症 例

原発巣切除3年11か月後に後発転移を認めた上顎歯肉癌の1例

熊谷 茂 宏   川尻 秀 一   柿原 謙 一 郎
寺井 功 一   山本 悦 秀

要旨：口腔扁平上皮癌における後発頸部転移の発現時期は大部分が1年以内である。われわれは、上顎歯肉癌の原発巣切除後3年11か月経過した後に後発転移をきたした稀な症例を経験したのでここに報告した。患者は67歳の男性で、その左側上顎歯肉部の扁平上皮癌（T1N0M0）に対し、術前化学療法と腫瘍の局所切除を初回治療として行った。初回治療終了後3年11か月経過後に左側頸部に転移性腫瘍が発現した。そこで、直ちに左側頸部の根治的郭清術を行ったが、その後頸部腫瘍が再発し、最終的に患者を救命することはできなかった。組織学的検査の結果では、原発腫瘍および頸部転移腫瘍は山本・小浜分類の癌浸潤様式4D型を呈していた。頸部転移の発現がこのように遅れたのは、リンパ節内の癌細胞が長い間“静止状態”にあり、その後突然、増殖が活発になったためと考えられる。本症例の臨床経過を考慮すると、4D型腫瘍に対する予防的頸部郭清の必要性があらためて認識された。

キーワード：後発頸部転移、上顎歯肉癌、浸潤様式4D型、予防的頸部郭清

緒 言

口腔癌において、原発巣治療終了後に局所再発なく頸部リンパ節へ転移をきたす、いわゆる後発転移の割合は10～30%と報告されている¹⁻¹¹⁾。その発現時期は1年以内が大部分を占め、3年を越えて発現する例はきわめて稀である。今回われわれは、初回治療終了3年11か月後に頸部に後発転移を認めた上顎歯肉癌の1例を経験したので報告する。また、当科における後発転移症例についての検討も行ったので併せて報告する。

症 例

患 者：67歳、男性。
初診日：1992年5月11日。
主 訴：左側上顎歯肉部の疼痛
家族歴：既往歴：特記事項なし。
現病歴：初診の約1年前より上顎義歯装用時に左側上顎臼歯部歯肉に疼痛を覚えていたが軽度で

あったため放置していた。初診の約1か月前に上顎義歯が破折したため近くの歯科医院を受診したところ、左側上顎結節部に潰瘍があることを指摘され、義歯をはずしてしばらく様子を見ていたが自然治癒傾向にないため同歯科より紹介され来院した。

現 症：体格および栄養状態は中等度で全身的には異常所見は認められなかった。口腔内所見としては、左側上顎結節から翼突下顎ヒダにかけて辺縁不整で周囲に硬結を伴う潰瘍を認め、病変の大きさは15×10mm大であった（写真1）。また、頸部リンパ節には異常を認めなかった。

治療および臨床経過：現病歴と局所所見より悪性腫瘍が疑われたため、病変の一部より生検を行ったところ、中等度分化型扁平上皮癌の病理組織診断を得た。浸潤様式は山本・小浜分類の4D型であった（写真2）。CT検査、胸部エックス線検査および核医学検査を行ったが、頸部リンパ節や遠隔臓器に転移を認めなかったことより、臨床

写真1 初診時口腔内写真
左上顎結節から翼突下顎ヒダにかけて潰瘍を認める。

写真2 生検時病理組織像
中等度分化型扁平上皮癌で、び慢性の浸潤像を呈する。

写真3 後発転移発現時の左側頸部写真
左側頸部に鶏卵大の腫瘤を認める。

病期を Stage I (T1N0M0) と判定し、入院の上、術前療法としてカルボプラチン (CBDCA) 730mg とペブレオ (PEP) 25mg の動注化学療法を2クール施行した。化学療法により腫瘍は肉眼的には消失したが、浸潤様式は4D型であり、頸部リンパ

