口腔扁平上皮癌の初回治療後、3年以上を経て 局所に再発した症例の臨床病理学的検討

楠川 仁 悟・亀山 忠 光・豊 福 司 生
田 中 俊 一・中 村 芳 明

Clinico-pathological evaluation of late recurrence of oral squamous cell carcinomas

Jingo KUSUKAWA・Tadamitsu KAMEYAMA・Sisei TOYOFUKU
Shun-ichi TANAKA・Yoshiaki NAKAMURA

Abstract: Among 221 patients with primary oral SCCs, 18 (8.1%) had late recurrence at the primary site from 36 to 175 months after the initial treatment. Late recurrence of oral carcinomas was evaluated clinicopathologically, and the following results were obtained:

- 1) Late recurrence occurred at a significantly higher incidence in T 1 tumors than T 2-4 tumors.
- 2) As for the clinical growth pattern, superficial type primary tumors were more likely to have late recurrence than exophytic or endophytic type ($p>0.05$).
- 3) There was no difference in late recurrence rate between patients who received chemotherapy and those who received no chemotherapy. Among 69 patients who received radiation, radiation-induced oral carcinoma occurred in 1 patient (1.4%), 11 years after radiotherapy.
- 4) Histopathologically, the degree of differentiation and mode of invasion, were similar for primary and recurrent lesions.
- 5) Late recurrence occurred in tumors associated with epithelial dysplasia (13/71 cases, 18.3%) at a significantly higher rate than those lacking epithelial dysplasia (3/105 cases, 2.9%). Epithelial dysplasia adjacent to carcinoma was also observed in 93.8% of primary lesions with late recurrence.
- 6) Margin status was an important factor affecting local recurrence rate but not late recurrence rate.
- 7) Among the 18 primary tumors with late recurrence, tumor suppressor gene, p53, was detected in 50% of primary carcinomas, 26.7% of dysplasia, and 11.1% of normal epithelium.

These results suggest that late recurrence is a *de novo* carcinoma caused by field cancerization. Epithelial dysplasia adjacent to cancer is an important factor in predicting late recurrence of oral carcinomas. Thus, long-term follow-up is necessary for such patients, even when primary tumors are small and completely resected.

Key words: 口腔 (oral cavity), 扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma), 晩期再発 (late-occurring recurrence)

緒言

対象と方法

口腔扁平上皮癌の原発巣の制御は、その予後を左右する。局所の再発の多くは3年以内であり、治療後5年以上再発なく経過すれば一応治癒したとみなされるが、3年以上を経過して再発することもしばしば経験される。このような遅れて再発する症例に関しては、経過が長期に及ぶため、多発癌あるいは放射線誘発癌との異同を含め、診断と治療に関してはいまだ一定の見解はない。そこで、これらの病態を明らかにする目的で、臨床病理学的所見およびp53の異常発現について retrospective に検討したので報告する。

対象は、1973年から1992年までの20年間に久留米大学医学部口腔外科学教室で取り扱った口腔扁平上皮癌1次症例で根治療法を行い得た221例のうち、初回治療後3年以上を経て局所に再発した18例(8.1%)である(Figure 1)、この20年間の局所再発例は43例(19.5%)であり、このうち25/43例(58.1%)が3年未満の再発であり、3年以上経過しての再発は、3~5年11/43例(25.6%)、5~10年5/43例(11.6%)、10年以上は2/43例(4.7%)であり、最長は14年7か月であった(Figure 1)。なお、初発巣とは別部位、あるいは初回手術時断端から1.5cm以上離れた部位での再発は、口腔内多発癌として今回の検討からは除外

