上顎歯肉および硬口蓋原発扁平上皮癌の臨床病理学的検討

山 田 隆 文^{1,2} 和 田 森 匡¹ 小 椋 一 朗¹
宮 倉 毅¹ 石 川 均¹ 山 城 正 司¹
岩 城 博¹ 吉 増 秀 實¹ 天 笠 光 雄¹
岡 田 憲 彦³

要旨：東京医科歯科大学歯学部附属病院第一口腔外科を受診した1980年から1994年までの上顎歯肉・硬口蓋原発扁平上皮癌45例について臨床病理学的に検討を加えた。

T 分類では T1：7 例（15.6%），T2：15 例（33.3%），T3：9 例（20.0%），T4：14 例（31.1%）であった。このうち24例（53.2%）で三者併用療法が施行された。

上顎歯肉・硬口蓋扁平上皮癌の5年累積生存率は58.9%（T1：80.0%，T2：83.6%，T3：40.0%，T4：42.8%）で，三者併用療法では60.7%であった。

腫瘍の発育との検討では，内向性発育を示す腫瘍が，外向性発育を示すものに比べて治療成績が悪く，病理組織学的に，生検時の Y-K 分類では，浸潤傾向の少ない3型以下の66.6%に比べて，より浸潤傾向の強い4C，4D型では33.3%と，明らかに浸潤傾向が強いほど治療成績が悪かった。骨吸収のない症例では全例が生存し，歯槽骨に骨吸収を示す症例では57.1%（ $P<0.05$ ），骨吸収が上顎洞に達する症例では44.4%（ $P<0.01$ ）と，腫瘍が上方へ発育するにつれて治療成績は悪化した。

以上の結果から，腫瘍の浸潤様式と骨吸収の程度が，上顎歯肉・硬口蓋扁平上皮癌の予後を左右する大きな因子である可能性が示唆された。

キーワード：上顎歯肉・硬口蓋癌，扁平上皮癌，三者併用療法

緒 言

上顎は眼窩底，頭蓋底，頬部，口腔に接した複雑な解剖形態をしているため，腫瘍は複雑な発育を示し，進展例では上顎洞原発癌との鑑別が困難となる。今回，東京医科歯科大学歯学部第一口腔外科で治療した上顎歯肉・硬口蓋原発扁平上皮癌一次症例45例を対象に臨床病理学的に検討を加えた。

対 象

1980年から1994年までの15年間に当科を受診した上顎洞を含む上顎悪性腫瘍は163例で，扁平上

皮癌が93例（57.0%）と最も高頻度であった。

上顎歯肉・硬口蓋原発扁平上皮癌一次症例45例について臨床病理学的検討を行った。男女比は1：1.05。年齢は35歳から87歳。平均年齢は65.6歳で，男性：60.4歳，女性：71.0歳であった（表1）。

T 分類^{1,2)}では T2 が15例（33.3%）と最も多く，次いで T4：14例（31.1%），T3：9例（20.0%），T1：7例（15.6%）であった（表2）。

生検時の病理組織所見から，WHO 分類による組織学的分化度，山本—小浜らによる Y-K 分類^{3,4)}により組織学的浸潤様式を観察した。また，腫瘍減量手術時の手術材料により，病理組織学的

¹ 東京医科歯科大学歯学部口腔外科学第一講座（主任：天笠光雄教授）

² 明倫短期大学

³ 東京医科歯科大学歯学部附属病院検査部病理
[1997年7月31日受付，1997年8月29日受理]

表 1 上顎歯肉・硬口蓋扁平上皮癌の年齢別頻度

年齢	男性	女性	計
30～	2 (9.1%)	0	2 (4.4%)
40～	4 (18.3%)	0	4 (8.9%)
50～	3 (13.6%)	3 (13.0%)	6 (13.3%)
60～	5 (22.7%)	8 (34.8%)	13 (28.9%)
70～	5 (22.7%)	8 (34.8%)	13 (28.9%)
80～	3 (13.6%)	4 (17.4%)	7 (15.6%)
計	22 (100%)	23 (100%)	45 (100%)

表 2 上顎歯肉・硬口蓋扁平上皮癌の T 分類

	男性	女性	計
T 1	5 (22.7%)	2 (8.7%)	7 (15.6%)
T 2	8 (36.4%)	7 (30.5%)	15 (33.3%)
T 3	4 (18.2%)	5 (21.7%)	9 (20.0%)
T 4	5 (22.7%)	9 (39.1%)	14 (31.1%)
計	22 (100%)	23 (100%)	45 (100%)

