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——

田 中 広 一

Studies on the response of bone to carcinoma invasion

Part 1 : Clinical study

Studies on the new bone formation of the mandible following carcinoma invasion

Koichi TANAKA

緒 言

ある種の癌の骨転移に際して、骨の吸収と同時に、骨新生像（骨硬化像）の認められることが知られており、Milch ら¹⁾ (1956) は各種癌患者の剖検例の腰椎転移について、詳細な組織学的検討を行いその旨を述べている。口腔外科領域においては、歯肉癌の発生はきわめて多く、特に下顎歯肉癌の場合は下顎骨に直接の浸潤を受けることが多く、その骨反応はX線写真所見の解析に際して、診断上きわめて重要視されている。

Swearingen ら²⁾ (1966) は、このような場合の骨反応を、骨の吸収の面から erosive lesion と invasive lesion とに分類し、それと予後との関連について言及している。また Fletcher ら³⁾ (1968) は、X線図譜の中で、下顎骨癌の吸収像とともに硬化像についても簡単に記載している。本邦でもこれにならって、大庭ら^{4,5)} (1970, 1974) や、鷺津⁶⁾ (1976) が、下顎癌のX線学的病型分類を試みている。

癌浸潤下顎骨に骨反応がみられることを記載したのは Sherman ら⁷⁾ (1955) で、下顎癌35例中1例に軽度の骨膜下反応 (subperiosteal reaction) を認めたとしている。その後 Panagopoulous⁸⁾ (1959) は組織学的に、また Swearingen ら²⁾ (1966) はX線学的に、それぞれ下顎癌について検索している。しかし、骨新生（骨硬化像）については言及していない。一方 Schwartz ら⁹⁾ (1967) は、組織学的研究によってはじめて口腔癌の浸潤に対して、歯槽骨に骨新生反応が認められることを明らかにした。

著者^{10,11)} ら (1970, 1971) も、下顎癌で切除した下顎

骨をX線学的、ならびに組織学的に対比検討した結果、腫瘍の周辺では、歯槽骨のみならず下顎骨皮質の内外に、骨新生反応が認められることがあることを認め報告した。その後、大庭ら^{4,5)} (1970, 1974), Ono ら¹²⁾ (1974) および、梶山ら¹³⁾ (1978) によって、下顎癌における骨破壊ないし、骨浸潤についての報告がなされた。特に、大庭ら⁵⁾ は組織学的検索によって、骨新生像のみられたことを記載しているが、下顎癌には著明な硬化像を伴う、いわゆる osteoblastic type の病変は認められないと述べており、鷺津⁶⁾ (1976) も同様の考えを述べている。また梶山ら¹³⁾ は、癌浸潤部下顎骨に新生骨の形成を認めているが、このような骨形成は、抗癌剤療法により、下顎癌の治癒した後にできた新生骨であり、骨修復と考えるべきであるとしている。以上、述べてきたように癌の下顎骨浸潤に際して、下顎骨には骨の吸収や破壊は認められても、硬化型の病変は起こらないとするものがほとんどである。今回著者は、下顎骨における癌浸潤時の骨新生について、組織学的に詳細に検討を加えた結果、若干の知見を得たので報告する。

検 索 対 象

1957年より1978年にいたる約21年間に、■■■■大学医学部口腔外科および、同歯学部口腔外科に入院治療した、下顎歯肉の扁平上皮癌の一次症例62例中、下顎骨半側切除術または連続切除術を施行し、組織学的に検索し得た33症例を用いた。

1. 性、年齢

対象33例のうち男性22例、女性11例で、年齢は30～71歳までで、うち50歳代が13例、60歳代が10例で全体の約70%を占めていた。

2. UICC (1968) による TNM 分類¹⁴⁾および肉眼的形態

T₂ 2例、T₃ 9例、T₄ 22例、Tis、T₁ 症例は、みられなかった。N₀ 3例、N₁ 29例、N₂ 1例であった。なお全例 M₀ であった。

東北大学歯学部第1口腔外科学教室（主任：林進武教授）

First Department of Oral Surgery, Tohoku University School of Dentistry (Chief: Prof. Susumu Hayashi)

