

## 「下顎歯肉扁平上皮癌の下顎骨浸潤における侵入ルートについて」

北海道大学大学院歯学研究科 口腔病態学講座 口腔顎顔面外科学分野

戸塚 靖則

下顎歯肉扁平上皮癌の下顎骨浸潤には、病理組織学的に、腫瘍の深部増殖に伴って癌組織が骨組織を吸収・破壊し、癌組織が骨組織に置き換わる形で浸潤するものと、皮質骨の欠損部や歯根膜、オトガイ孔、あるいはホルクマン管やハーバース管など、既存の隙や管を介して、癌細胞や癌組織が下顎骨内に浸潤するものとの、2つの異なった浸潤様式がある。

前者は、比較的大きな癌胞巣をからなる腫瘍に多く、腫瘍組織の境界は一般に明瞭である。癌組織と骨組織との間にはある程度の厚さの線維性組織が介在しており、吸収部の骨辺縁は比較的平坦である。この浸潤様式をとる下顎歯肉癌においては、腫瘍の骨膜に沿う浸潤を妨げるように、骨膜が反応性に肥厚している所見がみられることもある。

後者は、比較的小きな癌胞巣からなる腫瘍、あるいは索状に増殖する腫瘍に多く、腫瘍組織の境界は一般に不明瞭である。腫瘍は、骨組織を吸収・破壊しながら、既存の隙や管を介して下顎骨内に浸潤・増殖し、さらに骨髓腔内では骨梁を一部吸収・破壊しながら、あるいは明らかな吸収・破壊を示さずに骨梁の間を浸潤する。下顎管壁が吸収・破壊された場合は、下歯槽神経血管束に沿って近遠心的に浸潤する。この浸潤様式をとる腫瘍では、腫瘍の骨膜に沿う浸潤もしばしばみられる。なお、動物実験においては、腫瘍のホルクマン管やハーバース管内への浸潤に先立って、当該管腔に拡大を認めることが多い。

いずれの浸潤様式をとる場合も、下顎骨の吸収・破壊は破骨細胞を介するもので、癌細胞による直接的な吸収・破壊を示す所見はえられていない。

(参考文献)

Totsuka, Y., et al.: Histopathologic study of bone invasion by DMBA-induced carcinoma of the mouth in the hamster. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 62:683-692 (1986)

Totsuka, Y., et al.: Mandibular involvement of squamous cell carcinoma of the lower alveolus: analysis and comparative study of histologic and radiologic features. Head & Neck 13:40-50 (1991)

## 「口腔癌の骨浸潤における骨膜の役割」

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 顎口腔外科学分野

長谷川 正午

口腔癌の進展例の多くは顎骨侵襲を伴う。それら顎骨への浸潤の特徴としては、癌の骨への直接浸潤があげられる。

癌が皮質骨、海綿骨へと浸潤するには、その前段階として、まず骨表面に存在する骨膜を破壊しなければならないことが指摘されており、骨への浸潤初期において、その骨膜の肥厚や骨の新生などの変化が起こり、癌浸潤に対して骨膜や骨が、抵抗性あるいは反応性の変化を起こすことが知られている。とくに骨膜の変化は癌の骨浸潤に先だって変化が起こるものと考えられ、浸潤経路や骨の吸収機構を考える際に重要な情報を与えるものと思われる。しかし、その骨膜の役割については、統一された見解は得られていない。腫瘍組織と骨膜の間に数mmの結合組織が介在している症例では、腫瘍細胞の骨膜への浸潤が認められないことから、癌の浸潤に対する骨膜の抵抗性が報告されている。一方、浸潤部周辺に残存する骨膜には肥厚などの変化を認めず、癌の浸潤に対する骨膜の抵抗性を否定している報告もある。

