多変量解析による舌癌頸部リンパ節転移の予測

——多施設共同研究——

木下 鞆彦¹⁾・井上 聡¹⁾・本間 義郎¹⁾・岡部 貞夫²⁾
出雲 俊之³⁾・佐藤 仁⁴⁾・天笠 光雄⁴⁾・佐藤 徹⁵⁾
浅田 洸一⁵⁾・川辺 良一⁶⁾・海野 智⁶⁾

Prediction of cervical lymph node metastasis in carcinoma of the tongue by multivariate analysis

Yukihiko KINOSHITA¹⁾・Satoshi INOUE¹⁾・Yoshiro HONMA¹⁾・Sadao OKABE²⁾
Toshiyuki IZUMO³⁾・Masashi SATO⁴⁾・Teruo AMAGASA⁴⁾・Touru SATO⁵⁾
Kouichi ASADA⁵⁾・Ryoichi KAWABE⁶⁾・Satoshi UMINO⁶⁾

Abstract: In this multicenter study, the relationship between clinico-pathological factors and cervical lymph node metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the tongue was investigated by multivariate analysis. Two hundred eighty patients with squamous cell carcinoma of the tongue were enrolled at five hospitals. The quantification theory, Type II of Hayashi, was employed for analysis.

Analyses of all cases showed that the combined effects of factors such as histopathological mode of invasion, T category, site of the primary tumor, and clinical type were significantly related to the presence or absence of cervical lymph node metastasis. Moreover, each factor independently contributed to the presence of metastasis. The contribution of the category of each risk factor to metastasis (from strongest to weakest) was as follows: mode of invasion=4D, 4C, 3, and 2 or 1; T category=T4, T3, T2, and T1; clinical findings=elevated type, ulcerative type, granular type, and papillary or leukoplakic type; primary site=posterior type, mid type, and anterior type.

Analyses of late cervical lymph node metastasis in Stage I and II cases showed that the combination of factors such as histopathological mode of invasion, clinical findings, and the

¹⁾ 神奈川歯科大学口腔外科学第2講座
(主任: 久保田英朗教授)

²⁾ 埼玉県立がんセンター口腔外科
(主任: 岡部貞夫医長)

³⁾ 埼玉県立がんセンター臨床病理部
(主任: 岸 紀代三部長)

⁴⁾ 東京医科歯科大学口腔外科学第1講座
(主任: 天笠光雄教授)

⁵⁾ 鶴見大学歯学部口腔外科学第2講座
(主任: 石橋克禮教授)

⁶⁾ 横浜国立大学医学部口腔外科学講座
(主任: 藤田浄秀教授)

¹⁾ The Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kanagawa Dental College (Chief: Prof. Eiro Kubota)

²⁾ Department of Oral Surgery, Saitama Cancer

center (Chief: Head Sadao Okabe)

³⁾ Department of Clinical Pathology, Saitama Cancer center (chief: Head Kiyozo Kishi)

⁴⁾ The First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University (Chief: Prof. Teruo Amagasa)

⁵⁾ The Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tsurumi University, School of Dental Medicine (Chief: Prof. Katsunori Ishibashi)

⁶⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Yokohama City University, School of Medicine (Chief: Prof. Kiyohide Fujita)

受付日: 平成8年4月30日

presence or absence of involvement of the floor of the mouth, was significant in identifying metastasis.

These results suggest that multivariate analysis might be useful in predicting cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue.

Key words: squamous cell carcinoma of the tongue (舌扁平上皮癌), cervical lymph node metastasis (頸部リンパ節転移), multivariate analysis (多変量解析)

