口腔扁平上皮癌における予後因子に関する 臨床病理組織学的研究

真 辺 健 一

九州歯科大学口腔外科学第2講座（指導：梶山 稔教授）

平成9年8月25日受理

Clinicopathological Study of Prognostic Factors in Oral Squamous Cell Carcinoma

Ken-ich Manabe

Second Department of Oral Surgery (Director: Prof. Minoru Kajiyama)
Kyushu Dental College, Kitakyushu, Japan

The uncontrolled or recurrent primary lesion, and the presence of metastatic regional lymph nodes directly affect the prognosis of the cancer patients. The control of primary lesion and regional lymph node metastasis, thus, is utmost importance in achieving a high survival rate in oral squamous cell carcinoma (O-SCC) patients. Therefore, there have been several reports regarding the usefulness of clinical and pathologic parameters relating to prognosis in O-SCC patients. However, these factors predictive of prognosis have not been well described. This study is aimed to investigate the several clinical and pathological parameters in predicting prognosis in patients with O-SCC.

The univariate analysis showed that the 5-year survival rates were significantly different between each strata of the prognostic factors including age, tumor size, lymph node metastasis, mitotic figures, inflammatory infiltration, necrotic tendency and vascular attach. Sex, primary site, differentiation, mode of invasion and cellular atypia did not change the survival rates significantly. In pathologic parameters, multivariate analysis using Cox proportional hazard model determined inflammatory cell infiltration, tumor invasive tendency, necrotic tendency, mitotic count and vascular attach as the significant and independent prognostic factors affecting O-SCC. The pathologic parameters including mode of invasion, cellular atypia, mitotic count, necrotic tendency and invasive tendency were correlated with the occurrence of regional lymph node metastasis.

These statistical estimated prognostic factors are clinically acceptable and usefull in O-SCC.

Key words: Oral squamous cell carcinoma / Prognostic factors / Multivariate analysis

緒 言

悪性腫瘍の治療成績は、早期発見、早期治療の普及とともに、外科療法、放射線療法、化学療法などを組み合わせた集学的治療法の進歩にともない、徐々に向上しつつある^{1,2)}。しかしながら、局所再発、領域リンパ節転移や遠隔臓器転移のために不幸な転帰をたどることも多い²⁾。口腔癌においても同様に原発巣の制御に加え、頸部リンパ節転移の制御が予後を左右する極めて重要な因子となっている^{3,4)}。

そこで、口腔扁平上皮癌の予後を推定する目的から、口腔扁平上皮癌患者を対象として、予後因子について臨床的ならびに病理組織学的に検討を行ったので、その成績を報告する。

研究対象

対象症例は、1978年より1995年までの18年間に、当科を受診した口腔扁平上皮癌一次症例のうち、調査可能な216例について検討を行った。その性別は男性140例、女性76例の男女比=1.9:1で、初診時の年齢は33歳から89歳にわたり、平均年齢は61.4歳であった。

研究材料および方法

対象216症例のうち予後不良97例(44.9%)について、発現部位、TNM分類⁵⁾、Stage分類⁶⁾、生存率などの臨床的な因子に加え、組織学的な悪性度の各因子について検討した。研究材料には病巣の周辺部粘膜を含めた生検組織、および病巣を中心とした周囲の健康組織を含めて外科的に切除された粘膜組織を用いた。すなわち、採取後ただちに10%の中性緩衝ホルマリン水溶液に固定

後、通法のごとくパラフィン包埋を行い、5 μ mの薄切連続切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン（以下H・E）染色を施し、病理組織学的に観察を行った。

口腔扁平上皮癌の組織学的悪性度は、Jakobssonら(1973)⁶⁾の評価基準を一部改変した黒川ら(1996)⁷⁾の方法にしたがって点数評価を行い、総得点の6-8点をGrade I、9-12点をGrade II、13-16点Grade IIIを、17-20点をGrade IV、21-24点をGrade Vの5段階とし、Grade IとGrade IIを低悪性型、Grade IIIを中悪性型、Grade IVとGrade Vを高悪性型として分類した(表1)。

