口腔癌の頸部リンパ節転移に関する 臨床的・病理組織学的検討

篠原正徳* 嶋田誠* 原田猛*
竹之下康治* 岡増一郎*

論文要旨

原発巣の組織学的悪性度より転移リンパ節での腫瘍の病態を推測しえるか否かについて検討すべく、原発巣生検材料での腫瘍の浸潤様式と転移リンパ節での腫瘍の浸潤様式ならびに増殖進展様式について検索した。その結果、原発巣の浸潤様式程度は症例あたりの転移リンパ節個数、転移リンパ節での腫瘍の浸潤様式、節外浸潤頻度と強く関連し、予後判定因子として重要であることが示唆された。特に高度浸潤型では転移巣での発育も早く、節外浸潤しやすい傾向がみとめられた。また、頸部リンパ節転移巣の治療法決定に際しても重要な指針になりえると考えられた。

Key words: 口腔扁平上皮癌 (oral squamous cell carcinoma), 頸部リンパ節転移 (cervical lymph node metastasis), 浸潤様式 (mode of invasion), 組織学的悪性度 (histological grading of malignancy)

緒言

頸部リンパ節転移の有無は、口腔癌の予後を左右する重要な因子である。それ故、原発巣の所見より頸部リンパ節転移の可能性を予測することは臨床上大切であり、この目的でこれまでに多くの研究がなされてきた¹⁻⁹⁾。そして、腫瘍の形態、細胞学的悪性度、組織学的悪性度などが頸部リンパ節転移や局所再発と相関性があることが示唆されてきている¹⁻⁹⁾。しかし、頸部リンパ節転移巣の術前治療法を決定する目的で、生検時の原発巣の組織学的所見より、転移巣での腫瘍の発育様式を検討した報告¹⁰⁾は少なく、未だ治療の指針となしえる十分な知見は得られていない。

今回われわれは、この点に着目し、原発巣の組織学的悪性度より転移リンパ節での腫瘍の病態を推測しえるか否かについて検討すべく、原発巣生検材料での腫瘍の浸潤様式と転移リンパ節での腫瘍の浸潤様式ならびに増殖進展様式について検索し、両者の関連性について比較検討した。さらに、これらの結果より、頸部転移リンパ節への適切な治療法選択の可能性について併せ検討したので報告する。

対象と方法

対象は当科にて治療を行なった口腔扁平上皮癌一次症

例60例（男性43例、女性17例）である。なお、これらの症例には、転移巣への放射線照射や制癌剤投与などの治療がリンパ節での腫瘍の浸潤増殖様式の判定に影響していると考えられた症例は含まれていない。発症部位は舌27例、下顎歯肉11例、上顎歯肉5例、頬粘膜5例、口底11例、口唇1例である。これらの症例を頸部リンパ節転移の有無によって一次転移症例、後発転移症例、非転移症例に分類し、検討した。なお、非転移症例は治療後1年以上経過して転移の認められていない症例とした（表1）。

組織学的検索にあたり、腫瘍宿主境界線における腫瘍の浸潤様式は山本・小浜の分類¹¹⁾を用いた。

リンパ節での腫瘍の増殖進展状態の検索にあたっては、本間の分類¹²⁾を用い、Stage I は転移腫瘍が辺縁洞に限局するもの、Stage II は転移腫瘍が辺縁洞から傍皮質、中間洞に浸潤増殖しているもの、Stage III は転移腫瘍によってリンパ節組織の大半が消失置換されているもの、Stage IV は転移腫瘍がリンパ節外に浸潤増殖しているものとした（図1）。

リンパ節での腫瘍の節外進展様式については、Tokerの分類¹³⁾を用い、Pattern A は節外に進展する前に節内でかなりの範囲に増殖しているもの、Pattern B は節内の浸潤増殖が比較的早い時期に節外に進展するもの、Pattern C は節内外同時に進展増殖するもの、Pattern

*九州大学歯学部口腔外科学第二講座（主任：岡増一郎教授）

Masanori SHINOHARA, Makoto SHIMADA, Takeshi HARADA, Yasuharu TAKENOSHITA and Masuichiro OKA: Clinicopathological Study of Cervical Lymph Node Metastasis in Oral Carcinoma
Second Department of Oral Surgery, Faculty of Dentistry, Kyushu University (Chief: Prof. Masuichiro OKA)

