

— 臨床 —

上顎に発生した唾液腺導管癌の1例

堀野一人¹⁾, 小林孝憲²⁾, 飯田明彦²⁾, 齋藤太郎^{2,3)}, 大西 眞^{2,4)}, 丸山 智⁵⁾¹⁾ 新潟県立吉田病院歯科口腔外科 (主任: 堀野一人歯科部長)²⁾ 長岡赤十字病院歯科口腔外科 (主任: 飯田明彦歯科口腔外科部長)³⁾ 新潟大学大学院医歯学総合研究科顎顔面口腔外科学分野 (主任: 高木律男教授)⁴⁾ 立川メディカルセンター立川総合病院歯科口腔外科 (主任: 田辺啓太主任医長)⁵⁾ 新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔病理学分野 (主任: 程君准教授)

A case of salivary duct carcinoma arising in maxilla

Kazuhito Horino¹⁾, Takanori Kobayashi²⁾, Akihiko Iida²⁾, Taro Saitoh^{2,3)}, Makoto Ohnishi^{2,4)},
Satoshi Maruyama⁵⁾¹⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Niigata prefectural Yoshida Hospital (Chief: Dr. Kazuhito Horino)²⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Nagaoka Red Cross Hospital (Chief: Dr. Akihiko Iida)³⁾ Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences (Chief: Prof. Ritsuo Takagi)⁴⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Tachikawa General Hospital, Tachikawa Medical Center (Chief: Dr. Keita Tanabe)⁵⁾ Division of oral pathology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences (Chief: Associate Prof. Jun Cheng)

平成 29 年 3 月 30 日受付 平成 29 年 5 月 15 日受理

Abstract

Salivary duct carcinoma (SDC) is an uncommon malignant tumor that tends to arise in the major salivary glands. We present an extremely rare case of SDC arising in the maxilla of a 64-year-old man. The primary origin of the tumor was not well defined, but the anatomical site of the tumor suggested that it had possibly originated from the submucosal gland of the maxillary sinus, the nasal cavity, or the palate gland. Resection was difficult owing to the extensive invasion of the tumor, therefore, concurrent chemoradiotherapy and subsequent chemotherapy were administered and a clinical complete-response was obtained. However, 5 month after completion of treatment, a metastasis to the cervical lymph nodes was diagnosed. Radical neck dissection was performed. Further intensive follow-up may be required because of the highly malignant nature of SDC.

Key Words

salivary duct carcinoma
maxillary sinus
palate gland
concurrent chemoradiotherapy
complete-response

和文抄録

唾液腺導管癌は主に耳下腺など大唾液腺に生じるまれな悪性腫瘍で、小唾液腺やその他の分泌腺原発例の報告は極めて少ない。今回われわれは64歳男性の上顎に生じた唾液腺導管癌を経験した。腫瘍の解剖学的位置から、原発は上顎洞や鼻腔の粘液腺あるいは口蓋腺であると考えられたが、特定することはできなかった。手術が困難な進行癌であることから、化学放射線同時併用療法、さらに追加で補助的化学療法を行った。臨床的に一旦は完全寛解が得られたかに思われ経過良好であったが、補助化学療法終了5ヶ月後に左上内頸静脈リンパ節に転移を認め、頸部リンパ節郭清術を要した。高悪性唾液腺導管癌であるため、今後も厳重な経過観察が必要と思われる。

キーワード

唾液腺導管癌
 上顎洞
 口蓋腺
 化学放射線同時併用療法
 完全寛解

【緒 言】

唾液腺導管癌 (Salivary Duct Carcinoma : 以下 SDC) は 1968 年に Kleinsasser ら¹⁾ によって報告された唾液腺悪性腫瘍の一つである。耳下腺に多く発生し、小唾液腺やその他の分泌腺での発生は稀である。本疾患は非常に悪性度が高く、治療法も確立していない。今回、我々は原発部位を特定することはできなかったが、上顎に発生した SDC で、化学放射線同時併用療法が奏効し、臨床的に一旦は腫瘍を消失し得たかに思われた症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

