癌浸潤のみられる下顎骨切除症例の検討

—術中迅速細胞診による試み—

山本 祐三・川上 理郎・牧本 一男

高橋 宏明

Adequate Resection of the Mandible Invaded

by Carcinoma

—Application of Rapid Cytological Examination—

Yuzo Yamamoto, Michiro Kawakami,

Kazuo Makimoto and Hiroaki Takahashi

(Osaka Medical College)

Carcinomas of the mandibular gingiva, oral floor, tongue and buccal mucosa occasionally involve the mandibular bone. In those cases which have developed mandibular invasion, the extent of the invasion or the margin of surgical resection is usually determined by the roentgenologic findings in the mandible. However, we have recently treated some patients with recurrence of carcinoma in the mandible in spite of careful surgical resection based on preoperative roentgenologic assessment. To eliminate such recurrences, we performed rapid cytological examinations during surgery to demonstrate the presence or absence of carcinoma cells near the resection surface. The diagnostic efficacy of this method and its clinical feasibility are discussed.

Key words: head and neck carcinoma, cytological examination, mandibular invasion

緒 言

下顎歯肉癌や、進展した舌癌、口腔底癌、頬粘膜癌はしばしば下顎骨へ浸潤する。浸潤した下顎骨の治療は第一義的に外科的切除を行うことが原則である。この際、下顎骨の適切な切除範囲を決定することが実地臨床家にとって最重要課題となる。従来、癌の下顎骨浸潤範囲の決定にはX線診断による病型分類がなされ、病理組織像との対比から画像診断の正確度を高める

べき検討がなされてきた^{1)~4)}。しかし、X線診断はあくまでも画像診断であるため、術中、実際に切断された下顎骨断面に癌があるのかわかるのかといった直接的証拠を得たいと願う外科医の具体的な要求を満たすことは不可能である。さらに下顎骨は両顎関節間の限られた狭い領域であるうえ、口腔の諸機能を司るため、できる限り顎関節および健常骨を多く保存し、かつ癌浸潤部のみを過不足なく切除しなければなら

らない. このようにいくつかの要求を満たして
ゆくことが今後の課題となっている.

著者らは過去に下顎骨に浸潤した口腔底扁平
上皮癌の症例で, 術前にX線診断による切除範
囲を検討したにもかかわらず, 切除不十分で再
発をきたした苦い症例を経験した. そこで, 最
小限にしてかつ残存腫瘍のない切除術を遂行す
るために, 下顎骨切除を必要とする症例に対
し, 術前に従来のX線学的病型分類を行い切除
範囲を十分検討するとともに, 術中切除された
下顎骨断端面の迅速細胞診を併用し, 診断効果
を高めるべき工夫を行った. 術中骨細胞診の手
技上の問題点, 病理組織像との比較, 臨床応用
の有用性などについて検討したので報告する.

下顎骨切除症例

昭和57年より59年2月までに大阪医科大学耳
鼻咽喉科に入院し, 下顎歯肉, 舌, 頬粘膜など
に発生した進展癌で, 下顎骨浸潤があるため下
顎骨切除と再建術が行われた6症例である. 表
1に一覧表を示す.

症例1: 85歳, 女性.

昭和53年1月, 両側鼻前庭正中側の腫脹に気
づき大阪医大耳鼻咽喉科受診. 生検結果は低分

化型扁平上皮癌であった. 第1回入院のうえ,
⁶⁰Co3400rad照射, Bleomycin 200mg投与し腫
瘍が消失したため退院した.

昭和54年6月, 鼻腔底から鼻中隔にかけて腫
瘍の再発に気づいたため, 第2回入院. 鼻腔腫
瘍摘出術, Cryosurgery を施行し, 同年10月
退院.

昭和57年3月, 両下顎角部に腫瘍再発. 9月
第3回目の入院. 右下顎骨単純レ線では腫瘍の
骨浸潤が認められ, Swearingen の分類¹⁾で
erosive type, Fletcher, 大庭らの分類³⁾⁴⁾で
pressure type を示した. 右下顎腫瘍摘出,
右下顎骨区域切除および右下顎再建, 左顎下部
腫瘍摘出を施行した. 切除下顎骨断端面に癌は
認められなかった. 同年12月28日退院.

昭和58年2月, 左下顎角部に腫瘍が出現. 第
4回目入院し, 腫瘍摘出を行った. 病理組織検
査では低分化型扁平上皮癌であった. 現在, 再
発を認めず生存中である.

症例2: 60歳, 男性, T₄N₀M₀.