case no.	age/sex	primary site*	T	clinical type†	treatment‡	clinical course¶	outcome‡
1.	27/F	Tongue	1	Super	S	36m↑	A144
2.	69/F	Tongue	1	Super	S+C	80m 108m↑	Do108
3.	63/M	Tongue	1	Super	C+S+C	84m↑	A100
4.	41/M	Tongue	1	Endo	S+C	104m↑	A108
5.	63/F	Tongue	2	Endo	C+S+C	113m 192m↑	Do192
6.	71/F	Tongue	1	Endo	CR	132m↑	A168
7.	40/M	Tongue	1	Endo	C+S	175m↑	A225
8.	48/M	Gum	2	Exo	C+S	36m 40m↑	A40
9.	81/M	Gum	2	Endo	C+S	36m 58m↑	Do58
10.	56/M	Gum	4	Endo	CR+S+C	36m 45m↑	Dc45
11.	63/M	Gum	4	Endo	C+S	46m↑	A192
12.	48/M	Gum	1	Exo	S+C	48m↑	A50
13.	50/F	Gum	4	Endo	CR+S+C	48m↑	A108
14.	69/F	Gum	1	Exo	C+S+C	60m↑	A137
15.	68/M	FOM	1	Super	S	36m↑	A73
16.	67/M	FOM	1	Endo	CR+S+C	42m↑	A90
17.	54/M	FOM	1	Endo	C+S	68m 79m↑	Dc79
18.	87/F	BM	1	Super	S	48m 68m↑	A70

Figure 1 Clinical course of 18 patients with late recurrent carcinoma of the oral cavity

* FOM=floor of the mouth, BM=buccal mucosa.

† Super=superficial type, Endo=endophytic type, Exo=exophytic type.

‡ S=surgery, C=chemotherapy, R=radiotherapy.

¶ ↑=recurrence occurred, // =death

‡ A=alive, Dc=died of cancer, Do=died of other causes.

した。

性別と年齢では、男性 11 例、女性 7 例で、平均 59.7 歳 (27~87 歳) であった。初発部位は舌 7 例、歯肉・歯槽 7 例、口底 3 例および頬粘膜 1 例であった。Figure 1 に示すように、これら 3 年以上経過再発 18 例のうち、深部再発した 1 例 (症例 10) を除き、根治切除がなされた。これらのうち症例 8, 18 の 2 例は、それぞれ術後 4 か月および 20 か月後に再々発していた。原病死は 2 例 (症例 10, 17) で、ともに原発巣の非制御で再発巣治療後 11 か月後に死亡しており、3 年以上経過再発 18 例の再治療後の 5 年累積生存率は 87.9 % であった。

初発病変について、T 分類 (UICC, 1987 年)、臨床視診型、初回治療法、組織学的分化度、組織学的浸潤様式、癌に併存する異型上皮の有無と程度、および初回手術時の切除断端の状態について検討した。臨床視診型は内向型、外向型および周囲に硬結のない紅斑あるいは白斑病変を表在型とした¹⁾。組織学的分化度ならびに異型上皮は 1991 年頭頸部癌取り扱い規約²⁾ に準じて分類し、組織学的浸潤様式は Umeda ら³⁾ の分類に準じて、境界明瞭な W 型、びまん性浸潤を示す D 型および両者の中間を M 型として 3 型に分類した。切除断端の評価は、癌細胞あるいは異型上皮から断端まで標本上で 5 mm 以上あるものを “free”、5 mm 未満を “close”、断端に異型上皮が認められたものを “dysplasia”、および断端に癌細胞が認められたものを “carcinoma” とし、“free” および “close” を断端陰性、“dysplasia” および “carcinoma” を断端陽性と判定した。

また、3 年以上経過再発例で初発巣の切除時のホルマリン固定、パラフィン包埋組織における p53 の発現を抗ヒト p53 モノクローナル抗体 (DO-7, DAKO) を用いて免疫組織学的に検索した。免疫組織染色は、薄切脱パラ後に、イオン交換水内でマイクロウェーブ処理 (500W, 10 分) を行い、LSAB キット (DAKO) を用いて染色した。抗ヒト p53 モノクローナル抗体は 100 倍希釈し室温にて 1 時間作用させた。3-amino-9-ethyl carbazole にて発色後、ヘマトキシリンにて核染し観察した。

統計学的有意差検定は、 χ^2 検定および t 検定にて行った。

結 果

T 分類 (Table 1)

3 年以上経過再発 18 例の初発巣 T 分類では、T 1 は 12/18 例 (66.7%)、T 2~T 4 は 6/18 例 (33.3%) であり、T 1 は T 2~T 4 に比べて 3 年以後に再発するケースが多かった。また、再発巣でも rT 1 症例が 12/18 例 (66.7%) と多かったが、初発巣と再発巣との間で T

