

歯肉扁平上皮癌症例の臨床的ならびに病理組織学的検討

Clinicohistopathological Study on Squamous Cell Carcinoma of Alveolus and Gingiva

川崎五郎 中井雅人 高野美貴子
馬場信行 山辺滋 徳久道生
空閑祥浩 水野明夫 柴田恭明*
岡邊治男*

Goro KAWASAKI, Masato NAKAI, Mikiko TAKANO,
Nobuyuki BABA, Shigeru YAMABE, Michio TOKUHISA,
Yoshihiro KUGA, Akio MIZUNO, Yasuaki SHIBATA*
and Haruo OKABE*

Abstract : A clinicohistopathological study was conducted on 38 cases of squamous cell carcinoma of the gingiva, which were treated at the First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagasaki University School of Dentistry from 1984 to 1995. The clinical stages of these cases were defined as follows : 4 cases were classified as stage I, 9 cases as stage II, 5 cases as stage III, and 20 cases as stage IV. The five-year cumulative survival rates were 100%, 80%, 60%, and 58%.

These cases were also classified for degree of histological malignancy according to Anneroth's classification. The material was analyzed by 6 parameters such as tumor cell population, degree of keratinization, nuclear polymorphism and number of mitoses, as well as tumor-host relationship, degree of pattern of invasion, stage of invasion and lymphoplasmocytic infiltration. Each parameter was classified into 4 grades according to the morphology. The materials were classified into three groups according to the total score : low malignancy group, moderate malignancy group and high malignancy group. Their five-year cumulative survival rates were 66.7%, 78.3%, and 35.7%. Furthermore, the materials were classified into three groups according to the score of 3 parameters of tumor cell population and the score of 3 parameters of tumor-host relationship : low malignancy group, moderate malignancy group and high malignancy group. Their cumulative survival rates by tumor cell population were 100%, 65.7%, and 40%, and those by tumor-host relationship were 40%, 76.5%, and 50%.

Key words : Gingiva (歯肉), Squamous cell carcinoma (扁平上皮癌), Anneroth's classification (Anneroth分類), Prognosis (予後)

[Received Nov. 25, 1996, Accepted Sep. 30, 1997]

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)

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

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

[平成8年11月25日受付, 平成9年9月30日受理]

緒 言

歯肉癌の臨床的ならびに病理組織学的検討に際して、治療前の病理組織標本を用いる組織学的悪性度の判定は、その治療法選択の指標を求める上でも有用であろうと推測される。従来より、口腔領域扁平上皮癌の組織学的悪性度と予後との関連性を検討した報告は少なからずなされているが、さらなる症例の蓄積と解析の必要性が示唆されてきた¹⁻⁴⁾。すでに報告された HE 染色標本を用いる悪性度評価のいくつかの分類法には、それぞれに特徴がある⁵⁻⁸⁾。その中でも Anneroth の分類⁷⁾は、宿主側因子 3 項目と腫瘍細胞側因子 3 項目にわけて評価する方法で、簡便にしかもより客観的に悪性度を評価できるという利点がある。このたび、歯肉癌症例を用いて、臨床的には TNM 分類および病理分類と予後との関係を、病理組織学的には Anneroth 分類による組織学的悪性度別の予後とリンパ節転移について検討を行ったので、その詳細について報告する。

対 象

1984 年 4 月から 1995 年 3 月までの 11 年間に、長崎大学歯学部附属病院第一口腔外科で治療を行った歯肉原発の扁平上皮癌一次症例は 43 例で、そのうち、初診時生検組織において病理組織学的に検索可能な 38 例（上顎 15 例、下顎 23 例）を研究対象とした。

研究方法

1. 臨床的検討

各症例の臨床進展度を UICC (1987) の基準にしたがって、TNM 分類別および病期分類別に分類し、各々予後の評価を行った。生存率については、Kaplan-Meier 法による 5 年累積生存率の算出を行い、検定は 5 % の危険率で Logrank test にて行った。

