唾液腺悪性腫瘍の臨床的病理組織学的検討 ——頸部リンパ節ならびに遠隔転移について——

篠原正徳・嶋田 誠・中村誠司・堀之内康文
原田 猛・岡 増一郎・田代英雄*

Clinicopathological study of salivary gland carcinomas ——Cervical lymph node and distant metastases——

Masanori SHINOHARA • Makoto SHIMADA • Seiji NAKAMURA
Yasufumi HORINOCHI • Takeshi HARADA
Masuichiro OKA • Hideo TASHIRO*

Abstract: The frequency of lymph node and distant metastases and the metastatic patterns of salivary gland carcinomas were studied clinically and pathologically. Forty-nine salivary gland carcinomas (9 from the parotid gland, 7 from the submandibular gland, 6 from the sublingual gland, 14 from the palatal gland, 5 from the retromolar gland, 4 from the buccal gland and 4 from other glands) were reviewed.

Five-year survival was estimated at 91.6% for 25 cases without metastases, and 58.5% for 24 cases with metastases.

The frequency of lymph node and distant metastases varied depending on the anatomical site of origin. In carcinomas of the parotid, submandibular and retromolar glands, lymph node metastasis was more frequent than distant metastasis, whereas in carcinomas of the sublingual and palatal glands, distant metastasis was only observed.

Different histological carcinomas showed different patterns of metastasis. In adenoid cystic carcinoma, distant metastasis was more frequent than lymph node metastasis. However in mucoepidermoid carcinoma and adenocarcinoma, lymph node metastasis was more frequent than distant metastasis.

In mucoepidermoid carcinoma, metastasis tended to developed early in the course of the disease. In adenoid cystic carcinoma, metastasis developed up to 18 years after treatment.

The histological pattern of adenoid cystic carcinoma and the histological grade of mucoepidermoid carcinoma were related to the appearance of metastasis. Adenoid cystic carcinoma of solid and trabecular types and mucoepidermoid carcinoma of epidermoid cell type metastasized frequently.

Key words: salivary gland carcinoma (唾液腺癌), lymph node metastasis (リンパ節転移), distant metastasis (遠隔転移)

九州大学歯学部口腔外科学第二講座
(主任：岡 増一郎教授)

* 九州大学歯学部口腔外科学第一講座
(主任：田代英雄教授)

Second Department of Oral and Maxillofacial
Surgery, Faculty of Dentistry, Kyushu University

(Chief: Prof. Masuichiro Oka)

* First Department of Oral and Maxillofacial
Surgery, Faculty of Dentistry, Kyushu University (Chief: Prof. Hideo Tashiro)

受付日：平成5年1月18日

緒 言

唾液腺悪性腫瘍は組織学的に多様であり、しかも各腺での病態も複雑で臨床的にその対応に苦慮することが多い。特にその頸部リンパ節転移ならびに遠隔転移は患者の予後を左右する重要な因子であり¹⁻⁴⁾、それゆえにこれらの様相を解明することは、臨床成績向上のために重要である。しかしながら、唾液腺悪性腫瘍においては、その転移様式はおおのの腺組織⁵⁻⁷⁾ならびに腫瘍組織型¹⁻³⁾で異なり、いまだ不明の点が多い。

今回、われわれはこれら唾液腺悪性腫瘍の転移様式ならびに病態について解明すべく、臨床的病理組織学的検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

検索症例ならびに方法

検索症例は九州大学歯学部付属病院口腔外科にて治療した唾液腺原発悪性腫瘍49症例である。検索症例の治療後観察期間は死亡例以外は全例5年以上である(表1)。

表 1 検索症例の経過観察期間(年)

	生存症例	死亡症例	計
腺様嚢胞癌	5, 5, 5, 5, 6, 12, 13, 13, 14, 16, 16, 21, 22, 24	0.5, 1, 4, 7	18
粘表皮癌	6, 7, 9, 11, 12, 12, 13, 14, 19	1, 2, 2, 2, 2, 3	16
腺 癌	5, 6	1, 11, 11	5
多形性腺腫内癌	5, 8, 8, 12, 13, 14, 15		7
腺房細胞癌	10, 16, 16		3
計	35	14	49

発症部位は耳下腺9例、顎下腺7例、舌下腺6例、口蓋腺14例、臼後腺5例、頬腺4例、その他の腺(口唇腺、舌腺)4例である。腫瘍の組織型はWHOの分類⁸⁾を用い、その内訳は腺様嚢胞癌18例、粘表皮癌16例、腺癌5例、多形性腺腫内癌7例、腺房細胞癌3例である(表2)。なお、腺癌の組織型は、papillary cystadenocarcinoma 2例、mucinous adenocarcinoma 1例、salivary duct carcinoma 2例である。

組織学的検索にあたっては、H-E染色ならびに必要なに応じて各種特殊染色を行い、光顕的に検鏡した。

検索にあたり腺様嚢胞癌はその組織型をWHO分類に準じ、cribriform type, tubular type, trabecular type, solid typeの4型に、腺癌は便宜上、papillary cystic type, tubular type, trabecular typeの3型に分類し検討した。粘表皮癌ではその構成細胞をWHO分類に準じ、epidermoid cell, intermediate cell, clear cell, mucous cell, other type cellの5つに分類し検討した。

