強度び浸性浸潤型(4 D 型)口腔扁平上皮癌に関する検討

山本悦秀・堤田良二・小浜源郁

Squamous cell carcinoma of the oral cavity with histologically the diffusest tumor invasion (Grade 4 D)

Etsuhide YAMAMOTO・Ryoji TSUTSUMIDA・Gen-iku KOHAMA

Abstract: Histological findings of squamous cell carcinoma in the oral cavity vary in each case. Among them, mode of invasion in the tumor-host borderline is a most important factor related with prognoses of the patients. Tumor cells of Grade 4 D, that was subclassified from Jacobssons Grade 4 by us in 1982, invade diffusely with a single or a few cells group. At present, cases with Grade 4 D were re-evaluated clinicopathologically and the following results were obtained. Cases with Grade 4 D were observed in only 16 out of 161 cases (9.9%) with tumor sites of 8 in tongue, 4 in buccal mucosa, 3 in lower gum and one in floor of the mouth. Objective response by preoperative administration of 90 mg of BLM only or 1,000 mg of MTX and 60 mg of BLM was obtained in 5 cases (31.3%). Regional lymph node metastases were found in 13 with 8 cases of extra nodal spread. Postoperative course of these cases showed a highest malignancy with 8 local recurrences, 4 secondary metastases and 11 deaths from tumor. Survival rate was, therefore, only 21.4% (3/14). It was judged from these results that, if surgical procedure was chosen, wide local excision and prophylactic neck dissection were necessary for these cases.

Key words: oral cancer, squamous cell carcinoma, mode of invasion

緒 言

告する。

対象および方法

口腔粘膜扁平上皮癌の腫瘍宿主境界線における腫瘍の浸潤様式 (mode of invasion) は、その悪性度を判定する上で重要な組織学的因子であり、この点については1982年以来一連の報告を行ってきた¹⁻¹⁰⁾。Jacobsson¹¹⁾、Willén¹²⁾らの分類を改訂したわれわれの浸潤様式分類の中で最も悪性度が高いとされる4 D型症例は例数が少ないこともあって、その生存例は近年まできわめて少なく、その分析に基づく治療法の決定が行い得ないのが現状であった。最近、本型の制御例も集積しその治療方針確立の可能性が明らかになってきたので、これら症例の臨床経過を中心に他の浸潤型症例との比較結果も併せ報

1. 浸潤様式判定のための生検方法と分類法

生検材料の採取に当っては原則として腫瘍表面から見て中央部から周囲健常組織に至る紡錘形の、また深部に向かって腫瘍の最深部を含め細長いくさび状の切除を行った(図1)。

また浸潤様式の分類は既報のごとく、Jacobsson らの分類¹¹⁾を邦訳し、かつ Grade 4 を索状に浸潤する4 C型と胞巣を作らずび浸性に浸潤する4 D型に細分類した(表1)。

2. 4 D型症例の臨床経過の検索内容

臨床経過の検索は化学療法効果、リンパ節転移の様相、手術成績について行った。すなわち、術前化学療法はBleomycin (BLM) 単独では1回 15 mg 週2回、総量 90 mg を、また Methotrexate (MTX) と BLM の併用例では MTX 1回 500 mg 週1回、総量1,000 mg

札幌医科大学口腔外科学講座

(主任: 小浜源郁教授)

Department of Oral Surgery, Sapporo Medical College (Chief: Prof. Gen-iku Kohama)

受付日: 昭和62年3月16日

表 1 浸潤様式の分類

Jacobsson (1973), Willen (1975)	山本・小浜 (1982)
Grade 1 : well defined borderline	1 型 : 境界線が明瞭である
Grade 2 : cords, less marked borderline	2 型 : 境界線にやや乱れがある
Grade 3 : group of cells, no distinct borderline	3 型 : 境界線は不明瞭で大小の腫瘍胞巣が散在
Grade 4 : diffuse invasion (or diffuse growth)	4 C 型* : 境界線は不明瞭で小さな腫瘍胞巣が索状に(索状型)浸潤
	4 D 型** : 境界線は不明瞭で腫瘍は胞巣をつくらずび(び浸型)浸性に浸潤

* C : cord-like type
** D : diffuse type

図 1 浸潤様式判定のための生検方法を示すシェーマ

を十分な hydration とともに投与後 Leucovorin-rescue を行い、さらに BLM 総量 60 mg を単独投与時と同様の方法で投与した¹³⁾。その効果判定は「固型がん化学療法直接効果判定基準」¹⁴⁾に準じて行った。またリンパ節転移の様相は、転移の有無、転移リンパ節数、リンパ節内外浸潤組織像など、また手術成績は局所再発の有無や転移およびこれらの事項と腫瘍の大きさや転移の様相との関連について検索した。さらにこれら 4 D 型の病態をより明らかにするため、他の浸潤型症例との比較検討も行った。

