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—

中 野 靖 子 小 林 恒 虻 川 東 嗣
遠 藤 有 美 松 宮 朋 穂 木 村 博 人

要旨：Stage分類は口腔癌の治療採択において重要な参考因子であるが、早期癌の患者において結果的に不適当な治療であったために死亡に至る症例がある。そこで、今回筆者らは、口腔扁平上皮癌新鮮例50例を対象とし、Annerothの分類（1987）を用いて組織学的悪性度と臨床経過との関連を検討した。その結果、Stage分類と組織学的悪性度は独立因子として予後に関与していた。また、組織学的悪性度が高くなるにつれて生存率が低下する傾向が認められた。初診時臨床的にリンパ節転移陰性であったStage I, IIの早期癌においても組織学的悪性度の高いものに予後不良例が多い傾向があった。さらに、Stage I, IIの早期癌において組織学的悪性度の高いもの、すなわち総合点13点以上のものに高率に術後頸部リンパ節転移が認められ（ $P < 0.05$ ）、組織学的悪性度は術後リンパ節転移の予測因子として有用であることが示唆された。

キーワード：口腔扁平上皮癌、組織学的悪性度、予後、術後リンパ節転移

諸 言

顎口腔領域における扁平上皮癌について、臨床的に検討され、治療、予後、転移などとの関連が多数報告されているが、比較的早期の癌症例であっても死亡症例があり、その他の予後関連因子の存在が示唆される。今回われわれは、頭頸部扁平上皮癌の組織学的悪性度と臨床経過につき検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象症例

1990年から1996年までの過去7年間に、弘前大学医学部附属病院歯科口腔外科を受診し、加療を行った口腔扁平上皮癌一次症例中、病理組織学的に検索が充分可能であった新鮮例50症例を対象とした。対象症例の初診時年齢は平均62.0歳で、50～60代に多い傾向を示した（表1）。また、発生部位は舌・25例、上顎・4例、下顎歯肉・8例、口底・5例、頬粘膜・6例、口峡部・2例であっ

た（表2）。

各症例の臨床進展度をUICC（1987）¹⁾の基準に従い手術後の組織所見により、それぞれpTNMおよびStage別に分類した。T分類ではT1・13例（26%）、T2・16例（32%）、T3・6例（12%）、T4・15例（30%）であった。N分類はN0が38例

表1 年齢分布と性別頻度

年齢	症例数			
	男性	女性	計	(%)
0～19	0	1	1	(2)
20～29	1	0	1	(2)
30～39	1	0	1	(2)
40～49	2	0	2	(4)
50～59	8	4	12	(24)
60～69	14	6	20	(40)
70～79	4	7	11	(22)
80～	0	2	2	(4)
計	30	20	50	

平均年齢：62.0歳（18～83）

弘前大学医学部歯科口腔外科学講座（主任：木村博人 教授）
〔1997年4月25日受付，1997年5月23日受理〕

表2 発生部位

発生部位	症例数 (%)	
舌	25	50
上顎	4	8
下顎歯肉	8	16
口底	5	10
頬粘膜	6	12
口峽部	2	4
計	50	

表3 TNM分類

N/T	T1	T2	T3	T4	計
N0	12	12	5	9	38
N1	1	3	1	1	6
N2a	0	0	0	0	0
N2b	0	1	0	1	2
N2c	0	0	0	3	3
N3	0	0	0	1	1
計	13	16	6	15	50

表4 Stage分類

	症例数 (%)	
Stage I	12	24
Stage II	12	24
Stage III	10	20
Stage IV	16	32
計	50	

(76%)と大部分を占めていたのに対し、N1が6例(12%)、N2bが2例(4%)、N2cが3例(6%)、N3が1例(2%)であった。N2a症例は含まれていなかった。また、全例ともM0症例であった(表3)。Stage分類では、Stage I・12例(24%)、Stage II・12例(24%)、Stage III・10例(20%)、Stage IV・16例(32%)であり、早期癌と進行癌とがほぼ同数であったが、Stage IV症例が比較的多い結果であった(表4)。