受付日：昭和54年4月24日

表 1

症 例 No.	氏 名	年 齢	性	TN	肉 眼 的 形 態	発 現 部 位 (無齒)	術 前 照 射	照射後 手術まで の 日 数	X 線 学 的 所 見		組織学的骨新生像				組 織 学 的 治 療 効 果 度	術 式	予 後 (年)	術前の化学療法		
									病型 type	骨 吸 収	不 透 過 像	皮 質	骨 梁 内	舌 側					頰 側	下 縁
1	■	36	♂	T ₄ N ₁	潰	8—6	⁶⁰ Co 針 480 mc	1 日	moth-eaten	3	+	+	+	+	+	G-II-A	CR ₁	D ₄₅ 日	Endoxan 4,800 mg	
2	■	55	♂	T ₄ N ₁	潰	6—5	なし		moth-eaten	3	-	-	-	+	+	HR ₁	D ₁ 日			
3	■	54	♂	T ₄ N ₁	潰	5—R	⁶⁰ Co 針 408 mc	10日	moth-eaten	3	+	+	+	+	+	G-II-B	CR ₁	D ₁		
4	■	39	♂	T ₄ N ₁	潰	7—8	なし		permeated	3	-	+	-	±	±	CR ₁	D ₂			
5	■	57	♂	T ₃ N ₁	潰	5—8	なし		pressure	2	+	+	+	-	+	CR ₁	L ₁₇			
6	■	62	♂	T ₄ N ₁	深	4—7	⁶⁰ Co 6,000 rad	60日	moth-eaten	4	+	+	+	-	+	G-III	HR ₁	D ₁ 日		
7	■	60	♀	T ₄ N ₁	潰	(8—5)	⁶⁰ Co 10,830 rad	18日	moth-eaten	3	-	-	-	-	+	G-II-A	HR ₁	D ₁		
8	■	64	♂	T ₃ N ₁	潰	8—6	⁶⁰ Co 6,000 rad	20日	pressure	2	-	-	-	+	+	G-IV	PR ₀	D ₁		
9	■	50	♀	T ₄ N ₀	潰	4—8	⁶⁰ Co 6,000 rad	13日	moth-eaten	3	-	+	+	+	+	G-I	HR ₁	D ₁		
10	■	53	♂	T ₄ N ₁	潰	5—7	⁶⁰ Co 4,000 rad	36日	moth-eaten	3	+	+	+	+	+	G-II-A	HR ₁	D ₃		
11	■	54	♀	T ₃ N ₀	潰	(4—6)	⁶⁰ Co 4,000 rad	10日	moth-eaten	3	-	-	-	-	+	G-III	HR ₁	L ₁₁		
12	■	64	♀	T ₄ N ₁	潰	8—5	⁶⁰ Co 4,200 rad	13日	moth-eaten	3	+	+	+	+	+	G-I	HR ₁	D ₁		
13	■	66	♂	T ₃ N _{1b}	潰	(5—7)	⁶⁰ Co 3,300 rad	20日	pressure	1	-	-	-	-	-	G-II-A	HR ₁	L ₁₁		
14	■	59	♀	T ₃ N _{1a}	潰	8	Lin 3,000 rad	18日	permeated	1	-	-	-	-	+	G-II-B	HR ₄	L ₁₀		
15	■	53	♂	T ₄ N _{1b}	潰	3—5	Lin 5,100 rad	15日	moth-eaten	4	-	-	+	+	+	G-II-A	CR ₀	D ₁		Bleomycin 動注 450 mg
16	■	55	♀	T ₄ N _{1a}	潰	5—8	なし		moth-eaten	2	±	+	-	-	+	G-II-B	HR ₁	D ₁		Bleomycin 動注 90 mg

17	41	♂	T ₄ N _{1b}	潰	$\overline{6-8}$	Lin 4, 100 rad	8 日	permeated	2	+	-	-	-	G-II-B	HR ₄	L ₈	Bleomycin 80 mg 動注
18	46	♂	T ₄ N ₀	深	$\overline{5}$	7c し	8 日	moth-eaten	4	-	-	-	-		HR ₁	D ₁	
19	62	♂	T ₄ N _{1b}	潰	$\overline{4-7}$	Lin 4, 200 rad	12 日	moth-eaten	4	-	-	-	+	G-III	HR ₁	L ₆	Bleomycin 静注 30 mg
20	62	♂	T ₄ N _{1b}	潰	$\overline{3-5}$	7c し		moth-eaten	3	-	+	+	+		HR ₁	L ₅	
21	71	♂	T ₄ N _{1b}	潰	$\overline{5-8}$	Lin 4, 000 rad	30 日	moth-eaten	2	+	-	-	+	G-II-B	HR ₁	D ₁	5 FU 動注 4, 000 mg
22	30	♂	T ₄ N _{1b2b}	潰	$\overline{M+P}$	Lin 4, 200 rad	20 日	moth-eaten	3	-	-	-	-	G-I	HR ₄	D ₂	
23	64	♀	T ₃ N _{1a}	潰	$\overline{(M)}$	Lin 3, 300 rad	19 日	permeated	2	-	+	-	-	G-III	HR ₁	L ₃	FT-207 17.6 g
24	70	♂	T ₄ N _{1b}	潰	$\overline{8}$	7c し		moth-eaten	2	-	-	-	+		HR ₄	D ₁	
25	34	♀	T ₃ N _{1a}	潰	$\overline{(6-8)}$	Lin 3, 600 rad	25 日	pressure	2	+	-	-	-	G-IV	HR ₁	L ₃	FT-207 23.2 g
26	69	♂	T ₄ N _{1b}	潰	$\overline{(7-3)}$	7c し		moth-eaten	3	+	+	-	+		HR ₁	L ₁	
27	54	♀	T ₄ N _{1b}	潰	$\overline{8-4}$			moth-eaten	3	不明	-	-	-		HR ₁	L ₁	
28	63	♂	T ₃ N _{1b}	潰	$\overline{7}$	Lin 3, 000 rad	21 日	permeated	1	-	-	-	-	G-IV-A	HR ₁	L ₁	FT-207 Esquinon
29	49	♂	T ₂ N _{1b}	潰	$\overline{8}$	5, 000 rad	36 日	moth-eaten	1	-	-	-	-	G-II-B	CR ₁	D ₁	
30	40	♂	T ₄ N _{1a}	潰	$\overline{3+3}$	Lin 5, 000 rad	18 日	moth-eaten	3	不明	-	+	+	G-II-A	CR ₁	L ₁	FT-207 49.8 g Esquinon 18 mg Bleomycin 15 mg
31	59	♂	T ₃ N _{1b}	潰	$\overline{8}$	Lin 6, 000 rad	21 日	moth-eaten	2	-	-	-	+	G-II-B	HR ₁	D ₁	
32	58	♀	T ₄ N _{1b}	潰	$\overline{(M)}$	7c し		moth-eaten	3	-	+	-	+		HR ₁	L _{3カ月}	Esquinon 26 mg Bleomycin 25 mg
33	59	♀	T ₂ N _{1a}	潰	$\overline{(8-4)}$	Lin 3, 000 rad	6 日	moth-eaten	1	-	-	-	-	G-IV	CR	L ₁	