緒 言

舌扁平上皮癌における頸部リンパ節転移は治療成績に直接関与する重要な因子であり、その診断、予知は治療方針の決定、予後判断にとって重要である¹⁻⁵⁾。頸部リンパ節転移の臨床診断は一般に触診によるが、正診率は必ずしも高くはない^{1, 6, 7)}。最近では超音波、CT、MRIなどの画像診断も応用されている⁸⁻¹⁰⁾が、検出能にはおのずと限界がある。そのため不必要な放射線治療あるいは頸部郭清術が行われたり、逆に治療時期を逸して、予後不良となることも少なくない。したがって、リンパ節転移の誤陽性をいかになくして健常なリンパ節を保存するか、あるいは、後発転移を予測し、外科的処置に踏み切るかは本症の治療成績の向上にとって重要である。この点に関して、さまざまな臨床的、病理学的因子と頸部リンパ節転移との関連性が追求されている^{5, 7, 11-22)}が、未だ後発転移を予測する客観的な判断指標は得られていない。リンパ節転移にはさまざまな因子が関与しており、背景因子の違いは分析結果に影響する^{2, 7, 21, 23)}。本研究はどの施設でも日常的に検索、評価可能な臨床的、病理学的因子を取り上げ、これら因子と頸部リンパ節転移との関係を多施設共同の下に、多変量解析により retrospective に追求し、これによって転移予測の客観的な判断基準を確立しようとするものである。

研究対象および研究方法

対象症例

検索対象は1986年～1990年の5年間に神奈川県立大学口腔外科第2講座、埼玉県立がんセンター口腔外科、東京医科歯科大学口腔外科学第1講座、鶴見大学歯学部口腔外科学第2講座、横浜市立大学医学部口腔外科学講座の5施設において治療された舌扁平上皮癌一次症例320例のうち、解析可能な280例である。TNM分類(1987年、UICC)ではT1が86例、T2が137例、T3が41例、T4が16例で、N0が221例、N1が31例、N2が26例、N3が2例であり、全例M0であった。原発腫瘍に対する初回治療は放射線療法(組織内照射)が154例、外科療法が114例、外照射と化

学療法が12例に施行された。N1～N3には原則的に全頸部郭清手術が施行された。そのうち12例(20.3%)は組織学的に転移陰性であった。原発巣治療後、2年以上経過観察したN0の221例中64例(28.9%)に、原発巣が制御された状態で頸部リンパ節転移の発現、いわゆる後発転移が認められた。後発転移の発現時期は平均9.2か月で、78.9%は12か月以内であった。

解析方法 Step 1

T1～T4、N0～N3を含む280症例を対象として頸部リンパ節転移の有無と臨床的、病理学的諸因子との関連性について多変量解析した。臨床的説明因子を、年齢(≤60歳、>60歳)、性別、T分類、臨床視診型(潰瘍型、肉芽型、膨隆型、白板型、乳頭型)、腫瘍占拠部位(舌前方、舌中央、舌後方)、口底との関係(口底にかかる、かからない)、発育様式(内向型、外向型)、深さ(1cm未満、1cm以上)の8項目とし、それぞれカテゴリー化した。病理組織学的説明因子はWHO histological grade (Grade I, II, III)²⁴⁾、分化度(低、中、高)、細胞異型度(軽度、中等度、高度)、細胞分裂指数(400倍視野で<2, 2～4, >4)、リンパ球浸潤(軽度、中等度、高度)、腫瘍細胞浸潤様式(山本・小浜: 1, 2, 3, 4C, 4D)²⁵⁾、山本・小浜の組織学的悪性度(Grade 1, 2, 3, 4)の7項目とし、それぞれカテゴリー化した。なお山本・小浜の組織学的悪性度は分化度、細胞異型度、細胞分裂指数、リンパ球浸潤、腫瘍細胞浸潤様式のスコアから総合的に評価された²⁶⁾。外的基準すなわち判別グループは転移陽性(+)群と転移陰性(-)群とした。なお転移陰性(-)群は2年以上の観察で、転移の認められないもの、転移陽性群(+)は一次治療時あるいはその後に転移(後発転移)が確認されたものとした。

解析法はメディカルリサーチセンター(KK)医系データ処理プログラムおよびパーソナルコンピューター NEC PC-9801RXを使用し、林の数量化理論2類の判別分析によった。本法は外的基準と同様に説明因子にも質的・定性的分類(離散値)を選択するもので、その質的・定性的分類の各アイテム・カテゴリーに付与する数量を a_{ij} として、第 k 群の s 番目の個体の数量 Y_{ks} を次のように定義する。

$$Y_{ks} = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{n_i} a_{ij} \delta_{ij}(ks)$$

