シンポジウム

「口腔がん手術の適応を考える」

組織型から考える

道 泰 之¹⁾ 原 田 浩 之²⁾

要旨：顎口腔領域に発生した扁平上皮癌以外の悪性腫瘍について、臨床的検討を行った。2006 年から 2015 年までに加療した扁平上皮癌以外の悪性腫瘍は唾液腺癌 81 例、骨肉腫 4 例、軟部肉腫 4 例、粘膜原発悪性黒色腫 4 例の計 93 例であった。同期間に加療した悪性腫瘍患者は 1,753 例であり、5.3%（悪性リンパ腫 68 例を除く）を占めた。唾液腺癌については組織学的悪性度を考慮した安全域の設定が重要で、切除断端陽性であった 16 例の疾患特異的 10 年累積生存率は 69.1%と低下していた。骨軟部肉腫については、術前・後に化学療法を行い、広範切除を行うことで原病死は 1 例にとどまり、良好な結果を得ていた。粘膜原発悪性黒色腫については、広範切除と適切な範囲の頸部郭清および、術後補助化学療法を行った結果、原病死はなく、担癌生存を 1 例に認めた。今後、免疫療法の普及により、さらなる生存期間の延長が期待される。これら 93 例の疾患特異的 5 年累積生存率は 93.7%、10 年で 81.4%であった。特殊な組織型の腫瘍は、適切な切除範囲の設定と補助療法を用いることで、良好な治療成績を得ることが可能であると考えられた。

キーワード：唾液腺癌、骨肉腫、軟部肉腫、粘膜原発悪性黒色腫、切除範囲

I. はじめに

日本における顎口腔領域（舌・上顎歯肉・下顎歯肉・口底・頬粘膜・硬口蓋・顎下腺・舌下腺）の悪性腫瘍は全癌の 1～2%とされ、2014 年の頭頸部悪性腫瘍全国登録（頭頸部癌学会）¹⁾によると、上述の領域に発生した 89.3%が扁平上皮癌とその亜型であった。扁平上皮癌に対しては手術療法・放射線療法・化学療法の発展により、標準治療が確立されてきている。本学会からも、口腔癌取り扱い規約と口腔癌診療ガイドラインが発刊されている。一方、顎口腔領域にみられる扁平上皮癌以外の悪性腫瘍はその組織型の多様さと症例数の少なさから、未だ診断と治療に苦慮するケースが多い。治療法も確立されているとはいいがたく、前述の取り扱い規約や診療ガイドラインでも触れられていない。今後も、顎口腔領域の悪性腫瘍を適切に診療していく上で、これら特殊な組織型の悪性腫瘍について、その特徴を深く理解し、対応することが、専門医にとって必須と

思われる。本稿では 2006 年 1 月から 2015 年 12 月までの 10 年間に当院で加療した、これらの組織型を有する悪性腫瘍 93 例（唾液腺癌 81 例、骨軟部肉腫 8 例、粘膜悪性黒色腫 4 例）（表 1・表 2）の臨床的検討を行った。

II. 唾液腺癌について

対象期間に加療した、全悪性腫瘍 1,753 例中、唾液腺癌は 81 例で 4.6%であった。発生部位については小唾液腺に発生したものが 63 例（78.7%）、顎下腺、舌下腺がそれぞれ 9 例（11.1%）であった（表 3）。Stage 分類別（UICC 第 7 版）では、Stage I が 35 例（43.8%）と最も多く、Stage II が 26 例（31.2%）、Stage III が 6 例（7.5%）、Stage IV が 14 例（17.5%）であった（表 4）。組織型については粘表皮癌 32 例（40.0%）・腺様嚢胞癌（ACC）25 例（31.3%）でおよそ 7 割を占め、以下、基底細胞腺癌（BCAC）6 例（7.5%）、腺癌 NOS 4 例（5.0%）、多型腺腫由来癌 3 例（3.8%）、腺房細胞癌 2 例（2.5%）、嚢胞腺癌 2 例（2.5%）、多型低悪性度腺癌（PLGA）2 例（2.5%）、筋上皮癌 2 例（2.5%）、唾液腺導管癌、リンパ上皮癌、明細胞腺癌 NOS が各 1 例であった。唾液腺癌の組織型を 2005 年度版 WHO 分類が示す悪性度（表 5）^{2,3)}に応じ、分類すると、低悪性が 34 例（42.0%）、中悪性度 35 例（43.2%）、高悪性度 12 例（14.8%）となった（表 6）。手術の原則と

