上顎歯肉に生じた紡錘細胞癌の1例

古川信也・堀本　進*・露木良治*
塩尻智子*・川辺良一・藤田浄秀

A case of spindle cell carcinoma in the maxillary gingiva

FURUKAWA Nobuya・HORIMOTO Susumu*
TSUYUKI Yoshiharu*・SHIOJIRI Tomoko*
KAWABE Ryoichi・FUJITA Kiyohide

Abstract: A case of spindle cell carcinoma in the maxilla is reported. The patient was an 88-year-old woman. She was referred to our department because of swelling of the maxillary gingiva. A soft mass (35×30mm) with a rough surface was present in the left upper molar region. Since the tumor was diagnosed as a spindle cell carcinoma on histological examination of biopsy specimens, surgical excision was performed with the patient under general anesthesia. Histologically, the tumor contained squamous cell carcinoma and sarcomatoid regions with spindle-shaped tumor cells. The sarcomatoid regions were closely associated with those of squamous cell carcinoma. Immunohistochemical techniques were used to distinguish between epithelial and mesenchymal properties, and keratin was found in the sarcomatoid regions.

Although no cancer was evident at the surgical margins, bilateral metastases were present in the cervical lymph nodes 2 weeks after operation. Neck dissection was performed. Soon after the operation, however recurrence and metastasis developed at the surgical margin of the initial operation and the left parotid area and disease progressed rapidly. General condition deteriorated and cachexy worsened. She died 8 weeks after the second operation.

Key words: spindle cell carcinoma (紡錘細胞癌), maxillary gingiva (上顎歯肉), immunohistochemical finding (免疫組織化学的所見), keratin (ケラチン)

緒　　言

紡錘細胞癌は扁平上皮癌成分と紡錘形細胞を主とする肉腫様成分を同一組織内に併わせもつ悪性腫瘍であり，扁平上皮癌の一亜型として分類されている．口腔領域での発生頻度は低く，歯肉での発生はきわめてまれと考えられる．今回われわれは上顎歯肉に生じ，術後急速に頸部リンパ節，肺へと転移し不幸な転帰をとった本腫瘍の1例を経験したのでその概要を述べるとともに急速な経過をとげた原因について考察したので報告する．

横浜市立大学医学部口腔外科学講座
（主任：藤田浄秀教授）
*横浜船員保険病院歯科口腔外科
（主任：堀本　進部長）
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Yokohama City University School of Medicine (Chief: Prof. FUJITA Kiyohide)
*Department of Oral Surgery, The Yokohama Seamen's Insurance Hospital (Chief: HORIMOTO Susumu)
受付日：2002年12月19日
採択日：2003年3月18日

症　　例

患　者：88歳，女性．

初　診：平成12年12月■日．

主　訴：左側上顎臼歯部歯肉の腫瘤．

既往歴：昭和35年頃よりメニエール病にて内服加療中．昭和57年胃癌にて胃亜全摘術施行．平成6年より狭心症の疑いにて内服加療中である．

家族歴：特記事項なし．

現病歴：平成12年10月頃より左側上顎臼歯部歯肉の腫瘤に気付くも放置していた．その後徐々に増大を認めたため，近歯科受診後精査目的のため当科へ紹介され来院した．

現　症：

全身所見；体格，栄養ともに中等度．

口腔内所見；左側上顎側切歯から第1大臼歯部にかけた

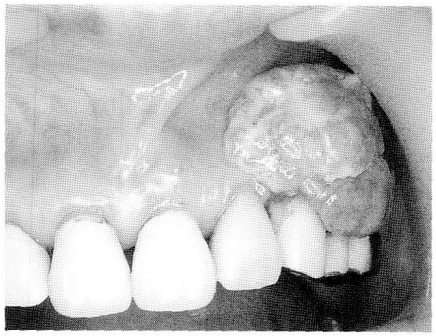

写真1　初診時口腔内写真
左側上顎歯肉に35mm×30mmの外向性腫瘤を認める.

