

病診連携：口腔悪性腫瘍 — 非悪性腫瘍病名での紹介例

瀧田正亮¹ 高橋真也¹ 西川典良¹ 京本博行¹
 宮城佳美² 仙崎英人² 池谷武彦² 小林彰太郎³
 阪井 剛³ 岡村光英⁴

大阪府済生会中津病院 歯科口腔外科¹ 病理診断科² 放射線診断科³ PETセンター⁴

抄録

地域の歯科医院から非悪性病名で紹介を受けたが、悪性腫瘍と診断された例および経過中に悪性腫瘍が発生した5症例（扁平上皮癌4例、悪性黒色腫1例）を提示した。口腔癌の好発年齢と重なる60歳以上の歯科特定疾患療養管理対象患者に対しては扁平上皮癌が発生する可能性、埋伏智歯関連の紹介例でも悪性腫瘍の潜在性、そして口腔細菌等に対する炎症性サイトカインと口腔扁平上皮癌発生との可能性について心身のストレスの影響も含めて考察した。

Key words：歯科特定疾患療養管理 埋伏智歯 炎症性サイトカイン

緒 言

口腔悪性腫瘍の早期発見・早期治療に対する病診連携の役割は極めて大きく、直視可能であり日常生活¹、とりわけ食生活に密接に関係する口腔領域²では地域の歯科医院との連携の意義は計り知れない³。一方では紹介病名とは異なり悪性の病態が見られる例が経験されることがあり、そのような例についても相互に情報と理解の共有をしておくことが重要と考えられる。地域の歯科医院から非悪性病名で紹介を受けたが、悪性腫瘍と診断された例および経過中に悪性腫瘍が発生した例について検討した。

症 例

最近の6年間に地域の歯科医院から非悪性病名で紹介を受けた患者のうち、悪性の診断が得られた5例を

検討対象とした（表1）。なお、症例1と症例2は漢方製剤半夏瀉心湯の抗腫瘍効果に関する臨床報告⁴に記載されているため詳細は既報告を参照されたい。

症例1⁴：初診時年齢70歳・女性。紹介時の診断は舌痛症、治療により症状は消失し当科は終診としたが9ヶ月後に再発のため再来、更にその9ヶ月後に左側舌下面に犬歯鋭縁の刺激による糜爛が生じ舌癌と診断された。患者が最初に紹介受診されてから舌癌の発症までの期間は2年であった。

症例2⁴：初診時年齢77歳・男性。右側軟口蓋の白斑病変に対して紹介を受け、細胞診では陰性であり扁平苔癬として管理中、7.5ヶ月後に左側舌縁部に45咬頭鋭縁の刺激による糜爛性口内炎が出現し細胞診では扁平上皮癌疑陽性、生検により舌癌と診断された。

表1 非悪性病名での紹介患者—紹介病名と悪性腫瘍の診断時期

年齢	性	紹介病名	悪性腫瘍の診断	初診から診断までの期間
1.	70 F	舌痛症	左側舌扁平上皮癌	2年
2.	77 M	右側軟口蓋白色病変*	左側舌扁平上皮癌	7.5ヶ月
3.	22 F	右側下顎埋伏智歯周囲炎*	右側下顎部悪性黒色腫	2.5ヶ月
4.	77 M	左側上顎臼歯部難治性歯肉炎*	左側上顎歯肉癌	2.0ヶ月
5.	28 F	上下左右埋伏智歯	右側舌扁平上皮癌	2日

*細胞診では陰性、症例2の当科初診時診断は扁平苔癬

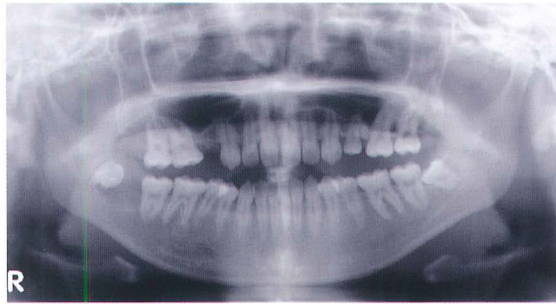


図1-A 症例1 初診時の画像所見
 上図：パノラマ所見 下図：CT所見
 右側下顎埋伏智歯由来の濾胞性歯嚢胞と
 診断され得る所見。初診時には下口唇の
 知覚鈍麻は見られなかった