腫瘍の肉眼的形態は、手島ら¹⁵⁾ (1978) の分類に従って行ったが、潰瘍型が31例、深部浸潤型2例であり、白板型、疣状癌型は認められなかった。

3. 発生部位

臼歯部歯肉に発生したもの29例、前歯部歯肉に発生したもの4例である。臼歯部に発生したものうち、8例は無歯顎部の歯肉に発生したと思われるものであった。

4. 術前照射施行の有無

術前照射を全く受けなかったものは10例であり、他は放射線の線源、線質に差はあるが、術前照射を受けている。その内訳は、⁶⁰Co 針2例、⁶⁰Co 外照射8例、Linac 照射13例で総線量は3,000 radより10,830 radであった。なお照射終了後、手術までの日数は8日から60日までであり、うち10日から20日以内が最も多く13例であった。

検 索 方 法

切除した下顎骨は、ただちに10%ホルマリン水溶液に固定し、超軟X線発生装置 (Softex CSM) で、頬舌方向の撮影を行った。フィルムは、サクラ X-ray film type, MR (Prepack 型) を用いた。撮影条件は管電圧40 KV、管電流3 mA、管フィルム間距離50 cm、露出時間4～8秒である。

次に切除下顎骨標本を、癌病巣部中心に近遠心軸方向に直角に5 mm 間隔で輪切りとし、その断面を超軟X線写真撮影したのち脱灰し、パラフィン包埋切片作製に供した。切片標本はヘマトキシリンエオジン染色を施して鏡検した。なお脱灰法は、Plank & Rychlo 法と、一部 EDTA 法を用いた。また適宜非脱灰研磨標本作製し、Softex CSM 型を用いて microradiogram を撮影し、組織学的標本と比較し観察した。

下顎骨の変化のX線学的観察方法としては、いわゆる硬化像の有無は原則として術前に撮影した臨床的X線フィルム (オルソパントモグラム、または下顎骨体撮影フィルム) によって判定した。また、同時に切除標本の超軟X線写真を、シャウカステン上に並べて肉眼的に比較観察した。なお、切除標本X線写真では、顎骨に付着した軟組織が骨陰影の上に淡く重なって写り、硬化像とまぎらわしい像を現すことがあるために、判定を間違わないよう留意した。

検 索 結 果

1. X線学的所見 (表 1)

大庭ら⁵⁾ にならって、下顎骨破壊のX線像は、次の3つに分類した。すなわち、① permeated type: 顕著な骨質の破壊は認められないが、びまん性ないし斑点状のX線透過像を示すもの。② moth-eaten type: 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、いわゆる虫食い状を呈しているもの。③ pressure type: 正常組織との境界は明瞭であるが、その辺縁に平滑な骨欠損像を示すものである。

これによると moth-eaten type が最も多く24例で、次いで Permeated type 5例、Pressure type 4例であった。

癌の下顎骨破壊の程度については、UICC による T 分類¹⁴⁾ (1968) を参考として、X線写真所見より、骨破壊が歯肉に局限しているものを深達度1度とし、歯槽骨まで及んでいるものを2度、下顎管が破壊されたものを3度、下縁皮質が破壊されたものを4度と、それぞれ分類して観察した。これによると1度が5例、2度が9例、3度が15例、4度が4例で、3度が最も多かった。

Fletcher ら³⁾ (1967) は、X線学的に下顎骨について、骨反応を diffuse と spotty の2種に分類しているが、著者はそれに準じて、いわゆる不透過像を次のように想定し分類し比較した。

I 型: 下顎下縁の皮質外に認められる薄い不透過像を示すもの。

II 型: 病巣中心部骨吸収巣内に認められる点状不定型の不透過像 (spotty) を示すもの。

III 型: 病巣周辺の歯槽骨ないし下顎骨体部に認められる、びまん性の不透過像 (diffuse) を示すもの。

これによると、33例中I型は8例、II型は1例、III型は2例であり、不透過像として明らかに認め得なかったのは20例、不明2例であった。すなわち不透過像と認められたものは、33例中11例33%であった。

2. 病理組織学的所見 (表 1)

33例は、すべて扁平上皮癌であるが、角化傾向に多少の相違が認められた。腫瘍は多くの場合、上方(歯槽骨)方向から下方に向かって浸潤しているが、無歯顎で深達度1度の症例では、厚い骨皮質にさまたげられて、腫瘍が骨内に浸潤していないものがあった。また、深達度2度のものでも、歯槽骨より浸潤が進展していないものもあったが、一般には癌細胞巣が骨を破壊し、骨体部まで達している症例が最も多く認められた (33例中19例)。この場合、癌細胞巣と骨との間には、薄い線維組織層が介在しており、骨梁、骨皮質の表面に、またときには、volkmann canal の内面に著明な吸収窩が認められ、しばしば破骨細胞が出現している。骨梁間には、線維化が認められることが多く、ときに円型細胞浸潤を伴っている。

一方、骨の吸収の起きている領域に近い皮質骨 (頬側または舌側) 表面の外骨膜内や、骨梁の表面、またはその間には、幼若な新生骨梁 (new bone, woven bone) の集簇が認められ、骨梁の周囲には多数の骨芽細胞が出現している (写真20)。このような組織像を、前記のX線学的不透過像と対比し観察した結果、①新生骨梁が、

