

上唇に生じた明細胞癌NOSの1例

尾原 清司¹⁾ 片山 暁恵¹⁾ 大沼 秀行²⁾ 榎本 庸佑¹⁾

概要：【緒言】明細胞癌NOSは淡明な胞体を有する単一な腫瘍細胞の増殖よりなる低悪性度腫瘍とされ、発生頻度は低く、その報告例は少ない。今回われわれは上唇に生じた明細胞癌NOSの1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。【症例】患者は32歳、女性。初診の1年以上前より上唇の腫瘍を自覚するも症状無いため放置していた。近歯科を受診した際に精査を勧められ、紹介受診した。上唇に13×10mm大の弾性硬で境界明瞭、無痛性の粘膜下腫瘍を認めた。MRIでは境界明瞭な楕円形の内部が多房性の腫瘍を認め、T1強調画像で低信号、T2強調画像では高信号を呈していた。【処置および経過】上唇唾液腺腫瘍の診断のもと、全身麻酔下に腫瘍摘出術を施行した。摘出標本は淡明な胞体を持つ腫瘍細胞の充実性増殖を認め、明細胞癌NOSと診断された。術後3年2か月を経過し、再発はない。【結語】今回われわれは、上唇に生じた明細胞癌NOSの1例を経験したので報告した。

索引用語：明細胞癌NOS, 唾液腺腫瘍, 口唇

A case of clear cell carcinoma, not otherwise specified (NOS) of the upper lip

Seiji OBARA¹⁾ Akie KATAYAMA¹⁾ Hideyuki OHNUMA²⁾ and Yosuke ENOMOTO¹⁾

Abstract : Clear cell carcinoma, not otherwise specified (NOS) is rare and considered to be a low grade malignancy. This tumor is one of the new additions to the 2005 World Health Organization (WHO) classification of salivary gland tumors. We report a case of clear cell carcinoma, NOS of the upper lip. A 32-year-old female was admitted to our hospital with complaint of a mass in the upper lip. The mass was elastic hard and measured 13×10mm in diameter. The clinical diagnosis was a benign salivary gland tumor, and the tumor was surgically enucleated under general anesthesia. The histopathological diagnosis was clear cell carcinoma, NOS. At present, there has been no evidence of recurrence or metastasis. We report this case with some literature review.

Key words : clear cell carcinoma, not otherwise specified (NOS), salivary gland tumor, lip

緒 言

明細胞癌NOSは唾液腺腫瘍の中で、淡明な胞体を示す単一な腫瘍細胞の増殖よりなる低悪性のまれな癌とされている¹⁾。今回われわれは上唇に生じた明細胞癌NOSの1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：32歳、女性。
主 訴：上唇腫瘍。
既往歴：特記事項なし。
家族歴：特記事項なし。
現病歴：初診の1年以上前より上唇の腫瘍を自覚するも疼痛など症状無く、明らかな増大を感じなかった

1) 島根県立中央病院 歯科口腔外科
2) 島根県立中央病院 病理組織診断科

1) Division of Dental and Oral Surgery, Shimane Prefectural Central Hospital
2) Department of Pathology, Shimane Prefectural Central Hospital

