舌扁平上皮癌における頸部リンパ節への転移予測因子について

黒川英雄 山下善弘
松本忍 高橋哲

要旨：1981 年から 1996 年までに外科療法を行った舌扁平上皮癌 57 症例（N0 症例）について、後発頸部リンパ節転移と臨床病理学的な横因子との関連について検討した。

1) 後発頸部リンパ節転移は 57 例中 11 例（19.3%）に発現していた。原発巣の腫瘍最大径、原発巣の深さ、脈管侵襲の有無、組織学的悪性度評価が後発頸部リンパ節転移の発現に関連していた。

2) 原発巣の深さが 4 mm 以上で、腫瘍最大径が 30mm 以上、かつ組織学的悪性度評価が 17 点以上の高悪性型の症例では後発頸部リンパ節転移が高率に発現しており、これらの症例では予防的頸部郭清術の必要性が示唆された。

キーワード：舌扁平上皮癌、後発頸部リンパ節転移、予防的頸部郭清術

緒言

舌扁平上皮癌の治療は原発巣と頸部リンパ節転移の制御が重要である¹⁾。とくに、後発頸部リンパ節転移を含めた頸部リンパ節転移を認める症例での治療成績は、頸部リンパ節転移を認めない症例に比べ、著しく低くなっている²⁻⁴⁾。一方、予防的頸部郭清術の適応基準は各施設において様々で、その適応基準が明確にされていないのが現状である。そこで、私たちは舌扁平上皮癌の原発巣の深さと臨床病理学的因子に着目し、後発頸部リンパ節転移の予測因子を明確にするとともに、予防的頸部郭清術の適応基準設定の可能性を検討した。

対象症例および方法

1. 対象症例

1981 年より 1996 年までに、当科を受診した口腔扁平上皮癌一次症例・267 例のうち、舌扁平上皮癌は 107 例であった。そのうち、術前、術後に治療を行わず外科療法のみを実施した臨床的な N0 症例 57 例を対象とした。対象症例は 23 歳から 90 歳（平均 55.7 歳）までの男性 31 例、女性 26 例である。原発巣の進展度は T1・30 例、T2・20 例、T3・6 例、T4・1 例である。なお、積極的な予防的頸部郭清術は行っていない。

2. 調査方法

原発巣の腫瘍最大径は、初診時の硬結範囲を含めた最大径（mm）とした。また、原発巣における深さの測定は、

手術後の切除材料の連続切片、H・E 染色標本を作成し、画像解析システムの Mac Scope ソフト（三谷商事、浜松）にて、病理組織標本上で腫瘍の最表層部から最深部までの深さの最大値（mm）とした。なお、外向性のものや深い潰瘍の症例では仮想の舌表面からの深さを測定した。

後発頸部リンパ節転移 11 例（19.3%）と原発巣の臨床視診型、腫瘍最大径、原発巣の深さ、分化度、脈管侵襲の有無、浸潤様式⁵⁾、組織学的悪性度評価⁶⁾との関連性について検討した。なお、統計学的には Mann-Whitney の U 検定、Kruskal-Wallis の検定、 χ^2 検定を行い、危険率 5 % 以下を有意差ありとした。

結 果

1. 臨床的な予後因子と後発頸部リンパ節転移との関連

原発巣の臨床視診型を外向性 14 例（乳頭型、肉芽型、白斑型）と内向性 43 例（びらん型、潰瘍型）に区分し、後発頸部リンパ節転移との関連を検討した。その結果、外向性では 14 例中 2 例（14.3%）、内向性では 43 例中 9 例（20.9%）に後発頸部リンパ節転移がみられたが、明らかな有意差は認められなかった。

原発巣の腫瘍最大径との関連をみると、後発頸部リンパ節転移のない症例での平均値は 18.7 ± 10.7 mm（ $n=46$ ）で、後発頸部リンパ節転移のみられた症例での平均値は 32.0 ± 11.7 mm（ $n=11$ ）と、明らかに大きくなっていた（ $p<0.01$ ）。また、腫瘍最大径が 30mm 以上での後発頸部リンパ節転移は 16 例中 8 例（50.0%）に認められた（Fig. 1）。

原発巣の深さとの関連をみると、後発頸部リンパ節転移のない症例での平均値は 3.0 ± 3.2 mm（ $n=46$ ）で、後発

Fig. 1 Relation between delayed cervical lymph node metastasis and tumor size

Fig. 3 Relation between delayed cervical lymph node metastasis and histological malignancy score

Fig. 2 Relation between delayed cervical lymph node metastasis and tumor thickness