検 索 結 果

1. 浸潤様式別例数および 4 D 型症例の臨床病理所見
1976年10月から1985年10月までの9年間に当科で最終

表 2 腫瘍の浸潤様式別例数
(札幌医大口外 1976. 10～1985. 10)

浸潤様式	例 数
1 型	26
2 型	37
3 型	52
4 C 型	30 (18.8%)
→ 4 D 型	16 (9.9%)
計	161

的に切除手術を行った口腔粘膜扁平上皮癌の一次症例は 161 例である。これらの生検材料よりその浸潤様式を分類したところ、1 型26例、2 型37例、3 型52例、4 C 型30例で、今回の対象となった 4 D 型は 16 例 (9.9%) と約 1 割を占めるにとどまっていた (表 2)。これら 16 例の初診時臨床病理所見は表 3 に一覧した。なお症例番号は便宜上、生存期間の長い症例より順に 1～16 とした。これをまとめてみると性別では男性10例、女性 6 例で年齢は31～76歳に分布し平均55.3歳であった。原発部位では舌が 8 例と最も多く、以下頬粘膜 4 例、下顎歯肉 3 例、口底 1 例でその他の部位には認められなかった。これを部位別発症率からみると頬粘膜が4/15 (26.7%) と高く、以下、舌 : 8/69 (11.6%)、下顎歯肉 : 3/32 (9.4 %)、口底 : 1/15 (6.7%) であり、口唇 : 0/7、上顎歯肉 : 0/10および口咽咽頭 : 0/13の発症率は 0 %であった (表 4)。また腫瘍の肉眼および触診所見からその発育様式を内向型と外向型に大別すると12例が内向型であった。T 分類では T1 : 3 例、T2 : 7 例、T3 : 2 例、T4 : 4 例と進展例は必ずしも多くはなかった。N 分類では臨床的に N (＋) と診断された症例は10例と多く N (－) は 6 例であった。一方、組織学的所見では腫瘍組織の分化度は高分化 2 例、中等度分化 8 例、低分化 6 例と中～低分化傾向にあり、同じく核異型度ではⅡ度 7 例、Ⅲ度 9 例と強異型の傾向にあった。また細胞分裂指数は 0.1～

表 3 4 D型口腔扁平上皮癌16例の初診時臨床病理所見

症例	性	年齢	部位	腫瘍径 (mm)	TN 分類	発育様式	分化度	核異型	MI(%)	単核細胞反応
1.	男	49	頬粘膜	24×24	T2N1	内向	中	Ⅲ	1.0	卅
2.	女	54	舌	18×18	T1N0	外向	中	Ⅱ	1.3	+
3.	男	49	口底	14×9	T1N0	外向	低	Ⅲ	0.9	+
4.	女	75	頬粘膜	25×20	T2N0	内向	中	Ⅱ	0.6	卅
5.	男	53	下顎歯肉	37×20	T4N1	内向	低	Ⅲ	0.9	+
6.	男	76	舌	27×10	T2N0	外向	中	Ⅱ	0.8	卅
7.	男	48	舌	18×14	T1N0	内向	中	Ⅲ	1.3	卅
8.	男	70	舌	25×13	T2N0	内向	低	Ⅲ	1.1	卅
9.	女	56	舌	40×19	T3N1	内向	中	Ⅱ	0.9	卅
10.	男	45	下顎歯肉	33×18	T4N1	内向	中	Ⅲ	0.9	卅
11.	女	76	舌	43×24	T3N1	内向	高	Ⅱ	0.1	+
12.	女	73	頬粘膜	35×20	T4N1	内向	中	Ⅲ	1.8	卅
13.	男	74	下顎歯肉	28×25	T2N2	外向	高	Ⅲ	1.8	+
14.	男	31	舌	32×20	T2N1	内向	低	Ⅱ	1.0	卅
15.	女	50	舌	34×22	T2N1	内向	低	Ⅲ	0.9	卅
16.	男	47	頬粘膜	93×75	T4N3	内向	中	Ⅱ	1.3	卅

表 4 4 D型症例の部位別発生頻度

部 位	頻 度 (%)
頬 粘 膜	4/15 (26.7%)
舌	8/69 (11.6%)
下顎歯肉	3/32 (9.4%)
口 底	1/15 (6.7%)
口 唇	0/7 (0%)
上顎歯肉	0/10 (0%)
口咽頭	0/13 (0%)
計	16/161 (9.9%)