ため放置。近歯科医院を受診した際に精査を勧められ、当科紹介初診となった。

現 症

全身所見：体格は中等度，栄養状態は良好。

口腔外所見：顔貌は左右対称，顎下リンパ節および頸部リンパ節の腫脹，圧痛は認めなかった。

口腔内所見：上唇に13×10mm大の弾性硬で境界明瞭，無痛性の粘膜下腫瘍を認めた。腫瘍は可動性良好で癒着は認めなかった。

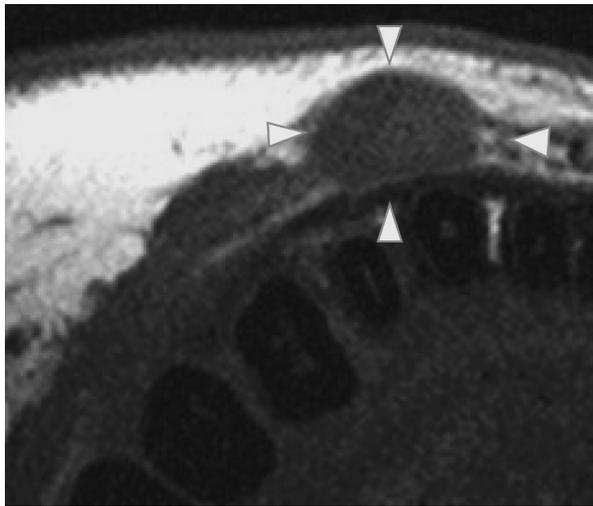
MRI所見：右上唇に上下11mm，左右12mm，前後

8mmの境界明瞭，楕円形の多房性腫瘍を認めた。T1強調画像で低信号，脂肪抑制T2強調画像で高信号を呈していた（写真1）。

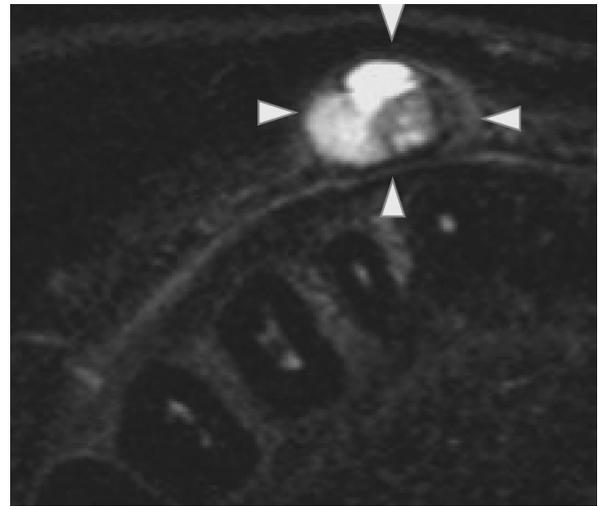
臨床診断：上唇唾液腺腫瘍。

処置：多形腺腫などの唾液腺良性腫瘍を疑い，全身麻酔下に上唇腫瘍摘出術施行した。上唇粘膜を切開すると，腫瘍と周囲筋層との境界は明瞭で，周囲組織から比較的容易に鈍的な剥離が可能で，腫瘍を一塊として摘出した。腫瘍の大きさは14×12mmで，類球形，弾性硬であった（写真2）。

病理組織学的所見：淡明な胞体を持つ腫瘍細胞の充



T1強調画像



脂肪抑制T2強調画像

写真1 MRI像（水平断）：右上唇に上下11mm，左右12mm，前後8mmの境界明瞭，楕円形の多房性腫瘍を認めた（矢頭）。T1強調画像で低信号，脂肪抑制T2強調画像で高信号を呈していた。

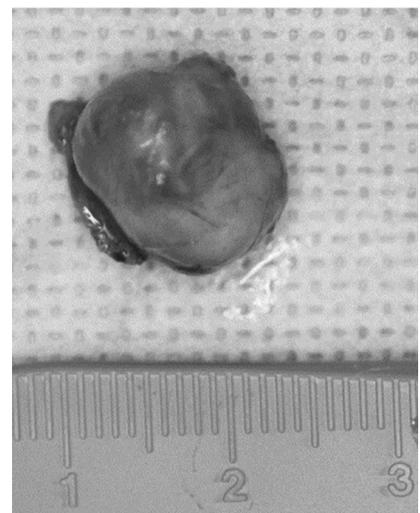


写真2 手術時所見および摘出腫瘍：腫瘍と周囲の境界は明瞭で，周囲組織からの剥離は比較的容易であり，腫瘍を一塊として摘出した。腫瘍の大きさは約14×12mmで，被膜と思われる組織に包まれた弾性硬の腫瘍であった。

実性増殖を認め、背景には硝子化間質を伴っていた(写真3)。細胞質内にはPAS染色陽性でジアスターゼ処理にて消化される豊富なグリコーゲン顆粒を有していた(写真4)。免疫染色では上皮系マーカーであるAE1/AE3, CK5/6, p40, p63が陽性であることから扁平上皮系分化が示唆された。一方、筋上皮系マーカーであるS-100, カルポニン, GFAPは陰性のため、筋上皮分化を示す腫瘍は否定的であった。またCD10が陰性のため、腎細胞癌(淡明細胞型)の転移は考えにくく、Melan AかつHMB-45が陰性であることから、悪性黒色腫も否定された。以上、総合して明細胞癌

