口腔扁平上皮癌の臨床病理組織学的検討

——高度浸潤性舌癌について——

黒川 英雄・山下 善弘・三浦 恵子
徳留 慎吾・梶山 稔

Clinicopathological evaluation of oral squamous cell carcinomas

——Highly invasive tongue carcinoma——

Hideo KUROKAWA・Yoshihiro YAMASHITA・Keiko MIURA

Shingo TOKUDOME・Minoru KAJIYAMA

Abstract: The clinicopathological features of highly invasive carcinomas and nonhighly invasive carcinomas were studied for 76 squamous cell carcinomas of the tongue treated in our department from 1983 through 1995. Highly invasive carcinomas were defined as those showing grades 4C or 4D modes of invasion according to Yamamoto's classification. The results were as follows:

1. Thirty-two cases (42.1%) were classified as highly invasive carcinoma; 17 of them (22.4%) had grade 4C mode of invasion, and 15 (19.7%) had grade 4D mode of invasion.

2. According to the TNM system, the incidence of T2 lesions in grade 4C and 4D carcinomas and the N positive rate in the grade 4D carcinomas were higher than those in nonhighly invasive carcinomas.

3. Delayed cervical lymph node metastasis was encountered more often in grade 4D carcinomas than in carcinomas showing the other modes of invasion.

4. Grade 4C and 4D carcinomas showed a trend toward lower differentiation and higher invasiveness. The rate of vascular invasion was higher in grade 4D carcinomas than in carcinomas showing other modes of invasion.

5. The 5-year cumulative survival rate for all patients was 63.3%. The 5-year cumulative survival rate for patients with carcinomas showing a mode of invasion of grades 1 to 3 was 74.6%, as compared with 46.3% and 53.3%, in patients with the grade 4C and 4D carcinomas, respectively.

Key words: highly invasive tongue cancer (高度浸潤性舌癌), oral squamous cell carcinoma (口腔扁平上皮癌), mode of invasion (浸潤様式), clinicopathological observation (臨床病理組織学的観察)

緒 言

口腔扁平上皮癌の発育先進部における癌の浸潤様式は、腫瘍細胞と宿主の間質との相互作用を反映し、また組織学的な悪性度と密接に関連するとともに、重要

な予後因子とされている^{1~3)}。私たちは、口腔癌の根治性はもとより口腔機能の温存の可能性を含め、患者のQOLを考慮した治療法を確立する目的から、これまでの研究成果^{4~9)}をふまえ、浸潤様式を考慮した組織学的悪性度評価を行い、それらを基準とした治療

表1 舌癌患者症例の背景因子 (1983~1995年, 76症例)

Age	23-90 (Mean : 57.8)
Sex	Male : 46, Female : 30
T classification	
T 1	: 35, T 2 : 29, T 3 : 9, T 4 : 3
N classification	
N 0	: 61, N 1 : 11, N 2 a : 3, N 2 b : 1
Stage classification	
I	: 33, II : 22, III : 15, IV : 6
Performance status	
Grade 0	: 58, Grade 1 : 15, Grade 2 : 3
Treatment	
Surgery alone	: 18
Chemotherapy and Surgery	: 58

図1 舌扁平上皮癌患者の山本・小浜分類

法の適応を検討している。そこで、口腔扁平上皮癌の生物学的性状を把握する目的から、今回は高度浸潤性舌癌について、他の浸潤様式を示す舌癌と臨床病理組織学的に比較検討したので、その成績を報告する。

対象症例および検索方法

1. 対象症例

1983年より1995年までに当科で加療を行った口腔扁平上皮癌212例（一次症例）のうち、舌扁平上皮癌76例を対象とした。その性別は男性46例、女性30例で、初診時の年齢は23歳から90歳にわたり、平均年齢は57.8歳であった。Stage分類では、Stage I・33例、Stage II・22例、Stage III・15例、Stage IV・6例であった。また、治療法は手術のみが18例、術前化学療法と手術が58例で、術前化学療法の内容はBMF療法（Bleomycin, Mitomycin C, 5-Fu）あるいはCP療法（Cisplatin, Peplomycin, Tegaful）であった（表1）。

