口腔癌の下顎骨浸潤症例に対する放射線と bleomycin 併用療法の効果

岡本 学・大関 悟・樋口勝規・田代英雄

The effects of combined treatment with radiation and bleomycin on the oral carcinoma involving the mandible

Manabu OKAMOTO・Satoru OZEKI・Yoshinori HIGUCHI
Hideo TASHIRO

Abstract: The effect of concurrent combined treatment with 22.5 Gy of radiation and 110 mg of bleomycin or 55 mg of peplomycin on oral carcinoma involving the mandible was examined histologically.

In 14 of 18 patients who had mandibles resected after this combined treatment, bone invasion by carcinoma was observed histologically. According to Shimosato's classification of histological effects, 3 belonged to Grade III/IV, 4 to IIb, 3 to IIa and 4 to I. The formation of new bone that was considered to be reparable was observed in the marked effective patients.

In 4 patients the Grade IIb, residual surviving cancer cells were observed in the mandible.

Accordingly, excision was needed in the area of radiologic features of mandibular infiltration. But it is considered that although the excision scope for the patient who has received the preoperative treatment is the same as that for the patient who has not, it is advantageous for the former patient that a wider safety region is obtained.

Key words: oral carcinoma involving mandible, combined treatment with radiation and bleomycin, histological effects

結 言

口腔癌は、その進展に伴い下顎骨に浸潤することが多く¹⁻³⁾、そのような症例の治療は、放射線療法や化学療法だけでは効果が乏しいことや放射線骨髄炎の発症を考慮し、従来より広範囲の切除を行うことが主体となっている⁴⁻⁹⁾。したがって、切除後の機能的ならびに審美的な障害は重要な課題である。当科では、これらの問題を改善すべく、局所制御成績の向上と切除範囲の縮小を目的として、放射線と bleomycin (以下 BLM と略す) あるいは peplomycin (以下 PEP と略す) の同時併用療法を術前治療として行っている。その治療成績について、

これまで原発巣あるいは頸部リンパ節転移巣に対する効果¹⁰⁾を臨床的、病理組織学的に検討してきた。一方、下顎骨浸潤症例に対する併用療法の評価は、諸家の報告は単に臨床経過に基づくものが多く¹¹⁻¹³⁾、病理組織学的な観点から詳細に検討した報告は少ない。そこで今回、併用療法の効果について、下顎骨切除例の大割切片により病理組織学的に検索し、本治療法の有用性ならびに術前治療としての意義について検討を行った。

対象症例と検索方法

1976年1月より1985年12月までの10年間に、九州大学歯学部附属病院口腔外科で、⁶⁰Co 外照射と BLM あるいは PEP の同時併用療法を施行した口腔粘膜扁平上皮癌一次症例は87例であった。併用療法終了後、下顎骨の一部を含めて原発巣切除を行った症例は20例で、このうち切除した下顎骨の病理組織学的な検索を行った18例(下顎歯肉癌10例、頬粘膜癌4例、口底癌2例、舌癌2例)を対象とした。1978年 UICC 分類¹⁴⁾に基づくT分

九州大学歯学部口腔外科学第1講座
(主任：田代英雄教授)

First Department of Oral Surgery, Faculty of Dentistry, Kyushu University. (Chief: Prof. Hideo Tashiro)

受付日：昭和63年2月17日

図 1 併用方式

表 1 対象症例

	T1	T2	T3	T4	計
下顎肉	1	5		4	10
頬粘膜		1		3	4
口底		1		1	2
舌				2	2
計	1	7	0	10	18(例)

表 2 下顎骨内浸潤部における組織学的効果

T 分類	組織学的効果 (下里の分類)					計
	IV	Ⅲ	Ⅱb	Ⅱa	I	
T1		1				1
T2			2		2	4
T4	1	1	2	3	2	9
計	1	2	4	3	4	14(例)

類では、T1, 1 例, T2, 7 例, T4, 10 例であった (表 1)。なお、下顎歯肉癌における T4 は、X 線像で骨吸収が歯槽部を越えて下顎骨体部に及んだ症例とした。