統計学的な検索には、パーソナルコンピュータ上で統計解析ソフトウェアStatView J 4.11, Abacus, UAS)を用いて、Kaplan-Meier法⁸⁾における5年生存率についてLogrank検定による単変量解析を行い、 χ^2 検定により各因子間に関連性の認められない因子を説明変数として、Coxの比例ハザードモデル⁹⁾による多変量解析を行った。なお、5%以下を有意水準とした。

成 績

1. 臨床病理組織学的な検討

口腔扁平上皮癌216例のうち、原病死による予後不良例は97例(44.9%)で、そのうち局所再発あるいは原発巣の制御不良によるものが75例(77.3%)と最も多く、頸部リンパ節転移死が18例(18.6%)、遠隔転移死が4例(4.1%)であった(表2)。また、発現部位による予後不良例をみると、上顎歯肉が57例中32例と最も多く、ついで口底が13例中7例、下顎歯肉が50例中23例、舌が84例中32例、頬粘膜が8例中3例の順であった(表3)。

表1 組織学的悪性度の評価法

組織所見	得 点					
	0	1	2	3	4	5
分化度		高分化型	中等度分化型	低分化型		
浸潤様式		1	2	3	4 c	4 d
細胞異型		+	++	+++		
細胞分裂	+	++	+++			
炎症性細胞浸潤		+++	++	+		
壊死傾向		+	++	+++		
浸潤傾向		+	++	+++		
脈管侵襲	無		有			

Grade I : 6-8
Grade II : 9-12
Grade III : 13-16
Grade IV : 17-20
Grade V : 21-24

表 2 背景因子

口腔扁平上皮癌	: 216 例 (1978~1995 年)
発現年齢	: 33 歳~89 歳 (平均: 61.4 歳)
性別	: 男性・140 例, 女性・76 例
予後不良例	: 97 例 (44.9 %)
原発巣の制御不良	: 75 例 (77.3 例)
リンパ節転移	: 18 例 (18.6 %)
遠隔転移	: 4 例 (4.1 %)

表 3 予後不良例の発現分位

部 位	予後不良 / 総数	
上顎歯肉	32/57	(56.1)
口 底	7/13	(53.8)
下顎歯肉	23/50	(46.0)
舌	32/84	(38.1)
頬粘膜	3/ 8	(37.5)
口 唇	0/ 4	(0)

(): %

表 4 予後不良例の TNM 分類

T 分類	N0	N1	a	N2		N3	計
				b	c		
T1	3/ 64 (4.7)	8/ 9 (88.9)	1/ 1 (100)				12/ 74 (16.2)
T2	19/ 55 (34.4)	13/21 (61.9)	1/ 2 (50.0)		1/ 1 (100)	1/ 1 (100)	35/ 80 (43.8)
T3	20/ 25 (80.0)	9/10 (90.0)		1/ 2 (50.0)			30/ 37 (81.1)
T4	10/ 14 (71.4)	8/ 9 (88.9)			1/ 1 (100)	1/ 1 (100)	20/ 25 (80.0)
計	52/158 (32.9)	38/49 (77.6)	2/ 3 (66.7)	1/ 2 (50.0)	2/ 2 (100)	2/ 2 (100)	97/216 (44.9)

※遠隔転移: 0 例

(): %

TNM 分類 (1987)⁵⁾ では, T1 が 74 例中 12 例, T2 が 80 例中 35 例, T3 が 37 例中 30 例, T4 が 25 例中 20 例となり, 腫瘍が大きくなるにしたがい予後不良例の割合が増加していた. また, N 分類では N0 が 158 例中 52 例, N1 が 49 例中 39 例, N2 が 7 例中 5 例, N3 が 2 例中 2 例で, リンパ節転移のみられた症例は明らかに予後不良例であった. なお, 遠隔転移は全例ともに認められなかった (表 4). 一方, Stage 分類⁵⁾では, Stage I が 64 例中 3 例, Stage II が 55 例中 19 例, Stage III が 64 例中 50 例, Stage IV が 33 例中 25 例で, 病期の進行とともに予後不良例は増加し, とくに Stage III, Stage IV の進行癌における予後は不良であった (表 5). なお, 予後不良 97 例の一次治療は, 手術療法の単独が 1 例 (1.0 %), 化学療法のみ単独療法が 4 例 (4.1 %), 化学療法と放射線療法の併用が 7 例 (7.2 %), 化学療法と手術療法の併用が 25 例 (25.8 %), 化学療法と手

表 5 予後不良例の Stage 分類

Stage	予後不良例 / 総数	
I	3/64	(4.1)
II	19/55	(34.4)
III	50/64	(78.1)
IV	25/33	(75.8)

(): %

術療法と放射線療法のいわゆる三者併用療法が 60 例 (61.9 %) であった.

