シンポジウム

「45 歳以下限定若手シンポジウム 俺にも語らせろ！稀少転移部位へ遠隔転移した症例への対応」

蝶形骨に転移をきたした下顎骨中心性扁平上皮癌への対応

松 原 良 太 川 野 真 太 郎
丸 瀬 靖 之 中 村 誠 司

要旨：局所進行口腔癌の標準治療として切除可能症例に対しては根治的切除を行い、その後、病理組織学的に再発高リスク因子を認めた場合に同時化学放射線療法（concurrent chemoradiotherapy：CCRT）を行うことがNCCNガイドラインで推奨されている。これらの治療法により、近年、原発巣と頸部の局所制御率は向上してきているが、遠隔転移に対してはいまだ有効な治療法が確立されておらず、その予後は極めて不良である。今回われわれは、下顎骨中心性癌術後に蝶形骨への転移を認めた1例を経験し、遠隔転移に対する治療法やマネージメントを含めてその概要を報告する。

患者は66歳の男性で、下顎骨中心性扁平上皮癌（T4aN2cM0）に対して術前CCRT（S-1：120mg/日×4週、放射線外照射：総線量30Gy/15Fr）を施行後、気管切開術、下顎区域切除術、舌可動部亜全摘出術、左側根治的頸部郭清術、右側根治的頸部郭清術変法、腓骨皮弁による再建術を施行した。病理組織学的に両側頸部リンパ節に多発転移と被膜外浸潤を認めたため、再発高リスクと判断し、術後CCRTを行う方針とした。しかしながら、術後放射線治療用のCT検査を施行したところ、蝶形骨への転移を認めた。当院腫瘍内科と放射線科と協議の結果、CCRT（60.6Gy/22Fr, CDDP：80mg/m²×2クール）を施行した。治療1か月後のCT検査で腫瘍のわずかな増大を認めたため、セツキシマブ併用化学療法を行う方針としたが、近医での治療を希望され、転院となった。1年2か月経過した現在、担癌生存中である。

キーワード：扁平上皮癌、蝶形骨転移、CCRT：同時化学放射線療法、IMRT：強度変調放射線治療

緒 言

近年、局所進行口腔癌に対する治療法の確立により、原発巣と頸部の局所制御率は向上してきている^{1,2)}。しかしながら、遠隔転移に対する有効な治療法は、いまだ確立されておらず、極めて予後が不良である。また、口腔癌の遠隔転移のうち、骨転移は比較的多いとされているが、蝶形骨への転移は極めてまれである³⁻⁶⁾。

今回われわれは、蝶形骨に転移を認めた下顎骨中心性癌の1例を経験し、遠隔転移に対する治療法やマネージメントを含めてその概要を報告する。

症 例

患者：66歳、男性。
初診：2016年2月。

主訴：下顎舌側歯肉の腫瘍。

既往歴：高血圧症、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2015年5月より下顎舌側歯肉腫瘍を自覚したが、疼痛が認められなかったため放置していた。その後、腫瘍の増大を認め、2016年1月下旬に某大学病院口腔外科を受診した。中分化型扁平上皮癌の診断下に気管切開術、下顎区域切除術、舌可動部亜全摘、両側全頸部郭清術、腓骨皮弁による再建術を施行する予定であったが、当科での加療を希望され、2月中旬に当科を初診した。

現症：

全身所見：身長164cm、体重104kg。栄養状態は良好であった。貧血所見および黄疸所見は認められなかった。

口腔外所見：顔貌は左右対称で、両側頸部に腫大したリンパ節を複数個触知した。

口腔内所見：21|1部唇側歯肉から口底に及ぶ37×28mmの表面粗造で、周囲に硬結を伴う腫瘍を認めた(図1)。

画像所見：

パノラマX線所見：下顎骨正中部に境界やや不明瞭で、辺縁不整の透過像を認めた(図2)。

造影 CT 所見：下顎正中部の舌側皮質骨は吸収し、口底部にかけて造影効果のある腫瘤を認めた（図 3A）。また、オトガイ下リンパ節、両側顎下リンパ節、左側上・中内頸静脈リンパ節、右側上内頸静脈リンパ節領域には腫大したリンパ節を複数個認めた（図 3B, C, D, E, F）。

