

歯牙動揺を契機に発見され、口腔多発癌の経過を辿った 原発性下顎骨中心性扁平上皮癌の1例

豊留宗一郎¹ 家根旦有² 上田吉生³ 二川晃一⁴ 若狭朋子⁵
渡瀬謙仁⁶ 岩本展子¹ 根本直人¹ 長井聖武¹ 長田哲次¹

¹近畿大学奈良病院 歯科口腔外科 ²近畿大学奈良病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科

³近畿大学奈良病院 形成外科・美容外科 ⁴近畿大学奈良病院 麻酔科

⁵近畿大学奈良病院 病理診断科 ⁶近畿大学奈良病院 腎臓内科

A case of primary intraosseous squamous cell carcinoma of the mandible that was detected by tooth mobility and observed symptom of field cancerization.

Soichiro Toyodome¹, Katsunari Yane², Yoshio Ueda³, Koichi Futagawa⁴, Tomoko Wakasa⁵
Kenji Watase⁶, Noriko Iwamoto¹, Naoto Nemoto¹, Masamu Nagai¹, Tetsuji Nagata¹

¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery Kindai University Nara Hospital

²Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Kindai University Nara Hospital

³Department of Plastic and Reconstructive Surgery Kindai University Nara Hospital

⁴Department of Anesthesiology Kindai University Nara Hospital

⁵Department of Diagnostic Pathology Kindai University Nara Hospital

⁶Department of Nephrology Kindai University Nara Hospital

抄 録

原発性顎骨中心性扁平上皮癌は顎骨中心性に発生し、初期には口腔粘膜と連続性がなく、かつ他臓器からの転移ではない扁平上皮癌であると定義されている。発生頻度は口腔領域悪性腫瘍の1%以下と稀であるが、臨床症状が乏しく進行してから発見されることが多い。今回われわれは、歯牙動揺を契機に発見され、後に口腔多発癌の経過を辿ったと考えられた原発性下顎骨中心性扁平上皮癌患者を経験したためその概要を報告する。患者は64歳女性、右側舌下面の白斑を主訴に来院した。5年前に他院にて左側舌縁部の上皮内癌切除術を実施し、経過観察を受けていた。初診時に右側下顎第1大臼歯の動揺を認め、X線画像にて右側下顎骨の辺縁不整な骨吸収像を認めた。右側下顎第1大臼歯を抜歯し抜歯窩より生検を行ったところ、扁平上皮癌との診断を得たため、右側下顎骨区域切除術を実施した。その後、術後1ヶ月にて左側下顎第1大臼歯舌側歯肉、術後1年10ヶ月にて左側舌根部にそれぞれ扁平上皮癌を生じ、外科的切除を行った。現在、定期的に経過観察を行っているが、再発所見は認めず経過している。顎骨中心性癌は無症状に経過し発見が遅れることが多いが、可及的早期に診断するために、複数の検査を速やかに実施し多角的に判断することが重要と考えられた。また、口腔領域の悪性腫瘍では口腔多発癌を発症する可能性があり、原発性下顎骨中心性扁平上皮癌でも注意を要することが示唆された。

Key words : 原発性顎骨中心性扁平上皮癌, 顎骨中心性癌, 口腔多発癌, field cancerization

緒 言

顎口腔領域における悪性腫瘍では、その多くが口腔粘膜面に生じる扁平上皮癌である。一方、発生頻度は口腔領域悪性腫瘍の1%以下と稀ではあるものの¹⁻³、顎骨中心性に悪性腫瘍を生じた症例（以下顎骨中心性癌）が報告されている。これらは臨床的な所見が乏しいまま経過し、歯牙動揺等の臨床症状が顕在化した際にはすでに広範囲に進行していることが多く、診断治療に苦慮する点が多い。また、口腔癌では3~10%程度の確率で口腔多発癌を生じることが指摘されているが^{4,5}、そのほとんどが粘膜面に生じた悪性腫瘍であり、顎骨中心性癌を含む症例の報告は見られない。

今回われわれは、歯牙動揺を契機に発見され、後に口腔多発癌の経過を辿った原発性下顎骨中心性扁平上皮癌患者を経験し、その診断や臨床上の注意点について若干の知見を得たためその概要を報告する。

症例

患者：64歳、女性。

初診：20XX年10月。

主訴：右側舌下面の白斑。

既往歴：常染色体優性多発性嚢胞腎による慢性腎臓病ステージG5D（2014年4月から血液透析導入）、左側舌縁部上皮内癌切除（2013年5月他院）、高血圧症

家族歴：特記事項なし。

現病歴：20XX-5年、他院にて左側舌縁部白斑に対し切除を行ったところ、上皮内癌であったため経過観察を行っていた。特に再発等は指摘されなかったものの、歯科治療目的に近歯科受診したところ、右側舌下面の白斑を指摘され当科紹介となった。

