好酸球浸潤のみられた口腔扁平上皮癌症例について

五十嵐智一・浦出雅裕・杉 政和・浜田 傑
白井 誠・白砂兼光・宮崎 正

Oral squamous cell carcinoma with eosinophilic infiltration

Tomokazu IGARASHI・Masahiro URADE・Masakazu SUGI
Suguru HAMADA・Makoto USUI・Kanemitsu SHIRASUNA
Tadashi MIYAZAKI

Abstract: Blood eosinophil and eosinophilic infiltration of tumor tissues in patients with oral squamous cell carcinoma and no allergic diseases were investigated. The patients with blood eosinophilia ($>6.0\%$) were 10/85 (11.8%), and the patients showing increase of % blood eosinophil more than 5% as compared to that of the preirradiated state within 2 months postradiation were 20/72 (27.8%). On the other hand, high grade eosinophilic infiltration (>50 cells in $400\times$ field) to tumor tissues was observed in 7/76 of biopsy specimens and in 3/50 of operated materials.

In a case with eosinophilia and eosinophilic infiltration of both biopsy and operated materials, the correlation of eosinophilia with tumor growth and regression was strongly suggested.

These results indicate that although eosinophilia is induced by oral cancer as well as irradiation, tumor cells may produce an eosinophil chemotactic factor (ECF) in tumor-induced eosinophilia.

Key words: oral squamous cell carcinoma, eosinophilic infiltration

緒 言

末梢血中に好酸球の増加する、いわゆる好酸球増多症の原因として、喘息、尋麻疹などのアレルギー疾患、寄生虫感染、尋常性天疱瘡やヘルペス性皮膚炎などの皮膚疾患があげられるが、悪性腫瘍や放射線照射後にもみられることが知られている¹⁻⁵⁾。特に、悪性腫瘍と好酸球増多に関しては、古くからいくつかの報告がみられるにもかかわらず、その因果関係は不明であった。近年、Wasserman ら⁶⁾や、Goetzl ら⁷⁾により、腫瘍細胞から好酸球の遊走を促す因子(eosinophil chemotactic factor, ECF)が産生されていることが明らかにされたことか

ら、ECF のもつ生物学的のみならず、臨床的意義についても注目されつつある。著者らも、ECF を産生していることが強く示唆される下顎癌症例に遭遇したのを契機に、当科を受診した口腔扁平上皮癌85症例に対して、末梢血および生検、手術摘出物中の腫瘍組織における好酸球存在の有無、さらに放射線治療、化学療法や外科治療と好酸球の動態を retrospective に検討したので、上記の興味ある症例と併せて報告する。

対象および方法

最近5年間に当科を受診し、病理組織学的に扁平上皮癌と確定診断された症例のうち、明らかなアレルギー疾患、皮膚疾患をもたず、臨床検査結果、生検標本、手術摘出標本の整った85症例を調査対象とした。

末梢血好酸球の正常範囲は、諸家の報告により多少異なるが、白血球百分率において、1～5% (絶対数 $100\sim 400/\text{mm}^3$) の範囲におさまることから、6%以上を好酸球増多症例とした。

大阪大学歯学部口腔外科学第1講座
(主任：宮崎 正教授)

The first Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Osaka University Faculty of Dentistry
(Chief: Prof. Tadashi Miyazaki)

受付日：昭和60年1月24日

写真 1 腫瘍組織における好酸球浸潤の程度

H-E 染色標本を、400 倍視野で検鏡し、好酸球数を算定した。

1: Grade 1, 2: Grade 2 (軽度浸潤), 3: Grade 3 (中等度浸潤), 4: Grade 4 (高度浸潤)

写真 2 A: 腫瘍胞巣内に浸潤した好酸球 (H-E 染色, $\times 200$)

B: リンパ節転移腫瘍胞巣周囲に浸潤した好酸球 (H-E 染色, $\times 200$)

表 1 生検組織中の好酸球浸潤

Grade 1	38	(50.0%)
Grade 2	17	(22.4%)
Grade 3	14	(18.4%)
Grade 4	7	(9.2%)
	76	(100.0%)

表 2 摘出物組織中の好酸球浸潤

Grade 1	37	(74.0%)
Grade 2	6	(12.0%)
Grade 3	4	(8.0%)
Grade 4	3	(6.0%)
	50	(100.0%)