結 果

1. 転移非転移症例別累積生存率

累積生存率の算出はKaplan-Meier法にて行った。5年累積生存率は転移例58.5%、非転移例91.6%、10年累積生存率は転移例46.6%、非転移例91.6%であった(図1)。49症例中死亡例は14例で、この内9/14例(64.3%)は2年以内の死亡例であった。

腫瘍組織型別5年累積生存率は腺様嚢胞癌で79.4%、粘表皮癌で55.6%、腺癌で80.0%、多形性腺腫内癌、腺房細胞癌で100%、10年累積生存率は腺様嚢胞癌で69.5%、粘表皮癌で55.6%、腺癌で40.0%、多形性腺腫内癌、腺房細胞癌で100%であった。特に粘表皮癌では死亡例7例中6例が2年以内の死亡例であった。

2. 腫瘍発生腺組織別転移頻度(表3)

全症例での、5年以内の頸部リンパ節転移頻度は26.5%、遠隔臓器転移頻度は20.4%であった。腺組織別では、耳下腺、顎下腺、臼後腺、その他の腺では、リンパ節転移頻度が遠隔転移頻度に比べて高く、舌下腺、口蓋腺

表 2 検索症例

	耳下腺	顎下腺	舌下腺	口蓋腺	臼後腺	頬 腺	その他	計
腺様嚢胞癌		3(2)	4(3)	6(6)	2	2(1)	1	18(12)
粘表皮癌	3(1)	3(2)	2	2(2)	3(1)	1	2	16(6)
腺 癌	4						1	5(0)
多形性腺腫内癌	1			6(3)				7(3)
腺房細胞癌	1(1)	1				1(1)		3(2)
計	9(2)	7(4)	6(3)	14(11)	5(1)	4(2)	4(0)	49(23)

() : 女性例で内数

ではリンパ節転移はなく、遠隔転移のみであった。

3. 腫瘍組織型別転移頻度ならびに局所再発頻度（表4）

全症例での、5年以内の非転移、非再発例頻度は36.7％、局所再発例頻度は24.5％であった。腫瘍組織型別では、非転移、非再発例の頻度は多形性腺腫内癌、腺房細胞癌で高く、腺様嚢胞癌、粘表皮癌、腺癌では20.0～38.9％と低かった。

リンパ節転移頻度と遠隔転移頻度の比較では、腺様嚢胞癌は遠隔転移頻度の方が高く、粘表皮癌、腺癌では逆にリンパ節転移頻度の方が高く、特に腺癌では、リンパ

節転移頻度が60.0％と高かった。多形性腺腫内癌、腺房細胞癌ではリンパ節転移、遠隔転移ともにまれであった。局所再発頻度は腫瘍組織型で著明な差異はなく、16.7～33.3％であった。

4. 腫瘍組織型別転移、局所再発までの期間（表5）

腺様嚢胞癌では一次転移例（初診時リンパ節転移陽性例）も認められるが、大部分は転移形成までの期間は長く、リンパ節転移では5例中3例が、遠隔転移では8例中2例が5年以上経過しての転移例であった。粘表皮癌ではリンパ節転移は一次転移が多く、後発転移例（初回治療後リンパ節転移形成例）でも1年くらいまでに転移していた。また、遠隔転移までの期間も1～3年で、他の組織型に比べて早かった。腺癌はリンパ節転移は一次転移が多かったが、遠隔転移は2例とも10年と遅かった。局所再発までの期間は粘表皮癌は早く、腺様嚢胞癌は遅く、他の組織型はその間に位置していた。

5. リンパ節転移部位ならびに個数（表6）

転移リンパ節の各症例あたりの個数は、腺様嚢胞癌が1～3個、粘表皮癌が1～2個、腺癌、多形性腺腫内癌

表 3 腫瘍発生腺組織別転移頻度					
	頸部リンパ節		遠隔臓器		症例数
	転移例	非転移例	転移例	非転移例	
耳下腺	5 (55.5%)	4 (44.4%)	0 (0%)	9 (100%)	9
顎下腺	3 (42.9%)	4 (57.1%)	2 (28.6%)	5 (71.4%)	7
舌下腺	0 (0%)	6 (100%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	6
口蓋腺	0 (0%)	14 (100%)	3 (21.4%)	11 (78.6%)	14
臼後腺	3 (60.0%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	3 (60.0%)	5
頬腺	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)	4 (100%)	4
その他	2 (50.0%)	2 (50.0%)	0 (0%)	4 (100%)	4
計	13 (26.5%)	36 (73.5%)	10 (20.4%)	39 (79.6%)	49

(5年以内)

