上顎歯肉癌に対する術後放射線治療により短期間で発症した 放射線誘発と考えられた肉腫の 1 例

関口 (山田) 珠希¹⁾ 鄭 漢 忠¹⁾ 大 廣 洋 一¹⁾
栗 林 和 代¹⁾ 工 藤 章 裕²⁾ 足 利 雄 一¹⁾

要旨：今回われわれは、上顎歯肉扁平上皮癌術後に放射線照射を行い、短期間に発症した放射線誘発と考えられた肉腫の症例を経験したので報告する。症例は、55 歳、男性。右側上顎歯肉腫瘍の精査目的に当科紹介受診となった。扁平上皮癌の診断で上顎部分切除術を施行したが、切除断端が近接していたため、術後放射線照射を行った。術後 4 年経過したところで、放射線部位の右頬部に疼痛が出現した。造影 CT 検査で右側上顎部に腫瘍の再発が疑われた。生検を行ったところ、未分化多形性肉腫の病理診断であり、一次がんとは組織型が異なっていた。種々の化学療法が行われたが、奏功せず、腫瘍は徐々に増大した。化学療法開始から約 8 か月後に永眠された。

キーワード：扁平上皮癌、放射線照射、放射線誘発と考えられた肉腫、未分化多形性肉腫

緒 言

放射線療法は悪性腫瘍に対する治療法の一つであり、その利点は臓器の形態および機能を温存できることであるが、一方では、放射線が周囲の正常な組織に障害を与える。

放射線療法を受けてから一定の期間を経た後に照射部位に悪性腫瘍の発生をみることがある。放射線誘発がんといわれ、致命的な合併症となることがある。

今回われわれは、上顎歯肉癌術後の放射線照射後に比較的短期間に発症し、治療に苦慮した未分化多形性肉腫の 1 例を経験したので、その概要について文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：55 歳、男性。

初診：2012 年 7 月。

主訴：右側上顎歯肉の腫瘍の精査。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：2012 年 6 月、右側上顎歯肉の腫瘍による義歯の不適合を主訴にかかりつけ歯科を受診した。同年 7 月、腫瘍性病変に対して当科での精査および加療を勧められ紹介受診した。

現症：

全身所見：体格中等度、栄養状態は良好であった。

口腔外所見：特記すべき所見はなかった。

口腔内所見：右側上顎大臼歯部から口蓋にかけて表面が凹凸不整な 25mm × 20mm 大の腫瘍を認めた (図 1)。

画像所見：CT では、右側上顎大臼歯部から上顎結節周囲にかけて軽度の造影効果がある腫瘍性病変を認め (図 2A)、病変と接する上顎骨に骨破壊像を認めた (図 2B)。頸部リンパ節には転移を疑わせる所見を認めなかった。FDG-PET/CT では、右側上顎大臼歯部に SUVmax 6.5 の集積を認めた。

臨床診断：右側上顎歯肉腫瘍の疑い。

処置および経過：生検を施行し、疣贅癌の診断を得た。右側上顎歯肉癌 cT2N0M0 (口腔癌取扱規約第 1 版)¹⁾ の診断で 2012 年 7 月、右側上顎部分切除術を施行した。切除標本の最終病理組織学的診断は扁平上皮癌 (図 3) であった。腫瘍が切除断端に近接していたため、術後放射線外照射 (総線量 60Gy/30fr) を施行した (図 4)。治療後の経過は良好で、退院後に顎義歯を作成し定期的に経過観察をしていた。術後 2 年間は造影 CT を 3 か月毎に撮像し、経過中に右側上顎洞内に造影効果の乏しい軟組織の肥厚と同組織と接する右眼窩底部を中心に骨不整がみられ、腐骨分離様変化を認めた。造影効果のある腫瘍形成像や骨破壊像がなかったことから、慢性骨髄炎の病態と判断し、局所再発を否定した (図 5A, B, C)。

術後 4 年を経過した 2016 年 11 月、右側上顎に圧痛が出現した。顎義歯の接触によるものと考え、義歯調整を行ったが、症状の改善はみられなかった。同年 12 月、造影 CT を撮影したところ、右側上顎洞から頬骨周囲にかけて不均一に造影される結節性病変が認められ、骨破壊を伴っていた。画像から腫瘍の再発を疑う所見を認めた。

