

—原著—

頸部後発リンパ節転移を生じた
口腔領域扁平上皮癌の臨床病理学的検討

長 島 克 弘, 星 名 秀 行, 永 田 昌 毅, 藤 田 一, 鶴 卷 浩,
小 柳 広 和, 宮 浦 靖 司, 宮 本 猛, 相 馬 陽, 高 木 律 男

新潟大学大学院医歯学総合研究科顎顔面口腔外科学分野
(主任: 高木律男教授)

The clinicopathological study on cases of squamous cell carcinoma
on oral region with secondary cervical lymph node metastasis

Katsuhiko Nagashima, Hideyuki Hoshina, Masaki Nagata, Hajime Fujita, Hiroshi Tsurumaki,
Hirokazu Oyanagi, Yasushi Miyaura, Takeshi Miyamoto, Yoh Sohma and Ritsuo Takagi

*Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences
(Chief: Prof. Ritsuo Takagi)*

平成16年6月28日受付 12月9日受理

Key words : secondary cervical lymph node metastases (頸部後発リンパ節転移), therapeutic neck dissection (治療的頸部郭清術), elective neck dissection (予防的頸部郭清術), extra-nodal spread (節外浸潤)

Abstract : A clinical study was performed on 17 cases of squamous cell carcinoma of oral region with secondary cervical lymph node metastases (secondary metastases) who were treated in our department from January 1984 to December 2002. The results were as follows;

- 1) Secondary metastases were found in 13.1% of N0 cases.
- 2) The secondary metastases were clinically detected at 5 months on an average after primary treatments. In 64.7% of all cases, secondary metastases were found within 6 months.
- 3) Clinically and pathologically, there are no characteristic factors (primary site, T classification, degree of differentiation, mode of invasion and therapy) in cases with secondary metastases.
- 4) Extra-nodal spread was observed in 15 cases (88.2%).
- 5) The control rate of secondary metastases was 82.4%, cause specific 5-year cumulative survival rate was 64.2%, respectively.

According to the follow-up after primary treatment of N0 cases, it is important to detect cervical lymph nodes carefully with use of CT and/or US constantly and to perform therapeutic neck dissection as soon as possible if secondary metastases are detected.

抄録: 1984年1月から2002年12月に、当科で治療を行い、原発巣の再発がないにも関わらず、頸部リンパ節に転移(後発転移)を生じた口腔領域扁平上皮癌17例について、臨床病理学的に検討した。

- 1) N0症例の13.1%に後発転移を認めた。
- 2) 後発転移の発現時期は、一次治療後平均5か月であった。また、64.7%の症例では、6か月以内に認められた。
- 3) 後発転移の予測因子として、原発部位、T分類、組織学的分化度、浸潤様式、一次治療について検討したが、特徴的な所見は認められなかった。
- 4) 15例(88.2%)が節外浸潤を伴うリンパ節転移を有した。

5) 頸部制御率は82.4%, 累積生存率 (cause specific) は3年で70.6%, 5年で64.2%であり, 初診時転移症例より良好であった。

現時点での後発転移の予測は困難であり, N0症例の術後経過観察にあたっては, 定期的にCT, USを用いた注意深い診察を行い, 転移判明後は迅速な対応のできる体制づくりが肝要と思われた。

緒 言

悪性腫瘍の治療にあたって頸部転移巣の制御は, 良好な予後を得るために重要である。しかし, N0症例については, 頸部郭清術による機能障害やリンパの流れが変わった際の経過観察の困難さなどの問題から, 予防的頸部リンパ節郭清を行うべきか否か, 意見の一致が得られていない¹⁻⁴⁾。当科ではCTおよびUSにより, リンパ節転移が強く疑われた症例以外は, 郭清術を行わず厳重な経過観察を行うという方針をとってきた。その結果, 扁平上皮癌17例で頸部リンパ節の後発転移を経験したので, 1) 転移予測因子, 2) 転移巣の臨床病理学的特徴, 3) 後発転移症例の予後, について詳細な検討を加えた。