当科における放射線と BLM (PEP) の併用方式は図 1 に示すごとく、3 週間に ^{60}Co 外照射 22.5 Gy と BLM 110 mg の同時併用を 1 クールとしている。PEP は BLM の約 1/2 相当量¹⁵⁾であることから、55 mg を投与した。併用療法終了後、平均 17.3 日目に切除術を施行した。軟組織部は治療前に腫瘍の境界部にマーキング¹⁶⁾を行い、その周囲の 5~10 mm の範囲を含めて切除した。下顎骨の切除は、各種 X 線像により骨吸収像を認めた症例では安全域を十分に設けて行い、骨吸収像を認めなくても腫瘍が下顎骨に近接し、骨浸潤が疑われた症例では辺縁切除を行った。したがって、辺縁切除例は 11 例、区域切除例は 7 例であった。いずれの症例も切除した下顎骨は照射範囲内であった。

切除標本は 10% フォルマリン固定後、軟組織と骨組織を分離して、軟組織部は半連続標本作製し、骨組織は小さなものでは X 線的な骨吸収像の中央部を、大きなものでは数か所から、主として頬舌側方向にブロックを作製して、脱灰標本とした。これらの標本は、通法に従いヘマトキシリン・エオジン染色を施し、検鏡した。組織学的検索は腫瘍実質の変化を中心に観察し、治療効果の組織学的な判定は大星・下里の分類¹⁷⁾に従った。

なお、組織学的検索に先立ち、骨吸収の範囲ならびに様式について X 線学的分析を行った。垂直的な吸収範囲について、有歯部では歯槽部、下顎管上方部 (下顎管上縁の骨が認められるもの)、下顎管下方部の 3 つに大別した。無歯部では、ある程度歯槽部が残存していると判

断した症例では、有歯部に準じて、下顎管上方を二等分し、上半分を歯槽部、下半分を下顎管上方部とした。歯槽部の残存がないと判断した症例では、下顎管上方部、下顎管下方部に大別した。また癌の浸潤発育の様相は、辺縁部における X 線的な吸収様式に着目し、平滑なものを erosive type、不整なものを invasive type に分類した。

結 果

1. 骨浸潤の X 線像と組織像の関連

X 線的に骨吸収像が認められなかった症例は 5 例で、13 例は骨吸収像が認められた。吸収範囲は、歯槽部 4 例、下顎管上方部 7 例、下顎管下方部 2 例であった。吸収様式は、erosive type 4 例、invasive type 9 例であった。組織学的には、18 例中 14 例に骨浸潤が認められた。X 線的に骨吸収像を認めた 13 例は、いずれも病理組織学的に骨浸潤が認められ、X 線的に吸収像が認められなかった 5 例中 1 例で歯槽部に骨髓内浸潤が認められ、4 例は組織学的に骨浸潤が認められなかった。

2. 骨浸潤部の組織学的効果

病理組織学的に下顎骨浸潤が認められた 14 例のうち 2 例は皮質骨に限局し、12 例は歯槽部あるいは頬舌側の皮質骨が破壊され、骨髓内に浸潤していた。骨浸潤部の組織学的効果は、大星・下里の分類に従い、Grade (以下 G. と略す) IV 1 例, G. Ⅲ 2 例, G. Ⅱb 4 例, G. Ⅱa 3 例, G. I 4 例であった (表 2)。

良好な効果が認められた G. IV, Ⅲ, Ⅱb の 7 例を表 3 に示す。いずれの症例も併用療法の前後において、X

表 3 併用療法効果良好症例

症例	原発巣部位	年齢(歳)	T分類	BLM(mg)	⁶⁰ Co(Gy)	併用療法前X線像	臨床効果	組織学的効果	病理組織学的所見			
									腫瘍浸潤部			周辺部
									線維性結合織	破骨細胞	骨芽細胞	線維性結合織
1.	下顎歯肉	64	T1	75	23.0	(-)	CR	Ⅲ	Ⅲ	-	+	-
2.	下顎歯肉	61	T2	110	22.5	歯槽部 (invasive)	PR	Ⅱb	Ⅲ	-	+	+
3.	下顎歯肉	39	T2	190	40.5	歯槽部 (erosive)	CR	Ⅱb	+	+	-	+
4.	下顎歯肉	76	T4	75	22.5	下顎管上方部 (invasive)	CR	Ⅱb	Ⅲ	-	+	-
5.	下顎歯肉	69	T4	33 P	22.5	下顎管下方部 (invasive)	PR	Ⅲ	Ⅲ	-	Ⅲ	+
6.	下顎歯肉	70	T4	55 P	19.5	下顎管上方部 (invasive)	PR	Ⅱb	Ⅲ	-	+	-
7.	頬粘膜	68	T4	51 P	37.5	下顎管上方部 (invasive)	CR	Ⅳ	Ⅲ	-	+	+