写真4 後発転移発現時のCT像
左側上内深頸部に直径約3cm大のリンパ節の腫大を認める (矢印)。

写真5 頸部転移巣の病理組織像
中～低分化型の扁平上皮癌で、原発巣と類似したび慢性の浸潤像を呈する。

節への潜在性転移の可能性が高いと判断し、患者に上顎腫瘍の切除とともに予防的頸部郭清術を勧めたが頸部郭清術については同意を得られなかった。そこで1992年7月14日、全身麻酔下にな顎腫瘍切除術のみを行った。切除組織の組織所見では、腫瘍は完全にとり切れているものの、多数の viable tumor cell が散在性に残存しており、化学療法による組織学的効果は大星・下里分類のⅡaと判定された。術後の局所の治療経過は良好であったが、退院後は2週間に1度の間隔で外来で慎重に経過観察を行うこととした。胸部のエックス線検査は2か月毎に、頸部のCT検査は術後2か月後、6か月後、1年後に行ったが、特に異常は認めなかった。それ以後も術後3年までは1か月に1度、3年以降は1～2か月に1度の間隔で外来で定期的に経過観察を行い、1996年4月24日の定期診察の時点まで口腔内および頸部に異常所見は

表1 当科における後発転移症例
(1988.8～1997.7)

症例	性・年齢	部位	T分類	浸潤様式	転移までの期間	転帰
1	男・67	舌	T2	2	6か月	Dc
2	女・77	下唇	T2	2	9か月	Dc
3	女・71	上顎歯肉	T3	3	4か月 (6年3か月)	Ao
4	男・64	舌	T2	3	4か月	Dc
5	女・45	舌	T2	4C	4か月	Dc
6	女・39	舌	T2	4C	4か月 (6年4か月)	Ao
7	女・82	舌	T2	4C	2か月 (5年4か月)	Ao
8	男・67	上顎歯肉	T1	4D	3年11か月	Dc

認められなかった。次回の診察予定日は同年6月19日であったが、6月6日の入浴中に左側頸部に腫瘍があるのに気づいたため、翌日の6月7日に当科を受診した。受診時、左側耳介下部に鶏卵大の腫瘍を認めたため(写真3)、上顎歯肉癌の頸部転移を疑い、CT検査を行ったところ、左側上内深頸部に約3cm大のリンパ節とその下方に転移を疑わせる3個のリンパ節の腫大を指摘された(写真4)。そこで、転移性頸部腫瘍の診断のもとに1996年6月22日左側全頸部郭清術を施行した。手術時、上内深頸部の腫瘍は内外頸動脈と癒着していたため、可及的に内頸動脈から剥離した後、癒着していた外頸動脈の一部を含めて一塊として切除した。切除物の病理組織学的検査では、上内深頸部に2個と中内深頸部に3個の計5個の転移リンパ節を認め、そのうちの3個はリンパ節被膜外へ浸潤していた。また、転移リンパ節の浸潤様式も原発腫瘍と同様に4D型を呈していた(写真5)。術後、CBDCAとPEPによる化学療法を行ったが、頸部に再発を認め、制御できずに1997年2月2日死亡した。

当科における後発転移例

1988年8月から1997年7月までの9年間に当科で治療を行った口腔扁平上皮癌の一次症例は84例であり、これらのうちN0と診断された症例は38例(45.2%)であった。これら38例に対する治療の内訳は、35例には原発巣の切除のみを行い、残りの3例には原発巣の切除とともに予

防的に同側の肩甲舌骨筋上の頸部郭清術を行った。原発巣の切除のみを行った35例中、局所再発を認めずに頸部リンパ節に転移をきたした後発転移症例は8例(22.9%)であった(表1)。後発転移の出現時期は最短が術後2か月で、今回の症例の他はすべて1年以内であった。浸潤様式別では、2型2例、3型2例、4C型3例、4D型1例であったが、原発巣切除のみを行ったN0症例に占めるそれぞれの後発転移率は、1型0%(0/9例)、2型28.6%(2/7例)、3型14.3%(2/14例)、4C型75%(3/4例)、4D型100%(1/1例)であり、対象症例が少ないので断定はできないものの、高度浸潤癌の4C・4D型で高い傾向を示していた。

後発転移例に対しては、直ちに頸部郭清術を施行したが、それらの転帰は、頸部制御できずに死亡した症例が3例(症例4, 5, 8)、頸部制御はできたが肺転移により死亡した症例が2例(症例1, 2)、腫瘍無く生存している症例が3例であった。なお、N0症例中、予防的頸部郭清を行ったものは3例あったが、いずれも舌癌のT2症例で、浸潤様式は4C型1例、4D型2例であった。これらの症例の舌と頸部の腫瘍はいずれも制御できており、2年6か月後に肺転移をきたして死亡した4D型の1例を除き予後は良好である。

