

CASE REPORT

歯肉転移で発見された粘液産生充実型肺腺癌の1剖検例

上野 学¹・前野敏孝¹・竹村仁男^{1,2}・
折居美波¹・須賀達夫^{1,3}・倉林正彦¹

An Autopsy Case of Solid Adenocarcinoma with Mucin of the Lungs Found Based on the Presence of Gingival Metastasis

Manabu Ueno¹; Toshitaka Maeno¹; Masao Takemura^{1,2};
Minami Orii¹; Tatsuo Suga^{1,3}; Masahiko Kurabayashi¹

¹Department of Allergy・Respiratory Medicine, Gunma University Hospital, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, Fujioka General Hospital, Japan; ³Prana Clinic, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Lung cancer associated with gingival metastasis is very rare, and the prognosis of patients with gingival metastasis is very poor. This paper reports an autopsy case of solid adenocarcinoma with mucin of the lungs found based on the presence of gingival metastasis, with a review of the literature. **Case.** A 43-year-old male was admitted to our hospital due to the presence of continuous swelling of the right gingiva following extraction of a right upper back tooth in March 2012. A biopsy specimen of the right gingiva was histologically diagnosed as undifferentiated carcinoma. Tumors were also found in the right lung. The right lung tumor was diagnosed as poorly differentiated adenocarcinoma based on the pathological findings of a CT-guided lung biopsy. However, it was difficult to determine which site contained the primary lesion, the lungs or gingiva. Although the patient was treated with radiation to the right upper jaw and systemic chemotherapy, the lung tumor increased in size, and he died in November 2012. The autopsy findings revealed a diagnosis of primary lung cancer (poorly differentiated solid adenocarcinoma with mucin) with right upper gingival metastasis. **Conclusions.** The symptoms of gingival metastasis, including eating disorders and respiratory disturbances, worsen the patient's quality of life (QOL). It is important to provide an early diagnosis, active therapy and palliative care starting from an early stage.

(JLCC. 2013;53:876-881)

KEY WORDS — Lung cancer, Solid adenocarcinoma with mucin, Gingival metastasis, Oncologic emergency

Received August 27, 2013; accepted November 18, 2013.

要旨 — **背景.** 肺癌の歯肉転移は非常に稀である。われわれは肺腺癌の歯肉転移症例を経験したので、文献的考察とともに報告する。**症例.** 43歳の男性。2012年3月に齲歯のため右奥歯を抜歯したが、その後歯肉腫脹が持続し、紹介となった。歯肉生検より未分化癌と診断された。全身検査を行ったところ、右肺に腫瘍性病変を認めた。CTガイド下生検で腺癌と診断されたが、肺癌の歯肉転移か歯肉癌の肺転移か鑑別困難であった。原発性肺癌と

して右上顎に放射線治療を行い、全身化学療法を行ったが効果に乏しく、11月に呼吸不全のため永眠した。剖検では低分化型粘液産生充実型腺癌であり、歯肉の病変は肺腺癌の転移と診断された。**結論.** 歯肉転移では摂食障害・呼吸障害が生じ、QOLが低下する。早期の診断、初期からの積極的な治療と十分な緩和ケアが必要である。

索引用語 — 肺癌, 粘液産生充実型腺癌, 歯肉転移, Oncologic emergency

¹群馬大学医学部附属病院呼吸器・アレルギー内科; ²公立藤岡総合病院呼吸器内科; ³プラナーナクリニック。

受付日: 2013年8月27日, 採択日: 2013年11月18日。

はじめに

口腔内領域への悪性腫瘍の転移は稀である。口腔内転移性腫瘍の中では、原発巣としては肺癌の頻度が高いとされており、組織型としては低分化腺癌、大細胞癌などが報告されているが、¹ 粘液産生充実型腺癌としての報告はない。また口腔内転移性腫瘍は腫脹・出血などにより、呼吸障害・摂食障害など QOL が著しく低下し、² oncologic emergency に至ることもある。^{3,4}

今回われわれは歯肉転移で発見された粘液産生充実型腺癌の 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：43 歳，男性。