表 2 放射線療法の有無と骨新生

	皮質骨・ 骨髓	皮 質 骨	骨 髄	計
照 射 群 (23例)	8	3	7	18
非照射群 (10例)	6	1	3	10

腫瘍周辺の外骨膜下に規則正しく、皮質に直角方向に配列するか、あるいは皮質に平行に2～3層に配列している場合と、②腫瘍の周辺、またはやや離れた部位の骨梁上、あるいは既存の骨梁間に新生された場合とに区別できた。さらに①の場合については、骨体の舌側、頰側および下縁に分けて新生骨梁の出現頻度についてさらに検討を加えた。その際、新生骨梁のみられなかったものを(－)、新生骨梁がまれにみられたものを(±)、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(+++)、とした。表1にみるように、組織学的に、①皮質外に骨新生を認めたものは、33例中20例60.6% (舌側14例、頰側12例、下縁4例)、②骨髓間に骨新生を認めたもの24例72.7%であり、いずれかの部分に骨新生を認めたものは、28例84.8%になった。すなわち多少にかかわらず、新生骨梁を認めたものは全体の80%を越えたが、そのうち(++)以上の骨新生を認めたのは、わずか4例であった。またこれらの組織学的骨新生を認めた28例中、X線学的不透過像としてみられたのは、わずか11例であって、大半はX線写真では不透過像とは認められなかった。

3. 放射線照射の有無と骨新生

術前照射群23例、および非照射群10例について、新生骨発現部位別に検討すると表2のようになる。照射群では18例に骨新生像をみ、5例に全くみられなかった。非照射群では、10例中いずれも骨新生像を認めたが、量的にはほとんどが(±)か(＋)できわめて少量であった。

⁶⁰Co 針による組織内照射施行の2例においては(表1-症例1, 3)、X線学的に不透過像が、また組織学的に骨新生が著明に認められ、骨髓内には円形単核細胞の浸潤を伴う高度の炎症所見が認められた。大量照射(10,830rad)された症例においては(症例7)、新生骨が骨髓内にも、少量形成されているが、骨芽細胞の出現は少ないのが目立った。

4. 腫瘍の組織学的治療効果と骨新生(表3)

放射線療法、ならびに化学療法の腫瘍に対する組織学的治療効果の判定基準は、大星^{16,17)}、下里ら^{18,19)}(1967)の分類に従った。すなわち、

Grade I (G-I) : 細胞障害は認められるが、癌胞巢パターンの破壊は認められない。

Grade II (G-II) : 細胞障害、癌胞巢パターンの破壊が認められる。

表 3 術前治療の効果度と骨新生

() 新生骨

治 療 効果 度	化学療法 単 独	放 射 線 単 独	放+化	計
G-I	1 (1)	3 (2)		3 (2)
G-II		6 (6)	6 (5)	13 (12)
G-III		2 (2)	2 (2)	4 (4)
G-IV		2 (1)	2 (1)	4 (2)
計	1 (1)	13 (11)	10 (8)

写真 1 腫瘍周辺の新生骨梁
N : 新生骨, F : 線維性結合織

Grade III (G-III) : non-viable と思われる癌細胞のみが認められる。

Grade IV (G-IV) : 癌細胞は全く認められない。

術前に放射線療法を受けた症例は、23例でこのうち化学療法を併用した症例は10例であった。化学療法単独例はわずかに1例で Bleomycin 90 mg 動注例である(症例16)。G-Iは3例、G-II、G-III、G-IVは21例で、このうちG-IVはわずか4例で、腫瘍の寛解はみないまでも、90%に腫瘍に対する何らかの治療効果があったと思われるものである。しかし、多くは効果度G-IIの再増殖の可能性が、十分うかがえるものであった。

これらの治療効果と骨反応との関係は、G-Iでは照射による、腫瘍細胞の障害は一部に認められるが、癌胞巢の破壊像は認められず、腫瘍の顎骨への浸潤が、比較的深く広範囲なものが多く、骨の破壊吸収も著明に進行しているが、一部に骨新生反応が認められた。

G-II、G-IIIでは、治療による効果はかなりみられるが、形態的に再増殖の可能性が十分あると思われる癌細胞が、線維化組織の中に包埋されており、腫瘍とは1層の結合組織をへだてた部分に骨新生像が認められる(写真1)。また新生したと思われる骨が、癌細胞の浸潤により破壊されている所見も認められた。G-IVでは骨新生は著明ではなかった。

写真2 症例3: 切除下顎骨X線写真

写真4 症例3: 断面標本

B: 頬側, L: 舌側, 矢印: 皮質骨における新生骨梁 (H.E. 染色)

写真3 症例3: microradiogram
矢印: 頬側の不透過像

写真5 写真4の矢印部の拡大像

N: 新生骨, C: 皮質骨 (H.E. 染色 ×63)

なお骨新生と予後との関係について、表1について検討したが明らかな関係は認められなかった。

5. 症例所見

特に、33症例中典型的な骨新生症例について述べる。

A 症例3 (54歳 男)

約3か月前より、自発痛と歯牙動揺あり、他歯科医にて抜歯術、抜歯窩掻爬術、歯槽骨整形術等をうけ増悪して来院した。 ^{60}Co 針による組織内照射の10日後に下顎骨摘出術を行った。

1) X線学的所見

摘出下顎骨の超軟X線写真は、17近心から下顎上行枝にかけての境界不規則な骨破壊は、顎骨下縁の皮質骨に達している(写真2)。腫瘍浸潤の周囲には、一部反応性と思われる不透過像を認める。歯根の吸収はみられない。摘出顎骨の近遠心軸直角方向の輪切りの、micro-radiographでは、頬側の皮質骨膜下に著明な不透過像を認める(写真3)。

2) 病理組織学的所見

摘出顎骨標本の輪切りの全体像をみると、舌側では下顎下縁にかけて、3層からなる新生小骨梁があり、頬側

にも上縁から下縁にかけて広範囲な新生小骨梁を認める。また骨髓内にも、下顎骨の周囲と中央部の骨梁間に新生小骨梁が認められる(写真4)。

舌側の新生骨梁の一部拡大像では、皮質骨外表に新生小骨梁を認める(写真5)。

B 症例5 (57歳 男)