1.8%に分布し、0.9%以上が13例と多く認められた。さらに単核細胞浸潤は+～卅まで広範囲に分布していた。

2. 4 D型症例の臨床経過

1) 化学療法効果

4 D型症例16例に対する化学療法効果はCR:1 (症例3), PR:4 (症例1, 6, 7, 11), NC:11例で縮小率50%以上の有効例は5/16 (31.3%)であった。これら有効例のうち4例は比較的小さな腫瘍であり、無効が多いとされる本型でも小さければ効果が期待されることが示された(表5)。なお症例4, 12には化学療法後コバルト60の照射が併用され、症例4は著効で組織学的に腫瘍の消失が確認された。

2) 所属リンパ節転移の様相

16例のうち初回手術時に頸部郭清を行った症例は12例で、そのうち組織学的に転移が確認された症例は9例であった。一方、初回に原発巣切除のみにとどめた4例は

いずれも6～12か月以内に局所再発なき後発転移が認められた。したがって両者をあわせた総転移例(率)は13/16 (81.3%)ときわめて高値であった。さらに各症例あたりの転移個数は1～2個が11例と大多数であったが症例13の5個、症例6の7個と多数転移リンパ節の症例も認められた。一方、これら総転移リンパ節27個を節内限局型と節外進展型に分類してみると、節外型は8症例12個と症例数からみて8/13 (61.5%), リンパ節数からみて12/27 (44.4%)と高頻度に認められ、節外への浸潤の強さが示された(表5)。

3) 手術成績

表6より症例順にみてみると症例1は術後再発なく8年8か月 Ao, 症例2, 3は初回原発巣切除後おのおの12か月と4か月後に後発転移が認められたが頸部郭清によって制御され、おのおの2年6か月と2年4か月 Ao である(症例3は後述)。また症例4は3年4か月で老衰による Do, 同じく症例5は1年後に脳血栓による Do であった。さらに症例6～16はいずれも以下のごとく Dc であった。すなわち、症例6, 7は後発転移の非制御でおのおの1年8か月, 1年5か月で、また症例13は頸部再発で死亡した。その他の症例8～12, 14～16はいずれも局所再発により5～11か月以内に死亡した(表5)。この局所再発を腫瘍の大きさとの関係からみると、腫瘍の長径が30mm未満では7/8 (87.5%)が制御でき、生存例はいずれも長径25mm以下でこの群に認められたのに対し、長径が30mm以上では1/8 (12.5%)と制御例は1例のみであり、これが腫瘍死の原因となっていた(表6)。また転移例13例を節内型5例と節外型8例に分けておのおの手術成績をみると節

表 5 4 D型口腔扁平上皮癌16例の化学療法効果，所属リンパ節転移の様相および術後経過

症例	性	年齢	部位	BLX (B) MTX (M)	量	縮小率 (%)	効果	リンパ節転移				術後経過
								一次	個 数 (節外)	後発 (節外)	個数 (節外)	
1.	男	49	頬粘膜	B 80 mg		79%	PR	有	2 (0)			8 年 8 か月 Ao
2.	女	54	舌	M1,000 mg B 75 mg		30%	NC	／		有	1(0)	12 か月 Ao
3.	男	49	口底	M1,000 mg B 30 mg		100%	CR	／		有	2(0)	6 か月 Ao
4.	女	75	頬粘膜	B 90 mg		45%	NC	無				3 年 4 か月 Ao (老衰)
5.	男	53	下顎歯肉	B 90 mg		29%	NC	有	1 (0)			1 年 Do (脳血栓)
6.	男	76	舌	B 90 mg		82%	PR	／		有	7(4)	8 か月 Dc (頸部再発)
7.	男	48	舌	B 105 mg		72%	PR	／		有	1(1)	6 か月 Dc (頸部再発)
8.	男	70	舌	M1,000 mg B 60 mg		40%	NC	有	1 (0)			1 年 1 か月 Dc (局所再発)
9.	女	56	舌	B 60 mg		10%	NC	有	1 (1)			1 年 Dc (局所再発)
10.	男	45	下顎歯肉	B 90 mg		0 %	NC	有	2 (2)			1 年 Dc (局所再発)
11.	女	76	舌	B 105 mg		64%	PR	無				10 か月 Dc (局所再発)
12.	女	73	頬粘膜	B 90 mg		20%	NC	有	1 (1)			8 か月 Dc (局所再発)
13.	男	74	下顎歯肉	B 75 mg		35%	NC	有	5 (1)			7 か月 Dc (頸部再発)
14.	男	31	舌	B 90 mg		13%	NC	有	2 (1)			6 か月 Dc (局所再発)
15.	女	50	舌	B 105 mg		21%	NC	無				6 か月 Dc (局所再発)
16.	男	47	頬粘膜	B 75 mg		31%	NC	有	1 (1)			5 か月 Dc (局所再発)

表 6 4 D型症例の腫瘍径別局所制御率と転帰
(札幌医大口外 1976. 10～1985. 10)