表 3 末梢血好酸球増多および腫瘍組織の高度好酸球浸潤のみられた症例一覧

症 例	年齢性別	TNM 分類	初診時末梢血中の好酸球百分率 % (白血球数)	生検組織中の好酸球数 個/hpf	摘出物組織中の好酸球数 個/hpf
1	66 F	T4N2M0	12.7 (3,900)	60	>174
2	51 M	T4N3M0	9.0 (5,900)	算定不能	(-)
3	71 F	T4N0M0	6.0 (4,200)	25	(-)
4	69 F	T2N0M0	15.0 (3,700)	63	(-)
5	76 M	T4N0M0	30.0 (12,000)	(-)	手術行わず
6	52 M	T3N0M0	10.0 (7,200)	(-)	(-)
7	53 M	T3N0M0	6.0 (7,200)	15	手術行わず
8	50 M	T2N0M0	8.2 (4,800)	38	手術行わず
9	85 M	T2N0M0	8.0 (4,500)	(-)	(-)
10	47 M	T3N1M0	16.0 (11,000)	算定不能	(-)
11	43 F	T1N0M0	0 (4,300)	67	手術行わず
12	48 M	T3N1M0	2.0 (7,000)	50	(-)
13	55 M	T2N0M0	1.0 (4,500)	算定不能	手術行わず
14	70 M	T4N3M0	2.4 (5,500)	7	84
15	73 F	T3N0M0	3.0 (6,300)	(-)	>100

病理組織学的には、生検標本、手術摘出標本とも、組織中の好酸球浸潤の程度を、400倍視野(High-Power Field, hpf)で少なくとも5視野検鏡した。腫瘍組織中あるいは、その周辺にみられる好酸球浸潤は、一様に分布しておらず、局在性があることがスクリーニングで明らかとなったため、5視野中、最も多い好酸球数をもって表した。

結 果

1. 末梢血中に好酸球増多を認めた扁平上皮癌症例について

初診時に好酸球増多を認めた症例は、85例中10例(11.8%)で、好酸球百分率6～30%に分布していた。治療経過中、特に放射線照射後に継発する好酸球増多症は、造血臓器を含む領域に広範囲に照射された場合に多く報告されており、頭頸部領域ではまれであるとされているが^{2,8)}、85例中、コバルト60による術前外部照射(平

均照射線量 2,940 rad)あるいは上顎洞癌で三者併用療法の1つとして放射線治療(平均照射線量 4,780 rad)を行った症例は、それぞれ60例、12例の計72例で、そのうち照射期間中から照射終了後2か月以内に末梢血好酸球百分率が、照射前のそれより5%以上上昇した症例は20例(27.8%)であった。さらに、そのなかで照射後の好酸球百分率が10%を越えた症例は8例で、最大は28%に上昇した。初診時に好酸球増多を認めた10例中6例は、放射線照射によりむしろ減少する傾向を示し、上昇したのは3例のみであった。

2. 腫瘍組織における好酸球浸潤

生検および手術摘出物標本を、方法で述べたように、400倍視野で検鏡し、腫瘍胞巣あるいは胞巣周囲の好酸球浸潤の程度を便宜的に以下の4段階に分類した(写真1)。

- Grade 1; 好酸球浸潤をまったく認めない。
- Grade 2 (軽度浸潤); 1～24 個/hpf
- Grade 3 (中等度浸潤); 25～49 個/hpf

図 1 症例 1 における治療経過と末梢血好酸球の動態

Grade 4 (高度浸潤); 50 個以上/hpf

この規準に従って、85症例中、当科で初診時に生検を施行した76症例、さらにそのうち術前照射後に腫瘍摘出を行った症例および上顎洞癌で三者併用療法を行ったのち、病理組織検査を施行した症例50例について、腫瘍組織中の好酸球浸潤をまとめて表 1, 2 に示した。生検組織中および摘出物組織中の好酸球浸潤が Grade 4 を示したものは、それぞれ 7 例と 3 例であった。これらの症例を、末梢血の好酸球増多を認めた10例とともに表 3 に示した。末梢血好酸球増多を認め、生検組織中の好酸球浸潤も高度であった症例は、症例 1, 2, 4, 10 の 4 例であり、そのうち摘出物組織中にも高度の好酸球浸潤を認めた症例は、症例 1 のみであった。症例 11, 12, 13 では、生検組織中のみに、また症例 14, 15 では摘出物組織中のみに高度の好酸球浸潤を認めた。症例 2, 4, 10, 12 では、初診時生検組織中には高度の浸潤がみられたにもかかわらず、摘出物では消失していた。組織中にみられる好酸球浸潤の多くは、腫瘍胞巣周囲に顕著であったが、腫瘍胞巣内あるいはリンパ節転移腫瘍胞巣周囲にみられる症例もあった (写真 2)。

