

原 著

下顎歯肉扁平上皮癌に対する動注化学療法と放射線
同時併用療法の組織学的治療効果に関する研究

米持 武美

岩手医科大学歯学部口腔外科学第二講座

(主任: 関山 三郎 教授)

(受付: 1995年12月21日)

(受理: 1996年1月9日)

Abstract: The 2nd Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry Hospital, Iwate Medical University has performed radiation-combined intra-arterial chemotherapy as a preoperative treatment and subsequent mandibulectomy. During a 20 year-period from 1975 to 1994, clinical and histopathological examination of the above therapy was made for its effect and usefulness by using 15 primary cases of mandibular gingival squamous cell carcinoma, which were all identifiable.

Roentgenological examination by bone resorptive pattern (invasive type, erosive type) and by bone resorptive depth (degree 0-III) revealed that early infiltration case and advanced case were predominant in the erosive type and the invasive type respectively.

Histopathologically, the therapeutical effect of the radiation-combined intra-arterial chemotherapy on the tumor cells was examined using osteoclast, fibrous connective tissue, osteoblast, new bone, site of neoosteogenesis, and post-treatment site of residual tumor cells as findings in the healing process. The histological therapeutic effect was good on well-differentiated type cases, and the histological effect on osteo-infiltrated region was as good as, or better than on soft tissue region. The cases with good histological therapeutic effect scarcely showed osteoclast, but showed remarkable hyperplasia of fibrous connective tissue, appearance of osteoblast and repair mechanism via neoosteogenesis. Invasive type tumor was persistent in the depth of the mandible, while erosive type tumor showed a tendency to be persistent in superficial layer.

The results suggested that the application of the present radiation-combined intra-arterial chemotherapy to mandibular gingival squamous cell carcinoma is very useful, leading to the improvement in radical curability of the tumor in its primary focus and the preservation of mandibular continuity in surgery.

Key words: mandibular gingival squamous cell carcinoma, radiation-combined intra-arterial chemotherapy, therapeutical effect, clinico-histopathological study

Histopathological studies of radiation-combined intra-arterial chemotherapy on squamous cell carcinoma of the mandible.

Takemi YONEMOCHI

(Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka, 020 Japan)

Table 1. Clinical and histopathological findings of examined cases.

Case No.	Age	Sex*	TNM**	Histological differentiation	Bone resorption		Histological efficacy	Tumor residual
					Pattern	Depth		
1	58	M	T4N0M0	Moderately	Invasive	Ⅲ	G II A	Superficial
2	72	M	T3N3M0	Poorly	No resorption	0	G I	Superficial
3	68	F	T4N1M0	Well	Invasive	Ⅲ	G II A	Diffuse
4	74	M	T4N0M0	Well	Invasive	Ⅲ	G III	Diffuse
5	55	M	T4N0M0	Well	Invasive	Ⅲ	G II A	Deep
6	52	M	T4N0M0	Poorly	Erosive	Ⅱ	G II B	Superficial
7	51	F	T4N1M0	Well	Erosive	Ⅱ	G III	Superficial
8	71	F	T4N2M0	Poorly	Invasive	Ⅲ	G II A	Diffuse
9	58	M	T4N2M0	Well	Erosive	Ⅲ	G III	Superficial
10	58	M	T3N2M0	Well	No resorption	0	G IV	No tumor cell
11	67	M	T2N0M0	Well	Erosive	I	G II A	Deep
12	49	M	T2N0M0	Well	No resorption	0	G III	Superficial
13	64	M	T4N0M0	Moderately	Invasive	Ⅲ	G II B	Deep
14	74	M	T4N0M0	Moderately	Erosive	Ⅱ	G II B	Superficial
15	62	M	T4N2M0	Well	Invasive	Ⅲ	G II B	Deep

*M : Male, F : Female

**TNM classification, 1987, UICC.

1975年から1994年までの20年間に岩手医科大学歯学部附属病院第2口腔外科で、術前治療として動注化学療法と放射線同時併用療法を施行し、下顎骨切除を行った下顎肉肉扁平上皮癌一次症例15例を用いて、臨床的、病理組織学的に本併用療法の効果と有用性について検討を行った。

X線学的に骨吸収様式 (invasive type, erosive type) と骨吸収深度 (0度～Ⅲ度) に分けて検討したところ、erosive type のものは早期浸潤例が多く、invasive type のものは進行例が多かった。

病理組織学的には腫瘍細胞に対する治療効果と、治療過程における所見として破骨細胞、線維性結合組織、骨芽細胞、新生骨、骨新生部位について検討し、さらに治療後の腫瘍細胞の残存部位についても検討を行った。その結果、高分化型の症例は組織学的治療効果が良好であり、骨浸潤部の組織学的効果は軟組織部のそれと同等かそれよりも良好であった。組織学的治

療効果が良好であった症例では、破骨細胞はほとんど認められず、線維性結合組織の著明な増生と骨芽細胞の出現および骨新生による修復機転を認めた。invasive type の腫瘍は顎骨内深部に残存し、erosive type の腫瘍では表層部に残存する傾向にあった。

以上より、下顎肉肉扁平上皮癌への動注化学療法と放射線同時併用療法の応用は極めて有用であり、原発巣における腫瘍の根治性の向上と、手術に際しての下顎骨の連続性保持の可能性が示唆された。

結 言

下顎肉肉癌はその解剖学的位置関係から比較的早期に下顎骨へ浸潤し^{1,2)}放射線療法や化学療法に対して抵抗性を示すため、一般には手術を主体とした外科的治療が主流となっている³⁻⁵⁾。それにとまって、機能と形態の可及的な保存を目的に、下顎骨への腫瘍の浸潤範囲や浸潤様相に関する臨床的、病理組織学的、X

線学的研究などが行われている^{1,6~8)}が、切除範囲の縮小化はいまだ困難な状況にある。また、従来の下顎骨浸潤症例に対する癌化学療法と放射線療法の評価は、単に臨床的な経過に基づくものが多く病理組織学的に詳細に検討した報告は少ない。本研究は下顎歯肉扁平上皮癌の一次症例について、X線学的検討とともに、病理組織学的な治療過程ならびに腫瘍細胞の残存状態に着目して、動注化学療法と放射線同時併用療法（以下、併用療法と略す）による組織学的治療効果と有用性について検討した。

症例と方法

1. 対象症例

1975年から1994年までの20年間に岩手医科大学歯学部附属病院第2口腔外科を受診した下顎歯肉扁平上皮癌の一次症例は50例で、うち手術を施行したものは21例であった。これらのうち、術前治療として併用療法を行い下顎骨切除を施行した15例について検討した。症例 (Table 1) の性別は男性12例、女性3例で、年齢は49歳から74歳 (平均62.2歳) であり、左右別では左側9例、右側6例であった。また、1987年のUICCに基づくTNM分類⁹⁾では、T分類は、T2:2例(13.3%)、T3:2例(13.3%)、T4:11例(73.3%)であった。N分類では、N0:8例(53.3%)、N1:2例(13.3%)、N2:4例(26.7%)、N3:1例(6.7%)であった。初診時の遠隔転移は全例に認められなかった。stage分類では、stage II:2例(13.3%)、stage IV:13例(86.7%)であった。

2. 治療法

動注化学療法は、患側の浅側頭動脈よりカテーテルを逆行性に挿入し、インジゴカルミン溶液の注入によって、肉眼的に腫瘍占拠範囲がすべて染色される位置でカテーテルを固定し、カテーテルから抗癌剤の投与を行った。抗癌剤はブレオマイシン (BLM) またはペプロマイシン (PEP) にシスプラチン (CDDP) およびメトトレキサート (MTX) の組合せが主であり、他に5-フルオロウラシル (5Fu) またはマイト

