歯肉癌に対する術前化学療法の意義に関する 臨床病理学的研究

— 切除材料における新しい組織学的悪性度評価法の試み —

内 山 公 男

要旨：歯肉癌新鮮例のうち、術前化学療法後に手術を施行した 53 例について、治療成績や組織学的悪性度評価を用いて臨床的および病理組織学的に術前化学療法の意義について検討し、以下の結果が得られた。

1. 術前化学療法の効果については、臨床的諸事項や組織学的分化度別では概して有意差はみられなかったが、組織学的悪性度別では臨床的奏効率では有意差はないものの、病理組織学的奏効率では悪性度の低い群や中等度の群が高い群よりも有意に有効であり、5 生率や再発率、転移率などでみた治療成績でも概して良好であった。

2. 術前化学療法により生検材料に比し切除材料では組織学的悪性度評価項目の各評点が下がる傾向があった。また、悪性度が低下した群の方が 5 生率は高い傾向があり、転移率は有意に低下していた。

3. これらのことより、組織学的にみて悪性度の低い歯肉癌に対しては術前化学療法はよく奏効し治療成績の向上に寄与しているものと考えられる。

4. 従来の組織学的悪性度評価項目に、切除断端の上皮性異形成の有無を加え組織学的悪性度評価を試行した。その結果、悪性度評価項目のうち、浸潤様式と切除断端の評点が高いものの方が予後不良であった。

キーワード：歯肉癌、術前化学療法、臨床病理学的研究、組織学的悪性度、上皮性異形成

緒 言

近年、頭頸部癌に対しては術前化学療法がかなり一般的に用いられるようになり、その成績については多くの報告がされている¹⁻⁸⁾。歯肉癌に関しても、術前化学療法や術前照射を併用した外科療法がよく行われている⁹⁻¹¹⁾。

一方、頭頸部癌の組織学的悪性度は多因子による評価法が、1973 年 Jakobsson ら¹²⁾により喉頭癌に対して初めて提唱され、それ以来口腔癌に対しても Willen ら¹³⁾、Lund ら¹⁴⁾によって用いられ、さらに山本ら¹⁵⁻¹⁷⁾、Anneroth ら¹⁸⁾によって追加、

修正され、今では広く用いられている。これらは生検材料を用い、化学療法に対する感受性や予後との関連性について検討され、その有用性が報告されてきた。しかし、術前化学療法の効果に関して、生検材料での組織学的悪性度評価による検討はあるが¹⁵⁻¹⁷⁾、術前化学療法後の切除材料を用いた組織学的悪性度評価による検討は少ない。

口腔癌の中では歯肉癌は舌癌に次いで頻度は多いが、歯肉癌のみを対象として術前化学療法の効果に関して検討した研究は比較的少ない⁹⁾。また歯肉癌は解剖学的にも他の口腔粘膜癌に比べ、骨の裏装がある特殊な部位に生じていることより、

化学療法効果についても、その効果と組織学的悪性度との関係についても特徴ある成績を示す可能性が考えられる。そこで、今回は歯肉癌を対象として本研究を行った。本研究では、どのようなタイプの歯肉癌が化学療法の効果が期待されるのか、またそれは臨床所見あるいは生検材料から効果を予測できるか。また、生検時と術前化学療法後の切除時の組織学的悪性度評価を比較検討することにより、術前化学療法の意義について考え、さらに切除材料における組織学的悪性度評価において切除断端部の上皮性異形成の有無にも注目した分類法を行うことにより、その結果から術後の追加療法を考慮する上で参考になるかどうかなどについて検討した。

研究対象

1980年6月から1997年8月までに、慶應義塾大学医学部歯科口腔外科学教室と国立栃木病院歯科口腔外科を受診した歯肉扁平上皮癌患者で、術前化学療法の後手術を施行した新鮮例53症例を対象とした(表1)。性別は、男性35例、女性18例。年齢は、39歳～84歳で平均 62.0 ± 10.9 歳であった。年齢分布では、60歳代が21例(39.6%)と最も多く、次いで70歳代12例(22.6%)、50歳代10例(18.9%)の順で、比較的高齢であった。部位別では上顎歯肉16例(30.2%)、下顎歯肉37例(69.8%)であった。TNM分類は、1987年UICC分類¹⁹⁾を基本とし、下顎においては下顎管分類²⁰⁾を準用し、上顎においては和気ら²¹⁾の分類を参照し、上顎骨内あるいは歯槽骨内にとどまっているものはT4せずに、あきらかに上顎洞あるいは鼻腔への浸潤がみられた場合をT4と判定した。その結果、T1 4例(7.5%)、T2 27例(51.0%)、T3 16例(30.2%)、T4 6例(11.3%)とT2が半数を占めていた。NOは31例(58.5%)、N1～3は22例(41.5%)で、全例MOであった。Stage分類では、Stage I 4例(7.5%)、Stage II 19例(35.9%)、Stage III 17例(32.1%)、Stage IV 13例(24.5%)とStage Iを除きほぼ均等に分布していた。戸塚らの肉眼的分類¹¹⁾では、白斑型4例(7.5%)、外向性腫瘍型24例(45.3%)、潰瘍型10例(18.9%)、内向性腫瘍型15例(28.3%)であった。X線像での骨への浸潤様

式^{11, 23)}では、骨浸潤なし27例、erosive type 16例、invasive type 10例であった。

術前化学療法は、全例ともシスプラチン(50～80mg/m²)あるいはカルボプラチン(200～400mg/m²)の白金製剤と5-FU(750～1000mg/body)によるCF療法を最低1コースから最高5コース、平均で2.1コースを施行した。投与法は、下顎歯肉癌症例は全例点滴静注であり、上顎歯肉癌症例は16例中6例は点滴静注のほかに動注化学療法を併用した。白金製剤は1回投与法あるいは5日間連日少量分割投与法とした。1回投与法では初日にシスプラチン50～80mg/m²あるいはカルボプラチン200～400mg/m²を点滴静注あるいは動注し、2日目より5-FU 750～1000mg/bodyを5日間持続点滴静注にて投与した。5日間連続少量分割投与法では、1日量としてシスプラチン15～20mg/bodyあるいはカルボプラチン80～100mg/bodyを点滴静注あるいは動注し、5-FU 500～750mg/bodyを点滴静注にて投与した(図1)。なお、年齢や腎・心機能等により投与法・量を決定した。

手術は術前化学療法施行後4～5週後に施行した。手術術式は、原則的に骨浸潤があるものは、上顎では上顎部分切除術とし、下顎では歯槽突起内にとどまるものは辺縁切除術、顎骨体部まで浸潤したものは区域切除術とした。また骨浸潤がないものは、上・下顎ともに歯槽突起部までの切除とした。なお、口腔粘膜部は治療開始前に腫瘍辺縁をmarkingした範囲より最低1cm以上をsafety marginとして切除した。

研究方法

下に述べる諸項目につき研究対象の分類を行い、その各々の群別にそれぞれ術前化学療法の効果(奏効率)や、原発巣局所再発(以下局所再発と略す)あるいは頸部再発の発生率(再発率)、後発頸部転移あるいは後発遠隔転移の発生率(転移率)および5年累積生存率(以下5生率と略す)などの治療成績を計算した。

なお、後発頸部転移症例では、初診時N1～3症例、原発巣非制御症例や遠隔転移症例は対象外とした。また、後発遠隔転移症例は、原発巣非制御症例や頸部再発症例を対象外とした。再発症例は、