表 1 検 索 症 例

部 位	一次転移	後発転移	非転移	計
舌	6	3	18	27
下顎歯肉	6		5	11
上顎歯肉	1	1	3	5
頬 粘 膜		1	4	5
口 底	4	5	4	13
口 唇			1	1
計	17	10	35	62

口底の2症例は、同側一次転移、反対側後発転移合併症例

非転移：治療後1年以上経過して転移のない症例

図 1 転移腫瘍の組織学的進展状態
(本間より作図) 図 2 リンパ節での腫瘍の節外進展様式
(Toker, 1963)

D は初期より節外に進展増殖するものとした(図2)。

組織学的検索材料は原発巣の治療前生検材料ならびに全頸部郭清術により摘出されたリンパ節を用い、H. E 染色他、必要に応じ、各種特殊染色を行ない検鏡した。

結 果

頸部リンパ節への転移頻度と転移部位(表1, 2): 頸部リンパ節への転移頻度は25/60例(41.7%)で、このうち一次転移例は17例、後発転移例は10例であった。な

表 2 転移リンパ節の存在部位と頻度

頸部リンパ節(区分)	一次転移	後発転移	計
オトガイ下リンパ節	3(6%)	2(5%)	5(6%)
顎下リンパ節	13(26%)	14(36%)	27(31%)
上内深頸リンパ節	19(39%)	13(33%)	32(36%)
中内深頸リンパ節	12(25%)	6(15%)	18(20%)
下内深頸リンパ節	2(4%)	3(3%)	5(6%)
前頸部リンパ節		1(3%)	1(1%)
計	49(100%)	39(100%)	88(100%)

表 3 原発巣の浸潤様式と転移リンパ節数(平均)

原発巣の浸潤様式	節内増殖リンパ節数	節外浸潤リンパ節数	計
M II	3	0.5	3.5
M III	1.2	1.4	2.6
M IV c	1.4	1.9	3.3
M IV d	1.5	3.8	5.3
M II ~ M IV d	1.4	1.8	3.3

表 4 転移巣での腫瘍の増殖進展状態

	増 殖 進 展 状 態				計 (%)
	Stage I (%)	Stage II (%)	Stage III (%)	Stage IV (%)	
一次転移	7(14)	9(18)	11(23)	22(45)	49(100)
後発転移	2(5)	3(8)	7(18)	27(69)	39(100)
計	9(10)	12(14)	18(20)	49(56)	88(100)

お、口底原発の2症例は同側一次転移、反対側後発転移症例であった。部位別頻度では口底癌が7/11例(63.6%), 下顎歯肉癌が6/11例(55%)で、共に頸部リンパ節転移頻度が高く、特に口底癌では後発転移頻度が高かった。

頸部転移リンパ節の個数は88個で、このうち一次転移リンパ節は49個、後発転移リンパ節は39個であった。転移部位では一次転移、後発転移共に顎下リンパ節(31%), 上内深頸リンパ節(36%), 中内深頸リンパ節(20%)への転移が大部分を占め、他の部位への転移頻度は低かった。

原発巣の浸潤様式と転移リンパ節平均個数(表3): 原発巣の腫瘍の浸潤様式程度に比例して各症例ごとの頸部転移リンパ節平均個数の増加がみとめられた。また、これらのリンパ節中、節内増殖リンパ節数は腫瘍の浸潤様式程度と関連性が認められなかったが、節外浸潤リンパ節数は腫瘍の浸潤様式程度に比例して増加する傾向がみとめられた。特に浸潤様式が M IV d の転移リンパ節では節外浸潤増殖例の占める頻度が高かった。

転移巣での腫瘍の増殖進展状態(表4): リンパ節での腫瘍の増殖進展状態では一次転移例、後発転移例共に

表 5 原発巣の浸潤様式と転移巣での増殖進展状態

原発巣の浸潤様式	転移巣の増殖進展状態		
	節内増殖 (Stage I ~ III)	節外浸潤 (Stage IV)	計
M II	6 (86%)	1 (14%)	7 (100%)
M III	16 (47%)	18 (53%)	34 (100%)
M IV c	11 (42%)	15 (58%)	26 (100%)
M IV d	6 (29%)	15 (71%)	21 (100%)
計	39 (44%)	49 (56%)	88 (100%)