主訴：右歯肉腫脹，疼痛。

既往歴：39 歳時に気胸。

家族歴：特記すべき事項なし。

生活歴：喫煙歴 20 本/日×23 年間。アルコール歴 機会飲酒。

現病歴：2012 年 3 月に右奥歯の齲蝕のため近医で抜歯を行った。直後より歯肉腫脹・疼痛が持続した。精査のため 4 月中旬当院歯科口腔外科に紹介となり、歯肉より生検を行ったところ、未分化癌と診断された。画像検査で右肺上葉に腫瘍性病変を認め、精査目的に 5 月中旬当科紹介となった。

入院時現症：身長 166.9 cm，体重 56.8 kg，体温 36.1℃，血圧 96/65 mmHg，脈拍 78/分・整，SpO₂ 97%（室内気），意識清明，右口腔内の腫脹を認め、開口障害も伴っていた（Figure 1）。心音・呼吸音正常，右肩甲骨付近に疼痛を認めた。腹部所見に異常はなかった。下腿浮腫を認めなかった。神経学的所見に異常はなかった。



Figure 1. Photograph of the oral cavity showing a mass lesion in the right upper gingiva.

入院時検査成績（Table 1）：白血球数 10,300/ μ l，CRP 9.88 mg/dl と炎症所見を認めた。腫瘍マーカーは NSE 18.2 ng/ml と軽度上昇していた。

画像所見：頭頸部 CT（Figure 2）では右上歯肉に腫瘍性病変を認め、右上顎骨の破壊性変化を伴っていた。また、口腔内・副鼻腔内への増大を認めた。右頸部リンパ節が腫脹していた。胸部 X 線（Figure 3A）では右上肺野に腫瘍性病変を認め、胸部 CT（Figure 3B）では、右上葉に径 6 cm ほどの腫瘍を確認した。¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography（FDG-PET）（Figure 4A，4B）では右肺・右歯肉・右頸部リンパ節に高度の集積を認めたが、他に異常集積は見られなかった（右肺腫瘍 max standardized uptake value（SUV）18.2，右歯肉 max SUV 24.3）。

経過：右歯肉病変の増大が著しく、上気道を完全に閉塞する危険性があったため、先行して右上顎部位に放射線治療（1 回 3 Gy で 13 回照射し、合計 39 Gy）を施行した。5 月中旬に CT ガイド下肺生検を行い、低分化型粘液産生充実型腺癌と診断した。原発が肺か歯肉か判定は困難であったが、歯肉および肺腫瘍の組織学的所見で共通する特徴が認められ、歯肉原発腺癌は稀であることから、原発性肺腺癌の右歯肉転移と判断して、臨床病期は T1bN0M1b stage IV とした。EGFR 遺伝子変異，ALK 遺伝子変異は陰性であった。放射線治療を行うも腫瘍の増大を抑えられず，oncologic emergency と判断し，気道確保目的に気管切開術を施行した。また，経口摂取ができない状態であったため，栄養管理目的に右鎖骨下静脈に central venous（CV）ポートの作製も行った。手術不能であり，6 月中旬より化学療法 Cisplatin + Pemetrexed + Bevacizumab を開始したが，1 コール施行中

Table 1. Laboratory Data on Admission

Hematology		Na	140 mEq/l
WBC	10,300/ μ l	K	4.5 mEq/l
RBC	438×10^4 / μ l	Cl	102 mEq/l
Hb	14.2 g/dl	Ca	9.5 mg/dl
Ht	41.8%		
Plt	30.7×10^4 / μ l	Serology	
		CRP	9.88 mg/dl
Biochemistry		KL-6	278 U/ml
TP	6.8 g/dl	CEA	3.6 ng/ml
Alb	3.7 g/dl	NSE	18.2 ng/ml
AST	15 U/l		
ALT	20 U/l		
LDH	222 U/l		
ALP	272 U/l		
BUN	6 mg/dl		
Cr	0.7 mg/dl		
Glu	89 mg/dl		

