組織内照射を施行した口腔扁平上皮癌における組織学的所見と 局所制御率との関係について

梅田 正博・横尾 聡・大森昭輝・寺延 治
中西孝一・島田桂吉・吉田峰男*

A study of the correlation between histological findings and local cure rate in squamous cell carcinoma of oral cavity treated with interstitial irradiation

Masahiro UMEDA・Satoshi YOKOO・Akiteru OMORI
Osamu TERANOBU・Koichi NAKANISHI・Keikichi SHIMADA
Mineo YOSHIDA*

Abstract: A clinicopathological study was made of the correlation between histological findings of the biopsy specimen and local cure rate of 60 cases of oral squamous cell carcinoma treated with interstitial irradiation. The following findings were obtained.

1. Local cure rate with interstitial irradiation was 82% in T1 cases, 83% in early-T2(21~30 mm) cases, 64% in advanced-T2 (31~40 mm) cases, and 25% in T4 cases.
2. Moderately or poorly differentiated type showed lower local cure rate than well differentiated type.
3. Diffuse invading type showed lower local cure rate than clear borderline type.
4. These results suggest that the application of interstitial irradiation should be decided in view of histological findings as well as TNM classification.

Key words: oral cancer (口腔癌), interstitial irradiation (組織内照射), histological findings (組織学的所見)

は じ め に

口腔癌の治療は、再建外科の進歩に伴い外科的切除が主体となりつつあるが¹⁾、舌・口底など可動性の部位に発生した腫瘍では組織内照射が施行されることが多い²⁾。われわれも口腔癌に対しては、形態と機能温存の観点よ

り可能な限り組織内照射を行ってきたが、早期例でも局所非制御となることがある。今回、組織内照射を施行した口腔粘膜扁平上皮癌60例の臨床病理学的検討、特に治療前の原発巣組織学的所見と局所制御率との関連性についての検討を行ったので、その結果を報告する。

対象症例および研究方法

対象症例は1980~1989年の10年間に、神戸大学医学部付属病院歯科口腔外科を受診した口腔粘膜扁平上皮癌1次症例205例のうち、原発巣に対して組織内照射が施行された60例である。部位別では舌50例、口底6例、頬粘膜4例で、これは同時期の舌癌の59%、口底癌の17%、頬粘膜癌の46%に相当する(表1)。年齢は29~79歳(平均57歳)、男女比は1.5:1と男性にやや多かった。T分類ではT1:22例、T2:34例、T4:4例と、ほとんどが

神戸大学医学部口腔外科学講座
(主任:島田桂吉教授)

* 鐘紡記念病院放射線科
(主任:吉田峰男部長)

Department of Maxillofacial Surgery, Kobe University School of Medicine(Chief: Prof. Keikichi Shimada)

* Department of Radiation Therapy, Kanebo Kinen Hospital (Chief: Mineo Yoshida)

表 1 組織内照射症例

原発部位	症例
舌	50例
口 底	6例
頬粘膜	4例
計	60例

神戸大学医学部口腔外科学教室（1980～1989年）

表 2 TNM 分類

	T1	T2	T4	計
N0	18	14	—	32
N1	2	17	2	21
N2b	1	1	1	3
N2c	1	2	1	4
計	22	34	4	60

表 3 照射方法

照射方法	T1	T2	T4	計
組織内照射単独	14	16	—	30
組織内照射＋腔内照射	4	5	—	9
組織内照射＋外照射	4	12	4	20
組織内照射＋腔内照射＋外照射	—	1	—	1
計	22	34	4	60

T2 以下の症例であり、N 分類では N0 が32例と過半数を占めていたが、N1 が 21例、N2 が 7 例みられた（表 2）。これらの症例の治療前の臨床所見・組織学的所見と経過・予後について検討した。なお、組織学的所見として、分化度と浸潤様式を検討した。浸潤様式は Jakobsson³⁾、Willén⁴⁾らの分類に準じたが、grade-1 は症例数も少なく grade-2 と本質的に同一のものと考えられるため、両者をまとめて境界明瞭型（W型）とし、grade-3 を中間型（M型）、grade-4 をびまん性浸潤型（D型）とした（写真1）。

結 果

1. 照射方法

照射方法は可能ならば組織内照射単独としたが、腫瘍が大きい場合や、病床の関係で入院までに日数がかかる場合は、外照射や電子線腔内照射を併用した（表3）。組織内照射の線源は ²²⁶Ra 針または ¹³⁷Cs 針を使用した。なお T4 の 4 例は本来手術の適応であるが、高齢、患者の希望などの理由で組織内照射が施行されたもので