NOSと病理診断した(表1,2)。

病理組織診断：明細胞癌NOS。

術後経過：良性唾液腺腫瘍を念頭に治療を行ったため、安全域を設けた切開は行えていないが、本腫瘍は低悪性度で遠隔転移・腫瘍死はまれとされており、反応性被膜で覆われていた断端検索も陰性、静脈・リンパ管侵襲も認めなかったため、追加治療は行わず慎重に経過観察の方針とした。

術後3年2か月経過した現在、再発を認めず経過良好である。

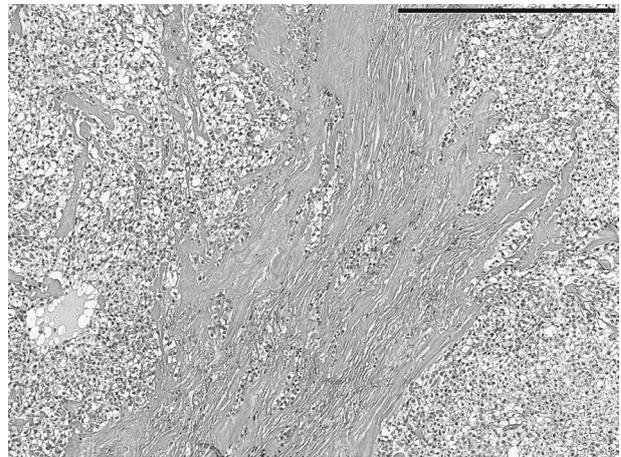
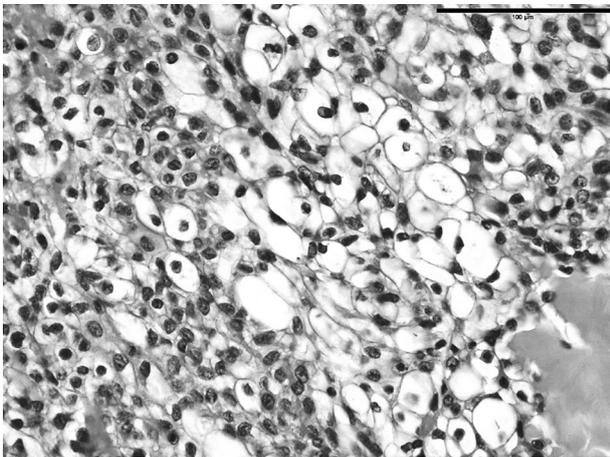