に右肺病変の増大を認め progressive disease (PD) と判定した。7月上旬より Carboplatin+Paclitaxel に変更したが、画像検査で新たに右副腎に転移巣が出現し、PD と判定した。8月上旬に Erlotinib 150 mg/日内服に変更するも腫瘍の増大は続き、8月中旬より S-1 120 mg/日内服に変更した。しかし効果はなくさらに腫瘍は増大した。気管切開・CV ポートで気道確保・栄養管理を行い

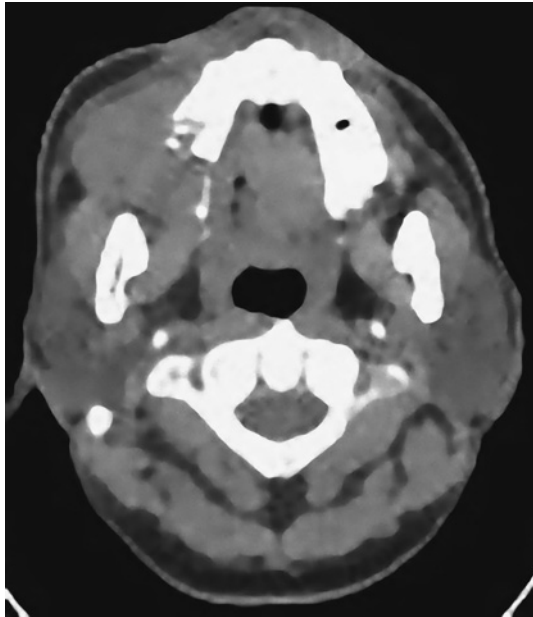


Figure 2. Head CT performed on the first visit showing a mass lesion in the right upper gingiva.

QOL が保っていたため、在宅中心に緩和医療を行った。腫瘍の増大により呼吸困難が進行し、10月下旬に当科に緊急入院となった。モルヒネを導入し呼吸困難の緩和を行い、11月上旬呼吸不全のため永眠された。

組織所見：歯肉生検 (Figure 5A) では、核異型と多形を呈する大型の分化傾向に乏しい腫瘍細胞が、シート状～胞巣状に浸潤、増殖しており、未分化癌と判定した。免疫染色では keratin・CAM5.2 が陽性であり、ADC (TTF-1+Napsin A), SqCC (p63+CK14) は陰性であった。また、PAS 染色、アルシアンブルー染色では粘液産生像は確認されなかった。CT ガイド下肺生検 (Figure 5B) では、充実性のシート状～胞巣状の腫瘍増生が見られ、PAS 染色、アルシアンブルー染色 (Figure 5C, 5D) で粘液産生像を認め、粘液産生充実型腺癌と診断した。keratin が陽性、ADC, SqCC は陰性であった。

剖検所見：右肺上葉～下葉にかけて 18×12×12 cm の腫瘍の形成を認め、多量の血性胸水、縦隔左側変異を伴っていた。右肺腫瘍は組織学的に明瞭な核小体を有し、強い異型を伴う核と淡好酸性細胞質を伴う低分化癌が充実性に増殖、浸潤していた。腺管構造に乏しく、細胞質内に粘液を有する腫瘍細胞が認められ、粘液産生充実型腺癌と診断した。免疫染色は ADC (-), keratin (+), CAM2.5 (+), PAS (+), アルシアンブルー (+), chromogranin (-), synaptophysin (-) であった。その他に、右上顎歯肉、両側副腎、縦隔・気管分岐部・傍気管・右頸部リンパ節に転移を認めた。右歯肉および副腎においても粘液産生像を認め、肺と同一の病変と判断し、原

