Fanconi 貧血患者に対し手術療法ならびに分子標的薬併用 放射線療法を行った舌扁平上皮癌の 1 例

鳴瀬 智史 土橋 宏輝 柳 本 惣 市
古 川 浩 平 大 森 景 介 梅 田 正 博

要旨：Fanconi 貧血 (FA) は高率で固形癌を合併する染色体不安定症候群である。今回われわれは FA 患者に発症した舌扁平上皮癌の 1 例を経験したため、報告する。

患者は 23 歳男性。左側舌縁部の腫瘍と疼痛を主訴に来院した。3 歳時に FA と診断され、7 歳時に造血幹細胞移植を受けた既往がある。左側舌縁部に大きさ 45×18×28mm の潰瘍を伴う腫瘍を認め、全麻下に両側根治的頸部郭清術変法 (内頸静脈、副神経温存：郭清範囲 Level I ~ Level V)、舌垂全摘術および腹直筋皮弁による再建術を施行した。

術後 4 か月で局所頸部再発を認め救済手術を行うも、その 2 か月後に舌骨傍領域に再発を認め、切除不能と診断し、セツキシマブによる分子標的薬併用放射線療法を施行した。しかしながら、腫瘍の増大に伴い、初回手術から 18 か月後に原病死となった。

キーワード：セツキシマブ、Fanconi 貧血、舌癌、造血幹細胞移植、矯正歯科

緒 言

Fanconi 貧血 (以下 FA) は 100 万人あたり 5 ~ 10 人未満と発症頻度が低い再生不良性貧血、骨髓異形成症候群、急性骨髄性白血病、固形癌を高率で合併する染色体不安定症候群である¹⁾。合併する固形癌のリスクは頭頸部癌で高く、健常人と比較し約 700 倍とされ^{2,3)}、AYA 世代に発症することが多く⁴⁾、特に頭頸部癌の中でも口腔癌の割合が高い^{4,5)}。放射線療法や化学療法により骨髓抑制、多臓器障害などの有害事象が出現するリスクが高く、治療法は手術療法が第一選択となるが、治療成績は不良であることが多い⁶⁾。今回われわれは FA 患者に発症した舌癌に対し手術療法、放射線療法ならびに薬物療法を行った 1 例を経験したため、その概要を報告する。

症 例

患者：23 歳、男性。

初診：2017 年 2 月。

主訴：左側舌縁部の腫瘍。

既往歴：FA、同種造血幹細胞移植後 (3 歳時に FANCA 遺伝子の変異を認め、FA と診断。7 歳時に前医で同種造血幹細胞移植を受けた。移植後 1 年間拒絶反応予防のため

免疫抑制剤を投与され、慢性 GVHD の発症はなく終了となっている)。

現病歴：左側下顎臼歯の未萌出に対し、某大学病院矯正歯科を紹介受診した。当科初診の 2 年前頃より歯科矯正治療が開始されている。その後、当科初診の半年前頃より歯科矯正装置の接触が原因の舌の口内炎を自覚したため、自身で様子を見ていたが、改善ないため某大学病院口腔外科を受診。生検が施行され、扁平上皮癌高分化型の診断を得た。治療は家族のいる長崎を希望され、当科を紹介された。

家族歴：姉が FA で同種造血幹細胞移植歴があり、当科で定期的に口腔内診察を行っている。

現症：

全身所見：身長 166.2cm、体重 32.7kg。身体奇形はみられなかった。

顔面所見：顔面左右対称。皮膚には色素沈着がみられた (図 1)。左側顎下部およびオトガイ下部に腫大したリンパ節を触知した。

口腔内所見：左側舌縁部中央に周囲堤防状で潰瘍形成を伴う大きさ 45×18×28mm の硬結を伴う腫瘍を認めた (図 2)。深達度は 26mm であった。腫瘍は舌正中を超え、後方は有郭乳頭まで硬結を触知した。

