



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	一般歯科診療所における口腔擦過細胞診：口腔がん早期発見に向けて
Author(s)	北村, 哲也
Citation	北海道歯学雑誌, 42, 13-18
Issue Date	2021-09-15
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/82748
Type	journal article
File Information	42_03.pdf



最新の歯学

一般歯科診療所における口腔擦過細胞診～口腔がん早期発見に向けて

Oral exfoliative cytology in general dental practice for early detection of oral cancer

北海道口腔病理診断所
北 村 哲 也

は じ め に

口腔がんは希少癌で、一般開業歯科医師は一生のうち1回か2回しか遭遇しないといわれていたが、がん情報サービスの統計によると2017年の口腔咽頭癌罹患患者数は12年前と比較すると2倍に上昇し、死亡者数も増加の一途を辿っている。この事実は一般の方はもちろん歯科医療関係者にもあまり知られていない。

筆者は口腔病理診断医として口腔がんの診断を長年行い、多くの口腔がんに接してきた。どうしてここまで放置したのか、もっと早く手術できなかったのかと残念に思う症例をしばしば経験する。口腔は直視・直達できる臓器にも関わらず、なぜ口腔がんは早期に発見されないのか？進行がんの経過を探ると、2つの原因がみえてくる。1つは患者が自覚してから医療機関を受診するまでに時間を要していること、2つ目は一般歯科診療所から高次医療機関への転院に時間を要していることである。

口腔がんを考慮すべき患者が一般歯科診療所に来院した場合、強く疑わせるのであればもちろん早急に高次医療機関へ紹介しなければならないが、そうでない場合は投薬・経過観察が、あるいは良性病変、炎症性病変と判断されてなんらかの処置が行われることが多い。しかし、臨床経過を回顧的にみると、この経過観察期間や誤った処置が患者予後の分水嶺となったであろうケースに多々遭遇する。口腔がんは、進行癌であれば視診での診断が容易であるものの、早期癌を視診のみで確信的に診断することは熟練した口腔外科医でも困難である。加えて、口腔がんの検査・診断する方法が十分に普及していない。そこで本稿では、一般歯科診療所でも口腔がんの早期発見が可能で、近年広がりを見せつつある口腔擦過細胞診、特に液状化細胞診についてご紹介する。

口腔がん早期発見の遅れ

本邦では年間百万人以上が癌に罹患するが、このうち口

腔咽頭癌は約22000人と必ずしも多くはない¹⁾。しかし、口腔は摂食・嚥下・呼吸など人間としての基本的な機能を司ることに加え審美的に非常に重要な器官で、口腔がんはこれらの機能性、審美性を容易に障害する重篤な疾患である。また、顔貌の変形や摂食困難に起因する心理的・社会的苦痛から口腔がん患者は自殺率が高いというデータもある²⁾。本邦での口腔咽頭がんの罹患患者・死亡者数・死亡率の推移をみると、罹患患者数および死亡率が上昇していること、特に近年は罹患患者数の上昇傾向が顕著であることがわかる(図1)。また、死亡者数の推移を先進諸外国と比べると^{3,4,5)}(図2)、日本の死亡者数の増加傾向は特に高い。これらグラフは、日本の口腔がん対策が諸外国に比べ遅れていること、と同時に、口腔がんの死亡率は減少させることが可能であることを示している。なお、2015年度の日本の死亡率(死亡者数/罹患患者数*100%)は34.3%で、イギリスの30.1%まで下げることができれば約1000人の、アメリカの22.5%まで下げれば約2700人の口腔咽頭がん患者の命を救うことができる計算になる。

次に、口腔がんのステージ別の疾患特異的生存曲線を示す⁶⁾(図3)。ステージ(病期)とはがんの大きさを示すT分類に、所属リンパ節転移と遠隔転移を加味して評価した分類である。これをみると、癌が小さく転移がなければ患