表 1-1 対象症例一覧

No.	年齢	性別	部位	肉眼的分類	T	N	M	Stage	分化度	骨浸潤		NAC コース 数	組織学的悪性度		NAC 効果	局所 再発	後発 頸部 再発	後発 頸部 転移	生1 死0	観察 期間 (M)	
										X線 の*	病理組 の*		生検 材料	切除材料**							臨床的 病理組 織学的
1	39	F	U	外向性腫瘍	2	1	0	Ⅲ	高	2+	-	4	I	Ⅱ (I)	PR	ⅡA	-	-	1	42	
2	40	F	L	内向性腫瘍	3	2b	0	Ⅳ	高	2+	+	3	Ⅱ	Ⅱ (Ⅱ)	PR	I	-	-	1	34	
3	42	M	L	内向性腫瘍	3	1	0	Ⅲ	中	+	-	3	Ⅲ	Ⅱ (Ⅱ)	PR	ⅡA	-	-	0	26	
4	46	M	L	外向性腫瘍	1	0	0	I	中	+	-	2	Ⅱ	Ⅱ (Ⅱ)	NC	0	-	-	1	26	
5	47	F	L	潰瘍	2	0	0	Ⅱ	低	-	-	2	Ⅲ	Ⅲ (Ⅲ)	NC	0	-	-	1	25	
6	47	M	L	外向性腫瘍	2	0	0	Ⅱ	中	-	-	2	Ⅱ	Ⅱ (Ⅱ)	PR	0	-	-	1	46	
7	47	M	L	外向性腫瘍	2	2a	0	Ⅳ	中	2+	+	1	Ⅲ	Ⅲ (Ⅲ)	NC	0	-	-	0	10	
8	48	M	L	潰瘍	3	1	0	Ⅲ	高	2+	+	1	I	Ⅱ (I)	NC	ⅡA	-	-	1	57	
9	51	M	L	潰瘍	2	0	0	Ⅱ	高	+	-	2	I	I (I)	NC	Ⅲ	-	-	1	194	
10	52	M	L	潰瘍	4	3	0	Ⅳ	低	2+	-	1	Ⅱ	Ⅲ (Ⅲ)	NC	Ⅲ	-	+	1	59	
11	53	M	U	潰瘍	4	0	0	Ⅳ	高	+	+	1	Ⅲ	Ⅲ (Ⅲ)	PR	0	-	-	0	27	
12	53	M	L	内向性腫瘍	3	1	0	Ⅲ	中	-	-	2	Ⅱ	Ⅱ (I)	PR	ⅡB	-	-	1	51	
13	53	M	L	外向性腫瘍	2	1	0	Ⅲ	中	+	-	2	I	Ⅱ (Ⅱ)	PR	I	-	-	1	155	
14	55	M	L	内向性腫瘍	2	1	0	Ⅲ	高	-	-	4	Ⅱ	Ⅱ (Ⅱ)	NC	I	-	-	1	70	
15	55	M	U	白斑	2	0	0	Ⅱ	高	-	-	1	I	Ⅱ (I)	NC	ⅣA	-	-	1	98	
16	57	F	L	外向性腫瘍	4	0	0	Ⅳ	低	2+	+	2	I	Ⅱ (I)	PR	Ⅲ	-	-	1	34	
17	57	F	L	内向性腫瘍	1	0	0	I	高	+	+	2	I	Ⅱ (Ⅱ)	PR	ⅡB	-	-	1	20	
18	58	M	L	潰瘍	2	0	0	Ⅱ	高	+	-	2	Ⅱ	Ⅱ (Ⅱ)	NC	I	-	-	1	24	
19	60	M	L	潰瘍	2	1	0	Ⅲ	高	+	-	1	Ⅱ	Ⅱ (I)	NC	ⅣA	+	-	1	113	
20	60	M	L	外向性腫瘍	3	1	0	Ⅳ	中	+	+	1	Ⅲ	Ⅲ (Ⅲ)	NC	0	+	-	1	37	
21	60	M	L	内向性腫瘍	4	1	0	Ⅳ	中	+	-	2	I	Ⅱ (Ⅱ)	NC	ⅡA	-	+	0	27	
22	60	M	L	内向性腫瘍	2	2a	0	Ⅳ	高	-	+	3	Ⅱ	Ⅲ (Ⅱ)	PR	0	-	-	1	36	
23	60	M	U	潰瘍	2	0	0	Ⅱ	高	-	+	1	Ⅲ	Ⅲ (Ⅲ)	NC	0	-	-	1	196	
24	61	M	L	外向性腫瘍	3	1	0	Ⅲ	中	-	-	2	Ⅱ	Ⅱ (Ⅱ)	PR	0	-	-	1	37	
25	61	F	U	外向性腫瘍	3	0	0	Ⅲ	高	+	+	1	I	Ⅱ (I)	PR	Ⅲ	-	-	1	226	
26	62	M	L	内向性腫瘍	3	1	0	Ⅲ	高	2+	+	2	Ⅱ	Ⅱ (Ⅱ)	PR	I	-	-	0	6	
27	62	M	U	内向性腫瘍	2	0	0	Ⅱ	高	+	-	2	Ⅱ	Ⅱ (I)	PR	Ⅲ	-	-	1	224	
28	62	M	U	外向性腫瘍	1	0	0	I	高	-	-	1	I	Ⅱ (I)	NC	ⅡB	-	-	1	129	
29	63	M	L	外向性腫瘍	2	0	0	Ⅱ	中	-	-	1	Ⅱ	Ⅱ (Ⅱ)	NC	0	-	-	1	67	
30	63	F	L	外向性腫瘍	3	0	0	Ⅲ	中	+	-	1	I	Ⅱ (Ⅱ)	NC	0	-	-	1	26	

* : 骨浸潤様式別分類^{11, 23)}。(一) 骨浸潤なし, (+) erosive type の骨浸潤あり, (2+) invasive type の骨浸潤あり