臨床検査所見：白血球数 7,300/μl、好中球数 5,480/μl、ヘモグロビン 10.8g/dl、血小板数 20.5 万 /μl であった。

パノラマ X 線所見：パノラマ X 線所見で左側下顎第一、第二大臼歯が水平埋伏しており、当科受診時歯科矯正装置は除去されていた (図 3)。

造影 CT 所見：左側舌縁部から舌体内にかけて内部不均

図 1 初診時顔面写真

図 2 初診時口腔内写真

一に造影される腫瘍を認めた(図4)。内側ではオトガイ舌筋に浸潤し正中を超え、顎舌骨筋にも接していた。また左側上内頸リンパ節(16.7mm)、左顎下(15.6mm)および両側オトガイ下リンパ節(14mm, 13.5mm)の腫大を認めた。

臨床診断：左側舌癌(cT4aN2bM0 Stage IVA)。

処置および経過：2017年3月、全身麻酔下に気管切開術、両側根治的頸部郭清術変法(内頸静脈、副神経温存：郭清範囲 Level I～Level V)、左側舌全摘術および遊離腹直筋皮弁による再建術を施行した。原発巣が正中を超えて進展しており、また右側オトガイ下リンパ節に転移を疑う所見を認めたことから、対側も根治的郭清術変法を施行した。根治的頸部郭清後、腫瘍より10mm安全域を設定し、舌後方は有郭乳頭を超え舌根を一部含み、外側では内側翼突筋表層で中咽頭側壁を切除、前方では舌側歯槽粘膜を切除し、郭清組織とともに一塊として切除した。切除標本病理組織学的所見は高分化型扁平上皮癌であり、節外浸

図 3 初診時パノラマ X 線写真

潤はなかったが、pT4 および 5 個の多発頸部リンパ節転移を認め、術後再発中リスク例と診断した。術後放射線化学療法を計画するにあたり、同種造血幹細胞移植を施行した前医および当院がん診療センター臨床腫瘍科と協議を行った。その結果、末梢血は同種造血幹細胞移植により健康人と同様の状態となっているが、全身の臓器は FA 由来の細胞であることから、DNA 損傷を起こす放射線治療による正常組織への有害事象および DNA 架橋剤であるシスプラチンの感受性が増強することによる多臓器への有害事象が予測困難であるとの結論となり、嚴重経過観察の方針とした。術後4か月の造影 CT 所見で左側下顎骨内側に局所再発、右側僧帽筋前縁リンパ節および左側鎖骨上リンパ節に頸部再発(郭清領域外再発)を認めた(図5)。再発病変はいずれも比較的限局しており、また FA が背景にあることから化学放射線治療が容易でないこともあり、救済手術の適応と判断した。当院胸部外科にて左側鎖骨裏面リンパ節切除術、当科で再発腫瘍を含めた左側下顎半側切除、後浅頸リンパ節切除および左側広背筋皮弁による再建術を施行した。鎖骨上リンパ節は周囲組織と強固に癒着しており、鎖骨内面は骨膜含めて分離、頭側の頸横動脈、内側の内頸静脈を分離・温存し、前斜角筋の直上で十分な安全域をもって切除した。

しかしながら、救済手術後2か月で右側舌骨傍領域に再発を認めた(図6)。この再発病変は切除不能と判断し、セツキシマブおよび放射線療法による全身療法を計画した。再度当院がん診療センター臨床腫瘍科および放射線科と協議を行い、セツキシマブはシスプラチンのような殺細胞作用はなく減量の必要なく投与すること、また放射線治療は強度変調放射線治療(IMRT)で病変のみに限局して照射することで正常組織への有害事象を可及的に減らすこととした。セツキシマブは初回 400mg/m²、2 回目以降は 250mg/m²(総投与量：7,150mg)、IMRT は標的病変に対し 50Gy/25fr 照射した。標的病変は縮小がみられたが、その後経時的に左側上顎骨、左側甲状腺、左側頸部および左

図 4 初診時造影 CT 画像

- A: 左側舌縁から舌体内にかけて不均一に造影される腫瘤を認める。
 B: 正中を超え、深層では顎舌骨筋と接している。
 C: 左顎下に多数の腫大したリンパ節を認める。

図 5 再発時造影 CT 画像 (A) および造影 MR 画像 (B)