写真3 摘出標本HE染色像：淡明な胞体を持つ腫瘍細胞の充実性増殖を認め、背景には硝子化間質が見られる。

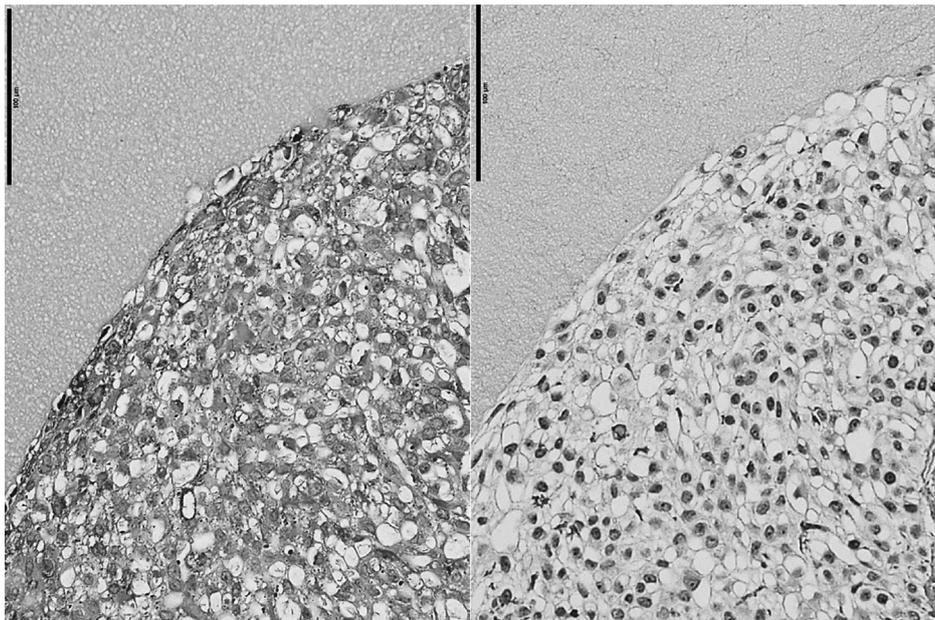


写真4 免疫染色像(PASおよびそのジアスターゼ処理)：細胞質内にはPAS染色陽性でジアスターゼ処理にて消化される豊富なグリコーゲン顆粒を有した。

表1 自験例の免疫染色結果一覧

AE1/AE3(+)	S-100 (-)
CK19(+)	Calponin (-)
CK5/6(+)	GFAP (-)
p40(+)	CD10 (-)
p16(+)	Melan A (-)
p63(+)	HMB-45 (-)
vimentin (focal+)	Ki-67 index (2-4%)
RCC marker (focal+)	

表2 鑑別を有する明細胞性腫瘍とその主な鑑別点

	グリコーゲン	p63	S-100	RCC	Melan-A
自験例	+	+	-	focal +	-
明細胞癌 NOS	+	+	-	-	-
上皮筋上皮癌	+	+	+	-	-
粘表皮癌	+	+	-	-	-
筋上皮腫	+	+	+	-	-
筋上皮癌	+	+	+	-	-
多形腺腫		+	+	-	-
腺房細胞癌	-	-	+ / -	-	-
オンコサイトーマ	+	-	-	-	-
脂腺癌	-	+	-	-	-
転移性腎細胞癌		-	-	+	-
転移性悪性黒色腫	-	+	-	+	

考 察

明細胞癌 NOS は淡明な細胞質を有する均一かつ単一な腫瘍細胞が増殖する腫瘍で、WHO 分類 2005 年版では clear cell carcinoma, NOS, AFIP アトラス 第 4 版では (hyalinizing) clear cell adenocarcinoma の名称で記載されている^{1,2)}。発生頻度は低く、AFIP のデータによれば全唾液腺腫瘍の 1.2%、悪性唾液腺腫瘍の 2.4% とされている²⁾。小唾液腺に好発し、口蓋例が最も多く、舌、口唇、頬粘膜、口底や臼後部などに発生し³⁾、緩徐な増大を示す無痛性腫瘍として自覚される。唾液腺腫瘍ではさまざまな組織において淡明細胞が優勢に出現しうるため、診断にあたっては他の明細胞性腫瘍の組織学的特徴を有さないことが診断の定義となる。鑑別すべき疾患として、粘表皮癌、腺房細胞癌、上皮筋上皮癌、筋上皮腫、筋上皮癌、転移性腎細胞癌、悪性黒色腫などがあげられ、慎重な判断が必要である。

診断の定義として、1) シート状・索状・島状の充実性胞巣、2) 被膜を欠如し、境界不明瞭な浸潤性増殖を示す、3) 細胞質は淡明で、豊富なグリコーゲン

顆粒を伴う、4) 核は濃縮性で異型は軽度、分裂像は稀^{1,2,4,5)}、とされているが、免疫染色の染色性も重要であり、5) 免疫染色では陽性：CK, EMA, p63, p40, p16, CEA, 陰性： α SMA, calponin, GFAP, S-100, vimentin などがあげられる。

