口腔癌の治療と予後に関する臨床的研究

——頸部リンパ節転移症例の予後について——

山田 健久・藤内 祝・林 康司・山家 誠
粕谷 幸生・光藤 健司・新美 敦・上田 実

A clinical study of treatment and prognosis in oral cancer

——Prognosis in patients with cervical lymph node metastasis——

Takehisa YAMADA · Iwai TOHNAI · Yasushi HAYASHI · Makoto YAMBE

Yukio KASUYA · Kenji MITSUDO · Atsushi NIIMI · Minoru UEDA

Abstract: The correlation between clinicopathological factors and prognosis was investigated in 110 patients with primary squamous cell carcinomas of the oral cavity who underwent radical neck dissection at our institution between 1980 and 1993.

Metastasis to the cervical lymph nodes was histologically confirmed in 35 cases (31.8%).

The five-year survival rate was significantly higher in the patients without metastasis than in the patients with metastasis.

In the patients with metastasis, there was no significant correlation between T classification, histological differentiation, mode of invasion, and prognosis. However, a significant correlation between these factors was noted in the patients without metastasis.

The prognosis of patients with multiple metastatic nodes was worse than that of patients with single metastatic nodes. Moreover, the prognosis of patients with extranodal metastasis was worse than that of patients without it. However, there was no significant correlation between the site of cervical lymph node metastasis and prognosis.

Key words: squamous cell carcinoma (扁平上皮癌), cervical lymph node metastasis (頸部リンパ節転移), prognosis (予後)

対象および方法

緒 言

口腔癌の予後には、頸部リンパ節転移の有無が大きく関与しており、原発腫瘍の治療とともに頸部リンパ節転移をいかに制御するかが重要な課題である。今回われわれは、口腔扁平上皮癌の頸部郭清術施行後、病理組織学的に頸部リンパ節転移を確認した症例について、その予後に影響を与えたと考えられる臨床的、病理組織学的因子について検討した。

対象症例は、1980年1月より1993年12月までの14年間に名古屋大学医学部附属病院歯科口腔外科で治療を行った口腔扁平上皮癌一次症例のうち、全頸部郭清術を施行した110例である。

全症例110例の年齢は、22歳から84歳（平均年齢54.7歳）、性別は男性78例、女性32例であった。原発巣の部位は、舌が最も多く64例、次いで下顎歯肉13例、上顎歯肉11例、口底10例、頬粘膜9例、硬口蓋3例であった（Table 1）。

検討項目は、原発部位、T分類、組織学的分化度、浸潤様式、頸部リンパ節転移個数・部位、節外転移の有無である。

T分類、頸部リンパ節転移部位は、1987年UICC分類¹⁾に従い分類した。浸潤様式は山本・小浜分類²⁾

名古屋大学医学部口腔外科学講座

(主任：上田 実教授)

Department of Oral Surgery, Nagoya University
School of Medicine (Chief: Prof. Minoru Ueda)

受付日：平成7年2月6日

Table 1 Characteristics of cases

Sex	male	78
	female	32
Age	22-84y (MEAN:54.7)	
Site	Buccal mucosa	9
	Floor of the mouth	10
	Tongue	64
	Lower gum	13
	Upper gum	11
	Hard palate	3

Table 2 Correlation between site of primary carcinoma and lymph node metastasis

Tumor sites	pN(-)	pN(+)	Incidence of L.N. metastasis(%)
Buccal mucosa	7	2	22.2
Floor of the mouth	7	3	30.0
Tongue	46	18	28.1
Lower gum	11	2	15.4
Upper gum	3	8	72.7
Hard palate	1	2	66.7
Total	75	35	31.8

Fig. 1 Survival rates correlated with the presence of lymph node metastasis

に従い、各型の混在したものでは最も高 grade の所見で判定した。また生存率は 1994 年 10 月末日を確認日として累積 5 年生存率を算出した。累積生存率の計算は Kaplan-Meier 法に従い、有意差の検定は 2 群間で Wilcoxon の順位和検定により行った。

