

Clinical evaluation of Granisetron against nausea and
vomiting induced by carboplatin in patients with oral cancer
—A case report—

空 閑 祥 浩 松 尾 長 光 藤 樹 亨
山 辺 滋 徳 久 道 生 富 永 和 宏
富 永 尚 宏 水 野 明 夫 高 橋 弘
岡 邊 治 男

Yoshihiro Kuga, Takemitsu Matsuo, Toru Fujiki, Shigeru Yamabe,
Michio Tokuhisa, Kazuhiro Tominaga, Naohiro Tominaga,
Akio Mizuno, Hiroshi Takahashi and Haruo Okabe

In order to give information about the prevention of nausea and vomiting induced by carboplatin in patients with oral cancer, a multi-center study has been conducted.

Thirty cases of oral cancer (Jpn Soc Oral Tumor) 7(3):168~174 were given granisetron (5-HT₃ receptor antagonist) 1 mg/m² body surface area immediately before CBGCA administration (CDDP+MTX+5-FU). The incidence and severity of nausea and vomiting were observed for a period of 3 days after administration of CBGCA.

Nausea occurred in 9 out of 30 patients, occurring slightly in 5 patients only on the first day as well as continuing in 3 patients for two or three days.

Only one patient complained of moderate nausea on the third day. Vomiting was observed in only one patient who vomited three times on the third day and once on the fourth day. This was the same patient who complained of moderate nausea.

In this study, 73.3% of patients were free from nausea and 96.7% were free from vomiting. Concerning the efficacy of granisetron in this study, granisetron was considered to be "remarkably effective" in 96.7% of patients and it was considered to be "effective" in 3.3% of patients.

Key words: chemotherapy of oral cancer, carboplatin, nausea and vomiting, 5-HT₃ receptor antagonist

日本口腔腫瘍学会誌 第7巻 第3号 別刷

1995年(平成7年)10月発行

Journal of Japan Society for Oral Tumors Vol. 7, No. 3, 1995

症 例

下唇粘膜部に発生した腺房細胞癌の1例

空 閑 祥 浩 松 尾 長 光 藤 樹 亨
山 辺 滋 徳 久 道 生 富 永 和 宏
富 永 尚 宏 水 野 明 夫 高 橋 弘*
岡 邊 治 男*

要旨：72歳、女性の下唇腺に発生した腺房細胞癌の稀有なる1症例を経験したので報告する。

左側下唇粘膜部に60×40×40mmの有茎性の腫瘍を認めた。最近、腫瘍からの出血や気道狭窄による呼吸障害を来すようになり、精査および処置を希望し来院した。

術前生検およびCT所見により悪性腫瘍ならびに所属リンパ節転移が疑われ、左全頸部郭清術を含めた一次拡大手術ならびにEstlander's皮弁による即時再建術を行った。切除物の病理組織学的検索において、腺房細胞癌ならびに顎下・オトガイ下リンパ節転移と確定診断した。電顎所見では介在部導管細胞類似の細胞が確認され、腫瘍細胞は介在部導管細胞に由来したものと考えられた。

術後4年3か月間再発もなく経過は良好で、機能的にも支障もなく、経過観察中である。

キーワード：腺房細胞癌、小唾液腺、下唇部、リンパ節転移

緒 言

腺房細胞癌は、分化型で悪性度の低い正常漿液性腺房細胞に類似の細胞増殖を特徴とする唾液腺腫瘍で、従来は良性腫瘍と考えられ腺房細胞腫の名称が用いられていた¹⁾。しかし再発、転移など臨床的に悪性のような経過をとる症例があり、臨床病理学的に悪性例が確認された²⁾ことから腺房細胞癌の名称が広く用いられるようになり、WHOでも本腫瘍の名称を腺房細胞癌に統一した³⁾。

本腫瘍は大半が耳下腺に好発し、他の大・小唾液腺における発生、ことに下唇腺における発生は極めて稀れとされている²⁾(表1)。

今回、下唇腺原発の腺房細胞癌で所属リンパ節への転移が認められた症例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：72歳、女性

初診：1991年1月11日

主訴：左下唇粘膜部の腫瘍

現病歴：約10年前、左下唇粘膜部の米粒大、無痛性の腫瘍に気付き、内科医に切除を勧められたが放置していた。腫瘍は、わずかながら持続的に増大していたが、3か月前より急速となり1か月前には出血を来し、患者は呼吸困難を招来するようになり、内科医の紹介により当科を受診した。

既往歴：約10年前より高血圧症のため降圧剤を服用中。

家族歴：特記すべき事項なし。

現症

全身所見：体格は小柄、栄養状態良好。

局所所見：

口腔外所見：顔貌は、腫瘍による左下唇部の前外方への圧排のため非対称を呈し、閉口時でも腫

長崎大学歯学部第一口腔外科学教室（主任：水野明夫教授）

*長崎大学歯学部口腔病理学教室（主任：岡邊治男教授）

[1995年2月16日受付、1995年7月21日受理]