¹⁾ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科医歯学系専攻 顎顔面頸部機能再建学講座顎顔面外科学分野（主任代行：山口 聡講師）

²⁾ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科医歯学系専攻 口腔機能再構築学講座顎口腔外科学分野（主任：原田浩之教授）
〔受付：2017 年 10 月 25 日、受理：2017 年 11 月 5 日〕

して、低悪性度の場合は安全域 10mm 弱程度で、良性腫瘍よりやや大きめに、中等度の場合は扁平上皮癌と同様に

表 1 特殊組織型患者

組織型	(例)	男 / 女	年齢 (中央値)
唾液腺癌	81	38/43	11 ~ 84 (59.0)
骨肉腫	4	2/2	26 ~ 67 (63.0)
軟部肉腫	4	3/1	40 ~ 62 (60.5)
粘膜悪性黒色腫	4	2/2	66 ~ 80 (75.0)
計	93	45/48	

(2006 ~ 2015, 東京医科歯科大学歯学部附属病院)

行うが、ACC の場合は周囲の神経はより広範囲で切離し、高悪性度の場合は扁平上皮癌より広い 15mm 以上の安全域をとり、中・高悪性度の場合は術中迅速診断を適宜併用した。頸部リンパ節に対しては術前診断でリンパ節転移陽性と判断したのは 4 例で全頸部郭清術を併施した。N0 の場合、小唾液腺原発癌では原則的に予防的頸部郭清を行わず、遊離皮弁による再建を要する場合は肩甲舌骨筋上郭清を行った。治療成績について、Stage 分類では Stage IV の 5 年・10 年疾患特異的生存率 (DSS) が 76.6%・43.8% と有意に低く (表 7)、悪性度別では高悪性度のもので 10 年 DSS が 38.2% と低くなっていた (表 6)。切除断端は ACC 手術症例 23 例中 11 例 (47.8%) と BCAC 6 例中 3 例 (50.0%)

表 2 組織型別生存率

表 3 唾液腺癌発生部位と病理組織学的診断

	小唾液腺	顎下腺	舌下腺	計
粘表皮癌	28	0	4	32 (40.0%)
腺様嚢胞癌	17	3	5	25 (31.3%)
基底細胞腺癌	5	1	0	6 (7.5%)
腺癌 NOS	3	1	0	4 (5.0%)
多形腺腫由来癌	1	2	0	3 (3.8%)
腺房細胞癌	2	0	0	2 (2.5%)
嚢胞腺癌	2	0	0	2 (2.5%)
PLGA	2	0	0	2 (2.5%)
筋上皮癌	2	0	0	2 (2.5%)
唾液腺導管癌	0	1	0	1 (1.2%)
リンパ上皮癌	0	1	0	1 (1.2%)
明細胞癌 NOS	1	0	0	1 (1.2%)
計	63 (78.7%)	9 (11.1%)	9 (11.1%)	81

表 4 唾液腺癌発生部位と stage 分類

stage	小唾液腺	顎下腺・ 舌下腺	計
I	31 (49.2%)	4 (23.5%)	35 (43.8%)
II	19 (30.2%)	7 (35.3%)	26 (31.2%)
III	3 (4.8%)	3 (17.7%)	6 (7.5%)
IV	10 (15.8%)	4 (23.5%)	14 (17.5%)
計	63	18	81

