

臨床診断：右側口底部腫瘍。

処置および経過：2013 年 11 月、右側舌下腺相当部病変

図 1 初診時口腔内写真

右側口底粘膜下に軽度圧痛を有する大豆大の腫瘍を触知した (点線)。

¹⁾ 東北大学大学院歯学研究科口腔病態外科学講座顎顔面・口腔外科学分野 (主任：高橋 哲教授)

²⁾ 東北大学大学院歯学研究科口腔病態外科学講座口腔病理学分野 (主任：熊本裕行教授)

〔受付：2014 年 11 月 4 日，受理：2015 年 9 月 11 日〕

図 2 造影 CT 画像 (A: 前頭断, B: 水平断)
右側舌下腺相当部に境界明瞭で内部均一な $13 \times 10 \times 7$ mm の類円形の高 CT 値領域を認めた (矢頭)。

図 3 MR 画像 (A: T1 強調ガドリニウム造影 前頭断, B: T1 強調ガドリニウム造影 水平断, C: T2 強調水平断)
右側舌下腺相当部腫瘍性病変は, T1 強調像にて低信号域を, T2 強調像にて中等度信号域を示し, 軽度ガドリニウム造影剤増強効果を呈した (矢頭)。

の生検を行い, 病理組織学的検査に提出したところ, 低悪性度高分化型粘表皮癌 (T1N0M0) との診断結果であった。そのため, 翌月, 全身麻酔下にて右側口底部分切除術を施行した。口腔内より, 腫瘍周囲 10mm の安全域を設け一塊として腫瘍を切除した。切除範囲には右側舌下腺と, Wharton 氏管, 顎舌骨筋, オトガイ舌筋およびオトガイ舌骨筋の一部が含まれた。Wharton 氏管断端は口底後方部に移設し, 創面はコラーゲンスポンジシート, PGA シートおよびフィブリン糊にて被覆を行った (図 5)。摘出標本は, 長径 51mm であり, 断面では舌下腺に完全に包埋されるように, 長径 13mm 類球形の比較的境界明瞭な腫瘍性病変を認めた (図 6)。術後 1 年 9 か月経過した現在, 臨床所見上再発を認めず, 経過は良好である (図 7)。

病理組織学的所見: 舌下腺組織に隣接して, 比較的境界

明瞭な増殖像を呈する腫瘍組織を認めた。腫瘍成分を含む全切片において腫瘍組織は舌下腺組織に包埋されるように存在し, 舌下腺組織外への浸潤は認めなかった (図 8)。腫瘍は小嚢胞様構造が主体となり, 嚢胞壁は数層の粘液細胞で形成され, 内腔には多量の粘液産生を認めた。粘液細胞に隣接して分化の高い類表皮細胞の充実性増殖を認め, また小型の中間細胞も散見された (図 9A, B)。いずれの細胞成分も異型性および多形性に乏しく, 核分裂像は認めなかった。また壊死組織や神経浸潤は認めなかったが, 一部に正常舌下腺組織への浸潤を認めた。PAS 染色では粘液細胞および嚢胞腔内に貯留した粘液成分が染色された (図 9C)。免疫組織化学的検索では, サイトケラチンおよび CEA は陽性, Ki-67 陽性率 (labeling index) は 8% であり, p53 は陰性であった。

図 4 FDG-PET-CT

右側舌下腺周囲は SUVmax 2.1 を示し、全身および頭頸部領域においては、生理的集積以外に、病的に有意な FDG 集積は認められなかった。

図 5 術中口腔内所見

右側舌下腺の腫瘍に対し、10mm の安全域を設け切除術を施行した。創面はコラーゲンスポンジシート、PGA シートおよびフィブリン糊にて被覆を行った。

図 6 摘出標本 (A: 全体像, B: ホルマリン固定・半割後) 切除した組織は、長径 51mm であり、舌下腺および周囲組織を含んでいた。

病理組織学的診断：低悪性度粘表皮癌。

考 察

粘表皮癌は、1945 年 Stewart ら¹⁴⁾ によって報告され、当初は粘表皮腫と呼ばれ良性腫瘍として扱われたが、1991 年の WHO 分類から悪性腫瘍に分類された唾液腺導管上