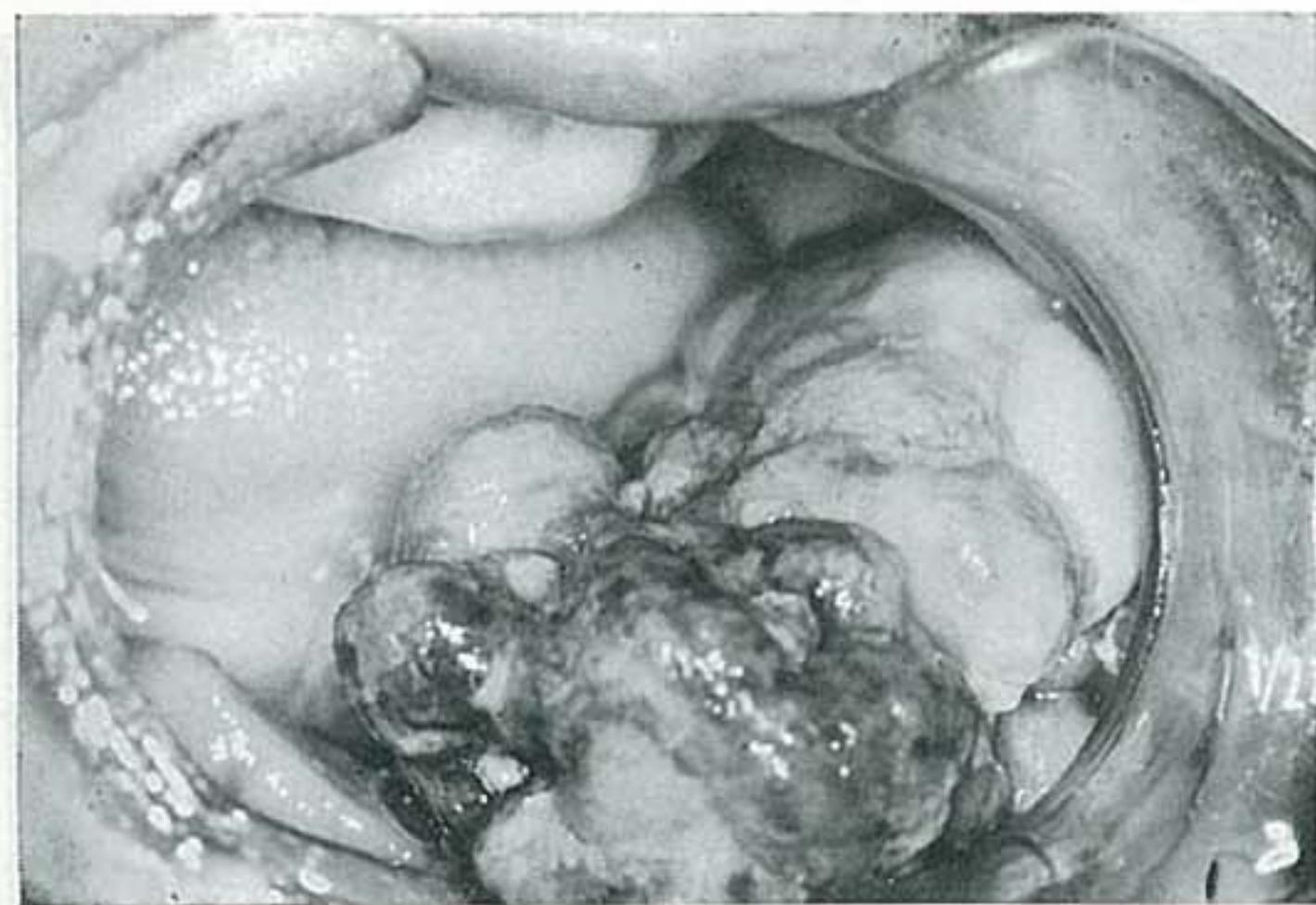


写真1 初診時の口腔内写真

瘤の一部が口腔外に突出して見られた。両側の頸下リンパ節に周囲組織と可動性をもつ小指頭大、無痛性の腫脹がそれぞれ1個触知された。

口腔内所見：左側下顎正中部より小臼歯相当部の下唇粘膜部に約 $60mm \times 40mm \times 40mm$ 大、有茎性、分葉状で、弾性硬の腫瘍を認めた。腫瘍茎部（約20mm 径）は口角直下やや前方の下唇粘膜部に存在し、正常粘膜で被覆されていた。腫瘍の表面は凹凸不整で、その前方部は粗造な灰白色の偽膜様を呈し、一部に黒褐色の血餅の付着を認めた。中央部から後方部にかけては赤色の平滑な粘膜で被覆されていた（写真1）。

画像検査所見：

1) CT 所見：正中より左側の口腔に、約 $60 \times 40mm$ の soft tissue density の腫瘍を認め、腫瘍の前方部は low density であり、他部はほぼ均一に造影されていた。腫瘍は下層にある皮下脂肪層を消失させる程腫大していた（写真2A）。またオトガイ下および左頸下部には腫大したリンパ節が認められ、一部のリンパ節では高い造影効果を示すものがみられ、リンパ節への転移が疑われた（写真2B）。