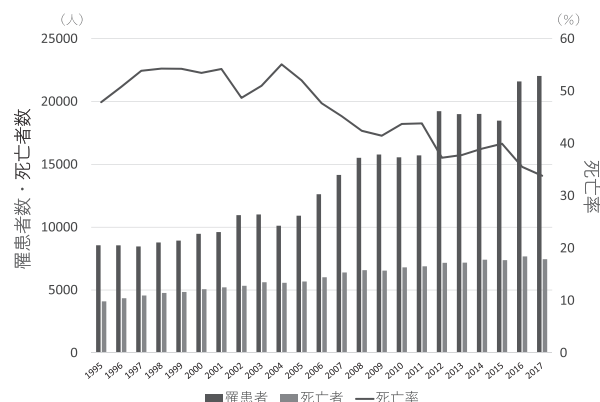


図1 口腔・咽頭がんの罹患患者数、死亡者数、死亡率の推移

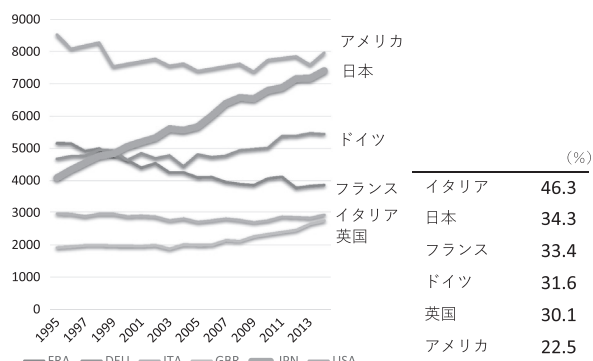


図2-1 口腔咽頭癌死亡者数推移 (1995-2014) 図2-2 各国の死亡率 (2015)

図2 先進諸国における口腔咽頭癌の死亡者数・死亡率

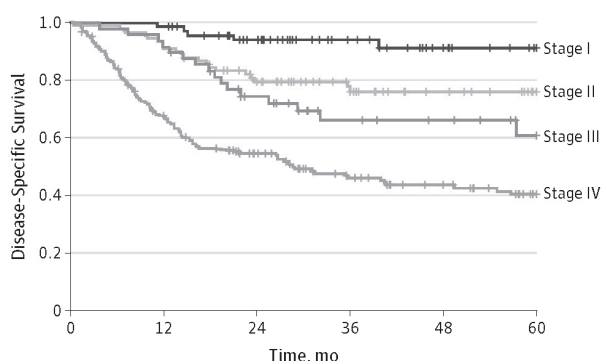


図3 口腔がんのステージ別の疾患特異的生存曲線 (参考文献6改変)

T分類	腫瘍長径	%
T1	2cm以下	27.5
T2	2~4cm	35.8
T3	4cm以上	9.4
T4	4cm以上かつ周囲浸潤	27.3

表1 口腔がんの大きさの分布

者の予後は非常に良いが、進行癌あるいは転移を伴った癌は予後が著しく悪くなることを示している。つまり、早期癌のうちに治療を開始すれば生存率は高く、当然のことながら切除範囲が小さいため機能的・審美的障害も少ない。がんが浸潤性に増大すると正常組織は破壊される。どれだけ奏効率が高い抗癌剤や治療法が開発されたとしても、破壊された正常組織は戻らない。つまり、早期発見は、命だけでなく正常な組織とその機能を守るために何よりも重要であることがわかりいただけると思う。なおアメリカで口腔がんの死亡率が低い原因は、早期発見・早期治療がなされていることが理由といわれている。

では、実際に口腔がんはどのぐらいの大きさとで切除されているのであろうか。T分類は癌の最大径と浸潤程度に基づいた分類で、その分布を図に示す⁷⁾ (表1)。概略的にはT1は長径が2 cm以内、T2は2 cmから4cm、T3は4 cm以上、T4は4 cm以上で顎骨皮質骨を貫通する腫瘍である。

驚くべきことに、口腔がんの36 %は4 cm以上の大きさ (T3, T4) に達しており、2 cm以下で切除されるのはわずか27 %である。上顎中切歯の歯冠近遠心幅径値は平均8.6 mm、上顎第一大臼歯が10.5 mm⁸⁾であることから、口腔内の2 cmは十分に大きいこと、4 cmを超えると巨大な病変であることは想像に難くない。なお、癌は安全域を設けて切除することから、5 mmの安全域を設ければ4 cmの癌は長径5 cm、1 cmの安全域であれば6 cmの大きさとで切除されることになる。

これらのデータは、口腔がんは早期発見・早期治療が重要であるにもかかわらず、現状はそれが達成されておらず、がんが大きくなるまで放置されていることを示している。口腔は他の臓器と異なり直視・直達できる臓器で早期発見が比較的容易である、はずである。口腔内にがんが生じてから進行がんに至るまでの過程、すなわち、①患者さんが医療機関を受診するまでの期間、②一般歯科から高次医療機関に紹介するまでの期間、これら2つの期間の短縮化が口腔がんの早期発見・早期治療のカギとなる。