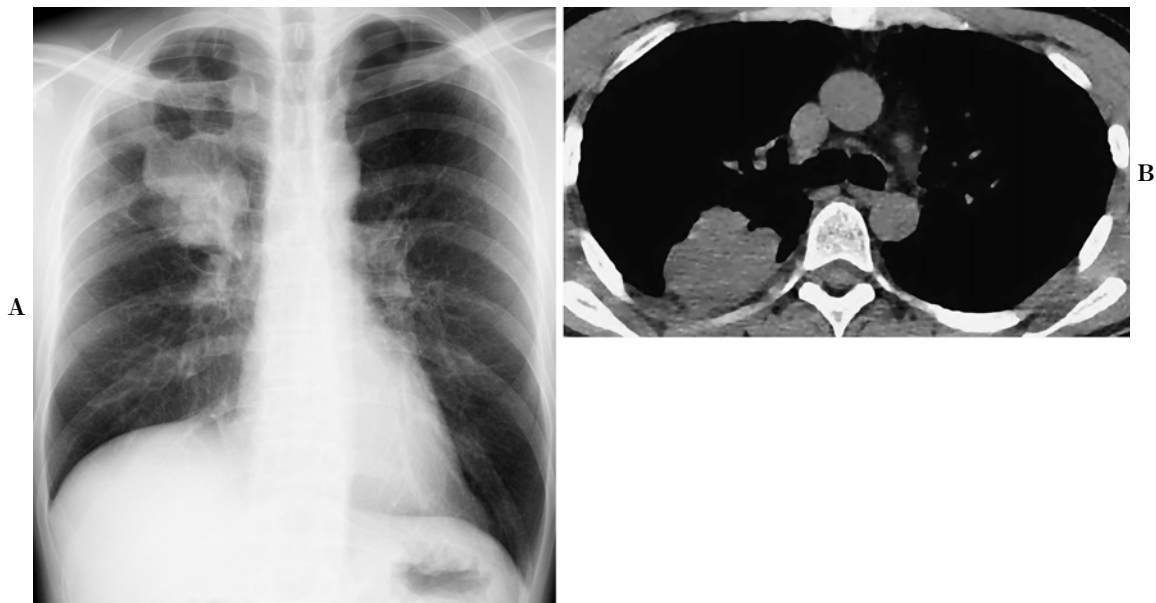


Figure 3. (A) Chest X-ray film showing a tumor shadow in the right upper lung field. (B) Chest CT showing a mass lesion in the right S².

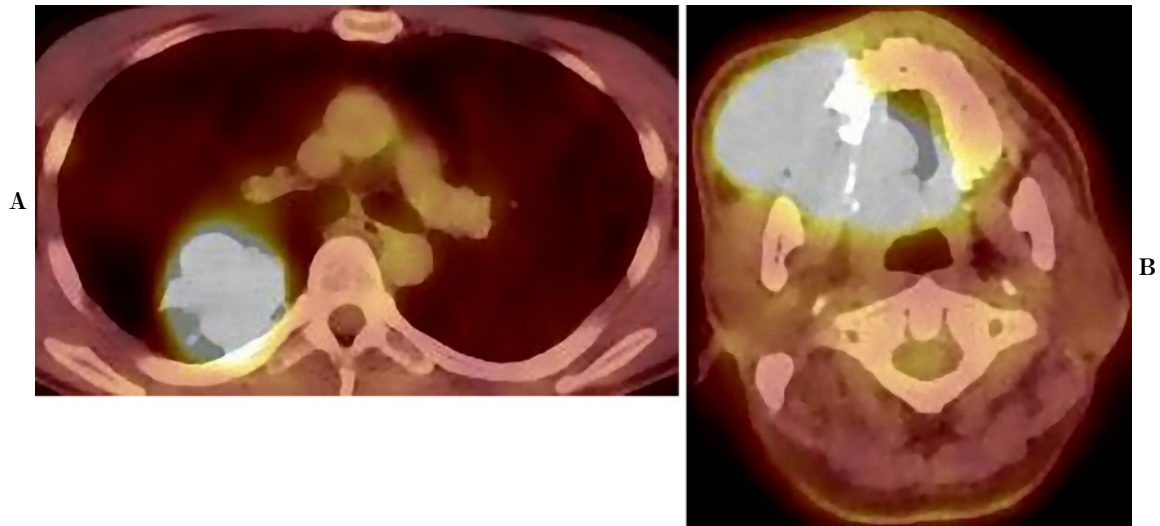


Figure 4. (A) Chest FDG-PET/CT showing a high FDG uptake in the pulmonary mass lesion [max SUV = 18.2]. (B) Head FDG-PET/CT showing a high FDG uptake in the right upper gingiva [max SUV = 24.3].