写真 1 浸潤様式

A：境界明瞭型（W型），B：中間型（M型），
C：びまん性浸潤型（D型）

ある。頸部転移に対しては原則として頸部郭清を施行した。

2. 原発巣制御について

T分類別の原発巣制御率をKaplan-Meier 法に準じて算出した（図1）。5年累積制御率は、T1：81％、最大径 21～30 mm の early-T2：79％、31～40 mm の advanced-T2：47％、T4：25％であった。このように 30 mm 以下の腫瘍では比較的控制率は良好であったが、30 mm 以下であっても45例中 8 例（18％）に原発巣再発を認めている。これら原発巣が小さくても再発をきたした

表 4 原発部位と制御率

原発部位	制御率
舌	29/36 (81%)
口 底	5/5 (100%)
頬粘膜	3/4 (75%)
計	37/45 (82%)

* T1 および early-T2 症例 45例

表 5 臨床視診型と制御率

臨床視診型	制御率
外向型	15/17 (88%)
内向型	14/18 (78%)
不 明	8/10 (80%)

* T1 および early-T2 症例 45例

表 6 照射方法

照射方法	制御群(37例)	再発群(8例)
組織内照射単独	20例	6例
組織内照射+腔内照射	8例	1例
組織内照射+外照射	9例	1例

* T1 および early-T2 症例 45例

表 7 平均照射線量

	制御群(37例)	再発群(8例)
組織内照射	59 Gy	63 Gy
腔内照射	4 Gy	5 Gy
外照射	7 Gy	7 Gy
計	70 Gy	75 Gy

* T1 および early-T2 症例 45例

症例はどのような特徴を有していたのだろうか。

T1 および early-T2 症例の発生部位と再発との関係を表4に示した。舌、口底、頬粘膜で制御率に差はなく、舌癌再発の7例はすべて分界溝の前方、頬粘膜癌再発の1例も頬粘膜の中央部に発生した症例で、再発症例は後方型に多いというような傾向は認められなかった。これは舌根部へ深く浸潤しているような症例は、最初より手術の適応となるためと思われた。

T1 および early-T2 症例の臨床視診型と原発巣再発との関係を表5に示した。臨床視診型は乳頭型・白板型・肉芽型を外向型、膨隆型・潰瘍型を内向型とした。内向型でやや再発が多かったが、有意差はなかった。

図 1 原発巣累積制御率

図 2 分化度と原発巣制御率

T1 および early-T2 症例の照射方法 および照射線量と原発巣再発との関係を表6, 7に示した。制御群37例と再発群8例の間に特に差異は認められず、再発症例で線量が不足しているというような傾向はなかった。

以上のように、30 mm 以下で組織内照射後に再発がみられた症例の臨床所見や治療法を検討したが、制御例との間に差異を見出すことはできなかった。

次に組織学的所見について検討した。まず、分化度と制御率との関係を検討したが、今回の検討症例の大部分が高分化型であった。これは舌癌では高分化型が多いことに加えて、中分化型や低分化型の症例は初診時より頸部リンパ節転移が進行していることが多く、手術療法が選択されたことによるものと思われた。

分化度と制御率との関係を図2に示す。なお中分化型と低分化型は症例数が少ないためまとめて検討した。T1 および early-T2 症例では、高分化型の27例中25例(93%)が制御されたのに対し、中・低分化型では13例中8例(62%)と制御率は低い傾向がみられた。

次に浸潤様式と原発巣制御率との関係を図3に示す。W型ではT1 および early-T2 の17例全例が制御できたのに対し、M型では8例中7例(87.5%)、D型では13例中8例(61.5%)となり、特にD型の制御率が低かった。

以上のように、組織所見と原発巣制御率との間には密接な関連があり、T1 および early-T2 症例では、分化

表 8 組織学的所見と原発巣制御率

	高分化型	中・低分化型
W型・M型	21/21(100%)	3/4(75.0%)
D型	4/6(66.7%)	4/7(57.1%)

T1 および early-T2 症例 38例
(組織所見不明症例を除く)

表 9 非制御症例の2次治療と予後

初診時T分類	2次治療		予 後	
T1	4例	手術	3例	良好
		外照射	1例	不良
T2・T4 11例		手術	4例	
		cryosurgery	2例	
		外照射	2例	不良
		非治療	3例	11例

