

— 臨床 —

頬粘膜扁平上皮癌を契機に発見された重複癌の1例 柴田哲伸, 宮本一也, 橋詰正夫, 細尾麻衣, 五島秀樹, 清水 武

長野赤十字病院歯科口腔外科 (主任: 清水武部長)

A case of multiple primary cancer found during treatment of squamous cell carcinoma in the buccal mucosa

Akinobu Shibata, Kazuya Miyamoto, Masao Hashidume,
Mai Hosoo, Hideki Goto, and Takeshi Shimizu

*Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagano Red Cross Hospital
(Chief: Dr. Takeshi Shimizu)*

平成 28 年 3 月 31 日受付 平成 28 年 5 月 11 日受理

Abstract

It is common to encounter patients with multiple primary cancers nowadays. Multiple primary cancers are cancers present in different organs and developing independently from each other, for reasons of increased patient aging and improving diagnostic techniques.

We report a case of a patient with a secondary bone metastasis and struggled to find its primary site.

The patient was a 79-year-old woman. We performed surgery for the squamous cell carcinoma on the left side of the buccal mucosa. After surgery, she developed a lymph node metastasis in the neck. In that time, a fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT scan was taken for staging. It revealed that there has been integrated FDG in the neck and sacrum bone, thereby leading us to believe that there was a bone metastasis. We speculated that she had another cancer because the tumor was diagnosed as a bone metastasis of adenocarcinoma when she underwent needle biopsy in the sacrum bone.

We could not find the cancer in the FDG PET/CT scan. Her chest CT scan revealed a tumor in the left upper lobe of the lung, which was diagnosed as adenocarcinoma by biopsy with bronchoscope.

The squamous cell carcinoma in the buccal mucosa has not recurred in the oral cavity and neck, and the adenocarcinoma is reducing through the chemotherapy.

Key words: Squamous cell carcinoma (扁平上皮癌), Adenocarcinoma (腺癌), Multiple primary cancer (重複癌), Bone metastasis (骨転移), Carcinoma of unknown primary site (原発不明癌)

抄 録

昨今患者の高齢化や診断技術の発達により、癌が異なる臓器に存在しかつ別個に発癌する重複癌を有する患者に遭遇する機会が増えている。

今回われわれは頬粘膜扁平上皮癌治療中に、第二癌の存在を疑わせる骨転移を発見し、その原発の同定に難渋した1例を経験したので報告する。

患者は79歳女性、左側頬粘膜扁平上皮癌術後に頸部後発リンパ節転移を生じ、病期診断のため撮像したFDG PET/CTで仙骨に転移が疑われた。仙骨の針生検で腺癌骨転移の診断を得たことから、重複癌の存在が疑われた。他部位に明らかなFDGの集積を認めなかった。胸部CTで左側肺上葉に陰影を認め、気管支鏡下生検で肺腺癌の確定診断を得た。

頬粘膜扁平上皮癌は現在再発なく経過良好で、肺腺癌は化学療法により腫瘍の縮小を認めている。

【緒 言】

近年、患者の高齢化や診断技術の発達により、癌が異なる臓器に存在しかつ別個に発癌する重複癌が増加傾向にある。発生頻度は1.5-14.7%とされるが¹⁻⁴⁾、報告年が新しくなるにつれ上昇傾向にある。口腔癌患者でも治療の進歩による腫瘍制御率の向上に伴い、重複癌による多病死亡率が増加しており²⁾、重複癌をスクリーニングし、もし検出された場合には包括的な治療方針を立案することが重要である。しかし、その検出は必ずしも容易ではない。

今回われわれは頬粘膜扁平上皮癌治療中に重複癌の骨転移を発見し、その原発巣の同定に難渋した1例を経験したので報告する。

【症 例】

患 者：79歳，女性。

初 診：2014年2月。

主 訴：左側頬粘膜接触痛。

既往歴：糖尿病，骨粗鬆症，高脂血症。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2013年末より，左側頬粘膜に接触痛を自覚した。疼痛が次第に増悪し，近医歯科医院でデキサメタゾン含有軟膏の塗布を指示されたが改善なく，当科を紹介され受診した。