** : 切除材料は7項目での組織学的悪性度。() 内は生検材料と同じ5項目での組織学的悪性度を示す。

表 1-2 対象症例一覧

No.	年齢	性別	部位	肉眼的分類	T	N	M	Stage	分化 度	骨浸潤		NAC コース 数	組織学的悪性度		NAC効果		後発 頸部 再発	後発 頸部 再発	後発 遠隔 転移	生1 死0	観察 期間 (M)
										X線の*	病理組 織学的		生検 材料	切除材料**	病理組 織学的	臨床的					
31	64	M	L	外向性腫瘍	2	1	0	Ⅲ	高	-	-	2	Ⅱ	Ⅱ (Ⅱ)	NC	I	-	-	-	0	17
32	64	F	L	外向性腫瘍	3	0	0	Ⅲ	中	2+	+	2	Ⅰ	Ⅰ (Ⅰ)	PR	ⅣB	-	-	-	1	141
33	65	M	L	内向性腫瘍	3	2a	0	Ⅳ	中	+	-	3	Ⅱ	Ⅱ (Ⅰ)	CR	ⅡA	-	-	-	0	5
34	66	F	L	潰瘍	1	0	0	Ⅰ	高	+	+	2	Ⅱ	Ⅱ (Ⅱ)	PR	ⅡA	+	-	-	1	118
35	66	M	U	外向性腫瘍	3	0	0	Ⅲ	高	2+	+	5	Ⅱ	Ⅱ (Ⅱ)	CR	Ⅲ	-	-	-	0	24
36	69	M	L	内向性腫瘍	4	3	0	Ⅳ	中	2+	+	1	Ⅱ	Ⅱ (Ⅱ)	NC	ⅡB	-	-	-	0	4
37	72	F	L	外向性腫瘍	2	0	0	Ⅱ	高	-	-	2	Ⅰ	Ⅱ (Ⅰ)	PR	0	-	-	-	0	9
38	72	M	L	潰瘍	2	0	0	Ⅱ	高	-	-	1	Ⅱ	Ⅱ (Ⅰ)	NC	0	-	-	-	1	25
39	72	F	U	内向性腫瘍	4	2a	0	Ⅳ	高	-	-	3	Ⅱ	Ⅱ (Ⅰ)	CR	ⅡB	-	-	-	1	53
40	72	M	L	外向性腫瘍	3	2a	0	Ⅳ	中	-	+	1	Ⅰ	Ⅱ (Ⅰ)	NC	Ⅲ	+	-	-	0	19
41	72	F	U	外向性腫瘍	3	0	0	Ⅲ	高	-	-	3	Ⅰ	Ⅱ (Ⅰ)	PR	ⅡA	-	-	-	1	95
42	75	F	U	白斑	2	0	0	Ⅱ	高	-	-	3	Ⅰ	Ⅰ (Ⅰ)	CR	Ⅲ	-	-	-	1	49
43	75	M	U	外向性腫瘍	3	0	0	Ⅲ	中	-	+	2	Ⅱ	Ⅱ (Ⅰ)	CR	ⅣA	-	-	-	1	95
44	76	F	U	外向性腫瘍	2	0	0	Ⅱ	中	-	-	3	Ⅰ	Ⅱ (Ⅰ)	NC	0	-	-	-	1	28
45	76	M	U	外向性腫瘍	2	0	0	Ⅱ	高	-	-	1	Ⅱ	Ⅱ (Ⅰ)	PR	ⅡB	+	-	-	1	128
46	77	M	L	内向性腫瘍	3	2a	0	Ⅳ	高	-	-	3	Ⅱ	Ⅰ (Ⅰ)	PR	I	-	-	-	1	36
47	78	F	L	内向性腫瘍	2	0	0	Ⅱ	中	+	-	3	Ⅱ	Ⅲ (Ⅲ)	PD	I	+	-	-	0	23
48	79	M	L	外向性腫瘍	2	0	0	Ⅱ	中	-	-	1	Ⅲ	Ⅲ (Ⅱ)	NC	0	+	-	-	1	20
49	83	F	U	白斑	2	1	0	Ⅲ	高	-	+	2	Ⅱ	Ⅰ (Ⅰ)	CR	ⅣB	-	-	-	0	18
50	84	M	U	白斑	2	0	0	Ⅱ	高	-	-	1	Ⅰ	Ⅰ (Ⅰ)	NC	0	-	-	-	1	36
51	63	M	L	内向性腫瘍	2	0	0	Ⅱ	高	-	-	3	Ⅰ	Ⅱ (Ⅰ)	CR	0	-	-	-	1	70
52	66	F	L	外向性腫瘍	2	0	0	Ⅱ	高	-	-	3	Ⅰ	Ⅰ (Ⅰ)	CR	ⅣC	-	-	-	1	75
53	68	F	L	外向性腫瘍	2	0	0	Ⅱ	高	-	-	3	Ⅱ	Ⅰ (Ⅰ)	CR	ⅣC	-	-	-	1	17

* : 骨浸潤様式別分類^{11, 23)}。(一) 骨浸潤なし, (+) erosive type の骨浸潤あり, (2+) invasive type の骨浸潤あり

** : 切除材料は7項目での組織学的悪性度。() 内は生検材料と同じ5項目での組織学的悪性度を示す。

(A) 1 回投与法		Day	1	2	3	4	5	6
CDDP	50~80mg/m ² d.i.v. or i.a. (day 1)	CDDP						
or		or	□					
CBDCA	200~400mg/m ² d.i.v. or i.a. (day 1)	CBDCA						
+								
5-FU	750~1000mg/body d.i.v. (day 2~6)	5-FU		□	□	□	□	□

(B) 少量分割投与法		Day	1	2	3	4	5
CDDP	15~20mg/body d.i.v. or i.a. (day 1~5)	CDDP					
or		or	□	□	□	□	□
CBDCA	80~100mg/body d.i.v. or i.a. (day 1~5)	CBDCA					
+							
5-FU	500~750mg/body d.i.v. (day 1~5)	5-FU	□	□	□	□	□

図 1 術前化学療法の投与法

局所再発症例と頸部再発症例とし、後発転移症例は、後発頸部転移症例と後発遠隔転移症例とした。

再発率は再発症例数／全症例数から、また転移率は後発転移症例数／全症例数から算出した。生存率は、観察期間を 1999 年 3 月 31 日までとして Kaplan-Meier 法により 5 生率を算定し、検定は Log-rank 検定を用いた。再発・転移・生存率などの治療成績の観察期間は最短 4 か月から最長 18 年 8 か月で、平均 60.7 か月であった。また、各因子間の統計学的検定には χ^2 検定、組織学的悪性度の評価点数における各群間の検定には t 検定により危険率 5 % で有意性の有無を判定した。

なお、術前化学療法の効果判定は、臨床的には頭頸部癌取り扱い規約²²⁾に基づき、病理組織学的には大星・下里分類²⁴⁾を用いて判定した。

研究対象の群別の分類は次の各項目について行った。

1. 臨床的諸事項
部位別、原発巣 T 分類別、Stage 別、肉眼分類別および X 線的にみた骨への浸潤様式別に検索した。
2. 術前化学療法別
シスプラチンとカルボプラチン別、術前化学療法の施行コース数別に検索した。
3. 病理組織学的所見
(1) 生検材料による組織学的分化度別 (WHO 分類²⁵⁾) に分類し検索した。

(2) 組織学的悪性度評価別に分類し検索した。

切除材料の場合は、1992 年より著者らが報告^{26, 27)}してきた切り出し方法により、切除材料を前額断に 5 mm ずつスライスし、これをパラフィン包埋した後、H-E 染色法により切片標本を作製した。

組織学的悪性度評価は生検材料と切除材料の両者について以下の項目について検討した (表 2)。腫瘍細胞の因子として、角化度、核異型度および核分裂の比率を Anneroth ら¹⁸⁾の分類を用いて分類した。また、腫瘍と宿主との関係因子として生検材料では浸潤様式と細胞浸潤も同様に Anneroth らの分類を基本として分類したが、浸潤様式については Anneroth らの 4 段階ではなく、山本・小浜らの分類¹⁶⁾の 4C 型を Point 4、4D 型を Point 5 として 5 段階に評価した。生検材料ではこれら 5 項目について判定した。切除材料では、それらに加えて骨浸潤の有無も含めた骨浸潤の深さと切除断端部の上皮性異形成の有無を注目して分類した。具体的には、切除材料においては術前化学療法により生存癌細胞が認められないものを 0 点とした。浸潤の深さについては、生検材料では、骨への浸潤の判定には深さが十分でないことが多いため切除材料のみを判定することとした。その方法は表 2 に示した Point 0 より歯槽突起内も含め骨内まで浸潤する Point 4 まで 5 段階に判定した。また、上皮性異形成の有無については、

表 2 組織学的悪性度評価法

Histologic grading of malignancy of tumor cell population				
Morphologic parameter	0	1	2	Points 3 4
Degree of keratinization	Cancer cell (—) include dead cancer cell	Highly keratinized (>50% of the cells)	Moderately keratinized (20-50% of the cells)	Minimal keratinization (5-20% of the cells)
Nuclear polymorphism	Cancer cell (—) include dead cancer cell	Little nuclear polymorphism (>75% mature cells)	Moderately abundant nuclear polymorphism (50-75% mature cells)	Abundant nuclear polymorphism (25-50% mature cells)
Number of mitoses/HPF*	Cancer cell (—) include dead cancer cell	0-1	2-3	4-5 >5

Histologic grading of malignancy of tumor-host relationship				
Morphologic parameter	0	1	2	Points 3 4 5
Pattern of invasion	No invasion included dead cancer cell	Well-defined borderline	Cords, less marked borderline	Groups of cells no distinct borderline
Lympho-plasmocytic infiltration		Marked	Moderate	Cordlike type
Stage of invasion (depth)	No invasion included dead cancer cell	Carcinoma in situ and/or questionable invasion	Distinct invasion, but involving lamina propria only	Groups of cells no distinct borderline
				Diffuse invasion
				Slight
				None
				Invasion below lamina propria adjacent to muscles, most of the stromal salivary gland tissues and jaw bone
				Extensive and deep invasion replacing
				tissue and infiltrating
				penosteum

Histologic grading of malignancy of surgical margin				
Morphologic parameter	0	1	2	Points 3 4
Dysplasia	None included dead cancer cell	Mild epithelial dysplasia	Moderate epithelial dysplasia	Severe epithelial dysplasia
				Cancer cells