これまでわれわれは、ヌードマウスの頭蓋骨において、SAS（ヒト舌扁平上皮癌由来細胞）を用い骨膜の役割について研究を行ってきた。その結果、骨にscratchし、腫瘍を移植した場合は、癌の増大に伴って明らかな骨吸収像を呈するが（Fig. 1）、scratchせずに骨膜上に移植した場合は、腫瘍死に至るまで経過観察を続けてもまったく骨吸収を示さなかった（Fig. 2, 3）。このことから腫瘍の骨への浸潤に対して骨膜がバリアとなっている事が示唆された。また、SASは破骨細胞を活性化し、骨吸収を惹起することが出来るが、骨膜の吸収を引き起こすことは出来ないことが示唆された。今回、われわれが実験でもちいたマウスは、免疫欠損マウスであり、移植された腫瘍に対しての免疫反応が乏しいことが問題としてあげられる。そのため、現在 wild type マウスでの実験を遂行している。

## 「下顎骨浸潤能をもつ歯肉癌 —破骨細胞誘導サイトカインの役割—」

東京歯科大学 口腔外科学第一講座

柴原 孝彦

骨は増殖因子に富む肥沃な環境であり、一般的に癌細胞が定着し増殖するために都合の良い組織と考えられている。しかし実際すべての癌が骨浸潤、転移するわけではない。癌細胞はもともとヘテロの細胞集団であるため、高頻度に骨転移する癌はもともと転移能の高い細胞集団を数多く含んでおり、その細胞集団が骨に転移するという考え方がある。骨浸潤を来すもう一つの考え方として、骨に到達する癌細胞は転移能の有無に関わらず全ての癌細胞がその能力を持っており、後天的に骨内の環境で定着、生存、増殖することのできる癌細胞のみが残るというもので、恐らく歯肉癌の顎骨浸潤は両方のメカニズムが関与していると思われる。またこれには歯根膜や下歯槽神経が進展経路として一役かっていると考えられる。

近年、骨浸潤、骨転移における骨破壊は癌細胞により直接引き起こされるのではなく破骨細胞を介して起こる破骨細胞性骨吸収が重要な役割を演じていることが明らかとなっている。一方骨・骨代謝研究において、骨芽細胞と破骨細胞をとりまくサイトカイン・ネットワークや分化の調節にかかわる転写因子の解明が基礎分野で進んでいる。また破骨細胞の活性を抑制する特異的な作用を有する Bisphosphonate 製剤(以下 BP と略す)を Paget 病や高カルシウム血症、さらには乳癌の骨転移治療薬として臨床応用され、その成果が報告されている。

このように骨吸収性疾患をめぐる基礎研究と臨床研究とが急速な発展をしつつあるなか、歯肉癌における顎骨浸潤のメカニズムの解明は、今までにない大きな転機を迎えようとしている。講演では現在まで我々がおこなってきた顎骨浸潤癌に関する研究内容とその成果について紹介する。

## 「骨転移から癌の顎骨浸潤・骨破壊を考える」

岡山大学大学院医歯学総合研究科 歯顎口腔病態外科学分野

佐々木 朗

癌の骨転移は主として乳癌，前立腺癌に認められるが，口腔扁平上皮癌での原発巣および頸部リンパ節転移の制御不能例や肺転移症例では比較的短時間で亡くなられる事が多く，また剖検での骨組織の検索があまり行われていないために実態は不明な点が多い．骨転移の治療にはコンベンショナルな治療以外に，癌の骨への浸潤増殖が破骨細胞性骨吸収に引き続いて起こることから，破骨細胞性骨吸収を標的としたビスフォスフォネート(BP)などの破骨細胞性骨吸収阻害剤が用いられるようになってきた．これは癌の骨への浸潤増殖が骨という「異所性である」ことに立脚する臓器特異性を応用した新たな戦略に基づいている．我々は癌細胞の心腔内注射法によるヌードマウス骨転移モデルを用いて，現在までに破骨細胞性骨吸収を標的とした治療法として第3世代BP，血管新生阻害剤，血管新生因子CTGFの中和抗体，MMPs阻害剤などにより骨転移巣での癌の増殖や骨破壊の制御が可能であることを示してきた．本シンポジウムのテーマは口腔癌の顎骨浸潤であるが，骨転移との大きな違いは，骨転移では原発巣から骨に転移するまでに多くの転移ステップを経ており，また特定の癌腫に骨転移が多発することからseed and soil説が考えられること，臨床的には癌の骨転移制御はpalliativeな治療であるが，口腔癌の顎骨浸潤の治療は外科療法が主体で根治性を要求される治療であり，その治療戦略が異なる点であろう．一方で骨転移巣と顎骨浸潤部での癌の骨破壊メカニズムはほぼ同様であり，癌細胞の骨破壊と同部での浸潤増殖には骨微小環境による様々な調節機構が働いていると考えられる．本シンポジウムでは癌の骨転移研究から明らかにされた事から口腔癌の顎骨浸潤を考えてみたい．