$\delta_{ij}(ks) = 1 \cdots$ 第 k 群の第 s 番目の個体がアイテム i のカテゴリ j に反応するとき
 $\delta_{ij}(ks) = 0 \cdots$ 反応しないとき

Y_{ks} の数量が同じ群の個体間では近い値になり、異なる群の個体間では離れた値になるようにカテゴリ数量 a_{ij} を決める。ここでは、[全分散] = [群内分散] + [群間分散] であることから、全分散に対する群間分散の比、つまり相関比 η^2 を最大にするカテゴリ数量 a_{ij} を求めることに相当する。それには η^2 を a_{ij} で逐次に偏微分して、それぞれ 0 とおいた行列の固有値が相関比 η^2 として、固有ベクトルが a_{ij} として得られるようにする。相関比 η^2 は重回帰分析における決定係数（重相関係数の 2 乗）に該当し、また、各アイテム i と外的基準との間の偏相関係数と各カテゴリの標準化スコアが求められる。これにより頸部転移の有無（判別グループ）に対する前記の臨床的および病理組織学的説明因子の偏相関係数と標準化スコアが算出される。ついで偏相関係数の低い因子と、単相関の強い因子間で係数の低い因子を除外するとともに、説明因子のカテゴリの適正化を行いながら解析を進める。最終的に判別に有意な説明因子の組み合わせを求め、転移の有無に対する累積判別グラフを作製した。各説明因子のカテゴリの標準化スコアの合計（判別スコア）がグラフ上で判別境界値よりマイナスになればなるほど転移の確率が高く、逆にプラスになればなるほど転移の確率が低いことになる。

解析方法 step 2

Stage I, II で予防的頸部郭清術を行わなかった 196 例を対象とし、後発転移の有無について多変量解析した。すなわち前述の説明因子に術前治療（放, 化学療法）の有無, 根治的治療法の種類（切除, 組織内照射）を加え、後発転移の有無に対する各説明因子の偏相関係数を求め、Step 1 と同様に転移判別に有意な説明因子の組み合わせを求め、累積判別グラフを作製した。なお、外的基準の後発転移の有無のグループ分けは、原発巣治療後 2 年以上の観察で、原発巣の再発がみられずに頸部転移を来たしたものを後発転移有り、頸部転移のみられないものを転移無しとした。判別スコアが判別境界値よりマイナスになればなるほど後発転移の可能性が大となる。

結 果

1. Step 1 の解析結果

外的基準に対する各説明因子の偏相関係数は、占拠部位 0.1697, 視診型 0.1926, T 分類 0.1908, 発育様式

表 1 Step 1 解析結果. 舌扁平上皮癌症例の頸部リンパ節転移の有無に対する 15 因子の偏相関係数

因子	偏相関係数
占拠部位	0.1697*
視診型	0.1926*
T 分類	0.1908*
発育様式	0.1506
口底との関係	0.1119
性別	0.0659
年齢	0.0403
深さ	0.0285
浸潤様式（山本・小浜）	0.2306*
分化度	0.0939
リンパ球浸潤	0.0783
細胞分裂	0.0583
WHO histological Grade	0.0577
組織悪性度	0.0530
異型度	0.0426
単相関の強い因子	*: p < 0.05

0.1506, 口底との関係 0.1119, 性別 0.0659, 年齢 0.0403, 深さ 0.0285, 浸潤様式（山本・小浜）0.2306, 分化度 0.0939, リンパ球浸潤 0.0783, 細胞分裂 0.0583, WHO histological grade 0.0577, 組織学的悪性度 0.0530, 異型度 0.0426 であった（表 1）。各因子間で相関性の強いもの（ $r > 0.3$ ）は T 分類と深さ、T 分類と発育様式、分化度と組織学的悪性度と異型度、浸潤様式と組織学的悪性度と異型度であった。偏相関係数の有意に高い因子（ $p < 0.05$ ）は占拠部位, 視診型, T 分類, 浸潤様式であり、これら 4 因子を説明因子とすることによって、相関比 0.5233 で、転移の有無が判別された（表 2, 図 1）。転移に対する重みは、腫瘍浸潤様式（0.2911）、T 分類（0.2271）、癌の占拠部位（0.1614）、臨床視診型（0.1600）の順に重く、それぞれ独立した因子として転移の有無に寄与した。各因子内でのカテゴリの転移への関与の強さは標準化スコアとして示され、浸潤様式では 4D, 4C, 3, 1-2 型の順で、T 分類では T 4, T 3, T 2, T 1 の順で、占拠部位別では後方, 中央, 前方型の順、臨床視診型では膨隆型, 潰瘍型, 肉芽型, 白板型または乳頭型の順であった。転移の有無の判別境界値（累積判別グラフの交点）は +0.1055 であった。