分類に相関は認めなかった (Table 2)。

臨床視診型 (Table 1)

初発巣の臨床視診型では、表在型 5/18 例 (27.7%)、外向型 3/18 例 (16.7%)、および内向型 10/18 例 (55.6%) であった。しかし、根治療法を施行した 221 例の臨床視診型別の 3 年以上経過再発率は、表在型 22.7% (5/22 例) であり、外向型 4.9% (3/61 例) や内向型 7.2% (10/138 例) と比して、表在型に 3 年以上経過再発が有意に多かった ($p=0.026$)。初発病巣で表在型であった例は、再発病巣でもすべて表在型であったが、外向型や内向型では初発病巣と再発病巣との間に関連はみられなかった。

初回治療法 (Table 1)

3 年以上経過再発例の初回治療法は、手術のみ 14/18 例 (77.8%)、手術と放射線照射 3/18 例 (16.8%)、および放射線照射のみ 1/18 例 (5.6%) であり、放射線照射のみの 1 例は 11 年後の再発であった。

当教室では、術前に Bleomycin (BLM) あるいは Peplomycin (PEP) を主体とした化学療法がなされ、また、1983 年からは再発・転移予防を目的として補助化学療法が行われており、テガフル製剤が術後 6 か月間投与されていた。3 年以上経過再発 18 例では、15 例に化学療法が施行され、術前化学療法のみ 5 例、術後化学療法のみ 3 例、術前・術後化学療法 6 例、および放射線照射と化学療法のみ 1 例であった。

これを根治療法を行った 221 例でみると、化学療法施行 201 例および非施行 20 例であり、3 年以上経過再発はそれぞれ 16/201 例 (8.0%)、2/20 例 (10.0%) と、再発率、再発時期に差はなかった。

病理組織像 (Table 1)

これら 18 例の初発巣の病理組織像は、上皮内癌 1 例、浸潤性扁平上皮癌 17 例 (高分化 11 例、中分化 4 例、低分化 2 例) であった。組織学的分化度と局所再発では、低分化なほど 3 年以上経過再発を含め再発が多くなっていたが、有意な差ではなかった。一方、組織学的浸潤様式でみると、W 型 7/18 例 (38.9%)、M 型 7/18 例 (38.9%)、および D 型 4/18 例 (22.2%) であり、3 年以上経過再発例での原発巣の浸潤様式では W 型、M 型が多かった。また、初発巣と再発巣での分化度や浸潤様式は類似しており、両者間で組織像に差はなかった (Table 3, 4)、また、再発時期も分化度や浸潤様式では差はなかった。

癌周囲の異型上皮 (Table 1)

晩期再発例のうち、初発病巣で癌周囲に異型上皮の併存がみられたものは、評価不能であった 2 例を除くと 15/16 例 (93.8%) であった。異型上皮併存群で有意に 3 年以上経過再発が多かった ($p=0.001$)。

切除断端の状態 (Table 1)