【症 例】

患者：64 歳，男性。
 初診：2013 年 9 月。
 主訴：右頬部と口蓋の腫れ。
 既往歴：40 歳台に事故により右手第 123 指を切断。63 歳から高血圧症にて降圧剤の内服治療中。
 家族歴：特記事項なし。
 現病歴：2013 年 4 月，口蓋後縁の痛みを主訴に，某歯科医院を受診。右側硬口蓋軟口蓋移行部に潰瘍を認めたため，義歯適合不良，および褥瘡性潰瘍との臨床診断にて，旧義歯の調整後，新たに義歯を製作し治療を終了した。同年 9 月に，右側口蓋および右側頬部の腫脹が出現したため同院を再来したところ潰瘍が残存していたため，腫瘍性病変の可能性を指摘され当科を紹介にて初診した。
 現症：
 全身所見：身長 159 cm，体重 58.5 kg。栄養状態は良好。
 口腔外所見：右側頬部にびまん性腫脹が認められ，顔貌は左右非対称を呈していた。同部に圧痛や自発痛はなかったが，右側頬部皮膚に知覚鈍麻が認められた。開口量は 37mm と軽度開口障害を認めた。また右側上内頸静脈リンパ節は母指頭大に腫大していた。
 口腔内所見：上顎は多数歯が欠損し，部分床義歯を装着していた。右側硬口蓋軟口蓋移行部に穿掘性の不整形潰瘍を認めた。周囲は発赤し，軽度に腫脹して硬結を伴っていた (写真 1)。潰瘍と部分床義歯床縁との接触はなかった。

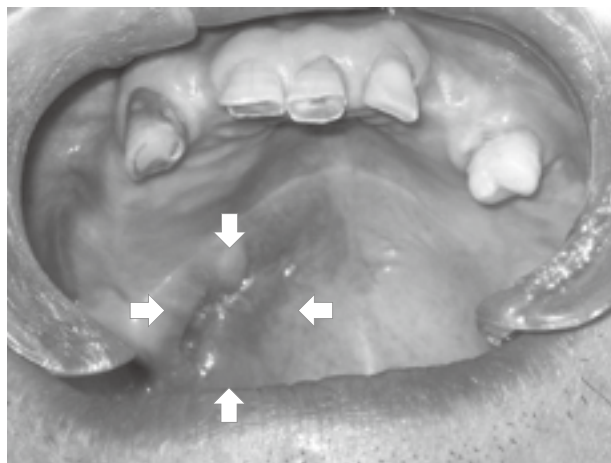


写真 1. 初診時口腔内所見
 右側硬口蓋軟口蓋移行部に穿掘性の不整形潰瘍を認める

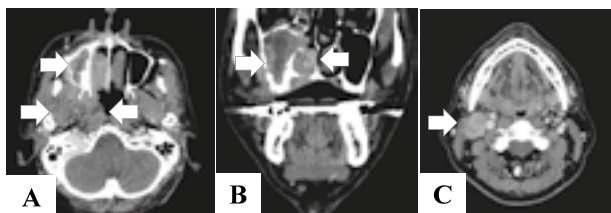


写真 2. 治療前の造影 CT 画像 (2013. 10)
 2A : 水平断原発巣
 2B : 前額断原発巣
 2C : 腫大した頸部リンパ節

画像所見：造影 CT では右側上顎洞に不均一に造影される充実性組織が充満し，周囲骨を破壊しながら，鼻腔および口蓋に浸潤していた。後方は傍咽頭間隙から上咽頭壁へ進展し，さらに蝶形骨洞，篩骨洞へも浸潤していた。右側頸部では上内頸静脈リンパ節が腫大し，最大径 31 mm に達していた (写真 2 A, B, C)。胸部エックス線写真では特記すべき異常所見を認めなかった。

臨床診断：右上顎洞癌 (T4bN2aM0)。

処置および経過：造影 CT にて病変の進展状況を確認後，2013 年 10 月に右側口蓋の潰瘍部および右側上顎洞から生検を行い，唾液腺導管癌の診断を得た。画像上，腫瘍が広範に周囲組織に進展していることから切除不能進行癌と判断し，集学的治療を目的に長岡赤十字病院歯科口腔外科を紹介した。同院にて 2013 年 11 月～12 月に原発巣および右側頸部に計 60 Gy の放射線照射 (リニアック外照射) とドセタキセル・シスプラチン・5-Fu (TPF)