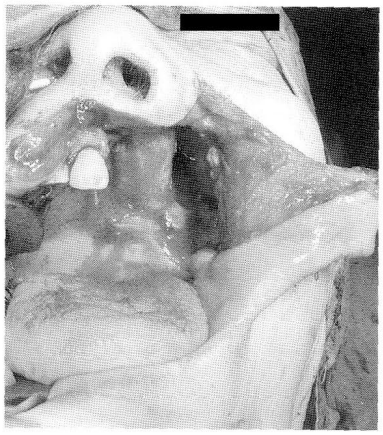

写真2　術中写真
上顎部分切除術を施行し，腫瘍を一塊にして切除した.

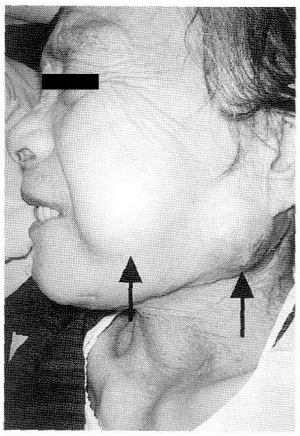

写真3　頸部郭清術7週間後顔貌写真
左側頬部，耳下腺部に腫瘍の再発を認める.

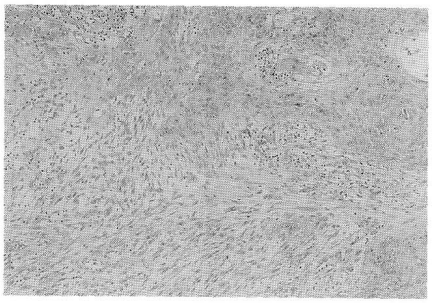

写真4　病理組織像（H-E染色，×25）
異型扁平上皮細胞と紡錘形細胞が混在し，腫瘍の大部分は紡錘形細胞で占められている.

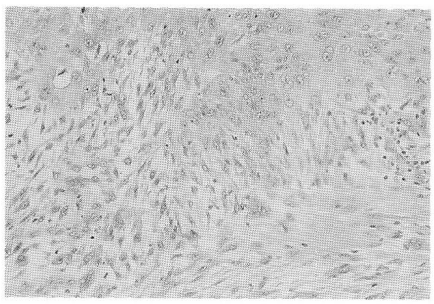

写真5　病理組織像（H-E染色，×50）
扁平上皮細胞と紡錘形細胞との間に明らかな移行像を認める.

歯肉に35mm×30mmの境界の比較的明瞭な半球状，弾性軟の外向性腫瘤が認められた（**写真1**）. 腫瘤は歯肉色を呈し表面は不整で易出血性であった.

口腔外所見；転移を疑う所属リンパ節は触知されなかった.

画像所見：パノラマX線像では上顎骨の吸収は明らかではなかったが，CT像にて腫瘍に面した上顎骨体部に境界やや不均一な皿状の骨欠損を認めた. 上顎洞への腫瘍の進展は明らかではなかった.

臨床診断：左側上顎歯肉悪性腫瘍（T2N0M0）.

処置および経過：生検にて紡錘細胞癌の病理組織診断が得られたため，平成13年1月■日全身麻酔下に上顎部分切除術を施行した（**写真2**）. 腫瘍は一塊として切除し，術後の病理検査の結果，断端には腫瘍の存在は認められなかった.

術後よりフロモキセフナトリウム2g／日を4日間点滴静注し，創部の治癒経過は良好であったが，術後約2週間後より左側顎下部に可動性の乏しいリンパ節を1個触知，その後数日間に左側上内深頸リンパ節領域と右側顎下部にも転移が疑われるリンパ節を触知した. そのため，2月■日左側全頸部郭清術，右側上頸部郭清術を施行した. 郭清されたリンパ節のうち左側5個，右側1個，計6個のリンパ節に紡錘細胞癌の転移を認めた. しかし術後約2週間後には左側耳下腺部，4週間後には上顎切除部にも腫瘤を認め，生検にていずれも紡錘細胞癌の再発と診断された. 腫瘤は急速に増大し，それに伴い全身状態が悪化し，さらに術後約7週間後には左側頬部にも再発を疑う腫瘤を認めた（**写真3**）. 血液検査では腫瘤の増大に伴い急激な白血球増多を示し，術後約5週間後には25.3×10^3／mm^3，6週間後には35.3×10^3／mm^3，7週間後には59.1×10^3／mm^3と上昇を認めた. 感染対策として術後約5週間後よりメロペネム1g／日を5日間点滴投与し，その後硫酸アルベカシン200mg／日を4日間，塩酸バンコマイシン2g／日を5日間，塩酸ミノサイクリン200mg／日を6日間と継続して投与した. また重症感染症における抗菌薬との併用を目的に塩酸ミノサイクリン投与と同時期に免疫グロブリン製剤2.5g／日を3日間投与した.