症 例

症例 1: 66歳 女性。

初 診: 昭和57年 3 月

臨床診断: 左側下顎歯肉癌, T4N2M0.

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし。

経 過: 某歯科にて掻爬をうけたため、初診時には、下顎骨の病的骨折、両側顎下リンパ節と左側下深頸リンパ節に、それぞれ示指頭大と小指頭大のリンパ節転移を認めた扁平上皮癌の進展症例であった。図 1 に示すように、一次治療として、原発巣および両側顎下リンパ節に、コバルト 60 (総線量 2,800 rad/14 f)、左側頸部リンパ節に、電子線 (総線量 2,800 rad/14 f) の外部照射と、ペブレンマイシン (PEP; 総投与量 90 mg) 静注を併用したのち、左全頸部郭清術、下顎骨半側切除を含む腫瘍摘出術、D-P 皮弁による即時再建を行った。さらに D-P 皮弁切離と同時に、右上顎部郭清術を施行した。初診時、末梢血好酸球百分率は 12.7% (WBC 3,900/mm³) で好酸球増多を示し、生検組織中においても、好酸球浸潤は Grade 4 であった (表 3)。これら好酸球浸潤の様相は、腫瘍間質のすべてに一樣に浸潤しているのではなく、局在性があり、一部には、腫瘍胞巣内に浸潤している像も認められた。術前外部照射と化学療法による腫瘍の縮小は著明で、末梢血好酸球は、正常範囲内にまで急激に減少したが、外部照射終了後 1 か月頃より再び急激な好酸球増多を認め、手術直前の 5 月 28 日には、好酸球百分率 16.4% (WBC 3,500/mm³) となった。約 2,000

ml の輸血を行った手術直後の6月■日には、0% (WBC 6,700/mm³) と、一時的に著明に減少したが、2日後には、正常範囲内で上昇した。摘出物の病理組織標本における好酸球浸潤も Grade 4 であったが、生検時よりもさらに著明であった(表3)。また左側下深頸リンパ節転移巣の周囲にも好酸球浸潤が観察された。術後の経過は順調で、7月■日に退院し、外来にて経過観察を行っていたが、8月下旬より右顎下部の腫脹を認め、試験切除の結果、再発が確認された。再発巣に対し、コバルト60 (3,850 rad/11f) と、電子線 (1,500 rad/3f) による外部照射を施行し、一時的に増殖がおさえられる傾向を認めたものの、11月末には再び増殖著明となった。そのため、再入院し、昭和58年2月下旬より4月上旬にかけて、シスプラチン (CPDD) と PEP の併用化学療法を3クール施行したところ、各クールごとに腫瘍の一時的縮小を求めたが、徐々に増大傾向を示した。6月中旬に、PM 療法を施行した頃より、全身状態の悪化とともに、再発巣はさらに拡大し、7月■日、永眠した。右顎下部再発後の末梢血好酸球百分率は、放射線治療、化学療法により暫時、減少を示したが、腫瘍の消長に伴って変動する傾向を示し、2月■日には11.4% (WBC 5,900/mm³) に達した。末期には、白血球数は著明に増加したにもかかわらず、好酸球はほとんど消失した。この間、原発巣および左側頸部には再発を認めなかった。