P: PEP 併用症例 (-): X線の骨吸収像を認めず Ⅲ: 高度 Ⅱ: 中等度 +: 軽度 -: 認めない

写真 1 症例 6: 骨新生 (矢印) は変性崩壊した癌胞巣の周囲に形成され、骨芽細胞の出現が高度に認められる (H-E 染色, ×80).

線的な骨吸収像における変化を認めなかった。

病理組織学的所見は、腫瘍の浸潤による皮質骨や海綿骨の破壊部では著しい線維性結合織の増生が認められた。その内部には変性壊死をきたした癌胞巣が認められ、G. Ⅱb 症例では生活癌細胞はごくわずかに残存していた。破骨細胞は 1 例で生活癌胞巣に近接した骨面に認められたにすぎなかった。骨新生は 6 例に認められた。骨新生は破壊部辺縁の既存骨より連続して形成されたり、変性崩壊した癌胞巣を取り囲むように形成され、骨芽細胞の出現が高度に認められた (写真 1)。また炎症性細胞浸潤は軽度で新生骨の周囲にみられた。病巣周囲の海綿骨では、多くの症例は線維性結合織の増生が軽度に見られたが、一部の症例では線維化を認めず、脂肪髄のままであった。なお、併用療法後の X 線像では骨新生を示唆する所見は認められなかった。

ここで、代表的な症例 5 を示す。下顎歯肉癌 T4 症例

写真 2 症例 5: 上; 下顎歯肉癌 T4 左側臼歯部に膨隆型の腫瘍を認める。
下; 下顎管下方部, invasive type の X 線の骨吸収像を認める。

で、下顎管下方部, invasive type の X 線の骨吸収像を認め (写真 2), 下顎骨区域切除を行った。切除した下顎骨では、下顎管上縁にいたる骨破壊がみられ、同部は線

表 4 併用療法効果不良症例

症例	原発巣部位	年齢(歳)	T分類	BLM(mg)	⁶⁰ Co(Gy)	併用療法前X線像	臨床効果	組織学的効果	病理組織学的所見			
									腫瘍浸潤部			周辺部
									線維性結合組織	破骨細胞	骨芽細胞	線維性結合組織
8.	下顎歯肉	65	T2	120	22.5	*歯槽部 (erosive)	PR	I	+	卅	—	—
9.	下顎歯肉	54	T2	110	22.5	*歯槽部 (erosive)	MR	I	卅	卅	—	卅
10.	下顎歯肉	65	T4	120	22.5	下顎管上方部 (erosive)	MR	I	+	+	+	+
11.	頬粘膜	49	T4	110	22.5	下顎管上方部 (invasive)	MR	IIa	卅	+	+	+
12.	口底	51	T4	110	22.5	*下顎管上方部 (invasive)	MR	IIa	卅	+	+	—
13.	舌	59	T4	45 P	15.0	下顎管上方部 (invasive)	MR	IIa	卅	卅	—	—
14.	舌	64	T4	75 P	30.0	下顎管下方部 (invasive)	MR	I	+	卅	—	+

P PEP 併用症例 *：併用療法施行後吸収範囲が拡大 卅：高度 卅：中等度 +：軽度 —：認めない

写真 3 症例 5：骨破壊は高度で、下顎管に及ぶ。線維性結合組織の増生が著明で、既存の骨に近接して骨新生(矢印)を認める (H-E 染色、×1)。

写真 4 症例 5：変性崩壊した癌巣(矢印)の周囲に樹枝状の骨新生を認める (H-E 染色×27)。

維性結合組織で置換されていた。変性壊死した癌胞巣が一部で認められ、生活癌細胞はみられず、組織学的効果は G. II であった(写真 3)。骨新生は既存の骨梁や皮質骨に近接して認められたが、一か所で変性崩壊した癌胞巣を取り囲み、細い樹枝状の骨新生が観察された(写真 4)。