がそのほかの唾液腺癌より断端腫瘍陽性になる割合が高く、ACC 以外でも Stage IV の症例は手術症例 11 症例中、断端の陽性割合が 5 例 (45.5%) と高かった。断端の性状により DSS を比較したところ、全体には統計学的有意差を認めないが、断端陽性の場合 10 年 DSS は 69.1% と低下していた (表 8)。原発巣を制御するためには、適切な切除マージンを確保することは重要で、断端陽性率が高かった中悪性度としている ACC の篩状、管状のものと低悪性度としている BCAC についてはさらに広い安全域を確保するよう留意すべきと考えられる。とくに ACC については、原発巣再発と遠隔転移の発生に相関を認める可能性があるため、双方の再発を慎重にチェックすべきである。

粘表皮癌の病理組織学的悪性度は低悪性度 21 例、中悪性度 9 例、高悪性度 2 例であった。原発巣切除時の切除断端陽性症例は 2 例で、いずれも追加切除で制御されている。後発転移を認めたものが中悪性度 3 例、高悪性度で 1 例認められた。この 4 例は頸部郭清を行い、頸部再発は認めていない。遠隔転移は肺に 1 例 (中悪性度) 認め、切除と補助化学療法を行い、制御されている。死亡例は重複癌 (胃癌が後発) による他癌死 1 例のみで、原病死症例はなかった。術後の経過観察については口腔扁平上皮癌と同様の経過観察方法で良好な結果が得られると考えられた。

III. 骨軟部肉腫について

骨肉腫 4 例 (下顎骨 3 例, 上顎骨 1 例), 軟部肉腫 4 例 (咬筋横紋筋肉腫, 下顎骨低悪性型筋線維芽細胞肉腫, 口蓋悪性血管周皮腫, 下顎骨悪性組織球腫 (MFH) が各 1

例) であった。骨肉腫は整形外科領域の治療法に準じ、術前・後の化学療法を行い、広範切除縁を確保することが必要であるが⁴⁾, 顎口腔領域原発骨肉腫は解剖学的な問題から切除の際に十分な安全域を設けることが時として困難であり、比較的局所再発のリスクが高いとされている⁵⁾。骨肉腫の切除縁について骨膜・筋膜・関節軟骨・滑膜はバリアーとなる組織と考え、組織型や腫瘍の発育様式 (浸潤性か否か), 悪性度, 術前化学療法の効果などで wide-1 (0.1 ~ 1 cm) から wide-2 (1.1 ~ 2 cm) の切除縁を確保すれば十分との考えもあり⁶⁾, 解剖学的バリアーも加味し, 必要かつ十分な切除範囲を設定するべきと思われる。頸部リンパ節転移についてはその発現率が低いため, 画像検査上, 明らかな腫大リンパ節が無い場合は頸部郭清について

表 5 唾液腺癌の悪性度

- ・低悪性度群 (5 年生存率: 85% 以上)
腺房細胞癌, 粘表皮癌 (低悪性度型), 多型低悪性度腺癌, 明細胞癌 NOS, 基底細胞腺癌, 嚢胞腺癌, 粘液腺癌, 腺癌 NOS (低悪性度), 多型腺腫由来癌 (非浸潤型・微小浸潤型)
- ・中悪性度群 (5 年生存率: 50 ~ 85%)
粘表皮癌 (中間悪性度型), 腺様嚢胞癌 (篩状型・管状型), 脂腺癌, 腺癌 NOS (中間悪性度型), 筋上皮癌, リンパ上皮癌
- ・高悪性度群 (5 年生存率 50% 以下)
粘表皮癌 (高悪性度型), 腺様嚢胞癌 (充実型), オンコサイト癌, 唾液腺導管癌, 腺癌 NOS (高悪性度型), 多型腺腫由来癌 (浸潤型), 癌肉腫, 小細胞癌, 大細胞癌

表 6 唾液腺癌の悪性度分類による生存率

表 7 唾液腺癌の Stage 別生存率

表 8 唾液腺癌の腫瘍切除断端の性状と性状別生存率

考慮しなくともよいと思われる。肺転移に関しては積極的な外科切除が推奨されており、適切な手術適応を設定し、行うべきである⁷⁾。外科治療前後には整形外科に対診を行い、適切な補助化学療法についてカンファレンスを行い、状況によっては化学療法を依頼する必要がある。