図 7 術後口腔内写真 (術後 1 年 5 か月)

右側口底部に腫脹や疼痛等の異常所見を認めない (点線)。

皮由来の悪性腫瘍である。大唾液腺腫瘍の 3% から 15%、小唾液腺腫瘍の約 15 ~ 20% を占め²⁾、唾液腺原発の癌腫としては最も多い腫瘍である。大唾液腺例が全体の半数余であり、45% が耳下腺、7% が顎下腺に、1% が舌下腺に発生し、舌下腺由来の粘表皮癌は極めてまれとされている^{1, 15)}。唾液腺原発の粘表皮癌全体としては女性にやや多く、また好発年齢は 30 歳から 60 歳であり、10 歳以下の小児にも発生するとされる²⁾。舌下腺に発生した本腫瘍の報告例は、われわれが渉猟し得た範囲では 19 例であった⁴⁻¹³⁾。そのうち詳細が分かる報告は 6 例^{4, 5, 8-10, 12)}であり (表 1)、男性が 2 例^{10, 12)}、女性が 4 例^{4, 5, 8, 9)}であり、35 歳から 70 歳までの年齢に発生し、その平均値は 48.6 歳 (中央値 47 歳) であった。

唾液腺の粘表皮癌の臨床的所見としては、緩徐に発育す

図 8 全切片病理組織像および舌下腺切り出し図 (A-K: H-E 染色 $\times 12.5$, L: 切り出し図)

矢印の方向から 4 mm 幅で切り出しを行い、通法とおりパラフィン包埋を行い、標本作製した (L)。標本は粘膜下に舌下腺組織を含んでおり、腫瘍成分を含む全切片 (F-H) において、腫瘍組織は粘液腺が中心の混合腺である舌下腺組織に包埋されるように存在していた (矢頭)。腫瘍の周囲には Bartholin 管や筋組織を認めたが、舌下腺組織外への腫瘍の浸潤は認めなかった (H)。

図 9 病理組織像 (A: 図 8H の黒枠内の拡大像・H-E 染色 ×100, B: 図 9A の黒枠内の拡大像・H-E 染色 ×400, C: PAS 染色 ×400)
A, B: 腫瘍は小嚢様構造を形成する充実性増殖を示す類表皮細胞 (黒矢頭), 中間細胞 (白矢頭) および粘液細胞 (灰矢頭) からなっていた。
C: PAS 染色では粘液細胞および粘液成分が染色された (黒矢頭)。

表 1 舌下腺由来粘表皮癌の報告症例 (1989 年から 2012 年)

症例	報告者	報告年	年齢	性別	TNM 分類	悪性度	術式	再発・転移	術後観察期間
1	松下ら ⁴⁾	1989	54	女	T2N0M0	low-grade	腫瘍切除術	無	7 年
2	小川ら ⁵⁾	1991	49	女	T2N0M0	不明	腫瘍切除術	無	1 年 2 か月
3	Sumanth, K.N. ら ⁸⁾	2009	45	女	不明	high-grade	腫瘍切除術および選択的頸部郭清術	無	不明
4	Anil, K.N. ら ⁹⁾	2011	35	女	T3N0M0	low-grade	腫瘍切除術および根治的頸部郭清術	無	不明
5	Bombeccari, G.P. ら ¹⁰⁾	2011	70	男	不明	low-grade	腫瘍切除術	無	5 年
6	志摩ら ¹²⁾	2012	40	男	T1N0M0	low-grade	腫瘍切除術および選択的頸部郭清術	無	1 か月
7	本症例	2015	47	男	T1N0M0	low-grade	腫瘍切除術	無	1 年 9 か月