2. 病理組織学的検討

初診時生検組織の HE 染色標本を用い、Anneroth 分類による組織学的悪性度について検討した。

Anneroth 分類は、腫瘍細胞側因子として角化度、核異型度および核分裂像を、宿主側因子として浸潤様式、浸潤の深さおよび間質反応について観察し、各々 4 段階に評価し点数化した (表 1)。腫瘍細胞側因子の 3 項目の合計点数および宿主側因子の 3 項目の合計点数を各因子の悪性度として、各々、平均値と標準偏差値から低悪性度群、中悪性度群、高悪性度群の 3 群に分類しリンパ節転移と予後に関する評価を行った。さらに、6 項目の総合得点を Anneroth 分類による組織学的悪性度評価とし、平均値および標準偏差値から低悪性度群、中悪性度

群、高悪性度群の 3 つの群に分類し、リンパ節転移および予後の評価を行った。

結 果

1. 臨床的検討

1) 性別および年齢

対象症例の性別は男性 20 例、女性 18 例で男女比は 1 : 0.9 であった。発現年齢は、44 歳から 88 歳に分布し、平均 66 歳で、60 代、70 代が多く両者で全体の 50 % を占めていた (表 2)。

2) TNM 分類

TNM 分類では (表 2)、T 分類は、T 1 が 4 例、T 2 が 12 例、T 3 が 5 例、T 4 が 17 例であった。N 分類は、N 0 が 21 例、N 1 が 11 例、N 2 が 5 例、N 3 が 1 例で N 0 が最も多くみられた。M 分類は、全例 M 0 であった。

3) 病期分類

病期分類別では、I 期が 4 例、II 期が 9 例、III 期が 5 例、IV 期が 20 例であった (表 2)。

4) リンパ節転移について

pN (+) 症例は、38 例中 7 例にみられた。リンパ節転移の部位は、顎下リンパ節 5 例、中内深頸リンパ節 2 例であった。

5) 生存率について

全症例の 5 年累積生存率は 65.8 % であった。

T 分類別 5 年累積生存率は、T 1 が 100 %、T 2 が 75.5 %、T 3 が 20 %、T 4 が 67.7 % で (図 1)、T 3 および T 4 症例は T 1、T 2 症例に比較して有意に生存率が低かった。N 分類別 5 年累積生存率は、N 0 が 82.4 %、N 1 が 67.3 %、N 2 が 20 %、N 3 が 0 % で、各群の生存率に有意差がみられた (図 2)。病期分類別 5 年生存率では、I 期が 100 %、II 期が 80 %、III 期が 60 %、IV 期が 58 % で、各病期間の生存率に有意差がみられた (図 3)。

6) 死因および生存期間について

死亡症例の死因別内訳は、原病死 8 例、他病死 2 例であった。生存期間は最短 6 か月から最長 3 年 2 か月で、平均生存期間は 1 年 7 か月であった。

2. Anneroth 分類による病理組織学的検討

1) 腫瘍細胞側因子について

腫瘍細胞側因子の 3 項目の平均値は、角化度が 1.5 ± 0.6 点、核異型度が 1.3 ± 0.5 点、核分裂像が 2.0 ± 0.9 点であった。各症例における 3 項目の総合得点をその症例の腫瘍細胞側因子による悪性度とした。点数は 3 点から 8 点に分布し、その平均値は 4.8 ± 1.3 点であった。38 症例の腫瘍細胞側因子による悪性度の平均値および