口腔がんの特徴

口腔がんには大きな5つの臨床的特徴がある。①硬結、②白斑・紅斑、③痛みに乏しい、④形が不整形、⑤形が非対称性である。①硬結とは組織が硬くなる、いわゆるしこりである。②白斑・紅斑とは口腔粘膜の表面が白くあるいは赤く変色した状態である。③の痛みに乏しいことは、早期受診を遅らせる大きな要因といえる。④、⑤は癌の形状に関するもので、形が不整で非対称性である。口腔がんと間違いやすい疾患の1つにアフタ性口内炎が挙げられる。通常、アフタ性口内炎は類円形で、周囲に紅暈がみられ、約2週間で治癒する。口腔がんとは異なり口内炎は硬結は触れない。また、口内炎の場合は毎回異なる場所に生じることも口腔がんとは異なる点であることを知っておきたい。しかし、これらの特徴を知っていても早期癌を識別することは簡単ではない (図4)。

一般歯科診療所の対応

口腔がん患者が初めて医療機関を受診するまでの期間を短縮化するためには、一般の方への口腔がんの啓蒙が大切な役割の1つである。特に、口腔がんは痛みに乏しいこと、2週間治らない口内炎は癌の可能性があること、の2つを知って頂くことは重要である。

2020年6月、舌がんを口内炎と診断し病院へ転送しなかったとして、遺族が歯科医院に対して損害賠償を求めた訴訟で、京都地裁は歯科医院の過失を認めて賠償金の支払いを命じた^{9, 10)}。裁判例には、一般歯科診療所で口内炎の診



図4 早期癌の肉眼像

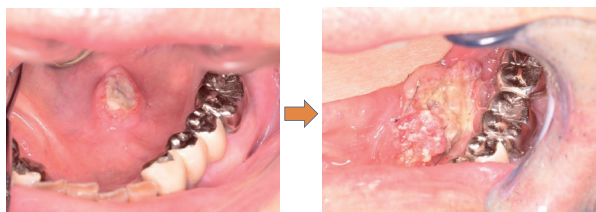


図5 3週間で急激に増大した口腔がん

断のもと処置と経過観察が2ヶ月行われ、治癒しないことから高次医療機関を受診したところ舌がんであることが判明、初診時には少なくとも長径1cm程度の白斑があったと考えられる、と記載されている。一般開業歯科医師は口腔がんに見慣れていないが、この判例からは歯科医師が求めている社会的責任が垣間見える。

一般歯科診療所での対応をみると、「とりあえず」軟膏や抗生剤を処方し、しばらく経過観察されることが多い。経過観察中に病変が消失あるいは小さくなれば炎症性の病変、大きくなればがんの可能性と判断し高次医療機関を紹介する。前述の裁判ではこの経過観察の是非が問われた。

一般歯科医院から高次医療機関へ転院した患者は、直ちにがんを切除されるわけではない。通常、高次医療機関で手術を受けるまでには、CT、MRIなどの画像的検索や生検による組織型の決定、抗凝固剤や抗血小板剤など手術の妨げとなる薬剤の休薬など、ある程度の期間が必要である。がんはがん細胞が分裂することで増大することから、進行癌はねずみ算式に増殖が早くなる。癌は増殖が早くなる進行がんに移行する前に切除されることが望ましく、進行がんに移行する前に高次医療機関へ紹介する、のでは遅い。写真は生検後3週間で急激に増大した癌の肉眼写真である(図5)。3週間早く高次医療機関へ紹介されていれば、左写真の大きさで切除された可能性もある。高次医療機関における手術に向けての準備期間は必須となることから、早期治療を達成するためには一般歯科医院で経過観察の期間は可能な限り短縮する必要がある。