術後約7週間目の胸部X線写真では右肺野の転移性病巣と左肺野に胸水の貯留を認めた. その後悪液質が進行し，頸部郭清後54日目となる4月■日に呼吸不全にて永眠された. 死亡前日の白血球数は100.3×10^3／mm^3まで上昇していた.

病理組織学的所見：H-E染色の弱拡大像では中等度から

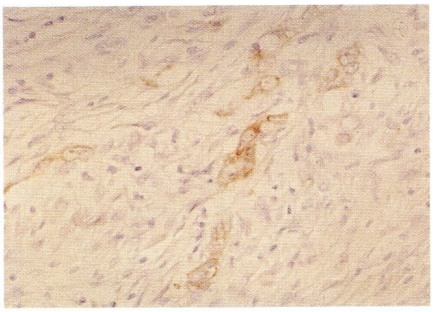

写真6　免疫組織染色像（ケラチン，×100）
紡錘形細胞の一部に明らかなケラチン陽性像を認める．

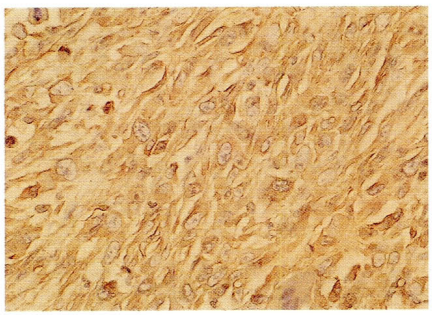

写真7　免疫組織染色像（ビメンチン，×100）
紡錘形細胞の大部分が染色されている．

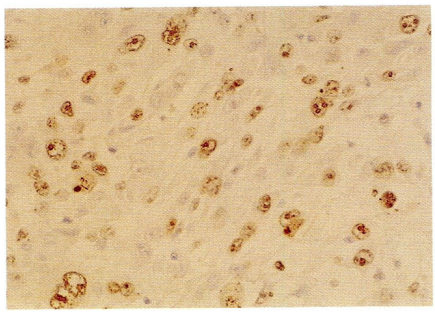

写真8　免疫組織染色像（Ki-67，×100）
約半数の腫瘍細胞の核に陽性像が認められ，高い増殖能を反映している．

写真9　剖検時写真
胸膜に多数の播種を認める．

低分化型を示す異型扁平上皮細胞と濃染性の楕円形の核を有する大小不整の紡錘形の肉腫様細胞が混在していた（**写真4**）．腫瘍細胞のうち約70％以上は紡錘形細胞で占められており，紡錘形細胞と異型扁平上皮細胞との局在は比較的はっきりしていた．強拡大像において両者の間に明らかな移行像が認められた（**写真5**）．免疫組織染色では，ケラチン染色において紡錘形細胞の一部に明らかな陽性所見が認められ（**写真6**），ビメンチン染色では紡錘形細胞の大部分の胞体が染色されていた（**写真7**）．また腫瘍の増殖能を反映するマーカーであるKi-67では約半数の腫瘍細胞の核に陽性像が認められた（**写真8**）．

病理組織診断：紡錘細胞癌．

剖検時所見：著明な肺浮腫と胸水の貯留が両側に認められた．右肺実質には直径約1 cmの転移性結節が多発し，両側胸膜にも多数の播種が認められ（**写真9**），ともに原発巣と同様の組織像を呈していた．死因は肺転移による呼吸不全と思われた．また肝臓にも直径約3 mmの転移を数個認めた．死後約22時間後の剖検時血液検査において血清インターロイキン（IL）-6が92.2pg／ml（基準値4 pg／ml以下），IL-8が53.7pg／ml（基準値9 pg／ml以下），granulocyte colony-stimulating factor（G-CSF）が23pg／ml（基準値18pg／ml以下）とそれぞれ上昇していた．