断端陰性 13/18 例 (72.2%)、断端陽性 5/18 例 (27.8%) であり、切除断端と 3 年以上経過再発には関

Table 1 Summary of 18 patients with late recurrence at the primary site

		total no. of patient (n=221)	time to local recurrence: no. (%)				late recurrence no. (%)	local recurrence total no. (%)
			− 3 yr (n=25)	− 5 yr (n=11)	−10yr (n= 5)	10yr− (n= 2)		
1. Tumor site:								
tongue		96	8 (8.3)	1 (1.0)	4 (4.2)	2 (2.1)	7 (7.3)	15 (15.6)
gum and alveolus		76	9 (11.8)	7 (9.2)	0	0	7 (9.2)	16 (21.1)
floor of the mouth		28	3 (10.7)	2 (7.1)	1 (3.6)	0	3 (10.7)	6 (21.4)
buccal mucosa		12	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	4 (33.3)
other sites		9	2 (22.2)	0	0	0	0	2 (22.2)
2. T-classification (UICC, 1987):								
T 1		85	7 (8.2)	6 (7.1)	4 (4.7)	2 (2.4)	12 (14.1)	19 (22.4)
T 2		77	10 (13.0)	2 (2.6)	1 (1.3)	0	3 (3.9)	13 (16.9)
T 3		15	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.7)
T 4		44	7 (15.9)	3 (6.8)	0	0	3 (6.9)	10 (22.7)
3. Treatment:								
surgery alone		152	17 (11.2)	8 (5.3)	5 (3.3)	1 (0.7)	14 (9.2)	31 (20.4)
surgery + radiotherapy		61	8 (13.1)	3 (5.1)	0	0	3 (4.9)	11 (18.0)
radiotherapy alone		8	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
with chemotherapy		201	22 (10.9)	9 (4.5)	5 (2.5)	2 (1.0)	16 (8.0)	38 (18.9)
without chemotherapy		20	3 (15.0)	2 (10.0)	0	0	2 (10.0)	5 (25.0)
4. Clinical growth pattern:								
superficial type		22	2 (9.1)	3 (13.6)	2 (9.1)	0	5 (22.7)	7 (31.8)
exophytic type		61	7 (11.5)	3 (4.9)	0	0	3 (4.9)	11 (16.4)
endophytic type		138	16 (11.5)	5 (3.6)	3 (2.2)	2 (1.4)	10 (7.2)	26 (18.7)
5. Histologic type:								
carcinoma <i>in situ</i>		6	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)
invasive SCC <i>well</i>		165	19 (11.5)	6 (3.6)	4 (2.4)	1 (0.6)	11 (6.7)	30 (18.2)
<i>moderate</i>		43	5 (11.6)	4 (9.3)	0	0	4 (9.3)	9 (20.9)
<i>poor</i>		7	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (28.6)	2 (28.6)
6. Mode of invasion ¶:								
W		57	5 (8.8)	6 (10.5)	1 (1.8)	0	7 (12.3)	12 (21.1)
M		80	7 (8.8)	3 (3.4)	2 (2.5)	2 (2.5)	7 (8.8)	14 (17.5)
D		64	12 (18.8)	2 (3.1)	2 (3.1)	0	4 (6.3)	16 (25.0)
not evaluated		20	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
7. Epithelial dysplasia:								
absent		105	11 (10.5)	2 (1.9)	1 (1.0)	0	3 (2.9)	14 (13.3)
present	<i>slight</i>	33	5 (15.2)	2 (6.1)	2 (6.1)	1 (3.0)	5 (15.2)	10 (30.3)
	<i>moderate</i>	24	3 (12.5)	5 (20.8)	2 (8.3)	0	7 (29.2)	10 (41.7)
	<i>severe</i>	14	3 (21.4)	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)	4 (28.6)
not evaluated		45	3 (6.7)	1 (2.2)	0	1 (2.2)	2 (4.4)	5 (11.1)
8. Margin status:								
negative	<i>free</i>	96	8 (8.3)	5 (5.2)	2 (2.1)	0	7 (7.3)	15 (15.6)
	<i>close</i>	41	6 (14.6)	3 (7.3)	2 (4.9)	1 (2.4)	6 (14.6)	12 (29.3)
positive	<i>dysplasia</i>	13	5 (38.5)	3 (23.1)	1 (7.7)	0	4 (30.8)	9 (69.2)
	<i>carcinoma</i>	1	1 (100.0)	0	0	0	0	1 (100.0)
not evaluated		70	5 (7.1)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	6 (8.6)

* significant difference (p<0.05). † significant difference (p<0.01).
¶ Mode of invasion according to criteria of Umeda and associates (1992). Type W had a well-defined borderline, type M exhibited groups of tumor cells with no distinct borderline, and type D invaded diffusely without forming tumor nests or in small aggregates with finger-like projections.

Table 2 T-classification of primary and recurrent lesions

primary lesion	recurrent lesion				total
	rT 1	rT 2	rT 3	rT 4	
T 1	8	3	1		12
T 2	2		1		3
T 3					0
T 4	2			1	3
total	12	3	2	1	18

Table 3 Histological differentiation of primary and recurrent lesions

primary lesion	recurrent lesion				total
	CIS	well	mod	poor	
CIS			1		1
well	1	9	1		11
mod			4		4
poor				2	2
total	1	9	6	2	18

CIS = carcinoma *in situ*, well = well-differentiated squamous cell carcinoma (SCC), mod = moderately differentiated SCC, poor = poorly differentiated SCC.