表1 Anneroth ら⁷⁾の分類

Histologic grading of malignancy of tumor cell population					
Morphologic parameter	1	2	Points	3	4
Degree of keratinization	Highly keratinized (>50% of the cells)	Moderately keratinization(20-50% of the cells)	Minimal keratinization (5-20%of the cells)	No keratinization (0-5% of the cells)	
Nuclear polymorphism	Little nuclear polymorphism (>75% mature cells)	Moderately abundant nuclear polymorphism(50-70% mature cells)	Abundant nuclear polymorphism(20-50 % mature cells)	Extreme nuclear polymorphism (0-25 % mature cells)	
Number of mitoses/HPF*	0 - 1	2 - 3	4 - 5	> 5	
Histologic grading of malignancy tumor-host relationship					
Morphologic parameter	1	2	Points	3	4
Pattern of invasion	Pushing well delineated infiltrating borders	Infiltrating, solid cords, bands and/or strands	Small groups or cords of infiltrating cells (n >15)	Marked and widespread cellular dissociation in small groups of cells(n <15) and/or in single cells	
Stage of invasion (depth)	Carcinoma in situ and/or questionable invasion	Distinct invasion, but involving lamina propria only	Invasion below lamina propria adjacent to muscles, salivary gland tissues and periosteum	Extensive and deep invasion replacing most of the stromal tissue and infiltrating jaw bone	
Lympho-plasmocytic infiltration	Marked	Moderate	Slight	None	

*HPF=high power field

標準偏差値より、3点以下の低悪性度群 (n = 5), 4点以上6点以下の中悪性度群 (n = 27), 7点以上の高悪性度群 (n = 6) に分類した。リンパ節転移の内訳は、中悪性度群 27 例中 7 例 (25.9%) で、低悪性度群および高悪性度群にはみられなかった。5年累積生存率は、低悪性度群 100%, 中悪性度群 65.7%, 高悪性度群 40% で、各群間で生存率に有意差がみられた (図4)。

2) 宿主側因子について

宿主側因子の3項目の平均値は、浸潤様式が 2.7 ± 1.0 点、浸潤の深さが 2.5 ± 0.9 点、間質反応が 2.0 ± 0.9 点であった。3項目の総合得点は、3点から10点に分布し、その平均値は 7.2 ± 1.9 点であった。38症例の宿主側因子による悪性度の平均値および標準偏差値より5点以下の低悪性度群 (n = 7), 6点以上9点以下の中悪性度群 (n = 27), 10点以上の高悪性度群 (n =

4) に分類した。リンパ節転移の内訳は、低悪性度群 7 例中 2 例 (28.6%), 中悪性度群 27 例中 4 例 (14.8%), 高悪性度群 4 例中 1 例 (25%) であった。5年累積生存率は、低悪性度群 40%, 中悪性度群 76.5%, 高悪性度群 50% で、各群間の生存率に有意差はみられなかった (図5)。

3) 組織学的悪性度評価について

各症例における6項目の総合点数を、その症例のAnneroth分類による組織学的悪性度評価とした。点数は7点から17点に分布し、13点が最も多く、平均12点であった (図6)。組織学的悪性度評価の38例の平均値および標準偏差値から、低悪性度群 7 例、中悪性度群 24 例、高悪性度群 7 例に分類した。

リンパ節転移の内訳は、低悪性度群 7 例中 1 例 (14.3%), 中悪性度群 24 例中 5 例 (20.8%), 高悪性度群 7

表2 歯肉扁平上皮癌症例 38 例の臨床所見

項目	症例数
性	
男	20
女	18
年代	
40代	5
50代	7
60代	10
70代	9
80代	7
T分類	
T 1	4
T 2	12
T 3	5
T 4	17
N分類	
N 0	21
N 1	11
N 2 a	3
b	1
c	1
N 3	1
M分類	38
臨床病期分類	
I	4
II	9
III	5
IV	20

例中1例(14.3%)であった。

5年累積生存率は、低悪性度群 66.7%, 中悪性度群 78.3%, 高悪性度群 35.7%で、高悪性度群は、他の2群に対して有意に生存率が減少していた(図7)。