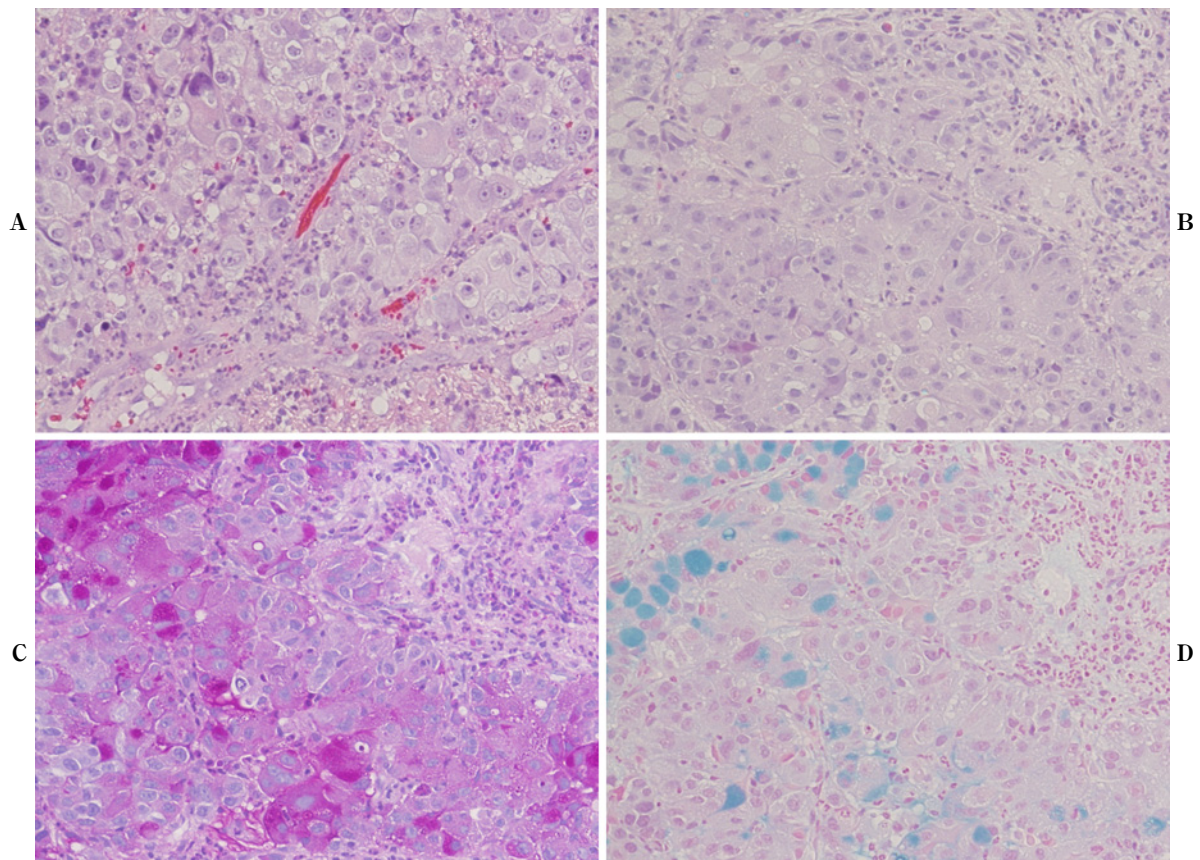


Figure 5. Histologic examination. (A) The right upper gingival biopsy specimen revealed a diagnosis of undifferentiated carcinoma [hematoxylin-eosin (HE) stain. $\times 200$]. (B) The pulmonary mass lesion biopsy specimen demonstrated poorly differentiated adenocarcinoma [HE stain. $\times 200$]. The tumor was a mucin-producing adenocarcinoma [(C) PAS stain. $\times 200$] [(D) Alcian blue stain. $\times 200$].