自験例では画像診断など臨床的所見をもとに摘出術を選択したが、その妥当性を検討した。MR 像で周囲との境界が明瞭で、臨床診断で唾液腺腫瘍と判断し、特に上唇にも好発する多形腺腫がもっとも疑われたこと、唾液腺腫瘍と判断される際にはその被膜を破損しないように、生検をせず摘出が選択されることも多いことが治療の選択を決定した因子である。本腫瘍は被膜を有しないとされているが、摘出標本では、組織学的に反応性の被膜と考えられた膜に覆われていた。このことが幸いし、一塊として摘出でき、摘出された組織の検索された部分では反応性被膜の破綻は認めず、脈管浸潤、リンパ管浸潤も認めなかった。加えて、明細胞癌 NOS が低悪性で、外科的治療により予後比較的良好であるとされていることより、振り返っての状況となるが、過剰な治療とならず妥当であったと思わ

表3 本邦における報告例

No	年代	著者	年齢	性別	部位	治療	経過
1	2015	Yamanishi et al. ⁷⁾	52	女	頬粘膜	腫瘍切除術	術後5か月再発なし
2	2015	伊東ら ⁸⁾	84	女	口蓋	口蓋腫瘍摘出術	術後2年再発なし
3	2012	神村ら ⁹⁾	76	女	舌根部	経過観察	2年経過し、腫瘍のわずかな増大を認めるものの、明らかかな転移は認めない
4	2012	小野田ら ¹⁰⁾	59	女	頬粘膜	腫瘍切除術	術後4年再発なし
5	2010	仁村ら ¹¹⁾	78	女	口底	腫瘍摘出術	術後1年8か月再発なし
6	2009	吉田ら ¹²⁾	52	女	臼後部	腫瘍切除術	再発、リンパ節転移、肺転移し死亡
7	2009	上薮ら ¹³⁾	56	男	舌根部	腫瘍摘出術	術後20か月再発なし
8	2007	岡田ら ¹⁴⁾	45	女	臼歯部	腫瘍切除術、化学療法、放射線療法	術後2年10か月再発なし
9	2006	大橋ら ¹⁵⁾	65	男	舌根部	腫瘍切除術	術後2年10か月再発なし
10	2004	山田ら ¹⁶⁾	67	女	耳下腺	耳下腺浅葉部分切除	術後7か月再発なし
11	2004	渡邊ら ¹⁷⁾	84	女	口蓋	手術拒否のため、放射線療法、化学療法 その後、上顎部分切除術	術後5年、頸部郭清後2年6か月再発なし
12	2001	櫻井ら ¹⁸⁾	59	女	顎下部	腫瘍摘出術	再発なし
13	1999	豊田ら ¹⁹⁾	30	女	頬部	手術拒否のため、化学療法、放射線療法 その後、腫瘍切除術	3年後再発にて再度腫瘍切除、その後1年再発なし
14	1998	能登原ら ²⁰⁾	66	女	口蓋	腫瘍切除術	3年再発なし
15	1998	藤原ら ²¹⁾	66	女	口蓋	腫瘍切除術	3年6か月再発なし
16	1998	増田ら ²²⁾	46	男	耳下腺	腫瘍摘出、放射線療法	再発なし
17	1996	三浦ら ²³⁾	31	女	頬粘膜	化学療法、放射線療法後、腫瘍摘出術	詳細不明
18	1990	川上ら ²⁴⁾	35	女	口蓋	腫瘍摘出術	18か月再発なし
19	1988	平川ら ²⁵⁾	63	男	耳下腺	手術拒否のため前医にて放射線治療 意識障害改善のためのシャント術	小脳浸潤、肺転移にて死亡
20	1987	北村ら ²⁶⁾	56	男	頬粘膜	腫瘍摘出術、上頸部郭清術、化学療法	再発、リンパ節転移、肺転移し死亡
21	1987	石橋ら ²⁷⁾	69	男	口蓋	腫瘍摘出術、放射線治療	1年6か月後再発し腫瘍摘出術
22	1982	加藤ら ²⁸⁾	35	女	口腔粘膜	経過観察	肺転移死
自験例			32	女	上唇	腫瘍摘出術	3年2か月再発なし

れた。Yamanishiら⁷⁾は生検し、明細胞癌NOSの確定診断までには至らないものの、何らかの唾液腺悪性腫瘍との結果が得られた後、安全域を1cm儲けた腫瘍切除により良好な結果が得られたと報告している。唾液腺腫瘍治療の難しい側面であると考えられる。