結 果

1) 原発部位と頸部リンパ節転移

手術後に摘出したリンパ節を病理組織学的に精査し、頸部リンパ節転移を確認したものは 35 例 (31.8%) で

Table 3 Correlation between T classification and lymph node metastasis

T classification	pN(-)	pN(+)	Incidence of metastasis (%)
(T 1 T 2	54	20	27.0
(T 3 T 4	21	15	41.7
Total	75	35	31.8

Fig. 2 Survival rates correlated with T classification

あった。その原発部位別の転移率については、上顎歯肉が 11 例中 8 例 (72.7%) に頸部リンパ節転移が認められ、次いで硬口蓋の 66.7% であり上顎に高率であった (Table 2)。

頸部リンパ節転移を確認した (以下 pN (+) とする) 35 例の累積 5 年生存率は 56.2% であり、リンパ節転移を認めなかった (以下 pN (-) とする) 75 例の 85.3% に比べ有意に低率であった ($p < 0.01$) (Fig. 1)。

2) T 分 類

T3, T4 症例の転移率は 41.7% であり, T1, T2 症例の 27.0% に比べて高い傾向にあったが有意差は認められなかった (Table 3)。

累積 5 年生存率をみると, pN (-) 症例では T3, T4 症例が 70.2% で, T1, T2 症例の 91.3% と比べ有意差は認めなかったが予後不良の傾向であった。一方 pN (+) 症例では, T3, T4 症例 57.1% と T1, T2 症例 55.0% との間にほとんど差がみられなかった (Fig. 2)。

3) 病理組織学的分化度

中等度および低分化型症例の転移率は 54.1% で, 高分化型症例の転移率 20.5% に比べ有意に高かった

Table 4 Correlation between degree of differentiation and lymph node metastasis

Differentiation	pN(-)	pN(+)	Incidence of metastasis (%)
well	58	15	20.5
moderately			
poorly	17	20	54.1 ***
Total	75	35	31.8

*** : p<0.001

Fig. 3 Survival rates correlated with degree of differentiation

($p<0.001$) (Table 4). pN (-) 症例では, 中等度および低分化型症例の累積 5 年生存率は 68.0%であり, 高分化型症例の 89.0%に比べ有意に低い値であった ($p<0.05$). 一方 pN (+) 症例では, 中等度および低分化型症例の累積 5 年生存率は 57.0%であり, 高分化型症例の 55.4%との間に有意差はみられなかった (Fig. 3).

4) 浸潤様式

浸潤様式 1, 2 型の転移率は 0.0%, 3 型が 25.9%, 4C 型が 69.6%, 4D 型が 71.4%であり, 1, 2, 3 型の転移率と 4C, 4D 型との間に有意差を認めた ($p<0.01$) (Table 5). 予後については, pN (-) 症例で, 4C, 4D 型症例の累積 5 年生存率は 46.2%であり, 1, 2, 3 型症例の 93.5%に比べ有意に生存率が低かった ($p<0.05$). 一方 pN (+) 症例では, 4C, 4D 型症例の 50.4%と 1, 2, 3 型症例の 53.6%との間に, 有意差はみられなかった (Fig. 4).

5) 頸部リンパ節転移の個数

転移を認めたリンパ節の数は 1 個が 13 例と最も多

Table 5 Correlation between mode of invasion and lymph node metastasis

Mode of invasion	pN(-)	pN(+)	Incidence of metastasis (%)
1	12	0	0
2	22	0	0
3	20	7	25.9
4c	7	16	69.6
4d	2	5	71.4

** : p<0.01

Fig. 4 Survival rates correlated with mode of invasion

く, 2 個が 12 例, 3 個以上が 9 例であり, 1 症例当たり平均 2.18 個であった. 累積 5 年生存率をみると, 転移リンパ節が 1 個の症例は 72.7%, 2 個以上の症例が 44.1%と有意差を認めた ($p<0.05$) (Fig. 5).

6) 頸部リンパ節転移の部位

Level 1 のみに転移を認めた症例は 12 例, Level 2 のみに転移を認めた症例は 8 例であり, Level 1, 2 の転移例が半数以上を占めた. Level 3 のみへの転移は, 3 例に認めたが Level 4 のみには転移症例は認めなかった. また Level 1 と 2 の二つの領域に転移が認められた症例は 3 例であり, さらにその他の Level 同志の組み合わせは 9 例であった.