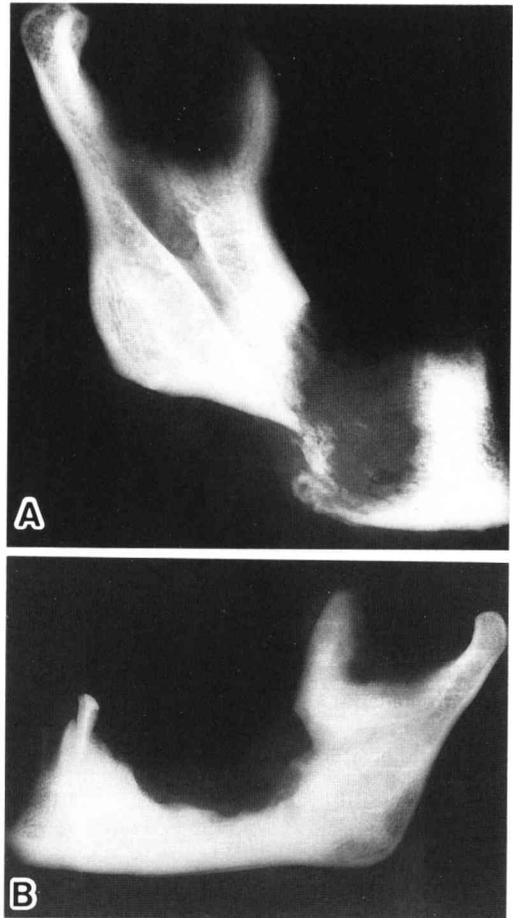


Fig.1. A: A roentgenogram of excised mandible in case 13, which shows a bone resorption pattern of invasive type.
B: A roentgenogram of excised mandible in case 9, which shows a bone resorption pattern of erosive type.

マイシン C (MMC) を用いた。これらの投与スケジュールは、BLM または PEP 5 mg/body を1日目から3日目までと、13日目から15日目まで one-shot で動注し、MTX は 50 mg/body を3日目および15日目に24時間持続動注を行い、CDDP 10 mg/body を6日目から10日目まで24時間持続動注し、これを1クールとして投与し、1週間の休止期をおき、原則として3クール行った。また、放射線照射はCDDPの投与と同時に開始し、⁶⁰Coを30 Gyから60 Gy (平均39.2 Gy) 外照射した。そして、術前治療

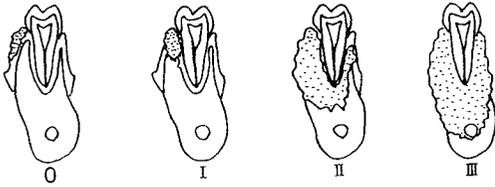


Fig.2. Depth of bone resorption of degree 0 to III.

終了後、平均 39 日目に手術を施行した。手術は下顎骨辺縁切除 1 例、下顎骨区域切除および頸部郭清術の併用 9 例、下顎骨半側切除および頸部郭清術の併用 5 例であった。

3. 研究方法

1) X 線学的検索

初診時デンタル X 線写真、パノラマ X 線写真、CT、MRI 写真とともに切除下顎骨の軟 X 線写真から、下顎骨の骨吸収様式と骨吸収深度について検討した。X 線学的骨吸収様式は i) 骨吸収辺縁が不明瞭、不規則で病変内はび漫性の透過像 (invasive type) を呈するもの、ii) 骨吸収辺縁が明瞭、平滑で病変内が比較的均一な透過像 (erosive type) を呈するものに分類した (Fig.1)。X 線学的骨吸収深度は骨吸収最深部の位置関係によって判定し、骨吸収の認められないものを 0 度、歯槽部にのみを限局して骨吸収を認めるものを I 度、歯槽部を越え下顎管に達しない骨吸収を認めるものを II 度、下顎管を越えた骨吸収を認めるものを III 度に分類した (Fig.2)。

2) 病理組織学的検索

切除下顎骨は 10% 中性燐酸緩衝ホルマリン溶液にて固定後、顎骨に付着した周囲軟組織とともに一塊として硬組織用カッター (マルト社製) で頬舌側方向に 5 mm 間隔に切り出し、通常に従い脱灰後、パラフィン包埋を行った。ついで 5 μm の連続切片を作製し、hematoxylin-eosin 染色を施し鏡検した。

組織学的治療効果は大星・下里の分類¹⁰⁾にもとづいて各切片ごとに判定し、最も grade (以下 G と略す) の低いものをその症例の組織学的

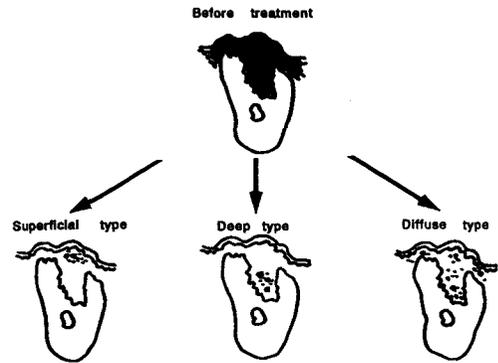


Fig.3. Residual pattern of tumor cells after treatment.

治療効果とした。さらに、同一症例について顎骨内部 (以下、骨浸潤部とする) と周囲軟組織 (以下、軟組織浸潤部とする) における組織学的治療効果についても比較検討した。また、組織学的治癒過程を破骨細胞の出現状態、線維性結合組織の増生、骨芽細胞の出現状況、骨新生などに着目して観察し、腫瘍浸潤範囲における各々の条件の出現状態から、各条件の出現がみられなかったものを -、少量みられたものを +、やや多量にみられたものを ++、多量にみられたものを +++ として判定した。骨新生に関しては出現部位を骨吸収面、腫瘍浸潤部、骨膜下にわけて検討した。

併用療法後の顎骨内における腫瘍細胞の残存状態を i) 上皮層直下に腫瘍細胞ならびに癌胞巣が残存し、顎骨内には残存していないものを表層部残存型 (superficial type)、ii) 顎骨内や下顎管内に残存しているものを深部残存型 (deep type)、iii) 顎骨周囲軟組織、及び顎骨内にび漫性に残存しているものを散在型 (diffuse type) として分類した (Fig.3)。

結 果

1. 初診時の X 線学的所見

1) X 線学的骨吸収様式

X 線学的骨吸収様式は invasive type は 7 例 (46.7%)、erosive type は 5 例 (33.3%) そして骨吸収の認められなかったものは 3 例 (20.0%)

Table 2. Relation to pattern and depth of roentgenologic bone resorption.

Pattern	Depth of bone resorption(Degree)				Total
	0	I	II	III	
Invasive type	0	0	0	7	7
Erosive type	0	1	3	1	5
No resorption	3	0	0	0	3
Total	3	1	3	8	15

Total of 15 patients.

Table 3. Therapeutic efficacy according to histologic differentiation of the tumor.

Efficacy		Depth of bone resorption(Degree)			Total
		Well	Moderately	Poorly	
Invasive group	G I	0	0	1	1
	G II A	3	1	1	5
Erosive group	G II B	1	2	1	4
	G III	4	0	0	4
	G IV	1	0	0	1
	Total	9	3	3	15

(): effective rate. Total of 15 patients.

Table 4. Comparison of histologic efficacy for bone and soft tissue of the tumor.