図 1

表 4 腫瘍組織型別・転移頻度ならびに局所再発頻度

	非転移 非再発例	リンパ節 転移例	遠隔転移例	局所再発例	症例数
腺様嚢胞癌	7 (38.9%)	2 (11.1%)	6 (33.3%)	3 (16.7%)	18
粘表皮癌	4 (25.0%)	7 (43.8%)	4 (25.0%)	5 (31.3%)	16
腺癌	1 (20.0%)	3 (60.0%)	0 (0%)	1 (20.0%)	5
多形性腺腫内癌	4 (57.1%)	1 (14.3%)	0 (0%)	2 (28.6%)	7
腺房細胞癌	2 (66.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33.3%)	3
計	18 (36.7%)	13 (26.5%)	10 (20.4%)	12 (24.5%)	49

(5年以内)

表 5 腫瘍組織型別転移・局所再発までの期間

	頸部リンパ節転移					遠隔臓器転移				局所再発		
腺様嚢胞癌	1 次	1 次	8 年	12 年	13 年	1 次	1 次	2 年	3 年	6 月	2 年	2 年
粘表皮癌	1 次	1 次	1 次	1 次	1 次	5 年	5 年	14 年	18 年	7 年	8 年	13 年
腺 癌	4 月	1.2 年				11 月	2 年	3 年	3 年	6 月	8 月	8 月
多形性腺腫内癌	1 次	1 次	1 次	8 年		10 年	10 年			1.4 年	3 年	
腺房細胞癌	1 次									3 月	8 年	
										5 月	2 年	
										3 年		

1 次：初診時リンパ節転移陽性例

表 6 リンパ節転移部位ならびに個数

症例	組織型	原発部位	耳下腺内	顎下	深 顎			計
					上内	中内	下内	
1	ACC	舌 腺			2	1		3
2	ACC	顎下腺			1	1		2
3	ACC	顎下腺			1			1
4	ACC	白後腺		3				3
5	ACC	頬 腺			1			1
1	MT	顎下腺		1				1
2	MT	白後腺				1		1
3	MT	舌 腺			1			1
4	MT	耳下腺	2					2
5	MT	白後腺		1		1		2
6	MT	顎下腺		1				1
7	MT	耳下腺		1				1
1	Ad	耳下腺	2	2	3			7
2	Ad	耳下腺		2				2
3	Ad	舌下腺		1	4	4	2	11
4	Ad	耳下腺		1		3	1	5
1	CPA	耳下腺	5					5

ACC：腺様嚢胞癌，MT：粘表皮癌，Ad：腺癌
CPA：多形性腺腫内癌

が2～11個で，腺癌，多形性腺腫内癌で多数個転移リンパ節症例が多く認められた。

リンパ節転移部位では腺様嚢胞癌は上内，中内深顎リンパ節に集中し，上内深顎リンパ節に特に多く認められた。粘表皮癌は耳下腺内から上内深顎リンパ節にも認められたが，顎下リンパ節への転移が多くみられた。腺癌では広範囲に転移が認められ，特に顎下リンパ節に多く認められた。

6. 転移症例の組織所見（表7～9）

腺様嚢胞癌では，転移症例はリンパ節転移＋肺転移3例，リンパ節転移単独2例，肺転移単独4例であった。組織像では，solid type, trabecular type が多く，tubular type, cribriform type は少なかった。原発巣と転移巣での組織像は類似していた。周囲組織への浸潤傾向は強く，神経周囲性の浸潤は9例中8例に，脈管内浸潤は9例中4例に，骨内浸潤は9例中3例に認められた。腫瘍細胞の異型度，核分裂像数，浸潤様式などより組織学

表 7 転移症例の組織所見—腺様嚢胞癌—

症例	原発部位	転移部位	組織型		周囲組織浸潤	組織学的悪性度
			原発巣	転移巣		
1	舌 腺	リンパ節肺	Solid	Solid	神経 脈管	++
2	顎下腺	リンパ節肺	Tu	Tr	神経 脈管	+
3	顎下腺	リンパ節肺	Tr	Tr	神経	++
4	臼後腺	リンパ節	Tr	Solid	脈管 骨	++
5	頬 腺	リンパ節	Tr	Tr	神経 骨	+
6	舌下腺	肺	Cr		神経	+
7	臼後腺	肺	Solid		神経 脈管	+++
8	口蓋腺	肺	Tu		神経 骨	++
9	口蓋腺	肺	Tu		神経	+

Tu: tubular, Tr: trabecular, Cr: cribriform

表 8 転移症例の組織所見—粘表皮癌—

症例	原発部位	転移部位	構成細胞		周囲組織浸潤	組織学的悪性度
			原発巣	転移巣		
1	顎下腺	リンパ節脳	E	E	神経	Ⅲ
2	臼後腺	リンパ節	E > C	E > C	神経 骨	Ⅲ
3	舌 腺	リンパ節	E, O	E, O	神経	Ⅲ
4	耳下腺	リンパ節	E	E	神経	Ⅲ
5	臼後腺	リンパ節	E, I	C	神経 脈管	Ⅲ
6	顎下腺	リンパ節	E > I	E > I	神経 骨	Ⅲ
7	耳下腺	リンパ節	E, I	E, O	神経	Ⅲ
8	舌下腺	肺 腰椎	E, O			Ⅲ
9	口蓋腺	肺	E > C		骨	Ⅲ
10	臼後腺	肺	CI > E		骨	Ⅲ