考　　察

紡錘細胞癌は扁平上皮癌の一亜型として分類されており，病理組織学的に扁平上皮癌と紡錘形細胞からなる肉腫様成分の2要素を併わせもつ悪性腫瘍である[1,2]．口腔領域における本腫瘍の報告例はきわめてまれであり，特に歯肉に発生した紡錘細胞癌は，著者等が本邦において渉猟した範囲内では本例を含めて6例の報告にすぎない[3,4]．

同一腫瘍内に明らかな扁平上皮癌の成分と紡錘形細胞からなる肉腫様の成分が二相性に存在している悪性腫瘍に関してはその報告の歴史は古く，1864年にVirchow[5]によりcarcinosarcomaとして最初に報告され，以後もpseudosarcoma[6]，so-called carcinosarcoma[7]などさまざまな名称が与えられ，いわゆる真性の癌肉腫と紡錘細胞癌との鑑別には混乱があった．しかしながら現在では免疫組織化学的手法や電子顕微鏡による検索などにより紡錘形細胞が上皮由来の細胞と証明できれば，紡錘細胞癌として診断される[4,8]．通常のH-E染色を用いた光顕レベルの検索では扁平上皮癌と紡錘形細胞を主体とする肉腫様成分が混在しており，その移行像が認められることが紡錘細胞癌の病理組織学的な診断基準として挙げられる[1]．しかしながら標本の大部分が紡錘形細胞で占められた場合には扁平上皮癌成分を発見するのが困難なことも多く，storiform pattern[9]を示した紡錘形細胞の増生から悪性線維性組織球腫（MFH）と診断されてしまう報告[10]もあり，治療法の決定にも影響を与える場合があるため，診断には免疫組織化学的検索や電子顕微鏡[10]による検索が有用である．本例では腫瘍の大部分は紡錘形細胞で占められていたものの，一部には明らかな扁平上皮癌の成分も混在し二相性の組織像を呈しており紡錘形細胞への移行像も確認できたため，MFHとの鑑別は比較的容易であり，生検時でも紡錘細胞癌と診断することが可能であった．免疫染色において紡錘細胞癌のケラチン陽性率は50～75％とされている[11]が，本例では紡錘形細胞が明らかにケラチン陽性を呈し，本腫瘍

が上皮由来であることのさらなる証明がなされた.

本腫瘍における治療法については, 報告数が少ないため確立されていないのが現状であるが, 外科的切除が第1選択であるとされている[3,12]. 放射線治療では再発率が高いという報告が多く[1,4], 化学療法のみで成功したとの報告はない[10]. 予後についても一定の見解はえられていないが, 口腔領域に発生した紡錘細胞癌は予後がきわめて不良という報告があり[3], 歯肉原発に関しても同様に予後不良である[3,4]. 本例でも外科的切除にも拘わらず急速に再発や転移を認め不幸な転帰をたどった. 本腫瘍において高い増殖能を示したとの報告があり[3], 本症例においても腫瘍の増殖能を反映するKi67が強陽性を示し, さらに腫瘍の発育増生に関与するサイトカイン[11]とされる血清IL-6, IL-8が剖検時の検査においてそれぞれ上昇しており, これらの事実から本腫瘍自体によるこれらのサイトカインの産生が自己を急速に増殖させていった一因になっていると推察された. IL-6に関しては腫瘍細胞の浸潤能亢進作用も報告されており[13], 本腫瘍は血清サイトカインが高値を示したという臨床像の観点からもその経過は興味深いと思われた.