昭和57年9月頃より口腔内異和感を自覚し,
12月には疼痛をきたしたため, 大阪医大耳鼻咽
喉科を受診し入院となる. 右口腔底の潰瘍と右

表1 下顎骨切除が行われた6症例

症 例	年 齢	性	原発病巣	TNM 分類	病理組織	X 線学的病型分類		転 帰
						Swearingen の分類	Fletcher, 大庭ら の分類	
症例 1	85	女	両側鼻前庭		低分化型 扁平上皮癌	erosive	pressure	治
症例 2	60	男	右下顎歯肉	T ₄ N ₀ M ₀	中分化型 扁平上皮癌	invasive	permeated	治
症例 3	74	女	左口腔内頬 粘膜	T ₁ N ₀ M ₀	高分化型 扁平上皮癌	invasive	moth-eaten	死 (退院後窒息)
症例 4	58	女	左舌縁	T ₃ N ₀ M ₀	高分化型 扁平上皮癌	invasive	permeated	死 (再発)
症例 5	64	男	下 口 唇	T ₄ N ₀ M ₀	高分化型 扁平上皮癌	invasive	moth-eaten and permeated	死 (心筋梗塞)
症例 6	71	男	左顎下腺	T ₂ N ₀ M ₀	腺様嚢胞癌	invasive	permeated	治

下顎6, 7, 8に相当する歯肉と下顎歯槽部の腫脹を認めた. 病変部生検結果は中分化型扁平上皮癌であった. 右下顎骨単純レ線では腫瘍浸潤による骨欠損像が認められ, Swearingenの分類¹⁾では *invasive type*, Fletcher, 大庭らの分類^{3,4)}で *pressure type* を示した. 右口腔底腫瘍摘出術および下顎骨区域切除, 右頸部郭清, 右下顎再建を施行した. 切除下顎骨断端面に癌は認められなかった. 昭和58年4月20日退院. 現在, 再発を認めず生存中である.

症例3: 74歳, 女性, T₁N₀M₀.

昭和57年5月頃より左口腔内頬粘膜に腫瘍が

出現し, 同年9月某病院に入院した. 生検の結果は高分化型扁平上皮癌であった. ⁶⁰Co4000 rad照射, Bleomycin と Mitomycin C の動注(左浅側頭動脈灌流)を併用したところ, 一時腫瘍が縮小したため退院した.

昭和58年1月, 左頬粘膜, 左下顎歯肉および左下顎部皮膚面に一塊となった腫瘍が再増殖し, 増大傾向を示すため, 同年4月13日, 大阪医大耳鼻咽喉科に入院した. 下顎骨単純レ線では腫瘍浸潤による骨欠損像を認め, Swearingenの分類¹⁾で *invasive type*, Fletcher, 大庭らの分類^{3,4)}で *moth-eaten type* を示した. 下顎骨区域切除を含めた左下顎部腫瘍切除, 左頸部郭清, 左下顎再建を施行した. 切除下顎骨断端面に癌は認められなかった. 5月27日退院したが, 自宅静養中窒息死した.

症例4: 58歳, 女性, T₃N₀M₀.

昭和55年7月より左側舌痛を自覚し, 近医受診. 生検結果は扁平上皮癌であった. 同年9月大阪医大耳鼻咽喉科入院. 浅側頭動脈 Bleomycin 注入, 舌左半側切除および左頸部部分切除を施行した. 55年12月退院.

昭和58年6月, 歯肉痛, 食餌摂取困難を訴え, 大阪医大に再入院. 図1は口腔底に再発した腫瘍の肉眼所見を示す. レ線的に下顎骨に Swearingenの分類¹⁾で *invasive type*, Fletcher, 大庭らの分類^{3,4)}で *permeated type* を示す像を認めたため, 舌, 口腔底腫瘍摘出および下顎骨区域切除, 下顎および舌口腔底再建を施行した. 図2は下顎骨切除標本である. 切除骨の顎関節側断端面には術後の組織学的検索で高分化型扁平上皮癌が認められた(図3). 同年12月, 腫瘍再発のため左耳介下部腫瘍摘出術, 左頸部郭清, 左口腔底瘻孔閉鎖を行った. その後, 全身衰弱が進行し, 59年4月28日死亡した.

症例5: 64歳, 男性, T₄N₀M₀.

昭和51年頃から下口唇中央部に糜爛が生じ, 近医皮膚科で投与された軟膏を塗布していた. その後, 売薬クリームを塗布するだけで放置していたが, 徐々に下口唇全体がカリフラワー状

図1 症例4 58歳 女性
左口腔底に再発した扁平上皮癌

図2 症例4 区域切除された下顎骨片
病理組織診断で顎関節側断端面に癌の残存が確認された.