再発時現症：

全身所見：体格中等度、栄養状態は良好であった (身長

¹⁾ 北海道大学大学院歯学研究院大学院歯学院口腔病態学講座
口腔顎顔面外科学教室 (主任：鄭 漢忠教授)

²⁾ 帯広第一病院歯科口腔外科 (主任：工藤章裕部長)
〔受付：2020 年 1 月 16 日、受理：2020 年 11 月 17 日〕

図 1 口腔内写真 (ミラー像)
右側上顎部に表面が凹凸不整な腫瘍を認める。

図 3 病理組織写真 (H-E 染色)
胞巣状に浸潤し、胞巣の中央部には明瞭な角質球を伴う、高分化型の扁平上皮癌像である。

図 2
A: 造影 CT 画像 (軟組織条件)。軽度造影効果のある腫瘍性病変を認める (矢印)。
B: CT 画像 (骨条件)。腫瘍と接する上顎骨に骨破壊性変化を認める (矢印)。

図 4 放射線照射範囲
マルチリーフコリメーターで示す。

図 5 造影 CT 画像（軟組織条件）

A：術後 3 か月経過の造影 CT 画像；右上顎洞内に粘膜肥厚を認める。

B：術後 1 年経過の造影 CT 画像；右上顎洞内に造影効果の乏しい軟組織の肥厚を認め、周囲骨不整がある。

C：術後 2 年経過の造影 CT 画像；図 5B よりも骨不整を認め、腐骨分離様変化を認める。

図 6 造影 CT 画像（軟組織条件）

病変（白矢印）は周囲骨を破壊し、側頭筋に浸潤している。

図 7 FDG-PET/CT，右側上顎

FDG（SUVmax：12.4）の集積を認める。

167cm，体重 71kg；BMI 25.46）。

口腔外所見；表面皮膚は正常で皮下に触知する腫瘍は弾性硬であった。同部には軽度圧痛を認めた。

口腔内所見；手術痕は認められたが，正常な粘膜で被覆されていた。開口障害は認めなかった。

画像所見；CT では，右側上顎洞から頬骨周囲にかけ

て，不均一に造影される $51 \times 31 \times 40\text{mm}$ 程度の結節性病変を認め，病変は右側上顎洞後壁から頬骨下稜，側頭下窩，眼窩底部へ進展し，頬骨周囲，側頭筋への浸潤を認めた（図 6）。FDG-PET/CT では，右側上顎に SUVmax 12.4 の高集積を認めた。その他，全身に異常集積像は認められなかった（図 7）。

臨床診断：右側上顎歯肉癌再発疑い。

処置および経過：2017 年 1 月，生検を施行した。病変は白色の弾性でやや硬い充実性の腫瘍であった（図 8）。腫瘍に接する骨は菲薄化し，一部に骨欠損を認めた。

病理組織学的所見：病理組織像は紡錘形で核の大小不同な異型を認める腫瘍細胞が錯綜しており，密に増生していた（図 9A）。免疫組織学的染色では，AE1/AE3 ならびに Cam5.2 の上皮系マーカーは陰性であり，Ki-67 は 40% 程度の陽性率であった（図 9B）。S100, caldesmon, Myogenin, CD56, SMA ならびに CD34 はすべて陰性で，CD99 ならびに Bcl-2 は陽性であった。以上の結果は前回の扁平上皮癌（図 3）とは全く異なる組織像であった。第

一に肉腫が考えられ，種々の免疫組織学的染色によって特定の分化傾向を示さなかった。

最終病理組織学的診断：未分化多形性肉腫。生検後，腫瘍は急激に増大した。外科的切除を考慮したが，安全域を付与した切除が困難であり，また，患者本人の手術への同意が得られなかったため，当院腫瘍内科での全身化学療法が予定された。