現症：

口腔外所見：顔貌左右対称、下唇オトガイ部皮膚に知覚鈍麻は認めなかった。

口腔内所見：右側舌下面に境界不明瞭な白斑を認めた。右側下顎第1大白歯周囲歯肉は平滑で、明らかな異常所見は見られなかった。（写真1）

初診時パノラマX線所見：右側下顎第1大白歯の周囲骨に境界不明瞭な骨吸収像を認め、X線透過像と不透過像の混在を認めた。下顎下縁は明瞭で、明らかな骨膜反応は認めなかった。（写真2）

初診時単純CT所見：右下顎枝から正中にかけて下顎下縁まで至る骨破壊像を認め、X線透過像と不透過像の混在を認めた。一部皮質骨は吸収し、連続

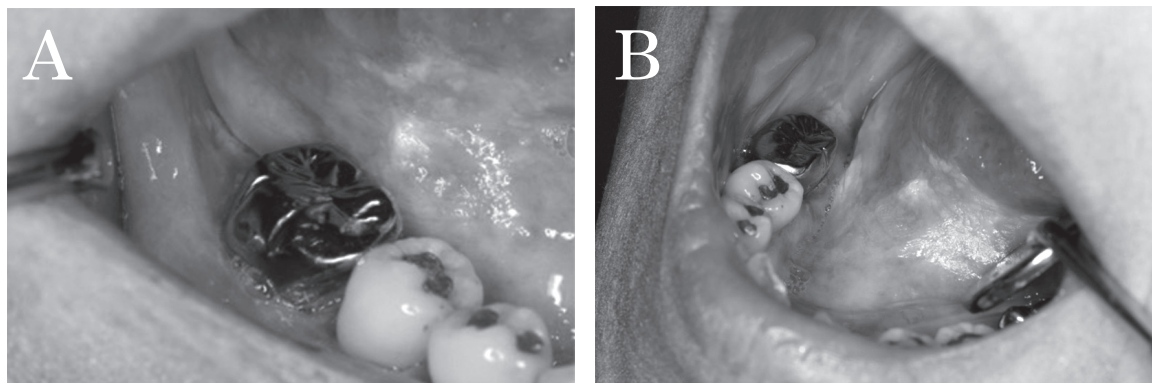


写真1. 初診時口腔内所見
右側下顎第1大白歯周囲歯肉に明らかな異常所見は認めず、右側舌下面に白斑を認めた。（A 頬側面、B 舌側面）



写真2. 初診時パノラマX線所見 右側下顎骨臼歯部に辺縁不整な骨吸収像を認めた。

性は失われていた。下顎骨周囲に明らかな骨膜反応は認めなかった。軟組織モードでは右顎下リンパ節の腫大を認めた。なお、造影剤の使用については同意が得られなかった。(写真3)

臨床検査所見：慢性腎不全による腎機能低下(CRN 7.04mg/dl)を認める他は、特記すべき異常所見は認めなかった。

初診時臨床診断：右側舌白板症、右側下顎骨骨髓炎あるいは右側下顎骨腫瘍。

初診時から生検までの経過：初診時に右側下顎臼歯の歯冠鋭縁と舌の接触を認めたため、咬合調整と鋭縁の研磨を実施。また、右側下顎第1大臼歯の動揺を認め、画像所見から顎骨内に腫瘍性病変が存在する可能性が疑われたため、同部を抜歯し抜歯窩から生検を行った。生検時、右側下顎第1大臼歯は容易に脱臼し、抜歯窩に肉芽様組織を認めたため検体として採取した。病理診断は高分化型扁平上皮癌で

あった。(写真4)

病理診断後画像所見：生検にて扁平上皮癌との診断であったため、PET-CTおよびMRI検査を追加した。

PET-CT所見：右下顎枝基部から正中にかけて顎骨内に骨融解像を認め、その領域に一致してSUVmax 8.5のFDG集積を認めた。嚢胞腎のため腎臓へのFDG集積は欠損していたが、その他に病的なFDG集積は認めず、遠隔転移や重複癌を疑う所見は認めなかった。(写真5)

単純MRI所見：右側下顎骨内部はT1強調像で低信号、T2強調像で高信号を示し、病変は右側下顎骨内を占拠し正中を超えた拡大を認めたが、大部分は骨内に局限していた。右顎下リンパ節の腫大を認めたが、リンパ節の形態は保たれており、節外浸潤を疑う所見は認めなかった。なお、頸部超音波画像検査については他院実施時に気分不良を認めたことが

