

症例検討：口腔細胞診の実際

瀧田正亮¹ 西川典良¹ 高橋真也¹ 京本博行¹
池谷武彦² 仙崎英人²

大阪府済生会中津病院 歯科口腔外科¹ 病理診断科²

抄録

細胞診を行った口腔扁平上皮癌症例で細胞診では陰性、判定困難、疑陽性と判定された7例、組織検査では確定が得られず細胞診で陽性と判定された1例を提示した。口腔細胞診はスクリーニング検査にとどまらず、年齢や生活習慣とともに変化する口腔粘膜の病態に対して病理診断科と相互に情報共有して対応することで、その有用性が更に向上することを期待した。

Key Words：液状化細胞診 口腔上皮細胞 口腔白板症

はじめに

口腔扁平上皮癌に対する口腔細胞診は液状化細胞診が普及するなか¹、2017年にはWHO分類が改訂され口腔上皮異形性症 (Oral epithelial dysplasia) という口腔に対応した概念が明記された²。その背景の一つには口腔粘膜は機能および形態的に咀嚼粘膜、被覆粘膜および特殊粘膜に分類され³、これらは個人の食習慣、喫煙、口腔衛生状態や歯科補綴物等、様々な影響を受けるからであろう。口腔扁平上皮癌に対するよりきめ細かな細胞診を求めて経験例から今一度考察したい。

対象・方法

当科で加療した口腔扁平上皮癌例で細胞診を行った症例のうち陰性、判定困難、疑陽性と判定された例、逆に組織検査では確定が得られず細胞診で陽性と判定された例を対象として細胞所見 (Papanicolau染色) と組織所見 (H・E染色) との対比検討を行った。採取方法は採取部位を常水または生理的食塩水で洗浄した後、やわらか歯間ブラシ® (小林製薬KK) あるいは帽針頭大の綿球を歯科用鑷子で把持して鈍的に圧入させて採取し、直ちに細胞検査士により液状化細胞診のための検体処理が行われた。

症例 (表1)

症例1：特記すべき既往歴や喫煙歴のない73歳・女

性。左側舌縁部の「ザラザラ感」に対して観察中 (細胞診陰性)、一旦自覚症状は消失したが、8ヶ月後に再発した。患者から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が再発時期に重なっていたとの申告があった。細胞診では判定困難なため生検を行い扁平上皮癌と診断された⁴ (図1-A, 図2)。

症例2：喫煙習慣があり糖尿病と高血圧症の既往がある79歳・男性。当科初診6～7年前に他院で左側舌の白斑に対して生検を受け、悪性所見 (-) の説明を受け終診とされた。今回はかかりつけ歯科医院より精査を勧められて来院された。当科初診時左側小臼歯から第2大臼歯相当の舌縁部に境界不明瞭な硬結を伴わない白斑が散在しており、適宜細胞診を行い口腔衛生に注意して観察を行った。観察期間1年6ヶ月、細胞診は合計5回実施し、結果は判定困難3回、陰性2回であったが、粘膜肥厚箇所が出現したため生検を行い扁平上皮癌と診断された (図1-B, 図3)。

症例3：54歳・男性、特記すべき既往歴や喫煙習慣はないが、家族歴には長女が下肢骨肉腫の手術歴がある。2年前より右側第2大臼歯から第2小臼歯部にかけての白斑をかかりつけ歯科医院で指摘されていた。初診時の細胞診では陰性、1ヶ月後に一箇所刺激痛を伴うようになったため同部の生検を行い扁平上皮癌と診断された (図1-C, 図4)。

症例4：78歳・男性。20年前に胃癌の手術歴あり。

表 1 対象症例の概要

症例	年齢・性	臨床診断	細胞診回数/判定の内訳	病理組織診断	UICC TNM*
1	73・F	左側舌扁平苔癬	2回/初回陰性 判定困難(1)	扁平上皮癌	[8ヶ月] 100
2	79・M	左側舌白板症	5回/判定困難(3) 陰性(2)	扁平上皮癌	[1年6ヶ月] 200
3	54・M	右側舌白板症	1回/陰性	扁平上皮癌	[1ヶ月] 100
4	78・M	左側舌癌	1回/疑陽性	扁平上皮癌	[5日] 100
5	72・M	左側口蓋白板症	2回/疑陽性(1) 陰性(1)	扁平上皮癌	[2年] 100
6	65・M	右側舌白板症	1回/判定困難	白板症(生検) 扁平上皮癌(手術) [3ヶ月]	100
7	66・F	左側舌癌	1回/判定困難	扁平上皮癌	[4日] 100
8	54・F	左側舌癌	1回/悪性	扁平上皮癌疑い(断定困難)	410