腫瘍内科での処置および経過：2017 年 2 月から 1 次治療：ドキソルビシンを 5 コース行うも PD，6 月から 2 次治療：エリブリンを 2 コース行うも PD，7 月から 3 次治療：トラベクテジンを 1 コース行うも PD，8 月から 4 次治療：パゾパニブを行うも PD，腫瘍は増大傾向にあった（図 10A, B）。同年 8 月に治療中断となり，BSC に移行し，10 月に永眠された。

考 察

放射線療法はがんに対して一定の治療効果が得られること，また，手術と異なり形態および機能温存が可能であることから，がん治療においては重要な役割を担っている²⁾。しかし，放射線照射後，2 次的にがんが発生することは広く知られており，放射線誘発がんといわれている。

放射線誘発がんに対して，本邦では酒井ら³⁾により提唱されている確信度分類（表 1）がある。自験例は潜伏期の項目（5 年以上）は満たしていないため，酒井らの分類では放射線誘発がんとは言えない。潜伏期に関しては原疾患が悪性の場合，酒井ら⁴⁾は平均 15 年，菊池ら⁵⁾は平均 9.7 年，吉沢ら⁶⁾は平均 11.7 年，Jones⁷⁾は平均 8.4 年と報告

図 8 生検時の口腔内写真
眼窩下神経（白矢印）の近傍に骨欠損を認め，同部に白色弾性やや硬の充実性腫瘍を認めた（黒矢印）。

図 9

A：病理組織写真（H-E 染色）。紡錘形で核に異型を認める細胞が密に増生している。
B：病理組織写真（免疫染色）。上皮系マーカーは陰性であり，Ki-67 は約 40% 程度の陽性率である。

図 10 造影 CT 画像（軟組織条件）
A：2017 年 2 月，抗がん剤開始前，B：2017 年 8 月，抗がん剤開始後

表 1 悪性腫瘍に対する放射線誘発癌の確信度分類

確信度	診断基準				
		組織型	発生器官	潜伏期	発生部位
A (高度)	1	異	異	5 年以上	照射内
	2	異	同		
B (中等度)	1	同	異（非連続性）	5 年以上	照射内
	2	同	異（連続性）		
C (低度)	1	同	同（非連続性）	5 年以上	照射内
	2	同	同（連続性）		

表 2 上顎扁平上皮癌照射後の誘発肉腫症例

	症例	原疾患	照射量（ ⁶⁰ Co）	潜伏期	続発肉腫
1	40 歳，男性	扁平上皮癌	60Gy 程度	18 年	骨肉腫
2	60 歳，女性	扁平上皮癌	不明	20 年	肉腫（組織型不明）
3	80 歳，女性	扁平上皮癌	52Gy	14 年	紡錘状細胞肉腫
4	59 歳，女性	組織型不明	40Gy，電子線；75Gy	3 年	悪性線維性組織球腫
5	61 歳，男性	扁平上皮癌	50Gy	8 年	筋線維肉腫
6	79 歳，女性	扁平上皮癌	70Gy	20 年	悪性線維性組織球腫
7（自験例）	55 歳，男性	扁平上皮癌	60Gy	4 年	未分化多形性肉腫

しており，自験例はこれらの報告と比較しても短い。しかしながら，酒井ら⁴⁾のアンケート調査結果では，短期間の症例（2 年未満）が 6 例含まれていたことから，酒井の確信度分類の基準は満たさないものの自験例のように潜伏期間が短くても放射線誘発がんの可能性は完全には否定できないと考える。

頭頸部領域における放射線誘発がんの発生頻度は 0.1 ～

0.6% 程度と極めて低く^{4,8,9)}，その組織型のほとんどが癌腫であり¹⁰⁾，自験例のように上顎歯肉扁平上皮癌に対して術後放射線照射後に発生した肉腫はわれわれが渉猟し得た限りでは自験例を含めて 7 例（表 2）の報告をみるに過ぎない。

放射線誘発肉腫の最も一般的な組織型は，未分化多形性肉腫¹¹⁾，ついで血管肉腫，平滑筋肉腫，線維肉腫である。

全未分化多形性肉腫のうち 5.1% が放射線誘発性の未分化多形性肉腫であった²⁾との報告があり、表 2 から自験例を含めて 7 例中 3 例が未分化多形性肉腫であり、放射線誘発肉腫としては稀なものではないと考えられる。