* HPF=high power field

この上皮性異形成の存在が局所再発や予後に影響がある可能性を考え、今回新しく項目に加えて組織学的悪性度評価を試行した。切除断端に死滅した癌細胞を含めて上皮性異形成を認めないものを Point 0, 軽度の上皮性異形成を認める mild epithelial dysplasia (+) を Point 1, さらに切除断端に中等度および高度の上皮性異形成を認める moderate あるいは severe epithelial dysplasia (+) をそれぞれ Point 2, Point 3 とし, 断端に生存癌細胞を認める Positive cancer cells を Point 4 として評価した。上記の 7 評価項目に, それぞれ段階別に評点 (Point) を付け, その合計点を組織学的悪性度評点とした。その結果, 生検材料の 5 項目および切除材料の 7 項目による組織学的悪性度評点の分布は, 生検材料で最低 6 点, 最高 20 点に分布し平均 9.9 ± 3.2 点であり, 一方切除材料では最低 0 点, 最高 28 点に分布し平均 13.0 ± 5.9 点であった。さらに組織学的悪性度を低・中・高悪性群の 3 群 (Grade I ~ III) に分類した。これにより, 5 項目による Grade (5) の評点では 8 点以下を Grade (5) I, 9~14 点を Grade (5) II, 15 点以上を Grade (5) III とし, 7 項目による Grade (7) の評価では 8 点以下を Grade (7) I, 9~18 点を Grade (7) II, 19 点以上を Grade

(7) II とした。

4. 治療成績に影響を及ぼす術後の二次治療も含めた追加療法について検索した。

結 果

1. 臨床的諸事項と治療成績の関係について

1) 術前化学療法の臨床的効果判定では, CR 9 例, PR 20 例, NC 23 例, PD 1 例で, PR 以上の有効例は 29/53 例で奏効率 54.7% であった。肉眼的分類別において外向腫瘤型と潰瘍型との間 ($P=0.0413$), および潰瘍型と内向腫瘤型との間 ($P=0.0089$) に有意差がみられたが, 他項目の各群間には有意差はみられなかった (表 3)。

2) 全 53 例の術前化学療法後の病理組織学的効果判定では Grade 0 17 例, Grade I 8 例, Grade II A 7 例, Grade II B 6 例, Grade III 8 例, Grade IV A 3 例, Grade IV B 2 例, Grade IV C 2 例で, Grade II B 以上の有効例は 21/53 例で奏効率 39.6% であった。これをさらに各項目で各群別に検討した結果, 上顎歯肉群と下顎歯肉群の間に有意差がみられた ($P=0.0145$) が, 他項目の各群間では有意差はみられなかった。

3) 全症例の 5 生率は 73.8% で, これを各項目に分け, 各群の 5 生率をみた結果は表 3 のごとく

表 3 臨床所見と治療成績

		症例数	臨床的 奏効率 (%)	病理組織学的 奏効率 (%)	5 生率 (%)	再発率 (%)	転移率 (%)
部位別	上顎歯肉	16	68.8	* [62.5 29.7	* [78.6 70.6	12.5	0
	下顎歯肉	37	48.6			27	5.4
T 分類別	T 1, 2	31	48.4	35.5	83.1	25.8	0
	T 3, 4	22	68.2	45.5	63	18.2	9.1
Stage 分類別	St. I, II	23	50	39.1	90.3	21.7	0
	St. III, IV	30	63.3	40	63	23.3	6.7
肉眼的分類別	白斑型	4	50	75	75	0	0
	外向腫瘤型	24	* [58.3 20 73.3	41.7	78.5	16.7	0
	潰瘍型	10		30	85.7	30	10
	内向腫瘤型	15		33.3	58.2	26.7	6.7
骨浸潤様式別	骨浸潤なし	27	55.6	40.7	* [84.6 62.1 60	14.8	0
	erosive type	16	50	31.3		37.5	6.3
	invasive type	10	60	50		20	10
全体		53	54.7	39.6	73.8	22.6	3.8

* : $P < 0.05$ ** : $P < 0.01$

表 4 術前化学療法別治療成績

		症例数		臨床的 奏効率(%)	病理組織学的 奏効率(%)	5 生率 (%)	再発率 (%)	転移率 (%)
抗癌剤別	シスプラチン	38		63.2	44.7	67.2	23.7	2.7
	カルボプラチン	15		33.3	26.7	91	20	6.7
コース数別	1 コース群	18		16.7	44.4	76.1	38.9	5.6
	2 コース群	19	***	68.4	42.1	71.8	15.8	5.3
	3 コース以上群	16		81.3	31.3	73.7	12.5	0

* : $P < 0.05$ ** : $P < 0.005$ *** : $P < 0.0005$

で、下顎歯肉よりも上顎歯肉の群で、T3、4よりもT1、2の群で、St. III、IVよりもSt. I、IIの群でそれぞれ高値を示したが、検定では上顎歯肉群と下顎歯肉群の間にのみ有意差がみられた($P = 0.0151$)。肉眼的分類別では内向腫瘍型で低値を示したが、有意差はみられなかった。X線の骨浸潤様式別では骨浸潤なしの群で84.6%と高率でerosive typeとの間に有意差がみられた($P = 0.0498$)。PR以上の有効例の5生率は78.4%、NC以下の無効例の5生率が72.3%と有効例の方が成績は良かったが、両者間に有意差はみられなかった。

4) 再発率に関しては、部位別、T分類別、Stage別、肉眼的分類別、X線の骨浸潤様式別さらに術前化学療法の効果別にも有意差はみられなかった。

5) 後発転移率に関しては、各項目に有意差はみられなかった(表3)。

2. 術前化学療法別治療成績

抗癌剤別では、シスプラチン投与群が38例、カルボプラチン投与群が15例であった。両群のそれぞれの治療成績は、臨床的奏効率が63.2%、33.3%、病理組織学的奏効率が44.7%、26.7%、5生率が67.2%、91.0%、再発率が23.7%、20.0%、転移率が2.7%、6.7%であったが、両群間に有意差はみられなかった。

コース数別では、1コース群が18例、2コース群が19例、3コース以上群が16例であった。コース数別治療成績は、それぞれ臨床的奏効率が16.7%、68.4%、81.3%、病理組織学的奏効率が44.4%、42.1%、31.3%、5生率が76.1%、71.8%、73.7%、再発率が38.9%、15.8%、12.5%、転移率が5.6%、5.3%、0%であった。臨床的奏効率

において1コース群と2コース群間($P = 0.0015$)、1コース群と3コース以上群間($P = 0.0002$)で、また再発率においては1コース群と2コース群間($P = 0.0263$)で有意差を認めたが、他の治療成績では有意差はみられなかった(表4)。

3. 病理組織学的所見と治療成績との関係について

(1) 組織学的分化度別治療成績

全症例の生検材料による組織学的分化度(WHO分類)は高分化型31例、中分化型19例、低分化型3例であった。術前化学療法の臨床的奏効率は高分化型64.5%、中分化型42.1%、低分化型33.3%であった。病理組織学的奏効率は高分化型45.2%、中分化型26.3%、低分化型66.7%であった。分化度別治療成績では、5生率で高分化型79.5%、中分化型60.9%、低分化型0.0%と高分化なものほど5生率が良い傾向が認められた。また分化度別にみた再発率はそれぞれ22.6%、26.3%、0%で、転移率はそれぞれ0%、5.3%、33.3%であったが、各群間に有意差はみられなかった。

(2) 原発巣の組織学的悪性度評価別治療成績

1) 生検材料の5項目による組織学的悪性度評価別治療成績

生検材料による組織学的悪性度評価では、Grade(5) I 20例、Grade(5) II 26例、Grade(5) III 7例であった。組織学的悪性度と術前化学療法の臨床的および病理組織学的効果との関係は、Grade(5) IIで61.5%と比較的高い臨床的奏効率を示したが、3群間に有意差はなかった。一方、病理組織学的奏効率はGrade(5) Iで50.0%、Grade(5) IIで42.3%であり、Grade(5) IIIでは7例中Grade II B以上の有効例はなかったので、

