舌下腺原発の腺房細胞癌の 1 例

河 原 康¹⁾ 小 澤 総 喜²⁾ 森 悟¹⁾
山 田 利 治¹⁾ 渡 邊 裕 之¹⁾ 佐 野 大 輔¹⁾
神 谷 祐 司¹⁾

要旨：舌下腺由来の腺房細胞癌はきわめて稀である。今回われわれは舌下腺由来の腺房細胞癌の 1 例を報告する。患者は 70 歳の女性で口底部に無痛性、わずかに増大傾向を示す可動性、膨脹性腫瘍を呈していた。CT および MRI 所見から腫瘍は舌下腺に存在していた。腫瘍は口腔内および顎下部アプローチにより切除された。腫瘍は舌下腺の底部に認められた。病理組織学的に形態学的特徴から腺房細胞癌の種々の分化段階を示していると考えられた。

細胞は CEA, α 1-antitrypsin, α 1-antitrypsin, transferrin, CD15 に陽性であった。また α SMA, GFAP, CD10 に陰性であった。

キーワード：腺房細胞癌, 舌下腺

緒 言

腺房細胞癌は唾液腺漿液性腺房細胞への分化を示す比較的稀な低悪性腫瘍である。その 90% は耳下腺由来であり、4% は顎下腺で、残りが口腔粘膜小唾液腺と続き、舌下腺由来は 1% 以下とされている¹⁾。今回われわれは舌下腺原発の腺房細胞癌を経験したのでその概要を報告する。

症 例

患者：70 歳代、女性。

初診：2005 年 11 月。

主訴：右側口底部の腫脹。

既往歴：高血圧症。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：1 か月前より口底部の腫脹を自覚したが、自発痛なく放置していた。その後、徐々に違和感、嚥下困難を自覚したため歯科医院を受診し、腫瘍を疑われ、当科へ精査依頼となった。

現症：

全身所見：体格は身長 150cm、体重 40kg と小柄、栄養状態は良好であった。

口腔内所見：右側口底深部に、比較的境界明瞭で表面平滑な弾性硬の充実性腫瘍を触知した。舌下腺部の表在粘膜は隆起状を呈していたが、粘膜表面は健常で発赤、圧痛などは認められなかった。周囲組織との癒着はなく、可動性

は良好であった。舌下小丘の顎下腺開口部より唾液の流出を確認できた。また舌の知覚異常も認めなかった。患者は、わずかに嚥下困難を訴えていたが、舌運動障害は認めなかった（写真 1）。

画像所見：

CT 所見：造影 CT による下顎水平断像では、右側口底部に長楕円状で 45 × 25mm 大の比較的境界明瞭、内部が不均一に造影される占拠性病変を認めた。後方では顎舌骨筋後縁を越えて一部顎下腺に及んでいた。また内側では病変に接する舌骨舌筋、オトガイ舌筋が健側に偏位していた。頸部に転移を疑う腫大したリンパ節は認めなかった。

MRI 所見：MRI による下顎水平断像では病変は、比較的境界明瞭、辺縁整な像を示し、T1 強調にて低信号、T2 強調にて高低さまざまな輝度をもつ成分が存在していた（写真 2）。T1 強調造影、脂肪抑制像では均一な造影効果を認めた。なお Gd-DTPA にてダイナミック MRI を行ったところ、120 秒間 TIC にて急増プラトーを示し、悪性所見が疑われた（写真 3）。

MRI による冠状断像では顎舌骨筋よりも上方に位置し、舌骨舌筋、オトガイ舌筋は健側へ偏位していた。下顎皮質骨表面は平滑で明らかな浸潤像は認められなかった。

臨床診断：右口底部悪性腫瘍疑い。

処置および経過：

2005 年 7 月 5 日生検を施行した。生検時所見は、舌下腺が上方に圧排され舌下腺深部に被膜に覆われた比較的境界明瞭な青紫色、弾性硬の充実性腫瘍を確認し、その一部を採取した。病理組織学的所見では類円形の核、好酸性の顆粒の豊かな胞体をもつ充実性胞巣を形成し、好酸性物質の貯留を含む管腔を形成する所見より、腺房細胞癌の病理診断を得た。