2. 組織学的悪性度の評価法

採取組織のHE染色標本を用い、Annerothの分類²⁾に従って組織学的悪性度の評価判定を行った(表5)。ただし、50例中進行癌18例は術前療法を施行したため初診時生検組織標本を用いた。一方、他の32例は、手術時切除標本を用いて組織学的悪性度評価を行い、生検標本との間に明らかな差異がある場合には腫瘍浸潤度の高い方を採択した。さらにその総合スコアにおいて、6～8点をGrade I、9～12点をGrade II、13～16点をGrade III、17～20点をGrade IV、21～24点をGrade Vとする5段階評価を行った。

3. 臨床的および病理組織学的な予後因子の関与について

今回、検索対象とした50例は死亡例が13例であった。そのうち腫瘍死は11例であり、他病死は2例であった。そこで他病死を除いた死亡例11例に対し、生死2群間における臨床的および病理組織学的因子の寄与を統計学的に検討した。臨床的予後因子としてはT分類、リンパ節転移の有無、性別、年齢、Stage分類の5項目とし、病理組織学的予後因子としては、分化度の他にAnnerothの分類における6項目およびtumor cell popula-

tion, tumor-host relationship、組織学的悪性度の10項目(表5)とした。各検索項目においてカテゴリー化したスコアから生死2群間におけるodds比を求めるとともにFisherの直接法を用いて2群間の有意差検定を行い、危険率5%以下($P < 0.05$)をもって有意差ありとした(表6、7)。

結 果

1. 臨床的治療成績

扁平上皮癌一次症例50症例においてKaplan-Meier法により累積生存率の検討を行った。対象症例には症例数の不足から観察期間が充分でない症例群があり5年累積生存率では統計学的誤差が生じると判断されたため、3年累積生存率にて比較した。有意差の検定にはWilcoxon検定を用いた。その結果、1年生存率は89.2%、3年生存率は76.9%であった。Stage分類によるそれぞれの3年累積生存率は、Stage I・85.7%、Stage II・83.3%、Stage III・80%、Stage IV・63.9%であり、各群間に統計学的有意差はなかったものの、進行癌に生存率が低下する傾向が認められた(図1)。

2. 臨床的及び病理学的予後因子の寄与

カテゴリー化した15項目の予後因子中Stage分類、浸潤様式、tumor-host relationshipの3項目で $P < 0.05$ を示し、細胞異型、リンパ球浸潤、tumor cell population、組織学的悪性度の4項目で $P < 0.01$ と生死2群間に統計学的有意差を認めた。さらに、検索項目の生死に及ぼす力の強さを示すodds比は臨床的予後因子ではStage分類で5.82と最も大きい値を示した。また、組織学的予後因子では細胞異型、リンパ球浸潤、組織学的悪性度で20以上の高値を示した。しかし、浸潤様式、細胞

表 5 Histologic malignancy grading system of oral squamous cell carcinoma*

Histologic grading of malignancy of tumor cell population				
Morphologic parameter	points			
	1	2	3	4
Degree of keratinization	Highly keratinized (>50% of the cell)	Moderately keratinized (20-50% of the cell)	Minimal keratinized (5-20% of the cell)	No keratinized (0-5% of the cell)
Nuclear polymorphism	Little nuclear polymorphism (>75% of mature cell)	Moderately nuclear polymorphism (50-75% of mature cell)	Abundant nuclear polymorphism (25-50% of mature cell)	Extreme nuclear polymorphism (0-25% of mature cell)
Number of mitoses/HPF**	0~1	2~3	4~5	>5

Histologic grading of malignancy of tumor-host relationship				
Morphologic parameter	points			
	1	2	3	4
Pattern of invasion	Pushing, well delineated infiltrating borders	Infiltrating, solid cords, bands and/or strand	Small groups or cords of infiltrating cells (n>15)	Marked and widespread cellular dissociation in small groups of cells (n<15) and/or in single cells
Stage of invasion	Carcinoma in situ and/or questionable invasion	Distinct invasion, but involving lamina propria only	Invasion below lamina propria adjacent to muscles, salivary gland tissues and periosteum	Extensive and deep invasion replacing most of the stromal tissue and infiltrating jaw bone
Lympho-plasma-cytic infiltration	Marked	Moderate	Slight	None

*Anneroth, G. Batsakis, J., et al. Scand J Dent Res 95 : 229-249, 1987.

