口腔癌の術前化学療法前後における転移リンパ節の 大きさの変化と組織学的効果との関連性 ——超音波断層撮影法を用いて——

加藤 徳紀・林 孝文・棟方 隆一*・新垣 晋*

Relationship of the size of metastatic lymph nodes with histological response in oral cancer after preoperative chemotherapy ——Ultrasonographic evaluation——

Tokunori KATO・Takafumi HAYASHI・Ryuichi MUNAKATA*・Susumu SHINGAKI*

Abstract: To assess the effect of preoperative chemotherapy on metastatic lymph nodes, 10MHz high-resolution ultrasonography was performed for 33 metastatic lymph nodes associated with 15 oral carcinomas. The changes in nodal size were correlated with histological response according to the grading system by Ohboshi and Shimozato. The following findings were obtained.

1) There was no correlation between changes in nodal size after chemotherapy and histological response. This was presumably because factors such as lymphatic, necrotic, and granulation tissues also affect lymph node size.

2) Metastatic lymph nodes with central necrosis on initial CT examination tend to decrease in size regardless of the histological response.

In this study, we failed to demonstrate that the effect of preoperative chemotherapy can be assessed on the basis of changes in nodal size alone. Internal echoes should be included in the characteristics for evaluating response.

Key words: oral squamous cell carcinoma (口腔扁平上皮癌), ultrasonography (超音波断層撮影), preoperative chemotherapy (術前化学療法), lymph node metastases (リンパ節転移)

緒 言

口腔扁平上皮癌における術前化学療法は、原発巣とともに転移巣への効果も期待される。しかし、原発巣

における術前化学療法の効果を臨床・病理組織学的に評価をした報告¹⁻³⁾は多いが、頸部転移リンパ節に対する効果を検討した報告は比較的少ない。

その理由として、臨床的には触診が頸部転移リンパ節の評価の第一手段のためその大きさの変化を客観的に評価しにくいこと、転移リンパ節は一般的に化学療法の効果が少ないと言われており^{4,5)}その臨床的評価いかにかわらず最終的には周囲組織を含めた外科的切除が行われるため治療効果を評価する臨床的意義が少ないこと、などが挙げられる⁶⁾。

しかし、化学療法として頻繁に用いられる Bleomycin (以下 BLM) はリンパ節にも高い濃度で分布するとされ⁷⁾、数は少ないが転移巣に対する著効例も報告されるようになった⁸⁾。一方、最近の画像診断装

新潟大学歯学部歯科放射線学講座
(主任：伊藤寿介教授)

*新潟大学歯学部口腔外科学第1講座
(主任：中島民雄教授)

Department of Oral and Maxillofacial Radiology,
School of Dentistry, Niigata University (Chief:
Prof. Jusuke Ito)

*First Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
School of Dentistry, Niigata University
(Chief: Prof. Tamio Nakajima)

受付日：平成8年3月25日

表1 転移リンパ節の体積算

体積 = $4 / 3 \times \text{円周率} \times a \times b \times c$
a (前後径 / 2)
b (左右径 / 2)
c (上下径 / 2)
単位 cm
大きさの変化 = $\text{化学療法後の体積} / \text{化学療法前の体積} \times 100$
単位 %

置の発達によりリンパ節の微細な変化が客観的に評価可能となった^{9~11)}。特に超音波断層撮影法 (以下 US) は転移リンパ節の診断において他の画像診断法よりも優れているとの報告が多く^{12~14)}、その簡便性からも現在では欠くことのできない検査法の一つである。

そこで今回われわれは 10MHz 高分解能探触子を用いて術前化学療法前後における頸部転移リンパ節の大きさを測定し、その大きさの変化から化学療法の組織学的効果を判定できるかどうかを検討した。

対象症例および方法

対象は、口腔粘膜原発の扁平上皮癌症例で術前化学療法後に頸部郭清術を施行し、US 所見と病理組織学的所見との対応ができた 15 症例の 33 リンパ節である。内訳は男性 8 例・女性 7 例、年齢は 37~75 歳 (平均 58.6 歳)、原発巣は舌 8 例・歯肉 3 例・口底 2 例・頬粘膜 2 例であった。