現 症：

全身所見：体格は痩せ型，血液検査所見では異常を認めなかった。

口腔外所見：顔貌は左右対称で，開口障害は認められなかった。左側頬部皮膚より硬結を触知しなかった。

頸部リンパ節所見：両側顎下に小豆大のリンパ節を触知したが，いずれも弾性軟であった。

口腔内所見：左側頬粘膜に18×10mmの境界明瞭な潰瘍を認め，潰瘍に一致して硬結を触知した(図1)。

画像所見：左側頬部にCT所見で造影効果を認めた。頸部リンパ節は，左側顎下に5×3mmの扁平なリンパ節を認めたが，明らかな腫大を認めなかった。FDG PET/CT(以下PET)所見では左側頬粘膜にSUVmax(Standard Uptake Value max, 以下SUVm): 8.5の集積を認めたが，他部位に明らかな集積を認めなかった。

臨床診断：左側頬粘膜癌 T1N0M0, Stage I

処置および経過：生検を行い，高分化扁平上皮癌の診断を得て，2014年3月に頬粘膜部分切除を行った。腫瘍周囲から10mmの健常組織を含め切除し，左側口角皮膚も一部摘出側に含め欠損部は縫縮した。術後の病理組織学的診断は高分化扁平上皮癌で(図2A)，周囲組織に

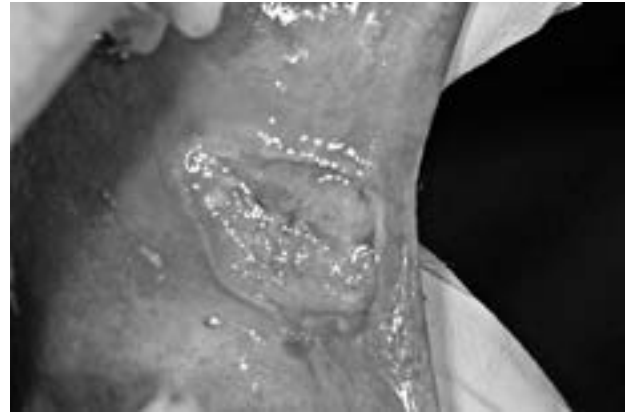


図1 初診時口腔内写真
左側頬粘膜に硬結を伴う潰瘍を認めた。

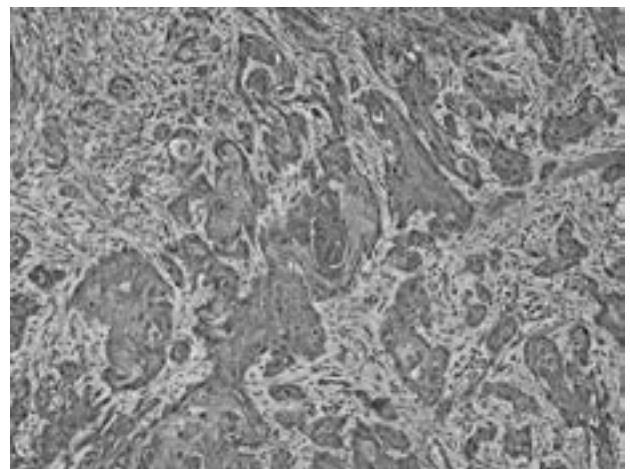


図2A 頬粘膜扁平上皮癌手術摘出標本の病理組織像
角化を伴う大小の充実性から索状の胞巣を密に形成し増殖を認めた(HE×10)。

腫瘍細胞は認められなかった。

2014年7月，原発巣切除から4か月経過後，左側顎下リンパ節の腫大を認めた。造影CT所見では，大きさ12×9mmで内部壊死と周囲の造影効果を認めた(図3)。PET所見でもSUVm:3.89の集積を認め，頸部後発リンパ節転移が疑われた。また仙骨にSUVm:5.83の集積を認め，骨転移が疑われた(図4)。左側顎下リンパ節および仙骨の他には異常なFDG集積を認めなかった。