Level 1 のみに転移を認めた 12 例の累積 5 年生存率は 56.8%であり, その他の部位の 23 例のそれは 54.8%とほとんど差はみられなかった (Fig. 6).

7) 頸部リンパ節転移の節外転移の有無

病理組織学的に頸部リンパ節転移を認めた 35 例中, リンパ節被膜を破壊し周囲組織に転移腫瘍が浸潤増殖

The numbers of metastatic lymph node and the numbers of patients

Number of L.N. metastasis	Number of patients
1	13 (37.1%)
2	12 (34.3%)
3 ≤	9 (25.7%)
unknown	1 (2.9%)

Fig. 5 Survival rates correlated with the numbers of metastatic lymph node

The level of involvement of lymph node and the numbers of patients

Level of involvement	Number of patients
1	12 (34.3%)
2	8 (22.9%)
3	3 (8.6%)
1 + 2	3 (8.6%)
Others	9 (25.7%)

Fig. 6 Survival rates correlated with the level of involvement of lymph node

している節外浸潤リンパ節は 10 例に認められた。節外転移を認めた 10 例の累積 5 年生存率は 20.0% と低く、節外転移を認めなかった症例の 67.9% に比較すると予後不良であったが有意差は認められなかった (Fig. 7)。

Fig. 7 Survival rates correlated with existence of extra nodal metastasis in lymph node metastasis

考 察

口腔癌の頸部リンパ節転移は、患者の予後を大きく左右する要因となる。よって原発腫瘍の治療とともに、頸部リンパ節転移に対する処置方針を確立することが重要となるため、臨床的、病理組織学的所見より予後を推定することは、意義があると思われる。頭頸部領域の扁平上皮癌の組織所見よりその患者の予後を推定しようとする試みは、1920 年 Brorders³⁾ が癌細胞の分化度と臨床経過との関連を検討して以来行われるようになってきた。

原発部位と頸部リンパ節転移との関連について、上顎歯肉癌の頸部リンパ節の転移率は一般に低い^{4, 5)}とされているが、高いとする報告^{6, 7)}もみられる。今回の検討では、上顎歯肉の転移率が 72.7% と高かったが、これは症例数が少ないことと上顎の症例に進展例が多かったためと思われる。

口腔癌の頸部リンパ節転移の頻度については、対象症例の検索方法や治療法の違いによりさまざまで、36.5~75.9% に組織学的に転移を認めたとの報告^{4, 8~10)}がある。今回の検討では、31.8% に組織学的に頸部リンパ節転移を認め、諸家の報告に比べやや低い値であった。これは、当科では 1980 年代後半まで N (-) 症例に対しても予防的に頸部郭清術を行っていたことが大きな理由として考えられる。また当科では従来より術前化学療法 (シスプラチン、ペブレオマイシンを中心とした) を積極的に施行しており、たとえ初診時にリンパ節転移が認められても術前治療により手術時には転移が消退したことも考えられ、このことも転移率の低い理由のひとつと考えられた。

頸部リンパ節転移の有無と臨床経過については、pN (+) 症例の生存率は pN (-) 症例の生存率より有意に低く、局所再発、頸部再発が多かったとする報告がみられる^{4, 6)}。頸部リンパ節転移の有無が予後に影響を与えることは、従来より一致した見解となっ

ている。今回も pN (+) 症例は、pN (-) 症例に比べ明らかに予後不良であった。

原発部位の大きさと頸部リンパ節転移との関連については、一般的に癌は周囲健康組織の破壊を伴って増殖するため、癌の進展とともに必然的に転移の危険性は増すと考えられる。今回の検討でも T 分類において T の進行に従い転移率は高くなる傾向にあった。

T 分類と予後に関しては、T3 および T4 症例において累積 5 年生存率の低下を示す報告はみられる¹¹⁾。しかし今回、pN (-) 症例において T1, T2 と T3, T4 を比較すると後者の方が予後不良であったが、pN (+) 症例では両者間にほとんど予後の差を認めなかった。すなわち頸部リンパ節に転移を認めた症例では、腫瘍の大きさは予後に影響を与えなかったといえる。