表 5 組織学的悪性度別治療成績

	症例数	臨床的 奏効率 (%)	病理組織学的 奏効率 (%)	5 生率 (%)	再発例数	再発率 (%)	後発転移 例数	転移率 (%)
Grade (5) I	20	55.0	50.0	84.4	2	10.0	1	5.0
Grade (5) II	26	61.5	42.3	72.0	6	23.1	1	3.8
Grade (5) III	7	28.5	0	42.9	4	57.1	0	0
Grade (7) I	8			87.5	0	0	0	0
Grade (7) II	36			73.8	6	16.7	1	2.8
Grade (7) III	9			61.0	6	66.7	1	11.1

* : P<0.05 ** : P<0.01 *** : P<0.005

Grade (5) III の高悪性群に比較すると, Grade (5) I ($P=0.0184$), Grade (5) II ($P=0.0351$) ともに有意に奏効率は高かった。Grade 別 5 生率は, Grade (5) I 84.4%, Grade (5) II 72.0%, Grade (5) III 42.9%であったが有意差はみられなかった。また再発率は, それぞれ 10.0%, 23.1%, 57.1%で Grade (5) III の高悪性群は他のいずれの群にくらべても有意に高い再発率であった。転移率は, それぞれ 5.0%, 3.8%, 0%であり, 各群間の有意差はみられなかった (表 5)。

2) 切除材料の 7 項目による組織学的悪性度別治療成績

切除材料による組織学的悪性度評価では, Grade (7) I 8 例, Grade (7) II 36 例, Grade (7) III 9 例であった。Grade 別 5 生率は, それぞれ 87.5%, 73.8%, 61.0%で, 各群間の有意差はなかった。再発率は, それぞれ 0%, 16.7%, 66.7%, Grade (7) III 高悪性群の再発率は, 他のいずれの群よりも有意に高かった。転移率は, それぞれ 0%, 2.8%, 11.1%であり, 各群間の有意差はなかった。以上より, 悪性度の低いものの方が治療成績は比較的良好であり, 高悪性群では成績は低下する傾向であった (表 5)。

評価項目毎に再発および転移を認めなかった予後良好群 (39 例) と再発あるいは後発転移を認めた再発・転移群 (14 例) の評点の平均値を比較すると, 再発・転移群の方が全項目にわたり評点が高く, 特に核異型度および浸潤様式では両群の差が著明であった。項目別の有意差は角化度 ($P=0.0334$), 核異型度 ($P=0.0019$), 核分裂 ($P=0.0135$), 浸潤様式 ($P=0.0022$) および断端 ($P=0.019$) で有意差を認め, 再発・転移群の方

図 2 予後別組織学的悪性度項目別評点の比較

が組織学的悪性度評点は高かった (図 2)。

3) 生検材料と切除材料の組織学的悪性度の変化

生検材料と切除材料の両者を比較検討するために両材料における角化度, 核異型度, 核分裂像, 浸潤様式および細胞浸潤の 5 項目のみによる組織学的悪性度評価を行い, 術前化学療法によって変化が生じるのかを検討した。切除材料における組織学的悪性度評価では, Grade (5) I 27 例, Grade (5) II 19 例, Grade (5) III 7 例で, 生検材料の 5 項目の組織学的悪性度と比較して, 低下群 13 例 (24.5%), 不変群 34 例 (64.2%), 悪化群 6 例 (11.3%) であった。低下群では 11 例が Grade II から Grade I へ, また 2 例が Grade III から Grade II へ変わった。悪化群では 4 例が Grade I から Grade II へ, 2 例が Grade II から

図 3 5 項目評価による組織学的悪性度の変化

表 6 Grade (5) 別変化の治療成績

	症例数	病理組織学的 奏効率(%)	5 生率(%)	再発例数	再発率(%)	後発転移 例数	転移率(%)
低下群	13	69.2	74	3	23.1	0	0
不変群	34	35.3	76.1	7	20.6	0	0
悪化群	6	33.3	53.3	2	33.3	2	33.3

* : $P < 0.05$ ** : $P < 0.001$

Grade IIIへ変わった(図3)。3群それぞれの病理組織学的判定による奏効率は低下群 69.2%, 不変群 35.3%, 悪化群 33.3%と, 低下群で良好な結果を示したが, 不変群は低下群に比して有意($P=0.0363$)に低い奏効率を示した。また, 5 生率はそれぞれ 74.0%, 76.1%, 53.3%で, 再発率はそれぞれ 23.1%, 20.6%, 33.3%で, 転移率はそれぞれ 0%, 0%, 33.3%であり, 低下群で良好な治療成績が得られた(表6)。なお各群の有意差は, 5 生率では悪化群で低かったが有意差はなく, 再発率においても有意差はみられなかった。しかし, 転移率においては悪化群での他の 2 群に比して有意に高値であった。それぞれの評価項目別では, 浸潤様式を除く他の 4 項目全てにおいて切除材料では評価の平均値が低下し, 特に細胞浸潤の低下が有意であった($P=0.0188$)(図4)。

4) 切除材料における評価項目数別治療成績

切除材料において 5 項目評価と 7 項目評価とでは, どちらが妥当性があるのか, またその差異について検討した。5 項目評価による Grade (5) 別 5 生率は, Grade (5) I 184.7%, Grade (5) II 63.7%, Grade (5) III 53.6%で, 3 群間に有意差

図 4 5 項目別評価点数の変化

はみられなかった。7 項目の Grade (7) 別評価では, 3 群間に有意差はみられなかったが, Grade (7) I・II・IIIのそれぞれの 5 生率は適度な差をもって分布していた。

5 項目評価による Grade (5) 別再発率は, Grade (5) I 11.1%, Grade (5) II 26.3%, Grade (5) III 57.1%で, Grade (5) I と Grade (5) IIIの間に $P=0.0073$ の有意差がみられたが,

表 7 切除材料における評価項目数別治療成績の比較

	症例数	5 生率(%)	再発例数	再発率(%)	後発転移例数	転移率(%)
Grade (5) I	27	84.7	3	11.1	0	0
Grade (5) II	19	63.7	5	** 26.3	1	* 5.3
Grade (5) III	7	53.6	4	57.1	1	14.3
Grade (7) I	8	87.5	0	0	0	0
Grade (7) II	36	73.8	6	*** 16.7	1	2.8
Grade (7) III	9	61	6	*** 66.7	1	11.1

* : P<0.05 ** : P<0.01 *** : P<0.005

表 8 切除断端の評点別治療成績

	症例数	5 生率(%)	再発例数	再発率(%)	後発転移例数	転移率(%)
0 点群	37	* 75.2	6	16.2	1	2.7
1~3 点群	7	0	1	* 14.3	1	14.3
4 点群	9	71.1	5	55.6	0	0.0

* : P<0.05

他の群間には有意差はみられなかった。しかし、7 項目の Grade (7) 別評価では、Grade (7) I と Grade (7) III の間 ($P=0.0041$) と Grade (7) II と Grade (7) III の間 ($P=0.0024$) に有意差はみられた。5 項目評価による Grade (5) 別転移率は、Grade (5) I 0%, Grade (5) II 5.3%, Grade (5) III 14.3% で、Grade (5) I と Grade (5) III の間に $P=0.0462$ の有意差がみられたが、7 項目の Grade (7) 別評価では、3 群間に有意差はみられなかった (表 7)。