**HPF=high power field.

総合点評価				
Grade I : 6~8点	Grade II : 9~12点	Grade III : 13~16点	Grade IV : 17~20点	Grade V : 21~24点

表 6 生死 2 群間における臨床的予後因子の関与について

検索項目	カテゴリー	生存例	死亡例	P 値	Odds 比
1. T 分類	T 1 , 2	25	4	0.097	3.13
	T 3 , 4	14	7		
2. L N 転移	(+)	8	4	0.927	0.45
	(-)	31	7		
3. 性別	男性	15	5	0.779	0.75
	女性	24	6		
4. 年齢	40歳未満	2	1	0.733	1.06
	40歳以上	37	10		
5. Stage 分類	Stage I , II	22	2	0.026*	5.82
	Stage III , IV	17	9		

*Fisher の直接法 p 値<0.05

表 7 生死 2 群間における組織学的予後因子の関与への検討

検索項目	カテゴリー	生存例	死亡例	P 値	Odds 比
1. 分化度	高分化	31	9	0.618	0.86
	中, 低分化	8	2		
2. 角化度	1, 2	34	8	0.236	2.55
	3, 4	5	3		
3. 細胞異型	1, 2	27	1	0.005*	22.50
	3, 4	12	10		
4. 細胞分裂	1, 2	29	8	0.596	1.09
	3, 4	10	3		
5. 浸潤様式	1, 2	13	0	0.023*	†
	3, 4	26	11		
6. 深達度	1, 2	14	1	0.085	5.60
	3, 4	25	10		
7. リンパ球浸潤	1, 2	37	5	<0.001*	20.20
	3, 4	2	6		
8. tumor cell population	3, 4	19	0	0.002*	†
	5 ~ 8	20	11		
9. tumor-host relationship	3 ~ 7	24	2	0.013*	7.20
	8 ~ 9	15	9		
10. 悪性度	Grade I, II	26	1	<0.001*	20.00
	Grade III, IV	13	10		

*Fisher の直接法 p 値<0.05

† 計算項目に 0 があるため数値非検出

図 1 Stage 分類別累積生存率

図 2 組織学的悪性度別累積生存率

異型, リンパ球浸潤および tumor cell population, tumor-host relationship は, 組織学的悪性度との関連性が深く共線性を有すると考えられたため, Stage 分類および組織学的悪性度を独立因子として以下の統計学的解析を行った (表 6, 7)。

3. 組織学的悪性度評価と治療成績

全症例における組織学的悪性度評価の結果は, Grade I・5 症例(10%), Grade II・22 症例(44%), Grade III・18 症例(36%), Grade IV・5 症例(10%)であった。また, Grade V の症例は今回の検索対象では認められなかった。それぞれの 3 年累積生存率では, Grade I・100%, Grade II・90%, Grade

図3 組織学的悪性度別累積生存率
(低悪性群と高悪性群の比較)

Ⅲ・66.3%, Grade Ⅳ・40%となり, 組織学的悪性度が高くなるにつれて生存率が低下する傾向がみられた(図2)。さらに Grade Ⅰと Grade Ⅱ, Grade Ⅲと Grade Ⅳとの間に有意差が認められないことから, 組織学的悪性度12点以下 (Grade Ⅰ, Grade Ⅱ) を低悪性群, 組織学的悪性度13点以上 (Grade Ⅲと Grade Ⅳ) を高悪性群とし比較検討した。その結果, 3年累積生存率は低悪性群92.3%, 高悪性群60.7%と高悪性群で低下傾向を示したが統計学的に有意差は認めなかった(図3)。