E: epidermoid cell, I: intermediate cell
C: clear cell, O: other cell, M: mucous cell

表 9 転移症例の組織所見—腺癌—

症例	原発部位	転移部位	組織型		周囲組織浸潤	組織学的悪性度
			原発巣	転移巣		
1	耳下腺	リンパ節脳	PC	PC	神経	+
2	耳下腺	リンパ節肺	PC	PC	神経	++
3	舌 腺	リンパ節	Tu	Tu	神経	+++
4	耳下腺	リンパ節	Tr	Tr	神経 脈管	++

—多形性腺腫内癌—

1	耳下腺	リンパ節	EC	EC	神経	++
---	-----	------	----	----	----	----

PC: papillary cystic, Tu: tubular, Tr: trabecular
E: epidermoid cell, C: clear cell

的悪性度を3段階(程度の軽い+〜強い++)に便宜上分類して検討してみると、+例4例、++例4例、+++例1例であった。リンパ節転移巣については、節内浸潤は10個中4個、節外浸潤は10個中6個であった。また、リンパ節転移例5例のうち周囲より直接リンパ節へ浸潤転移したと考えられる症例が5例中2例認められた。

粘表皮癌では、転移症例はリンパ節+脳1例、リンパ節単独6例、肺、腰椎3例であった。腫瘍構成細胞ではepidermoid cellが主体をなす例が10例中9例と大部分を占めていた。原発巣と転移巣の組織型は類似していた。周囲組織への浸潤傾向は強く、神経周囲性の浸潤は10例中7例、骨への浸潤は10例中4例、脈管内浸潤は10例中1例であった。組織学的悪性度(小守の分類)⁹⁾では全例GradeⅢであった。リンパ節転移例では節内浸潤9個中7個、節外浸潤9個中2個であった。リンパ節への直接浸潤転移はリンパ節転移症例7例中1例に認められた。

腺癌での組織型は症例1, 2がpapillary cystadenocarcinoma, 症例3がmucinous adenocarcinoma, 症例4がsalivary duct carcinomaであった。

腺癌、多形性腺腫内癌では、転移症例はリンパ節+脳1例、リンパ節+肺1例、リンパ節単独3例であった。組織像は各症例で異なっていたが、原発巣と転移巣の組織像は類似していた。周囲組織への浸潤傾向では神経への浸潤5例中5例、脈管への浸潤は5例中1例であった。転移リンパ節では節内浸潤は腺癌では25個中25個、多形性腺腫内癌では5個中3個、節外浸潤は多形性腺腫内癌で5個中2個であった。

考 察

唾液腺悪性腫瘍の予後に関連する因子としては、腫瘍の大きさ、発生部位、周囲組織への浸潤性、転移などが考えられるが^{1,2,4)}、このうちでも特に頸部リンパ節への転移ならびに遠隔転移が組織型に関係なく予後に大きく影響する因子と考えられている^{2,3)}。また、唾液腺悪性腫瘍ではその組織型によっても予後は大きく異なり、一般的には腺癌、腺様嚢胞癌、低分化の粘表皮癌で悪く、腺房細胞癌、高分化の粘表皮癌は良いと報告^{1,10)}されている。さらに、同じ組織型においても粘表皮癌のようにその構成細胞によって¹⁾、また腺様嚢胞癌のようにその組織構築によって¹¹⁾、予後が大きく異なるとの報告もある。

これらのことより、唾液腺悪性腫瘍の病態を把握するにはこれら因子の関連性を総合的に検討する必要があると考える。そこで、今回われわれはこれら因子のうちより、特に予後に強く影響する頸部リンパ節転移、遠隔転移について、他の因子との関連性も含め検討した。

1. 腫瘍発生腺組織別転移頻度について

唾液腺悪性腫瘍では血行性転移の方がリンパ行性転移

より転移を起こしやすく⁴⁾、扁平上皮癌に比べても転移頻度は一般に高くなっている¹²⁾。また、腺別ではByunら⁵⁾は唾液腺腫瘍の場合、耳下腺より顎下腺の方が全般的に遠隔転移は高頻度に起こすと報告している。さらに、Spiroら⁶⁾は腺癌で、Boschら⁷⁾は腺様嚢胞癌でともに耳下腺よりも顎下腺で転移頻度は高かったと報告している。今回の結果でも遠隔転移は顎下腺で28.6%と高く、同様の傾向がうかがわれた。また、耳下腺、顎下腺、臼後腺、その他の腺ではリンパ節転移頻度が高く、逆に舌下腺、口蓋腺では全例遠隔転移のみであり、腺別でのリンパ行性、血行性転移傾向の差異が認められた。このことは唾液腺悪性腫瘍を治療する上で注意すべき所見と考えられ、さらに多数症例での腺別腫瘍組織型別の検討が望まれる。