対象および方法

1984年6月から2002年12月までに当科を受診し治療を行った口腔領域扁平上皮癌 (口腔癌, 上顎洞癌, 口峽咽頭癌) 一次症例181例のうち, 以下の定義に基づき後発転移と診断した17例を対象とした。すなわち, 初診時から一次治療終了時まで, CT, USなどの画像所見からN0と診断し, 原発巣の再発がないにもかかわらず, 経過観

察中にリンパ節転移を認めた症例とした。なお, 同期間における原発巣の再発のない扁平上皮癌, N0症例は130例で, 後発転移の発現頻度は13.1%であった。1) 転移予測因子を検索するために, 原発部位, T分類, 組織学的分化度 (WHO分類), 浸潤様式 (山本-小浜: Y-K分類), 一次治療法について, 後発転移症例と後発転移のないN0症例と比較し検討した。また, 2) 後発転移の臨床病理学的特徴として, 転移巣の発現時期や転移様相および, 3) Kaplan-Meier法による累積生存率から予後について, 初診時N1-3症例のうち組織学的に転移の認められた症例 (以下, 初診時pN(+)) 症例) と比較し検討した。有意差の検定はStatView5.0を用いてt検定, χ^2 検定, Mann-Whitney検定, Logrank検定により行った。

結 果

1. 原発部位

原発部位は, 舌が8例と最も多く, 次いで上顎歯肉, 下顎歯肉が3例, 上顎洞, 口底, 頬粘膜が各1例であった。初診時N0症例と比較すると, その発現頻度は上顎洞癌 (25.0%), 上顎歯肉癌 (23.1%) などのいわゆる上顎癌に高い傾向であったが, 統計学的な有意差は認められなかった。

表1 後発転移症例一覧

年齢	性	原発部位	T分類	分化度	浸潤様式	一次治療	転移時期	手術	転移個数	レベル	ENS	照射(Gy)	転 帰	観察期間	
1	76	F	舌	2	3	3	組織内照射	7か月	RND	2	II+III	1	50.4	遠隔転移死	1年5か月
2	69	M	舌	2	2	4C	組織内照射	1か月	RND	3	I+II	3	50.4	無病生存中	14年
3	79	F	上顎歯肉	2	2	3	手術	1.5か月	UND	1	II	0	0	他病死	7年4か月
4	81	M	頬粘膜	2	3	2	手術	3.5か月	リン摘	1	I	1	0	他病死	7年1か月
5	61	M	上顎歯肉	2	1	3	手術	4か月	RND	3	I+II	1	60	頸部転移死	1年3か月
6	73	F	上顎洞	3	3	4C	三者併用療法	12.5か月	RND	2	II+III	2	56	他病死	4年4か月
7	84	M	口底	2	2	4C	レーザー	4か月	リン摘	1	II	1	0	無病生存中	3年9か月
8	66	F	下顎歯肉	2	2	3	手術	7か月	RND	1	I	1	50	無病生存中	5年2か月
9	81	M	上顎歯肉	4	2	3	手術	4.5か月	リン摘	2	I+II	1	50	頸部転移死	3年3か月
10	80	F	下顎歯肉	1	1	3	手術	4か月	リン摘	1	I	1	0	遠隔転移死	5年2か月
11	65	M	下顎歯肉	2	1	2	手術	12.5か月	RND	1	II	0	50	無病生存中	6年3か月
12	66	M	舌	2	2	3	組織内照射	3か月	RND	1	II	1	60	遠隔転移死	2年4か月
13	79	F	舌	1	1	4C	手術	1.5か月	RND	2	I+II	1	40	無病生存中	3年5か月
14	60	F	舌	2	2	4D	手術	5か月	RND	1	III	1	50	無病生存中	3年4か月
15	80	F	舌	2	1	4D	手術	7か月	RND	1	II	1	60	無病生存中	3年
16	84	M	舌	2	1	4C	手術	2か月	RND	1	II	1	26	頸部転移死	2年10か月
17	84	M	舌	1	2	4D	手術	6.5か月	リン摘	5	I	4	50	遠隔転移死	1年3か月