悪性，疑陽性ともに推定組織型は扁平上皮癌。

[]：初回細胞診から病理組織診断までの期間。

*Tは組織検査結果，NMはPET所見に基づく。

症例1から症例7は術後再発転移なく経過観察中（最短症例4：4ヶ月～最長症例1：2年7ヶ月）。症例8は初診9ヶ月で最期となった。

喫煙歴はあるが現在は禁煙されている。2～3ヶ月前から左側第2大臼歯相当部舌縁に腫瘤形成を自覚し紹介来科された。大きさ1cm大の有茎状腫瘤であったが一部潰瘍形成を伴い軽度硬結を触知した。細胞診で扁平上皮癌疑陽性と判定され切除を行い扁平上皮癌と診断された（図1-D，図5）。

症例5：72歳・男性。既往歴に高血圧があり内服治療を受けており，喫煙習慣がある。左側硬口蓋粘膜に中央部が陥没した小白斑を2年前にかかりつけ歯科医院で指摘され今回ようやく来院された。初診時細胞診では疑陽性推定組織型扁平上皮癌，生検の必要性を説明するも応じられず，2年後の細胞診では陰性であったがその3ヶ月後かかりつけ歯科医院で説得され再発し切除生検を行い扁平上皮癌と診断された（断端陰性）（図1-E，図6）。

症例6：65歳・男性。糖尿病，アルコール性肝炎，肝性脳症，高血圧症等の既往歴があり投薬加療を受けており，喫煙習慣を有する。右側舌下面12×5mm大の白斑を認め細胞診の結果は判定困難なため生検を施行，結果は白板症・悪性所見(-)であったが，臨床所見から判断してその3ヶ月後に切除を行ったところ舌癌と診断された（断端陰性）（図1-F，図7）。

症例7：喫煙歴，特記すべき既往歴のない66歳・女性。左側舌下面21×14mmの範囲に硬結を伴うびらんを呈し，細胞診では判定困難なため生検を施行し扁平上皮癌と診断された（図1-G，図8）。

症例8：特記すべき既往歴および喫煙歴のない54歳・女性。2ヶ月前より舌の運動制限を訴え来院，初診時

には左側舌半側に硬結を触知した。画像診断で左側舌を占拠する腫瘍が描出されていたが，びらんや潰瘍形成が見られないので粘膜切開から鈍的に剥離して筋層組織を試験採取し，加えて細胞診のための検体を生検採取部位より鑷子で保持した綿球を用いてできるだけ深部より採取した。生検組織では炎症性肉芽組織が主体で扁平上皮癌疑いとどまったが，細胞診では核染色質の増量した異型細胞が単個または層状の集団で認められ推定組織型は扁平上皮癌と判定された（図-9）。なお初診時の腫瘍マーカーはCEA 1.8ng/mL，SCC抗原0.6ng/mLであった。

考 察

WHO分類と口腔上皮細胞異型についての対応

口腔上皮異形性は2017年WHO分類の改訂でLow-grade dysplasia（低異型度異形成）とHigh-grade dysplasia（高異型度異形成）の2分類法が提唱された²。以前からの3分類法（mild, moderate, Severe）でのmild表記は，そのニュアンスから過少評価の可能性が指摘されていたが⁵，「腫瘍性格を有する上皮異形性は上皮内腫瘍」というWHOの定義²からは分類法にかかわらず，細胞異型に対しては扁平上皮癌への連続性という点で十分な注意が必要となる。しかし，口腔病理学では以前より白板症は前癌病変として扱われており⁶口腔上皮性異形性を有する粘膜病変への本質的な概念は変わらないはずである。当科では判定困難や異型上皮という判定結果には繰り返しの再検や生検により診断の確定を求めてきた。一方では症例6のように生検結果が陰性，手術標本で初めて扁平上皮癌