腫瘍の長径	局所制御率 (%)	転 帰		
		Ao	Dc	Do
30 mm 未満	7/8 (87.5)	3*	4	1
30 mm 以上	1/1 (12.5)	1	7	1

* 3 例とも長径 25 mm 以下

内例では生存例 3 例がこの群に集中していたのに対し、節外例は全例腫瘍死していた。このように 4 D型の中では腫瘍が小さく、節内リンパ節転移例のみに生存例が認められたため、本型の 3 年確定生存率は 3/14 (21.4%) にとどまっていた (表 7)。次にこれらの臨床経過をおのおのの項目について他の浸潤型症例と比較してみた。

表 7 4 D型転移症例13例のリンパ節での浸潤組織像と転帰

浸潤組織像	Ao	Do	Dc
節内限局型 5 例	3	1	1 (局所再発)
節外進展型 8 型			8 (局所再発 6 後発転移 2)

3. 4 D型症例の臨床経過と他の浸潤型症例との比較

1) 化学療法効果の比較

BLM および MTX 投与による化学療法効果を浸潤様式別にみると、1、2 型の有効群と 3、4 C、4 D型の無効群に大別される傾向にあった。すなわち、化学療法後に放射線照射を併用した 10 例を除く単独例 142 例について有効症例の占める比率をみると、1 型、17/22 (77.3%)、2 型 27/36 (75.0%) であったのに対し、3 型、4 C 型、4 D 型ではそれぞれ 16/45 (35.5%)、

8/25 (32.0%), 5/14 (35.7%) と 30% 台にとどまっております。1, 2 型と 3 ~ 4 C 型の両群間には有意差 ($P < 0.001$) が認められた (表 8)。

2) リンパ節転移の比較

初回手術時に頸部郭清を行い、転移が組織学的に確認されたものを一次転移、また初回原発巣のみ切除後、局所再発がない状態でその後にリンパ節を触知し同様に転移が認められたもの一すなわち、初診時の潜在性転移一を後発転移としてその頻度を浸潤様式別にみてみた。その結果、浸潤様式 1, 2 型では一次のみ 4 例でその頻度は 4/63 (6.3%) と低かった。一方、3 型では一次のみ 14 例で 14/52 (26.9%) に認められた。さらに 4 C 型では一次 11 例、後発 4 例で合計 15/30 (50.0%) と高かったが、4 D 型の一次 9 例、後発 4 例の合計 13/16 (81.3%) にはなお遠く及ばず、本型の強い転移形成能がきわだっていた。なお後発転移は既述のごとく、4 C, 4 D 型のみにおおの 4 例ずつ認められたが、その部位は 8 例中 7 例が舌であったことは興味ある所見であった⁷⁾。また転移発現までの期間は 4 C 型では 9 ~ 20 か月であったのに対し、4 D 型では 4 ~ 12 か月とやや短く、さらに 4 D 型では初回到頸部郭清を行わなかった全例に認められたことは大きな特徴であった (表 9)。なお本論文では詳述しなかったが転移リンパ節の部位は既報^{3, 9)}と同様、Level of Involvement (UICC) の Level I, II に集中していた。次に症例ごとの転移リンパ節数およびその組織像を検討した。すなわち、腫瘍細胞が転移を形成し、リンパ節内または近傍で増殖する様相は Toker¹⁵⁾、本間¹⁶⁾らにより示されているが、今回は腫瘍がリンパ節内にとどまっている節内限局型とリンパ節の被膜外に浸潤する節外進展型に分け、総転移リンパ節数に占める後者の頻度をみてみた。その結果は表 10のごとく、1, 2 型 4 例では総転移リンパ節 5 個のうち 1 症例 (25.0%) 1 個 (20.0%) のみであった。同じく 3 型 14 例では総転移リンパ節は 1 個 7 例、2 個 2 例、3 個 2 例の 4 個と 5 個各 1 例の 29 個であり、そのうち節外例は 4 症例 (28.6%) 7 個 (24.0%) に認められた。また 4 C 型 15 例では総転

移リンパ節は 1 個 7 例、2 個 4 例、3 個 2 例、5 個と 6 個が各 1 個の 32 個で、そのうち節外例は 8 症例 (53.3%) 9 個 (28.1%) に認められた。さらに 4 D 型 13 例では総転移リンパ節は 1 個 7 例、2 個 4 例、5 個と 7 個が各 1 例の 27 個で、そのうち節外例は 8 症例 (61.5%) 12 個 (44.4%) に認められた (写真 1 ~ 3)。このように症例ごとの転移リンパ節数およびそのうちの節外進展リンパ節の占める頻度においても型が他の群以上であることが明らかにされた (表 10)。

3) 手術成績の比較

表 8 浸潤様式別化学療法効果 (放射線併用例は除外)