2. Step 2 の解析結果

外的因子の後発転移の有無に対する各説明因子の偏相関係数は視診型 0.2396, 口底との関係 0.2153, 術前

表2 Step 1 解析結果. 舌扁平上皮癌症例の頸部リンパ節転移の有無に対する4因子による多変量解析結果

	PN (-)	PN (+)	標準化 スコア	偏相関 係 数
占拠部位				0.1614*
前方	9	4	0.6882	
中央	139	67	0.3303	
後方	21	40	-1.2622	
視診型				0.1600*
白板・乳頭	44	7	1.0042	
肉芽	33	10	0.7615	
潰瘍	83	85	-0.3731	
膨隆	9	9	-1.1825	
T 分類				0.2271*
1	68	18	1.0984	
2	83	54	-0.0813	
3	16	25	-0.9461	
4	2	14	-2.7833	
浸潤様式				0.2911*
1, 2	62	9	1.6712	
3	62	36	0.2521	
4 C	36	41	-0.8226	
4 D	9	25	-2.3535	

相関比 0.523 * * p<0.05

図1 4因子による舌扁平上皮癌症例の頸部リンパ節転移の累積判別グラフ

治療 0.1891, 発育様式 0.1728, T 分類 0.1495, 占拠部位 0.0900, 年齢 0.0575, 根治療法 0.0533, 深さ 0.0273, 性別 0.0079, 浸潤様式 0.3217, 細胞分裂 0.1554, WHO histological grade 0.1315, 分化度 0.1049, リンパ球浸潤 0.0732, 組織学的悪性度 0.0474, 異型度 0.0368 であった(表3). 各因子間では, 浸潤様式, WHO histo-

表3 Step 2 解析結果. 舌扁平上皮癌 Stage I, II 症例の頸部後発転移の有無に対する17因子の偏相関係数

因子	偏相関係数
視診型	0.2396*
口底との関係	0.2153
術前治療	0.1891
発育様式	0.1728
T 分類	0.1495
占拠部位	0.0900
年齢	0.0575
根治療法	0.0533
深さ	0.0273
性別	0.0079
浸潤様式 (山本・小浜)	0.3217*
細胞分裂	0.1554
WHO histological Grade	0.1315
分化度	0.1049
リンパ球浸潤	0.0732
組織悪性度	0.0474
異型度	0.0368

単相関の強い因子 * : p<0.05

logical grade, 分化度, 組織学的悪性度と異型度の4因子間で高い相関 ($r>0.3$) がみられた.

偏相関係数が有意 ($p<0.05$) に高い浸潤様式と臨床視診型, および比較的高い偏相関係数を示した「口底との関係」の3因子を説明因子として解析すると, 相関比 0.497 で, 統計的に有意 ($p<0.05$) に後発転移が判別された(表4, 図2). 各因子のカテゴリ間では腫瘍浸潤様式, 視診型は Step 1 と同様の順で後発転移に関与し, 「口底との関係」では, 口底にかかるものがかからないものよりも転移しやすい. 後発転移の判別境界値は+0.1436であった.

考 察

舌癌の頸部リンパ節転移率は口腔粘膜癌の中でも高く, 転移群は非転移群に比べ生存率が低いことは多くの研究者の認めるところである^{1~5)}. Leipzig ら⁴⁾は, Stage I, II の治療失敗の原因は occult cervical metastasis であったと述べ, 頸部リンパ節の予防的郭清あるいは予防照射の必要性を提唱している. しかし, 非転移例におけるこれらの処置による合併症や免疫能の低下も考慮しなければならない²⁾.