約4か月前に、抜去された17の抜歯窩の治癒不良と、左側臼歯部および顎骨の腫脹を主訴として来院。開口障害1横指、15から17にいたる潰瘍形成あり。術前照射せず手術施行。

1) X線学的所見

摘出顎骨の超軟X線写真では、16から後方臼歯部にかけて境界明瞭な骨破壊を認め、その周囲と骨体中央部に、びまん性の不透過像を認める(写真6)。

2) 病理組織学的所見

摘出顎骨標本の輪切りの全体像では、下顎管周辺に一部新生骨梁を認め、頬側に一部外骨膜下性の新生骨梁を認める(写真7)。

写真 6 症例 5: 切除下顎骨X線写真

写真 9 症例12: 切除下顎骨X線写真

写真 7 症例 5: 断面標本
矢印: 外骨膜下性の新生骨梁 (H.E. 染色)

写真 10 症例12: 反対側の正常下顎骨X線写真

が新生骨梁間にみられた。皮質骨表面には woven bone を認め、活発なる造骨機転がうかがえる。

C 症例12 (64歳 女)

約5か月前に抜去された、 $\overline{76}$ の抜歯窩治癒不全と、同部の肉芽状の増殖のため来院。 $\overline{8-5}$ にかけて、鶏卵大の腫脹あり、術前 ^{60}Co 外照射 4,200 rad 後、13日目に下顎骨半側切除を行った。

1) X線学的所見

摘出顎骨の超軟X線写真では、 $\overline{5}$ から $\overline{8}$ にかけて境界不規則な骨吸収像がみられ、moth-eaten type の典型像といえる(写真9)。本症例では、死亡後の剖検による反対側の正常顎骨と比較した。反対側骨体部の一部に、おおむねびまん性の不透過像を認めるが、皮質骨骨梁等に異常はみられない(写真10)。

患側の輪切りの超軟X線写真では、腫瘍中心部で顎骨下縁を一部残して大部分吸収されているが、頬舌側におのおのわずかに、外骨膜性の不透過像が認められる。下縁の皮質骨も肥厚し、骨髓方向にも吸収している(写真

写真 8 写真7の矢印部の拡大像
R: 円形細胞浸潤, N: 新生骨, C: 皮質骨
(H.E. 染色 $\times 25$)

拡大像では、在来皮質骨より直角方向に新生骨梁ができていのがみられる(写真8)。

本症例は、術前に照射、化学療法を行わなかったにもかかわらず、間質は著明な線維化を呈し、新生骨梁の表面には、骨芽細胞の配列がみられ、一部円形細胞の浸潤

写真 11 症例12: 患部断面X線写真(左側上下),
正常側断面X線写真(右側上下)
矢印: 外骨膜性不透過像

写真 14 正常側の横断面標本 (H.E. 染色)

写真 12 症例12: 患側外骨膜下の新生骨梁
(H.E. 染色 × 25)

写真 15 症例31: 横断面標本
矢印: 腫瘍浸潤方向, ▲: 骨新生部 (H.E. 染色)

写真 13 症例12: 患部の横断面標本 (H.E. 染色)

11 左).

健康側の輪切り像では, ほぼ均等なる皮質骨に囲まれ, 骨髓腔は, 比較的疎なる海綿骨梁がみられる (写真 11 右).

2) 病理組織学的所見

患側外骨膜下の新生骨梁は, 腫瘍の浸潤によって一部

が吸収されている (写真 12). すなわち, 骨梁は比較的幅広く密で, 各小骨梁は連続しており, やや以前に形成された新生骨梁と考えられる. (写真 13, 14, 参照)

D 症例31 (59歳 男)

約 6 か月前より $\overline{\text{M}}$ 部の歯肉部の腫脹と疼痛あり, しだいに増大して, 一部は頬粘膜部に波及したため来院. 術前 Linac 6,000 rad 照射後, 21 日目に下顎半側切除術を行った.

1) 病理組織学的所見

顎骨摘出標本の全体像では, 一部より顎骨への腫瘍浸潤を認め, 骨髓内において下顎管の下方に, 比較的密に小骨梁の新生を認めた (写真 15). 腫瘍浸潤に対して反対方向に生じた反応性の骨梁形成とみられる. 顎骨浸潤の早期に, opposite reaction を呈すると思われる所見である. 新生骨梁の拡大像では, 比較的多孔性の woven bone 像を示し, 骨表面の骨芽細胞は比較的少ない (写真 16). 術前 6,000 rad の照射の影響と考えられる.

E 症例32 (58歳 女)

約 6 か月来の, 義歯不適合と $\overline{5-8}$ 歯肉部の腫脹, 潰

写真 16 症例31：▲部の拡大像
(H.E. 染色 ×160)

写真 19 写真18の矢印部新生骨梁の拡大像
(H.E. 染色 ×25)

写真 17 症例32：切除下顎骨X線写真

写真 20 症例32：骨髓内の新生骨梁
矢印：骨芽細胞 (H.E. 染色 ×63)

写真 18 症例32：横断面標本
矢印：新生骨梁 (H.E. 染色)