2. 検索方法

舌扁平上皮癌76例について、浸潤様式（Y・K分類）¹⁰⁾

図2 舌扁平上皮癌患者における山本・小浜分類とT分類の関連

図3 舌扁平上皮癌患者における山本・小浜分類とN分類の関連

により高度浸潤性癌（4C型、4D型）32例と他の浸潤様式（1~3型）44例とに区分し、臨床病理組織学的に比較検討した。検討項目は臨床的な予後因子（T分類、N分類、Stage分類、後発頸部リンパ節転移）、組織学的な予後因子^{9, 11)}（分化度、腫瘍の深達度、脈管侵襲の有無）、治療成績などとの関連性について検討を加えた。なお、後発頸部リンパ節転移例については一次治療終了後に厳重な経過観察を行い、頸部CT、MRI、USにおいて有意に頸部リンパ節転移が疑われた症例に対して頸部郭清術を施行した。

分化度の評価法については頭頸部癌取り扱い規約¹²⁾に従い高分化型、中等度分化型、低分化型の3段階に分類し、腫瘍の深達度においては固有舌筋を基準に筋層に達しないものを浅い、達するものを中等度、筋層内に浸潤するものを深いとした。さらに脈管侵襲の有無については標本全体において明らかに脈管内に腫瘍の浸潤を認めたものを脈管侵襲が有りとした。また、統計学的には、T検定および χ^2 検定を行い、有意水準5%以下を有意差とした。なお、生存率はKaplan-Meier法を使用した。

図4 舌扁平上皮癌患者における山本・小浜分類とStage分類の関連

図6 舌扁平上皮癌患者における山本・小浜分類と分化度 (WHO) の関連

図5 舌扁平上皮癌患者の山本・小浜分類における後発リンパ節転移

図7 舌扁平上皮癌患者における山本・小浜分類と浸潤傾向の関連

結 果

舌扁平上皮癌76例では、浸潤様式のうち1型が7例 (9.2%), 2型が11例 (14.5%), 3型が26例 (34.2%), 4C型が17例 (22.4%), 4D型が15例 (19.7%) となり、3型をピークとした分布を示し、高度浸潤性癌は42.1%であった (図1)。

1. 臨床的な予後因子との関連性

1) T分類

浸潤様式の1~3型に比べ、4C、4D型ではT2症例が多くなる傾向がみられた (図2)。

2) N分類

4C型において、頸部リンパ節転移が多くみられたが、浸潤様式による統計学的な差異は認められなかった (図3)。

3) Stage分類

浸潤様式の1~3型ではStage 1症例が過半数を占めていたが、4C型および4D型ではStage 2, 3症例が多くみられた (図4)。

4) 後発頸部リンパ節転移

浸潤様式の1~3型では6.3%の転移率であったが、4C型では22.2%, 4D型では36.4%と順次高くなり、とくに4D型との統計学的な有意差が認められた (図5)。

2. 組織学的な予後因子との関連性

1) 分化度

浸潤様式の1~3型では高分化型が大半を占め、4C型、4D型になるにつれて、高分化型が減少し、中分化型が増加していた。とくに、1~3型と4D型とに統計学的に有意差が認められた (図6)。

2) 腫瘍の深達度

浸潤様式の1~3型では、比較的浅い深達度を示す症例が多く、中等度および深い深達度を示す症例がほぼ同数であったが、4C型および4D型では深い深達度を示すものが7割以上を占め、統計学的に有意差が認められた (図7)。

3) 脈管侵襲

浸潤様式の1~3型および4C型では、脈管侵襲はほとんど認められなかったが、4D型では半数近くに

脈管侵襲が認められ、統計学的にも有意差がみられた(図8)。

3. 治療成績

舌扁平上皮癌76例の5年累積生存率は63.3%であった。また、浸潤様式の1～3型が74.6%であったのに対し、4C型が53.3%、4D型が46.3%と著しく低下していた。なお、1～3型と4C型および4D型の5年生存率に、統計学的な有意差が認められた(図9)。