未分化多形性肉腫に対する治療法としては通常外科的切除が行われるが、放射線治療を併用することで局所再発率は有意に低下するといわれている^{12, 13)}。しかしながら、化学療法による治療法は確立しておらず、その有効性については定まった見解がない。予後は腫瘍の悪性度、深さ、大きさ、転移病巣の状況、患者の年齢ならびに組織亜型により決定され¹⁴⁻¹⁶⁾、その 5 年生存率は 30 ~ 70% で、放射線誘発未分化多形性肉腫の予後はさらに不良であると考えられている。その理由として、放射線誘発肉腫は一般的に放射線感受性が低く^{17, 18)}、照射後の瘢痕形成のため血行に乏しいことから化学療法も効果が少ないことが挙げられている。そのため、十分な安全域を含めた切除が適応となることが多い。自験例でも原疾患治療時にはすでに総線量で 60Gy の照射がされていたことから放射線治療は選択できず、拡大切除が検討された。しかし、画像上の腫瘍進展範囲を考慮すると、脳や眼球などの重要臓器が隣接していることから安全域を付与した切除が困難であると考えられた。また、術後の形態ならびに機能障害を患者が受け入れがたいことから外科的治療は断念した。これらの結果を踏まえ、当院腫瘍内科の協力の下で様々な化学療法を施行したが、従来の報告通り、いずれも効果を認めず、不幸な転帰を辿った。

放射線誘発がんの発生に関与する危険因子の一つとして年齢が指摘されており、低年齢である方がその発生率が高いと言われている。Martin-Hirsch ら¹⁹⁾ は、60 歳以下の扁平上皮癌患者の場合、放射線誘発がんの発生リスクが高いと報告し、われわれの渉猟し得た文献 (表 2) でも自験例を含めた 7 例中 6 例が照射時に患者の年齢が 60 歳以下であった。放射線誘発がんは治療の選択肢が少なく予後不良であること、また、低年齢 (60 歳以下) での発生率が高いことから低年齢の患者に対しては放射線治療を選択することは慎重にすべきという意見もある。一方、頭頸部の放射線誘発がんに関しては十分治療可能であり、予後も必ずしも悪くないという報告もある¹⁷⁾。

当科ではがん術後の患者に対しては術後 2 年間を目安に CT や US を用いて定期的に画像精査を行っている。自験例を後ろ向きに見直した結果、術後 1 年の時点で造影効果に乏しいものの軟組織が肥厚している像を確認し、さらにその 1 年後の CT 画像においても造影効果に乏しいものの軟組織がさらに肥厚している所見があったことから、その時点で MR, PET や必要であれば生検を施行する必要があると考えられる。患者の自覚症状がなかったこと、口腔内外に異常所見がなかったことや術後 1 年、2 年の画像

上では骨髓炎を第一に疑ったことが早期発見につながらなかった。悪性腫瘍の顎骨進展と骨髓炎の画像が類似していることや低年齢での照射歴のことを考慮すると放射線治療後の経過観察においては放射線誘発がん発症の可能性を常に念頭におき、画像精査を長期的に行うこと、また、疑わしい場合はさらに他の画像検査を追加し、早期発見することが予後の改善につながり重要であると考えられる。