口腔細胞診について

口腔擦過細胞診はブラシや綿棒等で参加することによって粘膜表面の細胞を採取する方法で、簡便で侵襲が少ないという利点がある。口腔細胞診の歴史は古く、1949年には

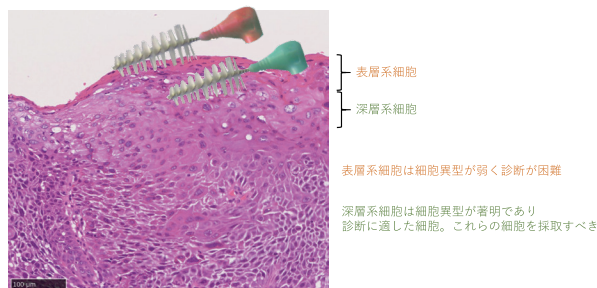


図6 擦過すべき細胞(粘膜上皮HE染色)

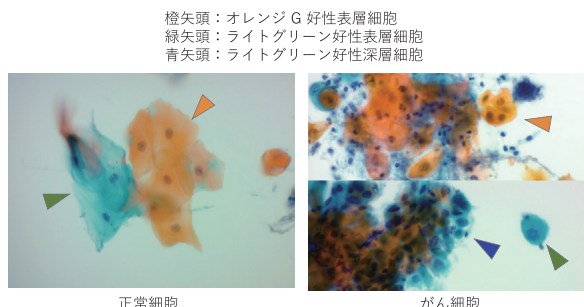


図7 パパニコロウ染色

Herman MedakによってAtlas of Oral Cytologyが発刊されている¹¹⁾。口腔擦過細胞診の手技は、口腔から採取された細胞をガラスプレパラートに塗抹し直ちに95%アルコールで固定する。しかし、不慣れた歯科医にとっては、従来法と呼ばれるこの方法は手技が煩雑であることに加え、歯科診療所にガラスプレパラートを備えていないことが多くほとんど普及しなかった。近年、液状検体細胞診(Liquid-based cytology: LBCと略す)が開発され、口腔擦過細胞診は大きく前進した。これは採取された細胞を固定液の中に浸漬する方法である。その後は自動染色機が標本作製することから、採取者によらない均一な標本が作成される。また、LBCによって手技が簡便になっただけでなく、従来法の大きな問題点であった採取される細胞量の少なさが改善され、診断精度が向上した。

口腔擦過細胞診の主な目的は、口腔がんを早期発見あるいは否定するためである。実際に一般歯科医院で口腔擦過細胞診を使用されている先生方が挙げるメリットは以下のとおりである。①細胞診の結果を添付することで、一般開業歯科医師が躊躇なく高次医療機関へ紹介できる、②癌が疑われる場合は、患者が高次医療機関を受診する大きなモチベーションとなり、受診が早くなる、③癌が否定的であった場合は、科学的な裏付けによる結果ゆえ患者も歯科医師も安心を得られる、④高価な機器が不要で手技が簡便である。

細胞診が特に適した状況は、①高次医療機関までが地理的・時間的に遠い地域に位置する一般開業歯科診療所、②外出が困難な患者への訪問診療、③癌術後の経過観察、④がん

	新報告様式	従来のクラス分類	次を取るべき手法
NILM	(Negative for intraepithelial lesion or malignancy) 正常及び反応性あるいは上皮内病変や悪性腫瘍性変化がない	Class I ~ II	経過観察 生検
OLSIL	(Oral low-grade squamous intraepithelial lesion or low-grade dysplasia) 低異型度上皮内腫瘍性病変あるいは上皮異形成相当	Class II b~III	生検 切除生検
OHSIL	(Oral high-grade squamous intraepithelial lesion or low-grade dysplasia) 高異型度上皮内腫瘍性病変あるいは上皮異形成相当	Class III b~IV	切除生検 癌に準じた処置
SCC	(Squamous cell carcinoma) 扁平上皮癌	Class V	切除生検 切除

表2 細胞診判定

化の可能性がある扁平苔癬などの口腔潜在的悪性疾患の経過観察、などが挙げられる。もちろんこの4つ以外の診療にも口腔擦過細胞診は有用と考える。

口腔細胞診の手技

細胞診は一般的に、組織表面から細胞を採取する擦過細胞診と、皮下組織あるいは粘膜下組織に針を刺入して細胞を採取する穿刺細胞診に分類される。口腔がんの90%以上は表層の粘膜上皮から生じる扁平上皮癌であるため擦過細胞診が適用される。細胞採取には歯間ブラシや綿棒が用いられるが、綿棒よりも歯間ブラシの方が細胞採取量が多いため当院では歯間ブラシを推奨している。採取された細胞は専用LBC細胞固定液に浸漬する。現在、数社がプレパラート標本を自動作成するLBC標本作製機器を販売しており、それに対応した各社の専用細胞固定液を使用する。細胞固定液は各社微細な違いがあるが、主な成分は60%以下のメタノールがベースであり、ゆうパックでの輸送が可能である。なお、メタノールは毒劇物取締法上の劇物であるが、純物質のみが劇物に該当するので、固定保存液のように希釈されたものは規制の対象外となる。