口腔扁平上皮癌 216 例のうち, 組織学的悪性度の判定が可能であったものは 212 例で, 予後不良 97 例における組織学的悪性度は Grade 1 が 12 例中 3 例 (25.0 %), Grade 2 が 68 例中 22 例 (32.4 %), Grade 3 が 77 例中 38 例 (54.3 %), Grade 4 が 41 例中 25 例

図1 組織学的悪性度評価による予後不良例

表6 背景因子の5年生存率による単変量解析

因子	P 値
性別	0.9462
年齢	0.0228
原発部位	0.2007
腫瘍の大きさ	0.0001
リンパ節転移	0.0001
組織学的悪性度	0.0005

(Logrank 検定)

表7 組織学的因子の5年生存率による単変量解析

因子	P 値
分化度	0.2411
浸潤様式	0.1236
細胞異型	0.5454
細胞分裂	0.0416
炎症性細胞浸潤	0.0008
壊死傾向	0.0044
浸潤傾向	0.0001
脈管侵襲	0.0098

(Logrank 検定)

(56.8%), Grade 5が14例中9例(64.3%)であった。また、低悪性型が70例中25例(35.7%), 中悪性型が77例中38例(54.3%), 高悪性型が55例中34例(61.8%)となり、組織学的悪性度が高くなるにしたがって予後は不良であった(図1)。

2. 単変量解析による検討

表8 原発部位と組織学的因子の5年生存率による単変量解析

因子	上・下顎歯肉	舌・口
分化度	0.5754	0.4632
浸潤様式	0.4340	0.2426
細胞異型	0.9868	0.1840
細胞分裂	0.1195	0.2470
炎症性細胞浸潤	0.0044	0.0704
壊死傾向	0.0038	0.2513
浸潤傾向	0.0006	0.0160
脈管侵襲	0.0714	0.9390

(Logrank 検定)

表9 組織学的因子のCox ハザードモデルによる多変量解析

因子	P 値	ハザード値
炎症性細胞浸潤	0.0002	0.385
浸潤傾向	0.0073	3.261
壊死傾向	0.0020	2.200
細胞分裂	0.0496	1.867
浸潤様式	0.0708	1.132
脈管侵襲	0.0786	1.516

対象216例の性別、年齢、原発部位、腫瘍の大きさ(T分類)、リンパ節転移(N分類)の有無、組織学的悪性度について、Kaplan-Meier法⁸⁾による5年生存率をLogrank検定にて検討した。その結果、腫瘍の大きさ、リンパ節転移、組織学的悪性度、年齢の順に有意な予後との関連性が認められた(表6)。また、組織学的悪性度に関連する分化度、浸潤様式¹⁰⁾、細胞異型、細胞分裂、炎症性細胞浸潤、壊死傾向、浸潤傾向、脈管侵襲の各因子をみると、浸潤傾向、炎症性細胞浸潤、脈管侵襲、壊死傾向、細胞分裂の順に有意な予後との関連性が認められた(表7)。

そこで、腫瘍の存在する解剖学的な因子を考慮(上下顎歯肉癌と舌・口底癌)することにより、予後と組織学的な各因子(分化度、浸潤様式、細胞異型、細胞分裂、炎症性細胞浸潤、壊死傾向、浸潤傾向、脈管侵襲)との関連性を検討した。その結果、上下顎歯肉癌では浸潤傾向、壊死傾向、炎症性細胞浸潤の順に有意に予後との関連性を認めた。これに対し、舌・口底癌では浸潤傾向にのみ有意な関連性が認められた(表8)。

表10 リンパ切転移と組織学的因子との関連性 (1)