分化度: WHO分類 浸潤様式: 山本-小浜分類 RND: 全頸部郭清術 UND: 上顎部郭清術 リン摘: リンパ節摘出術 ENS: 節外浸潤リンパ節個数

表2 原発部位別の後発転移発現頻度

	後発転移症例	N0症例*	発現頻度**
舌	8	49	16.3%
下顎歯肉	3	31	9.7%
上顎歯肉	3	13	23.1%
上顎洞	1	4	25.0%
口底	1	11	9.1%
頬粘膜	1	12	8.3%
口峽咽頭	0	4	0%
その他	0	6	0%
合計	17	130	

*：後発転移症例を含む **：後発転移/N0症例

2. T分類

T分類は、後発転移症例ではT2が12例と最も多く、次いでT1が3例、T3、T4は各1例であった。初診時N0症例と比較すると、その発現頻度はT2症例(19.7%)で高い傾向であったが、統計学的な有意差は認められなかった。

表3 T分類別の後発転移発現頻度

	後発転移症例	N0症例*	発現頻度**
T1	3	39	7.7%
T2	12	61	19.7%
T3	1	8	12.5%
T4	1	22	4.5%
合計	17	130	

*：後発転移症例を含む **：後発転移/N0症例

3. 病理組織学的所見

組織学的分化度は、WHO分類のgrade IIが8例と最も多く、grade Iが6例、grade IIIは3例であった。しかし、その発現頻度はgrade III(23.1%)で高い傾向であった。癌浸潤様式は、浸潤傾向の強いY-K4C、4Dと浸潤の弱いY-K1、2、3に分けたところ、その発現頻度はY-K4C、4D群で25.0%と高かった。後発転移症例の発現頻度は、分化度の低いWHO III型や浸潤傾向の強いY-K4C、4Dなどの悪性度の進行とともに増加する傾向にあったが、統計学的な有意差は認められなかった。

表4 分化度別の後発転移発現頻度

	後発転移症例	N0症例*	発現頻度**
WHO I	6	72	8.3%
WHO II	8	45	17.8%
WHO III	3	13	23.1%
合計	17	130	

*：後発転移症例を含む **：後発転移/N0症例

表5 浸潤様式別の後発転移発現頻度

	後発転移症例	N0症例*	発現頻度**
1, 2, 3	9	98	9.2%
4C, 4D	8	32	25.0%
合計	17	130	

*：後発転移症例を含む **：後発転移/N0症例

4. 一次治療法

手術を施行した症例が12例と最も多く、次いで組織内照射が3例、三者併用療法、レーザー焼灼が各1例であった。なお、全手術症例で病理組織学的に断端に腫瘍を認めていない。各治療法との間に、統計学的な有意差は認められなかった。

表6 一次治療法別の後発転移発現頻度

	後発転移症例	N0症例*	発現頻度**
手術	12	104	11.5%
組織内照射	3	11	27.3%
三者併用療法	1	3	33.3%
レーザー	1	2	50.0%
外照射	0	10	0%
合計	17	130	

*：後発転移症例を含む **：後発転移/N0症例

5. 発現時期および転移巣の治療

発現時期は一次治療終了後、最短1か月、最長12.5か月、平均5か月であった。1年以内に15例(88.2%)が生じており、特に多くは6か月以内(11例64.7%)であった。