表 6 原発巣の浸潤様式と転移巣での節外進展様式

原発巣の浸潤様式	節外進展様式 (Toker の分類)				計
	A	B	C	D	
M II	1				1
M III	13	5			18
M IV c	11	2	1	1	15
M IV d	8	2	5		15
計	33	9	6	1	49

Stage I から Stage IV へと順次頻度が増加し, Stage IV の頻度が他の stage に比べて高く, 特に後発転移例では Stage IV の頻度が69%と高かった。また Stage III 以上例は全体で76%であり, 大部分の転移リンパ節では摘出された時点ですでに腫瘍はリンパ節の大部分を占めるか, もしくは節外に浸潤増殖していた。

原発巣の浸潤様式と転移巣での増殖進展状態 (表5): 転移リンパ節中での節内増殖リンパ節と節外浸潤リンパ節の占める比率は原発巣の浸潤様式の程度に比例して節外浸潤リンパ節の占める比率が増加する傾向がみとめられた。特に M II 例では節内増殖リンパ節の頻度が高く, 逆に M IV d 例では節外浸潤リンパ節の頻度が高かった。なお, M II, III での節外浸潤リンパ節は19/41個 (46.3%) で, この19個についてリンパ節での腫瘍の節外進展様式をみると, Pattern A: 14個, Pattern B: 5個で, これらは全てリンパ節内で大きくなった後に節外に浸潤する様式のものであった。一方, M IV c, IV d での節内増殖リンパ節は17/47個 (36.2%) で, この17個についてリンパ節での腫瘍の増殖進展状態をみると, Stage I: 3個, Stage II: 8個, Stage III: 6個で, M IV c, IV d で節内にとどまっているものは未だリンパ節内での腫瘍の占める範囲が小さいものが多かった。

原発巣での浸潤様式と転移巣での節外進展様式 (表6): 節外進展様式 (Toker の分類) では Pattern A が 33/49個 (67.3%) で最も頻度が高く, 以下, Pattern B, C, D の順に減少する傾向がみとめられた。なお, 一次転移例, 後発転移例での節外進展様式出現頻度については, 著明な差異はなく, 共に Pattern A, B, C,

表 7 原発巣と転移巣での浸潤様式

原発巣の浸潤様式	転移巣の浸潤様式				計
	M II	M III	M IV c	M IV d	
M II	6		1		7
M III		21	7	6	34
M IV c	1	2	10	13	26
M IV d		1		20	21
計	7	24	18	39	88

D の順になっていた。原発巣の浸潤様式と節外浸潤様式の関係では M II は Pattern A 1個のみ, M III は Pattern A 13個, Pattern B 5個であった。一方, M IV c, IV d では Pattern C, D がみとめられ, 特に M IV d では Pattern C の頻度が他の浸潤様式群に比べて高かった。

原発巣と転移巣での浸潤様式 (表7): 腫瘍の浸潤様式程度は, 原発巣と転移巣を比べると, 同様の程度かもしくは転移巣の方が少し浸潤様式の程度が強い傾向がうかがわれた。

考 察

腫瘍の頸部リンパ節への転移関連因子として原発巣の大きさ, 細胞学的悪性度, 組織学的悪性度などがこれまで検討され¹⁻⁸⁾, さらに腫瘍の組織学的悪性度を総合的に判定し, Score 化して予後を検討する試み^{2,8)}もなされ, その有用性が評価されてきている。われわれも同様の検索を行ない, 腫瘍の組織学的悪性度が転移形成の重要な関連因子であることを, さらに転移の有無を予測する上でこれら因子の Score 化評価法が有効であることを報告⁹⁾してきた。そして, さらにこれら因子の中でも特に腫瘍宿主境界線における腫瘍の浸潤様式が, 山本らの報告¹⁰⁾と同様に, 腫瘍の頸部リンパ節転移を決定する上で重要な因子の1つであると考えられる。

今回は, さらにこの腫瘍の浸潤様式と転移巣での腫瘍の発育進展様式の関連性について着目し, これらの所見より頸部リンパ節転移巣での腫瘍病態予測の可能性について検討し, 以下の知見を得た。