¹⁾ 姫路赤十字病院歯科口腔外科（主任：神谷祐司部長）

²⁾ 愛知学院大学歯学部口腔外科第二講座（主任：下郷和雄教授）
〔受付：2007 年 3 月 12 日、受理：2007 年 3 月 28 日〕

写真 1 初診時口腔内写真

右側口底の舌下腺深部に 45 × 25mm 大の弾性硬の充実性腫瘍を認めた。

写真 3 MRI Gd-DTPA ダイナミック画像 (20 秒経過時)

120 秒間 TIC にて急増プラトーを示し、悪性所見が疑われた。

写真 2 MRI 像

A. T2 強調画像 (軸位断)

B. T2 強調画像 (冠状断)

T2 強調にて高低さまざまな輝度をもつ成分が存在した。

2005 年 8 月 15 日全身麻酔下で腫瘍切除術を施行した。腺房細胞癌が組織学的にも構造異型を欠き、細胞異型も軽度ないわゆる low grade malignancy に属する腫瘍であることから、腫瘍被膜を露出させることなく周囲正常組織を可及的に付与した被膜外切除での切除とした。なお口腔内からのアプローチでは後下方深部の切除は困難であったため、顎下部を経路とした切除をおこなった。まず顎下三角郭清をおこない、郭清標本を顎舌骨筋後縁を超えた腫瘍後方深部に集めた。続いて生検をおこなった部分を中心に、口腔粘膜を含め内方は舌骨舌筋、オトガイ舌筋の一部を、下方は顎舌骨筋の一部を切除側に付けて、顎下隙へ pull through して切除した。腫瘍は舌下腺の下方に連続するように存在していた。また、舌神経と腫瘍は近接していたため、合併切除した。現在まで再発、転移は認めない。

切除標本所見：40 × 34 × 24mm 大の青紫色、弾性やや硬の腫瘍で、正常舌下腺下方と連続していた。断面は黒褐色充実性で、所々灰白色を呈していた。また肉眼的に壊死は認められなかった。周囲は結合組織様の被膜に覆われていた (写真 4)。

病理組織学的所見：ルーペ画像；正常な舌下腺組織下方と連続するような形で腫瘍が存在していた。周囲は線維性被膜に覆われており、腫瘍実質内には血管成分が豊富に存在し、所々に浮腫をともなっていた (写真 5)。

H-E 弱拡大像：周囲が線維性被膜に覆われ、上皮性の細胞が特定の構造をつくらずに充実性胞巣を形成して増殖していた。

H-E 強拡大像：好酸性顆粒状の豊かな胞体を持った多角形の腫瘍細胞で、偏在性に位置する円形で暗い核を有していた。また胞巣内に腺管構造も形成されていて、腺管内には好酸性の分泌物が貯留していた (写真 6-a)。管腔内の分泌物は d-PAS 陽性で、細胞質には d-PAS 陽性の細顆粒が

写真 4 切除標本剖面写真

剖面は黒褐色、充実性で所々灰白色を呈していた。周囲は結合組織様の被膜に覆われていた。

写真 5 ルーペ画像

正常な舌下腺組織下方に接するような形で腫瘍が存在していた。

わずかに認められた (写真 7)。

ごく一部であるが、嚢胞状に拡張した管腔内に面して goblet cell が存在する部分も認められた (写真 6-b)。線維性被膜には一部腫瘍細胞が浸潤している所見を認めた (写真 6-c)。また腫瘍実質内には壊死が認められた。なお顎下リンパ節には転移は認められなかった。

免疫組織化学的所見：

CEA, α 1-antichymotrypsin, α 1-antitrypsin, transferrin, CD15 は陽性であった (写真 8)。また α -SMA, GFAP, CD10 は陰性であった。なお腫瘍の増殖活性を評価したところ、Ki-67index は 22%であった。