因 子	N (-) (n=158)	N (+) (n=58)	P 値
分 化 度			
高	100	34	N. S.
中	51	17	
低	7	7	
浸潤様式			
1, 2 型	40	7	p<0.05
3, 4c, 4d 型	118	51	
細胞異型			
+	68	14	p<0.05
++, +++	91	44	
細胞分裂			
+	52	8	p<0.05
++	58	36	
+++	32	14	

(χ² 検定)

表11 リンパ切転移と組織学的因子との関連性 (2)

因 子	N (-)	N (+)	P 値
炎症性細胞浸潤			
+	63	18	N. S.
++	62	21	
+++	33	19	
壊死傾向			
+	129	40	p<0.05
++, +++	29	18	
浸潤傾向			
+	41	7	p<0.05
++, +++	117	51	
脈管侵襲			
-	119	38	N. S.
+	39	20	

(χ² 検定)

3. 多変量解析による検討

組織学的悪性度の各因子について実施した単変量解析の成績を考慮し、さらにχ²検定によりそれぞれの独立性を確認した浸潤傾向、炎症性細胞浸潤、脈管侵襲、壊死傾向、細胞分裂、浸潤様式の6因子について多変量解

析を行った。その結果、炎症性細胞浸潤、浸潤傾向、壊死傾向、細胞分裂、浸潤様式、脈管侵襲の順に予後に影響していたが、とくに炎症性細胞浸潤、浸潤傾向、壊死傾向、細胞分裂が有意に予後と関連し、腫瘍の浸潤様式、増殖能、腫瘍宿主抵抗性と強い相関が認められた。なお、

炎症性細胞浸潤のハザード値は0.385となり、炎症性細胞浸潤の強いほど予後が良好という成績を得た（表9）。

4. リンパ節転移と組織学的因子との関連性

臨床的な因子のうち、単変量解析により予後に強く影響し、とくにリンパ節転移に影響を与える組織学的な各因子（分化度、浸潤様式、細胞異型、細胞分裂、炎症性細胞浸潤、壊死傾向、浸潤傾向、脈管侵襲）について検討した。その結果、分化度、炎症性細胞浸潤および脈管侵襲はリンパ節転移に関連せず、細胞異型、細胞分裂、浸潤様式および浸潤傾向が有意な相関性を示していた（表10, 11）。

総括ならびに考察

悪性腫瘍の治療において、早期発見、早期治療に加えて、患者の病態像、癌組織の浸潤、増殖様式を十分に把握すること、さらに原発巣のみならず転移巣を制御することが重要である¹¹⁻¹⁹⁾。悪性腫瘍患者の予後を左右する因子として、臨床的な背景因子（年齢、性別、全身状態、原発部位、肉眼所見、腫瘍の大きさ、領域リンパ節転移の有無、病期分類など）や病理組織学的な因子（組織型、深達度、脈管侵襲など）が報告されている²⁰⁻²⁴⁾。口腔扁平上皮癌でもほぼ同様に、これまでの検討から臨床的因子として、年齢、性別、原発部位、発育様式、全身状態、TNM分類などが、また組織学的因子として組織学的悪性度、浸潤様式などが報告されている^{3, 11-19)}。したがって、このような予後因子を検討することは、生存率を向上するためには重要である。しかしながら、現在までに報告されている予後因子を単独で検討するのではなく、多数の予後因子を同時に考慮した総合的な検討が臨床的には重要であると考えられる。そこで、口腔扁平上皮癌における予後因子を単変量解析と、予後関連因子の相対的重要性を検討するために、多変量解析を行った。

本研究では、Coxの比例ハザードモデル⁹⁾による多変量解析法を用いた。これまでに多変量解析を行うにあたっては、重回帰分析、判別関数、数量化理論Ⅰ類およびⅡ類、ロジスチックモデルなどが利用されてきた。しかしながら、これらの方法では観察途中や追跡不明の症例の取り扱いに問題があり、また、症例ごとに観察期間が異なっている場合には観察期間を一定にする必要があり、全症例の最短観察期間に統一するか、あるいは観察期間が一定期間未満の症例を除外しなければならないという不都合が生じる。各因子と予後との関連性を生存期間の延長のみではなく、相対的な死亡確率（ハザード比）を求めることが必要で、特定因子のカテゴリーによる死