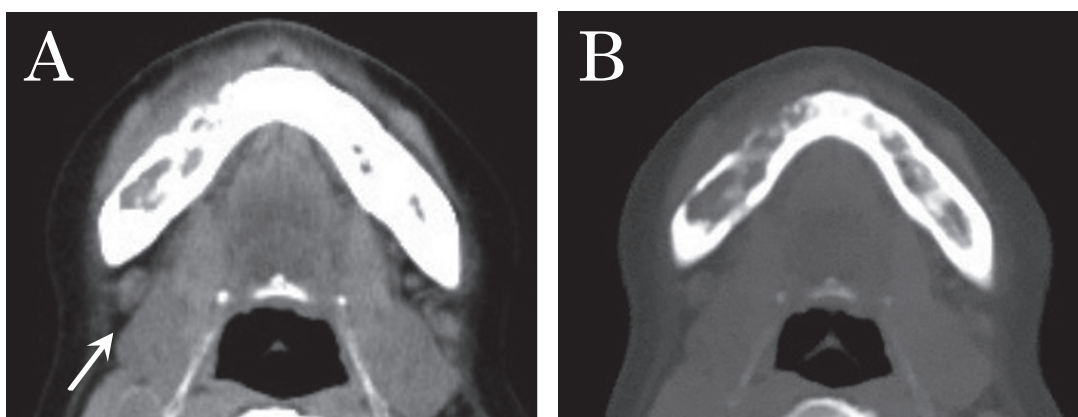


写真3. 初診時CT所見

右下顎枝から正中にかけて骨破壊像を認めた。明らかな骨膜反応は認めず、軟組織モードにて右顎下リンパ節の腫大(矢印)を認めた。(A 軟組織モード像, B 硬組織モード像)

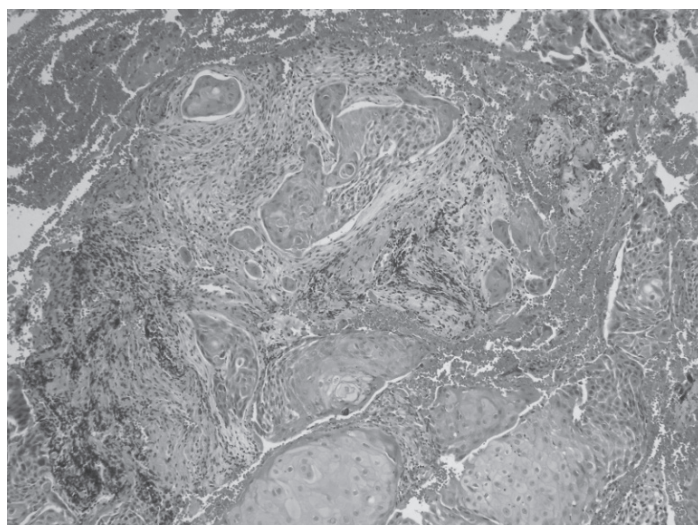


写真4. 生検時病理組織学的所見

扁平上皮類似の異型細胞による不規則な充実性胞巣形成と、明瞭な癌真珠を認め、高分化型扁平上皮癌との診断を得た。(HE染色, ×100)

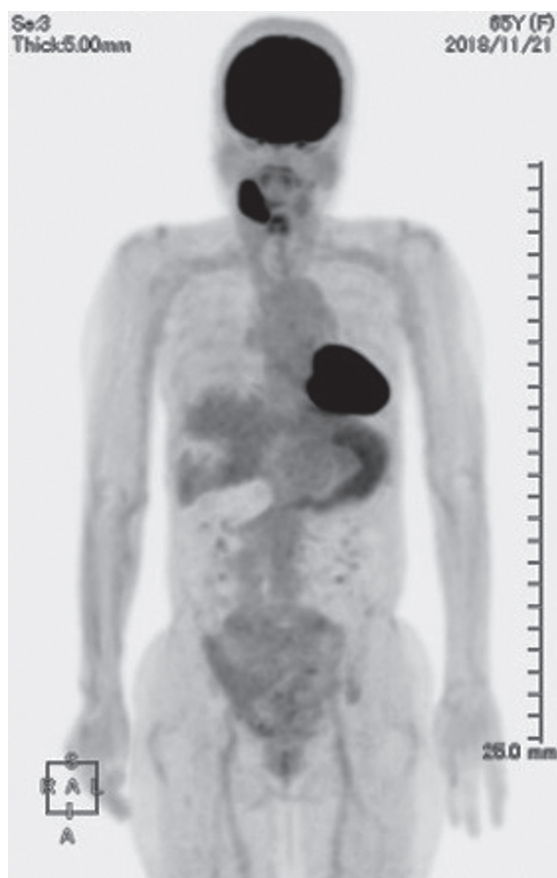


写真5. PET 所見

右側下顎臼歯部に SUVmax 8.5 の FDG 集積を認め、遠隔転移や重複癌を疑う所見は認めなかった。

あり、頸動脈洞の圧迫による一時的なものと示唆されたが、実施の同意が得られなかった。(写真6)