Bone	Soft tissue					Total
	G I	G II A	G II B	G III	G IV	
G I	1	0	0	0	0	1
G II A	0	5	0	0	0	5
G II B	0	0	2	0	0	2
G III	0	0	2	1	0	3
G IV	0	0	0	3	1	4
Total	1	5	4	4	1	15

□: Bone is as efficient as soft tissue. Total of 15 patients.

であった。

2) X線学的骨吸収深度

X線学的骨吸収深度は、0度が3例(20.0%)、I度が1例(6.7%)、II度が3例

Table 5. Histopathological findings in the healing process of the tumor.

Case No.	Osteoclast	Fibrous connective tissue	Osteoblast	New bone
1	-	+++	+++	+++
2	+	+	-	-
3	-	+++	++	+
4	-	+++	+	+
5	-	+++	+++	++
6	-	+++	++	++
7	-	+	+	+
8	-	+++	++	++
9	-	+++	+++	+++
10	-	+	-	-
11	-	+++	+++	+++
12	-	++	++	+
13	-	+++	++	++
14	-	+++	++	++
15	-	++	++	++

+++ : Well ++ : Moderately + : Poorly - : No finding

(20.0%)、III度が8例(53.3%)であった。また、X線学的に骨吸収の認められなかった0度の3例中2例では、組織学的に歯槽骨部の骨吸収を認めた。

3) X線学的骨吸収様式とX線学的骨吸収深度との関係

骨吸収のみられた12例中、erosive typeの5例ではI度が1例、II度が3例、そしてIII度が1例であり、invasive type 7例では、すべてがIII度であった。以上のことからerosive typeは比較的下顎管におよばない早期浸潤例に多く、invasive typeは下顎管に達する進展例に多い傾向がみられた(Table 2)。

2. 病理組織学的所見

1) 初診時の病理組織学的分化度と治療効果度(Table 3)

初診時における生検材料の病理組織学的分化度は、高分化型9例、中分化型3例、低分化型3例であり、その治療効果は高分化型では9例中、GIIAが3例、GII Bが1例、GIIIが4例、GIVが1例、中分化型では3例中GII Aが1例、GII Bが2例、低分化型では3例中GIが1例、GII Aが1例、GII Bが1例であった。GII Bを有効、GIII、GIVを著効として両者を併せて有効群と判定すると有効群は9例(60.0%)

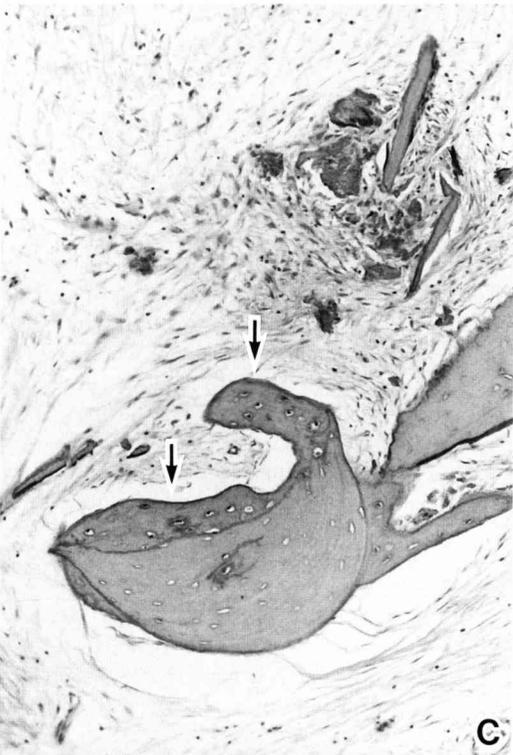
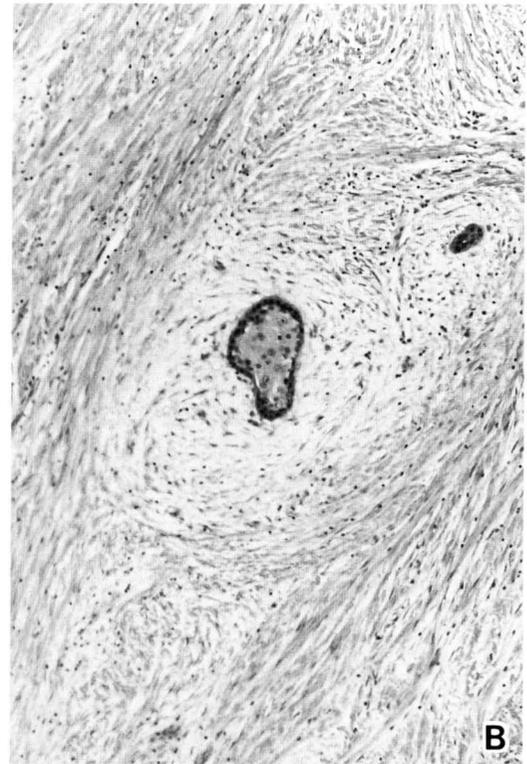


Fig.4. A : A photomicrograph in case 6, which shows a small tumor nest in the soft tissue (arrow a) and residual tumor cells in the mandible (arrow b). (H. E. stain \times 20)

B : An enlarged photomicrograph of arrow a. A small tumor nest with surviving ability is existing in the marked fibrous connective tissue. (H. E. stain \times 100)

C : An enlarged photomicrograph of arrow b. Tumor cell remnants and giant cells of foreign body are existing, new bone is observed to be formed (arrows). (H. E. stain \times 100)

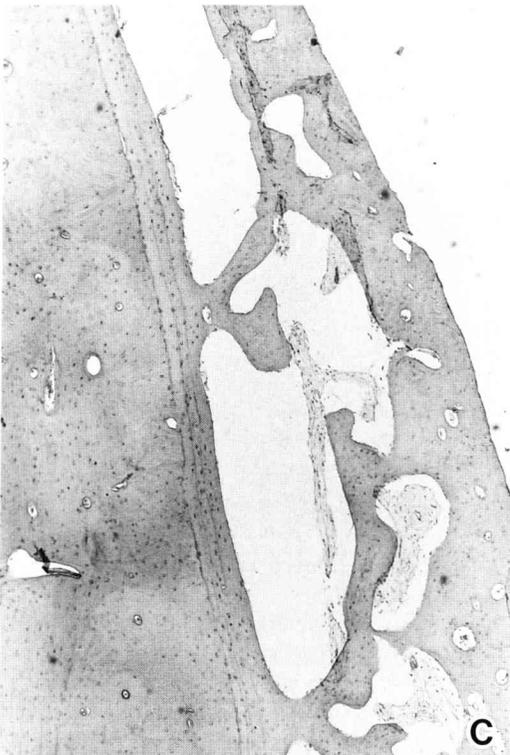
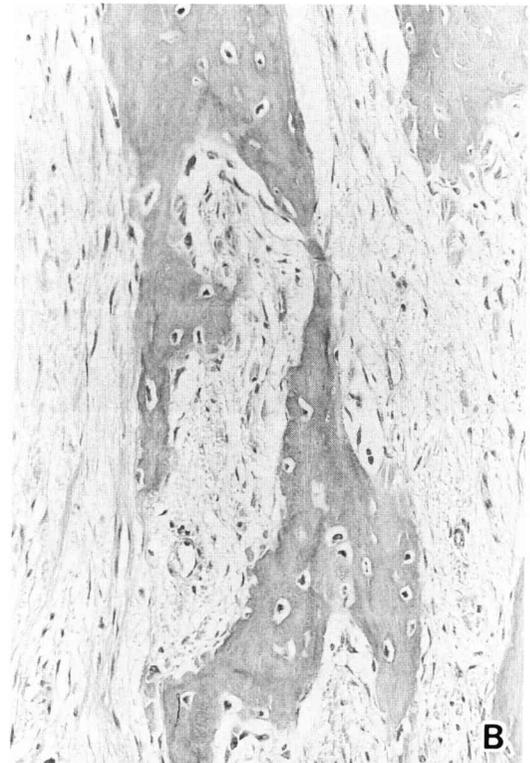
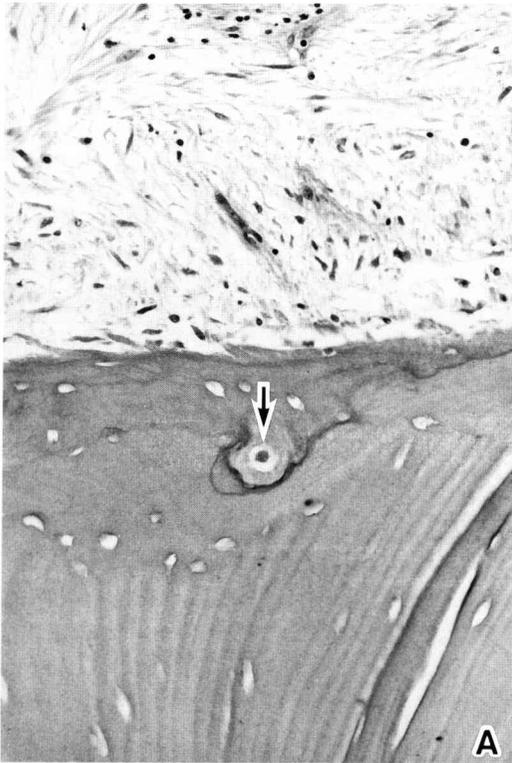