つぎに効果が不良であった G. IIa, I の 7 例を表 4 に示す。このうち、G. IIa の 1 例と G. I の 2 例は併用療法後に X 線的に骨吸収像の拡大が認められた。

病理組織学的には、骨破壊部では、癌胞巣がその大部分を占め、一部の症例では癌胞巣が線維性結合組織の中に分散していた。破壊された骨面には、不整な吸収窩と多

数の破骨細胞が認められた。骨新生は一部の症例で認めたが、効果良好例に比べ少なかった。同一切片においても癌胞巣の変性が高度な部分では骨新生を認めたが、生活癌胞巣の周辺ではみられなかった(写真 5)。

3. 組織学的効果 G. IIb 症例における生活癌細胞残存部位

骨浸潤症例に本併用療法を施行し、どの部位に生活癌胞巣が残存しやすいかを検討する目的で、小範囲に局限して生活癌胞巣が残存した G. IIb の 4 症例について、検索を行った。各症例における癌胞巣の残存部位は図 2 のごとくで、1 例は粘膜部から連続して歯槽部まで残存し、他の 2 例は生活癌細胞は軟組織部では認めず、骨浸潤部に残存が認められた。残りの 1 例は、皮質骨の外側表層に局限して浸潤を認めた症例で、骨吸収面に近接し

図 2 Grade IIb 症例の腫瘍残存部位

写真 5 症例12: 骨新生 (矢印) は生活癌胞果 (T) から離れて認められる (H-E 染色, $\times 20$).

図 3 臨床的病理組織学的所見と組織学的効果

		骨浸潤部の組織学的効果				
		IV	III	IIb	IIa	I
軟組織部の組織学的効果	IV	●	● ●			
	III			● ●		
	IIb			● ●	●	
	IIa				● ●	
	I					● ● ● ●

図 4 軟組織部と骨浸潤部の組織学的効果の比較

写真 6 症例12：上；軟組織部は線維性結合織の中にわずかに生活癌細胞巣（T）を認める（H-E 染色，×27）
下；骨浸潤部では多くの生活癌細胞巣（T）を認める（H-E 染色，×27）

て生活癌細胞が認められた。

4. 組織学的効果とT分類，X線の骨吸収像，組織学的分化度との関連

組織学的効果がG. IV, III, IIbを有効，G. IIa, Iを無効として，効果の良否とT分類，X線の骨吸収像，治療前の生検標本における組織学的分化度との関連を検討した。これらのうち，組織学的分化度との関連が示唆され，高分化型はいずれも有効例であり，逆に低分化型はいずれも無効例であった。中等度分化型では7例中3例が有効例であった。T分類ならびにX線の骨吸収像との関連は明らかではなかった（図3）。

5. 軟組織部と骨浸潤部における組織学的効果の比較

同一症例について軟組織部と骨浸潤部の組織学的効果と比較すると，9例は両者に大きな差はなかったが，5例は骨浸潤部における組織学的効果が軟組織部よりも1 grade 低かった（図4，写真6）。

6. 原発巣の再発

原発巣の再発は4例に認められた。初診時のX線的な骨吸収範囲は，歯槽部1/4例，下顎管上方部2/7例，下顎管下方部1/2例であった。吸収様式は，erosive type 1/4例，invasive type 3/9例であった。初回治療の切除術式は，辺縁切除を行った2/7例，区域切除を行った2/7例に認められた。組織学的効果は，2例がG. Iであり，他の2例はG. IIaとG. IIbであった（表5）。

考 察

1. 下顎骨浸潤症例に対する併用療法の有用性

下顎歯肉癌に対する放射線とBLMの併用療法に関して，真崎ら¹²⁾は⁶⁰Co 30 GyとBLM 90 mgを基準にした約100例の臨床効果は，T1, T2症例でCR率70%，T3, T4症例でも51%で，放射線照射単独療法に比較し

表 5 再発症例

症例	部 位	X線の骨吸収像		切除術式	組織学的効果	再発までの期間
		範 囲	様 式			
4.	下顎歯肉	下顎管上方部	invasive	辺縁切除	Ⅱb	5 m
9.	下顎歯肉	歯槽部	erosive	辺縁切除	I	1 y 1 m
12.	口 底	下顎管上方部	invasive	区域切除	Ⅱa	1 y 4 m
13.	舌	下顎管下方部	invasive	区域切除	I	3 m