る有痛性もしくは無痛性の腫瘍を認め、画像所見としては造影 CT 所見では内部不均一な増強効果を呈し、MRI 所見では T1 強調像にて全体的に低信号を示し、T2 強調像にて外側は高信号を、内側は低信号を示す¹⁶⁾。鬼頭ら¹⁷⁾によれば、FDG-PET-CT では高悪性度のみ有意に SUVmax が上昇し、高悪性度での SUVmax 平均値は 9.4 になると報告されている。自験例では、口底部に無痛性の腫瘍を触れるのみであり、CT、MRI でも明らかに悪性を疑う所見は認めず、右側舌下腺相当部の SUVmax は 2.1 であった。このように本症例は臨床所見に乏しいため、その確定診断は病理組織学的所見に委ねられた。

本腫瘍は、類表皮細胞、粘液細胞および未分化な上皮細胞である中間細胞の増殖を病理組織学的特徴とする上皮性悪性腫瘍である¹⁻³⁾。Goode ら⁶⁾は、本腫瘍を、嚢胞構造の割合、神経浸潤の有無、壊死の有無、分裂像の数、退形成の有無の 5 項目によって組織学的に評価し、悪性度別に分類することを提唱した。各項目を評価し、粘液産生細胞と高分化の類表皮細胞により構成され、腺腔や嚢胞形成を多く認める低悪性度 (高分化型)、中間細胞と低分化類表皮細胞が主体となり、腺腔形成に乏しく充実性を呈し、異型性や核分裂像を認める高悪性度 (低分化型)、およびそれらの中間の中等度悪性度に分類される。自験例は Goode

悪性度分類の 5 項目にいずれもあてはまらず、point score 0 であり、低悪性度に分類された。低悪性度粘表皮癌の病理組織学的鑑別疾患としては、同様に粘液細胞が主体となり嚢胞形成を認める嚢胞腺腫や嚢胞腺癌、また扁平上皮化生を示す導管の増殖を伴い、時に杯細胞の出現を認める壊死性唾液腺化生が挙げられる²⁾。いずれの疾患も粘液細胞類似細胞、扁平上皮様細胞を認めるが、自験例においては PAS 染色陽性杯細胞様腫瘍細胞の出現、多数の嚢胞様構造および扁平上皮への分化を示す腫瘍細胞により除外できた。また多形腺腫が扁平上皮細胞への分化傾向が強い場合、粘表皮癌と類似した所見を呈することがあるが、自験例においては、多形腺腫の特徴である多形像を認めず、また浸潤性増殖を認めたことから除外できた。

自験例において、CT および MRI で描出された右側舌下腺相当部腫瘍の原発唾液腺については、病理組織学的に鑑別することができた。病理組織学的に、腫瘍成分を含む全切片において腫瘍組織は粘液腺が中心である混合腺の唾液腺組織に隣接し、包埋されるように存在していた。また隣接する唾液腺の大きさ、位置、Bartholin 管の存在からも舌下腺由来の腫瘍であることが考えられた。