考 察

従来より、好酸球増加は、アレルギー疾患や寄生虫病変の存在を示唆する有力な臨床的指標となってきたが、好酸球そのものが果たす役割については、なお不明な点が多い。

腫瘍組織の好酸球浸潤も、これまでは間質反応のひとつとして捉えられてきたが、1974年に Wasserman ら⁶⁾ が、肺の大細胞性扁平上皮癌組織抽出液中に、好酸球遊走因子 (ECF) が存在することを見出し、ECF-Ca と名づけて以来、同様の因子がたびたびと発見され、悪性腫瘍と好酸球の関係に新しい概念が確立されつつある。上記の ECF-Ca は、Goetzel らによるその後の解析により、患者の尿や細胞培養上清中にも産生され、アナフィラキシーの際に見出される ECF-A とは、明らかに異なる因子であることが証明され、ECF-LSC (MW 300~400) と命名された⁷⁾。さらに、1979年には、組織球性リンパ腫の患者から ECF-HL (MW 4,000~5,000) が、1982年には、子宮頸癌の患者から ECF-CC (MW 12,500) が分離されたことが報告されている^{11~13)}。これらの患者では、いずれも末梢血の好酸球増多を認め、腫瘍の切除とともに好酸球数が減少し、再発や転移にもなって増加するという、腫瘍の消長を反映した動態を示した。このような好酸球浸潤が腫瘍組織内に著明に (400

倍視野で100個以上) みられる頻度について、井上らの報告¹²⁾ している子宮頸癌進展例では、778例中171例 (22%) に、また岩崎らの報告¹⁴⁾ している胃癌症例では、647例中157例 (24%) という高率にみられ、しかも後者では、その61%が未分化癌で、好酸球浸潤症例は予後良好であったと報告されている。

そこで今回、著者らは、口腔癌における好酸球浸潤症例について検討した。その結果、末梢血中に好酸球増多を認める症例は85例中10例 (11.8%) であったが、生検組織76検体、あるいは手術摘出物組織50検体中の好酸球浸潤が400倍視野で100個以上の症例は、5例のみで、うち2例は末梢血好酸球増多を認めなかった。ゆえに、口腔癌における好酸球浸潤例は、必ずしも末梢血好酸球増多と並行しておらず、上記の報告例に比べるとかなり少数であり、全く好酸球浸潤を認めない症例が、生検組織で50%、摘出物組織で74%を占めた。そのため、本研究では、組織中の好酸球浸潤の程度を、400倍視野で50個以上を高度、25~49個を中等度、1~24個を軽度とした。末梢血好酸球増多、生検組織、手術摘出物組織共に高度の好酸球浸潤を認めた症例1は、癌治療による腫瘍の縮小、転移形成に相応して末梢血好酸球百分率が変動したことが示唆される稀な症例と考えられる。頸部転移腫瘍が著明に増大した末期に至って、白血球増多がみられたにもかかわらず、好酸球がほとんど消失した理由は不明であるが、いわゆる悪液質によるものか、呼吸器感染による著明な好中球増加に伴う代償性の好酸球減少あるいは、肺線維症予防のために投与されたステロイド剤の影響とも考えられる¹⁷⁾。

好酸球増多をひき起こす他の原因として、放射線照射があげられており、頭頸部領域では稀とされながらも、これまで本邦でも2例が報告されており^{15,16)}、うち1例は表3の症例10である。頭頸部癌の治療では、放射線治療が単独あるいは併用されることが多く、腫瘍細胞による ECF 産生を論ずる場合、当然検討が必要となる。放射線照射による好酸球増多は、大半が照射終了後2か月以内に起こっており、その頻度は72例中20例 (27.8%) で、うち8例が好酸球百分率10%を越えた。この結果からすると、口腔癌においても少なからず、放射線照射により末梢血好酸球の増加が惹起されると考えられる。しかし照射後1~2か月後に外科的に切除された腫瘍組織中には、少数の例外を除いて、むしろ生検組織より好酸球浸潤が減少していること、腫瘍胞巣中あるいは、リンパ節転移腫瘍胞巣周囲に、局在性に好酸球浸潤がみられる症例のあること、症例1のように腫瘍の消長に伴って好酸球百分率が変動するという事実は、口腔癌においても腫瘍細胞が ECF を産生する可能性を強く示唆するものと考えられる。さらに、腫瘍細胞による ECF 産生は、局所的なもので、末梢血好酸球数にまで影響をおよぼすことは少ないと思われる。

今回の検討では、残念ながら好酸球浸潤症例が少なかったため、予後にまで言及することができなかったし、腫瘍組織から ECF を抽出する機会も得られなかった。今後とも、この興味深い現象をさらに検索するとともに、口腔癌の予後判定の一指標となる可能性が明らかにされねばならない。