2014年7月左側頸部郭清術を施行した。術後病理組織学的診断は，頬粘膜扁平上皮癌の頸部リンパ節転移(pN1)であった(図2B)。

仙骨のFDG集積について，放射線科で超音波ガイド下に針生検を施行した。病理組織学的に腺癌の骨転移との診断となり(図5A)，頬粘膜扁平上皮癌とは別に重複する腺癌の存在が疑われた。

しかしながら前述のPET所見では肺，消化管，卵巣，子宮，乳腺，甲状腺など腺癌の好発部位には異常集積を認めず，原発が不明であった。



図3 頸部造影CT写真
左側顎下リンパ節の腫大を認めた。内部壊死および周囲造影効果を認めた。

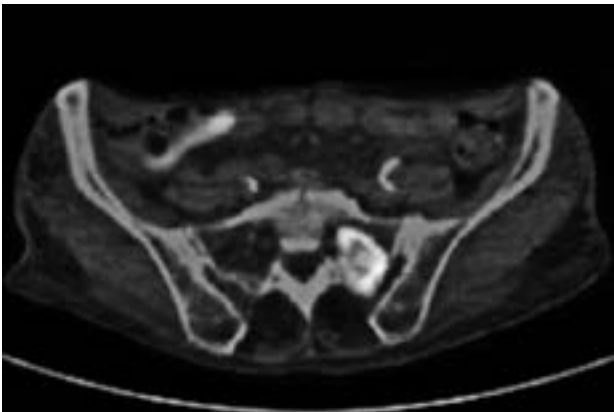


図4 腰部FDG PET/CT写真
左側仙骨部にSUVm: 5.83の集積を認めた。

このため、PETの診断精度が比較的低いとされる消化管について¹⁾、上部下部消化管内視鏡検査を消化器内科で施行した。しかしながら悪性を疑う所見は認めなかった。

そこで腺癌の最も好発とされる肺について^{5,6)}、胸部CTを撮影し評価を行ったところ、左側肺舌区に長径12mmの辺縁の不整形な陰影を認めた(図6)。呼吸器内科に対診し、2014年8月に気管支鏡下に生検を行い、肺腺癌の確定診断を得た。免疫組織化学的には

