ワークショップ 3

舌癌 excisional biopsy におけるヨード生体染色の有用性

矢 島 安 朝 野 間 弘 康 横 尾 恵 子
山 本 信 治 野 村 武 史 笠 原 清 弘
畑 田 憲 一 高 野 正 行

要旨：口腔扁平上皮癌周囲には、上皮性異形成のひろがりが見られることが多く、これらの取り残しが局所再発や二次性癌の発現に深くかかわっているといわれている。特に excisional biopsy の対象となる表在性病変では、これら上皮性異形成の発現が多い。

この研究の目的は、ヨード生体染色を用い excisional biopsy の切除範囲を設定することの有用性を検討することである。対象としては舌癌 49 症例を A 群 25 例（ヨード染色なし）と B 群 24 例（ヨード染色応用）に分け比較検討した。その結果局所再発は A 群：4 例（16%）、B 群 1 例（4.2%）であり、迅速診断で切除断端に上皮性異形成（+）は A 群：8 例（32%）、B 群：2 例（8.2%）であった。

したがって excisional biopsy の切除範囲設定に際して、ヨード生体染色は腫瘍周囲にひろがる上皮性異形成を明確に描出できるため、大変有用であると考えられた。

キーワード：摘除生検、ヨード生体染色、上皮性異形成、舌癌

緒 言

Excisional biopsy は 1 回の手術侵襲で腫瘍をすべて取り除くという大きな利点がある。つまり incisional biopsy のように腫瘍内へ切り込むことがないため、生検後の腫瘍の急激な増大の危険がないばかりでなく、癌細胞の播種を避けることができ、後発転移の可能性を少なくすることであるといわれている。そのため近年多くの症例に対して excisional biopsy が行われ始めている¹⁻⁴⁾。しかし欠点としては、術前の病理学的検索がなされていないため確定診断が得られず、また悪性度や深達度などの評価ができないため手術に対する情報が不足することである。したがって excisional biopsy を成功に導くためには、厳密な適応基準を設けた上で、1 回の手術侵襲で確実な切除が行える工夫が必要である。現在の適応基準としては、小さな（T1 あるいは T2 まで）表在性病変としている報告が多い¹⁻⁴⁾。またそれらの報告の中で excisional biopsy 後の再発例は、そのほとんどが断端表層辺縁部からであり、深部からの再発はまれであるといわれている^{1,2)}。この原因は表在性病変を適応としていること、また分化度や浸潤様式が不明であるため術者側が筋層まで含めた切除を行っているからであると思われる。したがって現在、excisional biopsy を成功させるためには、表面的な切除範囲をいかに決定するかということに絞られるものと考えられる。そこで私たち

は、excisional biopsy における表層切除断端からの再発の原因は、腫瘍周囲にひろがり肉眼的には正常粘膜と区別のつきにくい上皮性異形成の取り残しにあるものと考え、同一適応基準のもとで excisional biopsy を行った症例を対象とし、腫瘍およびその周囲にヨード染色を施し切除範囲を決定した群と、行わなかった群に分け比較検討を行った。

対象および方法

当科の excisional biopsy の適応基準は「T1 あるいは early T2 の表在性病変」である。表在性病変という表現はあいまいであるため、進達度の基準として上皮内癌、基底膜をわずかに超える微小浸潤タイプ、筋層表面にのみおよび早期浸潤タイプまでと決めている。臨床的な進達度の診断は、触診により腫瘍深部の硬結の有無により判断している。

対象は 1987 年～2000 年 9 月までに当科を来院した舌癌一次症例中、術前に化学療法や放射線療法が行われず excisional biopsy が施行された 49 例を対象とした。この対象症例を二つの群に分け、A 群（1987 年～1996 年）はヨード染色を行わず excisional biopsy が施行された群とし、B 群（1997 年～2000 年）は全例にヨード染色を施し切除範囲を設定し excisional biopsy を行った群とした。またこれら全例に術中迅速病理診断が行われた。

ヨード染色の方法は 3%ヨード液を調整し、腫瘍およびその周囲を広く乾燥させた後、綿球でヨードを塗布し生理

写真 1 A, B, C ヨード生体染色
A: 染色前 B: 染色後 C: 切除物

食塩液で洗い流した後、不染部の外側約 2 mm に切除範囲を設定した(写真1)。深部の切除範囲に関しては図1のように上皮性異形成部は粘膜固有層の深さまで、腫瘍深部だけを筋層深部まで切除した。