頸部転移巣に対しては、全例に手術を行った。後発転移を確認してから手術までの期間は、6日から31日、平均17日であった。手術は全頸部郭清術を基本としたが、全身疾患を有した高齢者では、リンパ節摘出術にとどめたものが5例、上頸部郭清術が1例であった。節外浸潤を示した症例が多く、13例に平均50.2Gyの術後外照射を、また4例にシスプラチンを主体とした化学療法を追加した。

6. 転移様相

後発転移症例の転移様相は、平均転移リンパ節個数が1.7個と比較的少なく、10例58.8%は単発性の転移であった。また、鎖骨上窩や副神経領域のレベルIV(UICC)へ転移した症例はなかった。しかし、その組織学的所見では、15例88.2%と高率に節外浸潤が認められた。一方、同期間の初診時pN(+)(51例)と比較し、平均転移個数は少なく、転移レベルもより近位で、複数領域への転

移症例も少ない傾向であったが、統計学的に有意差は認められなかった。

表7 転移様相

	後発転移	初診時pN (+)
症例数	17	51
平均転移個数	1.7	2.7
単発性転移症例	10 (58.8%)	22 (43.1%)
節外型転移症例	15 (88.2%)	36 (70.6%)
レベル I	4 (23.5%)	21 (41.2%)
II	10 (58.8%)	22 (43.1%)
III	3 (17.7%)	7 (13.7%)
IV	0	1 (2.0%)
複数領域転移症例	6 (35.3%)	21 (41.2%)

7. 転帰

頸部は14例で制御され、頸部制御率は82.4%であった。Cause specificに検討した累積生存率は、3年で70.6%、5年で64.2%であった。初診時pN(+)症例との間に統計学的に有意差は認められなかった。