亡率への影響度を算出した。これにより、実際の患者の経過に近い状態で各因子の予後に対する関連性を検討した。

本研究における単変量解析では、予後関連因子として発現年齢、腫瘍の大きさ、リンパ節転移の有無、組織学的悪性度が重要であるという成績が得られた。このように、口腔扁平上皮癌において発現年齢は、これまでの報告と同様に、年齢が高くなるにしたがい予後が悪くなる傾向を示していた。また、腫瘍の大きさおよびリンパ節転移の有無が有意な予後関連因子であったが、これは初診時にすでに進展している症例で癌の発生からの時間が比較的長期に経過しているため、それだけリンパ節転移をきたす可能性が高くなるものと思われる。一方、組織学的悪性度は発現年齢、腫瘍の大きさ、リンパ節転移の有無とともに有意に予後と関連し、予後の推測に有用であることが示唆された。

組織学的悪性度について、Jakobssonら（1973）^{6, 22)}は喉頭癌に対し臨床経過と相関性を報告し、その後Enerothら（1973）²⁵⁾や滝田ら（1991）²⁶⁾が口腔扁平上皮癌を対象とし、口腔領域は解剖学的特徴により深部を含めた組織採取が可能で、腫瘍発育先端部の所見を十分に判定でき、口腔扁平上皮癌に応用可能であると評価している。しかしながら、Jakobssonら（1973）⁶⁾の評価法は8因子を4段階で評価しており、各因子における影響度を考慮しておらず、必ずしも臨床応用において簡便で客観的な評価法とはいえない。そこで、本研究では、より簡便で各因子単独での生存率におよぼす影響度を考慮し、生存率に対してその得点が影響する因子についてスコア評価を行い、壊死因子を加えた黒川ら（1996）⁷⁾の組織学的悪性度の評価法を用いた。本研究において、この悪性度評価法の各因子について単変量解析を行ったところ、5年生存率に有意に影響する因子は浸潤傾向、炎症性細胞浸潤、脈管侵襲、壊死傾向、細胞分裂で、分化度、浸潤様式、細胞異型は影響度が低かった。また、多変量解析によると、浸潤傾向、炎症性細胞浸潤が予後に強く影響し、ついで壊死傾向、細胞分裂、脈管侵襲、浸潤様式の順であった。したがって、腫瘍細胞の浸潤、増殖態度および宿主の抵抗性が予後を左右するものと考えられた。しかしながら、本研究のように生存率に対して単独では統計学的に有意差が見い出せない因子が含まれていても、各因子の総合評価では生存率に対して相関性が出現してくるのは、おのおのの因子に内在する臨床経過との強い相関性が含有されているためであり、統計学的根拠だけでは削除の対象にしにくい因子についても

考慮すべきで、組織学的悪性度の評価法に関して内在する因子について今後さらなる検討が必要と思われる。

悪性腫瘍を治療するにあたり、本研究でも明らかなように原発巣の制御に加え、頸部リンパ節転移の制御が予後を左右する極めて重要な因子である²⁷⁻³¹⁾。リンパ節転移は癌細胞の性状のみならず、原発臓器の構成要因、特殊性、さらには宿主反応などが複雑に関与し、それらの相互作用の結果としてリンパ節転移が発現すると考えられている^{28, 29)}。しかしながら、癌の転移は複雑な生物学的過程を経て惹起され、癌細胞の浸潤、増殖と転移形成との関連性や、転移の機序が十分に解明されていないのが現状である³⁰⁻³⁸⁾。

口腔癌のリンパ節転移頻度について、これまで34.4%から69.2%²²⁻²⁵⁾と報告され、対象症例の違い、頸部廓清手術の有無、検索方法や検索時期、治療法などにより、その転移率にかなりの差異が認められている。本研究では、口腔扁平上皮癌216例中58例(26.9%)に頸部リンパ節転移が認められ、そのうち46例(79.3%)が予後不良であった。このように予後については頸部リンパ節転移の有無、転移部位、転移個数によって大きく左右されるとされている^{42, 43)}が、頸部リンパ節転移は手術後の予後を判定するための重要な因子であると考えられる。