MRI 所見：下顎正中部から口底部にかけて T1 強調画像にて高信号を呈する辺縁不整の腫瘤を認め、オトガイ舌骨筋、顎舌骨筋への浸潤を認めた（図 4）。

診断：下顎骨中心性扁平上皮癌（T4aN2cM0）。

処置および経過：2016 年 2 月下旬より術前 CCRT（S-1：120mg/日×4 週，放射線外照射：総線量 30Gy/15Fr）を施行した。その後，4 月中旬に全身麻酔下に気管切開術，下顎区域切除術，舌可動部垂全摘出術，左側根治的頸部郭清術，右側根治的頸部郭清術変法（内頸静脈保存，胸鎖乳突筋および副神経切除），腓骨皮弁による再建術を施行した。術後の病理組織学的所見にて原発巣の切除断端に腫瘍細胞は認められなかったが，両側頸部リンパ節に多発転移と被膜外浸潤を認めた（図 5）。そのため，再発高リスクと判断し，術後 CCRT を施行する方針となった。

図 1 初診時口腔内所見

21|1 部唇側肉から口底部に及ぶ 37×28mm の表面粗造で，周囲に硬結を伴う腫瘤を認める。

図 2 初診時パノラマ X 線所見

下顎骨正中部に境界やや不明瞭で，辺縁不整の透過像（矢頭）を認める。

図 3 初診時造影 CT 所見

A：下顎正中部の舌側皮質骨は吸収し，口底部にかけて造影効果のある腫瘤（矢頭）を認める。
B, C, D, E, F：オトガイ下リンパ節，両側顎下リンパ節，左側上・中内頸静脈リンパ節，右側上内頸静脈リンパ節領域には腫大したリンパ節（矢印）を複数個認める。

図 4 初診時造影 MRI 所見

A: 水平断; 下顎正中部から口底部にかけて T1 強調画像にて高信号を呈する辺縁不整の腫瘍 (矢頭) を認める。

B: 矢状断; 腫瘍はオトガイ舌骨筋, 顎舌骨筋への浸潤 (矢頭) を認める。

図 5 病理組織学的所見

頸部リンパ節に腫瘍の被膜外浸潤 (矢印) を認める (H-E 染色)。

図 7 術後造影 MRI 所見

T1 強調画像にて蝶形骨洞内から斜台にかけて $28 \times 35 \times 31$ mm の腫瘍 (矢印) を認める。頭蓋内への進展は認められない。

図 6 術後 CT 所見

蝶形骨背側から斜台右側にかけて骨破壊を伴う腫瘍 (矢印) を認める。

しかしながら, 4 月下旬 (術後 7 日目) に皮弁壊死と創部感染を認めたため, 皮弁の壊死組織除去術と顎下部の切開排膿術を施行し, さらに 5 月上旬 (術後 28 日目) に感染により露出した右側内頸静脈からの出血を認め, 全身麻酔下に右側内頸静脈結紮術を施行した。その後, 誤嚥性肺炎も認められ, 術後 CCRT に移行することができなかった。また, 6 月下旬 (術後 69 日目) より頭痛が出現するようになった。7 月上旬 (術後 2 か月半経過後), 局所および全身状態が改善したため, 術後 CCRT 施行に際して放射線治療用の CT 検査を施行したところ, 蝶形骨背側から斜台右側にかけて骨破壊を伴う腫瘍を認めた (図 6)。また, 頭蓋内精査のため, 造影 MRI を施行したが, 頭蓋内への腫瘍の進展はみられなかった (図 7)。FDG-PET では, 蝶形骨に FDG の異常集積 (SUV_{max} 20.6) を認めたものの, その他の部位に異常集積は認められなかった (図 8)。以上

より、下顎骨中心性扁平上皮癌術後蝶形骨転移と診断した。当院腫瘍内科および放射線科に対診し、協議した結果、腫瘍が脳実質に近接していること、局所症状（頭痛）を認めること、蝶形骨以外に転移が認められないことから、まずは腫瘍の局所制御と頭痛の症状緩和を目的に CDDP を用いた CCRT を施行し、その後 CDDP、5-FU およびセツキシマブの 3 剤併用療法（FP+Cmab 療法）を行う方針とした。