Fig.5. A : A photomicrograph of new bone formation in the surface of bone resorption in case 14. Addition of new bone evidently different from the layer structure of existing bone is observed, and osteocytes are present (arrow). (H. E. stain $\times 200$)

B : A photomicrograph of new bone formation in the region of tumor infiltration in case 5. Osteoblasts are arranged in the periphery of new bone, and osteocytes incorporated into the bone are observed. (H. E. stain $\times 100$)

C : New bone formation of the subperiosteum in case 14. No osteoblasts are observed in the periphery. (H. E. stain $\times 100$)

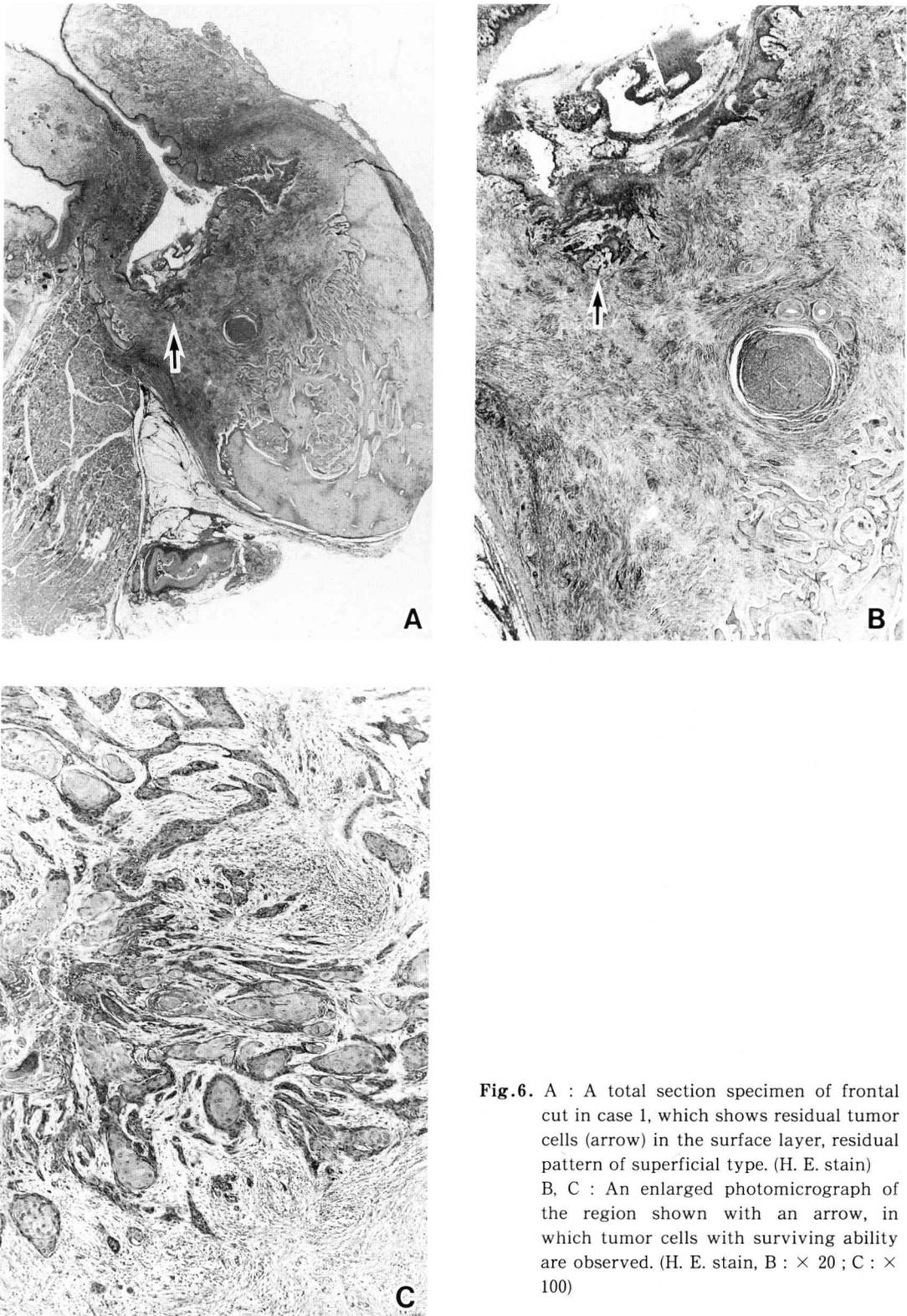


Fig.6. A : A total section specimen of frontal cut in case 1, which shows residual tumor cells (arrow) in the surface layer, residual pattern of superficial type. (H. E. stain)
B, C : An enlarged photomicrograph of the region shown with an arrow, in which tumor cells with surviving ability are observed. (H. E. stain, B : $\times 20$; C : $\times 100$)

となり、特に著効例は5例すべてが高分化型であった。

2) 骨浸潤部と軟組織浸潤部との組織学的治療効果度の比較 (Table 4)

15例中10例は、骨浸潤部と軟組織浸潤部ともに同一の治療効果であり、5例は骨浸潤部の方が軟組織浸潤部より治療効果が良好であった (Fig.4)。

3) 併用療法後の組織修復像 (Table 5)

線維性結合組織の増生は15例全例に認められ、うち++以上の12例では多量の結合組織により腫瘍浸潤部が置換されている所見を示していた。そのうち4例には Fig.4-A にみられたように線維性結合組織内に包埋される様に癌細胞の小塊が点在していた。

骨新生は13例のすべてに腫瘍の接している骨吸収面および腫瘍浸潤部に認められた (Table 6)。その他、骨膜下には4例に骨新生を認めた。しかし、これらの骨新生はX線像としては認められなかった。なお、2例には全く骨新生を認めなかった。

