汎下垂体機能不全を伴った硬口蓋癌の1例

茂木 克俊* 大畑 直暉* 清水 正嗣*
藤 原 晨**

*東京医科歯科大学歯学部第1口腔外科学教室（主任：上野正教授）

**東京医科歯科大学歯学部歯科麻酔学教室（主任：久保田康耶教授）

（昭和44年7月15日受付）

A Case of Undifferentiated Squamous Cell Carcinoma of the Hard Palate with Pan-hypopituitarism

Katsutoshi Motegi*, Naoteru Ohhata*, Masatsugu Shimizu*,
Shin Fuziwara**

*Department of Oral Surgery, School of Dentistry,
Tokyo Medical and Dental University
(Chief: Prof. Tadashi Ueno)

**Department of Dental Anesthesia, School of Dentistry,
Tokyo Medical and Dental University
(Chief: Prof. Yasuya Kubota)

要旨：われわれは、26歳男性の硬口蓋未分化扁平上皮癌の治療に当って段階的、経時的、進行性に、脳下垂体・中頭蓋窩への腫瘍の浸潤を、諸症状より推測される症例を経験した。

このため、本症例に対し、ホルモン補給療法を行ない、そのコントロールを相当長期間実施出来たが、結局、不幸な転機をとった。

その剖検所見から、下垂体・下垂体周囲・中頭蓋窩への腫瘍浸潤が再確認されたが、生前の症状とあわせて稀な治療症例としてここに報告した。

I. 序

口腔領域の悪性腫瘍は、リンパ行性のみならず血行性に遠隔臓器へ転移または近接臓器に浸潤波及する。

われわれは、口蓋粘膜に原発した未分化扁平上皮癌が下垂体に浸潤し、汎下垂体機能不全をきたした症例を経験し、その機能不全に対して各種ホルモンを投与し、比較的長期間コントロールすることができたので報告する。

II 症 例

患者： 26歳，1児のある男性，工員。

病歴番号：No. ■■■(外来)，No. ■■■(入院)。
初診：1967年7月25日。

既往歴：10歳の時、右側舌背部に有痛性腫瘍が生じ、山形県の某病院にて、ラジウム照射を3週間毎に3日間、5～6年間続け、症状が改善されたので中止したという。

18歳の時、慢性上顎洞炎根治手術（病側不明）を受けたとのことである。

当科初診2～3年前、右上第1小臼歯より左上中切歯までの歯牙が動揺し、某歯科医にて同上歯のうち犬歯を残して抜歯、当科初診1年前に同部の部分床義歯装着。

なお、8カ月前より腹部不快感があり、十二指

腸潰瘍の疑いを持たれている。

現病歴：1967 年 7 月初旬、右硬口蓋部に有痛性の潰瘍を伴った腫瘤に気づき、その後、増大をみたので、某病院外科受診、当科を紹介された。

初診時の現症：体格中等度、体重 57kg、貧血様所見みられず、栄養は良好であった。

口腔内所見は、図 1 の如く、右硬口蓋に 37×26 mm、肉芽潰瘍型の腫瘍が認められた。口腔外では、右胸鎖乳突筋に沿って小指頭大のリンパ節数個が触れた。

図 1 初診時口腔内所見。右硬口蓋部に肉芽潰瘍型の腫瘍を認める

臨床経過：7 月 25 日、血液・尿・肝機能・胸部 X 線撮影などの諸検査では、異常所見はみられなかった。

7 月 27 日、原発腫瘍潰瘍部の擦過細胞診では Class V、陽性の結果を得たので、同部の試験切除を行なったところ、未分化扁平上皮癌の組織診

図 2 未分化扁平上皮癌。原発腫瘍病巣の試験切除によって得られた。病理組織所見(×40)

が、本学口腔病理学教室石川教授により下された。

ただちに、通院下で、抗腫瘍性抗生物質ブレオマイシンの静注投与を開始した。計 60mg 投与後、図 3 のごとく、30×20mm 大に鼻腔に穿孔した。

図 3 ブレオマイシン計 60mg 投与後、30×20mm 大に口腔より鼻腔に穿孔を生じた

1967 年 9 月 1 日入院。9 月 7 日、ブレオマイシン計 165mg の投与を終ったところで、正中を越え左側にまで及ぶ右側上顎骨切除および右側頸部廓清術を GOF による全身麻酔下に行なった。手術時切除組織標本では、部分的に活動性の腫瘍組織がなお認められ、ブレオマイシンの効果は著明でなかった。