いずれも一次症例で、術前に頸部に対して放射線療法を施行された症例は除外している。

術前化学療法のレジメンは Cis-platinum diammine-dichloride (以下 CDDP) + 5-Fluorouracil (以下 5-FU) + BLM を組み合わせた CFB 療法が 12 例と最も多く、CDDP 単独・BLM 単独および CDDP + Peplomycin を組み合わせた症例がそれぞれ 1 例ずつであった。

US は初診時および化学療法終了日から 2 週間以内に行い、最後の US から頸部郭清術までの期間は 1~13 日 (平均 5.7 日) であった。

装置はアロカ社製エコーカメラ SSD-630/SSD-650 を使用し、プローブは 10MHz メカニカルセクタ探触子を用いた。画像は B-mode 法でモニターの輝度調節は症例間で統一した。走査方法は、顎下部リンパ節については下顎下縁に対して探触子を垂直および平行に当てその前額断・矢状断を、頸部リンパ節については内頸静脈・総頸動脈に対して探触子を垂直および平行に当てその水平断・前額断を撮影し、感熱紙に記録し

表2 転移リンパ節の組織学的効果

大星・下里分類	転移リンパ節数
Grade 0 or 1	5
Grade 2 a	12
Grade 2 b	13
Grade 3 or 4	3
計 33	

た。その得られた US 所見の計測値から楕円の体積算により転移リンパ節の体積を計算し、変化の割合を % で示した (表 1)。また、その転移リンパ節の術前化学療法の組織学的効果を大星・下里の分類により評価した。

結 果

US による評価で、術前化学療法後にその体積が増大傾向を示したリンパ節は 16 個 (48%) でその増加の範囲は 3~290 % (平均 49.5%) であった。逆に縮小傾向を示したリンパ節は 17 個 (52%) でその範囲は -3~-80 % (平均 -38.1%) であった。術前化学療法の組織学的効果は Grade 0 あるいは 1 が 5 リンパ節、2 a が 12 リンパ節、2 b が 13 リンパ節、3 あるいは 4 が 3 リンパ節であった (表 2)。

大星・下里の分類別に転移リンパ節の大きさの変化を比較したところ以下のような結果が得られた。

(1) Grade 0 or 1

術前化学療法の組織学的効果がほとんど認められなかった群である。該当する 5 個の転移リンパ節のうち、増大傾向を示したのは 2 個で残りの 3 個は縮小傾向を認めた。変化の範囲は -30~33% であり、平均は -3.8 % であった (図 1)。

(2) Grade 2 a

2 a は、細胞障害・胞巣パターン破壊が認められるものの再増殖の可能性の強い形態的に保たれた腫瘍細胞が広範囲に存在する群である。該当する 12 個の転移リンパ節のうち、化学療法後に増大するものが 7 リンパ節、縮小するものが 5 リンパ節と一定の傾向は認められなかった。変化の範囲は -61~290 % であり、平均は 39.3% であった (図 2)。

(3) Grade 2 b

2 b は、生活細胞が小範囲に残存する群である。該当する 13 個の転移リンパ節のうち、化学療法後に増大するものが 6 個、縮小するものも 7 個でこちらも 2 a と同様に大きさの変化には明らかな傾向は認められなかった。変化の範囲は -80~24% であり、平均は -15.2% であった (図 3)。

図1 Grade 0 or 1 群：術前化学療法前後における転移リンパ節の大きさの変化
縦軸：化学療法後の体積／化学療法前の体積（％）

図3 Grade 2b 群：術前化学療法前後における転移リンパ節の大きさの変化
縦軸：化学療法後の体積／化学療法前の体積（％）

図2 Grade 2a 群：術前化学療法前後における転移リンパ節の大きさの変化
縦軸：化学療法後の体積／化学療法前の体積（％）

図4 Grade 3 or 4 群：術前化学療法前後における転移リンパ節の大きさの変化
縦軸：化学療法後の体積／化学療法前の体積（％）

(4) Grade 3 or 4

病理組織学的所見で術前化学療法の効果が比較的良好認められた群である。該当するものは3リンパ節であった。化学療法後に2個は縮小傾向にあり、1個は増大していた。変化の範囲は-78～26％であり、平均は-37％であった（図4）。

考 察

術前化学療法の目的として、原発巣を縮小させ、続いて施行される手術や放射線治療の効果を増強せしめ、ひいては切除範囲の縮小や形態・機能の温存を図り、かつ微小転移を減少させることが挙げられている¹⁵⁾。また、その効果を報告した論文も多く^{1～3, 16, 17)}、現在では口腔癌において欠かせない治療手段となっている。