考 察

口腔癌における後発転移の発現時期は大部分が1年以内である。平塚ら⁸⁾は一次治療終了後、臨床的に後発転移巣の発現が確認されるまでの期間

は3か月から20か月に及んでいたが、後発転移例の76.0%が1年以内に発現していたと述べている。同様に、桐田ら⁶⁾は後発転移の出現時期は一次治療終了後最短1か月から最長33か月と広範囲に及んでいたが、1年以内にその大部分(77.8%)が集中していたと報告している。当科における過去9年間の後発転移例においても、今回の症例を除くとすべて1年以内に発現しており、3年を越えて発現する例はきわめて稀であると考えられた。われわれが渉猟し得た限りにおいて、発現までの期間が最も長期であった例は瀧田ら¹²⁾の報告による12年7か月後に転移をきたした舌癌の1例である。瀧田らはこの他にも4年1か月と6年1か月後に後発転移をきたした症例を経験しているが、このように後発転移の発現がきわめて遅くなる背景として、放射線治療による abscopal effect や補助的免疫療法あるいは維持的化学療法の併用が重要な要因になっているのではないかと述べている。今回の症例においても、長期間にわたって異常が認められなかったにもかかわらず、転移が発見された時点では転移腫瘍が既にかなり進展していたことを考えると、初回治療における動注化学療法によって微小転移巣が長期にわたって静止状態(dormant status)に置かれていたものと推察された。

初診時に Stage I や Stage II と診断された症例でも後発転移をきたした症例の予後は不良であるとする報告が多い。したがって後発転移(潜在性転移)を予測することができれば、事前に対応することによって患者の命を救うことができるかもしれない。後発転移を予測する上で、宮川ら⁷⁾は臨床所見および組織所見を計量的に解析し、転移関連因子の判別分析を行うことによって90.1%の的中率で潜在性転移の予測が可能であったと報告している。そして、潜在性転移の有無に寄与する最も大きな転移関連因子は浸潤様式であり、次いで原発部位、腫瘍の大きさ、分化度の順であったと述べている。一方、木村ら¹⁰⁾は舌癌の大きさと深達度について組織学的に詳細に検討した結果、舌癌における後発転移の予知因子は筋層浸潤の有無であると述べている。黒川ら¹¹⁾も浸潤様式を含む原発巣の組織学的悪性度と後発リンパ節転移率に相関が認められたとしており、癌細胞

の浸潤の様相や程度と後発転移との関連性を指摘する報告が多い^{1,3,13,14)}。当科の後発転移症例における浸潤様式は、2型2例、3型2例、4C型3例、4D型1例であったが、それぞれのN0症例にしめる後発転移率は4C型や4D型で高い傾向を示し、後発転移と浸潤様式との関連性が示唆された。

後発転移に対する治療方針については議論の多いところであるが、梅田ら⁵⁾は初回転移症例と後発転移症例とでは後発転移症例の方が治療成績が良好であったことから、N0症例に対しては予防郭清は必要ではなく、嚴重な経過観察で対処できると述べている。一方、篠原ら⁴⁾は浸潤様式の4C型や4D型の症例において転移後すぐに節外浸潤をきたしやすい例も認められることを考慮すると、これらの症例に対しては腫瘍の大きさや組織学的悪性度の総合評価などを参考にしつつ積極的に予防的頸部郭清を検討することも必要ではないかと述べている。また、平塚ら⁸⁾は6か月以内に転移巣が発見された症例の治療率が良好であったことから、後発転移に対しても原発巣と同様に早期発見、早期治療が必要であるとし、潜在性リンパ節転移の予測に関するスコアを参考に嚴重な経過観察を行うことが重要であると述べている。さらに、癌浸潤様式の4D型の治療成績が不良であったことから、N0症例の外科的切除に際し、4D型と評価された症例では選択的頸部郭清術の適応となる可能性があるとし唆している。当科では、浸潤様式4D型の癌では潜在性転移の可能性が高いこと、また臨床的に後発転移を認めた時点では既に多発性に節外型転移をきたして制御が極めて困難になる場合が多いことから、4D型のN0症例に対しては原則的に予防的頸部郭清を行っている。その結果、これまで予防的頸部郭清を行った3例では頸部の制御はできており、その後に肺転移をきたして死亡した1例を除き予後は良好である。今回の症例では患者の同意を得られなかったことにより、予防的頸部郭清は行わず、術後に慎重に経過観察を行うこととした。しかし、3年11か月という長期経過の後ではあるが、結果的に後発転移をきたして患者を救命できなかったことを考慮すると、4D型腫瘍に対する予防的頸部郭清の必要性があらためて認識された。