考 察

歯肉癌のみならず、口腔癌全般において、臨床的諸分類を用いる評価に加え、初診時生検標本から得られる病理組織学的諸情報による評価を十分行うことは、治療法選択や予後推測に益するであろう。実際、文献的に近年、生検組織の所見から癌腫の悪性度を判定することにより、治療法選択や予後の推測に有用な情報が得られたとする報告がいくつかみられる⁹⁻¹¹⁾。組織学的悪性度の分類方法としては、Jakobson et al.⁵⁾や、Willen et al.⁶⁾の報告がある。これらの判定方法は、癌の分化度のみを基準とした古典的な方法に比較すると、癌の浸潤様式や間質反応の程度といった宿主側の反応も評価対象とし、複数の因子から癌の悪性度を総合的に判定しようとしている点で特徴的なものである。本邦においても Willen et al.の方法により、口腔癌の検討が行われ、頸部リンパ節転移の有無や予後の良否と組織学的悪性度との間に有意な関連性が認められている⁹⁾。しかしながら、Willen et al.の方法では、評価項目の表現が曖昧で客観的な判定が困難との報告もある¹⁰⁾。このことから、ひとつの解決策として、1987年に Anneroth et al.が評価項目の定量化および簡単な図式化を提案している。

このいわゆる Anneroth 分類は、腫瘍細胞側の因子

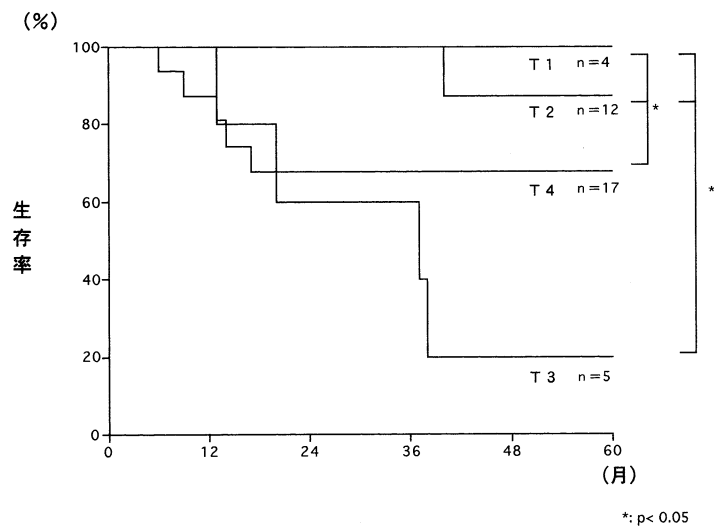


図1 T分類別5年累積生存率

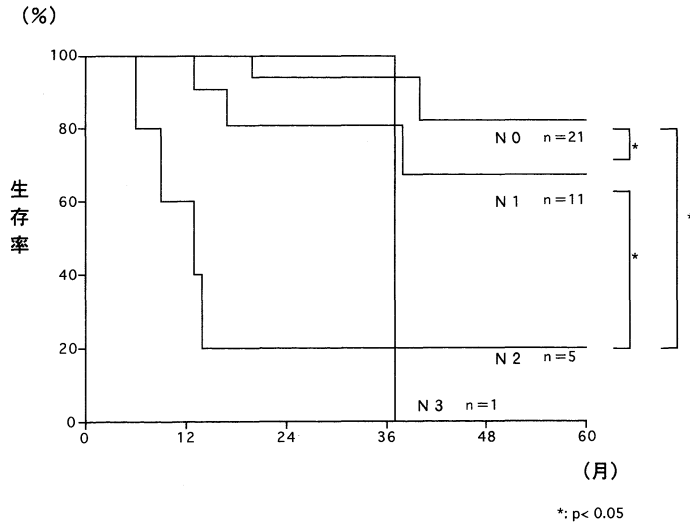


図2 N分類別5年累積生存率

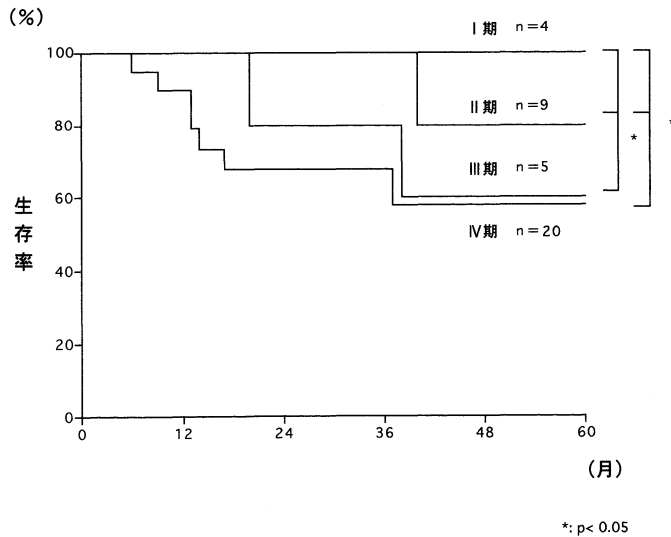