表4 Step 2 の解析結果. 舌扁平上皮癌 Stage I, II 症例の頸部後発転移の有無に対する 3 因子による多変量解析結果

	PN (-)	PN (+)	標準化 スコア	偏相関 係 数
口底との関係				0.1827*
口底にかからない	119	39	0.5155	
かかる	22	16	-2.1436	
視診型				0.2053*
白板・乳頭	40	4	1.7319	
肉芽	31	6	0.5181	
潰瘍	63	39	-0.5404	
膨隆	7	6	-3.0960	
浸潤様式				0.3942*
1, 2	57	4	2.5149	
3	52	17	0.6501	
4 C	26	19	-1.7738	
4 D	6	15	-5.6399	

相関比 0.4976* * p<0.05

図2 3 因子による舌扁平上皮癌 Stage I, II 症例の頸部後発転移の累積判別グラフ

頸部リンパ節転移の正診率の現状⁷⁻⁹⁾ および occult cervical metastasis の存在を考慮すれば、転移が高い確率で予測される症例に選択的に頸部郭清術を行うことが望ましい。これまで、このような観点から、種々の臨床、病理学的因子とリンパ節転移との関連性が多くの研究者によって検索されてきた^{5-7, 11-22)}。一般に、臨床的には腫瘍サイズの大きいほど転移頻度が高く^{4, 5, 11)}、また、舌後方型は転移率が高い^{2, 13)}。病理学的には、Lund ら¹²⁾ は悪性度と頸部転移の頻度とは強い関連がみられたと述べているが、これに否定的な見解もみられる¹⁸⁾。一方、Yamamoto ら¹⁵⁾ は腫瘍の組織学的浸潤様式が頸部転移に最も密接に関係していると報告し、岡本ら¹⁹⁾、篠

原ら²⁰⁾、佐藤²¹⁾ らもこれを支持している。しかし、リンパ節転移の形成過程にさまざまな因子が関与することからすれば、限られた臨床的因子あるいは病理学的因子だけからリンパ節転移を予測することには限界がある。

リンパ節転移の予測には転移に関連する因子の重みを考慮し、リンパ節転移に有意に関連性の高い因子の組み合わせによる総合的な評価が望まれる。Shear ら²⁾ は解剖学的部位、腫瘍の大きさ、組織学的分化度を転移関連因子として、重回帰分析によりリンパ節転移を予測している。しかし、必ずしも転移の有無に対する明確な判別はなされていない。本研究で用いた林の数量化2類の解析法は臨床的、病理学的因子のカテゴリーを数量化し、リンパ節転移の有無に対し各因子がどれくらい寄与しているかを求め、各因子のカテゴリーの標準化スコアの総和から外的因子すなわち転移の有無を予測、判別しようとするものである²⁷⁾。

Okamoto ら⁷⁾ もこの方法で舌癌のリンパ節転移の予測をしているが、症例数が限られているためか、いずれの因子も単独では転移との相関性がみられず、相関性の低い因子あるいは単相関の強い因子も含めて判別分析を行っており、判別精度は必ずしも十分とはいえない。また、Kinoshita ら²³⁾ は舌扁平上皮癌の自験例 61 例について解析した結果、T 分類、臨床視診型、組織学的悪性度、占拠部位の 4 因子がそれぞれ独立してリンパ節転移の有無に有意に寄与したと報告している。本研究で T1~T4、N1~N3 を含む 280 症例を対象としたステップ 1 の解析結果では、浸潤様式、T 分類、臨床視診型、占拠部位がそれぞれ独立した因子としてリンパ節転移に寄与していた。各因子別では浸潤様式は 4D、4C 型が、T 分類は T4、T3 が、占拠部位は舌後方型が、臨床視診型は膨隆、潰瘍型が転移しやすい。各因子とリンパ節転移間におけるこのような傾向は先人の報告^{2, 4, 11, 13, 15)} ともおおむね一致している。さらにこれら 4 因子を説明因子とした解析によって転移の有無が有意に判別され、判別スコアから転移の有無の可能性が定量的に示された(図 1)。また、後発転移が治療成績を大きく左右する Stage I, II に限ってみると、step 2 の解析から浸潤様式、視診型と口底への腫瘍進展の有無の 3 因子がそれぞれ独立した因子として後発転移に寄与していることが明らかにされた。しかもこれらの 3 因子を説明因子とした解析により後発転移の有無が有意に判別された。組織内照射は頸部転移を誘発すると主張する報告がみられるが^{28, 29)}、いずれも小数列の集計結果から傾向を示したものである。今回の多変量解析では原発巣の治