て優れた成績であったと報告している。田中¹⁸⁾は局所制御率ならびに生存率は、併用療法が放射線照射単独に比べ優れていたと述べている。他の報告においても、下顎骨浸潤症例に対する併用療法の評価は比較的良好いようである^{11,18,19)}。しかし、それらの多くはX線像の変化や臨床経過についての検討であり、病理組織学的な観点から論じた報告は少ない。そこで、著者らは系統的に放射線と BLM (PEP) 同時併用療法を行った症例のうち、組織学的に骨浸潤が確かめられた14例について、病理組織学的検索を行った。

本併用療法は、骨浸潤部に腫瘍の残存を認めないG. IV, Ⅱが3例(21.4%)、比較的效果が良好であると判断されたG. Ⅱb以上が7例(50.0%)であった。これら7例のうち4例は、X線像で歯槽部を越えて骨吸収像が認められた症例であった。田中¹⁸⁾は下顎歯肉癌に対して、照射線量 29.5 Gy と BLM 85 mg の併用で、組織学的効果がG. IV 11/26例、G. Ⅱb以上 20/26例であったと述べている。

下顎骨浸潤症例に対する放射線照射単独や BLM 単独投与後の組織学的な効果に関して、詳細な報告は少ない。放射線単独照射の場合は、戸塚⁷⁾は種々の程度の癌細胞の変性壊死あるいは線維化や骨新生を認めたが、40~65 Gy の線量ではその効果は表層部にとどまっていたと述べている。BLM 単独投与の場合は、大関²⁰⁾は腫瘍の隆起部の脱落消失により著しく腫瘍が縮小したかにみえても、骨浸潤部に残存する癌細胞の変性は軽度で、BLM 効果の限界を述べている。本併用療法では約半数の症例に対して比較的良好な組織学的効果が得られ、有効な治療法であると思われる。さらに効果の良否に関与する因子について検討したが、それについては後述する。

また今回、軟組織部と骨浸潤部の効果を比較したところ、5例は骨浸潤部の組織学的効果が軟組織部のそれより1 grade 低く、そのうち大星・下里分類でG. Ⅱbと判定した2例は、軟組織部では生活癌細胞を認めないが、骨浸潤部でその残存が認められた。したがって、たとえ軟組織部の効果が良好であっても骨浸潤部には癌細胞の残存する可能性があり、このことは骨の切除範囲を設定する上で考慮すべきであると考えられる。

2. 併用療法後の病理組織学的所見

われわれが行った併用療法では、効果が良好と判定した症例の特徴的な所見は、(1) 骨破壊部における線維性結合組織の増生と骨新生、(2) 骨破壊の強弱にかかわらず、破骨細胞がほとんど認められないことであった。

骨破壊部における線維性結合組織の増生について、腫瘍の骨浸潤部と相対する骨面との間には種々の程度の線維性結合組織が介在するとされており^{21,22)}、腫瘍が変性崩壊した後の治癒過程にみられる場合^{23,24)}との明確な区別は困難であると思われる。しかし、腫瘍の変性が強い症例は、その骨破壊部のほとんどが線維性結合組織によって置換され、生活癌細胞が多く残存していた症例に比べ、線維性結合組織の増生が高度であった。また、その内部には変性壊死した癌細胞が混在して認められた。したがって、骨破壊部における線維性結合組織の大部分は、併用療法により腫瘍が変性し、治癒過程におけるものではないかと考えられる。

一方、周囲の健康骨髄に対する影響は、BLM 単独投与に関する報告はみられないが、照射線量が60 Gy 以上になると放射線骨髄炎の発症頻度が高くなるといわれている²⁵⁾。本併用療法を施行した周囲健康骨髄は、骨浸潤部と同じ照射範囲内でありながら明らかに線維性結合組織の増生程度が異なり、軽度であった。この点は、骨浸潤が認められなかった症例でも同様であった。したがって、照射線量 22.5 Gy と BLM 110 mg (PEP 55 mg) を基本とした本併用方式では、健康骨髄への障害は軽度であると推察され、副作用の発現や再建に際して有利であると考えられる。実際に重篤な副作用の発現や、再建において特に問題となった症例はなかった。