頸部リンパ節転移のみられた症例での平均値は 7.4 ± 3.2 mm ($n=11$) と、有意に深くなっていた ($p<0.01$)。また、原発巣の深さが 4 mm 以上での後発頸部リンパ節転移は 21 例中 10 例 (47.6%) にみられた (Fig. 2)。

2. 病理組織学的な予後因子と後発頸部リンパ節転移との関連

分化度や浸潤様式による後発頸部リンパ節転移との関連は明らかではなかったが、脈管侵襲のある症例は 50.0% (8/16 例) に後発頸部リンパ節転移がみられ、脈管侵襲のない症例は 7.3% (3/41 例) と有意差が認められた ($p<0.01$)。また、組織学的悪性度評価をみると、後発頸部リ

ンパ節転移のみられない症例では 12.7 ± 2.9 点で、後発頸部リンパ節転移のみれる症例では 16.5 ± 3.3 点と有意差が認められた ($p<0.05$)。さらに、評価点が 17 点以上の高悪性症例では 55.6% (5/9 例) に後発頸部リンパ節転移がみられた (Fig. 3)。

3. 後発頸部リンパ節転移と原発巣の腫瘍最大径、深さ、組織学的悪性度との関連

腫瘍最大径が 30mm 以上で深さが 4 mm 以上の症例での後発頸部リンパ節転移は 58.3% (7/12 例) にみられ、腫瘍最大径が 30mm 以上で組織学的悪性度評価の 17 点以上の症例での後発頸部リンパ節転移は 60.0% (3/5 例) にみられた。また、原発巣の深さが 4 mm 以上で組織学的悪性度評価の 17 点以上の症例での後発頸部リンパ節転移は 83.3% (5/6 例) に認められた (Fig. 4-6)。

考 察

舌癌における頸部リンパ節転移の有無は治療成績を左右し、その早期の適切な処置が重要である¹⁾。頸部リンパ節転移について、これまでの報告から腫瘍の大きさ (T 分類)、分化度、血管・神経浸潤の有無、腫瘍最深部での浸潤様式、組織学的悪性度などとの関連が指摘されている⁷⁻⁹⁾。一方、頭頸部癌において原発巣の深さを測定して頸部リンパ節転移の有無あるいは予後との関連が報告されている^{1, 11-13)}。そのうち、舌・口底癌においてホルマリン固定後の切除標本での深さと潜在性頸部リンパ節転移や予後との関連をみると、原発巣の深さが増した症例では T 分類に関係なく、頸部リンパ節転移や潜在性頸部リンパ節転移の出現率が高く、予後も不良であったと報告されている^{12, 13)}。とくに、

Fig. 4 Relation between delayed cervical lymph node metastasis and tumor size, tumor thickness

Fig. 6 Relation between delayed cervical lymph node metastasis and tumor thickness, histological malignancy score

Fig. 5 Relation between delayed cervical lymph node metastasis and tumor size, histological malignancy score

舌癌のみでは Fakih ら¹⁴⁾はホルマリン固定標本での原発巣の深さが4 mm を境に頸部リンパ節転移度に差を認めたと報告している。それ以来、切除標本での深さが3 mm から5 mm を境に頸部リンパ節転移頻度に有意差を認めたとする報告が散見される^{14,15)}。また、Asakage ら¹⁾は舌癌における頸部リンパ節転移についての多変量解析を行い、原発巣の深さが頸部リンパ節転移の重要な予測因子であったと報告している。さらに、組織標本上で原発巣の深さが4 mm 以上では、頸部リンパ節転移の危険性が高いと述べている。本検討例でも舌扁平上皮癌において、原発巣の深さ

が深くなるにつれて後発頸部リンパ節の転移頻度が有意に増加していた。とくに、深さが4 mm 以上では47.6%に後発頸部リンパ節転移がみられた。一方、田村ら¹¹⁾は舌癌において実測値が10mm 以上で最大径が30mm 以上の症例では頸部リンパ節転移が高頻度であったと報告している。本検討例でも、腫瘍最大径を30mm 前後で区分して後発頸部リンパ節転移頻度をみると、30mm 以上では50.0%に認められた。また、原発巣の深さが4mm 以上で、かつ腫瘍最大径が30mm 以上の症例では後発頸部リンパ節転移は58.3%と高頻度にみられた。

予防的頸部郭清術については、これまでに種々と論議されているが、すべての症例に予防的頸部郭清術を実施することは否定的である^{16,17)}。すなわち、定期的で十分な経過観察が可能であれば治療的頸部郭清術で救命できうことが指摘されている^{1,17)}。一方、臨床的ならびに病理組織学的に後発頸部リンパ節転移の予測因子に関する研究が行われているが、確実な予測因子は得られていない。したがって、頸部リンパ節への後発転移が予測されない現状では、予防的頸部郭清術の適応を設定することは困難と思われる。しかしながら、本検討例では、原発巣の腫瘍最大径、深さ、組織学的悪性度が後発頸部リンパ節転移に関連性を示していた。とくに、腫瘍最大径が30mm 以上、深さが4 mm 以上で高悪性型の症例では微小転移や潜在性転移の可能性が高く、予防的頸部郭清術の必要性が示唆された。