療内容(組織内照射か切除か)と頸部後発転移の有無との間には有意な関連性は認められなかった。木村ら³⁰⁾はStage I, II舌癌の部切後も、かなり高頻度(20例/60例)に、頸部後発転移が生じたと報告している。今回の解析結果からも一概に組織内照射が転移を誘発するとは言い難く、後発転移の大部分はむしろStage I, IIにおけるoccult metastasisに起因する可能性が高いと考えられる。また、頸部への術前照射と後発転移との関連性について、堀内ら³¹⁾はT1, T2の外照射群では後発転移が少ない傾向であったと報告している。一方、牧野³²⁾は頸部の外照射(30-40Gy)により後発転移の発現時期が多少遅れるものの、1年の累積では非照射群と差がみられないと報告している。今回の2年以上の観察例における解析結果では放射線、化学療法を含む術前治療と頸部後発転移の有無との間に有意の相関性は認められなかった。また、腫瘍が口底にかかる転移しやすくなるのは口底癌が舌癌についてリンパ節転移頻度が比較的高いこと¹³⁾と関係していると思われる。とくに口底にかかり、膨隆ないし潰瘍型で、浸潤様式が4Cないし4D型の症例は累積判別グラフから転移の発現の確率が非常に高いと予測され、逆に腫瘍が口底にかからず、白板あるいは乳頭型、浸潤様式1~2であれば転移の発現確率は非常に低いと判断される。

以上、本解析は舌癌の頸部後発転移の有力な予知法になるものと考えられる。現在、その有用性について、さらに、external checkにより検証を行っている。

結 語

5施設280例の舌扁平上皮癌症例について、頸部リンパ節転移と、原発巣の臨床的、病理学的所見との関連係を多変量解析(判別分析数量化Ⅱ類)により検討し、以下の結論を得た。

1. Stage I~Ⅳを対象とした解析では、浸潤様式、T分類、原発巣の占拠部位、臨床視診型の4因子が転移の有無に有意に寄与し、各因子の標準スコアの総計(判別スコア)により転移の有無が定量的に判別された。

2. 各因子カテゴリーの転移への影響の度合いは浸潤様式では4D, 4C, 3, 1および2の順に、T分類ではT4, T3, T2, T1の順に、占拠部位は後方型、中央型、前方型の順に、臨床視診型では膨隆型、潰瘍型、肉芽型、白板型ないし乳頭型の順にそれぞれ強かった。