軟部肉腫も整形外科領域では同様に高悪性のものには 20mm 以上の健常組織を含む広範切除縁が、低悪性のもの

には 10mm 以上の健常組織を含む切除が必要とされる。骨肉腫と同様に骨膜・筋膜・関節軟骨・滑膜はバリアーとなる組織と考え、適切な切除縁を確保すべきと考えられる。リンパ節転移については初診時に 3～10% 程度認められるとされ、予防的郭清は考慮しなくてよい⁸⁾。補助化学療法については同様に整形外科とのカンファレンスが必須である。

表 9 頭頸部粘膜悪性黒色腫の報告

	Richie	Moreno	Patel	齋藤	鈴木	宮嶋	松尾	Yamada
報告年	2012	2010	2002	2012	2010	2005	2014	2017
症例数	35	58	59	40	9	22	13	38
症例数 / 年	1.1 人	4.8 人	2.8 人	1.3 人	0.5 人	2 人	0.8 人	2.7 人
鼻・副鼻腔 (%)	57	100	59	70	89	77	85	0
口腔 (%)	23	—	41	22	11	5	15	100
5 年制御率 (%)	67	—	40	70	—	—	—	—
5 年粗生存率 (%)	22.9	38.7	35.1	43	55.6	25.7	31 (3 年)	40

われわれの経験した 8 例について、軟部肉腫で原病死 1 例、骨肉腫で他病死を 1 例認めた。

IV. 悪性黒色腫について

諸家から報告されている 5 年生存率は 22.9 ~ 55.6 % で、口腔粘膜に限定した Yamada らの報告によると 40 % である (表 9)^{9, 10)}。

当院では 2006 ~ 2015 年の間に 4 例経験した。外科的な完全切除が最も生存率の維持に必要な要件なため、治療方針として、可能であれば、2 cm の安全域を確保した切除とした。初診時に 25 %、全経過で 42 % の頸部転移を生じるとされているため¹¹⁾、上顎・口蓋原発の場合、両側の頸部郭清、下顎の場合には患側の頸部郭清を併施した。予防的郭清を施行する場合は肩甲舌骨筋上頸部郭清でよいと思われる。われわれの経験した 4 例では、cN (+) は 2 例であった。術後補助療法として DAV 療法もしくは DAV-Feron 療法を行うが、化学療法については皮膚科への対診が必須である。再発・遠隔転移症例については免疫療法を行う。

初回治療として外科治療が 3 例、重粒子線治療を行ったものが 1 例であった。重粒子線治療を行った 1 例は、局所再発と頸部転移を生じたが、救済手術を行い、無病生存している。1 例に肺転移を生じたが、化学療法・免疫療法により 6 年以上経過し担癌生存している。他 2 例は無病生存中である。

結 語

2006 年から 2015 年までに当院で加療を行った、扁平上皮癌以外の悪性腫瘍 93 例について臨床的検討を行った。同期間に加療した悪性腫瘍患者の 5.3 % であった。疾患特異的 5 年累積生存率は 93.7 %、10 年で 81.4 % であった。特殊な組織型の腫瘍は適切な切除範囲の設定と、補助療法を

用いることで、良好な治療成績を得ることが可能であると考えられた。

本論文の要旨は第 35 回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会シンポジウム「口腔がんの手術適応を考える」(2017 年 1 月福岡)において発表した。