2. 腫瘍組織型別転移頻度ならびに局所再発頻度について

Spiroら³⁾は唾液腺悪性腫瘍ではリンパ節転移頻度は26%、遠隔転移頻度は16%であり、さらに組織型別での検索でもリンパ節転移は高悪性型粘表皮癌、腺癌、類表皮癌で高く、遠隔転移は高悪性型粘表皮癌、腺癌、腺様嚢胞癌で高くなり両者間に腫瘍組織型別の転移様式の差異があることを報告している。一方、Batsakisら⁴⁾は唾液腺悪性腫瘍では血行性転移の方が局所リンパ節へのリンパ行性の転移より高頻度であったと報告しており、Spiroら³⁾の結果とは異なっている。また、剖検例による検索を行った小守ら¹²⁾その他の報告^{13,14)}でも遠隔転移は33~100%と高頻度に認められたと報告されている。今回のわれわれの結果ではリンパ節転移は26.5%、遠隔転移は20.4%とともにSpiroら³⁾の報告と同様の結果であった。また、組織型別の転移傾向でもリンパ節転移は粘表皮癌、腺癌で高く、遠隔転移は腺様嚢胞癌、粘表皮癌で高いなど、Spiroら³⁾と同様の傾向であった。このことは唾液腺悪性腫瘍では組織型別の転移様式の差異が著明であることを示唆するものと考えられ、多数症例での各組織型別検討が必要と考えられる。

また、これを各組織型別にみてもみると、腺様嚢胞癌では、これまでの報告^{15~23)}では血行性転移が24~43%、リンパ行性転移が15~24%で前者が高くなっている。今回の結果も遠隔転移頻度が33.3%と高く、リンパ節転移頻度は11.1%と低く、これまでの報告と同様の結果であった。また、Allenら²⁴⁾は腺様嚢胞癌の場合、その浸潤性故にリンパ節転移はリンパ行性よりも直接的リンパ節への浸潤の場合が多いとも報告している。この点についてもわれわれの症例で同様の転移様式がリンパ節転移症例の5例中2例に認められた。このことは本腫瘍の転移能のみならず、浸潤性発育能の強さを示唆するものと考えられ、治療を行ううえで注意すべき点と考えられる。

粘表皮癌ではリンパ行性転移の頻度が血行性転移の頻度より高いとの報告³⁾があるが、われわれの検索でも同

様の結果であった。また、本腫瘍の場合腫瘍細胞の分化度によって、転移頻度に差異があり低分化型で高く、高分化型で低いと報告^{1~3)}されている。この点でも今回の結果も転移した症例は全例低分化型であった。このことは本腫瘍では分化度と転移能に関連性があることを示唆する所見と考えられる。

腺癌ではこれまでの報告^{2,6)}と同様にリンパ節転移、遠隔転移ともに高頻度に出現しているが、腺癌の中での組織型ならびに分化度がさらに転移に影響すると考えられ⁶⁾、本腫瘍についてはさらに多数症例での検索が必要と考える。

多形性腺腫内癌では転移頻度はさほど高くなく、転移様式ではリンパ節転移と遠隔転移が同程度との報告²⁵⁾もあるが、一般的にはリンパ節転移の方が高いようである^{2,26,27)}。われわれの結果でも転移は7例中1例と少なく、その1例もリンパ節転移のみであり、同様の結果であった。しかし、その転移頻度は腫瘍の大きさ、存在期間、さらに癌化した細胞の組織型によっても異なってくる可能性が高いのでこれらの点に着目しての詳細な検討が必要と考える。

腺房細胞癌では長期経過をみれば30%近く転移するという報告^{21,28)}もあるが、一般的には転移の頻度はきわめて低いと考えられている^{2,29)}。また、転移した症例ではリンパ節転移の傾向が強いようである^{2,29)}。本腫瘍についても組織学的悪性度でその転移能は大きく異なると考えられ、転移するとしてもその大部分は組織学的悪性度の高い症例と考えられる。

局所再発については全体的にみれば Spiro ら³⁾は約21%、われわれの結果では24.5%の再発頻度である。また、この点について Seifert ら¹⁾は腫瘍の組織学的悪性度によって再発頻度は異なり、悪性度が増すほど高くなると報告している。しかし、これもおのおの組織型ならびに治療法によってその頻度は影響されると考えられる。

腺様嚢胞癌についてはこれまでの報告では^{22,30)}、高いものでは50~70%の局所再発頻度になっている。また、本腫瘍においてはその組織構築による差異も報告され、cribriform type で再発傾向が高いとの報告^{11,31~34)}もあるが、一般的には solid type で高くなっている。今回の症例ではその局所再発頻度は16.7%と高くなかったが、しかし solid type が多かったことは本腫瘍の手術を行ううえでの注意すべき点と考える。

粘表皮癌、腺房細胞癌、腺癌、多形性腺腫内癌ではその再発頻度は各症例でまちまちであり一定していない^{21,26~28,35)}。これは先にも述べたごとく粘表皮癌では腫瘍の構成細胞（分化度）、腺房細胞癌、腺癌、多形性腺腫内癌では組織学的悪性度が局所再発頻度に大きく影響するためと考えられる。今回の症例でも腫瘍組織型別での局所再発頻度には著明な差異は認められなかった。し

かし、その局所再発している症例では、粘表皮癌では全例低分化型であり、腺房細胞癌、腺癌、多形性腺腫内癌では組織学的悪性度が強い症例で、このことも本腫瘍の治療を行ううえでの1つの指標になると考えられる。