結 語

上顎歯肉癌の原発巣切除後3年11か月経過した後に頸部リンパ節に後発転移をきたした症例を経験したのでその概要を報告した。臨床的にはStage Iの早期癌であったが、組織学的には高度浸潤癌の4D型であったことより、4D型腫瘍に対する予防的頸部郭清の適応があらためて示唆された。

本論文の要旨は第16回日本口腔腫瘍学会総会（1998年1月23日，神戸市）において発表した。

文 献

- 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.
- 富島 修，山城正宏，他：口腔領域悪性腫瘍の臨床病理学的検討．第7報 舌癌 Stage I，II 症例の頸部リンパ節後発転移について．日口外誌 34：2209-2215, 1988.
- 山本悦秀，宮川 明，他：口腔粘膜癌切除後の後発転移に関する検討．癌の臨床 35：815-824, 1989.
- 篠原正徳，嶋田 誠，他：口腔癌の頸部リンパ節転移に関する臨床的・病理組織学的検討．頭頸部腫瘍 16：113-118, 1990.
- 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.
- 桐田忠昭，岡部貞夫，他：頭頸部扁平上皮癌の頸部後発転移に関する検討．日口外誌 39：1320-1329, 1993.
- 宮川 明，平塚博義，他：口腔癌の潜在性頸部リンパ節転移に関する臨床的，病理組織学的研究．札幌医誌 62：43-53, 1993.
- 平塚博義，小浜源郁，他：原発巣のみ切除を行った口腔粘膜癌の後発転移に関する検討．頭頸部腫瘍 21：85-92, 1995.
- 木村幸紀，柳澤照夫，他：舌癌切除後のリンパ節転移の予知因子について．一舌部分切除単独治療症例を用いての検討一．頭頸部腫瘍 22：78-82, 1996.
- 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.
- 瀧田正亮，小川知明，他：舌癌治療後12年を経て頸部リンパ節に後発転移の認められた1例ならびに口腔扁平上皮癌後発転移例の潜伏期についての検討．日口外誌 37：655-660, 1991.
- 木下鞆彦，井上 聡，他：多変量解析による舌癌頸部リンパ節転移の予測．一多施設共同研究一．日口外誌 43：1-7, 1997.
- 片倉 朗，山 満，他：口腔扁平上皮癌の頸部リンパ節転移に関する臨床病理学的検討．一当科で行っている機能的頸部郭清術の適応一．頭頸部腫瘍 23：72-77, 1997.

A case of upper gingival carcinoma with secondary neck metastasis occurring three years and eleven months after primary tumor resection

Shigehiro Kumagai, Shu-ichi Kawashiri, Ken-ichiro Kakihara,
Kouichi Terai and Etsuhide Yamamoto
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of
Medicine, Kanazawa University
(Chief: Prof. Etsuhide Yamamoto)

Abstract

The majority of secondary neck metastases of oral squamous cell carcinomas appear within one year after primary treatment. A rare case of upper gingival carcinoma with secondary neck metastasis occurring 3 years and 11 months after primary tumor resection is reported. The patient was a 67 - year - old male who underwent preoperative chemotherapy and local tumor resection for a squamous cell carcinoma of the left upper gingiva (T1N0M0). Three years and 11 months after the primary tumor resection, metastatic tumors were found in the left neck region. Radical neck dissection was immediately performed for these tumors, but the patient died as a result of the recurrence of neck tumors. Histological examination showed that both primary and metastatic tumors belonged to type 4 D cancer invasion as classified by Yamamoto and Kohama. This late development of neck metastasis suggested that the cancer cells in the lymph nodes can be dormant for a long period followed by sudden and aggressive growth. In view of the clinical course of this case, prophylactic neck dissection for patients with type 4 D cancer invasion is recommended.

Key words : secondary neck metastasis, upper gingival carcinoma, type 4 D cancer invasion, prophylactic neck dissection

---

Requests of reprints to : Dr. S. Kumagai Department of Oral and Maxillofacial Surgery School of Medicine,
Kanazawa University Kanazawa, 920-8641 Japan