浸潤様式 4 C 型扁平上皮癌へと移行した 舌白板症症例の病理学的・免疫組織学的検討

村 木 祐 孝*・立 石 晃*・富 永 和 宏*
福 田 仁 一*・羽 地 達 次**・福 山 宏***

*九州歯科大学口腔外科学第一講座 (主任: 福田仁一教授)

**九州歯科大学口腔解剖学第一講座 (主任: 小林 繁教授)

***九州歯科大学口腔病理学講座 (主任: 福山 宏教授)

平成 10 年 2 月 25 日受理

Histopathologic and Immunohistochemical Examination of Diffuse Invasion Type SCC Transformed from Leukoplakia of the Tongue — A Case Report —

Yukoh Muraki*, Akira Tateishi*, Kazuhiro Tominaga*
Jinichi Fukuda*, Tatsuji Haneji** and Hiroshi Fukuyama***

*First Department of Oral Surgery (Chief: Prof. Jinichi Fukuda)

**First Department of Oral Anatomy (Chief: Prof. Shigeru Kobayashi)

***Department of Oral Pathology (Chief: Prof. Hiroshi Fukuyama)

Kyushu Dental College, Kitakyushu, Japan

We performed pathological and immunohistochemical examination of diffuse invasive type squamous cell carcinoma (SCC) transformed from leukoplakia of the tongue. Expression of the proliferating cell nuclear antigen (PCNA) at the region of tumor-host borderline revealed high immunoreactivity. By using the TUNEL method, preoperative chemotherapy had no effect on the tumor cell apoptosis at the same region. Generally, SCCs transformed from oral leukoplakias reveal low malignancy. In the present case report, we demonstrated that the tumor which had been transformed from leukoplakia showed high malignancy of its nature.

Key words: Leukoplakia / Squamous cell carcinoma / Diffuse invasion / Malignant transformation / Immunohistological examination

緒 言

口腔白板症は日常臨床において頻繁に遭遇する疾患であり, WHO にて前癌病変として分類されている¹⁾. 口腔

白板症の悪性潜在能は, 上皮異形成の有無とその程度に大きく関連していることが報告されており²⁾, その癌化症例は一般的に高分化型で低悪性のものが多く, 浸潤様式に関してもほとんどのものが 1 型や 2 型であるとの報

告が多い³⁻⁵⁾。

今回、我々は生検にて舌下面部の白板症と病理診断され、診断後 10 か月で山本・小浜分類 (Y-K 分類)⁶⁾ 4C 型を呈する扁平上皮癌へと移行した白板症症例を経験した。そこで、本症例の癌化前後ならびに術前化学療法施行後における病理組織学的変化に関して、免疫組織学的観察法を加えて検索を行った。

検索方法

生検時標本ならびに手術時切除標本を、通法に従って H-E 染色を行い、病理組織学的診断に供した。さらに抗 proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 抗体および TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling (TUNEL) 法⁷⁾を用いて免疫組織学的に検索を行った。なお PCNA の検出には抗 PCNA モノクローナル抗体 (PC10, Dako) を用い、TUNEL 法によるアポトーシスの検出には、MK500-Kit (Takara) を用いた。

症 例

患者：56 歳，女性

初診：平成 8 年 4 月 24 日

主訴：左側舌縁部の接触痛

既往歴：気管支喘息，慢性胃炎

家族歴：特記事項なし

処置および経過：平成 3 年 12 月，左側舌下面部の白斑に気付き，某歯科医院を受診するも特に治療を受けることなく放置。平成 8 年 4 月頃より同部に自発痛を認め始めたため，精査目的に当科を受診した。初診時所見は左側舌縁部から舌下面部にかけて 16×14 mm の範囲に白色病変を認め，一部は顆粒状を呈し，また一部は発赤を伴っていた (図 1-A)。生検にて上皮異形成を伴う白板症の診断を得たため，嚴重な経過観察の必要性を説明したが，生検後 2 か月頃より受診なくなり病変は放置された。その後，平成 9 年 1 月上旬より左側舌縁部の接触痛が強くなり 2 月 12 日に再来した。局所所見では，左側舌下面部においてびらん部分と顆粒状の濃い白色病変とが混在して認められ，周囲に硬結を触知した。硬結を含めた病変の範囲は 25×18 mm であり，舌正中方向への硬結は約 10 mm を触知し得た (図 2-A)。外来通院下に再度生検を行った結果，病理組織診断は中等度分化型扁平上皮癌であった。