組織学的な検索方法は亜連続切片を作製し、HE 染色により病理診断と surgical margin の状態を検討するとともに、ヨード不染部として現れた上皮性異形成の程度を観察した。上皮性異形成の程度は WHO の基準⁵⁾ 13 項目に沿って診断し、その程度により mild, moderate, severe の 3 型に分類した。腫瘍の分化度は、1991 年の頭頸部癌取り扱い規約⁶⁾に準じ、浸潤様式は山本小浜分類⁷⁾を用いた。

図 1 Excisional biopsy の切除範囲
ヨード不染部(上皮性異形成部)の外側約 2 mm に切除範囲を設定し、深部に関して上皮性異形成部では粘膜固有層の深さで切除。腫瘍深部だけを筋層深部まで切除。

結 果

A 群, B 群とも全例が T1 症例で原病死症例はみとめられなかった。A 群の症例一覧を表 1 に示す。25 例に excisional biopsy が行われ局所再発は 4 例にみられ、すべて断端表層辺縁部から発現した。再発率は $4/25=16\%$ であった。迅速診断によって切除断端に上皮性異形成(+)のため、術中に追加切除を行った症例は 8 例 ($8/25=32\%$) にみられた。切除断端に認められた上皮性異形成はそれぞれ severe: 4 例, moderate: 4 例であった。全例追加切除によりマージンは陰性となったが、このうち 3 例は再発症例となった。二次性癌の発現は舌の反対側に 2 例認められた。頸部リンパ節に後発転移したものは 1 例で、進達度が筋層内部にまでおよび、原発巣は中分化、浸潤様式 3 型であった。

B 群(ヨード染色応用)の症例一覧を表 2 に示す。24 例に excisional biopsy が行われ、このうち癌周囲にヨード不染部を有した症例は 19 例 ($19/24=79.2\%$) にみられた。局所再発は 1 例に認められ再発率 $1/24=4.2\%$ であった。この症例は写真 2 に示すように、広範囲なヨード不染部を有していたため、患者の希望を考慮し意識的に反対側の不染部を残した症例であった。6 ヶ月後に残した不染部表層断端部より微小浸潤癌の出現がみとめられた(症例 9)。迅速診断により切除断端に上皮性異形成(+)のため術中に追加切除を行った症例は 2 例 (8.3%) であった。1 例は上記の再発例であり、もう 1 例は口底断端に mild dysplasia (+) であった。頸部リンパ節後発転移症例は 1 例にみられ、腫瘍の浸潤が筋層内にまでみとめられた低分化、浸潤様式 4C 型の症例であった。

表 1 A 群の症例一覧

症例	迅速診断 上皮性異形成 (+)	分化度	浸潤様式	深達度	再発	再発までの期間	リンパ節 後発転移	2 次性癌
1	severe (+)	高	1	A	—		—	—
2	severe (+)	高	2	A	—		—	—
3	severe (+)	高	3	B	—		—	—
4	severe (+)	高	2	A	+	5 ヶ月	—	—
5	moderate (+)	低	2	B	+	7 ヶ月	—	—
6	moderate (+)	高	1	A	—		—	+
7	moderate (+)	高	2	B	+	1 年 8 ヶ月	—	—
8	moderate (+)	高	2	A	—		—	—
9	—	高	1	A	—		—	—
10	—	高	1	A	—		—	—
11	—	中	3	C	—		+	—
12	—	高	2	B	—		—	—
13	—	高	2	B	—		—	—
14	—	—	—	A	—		—	—
15	—	高	4C	C	—		—	—
16	—	中	3	A	—		—	—
17	—	高	3	C	—		—	—
18	—	高	2	B	+	11 ヶ月	—	—
19	—	—	—	A	—		—	—
20	—	中	4C	C	—		—	—
21	—	高	4D	C	—		—	—
22	—	高	3	B	—		—	—
23	—	高	2	B	—		—	—
24	—	高	3	B	—		—	—
25	—	高	3	B	—		—	+