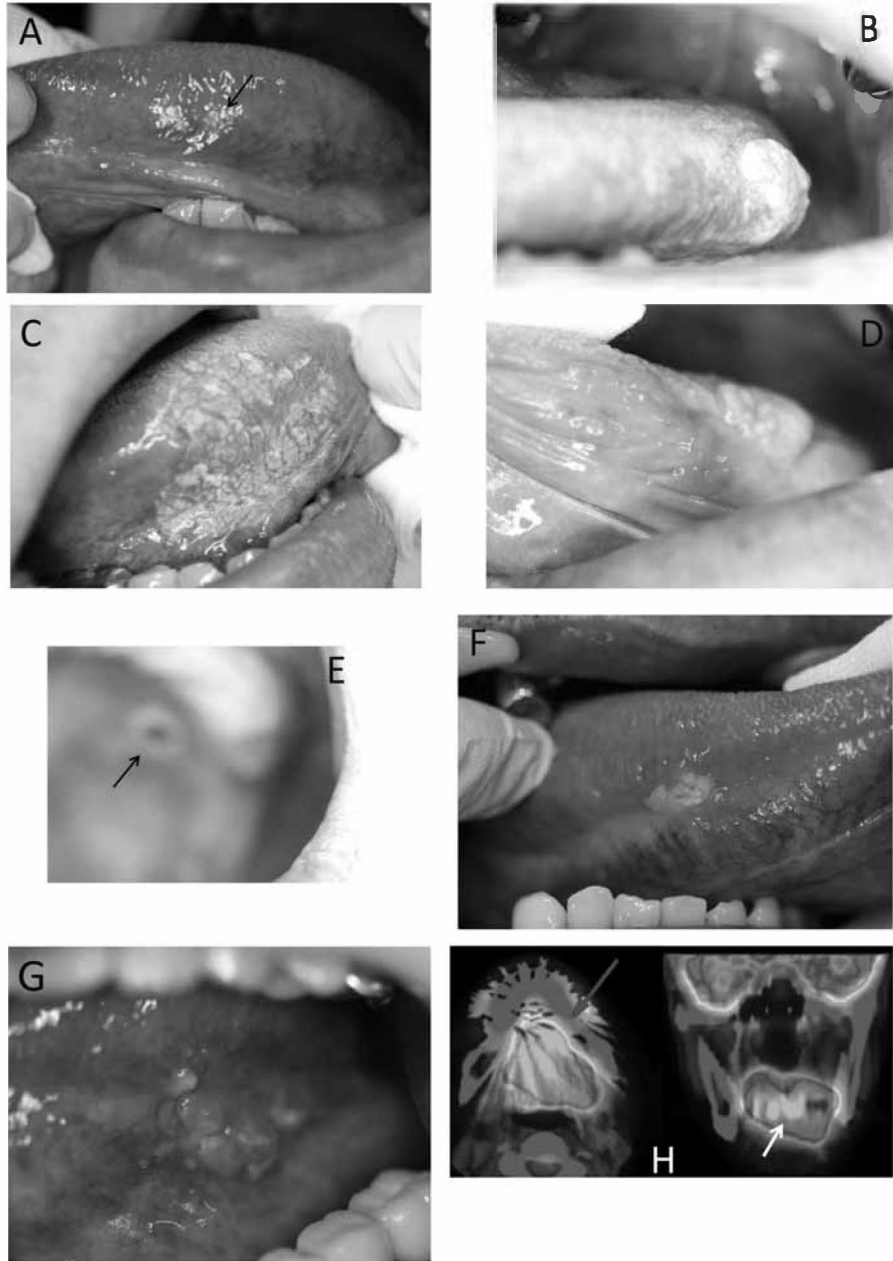


図1 症例1から症例7の口腔所見と症例8のPET所見
A：症例1，B：症例2，C：症例3，D：症例4，E：症例5，F：症例6，G：症例7，
H：症例8（初診3ヶ月後のPET所見，正中を超えた強い集積を示す）。