原発巣の組織学的悪性度とリンパ節転移度との関連性については、さまざまな分類で検討され、相関性を認めたとする報告や相関性を認めないとする報告もあり、統一された見解はみられない³⁸⁾。本研究では、治療前の生検材料あるいは周辺組織を含めた手術摘出材料をもとにJakobssonら(1973)⁶⁾の分類を基準に、腫瘍の壊死傾向とYamamotoら(1983)¹⁰⁾の浸潤様式を加えた黒川ら(1995)⁷⁾の組織学的悪性度評価を参考として検討を行った。その結果、組織学的悪性度の高いものほどリンパ節転移率が高く、予後は有意に不良であった。この点について、本間(1982)⁴⁴⁾は細胞異型度、分化度、細胞分裂頻度、浸潤様式などを加味した組織学的悪性度は、癌細胞の原発巣からの遊離やリンパ節内における増殖など、何らかの形で転移の形成機転に関与しているものと思われる」と述べている。また、福田(1994)⁴⁾は浸潤様式がリンパ節転移と有意な相関を示し、他に細胞分裂の頻度と分化度が相関する傾向が認められたと報告し、細胞分裂の多いものは実際にも悪性度が高く、また索状や数個の細胞集団で浸潤する腫瘍は、その形態が浸潤性の強さを示していると述べている。本研究では、組織学的悪性度の各因子がリンパ節転移に影響するかを検討した

が、浸潤様式、細胞異型、細胞分裂、壊死傾向、浸潤傾向がリンパ節転移に有意に関連していた。このことより、リンパ節転移には腫瘍細胞固有の浸潤能、増殖能および初診時における浸潤レベルが深く関与するものと考えられた。

このように、本研究では予後の予測、リンパ節転移の状況を把握するためには、原発巣の浸潤様式のみでは不十分で、数種の組織学的な因子を加味した組織学的悪性度評価を参考とすることが必要と思われる。

結 論

1978年から1995年までに加療を行った口腔扁平上皮癌一次症例216例のうち、予後不良例は97例で、臨床的ならびに組織学的因子と予後との関連性を検討し、以下の成績を得た。

- 1) 腫瘍の大きさ、リンパ節転移、組織学的悪性度、年齢の順に有意な予後との関連性が認められた。
- 2) 組織学的悪性度の各因子のうち、浸潤傾向、炎症性細胞浸潤、脈管侵襲、壊死傾向、細胞分裂の順に有意な予後との関連性が認められた。
- 3) 組織学的悪性度の多変量解析において、浸潤程度、増殖能、腫瘍-宿主抵抗性に予後との強い相関を認めた。
- 4) 分化度、炎症性細胞浸潤および脈管侵襲はリンパ節転移に関連せず、細胞異型、細胞分裂、浸潤様式浸潤傾向が有意な相関性を示していた。

以上のことから、口腔扁平上皮癌の予後因子として組織学的悪性度評価の重要性が示唆され、予後の推測には腫瘍の大きさやリンパ節転移などの臨床的な因子のみならず、組織学的悪性度を総合的に評価することが重要と思われる。

稿を終えるにあたり、本研究に終始ご懇切なるご指導とご校閲を賜った恩師梶山 稔教授に深甚なる感謝の意を表わします。また、種々ご教示を戴いた黒川英雄助教授に感謝するとともに、教室員諸兄に謝意を表わします。

引用文献

- 1) 桐田忠昭, 岡部貞夫, 八木原一博, 松木清弘, 遠藤 剛, 松木繁男, 塩谷健一, 杉村正仁: 頭頸部扁平上皮癌の後発転移に関する検討. 日口外誌 39: 1320-1329, 1993.
- 2) 宮川 明, 平塚博義, 小浜源郁: 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.