病理組織学的診断：舌下腺原発腺房細胞癌

術後経過：腫瘍細胞の被膜浸潤があったが、切除断端に腫瘍の残存を認めなかったため、追加治療は行わず慎重に経過観察を行っている。現在まで再発、転移もなく経過良好である。

写真 6 病理組織像

- a：好酸性顆粒状の豊かな胞体を持った多角形の腫瘍細胞で、偏在性に位置する円形で暗い核を有していた。(H-E 染色, $\times 200$)
- b：嚢胞状に拡張した管腔内に面して goblet cell が存在する部分も認められた。(H-E 染色, $\times 100$)
- c：線維性被膜には一部腫瘍細胞が浸潤している所見を認めた。(H-E 染色, $\times 40$)

考 察

唾液腺の腺房細胞癌は従来は良性腺房細胞腫とされていたが、Ellis, Auclair らの分類²⁾により、唾液腺の低悪性度癌として取り扱われている。本腫瘍は全唾液腺腫瘍の 2～3%，全唾液腺悪性腫瘍の 9.3%を占める。好発部位について Levin ら¹⁾は 92.5%が耳下腺に、1.5%が顎下腺に

写真 7 病理組織像 (d-PAS 染色, ×400)

管腔内の分泌物は d-PAS 陽性で、細胞質には d-PAS 陽性の細顆粒がわずかに認められた。

写真 8 免疫組織化学像 (×200)

a: CEA 染色陽性像。

b: α1-antichymotrypsin 染色陽性像。

発生し、舌下腺原発は 0.6%であったと報告しており、舌下腺原発の腺房細胞癌は非常にまれといえる。本例は手術所見および切除標本のルーペ画像から腫瘍が解剖学的に舌下腺の下面から連続して認められたことから、舌下腺原発と考えられた。

唾液腺腫瘍の画像所見における質的診断では、腫瘍の辺縁性状、T2 強調画像における信号強度、造影効果にポイントがおかれる。一般に腫瘍の辺縁の性状が平滑な腫瘍は、良性腫瘍もしくは低悪性腫瘍、一方、辺縁不整な腫瘍は高悪性腫瘍の可能性が高いとされる。本症例においても腫瘍の辺縁は平滑で低悪性腫瘍として矛盾しない所見であった。

次に、T2 強調画像における信号強度については、高信号を呈するのは良性または低悪性度の腫瘍で、低信号を呈するのは高悪性度の腫瘍であると報告されている³⁾。これは間質成分の量、腫瘍細胞の異型度の程度、核細胞質比、ムチン、蛋白含有量などに左右される。本症例においては T2 強調画像にて、高低さまざまな輝度をもつ成分が存在した。血管成分が豊富であること、細胞性成分に富むこと、ムチンの存在、壊死、浮腫などによって、MRI 所見において、腺房細胞癌として鑑別診断を可能にする特徴的な所見はないと思われた。

また Gd-DTPA による dynamic enhancement study では、腫瘍の種類によって造影剤の取り込まれるパターンが異なることから、腫瘍の組織診断に応用されている。本症例では早期によく造影され、その後徐々に信号強度が低下していくパターンを示した。これは本腫瘍が細胞成分、血管に富み、間質成分が乏しいためと説明され、悪性腫瘍の特徴として矛盾しなかった。

腺房細胞癌の発生源については、現在のところ、多分化能をもつ介在部導管細胞から腺房細胞癌が発生しているという考えが大勢を占めている⁴⁾。定型例では病理組織学的に正常唾液腺における漿液性腺房細胞類似の分化、すなわち胞体内に酵素原顆粒の分泌顆粒を有する細胞を含む腫瘍と定義され、漿液性腺房細胞に類似した腫瘍細胞の充実性増殖を特徴とする。しかしその様な特徴を示さない非定型例の存在も知られている⁵⁾。本症例においても太い導管によく発生する Goblet cell が存在すること、また管腔内の分泌物は d-PAS 陽性となったものの、d-PAS 陽性の特徴的な分泌顆粒が乏しいなど腺房細胞癌としては非典型的な特徴が認められた。本症例の病理組織学的所見から、本腫瘍が基本的には腺房細胞への分化を示す腫瘍であるが、その分化の方向性および程度が非常に多彩であることを示していると考えられた。