病理組織学的因子としてあげられる分化型については、諸家の報告^{3, 11, 12)}によると高分化型ほど転移率が低く予後が良好で低分化型ほど転移率が高く予後不良であるという見解は一致している。今回の検討でも、低分化になるほど転移率は高くなっていた。

予後に関しては今回著者らは、中分化および低分化型症例の生存率を高分化型症例のそれと比較した。pN (-) 症例で、中低分化型症例は明らかに高分化型症例より予後不良であったが、pN (+) 症例では両者間に予後の差はほとんどみられなかった。すなわち、頸部リンパ節に転移を認めた症例では、分化度の程度にかかわらず予後不良であるといえる。

浸潤様式と頸部リンパ節転移との関連については、4C, 4D 型の転移率が高かったとする報告が多くみられ^{4, 13, 14)}、今回の検討でも、4C 型 69.6%, 4D 型 71.4% と転移率が高かった。このように 4C, 4D 型の腫瘍における頸部リンパ節に対する早期の治療が検討されるべきであると考えられた。

腫瘍の浸潤様式と予後との関連については Jakobsson¹⁵⁾、Willen¹⁶⁾ らの報告以来検討されてきたが、びまん性浸潤様式をとる腫瘍は予後不良であるとする報告は多い^{14, 17, 18)}。今回のように、pN (-) 症例と pN (+) 症例を分類して検討すると、pN (-) 症例では 4C, 4D 型症例は 1, 2, 3 型症例に比べ明らかに予後不良であった。一方 pN (+) 症例では両者間にほとんど差がみられないということがわかった。つまり pN (-) 症例において、4C, 4D 型症例の累積 5 年生存率が特に低いことより、4C, 4D 型症例は治療効果も非常に低いことが考えられた。実際に 4C, 4D 型症例に対する化学療法は効果が低いという報告¹⁹⁾もあり、これらの症例に対する化学療法の有用性を再検討する必要があると思われた。

pN (+) 症例のなかでも、生存率に影響を与える転移リンパ節側の因子として Spiro ら²⁰⁾ は数、部位、大きさ、固着性の有無を挙げている。転移リンパ節の個数と予後の関係は、一般に個数が多いほど予後不良で

あるといわれている^{5, 21~23)}。今回の検討でも、複数個の症例は 1 個症例に比べ明らかに予後不良であった。転移部位と予後との関係では、転移が上頸部に限局した症例より、転移がより遠位に及んだ症例の方が予後不良と考えられている^{4, 20, 23)}。今回の検討では、転移部位による予後の差はほとんど認めなかったが、これは Level 1 領域に転移がみられた症例に複数個の転移を認めたものが多かったことによると思われる。また転移が一部に限局していれば転移リンパ節が 2 個以上でも予後は悪くなく、転移リンパ節個数というより転移部位の数の方が予後に影響を与えるとする報告⁶⁾もあるため、リンパ節転移の予後に関しては転移リンパ節の数とその部位を同時に相關的に検討する必要があると思われる。

節外転移の有無と予後との関係については、節外浸潤を認めた症例に頸部再発の頻度が高く⁹⁾、遠隔転移を起こしやすく⁶⁾予後不良と考えられている。著者の検討でも、節外浸潤を認めた症例の累積 5 年生存率はきわめて低く、今後このような症例の術後治療の検討が必要であろう。

結 論

1980 年より 1993 年までの 14 年間に当科にて治療を行った口腔扁平上皮癌一次症例のうち全頸部郭清術を施行した 110 例について、頸部リンパ節転移の状況とその予後に影響を及ぼす因子について検討したところ次の結果を得た。

1. 全頸部郭清術を施行した 110 例中 35 例 (31.8%) に組織学的転移を認めた。原発部位別の転移頻度は、上顎で高率であった。

2. pN (+) 症例 35 例は、累積 5 年生存率において pN (-) 症例と比較すると明らかに予後不良であった。

3. T3, T4 症例の転移率は、T1, T2 症例の転移率より高い傾向にあった。累積 5 年生存率で比較すると、pN (-) 症例では、T3, T4 症例が T1, T2 症例より予後不良の傾向であったが、pN (+) 症例では、両者の間にほとんど差はなかった。