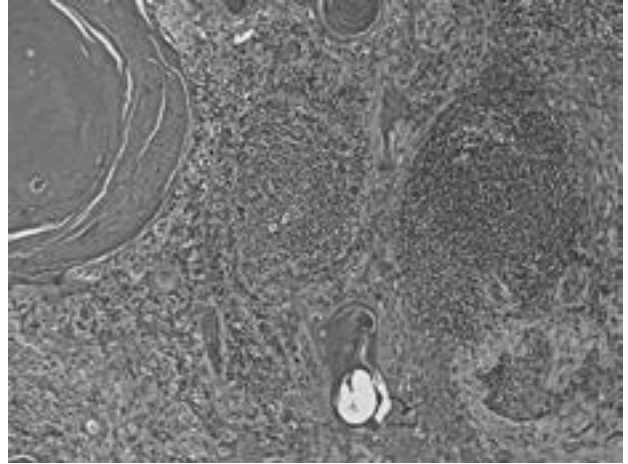


図2 B 左側顎下リンパ節手術摘出標本の病理組織像
左側顎下リンパ節の1個に極めて高分化な扁平上皮癌の転移を認めた(HE×10)。

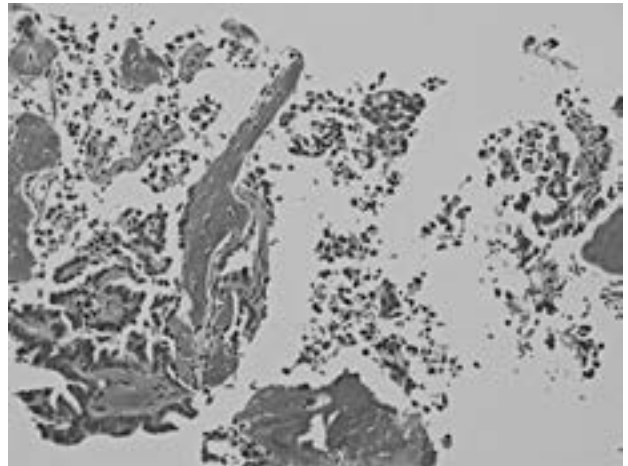


図5 A 仙骨生検標本の病理組織像
結合性の緩い異型細胞が散在性から乳頭状に不整重積性集塊として出現を認めた(HE×20)。



図6 胸部CT写真
左側肺舌区に長径12mmの辺縁の不整形な陰影を認めた。

Cytokeratin7 (以下 CK7) は陽性, Cytokeratin20 (以下 CK20) は陰性であり, Thyroid transcription factor-1 (以下 TTF-1) は陽性であった (図 7A, B)。

骨転移巣の病理組織学的診断についても, 免疫染色を追加したところ, CK7 は陽性, CK20 は陰性, TTF-1 は陽性であった (図 5B)。このことから肺原発腺癌, 仙骨転移の確定診断となった。

2014年9月よりゲフィニチブの投与が開始され, 現在まで11か月継続されており, 胸部CT所見で結節は次第に縮小傾向を認め, 2015年5月には腫瘍が消失し索状影を残すのみとなっている。

また仙骨転移については2015年8月よりゾレドロン酸の投与が開始され, 疼痛や神経症状などは認めていない。

現在, 頬粘膜扁平上皮癌は原発, 頸部とも再発所見を認めず, 良好に経過している。

【考 察】

重複癌は各腫瘍がそれぞれ異なった悪性像を示し, 互いに離れた部位を占め, 一方が他方の転移ではないという3条件を満たすものとされており^{1,7-9)}, Shapshayら¹⁰⁾は6か月以内に第二癌が発見された場合を同時性, それ以外を異時性重複癌としている。

報告によれば¹⁻⁴⁾, 重複癌の頻度は1.5-14.7%であるが, 高齢化に伴う悪性腫瘍の罹患率の上昇や, 治療の進歩による第一癌の生存率の向上, 検査技術の進歩により初期癌や微小癌が発見されるようになったことなどにより, 頻度は上昇傾向にあるとされる^{1,2,8,11)}。発生要因は, 平均寿命の延長, 癌治療成績の向上, 飲酒, 喫煙などの外因の増加, 初発の癌に対して行った放射線療法などの影響, 初発の癌罹患による宿主免疫能の低下などが考えられている¹²⁾。菅ら¹⁾は, 重複癌はPETが発見の契機になることが多く, 重複癌のうち35.2%がPETによって発見されていると報告している。当科においても, 本症例を含め2010-2014年の5年間に受診した口腔癌患者71例中3例, 4.2%に同時性重複癌が発見されているが, このうち2例(肺癌, 甲状腺癌)はPETで, 1例(胃癌)は上部消化管内視鏡検査で発見されていた。また高橋ら²⁾は, 口腔癌患者161例に対して撮像したPETの中で, 3例(1.9%)に同時性重複癌を認めたと報告している。

本症例は最終的に第二癌の原発が発見できているため厳密にはこれに該当しないが, 転移巣の病理組織学的・細胞学的検査により悪性腫瘍と診断されたにも関わらず, 詳細な全身検索によっても原発巣を特定できないものを原発不明癌 (cancer of unknown primary site, 以下 CUP) と称する⁵⁾。その数は悪性腫瘍全体の3-5%とされ⁵⁾, 転移先での頻度の高い部位はリンパ節, 肺, 肝の順で, CUPの組織型は腺癌が半数以上を占め, つい