深達度 A: 基底膜をわずかに越える深さ, B: 筋層表面にのみおよぶ深さ, C: 筋層内に浸潤

考 察

私たちは、口腔癌の治療に際して incisional biopsy を行い、治療対象となる腫瘍の生物学的特徴を把握した上で、手術方針を決定することを基本としている。しかし初期癌のうち一部の症例では、1 回の手術侵襲で確実に切除できる可能性が高いため、これらに限って excisional biopsy を行っている。したがって当科の excisional biopsy の適応基準は T1 あるいは early T2 病変で進達度は筋層表面にのみおよぶ深さまでのもので、臨床的には腫瘍深部に硬結を触知しないものとし、比較的厳密な基準を設けて行っている。

近年 excisional biopsy はその有用性から多くの施設で行われ始め、治療成績も報告されている¹⁻³⁾。これらの報告の中で野口ら²⁾は、病理学的に初回原発巣の切除量は充分と思われたにもかかわらず、周囲より再発する症例があること指摘している。またに楠川ら¹⁾は 58 例の口腔扁平上皮癌症例を検討し、病理学的に辺縁部断端で上皮性異形成(—)であった症例は、58.6%と著しく低い値を示した

と述べている。また腫瘍周囲に上皮性異形成が併存していた症例は 81.2%にみとめられ、さらに異形上皮併存群は非併存群に比べ高い局所再発率を示したと報告している。したがって excisional biopsy の対象となる表在性病変では、腫瘍周囲に上皮性異形成が併存しやすく、これらが再発の原因となっている可能性が示唆された。

ところでヨード生体染色は上部消化管領域において広く用いられ、早期癌の発見には欠くことのできない補助診断法となっている⁸⁾。口腔領域においても Kurita ら⁹⁾はヨード染色により上皮性異形成を描出し、悪性病変や悪性化の可能性のある病変を明確にすることは、大変有用であると報告している。私たちも舌、口底、頬粘膜、軟口蓋の扁平上皮癌症例すべてに対してヨード生体染色を施し、不染部を有した症例に対しては上皮性異形成部も含めて切除しており良好な結果を得ている。そこで本研究では、ヨード染色により切除範囲を設定した群と行わなかった群の結果を比較検討した。対象となった症例の背景や B 群の方が術後の観察期間が短いという問題もあり、単純に A, B 群を比較することは難しいが、ヨード染色が正確な切除範囲の

表 2 B 群 (ヨード染色応用) の症例一覧

症例	ヨード不染 の有無	迅速診断 上皮性異形成 (+)	分化度	浸潤様式	深達度	再発	再発までの期間	リンパ節 後発転移
1	—	—	高	3	B	—		—
2	—	—	高	1	A	—		—
3	—	—	中	1	A	—		—
4	—	—	高	3	B	—		—
5	—	—	中	3	B	—		—
6	+	—	高	1	A	—		—
7	+	—	—	—	A	—		—
8	+	—	高	2	A	—		—
9	+	moderate (+)	中	2	A	+	6ヶ月	—
10	+	—	高	2	A	—		—
11	+	—	高	4C	C	—		—
12	+	—	高	1	A	—		—
13	+	—	中	3	C	—		—
14	+	—	—	2	A	—		—
15	+	—	中	2	C	—		+
16	+	—	低	4C	B	—		—
17	+	—	低	4C	C	—		—
18	+	—	高	1	A	—		—
19	+	—	—	2	A	—		—
20	+	mild (+)	高	2	A	—		—
21	+	—	—	1	A	—		—
22	+	—	低	2	A	—		—
23	+	—	高	2	A	—		—
24	+	—	—	1	A	—		—

・二次性癌の発現なし

・深達度 A: 基底膜をわずかに越える深さ, B: 筋層表面にのみおよぶ深さ, C: 筋層内に浸潤

写真 2 B 群 症例 9 の初診時ヨード生体染色所見 (再発例)

設定に有効であったかは、迅速診断標本上に上皮性異形成の露出がみられたか否かで比較することが可能であると思われる。A 群では術中迅速病理診断において 8 例 (32%) に上皮性異形成の露出がみられたが、ヨード染色を行った B 群では 2 例 (8.2%) に減少し、そのうち 1 例は上皮性異形成が描出されていたにもかかわらず意識的に残した症

例であった。再発例に関しては、A 群では 4 例 (16%) に認められたが、B 群では 1 例 (4.2%) と減少した。したがって A 群における切除範囲設定時には、腫瘍周囲の上皮性異形成を確認することが難しく、上皮性異形成内に切除範囲を決定している可能性が高く、B 群ではヨード染色により明確な境界が示されたため、安全な surgical margin が得られたものと考えられた。Excisional biopsy の対象となる表在性病変では、扁平上皮癌周囲にひろがる上皮性異形成の出現率が高いため特に注意が必要であり、これを明確に描出するためには、ヨード生体染色が有用であると考えられた。

