口腔領域扁平上皮癌の臨床病理学的観察

——組織像と予後との関連を中心として——

佐野和生・井口次夫・中村仁昭・北村 晃

佐々木元賢*・高橋 弘**

Clinicopathological observation of oral squamous cell carcinoma

——Correlation between histological findings and prognosis——

Kazuo SANO・Tsugio INOKUCHI・Hitoaki NAKAMURA・Akira KITAMURA

Motomasa SASAKI*・Hiroshi TAKAHASHI**

Abstract: Forty-six patients with oral squamous cell carcinoma were reviewed clinicopathologically. A histological classification was performed on the initial biopsies prior to treatment, and the correlation between histological factors and prognosis was investigated.

Four different histological factors (Differentiation, Nuclear polymorphism, Mitoses and Cellular response) were evaluated and scored on a three-point scale. Total points of each case in this series were distributed from 4 to 10 points and divided into three classes: low grade malignancy (4-6 points), middle grade (7-9 points) and high grade (10-12 points).

The high grade malignancy cases indicated poor prognoses compared with those of low grade. Differentiation of tumor cell may be a significant factor in determining histological grade of malignancy has been suggested.

Key words: oral squamous cell carcinoma, histological factors, prognosis

はじめに

近年、頭頸部扁平上皮癌の予後については、腫瘍発生部位、進展度などの因子に加えて組織学的因子が重要であることが指摘されてきた¹⁻⁶⁾。

著者らは、口腔領域扁平上皮癌1次症例の初診時生検材料により、組織学的悪性度を決定し、予後との関連について検討を行ったので報告する。

対 象

昭和52年10月より、昭和57年9月までの5年間に長崎大学医学部附属病院第2歯科口腔外科および長崎大学歯学部附属病院口腔外科を受診した口腔領域扁平上皮癌1次症例を対象とした。

上記期間における口腔領域悪性腫瘍1次症例は57例で、組織型別分類では扁平上皮癌は84.2%を占めていた(表1)。

調 査 方 法

1. 臨床的検討

TNM分類は国際対癌連合(UICC)による1978年の分類⁹⁾を用いた。上顎洞については、1967年日本頭頸部腫瘍研究会の提唱したJJC案¹⁰⁾を用いた。生存率については、予後観察期間が短いため、すべて保険統計法¹¹⁾

長崎大学歯学部口腔外科学第2講座

(主任：井口次夫教授)

* 長崎大学歯学部口腔外科学第1講座

(主任：佐々木元賢教授)

** 長崎大学口腔病理学講座

(主任：岡邊治男教授)

Second Department of Maxillo-facial and Oral Surgery, Nagasaki University, School of Dentistry (Chief: Prof. Tsugio Inokuchi)

* First Department of Maxillo-facial and Oral Surgery, Nagasaki University, School of Dentistry (Chief: Prof. Motomasa Sasaki)

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

受付日：昭和59年8月17日

表 1 組織型による分類

組織型	例 数
扁平上皮癌	48例 (84.2%)
疣状癌	1
腺癌	1
腺様嚢胞癌	2
粘表皮癌	1
未分化癌	1
悪性混合腫瘍	1
悪性黒色腫	1
計	57例

表 2 組織学的悪性度

スコア	1	2	3
組織学的所見			
1. 分化度 (角化)	高 (著明)	中等度 (少)	低 (無)
2. 核異型度	軽度	中等度	高度
3. 核分裂像	少	中等度	多
4. 細胞反応	著明	軽度	無

1. 2. 3. 腫瘍細胞因子

4. 腫瘍宿主関連因子

写真 1 症例番号 1: 低悪性度群 (スコア 4)

分化度: 高 (スコア 1), 核異型度: 軽度 (スコア 1), 核分裂像: 少 (スコア 1), 細胞反応: 著明 (スコア 1)

上: (H-E, ×100), 下: (H-E, ×400)

写真 2 症例番号 3: 中等度悪性度群 (スコア 9)

分化度: 中等度 (スコア 2), 核異型度: 中等度 (スコア 2), 核分裂像: 多 (スコア 3), 細胞反応: 軽度 (スコア 2)