連は認められなかった。

p53 の発現 (Figure 2, 3)

p53 の発現は、基底細胞あるいは傍基底細胞の細胞核内に認められ、表層や癌巣の角化細胞には認められなかった。200 個以上の基底細胞あるいは傍基底細胞を観察し、陽性細胞が 40% 以上を強陽性、10~40% を陽性および 10% 未満を陰性とした。その結果、癌細胞では強陽性 2/18 例 (11.1%)、陽性 7/18 例 (38.9%) および陰性 9/18 例 (50.0%) であった。異型上皮併存があった 15 例では、強陽性はなく、陽性 4/15 例 (26.7%) であり、異型度が進むにつれ p53 陽性率も上昇していた。正常上皮では 2/18 例 (11.1%) で陽性であった。

考 察

再発の要因としては、(1) 残存する癌細胞の再増殖 (癌細胞の取り残し)、(2) 癌周囲の異型細胞の癌化、(3) 初発巣との関連がない多発癌 (新たな発癌)、(4) 放射線誘発癌が挙げられている⁵⁾。この中で (3) (4) は 2 次癌として扱われるが、実際には再発原因の特定や 2 次癌との鑑別は容易ではない。特に、組織学的に

Table 4 Mode of invasion of primary and recurrent lesions

primary lesion	recurrent lesion			total
	W	M	D	
W	6	1		7
M	2	5		7
D		2	2	4
total	8	8	2	18

Mode of invasion according to criteria of Umeda and associates (1992). Briefly, type W had a well-defined borderline, type M exhibited groups of tumor cells with no distinct borderline, and type D invaded diffusely without forming tumor nests or in small aggregates with finger-like projections.

切除断端陰性であった場合の再発要因の判定は困難である。

今回の検討では、局所再発例の 18/43 (41.9%) が 3 年以上経過再発であったことから、長期の経過観察の必要性を示すものであり、3 年以上経過再発に関わる要因の検討は重要である。

1. 臨床所見について

T 3, T 4 の進展例では、必然的に癌細胞の取り残しの危険性が高くなるが、癌細胞の残存があれば多くは 1~2 年以内に再発すると考えられ、実際に T 3, T 4 症例での局所再発の 8/11 (72.7%) が 3 年以内の再発であった。しかし、3 年以上経過再発した T 4 の 3 例は初回手術時断端陰性であったが、うち 1 例は深部よりの再発であり、明らかに取り残しに起因する再発と考えられたが、このような進展例では、術前後に放射線照射や化学療法などが行われているため、残存癌細胞の増殖活性が長期間抑えられていたことが考えられる^{4, 5)}。

一方、T 1, T 2 の非進展例、特に T 1 で 3 年以上経過再発が多かった原因は明らかではないが、全例切除断端付近での再発であったことから、癌細胞の残存、癌周囲の異型上皮からの発癌あるいは新たな発癌 (多発癌) であることが考えられる。当教室では、T1 病変に対しては手術のみか、PEP 単独 (総量 20~30mg) による緩徐な術前化学療法の併用である。このため、たとえ癌細胞の残存があっても、3 年以上の長期にわたり増殖が抑制されているとは考えにくく、水平進展型である表在型に 3 年以上経過再発が多かったことを考えあわせると、むしろ新たに生じた癌と考える。

2. 初回治療法について

放射線照射について再発率で比較すると、放射線非照射群 9.2% と放射線照射群 5.8% とで有意差はないものの放射線非照射群で 3 年以上経過再発が多かった。

Figure 2 Immunohistochemical detection of p53 tumor suppressor gene product in oral squamous cell carcinoma

A: p53 expression at the marginal portion of the carcinoma and the pericancerous dysplastic epithelium (dys = dysplastic epithelium, ca = carcinoma).

B: p53 expression at the advancing front of cancer.

C: p53 expression at the marginal portion of the carcinoma (nor = normal oral epithelium).

D: p53 expression in normal to mild dysplastic epithelium adjacent to cancer.