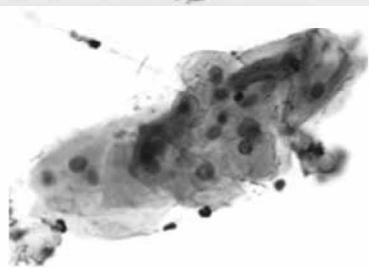
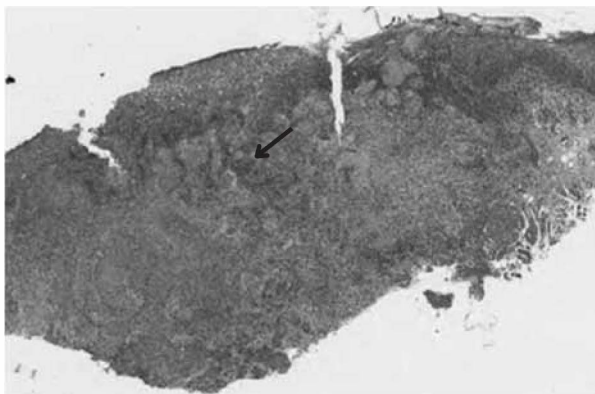


図2 症例1

細胞所見：異型扁平上皮、良悪判定困難。
組織所見：潰瘍形成の下方で腫瘍胞巣がみられる。採取部位と採取深度の再考で陽性検体が採取される可能性がある。

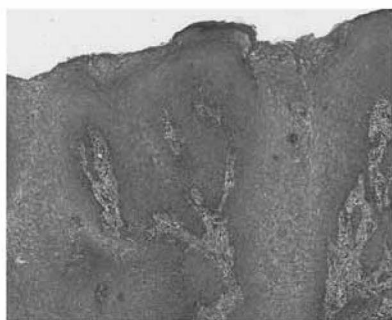


図3 症例2

細胞所見：異型扁平上皮、良悪判定困難。
組織所見：表層は錯角化が亢進し、腫瘍は筋層に湿潤性に増殖している。細胞診の検体採取は難しい。

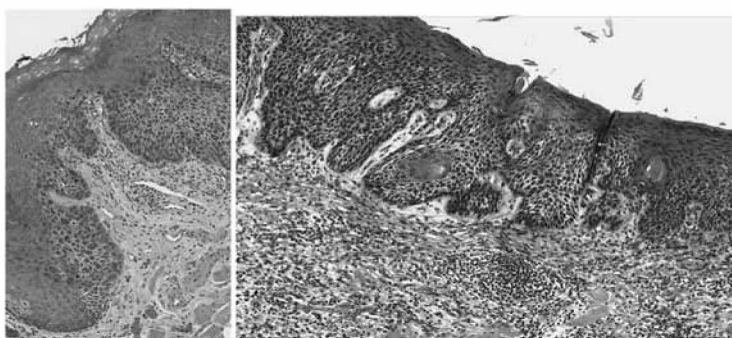
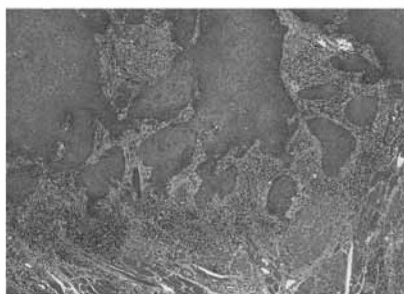


図4 症例3（細胞診陰性）

生検所見（左）：錯角化が著しく亢進しており下方で異型扁平上皮が密在性に増殖している。手術組織（右）：浸潤性増殖像を示す。錯角化層の様態からは細胞診の検体採取は困難なことが示される。