発性肺癌と診断した。

考 察

口腔内腫瘍のうち転移性腫瘍の割合は、Meyer ら⁵、Cash ら⁶の報告で各々1%、3.4%とされており、その割合は極めて低い。さらに顎骨転移を伴わない転移はさらに頻度が低く、前述のMeyer らによれば0.1%とされている。口腔内転移をきたす原発性悪性腫瘍の部位については、欧米では乳癌、肺癌、腎癌の順に多く^{7,8}、本邦では肺癌が最も多い⁹⁻¹¹。一方で下気道（気管・気管支・肺）原発悪性腫瘍のうち、歯肉転移をきたす例は0.08%と稀である¹²。原発巣である肺癌の組織別頻度は田中ら¹の報告によると、歯肉転移した17例のうち腺癌は6例、大細胞癌5例、扁平上皮癌2例、他に小細胞癌、腺扁平上皮癌、多形癌、分類不能癌が各1例と腺癌が最も多く、低分化型ものが多数であった。本例も低分化型腺癌であり、低分化型腺癌が歯肉転移しやすいことが特徴と考えられる。粘液産生充実型腺癌としての報告例はこれまではないが、過去の報告を検討すると^{1,2}、癌細胞が充実性に増殖し腺管構造に乏しく、充実型腺癌であった可能性が考えられる。このことより、歯肉転移をきたす肺癌は充実型腺癌が比較的多い可能性が示唆され、今後癌の組織学的特徴にも注意して診断することが重要と考えられる。

Clausen ら⁸は口腔内転移性腫瘍の診断基準として、原発巣が存在すること、口腔内転移巣と原発巣の組織像が一致すること、原発巣から転移巣への直接浸潤がないこと、としている。本例は原発巣（肺）と転移巣（歯肉）より各々生検を行い組織像が一致したことから、診断基準を満たすものと考えられた。特に、肺の所属リンパ節への転移が認められず、右歯肉に近い右頸部リンパ節の腫大が認められたことや、免疫染色でADCが陰性であることから、歯肉が原発の可能性も考えられたが、歯肉原発の粘液産生充実型腺癌の報告が存在しないことや、その後の進展が肺癌の進行に矛盾しないことから、原発性肺癌の歯肉転移と診断した。また、剖検を行い組織像が一致していることを確認し、当初の診断が適切であったと考えた。

粘液産生充実型腺癌の基準は、腺房、腺管、乳頭上構造を欠く腺癌であり、2高倍視野で少なくとも5個以上の粘液を産生する癌細胞を有するものとされている¹³。佐藤ら¹⁴の報告によれば、粘液産生充実型腺癌は低分化から中分化型腺癌に類似した臨床的特徴を有すると報告している。しかし、本例は胸腔内にリンパ節転移は認めず、はじめから右歯肉・右頸部リンパ節に転移し、化学療法に全く反応しないことから、極めて進行の速い低分化型腺癌であったと考えられる。

肺癌の歯肉転移に対する治療は確立されたものはない。渡部らの集計²によると、治療が行われた10例のうち、放射線療法は6例中4例（66.7%）、化学療法は3例中2例（66.7%）で腫瘍縮小効果が認められ、切除した1例は1ヶ月以内に再発が確認されている。治療が奏効する症例があるにもかかわらず、口腔内転移腫瘍の予後は70%以上が1年以内に死亡すると報告され⁷、極めて不良であり、治療後の再発率の高さが考えられる。本例では、先行した放射線治療により口腔内転移巣は縮小したものの、剖検では再発が確認されている。そして、肺に関しては現時点で肺腺癌に有効と考えられる治療を行ったが、いずれも腫瘍縮小効果は認められず、化学療法に治療抵抗性の腫瘍であったことが考えられる。