死因については原発巣の制御不良例では1～3型：6/44例(13.6%)、4C型：6/17例(35.3%)、4D型：2/15例(13.3%)となり、4C型に多く認められた。また、頸部リンパ節転移の制御不良例は1～3型：3/44例(6.8%)ですべて初診時転移症例、4C型：3/17例(17.6%)で、そのうち後発転移が1例、4D型：5/15例(33.4%)でそのうち後発転移が4例となり、

4C型、4D型に頸部リンパ節転移とくに後発転移の制御不良例が多く認められた。なお、遠隔転移が認められた症例は1～3型と4C型にそれぞれ1例ずつ認められ、いずれも制御不良であった。

考 察

口腔粘膜癌における浸潤様式の成立について、山本ら(1982)¹⁰⁾は原発型(初期より3型、4C型、4D型を示す)と続発型(腫瘍の増大にともない、1型、2型から3型、4C型、4D型へと移行する)とがみられると報告している。また、1型と2型は本質的に差異はないこと、3型は比較的独立した浸潤形態であるが、2型や4C型への移行型がみられること、4D型はかなり独立した浸潤形態であること、などを指摘している。一方、各浸潤様式の頻度の比率はおおむね1.5:2.5:3:2:1で、4型群の比率3割はかなり安定していると述べている¹³⁾。今回の検討では、3型を中心とした正規分布様の頻度を示していたが、4型群が約4割を占め、山本ら(1987)¹⁴⁾の報告に比べ、やや高い割合であった。この成績は、舌、口底などの可動部粘膜に高度浸潤性癌の頻度が高かったという野口ら(1996)¹⁵⁾の報告にほぼ一致していた。

浸潤様式と臨床的な予後因子との関連性について、浸潤様式の1～3型に比べ、4C、4D型ではT2症例が多くなり、T1からT2へと移行する傾向がみられ、4C型での頸部リンパ節転移が多くみられた。また、1～3型ではStage 1症例が過半数を占めていたのに対し、4C型、4D型ではStage 2、3症例が多くみられた。

図8 舌扁平上皮癌患者における山本・小浜分類と脈管侵襲の関連

図9 山本・小浜分類における舌扁平上皮癌患者の生存率

これは腫瘍の小さい初期の段階では原発型の4C型、4D型は比較的少なく、腫瘍の増大とともに、続発性に4C型および4D型へと浸潤形態が移行したのではないかと推察された。一方、後発頸部リンパ節転移をみると、4D型では転移が高率にみられたことから、腫瘍径にかかわらず4D型は高い転移能を有するものと思われた。

浸潤様式と組織学的な予後因子との関連性についてみると、分化度では1～3型では高分化型が大半を占め、4C型、4D型になるにつれて、高分化型が減少し、中分化型が増加していた。これは角化の強い細胞や腫瘍の組織構築（層形成や細胞間橋）の良好な細胞は増殖活性が低いとされている^{1～3)}ことに起因するものと思われる。また、腫瘍の深達度をみると、1～3型では軽度の浸潤傾向を示すものが多く、4C型および4D型では深い浸潤傾向を示すものが7割以上を占めていた。一方、脈管侵襲では1～3型および4C型の脈管侵襲はほとんど認められなかったが、4D型では半数近くに脈管侵襲が認められた。このように、高度浸潤性舌癌は分化度が低く、浸潤傾向も深く、とくに4D型は脈管侵襲の頻度が高く、潜在性頸部リンパ節転移あるいは後発頸部リンパ節転移への注意が必要と思われた。

舌扁平上皮癌の治療成績について、76例の5年累積生存率は63.3%で、浸潤様式の1～3型は74.6%と良好であったが、4C型が46.3%、4D型が53.3%と著しく低下していた。これは4C型および4D型の原発巣制御および後発頸部リンパ節転移の制御が不良であったことが一因と考えられる。したがって、4C型および4D型の舌癌では厳重な術後経過観察を行い、原発巣再発および後発頸部リンパ節転移を早期に発見し、すみやかに頸部廓手術を含めた追加治療を実施すべきである。今後、臨床的な予後因子のみならず、高度浸潤性舌癌の生物学的性状や細胞特性を十分に把握し、治療成績の向上と口腔機能を温存した治療法の確立が望まれる。