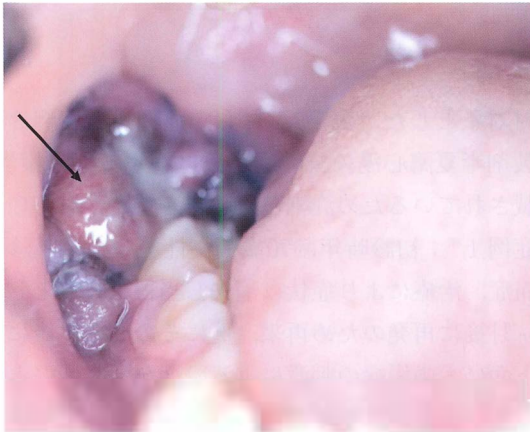
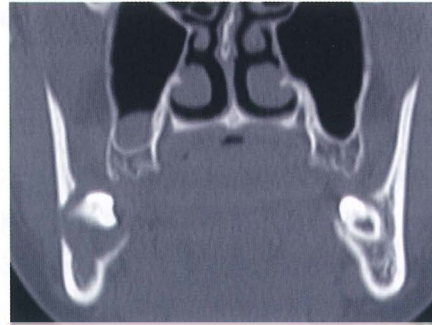
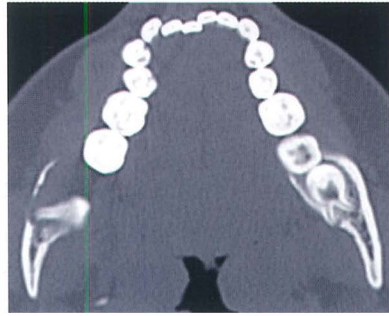


図1-B 症例1 右側下顎智歯部の所見
 初診1ヶ月後より急速に腫脹した右側下顎埋伏智歯部歯槽部埋
 伏智歯部へのドレナージ直前の所見。矢印はエプーリス様に腫
 大した所見を示す。後方に内出血斑様の所見がみられる。

症例3 (図1:A~C) : 22歳・女性。2ヶ月前より右側下顎埋伏智歯部の有痛性腫脹を訴え、紹介された。当該歯槽部は有痛性に腫脹し表面は一部内出血斑様の青紫色を呈していたが、画像所見より感染を伴う濾胞性歯嚢胞と診断し、消炎後埋伏智歯抜歯・嚢胞摘出の方針とした。AZM 2g/日、ロキソプロフェンナトリウム 3錠/日および半夏瀉心湯 2.5g×3/日各々3日投与で疼痛は消失した。しかしその1週間後より患側下口唇の知覚鈍麻が出現 (歯槽粘膜腫脹部の細胞診では炎症の疑い)、更にその1ヶ月後より当該歯槽粘

膜がエプーリス様に急速に腫大し (図1-B)、疼痛も増大したため埋伏智歯部へのドレナージを行うとともに生検を行った。消炎治療により疼痛は消失し下口唇の知覚鈍麻も軽減したが、病理組織診断は悪性黒色腫であった (図1-C)。直ちに高次の癌治療専門医療機関に紹介し、根治的治療が施行された。