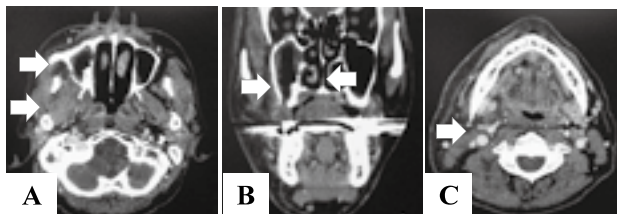


写真3. 治療後の造影CT画像 (2014. 4)

- 3A : 水平断原発巣
 3B : 前額断原発巣
 3C : 著明に縮小した頸部リンパ節

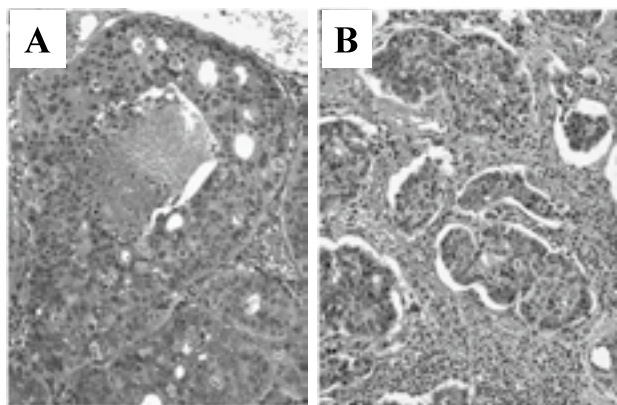


写真4. 病理組織像

- 4A : 特徴的なコメド中心壊死巣 (HE 染色, × 200)
 4B : 特徴的な微小乳頭状構造 (HE 染色, × 200)

療法 (60mg/m²・60mg/m²・300mg/m²) 2 コースを同時併用し、放射線治療終了後にはさらに2014年1月～3月に TPF 療法 (60mg/m²・60mg/m²・600mg/m²) を2コース追加施行した。化学放射線同時併用療法1コース終了時点の造影CTにおいて上顎洞内の腫瘍の内部壊死を認めたため、2013年12月に上顎洞の開洞術を施行し、上顎洞内の壊死組織を可及的に除去した。病理組織学的検索では壊死組織中にわずかに腫瘍細胞が残存しているとの結果であった。TPF療法4コース終了時点で上顎洞および鼻腔に充満していた腫瘍は完全に消失し、転移リンパ節も著明に縮小していた(写真3A, B, C)。画像的には完全奏効と判断され、治療終了後、当院へ逆紹介となった。リンパ節転移を伴う広範な進行癌であったこと、高悪性のSDCであったことから、後続治療としてテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(以下S-1)内服による補助化学療法を2014年4月～2016年3月まで2年間施行した。補助化学療法施行中は転移、再発を疑う所見は認めなかったが、終了後5ヶ月経過した2016年8月に左上内頸静脈リンパ節への転移が判明し、再度、長岡赤十字病院歯科口腔外科に転院し、左側全頸部郭清術を行った。術後の化学放射線同時併用療法としての TPF 療法は患者自身が拒否したことから S-1 内服と併せ 50Gy の左側頸部への照射

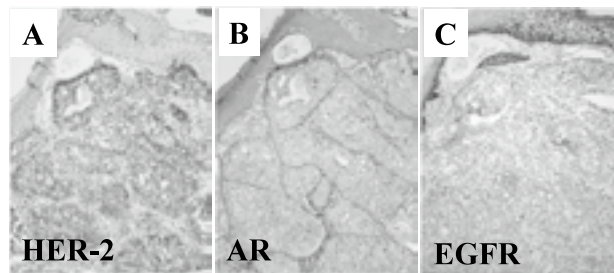


写真5. 免疫組織化学的所見

- 5A : HER2は強陽性を呈している (× 100)
 5B : ARは一部において陽性だが、陽性率は10%程度にとどまる (× 100)
 5C : EGFRは一部において陽性だが、陽性率は10%程度にとどまる (× 100)