- 3) 渡辺裕之: 高分化型口腔扁平上皮癌におけるフィブロネクチン遺伝子の発現と予後に関する研究. 日口外誌 40: 1015-1030, 1994.
- 4) 福田康夫: 多変量解析を用いた舌扁平上皮癌の予後因子に関する研究-特に病理組織学的因子および癌の増殖・浸潤に関連する蛋白・酵素について-. 阪大歯誌 39: 323-338, 1994.
- 5) Hermanek, P. and Sobin, L. H.: UICC international union against cancer. TNM classification of malignant tumors. Forth. Springer-Verlag, Berlin, 1987, 13-18.
- 6) Jakobsson, P. A., Eneroth, C. M., Killander, D., Moberger, G. and Martensson, B.: Histological classification and grading of malignancy in cancer of the larynx. Acta. Radiol. 12: 1-8, 1973.
- 7) 黒川英雄, 山下義弘, 石橋浩晃, 梶山 稔: 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.
- 8) Kaplan, E. L. and Meier, P.: Nonparametric estimation from incomplete observations. J. Am. Stat. Ass. 53: 457-481, 1958.
- 9) Cox, D. R.: Regression models and life tables. J. Royal Stat. Soc. Series B 34: 187-220, 1973.
- 10) Yamamoto, E., Kohama, G., Sunakawa, H., Iwai, M. and Hiratsuka, H.: Mode of invasion, bleomycin sensitivity, and clinical course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Cancer 51: 2175-2180, 1983.
- 11) Martis, C., Karabouta, I. and Lazaridis, N.: Incidence of lymph node metastasis in elective (prophylactic) neck dissection for oral carcinoma. J. Maxillofac. Surg. 7: 182-191, 1972.
- 12) Leipzig, B. and Hokanson, J. A.: Treatment of cervical lymph nodes in carcinoma of the tongue. Head Neck Surg. 5: 3-9, 1982.
- 13) Crissman, J. D., Gluckman, J., Whiteley, J. and Quenelle, D.: Squamous cell carcinoma of the floor of the mouth. Head Neck Surg. 3: 2-7, 1980.
- 14) Bryne, M., Koppang, H. S., Lilleng, R., Stene, T., Bang, G. and Dabelsteen, E.: New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broders grading in oral squamous cell carcinoma. J. Oral Pathol. Med. 18: 432-437, 1989.
- 15) Kearsley, J. H., Bryson, G., Battistutta, D., Collins, R. J.: Prognostic importance of cellular DNA content in head and neck squamous cell cancers. Int. J. Cancer 47: 31-37, 1991.
- 16) Tytor, M., Olofsson, J.: Prognostic factors in oral cavity carcinoma. Acta. Otolaryngol. 112: 75-78, 1992.
- 17) Wolfensberger, M.: Using Cox's proportional hazards model for prognostication in carcinoma of the upper aero digestive tract. Acta. Otolaryngol. 112: 376-382, 1992.
- 18) Nyman, J., Mercke, C. and Lindstrom, J.: Prognostic factors for local control and survival of cancer of the oral tongue. A retrospective analysis of 230 cases in western Sweden. Acta. Oncol. 32: 667-673, 1993.
- 19) Jones, A. S.: Prognosis in mouth cancer: Tumor factors. Eur. J. Cancer 30: 8-15, 1994.
- 20) 小野俊彦: 前立腺癌予後因子の多変量解析-とくに内分泌療法を中心に-. 慈恵医大誌 108: 609-617, 1993.
- 21) 坂東隆文, 豊島 宏, 磯山 徹: Cox の比例 hazard model による胃癌の予後因子の検討. 日消外会誌 26: 2567-2571, 1993.
- 22) 薬師寺道明, 西村治夫: 多変量解析よりみた卵巣癌の予後因子. Karkinos 6: 547-554, 1993.
- 23) 藤井昌史, 青江啓介, 矢野朋文, 佐伯英行, 元井 信, 森脇昭介: 多変量解析を用いた肺非小細胞癌における増殖細胞核抗原発現の予後因子としての評価. 腫瘍と感染 6: 45-50, 1993.
- 24) 渡部 洋, 野田起一郎: 多変量解析よりみた子宮頸癌の予後因子 Karkinos 6: 541-545, 1993.
- 25) Eneroth, C. M. and Moberger, G.: Histological malignancy grading of squamous cell carcinoma of the palate. Acta. Radiol. 75: 293-295, 1973.
- 26) 滝田正亮, 林 雨増: 口腔扁平上皮癌の組織学的悪性度に関する研究-悪性度スコアと生存率との相関性について-. 阪大歯誌 36: 359-367, 1991.
- 27) Vandenbrouck, C., Sancho-Garnier, H., Chassagne, D., Saravane, D., Cachin, Y. and Micheau, C.: Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity. Cancer 46: 386-390, 1980.
- 28) Spiro, R. H., Spiro, J. D. and Strong, E. W.: Surgical approach to squamous cell carcinoma confined to the tongue and the floor of the mouth. Head Neck Surg. 9: 27-31, 1986.
- 29) Mohit-Tabatabai, M. A., Sobel, H. J., Rush, B. F. and Mashberg, A.: Relation of thickness of floor of mouth stage I and stage II cancers to regional metastasis. Am. J. Surg. 152: 351-353, 1986.
- 30) Khafif, R. A., Gelbfish, G. A., Tepper, P. and Attie, J. N.: Elective radical neck dissection in epidermoid cancer of the head and neck. Cancer 67: 67-71, 1991.
- 31) Kim, H. C., Kusukawa, J. and Kameyama, T.: Clinicopathologic parameters in predicting cervical nodal metastasis in early squamous cell carcinoma of the oral cavity. J. Kurume Med. 40: 183-192, 1993.
- 32) 小野 勇, 鷺津邦雄, 海老原 敏, 今野薫夫, 古田 肇, 斎藤裕夫, 竹田千里, 松浦 鎮: 舌癌治療における頸部廓清術の評価. 癌の臨床 26: 123-130, 1980.
- 33) 宮川 明, 小浜源郁, 山本悦秀, 砂川 元, 安達弘高, 平塚博義: 口腔癌の頸部リンパ節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.
- 34) 中村太保: 放射線治療成績よりみた舌癌の予後因子と病理組織像との関連性について. 阪大歯誌 31: 209-224,