初回手術および経過：右側下顎骨中心性扁平上皮癌 (cT4aN1M0 に準じる) の臨床診断の下、20XX年12月13日に右側下顎骨区域切除術、右機能的全頸部郭清術、気管切開術、チタンプレートおよび大胸筋皮弁による再建術を実施した。手術時、右側下顎第1大臼歯抜歯窩は治癒不全を呈していた。左側下顎犬歯及び第一小臼歯間で下顎骨を離断し、Mandibular swing approach により術野を展開、左側下顎犬歯から右下顎切痕までの範囲で周囲軟組織を含め下顎区域切除術を実施した。その際、右側舌下面の白斑は安全域の切除範囲に含まれた。なお維持血液透析中であることから、当院腎臓内科と協議の上、術前日及び術後2日目に血液透析を行い、以降も週3回の血液透析を継続した。術後管理において抗生剤はセフォチアム塩酸塩 0.5g を1日1回投与とし、水分量や電解質のバランスに留意しながら輸液や経腸栄養を調整した。術後3日目まで ICU での鎮静管理とし、以降一般病棟にて管理した。

右側下顎部病理組織学的所見：腫大した核を有する扁平上皮類似異型細胞が数石状の大型胞巣を形成し、下顎骨内及び下顎管内への浸潤を認めた。切除断端は陰性で、頸部郭清組織にリンパ節転移所見は認めず、pT4aN0M0 に準じる中分化型原発性下顎骨中心性扁平上皮癌との診断に至った。なお切除域に含まれた右側舌下面の白斑については、明らかな異型細胞は認めなかった。(写真7)

術後経過および2回目手術：初回手術後、明らかな感染所見は認めず治癒経過良好であったが、術後1ヶ月で左側下顎第一大臼歯舌側歯頸部歯肉に表面粗造な腫瘤の形成を認めた。生検を行ったところ、扁平上皮癌との診断であったため、20XX+1年1月17日に左側下顎辺縁切除術を実施した。(写真8A)

左側下顎部病理組織学的所見：歯牙周囲に癌真珠を伴う扁平上皮様の異型細胞による腫瘍胞巣の形成を認めたが、歯槽骨には達しておらず、高分化型扁平上皮癌との診断であった。切除断端は陰性で右側下顎骨中心性癌との連続性は認めなかった。(写真8B)

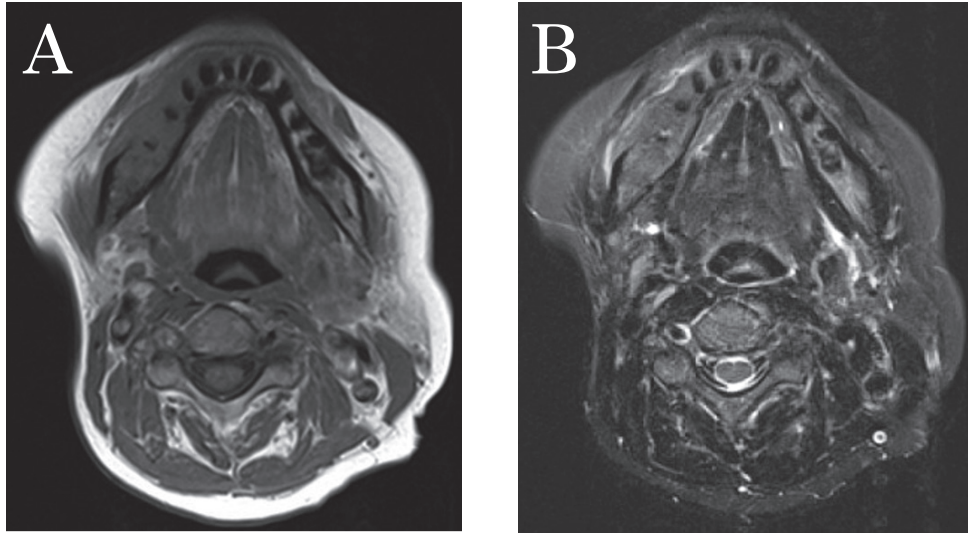


写真6. MRI 所見
右側下顎骨内に占拠性の腫瘍性病変を認めたが、大部分は骨内に限局していた。(A T1 強調像, B T2 強調 STIR 像)