に増殖しはじめ, 昭和58年2月頃から急速な増大を示すため, 同年8月大阪医大耳鼻咽喉科入院. 図4は入院時の患者正面写真. 腫瘍の生検結果は高分化型扁平上皮癌であった. パントモグラフィー(図5)では Swearingen の分類¹⁾で invasive type, Fletcher, 大庭らの分類^{3,4)}で下顎骨右側に permeated type, 左側に moth-eaten type を示す像がみられ, 矢

状断トモグラフィーでも同様所見が確認された(図6, 7). またCT(図8)では下顎骨右側に明らかな骨欠損像が認められた. 同年9月, 下口唇下顎口腔底腫瘍摘出を下顎骨区域切除とともに行い, 同時に口唇下顎口腔底の再建を施行した. しかし, 術後15日目に心筋梗塞を発症し死亡した.

症例6: 71歳, 男性, T₂N₀M₀.

図3 症例4 骨梁の周囲に癌細胞が充実性の胞巣を形成しながら浸潤増生している.
H. E. 染色, ×100.

図4 症例5 64歳, 男性. 入院時正面写真.
7年前より下口唇に発生した腫瘍. 下口唇からオートガイ部, オトガイ下部, 右下顎部に至る.

図5 症例5 口腔パントモグラフィー
右側下顎骨に permeated type, 左側下顎骨に moth-eaten type のX線陰影を認める.

昭和54年, 某病院にて左顎下腺腫瘍摘出術を受けた。生検結果は腺様嚢胞癌で, 術後 ^{60}Co 照射を受け退院となった。

昭和57年12月頃より左顎部痛を自覚し, 大阪医大麻酔科ペインクリニックで加療中, 癌の肺転移を発見され, 胸部外科にて肺部分切除術を受けた。昭和58年10月, 左口腔底に腫瘍が再発したため, 大阪医大耳鼻咽喉科入院。腫瘍は口腔底, 左舌根部, 喉頭蓋に及ぶ一塊の腫瘤で, 術前の下顎骨単純レ線では Swearingen の分類¹⁾で invasive type, Fletcher, 大庭らの分類^{3,4)}で permeated type を示した。術中, 肉眼的にも左下顎角に明らかな骨欠損像が認められた。左舌口腔底腫瘍摘出, 下顎骨区域切除, 左下顎口腔底再建を施行した。昭和58年12月25日退院。以後再発を認めず生存中である。

図7—症例5 下顎骨左側のトモグラフィー
Swearingen の分類で invasive type, Fletcher, 大庭らの分類で moth-eaten type のX線陰影を示す。

図6 症例5 下顎骨右側のトモグラフィー
Swearingen の分類で invasive type, Fletcher, 大庭らの分類で permeated type のX線陰影を示す。

図8 症例5 CT写真
下顎骨右側に腫瘍浸潤による骨欠損像を認める。
下顎骨の前方は著明に増大した腫瘍を示す。

図9 症例5 細胞所見
高分化型扁平上皮癌細胞が集団をつくって出現している像。Papanicolaou 染色, $\times 500$.

図10 症例5 高分化型扁平上皮癌
極めて高分化な腫瘍細胞が充実性胞巣を形成して浸潤性に増殖している。H. E. 染色, $\times 100$.

下顎骨断端面の術中迅速細胞診

1) 採取法

症例5について切除された下顎骨両断端面の術中迅速細胞診を行った。さらに手術終了後、直ちに切除下顎骨片を電気ノコギリを用い長軸に垂直に約1.5cm間隔で3ヶ所で切断し4骨片とし、それぞれの切断面の細胞診を行った。

切除骨断端全面にわたり、鋭匙鉗子を用いて十分に削り取り、微細な骨断面の組織を回収し、それをスライドグラスに塗抹し、その上に

図11 症例5 細胞所見
角化型扁平上皮癌細胞を示す。Papanicolaou 染色, $\times 500$.

図12 症例5 細胞所見
非角化型扁平上皮癌細胞を示す。Papanicolaou 染色, $\times 1000$.