また、骨芽細胞が骨新生と同じく13例に出現していた。うち11例は++以上であった。骨芽細胞は既存の骨梁の吸収面に配列し、類骨を形成している像 (Fig.5-A) や腫瘍浸潤部においては線維性結合組織内で、新生骨梁を形成していた (Fig.5-B)。しかし、皮質骨外側面の骨膜下に形成された新生骨には、骨芽細胞の出現は認められなかった (Fig.5-C)。

破骨細胞は、1例では癌細胞に近接して出現していたが、その数は極めて少なく、他の症例では全く認められなかった。

4) 腫瘍細胞の残存状態

腫瘍細胞が残存していたのは14例であった。その内訳は、表層部残存型が7例 (Fig.6)、深部残存型が4例 (Fig.7)、散在型が3例 (Fig.8) であった。1例は腫瘍細胞が全く残存していなかった。

i) X線学的骨吸収様式との関係 (Table 7)

Erosive type は表層部残存型が4例、深部残存型が1例であり、invasive type は表層部残

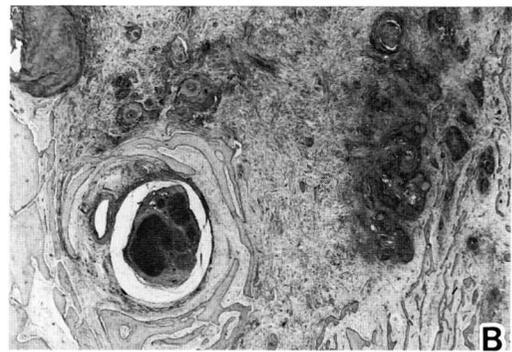
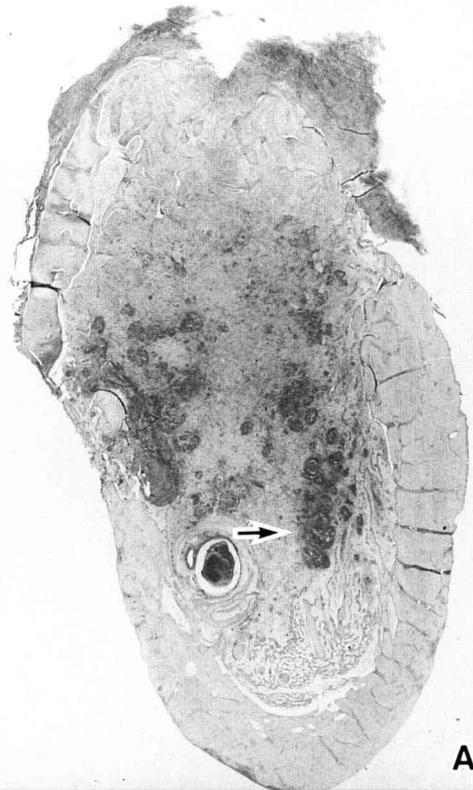


Fig.7. A : A total section specimen of frontal cut in case 15, which shows residual tumor cells (arrow) in the mandible, residual pattern of deep type. (H. E. stain) B : An enlarged photomicrograph of the region shown with an arrow, in which residual tumor cells are in the periphery of mandibular canal. (H. E. stain $\times 100$)

存型が1例、深部残存型が3例、散在型が3例、また、骨吸収なしは表層部残存型の2例であった。

ii) 下顎管との関係

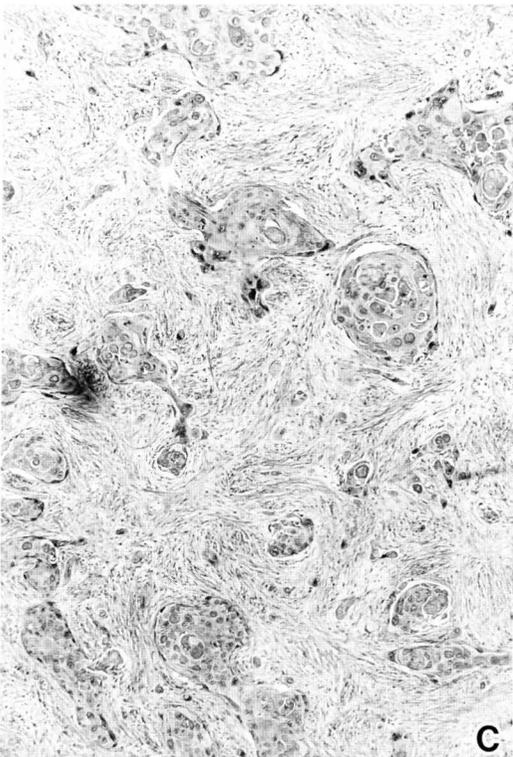
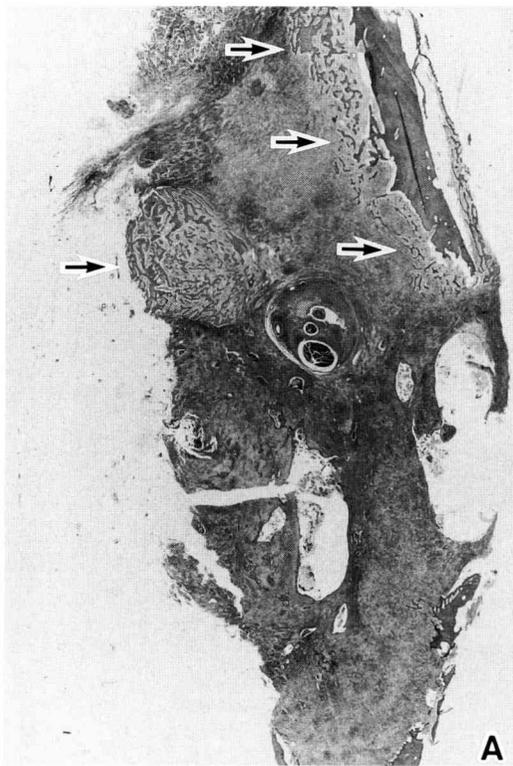


Fig.8. A : A total section specimen of frontal cut in case 8. The mandible is markedly absorbed and destroyed but fibrous connective tissue is markedly proliferated with formation of new bone observed in part (arrows), the tumor cells are scattered all over the specimen showing residual pattern of diffuse type. (H. E. stain)
 B : An enlarged photomicrograph of the same specimen which shows tumor liquefaction and necrosis and giant cells of foreign body. (H. E. stain $\times 100$)
 C : An enlarged photomicrograph of the same specimen. Residual tumor cells with surviving ability. (H. E. stain $\times 150$)