図3 病期分類別5年累積生存率

としての角化度，核異型度，および核分裂像の3項目，宿主側の因子として浸潤様式，浸潤の深さおよび間質反応の3項目についてそれぞれ4段階の評価を行い，その合計点をもって組織学的な悪性度とするものである。この方法の特徴は，腫瘍細胞側の因子の定量化を試みていることで，腫瘍細胞の数やその全体に占める割合で分類することにより，客観的な評価に近づけようとする配慮がなされている。また，宿主側の因子では浸潤様式ならびに浸潤の深さが明確に定義され，簡単な図式化がなさ

ているので判定が容易になっている。

Anneroth 分類の評価については，項目によりリンパ節転移や予後との相関において有意差があるものもないものがあり，また，報告者間でも項目によるばらつきがみられる^{10,11)}。今回の結果では，腫瘍細胞側因子の方が宿主側因子よりも予後を反映する結果となったが，宿主側因子と予後との相関があると報告¹⁰⁾もあるように，因子別の予後の差については，今後の検討が必要と思われる。しかし，総合6項目でみた場合，その組織学的悪

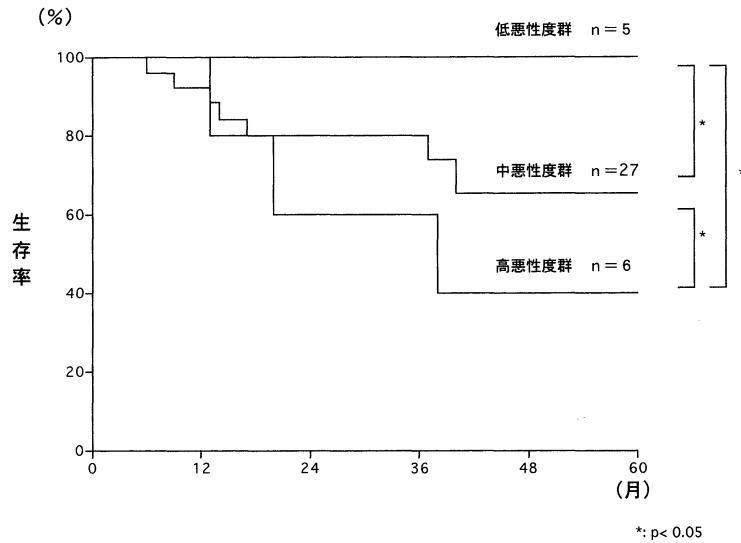


図4 腫瘍細胞側因子による悪性度別5年累積生存率

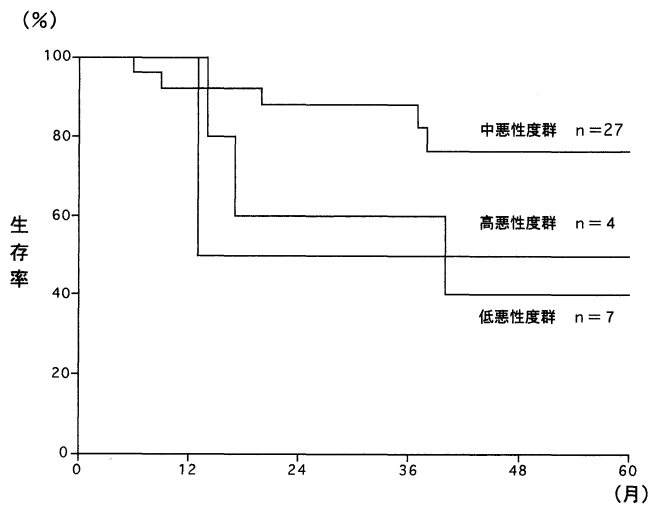


図5 宿主側因子による悪性度別5年累積生存率

性度と予後には相関性がみられるとする報告が多い^{10,11)}。本症例群でも、6項目の総合でみると、高悪性度群の予後は悪く、総合点数である程度予後を推測することができると考えられた。