もう1枚のスライドグラスをかぶせて採取組織を挟み、軽く圧迫しつつ左右にすり合わせた。次に両スライドグラスをエーテルとアルコールの等量混合液で固定し、Papanicolaou染色、Giemza染色、PAS染色を施した。細胞診処理が終了後、切除骨を20%ホルマリンで固定し、脱灰後パラフィン包埋、H. E. 染色標本を作製した。これらの細胞診標本と同部の組織標本とを比較し、骨細胞診の臨床応用への有用性について検討した。

2) 成績

切除下顎骨の両断面には術中迅速細胞診および術後のパラフィン包埋、H. E. 染色標本とも癌は認められなかったが、3ヶ所で切断した断面にはいずれも癌が認められた。細胞診では背景は主に紡錘形の胞体を有した線維細胞で占められ、少数のリンパ球や好中球などが混在する比較的きれいなもので、その中に混じって豊富な細胞質を有する極めて高分化な扁平上皮癌細胞が集団をつくって出現している像が最も多く認められた(図9)。この細胞診所見は術後のH. E. 染色標本で、極めて高分化な腫瘍細胞が充実性の胞巣を形成して浸潤性増殖している像(図10)と一致した。また塗抹標本の一部には核クロマチンが濃染し、核形は不整で、胞体はオレンジ好性に染まる典型的な角化型扁平上皮細胞(図11)、ライトグリーン好性を示す大きな細胞質を有する非角化型扁平上皮癌細胞(図12)も散見された。

考 按

従来、悪性腫瘍の下顎骨浸潤機序に関して、腫瘍細胞が顎骨に通じる脈管に沿って顎骨組織内に侵入し、次に顎骨の主な管腔内に浸潤増殖するとする *neurovascular channel* 説⁵⁾ や、骨顎骨々膜に沿って進展するとする説⁶⁾ があり、こうしていったん骨組織内に達した腫瘍の拡大は下顎管、下歯槽神経脈管束、骨髓腔、Volkman 管、Havers 管⁷⁾ に沿って行われると考えられている。

こうした機序によって下顎骨に浸潤した癌の

進展状況を把握するために、古くからX線撮影による画像解析が行われ、細胞、組織学的レベルでの癌の進展状況をできるだけ正確に捕えるための数々の検討が行われてきた。Swea-
ringen ら¹⁾ は下顎骨浸潤様式をX線学的、病理組織学的に *erosive type* と *invasive type* とに分類し、次のように記述している。

すなわち *erosive type* とはX線学的に境界が比較的明瞭、平滑な骨欠損像で、歯槽上縁における皮質の連続的な欠除や、髄質のU字型骨吸収像の認められる場合であり、病理組織学的にはその骨欠損像は腫瘍細胞の骨内浸潤によるものではなく、腫瘍の圧迫によって惹起されたものである。これに対して *invasive type* はX線学的に吸収部骨辺縁が不鮮明、不規則で骨小片のみられる骨破壊像をいい、顕微鏡的には髄質内への腫瘍細胞の浸潤が認められる。また一方、Fletcher、大庭ら³⁾⁴⁾ は癌の侵襲による下顎骨の変化をX線学的に次の三つの進展病型に分類している。*permeated type* とは顕著な骨質の破壊は認められないが、び慢性ないし斑点状のX線透過像を示すもの。*moth-eaten type* は境界不規則な骨質の破壊があり、その破壊部内に骨小片を認め、いわゆる虫喰い状を呈するもの。*pressure type* は健康骨組織との境界は明瞭で、しかもその辺縁は平滑な骨欠損を示すものとしている。今回の症例をこれらの分類に従って検討した結果は表1に示すとおりである。以上のX線学的病型分類と実際の下顎骨吸収範囲との関係について、戸塚ら⁸⁾ は54例の検討を行い次のような結果を得ている。

erosive type のものは80%以上が下顎骨上 $\frac{1}{3}$ に局限していたが、*invasive type* のものでは下顎骨上 $\frac{1}{3}$ に局限していたものは34.5%で、51.7%が下顎管への浸潤が疑われ、41.4%のものが下顎骨下 $\frac{1}{3}$ に達していたと述べている。さらに初回治療で下顎骨切除を行った後、原発腫瘍の残存、再発がみられた症例を検討し、X線所見で下顎骨の吸収が明らかでないものや *erosive type* の吸収を示すものでは腫瘍の

残存, 再発は15%にみられたにすぎないが, **invasive type** のものでは41.7%にみられ, 下顎骨断端部や下顎骨周辺部に残存や再発がみられたものはいずれも **invasive type** を示すものであったと述べている.