浸潤様式	有効症例数 (%)	
1 型	17/22 (77.3%)	44/58* (75.8%)
2 型	27/36 (75.0%)	
3 型	16/45 (35.5%)	29/84* (34.5%)
4 C 型	8/25 (32.0%)	
4 D 型	5/14 (35.7%)	
計	73/142 (51.4%)	

* $P < 0.001$ で有意差あり

表 9 浸潤様式別転移形成率 (札幌医大口外 1976. 10 ~ 1985. 10)

浸潤様式	1 次	後発	計 (%)
1, 2 型	4	0	4/63 (6.3)
3 型	14	0	14/52 (26.9)
4 C 型	11	4 *	15/30 (50.0)
→ 4 D 型	9	4 *	13/16 (81.3)
計	38	8	46/161 (28.9)

* 転移形成までの期間: 4 C 型 9 ~ 20 か月, 4 D 型 4 ~ 12 か月

表 10 浸潤様式からみた転移リンパ節数および節外進展リンパ節の占める頻度 (札幌医大口外 1976. 10 ~ 1985. 10)

浸潤様式 \ 個数								計	
	1	2	3	4	5	6	7	節外症例数 (%)	節外リンパ節数 (%)
1, 2 型	3	1(1)						1/4 (25.0%)	1/5 (20.0%)
3 型	7	2	3(2)	1(1)	1(1)			4/14 (28.6%)	7/29 (24.0%)
4 C 型	7(3)	4(2)	2(1)		1(1)	1(1)		8/15 (53.3%)	9/32 (28.1%)
4 D 型	7(4)	4(2)			1(1)		1(1)	8/13 (61.5%)	12/27 (44.4%)
計	24(7)	11(5)	5(3)	1(1)	3(3)	1(1)	1(1)	21/46 (45.8%)	29/93 (31.2%)

(): 節外リンパ節を 1 個以上有する症例

写真 1 症例6：中期節外進展リンパ節の病理組織像（H-E，×100）

写真 2 症例9：早期節外進展リンパ節の病理組織像（H-E，×100）

写真 3 症例10：初期節外転移形成リンパ節の病理組織像（H-E，×40）

まず3年確定生存率からみると，1，2型48例では再発7例，腫瘍死4例，他病死4例で44/48（91.6％）と高値であり，同じく3型34例でも再発13例，腫瘍死6

表 11 浸潤様式別手術成績
(札幌医大口外 1976.10～1985.10)

浸潤様式	再発	腫瘍死	他病死	確定生存率（％）*
1，2型	7	4	4	44/48（91.6）
3型	13	6	8	28/34（82.3）
4 C型	10	8	3	13/21（61.5）
→4 D型	8	11	2	3/14（21.4）
計	38	29	17	88/117(75.2)

* 3年以上腫瘍なく生存例

図 2 浸潤様式別累積生存率

例，他病死8例で28/34（82.3％）と1，2型に次ぐ成績であった．一方，4 C型32例では再発10例，腫瘍死8例，他病死3例で13/21（61.5％）と低下したが，4 D型16例が再発8例，腫瘍死11例，他病死2例で3/14(21.4％)であったのに比してなお良好な成績であった（表11）．同様に5年累積生存率では1，2型91.0％，3型78.2％，4 C型63.0％であったのに対し，4 D型では28.6％と極端に低い値であり（図2），転移形成能の強さとあいまって本型は他の浸潤型症例群とは比較にならないほど高悪性であることが示された．次に腫瘍がまだ小さい時期からび慢性に浸潤した組織像より，早期4D型癌の存在が確認された1例（症例3）を呈示する．

症 例

患 者： 49歳 男性
初 診：昭和59年6月
主 訴：右口底部腫瘍形成．

写真 4 症例 3 : 初診時口腔内臨床像

写真 6 症例 3 : 化学療法後の口腔内臨床像

写真 5 症例 3 : 生検組織像 (H-E, ×100)

写真 7 症例 3 : 後発転移発現時の顎下部臨床像

現病歴：初診 6 か月前に右口底部に白色の小斑点を認めるも放置。1 か月前より急激に増大してきたため当科を受診した。

現 症：右口底の顎下腺管開口部付近に 14×9 mm 大、表面平坦で周囲よりやや隆起した小腫瘍が存在。触診では弾性軟で接触痛はあるも硬結は軽度で、境界も比較的明瞭であった。なお所属リンパ節は触知しなかった(写真 4)。