唾液腺腫瘍は大きく導管上皮細胞への分化を示すものと、筋上皮細胞への分化を示すものに大別することが可能で、腺房細胞癌は前者に分類されている⁶⁾。一般的に、GFAP は筋上皮細胞への分化の同定のために有用とされている⁷⁾。本腫瘍が GFAP に陰性、筋上皮系細胞に有用なマーカーである α-SMA に陰性、唾液腺腫瘍においては導管上皮マーカーである CEA に陽性であったことから、この唾液腺腫瘍は筋上皮への分化を示さず、導管上皮へ

の分化を示すと診断された。腺房細胞に感受性が高い $\alpha 1$ -antitrypsin, $\alpha 1$ -antitrypsin, CD15⁸⁾また腺房細胞あるいは介在部細胞に含まれる transferrin に陽性であった。免疫組織学的に腺房細胞癌の鑑別診断に対して厳密な特異性を有しているマーカーは存在しないが、本症例において感受性のあるマーカーを組み合わせることによってH-E診断の客観化として十分に役割を発揮できたと考えられた。

腺房細胞癌に対する治療法としては、外科療法単独が最も多く選択されている。切除が腫瘍に近接している場合、十分な安全域がとれない場合、被膜外浸潤、リンパ管浸潤、血管浸潤を認める症例で、術後の放射線治療がおこなわれている報告⁹⁾もあるが、一定の見解が得られていないのが現状である。本腫瘍に対して根治を求める場合、原発巣に対しては拡大手術（頸部郭清、舌部分切除、下顎辺縁切除、口底合併切除）および舌口底再建が適応であるとする考え方もある。しかしながら、生検により腺房細胞癌と診断され、腺房細胞癌が組織学的にも構造異型を欠き、細胞異型も軽度ないわゆる low grade malignancy に属する腫瘍であり、局所再発率、遠隔転移率が低く、他の唾液腺悪性腫瘍と比較して予後は良好であることから、被膜外切除での切除が適応であると判断した。

画像所見から腫瘍が舌下隙から顎舌骨筋後縁を超え、一部顎下隙に及んでいたことから、口腔内からのアプローチでは後下方深部の切除が困難であると考え、口腔及び顎下部からアプローチをおこなった。腫瘍は被膜に覆われて、周囲組織との境界は明瞭であったが、顎下部を経路とした切除が適応であると考えたため、顎下腺とともに顎下三角郭清をおこない、顎下三角へ pull-through して切除した。

本腫瘍の転移、再発について Ellis ら¹⁰⁾は、244 例中局所再発が 30 例 (12%)、所属リンパ節転移 12 例 (5%)、遠隔転移が 7 例 (3%) に認められたと報告している。また Wahlberg ら¹¹⁾は 2000 例以上の大唾液腺癌において、腺房細胞癌の 10 年生存率は 88% と報告しており、臨床的に他の唾液腺腫瘍と比べて低悪性といえる。

組織型と予後との関連について、浸潤性発育や多結節像を呈するもの、間質の硝子化像が多いものの予後が悪いとの報告¹⁰⁾や、Ki-67index が 5 % 以上、富核分裂像、壊死、神経周囲浸潤、浸潤性増殖、細胞異型などがみられれば再発や転移の頻度が高くなるという報告がみられる^{2, 12)}。ま

た一方、組織像と予後との関連は低く、被膜の形成の有無や手術時の被膜の損傷が予後に影響を与えるとする報告も多い¹⁰⁾。本例の切除標本において、腫瘍は明瞭な線維性被膜に覆われており、腫瘍細胞の被膜外浸潤が認められず周囲の健常組織も含めて切除されていたため、追加治療は行わなかった。しかし周囲は一層の線維性被膜に覆われていたものの、一部腫瘍細胞の被膜内浸潤が存在したこと、腫瘍実質内に壊死が認められたこと、Ki-67index が 22% であり、この病変が悪性腫瘍の性格をもっていることに矛盾しない所見であり、今後厳重に経過観察する必要があると考えられた。