- A: 左側下顎骨内側に再発を疑う造影効果を有する腫瘤を認める。
 B: 左側鎖骨裏面に転移を疑うリンパ節を認める。

側鎖骨裏面に新病変および再発病変を認め、IMRT の部位を拡大した (図 7)。しかしながら、鎖骨裏面の再発リンパ節の増大に伴い腕神経叢浸潤による左腕のしびれ、内頸動脈への近接もみられ、投与開始から 6 か月で効果判定を増悪と診断した。患者はまだ若く治療意欲は十分にあったことから、2nd line として S-1 による姑息的化学療法を検討した。しかしながら、左側肺尖部の放射線性肺臓炎の増悪に伴う発熱、左側肺転移巣が原因の気胸による呼吸苦がみ

られ、呼吸器内科へ対診し、ステロイド療法 (初回量: プレドニゾロン 30mg/day, 総投与量: 715mg) および胸腔ドレーンを留置し、全身状態の回復を試みた。しかしながら、その間、再発腫瘍は増大し、治療継続が困難となり、本人および家族に説明・同意の上、best supportive care (BSC) へ移行、初回手術から 18 か月後に原病死 (N 死) となった。

初回切除標本病理組織学的所見: 高分化型扁平上皮癌 (pT4aN2b, ENE (-))。角化を伴う胞巣または角化の乏

図 6 全身療法前の造影 CT 画像
右側舌骨傍領域に造影効果を有する腫瘤を認める。

図 7 BSC 移行前の造影 CT 画像
右側舌骨傍領域の標的病変は一定の縮小を認めるが、新病変が局所および頸部に多発している。

しい索状、小型化の胞巣を形成し、筋層深部へ高分化型扁平上皮癌の浸潤性増殖がみられた（図 8）。最大腫瘍厚は 30mm であり、切除断端は全周にわたり陰性であった。所属リンパ節は左側オトガイ下リンパ節 1 個、左側顎下リンパ節 1 個、左側上内頸静脈リンパ節 2 個、左側中内頸静脈リンパ節 1 個の合計 5 個にリンパ節転移を認めたが、節外浸潤は認めなかった。

考 察

FA は染色体脆弱性を背景に再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、固形癌を高率で合併する¹⁾。

図 8 切除標本病理組織学的所見
HE 染色、倍率：100 倍

特に固形癌の中では口腔扁平上皮癌の発生頻度が高い。その危険因子について既報告を渉猟してみると、FA の治療である同種造血幹細胞移植歴のある患者は移植歴のない患者と比較し、有意に若年での頭頸部癌の発症が多いとの報告がある⁷⁾。発症年齢については、Furquim ら⁸⁾ も 121 例の検討で移植歴のない口腔癌患者の発症年齢が 31 歳に対し、移植歴のある口腔癌患者の発症年齢は 20 歳と大きな差があると報告している。また Masserot ら⁹⁾ は頭頸部扁平上皮癌を発症した FA 患者のうち、69.2% に口腔扁平苔癬様の前癌状態を有していたとしている。その報告では病変には病理組織学的に慢性 GVHD に関連する角化異常あるいは慢性炎症細胞浸潤があり、長期経過観察後に発癌に至る危険性が高いと推察している。本症例の姉も FA で同種造血幹細胞移植後であり、口腔扁平苔癬様病変に対し経過観察を行っている。FA 患者の口腔癌に関する本邦の症例報告は 3 報あるが¹⁰⁻¹²⁾、いずれも手術単独で治癒しており、化学放射線療法は施行されておらず、また誘因となったものについては記載されていない。唾液中の細菌あるいは HPV が危険因子である可能性を示唆している報告もあるが^{13, 14)}、エビデンスの高いものはみられなかった。本報告例では歯科矯正装置が慢性刺激を与えていた可能性もあると考えられたが、その因果関係は明らかではない。従来、FA の定期診察を受けていた前医で口腔内の慢性刺激には十分に注意するように指示を受けていたが、転居により長期間定期診察が中断してしまったことが背景にあった。口腔内は歯科矯正装置に限らず、歯の咬頭あるいは不良補綴物など慢性刺激を誘発するものは多い。そのため、FA 患者の治療戦略としては、可及的に慢性刺激を除去し、かつ定期的な口腔内スクリーニングを行うことで早期発見および早期治療を行うことが重要であると考えられた。

FA の病態は DNA 修復蛋白の先天性欠損による DNA 修復障害であり、特に DNA 鎖間架橋障害に対する防御機構および修復機構に異常があるためとされている。シス