その術前化学療法の効果を述べた報告のほとんどが、原発巣の縮小率といった臨床的效果と組織学的効果を対比したものや生存率について検討したもので、転移リンパ節について詳しく言及した報告は少ない。

その理由として、まず触診が転移リンパ節の臨床評価の第一手段であるため、転移リンパ節の変化を客観的に評価しにくいということが挙げられる。また、山本ら⁶⁾は触診により転移リンパ節の臨床的效果を評

価し組織学的効果と比較しているが、その中で彼らは化学療法の転移リンパ節に関する報告が少ないのは、体腔表面に存在し肉眼的に観察可能な原発巣に対して、リンパ節内を主とする転移巣では観察ができないことが原因であると述べている。

しかし、近年の画像診断の発達により転移リンパ節を客観的に評価することが可能となった^{9～11)}。その中でもUSは触診にも劣らない簡便性を有し、かつ転移リンパ節の診断においては明らかに触診を上回るといふ報告が多い^{12, 23)}。さらに、複数の検査医間での計測値の誤差といった問題も、下顎下縁・頸部動静脈を基準とした条件下で同一リンパ節を同一時期に複数の検査医で測定した結果、USではほとんど認められず、この点でも明らかに触診より優れていた。しかもリンパ節の大きさを三次元的に測定できるという利点からもその有用性が報告されている^{18, 24)}。

また、転移リンパ節は一般的に化学療法の効果が少ないと言われており^{4, 5)}、さらには化学療法の効果の程度にかかわらず最終的には周囲組織を含めた外科的切除が行われるため術前に治療効果を評価することの臨床的意義が少ないとされている⁶⁾。

しかし、新しい化学療法の開発により転移巣への効果も期待されるようになった。また、頸部転移と予後

写真1 Grade 0 or 1 群に属する転移リンパ節の術前化学療法前の超音波所見。両端のスケール幅は1 cm。左側が前額断。右側が矢状断。

写真2 写真1と同一リンパ節の術前化学療法後の超音波所見。拡大は写真1と同倍率。左側が前額断。右側が矢状断。化学療法後に前後・左右・上下方向のすべてで縮小傾向を認める。

の密接な関係を述べた報告もあり^{19, 20)}、あらかじめ転移リンパ節に対する化学療法の効果を判定することはその後の治療を考える上できわめて重要なことと思われる。

そこで、今回われわれはUSを用いて術前化学療法前後における転移リンパ節の大きさの変化から化学療法の組織学的効果を推測できるか検討したが、両者には明らかな関係は認められなかった。

その原因を、Grade 別に大きさの変化と病理組織学的所見とを比較して考察してみると、まず術前化学療法の組織学的効果がほとんど認められなかった0 or 1群では、5個中3個のリンパ節で縮小していた。その中で最も縮小したリンパ節のUS所見では化学療法後には前後径・左右径・上下径のすべてで計測値が減少し、形態が扁平化していた(写真1・写真2)。その転

写真3 写真1・2と同一リンパ節の病理組織学的所見。拡大率×25 (H-E)
生細胞を有する癌巣が散在し、壊死組織はほとんど認められない。

移リンパ節の病理組織学的所見では生細胞を有する癌巣がリンパ節内に散在し、明らかに壊死に陥っている部分や著しい角質変性を呈している部分は認められない(写真3)。また、リンパ節内には残存するリンパ組織が比較的多く認められ、このリンパ組織が反応性に増大したり縮小したりすることが大きさの変化する一つの要因と考えられた。

大星・下里の分類の2a, 2b群に関しても、術前化学療法前後に増大するものもあれば縮小するものもあり、大きさの変化に明らかな傾向は認められなかった。その原因として、転移リンパ節の大きさの変化には腫瘍細胞の存在のみならず、残存リンパ組織や壊死部分とそれを取り巻く肉芽組織の量などが深く関与しているためと思われた。

組織学的効果がよく認められた3 & 4群では、該当するリンパ節はわずか3個と少なく2個は縮小していたが、1個は術前化学療法後にやや増大傾向を示していた。US所見では、そのリンパ節は化学療法後に内部エコーの上昇を認め、形態も初診時より楕円形に腫大している(写真4・写真5)。病理組織学的所見では生細胞はほとんど認められず、著しい角質変性と被膜の線維性肥厚および異物巨細胞の出現を認める(写真6)。この大きさの変化は腫瘍細胞の増殖によるものではなく、転移リンパ節内部の変性非融解壊死を取り巻くように線維性組織が添加したためと思われた。