5) 切除断端の評点別治療成績

新たに加えた切除断端の評価の有用性、妥当性につき切除断端の評点別に 0 点群 (断端正常上皮群)、1~3 点群 (断端上皮性異形成群) および 4 点群 (断端癌細胞群) の 3 群に分類し検討した。それぞれ 3 群の代表的な症例を写真 1, 2, 3 に示す。3 群の該当症例数は 0 点群 37 例、1~3 点群 7 例、4 点群 9 例であった。3 群それぞれの 5 生率は、75.2%, 0%, 71.1% で、0 点群と 1~3 点群間に有意差がみられた ($P=0.0168$)。再発率は、それぞれ 16.2%, 14.3%, 55.6% で 0 点群と 4 点群間に有意差がみられた ($P=0.0131$)。また転移率では、各群間に有意差がみられなかった (表 8)。

4. 術後の追加療法の検索

術後は全例 UFT 内服したが、その他の追加療

法をおこなった症例は、53 例中 21 例で、その治療内容の内訳は手術による追加切除が 9 例、放射線療法 (外部照射) が 8 例、化学療法が 1 例、手術 + 化学療法が 1 例そして放射線療法 (外部照射) + 化学療法が 2 例であった。

また、切除断端の評点別にみると、0 点群が 37 例中 10 例、1~3 点群間が 7 例中 2 例、4 点群が 9 例全例に追加療法をおこなった。それらの内訳は、0 点群では 3 例は手術直後に放射線療法を、また 7 例は再発あるいは後発遠隔転移後に加療をした。1~3 点群間では 2 例とも局所再発あるいは後発遠隔転移後に加療をした。4 点群では 5 例は切除断端の所見が判明した時点で、また 4 例は再発あるいは後発遠隔転移後に加療をした (表 9)。

考 察

術前化学療法の奏効率に関しては、臨床的奏効率と病理組織学的奏効率で差異があるものの、臨床的奏効率においては術前化学療法コース数別では 2 コース以上、病理組織学的奏効率においては、部位別では上顎歯肉、そして組織学的悪性度が低いものや中等度のものの方が有意に良好な結果が得られた。また、他の事項では T 分類別では T3, 4, Stage 分類別では St. III, IV, 肉眼的分類別では白斑型、抗癌剤別ではシスプラチンが比較的良

写真 1-A 切除断端の評点0点群

症例 No. 53 の初診時の口腔内所見。

患者：68 歳，女性。外向性腫瘍型の下顎歯肉癌（T2N0M0，Stage II，高分化型扁平上皮癌）。骨浸潤様式は骨浸潤なし。

写真 1-B 生検材料の病理組織像（対物 10 倍 H-E 染色）。角化度 3 点，核異型度 2 点，核分裂度 1 点，浸潤様式 1 点，細胞浸潤 2 点で合計 9 点となり，組織学的悪性度は Grade (5) II と判定した。

写真 1-C シスプラチン 90mg+5-FU 750mg×5/body (d.i.v.) を 3 コース終了 4 週後の口腔内所見。臨床的效果判定は CR とした。

写真 1-D 切除材料の腫瘍部（上）と切除断端（下）の病理組織像（上：対物 10 倍，下：対物 10 倍 H-E 染色）。角化度 0 点，核異型度 0 点，核分裂度 0 点，浸潤様式 1 点，細胞浸潤 0 点，浸潤の深さ 0 点，切除断端 0 点，5 項目の合計 1 点，7 項目の合計 1 点となり，組織学的悪性度は Grade (5) I および Grade (7) I と判定した。なお，病理組織学的効果判定は Grade IV C と判定した。

好な結果が得られた。骨浸潤様式別では奏効率に一定の傾向はみられなかった。

化学療法の効果判定では，大関⁵⁾の報告と同様に，本研究においても臨床的奏効率は 54.7%，病理組織学的には 39.6% で，臨床効果の方が評価が上回る傾向があり，臨床と病理組織学的効果判定

には隔たりがあった。これは，どちらの効果判定が信頼性があるというのではなく，臨床的效果判定は，測定可能な腫瘍径の縮小率から判定するのに対し，病理組織学的効果判定の大星・下里分類は腫瘍細胞の生死だけで効果判定するので，化学療法により肉眼的に腫瘍が縮小されても癌細胞障

写真 2-A 切除断端の評点 1～3 点群

症例 No. 35 の初診時の口腔内所見。

患者：66 歳，男性。外向性腫瘤型の下顎歯肉癌（T3N0M0，Stage III，高分化型扁平上皮癌）。骨浸潤様式は unvasive type の骨浸潤あり。

写真 2-B 生検材料の病理組織像（対物 10 倍 H-E 染色）。角化度 1 点，核異型度 3 点，核分裂度 2 点，浸潤様式 3 点，細胞浸潤 2 点で合計 11 点となり，組織学的悪性度は Grade (5) II と判定した。

写真 2-C シスプラチン 90mg+5-FU 750mg×5/body (d.i.v.) を 3 コース，シスプラチン 15mg×5/body (i.a.)+5-FU 500mg×5/body (d.i.v.) を 2 コース終了 3 週後の口腔内所見。臨床的效果判定は CR とした。

写真 2-D 切除材料の腫瘍部（上）と切除断端（下）の病理組織像（上：対物 10 倍，下：対物 10 倍 H-E 染色）。角化度 3 点，核異型度 1 点，核分裂度 1 点，浸潤様式 2 点，細胞浸潤 2 点，浸潤の深さ 4 点，切除断端 1 点，5 項目の合計 9 点，7 項目の合計 14 点となり，組織学的悪性度は Grade (5) II および Grade (7) II と判定した。なお，病理組織学的効果判定は Grade III と判定した。

害や癌細胞巣パターンの破壊が認められず，viable な細胞が存在すれば効果なし（Grade 0）と判定されてしまうからである。特に，外向性腫瘤型，内向性腫瘤型では臨床的に腫瘍が縮小されていても，残存した腫瘍に viable な細胞や，破壊されて

いない癌細胞巣が残存した場合，病理組織学的に効果なしと判定される。逆に，白斑型では臨床的に不変でも，病理組織学的には死滅した細胞のみや上皮性異形成を示すものに変性したものは効果ありと判定される。さらに，化学療法の作用が腫

写真 3-A 切除断端の評点 4 点群

症例 No. 17 の初診時の口腔内所見。患者：57 歳，女性。内向性腫瘤型の下顎歯肉癌（T1N0M0，Stage I，高分化型扁平上皮癌）。骨浸潤様式は erosive type の骨浸潤あり。

写真 3-B 生検材料の病理組織像（対物 10 倍 H-E 染色）。角化度 1 点，核異型度 2 点，核分裂度 1 点，浸潤様式 3 点，細胞浸潤 1 点で合計 8 点となり，組織学的悪性度は Grade (5) I と判定した。

写真 3-C シスプラチン 90mg+5-FU 750mg×5/body (d.i.v.) を 2 コース終了 3 週後の口腔内所見。臨床的効果判定は PR とした。

写真 3-D 切除材料の腫瘍部（上）と切除断端（下）の病理組織像（上：対物 10 倍，下：対物 4 倍 H-E 染色）。角化度 1 点，核異型度 2 点，核分裂度 2 点，浸潤様式 3 点，細胞浸潤 1 点，浸潤の深さ 4 点，切除断端 4 点，5 項目の合計 9 点，7 項目の合計 17 点となり，組織学的悪性度は Grade (5) II および Grade (7) II と判定した。なお，病理組織学的効果判定は Grade II B と判定した。

瘍全体均一に及ぶとは限らず，辺縁部から変化が進行することや，あるいは部位には関係なく腫瘍への栄養血管の走行に従うことも考えられる。戸塚ら¹¹⁾は，化学療法により下顎歯肉癌において下顎骨内深部の腫瘍に高度の変性が認められたと報告しており，大関⁵⁾は Bleomycin 投与後の切除材

料において癌巣の変性像は同一切片内でも種々の段階のものが認められたと報告している。本例においても，骨深部と表層部（皮質骨）を比較すると，深部に浸潤した癌細胞の方が化学療法による変性が強く認められたり，歯肉部においては中心部の壊死部位を除きおおむね辺縁部の腫瘍細胞