今回われわれが渉猟しえた範囲で本邦における報告は自験例を含め23例であった(表3)⁷⁻²⁸⁾。AFIP Atlas 第4版¹⁾では明細胞腺癌(clear cell adenocarcinoma)名称として記載されている明細胞癌NOSは、富グリコーゲン腺癌(glycogen rich adenocarcinoma)、硝子化明細胞癌(hyalinizing clear cell carcinoma)や明細胞癌(clear cell carcinoma)として報告された腫瘍も含むとされている。今回渉猟したWHO分類2005年版以前の報告は、この範疇に合致している症例とした。仁村ら¹¹⁾も、2005年以前の症例も加えて臨床的検討をおこなっている。報告された症例は男性6例、女性17例と女性が多く、年齢は30歳から84歳で平均57歳だった。部位別では大唾液腺が耳下腺3例、顎下腺1例であったのに対し、口蓋が6例、頬粘膜5例、舌3例、歯肉2例、口底部1例、上唇1例、口腔粘膜の小唾液腺由来1例と82.6%が小唾液腺に発症していた。CDDPと5-FUの併用による化学療法で著明な治療効果得られたとされる報告もあるが²⁹⁾、放射線治療と化学療法に関しては確立された評価はない。外科的治療により予後は良好とされており、23例中20例に手術療法が施行され、このうち2例に再発、1例に転移、2例に再発・転移を認めた。これらの5例の再発・転移に影響したと思われる因子は、手術標本でリンパ管侵襲があった症例が1例、初期治療ですでにリンパ節転移を認めていたものが1例、腫瘍の長径が50mm以上であったものが2例あり、初診の12年前から、同部位の腫瘍に対して粘表皮癌、腺様嚢胞癌の診断のもと、複数回の手術が施行されていたものを1例認めた。このように、再発や転移を認めた過去の報告では、それに至る可能性を考える明らかな背景を有していたが、明細胞癌NOSが悪性腫瘍である事実が変わりはなく、自験例も厳格な経過観察を行っている。

結 語

32歳、女性の上唇に生じた明細胞癌NOSの1例を経験したので報告した。

謝 辞

自験例の診断に際し詳細な検討ならびに御教示を賜りました、広島大学病院 口腔検査センター 小川郁子先生、東京医科大学 人体病理学分野 長尾俊孝先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Ellis GL, Auclair PL: (Hyalinizing) clear cell adenocarcinoma. *Tumors of the Salivary Glands. AFIP Atlas of Tumor Pathology (4) (Amer Registry of Pathology)*, 2008; 301-309
- 2) 吉原俊雄: 唾液腺腫瘍の病理. 徹底レクチャー 唾液・唾液腺 (第1版) (金原出版), 2016; 155-156
- 3) 森永正二郎, 高田 隆, 長尾俊孝: 明細胞癌NOS. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 頭頸部腫瘍 I (第1版) (文光堂), 2015; 50-53
- 4) Kauzman A, Tabet Jc, Stiharu TI: Hyalinizing clear cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 112(1): e26-34
- 5) Solar AA, Schmidt BL, Jordan RCK: Hyalinizing clear cell carcinoma: case series and comprehensive review of the literature. *Cancer* 2009; 115(1): 75-83+
- 6) 長尾俊孝, 高橋礼典, 永井 毅, 他: 唾液腺. 腫瘍の鑑別に用いられる抗体 (各臓器別), 病理と臨床, 2014; 32(臨増): 92-101
- 7) Yamanishi T, Kutsuma K, Masuyama K: A case of hyalinizing clear cell carcinoma, so-called clear cell carcinoma, not otherwise specified, of the minor salivary glands of the buccal mucosa. *Case Rep Otolaryngol*, 2015; 2015: 471693
- 8) 伊東明子, 中屋宗雄, 吉原晋太郎, 他: 内視鏡下に経口的に摘出した口蓋小唾液腺由来のclear cell carcinomaの1例. *耳鼻・頭頸外科*, 2015; 87(13): 1147-1150
- 9) 神村盛一郎, 戸田直紀, 堀 洋二, 他: 舌根部 hyalinizing clear cell carcinomaの1例. *徳島県立中央病院医学雑誌*, 2013; 34: 77-80
- 10) 小野田慈美, 関 勝宏, 碓 竜也, 他: 頬粘膜に