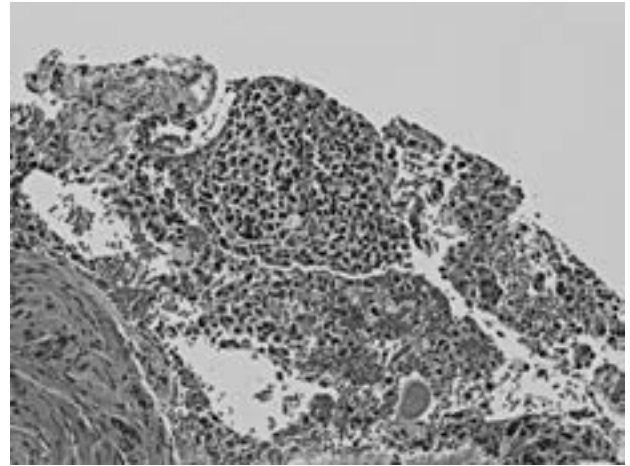


図7A 肺生検標本の病理組織像
偏在性でクロマチン豊富な中型核と両染色から淡明な細胞質を有する異型な上皮細胞の集簇を認めた (HE × 20)。

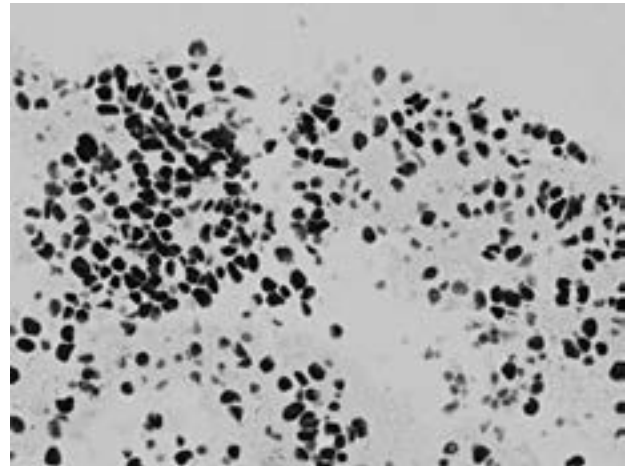


図7B 肺生検標本の病理組織像
多数の TTF-1 陽性細胞を認めた (TTF-1 × 40)。

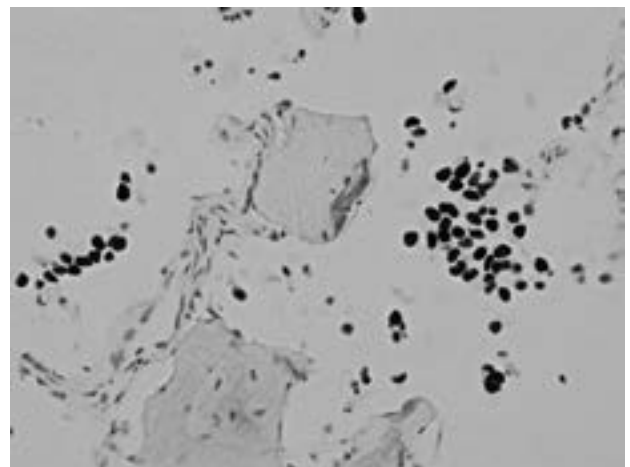


図5B 仙骨生検標本の病理組織像
多数の TTF-1 陽性細胞を認めた (TTF-1 × 40)。

で分化傾向の乏しい癌（未分化癌，低分化癌），扁平上皮癌と続く。特に骨転移をきたすCUPは，本症例と同様に腺癌に多いとされる^{5,6)}。

三隅ら⁶⁾によれば，CUPと診断された患者も，原発巣が同定されれば有効な治療法が選択できる可能性が高いが，原発巣検索に対するPETでの診断率は低く27-37%とされ，本症例でもPETでは原発巣の同定には至らなかった。

肺癌原発巣へのFDG集積は腫瘍サイズ，細胞密度，組織型，分化度などいくつかの因子の影響を受けるとされる。組織型について，肺腺癌は肺扁平上皮癌と比較しFDG集積が低い傾向にあり，また検出可能な腫瘍径は10mm前後と考えられており¹³⁾，このことから本症例はFDG集積が認められなかったと推察される。

腺癌は多臓器に発生することのある癌であり，PETでの原発同定が困難である場合には，肺原発を疑えば胸部CT，乳腺原発を疑えばマンモグラフィ，乳腺MRI，乳腺超音波検査など¹⁴⁾，臓器別に検出能力の高い画像診断を駆使し，除外診断をする必要があると考えられる。