下顎歯肉癌のT分類に関しては、いろいろな解釈がなされ、施設によりT分類や病期分類の基準が異なる可能性があることが問題とされている。下顎歯肉癌は比較的早期に下顎骨へ浸潤し、UICCによる分類の場合T4症例が多くなるため、いくつかの分類案が提案されているが、下顎管を基準とする下顎管分類が症例分布、生存率

の有意差、UICCとの近似性、予後との相関、平易性などの諸点から総合的にみて最も妥当な分類であるとの報告がある¹²⁾。本症例はUICCによる分類で検討を行ったためT4症例が多くなる傾向を示しており、今後は、下顎管分類を考慮に入れた分析も必要であろう。

本症例群のT分類別の生存率においては、T3の方がT4よりも生存率が低い結果が得られた。T3症例5例のうち死亡症例は3例で、3例ともAnneroth分類による高悪性度群に分類される症例であった。T3症例の予後が不良であったのは、高悪性度群に分類される症例

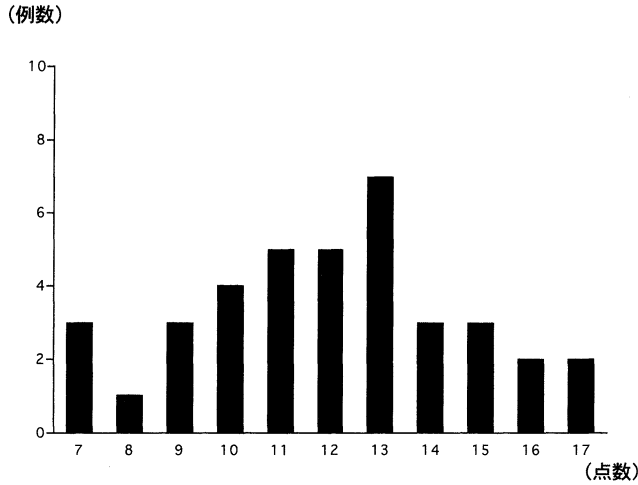


図6 Anneroth 分類の点数分布 (n=38)

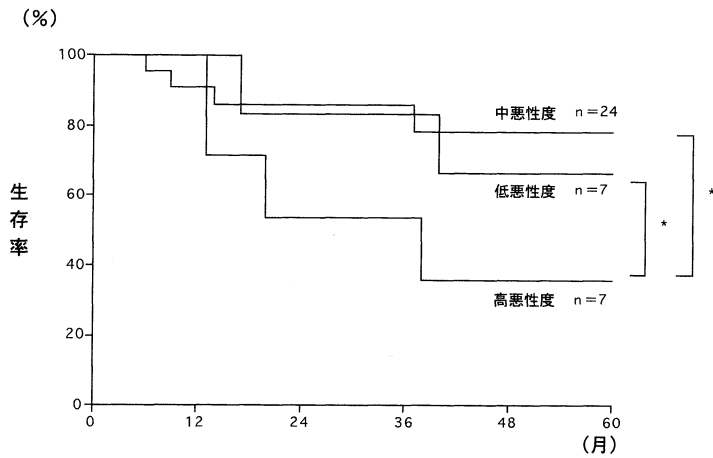


図7 悪性度群別5年累積生存率
*: p < 0.05

のT3全症例に占める割合が多かったためであると思われる。また、T4症例においても死亡症例に関しては高悪性度群に分類されるものが多く、T分類の進んだ症例で高悪性度群に分類されるものは予後が不良であると考えられる。

HE染色標本で判断する場合、評価項目が増えればそれだけ客観的な判定が可能となる。病理組織学的に、Anneroth分類による6項目で検討したが、さらに、血管への浸潤状態の解析や、腫瘍細胞の接着をはじめとする機能面での解析を含めることや、臨床的評価を加えることでより正確な予後の推測が可能になるであろう。