下顎骨浸潤例における骨新生に関して、田中²⁶⁾、日井²⁷⁾は動物実験で、大庭²¹⁾、田中²⁸⁾、出雲²³⁾は治療後の人体下顎骨について報告しており、骨新生は腫瘍浸潤部周辺の骨髄部や皮質骨外側面に形成されることが多く、骨破壊部には概してその量が少ないようである。今回の検索においても、生活癌細胞が多く残存した症例では、骨破壊部の骨新生はわずかであった。また放射線の影響による骨新生も考慮されねばならないが、照射初期には骨吸収像を認め、3か月以降に骨新生を認めるようになるといわれている²⁹⁾。対象症例では、併用療法の開

始から手術までの期間は1~2か月なので、放射線の影響による骨新生は少ないものと推察される。梶山ら³⁰⁾はBLM単独投与によって腫瘍が消失し、骨新生を認めた症例を報告し、形成部位が骨破壊部を被覆充填しようとする所見を呈していること、骨形成部位では癌の壊死残骸を認めても、生活癌細胞は観察し得なかったことより修復性の骨新生であろうと述べている。今回の検索では、骨新生は腫瘍の変性が高度で生活癌細胞の残存が少ない症例や、同一症例でも生活癌細胞から離れた部位で認められた。また骨破壊部において、不整な骨吸収面から連続して形成されたり、変性崩壊した癌細胞を取り囲む所見、あるいは破骨細胞が認められなかったことなどより修復性の骨新生ではないかと考えられた。

一般に腫瘍の浸潤による骨吸収様式に関しては、破骨細胞を認める場合と破骨細胞は認めず、腫瘍組織そのものが骨面に接触して吸収が進行する場合があるといわれている³¹⁾。扁平上皮癌の下顎骨浸潤症例では、吸収された骨面に破骨細胞の出現を認めるとの報告が多い^{21,22,27)}。対象症例のうち生活癌細胞の残存が多い症例では、不整な骨吸収面に多くの破骨細胞を認めた。

放射線照射が破骨細胞に及ぼす影響について、O'Brienら³⁾は放射線照射により破骨細胞の反応を減じることにはなかったと述べている。したがって、組織学的効果が良好であった症例では腫瘍が変性消失した結果、修復機転が活発となり、破骨細胞の出現がほとんど認められなかったのではないかと考えられる。

3. 組織学的効果に関連する因子

前述したように、約半数の症例は組織学的効果が良好であった。そこで、効果の良否に関連する因子を検討した結果、組織学的分化度が高分化型は有効で、低分化型は無効であった。当科において、本併用療法を施行した口腔粘膜扁平上皮癌82例のすべてにおいても同様の結果が得られている。食道癌³²⁾、肺癌³³⁾では同様に高分化型の症例に有効であったとする報告が多いが、口腔癌に対する併用療法の組織学的効果に関して、分化度との関連について検索を行った報告は、他には大山ら³⁴⁾の報告をみるにすぎない。

従来、X線的な骨吸収像と予後との関連がいわれているが^{35,36)}、放射線照射や化学療法の効果との関連については報告が少ない。そこでX線的な吸収範囲や吸収様式と組織学的効果との関連を検討したが、明らかな関連は見出せなかった。

4. 下顎骨浸潤症例に対する本併用療法の意義

腫瘍の浸潤が疑われる下顎骨の手術法については従来より種々の論議がなされているが、一般には下顎骨区域切除術あるいは半側切除術が適応とされている^{3,36)}。最近では再建術が進歩し、広範囲な切除が行われているが、逆に辺縁切除術の適応についても検討がなされている^{35,37)}。対象症例は、X線の骨吸収範囲が歯槽部までの