とした。その後、2017年1月からS-1内服による補助化学療法を再開し、現在まで経過観察を継続中である。病理組織学的所見：腫瘍は粘膜上皮直下から深部にかけて充実性に増殖し、狭小な線維性間質で囲繞された類円形胞巣を形成していた。胞巣内には篩状ないし腺管構造を含んでおり、一部には特徴的なコメド中心壊死巣(写真4A)や微小乳頭状の増殖パターンを示す部分も認められた(写真4B)。免疫組織化学的には腫瘍細胞は汎ケラチン(Deco製, Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin (AE1/AE3)), ケラチン19陽性で明らかな導管上皮分化を示し、またKi67免疫陽性細胞は30%から60%程度を占め、増殖能の高さがうかがえた。SDCで特徴的に免疫陽性となるHuman epidermal growth factor receptor 2 (HER-2)は強陽性であったが(写真5A), Epidermal growth factor receptor (EGFR), Androgen receptor (AR)は陽性率が10%程度の部分的陽性にとどまった(写真5B, C)。病理組織学的診断：唾液腺導管癌(SDC)。

【考 察】

SDCは1968年にKleinsasserら¹⁾によって初めて報告された唾液腺悪性腫瘍の一つで、病理組織学的には浸潤性乳管癌に類似した組織像を呈して極めて予後が不良であることが知られている。悪性型として発生するde novo型のほか、多形腺腫由来癌の癌腫成分としてみられるSDCもあり、その正確な発生頻度は不明であるが、一般には稀とされている。多くの症例を集めた臨床統計報告は少ない中、Masubuchiら²⁾は32例のSDCで平均年齢は59歳、男性の割合が84%、Lewisら³⁾は26例のSDCで平均年齢が66歳、男性の割合85%と報告している。自験例は64歳男性であり、報告とほぼ一致していた。発生部位については大唾液腺、特に耳下腺での発生が多いとされ、Masubuchiら²⁾は32例中30例(耳

表1 本邦における小唾腺液腺やその他の分泌腺原発の唾液腺導管癌症例

No.	著者	発表年	性別	年齢	部位	治療	転帰(初回治療 or 診断からの生存期間)
1	Suzuki et al ⁷⁾	1999	男性	56	臼後部	S	生存(72ヶ月)
2	川瀬ら ⁴⁾	2001	男性	55	口蓋	S+CT+RT	原病死(24ヶ月)
3	三戸ら ⁸⁾	2005	男性	66	上顎歯肉	S	担癌生存(11ヶ月)
4	Higo et al ¹¹⁾	2007	男性	73	副鼻腔	なし	担癌生存(6ヶ月)
5	Kusuyama et al ⁵⁾	2012	男性	82	口蓋	S	生存(24ヶ月)
6	Yoshida et al ⁶⁾	2014	男性	82	口蓋	S	生存(18ヶ月)
7	松本ら ⁹⁾	2014	女性	79	涙嚢	S+RT	担癌生存(9ヶ月)
8	吉田ら ¹⁰⁾	2015	女性	不明	頬粘膜	不明	不明
9	自験例	2017	男性	63	上顎	S+CT+RT	生存(42ヶ月)

S : Surgery, CT : Chemotherapy, RT : Radiotherapy

下腺 25 例, 顎下腺 4 例, 舌下腺 1 例), Lewis ら³⁾ は 26 例全てが大唾腺液腺(耳下腺 23 例, 顎下腺 3 例)であったと報告している。小唾腺液腺あるいはその他の分泌腺での発生例は我々が渉猟し得た中では本邦においては表 1 に示すとおり, 自験例を含めて 9 例と少なかった。その内訳は口蓋が 3 例⁴⁻⁶⁾と一番多く, 臼後部⁷⁾, 上顎歯肉⁸⁾, 涙嚢⁹⁾, 頬粘膜¹⁰⁾, 副鼻腔¹¹⁾ が 1 例ずつであった。自験例は上顎に生じたものであり, 造影 CT 診査において上顎洞には不均一な造影性を示す軟組織が充満し, 周囲骨の破壊を伴って, 鼻腔, 口蓋, 篩骨洞, 蝶形骨洞にも進展していた。しかし, MRI 検査が行われていないため, 上顎洞や鼻腔の反応性粘膜肥厚と腫瘍組織を正確に判別することはできなかった。また化学放射線同時併用療法が著効して手術が回避されたため, 手術標本による十分な病理組織学的検索もできなかった。したがって, 腫瘍の進展範囲は推測の域を出ず, 原発が上顎洞や鼻腔, 鼻涙管などの粘液腺であるのか, 口蓋腺であるのかを特定することはできなかった。Higo ら¹¹⁾ の報告でも副鼻腔原発とされているが, 上顎洞や篩骨洞の粘液腺原発であるのか, 涙嚢や鼻涙管が原発であるのか, 判断できなかったと記載されている。上顎洞や鼻腔の粘液腺原発であったとしても, 口蓋腺原発であったとしても大唾腺液腺でない稀な症例と考えられた。