4. Stage Ⅰ, Ⅱ症例における検討

1) 組織学的悪性度評価の検討

Stage Ⅰ, Ⅱ症例 (24例) では Grade Ⅰ・5例 (20.8%), Grade Ⅱ・13例 (54.2%), Grade Ⅲ・6例 (25%) となり低悪性群18例, 高悪性群5例であった。それぞれの3年累積生存率をみると Grade Ⅰ・100%, Grade Ⅱ・80%, Grade Ⅲ・64.3%となり高悪性群に累積生存率の低下傾向が認められた(図4)。

2) 臨床成績と術後頸部リンパ節転移について

Stage Ⅰの12例のうち初回手術時, 頸部郭清術が施行されたものはなかった。一方, 術後頸部リンパ節転移を生じたものは2例あり, そのなかには死亡症例1例が含まれていた。Stage Ⅱの12例では, 3例に頸部郭清術が施行されており, これらには術後頸部リンパ節転移を生じた症例は含まれていなかったが, 頸部郭清術を施行しなかった9例中2例に術後頸部リンパ節転移を生じた。死亡症例は頬粘膜癌の1例であった。この症例は, 局所再発巣の増大による左顔面の後半壊死巣をきたし, さらに, 腎機能の低下による循環不全のた

図4 Stage Ⅰ, Ⅱ症例における組織学的悪性度別累積生存率

め死亡した。しかしながら, リンパ節転移は認めなかった(表8)。

3) 組織学的悪性度評価と術後頸部リンパ節転移との検討

Stage Ⅰ, Ⅱ症例における術後頸部リンパ節転移の有無と組織学的悪性度との関連を検討した。その結果, 低悪性群では18例中, リンパ節転移1例 (5.6%) に対し, 高悪性群6例では, リンパ節転移は4例 (66.7%) となり, 2群間には Fisher の直接法にて5%以下の危険率で有意差が認められた(図5)。

考 察

口腔扁平上皮癌患者の予後分析に関しては, TNM分類などの臨床的因子あるいは腫瘍組織悪性度などの病理組織学的因子による解析の報告³⁻⁹⁾が散見される。口腔扁平上皮癌はWHOの基準¹⁰⁾に従い, 病理組織学的に高分化型, 中分化型, 低分化型の3型に分類されてきた。その中でも低分化型が腫瘍細胞の性格上最も転移を生じやすいと考えられる¹¹⁾。口腔扁平上皮癌は比較的高分化型のものが多いが, 口腔粘膜は部位により重層扁平上皮の角化に若干の差異が認められるとされている。すなわち, 歯肉, 口蓋は高度の角化を示し, 頬粘膜, 口底では低角化を示すとされており¹²⁾, 腫瘍細胞が発生母地により影響を受けることから¹³⁾, 角化の程度を基準として予後を推測するだけでなく, 別の判断因子が必要になると考えられる。また, 梅田ら¹⁴⁾は分化度と後発転移との間に関連性が認められなかったと報告しており, 患者の予後を左右する所属リンパ節転移の有無は腫瘍

図5 Stage I, II症例における術後頸部リンパ節転移の有無と組織学的悪性度

*: Fisherの直接法 $p < 0.05$

細胞の分化度という因子のみでは予測し得ないものと思われる。

1973年 Jakobsson ら⁹⁾は咽頭部扁平上皮癌に対し, tumor cell population, tumor-host relationship などの組織学的所見を悪性度の評価基準として検討したが有意差を得るには至らず, その後何回か改編を加えている。また, Yamamoto ら^{5,6,15)}は腫瘍浸潤形態と予後との間に密接な関係があることを提唱してきた。1987年, Anneroth ら²⁾はこれらの見解を統合して新基準を作成し, 51例の口腔扁平上皮癌における3年生存率を検証した結果, 総合評価11.0~12.5によるGeoupAと18.0~21.5によるGroup Bとの間に有意差が認められたと報告した¹⁶⁾。これら一連の報告は組織学的悪性度の有用性を示唆するものと考えられる。

一方, 口腔扁平上皮癌の組織学的悪性度は生検標本を用いて検討されることが多いが, 原発腫瘍の生検材料がどこまでその腫瘍全体の性格を表し

ているかを検討した報告は少ない。新谷ら¹⁷⁾によれば, 切除標本と生検標本との間に分化度および浸潤様式において40~50%程度の誤差が認められ, 生検標本においては悪性度が低く評価される傾向にあったと述べている。筆者らの検索においても小さな生検標本では, 切除標本と生検標本との間に角化度および浸潤様式に若干の差異が認められた。腫瘍の浸潤様式は, 肉眼的に確認できる程度の大きさに増大するとほぼ確定するが, 腫瘍の増大に伴い二次的にび慢性浸潤を生じる。そのため, 特に進行癌において最深部の浸潤部分の組織採取が困難であった場合, 1~2段階上の悪性度を有するとみなし治療を行うべきとされている⁵⁾。今回の筆者らの検討から推定すると, Anneroth の分類におけるこれらの誤差は浸潤様式で+1, 深達度で+1, 角化度で±1~2, 総合点で1~4点加算される可能性がある。しかしながら, あくまで組織学的悪性度評価に足る生検材料の採取が基本であり, 最低でも5mm²の大きさで, 筋層に接する部位を含むように採取するのが望ましいと思われる。

初診時, 臨床的にリンパ節転移陰性であるStage I, II症例においても初回手術後局所再発あるいは後発頸部リンパ節転移により予後不良の経過をたどるものがしばしば認められる³⁾。これらは潜在性リンパ節転移 (occult cervical lymph node metastasis) に起因するといわれており¹⁸⁾, 舌癌の多変量解析による頸部リンパ節転移の予測が幾つか報告されている^{19,20)}。術後頸部リンパ節転移において, 浸潤様式が寄与するという報告が多く^{5,6,8,14,19)}, 特にび慢性浸潤型の症例では術後転移が高頻度で見られると述べられている。山本ら⁶⁾

表8 Stage I, II症例における術後頸部リンパ節転移

Stage	初回手術時 頸部郭清術	例数	術後頸部リンパ 節転移症例	生存例	死亡例
I	なし	12	3(1)	11	1
II	なし	9	2(0)	8	1
	片側 SOHND	2	0(0)	2	0
	両側 SOHND	1	0(0)	1	0

() 内は死亡症例を示す。

SOHND: supraomohyoid neck dissection

は、このような症例においてはたとえT1であっても予防的郭清を行うべきと主張しているが、従来より予防的郭清の適応については賛否両論がある。

今回の検討においてStage I, II症例の未治療時における組織学的悪性度は予後との相関関係を示し、組織学的悪性度の高いものに術後頸部リンパ節転移を高率に発症した。しかしながら、同様の高悪性群であっても術後頸部リンパ節転移を生じない症例も多いため、一律に予防的郭清を行うことには避けるべきであろう。むしろ厳重な経過観察によって対処し、リンパ節の増大傾向が認められた場合には速やかに頸部郭清術を施行するのが望ましい。一方、初診時リンパ節転移が明確に否定できない症例に対し、頸部郭清術の適応の是非において組織学的悪性度は重要な参考因子になるものと考えられる。そのためには、組織学的悪性度によるリンパ節転移の予測性の向上とともに、種々の臨床検査におけるリンパ節転移疑陽性例の検出精度の向上が今後の課題と思われた。

結 語

口腔扁平上皮癌50例について、Annerothの基準を準用し、組織学的悪性度および臨床諸因子について予後との関連を検討した。その結果、

1. 組織学的悪性度が高くなるにつれて生存率が低下する傾向が認められ、Stage I, IIの早期癌においても組織学的悪性度の高いものに予後不良例が多い傾向があった。
2. Stage I, IIの早期癌において組織学的悪性度の高いものに高率に術後頸部リンパ節転移が認められた。
3. 組織学的悪性度は予後との間に関連性を有するとともに、リンパ節転移の予測因子として本基準による解析が有用であることが示唆された。

文 献

- 1) Hermerik, K., Sobin, L. H., et al.: UICC International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumors. 4th ed, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo, 1987, 13-36.
- 2) 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.