上: (H-E, ×100), 下: (H-E, ×400)

を用いた。

2. 組織学的検討

口腔領域扁平上皮癌48例中、資料の整った46例の初診時生検材料について1971年の Jakobsson の分類⁵⁾の一部を用いて、組織学的悪性度の検討を行った。すなわち、(1) 分化度、(2) 核異型度、(3) 核分裂像、(4) 細胞反応の程度を表2に示すように、それぞれ3段階に分類し

(写真 1-上下, 2-上下, 3-上下), そのスコアの合計点数と予後との関連性について検討を行った。なお、腫瘍細胞の構造および腫瘍宿主境界における浸潤様式については、今回の検索からは除外した。また、核分裂像については、400倍の拡大率で、5視野中の核分裂像数4以下をスコア1 (少)、5~10をスコア2 (中等度)、11以上をスコア3 (多)とした。各組織学的判定基準の総加算値は4~12点にわたるが、4~6点を低悪性度群、7~9点を中等度悪性度群、10点以上を高悪性度群とし

写真 3 症例番号40：高悪性度群（スコア10）
分化度：低（スコア 3），核異型度：中等度（スコア 2），核分裂像：多（スコア 3），細胞反応：軽度（スコア 2）
上：（H-E，×100），下：（H-E，×400）

た。以上の組織学的所見と予後との関連について検討を加えた。

結 果

1. 臨床的検討

1) 性別および年齢別分布（表 3）

男性 33 例，女性 15 例で男性に多く，男女比は 2.2 : 1 であった。年齢別分布では，50～70 代に多く，最年少者は 22 歳女性，最高齢者は 89 歳男性であった。

2) 発生部位別分類（表 4）

腫瘍発生部位では，舌が 19 例（39.6%）と最も多く，次いで下顎歯肉 11 例（22.9%），上顎歯肉 5 例（10.4%）で，以下，頬粘膜，上顎洞各 4 例，口底 3 例，下唇，軟口蓋はそれぞれ 1 例であった。部位よりみた男女別発生頻度では，歯肉，上顎洞，口底および舌では男性が多く，頬粘膜では男女同数であった。

3) TNM 分類（表 5）

T 分類では，T1：5 例，T2：17 例，T3：23 例，T4：3 例であった。N 分類では N0 が 31 例と圧倒的に多く，以下，N1：12 例，N3：4 例，N2：1 例の順であった。全症例いずれも M0 であった。

表 3 性別・年齢別分布

表 4 部位別分類

部 位	例 数	男 性	女 性
舌	19 (39.6)	11	8
下顎歯肉	11 (22.9)	10	1
上顎歯肉	5 (10.4)	2	3
頬粘膜	4 (8.3)	2	2
上顎洞	4 (8.3)	3	1
口底部	3 (6.3)	3	0
下口唇	1 (2.1)	1	0
軟口蓋	1 (2.1)	1	0
計	48例(100%)	33例	15例

表 5 TNM 分類

N	N 0	N 1	N 2	N 3	計
T 1	5				5
T 2	12	4		1	17
T 3	12	8		3	23
T 4	2		1		3
計	31	12	1	4	48例

(Mはすべて 0)

病期分類

stage I	5
II	12
III	24
IV	7
計	48例

stage 分類では，stage I：5 例，II：12 例，III：24 例，IV：7 例であり，stage III + IV の進行癌は 31 例で 64.6%を占めていた。

4) 治療方法について（表 6）

病期と治療方法との関係を表 6 に示した。当科における 1 次症例に対する治療方法は原則として，手術を主体

表 6 病期と治療方法との関係

病期	stage I	II	III	IV	計
治療内容					
C		1			1
C + S	2	1	2(1)		5(1)
C + S + R	3	6(2)	14(5)	1	24(7)
C + R		2(1)	6(3)	5(4)	13(8)
上顎洞癌に対する いわゆる3者 併用療法		2(1)	2	1(1)	5(2)
凍結手術		2	1(1)	1(1)	4(2)
全頸部郭清			7(3)	1	8(3)
部分的頸部郭清	1	2	5		8