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) 日本頭頸部癌学会 悪性腫瘍登録委員会: Report of Head and Neck Cancer Registry of Japan Clinical Statistics of Registered Patients, 2014. 頭頸部癌 42: Supplement 1-115, 2016.
- 2) Goode, R.K., Auclair, P.L., et al.: Tumours of the salivary glands. Barnes, L., Eveson, J.W. et al.; World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours, 1st ed. IARC Press, Lyon, 2005, 209-282.
- 3) 長尾俊孝: 唾液腺腫瘍の病理診断 —最近の進歩と診断の実例—, 診断病理 31: 181-193, 2014.
- 4) 日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍委員会: 整形外科・病理悪性骨腫瘍取扱い規約, 金原出版, 東京, 2002.
- 5) 鈴木健介, 林 隆一, 他: 下顎骨原発骨肉腫症例の検討, 頭頸部外科 24: 169-174, 2014.
- 6) 松本誠一, 下地 尚, 他: 骨腫瘍切除, 関節外科 34: 344-350, 2015.
- 7) 児島秀晃, 清水麗子, 他: 骨軟部肉腫肺転移の治療成績と予後因子解析, 日本呼吸器外科学会雑誌 29: 678-683, 2015.
- 8) de Bree, R., van der Waal, L., et al.: Management of adult soft tissue sarcomas of the head and neck. Oral Oncol 46: 786-790, 2010.
- 9) 松尾美央子, 力丸文秀, 他: 頭頸部粘膜悪性黒色腫の検討, 頭頸部癌 40: 102-106, 2014.
- 10) Yamada, S.I., Kurita, H., et al.: Clinical investigation of 38 cases of oral mucosal melanoma: A multicentre retrospective analysis in Japan. Australas J Dermatol. 2017 [Epub ahead of print].
- 11) López, F., Rodrigo, J.P., et al.: Update on primary head and neck mucosal melanoma. Head Neck 38: 147-155, 2016.

Consideration with histologic type of tumor

Yasuyuki Michi¹⁾ and Hiroyuki Harada²⁾

¹⁾ Department of Maxillofacial Surgery, Division of Maxillofacial and Neck Reconstruction,
Track of Medical and Dental Sciences, Graduate School of Medical and Dental Science
Tokyo Medical and Dental University

(Deputy Chief: Junior Associate Prof. Satoshi Yamaguchi)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Oral Restitution, Track of Medical and Dental Sciences,
Graduate School of Medical and Dental Science Tokyo Medical and Dental University
(Chief: Prof. Hiroyuki Harada)

Abstract

We conducted a clinical study on malignant tumors other than squamous cell carcinomas developing from the oral and maxillofacial region. We examined a total of 93 patients who visited our hospital for treatment over a 10-year period (2006–2015), and who had been diagnosed with salivary gland cancer (81 patients), osteosarcoma (four patients), soft tissue sarcoma (four patients), and/or primary mucosal malignant melanoma (four patients). This patient cohort comprised 5.3% of the 1,753 patients who visited our hospital for treatment of malignant tumors during this period, apart from 68 patients who were diagnosed with malignant lymphoma. In cases of salivary gland cancers, the accurate assignment of safety margins, with respect to the observed histologic malignancy, is important; the disease-specific 10-year cumulative survival rate of patients who underwent pathological stump resections decreased to 69.1%. In cases of bone and soft tissue tumors, administration of pre- and postoperative chemotherapy, and resection using wider margins decreased mortality rates (except for one patient), and improved favorable results. In patients with primary mucosal malignant melanomas, it was necessary to perform an extensive resection and neck dissection within the appropriate range and administer postoperative adjuvant chemotherapy. One patient experienced tumor-bearing survival without death due to the disease, and follow-up was continued for six years postoperatively. Patient survival time is expected to improve further through the application of immunotherapy, which has rapidly progressed in recent years. The disease-specific 5-year and 10-year cumulative overall survival rates of the 93 patients were 93.7% and 81.4%, respectively. In patients with tumors of specialized tissue types, favorable resection results can be obtained by using the appropriate resection range and relevant adjuvant therapy.

Key words : salivary gland cancer, osteosarcoma, soft tissue sarcoma, primary mucosal malignant melanoma, resection range

Requests for reprints to: Dr. Michi Y., Department of Maxillofacial Surgery, Division of Maxillofacial and Neck Reconstruction, Track of Medical and Dental Sciences, Graduate School of Medical and Dental Science, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), 1-5-45, Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan