原 著

口腔扁平上皮癌の病理組織学的研究

— VIII. 舌癌剖検例の臨床病理学的研究 —

高 木 実 石 川 梧 朗

東京医科歯科大学歯学部口腔病理学教室

(1982年11月26日 受付)

Histopathologic Study of the Oral Squamous Cell Carcinoma

— VIII. A Clinicopathologic Study of Autopsy Cases of Carcinoma of the Tongue —

Minoru Takagi and Goro Ishikawa

Department of Oral Pathology, Faculty of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University

Forty-two autopsy cases of squamous cell carcinoma of the mobile portion (anterior 2/3) of the tongue was reviewed clinicopathologically and the causes of the failure were studied retrospectively. Thirteen primary lesions (31.0%), even of the T₃, T₄ stage, were controlled by radiation therapy alone or with chemotherapy, and the effectiveness of the radiation therapy was evaluated. The recurrent tumor, frequently developing from regional lymph node metastases, was resistant to the therapy and tended to manifest continuous and diffuse extension, forming a bulky neck tumor. The management of the neck tumor was the most important problem. Rupture of the neck vessels (7.1%) was one of the most serious complications. The incidence of the metastases was higher than that reported in literature. The metastases to the lymph nodes below the level of the clavicle were seen in 42.9% and the hematogenous metastases occurred in 61.9%. Pulmonary infection was the most common complication, being the main direct cause of death in the cachectic state.

Five hundred and eighty-four autopsy cases of squamous cell carcinoma of the mobile portion and the base of the tongue collected from the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan were also analyzed.

I. 緒 言

いわゆる舌癌は、腫瘍の臨床的性状、治療法などの相違から、舌体部癌（舌前方 2/3）と舌根部癌（舌後方 1/3）とに分けられる¹⁾。舌体部は有郭乳頭前の分界溝より前方、舌根部は後方である。

U. I. C. C. (International Union against Cancer 1962) の分類では、舌根部癌は口咽頭癌に含まれる。本論文は東京医科歯科大学病理学教室の剖検例（1956～1976年）から舌前方 2/3 に発生し、

組織学的に扁平上皮癌であった42例を抽出して研究対象とし、臨床病理学的検討を行った。併せて、日本病理剖検輯報（1959～1975年）に記載された舌癌（舌体部癌、舌根部癌を含む）について比較検討した。

II. 結 果

A. 臨床所見

42剖検例の性比は男 23例、女 19例（1.2:1）で、剖検時平均年齢は、49.7歳、最年少者は29歳

であった。初発症状は硬結を伴う腫脹、有痛性潰瘍、白斑などであり、初発症状から治療開始までの期間は1カ月～2年3カ月で、平均5カ月であった。初診時の原発腫瘍のTNM分類(U. I. C. C. 1968)は、T₁2例、T₂3例、T₃20例、T₄11例であった。6例は他院よりの二次症例である。原発部位は舌側縁31例、舌下面3例、舌背2例であった。初診時の局所リンパ節転移(N_{2b}, N₃)は11例(26.2%)にみられた。梅毒血清検査などの臨床検査値所見では著変を認めなかった。

本学病院における舌癌に対する初期治療は、通常放射線照射療法がなされている。照射方法は、1960～1963年(14例)は、T₁、T₂には内部照射(ラドンシード)、T₃には内部照射と外部照射の併用、1964～1968年(14例)は、ラドンシードとCo⁶⁰の併用ないしラジウム針と外部照射の併用、1969～1976年(7例)は、T₁にはラドンシード、ラジウム針、電子線、T₂、T₃にはラドンシードとCo⁶⁰の併用、ラジウム針のみや外部照射の併用、化学療法の併用がなされている。10例は初期治療として外科の手術がなされた。制癌剤としてはブレオマイシン、マイトマイシン、5-フルオロウラシルなどが用いられた。3例では動脈内注入がなされた。

局所リンパ節転移の治療は外部照射、頸部リンパ節廓清および両者の併用がなされた。局所リンパ節の予防照射が7例でなされた。組織学的検索によりリンパ節転移を認めたのは9例であり、T分類ではT₃7例、T₄1例、二次症例1例で、N分類ではN₀1例、N₁4例、N₂1例、N₄2例、二次症例1例である。