C：化学療法, S：手術, R：放射線療法 ()内死亡

図 1 5年累積生存率

図 2 部位別 5年累積生存率

とし、化学療法、放射線療法、免疫療法を適宜併用した。しかしながら、stage IV の進展例で手術不能例や手術拒否例に対しては、化学療法と放射線療法を併用した。

5) 生存率について

扁平上皮癌全症例の5年累積生存率は67%であった(図1)。

部位別5年累積生存率では、口底(100%)>舌(83%)>下顎歯肉(81%)>上顎洞(45%)>頬粘膜(25%)>上顎歯肉(13%)の順であった(図2)。

図 3 stage 分類と5年累積生存率

図 4 T分類と5年累積生存率

図 5 N分類と5年累積生存率

stage 分類と5年累積生存率の関係は、stage I：100%，II：83%，III：65%，IV：43%であり、病期の進行に伴い、生存率が低下する傾向がみられた(図3)。

TNM 分類と5年累積生存率については、T 分類では、T1：100%，T2：81%，T3：53%，T4：67%であり、T3，T4群において、生存率の低下がみられた(図4)。一方、N 分類では、N0：66%，N1：91%，N2：100%，N3：25%であった(図5)。

2. 組織学的検討

1) 組織学的判定基準における症例分布

各症例ごとに、スコアの合計を求めると、最低4点から最高10点まで分布したが、組織学的判定基準における症例分布をみると(表7)、分化度については、46例中37例(80.4%)がスコア1(高分化型扁平上皮癌)であった。これに対し、低分化型、スコア3は4例(8.7%)に過ぎなかった。

核異型度については、その高度なスコア3は5例(10.9%)であった。

核分裂像は、スコア1～3の間に顕著な差は認められなかった。

細胞反応は32例(69.6%)において著明であった。

次に、核異型度、核分裂像および細胞反応の3つの因子について、それぞれ分化度との関連をみると、表8の結果となった。すなわち、分化度が高度な症例は核異型度の軽いものが多く、一方、分化度の低い症例では核異型度は中等度から高度であった。

分化度と核分裂像との関係においては、分化度が高度な場合、核分裂像が少ないものが多く、これに対して分化度が低い症例では、核分裂像が中等度以上であった。

さらに、分化度と細胞反応との関係をみると、分化度が高い症例は細胞反応が高度であることが多かった。低分化型の症例4例では、細胞反応著明1例、中等度3例であった。

表 7 組織学的判定規準における症例分布

スコア	1	2	3
組織学的判定基準			
1. 分 化 度	37	5	4
2. 核 異 型	27	14	5
3. 核 分 裂	21	14	11
4. 細 胞 反 応	32	13	1

2) 病期と組織学的悪性度との関係(表9)

低悪性度群(4～6点)は46例中30例(65.2%)で、このうち、腫瘍死は8例(26.7%)で、stageⅢ、Ⅳにみられた。

中等度悪性度群(7～9点)は13例(28.3%)で腫瘍死は6例(46.2%)で、stageⅢ、Ⅳにみられ、stageⅣでは腫瘍死率は100%であった。

高悪性度群(10点)は3例(6.5%)で、stageⅡの2例はいずれも腫瘍死という結果であった。stageⅢは1例で生存、腫瘍死率は66.7%であった。

3) 判定基準別5年累積生存率(表10)

スコア1とスコア2+3群について検討を行った。分化度、核異型度、核分裂像、細胞反応のいずれにおいても、スコア1の方がスコア2+3群よりも生存率は高い結果を示した。

4) 組織学的悪性度と5年累積生存率(図6)

5年累積生存率は、低悪性度群72.4%、中等度悪性度群59.9%、高悪性度群0%と、悪性度が高くなると、低下する傾向がみられた。

5) スコア別生存年数(図7)

図7は、縦軸を生存年数、横軸をスコアの合計点数とし、各症例を生死別にプロットしたものである。低悪性度群(4～6点)で2年以内に死亡した症例は30例中、7例(23.3%)であった。中等度悪性度群(7～9点)で2年以内死亡例は13例中6例(46.2%)であった。高悪性度群(10点)3例中2例は2年以内に死亡し、1例