病理組織学的には, SDC は肉腫様型 sarcomatoid variant, 富粘液型 mucin-rich variant, 浸潤性微小乳頭型 invasive micropapillary variant の 3 型が示されている¹²⁾ が, Nagao ら¹³⁾ によると, 浸潤性微小乳頭型はより悪性度が高いと報告されている。自験例では病理組織学的には口蓋粘膜および上顎洞内から採取した生検組織のみでの検索で, 腫瘍全体は把握できていないが, いずれの標本においても浸潤性微小乳頭型と類似した所見が得られており, また脈管侵襲も明らかであったこと, 増殖活性の高さから高悪性度の病変であったことが示唆された。

治療については一般に化学療法の奏効率は低く, 治療の第一選択は手術であるが, 術後のリンパ節転移や遠隔

転移も多く, 集学的治療が必要であると考えられている。しかし, 自験例のように切除不能あるいは切除困難な進行例においては, 化学放射線同時併用療法が標準的治療法と考えられる¹⁴⁾。自験例では原発巣および頸部に計 60 Gy の外照射と TPF 療法を同時併用し, 臨床的に完全寛解が得られた。また, 八木澤ら¹⁵⁾ は耳下腺に発生した SDC に対し, S-1 が奏効した症例を報告している。我々は一次治療後に S-1 内服による補助化学療法を 2 年間追加し, その間は順調に経過した。しかし S-1 内服を終了した 5 ヶ月後に左上内頸静脈リンパ節への転移が認められ手術を要した。術後は S-1 内服を再開しているが, 今後の経過観察が重要であると考えられる。

このほか近年においては, 分子標的薬ならびにホルモン療法による新規治療法が期待されている。これは Masubuchi ら²⁾ の報告にあるように免疫組織学的に HER2, EGFR, AR の陽性率の高い SDC の特徴に注目したもので, 井口ら¹⁶⁾ は初回治療の半年後に肝臓および椎骨への転移をきたした症例に対し HER2 の選択的分子標的薬であるトラスツズマブを投与することで転移巣が縮小し, 3 年間再増大は認められなかったと報告している。しかし頭頸部癌における適応がないためにトラスツズマブ使用には倫理委員会での審議, 保険外診療による経済負担などの問題をクリアする必要がある。また, EGFR に対する選択的分子標的薬としては, 頭頸部癌に対して適応があるセツキシマブが挙げられるが, SDC に対してセツキシマブを用いて治療を行った報告はない。しかし Locati ら¹⁷⁾ は EGFR 陽性の腺様嚢胞癌などの唾液腺悪性腫瘍においてセツキシマブの有効性を報告しており, SDC に対してもその効果が期待されるものと推測される。さらに黒田らの報告¹⁸⁾ では AR 陽性 SDC に対して, bicalutamide と luprorelin acetate を用いた抗アンドロゲン療法が有効とされており, 治療の選択肢として有望と思われる。本症例においては HER2 は強陽性であったが, EGFR, AR は強陽性ではなかった。左上内頸静脈リンパ節転移については手術が可能であったが, 今後さらに局所再発やリンパ節転移, 遠隔転移などが生

じ、手術ができない状況となった際にはトラスツズマブによる治療も選択肢となる可能性があると考えられる。

予後について Lewis ら³⁾ は SDC 手術患者 25 名中、17 名 (68%) に所属リンパ節転移、16 名 (62%) に遠隔転移が認められたと報告している。5 年生存率も 30% と低く、予後不良な腫瘍であることから、今後も厳密な経過観察が必要と考えられる。