細胞を口腔粘膜から採取する際には、病変を広い範囲でやや強めに擦過する。口腔がんあるいは上皮異形成（いわゆる前癌病変）では、細胞異型は深層側（基底層側）の細胞により明瞭に観察されるため、確実な診断を行うためにはある程度深層系細胞が採取されることが望ましいから、口腔擦過細胞診で細胞を採取する際にはやや強めに擦過しなければならない（図6）。

口腔細胞診では通常パパニコロウ染色が用いられる。細胞固定液からガラスプレパラートまで1時間足らずで自動染色装置が行う。通常、口腔粘膜から採取された細胞は、オレンジ色に染色される最表層側の細胞（オレンジG好性表層細胞）と淡い緑色に染色される表層細胞（ライトグリーン好性表層細胞）として観察される（図7）。潰瘍などがある場合は、小型の深層細胞（ライトグリーン好性深層細胞）が採取される。診断医は核の形態、大きさ、クロマ

チンの染色性、細胞質の厚み、細胞外形の形態、細胞の多様性などを観察し悪性かどうかを判断する。口腔は機械的、化学的、温度的、細菌性刺激の影響を受けやすく、これらによって細胞の形態が変化する。高度な刺激による反応性細胞形態変化は、悪性化による形態変化と類似することがあり観察には注意を要する。

細胞診の判定

口腔細胞診の判定は、子宮頸部で発達したパパニコロウ分類あるいはクラス分類が長年用いられてきた。しかし、癌の発育過程が子宮頸部と異なる口腔には不向きであることに加え、従来のクラス分類のクラス2あるいはクラス4に曖昧な点が多かったことや、クラス2とされた症例に癌が少なからず包含されていたことが問題であった。これらを是正するために2015年に細胞診ガイドラインが発刊され、新たな新報告様式が紹介された¹²⁾。

この報告様式では、はじめに細胞量や染色性を判定し検体が適正か不適正かを判断される。これまでは、細胞数が少ないあるいは観察困難な標本でも半ば無理やり診断せざるを得なかったが、正確な診断が困難な標本は検体不適正と判定することが可能となった。検体が適正と判断されると主に図に示した4つに分類される（表2）。また、新分類がクラス分類と大きく変わったことは、次を取るべき手法の選択の指針を示したことである。つまり、細胞診の結果がNILMであれば、一般開業歯科診療所で経過観察を基本とし、必要あらば高次医療機関へ紹介すること、OLSIL、OHSIL、SCCであれば直ちに高次医療機関に紹介することが推奨されている。

口腔擦過細胞診の精度

筆者が行なった細胞診と組織診との比較検討について図に示す（表3）。細胞診を行った373例のうち、全ての症例で組織診は行っておらず、4ヶ月以内に臨床的に治癒あるいは改善したものは良性病変と判断した。また、臨床的に

細胞診		組織診		
結果	件数	良性	悪性	悪性の割合
NILM	251	246	5	2.0%
OLSIL	79	58	21	27%
OHSIL	22	4	18	82%
SCC	21	0	21	100%
	373	308	65	

表3 細胞診と組織診断の比較

明らかに悪性であったが、患者が治療を拒否した症例は悪性病変とした。373例のうち良性病変は308例、扁平上皮癌あるいは上皮異形成などの悪性病変は65例であった。65例のうち60例は細胞診でOLSIL以上と判定していたことから、感度は92%、良性病変308例のうち246例はNILMと判定したことから特異度は80%であった。つまり、口腔擦過細胞診によって口腔がんの90%以上はスクリーニングすることが可能であることが明らかとなった。

ただし、口腔擦過細胞診の判定にはいくつかの注意点がある。1つは感度が100%ではないため、NILMであっても必要あらば高次医療機関へ患者を紹介する柔軟な対応が求められる。また、細胞診は採取時の細胞の形態を判断しているに過ぎず、将来的に悪性病変へと変化することも考慮にいたした上で定期的に経過観察する必要がある。また、病因がはっきりと特定できないなら一度は高次医療機関への対診も考慮する。なお、口腔擦過細胞診は表面の上皮の細胞について形態的に判断するため、例えば血管腫や血管肉腫などの上皮下組織から生じた病変に対しては判定できない。