抗腫瘍性抗生物質ブレオマイシンは、術前・術中・術後を通じて、総計 510 mg が静注投与された。また、術後、手術領域に総計 8,500 R の X 線が照射された。

その後、患者は、順調な治癒経過をとったので同年 11 月 22 日退院した。

ところが、翌年 1 月頃より、徐々に、体重減少、右側偏頭痛、睡眠障害、食欲減退、右眼視力障害、性欲減退などが発現してきた。

そのため、5 月 10 日、再入院。当時の口腔内所見は、咽頭天蓋および咽頭後壁上部に、周囲に発赤のある小豆大の水泡が多数集まり集落を形成し、その破水したと思われるびらん創より出血がみられた。

再入院時臨床検査所見としては、表 1 のごとく、体重 49kg で先回入院時より 8 kg の減少。血液・

尿・血液生化学的所見はほぼ正常であった。

表 1 再入院初期の臨床検査成績(1968年5月中旬)

●体 重	49kg
●身 長	170cm
●尿所見	
1 日尿量	約1500ml
比 重	1.015
色	褐色, 混濁
pH	6.0
たんぱく	(-)
糖	(-)
ウロビリネン	(++)
●血液所見	
赤血球数	448×10 ⁴
白血球数	4200
Sahli	86%
Ht	50%
血 沈	30分 35mm
	1 時間 65mm
●血清生化学的所見	
TP	8.2g/dl
A/G比	0.8
Na	145mEq/l
K	4.2mEq/l
Cl	102mEq/l
アルカリ フォスファターゼ	16.6KA単位
酸性フォスファターゼ	1.1KA単位
GOT	22単位
GPT	20単位
ChE	2.5ΔpH
CCF	7.6
Urea N	14.5mg/dl
血糖値	
空腹時	74.0mg/dl
食後1時間30分	95.0mg/dl

しかし、脳神経学的所見では、表2に示される如く、第Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ・Ⅴ・Ⅵ・Ⅶ・Ⅷ・Ⅸ・Ⅹの各脳神経の麻痺あるいは不全麻痺が認められた。その中で、2～3を挙げれば、第Ⅱ脳神経すなわち視神経についての所見は、表3の通りであった。視力は、左1.5に比べ、右は眼前で手動を弁ずるのみであり、瞳孔反応は、直接法で、左正常に比べ、右は消失し、間接法では、左消失、右は

表 2 脳・神経学的所見(1968年5月中旬)

I 嗅 神 経 領 域	右側でタバコの香を感じない。
II 視 神 経 領 域	眼科的所見で記述。
III 動眼神経領域	右側上眼瞼下垂, 右眼球上転不全。
IV 滑車神経領域	異常所見なし。
V 三叉神経領域	右側顔面の知覚鈍麻。右側咬筋の収縮力弱し。
VI 外転神経領域	右眼球外転不全。
VII 顔面神経領域	右側前額部にしわをよせづらい。味覚障害。
VIII 聴 神 経 領 域	右耳難聴。
IX 舌咽神経領域	えん下障害。味覚障害。
X 迷走神経領域	えん下障害。嚥声。
XI 副 神 経 領 域	異常所見なし。
XII 舌下神経領域	異常所見なし。
四 肢 の 麻 痺	なし。
反 射	両側亢進。特に右側亢進。
病 的 反 射	なし。
髄 液 所 見	圧正常。清明。異常細胞もなく正常。
脳 動 脈 撮 影	右側外頸動脈の閉塞。右側前大脳動脈の狭窄。造影剤が椎骨動脈へ逆流。右眼動脈の末梢から眼窩へかけて tumor stain あり。

表 3 再入院初期の眼科的所見(1968年5月中旬)

検 査 項 目	結 果
視 力	{右 m. m. 左 1.5 (n. c.)
中 間 透 光 体	異常なし
眼 底	異常なし
瞳 孔 不 同	な し
瞳 孔 反 応	{直 接 {右 消失 {左 正常 {間 接 {右 遅延 {左 消失

遅延していた。第Ⅲ脳神経すなわち動眼神経領域では、図4のように、右側上眼瞼下垂が認められた。

四肢に麻痺はみられず、反射は、両側ともわずかに亢進、右側の方がやや強い傾向があった。しかし、Babinski などの病的反射は、みられなかった。脳脊髄液所見は、正常であった。脳動脈撮影では、右眼動脈の末梢から眼窩内にかけて、いわゆる tumor stain がみられた。