以上のようにX線学的病型分類を行い, **erosive type** か **invasive type** かを診断することは癌の実際の進展状況を推測し, 切除範囲を決定するうえで有意義な試みであり, 事実, 実地臨床上, **invasive type** の吸収を示す症例に対しては **safety margin** を十分に広く設定する態度がとられてきた. しかし, このような手術を行った症例では腫瘍の根治性は確かに高いと考えられるが, 他方, 切除後に高度の下顎変形と嚥下, 構音機能障害を残すことも重要な問題であった⁹⁾. そこで著者らはできる限り顎関節および健常骨を多く保存し, かつ癌浸潤部のみを過不足なく切除するために, 骨組織においても軟部組織の場合と同様に切除断端面の術中迅速細胞診を行い, 癌の存在の有無を知ることが可能かどうかを調べる目的で今回の検討を行った. 細胞診の場合, 材料がどのような方法で採取され, どの程度の変性を受けているかということを念頭におくことが大切である. 骨組織は軟部組織と異なり基質にカルシウム塩を含んでいるため, 組織が著しく硬いのが特徴である. 従って, 材料をいかに採取し, どれだけ多くの細胞を回収することができるかが最大の問題点である. 事実, タッチプレパラートや生理的食塩水でしめらせた綿球で骨面を擦過しスライドガラスに塗抹しただけではほとんど細胞は回収されなかった. 従って, 著者らは切除骨断端全面にわたり鋭匙鉗子を用いて十分に細かく削りとり, 骨皮質および骨髓質の組織をできるだけ多く回収し, スライドガラスに塗抹し, その上にもう一枚のスライドガラスをかぶせて採取組織を挟み, 軽く圧迫しつつ左右上下すり合わせた. この際, 強くすり合わせて細胞の人工的な変形, 破壊をきたすことのないよう留意した. その結果, 標本内総細胞数はか

なり多く, しかも細胞は人工的な変形も少なく, 固定, 染色態度も良好な標本が得られた. また今回の塗抹標本中には高分化型扁平上皮癌の組織を彷彿させる癌細胞が多数認められ, 診断は容易であった.

骨細胞診の今後の課題は誤陰性率をいかに少なくするかである. この原因には次の2点が考えられる. 第1点は標本採取不良 (**sampling error**) の問題である. この解決には異った採取法を組み合わせ, 複数の標本を作製することが考えられるが, 採取法についてはさらに簡便で安定した方法を考案するべく検討を要するところである. 第2点は鏡検上の見落とし (**screening error**) である. 今回の症例では細胞背景が主に線維細胞と少数のリンパ球, 好中球であったため, 癌細胞と非癌細胞の区別は比較的容易であったが, 癌浸潤をきたした下顎骨の骨髓が未だ造血機能をもった赤色骨髓の場合, 骨髓幼若細胞と癌細胞の区別が一層困難となることが予想される. 骨細胞診の診断には他の組織以上に診断能力が要求されるものと考えられる.

以上より, 骨細胞診の積極的な臨床応用については, 検出率という点で今後さらに検討, 改善の余地を残す方法ではあるが, X線学的画像診断のみでは直接的証拠に欠ける現状では, 一方の補助診断として術中に骨細胞診を併用することによってより適切な下顎骨の切除部位を決定できるものと考えられる. 今後はできるだけ多くの症例について検討し, 検出率の精度向上を計るとともに, 癌の組織型や分化度と検出率との関係についても検討したいと考えている.

文 献

- 1) Swearingen AG, McGraw JP and Palumbo VD: Roentgenographic pathologic correlation of carcinoma of the gingiva involving the mandible. *Am J Roentogenol* 96: 15~18, 1966.
- 2) Sherman RS and Chu ECH: Carcinomatous

- invasion of jaw bones roentgenographically considered. *Radiology* 65 : 581~586, 1955.
- 3) Fletcher GH and Jing B : Changes in the mandible produced by squamous cell carcinoma. *The head and neck*, pp 317~351, Year Book Medical Publishers INC, Chicago, 1968.
- 4) 大庭 健, 徳富敏信, 浦郷篤史, 他 : 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. *日医放誌* 34 : 820~834, 1974.
- 5) Panagopoulos AD : Bone involvement in maxillofacial cancer. *Am J Surg* 98 : 898~903, 1959.
- 6) Ackerman LV and del Regato JA : Lower gingiva. *Cancer*, 6th edition. pp 286~292, The CV Mosby Company, St. Louis, 1985.
- 7) Milch RA and Changus GW : Response of bone to tumor invasion. *Cancer* 9 : 340~351, 1956.
- 8) 戸塚靖則, 水越孝典, 中村博行, 他 : 下顎歯肉扁平上皮癌の臨床的研究. *日口外誌* 31 : 36~51, 1985.
- 9) 高橋宏明, 武田一雄, 田嶋定夫 : 頭頸部進展癌の摘出と局所再建. *耳鼻臨床* 77 : 1739~1745, 1984.

(原稿採扱 : 昭和63年9月5日
別刷請求先 : 山本祐三
〒569 大阪府高槻市大学町2-7
大阪医科大学耳鼻咽喉科学教室)