舌癌以外の重複癌のために死亡した2例を除いた40例の全経過は1年以内8例、1～2年以内17例、2～3年以内6例、3～4年以内6例、4～5年以内3例であり、平均1年11カ月であった。

B. 剖検所見

剖検時に舌の原発部ないしその近接部に腫瘍の残存ないし再発を認めたのは24例で、T分類ではT₂1例、T₃13例、T₄6例、二次症例4例であった。残存ないし再発腫瘍は舌筋、舌根組織、口腔

底に存在する。一般に下顎骨への直接浸潤は厚い骨膜、骨皮質により妨げられているが、4例では下顎骨皮質、歯槽骨の破壊がみられた。上顎部へ進展し鼻腔、頭蓋腔へ連続性浸潤を示すものが1例ずつあった。

組織学的には、腫瘍は腺様扁平上皮癌の1例を除いて大部分は分化のよい扁平上皮癌である。剖検時の腫瘍の組織像は基本的には生検時のものと同じであるが、角化の程度が低くなったり、細胞配列がより不規則になったりするものもあった。組織学的な腫瘍の分化程度と増殖の速さ、全経過期間、浸潤の程度、遠隔転移の程度などとの相関関係は明確ではなかった。

原発部に腫瘍を組織学的にも認めず治療していた症例は18例で、T分類では、T₁2例、T₂2例、T₃7例、T₄5例、二次症例2例である。13例は放射線照射単独ないし補助的な化学療法の併用により治療した。腫瘍の治療した舌には筋組織の萎縮や癒痕化、上皮下線維化、円形細胞浸潤、異物巨細胞、ヘモジデリン沈着、血管壁の肥厚、被覆上皮の萎縮あるいは過形成などがみられた(図1)。

局所リンパ節転移の頻度は原発腫瘍を完治させ得た症例に比較して、し得なかった症例で高かった。転移腫瘍は連続的に広がり、大きな頸部腫瘤を形成し、舌根部、軟口蓋、顎下腺、咽頭、喉頭、食道上部、気管、甲状腺、頸部皮下組織、頸

図1 癌の治療した舌。筋組織の萎縮、癒痕化、円形細胞浸潤などがみられる。H-E染色。×30

図2 頸部に広汎に広がる腫瘍浸潤。矢印は原発部

図3 甲状腺内への腫瘍浸潤。H-E染色。
×30

椎にまでびまん性に広がるものもある(図2, 3)。時には鎖骨, 胸骨, 上部肋骨, 肺尖部まで侵されることがある。顔面, 頸部皮膚の瘻孔, 潰瘍形成ないし空洞形成は17例(40.5%)にみられ, 口腔や咽頭腔と交通していることもあった。2例では気管, 食道に瘻孔をつくっていた。

大きな頸部腫瘍は時に総頸動脈, 外頸動脈, 内頸動脈やその分枝を侵襲する。静脈では, 腫瘍がその壁に浸潤しやすく, 内腔は腫瘍細胞により栓

図4 腫瘍は静脈壁を破って内腔まで浸潤している。エラスチカ・ワンギーソン染色。×50

図5 静脈壁の弾性線維は癌浸潤によりばらばらになっている。エラスチカ・ワンギーソン染色。×120

塞されやすい(図4, 5)。動脈は静脈ほど容易に破壊されないが, 2例では動脈破裂を併発して死亡した。出血をきたした動脈は内頸動脈と上甲状腺動脈であるが, 組織学的にはこれらの動脈壁内に腫瘍浸潤は認めず, 壊死を認めるだけであった(図6, 7)。他の例でも頸部腫瘍内に動脈の埋入をみたが, 動脈壁への腫瘍浸潤はみられなかった。

血行性転移は26例(61.9%)にみられ, T分類では, T₁1/2, T₂2/3, T₃3/20, T₄7/11, 二次症例3/6であった。転移臓器としては肺臓23例, 胸膜11例(3例は転移が胸膜のみに限局), 心臓6例, 副腎6例, 肝臓, 骨, 腎臓各5例, 皮膚3例,