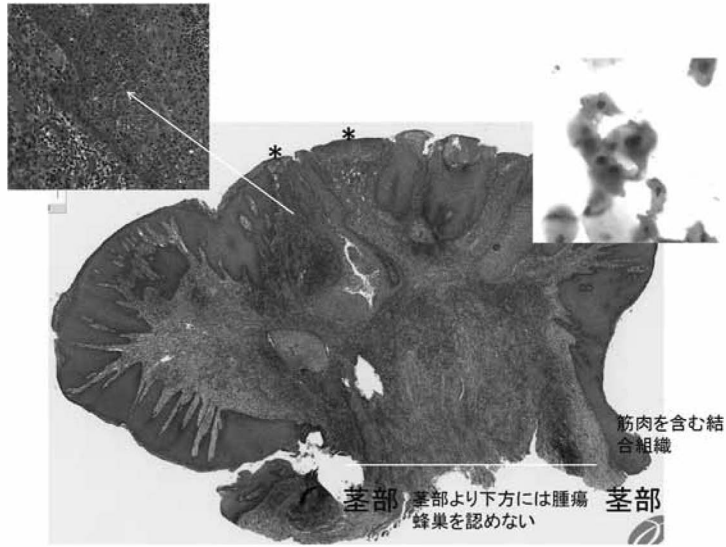


図5 症例4

細胞所見：扁平上皮癌疑陽性。

組織所見：有茎性腫瘤内で浸潤性に増殖。一部潰瘍形成のため有効な検体採取ができたものと思われた。*潰瘍



図6 症例5

細胞所見：扁平上皮癌疑陽性。

組織所見：異型扁平上皮が浸潤性に増殖。

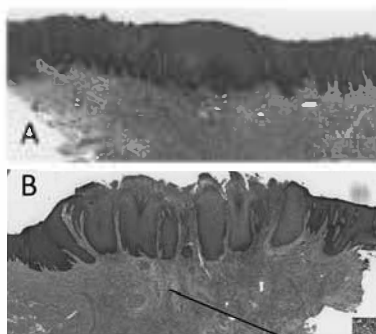


図7 症例6

細胞所見：異型扁平上皮，良悪判定困難。

組織所見：生検では上皮異型 (-) (A)，手術組織では筋層浅層にとどまる扁平上皮癌 (B) と診断された。3ヶ月の期間に癌化した可能性も否定できない。

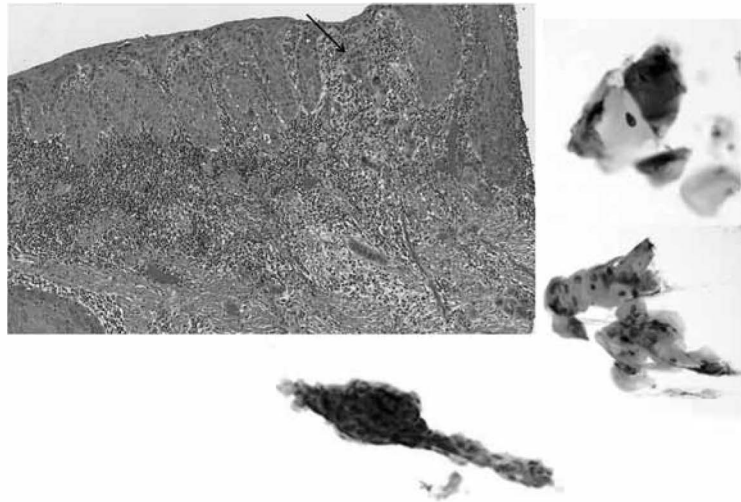


図8 症例7

細胞所見：異型扁平上皮，良悪判定困難。

組織所見：異型扁平上皮の浸潤性増殖像。検体採取の仕方によっては陽性が得られた可能性がある（→の箇所）。

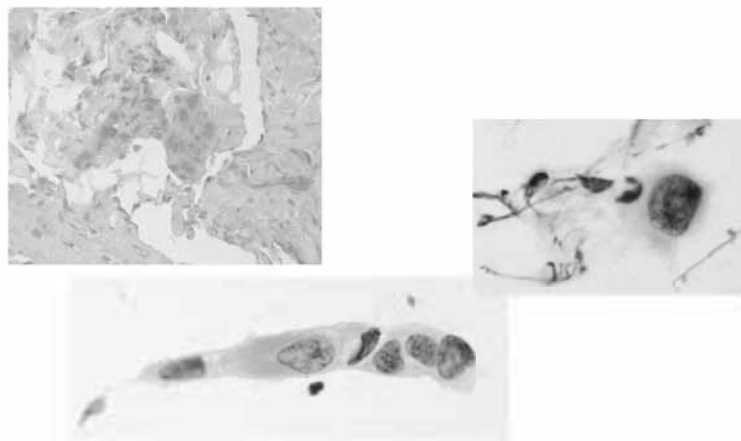


図9 症例8

細胞所見：悪性，推定組織型扁平上皮癌。

組織所見：扁平上皮癌疑い。扁平上皮（核異型）が少量のため断定できず。舌全体が潰瘍形成なく硬結していたため検体は切開・剥離して深部より採取した。

の診断が得られる例も経験されることから，異型性（度）の分類にかかわらず病理検査科スタッフと病態情報を共有して病態の変化に対応することが必要であると考え。

口腔上皮異型細胞の経過と多様性

口腔扁平上皮癌に対する口腔細胞診は簡便かつ安価なスクリーニング検査として普及が拡大しており⁷，最近では本邦でも歯科医院向けの入門書が発行されている⁸。しかし，角質細胞層で錯角化亢進を呈する例では陰性となる可能性は高く（症例2, 3, 6），また，時の経過とともに扁平上皮癌の病態に移行すると思わ

れる例も経験される（症例2, 3, 5, 6）。今回の提示した症例で注目したいのは細胞診陰性例（症例3），1年6ヶ月の経過観察中判定困難と陰性を繰り返した例（症例2），細胞診判定困難なため生検を実施したが悪性所見は認められず，3ヶ月後に臨床像から判断して手術を行い組織検査の結果扁平上皮癌と診断された例である（症例6）。当科では細胞診や生検での陰性例に対する手術適応は，臨床像の微妙な変化に対する臨床的蓋然性を判断基準としている。すなわち，口腔細胞診の有用性を更に高めるにはスクリーニング検査という概念にとどまらず，口腔上皮異型の臨床像の