本腫瘍は分化度に応じて予後が異なるため、各々に応じた治療法を選択する必要がある¹⁸⁻²⁰⁾。舌下腺由来の粘表皮癌としては、自験例と同様に、安全域を設け腫瘍切除術が施行された症例^{4,5,10)}が報告されているが、Stage および病理組織学的悪性度を考慮し、予後評価の観点から、予防的頸部郭清術を施行した症例^{8,9,12)}も多く報告されていた。舌下腺由来の粘表皮癌で化学療法や放射線療法が施行された報告はなかったが、Healey ら²¹⁾や Ellis ら²²⁾は高悪性度粘表皮癌の補助療法として、放射線治療の有用性を報告しており、また Eisenberger²³⁾は、リンパ節転移や肺遠隔転移を認める進行性粘表皮癌症例に対して、シスプラチン (CDDP)、アドリアマイシン (ADM) およびエンドキサン (EX) の 3 剤併用療法を行い、奏功を示した症例を報告している。Spiro ら²⁴⁾は、唾液腺原発粘表皮癌において、低悪性度で 7%、中等度悪性度で 30%、高悪性度で 59% に頸部リンパ節転移を認め、本腫瘍の組織学的悪性度と頸部リンパ節転移の有無の相関関係を報告している。また桃生ら²⁵⁾は、唾液腺原発の粘表皮癌で、再発率 14.2%、遠隔転移は 25% と報告し、リンパ節転移と同様、組織学的悪性度に応じて再発および遠隔転移が高頻度になると考察している。唾液腺原発の粘表皮癌の予後に関して Spiro ら²⁴⁾は、高悪性度の 5 年生存率が 27.0% なのに対し、低悪性度の 5 年生存率が 97.0% であると報告している。なお舌下腺由来粘表皮癌での再発、遠隔転移および原病死の報告はなかった。自験例は頸部リンパ節転移を認めないことと、生検時の病理組織学的悪性度も考慮し、安全域を十分に設けた腫瘍切除術を行い、以後は注意深く経過観察することと

した。患者は、術後 1 年 9 か月経過した現在までに再発の徴候は認めていないが、今後も厳重な観察を継続していく予定である。

結 語

今回われわれは 47 歳男性の舌下腺に生じた粘表皮癌の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。

本論文の要旨は、第 68 回日本口腔科学会学術集会（平成 26 年 5 月、東京）にて発表した。

本論文に関して申告すべき利益相反状態はありません。

文 献

- Goode, R.K., El-Naggar, A.K.: Mucoepidermoid carcinoma. Barnes, L., Eveson, J.W., et al.; World Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors, 1st ed, IARC Press, Lyon, France, 2005, 219-220.
- 立川哲彦: 粘表皮癌. 日本唾液腺学会編: 唾液腺腫瘍アトラス, 第 1 版, 金原出版株式会社, 東京, 2005, 89-95.
- 大家 清, 小川郁子, 他: 唾液腺腫瘍, 高木 實監修: 口腔病理アトラス, 第 2 版, 文光堂, 東京, 2006, 295.
- 松下文彦, 水野明夫, 他: 口底に発生した粘表皮腫の 2 例. 口科誌 38: 609-614, 1989.
- 小川真一, 小川至則, 他: 舌下腺に発生した粘表皮癌の 1 例 (抄). 口科誌 40: 966-967, 1991.
- Goode, R.K., Auclair, P.L., et al.: Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: clinical and histocytologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. Cancer 82: 1217-1224, 1998.
- 川野真太郎, 大部一成, 他: 唾液腺腫瘍 151 例の臨床統計的検討. 日口外誌 52: 393-400, 2006.
- Sumanth, K.N., Mainali, A., et al.: Mucoepidermoid carcinoma: "A Mimicker"? J Nepal Dent Assoc 10: 31-34, 2009.
- Anil, K.N., Pretti, P.N., et al.: Mucoepidermoid carcinoma of the sublingual gland: a malignant neoplasm in an uncommon region. BMJ Case Rep: 2011.
- Bombeckari, G.P., Guzzi, G.P., et al.: Mucoepidermoid carcinoma of the sublingual gland associated with Sjögren's syndrome. Indian J Cancer 48: 381-383, 2011.
- 小村 健: 「唾液腺腫瘍の診断と治療」唾液腺腫瘍の外科療法. 口腔腫瘍 23: 73-81, 2011.
- 志摩 温, 岩崎 聡, 他: 舌下腺・口底切除術および広頸筋弁による再建術を行った舌下腺粘表皮癌の 1 例. 頭頸部外科 22: 53-57, 2012.
- Maruse, Y., Kawano, S., et al.: Case of mucoepidermoid carcinoma of the sublingual gland accompanied with extensive dystrophic calcification and intratumoral bone formation. Head Neck: in press, 2015.
- Stewart, F.W., Foote, F.W., et al.: Mucoepidermoid tumors of salivary glands. Ann Surg 122: 820-844, 1945.
- Auclair, P.L., Goode, R.K., et al.: Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands. Evaluation and application of grading criteria in 143 cases. Cancer 69: 2021-2030, 1992.