2) RI シンチグラム所見：Ga シンチグラムでは、左下唇部の腫瘍相当部位に異常集積像を認めたが、骨シンチでは骨転移を示す様な所見は認めなかった。

3) 胸部X線所見：左室肥大が認められた。

臨床検査所見

心電図所見上では ST の平坦化が、また血清の生化学的検査所見においては、カリウム値の低下が認められた。

臨床診断：左側下唇粘膜部悪性腫瘍の疑い。

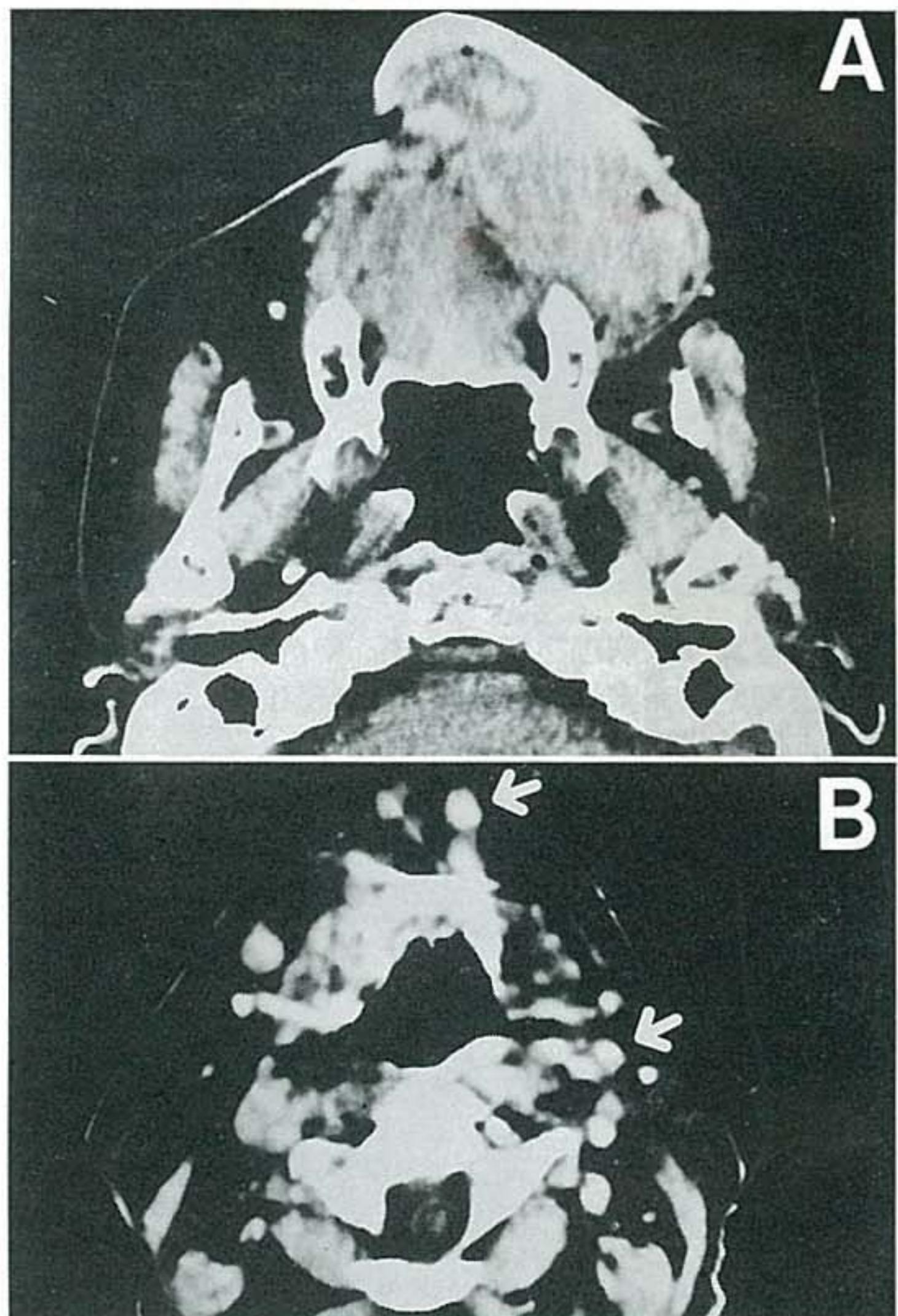


写真2 術前造影 CT 写真

A : 正中から左側口腔に soft tissue density mass を認める。前方部は low density であり、他部は均一に造影されている。腫大した腫瘍により皮下脂肪層も消失している。

B : 肿脹したオトガイ下および左頸下のリンパ節を認め、一部では高い造影効果によって転移が疑われた。

処置：1991年1月18日、入院下に腫瘍部の生検術を施行、腺癌または腺房細胞癌の診断を得た。低カリウム血症に対しカリウムの補正を行い、2月21日全麻下に下唇部腫瘍切除および即時再建術、左全頸部郭清術および右頸下リンパ節生検術を行った。

手術は、腫瘍の茎部より約1.5cm の安全域を設けて、左下唇部約三分の一と頬部の一部を含む下唇全層にわたる切除を行った後、同側の臼歯部歯肉・頬移行部に減張切開を加えて、残存組織を可及的に前方へ寄せ欠損部の減量を計った。下唇部の残存欠損部は、Estlander's 皮弁にて再建した。