再入院後約30日頃から、右顔面痛、持続性で割

図 4 右側上眼瞼下垂がみられる

れるような激しい右偏頭痛を訴えたので、鎮痛剤として、初期には、ポンタール (mefenamic acid) を投与したが、鎮痛効果が余りみられなかったので、ペンタゾシン (Win 20,228) に代えた。ペンタゾシンは、最近開発された鎮痛剤で、習慣性を有さないといわれており¹⁾、これを、0.5 ml 皮下注射したところ著明な鎮痛効果がみられた。ペンタゾシン投与後、発汗・悪心・幻視などの副作用が認められたが、その他の鎮痛剤では効果がほとんどないため、本例では、死亡直前まで 300 回を越えて使用した¹⁾。

再入院後約 60 日目より、尿量増加、皮膚乾燥、頭痛の激化、血圧低下、仙痛様腹痛、下痢、無気力などの発現をみた。臨床検査は表 4 のごとく、血清 Na・Cl、尿 Na、尿 17-KS・17-OHCS、BMR、ChE、胃酸、血圧の低下ならびに食後血糖値の上昇が認められた。また、頭部 X 線所見では、5 月初旬の図 5 に比べ、図 6 のごとく、トルコ鞍の破壊像がみられた。

8 月初旬、下垂体機能低下による全身状態の悪化をみたので、表 5 のごとく、ハイドロ・コーチゾン、ACTH-Z、バゾプレッシン・タンネート、マクロビン (methylandrostanolone)、テストステ

表 4 臨床検査成績 (1968 年 7 月中旬)

●血清電解質	
Na	134mEq/l
K	4.1mEq/l
Cl	80mEq/l
●尿中電解質	
Na	88mEq/l
K	44.8mEq/l
●尿中 17-KS	3.5mg/day
●尿中 17-OHCS	2.0mg/day
●血中コレステロール	161mg/dl
●BMR	-32%
●血糖値	
空腹時	79.0mg/dl
食後 1 時間	183.0mg/dl
食後 2 時間	165.0mg/dl
●肝機能	
アルカリ・フォスファターゼ	10.1KA 単位
GOP	20 単位
GPT	30 単位
ChE	0.46 ΔpH
TTT	2.8
クンケル	11.9
MG	7
●胃液	低酸
●血圧	96~66mmHg
●動脈血	
pH	7.350
Pco ₂	46.5mmH ₂ O

ロン、甲状腺末を病状に応じて投与したところ、症状は著しく改善され、晴れやかな笑顔をみせるようになった。

しかし、最終的には治療の効なく、心不全により、1968 年 11 月 7 日、鬼籍に入った。

病理学所見：病理解剖は、本学医学部病理学教室森亘教授ならびに高浜泰秀講師によりなされた。

体重 33kg、身長 165cm。各組織・臓器に著しい脱水所見がみられた。

頸部、その他の組織への血行性あるいはリンパ行性の腫瘍転移は認められなかったが、図 7 のごとく、腫瘍は、咽頭後壁上部より連続的に浸潤し、右中頭蓋窩に鶏卵大・楕円形の穿孔を生じ、蝶形

図 5 1968年, 5月初旬, トルコ鞍が腫瘍の浸潤を受けていない時期の頭部X線所見

図 6 同年7月, トルコ鞍の破壊像(矢印)

骨のトルコ鞍を含み, その骨体と大翼の $\frac{2}{3}$ を破壊, 融解していた。さらに図8のごとく, その穿孔部へ側頭葉が嵌頓し, さらに, 膿瘍を形成して

いた。

頭蓋内所見では, 腫瘍組織は, 大脳の右側頭葉, 下垂体前葉へ浸潤しており, かつ下垂体全体を被包していた。腫瘍は図9のごとく, 視神経交

表5 臨床経過

又より末梢の右視束にも浸潤しているのが認められた。

図 7 トルコ鞍ならびに右側中頭蓋窩の内側前方底部の破壊(矢印)

図 8 膿瘍形成(矢印)

図 9 右視束への腫瘍の浸潤(矢印)