結 語

細胞診は簡便で侵襲が少ない検査である。筆者は口腔擦過細胞診を普及させるため、歯科医師会や勉強会、研究会での講演、オンラインセミナーを行ってきた。セミナー後初めて細胞診をされた先生の多くは、その簡便さを実感していただいている。実際に一般歯科診療所で口腔細胞診によってがんが見つかり、その先生方は特に有用性を感じているようである。私事であるが、昨年舌の違和感を自覚し口腔がんを心配した親族がいた。偶然にも私が伊丹空港での乗り換えがあったため、その時間に空港に来てもらいロビーで細胞診を行った。数日後に出た診断結果は幸いにも陰性で、それを伝えた際に、心配から開放された当人の喜びは想像以上であった。口腔がんをみつけるだけでなく、科学的に否定できることは口腔擦過細胞診の大きな利点である。そして、細胞固定液とブラシさえあれば場所を選ばず細胞を採取することも特筆すべき点である。一方で、口腔がんは希少癌であるためかどこか無関心な一般開業歯科医師も少なからず存在する。しかし、口腔がん患者は必ず存在し、治療開始の遅れはその方の日常、人生を大きく変化させることを是非知っていただきたい。また、

一般の方への啓蒙も歯科医師が担うべき重要な責務であろう。口腔擦過細胞診はLBCの登場で大きな変換点を迎えた。今後、日常診療に於いて口腔細胞診が口腔がんの早期発見・早期治療の一助となれば口腔病理医、口腔細胞診専門歯科医師にとってこのうえない喜びである。また、本誌面では全てをお伝えすることは困難であるため実際の手技などはお問い合わせ頂き、また各種勉強会やセミナーなどにお声かけいただければ幸いである。

お問い合わせ：info@hokkaido-oral-pathology.jp

参 考 文 献

- 1) 国立がん研究センター がん情報サービス
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pre_d.html
- 2) Nosayaba Osazuwa-Peters, Matthew C Simpson, Longwen Zhao, Eric Adjei Boakye, Stephanie I Olomukoro, Teresa Deshields, Travis M Loux, Mark A Varvares, Mario Schootman: Suicide risk among cancer survivors: Head and neck versus other cancers. Cancer 124: 4072-4079, 2018.
- 3) WHO European Health information gateway
https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfamdb_515-deaths-malignant-neoplasm-of-liporal-cavitypharynx/visualizations/#id=30553
- 4) NIH Cancer Stat Facts
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>
- 5) Pedro Diz, Marco Meleti, Márcio Diniz-Freitas, Paolo Vescovi, Saman Warnakulasuriya, Newell W Johnson, Alexander Ross Kerr: Oral and pharyngeal cancer in Europe: Incidence, mortality and trends as presented to the Global Oral Cancer Forum: Transl Res Oral Oncol. 2. doi:10.1177/2057178X17701517. 2017
- 6) Ching-Chih Lee, Chien-Yu Huang, Yaoh-Shinag Lin, Kuo-Ping Chang, Chao-Chuan Chi, Ming-Yee Lin, Hsing-Hao Su, Ting-Shou Chang, Hung-Chih Chen, Ching-Chieh Yang: Prognostic Performance of a New Staging Category to Improve Discrimination of Disease-Specific Survival in Nonmetastatic Oral Cancer: JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. Apr 1; 143(4):395-402, 2017.
- 7) 頭頸部癌取り扱い規約 第6版 金原出版株式会社 2018.
- 8) 飯田 忠夫, 相馬 邦道, 三浦 不二夫: 歯冠近遠心幅径値の分布型について 多数標本に基づく検討: 第1報: 口腔病学会雑誌 52 巻3号 p. 545-557. 1985.
- 9) 京都地裁令和2年6月24日 (Westlaw Japan 文献番

- 号 2020WLJPCA06246009)
- 10) 京都新聞
<https://www.kyoto-np.co.jp/articles/-/290778>
- 11) Herman Medak, Elizabeth A McGrew, Paul Burlakow, Richard Tiecke: Atlas of Oral Cytology: January 1, 1949
- 12) 細胞診ガイドライン5 消化管 金原出版株式会社 2015