7 月中旬（術後 98 日目：治療 1 日目）より放射線外照射（総線量 60.6Gy）を開始した（表 1）。まず、頭部に左右対向二門照射および下顎と頸部に四門照射（それぞれ 30.6Gy/17Fr）を行い、その後、治療 29 日目より頭部に照射野を絞って強度変調放射線治療（intensity modulated radiation therapy: IMRT）（30Gy/5Fr）を行った（図 9）。また、治療開始後 2 日目および 23 日目に CDDP（80mg/m²）を用いた化学療法を施行した。有害事象として白血球減少（Grade 2）、口腔粘膜炎症（Grade 2）、口腔乾燥（Grade 1）、皮膚炎（Grade 1）を認めた。

図 8 術後 FDG-PET 所見
蝶形骨に SUVmax 20.6（矢印）の FDG の異常集積を認める。その他、遠隔転移を示唆する FDG の異常集積は認められない。

治療効果判定のため、治療開始後 21 日目に造影 CT を施行したところ、蝶形骨の転移性腫瘍は治療開始前と比較して増大しており、内頸動脈を内包していた（図 10）。今後、腫瘍により内頸動脈からの致死的出血による心停止をきたす可能性が考えられたため、治療の途中ではあったが、患者およびその家族に対して Do Not Attempt Resuscitation（DNAR）に関する了承を得ることとした。DNAR に関しては、出血によって心停止し、生命維持が困難な状況になった場合は蘇生処置を受けなくてよいとの患者の意向を確認した上で、出血による心停止に対する蘇生処置、延命処置は行わないという内容で了承を得た。また、術後 CCRT を行うも蝶形骨の転移性腫瘍は増大していたため、CDDP を用いた CCRT の治療効果は乏しいと判断し、3 回目の CDDP 投与は施行せず、IMRT 終了後に FP+Cmab 療法を行う方針とした。8 月下旬、患者および患者家族に対して FP+Cmab 療法施行についての説明を行った。本療法は入退院を繰り返すことになるため、患者の今後の QOL を考慮し、通院が可能な病院での治療を行うことを勧めたところ、患者自身も今後自宅での生活を希望されたため、自宅近くの大学病院内科に治療を依頼することとした。

9 月上旬に当科を退院後、近医大学病院内科を受診し、9 月下旬より FP+Cmab 療法を施行した。セツキシマブ

図 9 蝶形骨転移に対する IMRT の線量分布
IMRT では脳幹への線量を軽減し、照射野を腫瘍の形状に合わせて照射することが可能となる（矢印：脳幹、矢頭：照射野）。

表 1 術後 CCRT のスケジュール

Day	1	2	4	7	11	14	18	21	23	28	29	36
RT	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→
CDDP (80mg/m ²)		↑							↑			

←→：頭部：対向二門；Total 30.6Gy/17Fr
 ←---→：下顎、頸部：四門；Total 30.6Gy/17Fr
 ←- - -→：頭部：IMRT；Total 30Gy/5Fr

図 10 術後 CCRT の効果評価時造影 CT 所見 (放射線外照射 23.4Gy/13 Fr + CDDP 80mg/m² 1 回目終了時)

A: 水平断: 蝶形骨の転移性腫瘍 (矢印) は治療開始前と比較して増大している。
B: 矢状断: 転移性腫瘍 (矢頭) は内頸動脈 (矢印) を内包している。

図 11 FP + Cmax 療法 4 クール終了後の造影 CT 所見
A: 蝶形骨の転移性腫瘍 (矢印) はわずかに縮小している。
B: 右側オトガイ部に腫瘍 (矢印) を認める。
C: 右肺下葉に結節陰影 (矢印) を認める。

は初回投与量 400mg/m², 2 回目以降は 250mg/m² で毎週投与を行った。化学療法は day1-5 に 5-FU 800mg/m², day1-4 に CDDP 20mg/m² の投与を行った。治療効果判定

のため, 2017 年 1 月上旬, FP + Cmax 療法を 4 クール終了時点で造影 CT を施行したところ, 蝶形骨の転移性腫瘍はわずかに縮小していたが, 右側オトガイ部の腫瘍形成と

右肺下葉に結節陰影を認め、右側オトガイ部再発性腫瘍および右肺転移と診断された（図 11）。術後 1 年 2 か月経過した現在も担癌生存中である。

考 察

近年、局所進行口腔癌の治療法として切除可能症例に対しては根治的切除を行い、その後、病理組織学的に再発高リスク因子（原発巣切除断端陽性、多発リンパ節転移、被膜外浸潤等）を認めた場合に術後 CCRT を行うことが推奨されている⁷⁾。術後 CCRT については EORTC22931 試験や RTOG9501 試験において CDDP を用いた CCRT（総線量 60Gy 以上、CDDP100mg/m²×3 クール）の有用性が示されており、これら治療法の確立によって、近年、原発巣と頸部の局所制御率は向上してきている^{1,2)}。そのため、局所制御率が高くなる一方で、相対的に遠隔転移死の割合が増加しており⁸⁾、今後、口腔癌の治療成績向上のためには、遠隔転移の制御がより重要であると考えられる。しかしながら、遠隔転移に対する有効な治療法はいまだ確立されていないのが現状である。