結 論

舌扁平上皮癌における後発頸部リンパ節転移と臨床病理学的因子との関連について検討を行い、以下の結果を得た。

1) 原発巣の腫瘍最大径, 原発巣の深さ, 脈管侵襲の有無, 組織学的悪性度評価が後発頸部リンパ節転移の予測因子として有用であった。

2) 原発巣の深さが 4 mm 以上で, 腫瘍最大径が 30mm 以上, かつ組織学的悪性度評価が 17 点以上の高悪性型の症例では, 予防的頸部郭清術の必要性が示唆された。

引用文献

- 1) Asakage, T., Yokose, T., et al.: Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage I/II carcinoma of the tongue. *Cancer* 82 : 1443-1448, 1998.
- 2) 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.
- 3) 黒川英雄, 武田 忍, 他: 口腔扁平上皮癌の被膜外頸部リンパ節転移と原発巣の組織学的悪性度との関連. *癌の臨床* 46 : 872-875, 2000.
- 4) 黒川英雄, 山下善弘, 他: 口腔扁平上皮癌の被膜外頸部リンパ節転移と臨床病理組織像との関連性. *日口外誌* 46 : 409-415, 2000.
- 5) 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.
- 6) Anneroth, G., Batsakis, J., et al.: Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. *Scand J Dent Res* 95 : 229-249, 1987.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Yamashita, Y. and Kurokawa, H.: Histological grading of malignancy in squamous cell carcinoma of the tongue related to the clinical evaluation. *Asian J Oral Maxillofac Surg* 12 : 161-167, 2000.
- 10) Morton, R. P., Ferguson, C. M., et al.: Tumor thickness in early tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120 : 717-720, 1994.
- 11) 田村嘉之, 堀内正敏, 他: Stage I, II 舌癌症例の予防的頸部郭清術—癌腫の最大径と深達度から頸部リンパ節転移予測は可能か—. *頭頸部腫瘍* 21 : 105-109, 1995.
- 12) 新谷 悟, 松浦秀博, 他: 舌癌における原発巣の深さは転移予知因子となりえるか. *頭頸部腫瘍* 22 : 180-184, 1996.
- 13) Fukano, H., Matsuura, H., et al.: Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. *Head Neck* 19 : 205-210, 1997.
- 14) Fakih, A. R., Rao, R. S., et al.: Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the tongue. *Am J Surg* 158 : 309-313, 1989.
- 15) 木村幸紀, 柳沢昭夫, 他: 舌癌における癌の表面の大きさと筋層浸潤—舌部分切除単独治療の pT1, 2 舌癌 145 例の検討—. *頭頸部腫瘍* 26 : 85-89, 2000.
- 16) 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.
- 17) Kim H. C., Kusukawa, J., et al.: Clinicopathologic parameters in predicting cervical nodal metastasis in early squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Kurume Med* 40 : 183-192, 1993.

Predictive factor of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue

Hideo Kurokawa, Yoshihiro Yamashita,
Shinobu Matsumoto and Tetsu Takahashi

Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Kyushu Dental College
(Chief : Prof. Tetsu Takahashi)

Abstract

The relationship between delayed cervical lymph node metastasis and clinico-pathological prognostic factors was retrospectively investigated in 57 patients with N0 in squamous cell carcinoma of the tongue who underwent surgical treatment from 1981 to 1996.

1. Delayed cervical lymph node metastases developed in 11 of 57 patients (19.3%) within 5 years. Factors significantly associated with the development of delayed cervical lymph node metastases were tumor size, tumor thickness, vasacular permeation, and histological grading of malignancy.

2. The incidence of delayed cervical lymph node metastasis increased markedly when the tumor thickness was over 4 mm, the tumor size was over 30 mm, and histological malignancy point was over 17 points.

Thus, these results demonstrated that conservative neck dissection is indicated in patients with N0 in carcinoma of the tongue whose tumors are >30 mm in size, >4 mm in thickness, and >17 points in histological malignancy point.

Key words : squamous cell carcinoma of the tongue, delayed cervical lymph node metastasis, elective neck dissection

Requests for reprints to : Dr. Kurokawa H., Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kyushu Dental College, 2-6-1 Manazuru, Kokurakita-ku Kitakyushu 803-8580, Japan