肺癌の歯肉転移は、腫瘍の腫脹による閉塞、出血、疼痛を伴いやすく、oncologic emergencyに至りやすい。oncologic emergencyとは、癌自体あるいは癌治療に関連した原因により生命の危機が切迫している状態であり、消化器系、呼吸器系、尿路生殖器系、神経系、造血系などにおける救急治療が必要とされる^{2,15}。oncologic emergencyの患者に対しては迅速な診断と治療が必要とされ、患者の生命予後の改善をもたらす可能性がある。一方で、歯肉転移は摂食・呼吸・発語を障害するため、QOLを著しく低下させ、在宅医療を展開することも難しいと考えられる。したがって、初期より綿密かつ迅速な救急医療、緩和医療の導入が積極的に進められる。本例は腫瘍の増大が著しく速く、当科に紹介された時期には既に上気道を閉塞する危険性があったため、oncologic emergencyと判断して気管切開術を施行し、食事摂取もできていなかったためCVポート造設も同時に行った。本人が在宅医療を希望していたため、放射線療法・化学療法を行いつつ、家族やコメディカル（がん看護専門看護師、ソーシャルワーカー、ケアマネージャー）の協力のもと、在宅医療の展開を行った。その結果、全治療期間198日中入院期間は78日間と比較的長い期間在宅で過ごすことができた。このように、患者が在宅を希望する場合は患者の要望を積極的に聞き入れ、特にQOL低下が著しく速いと想定される場合は、早期から緩和医療を展開することが在宅で過ごす期間の延長につながるものと考えられる。

以上、歯肉転移で発見された粘液産生充実型腺癌の1剖検例を経験したので、文献的考察を加えて報告した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本例の要旨は第205回日本呼吸器学会関東地方会（2013年7月13日、東京）において発表した。

REFERENCES

1. 田中理子, 澤田めぐみ, 稲瀬直彦, 市岡正彦, 白井 裕, 吉澤靖之. 肺癌歯肉転移例の臨床的検討. 肺癌. 1999;39:323-329.
2. 渡部仁成, 安田和人, 富田桂公, 加藤和宏, 迫 隆紀, 佐野博幸, 他. 歯肉転移巣に対し化学療法および放射線療法が奏効した肺腺癌の1例. 日呼吸会誌. 2001;39:50-54.
3. Behl D, Hendrickson AW, Moynihan TJ. Oncologic emergencies. *Crit Care Clin*. 2010;26:181-205.
4. Yamaguchi E, Uchida M, Makino Y, Tachibana M, Sato T, Yamamoto Y, et al. Tonsillar metastasis of gastric cancer. *Clin J Gastroenterol*. 2010;3:289-295.
5. Meyer I, Shklar G. Malignant tumors metastatic to mouth and jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1965;20:350-362.
6. Cash CD, Royer RQ, Dahlin DC. Metastatic tumors of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1961;14:897-905.
7. Appenzeller J, Weitzner S, Long GW. Hepatocellular carcinoma metastatic to the mandible: report of case and review of literature. *J Oral Surg*. 1971;29:668-671.
8. Clausen F, Poulsen H. Metastatic carcinoma of the jaws. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1963;57:361-374.
9. 永易裕樹, 柴田敏之, 安彦善裕, 賀来 亨, 石原行雄, 有末 真. 上顎歯肉に生じた転移性口腔癌の1例. 日口腔診断会誌. 1997;10:376-380.
10. 東城泰弘, 斎藤 健, 相原弼徳, 津田征郎, 西丸興一. 胃癌から転移をみた下顎歯肉腺癌の1例—本邦における口腔転移腫瘍の文献的考察. 癌の臨床. 1989;35:1165-1170.
11. 清水哲平, 西村哲夫, 金子昌生, 森田豊彦, 水野明夫, 杉山 彰. 転移性歯肉癌の3例. 癌の臨床. 1990;36:719-727.
12. 宮武和代, 上岡 博, 田端雅弘, 柴山卓夫, 玄馬顕一, 肥山淳一郎, 他. 歯肉転移で発見された G-CSF 産生肺大細胞癌の1例. 日胸疾会誌. 1995;33:1283-1287.
13. 肺癌取扱い規約. 日本肺癌学会, 編集. 第7版. 東京: 金原出版; 2010.
14. 佐藤之俊, 奥村 栄, 土屋繁裕, 中川 健, 川淵紅代, 西田一典, 他. 粘液産生充実癌切除例に関する臨床病理学的検討. 肺癌. 1995;35:141-148.
15. McCurdy MT, Shanholtz CB. Oncologic emergencies. *Crit Care Med*. 2012;40:2212-2222.