表 3 上顎歯肉・硬口蓋扁平上皮癌の T 分類と治療法の選択

	T 1	T 2	T 3	T 4	計
三者併用療法	2	7	6	9	24 (53.3%)
外科単独	3	2	0	3	8 (17.8%)
放射線療法単独	2	3	1	1	7 (15.6%)
外科＋化学療法	0	3	0	0	3 (6.7%)
外科＋放射線	0	0	0	1	1 (0.2%)
放射線＋化学療法	0	0	1	0	1 (0.2%)
化学療法	0	0	1	0	1 (0.2%)
計	7	15	9	14	45 (100%)

に、腫瘍による歯槽骨、口蓋骨の吸収の程度、腫瘍の進展範囲を観察した。

治 療 法

治療法は、24例 (53.3%) が三者併用療法で外科療法 8 例、放射線療法 7 例、外科＋化学療法 3 例、外科＋放射線、放射線＋化学療法、化学療法単独がそれぞれ 1 例であった (表 3)。

上顎歯肉扁平上皮癌に対しては、基本的には上顎洞癌に準じた三者併用療法⁵⁾を選択している (表 4)。

CT・MRI・シンチ・エコー等の各種画像診断などにより治療方針を決定し、治療開始直前に生検を施行する。動注化学療法は放射線治療の開始と共に、患側の浅側頭動脈よりアンスロンカテーテルを、挿入・留置し、放射線照射直前に 5FU:

250mg をワンショットで動脈内投与する。放射線照射は ^{60}Co , 2.5Gy, 週4回のスケジュールで行い, 20~25Gy 照射された時点で, 腫瘍減量手術を施行する。腫瘍減量手術は, 初診時の腫瘍の進展範囲を考慮し, なるべく歯肉健全部を含めた十分な範囲の切除するが, 細胞レベルでの病変の残存は問題としない。腫瘍減量手術後に動注化学療法・放射線照射を継続し, 5FU 総量は4000~5000mg, 放射線総量は約40~50Gy。また, 初診時N1~3 症例では, 頸部を含めた放射線照射を行い, 原発巣治療後に頸部郭清術を施行する。

一次治療終了3週間後に, 手術材料の病理組織所見⁶⁾・CTなどの画像所見を参考に, 拡大手術を行うか否かの判断をする。

表4 上顎歯肉・硬口蓋扁平上皮癌の三者併用療法スケジュール

結 果

1：上顎歯肉・硬口蓋原発扁平上皮癌に対する治療法の選択基準は, 三者併用療法を基本的に行っている。三者併用療法の15/24例 (62.5%) はT3, T4のstageの進んだ症例に行われた。外科単独はT1, T2のstageの低い症例, 全身状態により化学療法の行えないT4症例に選択され, 放射線治療単独は硬口蓋原発扁平上皮癌 (4/7例) で選択された。

2：上顎歯肉・硬口蓋原発扁平上皮癌45例のKaplan-Meier法による5年累積生存率は58.9%であった。

3：T分類による上顎歯肉・硬口蓋扁平上皮癌の5年累積生存率 (図1) は, T1:80.0%, T2:83.6%, T3:40.0%, T4:42.8%で, 腫瘍原発巣が大きくなる程, 治療成績は低下した。

4：治療法との関連は, 三者併用療法を施行した症例の5年累積生存率 (図2) は60.7%, 外科療法単独では65.6%, 放射線療法単独では57.1%, その他の治療法では44.4%であった。三者併用療法での5年累積生存率とT分類との関連は, T1:100.0%, T2:68.6%, T3:42.9%, T4:50.0%であった。

5：腫瘍の肉眼的発育傾向と5年累積生存率との関連は, 肉芽, 乳頭型などの外向性発育を示すものでは67.4%, 潰瘍型など内向性発育を示すものでは53.3%であった (表5)。