Figure 3 Expression of p53 in normal epithelium, dysplasia, and carcinoma in sections of primary tumor

一方、大村ら⁵⁾は放射線治療群で非放射線治療群に比して3年以上経過再発が多かったと報告しており、放射線照射が再発を抑えているのか、放射線誘発癌を含め再発の誘因となっているかは慎重な検討を要する。なお、初発巣の放射線治療後10年以上経過して照射野内に生じた場合の放射線誘発癌は、71歳、女性の舌癌症例のみで、放射線外照射60Gyによる治療後11年を経過して生じており、これは放射線照射群の1.4% (1/69例) にあたっていた。

一方、化学療法施行群では局所再発は少なかったが、5年あるいは10年以上経過して再発した症例もあり、その意義については明らかではない。特に、根治治療後の再発予防あるいは2次癌発生予防を目的に行われている補助化学療法についても、施行群と非施行群とで再発率に差はなく、その意義は明らかではないが、長期経過観察が困難な症例では再発の発見をいわずに遅らせる危険もあり補助化学療法の適応は慎重を要する。

Table 5 Local recurrence according to epithelial dysplasia and surgical margin status

Epithelial dysplasia	surgical margin status					total no. (mo)
	free no. (mo)	close no. (mo)	dysplasia no. (mo)	carcinoma no. (mo)	not evaluated no. (mo)	
none	8 (20.8)	5 (19.2)		1 (12.0)		14 (19.6)
slight	2 (24.0)	4 (76.8)	2 (26.5)		2 (9.0)	10 (43.0)
moderate	2 (41.0)	3 (39.7)	5 (42.8)			10 (41.5)
severe	2 (29.5)		2 (13.5)			4 (21.5)
not evaluated	1 (36.0)				4 (37.3)	5 (37.0)
total no. (mean)	15 (31.1)	12 (43.5)	9 (32.7)	1 (12.0)	6 (27.8)	43

The values in parentheses indicate mean time to local recurrence.

3. 病理組織所見について

組織学的分化度および浸潤様式について：上皮内癌を除く浸潤性扁平上皮癌では、低分化なほど3年以上経過再発が多くなる傾向がみられた。一方、浸潤様式では、3年以内の局所再発はび漫型（D型）に多く、3年以上経過再発は境界明瞭型（W型）に多くみられた。このように分化度や浸潤様式と3年以上経過再発に、一定の傾向はみられなかった。しかし、び漫型では深部での癌の取り残しの危険が高いため、早い時期に再発が起これと考えられ、相対的にび漫型で3年以上経過再発が少なくなったと考えられる。

4. 癌周囲の異型上皮について

今回評価し得た176例のうち71例（40.3%）に異型上皮が認められた。この異型上皮と局所再発について、天笠ら⁶⁾はBLM治療で腫瘍消失した16例中8例に異型上皮を認め、再発も高率にみられたことを報告している。また、Tashiroら⁷⁾も3年以上経過再発例を検討し、保存治療で腫瘍消失しても、その被覆上皮には高頻度に異型がみられ、悪性化の可能性あることを指摘している。

一方で、高木ら⁸⁾は、癌に併存する上皮内癌あるいは異型上皮10例を組織学的に検討し、異型上皮が浸潤癌の前駆性病変になったことを推察できる症例が少ないこと、またその出現頻度も少なかったことから、異型上皮が一般的に前駆性病変とは考えにくいとしている。さらに、異型上皮が浸潤癌の放射線治療や化学療法の結果として認められる場合があり、これらの癌化過程における意義はほとんどないと述べている。

癌周囲の上皮異型の程度と再発時期とを比較すると、軽度から中等度の上皮異型では平均3.5～4年で再発していたが、高度異型では2年以内で再発しており（Table 5）、異型上皮の程度が高度になるにつれ再発までの期間は短くなっていった。また、異型上皮併存群で有意に局所再発が多くみられたことは異型上皮の悪性化潜在能を示唆するものであり、多中心性発癌が考えられる。しかもその癌化には数年を要することから、