プラチンはDNA架橋障害剤であり、その細胞毒性作用の95%以上はDNA鎖内架橋障害により、1%以下がDNA鎖間架橋障害による。しかし、両者の細胞毒性作用はほぼ同等であり、DNA鎖間架橋障害で高い細胞毒性を有している¹⁵⁾。それゆえDNA鎖間架橋障害に対する修復異常があるFA患者にはシスプラチン感受性が増加することで、高頻度の染色体断裂、細胞周期停止およびFA由来細胞を有する全身臓器に重篤な障害をきたすと報告されている¹⁶⁾。一方で、放射線治療も細胞にDNA損傷を与えるため感受性が増加するが、放射線治療によるDNA損傷は1本鎖あるいは2本鎖切断であり¹⁷⁾、シスプラチンほど重篤なDNA修復欠損はないと考える。既報告を渉猟するとBeckham THら⁵⁾は減量の有無は不明だが、術前化学療法としてカルボプラチンおよびパクリタキセルを投与し、2クールで汎血球減少、肝機能障害および偽膜性大腸炎といった有害事象により中断したと報告している。またMasserotら⁹⁾は、投与間隔は不明だが姑息的化学療法としてシスプラチン8mg/m²および5-FU 60mg/m²に減量して投与、Alter¹⁸⁾は、投与量は不明だがシスプラチンおよび5-FUを投与し、重篤な粘膜炎が出現したと報告している。術後放射線治療ではBirkelandら¹⁹⁾はFAを有する頭頸部癌患者12例に術後放射線治療を行ったが、5例が有害事象のため完遂できず、3例が汎血球減少、1例が心停止により放射線治療中に死亡したと報告している。一方、セツキシマブはシスプラチンのような殺細胞作用がなく、FA患者にも投与可能とされており、Beckham THら⁵⁾はFAを有する頭頸部癌患者4例にセツキシマブ投与を行い、腫瘍制御期間は3～16か月と治療効果にはばらつきがあるが、重篤な有害事象はなくセツキシマブの投与ができたと報告している。本報告例でも最終的に6か月で新病変が多発し、増悪の効果判定となったが、IMRTと併用することで標的病変には一定の縮小効果を得ることができた。

FA患者に発症した頭頸部癌の治療成績および予後は、無病生存期間は5.6～22か月^{4, 6, 18, 19)}、生存期間の中央値は6.4～48か月^{4, 6, 7, 18, 19)}、5年疾患特異的生存率は47%⁶⁾とほとんどが予後不良であった。本報告例でも無病生存期間は4か月、生存期間は13か月と腫瘍制御が困難であった。

このようにFAで口腔癌を合併した患者は術後再発率が高く、切除不能となった際に化学放射線療法が必要となる状況は多い。本報告例は最終的に腫瘍制御困難であったが、NCCNガイドライン則って手術療法、IMRTによる放射線照射、さらにセツキシマブを投与し、治療を行った。IMRTでは大きな有害事象もなく、一定期間ではあるが、標的病変を制御することもできた。本報告が今後の口腔癌を合併したFA患者の治療の一助となることを期待する。

結 語

今回われわれはFA患者に発症した舌扁平上皮癌に対し、NCCNガイドラインに則った治療を行った1例を経験したため、若干の考察を加え報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例の診断および治療に際し御助言いただきました東海大学医学部基盤診療学系先端医療科学 矢部普正教授、長崎大学がん診療センター臨床腫瘍科 本田琢也先生に深謝申し上げます。