以上のように転移リンパ節の大きさの変化には腫瘍細胞の存在だけではなく、残存リンパ組織や壊死を取り巻く肉芽組織の量などが深く関与していることが推測された。そこで転移リンパ節の壊死について注目しさらに検討を加えることにする。

経静脈造影後のX線造影CT(以下造影CT)が転移リンパ節内の融解壊死をlow density area(以下

写真4 Grade 3 or 4 群に属する転移リンパ節の術前化学療法前の超音波所見. 両端のスケール幅は1 cm. 左側が前額断. 右側が矢状断.

写真6 写真4・5と同一リンパ節の病理組織学的所見. 拡大率×25 (H-E)
生細胞はほとんど認められず, 著しい角質変性と被膜の線維性肥厚を認める.

写真5 写真4と同一リンパ節の術前化学療法後の超音波所見. 拡大は写真4と同倍率.
左側が前額断. 右側が矢状断. 化学療法後に前後・左右・上下方向のすべてで増大傾向を認める.

図5 治療前造影CTにて中心部に融解壊死と思われる low density area を伴っていた転移リンパ節の術前化学療法前後における大きさの変化
縦軸: 化学療法後の体積/化学療法前の体積 (%)

LDA) として描出するとされている^{21, 22)}. そこで治療前の造影CTにてLDAを認めた転移リンパ節に対してその大きさの変化をみたところ, 該当する10個のリンパ節のうち術前化学療法後には8個のリンパ節が縮小傾向を示していた(図5). しかし, それぞれのリンパ節の組織学的効果に一定の傾向は認められず, 2b以上の化学療法の効果ありと判断するものが6個と多かったが, 再増殖の可能性ありと考えられている2a以下も4個含まれていた.

この様な大きさの変化の原因として, まず治療前の造影CTでLDAを認める転移リンパ節は, その時点で中心部に広範な融解壊死を伴っており, 腫瘍組織よりも壊死組織の占める量が決定的に多い. したがって, その壊死組織を吸収する反応が腫瘍細胞の増殖より優っているために縮小傾向を示したものと考えられる. 又,

腫瘍細胞自体も化学療法による細胞障害によって増殖能が鈍っている可能性もある. 付け加えて, 中心部に壊死を起こしている転移リンパ節では反応性に増大する残存リンパ組織が少ないことも一つの要因と考えられる.

以上のように術前化学療法の組織学的効果をその転移リンパ節の大きさの変化だけで判断するのは困難であった. 一方, 近年のUSの発達, 特に高分解能探触子の導入によりリンパ節の大きさだけでなく内部性状からその病態を評価しようという報告が増えている^{12, 18)}. US所見における内部性状と転移リンパ節の病理組織学的所見を対比することにより腫瘍細胞の角質変性や著しい線維化が高エコーを呈するとされている^{23, 24)}. 今回のわれわれの検討でも初診時に内部が比較的均一な低エコーを呈しており, 化学療法後に著しい高エコーを呈するようになった転移リンパ節を8個認めたが, そのいずれもが2b以上の組織学的効果が

比較的良く認められた症例であった。

今後は、術前化学療法による組織像の変化を内部性状の変化として捕らえることが課題と思われる。

結 語

1. 術前化学療法による転移リンパ節の組織学的効果と、化学療法前後の大きさの変化には明らかな関連性が認められなかった。その原因として、リンパ節の大きさの変化には腫瘍細胞のみならず、残存リンパ組織や壊死部分とそれを取り巻く肉芽組織の量などが関与しているためと思われる。

2. 初診時造影CTにて中心部に融解壊死と思われる low density area を認めた転移リンパ節は、その組織学的効果の程度に関わらず縮小する傾向にあった。