3. 転移、再発までの期間について

唾液腺悪性腫瘍での転移はリンパ節転移と遠隔転移では多少再発までの期間が異なり、前者の方が早いとの報告³⁾がある。また、その多くは5年以内に転移すると考えられている^{4,22)}。しかし、これも腫瘍組織型によって多少異なり、腺様嚢胞癌では転移は病期の後期において、しかも何回かの再発の後起こりやすいとの報告²⁹⁾や遠隔転移は晩期に多いなどの報告^{31,36,37)}の示すように、一般的に遅いと考えられている。今回の症例でも1次転移も認められたが、大部分は長期経過して転移しており、5年以上経過しての転移も認められ、しかもそれらの半数が局所再発例であった。このことより本腫瘍においては、原発巣の制御ならびに5年以上の長期にわたる経過観察が特に必要と考えられる。

粘表皮癌については低分化型では転移形成までの期間が短く、高分化型では転移形成はまれとの報告³⁸⁾がある。また、リンパ節転移と遠隔転移の比較でも多少転移形成までの期間が異なり、前者ではその多くが1次転移となっている。さらに、腺様嚢胞癌と比べればリンパ節転移、遠隔転移ともにその転移巣形成までの期間は短く両腫瘍の性格の差異が認められる。

腺癌についても3年以内の転移が多いとの報告¹⁾があるが、今回の結果ではリンパ節は1次転移が多く、一方遠隔転移では長期の経過をとるものが多く、両者間での差異が認められた。これは腺癌ではさらに多くの組織型があり、これらの内でその性格が大いに異なることに起因すると考えられる。今後各腺癌ごとの多数症例での検討が望まれる。

腺房細胞癌については今回は転移を認めなかったが、一般的には2~3年以内に転移を起こす症例もあると報告^{21,35)}されている。

局所再発についても転移傾向と同様に腫瘍組織型によって異なるが、多くは3年以内が多いと報告^{7,35)}されている。ただ、粘表皮癌については特にその分化度によって異なるとの報告³⁸⁾がある。今回の症例でも粘表皮癌を中心に3年以内の症例が多く認められたが、腺様嚢胞癌については7~13年と長期の経過をとった症例も認められた。この点も診療上経過観察を行ううえで注意すべき点と考える。

4. リンパ節転移部位ならびに転移個数について

転移リンパ節個数は腺様嚢胞癌、粘表皮癌では少なく、逆に腺癌、多形性腺腫内癌では多くなっており、両者間での差異が認められた。しかし、転移リンパ節内での発育様式をみると腺様嚢胞癌では節外浸潤が多く、他のものは節内発育になっており腺様嚢胞癌の浸潤性発育

の傾向がうかがえる。また、転移部位では腺様嚢胞癌は上内深頸リンパ節に多く、粘表皮癌では顎下リンパ節に多く、腺癌、多形性腺腫内癌では広範囲に転移するなど組織型による転移部位の差異が認められた。このことは治療上重要な所見と考えられ、今後さらに詳細に検討すべき点と考える。

5. 転移症例の組織所見について

腺様嚢胞癌では転移、局所再発と腫瘍構築の関連性が認められ、一般的に solid type ほど浸潤傾向が強く、局所再発頻度ならびに転移頻度が高いと報告^{11,31-34,39)}されている。今回の症例でも転移症例は solid type は9例中2例、trabecular type は9例中3例で、その傾向がうかがえた。また、原発巣と転移巣の組織型は類似しており、このことは原発巣の性状がリンパ節でも反映されることを示唆する所見と考えられる。さらに、solid type 症例での転移リンパ節を見ると節外浸潤例が多くなっており、このことから solid type の浸潤性発育傾向がうかがえる。

周囲組織への浸潤傾向と転移、局所再発との関連性については、浸潤傾向の強い例で転移、局所再発が多いという報告^{11,17,22,40,41)}と逆に関連性はないという異なった報告^{19,32,33)}がある。今回の症例では全例神経周囲性浸潤がみられ、さらにこれら9例中3例で脈管内浸潤が、9例中3例で骨内浸潤がみられ、両者間の関連性が示唆された。また、腫瘍細胞の異型性や多形性、核分裂像などの組織学的悪性度との関連でも9例中5例が中等度以上の悪性度を示し、Grahne ら²⁰⁾の報告と同様に両者の関連性が示唆された。また、遠隔転移臓器としてはこれまでの報告²⁰⁾と同様に肺に多く認められた。