症例4 (図2) : 他府県在住の77歳・男性。567部口蓋辺縁歯肉の粘膜病変として紹介を受けた。初診時の細胞診の結果は陰性 (真菌の見られる慢性炎症) であったためAZM2g/日投与により病変は縮小し6部辺縁歯肉に局限したが、2ヶ月後に縮小・局限した組織の切除を行ったところ扁平上皮癌と診断された (pT1)。S-1の投与 (80mg/日隔週投与) を2ヶ月間行い、以後再発なく経過していた。しかし、その3年7ヶ月後に再発を疑う所見を認めため、年齢および他府県在住を考慮して自宅に隣接する総合病院口腔外科に紹介した。生検により再発が確認され根治的手術が施行された。尚、長女 (肺癌病期IVで闘病されていた) が他界された1ヶ月後の再発であった。

症例5 (図3:A~C) : 28歳・女性。結婚を控え上下左右の埋伏智歯の抜歯依頼で紹介を受けたが、54相当舌縁部に刺激痛を伴う糜爛を認め細胞診により疑陽性、生検により扁平上皮癌と診断された。画像検査では頸部リンパ節の病態が判然としないため (T1N0~N2bM0:病期I~IIIまたはIVA)、高次の癌治療専門医療機関にリンパ節の病態評価と治療を依頼したとこ