症例や下顎管上方部の症例の一部に辺縁切除を施行し、7例中5例は再発がみられなかった。したがって、辺縁切除術が適応となる症例も比較的多いのではないと思われる。今回の検索では、原発巣の再発は、組織学的効果が乏しい症例に多かったが、併用療法の効果と切除術式との関連については明確な結論は見い出せなかった。本併用療法では、良好な組織学的効果を得られた症例においても、生活癌細胞が骨浸潤部に残存していたことを考慮すれば、やはり従来どおりのX線の吸収範囲を十分に含んだ切除が必要のようである。しかし、術前治療を行わない場合と同じ切除範囲でも安全域が広く得られることは、本併用療法の意義は十分にあると考えられる。また生活癌細胞を認めなかったG.Ⅲ、Ⅳ例は、切除を行わずに本併用療法だけで制御し得る可能性があると思われた。

なお今回の検索は、腫瘍の下顎骨への浸潤様相を、主として垂直的な断面から行った。今後は、O'Brienら³⁾が述べたように、近遠心的な拡大様式も治療効果に関与する1つの因子として、検討する必要があると思われる。

結 論

1976年より1985年までに九州大学歯学部附属病院口腔外科で、放射線とBLM(PEP)の同時併用療法を施行した口腔粘膜扁平上皮癌一次症例のうち、下顎骨切除を行った18例について病理組織学的な検索を行い、本併用療法の術前治療としての意義について検討した。

1. 18例中14例は、病理組織学的に腫瘍の下顎骨浸潤が認められ、組織学的効果は大星・下里の分類に従い、G.Ⅳ 1例、G.Ⅲ 2例、G.Ⅱb 4例、G.Ⅱa 3例、G.Ⅰ 4例であった。

2. 組織学的効果が良好であった症例では、骨破壊部における線維性結合組織の増生が著明で、破骨細胞は非常に少なく、修復性骨新生が認められた。

3. 治療前の組織学的分化度が高い症例は、組織学的効果が良好であった。X線の骨吸収像と組織学的効果との関連は明らかではなかった。

4. 骨浸潤部の組織学的効果を軟組織部のそれと同一症例において比較すると、9例は同等であったが、5例は骨浸潤部が1 grade 低かった。

5. 今回の検討より、効果が良好な症例でも、X線の骨吸収像を十分に含む切除が必要であると考えられた。しかし、術前治療を行わない場合と同じ切除範囲を設定しても安全域が広く得られ、本併用療法は術前治療としての意義があると思われた。