粘表皮癌では構成細胞と転移、局所再発との関連性が報告^{2,4)}されている。Seifert ら¹⁾は分化度(構成細胞)と悪性度の関係を、低悪性型：高分化型で50%以上は粘液細胞よりなるもの、中等度悪性型：中分化型で粘液細胞は10%以上よりなるもの、高悪性型：低分化で中間細胞、類皮細胞が主体を占め粘液細胞は10%以下のものの3型に分類し、低分化型では転移、局所再発が著しく高かったと報告している。今回の検索でも転移例の主要構成細胞は10例中9例が類皮細胞であり、粘液細胞が主体を占める症例は全く認められず、また、小守の分類⁹⁾による組織学的悪性度の判定でも全例 Grade III で、同様の傾向が認められた。さらに、周囲組織への浸潤性との関連性では10例中7例が神経へ、10例中4例が骨への浸潤を認め、これら転移症例では原発巣での強い浸潤性発育傾向が認められた。このことより粘表皮癌においては原発巣の組織所見よりある程度、転移、局所再発の可能性を推測しえるのではないかと考えられる。さらに、遠隔転移については、今回の症例では肺、脳、腰椎、に認められたが、これまでの報告^{2,3,5,12,38)}ではその他、肝、皮膚などでも認められている。このことは肺に多発する

腺様嚢胞癌とは異なって全身諸臓器に転移する傾向を示すもので、術後の検査等で留意すべき点と考える。

腺癌ではその各組織型によって転移ならびに局所再発頻度は異なると考えられている。今回の症例1, 症例2の papillary cystadenocarcinoma は転移傾向、浸潤傾向ともに弱く、低悪性型と考えられ、一方、症例3, 4の mucinous adenocarcinoma, salivary duct carcinoma は転移傾向、周囲組織浸潤傾向が強く、高悪性型と考えられている¹⁾。今回の結果ではともに転移は認められたが、転移巣形成までの期間では症例1, 2では10年と長く、一方症例3, 4は1次転移しており、両者間の差異が認められた。また、組織学的悪性度が転移をみるうえで重要であるとの報告^{4,6)}があるが、今回の症例でも4例中3例は組織学的悪性度が高くなっており、同様の傾向が示唆された。

多形性腺腫内癌では浸潤型と非浸潤型があり、転移をするのは前者とされている¹⁾。今回の症例も転移例は浸潤型であった。また、本症例の構成細胞は類皮細胞主体であったことより、扁平上皮癌様の転移能を有していたのではないかと考えられる。今後、本腫瘍においては癌化した細胞別での検討が望まれる。

結 語

唾液腺悪性腫瘍の頸部リンパ節ならびに遠隔転移について検討し以下の知見を得た。

1. 腺別でのリンパ行性、血行性転移傾向に差異が認められた。
2. 腫瘍組織別で転移頻度、転移様式に差異が認められた。しかし、局所再発頻度には差異は認められなかった。
3. 腫瘍組織型別で、転移までの期間ならびに局所再発までの期間に差異が認められた。全体的にはリンパ節転移の方が遠隔転移に比べて早期に起こる傾向が認められた。
4. 腫瘍組織型別で転移リンパ節個数、転移部位、転移の広がりには差異が認められた。
5. 組織学的悪性度と転移との関連性が認められた。また、原発巣と転移巣の組織像の類似性が認められた。さらに、腺様嚢胞癌では組織構築別で、粘表皮癌では腫瘍構成細胞別で転移傾向に差異が認められた。

引用文献

- 1) Seifert, G., Brocheriou, C., et al.: WHO international histological classification of tumours. Tentative histological classification of salivary gland tumours. Path Res Pract 186: 555-581 1990.
- 2) Levitt, S., McHugh, R., et al.: Clinical staging