瘍を主訴として来院。術前照射せず下顎半側切除を施行した。

1) X線学的所見

摘出顎骨の超軟X線写真では、|3 から臼歯部にかけて境界不規則な骨破壊を認め、一部その中に、骨小片を認める (写真17)。

各番号の部位にて切断し病理組織標本とした。

2) 病理組織学的所見

No. 10 の部位での横断面の病理標本の全体像では、頰側外骨膜下の一部にわずかに新生骨梁を認めた (写真18)。

拡大像では、緻密な在来皮質骨には、腫瘍の影響はみられず、骨細胞の変性もなく保存されている。一方、皮質外表の小骨梁は、比較的少量のため腫瘍浸潤の影響によるものか否か明らかでない (写真19)。

骨髓内においては、著明な骨の添加による層状の骨形成がみられ、その表面には骨芽細胞の配列を認める (写真20)。

本症例において、新生骨梁と腫瘍との関係をみると、腫瘍中心部 (写真17-No. 5, 6) の横断面による組織像では、腫瘍浸潤による破壊吸収像が著明で、骨反応と思われる新生骨梁はわずかに散見される程度にすぎない。骨新生像は、腫瘍からわずかに離れた所か、腫瘍が浸潤しはじめた所で、結合組織が1層残っている部分にみることができた。

考 案

従来、癌の骨浸潤に際しては osteolytic な反応をみる場合と、osteoblastic な反応をみる場合とがあるとされており、後者ではX線写真上、骨硬化像の有無が問題になる。この点を解明するには、X線学的所見と、組織学的所見を対比した研究が必要である。

下顎癌の場合、このような見地から多数例についてなされた研究はいまだなく、一般に、下顎癌のX線像は、おおむね骨破壊性であると考えるのが常識となっていた^{2,21)}。

このような考え方に関して、Schwartz ら⁹⁾は、口腔癌の浸潤を受けた歯槽骨に、反応性の骨新生像のみられることを、組織学的に証明し、X線学的には、スリガラス (ground glass) 様の不透過像として現れることを記載した。しかし、この検索は歯槽骨の一部に限局したもので、下顎骨全般にわたって病像をとらえたものではない。本邦でも、下顎骨の骨反応についての報告が、いくつかみられるようになったが^{4-6,12,13)}、X線学的硬化像と、それに対応すべき組織学的な骨新生像との関係について、十分な検討を行ったものはない。

そこで著者は、まずX線学的硬化像とそれに対応する組織像との両者の病態像を比較し、再検討を行った。一般に硬化性、sclerosing などの用語は、X線学的にもまた病理学的にも用いられており、X線写真上周囲の正常な骨組織に比較して、より高度のX線不透過性を有する所見に対して用いられている。たとえば大理石病や、fibro-osseous lesion などの骨疾患、骨形成腫瘍、あるいは periapical condensing osteitis, sclerosing osteomyelitis などの炎症性疾患にみられる骨皮質や、骨梁の正常とは種々異なったX線不透過像に対して、一般的に用いられているのが現状であり、これを組織像と対比して、明確に分類したものはない。

著者は、自験下顎癌の臨床X線写真と切除標本の軟X線写真を、詳細に比較観察した結果、これらのX線写真において硬化像と称すべき所見を、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型に分けることができた。すなわちⅠ型に属する不透過像は、組織学的には外骨膜下新生骨 (subperiosteal new bone) に相当し、Ⅱ型は骨髄内新生骨 (trabecular new bone) に相当するものといえる。しかし、Ⅰ型は皮質上にみられる淡い陰影でありながら、その判定が比較的容易であるのに対し、Ⅱ型については實際上、在来の骨梁陰影と重複するうえに、ときに腫瘍による吸収の結果生じた破骨小片との鑑別が困難なことなど、判定に微妙な問題が存在する。またⅢ型は、Schwartz ら⁹⁾のいうスリガラス状 (ground glass) の硬化像など、癌病巣周囲にみられるびまん性 (diffuse) の不透過像であるが、組織学的には、骨梁の緻密化した状態と対比しうると考えられる。

しかしその判定は、健康側のX線写真と比較対比して、注意深くその不透過性を確かめてみる必要があり、必ずしも容易ではなかった。いずれも判定に際して、まぎらわしいものは除外することにしたが、その結果、Ⅰ型は33例中8例、Ⅱ型は1例、Ⅲ型2例となった。すなわち、X線写真で、硬化像と判定されるものは意外に少なく、しかもいずれも、いたって淡い不透過像で特に顕著な硬化像といえるものはなかった。したがって諸家が、osteoblastic type は下顎癌については認められない⁴⁻⁶⁾としているのも、もっともであると考えられた。このような観点からみれば、これら陰影を硬化像と呼ぶのは、いささか不都合と思われ、むしろ不透過像と呼ぶのがふさわしい。

一方、病理組織学的にみると、新生小骨梁 (new bone または woven bone) の判定は、きわめて容易であった。その形態は、既存の骨とは明らかに区別される。すなわちこれらの新生小骨梁は、前述のように腫瘍周辺の皮質骨の表面に、おおむね直角方向に並列しているのが認められるか、または皮質内部の骨髄内に既存の骨梁の形態とは、明らかに区別されて存在することもある。また在来の骨梁に比して幅は狭く、密な結合組織に囲まれて存在し、その表面に密接して、骨芽細胞が1列に並ぶのが認められた。かかる皮質内外の新生小骨梁の存在は、明らかにごく最近における骨新生の証拠と考えて差し支えないと思われる。

X線像上の皮質外の薄い陰影は、骨膜下の新生小骨梁に対比すべきものである。しかし、骨髄内の新生小骨梁に対比すべき陰影は、臨床X線写真または切除標本の軟X線写真のいずれにおいても不明瞭であった。それはこれらの新生小骨梁は、細かく、かつ石灰化が不十分と思われるため、在来の皮質骨や骨梁と重複して区別できなかったためと考えられる。