加えて本例におけるもうひとつの特徴は, 腫瘍の急速な進展を認めた頸部郭清術術後約5週目から急激な白血球増多を示したことであり, 当初は感染が主因と判断して抗菌薬による消炎治療を継続していたが, 抗菌薬には反応せず白血球数は経時的に上昇し, 死亡前日には100.1×10^3／mm^3と異常高値を示した. この増加は本腫瘍がG-CSF産生に関与していたためではないかと推察された. 剖検時のenzyme immunoassay (EIA) 法による測定ではG-CSFは23pg／ml (基準値18pg／ml以下) と軽度の上昇が認められた. G-CSF産生腫瘍は予後が非常に不良で白血球増多が認められてから死亡するまでの平均生存期間は約3か月であるとの報告もあり[11], また白血球増多にはG-CSFのみならずIL-6, IL-8など他のサイトカインが協同して作用しているとされ[14], さらにこれらが相互作用しながら自己を増殖させるautocrine機構も腫瘍の急速な発育に関与しているとされている[11]. G-CSF産生腫瘍としての診断基準[15]をすべて満たすその他の検索は施行しておらず, 確定診断にはいたっていないが, 本例の経過と血清サイトカインの値から本腫瘍がその急速な増大の過程でG-CSF産生能を獲得していったことが示唆された.

結　　語

今回われわれは88歳女性の上顎歯肉に発生し, その後急速に再発・転移を認め, 死の転帰をとった紡錘細胞癌の1例を経験したので若干の文献的考察を加えてその概要を報告した.

謝辞

稿を終えるにあたり, 御助言, 御指導いただきました神奈川県立がんセンター病理診断科　林　宏行先生に深く感謝致します.

なお本論文の要旨は第171回日本口腔外科学会関東地方会(平成13年6月, 松戸市) において発表した.

引　用　文　献

1) 松成康男, 榊　敏男, 他：口底に生じた紡錘細胞癌の1例. 日口外誌 41: 1077-1079 1995.
2) Lucas, R.B.: Pathology of tumors of the oral tissues. 3rd Ed, Longman Co, New York, 1976, p147-148.
3) 木下毅彦, 水谷成考, 他：無歯顎臼歯部に生じた紡錘細胞癌の1例. 口科誌 44: 622-627 1995.
4) 本田一文, 山田容三, 他：両側下顎歯肉に発生した紡錘細胞癌の1例. 日口外誌 40: 1081-1083 1994.
5) Virchow, R.: Die krankhaften Geschwulste. Berlin, August Hirschwald, Bd 2, 1864, s182. 文献8) より引用.
6) Lane, N.: Pseudosarcoma (polypoid sarcoma-like masses) associated with squamous-cell carcinoma of the mouth, faces, and larynx. Cancer 10: 19-41 1957.
7) 岡田博文, 大橋一博, 他：上顎洞発生癌肉腫の1症例. 耳鼻頭頸 62: 679-684 1990.
8) 岡田憲彦, 倉島知恵理, 他：口腔に発生した紡錘細胞癌の2症例　光学顕微鏡ならびに電子顕微鏡的観察. 日口外誌 29: 1451-1458 1983.
9) 與田順一, 九鬼清典, 他：G-CSF産生上顎紡錘細胞癌例. 耳鼻臨床 86: 979-986 1993.
10) 成田七美, 今井容子, 他：舌紡錘細胞癌の1例. 耳喉頭頸 66: 101-105 1994.
11) 林　　賢, 嶋本文雄, 他：G-CSF産生下咽頭spindle cell carcinoma例. 耳鼻臨床 92: 161-167 1999.
12) 宮嶋洋二郎, 萩原敏之, 他：舌扁平上皮癌治療後, 反対側に生じた紡錘細細胞癌の1例. 日口外誌 45: 187-189 1999.
13) 西野　宏, 金澤丈治, 他：Interleukin-6の頭頸部悪性腫瘍細胞浸潤亢進作用 (抄). Jpn J Cancer Res 91: 162 2000.
14) 小島　弘, 干野英明, 他：リンパ転移巣の免疫組織化学的検索でG-CSF産生肺巨細胞癌と考えられた1例. 日胸 57: 630-636 1998.
15) Asano, S., Urabe, A., et al.: Demonstration of granulopoietic factor in the plasma of nude mice transplanted with a human lung cancer and in the tumor tissue. Blood 49: 845-852 1977.