表 8 核異型度、核分裂像、細胞反応と分化度との関係

核異型度	スコア			
	1	2	3	
3	3		2	
2	9	3	2	
1	25	2		
	1	2	3	

核分裂像	スコア			
	1	2	3	
3	7	3	1	
2	9	2	3	
1	21			
	1	2	3	

細胞反応	スコア			
	1	2	3	
3	1			
2	9	1	3	
1	27	4	1	
	1	2	3	

表 9 病期と組織学的悪性度との関係

stage	I	II	III	IV	合 計	腫瘍死率
組織学的悪性度						
低 悪 性 度 群	5	7 (1*)	15 (6)	3 (2)	30 (9**)	26.7%
中等度悪性度群		2	8 (3)	3 (3)	13 (6)	46.2%
高 悪 性 度 群		2 (2)	1		3 (2)	66.7%

* 他因死 ** 1例他因死

表 10 組織学的判定基準と5年累積生存率

組織学的判定基準	スコア	5年累積生存率
分化度	1	69% (n=37)
	2+3	42% (n=9)
核異型度	1	73% (n=27)
	2+3	50% (n=19)
核分裂像	1	70% (n=21)
	2+3	57% (n=25)
細胞反応	1	70% (n=32)
	2+3	48% (n=14)

図 6 組織学的悪性度と5年累積生存率

図 7 スコア別生存年数

が生存中である。次に低悪性度群における2年以内死亡例7例と高悪性度群3例を表11, 12に示した。

低悪性度群で早期死亡例はいずれも stage III, IVの進行例であり、症例番号23, 45を除外すれば、治療は手術拒否例3例を含め、化学療法と放射線療法の併用を行ったが、いずれも原発巣の腫瘍拡大、あるいは頸部転移巣の拡大浸潤が原因で死亡した。症例番号23は手術を行ったが、術後肺炎を合併して死亡、また、症例番号45は、舌部分切除ののち、放射線照射を行ったが、頸部リンパ

節に転移をきたし、その進行が急速なため、手術の時期を逸した症例であった。

高悪性度群についてみると、症例番号5は79歳女性で、上顎洞癌 T2N0M0, stage II で原発巣に対しいわゆる3者併用療法を行ったが、治療抵抗性で、13か月後に原発巣の腫瘍が拡大し死亡。症例番号40は22歳女性、舌癌 T2N0M0, stage II で化学療法の後、舌部分切除、術後照射を行ったが、10か月後、頸部転移をきたした。さらに、全頸部郭清、術後電子線照射を行った

表 11 低悪性度群 2 年以内死亡例

症例番号 (年齢・性)	部 位	TNM 分類 stage 分類	スコア	治療内容	転 帰
19 (71, 女)	上顎歯肉	T 3 N 0 M 0 stage Ⅲ	4	C+R+Cryosurgery	1 年 6 か月後、腫瘍再発し死亡
23 (81, 男)	下顎歯肉	T 3 N 0 M 0 stage Ⅲ	5	C + S	術後肺炎を合併し死亡
25 (62, 女)	頬 粘 膜	T 3 N 3 M 0 stage Ⅳ	4	C + R	11 か月後、腫瘍死
28 (69, 男)	上 顎 洞	T 4 N 0 M 0 stage Ⅳ	6	C + R + S いわゆる 3 者併用療法	8 か月後、腫瘍死
30 (60, 女)	頬 粘 膜	T 3 N 0 M 0 stage Ⅲ	4	C + R (手術拒否)	1 年 8 か月後、腫瘍再発し死亡
31 (78, 女)	上顎歯肉	T 3 N 0 M 0 stage Ⅲ	4	C + R (手術拒否)	1 年10か月後、腫瘍再発、死亡
45 (40, 男)	舌	T 3 N 0 M 0 stage Ⅲ	5	C + S + R	11 か月後、頸部転移、死亡