- 3) Bryne, M., Jenssen, N., et al.: Histological grading in the deep invasive front of T1 and T2 glottic squamous cell carcinomas has high prognostic value. Virchows Arch. 427 : 277-281, 1995.
- 4) 黒川秀雄, 山下義弘, 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) 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.
- 6) 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, 癌と臨床 35 : 815-824, 1989.
- 7) 小野 勇.: 舌がんの予後に影響を及ぼす因子の研究—舌可動部がん211例の分析より—. 日耳鼻80 : 146-155, 1977.
- 8) Bryne, M., Koppang, H. S., et al.: Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. J Pathol. 166 : 375-381, 1992.
- 9) Jakobsson, P. A., Eneroth, G.-M., et al.: Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. Acta radiol ther Phys Biol 12 : 1-8, 1973.
- 10) WHO.: Histological typing of oral and oropharyngeal tumors. Geneva, 1971, 17.
- 11) Ramzi, S., Cotran, S. L., et al.: Robbins. Pathologic Basis of Disease. 5th ed, W. A. Saunders Co, Philadelphia, 1994, 241-303.
- 12) 谷村隆文.: 口腔白板症の免疫組織化学的研究. 日口外誌 42 : 999-1013, 1996.
- 13) Poste, G., Fidler, I. J., et al.: The pathogenesis of cancer metastasis. Nature 283 : 139-146, 1980.
- 14) 梅田雅博, 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.
- 15) Yamamoto, E., Kohama, G., et al.: Mode of invasion, bleomycin sensitivity, and clinical courses in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Cancer 51 : 2175-2180, 1983.
- 16) Anneroth, G., Hansen, L. S., et al.: Malignancy grading in oral squamous cell carcinoma. I. Squamous cell carcinoma of the tongue and floor of mouth : histologic grading in the clinical evaluation. J Oral Pathol 15 : 162-168, 1986.
- 17) 新谷 悟, 寺門永顕, 他.: 口腔癌の生検と切除標本における組織学的悪性度評価の関係. 日口外誌 43 : 94-96, 1997.
- 18) Leipzig, B., Hokanson, J. A.: Treatment of cervical lymph nodes in carcinoma of the tongue. Head Neck Surg 5 : 3-9, 1982.
- 19) Okamoto, M., Ozeki, S., et al.: Cervical lymph node metastasis in carcinoma of the tongue. J Cranio Max Fac Surg 16 : 31-34, 1988.
- 20) 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—多施設共同研究—. 日口外誌 43 : 1-6, 1997.

Histological grading of malignancy in oral squamous cell carcinoma —Correlation with prognosis and postoperative lymphnode metastasis—

Yasuko Nakano, Wataru Kobayashi, Harutsugi Abukawa,

Yumi Endoh, Tomoo Matsumiya and Hiroto Kimura

Department of Dentistry and Oral Surgery, Hirosaki University School of Medicine

(Chie : Prof. Hiroto Kimura)

Abstract

A staging system for oral cancer is important for selecting appropriate treatment. Unfortunately, in patients with early stage lesions sometimes treatment fails and death results. The correlation between the histological malignancy score obtained by Anneroth's method (1987) and clinical evaluation in oral squamous cell carcinoma were investigated. Specimens were obtained from 50 patients who had not been treated before biopsy.

Both advanced clinical stage and histological malignancy are independent high risk factors of poor prognosis.

There was a correlation between the histological score and prognosis ; a higher malignancy score was associated with poor prognosis. In early stage carcinomas, that is clinical stage I and II with clinically negative neck examination results, a higher histological malignancy score was associated with poor prognosis. In early stage carcinomas, postoperative lymph node metastasis occurred more frequently in the high grade malignancy group which had a total score of more than 13 points ($P < 0.05$). It was suggested that the histological malignancy score is useful to predict a high risk group for postoperative lymph node metastasis.

Key words : oral squamous cell carcinoma, histological grading of malignancy, prognosis, postoperative lymph node metastasis

Requests for reprints to : Dr. Nakano Y. Department of Dentistry and Oral Surgery, Hirosaki University School of Medicine, 5-zaifu-cho, Hirosaki 036, Japan