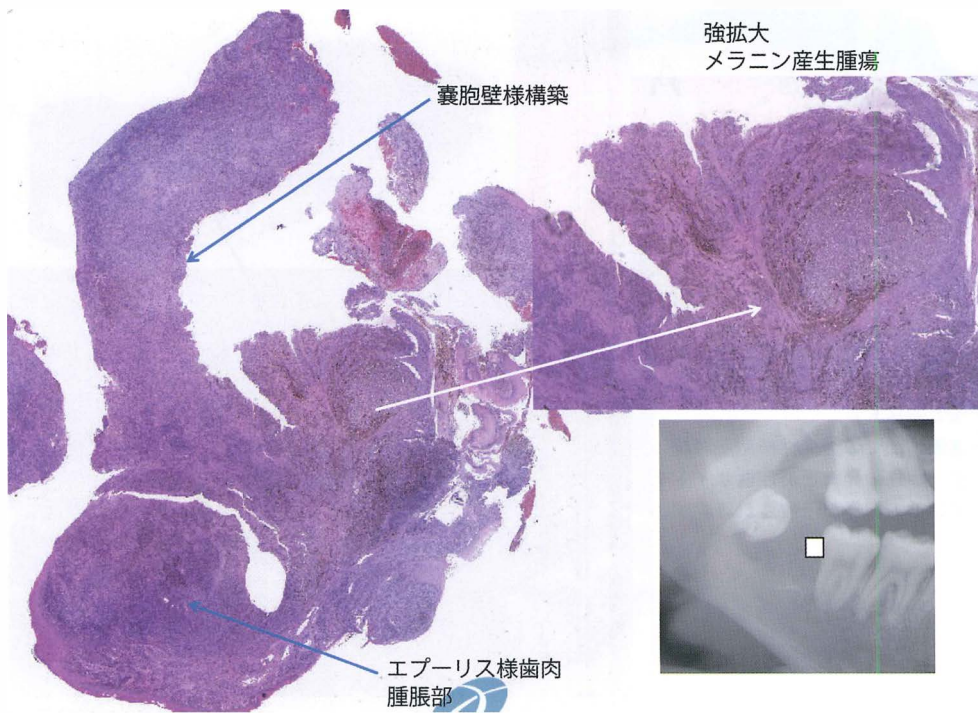


図1-C 症例1 ドレナージの際に採取した組織の病理組織像
嚢胞壁様組織中にメラニン産生腫瘍の増殖を認める。採取した嚢胞壁様の部位を画像上で示す (□)。

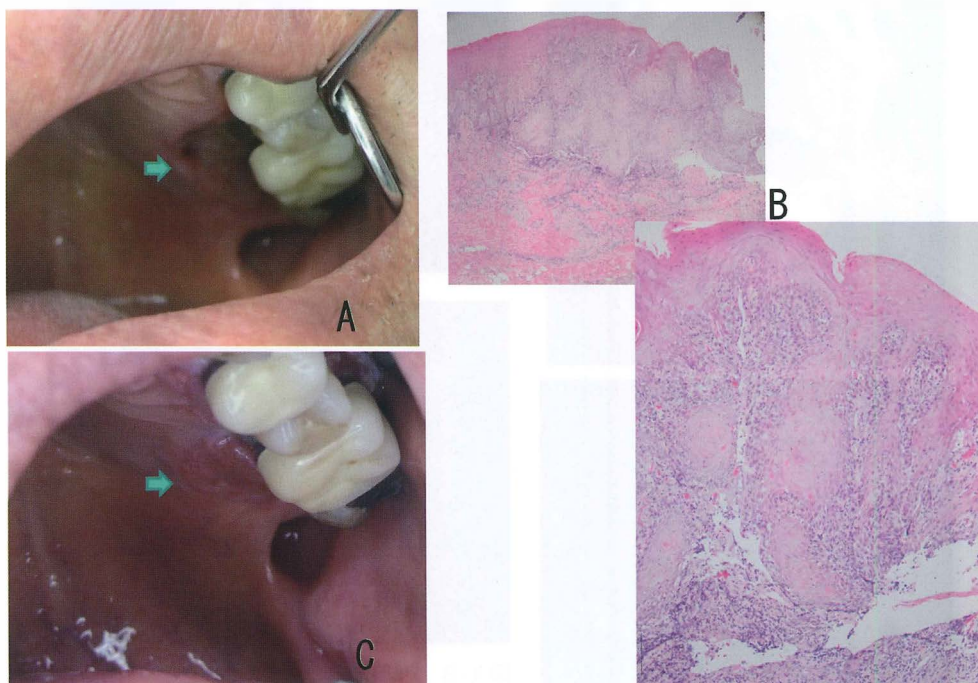


図2 症例4 切除時の創部の所見 (A) (矢印) と病理組織像 (B) 上：弱拡大，下：強拡大。表在性の扁平上皮癌を示す。潰瘍形成を伴わないにもかかわらず炎症性細胞浸潤が著明。再発時の所見 (C) (矢印)