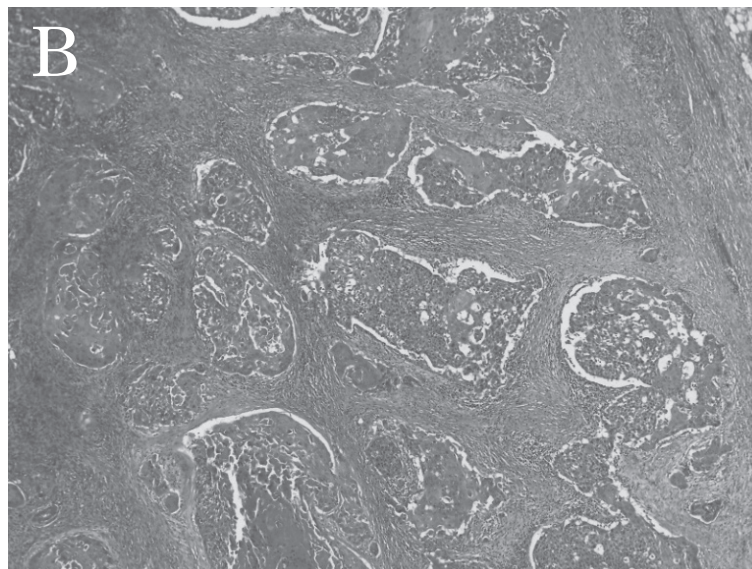
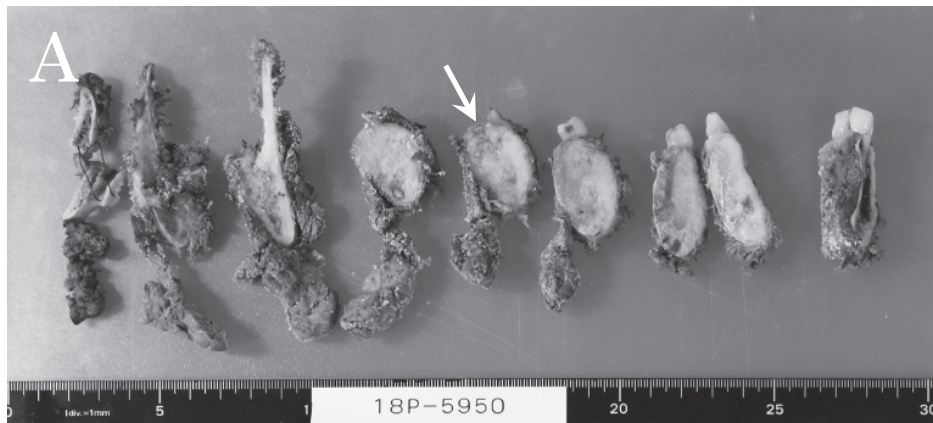


写真7. 右側下顎部病理組織学的所見
A: 切り出し標本写真；腫瘍の大部分は下顎骨内に限局していたが、抜歯窩は腫瘍組織で満たされていた。(矢印)
B: 扁平上皮類似の異型細胞が敷石状の大型胞巣を形成し、下顎骨内の浸潤増殖を認めた。(HE 染色, ×100)

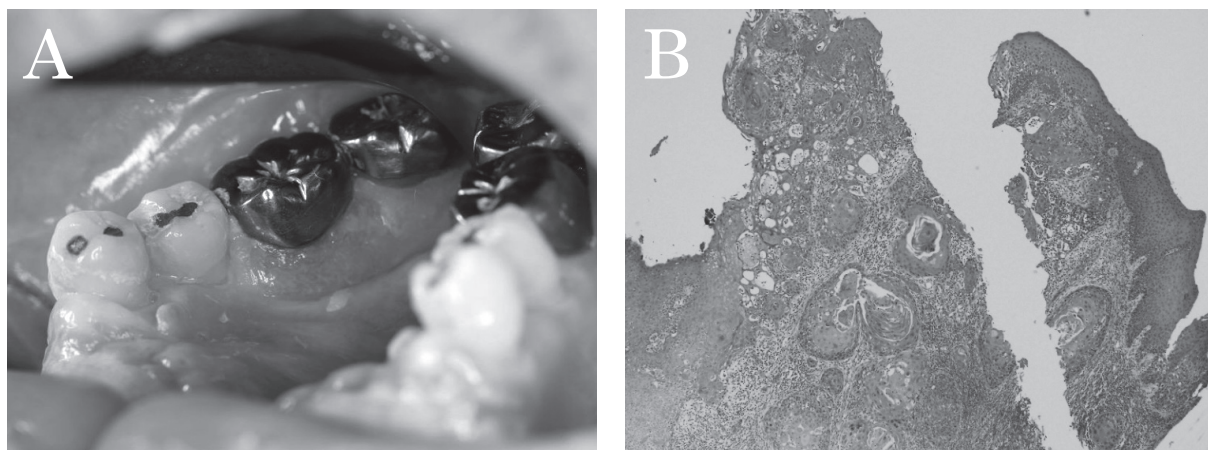


写真8. 左側下顎部口腔内所見及び病理組織学的所見

A: 口腔内写真 (ミラー像); 左側下顎第一大臼歯舌側歯頸部歯肉に表面粗造な腫瘍形成を認めた.
B: 癌真珠の形成を伴う腫瘍胞巣を認め、断端は陰性であった。(HE 染色, ×100)

術後経過および3回目手術: 2回目手術後も明らかな感染所見は認めず退院となった。その後も外来にて1ヶ月ごとの経過観察を継続し、再発転移所見は認めなかった。なお、20XX+1年3月には重複癌精査のため、上部消化管内視鏡検査を実施したが、現在に至るまで明らかな腫瘍性病変は認めていない。20XX+2年8月の経過観察にて左側舌根部に腫瘤を伴う数石状で複数の白斑形成を認めた。生検を行ったところ、扁平上皮癌との診断であったため、20XX+2年9月2日に左側舌部分切除術、腹部からの分

層植皮による再建術を実施した。(写真9A)

左側舌縁部病理組織学的所見: 腫大した核を有する扁平上皮類似異型細胞が不規則小型充実性の胞巣を形成し、粘膜下組織に留まる形で増殖し、横紋筋への浸潤は認めなかった。切除断端は陰性で低分化型扁平上皮癌との診断であった。(写真9B)