6. 本治療法による健康部組織の障害は、軽度であった。

本論文の要旨は第41回日本口腔科学会総会（1987，東京）において発表した。

引用文献

- 1) Modlin, J. and Johnson, R.E.: The surgical treatment of cancer of the buccal mucosa and lower gingiva. *Am J Roentgenol* 73: 620-627 1955.
- 2) Swearingen, A.G., McGraw, J.P., et al.: Roentgenographic pathologic correlation of carcinoma of the gingiva involving the mandible. *Am J Roentgenol* 96: 15-18 1966.
- 3) O'Brien, C.J., Carter, R.L., et al.: Invasion of the mandible by squamous carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Head & Neck Surg* 8: 247-256 1986.
- 4) 重松 康：口腔癌の放射線治療。日医放線会誌 37: 261-285 1977.
- 5) Byers, R.M., Newman, R., et al.: Results of treatment for squamous carcinoma of the lower gum. *Cancer* 47: 2236-2238 1981.
- 6) 岩城 博，長谷川和樹，他：歯肉癌の治療成績に関する検討。日口外誌 29: 2578-2579 1983.
- 7) 戸塚靖則，水越孝典，他：下顎歯肉扁平上皮癌の臨床的研究。日口外誌 31: 36-51 1985.
- 8) 作田正義，額田純一郎，他：頭頸部扁平上皮癌の再発に関する研究。日口外誌 26: 353-360 1980.
- 9) 堀内淳一，奥山武雄：頬粘膜，口腔底，下顎歯肉扁平上皮癌の放射線治療成績とその検討。日医放線会誌 34: 739-751 1974.
- 10) 大関 悟，岡本 学，他：口腔癌の頸部リンパ節転移巣に対する放射線・Bleomycin 併用療法の効果。日癌治誌 21: 664-670 1986.
- 11) 古川哲夫，大野揮八郎，他：口腔癌に対するBleomycin 使用による治療経験。特に非手術例について。日口外誌 20: 124-135 1974.
- 12) 真崎規江，池田 恢，他：放射線治療とブレオマイシン併用による下顎歯肉癌の治療成績。癌の臨 35: 123-128 1986.
- 13) 清水谷公成，川崎靖典，他：放射線とPeplomycin で治療された下顎歯肉および口腔底癌。歯放 26: 144-147 1986.
- 14) Harmer M.H.: TNM Classification of Malignant Tumors. 3rd, UICC, Geneva, 1987, p 23-26.
- 15) Shakamoto, K., Komatsu, K., et al.: The *in vitro* and *in vivo* antitumor effects of peplomycin alone or in combination with Radiation. *Radiat Res* 102: 224-231 1985.
- 16) 田代英雄，大関 悟，他：口腔癌辺縁のマーキングの効用。癌の臨 24: 1019-1022 1978.
- 17) Shimamoto, Y., Obosi, S., et al.: Histological evaluation of effects of radiotherapy and chemotherapy for carcinomas. *Jap J Clin Oncol* 1: 19-35 1971.
- 18) 田中義弘：歯肉癌の放射線治療に関する臨床的研究。特に放射線・ブレオマイシン同時併用の効果について。日医放線会誌 37: 1132-1143 1977.
- 19) 重松 康，淵端 猛，他：歯肉癌における放射線・ブレオマイシン併用療法の経験。第1回放射線ブレオマイシン併用療法研究会記録。日本化薬医薬部発行，東京，1974，29-32頁。
- 20) 大関 悟：口腔粘膜扁平上皮癌に対するBleomycin 術前投与の意義に関する臨床的ならびに病理組織学的研究。口科誌 30: 206-237 1981.
- 21) 大庭 健，徳富敏信，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。日医放線会誌 34: 820-834 1974.
- 22) 出雲俊之：下顎歯肉扁平上皮癌における骨吸収像。口病誌 53: 343-356 1986.
- 23) 大星章一，下里幸雄，他：癌放射線療法の病理(1) 癌組織の治療過程の組織学的追跡(その1)。医学のあゆみ 61: 618-625 1967.
- 24) 木村修治，今城吉成，他：放射線と抗癌剤併用療法における組織修復。癌の臨 22: 158-161 1976.
- 25) Lucks, D., and Sonis, S.T.: Dental management for cancer patients receiving head and neck radiation. *Oral Cancer, Saunders, Philadelphia*, 1984, p 138-141.
- 26) 田中広一：癌浸潤による骨反応に関する研究。第2編：実験的研究，WHT/HT マウス扁平上皮癌による骨浸潤に関するX線学的病理組織学的研究。日口外誌 25: 769-777 1979.
- 27) 臼井康裕：実験的歯肉癌の顎骨浸潤に関する病理組織学的研究。口科誌 35: 570-601 1986.
- 28) 田中広一：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。日口外誌 25: 757-768 1979.
- 29) 梅崎幸男：Co 大量局所照射の成熟家兔下顎におよぼす影響について。九州歯科学会誌 30: 1093-1127 1977.
- 30) 梶山 総，大野彰彦，他：下顎歯肉癌の顎骨侵襲に関する研究。癌の臨 24: 4-10 1978.
- 31) 須田立雄，小沢英造，他：骨の科学。第1版，医歯薬出版，東京，1986，240-241頁。
- 32) 渡辺 寛，唐沢和夫，他：食道癌に対する合併療法。一放射線とブレオマイシンの併用による臨床・組織効果一。癌の臨 20: 655-662 1974.
- 33) 奥野武彦，木村修治，他：肺癌における放射線ブレオマイシン併用療法。第1回放射線ブレオマイシン併用療法研究会記録，日本化薬医薬部発行，東京，1974，50-53頁。
- 34) 大山 茂，副島 渉，他：顎口腔領域悪性腫瘍の臨床的研究。—第2報 口腔癌(扁平上皮癌)に対するPeplomycin を主体とした化学療法に

ついて一. 日口外誌 33: 753-759 1987.

- 35) 戸塚靖則, 白井康裕, 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.
- 36) 岩城 博, 天竺光雄, 他: 下顎歯肉癌の骨吸収様式と臨床成績 (抄). 口科誌 35: 1113-1114

1986.

- 37) Wald, R.M. and Calcaterra, T.C.: Lower alveolar carcinoma. Segmental versus Marginal resection. Arch Otolaryngol 109: 578-582 1983.