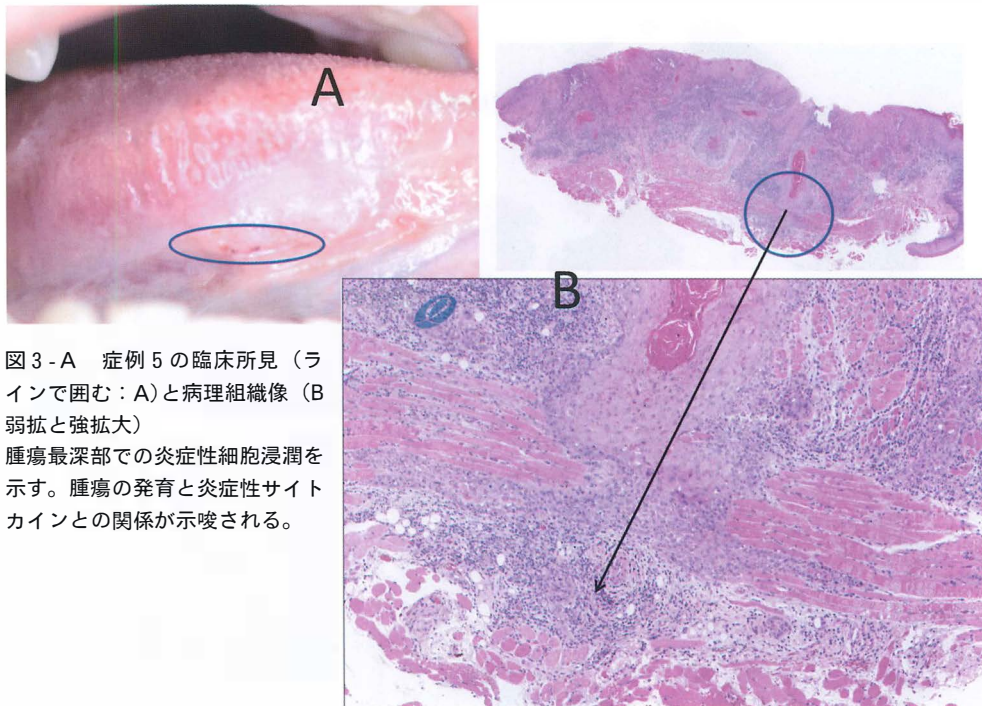


図3-A 症例5の臨床所見（ラインで囲む：A）と病理組織像（B弱拡大と強拡大）
腫瘍最深部での炎症性細胞浸潤を示す。腫瘍の発育と炎症性サイトカインとの関係が示唆される。

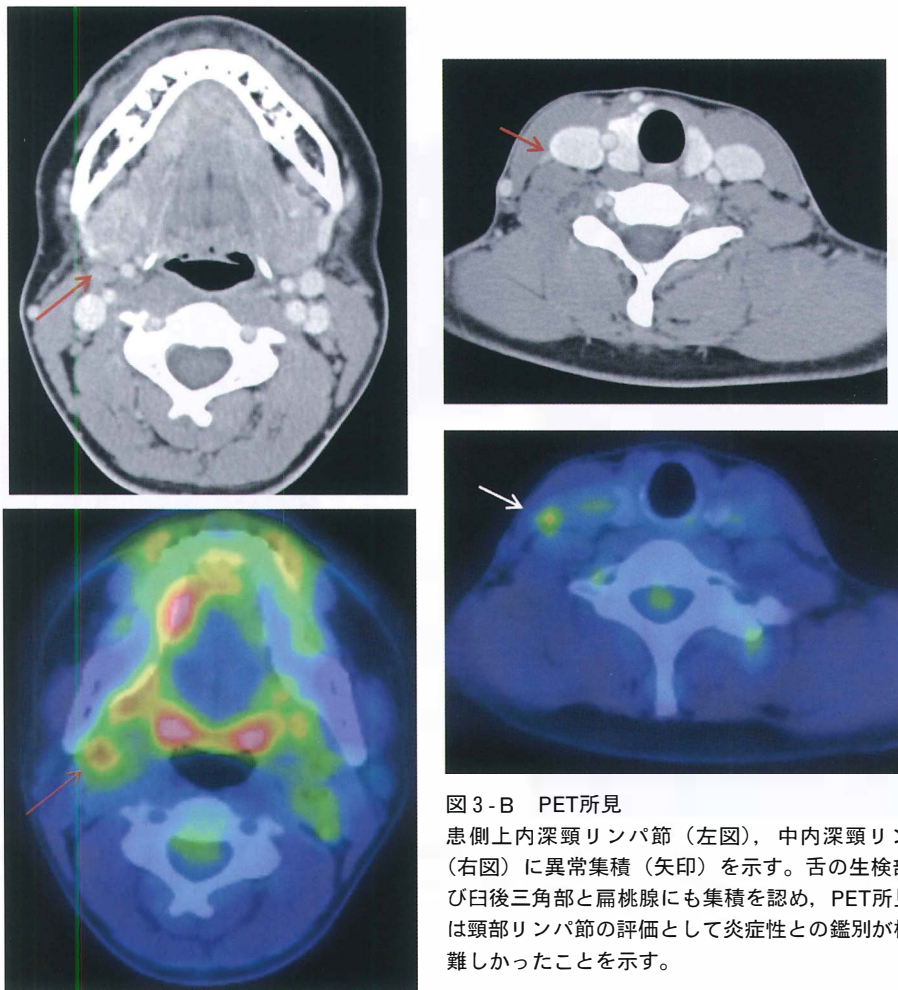


図3-B PET所見
患側上内深頸リンパ節（左図）、中内深頸リンパ節（右図）に異常集積（矢印）を示す。舌の生検部および臼後三角部と扁桃腺にも集積を認め、PET所見からは頸部リンパ節の評価として炎症性との鑑別が極めて難しかったことを示す。