表 9 切除断端の評点別追加療法

	治療法	再発・転移前	局所再発後	頸部再発後	後発遠隔転移後
0 点群	S		3	1	
	R	3	1		
	C				1
	S+C		1		
1～3 点群	S		1		
	R+C				1
4 点群	S	2	1	1	
	R	3	1		
	R+C		1		

S：手術 R：放射線療法 C：化学療法

の方が抗癌剤によると思われる変化が大きいが、その変化が均一に分布していなかったり、同一癌病巣内において多種多様の変性が確認された。このことから、歯肉癌においては周囲より腫瘍への直接的な血流の他に、骨や骨膜を経由しての血流もあるので、今回の結果でも X 線的にみた骨浸潤の有無や浸潤様式によっては化学療法の効果にさほどの影響がなかったのではないかと考えられる。また、T3, 4 や St. III, IV の方が奏効率が高い傾向を示した理由として、上述した血流の関係や、上・下顎の部位、肉眼的分類などが影響した可能性が考えられる。

下顎よりも上顎の方がよく奏効していたが、今までの報告でも野口ら²⁸⁾が上顎歯肉癌を対象に術前化学療法を施行し良好な奏効率を得たと報告しているように、動注化学療法が以前から一般的に施行されてきたという背景がありその効果は良好である。一方、下顎歯肉癌では上顎ほどの成績は上がらず、術前化学療法の効果の割には生存率の向上に結びついていないという報告がみられる^{29,30)}。5 生率についても上顎歯肉癌で有意に高く、X 線で骨浸潤のない群が高かった。再発および後発転移に関しては、原発巣の大きさ、病期進行度、肉眼的分類および組織学的分化度には関係なく、骨浸潤を認めたもの、組織学的悪性度が高いもの、そして術前化学療法の効果がなかったものの方が再発および後発転移を来す傾向があった。

近年、病理組織学的検討により多因子からなる組織学的悪性度評価が 1973 年 Jakobsson ら¹²⁾

により初めて提唱され、それ以来 Willen¹³⁾, Lund¹⁴⁾, Crissman³¹⁾, 山本ら^{16,17)}, Anneroth ら¹⁸⁾によって追加、修正され、予後を推測する上でその有用性が報告されてきた。

多変量解析による組織学的悪性度と予後との関連については、舌癌のみや口腔癌全体を対象とした報告が多く、歯肉癌のみの報告は少ない^{9,13,32)}。これは、歯肉癌は舌癌に比べその頻度が低いことや、骨や骨膜の直上に位置する薄い歯肉上皮に発生し、その癌の中に骨に植立した歯牙があるという特殊な解剖学的因子が加わり、従来からの因子だけでは、その予後が評価困難な場合が多いこと。また、T 分類も下顎では UICC 分類¹⁹⁾や頭頸部腫瘍学会分類²²⁾や下顎管分類²⁰⁾と種々あり、また上顎歯肉においても 1987 年 UICC の TNM 分類は T 分類の骨浸潤に関して T4 の定義にはまだ議論がある³³⁾などの理由によると思われる。さらに、実際の歯肉癌の治療法や手術法の適応においても必ずしも確立しているとはいえないので各施設間で差があるものと思われる。

今回は生検および切除材料の組織学的悪性度評価別に、術前化学療法の意義について検討し、さらに切除断端部の上皮性異形成の有無を加えた新しい切除材料における組織学的悪性度評価は術後の追加療法を考慮する上で参考になるかなどについて検討した。

その結果、生検材料の 5 項目による組織学的悪性度別治療成績では、組織学的悪性度が低い群と中等度の群の方が高い群よりも病理組織学的奏効

率が有意に高かった。また、再発率でも同様の結果であった。新崎⁴⁾、京極ら³⁴⁾も化学療法の有効例は低～中悪性度癌に多く認められたと報告している。

術前化学療法によって生検材料と切除材料との間に組織学的悪性度に変化が生じるのかを検討した結果は、低下した症例が多く、これら低下群(down grade)は病理組織学的奏効率において有意に良好な成績が得られた。また、悪化群では他群より有意に転移率が高かった。それぞれの評価項目別では、浸潤様式を除く他の4項目全てが術前化学療法により評点平均点は低下傾向を示したが、しかし有意差がみられたのは細胞浸潤のみであった。

今回は切除断端の上皮性異形成の有無を新しく組織学的悪性度評価項目に加え、新しい組織学的悪性度評価を試行した。その結果、切除材料の7項目による組織学的悪性度別治療成績でも、悪性度が低い群と中等度の群の方が治療成績は良好であった。予後良好群と再発・転移群を比較すると、それぞれの評価項目別では、角化度、核異型度、核分裂、浸潤様式および切除断端の腫瘍細胞や上皮性異形成の有無が予後に関与していた。このことは、切除材料において悪性度が高く、かつ浸潤様式と切除断端の評点が高いものは術後の再発や後発転移の可能性が高まることを示唆するものであり、術後の追加療法の適応が問題となろう。

山本ら³⁵⁾は、癌周辺の上皮性異形成が著明になると再発する率が高くなる傾向があったと報告している。本研究でも、再発・転移群では浸潤様式と切除断端の評点が高かった。また、5生率および再発率において、切除断端に上皮性異形成あるいは癌細胞を認めた群と認めなかった群では有意差がみられた。しかし、上皮性異形成を認めた群と癌細胞を認めた群との間には、後者において再発率が高かったが、有意差はみられず、また5生率では71.1%と前者の0%よりも高い値となり、転移率では前者が14.3%と高い値となった。この理由としては、切除断端に癌細胞を認めた群の9例では、その全例において、その後再発あるいは後発転移を認めた時点か、または再発をまたずとも断端所見が判明した時点で2次的に外科療法あるいは放射線療法を中心とする追加療法がされて

いたので、その結果により5生率や転移率が向上したものと推測される。一方、上皮性異形成の存在を認めた群では再発率は高くないが、転移率は14.3%と他群(0%)より高い値で、5生率も最も低い値であった。また、この群での追加療法は7例中2例(28.6%)と施行率は低かったことから、もう少し積極的に追加治療の適応を示唆する所見と考える。このように、断端上皮性異形成群においてもその取り扱いには厳重な注意が必要と考える。よって、今回試案した切除断端の上皮性異形成の有無を評価項目に追加した組織学的悪性度評価は術後の追加療法の適応を決定するための判断基準の1つとなりうるものと思われる。

結 論

歯肉癌新鮮例のうち、術前化学療法後に手術を施行した53例について、治療成績や組織学的悪性度評価を用いて臨床的および病理組織学的に術前化学療法の意義について検討し、以下の結果が得られた。

1. 術前化学療法の効果については、臨床的諸事項や組織学的分化度別では概して有意差はみられなかったが、組織学的悪性度別では臨床的奏効率では有意差はないものの、病理組織学的奏効率では悪性度の低い群や中等度の群が高い群よりも有意に有効であり、5生率や再発率、転移率などでみた治療成績でも概して良好であった。

2. 術前化学療法により生検材料に比し切除材料では組織学的悪性度評価項目の各評点が下がる傾向があった。また、悪性度が低下した群の方が5生率は高い傾向があり、転移率は有意に低下していた。

3. これらのことより、組織学的にみて悪性度の低い歯肉癌に対しては術前化学療法はよく奏効し治療成績の向上に寄与しているものと考えられる。

4. 従来の組織学的悪性度評価項目に、切除断端の上皮性異形成の有無を加え組織学的悪性度評価を試行した。その結果、悪性度評価項目のうち、浸潤様式と切除断端の評点が高いものの方が再発率が高く、後発転移率が高かった。