摘出物の肉眼的所見：摘出物は、約 $60mm \times 40mm \times 40mm$ 大の弾性硬、充実性腫瘍で、その剖面は灰白色を呈していた。

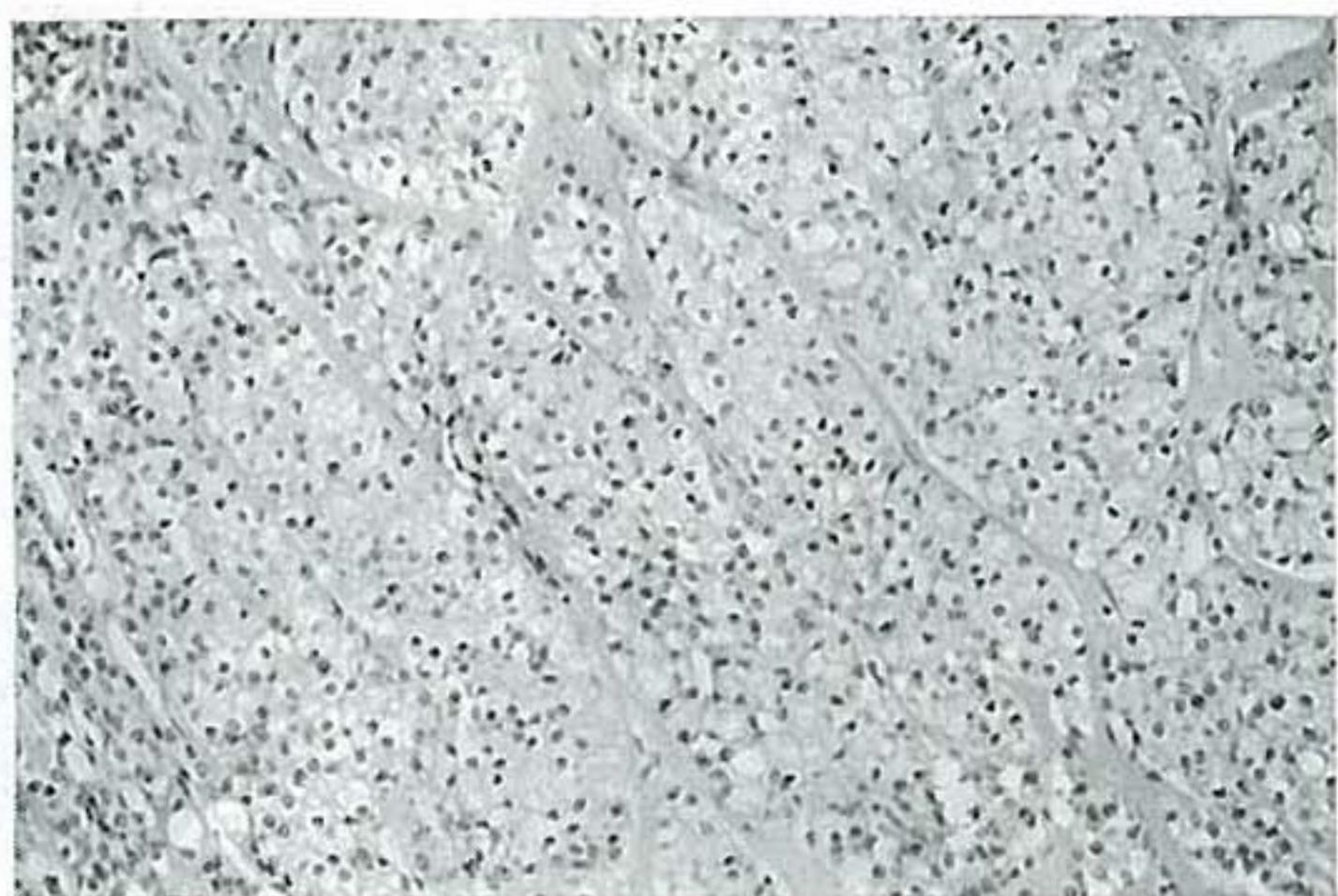


写真3 病理組織像 (HE染色 20×2.5)
腫瘍細胞が充実性に増殖し、結合組織により分画され、胞巣状構造を呈している。

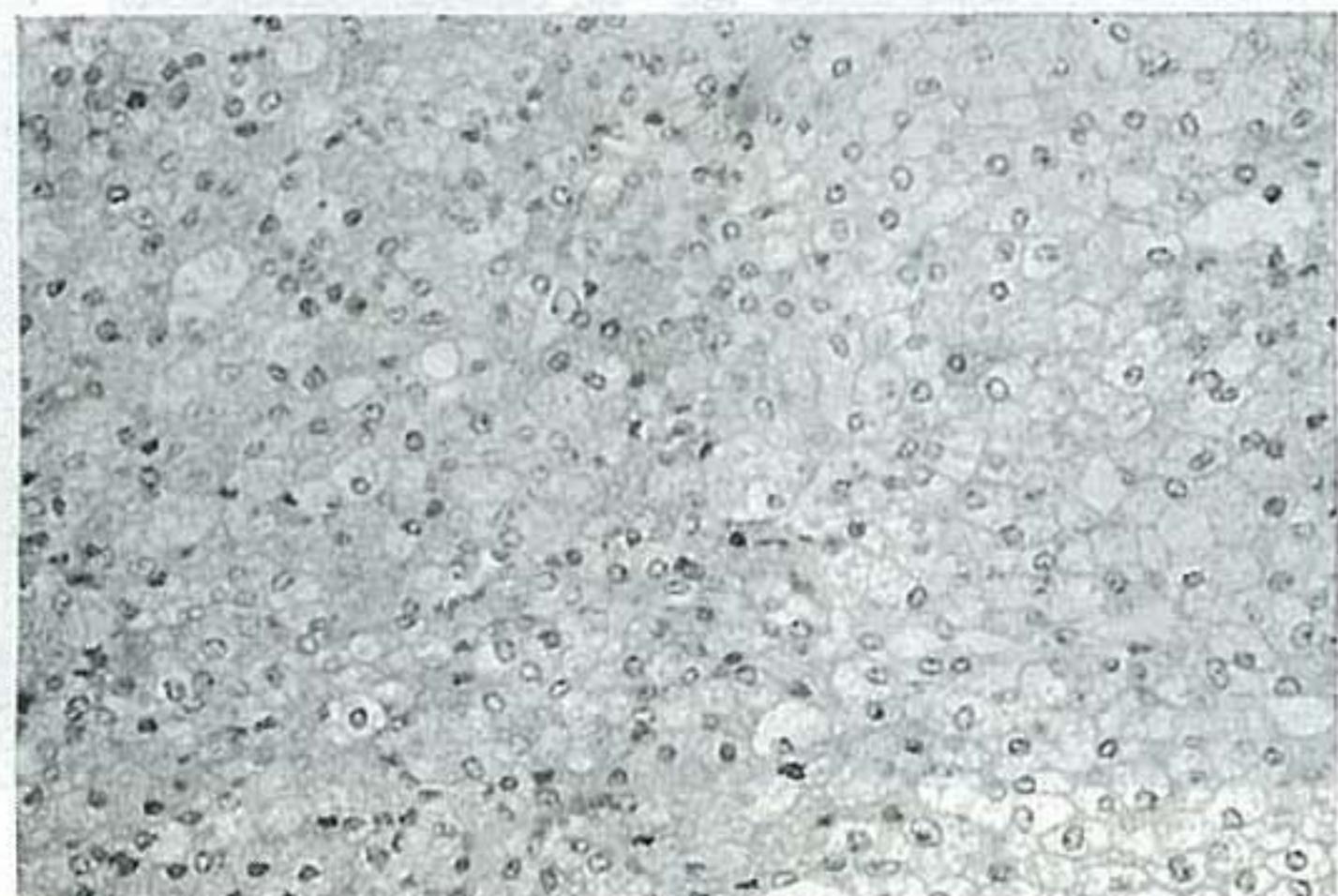


写真4 病理組織像 (HE染色 20×4)
細胞質は、暗調で正常唾液腺の漿液性腺房細胞に類似するもの、明調な細胞質を有するものの2種類から成り立っている。

病理組織学的所見：腫瘍細胞は充実性に増殖し、結合組織により分画され胞巣状構造を呈していました（写真3）。その構成細胞は正常唾液腺でもみられるような大型で多角形の漿液性腺房細胞に類似した暗調な細胞、明調なものとが認められ（写真4）、好塩基性の顆粒を含んでいた。腫瘍細胞部および結節状の囊腔部では部分的にPAS染色、ムチカルミン染色、アルシアンブルー染色（pH 2.5溶液、pH 1.0溶液）陽性を呈していました。核の異形性、分裂像などは顕著ではありませんでした。左頸下、オトガイ下のリンパ節には、腫瘍細胞が明瞭な腺腔を形成し、リンパ洞から皮質にかけて浸潤が認められた（写真5）。

電顕所見：腫瘍細胞は、類円形の核を有し、高い電子密度と低い電子密度を呈する2相性の分泌顆粒をもった漿液性腺房細胞類似の細胞（写真6A）と小型で多角形を呈し、分泌顆粒に乏しい