本症例群は、臨床的にはTNM分類および病期分類について、病理組織学的にはAnneroth分類について

評価を行いリンパ節転移および予後について解析したが、これらの方法は比較的簡便に評価が可能で、しかも十分な予後の推測が可能であり、臨床的判断を行う場合最低限評価しておくべき要素であると考えられた。

結 語

歯肉癌38症例を対象に、TNM分類、病期分類、分化度およびAnneroth分類により、予後との関連について検討を行ったところ、以下の結論が得られた。

1) T分類別5年累積生存率は、T1が100%、T2が37.5%、T3が20%、T4が67.7%で、N分類別5年累積生存率は、N0が82.4%、N1が67.3%、N2が20%、N3が0%であった。

2) 病期分類別 5 年生存率は, I 期が 100%, II 期が 80%, III 期が 60%, IV 期が 58% であった。

3) Anneroth 分類による腫瘍細胞側因子 3 項目の合計点数で各症例を評価し, 症例群を低悪性度群, 中悪性度群, 高悪性度群に分類したところ, その予後は, 各々, 100%, 65.7%, 40% であった。また, 宿主側因子 3 項目の合計点数で, 症例群を低悪性度群, 中悪性度群, 高悪性度群に分類したところ, その予後は, 各々, 40%, 76.5%, 50% であった。

5) Anneroth 分類による 6 項目の総合点数を組織学的悪性度として各症例を評価し, 症例を低悪性度群, 中悪性度群, 高悪性度群に分類したところ, 5 年累積生存率は, 各々, 66.7%, 78.3%, 35.7% であった。

本論文の要旨は, 1996 年 4 月 4 日, 第 50 回日本口腔科学会総会(鹿児島)において, 発表した。

文 献

- 1) 中條哲子, 古賀浩二, 他: 下顎肉肉扁平上皮癌の臨床的研究—病理組織学的悪性度と所属リンパ節転移, 術前治療効果および予後との関連性—. 口腔腫瘍 7 : 53-59, 1995.
- 2) Barasch A., Gofa A. et al : Squamous cell carcinoma of the gingiva. A case series analysis. Oral Surg 80 : 183-187, 1995.
- 3) 戸塚靖則, 臼井康裕, 他: 下顎骨浸潤を伴う口腔癌の臨床的・病理組織学的研究—下顎骨の切除範囲について—. 日口外誌 29 : 811-828, 1983.
- 4) Brown J. S. and Browne R. M. : Factors influencing the patterns of invasion of the mandible by oral squamous cell carcinoma. Int. J Oral Maxillofac Surg 24 : 417-426, 1995.
- 5) Jakobsson, P. A., Eneroth, C. M. et al : Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. Acta Radiol 12 : 1-8, 1973.
- 6) Willen R., Nathanson A. et al : Squamous cell carcinoma of the gingiva. Histological classification and grading of malignancy. Acta Otolaryngol 79 : 146-154, 1975.
- 7) Anneroth G., Batsakis J. et al : Review of the literature and recommended system malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. Scand J Dent Res 95 : 229-249, 1987.
- 8) Broders A. C. : Squamous-cell epithelioma of the lip. A study of five hundred and thirty-seven cases. J Amer Med Ass 74 : 656-664, 1920.
- 9) 花沢秀: 舌癌における組織学的悪性度 (Willen 分類変法) と頸部リンパ節転移との関連性. 日癌治 21 : 34-41, 1986.
- 10) 横江義彦, 瀬上夏樹, 他: 舌癌の組織学的悪性度と予後との関連について. 口腔腫瘍 2 : 164-171, 1990.
- 11) 今井裕, 佐々木忠昭, 他: 顎口腔領域扁平上皮癌の臨床病理学的検討. 日口外誌 38 : 450-455, 1992.
- 12) 藤林孝司, 神田重信, 他: 下顎管分類の妥当性—下顎肉肉癌 T 分類全国集計結果から—. 医歯薬研究 4 : 20, 1996.