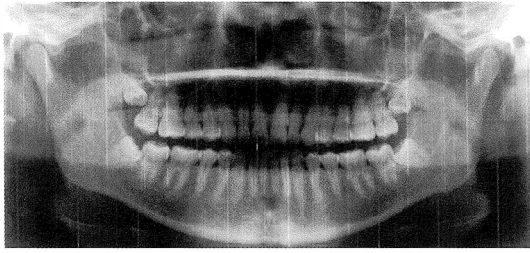


図3-C 紹介時に上下左右埋伏智歯抜歯依頼のために添付されていたパノラマ写真。

る、病期Iと評価され根治的手術が施行された。転移の疑いが持たれたリンパ節の集積は炎症性と評価された。

考 察

保険診療と観察期間について

症例1と症例2は、各々舌痛症および口腔粘膜疾患扁平苔癬に対して歯科特定疾患療養管理⁵を行っていた例であり、殊に症例1は症状が消失し当科では終診としていた。2例とも紹介を受けた後も紹介元の歯科医院で定期的に口腔衛生状態が管理されていたため、舌癌の発生に対しても速やかに対応することができ、口腔癌治療の初動における地域連携の有効性³が示されるものであった。また、この2例からは紹介病変が非悪性であれ、口腔癌の好発年齢の患者に対しては、異時性に悪性腫瘍が発生する可能性への認識が必要であることも示された。歯科特定疾患療養管理⁵には長期管理指導を必要とする難治性口腔粘膜疾患が含まれており、症例1と症例2は初診時の症状の消失や症状固定に至ったとしても、地域歯科医院との連携を常に継続しなければならない例であり、このような例は例外的ではないと思われた。この2例は現在でもかかりつけ歯科医院と当科との双方に定期受診されている。埋伏智歯に関連した事項

症例3と症例5はともに埋伏智歯の抜歯依頼の紹介で、症例3は外来小手術予定日までに急性症状が出現し、消炎治療の際に採取した組織から悪性黒色腫が判明した。本例は病理学的には極めて稀な病態であり、初診時の臨床所見と画像所見からは全く想像することができなかったが、幸い、外来小手術前に診断が確定され癌治療専門医療機関に速やかに紹介できた。本例を通じて顎骨病変の生物学的性質とその組織発生の多様性については口腔外科専門診療の立場からだけでなく、地域歯科医療の視点からも理解の共有が望まれた。症例5は当科初診時の診察の際に、紹介対象の

埋伏智歯とは別に舌の病変が見られ、舌癌が判明したものである。婚期を控え埋伏智歯(図3-C)の抜歯を急ぐあまり、患者本人および紹介医も舌の病変に対する認識の低さが背景にあり、初診では患者の主訴以外にも口腔内の十分な審査が必要とされる所以である。

当科における埋伏智歯の抜歯依頼に関する例は地域歯科医院からの紹介例のうち6割以上を占めており⁶、埋伏智歯に関する外来小手術件数も年々増加し年間700件を超えている⁷。このような状況のなかでは埋伏智歯関連病変は定常的に対応されてしまいがちであるが、悪性病変の潜在性への認識を忘れてはならないことが症例3と症例5の2例を通じて強く示された。ところで、埋伏智歯に関連した類表皮癌や含菌性嚢胞に関連する顎中心性悪性腫瘍の例は、顎骨特有の組織発生の点から半世紀以前から口腔病理学の成書に記載されており⁸、現在埋伏智歯関連の紹介例が日常的とは言え常に悪性腫瘍発生の潜在性への配慮を病診連携においても共有しなければならないと思われた。なお、症例3は歯肉粘膜から発生したものか、濾胞性嚢胞の嚢胞壁から発生したものかが腫瘍発生の大きな論点であるが、嚢胞壁様組織にも腫瘍細胞が増殖している所見(図1-C)は今後の考察すべき点である。