前述のとおりCUPの組織型として腺癌が最も高頻度に認められるが^{3,4)}，画像検索が困難である場合には転移巣の生検が可能であれば組織型から類推することが有効とされる。CK7，CK20の免疫染色で原発巣を絞り込む方法や，肺腺癌におけるTTF-1，乳癌におけるcstrogen receptor・progesterone receptor・GCDFP-15，前立腺癌におけるPSA，大腸癌におけるCDX2などは原発巣を特定するのに有益な情報となる⁵⁾。

CK7は肺腺癌，乳癌，甲状腺癌，唾液腺癌，卵巣腺癌で発現し，CK20は消化管の腺癌，膀胱移行上皮癌で発現する^{5,15)}。CK7陽性かつCK20陰性である場合，原発性肺癌の感度は80%とされる¹⁶⁾。

TTF-1はホメオドメインタンパクファミリーに属し，甲状腺，肺，前脳で特異的に発現している転写因子である^{17,18)}。腫瘍組織においては，TTF-1は肺および甲状腺の腫瘍細胞で発現していることが明らかとなっており，大部分の肺小細胞癌と原発性および転移性肺腺癌と反応し，扁平上皮癌での陽性反応は極めて低いとされる^{17,19)}。組織特異性が高いため組織診断マーカーとして使用される²⁰⁾。報告によれば原発性肺癌における陽性率は76.1-83%と高く^{18,21,22)}，特に原発性肺癌か転移性肺癌かの診断や，転移性腺癌の原発部位として肺を同定する場合などに用いることが多くなっている²²⁾。

CK7 (+)，CK20 (-)，TTF-1 (+)のパターンから原発不明癌の原発を類推し，治療を行っている報告も散見される^{15,16,23)}。

本症例においては，骨転移が発見された際には既に頬粘膜扁平上皮癌が存在したため，同原発の骨転移として

仙骨での病理組織学的検索を行わずに治療を行うことも考えられた。しかしながら原発臓器別にみた頭頸部癌の骨転移の頻度は決して高くなく²⁴⁾，原発不明の重複癌が存在する可能性を思わせるため，仙骨の生検を行い原発巣が確認できない腺癌の存在を明らかにすることができた。一般に，既に第一癌が存在している場合には骨転移に対して病理組織学的検索を行うことは少ないと思われる。しかし骨転移においても，侵襲が少なく生検が比較的容易である場合，生検が治療上の有益であり治療方針の決定に寄与する場合，さらに患者の同意が得られた場合には生検を考慮してもよいと思われた。

また当時当院では腫瘍内科がなく，臓器横断的に不明な原発を検索する主科が存在しなかった。当科および多くの診療科が連携し検索にあたった。当科で頸部郭清を行った後，放射線科で仙骨の超音波ガイド下に生検を施行，腺癌の病理組織学的診断を得た。この後，消化器内科で上部下部消化管内視鏡検査を施行したが，陰性であったため再度胸部CTで評価することとなった。肺舌区に結節が認められた後には，呼吸器内科で気管支鏡下生検，確定診断を得た後にゲフィニチブによる加療も継続している。今後さらに多数の癌が同時に発見される機会が増えることが予想されるが²⁵⁾，包括的な治療方針を立案することが重要であり，他科との連携を密にして対応することが必須であると思われた。

【結 語】

頬粘膜扁平上皮癌のために撮像したPETで，骨転移を発見し，その重複癌の原発同定に難渋した症例を報告した。肺腺癌における画像診断の特徴，病理組織学的な検索方法について考察した。骨転移の針生検を行ったことで第二癌の発見につながり，早期に治療が開始できたことで肺癌は縮小し日常生活に支障なく経過している。

本論文について申告すべき利益相反状態はありません。

【文 献】

- 1) 菅 一能，河上康彦，他：F-18-FDG PET/CT 検査で検出された同時性／異時性重複癌の検討。山口医学 59：23-31，2010。
- 2) 高橋英哲，梅田正博，他：口腔癌患者における重複癌のスクリーニング検査 - 上部消化管内視鏡およびPETの有用性 -。日口外誌 56：471-475，2010。
- 3) Toeda, Y., Higo M., et al.: Incidence of second primary tumors in patients with carcinoma of the oral cavity: A clinical review. 日口科誌 64：