図6 周囲への腫瘍浸潤に伴って断裂した動脈壁。エラスチカ・ワンギーソン染色。
× 6

図7 図5の一部の拡大だが、断裂部には腫瘍浸潤は認められない。エラスチカ・ワンギーソン染色。×30

脾臓2例、横隔膜1例であった。肺転移例のうち1例は癌性リンパ管炎のために重篤な呼吸障害を起こしたが、他の例では死因となるほどの呼吸障害はみられなかった。

血行性転移と他の性状との相関についてみると、原発巣の治癒した18例中の12例に血行性転移を認め、6例ではみられなかった。血行性転移のある26例と16例とを比較すると、それぞれ死亡時の平均年齢は48歳と52.4歳、全経過は22.4カ月と23.3カ月、発症から治療開始までの期間は5.4カ月と4.4カ月であった。リンパ行性転移は前者が15例(57.7%)、後者が3例(18.8%)であった。

図8 高度の肺炎。H-E染色。×30

初診時の局所リンパ節転移の有無と他の性状との相関についてみると、転移を認めた(N_{2b} , N_3)11例中7例(63.6%)は遠隔リンパ節転移、10例(90.9%)が血行性転移を示した。転移を認めない(N_0 , N_1 , N_{2a})22例中の9例(40.9%)は遠隔リンパ節転移を、12例(54.5%)は血行性転移を示した。

血行性転移、リンパ行性遠隔転移と原発腫瘍の大きさ、浸潤の程度、腫瘍の組織学的分化度などの所見との相関性はそれほど明確ではなかった。また原発部における血管、リンパ管侵襲の程度と遠隔転移の発生率の相関もはっきりしなかった。

舌以外の部の重複癌は3例みられた。2例は胃腺癌と咽頭扁平上皮癌で、舌癌の治癒後それぞれ4年2カ月、4年6カ月でそれらの癌で死亡している。他の1例は剖検時みつけられた小さな胃腺癌である。

直接死因は肺感染14例(33.3%)、悪液質20例(47.6%)、大量出血3例(7.1%)であった。肺感染の多くは気管支肺炎であり、広汎かつ両側性であった(図8)。

Ⅲ. 考 察

1959~1975年までの日本病理剖検輯報に記載されている舌癌は583例で、これは全悪性腫瘍症例の0.39%に当たる。性分布は男67.8%、女32.2%で、2:1で男に多く、年齢分布では50~60歳台に好発し、85例(14.6%)が40歳以下であった。

自験例中で40歳未満(14例, 33.3%)と40歳以上の症例で性状を比較すると、全経過は20.4カ月と24.0カ月、血行性転移は78.6%と53.6%、遠隔リンパ節転移は64.3%と32.1%であった。VenablesとCraftは、30歳以下の症例で局所リンパ節転移の発生率が高いと述べている²⁾。

舌癌原発巣の治療の一次的選択は本学では放射線照射療法が主体であるが、これらは進行癌(T₃ 6例, T₄ 4例)に対しても有効であった。しかし、放射線照射治療後に再発した腫瘍は放射線感受性が悪いようであった。HoriuchiとAdachiは、本学で放射線治療を受けた舌癌102例の累積5年生存率は43±5.5%であったと報告している³⁾。彼ら以外にも初期治療としての放射線治療の有効性を高く評価する報告が少なくない⁴⁻⁷⁾。

舌癌の局所リンパ節転移は、腫瘍が臨床的に気づかれてから比較的早期に起こるとされている。リンパ節転移が起こりやすい原因として、舌および口腔領域の多くのリンパ網の存在、舌の可動性、数群のリンパ節が近接して存在することなどが考えられている⁷⁾。入院時の局所リンパ節転移率は20~60%で^{3,6-12)}、FrazellとLucasは20%では両側性にみられ、対側の偏側にみられたのは3%以下であったと報告している¹⁰⁾。日本病理剖検輯報によれば、562例中で鎖骨以下の遠隔リンパ節転移を起こしたのは128例(22.9%)であった。部位としては肺門、気管分岐部、傍気管リンパ節に多かった。自験例での遠隔リンパ節転移の起こり方の観察から推察すると、これらの肺門、気管分岐部、傍気管リンパ節への転移は、頸部のリンパ節から直接流入したものではなく、肺への血行性転移巣からのものと考えられる。局所リンパ節転移が初診時比較的高率にみられる割には、剖検時に認められる鎖骨より下の遠隔リンパ節の転移の率がそれほど高くはないのは興味ある。