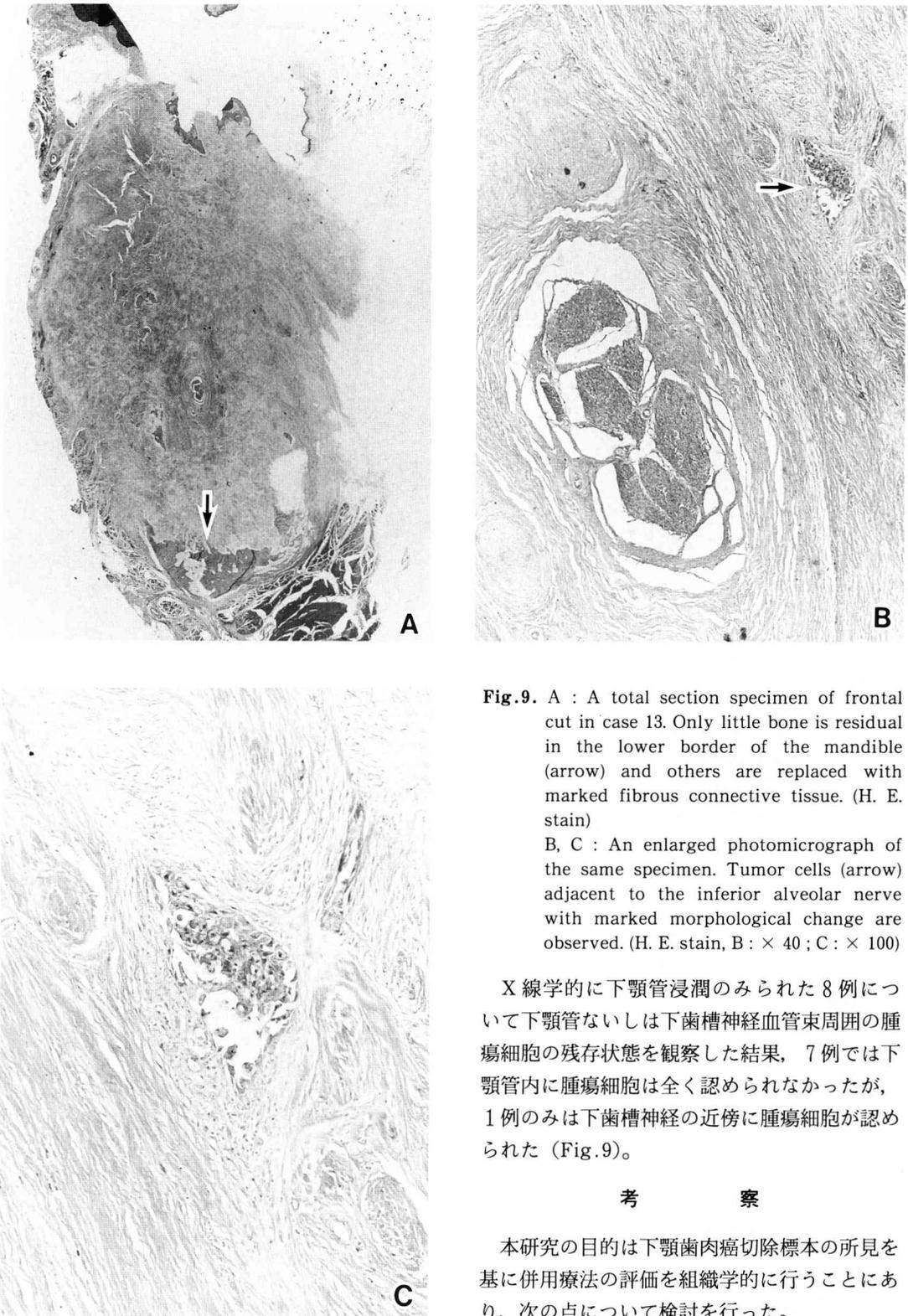


Fig.9. A : A total section specimen of frontal cut in case 13. Only little bone is residual in the lower border of the mandible (arrow) and others are replaced with marked fibrous connective tissue. (H. E. stain)

B, C : An enlarged photomicrograph of the same specimen. Tumor cells (arrow) adjacent to the inferior alveolar nerve with marked morphological change are observed. (H. E. stain, B : $\times 40$; C : $\times 100$)

X線学的に下顎管浸潤のみられた8例について下顎管ないしは下歯槽神経血管束周囲の腫瘍細胞の残存状態を観察した結果、7例では下顎管内に腫瘍細胞は全く認められなかったが、1例のみは下歯槽神経の近傍に腫瘍細胞が認められた (Fig.9)。

考 察

本研究の目的は下顎歯肉癌切除標本の所見を基に併用療法の評価を組織学的に行うことにあり、次の点について検討を行った。

Table 6. Sites of new bone formation of 15 cases after treatment.

Case No.	Sites of new bone formation		
	Surface of bone resorption	Tumor invasive area	Subperiosteum
1	+	+	-
2	-	-	-
3	+	+	-
4	+	+	-
5	+	+	-
6	+	+	-
7	+	+	+
8	+	+	+
9	+	+	-
10	-	-	-
11	+	+	-
12	+	+	-
13	+	+	+
14	+	+	+
15	+	+	-

+ : Present - : Absent

Table 7. Relation to pattern of bone resorption and tumor residual.

Pattern of bone resorption	Residual pattern of tumor cells			Total
	Superficial type	Deep type	Diffuse type	
Invasive type	1	3	3	7
Erosive type	4	1	0	5
No resorption	2	0	0	2
Total	7	4	3	14

Except for one case showed no tumor cell.
Total of 14 patients.

1. 軟 X 線学的所見について

腫瘍の下顎骨浸潤に関する X 線像の分類は、1966 年に Swearingen ら¹⁾ が浸潤様式を invasive type と erosive type に分類したのに始まり、以後この分類に準じた報告が多い。骨吸収様式に関しては invasive type^{5,11,12)} が多いとするもの、erosive type^{13,14)} が多いとするものなど報告者により分類数に違いがみられる。本研究では 15 例中 12 例に骨吸収が認められ、そのうち invasive type が 7 例、erosive type が 5 例と症例数が少なく明らかな傾向は認められなかった。また、本研究では骨吸収範囲を骨

吸収深度として、併用療法後の下顎骨切除範囲を検討するためにより細かく 0 度から III 度に分類した。その結果、下顎管へ達する骨吸収の認められる III 度が 8 例 (53.3%) と過半数を占めていた。しかしながら、X 線学的な骨吸収範囲については報告者によって分類が様々であり、戸塚ら⁵⁾ は骨吸収の認められた 54 例中 30 例 (55.6%) が下顎骨上 1/3 に局限し、下顎骨中 1/3 の 4 例を含む 16 例 (29.6%) は下顎管浸潤が疑われたと報告している。下顎管を分類基準とした西村ら¹²⁾ は、下顎管へ至らない浸潤の 18 例 (69.2%) が下顎管を越えて浸潤する 8 例 (30.8%) を大きく上回っていることを報告した。

2. 組織学的治療効果について

下顎骨浸潤症例に対する放射線療法や化学療法後の組織学的な効果に関しての詳細な報告は少ない。多剤併用療法を行った本研究では、G II B 以上は 9 例 (60%) であったが、対象症例 15 例のうち T 4 症例が 11 例 (73.3%) も含まれていたことを考えると、良好な結果であったといえよう。

口腔癌に対する併用療法の組織学的効果に関して、分化度との関連について検索を行った報告は少ない。組織学的分化度との関連については、食道癌¹⁵⁾ では高分化型の症例に併用療法は有効であったとする報告が多いが、本研究でも G II B 以上の有効群の占める割合は、高分化型が 66.7%、中分化型が 66.7%、低分化型が 33.3% であり、特に G III, G IV の著効例は全て高分化型であった。扁平上皮癌は分化度に応じて細胞構成を見た場合、癌胞巢の外周は増殖相、内層は非増殖相であり、高分化型ではその中央に角化層が認められる¹⁶⁾。熊谷ら¹⁷⁾ は高分化型の舌癌症例においてプレオマイシン単独少量投与による効果が良い理由として、腫瘍の浸潤先端部における増殖相の比率が小さいこと、非増殖相の細胞の一部は増殖相に移行するものの、残りは分化し角化するものが多いためであろうと考え、また、放射線、プレオマイシンともに増殖相の細胞に感受性があると報告している。これらのことから高分化型の腫瘍は低分化