写真5 頸下リンパ節の病理組織像 (HE染色 10×3.3)
腫瘍細胞が明瞭な腺腔を形成し、リンパ節辺縁洞から皮質にかけて浸潤を認める。

介在部導管細胞類似の細胞（写真6B）がみられ、ミトコンドリア、粗面小胞体、ゴルジ装置も少数認められた。

病理組織学的診断：腺房細胞癌

考 察

従来、腺房細胞癌は良性腫瘍と考えられ¹⁾、腺房細胞腫の呼称が用いられた。しかし臨床的悪性能に加えて、臨床病理学的にも悪性例が確認され²⁾、腺房細胞癌に統一された³⁾。

腺房細胞（腫）癌の発生は少なく、唾液腺腫瘍中に占める割合は2～3%にすぎない⁴⁻⁶⁾。唾液腺腫瘍の80～90%以上が耳下腺に発生し⁷⁾、腺房細胞（腫）癌も92～96%^{4,5,8,9)}が耳下腺に発生している。腺房細胞（腫）癌の小唾液腺における発生頻度は、外国では0.1～2.5%^{8,10)}と少なく、本邦でもわれわれが涉獵し得た限りでは、最近の40年間に54例（1955年～1994年）が散見されるにすぎない¹¹⁻²⁶⁾。小唾液腺別の発生頻度をみると、口蓋腺23例、頬腺9例、臼後部8例、口唇腺8例、舌および上咽頭部各2例、下頸体部および口峠部各1例で、半数近い42.6%が口蓋腺に発生している。下唇腺発生例は口唇腺例8例中3例（島田²⁴⁾、木村ら²⁵⁾および自験例：表1）のみで、極めて稀れと考えられた。

腺房細胞（腫）癌の発生頻度を性別にみた報告では、61.2%²⁶⁾、70.6%²⁷⁾が女性で、しかも中年女性に多いとの報告がある²⁷⁾。小唾液腺報告例（前述）でも、中・壮年層が全体の74%（不明例を