現在までの経過: 現在最終手術から約2年経過し、明らかな再発転移所見は認めていない。外来にて2ヶ月毎の経過観察を継続しており、白斑等の粘膜病変も認めず経過良好である。(写真10)

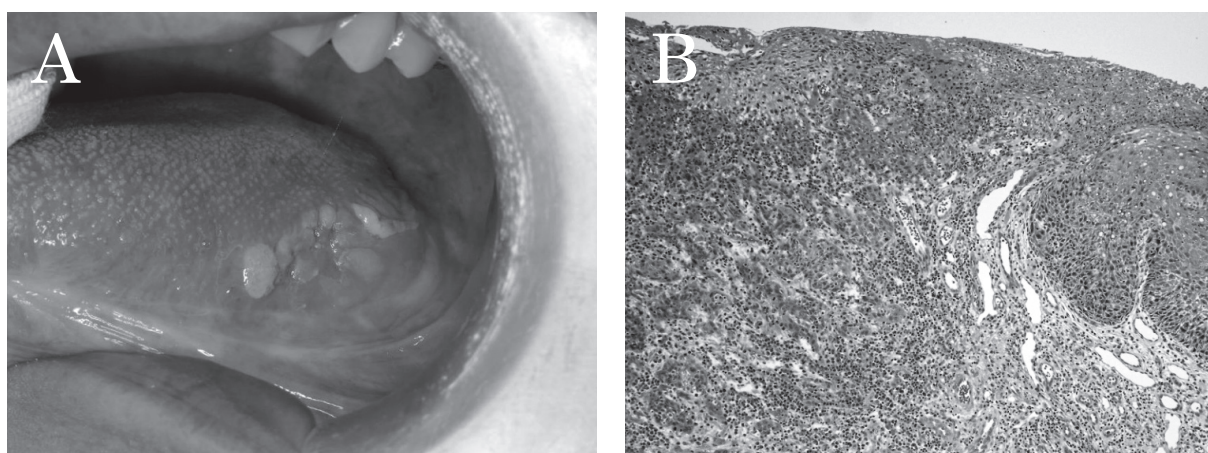


写真9. 左側舌縁部口腔内所見及び病理組織学的所見

A: 口腔内写真; 左側舌縁部後方に腫瘤を伴う数石状で複数の白斑形成を認めた.
B: 扁平上皮類似異型細胞が不規則小型充実性の胞巣を形成し、低分化型扁平上皮癌との診断を得た。切除断端は陰性であった。(HE 染色, ×100)