【結 語】

大唾液腺以外での発生が少ない唾液腺導管癌が上顎に生じた症例を経験した。予後不良と考えられるが、化学放射線同時併用療法が著効し、臨床的に一旦は完全寛解が得られた。その後、リンパ節転移が判明し手術を要したが、その概要と文献的考察について報告した。

【謝 辞】

稿を終えるにあたり、本症例の病理組織診断、免疫組織学的検索においてご協力をいただき、本論文のご高閣をいただいた新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔病理学分野の朔敬名誉教授、程君准教授に心から深謝申し上げます。

本論文の要旨は第 41 回公益社団法人日本口腔外科学会北日本支部学術集会 (2015 年 6 月、札幌市) において発表した。

本論文について申告すべき利益相反状態はありません。

【引用文献】

- 1) Kleinsasser O, Klein HJ, et al : Speichelgangcarcinome: eine den Milchgangcarcinomen der Brustdrüse Analoge Gruppe von Speicheldrüsentumoren. Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilk 192 : 100-115, 1968.
- 2) T Masubuchi, Y Tada, et al : Clinicopathological significance of androgen receptor, HER2, Ki-67 and EGFR expressions in salivary duct carcinoma. Int J Clin Oncol 20 : 35-44, 2015.
- 3) JE Lewis, BC McKinney, et al : Salivary duct carcinoma. Clinicopathologic and immunohistochemical review of 26 cases. Cancer 77 : 223-230, 1996.
- 4) 川瀬哲人, 風岡宣暁, 他 : 上顎に発現した唾液腺導管癌 (Salivary duct carcinoma) の 1 例. 日口外誌 47 : 236-239, 2001.
- 5) Kusuyama Y, Takeuchi N, et al : Salivary duct carcinoma of the palate. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol 24 : 63-66, 2012.
- 6) Yoshida S, Kamatani T, et al : Primary minor salivary gland salivary duct carcinoma at palate: A radiological investigation and review of the literature. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol 26 : 356-358, 2014.
- 7) Suzuki H, Hashimoto K : Salivary duct carcinoma in the mandible. report of a case with immunohistochemical studies. Br J Oral Maxillofac Surg 37 : 67-69, 1999.
- 8) 三戸克彦, 加島健司, 他 : 口腔内に発生した唾液腺導管癌の 1 例. 診断病理 22 : 149-152, 2005.
- 9) 松本晃治, 有方雅彦, 他 : 涙囊原発腺癌症例. 頭頸部外科 24 : 155-159, 2014.
- 10) 吉田遼司, 平木昭光, 他 : 口腔小唾液腺腫瘍 73 症例の臨床統計学的検討. 口腔腫瘍 27 : 127-134, 2015.
- 11) Higo R, Takahashi T, et al : Salivary duct carcinoma in the sinonasal tract. Eur Arch Otorhinolaryngol 264 : 561-563, 2007.
- 12) Barnes L, Eveson JW, et al. (eds.) : World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Head and Neck Tumours. Chapter 5 Tumours of the Salivary Glands. IARC Press, Lyon, 2005, p209-281.
- 13) Nagao T, Gaffey TA, et al : Invasive micropapillary salivary duct carcinoma: A distinct histologic variant with biologic significance. Am J Surg Pathol 28 : 319-326, 2004.
- 14) Dulguerov P, Jacobsen MS, et al : Nasal and paranasal sinus carcinoma : are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. Cancer 92 : 3012-3029, 2001.
- 15) 八木澤潤子, 青木一充, 他 : 耳下腺開口部に生じた唾液腺導管癌の 1 例. 日口外誌 61 : 585-590, 2015.
- 16) 井口福一郎, 谷口善知, 他 : トラスツズマブによる分子標的治療が著効した転移性唾液腺導管癌例. 日耳鼻 117 : 1108-1114, 2014.
- 17) LD Locati, P Bossi, et al : Cetuximab in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: A phase II study. Oral Oncol 45 : 574-578, 2009.
- 18) 黒田裕行, 櫻井環, 他 : 抗アンドロゲン療法と化学療法が奏効した進行唾液腺導管癌の 1 例. 癌と化学療法 38 : 627-630, 2011.