長期に及ぶ慎重な対応が必要である。

5. 切除断端の状態について

癌細胞の残存は局所再発の最大の原因であるが、切除範囲の設定には未だ明確な基準はない。Table 2に示すように、たとえ断端陰性であっても上皮異型が高度になるほど再発率は高くなっており、異型上皮から5mm以上の“free”と5mm未満の“close”とを比較した場合、高度異型例を除きいずれも“close”で再発は多かった。断端に異型上皮の残存があれば、数年内に高頻度に癌化しており、この異型上皮からの癌化は、多中心性発癌の概念にあてはまるものと考えられる。このため術前に異型上皮の広がりや程度を正確に把握する必要があり、生体染色の応用などが有用であろう⁹⁾。切除にあたっては、異型上皮からも少なくとも5mm以上の安全域が必要と考える。

一方、異型上皮の併存がなく、断端陰性と判定された再発例も13/43例（30.2%）にみられ、これらは平均20か月で再発していた（Table 5）。この中には進展例やび漫型浸潤例が多かったこと、2年以内に再発していたことから、癌細胞の残存が考えられた。

6. p53の発現について

頭頸部扁平上皮癌におけるp53の点変異や過剰発現は40～60%とする報告は多く^{10～13)}、癌化との関連が指摘されている。頭頸部扁平上皮癌の癌化過程において、どの段階でp53の異常が出現するのかは明らかではないが、比較的癌化の初期から生じていると考えられている¹⁴⁾。3年以上経過再発の多くが多中心性発癌によると考ええると、組織学的に異型のない上皮であっても異型上皮や癌組織周辺ではp53の異常がすでに起きている可能性がある。自験例においても、3年以上経過再発例での癌周辺正常上皮におけるp53の発現は2/18（11.1%）に認められ、上皮異型が高度になるにつれp53の発現頻度も高く、高度異型上皮および癌組織では半数でp53は陽性であった。このことから、p53の発現異常に関連した多中心性発癌と3年以上経過再発との関連が示唆される。原発巣の生検あるいは

切除組織における p53 の検索は、再発の指標として有用であり、陽性例では長期の経過観察が必要と考える。

以上のことから、口腔扁平上皮癌の3年以上経過しての再発は、①多中心性発癌による癌周囲の上皮や異型上皮からの癌化、および、②放射線や化学療法による残存癌細胞の長期潜伏による再発、と考えられる。このことから、①切除断端が5mm未満の症例、②十分な切除がなされても、異型上皮や白板症などの合併があった症例、③p53の発現異常が認められた症例、④放射線の根治照射が行われた症例、では10年以上はもとより生存中は厳重な経過観察が必要である。しかし、実際には長期観察はそれほど簡単ではない。特に、3年以上経過再発の多かった表在型やT1病変では、患者の疾患に対する認識は低い傾向にあり、このような患者の長期観察は一層困難である。当教室では、出張検診や患者自身で行える自己検診法による再発の早期発見も試みているが¹⁵⁾、癌告知の問題を含め、長期観察を行うにあたり、経過観察方法の検討が必要である。

口腔内多発癌としての3年以上経過再発では、進行も緩慢で表在型の比較的小さい病変が多く、初発病変と2次病変とでは悪性度に明らかな差がなかったことから、早期発見と確実な切除により良好な予後が得られると考えられる。

結 語

久留米大学医学部口腔外科学教室で取り扱った口腔扁平上皮癌1次症例で根治療法を行い得た221例のうち、初回治療後3年以上を経て局所に再発のみられた18例(8.1%)について検討し、以下の結果を得た。

1. 再発時期では、3～5年11/18例(61.1%)、5～10年5/18例(27.8%)、10年以上は2/18例(11.1%)であり、最長は14年6か月であった。

3年以上経過再発した18例の再治療後の5年累積生存率は87.9%であった。

2. 初発巣T分類では、T1はT2～T4に比して有意に3年以上経過再発が多かったが、初発巣と再発巣との間でT分類に相関は認めなかった。臨床視診型でみると、表在型に3年以上経過再発が有意に多かった($p=0.026$)。

3. 3年以上経過再発例の初回治療法は、手術のみ14/18例(77.8%)、手術と放射線照射3/18例(16.8%)、および放射線照射のみ1/18例(5.6%)であり、放射線照射のみの1例は11年後の再発で放射線誘発癌と考えられた。また、化学療法非併用群では併用群に比して局所再発が多かったが有意差はなく、再発時期にも差はなかった。