6：生検時の病理組織所見と5年累積生存率と

図1 上顎歯肉・硬口蓋扁平上皮癌の累積生存率

図2 上顎歯肉・硬口蓋扁平上皮癌の治療法と治療成績

表5 上顎歯肉・硬口蓋扁平上皮癌の発育形態と5年累積生存率

分類		5年累積生存率
発育形態	外向性発育	67.4% (n=27)
	内向性発育	53.3% (n=9)
病理形態	WHO Grade I	62.2% (n=15)
	WHO Grade II	53.3% (n=9)
	WHO Grade III	66.7% (n=3)
	Y-K 1～3	66.6% (n=17)
	Y-K 4c～4d	33.3% (n=10)
骨吸収形態	吸収無し	100.0% (n=9)
	吸収あり (上顎洞に達しない)	57.1% (n=15) p<0.05
	上顎洞に達する	44.4% (n=9) p<0.01

の関連は、WHO 分類では Grade I で62.2%，Grade II で53.3%，Grade III で66.7%で，明らかな相違は認められなかった。Y-K 分類1～3型では66.6%で，4C～4D型では33.3%と，浸潤傾向が強くなるに従って治療成績は悪化した（表5）。

7：上顎歯槽骨，口蓋骨の骨吸収，腫瘍進展範囲と5年累積生存率の関連は，骨吸収を認めないものでは100.0%，骨吸収・腫瘍の進展が歯槽骨の範囲内のもので57.1%，上顎洞内に達したもので44.4%で，骨吸収なしと骨吸収あり（ $P<0.05$ ），骨吸収なしと上顎洞内に達するもの（ $P<0.01$ ）の間で有意差を認めた（表5）。

考 察

扁平上皮癌の上顎悪性腫瘍に対する割合は，93/163例（57.0%）とほとんど多く，文献的には男

性に多いとされているが^{5,7-10)}，歯肉および硬口蓋部に限った今回の検討症例ではほぼ同数であった。年齢には舌癌に比べて高年齢の傾向があり，60歳，70歳代に好発し，また，平均年齢は男性が60.4歳，女性が70.0歳と，女性の平均年齢が約10歳高い傾向にあった。

治療法は，当科では全身的な問題のない限り，基本的に，上顎洞原発扁平上皮癌に準じて，⁶⁰Coによる放射線療法と，浅側頭動脈からの5-FUによる動注化学療法，および腫瘍減量手術を併用した三者併用療法が第1選択される。腫瘍減量は1978年以前は，上顎洞癌に準じて開洞と腫瘍の搔爬，清掃が行われていたが，腫瘍細胞の播種などの問題が議論され，それ以後は，なるべく腫瘍を挫滅することなく切除することが望ましいという考えから，全身麻酔下にて，可及的に健康部分を

含めて腫瘍のほとんど全体を一塊として切除する方法に変更され、治療成績も向上している⁵⁾。

今回の検討では、三者併用療法の治療成績は、外科療法に比べてあまり差はみられなかったが、三者併用例では6割近くが進行例で、治療成績もT3で42.9%、T4で50.0%であった。外科単独例ではT1、T2の進展範囲の小さいコントロール可能な腫瘍に適応される頻度が多く、また、放射線療法は硬口蓋癌中心に行われていることから、腫瘍のキャラクターの違いなども考慮に入れる必要があると思われる。

腫瘍の進展と治療成績との関連は、肉眼的には、潰瘍型などの内向性発育を示す腫瘍が、外向性発育を示すものに比べて悪い傾向があった。病理組織学的に検討すると、生検時の腫瘍の分化度を示すWHO分類では明らかな関連が認められなかったが、山本一小浜らの腫瘍の浸潤様式によるY-K分類では、浸潤傾向の少ない3型以下の66.6%に比べて、より浸潤傾向の強い4C~4D型では33.3%と、明らかに浸潤傾向が強いほど治療成績が悪化する傾向にあった。腫瘍減量手術時の手術材料を検討すると、腫瘍による骨吸収のない症例では全例が生存し、歯槽骨に骨吸収を示す症例では57.1% ($P<0.05$)、骨吸収が上顎洞に達する症例では44.4% ($P<0.01$)と、腫瘍が上方へ発育するにつれて治療成績は悪化した。下顎歯肉癌でも、骨吸収と下顎管への浸潤が予後を左右することから^{11,12)}、口腔という特異な環境の中で、骨などの隣接組織への浸潤が腫瘍の予後を判定する上での大きな因子になるとと思われる。

今回の検討で、特に、腫瘍の浸潤様式と骨吸収の程度が予後を左右する大きな因子である可能性が示唆された。今後、初診時の病理組織やCT、MR、エコーなどの画像診断などにより詳細に検討し、腫瘍の適切な治療指針を決定することが必要であると思われる。