度：高分化型・浸潤様式：W型またはM型の場合は21例全例が制御可能であったが，高分化型でも浸潤様式D型の場合や，分化度が中または低分化型の場合は制御率は低くなることがあきらかになった（表8）。

3. 再発後の二次治療について

組織内照射後再発がみられた15例の二次治療について検討した（表9）。T1で再発がみられた4例の二次治療は，手術3例，非治療1例で，手術を施行した3例は救命できた。T2以上で再発がみられた11例の二次治療は，手術4例，外照射2例，cryosurgery 2例，非治療3例で，11例全例とも原発巣の制御はできなかった。結局二次治療も含めた最終的な原発巣制御率は，T1で22例中21例（95.5%），T2で34例中26例（76.5%），T4で4例中1例（25.0%）となった。

4. 頸部転移巣制御について

当科では，N(+)症例に対しては，原則として組織内照射後全頸部郭清を行い，N(-)症例に対しては，予防郭清や予防照射は施行せず厳重な経過観察を行うこととしている。

初診時 N(+) で原発巣が制御できた症例は18例で，このうち頸部非制御となったのは2例であった。頸部郭清は照射終了後できるだけ早期に行うようにしているが，頸部非制御となった2例は，どちらも advanced-T2 症例で，照射により原発巣が制御できたかどうかの判定がなかなか得られず，頸部郭清の時期が遅れた症例である。最近では，高分化型，浸潤様式W型で 30 mm 以下の症例では，原発巣制御はほぼ確実に行えと考え，照射終了後臨床的に原発巣制御を確認できる時期まで待つことなしに，ただちに頸部郭清を施行している。一方，

図 3 浸潤様式と原発巣制御率

図 4 組織内照射症例の累積生存率

初診時 N(-) で原発巣が制御できた 29 例のうち経過中に頸部後発転移をきたした症例は11例あり，9 例は頸部制御可能であったが2例は非制御となった。非制御症例2例は，1例は経過観察が不十分で手術時期が遅れた症例で，もう1例は高齢者のため保存的舌骨上郭清にとどめた症例であった。

5. 生存率

Kaplan-Meier 法による累積生存率曲線を図4に示す。5年生存率は T1：90%，T2：65%，T4：25%で，全症例では71%であった。死亡原因は，原発巣死が最も多く，初回治療法を選択が重要であると思われた。

考 察

舌癌に対する小線源治療はほぼ確立され，原発巣制御率は最近では約 60～85% と良好な成績が報告されている⁹⁻¹⁰⁾。われわれの症例でも舌，口底，頬粘膜あわせて60例中45（75%）例で原発巣制御が得られた。

組織内照射症例の原発巣制御に関する因子として最も重要なものは腫瘍の大きさと，T3 よりも T1・T2 のほうが，立体刺入より一面刺入のほうが，また深達度が高いものより小さなもののほうが高い制御率が報告されている。しかし池田の報告¹³⁾では長径 12 mm 以下，厚み 8 mm 以下の舌癌22例中18%に，鎌田の報告¹²⁾では

長径20 mm 以下、厚み10 mm 以下の舌癌 N0 症例19例中16%に、また、今回のわれわれの検討症例においても最大径 30 mm 以下の45例中8例(18%)に局所再発が認められ、早期例でも必ずしも制御できるとは限らない。これらのことより、大きさ以外にも原発巣制御に関する因子があると考えられ、今回の検討を行った。その結果、30 mm 以下の早期例では、腫瘍の発生部位、肉眼所見、照射方法、照射線量などの臨床所見や治療方法は、再発群と制御群との間に差はなかった。しかし組織所見と制御率との間には明瞭な関連性が認められ、分化度の中等度以下のものや、浸潤様式がびまん性を示すものは、制御率が低い結果であった。

これまで原発巣の組織学的所見と局所制御率との関係を検討した報告はほとんどない。中村¹¹⁾は舌癌放射線治療症例において、組織学的悪性度と予後との関係を検討しており、悪性度の高い症例は頸部転移が多く予後不良であったと述べているが、原発巣制御率についてはあまり触れていない。最近の再建外科の著しい進歩に伴い、従来組織内照射を施行していたが積極的に手術を行うようになった施設もあり¹²⁾、組織内照射の適応について、TNM 分類だけではなく、組織学的所見も考慮に入れて再検討する必要がある。