原発巣の浸潤様式と頸部転移リンパ節数について: 1症例あたりの転移リンパ節平均個数は原発巣の腫瘍の浸潤様式程度に比例して増加する傾向がうかがわれた。この結果は, 山本の報告¹⁰⁾, M I ~ III: 1.3個, M IV c, IV d: 2.9個より少し高い頻度ではあったが, 同様の傾向と考えられ, 浸潤様式程度の強いものでは複数個の転移巣を形成しやすく, 臨床上多数, 転移リンパ節の存在を疑う必要があることを示唆するものと考えられる。また今回の結果では, 節内増殖リンパ節個数は浸潤様式程度に比例して増加しなかったが, 節外浸潤リンパ節個数はこれ

に比例して増加した。このことは、浸潤様式程度の増加に共ない転移個数の増加が起こるのみならず、リンパ節での腫瘍の増殖様式においてもより周囲組織への浸潤性の強いものが増加することを示唆するものと考えられる。

原発巣での浸潤様式と転移巣での腫瘍の増殖進展状態について：腫瘍のリンパ節内での増殖進展様式は一般的には辺縁洞に定着し、髄洞へと増殖進展し、リンパ節全体を置換し、その後、リンパ節被膜を破壊して周囲組織に拡大するものと考えられている。これを増殖進展状態によって各 Stage に分類したものに新垣¹³⁾や本間¹¹⁾の分類がある。しかし、本質的には両分類とも同様の分類であり、今回は、便宜上、本間の Stage 分類を用い検討した。

転移巣での腫瘍の増殖進展状態については、これまでの報告^{10,11,13-15)}ではみな Stage III, IV といった終末 Stage のものの頻度が高く、全体の70%前後の頻度になっている。今回の結果でも Stage III, IV の頻度は76%で同様の結果であった。このことはリンパ節に転移した腫瘍はすみやかに Stage II 以上に増殖進展し、摘出された時点ですでに半分以上のものが節外へも浸潤していることを示唆する所見と考えられる。また一般に Stage IV の頻度が高いことは、そして特に後発転移症例において Stage IV の頻度が高くなっていることは、腫瘍発生の早期より頸部リンパ節へ転移がすでに形成されていることを示唆する所見とも考えられる。

原発巣での浸潤様式と転移巣での増殖進展状態について山本¹⁰⁾は、節外浸潤例である Stage IV の出現頻度は、M I ~ III では15%, M IVc では35%, M IVd では42%で、浸潤様式程度に比例して増加したと報告している。今回の結果でも浸潤様式程度に比例して転移リンパ節での節外浸潤例の占める頻度が増加する傾向がみとめられた。このことは原発巣での浸潤様式が転移巣での腫瘍の発育進展状態にも関連していることを示唆する所見と考えられる。また一般的に節外浸潤しにくい M II, III で節外浸潤していた例では、これらの全てが節外進展様式では Pattern A または Pattern B であり、このことは M II, III 例ではたとえリンパ節に転移しても早期より節外浸潤すること示唆する所見と考えられる。逆に M IVc, IVd での節内増殖例では、リンパ節内での増殖進展状態が Stage I, II の例が多く、このことは M IVc, IVd で節内にとどまっているものは未だリンパ節内での腫瘍の占める大きさが小さく、転移して比較的早期に摘出されたものと考えられ、このために節内にとどまっていたものではないかと推測される。

原発巣での腫瘍の浸潤様式と転移巣での節外進展様式について：Toker¹²⁾はリンパ節での腫瘍節外進展様式

を、リンパ節内で広範囲に増殖してから節外に浸潤するものから節内にほとんど増殖することなく初期より節外に進展するものまで4つの Pattern に分類して検索し、その結果、大部分は Pattern A, B の初期節内型であったと報告している。山本¹⁰⁾も、Pattern A, B が大半で、節内に増殖した後に節外に浸潤する様式が多いと報告している。今回の結果でも Pattern A : 68%, Pattern B : 18%で、初期節内型のものが大部分を占め、これらの結果より、一般的にはこの型をとって大部分は節外に浸潤すると思われる。しかし、これを原発巣の浸潤様式と対比してみると、M II, III では Pattern A, B のみであるのに対して、M IVc, IVd になると Pattern C, D もみとめられた。このことは、M II, III では大部分が初期節内型をとるのに対して、M IVc, IVd では、山本も¹⁰⁾も述べているごとく、リンパ節内で比較的早期より節外に浸潤することを示唆する所見とも考えられる。そして、特に M IVd ではその傾向が強く、この点は治療を行なう上で留意すべき点と考えられる。