臨床診断：口底腫瘍。

処置および経過：即日、生検を行ったところ低分化型扁平上皮癌と診断された。また腫瘍の浸潤様式は 4 D 型であり、本型としては当科受診症例中、最小の腫瘍であった(写真 5)。入院後 MTX 1,000 mg, BLM 30 mg を投与したところ腫瘍は肉眼的に消失した。そこで 8 月 20 日生検を兼ね全切除を行ったところ、組織学的にも腫瘍は消失していた(写真 6)。しかし、11 月下旬頃より右顎下部に腫瘍を触知するようになったため転移と診断し、翌 60 年 1 月 14 日頸部郭清手術を行った。切除材料の組織学的検索の結果、2 個の転移リンパ節が確認され、

写真 8 症例 3 : 転移リンパ節組織像 (H-E, ×43)

節外進展はなかったが原発巣に類似の浸潤像であった(写真 7, 8)。現在まで再発なく健在である。なお後発転移例 8 例の発症部位からみると本例以外はすべて舌癌であり、かつ本型症例 16 例の発症部位からも本例が唯一の口底癌であることからまれな症例であった。

考 察

Jacobsson, et al.¹¹⁾ の分類を改訂したわれわれの浸潤様式分類と臨床経過との関連については一連の報告を行ってきた^{2~10)}。本分類中の4 D型症例は成績がきわめて不良であり、本分類の概念が確立した1982年以後も9例が受診したが最近の2例を経験するまで、5例が腫瘍死、2例が他病死であり、本型症例の制御についてはかなり悲観的な見方をとらざるをえない時期があった。しかし3年前に症例2、3を経験し、その後発転移を過去の経験もふまえ制御しえたことより、4 D型症例の治療法はある程度把握することができた。そこで以下若干の考察を行った。

1. 4 D型症例の頻度とその発症部位について

今回、浸潤様式の分類を行った口腔扁平上皮癌161症例のうち4 D型症例は16例(9.9%)であり、日常的に遭遇する頻度ではない。口腔癌全体の生存率が5割以下の時代であれば、この「1割」を不治として看過してもある程度は成績を向上させることができる。しかし早期発見と治療法の改善により生存率が7割を越えたとこの1割の高悪性例への対策を講じなければそれ以上の成績の向上は望めない。これに類似の事実を他領域に求めてみると、たとえば胃癌ではその増殖が速く集団検診では早期発見しにくいとされるペン型の症例¹⁷⁾、また皮膚の悪性黒色腫では腫瘍の大きさよりも厚さ(thickness)が問題とされ、成績が急激に低下する厚さ2~3 mm以上例¹⁸⁾が考えられる。今後はこういった腫瘍の病態に応じて治療を行うことが成績を向上させる上で必須ではないかと思われる。さて話をこの4 D型に戻し、その臨床所見をみると、発育様式では内向型で深部まで硬結を触れ

る場合が多いが、逆に一見エプーリス様の所見で硬結も少なく、境界も比較的明瞭なこともある。したがってこの浸潤様式を含めた腫瘍の組織所見が治療を行う上で、時に臨床所見以上に重要であることはわれわれの一連の報告で強調してきたし^{2~10,19)}、また同様の他の報告^{20~22)}も少なくない。そういう意味ではこの4 D型組織像が確認された場合には、治療を行う上で他の所見より優先すべき重要な所見といえよう。癌細胞の播種を危惧するあまり、なお表層のみのパンチバイオプシーに留める施設も少なくないようである²³⁾。しかしわれわれは深くさび状の生検材料採取と同時に抗癌剤を投与しており、口腔癌全体の転移形成率は他報告^{24~28)}にくらべ決して高値ではない。逆に表12のごとく本切片により得られる貴重な多くの情報をかえりみず、表層の組織塊から組織診断程度の情報収集しきしないことのほうが危険ではないだろうかというのがわれわれの生検方法に関する考えである。さてこの4 D型の発症部位も特徴があり、舌8例、頬粘膜4例、下顎歯肉3例、口底1例と限定されており、口唇、上顎歯肉、口峽咽頭には認められなかった。この部位の特徴の共通因子として、運動量の多い下顎歯肉と口底、この下顎運動により物理的刺激を受けやすい舌、頬粘膜にみられ、その他はみられないとすると局所の慢性刺激も無視できないかもしれない。しかしいまだ推測の域を出ず、今後症例数が増加してなおこの部位の特徴が事実ならばその時点で考えてみる必要がある。