型に比べ、増殖相ならびに角化せずに残存する非増殖相が量的に少ないことが予想され、動注化学療法の効果が良好であった一因であろうと考えられた。

顎骨浸潤を伴う口腔癌に関しては、軟組織浸潤部と骨浸潤部の術前治療効果の相違がしばしば問題となるが、一般に骨浸潤部の組織学的効果は軟組織部のそれより低いことが報告されている^{8,18)}。しかしながら、本研究では15例中10例は骨浸潤部、軟組織浸潤部ともに同一の治療効果がみられ、5例は骨浸潤部の方がむしろ軟組織部に比べ組織学的に治療効果が高い結果となった。この要因として抗癌剤の投与方法について検討してみると、大関¹⁹⁾は主として静脈内投与を行っており、岡本ら⁸⁾は筋肉内注射を行っている。しかし、本研究では動脈内投与を行っており、浅側頭動脈より逆行性に挿入したカテーテルの先端からの色素剤の注入によって確実に腫瘍を含む位置にカテーテルが固定されており、他の投与方法よりも下顎骨および周囲軟組織の支配領域全体に高濃度に抗癌剤が到達していることが考えられる。

3. 治癒過程の病理組織学的所見

組織修復過程における病理組織学的所見では、ほとんどの症例で骨破壊部における線維性結合組織の増生と骨新生、ならびに破骨細胞の消失、骨芽細胞の出現が認められた。腫瘍の浸潤による骨吸収過程に関しては、破骨細胞を認める場合と破骨細胞は認められず、腫瘍組織そのものが骨面に接触して吸収が進行する場合がある¹⁹⁾。しかし、扁平上皮癌の下顎骨浸潤症例では、骨吸収表面に破骨細胞の出現が認められるとの報告が多い^{6,7,20)}。本研究ではほとんどの症例に破骨細胞は認められず、1例にのみ軽度の破骨細胞の出現を認めたにすぎない。しかも、その1例は唯一治療効果が全くないGⅠであり、他の症例がGⅡ以上であったことから術前治療が奏効するならば破骨細胞は消失すると考えられる。腫瘍による骨吸収は腫瘍組織からのプロスタグランジンE₂などの破骨細胞活性化因子が放出されることによって、破骨細胞の

活性化が生じて骨吸収が起こると考えられている^{21~24)}。したがって、化学療法や放射線療法による抗腫瘍効果によって骨吸収因子の放出が抑制され、その結果、破骨細胞の活性が抑制された可能性が考えられる。

骨破壊部における線維性結合組織の増生については、すべての症例で確認されたが腫瘍の骨浸潤部と相対する骨面との間には種々の程度の線維性結合組織が介在するといわれており^{6,7)}、腫瘍が変性崩壊した後の治癒過程にみられる場合との明確な区別は困難である。しかし、腫瘍の変性が強い症例では、その骨破壊部も線維性結合組織によって置換され増生も高度であった。また、その内部には変性壊死した癌胞巣が混在して認められた。したがって、骨破壊部における線維性結合組織の大部分は、併用療法により腫瘍が変性崩壊した後の治癒過程において形成されたものと考えられた。

一方、下顎骨浸潤例における骨新生に関して多くの報告がなされてはいるが、骨新生は腫瘍浸潤部周辺の骨髓部や骨膜下に多く、骨破壊部ないしは腫瘍浸潤部には比較的少ない^{6~8,24)}。Schwartzら²⁵⁾は、このような骨新生像を癌浸潤に対する反応性造骨と考えた。これに対してMilchら²⁶⁾や梶山ら²⁷⁾は、癌浸潤によって破壊された骨の修復現象であろうと結論している。今回の結果でも骨破壊部ならびに腫瘍浸潤部に骨新生が多く認められており、骨破壊部を被覆充填しようとする所見を呈していた。また、腫瘍の変性が高度で生活癌胞巣の残存が少ない症例に骨新生が多く認められた。骨破壊部においては不整な骨吸収面から連続して形成されたり、変性壊死した癌胞巣を取り囲む所見、線維性結合組織の中で線維芽細胞から分化した骨芽細胞が孤立性に類骨を形成している所見などより修復性の骨新生ではないかと考えられた。

放射線療法による健常骨髓に対する影響は、一般に照射線量が60 Gy以下であれば、骨組織の修復機転は障害されず、放射線性骨髓炎の発症頻度も低いとされている²⁸⁾。本研究では照射線量の平均は39.2 Gyであり、骨浸潤部と同じ

照射範囲に含まれている線維性結合組織の増生は軽度であった。

4. 腫瘍細胞の残存状態について

腫瘍細胞の残存状態を骨吸収様式からみると erosive type の 5 例中、表層部残存型が 4 例であり、骨吸収のみられない 3 例中 2 例が表層部残存型であった。invasive type では 7 例中、表層部残存型は 1 例のみであった。このことから erosive type では表層部残存が多く、invasive type では、腫瘍細胞が顎骨内深部に残っているか、あるいは腫瘍浸潤範囲全体に散在している可能性が高いと考えられた。したがって、erosive type では手術に際し下顎骨の連続性を保つことが可能であると思われた。

5. 下顎管との関係について

下顎管との関連では、X 線学的骨吸収範囲がⅢ度を示した 8 例すべてに下顎管を越えて骨の吸収、破壊が認められたが、下顎管内への腫瘍細胞の浸潤増殖は 1 例のみにみられた。しかし、下歯槽神経血管束内への浸潤ではなく、その近傍に浸潤していた。そして下顎管周囲に浸潤した腫瘍細胞は変性壊死が著明であるが、下顎管から離れた表層部には、生活力の高い癌細胞が認められた。このことは、動注化学療法の特徴として下歯槽動脈付近では高濃度の薬剤分布を示すが、離れて行くにしたがって濃度が低下していく可能性が考えられた。また、Ⅱ度の骨吸収範囲を示した 3 例においては、下顎管内への腫瘍細胞の残存は認めなかった。

6. 動注化学療法と放射線同時併用療法について

本研究の結果から併用療法を概括すると、下顎肉肉扁平上皮癌に対して併用療法を一次治療として行うことにより手術症例を選別でき、形態と機能の保存を図り得る可能性が十分にあると思われた。特に、X 線学的骨吸収が皮質骨、下顎管上方に局限しているものや、骨吸収様式が erosive type を示すものであれば、まだ、十分な下顎骨切除の基準を設定し得ないが切除下顎骨の組織学的所見から推察すると、手術に際して下顎骨の連続性を保つことが可能な症例も

あると考えられた。また、下顎管浸潤症例や著明な骨吸収により病的骨折を起こしているような進展例、invasive type の骨吸収様式を示す症例であっても併用療法を行うことにより、切除断端からの腫瘍再発の危険性を小さくすることも可能であると考えられた。

結 論

1975 年から 1994 年までの 20 年間に岩手医科大学歯学部附属病院第 2 口腔外科で、術前治療として動注化学療法と放射線同時併用療法を施行し、下顎骨切除を行った下顎肉肉扁平上皮癌の一次症例 15 例について、臨床的、病理組織学的に検索を行い、次の結論を得た。