上記の所見に対し、X線像で腫瘍浸潤の周囲の骨が健康側の同一部分に比して、明らかにびまん性の不透過像を示す場合があるが、このような所見に対比すべき組織学的所見が問題である。それは腫瘍浸潤部の周辺の骨梁の幅が、しばしば異常に厚くなっており、またそれに反比例して骨髄腔は狭くなり、あたかも、海綿を圧縮したような外見を呈していることである。これについては、組織標本を、詳細に観察すると、骨梁の表面にいわゆる層状の creeping の像や、woven bone の名残があることからみて、比較的近い過去において、腫瘍周辺の骨梁に骨新生が起こり、それによって、既存の骨梁の改造が起こっていたものと考えたい。このような像は、特に症例12にみられるように、健康側と比較し得た場合の所見で証明されたと考える。著者の検索した症例では、X線写真上不透過像の増強としてみられたのは、33例中11例 (33.3%)、組織学的に確認できたのは、皮質骨20例 (60.6%)、骨髄内24例 (73%) となった。全例に認めら

れない理由についてはさらに究明すべきであるが、とにかく歯肉扁平上皮癌浸潤下顎骨では、腫瘍周辺において、皮質骨または骨梁の破壊吸収が起こる反面、皮質骨表面(外骨膜性)または、骨梁表面または、骨梁間に骨新生が認められた。大庭⁵⁾(1974)、梶山¹³⁾(1978)は、それぞれ下顎癌の骨浸潤に関して報告し、その中で一部に骨形成像がみられたとしている。すなわち大庭らは、X線像では、著明な骨破壊を認めない2例の初期歯肉癌で、深部の骨組織に吸収および造骨機転が、すでに認められたと述べているが、骨破壊に主眼をおいているので、詳細な記載は行っていない。また梶山¹³⁾は、X線学および組織学的に観察した結果、反応性の骨形成は認められないとしながら、Bleomycinによる治療効果が認められた2例に、X線学的には定かでないが、病理組織学的には骨形成がみられたとしている。

ところでMilch¹⁾は、腰椎における種々の癌の血行性転移の際、主として破壊性の病変のみられる半面、特に乳癌、前立腺癌、甲状腺癌など、内分泌系臓器の癌および肺癌などでは、骨新生の病変 *predominantly productive lesion* が観察されることを報告しており、その際の骨新生は、骨皮質(cortical)および骨梁(trabecular)の両方にみられると述べている(241例中76例)。Milchらの報告した、腺癌系の癌の血行転移の場合と、歯肉扁平上皮癌の直接下顎骨浸潤の場合とでは、かなり条件は異なると思われるが、造骨の病態に関してはほとんど差がないと思われることは興味深い。

Schwartz⁹⁾は、このような骨新生像を、癌浸潤に対する反応性造骨(reactive osteogenesis)と考え、*periapical condensing osteitis* と類似の病変としてとらえている。これに対してMilch¹⁾は、癌浸潤によって破壊された骨の修復現象(bone repair)であろうと結論している。梶山¹³⁾も、その報告の中で認められた骨新生像について、Bleomycinによる治療に伴って生じた骨の修復像とみなしている。著者の検索した下顎癌症例の骨新生の機序としては、上記のような、①癌浸潤に対する反応性の骨新生、②癌浸潤による、骨破壊に伴う骨修復によるものと考えられたが、その他、たとえば、③歯肉の癌性潰瘍からの細菌感染による、炎症性反応、④放射線照射の影響などによって骨新生が起こったことも考慮しなければならないと思われる。しかし、今回の検索例について、これらの機序を正確に断定することは困難であると思われる。ただ⁶⁰Co針刺入例に、骨新生像が著明にみられたこと(2例中2例)は、刺入に伴う炎症性反応の増大や、血行増加などの影響も考えられるものと思われる。いずれにせよ、今回の検索で認めた癌浸潤下顎骨にみられる骨新生の機序は、単一の理由で説明できるものではないと考える。たとえば、症例31にみられたように、腫瘍がまだ歯槽骨上に浸潤した段階(深達度2)で、そこから、かなり離れた下顎管の下部の一見健康な

骨髄内に、骨新生像を認めたことは、いまだ癌細胞による骨破壊の及んでいない部位で、何らかの理由により、骨新生が始まっている可能性も否定できないであろう。

著者の検索では、癌細胞と骨の間には必ず結合組織が介在しており、癌細胞そのものが直接骨に接着して浸潤する所見は認められず、骨新生は癌浸潤による骨吸収部位の、さらに先の部位に生じているのがしばしばみられた。また、この新生骨が癌浸潤によって、二次的に吸収されている所見が認められたが、このような像は骨破壊の一方で、これに対処するかたちで、骨新生がまず生じたものと解釈され、梶山¹³⁾のいうような、癌が死滅した後に、骨再生が起こる修復的な性格よりは、侵襲に対する防御反応的性格による、骨新生像と考えるのが妥当であると思われる。しかし、このような下顎骨の造骨反応は、すべての症例に一樣に認められたわけではない。その理由については、明確な判断を下すことはできないが、個体の反応、それに伴う骨の増殖の程度、および病期などによる差などが関係するものと考えられる。

X線学的に不透過像を認めたにもかかわらず、下顎扁平上皮癌ではその程度が弱く、それを硬化像と表現するのに異論のあることは前にも触れたが、多少にかかわらず、組織学的には骨の新生像が存在することは明らかに認められた。