2. 4 D型症例の化学療法効果について

4 D型症例の化学療法効果は3、4 C型と同様で有効率は30%代と低い。過去4 D型の症例が6例と少なかった時点では、そのうち4例が有効であり「有効な症例も多い」と報告した⁴⁾。しかしその後の10例中有効例はわ

表 12 最深部を含むくさび状生検と表層微小生検の比較

生検法	最深部を含む生検	表 層 生 検
利 点、 欠 点		
利 点	<div><ul style="list-style-type: none">・最深部は分化度、細胞分裂活性、DNAパターンなどからみて腫瘍実質の性状を代表する部位と考えられる・腫瘍宿主境界線における腫瘍の浸潤様式や浸潤の深さが観察できる・間質(宿主)の単核細胞や結合組織の反応も観察できる</div>	<div><ul style="list-style-type: none">・侵襲が軽微である</div>
欠 点 (とその対策)	<div><ul style="list-style-type: none">・表層生検よりは侵襲が大きい(生検前より抗癌剤投与)・腫瘍が大きいと最深部の生検が困難な場合がある (その際、実際の浸潤度が生検所見より1~2 grade 上とみなして治療を行う)</div>	<div><ul style="list-style-type: none">・腫瘍実質の代表的部分といえず、したがって多部位から生検を行ってもこの欠点を解決できない・組織診さえ確定できない場合もありうる・腫瘍宿主境界線に関する情報は皆無である</div>

ずか1例であり、現在では確かに腫瘍の小さい症例には有効であるが全体としては「4 D型の化学療法効果は少ない」との修正が必要であろう。いずれにしても本型に対する化学療法はその後手術を併用するとすれば、原発巣には大きな意義はみい出しえず、ましてその大きさが3 cm以上の症例ではほとんど意味をなさなかったといえる。事実、組織学的にも深部に腫瘍細胞の残存が認められるのが大半であった。また化学療法による所属リンパ節で節外浸潤や遠隔転移の予防といった意味もあろうかと思われるが、強い浸潤性を示す本腫瘍細胞に抗癌剤がどれほど対抗しうるかはなお今後の検索事項といえよう。

3. 原発巣の手術的制御について

今回対象となった16例はいずれも切除手術を行った症例であり、局所再発は8例に認められた。これを腫瘍の長径との関連からみると、既述のごとく3 cm未満では7/8が制御されたのに対し、3 cm以上では1/8のみ制御されたに留まっていた。この結果より今後の腫瘍局所への対策としては、より早期に発見すること、一方進展した症例では放射線、化学療法、免疫療法の併用とともに思い切った拡大切除および再建手術が必要であろうと考えられた。今回の症例5は手術後1年で不幸にして他病死したが、37×20 mm大の下顎歯肉癌を周囲軟組織を十分含めて区域切除しており再発は認められなかった。したがって今後の比較的大きな腫瘍に対する制御の可能性は再建手術の進歩と相まって十分期待しうると考えられた。しかし、今回の対象例で再発を制御しえた症例は皆無であったことより、切除手術により腫瘍を制御できる機会は1回のみであることを強調しておきたい。

4. 頸部郭清について

4 D型の症例では早期に転移が見られ、かつ今回の総転移症例13例中8例に1個以上の節外進展リンパ節が認められた。特に後発転移の4例では節内限局型の2例では制御でき（症例2, 3）、節外進展型の2例は制御できなかったことより（症例6, 7）、本型ではたとえ臨床的に転移リンパ節を触知しなくても予防的に頸部郭清を行っておくことは一つの方法と考えられた。一方、初回到頸部郭清を行った症例では転移リンパ節の取り残しによる再発は1例のみであり、従来どおりの根本的頸部郭清術で十分であろうと考えられた。

結 論

1976年10月より1986年10月までの9年間に当科を受診し外科的処置を受けた口腔扁平上皮癌の浸潤様式4 D型症例について検討したところ、以下の結論を得た。

1. 腫瘍の浸潤様式からみてきわめて高悪性の4 D型は16/161 (9.9%) にみられた。

2. これら16例の初診時臨床病理所見の特徴は T1、

T2が10例と必ずしも進展していないこと、部位では舌8例、頬粘膜4例、下顎歯肉3例、口底1例と限定していること、内向性発育が10例と多いこと、腫瘍組織の分化度は中～低分化傾向にあることであった。

3. BLM 90 mg または MTX 1,000 mg + BLM 60 mg 投与による化学療法効果は CR 1, PR 4, NC 11であり、有効率は5/16 (31.3%) と3, 4 C型と同様、低値であった。

4. 所属リンパ節転移は一次と後発をあわせ13/16 (81.3%) と高頻度にみられた。そのうち後発転移は初回到頸部郭清を行わなかった4例全例に4～12か月以内に認められた。

5. 組織学的に節外進展した転移リンパ節は13例中8例、27個中12個に認められた。

6. 手術成績は16例中再発8例、腫瘍死11例であり、他病死2例を除く3年確定生存率は3/14 (21.4%)、5年累積生存率は28.6%であった。また腫瘍なく生存の3例はいずれも腫瘍の長径が2.5 cm以下であった。