5. 切除材料における新しい組織学的悪性度評価法は術後の追加療法の適応を考える上で有用で

あることが示唆された。

稿を終えるにあたり、ご懇切なる御指導、御校閲を賜りました獨協医科大学口腔外科学講座藤林孝司教授に深甚なる感謝の意を表します。また、本研究に際し御助言と御協力を頂きました東京歯科大学市川総合病院中央検査科病理田中陽一講師、国立栃木病院研究検査科病理清水和彦前医長、西山真史医長および技術員の皆様、慶應義塾大学医学部歯科口腔外科学教室朝波惣一郎助教授および教室員の皆様、獨協医科大学口腔外科学講座教室員の皆様に心から感謝の意を表します。

文 献

- 1) 犬山征夫：Neo-adjuvant chemotherapy. 癌治療・今日と明日 8：23-27, 1986.
- 2) 犬山征夫：頭頸部癌に対する化学療法. 医学のあゆみ 141：661-665, 1987.
- 3) 吉野邦俊, 佐藤武男, 他：集学治療における術前化学療法の役割. 頭頸部腫瘍 16：6-10, 1989.
- 4) 新崎 章：口腔扁平上皮癌症例における induction chemotherapy の意義に関する臨床病理学的研究. 日口外誌 40：421-437, 1994.
- 5) 大関 悟：口腔粘膜扁平上皮癌に対する Bleomycin の効果 第1編：Bleomycin 術前投与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.
- 6) 山本悦秀, 小浜源都：口腔癌の進展と悪性度からみた手術基準. 癌と化学療法 15：1171-1177, 1988.
- 7) 小浜源都：口腔癌の臨床病期別組織学的悪性度からみた術前化学療法と外科療法. 清水正嗣, 小浜源都編：口腔癌—診断と治療—(分担), デジタルダイアモンド社, 東京, 1989, 204-211.
- 8) 内山公男, 朝波惣一郎：口腔癌患者の Quality of Life. 日癌治 28：1801-1808, 1993.
- 9) 砂川 元, 山城正宏, 他：歯肉癌に対する induction chemotherapy の効果に関する臨床病理学的検討. 口腔腫瘍 3：26-32, 1991.
- 10) 大関 悟, 大部一成, 他：下顎歯肉癌における下顎骨切除方法—術前治療による辺縁切除の適応と治療成績—. 頭頸部腫瘍 23：618-624, 1997.
- 11) 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.
- 12) Jakobsson, P. A., Eneroth, C. M., et al. : Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. Acta Radiol 12：1-8, 1973.
- 13) Willen, R., Nathanson, A., et al. : Squamous cell carcinoma of the gingiva. Histological classification and grading of malignancy. Acta Otolaryngol 79：146-154, 1975.
- 14) Lund, C., Sogaard, H., et al. : Epidermoid carcinoma of the tongue. Histologic grading in the clinical evaluation. Acta Radiol 14：513-521, 1975.
- 15) 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 28：1471-1479, 1982.
- 16) Yamamoto, E., Kohama, G., et al. : Mode of invasion, bleomycin sensitivity and clinical course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Cancer 51：2175-2180, 1983.
- 17) 山本悦秀, 堤田良二, 他：強度び慢性浸潤型(4D型)口腔扁平上皮癌に関する検討. 日口外誌 33：1400-1409, 1987.
- 18) Anneroth, G., Batsakis, J., et al. : Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. Scand J Dent Res 95：229-249, 1987.
- 19) UICC：TNM Classification of Malignant Tumors, Fourth, Fully Revised Edition, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1987, 13-35.
- 20) 藤林孝司, 神田重信, 他：下顎管分類の妥当性—下顎歯肉癌T分類全国集計結果から—(抄). 口腔腫瘍 8：171, 1996.
- 21) 和氣不二夫, 藤林孝司, 他：上顎悪性腫瘍の臨床統計的検討—上顎歯肉, 上顎洞, 硬口蓋癌の3者の比較—. 日口外誌 36：2752-2762, 1990.
- 22) 日本頭頸部腫瘍学会編：臨床・病理頭頸部癌取扱い規約, 2版, 金原出版, 東京, 1991, 59-61, 96-100.
- 23) 小浜源都：口腔癌の化学療法効果に関する臨床, 病理, 細胞性免疫学的研究—特に臨床病理学的悪性度とブレオマイシン効果および予後について—. 口科誌 33：672-698, 1984.
- 24) 大星章一, 下里幸雄, 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 61：618-625, 1967.
- 25) Pindborg, J. J., Reichart, P. A. : Histological Typing of tumors. Cancer and precancer of the oral mucosa, Second Edition, Springer-Verlag, Berlin, 1997, 11-13.
- 26) 高森康次, 田中陽一, 他：口腔癌の化学療法に関する病理組織学的評価 1. 摘出材料の取扱い(慶大日口外方式)(抄). 日口外誌 38：2150, 1992.
- 27) 須佐美英作, 内山公男, 他：口腔癌の化学療法に関する病理組織学的評価 2. 摘出材料の臨床的・病理学的評価(抄). 日口外誌 38：2150-2151, 1992.
- 28) 野口 誠, 久保田裕美, 他：上顎歯肉癌の術前化学療法と外科治療成績. 口腔腫瘍 9：307-313, 1997.
- 29) Shuller, D. E., Metch, B., et al. : Preoperative chemotherapy in advanced resectable head and neck cancer. Laryngoscope 98：1205-1211, 1988.
- 30) Jacobs, J.R., Fu, K. K., et al. : 5-Year Results of Cisplatin and Fluorouracil Infusion in Head and Neck Cancer. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 117：288-291, 1991.
- 31) Crissman, J. D., Gluckman, J., et al. : Squamous cell carcinoma of the floor of the mouth. Head Neck Surg 3：2-7, 1980.
- 32) 新崎 章, 山城正宏, 他：口腔領域悪性腫瘍の臨床病理学的研究 第6報：下顎歯肉癌について. 日口外誌 34：2064-2070, 1988.

- 33) 藤林孝司：口腔癌とくに歯肉癌と Staging. Medical Immunol 15 : 122-123, 1988.
- 34) 京極順二, 小田島哲世：舌癌の術前化学療法効果に関する臨床病理学的検討—特に腫瘍縮小効果と組織学的効果との関係について—, 札幌医誌 58 : 317-329, 1989.
- 35) 山本哲也, 米田和典, 他：口腔粘膜癌 T1 症例の臨床および組織学的検討—浸潤癌周辺の上皮性異形成の様態を中心として—, 口腔腫瘍 10 : 1-8, 1998.

**Clinicopathological study on preoperative chemotherapy
of gingival carcinomas
— Trial of new histologic grading of malignancy
for excised tumor materials —**

Kimio Uchiyama

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Dokkyo University School of Medicine
(Chief: Prof. Takashi Fujibayashi)

Abstract

Fifty-three patients with gingival carcinomas treated by surgery after preoperative chemotherapy were studied with respect to clinical and histopathological significance of preoperative chemotherapy based on the results of treatment and by histologic grading of malignancy. The results were as follows:

1. There was no significant difference in the effects of preoperative chemotherapy between patient groups classified by clinical findings or histological differentiation of carcinomas, while preoperative chemotherapy was more effective and therapeutic results were better in patients with lower and moderate histological malignancy than with high malignancy.

2. As a result of preoperative chemotherapy, grade of each histological malignancy evaluation parameter tended to decrease. Better results were obtained with respect to the five-year survival rate and metastatic rate in patients showing decreased malignancy after preoperative chemotherapy.

3. The results suggested that preoperative chemotherapy is effective for treatment of gingival carcinomas with low histological malignancy and may contribute to better therapeutic results.

4. The presence or absence of epithelial dysplasia in the surgical margin was added to the conventional parameters of histologic grading of malignancy, and evaluation was done. As a result, the outcome of gingival carcinomas was poor when the scores of the mode of infiltration and surgical margin were high.

Key words: Gingival carcinoma, Preoperative chemotherapy, Clinico pathological study, Histological grading of malignancy, Epithelial dysplasia

Requests for reprints to: Dr. Uchiyama K., Department of Dentistry and Oral Surgery, Tochigi National Hospital, 1-10-37, Nakatomatsumi, Utsunomiya, Tochigi, 320-8580 Japan