微妙な変化に直ちに対応できる臨床経験と治療体制が重要であることが強調される。

角質層の様態と細胞診および稀な症例の細胞診

症例を詳細に観察してみると、症例2, 3, 6は上述の如く錯角化が亢進しており、OG好性角化異型細胞の出現から扁平上皮癌の診断へと導こうとする検鏡手法⁵は、これらの症例では難しいと思われた。また、前述の症例6のように、細胞診では判定困難、生検結果は陰性、手術標本で扁平上皮癌と診断される例があり、診断には口腔上皮異型度の経時変化を念頭におく必要があると思われる。すなわち細胞診のタイミングと口腔扁平上皮癌への移行の時間的配慮も必要であるとなる。症例4は左側舌縁部に当該第1大臼歯舌側咬頭鋭縁の接触刺激による線維腫の被覆粘膜の一部に扁平上皮癌が発癌したものと推定される極めて稀な例であった。この症例4と症例5は症例2, 3, 6と異なり潰瘍形成を起こしていたことが疑陽性と診断され得る細胞が採取できたものと考えられた。症例8はスキーンラス⁹の病態をとり極めて単期日で発育増大したもので、舌癌としては例を見ない病態であった。症例8からは、症例によっては生検時に創の深部からも同時に細胞診を行うことの重要性が示された。

口腔上皮異型度に対する生活習慣および社会生活環境からの視点

一方、喫煙、糖尿病、高血圧症、アルコール性肝炎等の口腔癌のリスク因子¹⁰をもつ例（症例2, 症例4, 症例5, 症例6）では、上皮異型度にかかわらず扁平上皮癌への移行の可能性を念頭に置かなければならない。すなわち、これらの患者に対しては、口腔局所の単期日のスクリーニング検査にとどまらず、生活習慣に対する継続的な管理指導と十分な観察が必要となる。この点については本邦では歯科特定疾患療養管理の対象に口腔の悪性腫瘍とともに前癌病変の口腔白板症⁶も保険収載されており¹¹、この療養管理指導は上皮異型→扁平上皮癌への移行の予防という点で大きな意義がある。しかし、症例1, 症例3, 症例7のように既知の口腔癌のリスク因子¹⁰に乏しい例がみられ、これらの例ではサイコオンコロジー領域から患者個人の社会生活環境要因への配慮が必要となるのではないだろうか¹²。これらの要因が口腔扁平上皮癌発癌におけるエピジェネティックな異常にどの程度関係するかは別として、病巣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知られてい