口腔扁平上皮癌における遠隔転移率は、本邦において 6.7%～10.8%と報告されており、遠隔転移部位については肺が最も多く、ついで骨や皮膚に多いとされている³⁻⁶⁾。口腔扁平上皮癌における骨転移の詳細な部位についての報告はほとんどみられないが、Takahashi ら⁴⁾は口腔扁平上皮癌の骨転移部位として椎骨が最も多く、ついで肋骨、鎖骨、大腿骨、側頭骨の順にみられたことを報告している。口腔扁平上皮癌の蝶形骨転移について、われわれが狩猟し得た限りでは報告例は認められなかった。

2012 年に頭頸部癌においてセツキシマブの適応が承認され、分子標的薬として新たな治療の選択肢となった。Vermorken ら⁹⁾は再発転移性頭頸部扁平上皮癌患者を対象にセツキシマブと化学療法（シスプラチンまたはカルボプラチン+5-FU）併用療法群と化学療法単独群における全生存期間（overall survival: OS）を検討したところ、OS 中央値では前者で 10.1 か月であり、後者の 7.4 か月と比較して 2.7 か月の延長が認められ、化学療法に対するセツキシマブの上乗せ効果を示している（EXTREME 試験）。そのため、頭頸部扁平上皮癌の遠隔転移に対しては、セツキシマブ併用化学療法（シスプラチンまたはカルボプラチン+5-FU）を第一選択とすることが多いとされている¹⁰⁾。本症例においては、蝶形骨の転移性腫瘍に対する治療方針を腫瘍内科と放射線科と協議した結果、腫瘍が脳実質に近接していること、頭痛を認めること、蝶形骨以外に転移が認められないことから、まずは腫瘍の局所制御と頭痛の症状緩和を目的に CDDP を用いた CCRT を施行する方針とした。本症例のように、単発性の遠隔転移で、局所に疼痛

等の症状があり、解剖学的に外科的切除が不可能な場合には、CCRT も治療法の一つとして有用であると考えられた。

本症例では、蝶形骨転移に対する放射線療法として、まず左右対向二門照射を行い、その後、照射野を絞って IMRT を行った。IMRT は放射線に強弱をつけて腫瘍の形状に合わせて照射することで従来の照射法に比べて、より効率的に放射線を腫瘍に集中させ、また、周辺の正常組織への線量を抑えることが可能な照射法である。2008 年より前立腺癌、頭頸部癌、脳腫瘍に保険適応され、2010 年には 3 部位以外の固形癌についても保険適応されることとなった。頭頸部領域においては、IMRT を用いることで放射線による晩期有害事象である唾液分泌障害を有意に減少させることが報告されており、また、脊髄神経等の正常組織への照射線量を抑制することもできることから、近年、IMRT による治療を行う施設は増加している^{11,12)}。本症例においても、蝶形骨の転移性腫瘍の形状に合わせ、さらに、脳幹への照射線量を抑制するように設定して IMRT を施行した。解剖学的に複雑な部位である蝶形骨への転移性腫瘍に対する IMRT は治療法の一つとして有用であると考えられた。

本症例のように、遠隔転移に対する治療法は基本的に化学療法あるいは放射線療法が主体となり、集学的アプローチとなるため、口腔外科医単独で患者のマネージメントを行うことは困難である。そのため、耳鼻科医、腫瘍内科医、放射線科医を中心とした他職種とのチーム医療が重要である。また、患者の社会的・心理的な観点や生活への配慮も求められており、精神科医、心療内科医、あるいは臨床心理士、医療ソーシャルワーカー等の専門職種との緊密な連携も必要である。がん治療を行うにあたり、当院では月 1 回、口腔外科医、耳鼻科医、腫瘍内科医、放射線科医、薬剤師、看護師で情報共有するために合同カンファレンスを行っている。遠隔転移に対する治療を行うに際して関連診療科や他の専門職種との連携を深め、他職種チーム医療を行うことで、治療効果を高めるとともに、治療中および治療後の患者の QOL の向上を目指したチーム医療を行っていくことが重要であると思われる。