「ゲノムアレイによる癌のエピジェノミック解析」

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞遺伝  
稲澤 讓治

## 「遺伝子発現プロファイル解析の癌分子診断への応用」

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子遺伝

三木 義男

がんの性質は患者により異なっており、抗癌剤に対する効果の有無もそれぞれの癌により大きく異なる。したがって患者一人一人に適したオーダーメイド医療の実現が、治療成績の向上および予後の改善に重要と考えられる。そこでわれわれは、がん患者におけるゲノム・遺伝子情報の体系的解析により得られた情報を基に、(1)がんの化学療法剤感受性を規定する遺伝子群の同定、(2)癌患者の化学療法剤感受性や副作用を規定する SNPs の同定を試みている。本発表では、乳がん患者の術前化学療法における各種抗癌剤の治療効果の予測を目的とし、マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現プロファイル解析の分子診断への応用を報告する。手術可能な原発性乳がんに対してバクリタキセル単剤またはエビルピシン単剤による術前化学療法を受ける患者より、化学療法前に針生検により検体を採取した。LCM(laser captured microscopy)を用いて、がん細胞のみを回収、マイクロアレイによる約 21000 遺伝子の発現プロファイルの解析を行った。化学療法後の臨床効果および病理効果判定をもとに responder 群と non-responder 群とに分類し、遺伝子発現プロファイルデータから 2 群間において発現に差のある遺伝子群を同定した。今回の検討により抽出された遺伝子群は、乳がん化学療法において最も有効な抗新物選択を可能にするもので、このようなシステムの構築がオーダーメイド医療の実現に重要と思われる。本発表ではこのような遺伝子発現プロファイル解析のがんに対するオーダーメイド医療への応用を報告する。

## 「口腔がんの病理組織学的診断における顎骨浸潤の評価方法と生物学的根拠」

新潟大学大学院 口腔病理学分野

朔 敬

口腔がんのうち、もっとも多数を占めるのは扁平上皮癌である。わが国では、口腔扁平上皮癌は舌にもっとも高頻度に発生し、歯肉がそれにつぐ。歯肉扁平上皮癌は進行すると、顎骨に浸潤する。がんの浸潤によって直達性に骨を吸収する例は人体のなかでは稀で、したがって、歯肉扁平上皮癌（以下、歯肉癌）は、がんの骨吸収機構を理解するうえで貴重な材料である。

われわれは、歯肉癌浸潤にともなう顎骨吸収現場にはどのような組織環境が整っているのか、血管分布に着目して組織学的に検索したところ、癌と顎骨との界面は骨表面形状と破骨細胞配列様式ほかから、骨吸収部位、骨形成部位、骨静止部位の三種にわけられることが判明した。骨吸収部位では、骨面に配列する破骨細胞の近傍に毛細血管が豊富で、その外側に高内皮細胞からなる細静脈(PCV)が配置していた。吸収骨界面から血管までの距離もきわめて近接していた。同部の基質は粘液様で、コラゲン線維は幼若で量的にも乏しく、細胞外基質分子としてはパールカン、テイネイシンが豊富で、マクロファージ、リンパ球等のいわゆる慢性炎症性細胞とともに破骨細胞前駆細胞の浸潤をともなっていた。すなわち、PCVは遊走細胞の動員に、毛細血管は破骨細胞分化への物質輸送に、それぞれ有利な配置になっていると推察された。いっぽう、骨芽細胞の出現が明かな骨形成部位では、同様の粘液様基質成分が豊富なものの、毛細血管およびPCVともに乏しく、炎症性細胞も少なく、新生骨を層状に圍繞する活性化線維芽細胞が出現していた。骨静止部位では、粘液様基質が消失し、成熟コラゲン線維が主体となり、血管、炎症性細胞、さらに線維芽細胞密度も低下していた。したがって、歯肉癌浸潤にともなう顎骨の現場では、骨吸収のみならず骨添加までの広い範囲の骨改造現象が生じており、それぞれに合目的な細胞、血管、細胞外基質分布様式があることがしめされた。