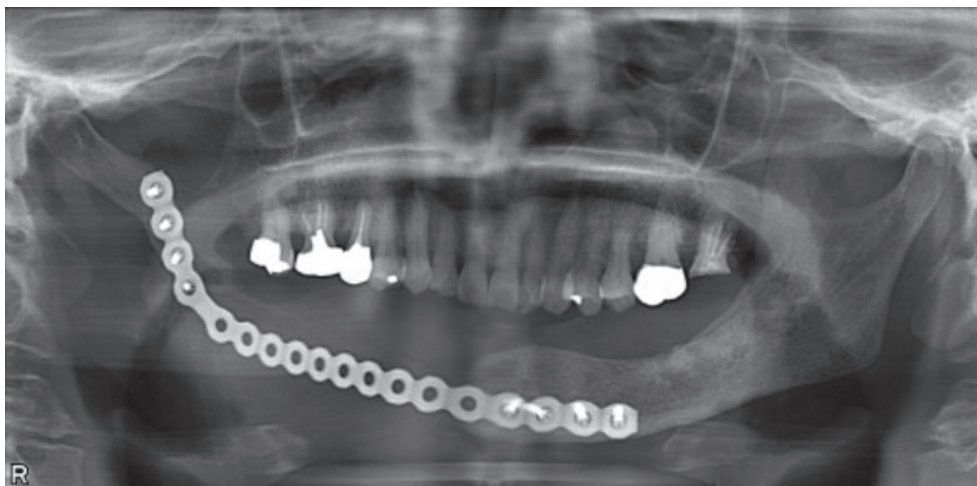


写真10. 術後パノラマ X 線所見 明らかな再発所見は認めない。

考 察

原発性顎骨中心性扁平上皮癌は2017年の WHO 歯原性腫瘍分類において、歯原性癌腫の中で他のどのタイプにも分類されない顎骨中心性に生じる扁平上皮癌であるとされており、初期には口腔粘膜と連続性がなく、かつ他臓器からの転移ではないものと定義されている⁶。顎骨中心性癌については1913年に Loos⁷によって最初の報告があり、今日に至るまで歯原性嚢胞、歯胚の残存上皮、エナメル上皮、歯原性腫瘍、迷入唾液腺等が由来組織とする報告があるが、その発生母地の確認は困難であることが多いとされている⁸⁻¹¹。また発生頻度は口腔領域悪性腫瘍の1%以下と稀であり¹⁻³、臨床的な所見が乏しいまま経過することが多いため、診断治療に苦慮する点が多い。自験例では、①過去に左側舌縁部の上皮内癌切除歴があったものの再発所見なく5年以上経過し、且つ、右舌縁部の白斑は病理所見にて悪性所見を認めなかったため、顎骨内転移は否定されたこと、②初診時に歯肉歯槽粘膜に異常所見は認めず抜歯後に治癒不全を呈し、さらに病理所見においても病変が顎骨内に限局し歯原性上皮等から発症したことが示唆されたこと、③PET-CT等の画像所見にて他臓器原発の腫瘍性病変を認めなかったこと、以上3点から顎骨中心性癌の定義に当てはまるものと判断した。

顎骨中心性癌の臨床診断については過去の報告において難しいことが指摘されている³。初期は無症状であり歯肉の異常所見も認めないことから、視診のみでの診断は不可能と考えられる。確定診断を得るために生検による病理組織学的診断が検討されるが、過去には1回の生検では診断が得られなかった症例も報告されている¹²。自験例では右側下顎第1大臼

歯の動揺が強く骨髓炎の原因歯である可能性もあることから抜歯を選択し、抜歯窩から生検を行うことで診断が得られたが、歯牙に動揺等の症状が見られない場合は、顎骨深部から検体組織を採取することが難しく、診断をより困難にする恐れが示唆される。画像診断についてはパノラマ X 線写真が有用との指摘が散見されるが^{3,13}、自験例ではパノラマ X 線及びCT画像のいずれにおいても境界不明瞭な骨吸収破壊像であり、骨髓炎との鑑別は困難であった。一方、PET-CT画像ではFDG集積が明らかであり様々な悪性腫瘍の中で顎骨中心性癌の診断においても有用であると示唆された。以上の点から、顎骨中心性癌はその病態から単一の手段では診断が難しく、骨髓炎や重度歯周炎との鑑別を視野に入れて、多角的に診断を行うことが極めて重要であると示唆された。

さらに、顎骨中心性癌の病期分類については明確な指標は示されていない。現在、口腔癌においてはUICCによるTNM分類を用いることが多いが、顎骨中心性癌の場合は明確な深達度を測ることが困難となる。また、2007年の下顎歯肉癌取扱い指針によると、下顎管に到達する下顎歯肉癌については下顎管分類に基づきT4として扱うとされているが、同指針の中で顎骨中心性癌は鑑別疾患として記載があり、歯原性癌腫であることから下顎歯肉癌とは区別されている¹⁴。したがって顎骨中心性癌の病期分類は議論が分かれるところである。一方、上記の下顎管分類では、T4となる下顎歯肉癌に対して区域切除以上を行うことで再発率が優位に下がることが指摘されている¹⁵。よって、自験例では顎骨中心性癌ではあるものの、その組織像は扁平上皮癌であり、下顎管をはるかに超えて拡大しているが、病変が下顎骨内部に留まっていることからT4aに相当するもの

と判断し下顎区域切除術を選択した。術前の画像診断では、CT及びMRIにて節外浸潤を疑わないリンパ節腫大を認めため、cT4aN1M0としたが、術後の病理診断にてリンパ節転移が否定されたため、最終診断としてT4aN0M0に準じるものと結論づけた。

一方、口腔多発癌は口腔癌症例の3～10%程度に生じるとされており、これまでも報告が散見される^{4,5}。2019年の本邦における口腔癌取り扱い規約では口腔多発癌について、①UICC分類による部位が異なる、②同名部位では反対側に認められる、③同側性の場合には連続性がなく臨床的に2.0cm以上離れている、④病理組織学的に各々が癌であることが確認されている、という条件を満たすものと規定している¹⁶。また、同時性癌と異時性癌についても、①1年未満の期間に診断された癌を同時性癌、②1年以上の期間に診断された癌を異時性癌、③共にある場合は同・異時性癌と規定している¹⁶。自験例は20XX-5年5月から20XX+2年9月にかけて左側舌縁前方部上皮内癌、右側下顎骨中心性癌、左側下顎歯肉癌、左側舌縁後方部舌癌が独立して様々な期間で発症しており、同・異時性の口腔多発癌であった。2021年にEvertonらは257例の原発性下顎骨中心性扁平上皮癌の臨床分析を行っており、この中で再発率が22.1%であったと述べているが、口腔多発癌との関連は指摘されていない¹⁷。過去の口腔多発癌に関する報告は、そのほとんどが粘膜面に生じた悪性腫瘍であり、われわれの渉猟し得た範囲では、顎骨中心性癌を含む症例は見られなかった。自験例では口腔粘膜面に腫瘍性病変が顕在化する前に顎骨中心性癌の存在を認識するに至ったが、顎骨中心性癌はその所見の乏しさから、歯肉歯槽粘膜に腫瘍組織が露出することで発見されることが多いと思われる。この場合、顎骨中心性癌の定義である口腔粘膜と連続性がないという点を満たさないため、歯肉癌として扱うこととなる。さらに顎骨中心性癌の発症が稀であることも相まって、過去の報告では口腔多発癌と顎骨中心性癌の関連についての指摘が少ないと示唆される。また、口腔多発癌の第2癌発生までの期間は比較的短いことが指摘されているものの、受診の遅れ等により第2癌の発見が遅れることも指摘されている⁵。自験例では最初の左側舌縁部上皮内癌を認めてから、右側下顎骨中心性癌の診断に至るまで約5年を要しているが、すでに右側下顎骨の大部分は腫瘍組織に占拠されていた。すなわち、口腔多発癌として顎骨中心性癌が生じうることを念頭におくことで、第2癌として顎骨中心性癌を早期に発見できた可能性は否定できない。また、慢性腎不全患者では舌癌を含む悪性腫瘍の発症リスクが高い