ま と め

1983年から1995年までに当科で加療を行った舌扁平上皮癌76例について、浸潤様式の高度浸潤性癌と他の浸潤形態とを比較し、臨床病理組織学的に検討した。

1. 浸潤様式別では1型が7例(9.2%)、2型が11例(14.5%)、3型が26例(34.2%)、4C型が17例(22.4%)、4D型が15例(19.7%)であった。

2. 4C、4D型ではT2症例が多く、4C型での頸部リンパ節転移が多くみられた。

3. 4D型での後発頸部リンパ節転移が高率にみられた。

4. 4C、4D型では分化度が低い傾向にあり、浸潤傾向も深く、とくに4D型は脈管侵襲の頻度が高くなっていた。

5. 76例の5年累積生存率は63.3%で、1～3型は74.6%、4C型が46.3%、4D型が53.3%であった。

なお、本論文の要旨は第2回九州、沖縄地区口腔癌治療研究会(1998年8月21日、湯布院)において発表した。

引 用 文 献

- 1) 野口 誠, 仲盛健治, 他: 高度浸潤性口腔癌の臨床病態像. 口科誌 45: 184-189 1996.
- 2) 川崎五郎, 高野美貴子, 他: 舌扁平上皮癌症例の臨床病理学的検討. 口科誌 46: 171-176 1997.
- 3) 中野靖子, 小林 恒, 他: 口腔扁平上皮癌における組織学的悪性度の検討—予後および術後頸部リンパ節転移について—. 口腔腫瘍 9: 93-100 1997.
- 4) 黒川英雄, 山下善弘, 他: 口腔扁平上皮癌の組織学的悪性度についての検討—予後との関連について—. 日口外誌 42: 1-7 1996.
- 5) 黒川英雄, 村田朋之, 他: 口腔扁平上皮癌における癌抑制遺伝子 p53蛋白の発現に関する免疫組織学的検索—組織学的悪性度との関連性について—. 日口外誌 42: 1185-1191 1996.
- 6) 黒川英雄, 村田朋之, 他: 口腔扁平上皮癌の頸部後発リンパ節転移に関する臨床病理組織学的検討. 日口外誌 43: 661-666 1997.
- 7) 黒川英雄, 山下善弘, 他: 口腔扁平上皮癌の予後因子に関する検討. —Stage I, II 症例について—. 癌の臨床 44: 71-74 1998.
- 8) 黒川英雄, 村田朋之, 他: 口腔扁平上皮癌における頸部リンパ節転移の臨床病理組織学的検討. 口科誌 47: 9-15 1998.
- 9) Kurokawa, H., Yamashita, Y., et al.: Histological grading of malignancy correlates with regional lymphnode metastasis and survival of patients with oral squamous cell carcinoma. Fukuoka Acta Med 89: 225-231 1998.
- 10) 山本悦秀, 砂川 元, 他: びまん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.
- 11) Jakobson, P.A., Eneroth, C.M., et al.: Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. Acta Radiol 12: 1-8 1973.
- 12) 日本頭頸部腫瘍学会編: 頭頸部癌取扱いい規約. 改訂第2版, 金原出版, 東京, 1991, 19-24頁.
- 13) 山本悦秀: 口腔癌の浸潤様式とその診断的意義. 清水正嗣, 小浜源都編: 口腔癌, 初版, デンタルダイヤモンド社, 東京, 1989, 114-120頁.
- 14) 山本悦秀, 堤田良二, 他: 強度びまん性浸潤型(4D型)口腔扁平上皮癌に関する検討. 日口外誌 33: 1400-1409 1987.
- 15) 野口 誠, 仲盛健治, 他: 高度浸潤性口腔癌の治療に関する検討—Stage I, II 舌癌について—. 口腔腫瘍 8: 1-7 1996.