4. 組織学的には、初発巣と再発巣での分化度や浸潤様式に差はなかったが、3年以内の再発はび漫型浸

潤に多かった。

5. 3年以上経過再発は、異型上皮併存群で有意に多く($p=0.001$)、3年以上経過再発例のうち初発病巣で癌周囲に異型上皮の併存がみられたものは、評価不能であった2例を除くと15/16例(93.8%)であった。

6. 断端の状態と3年以上経過再発には関連は認めなかったが、断端陽性群では陰性群に比して有意に3年以内の再発が多かった($p<0.001$)。

7. 3年以上経過再発例の初発巣でのp53の発現は、癌では陽性9/18例(50.0%)であったが、異型上皮併存があった15例では、陽性4/15例(26.7%)であり、異型度が進むにつれp53陽性率も上昇していた。癌周囲の正常上皮では2/18例(11.1%)で陽性であった。

8. 口腔扁平上皮癌の3年以上経過しての再発は、多中心性発癌による多発癌、残存癌細胞の再増殖、放射線誘発癌によると考えられた。

参 考 文 献

- 1) Kusakawa, J., Sasaguri, Y., et al.: Expression of matrix metalloproteinase-3 in stage I and II squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Oral Maxillofac Surg* 53: 530-534 1995.
- 2) 日本頭頸部腫瘍学会編：頭頸部腫瘍取り扱い規約。第2版，金原出版，東京，1991，15-30頁。
- 3) Umeda, M., Yokoo, S., et al.: Lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity: correlation between histologic features and the prevalence of metastasis. *Head Neck* 14: 263-272 1992.
- 4) 瀧田正亮，小川知明，他：舌癌治療後12年を経て頸部リンパ節に後発転移の認められた1例ならびに口腔扁平上皮癌後発転移例の潜伏期間についての検討。日口外誌 37: 655-660 1982.
- 5) 大村あゆみ，大関 悟，他：口腔癌治療後，長期経過して口腔内に腫瘍の再発をきたした症例の検討。口科誌 40: 1238-1247 1994.
- 6) 天笠光雄，塩田重利，他：プレオマイシン単独治療にて組織学的に腫瘍消失と判定された口腔癌の長期成績。癌の治療 31: 231-235 1984.
- 7) Tashiro, H., Ozeki, S., et al.: Late occurring recurrence of oral cancer after combined treatment with bleomycin and radiotherapy. *Cancer* 61: 2418-2422 1988.
- 8) 高木 実，迫田由起子，他：口腔扁平上皮癌の病理組織学的研究。IV，浸潤癌に併存してみられる上皮内癌および異型上皮について。口病誌 43: 21-31 1976.
- 9) Silverman, S., Miglioni, C., et al.: Toluidine blue staining in the detection of oral precancerous and malignant lesions.

- Oral Surg 57: 379-382 1984.
- 10) Ogden, G.R., Kiddie, R.A., et al.: Assessment of p53 protein expression in normal, benign, and malignant oral mucosa. J Pathol 166: 389-394 1992.
 - 11) Boyle, J.O., Hakim, J., et al.: The incidence of p53 mutations increases with progression of head and neck cancer. Cancer Res 53: 4477-4480 1993.
 - 12) Gasparini, G., Weidner, N., et al.: Intratumoral microvessel density and p53 protein: correlation with metastasis in head-and-neck squamous-cell carcinoma. Int J Cancer 55: 739-744 1993.
 - 13) Lee, N.K., Ye, Y., et al.: p53, retinoblastoma, and human papillomavirus in squamous cell carcinoma and adjacent normal mucosa of the upper aerodigestive tract. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 119: 1125-1131 1993.
 - 14) Field, L.K., Pavelic, Z.P., et al.: The role of the p53 tumor suppressor gene in squamous cell carcinoma of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 119: 1118-1122 1993.
 - 15) 亀山忠光, 江崎誠治, 他: 口腔癌の出張検診とその意義. 癌の臨床 38: 428-434 1992.
-