原発巣とリンパ節転移巣での浸潤様式について：原発巣とリンパ節転移巣での腫瘍の浸潤様式の差異については、樋口の報告¹⁶⁾では原発巣の方が浸潤傾向が著明であり、山本の報告¹⁰⁾では反対にやや転移巣のほうが浸潤性が強く、新垣¹³⁾の報告では両者ほぼ類似した浸潤程度で、各報告でその内容は異なっている。今回の結果では、原発巣とリンパ節転移巣での腫瘍の浸潤様式程度には相関性がみとめられ、山本¹⁰⁾や新垣¹³⁾の結果と近似し、一応、両者類似もしくはリンパ節の方が多少浸潤程度が強い傾向であると考えられた。このことは、頸部の治療をするにあたり留意すべき点で、原発巣での浸潤様式が M IVc, IVd 例であれば頸部リンパ節転移巣では周囲組織へ広範に腫瘍が浸潤している可能性が推測され、手術時、広範囲に切除するのみならず、術前に化学療法や放射線照射といった治療の必要性をも示唆する所見と考えられる。

原発巣での腫瘍の浸潤様式と節外浸潤の臨床的意義について：頸部リンパ節転移巣での腫瘍の節外浸潤症例では、節内型に比べて明らかに予後が悪く、早期に再発または遠隔臓器転移をきたし、死亡する例が多いことはすでに報告^{10,13-15,17-19)}されている。それ故、治療前にいかにして頸部リンパ節での腫瘍の発育増殖様式を予測するかは治療成績の向上にとって重要な課題である。今回の検索結果では、原発巣での腫瘍の浸潤様式とリンパ節転移巣での腫瘍の浸潤様式がほぼ類似すること、ならびに浸潤様式の M IVc, IVd においては早期より節外浸潤傾向がみとめられることが示唆された。さらに、これらの例においては複数個のリンパ節へ転移巣を形成する傾向

が強い点もみとめられた。また、リンパ節転移の好発部位をみると、顎下リンパ節、上内深頸リンパ節、中内深頸リンパ節に集中しており、これより下方への転移例の出現頻度は低くなっていた。

以上の点を加味して考えると、術前生検にて MⅣc, Ⅳd と判定された症例に対しては、予後成績向上のためには積極的な Neoadjuvant chemotherapy ならびに上頸部への放射線治療を考慮することが必要かもしれない。また MⅣc, Ⅳd 例においては、転移後すぐに節外浸潤をきたしやすい例もみとめられることを考慮すると、これら症例に対しては腫瘍の大きさや組織学的悪性度の総合評価 (Score 法^{2,3,5,8,9)}) などを参考にしつつ、積極的に予防的頸部郭清を検討することも必要ではないかと考える。

結 語

原発巣での腫瘍の浸潤様式は、頸部リンパ節での転移リンパ節個数、腫瘍のリンパ節節外浸潤頻度ならびにリンパ節内での腫瘍の発育進展様式に強く関与し、予後判定因子として重要であることが示唆された。また同時に、頸部リンパ節転移巣の治療指針決定に際しても重要な所見と考えられた。

SUMMARY

The relationship between mode of tumor invasion in primary lesion and histological finding of cervical lymph node metastasis was investigated retrospectively in 60 patients of squamous cell carcinoma of oral cavity. The materials were classified into three groups; no metastatic group (35 cases), primary metastatic group (17 cases), secondary metastatic group (10 cases). Mode of tumor invasion was investigated by classification of Yamamoto and Kohama. Pattern of nodal involvement and tumor growth stage in lymph node were investigated by classification of Toker (1963) and Honma (1982).