原発巣の治療の成功した症例での再発は頸部リンパ節転移巣から起こっている。原発巣が比較的高率に治癒せしめ得るようになった今日、頸部リンパ節転移のコントロールが舌癌治療における大きな問題である。TxNoの症例の頸部に予防的

照射を推奨する意見もあるが^{5,13)}、その有用性は十分にはまだ確認されていない。

頸部に再発した腫瘍はリンパ節内のみ増殖するよりも、びまん性、連続性に増大して大きな腫瘍を形成して頸頸部の臓器、組織内へ浸潤していく。浸潤は舌根部、軟口蓋、咽頭、喉頭、食道上部、気管、甲状腺、頸部皮下組織、頸椎などに及ぶことがある。頸部の再発腫瘍が比較的放射線抵抗性を示すのは、このような腫瘍の増殖様式に関連するのかもしれない。

舌癌の遠隔臓器転移は初期段階ではほとんどみられない。TieckeとBernier¹⁵⁾は、舌癌の遠隔転移率は19%と報告している。他の報告も20~30%が多いようだが¹⁶⁻¹⁸⁾、剖検例を用いた本研究によればもう少し率は高い。日本病理剖検輯報の562例の遠隔臓器転移をみると、肺199例(35.4%)、胸膜64例(11.4%)、肝臓55例(9.8%)、腎臓53例(9.4%)、心臓51例(9.1%)、骨50例(8.9%)、副腎47例(8.8%)、心膜19例(3.4%)、横隔膜18例(3.2%)、脾臓12例(2.1%)、腹膜9例(1.6%)、中枢神経系9例(1.6%)、胃6例(1.1%)、腸6例(1.1%)などである。肺臓が最も転移を起こしやすい臓器であり、転移を認めた症例の88.5%が肺転移を示している。Hoyeら¹⁹⁾も転移のある23例中の22例が肺であったと述べている。心臓転移は一般に少ないものだが、自験例では14.3%にみられた。

舌癌の死因は頻度順には悪液質、肺感染、原発部や頸部からの大量出血であった。

Inagakiら²⁰⁾の全身の悪性腫瘍での死因の研究では、感染症47%、機能障害25%、梗塞症11%、出血7%、悪液質10%である。日本病理剖検輯報の舌癌症例中の56.8%に種々の肺感染症がみられている。舌癌患者に肺感染症が高頻度にみられる主な理由は、原発ないし頸部腫瘍の増殖に伴う上気道の障害と思われる。舌癌はまた食物の経口摂取を著しく障害し、強度の衰弱の原因となる。

大量出血は頸部動脈の破綻による。日本病理剖検輯報の舌癌では20例(5%)に頸動脈やその分枝の破裂がみられている。血管破裂の原因として

は血管壁への腫瘍の直接浸潤による破裂、放射線による障害、手術や放射線照射に合併する持続性の炎症、腫瘍増大による血管壁の栄養不良などが考えられる。Fajardo と Lee²¹⁾ は、放射線照射を受け始めてから破裂までの期間が短いこと、放射線治療を受けなくても自然に破裂する症例もあることなどから、破裂の主な原因は手術による合併症、とくに皮膚弁の壊死、感染、瘻孔形成などを考えている。

舌癌を含めて口腔癌患者には、口腔の他の部位やその他の臓器に重複癌が稀ならずみられる。Hoye ら¹⁹⁾ は、頭頸部扁平上皮癌の42例中の23.8%で重複癌を認めている。Stardy²²⁾ は、口腔咽頭癌患者は長く生存した場合は別の原発腫瘍を発生させやすいと述べている。自験例中では3例(7.1%)に重複癌がみられ、日本病理剖検輯報の症例中では16例(2.7%)に重複癌があり、舌癌以外の腫瘍は胃腺癌6例、食道扁平上皮癌、肺扁平上皮癌各2例、咽頭扁平上皮癌、結腸腺癌、腎臓癌、膀胱移行上皮癌、卵巣腺癌、甲状腺癌が各1例ずつであった。