結 語

今回、われわれは放射線治療後短期間で発症したと考えられた肉腫の 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治療に御協力頂きました当院腫瘍内科の諸先生方に深謝致します。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) 日本口腔腫瘍学会編：口腔癌取り扱い規約，1 版，金原出版株式会社，東京，2010，35.
- 2) Dineen, S.P., Roland, C.L., et al.: Radiation-Associated Undifferentiated Plemorphic Sarcoma is Associated with Worse Clinical Outcomes than Sporadic Lesions. *Ann Surg Oncol* 22 : 3913-3920, 2015.
- 3) 酒井邦夫：放射線治療と発癌。臨放 26 : 865-869, 1981.
- 4) 酒井邦夫，北村達夫，他：悪性腫瘍治療後における二次発がん—第二次全国アンケート調査から—。日医放誌 46 : 811-818, 1980.
- 5) 菊池 章，渡辺長盛，他：放射線治療後の頭頸部癌と本邦例の集計。日医放誌 34 : 491-503, 1974.
- 6) 吉沢康雄，竹内朋子：放射線誘発癌症例報告の調査による最低線量の検索 第 1 報 咽喉頭領域の腫瘍について。日医放誌 34 : 903-909, 1974.
- 7) Jones, A.: Irradiation sarcoma. *Br J Radiol* 26 : 273-284, 1953.
- 8) 山下久雄：放射線被曝と発がんに関する総合的研究。厚生省がん特別研究報告集 791-801, 1979. 629-638, 1980. 1151-1153, 1980.
- 9) 大川智彦，喜多みどり，他：放射線治療における二次発がんの検討—頭頸部腫瘍を中心に—。癌と化学療法 13 : 1499-1505, 1986.
- 10) 石部幸二，大月佳代子：放射線誘発と思われた口腔癌の 3 例。口腔腫瘍 7 : 185-192, 1995.
- 11) Fletcher, C.D.M., Unni, K.K., et al.: Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone, IARC Press, Lyon, 2002.
- 12) Barkley, H.T. Jr., Martin, R.G., et al.: Treatment of soft tissue sarcomas by preoperative irradiation and conservative surgical resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14 : 693-699, 1988.
- 13) Lindberg, R.D., Martin, R.G., et al.: Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft tissue sarcomas. *Cancer* 47 : 2391-2397, 1981.
- 14) Coindre, J.M.: Prognostic factors in adult patients with lo-

- cally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 14 : 869-877, 1996.
- 15) Gaynor, J.J., Tan, C.C., et al.: Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity: a study of 423 adults. *J Clin Oncol* 10 : 1317-1329, 1992.
- 16) Pisters, P.W., Leung, D.H., et al.: Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 14 : 1679-1689, 1996.
- 17) 内田正興：放射線による癌の誘発—頭頸部領域を中心に—。癌の臨床 30 : 1553-1560, 1984.
- 18) 富塚謙一, 橋本賢二, 他：頬粘膜及び上顎に発生した放射線誘発癌と思われた1例。日口外誌 33 : 797-803, 1987.
- 19) Martin-Hirsch, D.P., Habashi, S., et al.: Post-irradiation leiomyosarcoma of the maxilla. *J Laryngol Otol* 105 : 1068-1071, 1991.

A case of sarcoma suspected to be radiation-induced occurring for a short time after postoperative radiation therapy for carcinoma of the maxillary gingiva

Tamaki Sekiguchi (Yamada)¹⁾, Kanchu Tei¹⁾, Yoichi Ohiro¹⁾,
Kazuho Kuribayashi¹⁾, Akihiro Kudo²⁾ and Yuichi Ashikaga¹⁾

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Oral Pathobiological Science,
Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University
(Chief: Prof. Kanchu Tei)

²⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Obihiro Dai-ichi Hospital
(Chief: Dr. Akihiro Kudo)

Abstract

We report a case of radiation-induced sarcoma that developed shortly after postoperative radiation therapy for squamous cell carcinoma of the maxillary gingiva. A 55-year-old man with a right maxillary gingival tumor was referred to our hospital. We performed partial maxillectomy to remove the tumor. The stump of the resected tumor was close to the surgical margin. Later, we performed postoperative radiation therapy. After 4 years, the patient experienced pain in the right buccal region of the irradiated area. Contrast computed tomography revealed the recurrence of tumor in the right maxilla. The pathology of the tumor was undifferentiated pleomorphic sarcoma, which was different from that of the first cancer. Although various chemotherapies were performed, the tumor remained unaffected and the volume of the tumor gradually increased. The patient died 8 months after chemotherapy.

Key words : squamous cell carcinoma, radiation, radiation-induced sarcoma, undifferentiated pleomorphic sarcoma

Requests for reprints to: Dr. Sekiguchi (Yamada) T., Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Oral Pathobiological Science, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University, Kita 13 Nishi 7, Kita-ku, Sapporo-city, Hokkaido 060-8586, Japan