- 1986.
- 35) 富島 修, 山城正宏, 砂川 元, 金城 孝, 新崎章: 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.
 - 36) 山本悦秀, 宮川 明, 平塚博義, 熊谷茂宏, 小浜源郁: 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.
 - 37) 東みゆき, 藤林孝司, 和氣不二夫, 高橋雄三, 富塚清二, 森 良之, 小谷野俊啓, 榎木浩樹, 榎本昭二: 上顎癌における頸部リンパ節転移症例の臨床病理学的検討. 日口外誌 36: 2518-2526, 1990.
 - 38) 佐藤 徹, 成瀬裕久, 渡部亮夫, 地挽雅人, 大森悦郎, 浅田洗一, 石橋克禮: 口腔領域扁平上皮癌の所属リンパ節転移に関する臨床的, 病理組織学的研究. 日口外誌 42: 662-671, 1996.
 - 39) 矢島幹人, 峯村俊一, 根橋秀一郎, 砂田 修, 田村 稔, 倉科憲治, 武田 進, 小谷 朗, 山崎 正: 口腔扁平上皮癌における頸部郭清術施行例の臨床統計的検討. 日口外誌 35: 647-654, 1989.
 - 40) 芝 良祐, 迫田隅男, 有馬良治, 川崎清嗣, 錦井英資: 口腔領域扁平上皮癌における頸部リンパ節転移の様態と予後. 日口外誌 36: 1915-1921, 1990.
 - 41) 西村泰一, 吉田裕一, 大坪誠治, 竹川政範, 末次 博, 松田光悦, 北 進一, 池畑正宏: 口腔扁平上皮癌における頸部郭清例の検討. 日口外誌 37: 1810-1818, 1991.
 - 42) Okamoto, M., Ozeki, S., Watanabe, T., Iida, Y. and Tashiro, H.: Cervical lymph node metastasis in carcinoma of the tongue. J. Cranio-Max-Fac Surg. 16: 31-34, 1988.
 - 43) 篠原正徳, 嶋田 誠, 原田 猛, 竹之下康治, 岡 増一郎: 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. 口腔腫瘍 2: 113-118, 1990.
 - 44) 本間義郎: 口腔癌の頸部リンパ節転移に関する研究. 日口外誌 28: 1667-1684, 1982.