C：化学療法，R：放射線療法，S：手術

表 12 高悪性度群

症例番号 (年齢・性)	部 位	TNM 分類 stage 分類	スコア	治療内容	転 帰
5 (79, 女)	上 顎 洞	T 2 N 0 M 0 stage Ⅱ	10	C+R+S いわゆる 3 者併用療法	13 か月後、腫瘍死
40 (22, 女)	舌	T 2 N 0 M 0 stage Ⅱ	10	C + S + R	1 年後、頸部転移 腫瘍死
16 (54, 男)	上 顎 洞	T 3 N 0 M 0 stage Ⅲ	10	C+R+S いわゆる 3 者併用療法 その後拡大手術	生存 (術後 4.5 年) 再発・転移 (一)

C：化学療法，R：放射線療法，S：手術

が、頸部に再び転移巣を形成し、1 年後死の転帰をとった。

症例番号16は、上顎洞癌 T3N0M0, stage Ⅲ の症例でいわゆる 3 者併用療法を行ったが、原発巣に腫瘍残存を認めたので、患側上顎に対し、拡大切除術を行ったところ、4 年 6 か月後の現在、腫瘍の再発、転移なく生存中である。

考 察

悪性腫瘍の組織学的所見が治療方法の選択、ひいては予後の推定を行ううえでの指標となりうるかどうかについては、従来より関心が持たれてきた¹⁻⁸⁾。

組織学的所見と予後との関連を考える際、組織学的所見を客観的かつ普遍的に捉えることが、まず重要な課題となる。Broders^{1,2)} は癌組織内における分化細胞と未分化細胞の比率から、Ⅰ～Ⅳ度に分類し、臨床像との関連について検討を行い、腫瘍の組織学的因子研究の端緒となった。1966 年、Arthur⁴⁾ は、角化度、核分裂像、異

型性について、その程度に応じてスコアを賦与し、それぞれの判定基準の合計点数をもとにして、舌癌 299 例の分析を行った。

1973 年、Jakobsson⁵⁾ は、喉頭癌 42 例の組織学的分類を行い、構造、分化度、核異型、核分裂像を腫瘍細胞因子として、浸潤様式、血管への浸潤、細胞反応を腫瘍宿主関連因子として、おのおのの判定基準に 1～4 点を与え、その合計点数を組織学的悪性度とし、臨床像との関連について報告した。

Jakobsson⁵⁾ の提唱する 8 因子を試験切除片で判定する場合、深部の腫瘍宿主境界部を含んでいなければならないが、当科における扁平上皮癌 46 例の初診時生検材料の組織学的所見を検討したところ、試験切除片が小さく、構造、浸潤様式について検索不可能な症例もあるため、上記因子を除外し、今回の検索では、(1) 分化度、(2) 核異型度、(3) 核分裂像、(4) 細胞反応の 4 因子についてスコアを与え、予後との関連について検討を行った。

分化度については、高分化型が 80.4% を占め、これに

対して、低分化型は8.7%に過ぎず、尾崎ら⁷⁾の報告と比較すると高分化型の占める比率は圧倒的に高かった。

次いで、分化度と他の3因子との関連をみると、核異型度と核分裂像については、腫瘍細胞の分化度を反映している。細胞反応については、高分化型では著明なものが多いが、中等度分化型と低分化型でも、中等度以上みられた。今回の検索において、腫瘍細胞因子(分化度、核異型度、核分裂像)間には、関連が認められた。分化度と腫瘍宿主関連因子のひとつである細胞反応との関連については明確ではなかった。腫瘍細胞因子と腫瘍宿主関連因子とは異なった概念⁸⁾で捉えるべきかもしれない。

分化度スコア1(高分化型)が低悪性度群に占める割合は73%であった。一方、高悪性度群3例をみると、いずれも分化度はスコア3(低分化型)であった。

以上のことより、分化度は、組織学的悪性度を決定する重要な因子と思われ、高分化型扁平上皮癌の予後が良好である^{4,7)}ことに矛盾しない。

組織学的因子ごとにスコア1と、スコア2、3を合わせた群について5年累積生存率を比較したところ、スコア1は69~73%、スコア2+3では42~57%と分化度、核異型度、核分裂像および細胞反応の4因子について、設定したスコアと生存率の間に関連が認められた。