- system for cancer of the salivary gland: A retrospective study. *Cancer* 47: 2712-2724 1981.
- 3) Spiro, R.H., Huvois, A.G., et al.: Cancer of the parotid gland. A clinicopathologic study of 288 primary cases. *Am J Surg* 130: 452-459 1975.
 - 4) Batsakis, J.G.: Metastatic patterns of salivary gland neoplasms. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 91: 342-343 1982.
 - 5) Byun, Y.S., Fayos, J.V., et al.: Management of malignant salivary gland tumors. *Laryngoscope* 90: 1052-1060 1980.
 - 6) Spiro, R.H., Huvois, A.G., et al.: Adenocarcinoma of salivary origin. Clinicopathologic study of 204 patients. *Am J Surg* 144: 423-431 1982.
 - 7) Bosch, A., Brandenburg, J.H., et al.: Lymph node metastases in adenoid cystic carcinoma of the submaxillary gland. *Cancer* 45: 2872-2877 1980.
 - 8) Seifert, G.: WHO international histological classification of tumours; Histological typing of salivary gland tumours. Second ed, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1991, p 9-38.
 - 9) 小守 昭, 高木 功, 他: 唾液腺に原発した粘表皮腫の病理組織学的検討. *口病誌* 45: 263-279 1978.
 - 10) Hickman, R.E., Cawson, R.A., et al.: The prognosis of specific type of salivary gland tumors. *Cancer* 54: 1620-1624 1984.
 - 11) Chomette, G., Auriol, M., et al.: Adenoid cystic carcinoma of minor salivary glands. Analysis of 86 cases. *Virchows Arch Pathol Anat* 395: 289-301 1982.
 - 12) 小守 昭, 高木 実, 他: 剖検例よりみた顎口腔領域悪性腫瘍の遠隔転移について (第2報) —組織型との関係—. *口病誌* 46: 158-165 1979.
 - 13) Braund, R.R. and Martin, H.E.: Distant metastasis in cancer of the upper respiratory and alimentary tracts. *Surg Gynecol* 73: 63-71 1941.
 - 14) Topazian, D.S.: Distant metastasis of oral carcinoma. *OS OM OP* 14: 705-711 1961.
 - 15) Spiro, R.H., Huvois, A.G., et al.: Adenoid cystic carcinoma. Factors influencing survival. *Am J Surg* 138: 579-583 1979.
 - 16) Spiro, R.H., Huvois, A.G., et al.: Malignant mixed tumor of salivary origin. A clinicopathologic study of 146 cases. *Cancer* 39: 388-396 1977.
 - 17) Spiro, R.H., Huvois, A.G., et al.: Adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin. A clinicopathologic study of 242 cases. *Am J Surg* 128: 512-520 1974.
 - 18) Conley, J. and Dingman, D.L.: Adenoid cystic carcinoma in the head and neck (cylindroma). *Arch Otolaryngol* 100: 81-90 1974.
 - 19) Eby, L.S., Johnson, D.S., et al.: Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Cancer* 29: 1160-1168 1972.
 - 20) Grahne, B., Lauren, C., et al.: Clinical and histological malignancy of adenoid cystic carcinoma. *J Laryngol Otol* 91: 743-749 1977.
 - 21) Batsakis, J.G., Chinn, E.K., et al.: Acinic cell carcinoma: A clinicopathologic study of thirty-five cases. *J Laryngol Otol* 93: 325-340 1979.
 - 22) Seaver, P.R. and Keuhn, P.G.: Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. A study of ninety-three cases. *Am J Surg* 137: 449-454 1979.
 - 23) Fu, K.K., Leibel, S.A., et al.: Carcinoma of the major and minor salivary glands. *Cancer* 40: 2882-2890 1977.
 - 24) Allen, S.M. and Marsh, W.L.: Lymph node involvement by direct extension in adenoid cystic carcinoma. Absence of classic lymph node metastasis. *Cancer* 38: 2017-2021 1976.
 - 25) Eneroth, C.M., Hjertman, L., et al.: Ultrastructural characteristics of adenoid cystic carcinoma of salivary glands. *Arch Klin Exp Ohr Nas Kehlkopfheilk* 192: 358-367 1968.
 - 26) Tortoledo, M.E., Luna, M.A., et al.: Carcinoma Ex pleomorphic adenoma and malignant mixed tumors. *Arch Otolaryngol* 110: 172-176 1984.
 - 27) Foote, F.W. and Frazell, E.L.: Tumors of the major salivary glands. *Cancer* 6: 1065-1133 1953.
 - 28) Jakobsson, P.A., Blanck, C., et al.: Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland. *Cancer* 22: 111-124 1968.
 - 29) Thakray, A.C. and Lucas, R.B.: Atlas of tumor pathology. Second series Fascicle 10. Tumors of the major salivary glands. AFIP, Washington, 1974, p 81-99.
 - 30) Pogrel, M.A.: Tumours of salivary glands: A histological and clinical review. *Br J Oral Surg* 17: 47-56 1979.
 - 31) Matsuba, H.M., Spector, G.J., et al.: Adenoid cystic salivary gland carcinoma. A histopathologic review of treatment failure patterns. *Cancer* 57: 519-524 1986.
 - 32) 新谷 悟, 松村智弘, 他: 腺様嚢胞癌の臨床病理学的ならびに免疫組織化学的検討. *日口外誌* 37: 2060-2067 1991.
 - 33) Perzin, K.H., Gullane, P., et al.: Adenoid cystic carcinomas arising in salivary glands. A correlation of histologic features and clinical course. *Cancer* 42: 265-282 1978.
 - 34) Szanto, P.A., Luna, M.A., et al.: Histologic

- grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer* 54: 1062-1069 1984.
- 35) Abrams, A.M., Cornyn, J., et al.: Acinic cell adenocarcinoma of the major salivary glands: A clinicopathologic study of 77 cases. *Cancer* 18: 1145-1162 1965.
- 36) 宮田和幸, 森田展雄, 他: 唾液腺腫瘍60例の臨床統計的観察. *日口外誌* 35: 1514-1521 1989.
- 37) Ampil, F.L. and Misra, R.P.: Factors influencing survival of patients with adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *J Oral Maxillofac Surg* 45: 1005-1010 1987.
- 38) Evans, H.L.: Mucopidermoid carcinoma of salivary glands: A study of 69 cases with special attention to histologic grading. *Am J Clin Pathol* 81: 696-701 1984.
- 39) 矢島幹人, 峯村俊一, 他: 唾液腺に発生した腺様嚢胞癌13例の臨床的ならびに病理組織学的検討. *日口外誌* 34: 1716-1722 1988.
- 40) 白砂兼光, 川本真奈美, 他: 腺様嚢胞癌の増殖様式. *日口外誌* 36: 2538-2543 1990.
- 41) Vrielinck, L.J.K., Ostyn, F., et al.: The significance of perineural spread in adenoid cystic carcinoma of the major and minor salivary glands. *Int J Oral Maxillofac Surg* 17: 190-193 1988.
-