という報告もあることから¹⁸、自験例のごとく血液透析を行っている症例ではより注意深く経過観察を行う必要があると示唆される。第2癌以降は口腔領域のどの部位であっても口腔多発癌を生じる可能性を念頭におき経過観察を行ったため、その後の歯肉癌及び舌癌を早期発見するに至った。現在、さらなる口腔多発癌発症の可能性を考慮して注意深く経過観察を行っているが、20XX+2年9月の左側舌部分切除術の実施以降、明らかな再発転移所見は認めていない。

以上より、顎骨中心性癌は稀ではあるものの、臨床的な所見が乏しいまま進行する特徴があり、早期診断が極めて難しい。さらに画像所見では骨髄炎や重度歯周炎と鑑別が難しいことも診断を困難とする一因である。また、口腔粘膜に悪性腫瘍の既往がある場合、口腔多発癌の1つとして生じうることを念頭におき、多角的に画像診断や病理診断を進め、診断を行うことが重要であると考えられた。

結 語

今回われわれは、歯牙動揺を契機に発見され、その前後の経過から口腔多発癌と考えられた原発性下顎骨中心性扁平上皮癌を経験し、その診断の難しさや臨床上の注意点について若干の知見を得たため、考察を交えて報告した。

本論文の要旨は令和元年7月、第50回日本口腔外科学会近畿支部学術集会で発表した。また、本論文における開示すべき利益相反状態はない。

引 用 文 献

1. 白井康裕ら (1993) 原発性下顎骨中心性扁平上皮癌の6例. 口科誌. 42: 192-198.
2. 神谷浩ら (1985) 当科における下顎部扁平上皮癌の臨床的検討. 口科誌. 35: 435-448.
3. 藤原良平ら (2014) 原発性下顎骨中心性扁平上皮癌の1例. 耳鼻. 60: 105-111.
4. 塩谷健一ら (1992) 口腔内多発癌の臨床的検討. 口腔腫瘍. 4: 257-263.
5. 山下佳雄, 武守道夫, 後藤昌昭 (2005) 異時性口腔多発癌10例の臨床的検討. 口腔腫瘍. 17: 137-142.
6. Odell EW, Allen CM, Richardson M (2017) Primary intraosseous carcinoma NOS, In: Adel KE, John KC, Jennifer RG, Takeshi T, Pieter JS (eds): WHO Classification of Head and Neck Tumours 4th edition, Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp 207-209.
7. Loos D (1913) Central epidermoid carcinoma of the jaws. Dtsch Monatschr Zahnheilk 31: 308.
8. 青木隆幸ら (2000) 再発性歯原性角化嚢胞より発生した下顎骨中心性癌の1例. 日外口誌. 46: 430-432.
9. 長縄吉幸ら (1981) 下顎神経に沿って浸潤した下顎中心性癌の1例. 日外口誌. 27: 1090-1094.

10. 花上健一ら (2010) 下顎に発生した歯原性癌腫の2例. 日外口誌. 56: 170-174.
11. Muller S, Waldron CA (1991) Primary intraosseous squamous carcinoma. Report of two cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 20: 362-365.
12. 川崎康大ら (2014) 下顎に発生した顎骨中心性紡錘細胞癌の1例. 日外口誌. 60: 127-131.
13. 内橋俊大ら (2012) 下顎骨に発生した良性歯原性腫瘍および悪性腫瘍の鑑別. *近畿大医誌*. 37: 87-91.
14. 出雲俊之ら (2007) 下顎歯肉癌取り扱い指針. *口腔腫瘍*. 19: 37-124.
15. 藤林孝司 (2016) 下顎歯肉癌の下顎管分類はどのようにしてできたか, その成り立ちを振り返る. *口腔腫瘍*. 28: 88-102.
16. 日本口腔腫瘍学会編. *口腔癌取り扱い規約第2版*. 東京: 金原出版株式会社, 2019.
17. Everton FM, et al. (2021) Primary intraosseous squamous carcinoma involving the jaw bones: a systematic review and update. *Head Neck Pathol* 15: 608-616.
18. Patrick M, et al. (1999) Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 354: 93-99.