文 献

- 1) Del Regato, J. A. and Spjut, H. J.: Ackerman and del Regato's Cancer—Diagnosis, Treatment and Prognosis. C. V. Mosby Co., St. Louis, 1977, 254-268.
- 2) Venables, C. W. and Craft, I. L.: Carcinoma of the tongue in early adult life. Brit. J. Cancer. 21: 645-650, 1967.
- 3) Horiuchi, J. and Adachi, T.: Some considerations on radiation therapy of tongue cancer. Cancer. 28: 335-339, 1971.
- 4) Fletcher, G. H. and Jesse, S. H.: The contribution of supervoltage roentgenotherapy to the integration of radiation and surgery in head and neck squamous cell carcinoma. Cancer. 15: 566-577, 1962.
- 5) Gilbert, E. H., Goffinet, D. R. and Bagshaw, M. A.: Carcinoma of the oral tongue and floor of mouth—Fifteen years' experience with linear accelerator therapy. Cancer. 35: 1517-1524, 1975.
- 6) Montana, G. S., Hellman, S., von Essen, C. F. and Kligerman, M. M.: Carcinoma of the tongue and floor of the mouth—Results of radical radiotherapy. Cancer. 23: 1284-1289, 1969.
- 7) Saxena, V. S.: Cancer of the tongue—Local control of the primary. Cancer. 26: 788-794, 1970.
- 8) Wahi, P. N., Lahiri, B., Kehar, U. and Arora, S.: Oral and oropharyngeal cancers in North India. Brit. J. Cancer. 19: 627-641, 1965.
- 9) Flamant, R., Hayem, M., Lazar, P. and Denoix, P.: Cancer of the tongue—A study of 904 cases. Cancer. 17: 377-385, 1964.
- 10) Frazell, E. L. and Lucas, J. C.: Cancer of the tongue—Report of the management of 1554 patients. Cancer. 15: 1085-1099, 1962.
- 11) Monaco, A. P., Buckley, M. and Raker, J. W.: Carcinoma of the oral cavity—1. Carcinoma of the anterior two-thirds of the tongue—Results of surgical treatment. New Engl. J. Med. 266: 575-579, 1962.
- 12) Ueno, T., Oka, T., Shimizu, M., Kotani, A., Michi, K., Okohira, S. and Hayano, M.: Cancer of the tongue—A review of 109 cases. Bull. Tokyo Med. Dent. Univ. 11: 517-540, 1964.
- 13) Saxena, V. S.: Cancer of the tongue—A study of the regional lymph node spread. Cancer. 27: 38-43, 1971.
- 14) Millon, R. R.: Elective neck irradiation for T_xN₀ squamous carcinoma of the oral tongue and floor of mouth. Cancer. 34: 140-155, 1974.
- 15) Tiecke, R. W. and Bernier, J. L.: Statistical and morphological analysis of four hundred and one cases of intraoral squamous cell carcinoma. J. A. D. A. 49: 684-698, 1954.
- 16) Braund, R. R. and Martin, H. E.: Distant metastasis in cancer of the upper respiratory and alimentary tracts. Surg. Gynecol. Obstet. 73: 63-71, 1941.
- 17) O'Brien, P. H., Carlson, R., Steubner, E. A. and Staley, C. T.: Distant metastases in epidermoid cell carcinoma of the head and neck. Cancer. 27: 304-307, 1971.
- 18) Probert, J. C., Thompson, R. W. and Bagshaw, M. A.: Patterns of spread of distant metastases in head and neck cancer. Cancer. 33: 127-133, 1974.
- 19) Hoye, R. C., Herrold, K. McD., Smith, R. R. and Thomas, L. B.: Clinicopathological study of epidermoid carcinoma of the head and neck. Cancer. 15: 741-749, 1962.
- 20) Inagaki, J., Rodriguez, V. and Bodey, G. P.: Causes of death in cancer patients. Cancer. 33: 568-573, 1974.

- 21) Fajardo, L. F. and Lee, A. : Rupture of tumor vessels after radiation. *Cancer*. 36: 904-913, 1975.
- 22) Sturdy, D. E. : Cancer of the mouth—11-year follow-up of 800 cases. *Brit. J. Cancer*. 13: 13-20, 1959.