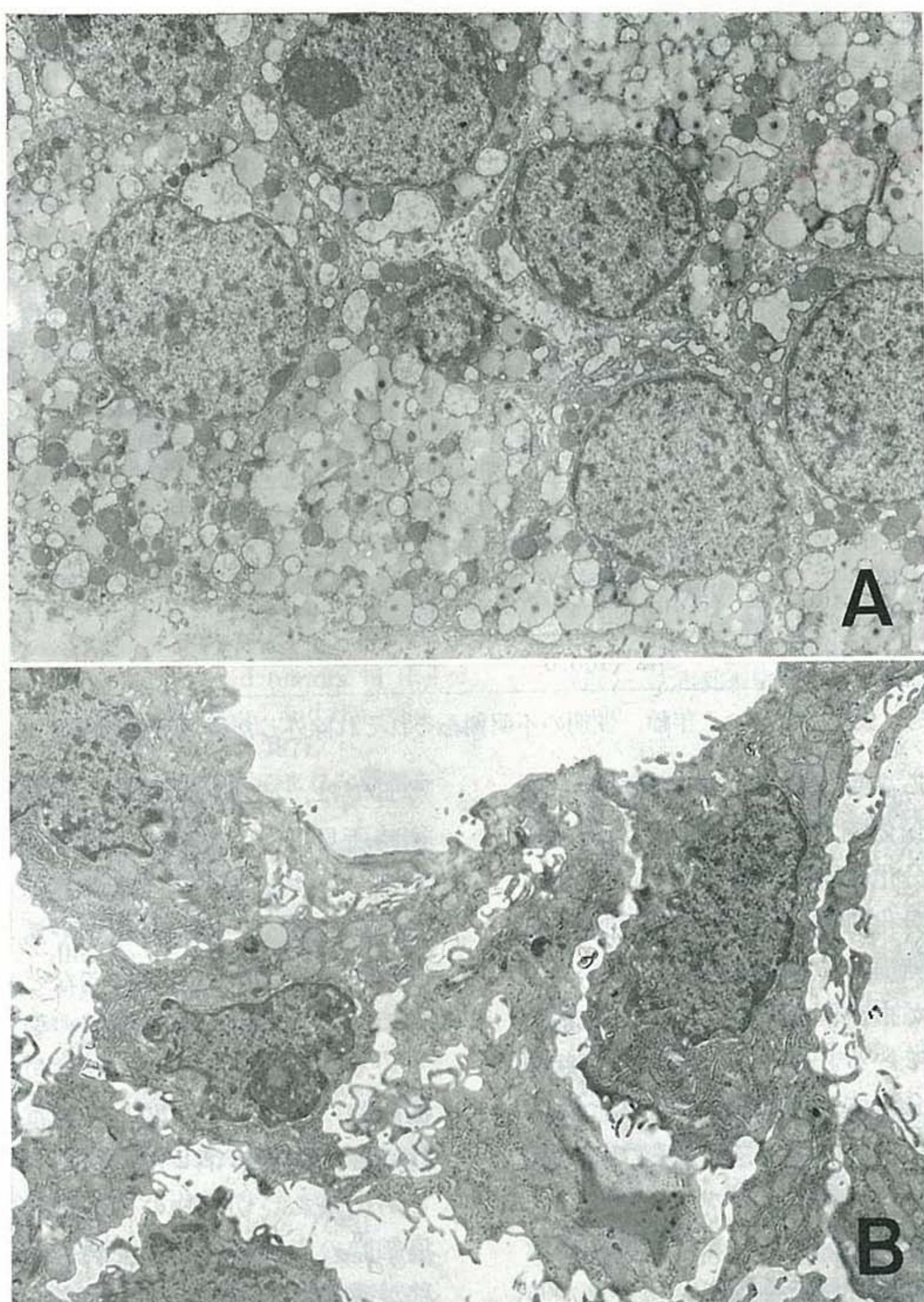


写真6 電顕像

A : 漿液性腺房細胞類似の細胞（高い電子密度と低い電子密度を呈する2相性の分泌顆粒をもつ）

B : 介在部導管細胞類似の細胞（小型で多角形を呈し、分泌顆粒に乏しい）

表1 本邦における下唇腺の腺房細胞癌報告例（1955～1994）

報告者(報告年)	性別	年齢	腫瘍の形状	発見時期	治療(経過)
島田 (1955)	不明	不明	不明	不明	不明(不明)
木村ら (1979)	女	62	7×7×6mm大	2週前	摘出(後3年)
自験例 (1994)	女	72	60×40×40mm大	10年前	切除・郭清(後4年)

除く)を占め、その60%が女性であった(表2)。しかし男女差を認めていない報告¹¹⁾もあり、性差は定かでない。

腫瘍細胞の起源について、従来は漿液性腺房細

胞由来が考えられていたが、前述のように小唾液腺では粘液腺とされる口蓋腺に多発しており、今日では、介在部導管上皮細胞由来または小導管末端の未分化な幹細胞由来とする考え^{11,23,27,28)}が主

表 2 小唾液腺の腺房細胞癌における年齢別・性別の発生頻度 (1955~1994)