本論文の要旨は、第38回（一社）日本口腔腫瘍学会総会・学術集会（2020年1月、東京）で発表した。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) 矢部みはる, 矢ヶ崎 博, 他: Fanconi 貧血の全国調査 二次調査報告 (解説). 日本小児血液学会雑誌 17: 554-556, 2003.
- 2) Rosenberg, P.S., Greene, M.H., et al.: Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. Blood 101: 822-826, 2003.
- 3) Alter, B.P.: Fanconi anemia and the development of leukemia. Best Pract Res Clin Haematol 27: 214-221, 2014.
- 4) Bhanu Prasad, V., Mallick, S., et al.: Systematic review and individual patient data analysis of pediatric head and neck squamous cell carcinoma: An analysis of 217 cases. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 92: 75-81, 2017.
- 5) Beckham, T.H., Leeman, J., et al.: Treatment modalities and outcomes of Fanconi anemia patients with head and neck squamous cell carcinoma: Series of 9 cases and review of the literature. Head Neck 41: 1418-1426, 2019.
- 6) Kutler, D.I., Patel, K.R., et al.: Natural history and management of Fanconi anemia patients with head and neck cancer: A 10-year follow-up. Laryngoscope 126: 870-879, 2016.
- 7) Rosenberg, P.S., Socié, G., et al.: Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. Blood 105: 67-73, 2005.
- 8) Furquim, C.P., Pivovar, A., et al.: Oral cancer in Fanconi anemia: Review of 121 cases. Crit Rev Oncol Hematol 125: 35-40, 2018.
- 9) Masserot, C., Peffault de Latour, R., et al.: Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. Cancer 113: 3315-3322, 2008.
- 10) 唐木田一成, 山崎浩史, 他: Fanconi 貧血患者に発症した舌癌の1例. 日口外誌 47: 567-570, 2001.
- 11) 阿部 郁, 小野田友男, 他: Fanconi 貧血に合併した舌癌の1例. 口腔咽頭科 24: 183-186, 2011.
- 12) 片岡通子, 本多啓吾, 他: Fanconi 貧血患者に生じた進行歯肉癌例. 口腔咽頭科 27: 173-177, 2014.
- 13) Furquim, C.P., Soares, G.M., et al.: The Salivary Microbiome and Oral Cancer Risk: a Pilot Study in Fanconi Anemia. J

- Dent Res 96 : 292-299, 2017.
- 14) Park, J.W., Shin, M.K., et al.: High incidence of HPV-associated head and neck cancers in FA deficient mice is associated with E7's induction of DNA damage through its inactivation of pocket proteins. PLoS One 8 : e75056, 2013.
- 15) Haynes, B., Gajan, A., et al.: RAD6B is a major mediator of triple negative breast cancer cisplatin resistance: Regulation of translesion synthesis/Fanconi anemia crosstalk and BRCA1 independence. Bichim Biophys Acta Mol Basis Dis 1866 : 165561, 2020.
- 16) Alter, B.P.: Fanconi's anemia and malignancies. Am J Hematol 53 : 99-110, 1996.
- 17) 山内基弘, 三浦美和, 他: 放射線被ばく後にできる DNA 損傷に対するヒト細胞の防御機構. 日本放射線安全管理学会誌 13 : 79-83, 2014.
- 18) Alter, B.P.: Radiosensitivity in Fanconi's anemia patients. Radiother Oncol 62 : 345-347, 2002.
- 19) Birkeland, A.C., Auerbach, A.D., et al.: Postoperative clinical radiosensitivity in patients with fanconi anemia and head and neck squamous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 137 : 930-934, 2011.

Squamous cell carcinoma of the tongue in a patient with Fanconi anemia treated with surgery and bioradiotherapy: A case report

Tomofumi Naruse, Hiroki Tsuchihashi, Souichi Yanamoto,
Kohei Furukawa, Keisuke Omori and Masahiro Umeda

Department of Clinical Oral Oncology, Unit of Translational Medicine,
Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
(Chief: Prof. Masahiro Umeda)

Abstract

Fanconi anemia (FA) is a rare autosomal recessive genetic disorder characterized by an increased risk of cancer. We report a case of squamous cell carcinoma of the tongue in a patient with FA.

A 23-year-old man was referred to our department with a mass and pain on the left side of the tongue. He had been diagnosed with FA at 3 years of age and had undergone hematopoietic stem cell transplantation at 7 years of age. Clinical examination showed an ulcerated mass measuring $45 \times 18 \times 28$ mm. He underwent tumor resection with bilateral modified radical neck dissection and reconstruction using a rectus abdominis musculocutaneous flap.

He developed recurrence 4 months postoperatively and underwent salvage surgery. He received bioradiotherapy including cetuximab for recurrence of unresectable disease, 2 months after salvage surgery. He died of progressive recurrent disease 18 months after the primary surgery.

Key words : Fanconi anemia, tongue carcinoma, cetuximab, hematopoietic stem cell transplant, orthodontics

Requests for reprints to: Dr. Naruse T., Department of Clinical Oral Oncology, Unit of Translational Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-7-1, Sakamoto, Nagasaki-shi, Nagasaki 852-8588, Japan