結 語

明らかなアレルギー疾患をもたない口腔扁平上皮癌85症例に対して、末梢血好酸球百分率、生検および手術摘出物組織中の好酸球浸潤を検討し、以下の結果を得た。

1) 末梢血好酸球百分率6%以上の症例は、85例中10例(11.8%)で、そのうち放射線治療を受けた症例72例中20例(27.8%)は照射後2か月以内に、照射前より5%以上の上昇を認めた。

2) 腫瘍組織中に高度の好酸球浸潤(400倍視野で50個以上)を示した症例は、生検組織76例中7例(9.2%)、手術摘出物組織50例中3例(6.0%)で必ずしも末梢血好酸球増多を示した症例と一致しなかった。

3) 末梢血好酸球増多と生検および摘出物組織に高度の好酸球浸潤を示した1症例では、癌治療による腫瘍の消長を反映して末梢血好酸球百分率が変動することが示唆された。

以上の結果から、口腔癌においても、放射線照射によって惹起される好酸球増多症例もあるが、腫瘍細胞による好酸球遊走因子の産生が、強く示唆される症例もあると考えられる。

引 用 文 献

- 1) Wintrobe, M.M.: Clinical Hematology. 7th Ed, Lea and Febiger, Philadelphia, 1974, p 1283-1286.
- 2) Muggia, F.M., Ghossein, N.A., et al.: Eosinophilia following radiation therapy. *Oncology* 27: 118-127 1973.
- 3) Ghossein, N.A. and Stacey, P.R.T.: The prognostic significance of radiation-related eosinophilia. *Radiology* 107: 631-633 1973.
- 4) Ghossein, N.A., Boseorth, J.L., et al.: Radiation-related eosinophilia. *Radiology* 117: 413-417 1975.
- 5) Isaacson, N.H. and Rapoport, P.: Eosinophilia in malignant tumors: Its significance. *Ann Intern Med* 25: 893-905 1946.
- 6) Wasserman, S.I., Goetzel, E.J., et al.: Tumor-associated eosinophilotactic factor. *N Engl J Med* 290: 420-424 1974.
- 7) Goetzel, E.J., Tashjian, A.H., et al.: Production of a low molecular weight eosinophil polymorphonuclear leukocyte chemotactic factor by anaplastic squamous cell carcinomas of human lung. *J Clin Invest* 61: 770-780 1978.
- 8) Kurohara, S.S., Hempelmann, L.H., et al.: Eosinophilia after exposure to ionizing radiation. *Radiation Res* 23: 357-368 1964.
- 9) Kay, A.B. and Austen, K.F.: The IgE-mediated release of an eosinophil leukocyte chemotactic factor from human lung. *J Immunol* 107: 899-902 1971.
- 10) Wasserman, S.F., Goetzel, E.J., et al.: Preformed eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis. *J Immunol* 112: 351-358 1974.
- 11) Goetzel, E.J., Rothenberg, J., et al.: A novel eosinophil chemotactic factor derived from a histiocytic lymphoma of the central nervous system. *Clin Exp Immunol* 40: 249-255 1980.
- 12) Inoue, T., Iwasaki, K., et al.: Cervical carcinoma and eosinophil. I. Eosinophil chemotactic factor derived from invasive cervical carcinoma with eosinophil infiltration. *Clin Immunol Immunopathol* 21: 320-331 1981.
- 13) 井上武夫, 千原 勲, 他: 子宮頸癌の好酸球性間質反応と頸癌由来好酸球遊走因子. *東海産科婦人科学会雑誌* 19: 1-8 1982.
- 14) 岩崎一教, 井上武夫, 他: 高度好酸球浸潤を伴う胃癌患者における好酸球の臨床的意義について. 第43回日本癌学会総会記事: 130 1984.
- 15) 三木浩三, 松村智弘, 他: 放射線療法により著明な好酸球の増多をきたしたと考えられる1症例. *日口外誌* 24: 549-552 1978.
- 16) Sato, M., Yoshida, H., et al. Carcinoma of the maxillary sinus with eosinophilia. *Int J Oral Surg* 10: 62-67 1981.
- 17) Wintrobe, M.M.: Clinical Hematology. 7th Ed, Lea and Febiger, Philadelphia, 1974, p 262-263.