癌の骨転移が、癌化学療法の効果で治療に向かうとき、著明な骨新生(または骨修復)が起こり骨の透過吸収像が一転して不透過像(硬化像)に転じてくることは、最近良くみられる現象であるという報告²²⁻²⁴⁾がある。下顎骨腫瘍についても、癌化学療法の発達とともに、このような骨の修復についての報告が散見されるようになった^{13,20)}。著者も検索した症例を、放射線照射または化学療法の効果について、大星¹⁶⁻¹⁹⁾の判定基準により分類して、骨の修復との関連について検討してみたが、これら療法による癌組織の変性と骨新生程度との間には、明瞭な相関を見いだすことはできなかった。

また、骨新生と予後との関連についても、今回の検索では不明であり、今後これらの相関について、さらに症例を重ねて検討する必要があると思われる。

結 論

切除した扁平上皮癌浸潤下顎骨33例を対象に、X線学的、病理組織学的に、骨新生像に関する検索を行い、次の結果を得た。

1) 病理組織学的に、皮質外(外骨膜性)に、新生骨梁を認めたもの、33例中20例、骨梁部に認めたもの24例であり、術前照射、非照射群ともに認められた。しかし、X線学的に不透過像を認め得たものは、わずか11例であった。

2) 大量照射(1例)では骨新生は少なく、その骨梁

表面の骨芽細胞も少なかった。しかし、 ^{60}Co 組織内照射（2例）では、他に比して著明な骨新生を認めた。

3) 顎骨癌浸潤による骨新生は、癌による骨破壊の後に起こる骨修復と考えられるものもあるが、一方、癌浸潤の及ぶにつれて骨新生が生じ、その新生骨梁が二次的に癌浸潤によって破壊吸収されていることから、骨新生には癌浸潤に対する顎骨の防御反応として、骨新生が生じる場合があると考えられる。ただしこのような場合には、二次感染や、放射線照射の影響も考慮しなければならない。

4) 組織学的検索による治療効果と骨新生、および骨新生と予後との相関は明らかでなかった。

稿を終るに臨み、終始変わらぬご指導ご校閲を賜った東北大学歯学部第1口腔外科学教室林進武教授、第2口腔外科学教室手島貞一教授に深甚なる感謝の意を表わすとともに、ご校閲、ご教示いただきました本学口腔病理学教室山本肇教授、岡辺治男助教授に深謝いたします。あわせて、本教室員各位のご理解ご協力に謝意を表します。

引用文献

- 1) Milch, R.A., et al.: Response of bone to tumor invasion. *Cancer* 9: 340 1956.
- 2) Swearingen, A.G., et al.: Roentgenologic pathologic correlation of carcinoma of the gingiva involving the mandible. *Am J Roentg* 96: 15 1966.
- 3) Fletcher, G.H., et al.: *The Head & Neck. Year Book Medical Publishers Inc, Chicago, 1968, p 323.*
- 4) 大庭 健, 他: 下顎歯肉癌による下顎骨の変化について. *日医放会誌* 30: 853 1970.
- 5) 大庭 健, 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. *日医放会誌* 34: 820 1974.
- 6) 鷺津邦雄: 口腔癌の現状とその動向 (上) 自験例を中心に. *歯界展望* 47: 357 1976.
同上 (下) *歯界展望* 47: 511 1976.
- 7) Sherman, R.S., et al.: Carcinomatous invasion of the jaw bones roentgenographically considered. *Radiology* 65: 581 1955.
- 8) Panagopoulos, A.P.: Bone involvement in maxillofacial cancer. *Am J Surg* 98: 898 1959.
- 9) Schwartz, S., et al.: Reaction of alveolar bone to invasion of oral carcinoma. *Oral Surg* 24: 33 1967.
- 10) 前田栄一, 他: 下顎癌切除例のレ線学的、組織学的検討 (第一報) 癌浸潤に対する下顎骨の反応について (会). *口科誌* 19: 383 1970.
- 11) 前田栄一, 他: 下顎癌切除例のレ線学的、組織学的検討 (第二報) 癌巣周辺の骨硬化像に関する観察 (会). *口科誌* 20: 265 1971.
- 12) Ono, T., et al.: Radiographic and histologic studies of the lesions of the jaw by invasion of oral carcinoma. *Bull Stom Kyoto Univ.* 14: 1 1974.
- 13) 梶山 稔, 他: 下顎歯肉癌の顎骨侵襲に関する研究. *癌の臨床* 24: 4 1978.
- 14) UICC: *TNM Classification of Malignant Tumors. International Against Cancer, Geneva, 1968.*
- 15) 手島貞一, 他: 下顎癌の臨床的観察. *日口外誌* 24: 872 1978.
- 16) 大星章一: 化学療法の病理. *癌と化学療法* 1: 131 1974.
- 17) 大星章一: 化学療法の病理Ⅱ. *癌と化学療法* 1: 291 1974.
- 18) 大星章一, 他: 癌放射線療法の病理, (1) 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 1967.
同上 (その2). *医学のあゆみ* 61: 665 1967.
- 19) Shimosato, Y., et al.: Histological evaluation of effects of radiotherapy and chemotherapy for carcinoma. *J Clin Oncology* 1: 19 1971.
- 20) 上野 正, 他: プレオマイシンによる口腔癌治療の基礎的ならびに臨床的研究, 第3報, プレオマイシンによる顎骨癌治療後の骨の修復について. *口科誌* 20: 255 1971.
- 21) 三崎鈔郎: 歯肉癌の診断と治療 2) X線診断の立場から. *日口外誌* 13: 384 1967.
- 22) Blake, D.D.: Radiation treatment of metastatic bone disease. *Clin orthop Res* 73: 89 1970.
- 23) Mellette, S.G.: Management of malignant disease metastatic to bone by hormonal alteration. *Clin orthop Res* 73: 73 1970.
- 24) Donaldson, M.H.: Nonhormonal chemotherapy of tumors metastatic to bone. *Clin orthop Res* 73: 64 1970.