年 齡 (歳)	性 別		不 明	計 (%)	
	男	女			
好 発 層	20~29	1	2	—	3 (6)
	30~39	1	2	—	3 (12.8)
	40~49	5	5	—	10 (35)
	50~59	3	13	—	14 (47)
	60~69	5	6	—	11 (100.0)
	70~79	2	2	—	4 (6)
不 明	80~	2	—	—	2 (12.8)
	不明	—	1	6	7 (—)
	計 (%)	19 (39.6)	29 (60.4)	6 (—)	54 (—)
		48 (100.0)			

[注] 表中の割合は、年齢、性別の不明例をそれぞれ除外した場合の計算値

流をなしてきている。森永²⁹⁾も、本腫瘍にみられる細胞像は、高い分化能をもつ予備細胞が腫瘍性に増殖する種々の分化段階の形質とみなすことが出来るとして、未分化細胞を起源とする見解を示している。一方、腫瘍中の粘液様物については、腫瘍細胞の母細胞がもつ固有のムコ物質産生能によるもの³⁰⁾とされている。すなわち本腫瘍の起源細胞として、粘液分泌能と高い分化能をもつ母細胞の関与も考えられる。ところで自験例では、P-AAS 染色、ムチカルミン染色、アルシャンブルー染色に陽性の粘液様物がみられ、また介在部導管細胞類似の細胞も電顕所見で確認されたことから、介在部導管細胞由来と考えている。

本腫瘍は、病理組織学的に典型的な悪性像を呈することはほとんどないとされる一般的であるが、局所再発 8~36%^{4,9,31)}、所属リンパ節転移 5.5~16%^{4,9,31)}、遠隔転移 3~13%^{4,9,31)}の報告や長期にわたって局所再発・拡大を繰り返し、リンパ節転移、肺転移のため不幸な転帰をとった剖検例²⁶⁾、臨床病理学的な悪性例の確認²⁾などの報告もあり、臨床的には十分なる注意が肝要である。

頸部を含めたリンパ節郭清術についても、深部への浸潤が疑われる例においてのみ行えばよいとする考え方⁹⁾と一次手術で積極的に実施するとした見解³¹⁾がある。臨床的悪性能と低い病理学的悪性度の両面を考えると一次拡大手術の判断は難しく、

今日では、臨床的な経過、諸種検査所見および手術時所見などで判断し、症例によっては二次的な拡大手術や頸部郭清手術の実施も止むを得ない、とする見解が一般的のようである。幸い自験例は、腫瘍の発生部位や発育方向などから術前生検が可能で、臨床的に再発、転移の要因としてあげられている被膜による不完全な被包や周囲組織への腫瘍細胞の浸潤などに関して貴重な情報所見が得られ、悪性腫瘍に準じた一次拡大手術を実施することが出来た。切除物の病理組織学的検索では、腫瘍細胞の周囲組織への浸潤や所属リンパ節への転移が確認された。しかも術前の CT 所見でもほぼ一致した所見が得られており、悪性能の予知手段としての CT の有用性が示唆された。

再発、転移の兆候もなく術後 4 年 3 か月を経過した現在、即時再建 (Estlander's 皮弁) および義歯装着によって、患者は審美的、機能的にも満足している。長期間経過後の再発、転移にも注意し、観察して行く予定である。