精神腫瘍学(サイコオンコロジー)の観点から

症例1は紹介対象の舌痛症の症状が一旦消失したものが再発し観察中に舌癌が発症した点に、症例2は当初の紹介対象であった軟口蓋扁平苔癬の管理中に舌癌が発症した点に、症例4は上顎歯肉癌の再発した時期の背景に注目したい。この3例について心身のストレスの面から探ると、症例1は慣れないスマートホンの長時間操作による心身の疲労(2ヶ月間)後に、症例2は孫の養育のことでの心労が蓄積、症例4は肺癌末期で苦しむ長女の介護をしながらの通院であり、長女の他界1ヶ月後に再発した点が注目される。症例4の患者は当科初診時より長女の予後に対する予期悲嘆の訴えが強かったことが診療録に克明に記されていた。癌の治療経過に及ぼすところの影響の要因には数々の候補が挙げられており、しかも患者ごとに多岐にわたることがサイコオンコロジーの成書に記されてきた⁹。この3例からも心身の疲労や苦悩が治療経過に影響していた可能性が推察される。症例5は結婚を間近に控え埋伏智歯の抜歯を希望されていたものであるが、職場や新たな生活環境の変化に対する心身のストレスが

背景にあったものと考えられる。局所の免疫細胞が産生するサイトカインは心身のストレスにも影響を受けることが報告されており¹⁰、症例5では心身のストレスに影響を受けた免疫細胞の活動性が、頸部リンパ節の異常集積(PET所見：図3-B)の要因の一つとして推測される。

心身のストレスが免疫系に及ぼす影響も、患者個々により異なり¹¹客観的に評価することは難しいが、最近局所の免疫系細胞が産生するIL (Interleukin) -4, IL-6, L-10, PG (Prostaglandin)-E2, TGF (Transforming growth factor)- β などの炎症性サイトカインと発癌との関係も重視されている^{12,13}。口腔領域では口腔細菌に対して産生されるサイトカイン¹⁴、それに歯や義歯鋭縁の物理的刺激による慢性病巣におけるサイトカインが該当すると思われる。症例1、症例2および症例5は口腔癌の発生要因とされてきた口腔衛生不良、喫煙や飲酒の習慣¹⁵がないことから、心身のストレスの影響下に生理的状态を逸脱した炎症性サイトカインが舌癌の発症に有意に関係していた可能性が否定できない。また、症例2の病理組織像では通常の癌性潰瘍の所見ではなく、再生上皮周囲のリンパ球浸潤が見られる箇所⁴に癌細胞が発育しており⁴、症例4も細菌や真菌がみられた部位からの再発であり、上皮組織の再生や細菌類に対する炎症性サイトカインとの関係が示唆される。口腔癌の治療経過には、加齢や一般的に周知されてきた発癌および予後要因の他、サイコオンコロジーの面からの視点も重要と思われるが、それには患者固有の苦悩への傾聴と表情から読み取ることが必要と思われる。一般的な癌治療のガイドラインには病態から統計学的に類型化されたものが主体であり、患者の苦悩に寄り添う医療¹⁶とは別枠で進められてしまうことが多い。この点も今後病診連携では共有したい課題である。

結 語

地域の歯科医院から非悪性病名で紹介を受けたが、悪性腫瘍と診断された例および経過中に悪性腫瘍が発生した例を提示して、保険診療と観察期間、埋伏智歯関連事項そしてサイコオンコロジーの面からも、今後の歯科病診連携にむけて共有したい事項について考察した。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