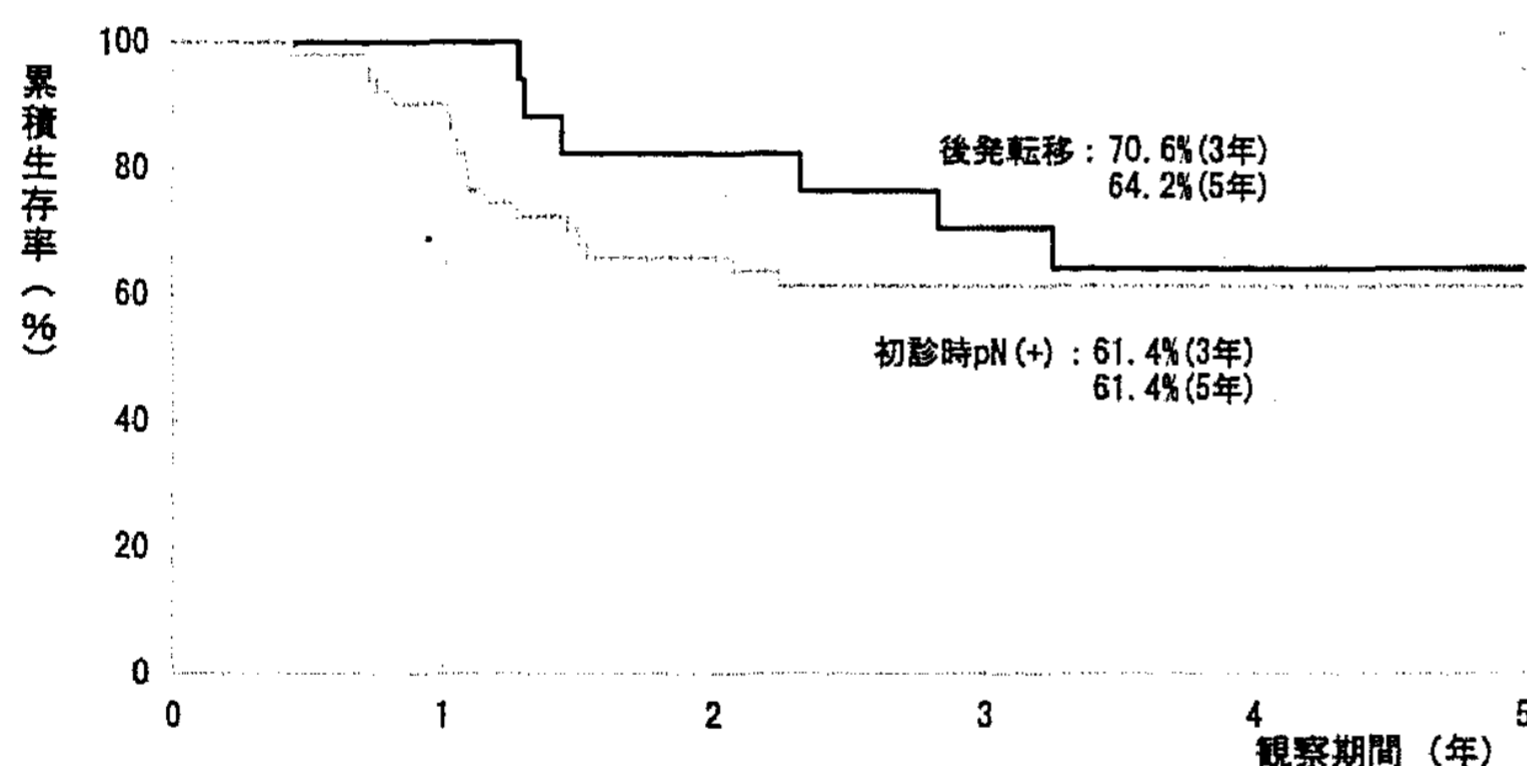


図1 後発転移症例と初診時pN(+)症例の累積生存率 (Cause specific)

考 察

1. 後発転移の頻度と転移予測因子について

当科で経験した後発転移の発現頻度は13.1%であった。諸家の報告では、12.1%~35.6%⁴⁻⁶⁾とされ、当科の頻度は若干低めであった。これは画像診断の精度の向上により、初診時に触診で判断が困難な症例の転移を的確に診断できているからと考えられる。後発転移症例は、T分類はT2、組織学的にはWHOⅢ型、Y-K4C,4Dなどの悪性度の高い症例が多い傾向が認められたが、それ以外の症例でも認めており、予測は困難と思われた。この点

に関しては、組織学的悪性度が有用であるとする報告^{7, 8)}もあるが、浸潤様式が高いにも関わらず、後発転移を生じない症例もある。したがって、浸潤様式や分化度から予測することは困難とする報告³⁻⁵⁾も見られ、予防的頸部郭清術については統一した見解は得られていない。Nagataら⁹⁾は、マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析を行い、後発転移症例や、初診時転移症例ではMMP-1の発現の亢進を認めたと報告しており、今後、後発転移の予測が可能になりうる事が期待されている。

2. 後発転移の臨床的特徴について

転移巣の診断にはCT、USを用いており、症例を重ねるに従いその正診率も向上しており、林ら¹⁰⁾はUSによる正診率を96%としている。また、経過観察時の定期的なUSは潜在的な頸部転移の検索に有用であると報告している¹¹⁾。当科の後発転移の発現時期は、一次治療後1年以内が88.2%で、特に6か月以内が64.7%と多く、諸家^{3, 4, 6)}も同様に6か月以内が多いと報告している。この一次治療終了後1年以内、特に6か月以内は、画像検査による嚴重な経過観察が必要と思われる。

転移巣の特徴として、初診時pN(+)症例と比較して、有意差は認めなかったが、高い頻度で節外浸潤が認められた。この点について、桐田ら⁵⁾は1) 原発巣に比べ、高悪性傾向にあり、2) 多発性で、3) 複数領域転移をきたしやすく、4) 節外浸潤も高率にみられ、より遠位リンパ節へ転移がみられる、としている。当科の症例では、節外浸潤について同様に多く認められたが、その多くが単発性、レベルⅡまでである点は異なっていた。当科では、USを用いての早期発見後、早期にリンパ節に対する手術を行っているにもかかわらず、節外浸潤を有する症例が多く見られていた。したがって、治療にあたっては、例数は少ないものの転移がレベルⅢまで及ぶ症例も認められることを考慮し、原則的に全頸部郭清術が望ましいと考えられる。