以上のとおり、歯肉癌の顎骨浸潤界面とは、癌浸潤による組織破壊の肉芽反応にほかならず、その幼若期に骨吸収、その成熟期に骨新生を生じる。したがって、肉芽反応の程度が顎骨吸収のダイナミクスに反映するといえよう。

## 「画像による顎骨浸潤の評価と診断」

九州大学病院 口腔画像診断科

中山 英二

下顎歯肉扁平上皮癌による下顎骨破壊について、画像所見と摘出材料の病理組織学的所見と対比し分析した。分析した CT 画像は、画像検査条件が常一定である基準化された画像（2-4mm 程度の thin slice で、上顎部では、FH 平面、下顎部では下顎下縁に平行な scan を基準面とし、super high resolution mode の画像）である。

まず、下顎骨浸潤の進展範囲を、37 例のパノラマ X 線写真、口内法 X 線写真および CT 像と摘出下顎骨の脱灰病理標本を用いて ROC 解析により分析した。その結果、各画像間において診断能に統計学的な有意差がなかった。

つぎに骨破壊様式について、62 例を対象に、画像による骨破壊様式の分類（圧迫型、混合型、浸潤型）と治療成績との関連を検討した。その結果、パノラマ X 線写真による分類は治療成績と統計学的に関連を示さなかったが、CT 像による分類は治療成績と統計学的に有意に関連した。

さらに骨破壊様式の CT 所見と摘出下顎骨の脱灰標本の組織所見、原発巣 YK 分類との関連を検討した。その結果、骨破壊様式の CT 分類は組織所見と統計学的に有意な関連を示した。しかし、原発巣 YK 分類とは有意な関連を示さなかった。以上より、下顎歯肉扁平上皮癌における骨破壊の垂直的進展範囲はパノラマ X 線写真と口内法 X 線写真の組み合わせにより判定してよいが、骨破壊様式は予後を予測する上で CT 画像により診断するのが妥当と考えられた。また、下顎歯肉扁平上皮癌が下顎骨を破壊して骨内に進展する機序は、歯肉および歯周軟組織に進展する機序とは異なる可能性を示唆する結果であると考えられた。

その他として、顎骨骨肉腫 10 例の画像所見と提出標本の病理組織所見を比較分析した結果、腫瘍に接した歯の歯根膜腔の拡大が全例で認められた。その中の一例の脱灰 HE 標本の観察により、拡大した歯根膜腔内には一部に腫瘍組織塊を認めるのみであった。このことは腫瘍が歯根膜腔に直接進展した結果歯根膜腔が拡大するのではなく、腫瘍進展の前段階で歯根膜腔を拡大させる機序が働いてその後に腫瘍組織が増殖する可能性を示唆するものと考えられた。



## 「下顎歯肉癌の顎骨浸潤と骨吸収様式にもとづく下顎切除法」

### Mandibular bone invasion of lower gingival carcinomas and mode of mandibulectomy according to bone invasion pattern

昭和大学歯学部 顎口腔疾患制御外科学教室

藤林 孝司

[目的と方法]下顎歯肉癌の妥当なT分類と骨吸収程度と骨吸収様式にもとづくて推奨される下顎切除法の検討。下顎歯肉癌におけるT分類はT4の基準に問題があり、1993年日本口腔腫瘍学会総会のワークショップでは12のT分類法が提案された。そこで全国24施設から下顎歯肉癌として登録された1187症例を対象にして妥当なT分類法を検討した。さらに登録症例の治療方法、治療成績を分析し、原発巣再発率を求めた。そこで得られた資料から多変量解析を行い、カテゴリー化した各種症型に対応して種々の下顎切除法を行なった場合の原発巣の再発率を予測した。これら結果から推奨される治療法を考えた。