3. 術前化学療法の組織学的効果を大きさのみから評価することは困難であった。今後はUSにおける内部性状を加味する必要があると思われる。

本論文の要旨の一部は、日本歯科放射線学会第167回関東地方会・第11回北日本地方会合同地方会において発表した。

引 用 文 献

- 1) 平塚博義, 小浜源郁, 他: 術前化学療法により組織学的に腫瘍が消失した口腔扁平上皮癌の臨床的, 組織学的検討. 日口外誌 41: 287-293 1995.
- 2) Show, H.J., Price, L.A., et al.: Treatment of advanced squamous cell carcinomas of the head and neck with initial combination chemotherapy prior to surgery and/or radiotherapy; five-year survival data. J Laryngol Otol. 98: 75-82 1984.
- 3) 迫田隅男, 芝 良祐, 他: 頭頸部扁平上皮癌患者に対する動注を主体とした化学療法と放射線療法の併用による術前治療の病理組織学的評価—シスプラチンとカルボプラチンの比較—. 日口外誌 42: 22-28 1996.
- 4) Shingaki, S., Nomura, T., et al.: Induction chemotherapy with methotrexate and bleomycin in squamous cell carcinoma of the head and neck. Asia J. Oral maxillofac. Surg. 6: 41-47 1994.
- 5) Cognetti, F., Pinnaro, P., et al.: Neoadjuvant chemotherapy in previously untreated patients with advanced head and neck squamous cell cancer. Cancer 62: 251-261 1988.
- 6) 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.
- 7) 藤田 浩: Bleomycinの血中, 尿中, 組織内濃度. Chemotherapy 17: 933-937 1969.
- 8) 草間幹夫, 岩本紀久, 他: 口腔扁平上皮癌患者に対する術前MF療法の検討. 日口外誌 37: 1336-1347 1991.
- 9) Som, P. M.: Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and MRI criteria and differential diagnosis. Am. J. Radiol. 158: 961-969 1992.
- 10) Shingaki, S., Suzuki, I., et al.: Computed tomographic evaluation of lymph node metastasis in head and neck carcinomas. J. Cranio. Maxi-F. Surg. 23: 233-237 1995.
- 11) Baatenburg de Jong, R.J., R.J. Rongen, et al.: Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of neck nodes. Arch. Otolaryngol Head Neck Surg. 117: 402-404 1991.
- 12) 林 孝文, 伊藤寿介, 他: 10MHz高分解能探触子による口腔癌頸部リンパ節転移のUS診断. 口腔腫瘍 6: 55-65 1994.
- 13) Zaragoza, L., Sendra, F., et al.: Ultrasonography is more effective than computed tomography in excluding invasion of the carotid wall by cervical lymphadenopathies. Eur. J. Radiol. 17: 191-194 1993.
- 14) Hillman, B.J., Haber, K.: Echographic Characteristics of Malignant Lymph nodes. J. Clin. Ultrasound 8: 213-215 1980.
- 15) 犬山征夫, 藤井正人, 田中寿一: 化学療法. 山村雄一, 杉村 隆監修: 頭頸部癌. メジカルビュー社, 東京, 1987, 40-46.
- 16) 白砂兼光, 小倉孝文, 他: 口腔扁平上皮癌に対するPOMP (Peplomycin, Vincristine, Mitomycin C, Cisplatin) 療法の臨床および組織学的評価. 癌と化学療法 22: 53-58 1995.
- 17) 大関 悟: 口腔粘膜扁平上皮癌に対するBleomycineの効果. 日口外誌 30: 206-237 1981.
- 18) Ariji, E., Nagata, T., et al.: Diagnostic analysis of cervical lymph nodes in patients with oral squamous cell carcinoma using CT and US. Oral Radiol. 7: 81-92 1991.
- 19) 梅田正博, 大森昭輝, 他: 口腔扁平上皮癌の頸部後発転移に関する臨床病理学的研究. 日口外誌 37: 143-151 1991.
- 20) 高田和彰, 遠藤邦彦, 他: 口腔領域悪性腫瘍の頸部リンパ節転移に関する臨床統計的検討. 日口外誌 34: 872-878 1988.
- 21) Close, L.G., Merkel, M., et al.: Computed tomographic evaluation of regional lymph node involvement in cancer of the oral cavity and oropharynx. HEAD & NECK 11: 309-317 1989.

- 22) van den Brekel, M.W.M., Stel, H.V., et al.:
Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria. *Radiology* 177: 379-384 1990.
- 23) 畔田 貢: 頭頸部領域における超音波断層像の
診断学的研究. *日口外誌* 29: 2182-2200 1983.
- 24) 太田昌子: 転移リンパ節に対する超音波断層検査の試みとそれによる放射線治療の効果の検討. *久留米医誌* 49: 17-27 1986.
-