3. 後発転移症例の予後について

予後については頸部制御率が82.4%、累積生存率 (cause specific) は3年が70.6%、5年が64.2%と、諸家の報告^{3, 4, 6)}と比較してやや高い値を示していた。この点については、前述の如く、画像診断を併用した嚴重な定期経過観察により、後発転移を発見する事が可能であり、かつ、発見後短期間で頸部の手術を行っていることで、予後不良の一因と考えられる遠位レベルへの転移が予防できていることがその要因と推察される。

後発転移症例は、初診時に転移を認める症例よりも予後が不良であるとのことで予防的頸部郭清術を推奨する報告²⁾も見られる。しかし、画像検査を併用した慎重な経過観察により後発転移を疑い、治療的頸部郭清術を

行った今回の症例では、累積生存率 (cause specific) は、有意差は見られないものの、初診時転移症例よりも良好であり、積極的に予防的頸部郭清術を行う利点は認められなかった。

以上より、定期的に診査可能な症例では、予防的頸部郭清術ではなく、慎重な経過観察の後に行われる治療的頸部郭清術が望ましいと思われる。また、特に6か月間はより慎重な経過観察を要し、頻回の診察と後発転移判明後の迅速な対応のできる環境づくりが肝要と思われる。

結 語

- 1) 今回検討した因子 (原発部位, T分類, 病理組織像, 一次治療法) からは、後発転移の可能性を予測することは困難と思われた。
- 2) 後発転移は、一次治療終了後、1年以内、特に6か月以内の発生が高頻度であった。
- 3) 後発転移症例の累積生存率は、初診時転移症例よりも良好であった。
- 4) 予防的頸部郭清術ではなく、慎重な経過観察の後に行われる治療的頸部郭清術が望ましいと思われた。

稿を終えるにあたり、統計学的解析についてご指導を賜りました新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔健康科学講座八木稔助教授に心から深謝申し上げます。なお、本論文の要旨は第59回新潟癌治療研究会 (新潟市, 1999年7月17日) において発表した。

文 献

- 1) Osaki, T., Hirota, J., et al.: Clinical and histopathologic characteristics of tongue and gingiva carcinomas with occult and clinically evident cervical lymph node metastasis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 25: 274-278, 1996.
- 2) Byers, R.M., El-Naggar, A.K., et al.: Can we detect or predict the presence of occult nodal

metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue?. *Head and Neck* 20:138-144, 1998.

- 3) Umeda, M., Yokoo, S., et al.: Lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity: correlation between histologic feature and the prevalence of metastasis. *Head and Neck* 14: 263-272, 1992.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Hiratsuka, H., Miyakawa, A., et al.: Multivariate analysis of occult lymph node metastasis as a prognostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 80:351-356, 1997.
- 8) 田中信幸, 山口 晃, 他: 口腔癌の頸部リンパ節転移巣の超音波診断と原発巣の病理組織学的診断との関連について. *口腔腫瘍* 10: 297-303, 1998
- 9) Nagata, M., Fujita, H., et al: Identification of potential biomarkers of lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma by cDNA microarray analysis. *Int J Cancer* 106: 683-689, 2003
- 10) 林 孝文, 伊藤寿介, 他: 10MHz高分解能探触子による口腔癌頸部リンパ節転移のUS診断. *口腔腫瘍* 6:55-65, 1994.
- 11) Hayashi, T., Ito, J., et al: The usefulness of follow-up sonography in the detection of subsequent cervical lymph node metastasis in patients with stage I/II tongue carcinoma. *Oral Radiology* 18: 1-7, 2002