- 1-2, 2015.
- 4) 池田久住, 今山直美, 他: 口腔癌患者におけるFDG-PET および上部消化管内視鏡による重複癌の検出. 日口診誌 27 : 211-215, 2014.
- 5) 新井富生: 高齢者のoccult cancer(原発不明がん). 日老医誌 48 : 297-304, 2011.
- 6) 三隅啓三, 山下芳典, 他: 胸骨転移切除を施行した原発不明癌の1例. 日臨外会誌 74 : 2394-2398, 2013.
- 7) 岡田富朗, 田中則光, 他: 5臓器6重複癌の1例. 日臨外会誌 67 : 1446-1450, 2006.
- 8) 堤内邦彦, 谷川 譲, 他: 頭頸部における重複癌症例の検討. 日耳鼻 90 : 313-318, 1987.
- 9) 西村泰一, 末次博史, 他: 肺と下顎歯肉にみられた重複癌の1例. 日口外誌 31 : 1523-1526, 1985.
- 10) Shapshay, S. M., Hong, W. K., et al: Simultaneous carcinomas of the esophagus and upper aerodigestive tract. Otolaryngol Head Neck Surg 88: 373-377, 1980.
- 11) 土井理恵子, 小谷 勇, 他: 悪性リンパ腫の第二癌としてみられた下顎歯肉癌の2例. 口腔腫瘍 26 : 113-121, 2014.
- 12) 滝下幸夫, 宮本洋二, 他: 顎下腺と肺の重複癌の1例. 口腔腫瘍 4 : 264-269, 1992.
- 13) 東光太郎: PETによる肺癌の診断. 西村恒彦: デリバリーPETの基礎と臨床, 第1版, 日本メジフィジックス株式会社, 東京, 2013, 40-47.
- 14) Bleicher, R.J., Morrow, M.: MRI and breast cancer: role in detection, diagnosis, and staging. Oncology (Williston Park) 21:1521-1528, 2007.
- 15) 横田俊也, 三窪将史, 他: 原発不明胸壁腺癌の1切除例. 日呼外会誌 25 : 165-169, 2011.
- 16) 瓦谷英人, 美登路昭, 他: 胃転移巣の免疫染色にて診断した原発性肺腺癌の1例. 奈良医学会 61 : 175-183, 2010.
- 17) 鈴木勇史, 樋田豊明, 他: TTF-1の免疫染色が胃転移の診断に有用であった肺腺癌の2例. 肺癌 42 : 221-225, 2002.
- 18) 澁木康雄, 葛 幸治, 他: 原発性肺腺癌特異的マーカーの免疫細胞化学的検討-Surfactant apoprotein A, Napsin A, Thyroid transcription factor-1-. 日臨細胞会誌 45 : 6-11, 2006.
- 19) 武島幸男, 井内康輝, 他: 肺扁平上皮癌の組織発生と諸問題. 肺癌 47 : 927-933, 2007.
- 20) Dongfeng, T., Qiang, L., et al: Thyroid Transcription Factor-1 expression prevalence and its clinical implications in non-small cell lung cancer: A high-throughput tissue microarray and immunohistochemistry study. Hum Pathol 34: 597-604, 2003.
- 21) 石和直樹, 中谷行雄, 他: 原発性肺癌におけるTranscription Factor-1 (TTF-1) 発現の免疫組織化学的検討. 肺癌 41 : 45-49, 2001.
- 22) 小林賀奈子, 矢野修一, 他: TTF-1免疫染色により肺腺癌と小腸癌の重複癌が疑われた1例. 日呼吸会誌 43 : 84-88, 2005.
- 23) 岡田 剛, 片岡正文, 他: 長期生存した原発不明頸部・縦隔リンパ節癌の1例. 日臨外会誌 43 : 2724-2728, 2013.
- 24) 森脇昭介: 癌の骨髄転移の病態と問題点. 病理と臨床 17 : 28-34, 1999.
- 25) 岩本 修, 倉富慶太郎, 他: 口腔癌を含む4臓器5重複癌の1例. 口腔腫瘍 18 : 113-119, 2006.