[成績]T分類法の検討ではT別・Stage別症例分布、累積生存率、因子分析と多変量解析、手術法との偏相関係数、予後との重相関係数、実用上の簡明性について12のT分類法を検討した結果「下顎管分類」がもっとも妥当と結論された。因子分析の結果から下顎歯肉癌の特徴を規定する因子としてはTとともに骨吸収の因子が重要であったので、骨吸収様式（平滑型、虫喰い型）と骨吸収程度（骨吸収なし、歯槽骨内、下顎管上、下顎管含む）にも注目し成績を分析した。初回原発巣治療法の80%は外科的手術であったので、5年以上原発巣非再発477例と5年以内原発巣再発263例を対象として、骨吸収様式と程度、原発巣外科的手術法をアイテムとしてその内容をカテゴリーにわけ、数量化理論2類、ロジステック回帰分析を行い原発巣再発の相対危険度を算出した。以上の結果をもとに治療ガイドラインとして推奨される下顎切除法を提案した。

[結論]下顎歯肉癌の外科的治療では下顎辺縁切除か下顎区域切除かが大きな選択のポイントになるので、標準的治療として推奨される治療法は、下顎管分類でT分類を行なうとT1は原則辺縁切除以下、T4はすべて区域切除以上とし、T2,T3では骨浸潤なし、歯槽骨浸潤平滑型、下顎管上浸潤平滑型では辺縁切除以下が適応となるが、T2,T3でも歯槽骨浸潤虫喰い型、下顎管上浸潤虫喰い型では区域切除以上が適応である。

## 「Dental CT 画像所見に基づく下顎歯肉癌症例の予後予測」

日本大学松戸歯学部 放射線学教室

小椋 一郎

近年、下顎歯肉癌顎骨浸潤の評価のために、CT 再構成画像 (Dental CT) が利用されている。今回、Dental CT 画像所見に基づく下顎歯肉癌症例の予後予測について検討した。

対象は 1994 年から 2000 年の間に東京医科歯科大学歯学部附属病院にて CT 検査後、下顎骨切除術を施行し、術後 18 ヶ月以上経過を観察し得た下顎歯肉扁平上皮癌 32 例である。対象症例中、根治的頸部郭清術は 20 例に施行され、そのうち 11 例に病理組織学的に頸部リンパ節転移が証明された。性別は男性 12 例、女性 20 例で、年齢は 35-81 歳 (平均 61.5 歳) であった。これらの症例に対して、性別、年齢、原発腫瘍の最大径および病理組織学的分類 (WHO)、Dental CT による顎骨浸潤の評価を変量とし、これらと頸部リンパ節転移、累積生存率との関係について評価した。Dental CT による顎骨浸潤については 4 群に分類した。すなわち、Class I : 骨吸収 (一)、Class II : 歯槽部に限局した骨吸収、Class III : 歯槽部を越えるが、下顎管には及んでいない骨吸収、Class IV : 下顎管を越える骨吸収、とした。なお、多変量解析はロジスティック回帰分析、累積生存率は Kaplan-Meier 法 (Log-rank test) を用いた。

その結果、Dental CT による顎骨浸潤が頸部リンパ節転移のリスク因子の一つであることが明らかとなった ( $p = 0.028$ )。また、Dental CT による顎骨浸潤における Class I-III 群 (25 例) と Class IV 群 (7 例) の 5 年累積生存率はそれぞれ 83.4%、28.6% であり ( $p = 0.0016$ )、Class IV 群は Class I-III 群に比べて極めて予後不良であった。

以上の結果から、Dental CT による顎骨浸潤の評価は下顎歯肉癌症例の予後予測において有用である可能性が示唆された。