結 語

舌癌 excisional biopsy 症例における切除範囲の設定に際して、ヨード生体染色を応用しその有用性について検討した。当科における excisional biopsy の適応基準は、表在性の T1 あるいは early T2 病変で、腫瘍の進達度は筋層表面にのみおよぶ深さまでとした。対象としてヨード染色

を応用しなかった群を A 群 (25 例) とし, ヨード染色を応用した群を B 群 (24 例) と二つの群に分けて比較検討した。その結果局所再発は A 群 : 4 例 (16%), B 群 : 1 例 (4.2%) であり, 術中迅速診断で切除断端に上皮性異形成 (+) 症例は A 群 : 8 例 (32%), B 群 : 2 例 (8.3%) であった。したがって excisional biopsy の対象となる表在性の扁平上皮癌周囲には, 肉眼的に正常粘膜と区別のつきにくい上皮性異形成のひろがりが見られることが多く, 切除範囲の設定に際しては, ヨード生体染色により上皮性異形成を明確に描出することが, excisional biopsy 成功のために大変有用であると考えられた。

(注) 紙面の都合上, ワークショップで発表したテロメラーゼに関しては記載できませんでした。

文 献

- 1) 楠川仁悟, 亀山忠光 : Stage I, II 口腔粘膜扁平上皮癌に対する excisional biopsy の適応に関する検討. 口腔腫瘍 9 : 26-34, 1997.
- 2) 野口 誠, 小浜源郁, 他 : Excisional biopsyを行った舌癌の治療成績. 日口外誌 41 : 515-519, 1995.
- 3) 平野浩一, 海老原敏, 他 : 舌癌に対する excisional biopsy の意義. 日癌治 25 : 62-67, 1990.
- 4) Golden, D. P. and Hooley, J. R. : Oral mucosal biopsy procedures. Excisional and incisional. Dent Clin North America 38 : 279-300, 1994
- 5) Pindborg J. J., Reichart P. A., et. al. : Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa, 2nd. Ed. WHO International Histological Classification of Tumours. 1997, 9-29.
- 6) 日本頭頸部腫瘍学会編 : 頭頸部痛取り扱い規約. 第 2 版, 金原出版, 東京, 1991, 19-24.
- 7) 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.
- 8) 幕内博康 : 食道のヨード染色. 消化器内視鏡 8 : 700-702, 1996.
- 9) Kurita, H., Kurashina, K., et. al. : Vital staining with iodine solution in delineating the border of oral dysplastic lesions. OS OM OP 81 : 275-280, 1996.

Usefulness of vital staining with iodine solution in excisional biopsy of tongue cancer

Yasutomo Yajima, Hiroyasu Noma, Keiko Yokoo,
Nobuharu Yamamoto, Takeshi Nomura, Kiyohiro Kasahara,
Kenich Hatada and Masayuki Takano

The First Department of Oral and Maxillofacial
Surgery, Tokyo Dental College
(Chief : Prof. Hiroyasu Noma)

Abstract

Around oral squamous cell carcinoma (SCC), the expanding epithelial dysplasia are often observed. They are considered to cause local recurrence or second primary cancer. Especially, these epithelial dysplasia are found frequently in superficial lesion which are the objects in excisional biopsy. The aim of this study is to evaluate the usefulness of decision for surgical margin by iodine staining. 49 primary cases with tongue SCC were treated by excisional biopsy. They were divided into 2 groups, A group (no iodine staining group) with 25 cases and B group (iodine staining group) with 24 cases. And they were compared.

We obtained the following results :

In regard to local recurrence, there are 4 cases (16%) at A group, 1 case (4.2%) at B group. Epithelial dysplasia positive in margin status by rapid frozen section diagnosis were observed 8 cases (32%) in A group, 2 cases (8.2%) in B group. Therefore, in deciding the surgical margin of excisional biopsy, the staining with iodine solution is useful.

Key words : excisional biopsy, vital staining with iodine solution, epithelial dysplasia, tongue cancer

Requests for reprints to: Dr. Yajima Y., First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Dental College, 1-2-2 Masago Mihama-ku Chiba 261-8502, Japan.