- 発生したclear cell carcinoma, NOSの1例. 日口外誌, 2012; 58(5): 288-291
- 11) 仁村文和, 新垣敬一, 上田剛生, 他: 口底部に生じた明細胞癌NOSの1例. 日口外誌, 2010; 56(7): 432-436
 - 12) 吉田倫子, 中野雅哉, 木村俊介, 他: 臼後部に発生した明細胞癌の一例. 愛院大誌, 2009; 47(2): 133-137
 - 13) 上菌健一, 伊藤 彩, 小山徹也, 他: 舌根部clear cell carcinomaの1例. 耳鼻と臨床, 2009; 55(2): 79-85
 - 14) 岡田みわ, 君塚 哲, 熊本裕行, 他: 臼後部に生じた明細胞癌NOSの1例. 日口外誌, 2007; 53(7): 449-453
 - 15) 大橋正嗣, 加藤孝邦, 飯田 誠, 他: Set back tongue flapにて再建した舌根部Hyalinizing clear cell carcinomaの1症例. 耳鼻展望, 2006; 49(1): 24-29
 - 16) 山田浩二, 愛場庸雅, 久保武志, 他: 耳下腺clear cell adenocarcinoma例. 耳鼻臨床, 2004; 97(3): 239-244
 - 17) 渡邊 哲, 神谷祐司, 神野洋輔, 他: 口蓋部に発生し頸部リンパ節に後発転移を認めた硝子化明細胞癌の1例. 日口外誌, 2004; 50(1): 15-18
 - 18) 櫻井結華, 江崎史朗: 長期の経過をたどった顎下腺明細胞癌の1症例. 耳鼻展望, 2001; 44(1): 28-32
 - 19) 豊田博紀, 山口万枝, 増本一真, 他: 13年の病悩期間後に確定診断された頬部硝子化明細胞癌の1例. 日口外誌, 1999; 48(6): 498-502
 - 20) 能登原憲司, 岡田 茂, 藤原成祥, 他: 唾液腺hyalinizing clear cell carcinomaの1例. 病院病理, 1998; 15(2): 77
 - 21) 藤原成祥, 神谷祐司, 小木信美, 他: 口蓋小唾液腺原発Hyalinizing clear cell carcinomaの1例. 日口外誌, 1998; 44(10): 811-813
 - 22) 増田信二, 北川正信: 左耳下腺淡明細胞癌 (clear cell carcinoma) の1例. 病院病理, 1998; 15(2): 111
 - 23) 三浦克敏: 13年間再発を繰り返す小唾液腺由来のHyalinizing clear cell carcinoma. 病院病理, 1996; 13(2): 140
 - 24) 川上登史, 西岡絵里子, 林 一彦: 軟口蓋原発Glycogen-rich Clear Cell Carcinomaの1例. 耳鼻・頭頸外科, 1990; 62(10): 875-880
 - 25) 平川栄一郎, 荻野哲朗, 森川智子, 他: 小脳浸潤肺転移を認めた唾液腺のclear cell carcinomaの1剖検例. 癌の臨床, 1988; 34(12): 1705-1709
 - 26) 北村完二, 麻生智義, 村瀬博文, 他: 口腔内小唾液腺に生じたGlycogen-rich clear cell adenocarcinomaの1例. 日口外誌, 1987; 33(6): 1264-1269
 - 27) 石橋敏夫, 北条 洋, 小島原将保, 他: 口蓋小唾液腺原発のclear cell carcinomaの1例. 癌の臨床, 1987; 33(8): 943-948
 - 28) 加藤高行, 金子敏郎, 北村 武, 他: 口腔内小唾液腺原発のGlycogen-Rich Adenocarcinomaの1例. 癌の臨床, 1982; 28(4): 352-355
 - 29) Grenevicki LF, Barker BF, Fiorella RM, Mosby EL: Clear cell carcinoma of the palate. Intl J Oral Maxillofac Surg 2001; 30(5): 452-454.