- 16) 藤田晃史, 坂井 修, 他: 粘表皮癌, 坂井 修編集: 頭頸部の画像診断, 第1版, 秀潤社, 東京, 2002, 252-253.
- 17) 鬼頭良輔, 海沼和幸郎, 他: 唾液腺癌の組織学的悪性度診断と予後予測における FDG-PET の有用性の検討. 頭頸部癌 37: 73-77, 2011.
- 18) 目瀬 浩, 佐々木朗, 他: 当科における粘表皮癌の臨床統計的検討. 口腔腫瘍 14: 11-16, 2002.
- 19) 坂本菊男, 伊豆丸慎介, 他: 粘表皮癌の臨床病理学的検討. 日耳鼻 108: 142-149, 2005.
- 20) 玉置盛浩, 山中康嗣, 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
- 21) Healey, W.V., Perzin, K.H., et al.: Mucoepi dermoid carcinoma of salivary gland origin. Classification, clinicalpathologic correlation, and results of treatment. Cancer 26: 368-388, 1970.
- 22) Ellis, G.L., Auclair, P.L.: Malignant epithelial tumors, tumor of the salivary glands (AFIP) Atlas of tumor pathology 17: 155-175, 1996.
- 23) Eisenberger, M.A.: Supporting evidence for an active treatment program for advanced Salivary gland carcinomas. Cancer Treat Rep 69: 319-321, 1985.
- 24) Spiro, R.H., Huvos, A.G., et al.: Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin. A clinicopathologic study of 367 cases. Am J Surg 136: 461-468, 1978.
- 25) 桃生勝己, 提嶋真人, 他: 唾液腺原発粘表皮癌 16 例の病理学および臨床的検討. 日耳鼻 106: 192-198, 2003.

A case of low-grade mucoepidermoid carcinoma arising from the sublingual gland

Atsumu Kouketsu¹⁾, Jun Kurihara¹⁾, Wataru Hashimoto¹⁾,
Keisuke Higuchi¹⁾, Hiroyuki Kumamoto²⁾ and Tetsu Takahashi¹⁾

¹⁾ Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Oral Medicine and Surgery,
Tohoku University Graduate School of Dentistry
(Chief: Prof. Tetsu Takahashi)

²⁾ Division of Oral Pathology, Department of Oral Medicine and Surgery,
Tohoku University Graduate School of Dentistry
(Chief: Prof. Hiroyuki Kumamoto)

Abstract

Mucoepidermoid carcinomas frequently occur in the minor salivary and parotid glands, but rarely occur in the sublingual glands. As these carcinomas do not exhibit sufficiently distinctive clinical features, a prompt histopathological diagnosis is important for effective treatment. Here, we report a rare case of low-grade mucoepidermoid carcinoma arising from the sublingual gland. A 47-year-old man was referred to our department with the chief complaint of swelling on the right oral floor. Clinical examination revealed a hard and painless elastic mass on the right sublingual gland. On computed tomography and magnetic resonance imaging, a sharply circumscribed oval lesion was observed in the right sublingual gland area. Following a biopsy, low-grade mucoepidermoid carcinoma was diagnosed, and the lesion was excised. On histopathological analysis, the sublingual gland tumor consisted of proliferative dermoid, intermediate, and mucous cells. No evidence of recurrence or symptoms has been seen 1 year and 9 months since the operation.

Key words : mucoepidermoid carcinoma, sublingual gland

Requests for reprints to: Dr. Kouketsu A., Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Oral Medicine and Surgery, Tohoku University Graduate School of Dentistry, 4-1, Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, 980-8575, Japan