る¹³。

なお、本院では細胞診報告書（所見と判定結果が記載）とともに陰性および判定不能以外の症例ではその細胞像が電子カルテ上に反映されており、症例ごとにその細胞形態を閲覧できる。このため再検を必要とする例では担当医はその細胞像を参考に臨床像を再度見極めてより適切な検体採取を試みることができる。この院内環境も担当医と病理検査科スタッフとの情報共有として機能しており、今後も症例を重ねるごとに本院における口腔細胞診の有用性が更に向上することが期待される。

結 語

自験例から細胞診判定困難や陰性例でも口腔扁平上皮癌が潜在している可能性を示し、陰性でも臨床所見の変化に即応した組織検査が必要であること、一方では生検では確定診断困難、細胞診で陽性が明らかになった例も提示した。これらから口腔細胞診は単発のスクリーニング検査にとどまらず、症例ごとの病理所見への理解を基に病理検査科と相互に情報共有した対応がその有用性を更に高めることを述べた。

付記：本稿では適宜、所見用語としての「異型」を「異形」と区別して用いた。

参考文献

1. 矢田直美, 松尾 拓: 口腔細胞診の現状—口腔癌の早期発見に向けて—. 口腔腫瘍, 2020. 32: 207-217
2. Tumours of the oral cavity and mobile tongue. In el-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T. Stootweg PJ, editors: WHO classification of tumours of the head and neck. 4th. IARC Press Lyon, 2017
3. Schroeder H E: Oral Strukturbiologie Entwicklungsgeschichte, Struktur und Funktion normaler Hart- und Weichgewebe der Mundohle. Georg Thieme, Stuttgart, 1976, pp301-339
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例の初期口腔癌の例. 中津年報, 2019. 30: 231-237
5. 田中陽一: 口腔細胞診のポイント前編 細胞診で、口腔がんを早期に発見するために. March 2021 White paper
6. Lucas R: Leukoplakia and white lesions of the oral mucosa: Pathology of tumours of the oral tissues 4th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Merbourne and New York, 1984, pp111-119
7. McRae M P, Modak S S, Simmons G W, et al:

- Point - of - care oral cytology tool for the screening and assessment of potentially malignant oral lesions. *Cancer Cytopathol*, 2020.128: 207-220.
8. 田沼順一, 松坂賢一: 口腔がん早期発見のための口腔細胞診入門 歯科医院で取り組むLBC. 医歯薬出版, 東京, 2020
 9. Zollinger H U: Geweblich unspezifische Karzinome; Pathologische Anatomie Band I Allgemeine Pathologie. Georg Thieme, Stuttgart, 1975, pp339-340
 10. Verhulst M J L, Loos B G, Gerdes V E, et al: Evaluating all potential oral complications of diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019. Published online Feb 18. doi: 10.3389/fendo.2019.00056
 11. 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
 12. Moraes LJ, Miranda MB, Loures LF, et al: A systematic review of psychoneuroimmunology-based interventions. *Psychol Health Med*, 2018. 23(6): 635-652
 13. Afrisham R ,Paknejad M, Soliemanifar 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.

Case consideration: Actual significance of oral cytology

Masaaki Takita¹, Noriyoshi Nishikawa¹, Shinya Takahashi¹,
Hiroyuki Kyomoto¹, Takehiko Ikeya² and Hideo Senzaki²

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

Eight examples of oral squamous cell carcinoma are presented to consider oral cytology. Seven cases were judged as negative, difficulty, and/or suspected positive by cytology, and one case be could not clarified histologically but was judged as squamous cell carcinoma-positive by cytology. Oral cytology is useful for not only screening, but also a follow-up method to monitor changes in each patient's oral condition. Clinical information sharing with cytologists and doctors is necessary to promote more effective cytological examination. The possibility that its utility has improved was described.