なお、副腎皮質の萎縮その他の内分泌臓器の器質的異常は認められなかった。

剖検所見で確認された腫瘍の浸潤部位は生前の脳神経学的所見、生化学的所見などとほぼ相応し

ていると考えられる。

III. 考 察

本報告例における下垂体機能不全の原因は、硬口蓋癌の下垂体への浸潤であったが、一般に、下垂体前葉機能低下は、壊死、線維症、腫瘍および分娩後壊死があげられている。後葉機能低下にさいしては、炎症、腫瘍および遺伝因子が注目されている²⁾。

口腔領域の悪性腫瘍が、脳下垂体へ波及した報告例は非常に少なく、石川は、1968年に、1934年から1967年までの口腔癌の剖検100例中耳下腺原発粘表皮癌の1例のみが、下垂体に転移していたと報告している³⁾。また、林は、1969年に、尿崩症発現後8カ月を経過してから、下顎の細網肉腫が発見され、死後剖検により下垂体転移が明らかにされた症例を報告している⁴⁾。

本症例にみられた汎下垂体機能不全をその病態生理についてみると、前葉機能低下に後葉機能低下が加わったものといえる。一般に、前葉機能低下の症状としては、性腺刺激ホルモン分泌低下の結果、無月経、乳腺・性器の萎縮、性欲消失、腋毛・陰毛の脱落などがあげられている。また、乳汁分泌促進ホルモン分泌低下により、乳汁分泌不全、甲状腺刺激ホルモン分泌低下により、BMR低下、発汗減少、顔面浮腫、遅鈍、副腎皮質刺激ホルモン分泌低下により、腋毛・陰毛の脱落、低血圧、無力、易疲労性、胃酸欠乏、性格変化、知能低下、成長ホルモン分泌低下により、タンパク質同化能の低下、成長ホルモン・副腎皮質刺激ホルモン分泌低下により、低血糖、インシュリン過敏などが発現するといわれている²⁾。

本症例において、副腎皮質ホルモンなどの投与前に出現し、奇異に感じられた一時的食後過血糖とそれにともなった尿糖出現については、Claude Bernard⁵⁾の延髄刺激による過血糖、尿糖発現の実験と同機序であると考えられ、腫瘍が延髄を圧迫したか、脳膿瘍・炎症の一時的波及で真性糖尿病とは別個であると考えられた⁶⁾。

本報告例では、過血糖・尿糖出現を除き、汎下

垂体機能低下症々状のうち成人男性にあらわれるほとんどすべての症状を具えていた。

したがって、本症の腫瘍に対する直接の治療を別にして、前葉機能低下に対しては、ハイドロ・コーチゾン、ACTH-Z、メチル・アンドロスタノロン、テストステロン、甲状腺末を投与し、後葉機能低下については、バゾプレッシン・タンネートを投与して、ホルモン補給療法を行ない、結果としては、対症的療法とはいいいながらも、症状経過の一時的好転をうることができた。

IV. 結 語

今回、われわれは、26歳男性の硬口蓋未分化扁平上皮癌の治療に当って、段階的、経時的、進行的に下垂体・中頭蓋窩への腫瘍の浸潤を、諸症状より推測される症例を経験した。このため、本症例に対し、ホルモン補給療法を行なったところ、これら症状の一時的改善をみたが不幸な転機をとった。

その剖検所見から、下垂体・下垂体周囲・中頭

蓋窩への腫瘍浸潤が再確認されたが、生前の症状とあわせて稀な治療症例としてここに報告した。

御指導、御校閲をいただいた本学第1口腔外科学教室上野正教授ならびに歯科麻酔学教室久保田康耶教授に、著者一同感謝いたします。

文 献

- 1) 上野正, 清水正嗣, 大竹弘司, 茂木克俊: 新しい非麻薬性鎮痛剤, Win 20, 228 (Pentazocine) の口腔外科における使用経験, 口科誌, 18(3): 509, 1969.
- 2) 田坂定孝: 臨床内分泌学, 中外医学社, 昭和36年。
- 3) 石川梧朗: 剖検例より見た口腔癌の遠隔転移について, 口科誌, 17(2): 284, 1968.
- 4) 林翔: 下顎に初発時主症状を呈した細網肉腫の1症例, 口科誌, 18(2): 195, 1969.
- 5) Bernard, C.: J-B. Baillier et tils, Paris, 1877 (呉建, 坂本恒雄: 内科書, 中巻, 南山堂昭和35年より引用).
- 6) 清水正嗣, 茂木克俊, 関山三郎, 野田和生: 糖尿病に合併した菌性顎骨炎症2例の治療経験, 口外誌, 14(1): 21, 1968.