7. これらの成績を他の浸潤型症例と比較すると、本型の高い転移形成率、高い局所再発率による低い生存率が顕著であった。

8. 以上より本型では早期発見、予防的頸部郭清、進展例での拡大手術、術後の厳重な経過観察が他の症例群より以上に必要と考えられた。

なお本論文の要旨は昭和61年10月16日、第31回日本口腔外科学会総会（久留米市）において発表した。

引 用 文 献

- 1) 山本悦秀, 砂川 元, 他: 口腔粘膜癌の浸潤様式と Bleomycin 感受性. 癌の臨床 27: 1583-1589 1981.
- 2) 山本悦秀, 砂川 元, 他: びまん性浸潤型口腔扁平上皮癌に関する研究. 日口外誌 28: 1471-1479 1982.
- 3) 山本悦秀, 砂川 元, 他: ブレオマイシンの投与により腫瘍が球状に限局化した舌癌の2例—特にその成立と関連する因子について—. 日口外誌 28: 1748-1754 1982.
- 4) Yamamoto, E., Kohama, G., et al.: Mode of invasion, Bleomycin sensitivity and clinical course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Cancer 51: 2175-2180 1983.
- 5) 宮川 明, 小浜源郁, 他: 口腔癌の頸部リンパ節転移に関する臨床病理学的検討—特に腫瘍の浸潤様式との関連について—. 日口外誌 29: 1555-1561 1983.
- 6) Yamamoto, E., Sunakawa, H., et al.: Clinical course of diffuse invasive carcinoma of the tongue after Bleomycin treatment. J Maxillofacial

- Surg 11: 269-274 1983.
- 7) 山本悦秀, 小浜源郁, 他: 原発巣切除後, 局所再発なく後発転移をきたした非進展舌癌の検討—とくに腫瘍の浸潤様式との関連について— 日口外誌 30: 823-831 1984.
- 8) Yamamoto, E., Miyakawa, A., et al.: Mode of invasion and Metastasis in squamous cell carcinoma the oral cavity. Head Neck Surg 6: 938-947 1984.
- 9) 山本悦秀, 宮川 明, 他: 口腔粘膜癌の頸部リンパ節転移とその Bleomycin 感受性. 日口外誌 30: 1805-1813 1984.
- 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) Jacobsson, P.A., Eneroth, G.M., et al.: Histological classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. Acta Radiol 12: 1-8 1973.
- 12) Willén, R., Nathanson, A., et al.: Squamous cell carcinoma of the gingiva. Histological classification and grading of malignancy. Acta Otolaryngol 79: 146-154 1975.
- 13) 山本悦秀, 小浜源郁, 他: 口腔粘膜癌 に対する MTX・BLM 療法の効果. 癌と化療 11: 2496-2501 1984.
- 14) 古江 尚, 原 義雄, 他: 固形がん化学療法直接効果判定基準. 日癌治 21: 931-942 1986.
- 15) Toker, C.: Some observation on the deposition of metastatic carcinoma within cervical lymph nodes. Cancer 16: 364-374 1963.
- 16) 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.
- 17) 井口 潔, 副島一彦: 早期胃癌の進展と発育形式. 外科治療 34: 49-54 1976.
- 18) Jimbow, K., Ikeda, S., et al.: Biological behavior and natural course of acral malignant melanoma. Am J Dermatopathol 6: 43-53 1984.
- 19) 小浜源郁: 口腔癌の化学療法効果に関する臨床, 病理, 細胞免疫学的研究, 一特に臨床病理学的悪性度とブレオマイシン効果および予後について— 日口外誌 33: 672-698 1984.
- 20) Lund, C, Sogaad, O., et al.: Epidermoid carcinoma of the tongue. Histologic grading in the clinical evaluation. Acta Radiol 14: 513-520 1975.
- 21) Crissman, J.D., Gluckman, J., et al.: Squamous cell carcinoma of the floor of the mouth. Head Neck Surg 3: 2-7 1980.
- 22) Boeheim, K. and Spoendlin, H.: The effect of chemotherapy in relation to pathohistological tumor grading in head and neck cancer. Arch Otorhinolaryngol 238: 197-204 1983.
- 23) 亀谷 徹: 癌の生検—特に境界病変の鑑別と処置; 頭頸部領域(含唾液腺, 除歯牙). 病理と臨床 1: 4-19 1983.
- 24) 藤谷哲造, 服部 浩, 他: 舌癌の頸部転移に関する臨床的検討. 耳鼻臨床 70: 939-946 1977.
- 25) 中村社綱, 田代英雄, 他: 口腔癌治療後の頸部転移発症例について. 日口外誌 25: 1034-1038 1979.
- 26) 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.
- 27) 斎藤利夫, 手島貞一, 他: 口腔領域扁平上皮癌の領域リンパ節転移に関する臨床統計的考察. 日口外誌 25: 778-783 1979.
- 28) 小野 勇, 鷺津邦雄, 他: 舌癌治療における頸部郭清術の評価. 癌の臨床 26: 123-129 1980.