参 考 文 献

1. 河村洋二郎：口の働き、その神秘；口と生活。財団法人口腔保健協会，東京，1994，pp10-64
2. 山本 隆：おいしさと食行動；楽しく学べる味覚生理学－味覚と食行動のサイエンス－，建邦社，東京，2017，pp118-131
3. 古川禎伸，瀧田正亮，泉類知子，他：地域歯科医院における細胞診，病理組織検査症例の集計－口腔癌治療と歯科医師臨床研修との関連。中津年報，2011。22：198-202
4. 瀧田正亮，高橋真也，西川典良，他：漢方薬・半夏瀉心湯の抗腫瘍効果－3例の初期口腔癌患者の例，中津年報，2020。30：231-237
5. 社会保険研究所：歯科特定疾患療養管理料。歯科点数表の解釈 平成30年4月版。社会保険研究所発行，東京都。2019。pp1188-1196
6. 高橋真也，西川典良，瀧田正亮，他：多様性への対応が必要な病診連携－口腔外科の診療域を超えた紹介例。中津年報，2020。30：227-230
7. 大阪府済生会中津病院年報：部門の取り組み(1) 医療I部27歯科口腔外科。中津年報，2020。30：101
8. Schafer WG, Hine MK, Levy: Cyst and Tumors of odontogenic origin: A Textbook of Oral Pathology 4th ed. WB Saunders Co. Philadelphia, 1983, p258-317
9. Bernard H F: Psychological factors in cancer incidence and prognosis: In Psycho-oncology (Holland J C ed), Oxford University Press. New York, 1988, p110-124
10. Moraes LJ, Miranda MB, Loures LF, et al: A systematic review of psychoneuroimmunology-based interventions. Psychol Health Med, 2018. 23(6): 635-652
11. Dana H B and Heiddis B V: Psychoneuroimmunology: Implications for Psycho-oncology: In Psycho-oncology (Holland J C ed), Oxford University Press. New York, 1988, p125-135
12. Afrisham R, Paknejad M, Solimanifar O, et al: The influence of psychological stress on the initiation and progression of diabetes and cancer. Int J Endocrinol Metab. 2019. 20;17(2): e67400.
13. Ralli M, Grasso M, Gilardi A, et al: The role of cytokines in head and neck squamous cell carcinoma: A review. Clin Ter, 2020. 171(3): e268-274
14. Chattopadhyay I, Verma M, Panda M: Role of microbiome signatures in diagnosis and prognosis of oral cancer. Thecnol Cancer Res Treat, 2019.
15. Lucas R: Epidermoid tumours: Pathology of tumours

of the oral tissues 4th ed. Churchill Livingstone,
Edinburgh, London, Melbourne and New York.
1984, pp120-150

16. 柏木哲夫：QOL（生命の質）とSOL（生命の神聖さ）
人間理解を深める55のメッセージ いのちのまなざし。
いのちのことは社，2013，東京，pp20-22

Oral malignant tumors – Cases referred from dental clinics as non-malignant tumors

Masaaki Takita¹, Shinya Takahashi¹, Noriyoshi Nishikawa¹,
Hiroyuki Kyomoto¹, Yoshimi Miyagi², Hideo Senzaki², Takehiko Ikeya²,
Shotaro Kobayasi³, Gou Sakai³, Mitsue Okamura⁴

Department of Dentistry and Oral Surgery¹, Department of Pathology²,
Department of Radiology³ and PET Center⁴, Saiseikai Nakatsu Hospital Osaka

Five oral malignant tumor patients were presented. They had initially been referred from dental clinics with non-malignant tumors; however, malignant tumors were subsequently identified (four cases of squamous cell carcinoma: SCC, and a case of malignant melanoma). Of the patients with SCC, we paid closer attention to those over 60 years old patient, who received long-term observation for refractory stomatitis. We discussed the possibility that cytokine production in response to oral bacteria may be one of the factors influencing the development of oral SCC. Additionally, we considered how psychological stress may contribute to the development of cancer through perturbing the cytokine balance.

The case of malignant melanoma had been referred as pericoronitis. Based on this case, it was considered that even quite common oral diseases must be paid attention to regarding their be a malignant potential in them.