結 語

今回われわれは、蝶形骨に転移を認めた下顎骨中心性癌の 1 例を経験し、稀少部位への遠隔転移に対する治療法やマネージメントを含めてその概要を報告した。

本論文の要旨は第 35 回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会（2017 年 1 月、福岡市）にて発表した。

本論文について申告すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) Cooper, J.S., Pajak, T.F., et al.: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350 : 1937-1944, 2004.
- 2) Bernier, J., Dornan, C., et al.: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350 : 1945-1952, 2004.
- 3) Sumioka, S., Sawai, N.Y., et al.: Risk factors for distant metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Oral Maxillofac Surg* 71 : 1291-1297, 2013.
- 4) Takahashi, M., Aoki, T., et al.: Clinicopathological analysis of 502 patients with oral squamous cell carcinoma with special interest to distant metastasis. *Tokai J Exp Clin Med* 39 : 178-185, 2014.
- 5) Hasegawa, T., Tanakuma, M., et al.: Risk factors associated with distant metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 152 : 1053-1060, 2015.
- 6) Sakamoto, Y., Matsushita, Y., et al.: Risk factors of distant metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 121 : 474-480, 2016.
- 7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Head and Neck Cancers Version 2. 2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
- 8) 小松原秀紀, 梅田正博, 他: 口腔扁平上皮癌の遠隔転移巣の倍加時間と転移成立時期に関する検討. *口腔腫瘍* 17 : 232-238, 2005.
- 9) Vermorken, J.B., Mesia, R., et al.: Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359 : 1116-1127, 2008.
- 10) 藤内 祝, 梅田正博, 他: 口腔癌に対するセツキシマブの安全性と有効性に関する多施設共同後ろ向き観察研究. *口腔腫瘍* 28 : 169-179, 2016.
- 11) Chao, K.S., Majhail, N., et al.: Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques. *Radiother Oncol* 61 : 275-280, 2001.
- 12) 高野 学, 川北大介, 他: 高齢者頭頸部癌におけるセツキシマブ併用 IMRT 療法の有効性と安全性に関する検討. *頭頸部外科* 25 : 395-401, 2015.

The management of sphenoidal metastasis from intraosseous squamous cell carcinoma of the mandible

Ryota Matsubara, Shintaro Kawano,
Yasuyuki Maruse and Seiji Nakamura

Section of Oral and Maxillofacial Oncology, Division of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Sciences,
Faculty of Dental Science, Kyushu University
(Chief: Prof. Seiji Nakamura)

Abstract

It has been recommended that postoperative concurrent chemoradiotherapy (CCRT) be administered to patients with locally advanced oral cancer with a high risk of recurrence according to the NCCN guidelines. These treatments have improved the locoregional control rate. However, a treatment protocol for distant metastasis from oral cancer has not been established, and the prognosis for these patients is extremely poor. In this report, we describe a case of sphenoidal metastasis from intraosseous squamous cell carcinoma of the mandible, and its management.

The patient was a 66-year-old male with intraosseous squamous cell carcinoma of the mandible (T4aN2cM0). He had undergone tracheotomy, subtotal glossectomy, radical neck dissection of the right side of the neck, modified radical neck dissection of the left side of the neck, and mandibular reconstruction with a vascularized fibular graft after CCRT (S-1: 120mg/day for 4 weeks, external irradiation: total 30Gy/15Fr). Involvement of multiple cervical lymph nodes with extracapsular spread was found in a pathological specimen, therefore postoperative CCRT was scheduled. CT for radiotherapy planning revealed a sphenoidal metastasis. After consultation with a medical oncologist and a radiologist, CCRT (two cycles of CDDP [80mg/m²], external irradiation: total 60.6Gy/22Fr) was administered for the sphenoidal metastasis. In a follow-up examination 1 month after the CCRT, CT revealed progression of the metastatic tumor. Chemotherapy with the anti-epidermal growth factor receptor (anti-EGFR) cetuximab was thus scheduled, but the patient wanted to be treated at a nearby hospital. He has been followed up for 1 year and 2 months since the operation.

Key words : squamous cell carcinoma, sphenoidal metastasis, concurrent chemoradiotherapy, intensity modulated radiation therapy

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