平成 9 年 2 月 28 日，入院下にてカルボプラチン (CBDCA) 400 mg/Body を用いた術前化学療法を施行し，3 月 14 日，全身麻酔下に患側における予防的上肩甲骨骨部頸部郭清術，腫瘍部を含む舌部分切除術，および切除部への大腿部皮膚移植術を行った。舌の切除範囲は化学療法前のマーキング部位より安全域 15 mm を設定し，術中迅速病理診断にて同部に腫瘍細胞が存在しない

図 1 初診時所見

A. 口腔内

B. 初診時 H-E 染色所見 $\times 150$

図2 再生検時所見

A. 口腔内

B. 組織像 H-E 染色 ×100

図3 PCNA の検出所見

A. 再生検時標本（腫瘍の先進部） ×100

B. 手術時切除標本（腫瘍の先進部） ×100

ことを確認した。

病理組織所見および免疫組織学的染色所見

初回生検時標本：被覆上皮は過錯角化，棘細胞症，および基底細胞の過形成を示し，中等度の上皮異形成像が

認められた（図1-B）。PCNA 染色に関しては基底層および有棘層の一部において陽性所見を認め，標識率は7%であった。

再生検時標本：被覆上皮より上皮異形成，核異型を

図4 TUNEL 法によるアポトーシスを起こした細胞 (➡) の検出所見

A. 表層の腫瘍細胞 ×250

B. 表層に近い癌真珠内の腫瘍細胞 ×250

伴った腫瘍実質の浸潤性発育像がみられ、筋層へと波及していた。組織型は中等度分化型であり、浸潤様式は Y-K 分類で 4C 型であった (図 2-B)。腫瘍胞巣周囲の間質反応は弱くリンパ球優位であった。PCNA に関しては、浅部においては 21 % の標識率であったが、先進部付近においては 52 % の腫瘍細胞に陽性反応を認めた (図 3-A)。TUNEL 法による検出では、アポトーシスを起こした細胞は腫瘍の何れの部位においてもほとんど検出されなかった。

手術時切除標本：術前化学療法における病理組織学的奏効度は大星・下里分類で Grade 2a であり、一部の腫瘍細胞に抗腫瘍効果は認められた。切除標本におけるセーフティマージンは良好であり、顎下、頸部リンパ節への転移は認められなかった。表層から腫瘍中央部付近にかけては PCNA の標識率が 11 % と低値を示した。しかし腫瘍の先進部においては化学療法施行前と同様に、PCNA 陽性細胞が 48 % と高率に標識され (図 3-B)、分化度の低い腫瘍細胞が増殖活性の高い状態で残存し、抗腫瘍効果は腫瘍組織の比較的表層に留まっていることが

明らかとなった。表層に近い部分の腫瘍胞巣内においては、TUNEL 法にてアポトーシスを起こした細胞が多数検出されたが (図 4-A, B)、腫瘍先進部においては全く検出されなかった。

考 察

白板症をはじめとする前癌病変からの癌化症例は、一般的に病巣が小さく転移傾向も弱いといわれ、病理組織学的特徴からも悪性度は低いものと考えられている^{3,4)}。米田ら (1991)⁴⁾ は浸潤様式について検討を行った結果、前癌病変から癌化した 14 症例中 10 例が Grade 1 ないし Grade 2 であったと報告している。自験例は、癌化後の病理組織において Y-K 分類 4C 型の浸潤様式を呈しており、白板症の病理診断後約 10 か月で高度浸潤型の癌へと移行していた。PCNA の発現に関して検討を行った結果、上皮細胞層に異形成を有する白板症の段階では PCNA 標識率は 7 % と低かった。しかし浸潤癌に移行してからの PCNA 標識率は高く、特に腫瘍胞巣の先進部分においては著しく高い標識率を示し、腫瘍細胞の増殖活性の強さが伺われた。