4. 中等度および低分化型症例の転移率は、高分化型症例の転移率に比べ有意に高かった。累積 5 年生存率で比較すると、pN (-) 症例では、中等度および低分化型症例が高分化型症例より明らかに予後不良であったが、pN (+) 症例では、両者の間にほとんど差がなかった。

5. 浸潤様式 4 型症例の転移率は 1, 2, 3 型の転移率に比べ有意に高かった。累積 5 年生存率で比較すると、pN (-) 症例では、4 型症例が 1, 2, 3 型症例に比べ明らかに予後不良であったが、pN (+) 症例では、両者の間にほとんど差がなかった。

6. 転移リンパ節の数が複数個の症例は、一個の症例に比べ明らかに予後不良であった。

7. 転移の部位については、Level 1 のみに転移を認めた症例とそれ以外の症例とを比較すると、予後の差はほとんどみられなかった。

8. 節外転移を認めた症例は、節外転移を認めなかった症例に比べ予後不良の傾向であったが、有意差は認められなかった。

引用文献

- 1) TNM classification of malignant tumors: UICC, ed.4. Geneva, 1978. WHO
- 2) 山本悦秀, 砂川 元, 他: び慢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) Broders, A.C.: Squamous cell epithelioma of the lip. A study of five hundred and thirty seven cases. JAMA 74: 656-664 1920.
- 4) 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. 日口外誌 29: 1555-1561 1983.
- 5) 立花忠夫: 口腔領域扁平上皮癌の頸部リンパ節転移に関する臨床的ならびに病理組織学的研究. 口病誌 52: 521-544 1985.
- 6) 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. 日口外誌 31: 554-562 1985.
- 7) 芝 良祐, 迫田隅男, 他: 口腔領域扁平上皮癌における頸部リンパ節転移の様態と予後. 日口外誌 36: 1915-1921 1990.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 佐野和生, 井口次夫, 他: 口腔領域扁平上皮癌の臨床病理学的観察—組織像と予後との関連を中心として—. 日口外誌 31: 1-9 1985.
- 12) 尾崎登喜雄, 川本洋子, 他: 口腔粘膜癌(扁平上皮癌) 55 例についての臨床的, 病理組織学的検討. 口科誌 27: 1-12 1975.
- 13) Yamamoto, E., Miyakawa, A., et al: Mode of invasion and metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Head Neck Surg 6: 938-947 1984.
- 14) 岡本 学, 大関 悟, 他: 腫瘍の浸潤様式からみた舌癌の予後. 日口外誌 33: 615-622 1987.
- 15) Jakobsson, P.A., Eneroth, C.M., et al: Histologic classification and grading of malignancy of the larynx. Acta Radiol (Stockh.) 12: 1-8 1973.
- 16) Willen, R., Nathanson, A., et al: Squamous cell carcinoma of the gingiva. Histological classification and grading of malignancy. Acta Otolaryngol 79: 146-154 1975.
- 17) 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.
- 18) 島田 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 36: 667-673 1990.
- 19) 藤内 祝, 水谷英樹, 他: 舌癌に対する Cisplatin と Peplomycin 併用療法 (PP 療法) の臨床一次効果と病理組織学的効果に関する研究. 口科誌 39: 175-183 1990.
- 20) Spiro, R.H., Alfonso, A.E., et al: Cervical node metastasis from epidermoid carcinoma of oral cavity and oropharynx. Am J Surg 128: 526-567 1974.
- 21) 奥田 稔, 吉井 功, 他: 舌癌の転移について. 耳喉 36: 907-914 1964.
- 22) Kalnins, I.K., Leonard, A.G., et al: Correlation between prognosis and degree of lymph node involvement in carcinoma of the oral cavity. Am J Surg 134: 450-454 1977.
- 23) 小野 勇, 鷲津邦雄, 他: 舌癌治療における頸部郭清術の評価. 癌の臨 26: 123-130 1980.