1. 骨吸収様式が erosive type のものは早期浸潤が多く、invasive type のものは進行例が多かった。
2. 治療前の組織学的分化度が高分化型の症例では組織学的治療効果が良好で、GⅢ、GⅣの割合は 15 例中 5 例 (30%) を占めていた。
3. 骨浸潤部の組織学的効果は軟組織部のそれと同等かそれよりも高かった。
4. 組織学的治療効果が良好であった症例では破骨細胞はほとんど認められず、線維性結合組織の著明な増生と骨芽細胞の出現および骨新生による修復機転が認められた。
5. Invasive type の腫瘍は顎骨内深部に残存し、erosive type の腫瘍では表層部に残存する傾向があった。

以上の結論より、下顎肉肉扁平上皮癌に対する動注化学療法と放射線同時併用療法は有用であり、原発巣における腫瘍の根治性の向上と手術に際しての下顎骨の連続性保持の可能性が示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、始終御懇篤な御指導、御校閲を賜りました恩師関山三郎教授に深甚なる謝意を表します。また、御指導、御校閲を頂いた本学口腔病理学講座佐藤方信教授に深謝致します。さらに本研究の遂行に際し、御助言を

頂きました当講座杉山芳樹助教授に深く感謝するとともに口腔外科学第二講座医局員各位に心より謝意を表します。

本論文の要旨の一部は、第39回日本口腔外科学会総会(1994年11月7日、名古屋)および第19回日本頭頸部腫瘍学会(1995年6月15日、大阪)において発表した。

文 献

- 1) Swearingen, A. G., McGraw, J. P., and Palumbo, V. D.: Roentgenographic pathologic correlation of carcinoma of the gingiva involving the mandible. *Am. J. Roentgenol.* 96: 15 - 18, 1966.
- 2) O'Brien, C. J., Carter, R. L., Soo, K. -C., Barr, L. C., and Shaw, H. J.: Invasion of the mandible by squamous carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Head and Neck Surg.* 8: 247 - 256, 1986.
- 3) Byers, R.M., Newman, R., Russell, N., and Yue, A.: Result of treatment for squamous carcinoma of the lower gum. *Cancer* 47: 2236 - 2238, 1981.
- 4) 岩城博, 長谷川和樹, 藤井英治, 天笠光雄, 塩田重利: 歯肉癌の治療成績に関する検討, 日口外誌, 29: 2578 - 2579, 1983.
- 5) 戸塚靖則, 水越孝典, 中村博行, 畔田貢, 工藤元義, 野谷健一, 山下徹郎, 富田喜内, 早川邦雄, 有末真, 井上農夫男: 下顎歯肉扁平上皮癌の臨床的研究, 日口外誌, 31: 36 - 51, 1985.
- 6) 大庭健, 徳富敏信, 浦郷篤史, 船越啓右: 下顎歯肉癌にみられる骨破壊のX線像と組織学的所見との比較研究, 日医放射誌, 34: 820 - 834, 1974.
- 7) 出雲俊之: 下顎歯肉扁平上皮癌における骨吸収像, 口病誌, 53: 343 - 356, 1986.
- 8) 岡本学, 大関悟, 樋口勝規, 田代英雄: 口腔癌の下顎骨浸潤症例に対する放射線と bleomycin 併用療法の効果, 日口外誌, 34: 1338 - 1347, 1988.
- 9) Hermanek, P., and Sobin, L. H.: TNM classification of Malignant Tumors. 4th Ed., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, pp 13 - 18, 1987.
- 10) 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明, 梅垣洋一郎: 癌放射線療法の病理 (I) 癌組織の治癒過程の組織学的追跡 (その1), 医学のあゆみ, 61: 618 - 625, 665 - 671, 1967.
- 11) 手島貞一, 田中広一, 斉藤利夫, 山口泰, 丸茂一郎, 大村武平, 藤田靖, 小松義明, 河島正宣: 下顎癌の臨床的観察, 日口外誌, 24: 872 - 879, 1978.
- 12) 西村毅, 横江義彦, 松井秀樹, 足立尚, 村上賢一郎, 兵行忠, 飯塚忠彦: 下顎歯肉癌におけるX線骨吸収像と予後との関連について, 日口外誌, 37: 805 - 810, 1991.
- 13) 平塚博義, 小浜源郁, 宮川明, 山本悦秀, 小谷勝, 堤田良二, 高橋修史, 山口明, 鈴木大輔: 下顎歯肉扁平上皮癌の治療成績, 口科誌, 36: 512 - 526, 1987.
- 14) 神谷浩, 水野明夫, 中村寿秀, 川端泰三, 柴田隆夫, 茂木克俊, 西村哲夫, 田中良明: 当科における下顎歯肉扁平上皮癌症例の臨床的検討, 口科誌, 35: 435 - 448, 1985.
- 15) 藤巻雅夫: 食道癌に対する外科療法とプレオマイシンの併用, -とくに術前投与としてのプレオマイシンと放射線の併用について-, 癌の臨床, 22: 1012 - 1016, 1976.
- 16) 宮本忠昭, 寺島東洋三: 新版, 癌・放射線療法, 放射線と化学療法の併用. 癌の臨床 別冊, 第1版, 篠原出版, 東京, 55 - 69 ページ, 1987.
- 17) 熊谷茂宏, 岩井正行: 口腔扁平上皮癌の細胞動態に関する研究. -顕微蛍光測光法と³H-thymidine オートラジオグラフィ-の併用による解析-, 札幌医誌, 54: 517 - 530, 1985.
- 18) 大関悟: 口腔粘膜扁平上皮癌に対する Bleomycin 術前投与の意義に関する臨床的ならびに病理組織学的研究, 口科誌, 30: 206 - 237, 1981.
- 19) 須田立雄, 小沢英浩, 他: 骨の科学. 第1版, 医歯薬出版, 東京, 1986, 240 - 241 ページ.
- 20) 臼井康裕: 実験的歯肉癌の顎骨浸潤に関する病理組織学的研究, 口科誌, 35: 570 - 601, 1986.
- 21) Carter, R. L., Tsao, S. W., Burman, J. F., Pittam, M. R., Clifford, P., and Shaw, H. J.: Patterns and mechanisms of bone invasion by squamous carcinomas of the head and neck. *Am. J. Surg.* 146: 451 - 455, 1983.
- 22) Tsao, S. W., Burman, J. F., Easty, D. M., Easty, G. L., and Carter, R. L.: Some mechanisms of local bone destruction by squamous carcinomas of the head and neck. *Br. J. Cancer* 43: 392 - 401, 1981.
- 23) Mundy, G. R., Raisz, L. G., Shapiro, J. L., Bandelin, J. G., and Turcotte, R. J.: Big and little forms of osteoclast activating factor. *J. Clin. Invest.* 60: 122 - 128, 1977.
- 24) 田中広一: 癌浸潤による骨反応に関する研究第1編: 臨床的研究, 癌浸潤下顎骨にみられる骨新生に関する研究, 日口外誌, 25: 757 - 768, 1979.
- 25) Schwartz, S., and Shklar, G.: Reaction of alveolar bone to invasion of oral carcinoma. *Oral Surg.* 24: 33 - 37, 1967.
- 26) Milch, R. A., and Changus, G. W.: Response of bone to tumor invasion. *Cancer.* 9: 340 - 351, 1956.
- 27) 梶山稔, 大野彰彦, 中尾元彦, 河野博之, 安藤信義: 下顎歯肉癌の顎骨侵襲に関する研究, 癌の臨床, 24: 4 - 10, 1978.
- 28) Lucks, D., and Sonis, S. T.: Dental management for cancer patients receiving head and neck radiation. *Oral Cancer, Saunders, Philadelphia*, pp 138 - 141, 1984.