結 語

72歳、女性の下唇腺に発生し、左頸下およびオトガイ下リンパ節への転移が確認された腺房細胞癌の極めて稀な 1 症例を経験したので報告した。

本論文の要旨は、第10回日本口腔腫瘍学会総会 (1992 年 1 月 28, 29 日、広島市) で発表した。

文 献

- 1) Thackray, A. C., Lucas, R. B.: *Atlas of tumor pathology. Second series Fascicle 10. Tumors of major salivary glands.* Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D. C., 1974, 81-90.
- 2) Foote, F. W., Frazell, E. L.: *Tumors of the salivary glands.* In *Atlas of tumor pathology.* Armed Forces Institute of pathology, section IV, fascicle II, 1954, 120-128.
- 3) Seifert, G., Sabin, L. H.: *Histological Classification of Salivary Gland Tumours.* 2nd Ed, 2. Carcinomas, 2.1 Acinic cell carcinoma, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hongkong, Barcelona, Budapest, 1991, 17-19.
- 4) Spiro, R. H., Huvas, A. G., et al.: Acinic cell carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 67 cases. *Cancer* 41: 924-935, 1978.
- 5) Eneroeth, C. M.: Salivary gland tumors in the parotid gland, submandibular gland and the palate region. *Cancer* 27: 1415-1418, 1971.
- 6) 長尾孝一: 唾液線腫瘍の分類ならびにまれな腫瘍の解説. *病理と臨床* 7: 560-573, 1989.
- 7) 金子敏郎, 鈴木晴彦: 唾液線腫瘍の臨床. *病理と臨床* 7: 538-559, 1989.
- 8) Levin, J. M., Robinson, D. W., et al.: Acinic cell carcinoma, collective review including bilateral cases. *Arch Surg* 110: 64-68, 1975.
- 9) Abrams, A. M., Cornyn, J., et al.: Acinic cell adenocarcinoma of the major salivary gland. A clinicopathologic study of 77 cases. *Cancer* 18: 1145-1162, 1965.
- 10) Chaudhry, A. P., Vickers, R. A., et al.: Intra-oral minor salivary gland tumors. Analysis of 1414 cases. *Oral Surg* 14: 1194-1226, 1961.
- 11) 井上 孝, 内田晴夫, 他: 舌口蓋腺より発生した Acinic Cell Carcinoma の1症例. 光学顕微鏡ならびに電子顕微鏡的観察. *日口外誌* 24: 218-224, 1978.
- 12) 三次正春, 清見原正騎, 他: 頬部小唾液腺由来の腺房細胞腫の1症例(抄). *日口外誌* 28: 14-15, 1982.
- 13) 砂川英樹, 鳥塚文夫, 他: 口蓋に発現した acinic cell tumor の1症例(抄). *日口外誌* 29: 1187, 1983.
- 14) 鶴田至宏, 馬谷克則, 他: 上咽頭 acinic cell tumor の一例. 一上咽頭高線量率腔内照射法による治験例. *癌の臨床* 31: 1319-1326, 1985.
- 15) 佐藤和子, 天笠光雄, 他: 唾液腺腫瘍に関する研究—腺房細胞腫について—(抄). *日口外誌* 34: 2821, 1988.
- 16) 鈴木 明, 大谷端夫, 他: 口蓋に発現した腺房細胞腫の1例. *日口外誌* 35: 2868-2873, 1989.
- 17) 小田川哲也, 杉原隆英, 他: 小唾液腺由來の腺房細胞腫の1例. *日口外誌* 36: 674-679, 1990.
- 18) 黒川悦郎, 竹居いずみ, 他: 軟口蓋に発現した腺房細胞腫症例. *日口外誌* 36: 1959-1966, 1990.
- 19) 須郷 嘉, 白砂兼光, 他: 頬部小唾液腺に発現した腺房細胞腫. *日口外誌* 36: 385-388, 1990.
- 20) 杉本忠雄, 井手口栄二, 他: 上唇に発現した腺房細胞腫の1例. *日口外誌* 37: 1892-1893, 1991.
- 21) 佐藤修一, 川村 仁, 他: 硬口蓋に発現した腺房細胞腫の1症例. *日口外誌* 37: 1660-1661, 1991.
- 22) 立松憲親, 中田隆明, 他: 上唇に発現した腺房細胞腫の一次再建の経験. *日口外誌* 38: 1196-1197, 1992.
- 23) 木高亘志, 佐野和生, 他: 軟口蓋部に発現した腺房細胞腫の一例. *口科誌* 41: 308-315, 1992.
- 24) 島田義弘: 所謂唾液腺混合腫瘍の組織発生に就いて. —唾液腺腫瘍の諸型の比較研究—*日病会誌* 44: 243-259, 1955.
- 25) 木村高樹, 二見正人, 他: 下口唇に生じた acinic cell tumor の1例(抄). *日口外誌* 25: 1602-1603, 1979.
- 26) 高橋 弘, 王橋信彰: 舌根部小唾液腺より発現した腺房細胞癌の1剖検例. *癌の臨床* 28: 1740-1745, 1982.
- 27) 長尾孝一: 組織像の見方と鑑別診断, 唾液腺腫瘍の鑑別診断(4). *病理と臨床* 5: 319-324, 1987.
- 28) Erlandson, R. A., Tandler, B.: Ultrastructure of acinic cell carcinoma of the parotid gland. *Arch Pathol* 93: 130-140, 1972.
- 29) 森永正二郎: 唾液腺の解剖と腫瘍の組織発生. *病理と臨床* 7: 545-559, 1989.
- 30) 羽山正義: I. 病理検査, 多糖類染色, アルシアン青染色. 染色法のすべて(MEDICAL TECHNOLOGY 別冊), 東京, 1993, 104-107.
- 31) Eneroeth, C. M., Hamberger, C. A., et al.: Malignancy of acinic cell carcinoma. *Ann Otol* 75: 780-792, 1966.

Acinic cell carcinoma derived from the mucous membrane of lower lip —A case report—

Yoshihiro Kuga, Takemitsu Matsuo, Toru Fujiki, Shigeru Yamabe,
Michio Tokuhisa, Kazuhiro Tominaga, Naohiro Tominaga,
Akio Mizuno, Hiroshi Takahashi* and Haruo Okabe*

The First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagasaki University School of Dentistry
(Chief: Prof. Akio Mizuno)

* Department of Oral Pathology, Nagasaki University School of Dentistry
(Chief: Prof. Haruo Okabe)

Abstract

An extremely rare case of acinic cell carcinoma derived from the mucous membrane of lower lip is reported. A 72-year-old woman consulted a physician for a big pedunculated mass ($60 \times 40 \times 40$ mm) in the left lower lip, with bleeding and respiratory disturbance. The patient was referred to our clinic for detailed examination and treatment by a physician.

Radiological examination and initial biopsy were performed. The diagnosis was suspected malignant tumor and its metastasis. Tumorectomy and total neck dissection were performed for malignant tumor. Estlander's flap was used for repairment in defect of the lip. On the basis of histological findings of surgical specimens including primary tumor and lymph nodes of submental and submandibular regions, acinic cell carcinoma and its metastasis were confirmed. Intercalated duct-like cells were identified in the electron micrographs of the tumor cells, and intercalated duct-like cells were regarded as the histogenesis of tumor cells.

The patient demonstrated no recurrence and functional disturbance for 51 months after operation.

Key words: acinic cell carcinoma, minor salivary gland, lower lip region, metastasis to the lymph nodes

Requests for reprints to: Dr. Kuga, Y., First Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery Nagasaki University School of Dentistry. Sakamoto-mati, Nagasaki, 852 Japan