結 語

上顎歯肉・硬口蓋扁平上皮癌45例について検討した。治療は主に三者併用治療を行い、5年累積生存率は全体で58.9%、三者併用治療で60.7%であった。組織学的に浸潤傾向の強いもの、歯槽骨の吸収、上顎洞内浸潤が予後因子として示唆された。

本論文の要旨は第15回口腔腫瘍学会総会（1997年1月、北九州市）において発表した。

文 献

- 1) UICC : TNM Classification of Malignant Tumors, Fourth, Fully Revised Edition, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1987, 13-35.
- 2) 日本頭頸部腫瘍学会編：臨床・病理頭頸部癌取り扱い規約，2版，金原出版，東京，1991，2-41.
- 3) 山本悦秀：口腔癌の浸潤様式とその診断的意義．清水正嗣，小浜源都監修；口腔癌，デンタルダイヤモンド社，東京，1990，114-120.
- 4) Yamamoto, E., Kohama, G., et al. : Model of invasion, bleomycin sensitivity and clinical course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Cancer 51 : 2175-2180, 1983.
- 5) 天笠光雄：上顎癌．塩田重利監修；口腔顎顔面外科治療学，永末書店，東京，1996，349-354.
- 6) 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.
- 7) 石川悟朗：上顎洞癌，口腔病理学Ⅱ，永末書店，東京，1982，630-632.
- 8) 鄭 漢忠，北田秀昭，他：上顎歯肉扁平上皮癌の治療成績．口腔腫瘍 8 : 136-142, 1996.
- 9) 横尾聡，梅田正博，他：上顎歯肉扁平上皮癌の臨床的，病理組織学的検討．口科誌42 : 397-405, 1993.
- 10) 和氣不二夫，藤林孝司，他：上顎悪性腫瘍の臨床的検討．日口外誌 36 : 2752-2762, 1990.
- 11) 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.
- 12) 岩城 博：下顎歯肉扁平上皮癌の臨床的，X線学的，病理組織学的研究．口病誌 59 : 643-680, 1992.

Clinicopathological study on squamous cell carcinoma of the upper alveolus and gingiva and hard palate

Takafumi Yamada^{1,2}, Tadashi Wadamori¹, Ichiro Ogura¹, Tsuyoshi Miyakura¹, Hitoshi Ishikawa¹, Masasi Yamashiro¹, Hiroshi Iwaki¹, Hidemi Yoshimasu¹, Teruo Amagasa¹ and Norihiko Okada³

¹First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University,

²Meirin Junior College

³Section of Oral Pathology of Clinical Laboratory, Dental Hospital, Tokyo Medical and Dental University

Abstract

Clinicopathological study was performed to investigate squamous cell carcinoma of the upper alveolus and gingiva and hard palate. From 1980 to 1994, 45 cases of primary squamous cell carcinomas were examined. There were 7 (15.6%) cases of T1, 15 (33.3%) cases of T2, 9 (20.0%) cases of T3, and 14 (31.1%) cases of T4 by TNM classification. Combination therapy of the surgery, radiation, and chemotherapy were chosen in 24 (53.2%) of the cases.

The 5-year cumulative survival rate in total cases was 58.9% (80.0% in cases of T1, 83.6% in cases of T2, 40.0% in cases of T3 and 42.8% in cases of T4) and 60.7% in combination therapy.

By pathological examinations, there was a close correlation between Y-K classification of behavior and survival rate. The cumulative 5-year survival rate was 66.6% in cases of Y-K 1~3 and 33.3% in cases of Y-K4C, 4D. By classification of pattern of tumor invasion into alveolar bone and sinus, the cumulative 5-year survival rate was 100.0% in cases of noninvasive type, 57.1% in cases of alveolar bone invasion type ($p<0.05$) and 44.4% in cases of sinus invasion type ($p<0.01$).

These results suggested that invasion types of the primary pathological specimen and pattern of invasion into alveolar bone and sinus may influence convalescence of squamous cell carcinomas of the upper alveolus and gingiva and hard palate.

Key words : carcinoma of the upper alveolus and gingiva and hard palate, squamous cell carcinoma, combination therapy

Requests for reprints to : Dr. Yamada T., First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University, Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo, 113, JAPAN