The results were as follows: 1) Total number of metastatic lymph nodes of primary metastasis was 49 and of secondary metastasis was 39. 2) Distribution of mean number of metastatic nodes in each grade of mode of tumor invasion was 3.5 in MⅡ, 2.6 in MⅢ, 3.3 in MⅣc and 5.3 in MⅣd. 3) Metastatic nodes were classified by tumor growth stage into 39 of intranodal proliferation and 49 of extranodal spread. In the cases of grade MⅣc, Ⅳd of primary lesion, the frequency of extracapsular spread of tumor in cervical lymph node was higher than in the cases of the other grade of mode of tumor invasion. 4) Pattern C, D of nodal involvement by Toker's classification were found in grade Ⅳc, Ⅳd of the primary lesion. 5) Very clear histo-

logic similarity of mode of tumor invasion between primary lesion and metastatic lymph node lesion was observed. 6) These results suggested the positive relationship between mode of tumor invasion in primary lesion and mode of tumor growth pattern in cervical lymph node metastasis. Prognosis of patients with extranodal metastasis tended to be poor. Therefore, neoadjuvant chemotherapy, preoperative irradiation and prophylactic neck dissection with primary tumor excision for grade MⅣc, Ⅳd is recommended.

文 献

- 1) Yamamoto E, Kohama, G et al: Mode of invasion; Bleomycin sensitivity and clinical course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 50: 2157-2180, 1983.
- 2) Jakobsson PA, Eneroth CM et al: Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx (a pilot study). *Acta Radiol Ther Phys Biol* 12: 1-8, 1973.
- 3) Willen R, Nathanson A et al: Squamous cell carcinoma of the gingiva. Histological classification and grading of malignancy. *Acta Otolaryngol* 79: 146-154, 1975.
- 4) Anneroth G, Hansen L: A methodologic study of histologic classification and grading of malignancy in oral squamous cell carcinoma. *Scand J Dent Res* 92: 448-468, 1984.
- 5) Anneroth G, Batsakis J et al: Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinoma. *Scand J Dent Res* 95: 229-249, 1987.
- 6) Lund C, Sögaard H et al: Epidermoid carcinoma of the lip. Histologic grading in the clinical evaluation. *Acta Radio Ther Phys Biol* 14: 465-474, 1975.
- 7) Lund C, Sögaard H et al: Epidermoid carcinoma of the tongue. Histologic grading in the clinical evaluation. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 14: 513-521, 1975.
- 8) 花沢 秀: 舌癌における組織学的悪性度 (Willen分類変法) と頸部リンパ節転移との関連性. *日癌治* 21: 34-41, 1986.
- 9) 嶋田 誠, 篠原正徳 他: 口腔領域扁平上皮癌の臨床的・病理組織学的検討. *日口外誌* (投稿中)
- 10) 山本悦秀, 宮川 明 他: 口腔粘膜癌の所属リンパ節内浸潤増殖像に関する研究—特に原発巣の腫瘍の浸潤様式との関連について—. *日口外誌* 30: 1824-1833, 1984.
- 11) 本間義郎: 口腔癌の頸部リンパ節転移に関する研究. *日口外誌* 28: 1667-1684, 1982.
- 12) Toker C: Some observation on the deposition of metastatic carcinoma with in cervical lymph nodes. *Cancer* 16: 364-374, 1963.
- 13) 新垣 晋: 口腔領域悪性腫瘍の頸部リンパ節転移に関する臨床病理学的研究. *日口外誌* 25: 784-797, 1979.
- 14) 岡本 学, 大関 悟 他: 口腔癌における頸部郭清術施行例の検討—頸部リンパ節転移様相と予後—. *日口外誌* 31: 554-562, 1985.
- 15) Johnson JT, Myers EN et al: Cervical lymph node

- metastasis. Incidence and implication of extracapsular carcinoma. Arch Otolaryngol 111 : 534-537, 1985.
- 16) 樋口正郎 : 舌癌の研究. 第2編 舌癌の病理組織学的研究. 日耳鼻 67 : 292-304, 1964.
- 17) Johnson JT, Barnes EL et al: The extracapsular spread of tumors in cervical node metastasis. Arch Otolaryngol 107 : 725-729, 1981.
- 18) Noone BB, Bonner H et al: Lymph node metastasis in oral carcinoma —A correlation of histopathology with survival. Plast Rec Surg 53 : 158-166, 1974.
- 19) Snow GB, Annyas AA et al: Prognostic factors of neck node metastasis. Clin Otolaryngol 7 : 185-192, 1982.