3. Stage I~Ⅱの196症例における後発転移の解析では、浸潤様式、臨床視診型と口底浸潤の有無は後発転移の有無に有意に寄与し、これら3因子の標準スコアの総計(判別スコア)から後発転移の有無が判別された。

すなわち本判別スコアは舌癌の後発転移を予知す

るための客観的指標となり得ることが示された。

引 用 文 献

- 1) Spiro, R.H., Alfonso, H.W., et al.: Cervical node metastasis from epidermoid carcinoma of oral cavity and oropharynx. *Am J Surg* 128: 562-567 1974.
- 2) Shear, M., Hawkins, D.M., et al.: The prediction of lymph node metastases from oral squamous carcinoma. *Cancer* 37: 1901-1907 1976.
- 3) 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.
- 4) Leipzig, B. and Hokanson, J.A.: Treatment of cervical lymph nodes in carcinoma of the tongue. *Head neck Surg* 5: 3-9 1982.
- 5) 木下鞆彦, 本間義郎, 他: 舌癌症例の臨床病理学的検討—頸部リンパ節転移について—. *日口外誌* 31: 1715-1721 1985.
- 6) Sako, K., Pradier, R.N., et al.: Fallibility of palpation in the diagnosis of metastasis to cervical nodes. *Surg Gynecol Obstet* 118: 989-990 1964.
- 7) Okamoto, M., Ozeki, S., et al.: Cervical Lymph node metastasis in carcinoma of the tongue. *J Cranio Max Fac Surg* 16: 31-34 1988.
- 8) 石井純一, 天笠光雄, 他: 口腔癌頸部転移リンパ節の超音波およびCTによる診断. *日癌治* 25: 2526-2532 1990.
- 9) 山口孝二郎: 口腔扁平上皮癌のリンパ節転移に関する画像診断学的研究. 一特にリンパ節シンチグラフィおよび超音波診断法を用いたリンパ節転移の診断について—. *日口外誌* 37: 1571-1590 1991.
- 10) Lentz, M., Kersting-Sommerhoff, B., et al.: Diagnosis and treatment of the N0 neck in carcinomas of the upper aerodigestive tract: current status of diagnostic procedures. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 250: 432-438 1993.
- 11) Farr, H.W., Arthur, K.: Epidermoid carcinoma of the mouth and pharynx 1960-1964. *J Laryngology Otolaryng* 86: 243-253 1972.
- 12) Lund, C., Sogaad, H., et al.: Epidermoid carcinoma of the tongue. Histological grading in the clinical evaluation. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 14: 513-521 1974.
- 13) Martis, C., Karabouta I., et al.: Incidence

- of Lymph Node Metastasis in Elective (prophylactic) Neck Dissection of Oral Carcinoma. *J Max-Fac Surg* 7: 182-191 1979.
- 14) 宮川 明, 小浜源郁, 他: 口腔癌の頸部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.
- 15) Yamamoto, E., Miyakawa, A., et al.: Mode of invasion and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck Surg* 6: 938-947 1984.
- 16) Crissman, J.D., Liu, W.Y., et al.: Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer* 54: 2995-3001 1984.
- 17) Ali, S., Tiwai, R. M., et al.: False-positive and false-negative neck nodes. *Head Neck Surg* 8: 78-82 1985.
- 18) Anneroth, G., Hansen, L.S., et al.: Malignancy grading in oral squamous cell carcinoma. 1. Squamous cell carcinoma of the tongue and floor of mouth: histologic grading in the clinical evaluation. *J Oral Pathol* 15: 162-168 1985.
- 19) 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.
- 20) 篠原正徳, 原田 猛, 他: 舌扁平上皮癌の組織学的, 免疫学的検索—頸部リンパ節転移と各種転移因子との相関性について—. *日口外誌* 40: 249-260 1994.
- 21) 佐藤 明, 斉藤 徹, 他: 舌扁平上皮癌における各種パラメーターと原発部再発およびリンパ節転移との関連について. *日口外誌* 40: 717-722 1994.
- 22) 桐田忠昭, 岡部貞夫, 他: 頭頸部扁平上皮癌転移に関する検討. *日口外誌* 39: 1320-1229 1993.
- 23) Kinoshita, Y., Honma, Y., et al.: Multianalysis of cervical lymph node metastasis in carcinoma of the tongue. Shimizu, M: *Oral and Maxillo-Facial Surgery, Proceedings of 16th Congress of JAMFS, Oita, 1991*, 170-173.
- 24) Wahi, P.N., Cohen, B., et al.: International histological typing clasification of tumors No 4. *Oral and oropharyngeal tumors*. WHO, Geneva. 1971. p 5-19.
- 25) 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.
- 26) 山本悦秀, 小浜源郁: 口腔癌の進展と悪性度からみた手術基準. *癌と化学療法* 15: 1171-1177 1988.
- 27) Hayashi, C.: Multidimensional quantification. *Proc Jpn Acad* 30: 165 1954.
- 28) 奥田 稔, 吉井 功, 他: 舌癌の転移について. *耳喉* 36: 907-914 1964.
- 29) 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.
- 30) 木村幸紀, 柳沢昭夫, 他: 舌癌切除後のリンパ節転移の予知因子について—舌部分切除単独治療症例を用いての検討—. *頭頸部腫瘍* 22: 78-82 1996.
- 31) 堀内淳一, 奥山武雄, 他: 舌癌の放射線治療. *日本医放会誌* 37: 1041-1051 1977.
- 32) 牧野利雄: 舌癌の放射線治療の改善に関する研究. *日本医放会誌* 33: 308-322 1973.