組織学的悪性度と予後との関連については、腫瘍死亡率は、低、中、高悪性度群においてそれぞれ、26.7%、46.2%、66.7%であり、5年累積生存率は、72.4%、59.9%、0%と悪性度が高くなるにつれ、予後は不良となった。

低悪性度群におけるstage I+II群の腫瘍死は0であるのに対し、高悪性度群ではstage IIの腫瘍死亡率は100%である。高悪性度群に属する3例は、拡大手術が功を奏したと思われる上顎洞癌の1症例を含め、いずれも治療抵抗性であった。低、中等度悪性度群の予後不良例は、stage III、IVに集中しているのに対し、高悪性度群の予後不良例は病期にかかわらず存在するようであり、高悪性度群に対する治療の困難性を示唆しているように思われる。

今回、組織学的悪性度を検索するために用いた分化度、核異型度、核分裂像、細胞反応の4つの組織学的因子は、単一の因子においても、その総合においても、腫瘍の悪性度を反映し、予後との関連も認められた。

以上のことより、初診時生検材料の組織学的悪性度は、早期に治療方針を計画するうえで指標となることが示唆され、かつ、予後の推定をもある程度可能にするのではないかと考えられた。

また、口腔領域扁平上皮癌症例の治療に際し、組織学的悪性度を十分に把握して、低、中等度悪性度群においては、とくにstage III、IV症例に対して、また、高悪性度群においては、stageにかかわることなく、即時再建

手術を併用する拡大手術なども考慮し、集学的治療を行うことが、治療成績向上につながるのではないかとと思われる。

ま と め

口腔領域扁平上皮癌48症例に対し、臨床統計的観察を行った。また46例の初診時生検材料より、分化度、核異型度、核分裂像および、細胞反応の4因子を用いて、組織学的悪性度を決定し、予後との関連について検討を行った。

1) 口腔領域扁平上皮癌48例の5年累積生存率は67%であった。

2) 組織学的悪性度を決定するうえで、腫瘍細胞の分化度は重要な因子であると思われた。

3) 組織学的悪性度と5年累積生存率との関係では、低悪性度群:72.4%、中等度悪性度群:59.9%、高悪性度群:0%と、悪性度が高くなるとともに生存率は低下した。

4) 高悪性度群においては、病期、発生部位にかかわらず、予後不良例が存在するようである。また、高悪性度群に対する治療の困難性が示唆された。

5) 口腔領域扁平上皮癌の治療に際しては、初診時生検材料の組織学的所見を十分に把握することが重要であると思われた。

本論文の要旨は、昭和58年第28回日本口腔外科学会総会(於、東京)において発表した。

引 用 文 献

- 1) 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.
- 2) Broders, A.C.: Squamous-cell epithelioma of the skin. A study of 256 cases. Ann Surg 73: 141-160 1921.
- 3) Cade, S.S. and Lee, E.S.: Cancer of the tongue. A study based on 653 patients. Brit J Surg 44: 433-446 1957.
- 4) Arthur, J.F. and Fenner, M.L.: The influence of histological grading on prognosis in carcinoma of the tongue. (A computer analysis of 299 cases) Clin Radiol 17: 384-396 1966.
- 5) Jakobsson, P.A., Eneroth, C.M., et al.: Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. Acta Radiol (Stockh.) 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) 尾崎登喜雄, 川本洋子, 他: 口腔粘膜癌(扁平上皮癌) 55例についての臨床的, 病理組織学的検討. 口科誌 29: 1-12 1979.
- 8) 山本悦秀, 砂川 元, 他: び慢性浸潤型口腔扁平上皮癌に関する研究. 日口外誌 28: 47-55 1982.
- 9) 日本 TNM 分類委員会訳: UICC TNM 悪性腫瘍の分類. 第3版, 金原出版, 東京, 1978, 9-34頁.
- 10) 日本頭頸部腫瘍学会編: 臨床・病理 頭頸部癌取扱い規約. 金原出版, 東京, 1982, 60-64頁.
- 11) Cutler, S.J. and Ederer, F.: Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. J Chron Dis 8: 699-712 1958.
-