今回、本腫瘍に対する術前化学療法による抗腫瘍効果を判定するにあたり、大星・下里分類に加えて、TUNEL 法を用いたアポトーシス細胞の検出を行った。近年、抗癌剤によってある種の癌細胞にアポトーシスが誘導されるとの報告⁸⁻¹⁰⁾が相次いでいる。アポトーシスが起きていることを証明する手法として、最近では Gavrieli らが開発した TUNEL 法⁷⁾により、比較的簡単に組織パラフィン切片上で DNA の断片化が検出可能となった。この TUNEL 法を用いたアポトーシスの検出結果より判断して、今回の術前化学療法によるアポトーシスの誘導は、腫瘍の表層付近においてのみ行われているものと考えられる。すなわち腫瘍の先進部付近ではアポトーシスを起こした細胞は全く観察されず、PCNA の標識率も非常に高いままであり、ほとんどの腫瘍細胞が化学療法による影響を受けていないものと判断された。

Yamamoto ら (1983)⁶⁾ は、び漫性の浸潤様式を呈する口腔扁平上皮癌では化学療法が奏功しにくいことを報告しているが、白板症からの癌化症例である自験例においても同様の結果を示した。今回の症例は、白板症のような前癌病変からも、び漫性の浸潤様式を示し、悪性度の高い扁平上皮癌へと移行しうることを、またこの様なタイプの腫瘍先進部では化学療法は奏功し難く、注意が必要であることを示唆するものであった。

現在のところ、本症例には局所再発、リンパ節転移等

の兆候は認められていないが、引き続き嚴重な経過観察が必要であると考える。

結 語

我々は浸潤様式 4C 型を呈する扁平上皮癌へと移行した舌白板症症例に対して、癌化前後ならびに術前化学療法施行後における病理組織学的・免疫組織学的検索を行った。その結果、前癌病変からの癌化症例は一般的に高分化型で悪性度は低いとする従来の見解とは大きく異なり、悪性度の非常に高いものであった。

引用文献

- 1) WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions: Definition of leukoplakia and related lesion: An aid to studies on oral precancer. *Oral Surg.* 46: 518-539, 1978.
- 2) 天笠光雄, 戸塚盛雄, 増尾勝巳, 永井譲次, 清水正嗣, 塩田重利, 道 健一, 斉藤健一: 口腔白板症の臨床型, 治療法と予後に関する研究—特に白板症の悪性化について—. *日口外誌* 24: 243-252, 1978.
- 3) 高木 実, 迫田由紀子, 石川梧朗: 口腔粘膜扁平上皮癌の病理組織学的研究—白板症と癌との関係について—. *口病誌* 42: 364-372, 1975.
- 4) 米田和典, 立本行宏, 広田重水, 尾崎登喜雄: 前癌病変から癌化したと思われた口腔扁平上皮癌に対する臨床ならびに病理組織学的検討. *癌の臨床* 37: 965-972, 1991.
- 5) Bouquot, J. E. and Weiland, L. H.: Leukoplakia and carcinoma in site synchronously associated with invasive oral/oropharyngeal carcinoma in Rochester. Minn., 1935-1984. *Oral Surg.* 65: 199-207, 1988.
- 6) Yamamoto, E., Kohama, G., Sunakawa, H., Iwai, M. and Hiratsuka, H.: Mode of invasion, Bleomycin sensitivity, and clinical course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 51: 2175-2180, 1983.
- 7) Gavrieli, Y., Sherman, Y. and Ben-Sasson, S. A.: Identification of programmed cell death *in situ* via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J. Cell Biol.* 119: 493-501, 1992.
- 8) Kaufmann, S. H.: Induction of endonucleolytic DNA cleavage in human acute myelogenous leukemia cells by etoposide, camptothecin, and other cytotoxic anticancer drugs: a cautionary note. *Cancer Res.* 49: 5870-5878, 1989.
- 9) Barry, M. A., Behnke, C. A. and Eastman, A.: Activation of programmed cell death (apoptosis) by cisplatin, other anticancer drugs, toxins, and hyperthermia. *Biochem Pharmacol* 40: 2353-26, 1990.
- 10) Hickman, J. A.: Apoptosis induced by anticancer drugs. *Cancer Metastasis Rev.* 11: 121-39, 1992.