引用文献

- 1) Levin, J.M., Robinson, D.W., et al.: Acinic cell carcinoma: collective review including bilateral cases. Arch Surg 110 : 65-68, 1975.
- 2) Ellis G.L., Auclair, P.L., et al.: Acinic cell adenocarcinoma. In: Atlas of tumor pathology (3rd series, Fasc. 17), Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology : 183-203, 1996.
- 3) Som, P.M., Sugar, J.M.A., et al.: Benign and malignant parotid pleomorphic adenomas: CT and MRI studies. J Comp Assist Tomogr 12 : 789-796, 1988.
- 4) Sato, M., Azuma, M., et al.: 5-Azacytidine induction of stable myoepithelial and acinar cells from a human salivary intercalated duct cell clone. Cancer Res 47 : 4453-4459, 1987.
- 5) Ordonez, N.G., Bataskis, J.G.: Acinic cell carcinoma of the nasal cavity: electron optic and immunohistochemical observations. J Laryngol Otol 100 : 345-349, 1986.
- 6) 森永正二郎: 唾液腺腫瘍の病理組織分類. 病理と臨床 20 : 10-15, 2002.
- 7) 原田博史: 筋上皮腫の診断とその問題点. 病理と臨床 20 : 27-32, 2002.
- 8) Hamper, K., Schmitz-Watjen, W., et al.: Multiple expression of tissue markers in mucoepidermoid carcinomas and acinic cell carcinomas of the salivary glands. Virchows Arch A Pathol Anat histopathol 414 : 407-413, 1989.
- 9) Spiro, R.H., Huvos, A.G., et al.: Acinic cell carcinoma of salivary origin. Cancer 41 : 924-935, 1978.
- 10) Ellis, G.L., Corio, R.L.: Acinic cell carcinoma. A clinicopathologic analysis of 294 cases. Cancer 52 : 542-549, 1983.
- 11) Wahlberg, p., Anderson, H., et al.: Carcinoma of the parotid and submandibular glands. A study of survival in 2465 patients. Oral Oncol 38 : 706-713, 2002.
- 12) 広川満良, 田代 敬: 腺房細胞癌の診断. 病理と臨床 20 : 33-38, 2002.

A case of acinic cell carcinoma arising in the submandibular gland

Kou Kawahara¹⁾, Nobuyoshi Ozawa²⁾, Satoru Mori¹⁾,
Toshiharu Yamada¹⁾, Hiroshi Watanabe¹⁾, Daisuke Sano¹⁾
and Yuji Kamiya¹⁾

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Himeji Red Cross Hospital
(Chief: Dr. Yuji Kamiya)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery-II,
School of Dentistry, Aichi Gakuin University
(Chief: Prof. Kazuo Shimozato)

Abstract

Acinic cell carcinoma (ACC) originating from the sublingual gland is extremely rare.

We describe a case of acinic cell carcinoma in the sublingual gland. A 74-year-old female presented with a painless slow-growing, mobile, tense mass, sited in the floor of the mouth. CT and MRI findings revealed a tumor in the sublingual space. The tumor was resected by an intraoral and submandibular approach, and the mass was found to be close to the base of the sublingual gland. Histopathological patterns seemed to reflect different stages of ACC on the basis of morphological features. The cells were immunohistochemically reactive for CEA, transferrin, CD15, α 1-antichymotrypsin, and α 1-antitrypsin, but were negative for GFAP, α -SMA and CD10.

Key words : acinic cell carcinoma, sublingual gland

Requests for reprints to: Dr. Kawahara K., Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Himeji Red Cross Hospital, Simoteno, Himeji city, Hyogo, 670-8540 Japan