組織内照射の成功のためには、(1)腫瘍が放射線感受性があること、(2)腫瘍の浸潤範囲の正確な把握、(3)適正な刺入計画とその実行などが必要である。今回の検討で中・低分化型、びまん性浸潤型の症例が低い制御率であった理由は、放射線感受性がもともと低いதாக、あるいは視診・触診で判断される範囲を越えて組織学的に浸潤していたためか明確にすることはできない。照射後の再発症例に対する salvage operation は、初回の手術に比べると切除範囲が大きくなることが多く、その成績もあまり良くない。そのため、特に最初の治療方針が重要となる。今後は、中・低分化型の症例、あるいは高分化型であってもびまん性浸潤型の症例に対しては、積極的に手術を行うか、組織内照射を行う場合も刺入範囲を大きめにすることや、照射線量を増やすことで対処していきたい。

結 語

口腔粘膜扁平上皮癌の組織内照射施行症例60例について、原発巣の組織学的所見と制御率との関係を中心に検討を行い、以下の結果を得た。

1. 原発巣制御は、T1 の22例中18例(82%)、early-T2 (21~30 mm) の23例中19例(83%)、advanced-T2 (31~40 mm) の11例中7例(64%)、T4 の4例中1例(25%)、全症例では60例中45例(75%)で得られた。

2. 30 mm 以下の45例についてみると、組織学的所見と局所制御率との間には明瞭な関連性が認められ、高分

化型で浸潤様式W型またはM型の21例は全例制御可能であったが、高分化型でも浸潤様式がD型の症例や、中・低分化型の症例では制御率は低かった。

3. 再発症例に対する二次治療の成績は悪かった。

4. 頸部転移巣の制御率は、初回転移 16/18 (89%)、後発転移 7/9 (78%) であった。

5. 以上のことより組織内照射の適応は、腫瘍の大きさだけではなく、組織学的所見も考慮のうえ決定されるべきであると考えられた。

引 用 文 献

- 1) 天津睦郎, 井上健造: 治療方針とその選択—手術治療の立場から—. *JOHNS* 6: 213-216 1990.
- 2) 清水正嗣, 小浜源郁, 編: 口腔癌, 第1版, デンタルダイヤモンド社, 東京, 1989, 400-408頁.
- 3) Jakobsson, P.A., Eneroth, C.M., et al.: Histological classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. *Acta Rad Ther Phy Bio* 12: 1-8 1973.
- 4) Willen, R., Nathanson, A., et al.: Squamous cell carcinoma of the gingiva. *Acta Otolaryng* 79: 146-154 1975.
- 5) 堀 信一, 井上俊彦, 重松 康: 舌癌 TxNo症例の頸部リンパ節転移に関する検討. 癌の臨床 23: 507-510 1977.
- 6) 森田皓三, 林 繁次郎, 他: 舌癌の放射線治療成績. 癌の臨床 23: 511-518 1977.
- 7) 堀内淳一, 奥山武雄, 他: 舌癌の放射線治療—15年間の治療成績の分析—. 日本医放会誌 37: 23-33 1977.
- 8) 鎌田信悦, 内田正興: Radium 組織内照射と頸部郭清術による舌癌の治療. 耳鼻と臨床 26: 544-556 1980.
- 9) 堀内淳一, 竹田正宗, 他: 口腔癌の放射線治療の立場からみた頭頸部癌治療効果判定基準案の問題点. 臨放 30: 67-70 1985.
- 10) 西尾正道, 桜井智康, 他: 小線源治療を主体とした舌癌の放射線治療成績. 癌の臨床 32: 339-344 1986.
- 11) 中村大保: 放射線治療成績よりみた舌癌の予後因子と病理組織像の関連性について. 阪大歯学誌 31: 209-224 1986.
- 12) 鎌田信悦: 舌癌の治療方針の検討—特に放射線治療と手術の適応について—. *JOHNS* 2: 669-673 1986.
- 13) 池田 挾: 小線源治療の適応と限界. *JOHNS* 6: 242-250 1990.
- 14) 堀内淳一: 治療方針とその選択—放射線治療の立場から—. *JOHNS* 6: 207-212 1990.
- 15) 岸 豊子, 草間幹夫, 他: 舌扁平上皮癌 Stage I・II 症例の検討. 口科誌 38: 1284-1285 1989 (抄).