

原 著

舌扁平上皮癌における頸部リンパ節転移に関する臨床病理組織学的検討

津山 泰彦, 中塚 貴志, 森 良之*, 高戸 毅*

Clinico-pathological Evaluation of Cervical Lymph Node Metastasis of Tongue Squamous Cell Carcinoma

Yasuhiko Tsuyama, Takashi Nakatsuka, Yoshiyuki Mori*, Tsuyoshi Takato* (Department of Plastic and Reconstruction Surgery, Saitama Medical School, Moroyama, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan, *Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Graduate School of Medicine, University of Tokyo)

We retrospectively evaluated the relationship between clinico-pathological factors and cervical lymph nodes metastases in 50 patients with primary tongue squamous cell carcinoma, who were treated by curative resection from April 1991 to March 2000. Clinically, we evaluated the tumor size according to the TNM classification of UICC(1992). Histopathologically, we evaluated the tumor differentiation, pattern of invasion, stage of invasion and lymphoplasmacytic infiltration. Primary and secondary metastases to the cervical lymph nodes after initial therapy were found in 13 patients (26%) and 6 patients(12%), respectively. As the statistical analysis, the Mann-Whitney test was used to compare the occurrence of primary metastases with the frequency of no metastases, and the occurrence of secondary metastases with the frequency of no metastases. There was a significant correlation between the stage of invasion and the occurrence of cervical lymph nodes metastases($P < 0.05$). A primary tumor was found associated with cervical lymph nodes metastases in the cases with a total histological malignancy score (total score of pattern of invasion, stage of invasion and lymphoplasmacytic infiltration.) of 8 or more ($P < 0.05$). Thus, the stage of invasion and histological grading of malignancy are considered to be the most important risk factors of cervical lymph nodes metastases of tongue squamous cell carcinoma.

Keywords : tongue, squamous cell carcinoma, cervical lymph node metastasis

J Saitama Med School 2002;29:161-165

(Received January 8, 2002)

緒 言

舌扁平上皮癌の治療成績を向上させるためには、適切な治療方針を確立させることはきわめて重要なことである。舌扁平上皮癌の予後において、頸部リンパ節転移の有無が大きな影響を及ぼすことは周知のことであり、これまで原発巣の臨床病理組織学的因子から頸部転移あるいは予後を予測する研究¹⁻⁵⁾が行われてきた。1986年にはAnnerothら³⁾により癌細胞そのものの悪性と癌細胞に対する宿主反応を総合的に評価した多因子解析を特徴とする新基準が提唱された。この中でも、近年では癌の深達度が注目され、筋層浸潤の

程度と頸部転移頻度が相関するとの報告^{4,8,9)}がみられるが、いまだ統一した見解が得られていないのが現状である。そこで、今回われわれは舌扁平上皮癌において頸部リンパ節転移に影響を与える因子として、原発部位との臨床病理組織学的関連性、特に腫瘍の深達度に関して検討を加えたのでその結果を報告する。

対象症例および方法

1. 対 象

1991年4月から2000年3月までの9年間に東京大学医学部附属病院顎口腔外科および関連病院で根治的治療を行った舌扁平上皮癌新鮮例50例を対象とした。対象症例の内訳は男性34名、女性16名で、初診時の年齢は30歳から84歳で平均年齢は60.14歳であった。また、対象症例の最長経過観察期間は9年2か月であった。

埼玉医科大学医学部形成外科学教室

*東京大学大学院医学系研究科 感覚・運動機能医学講座口腔外科学分野

[平成14年1月8日受付]

2. 方 法

これらの症例を初診時に頸部リンパ節転移が認められた症例群（1次転移症例群）:13例, 治療終了後に頸部リンパ節転移が認められた症例群（後発転移症例群）:6例, 治療終了後1年以上の経過観察期間において頸部リンパ節転移を認めない症例群（非転移症例群）:31例に分類した。なお, 後発転移症例群において初回治療後からの頸部リンパ節転移までの期間は2か月から5か月までで平均 3.3か月であった。これらの症例の頸部リンパ節郭清の範囲は全頸部郭清術が5例, 肩甲骨筋上郭清術が1例行われていた。

臨床的評価では1992年UICCのTNM分類⁶⁾を用いた。組織学的評価にあたっては摘除生検の症例や術前治療を行っていない症例では切除標本（29症例）の腫瘍最大断面を用いたが, その他の症例では治療前の生検標本（21症例）を用いた。WHO分類⁷⁾にしたがって分化度を決定した。組織学的悪性度として腫瘍宿主境界における腫瘍の浸潤様式, 深達度, リンパ球浸潤についてAnneroth分類³⁾に基づいて点数化した（Table 1:Point 1~4）。このうち深達度に関してAnneroth分類では筋層浸潤はPoint 3および4に相当し, 今回の検索では癌の筋層浸潤部において癌真珠形成を認めたものをPoint 3, 癌真珠形成を認めないものをPoint 4として評点した。以上の項目を単一因子として検索したのち, 浸潤様式, 深達度, リンパ球浸潤の総得点を組織学的悪性度として検討を加えた。

統計解析方法

初診時および後発頸部リンパ節転移と臨床病理組織学的因子の相関を明らかにするためにMann-Whitney検定を行い, 各群間の有意差を検定した。組織学的悪性度得点ではFisher's exact probability methodを行い, 転移症例群と非転移症例群の有意差を検定した。すべての解析は有意水準5%未満で棄却した（ $P<0.05$ ）。

結 果

1. T分類と頸部リンパ節転移（Table 2）

非転移症例群と1次転移症例群の間に統計学的有意差を認めた（ $P<0.05$ ）が, 後発転移症例群との間に統計学的有意差はみられなかった（ $P=0.98$ ）。

2. 分化度と頸部リンパ節転移（Table 3）

非転移症例群と後発転移症例群の間に統計学的有意差を認めた（ $P<0.05$ ）が, 1次転移症例群との間に統計学的有意差はみられなかった（ $P=0.10$ ）。

3. 腫瘍浸潤様式と頸部リンパ節転移（Table 4）

1次転移症例群と後発転移症例群とも非転移症例群との間に統計学的有意差を認めた（ $P<0.05$ ）。

4. 深達度と頸部リンパ節転移（Table 5）

1次転移症例群と後発転移症例群とも非転移症例群との間に統計学的有意差を認めた（ $P<0.05$ ）。筋層浸潤がみられなかった症例では初診時, および治療後においても頸部リンパ節転移はみられなかった。筋層浸潤を認めた症例で筋層浸潤部における癌真珠形成の有無を検索した結果, 後発転移群では全例において癌真

Table 1. Histologic grading of malignancy regarding tumor-host relationship

Morphologic Parameter	Point			
	1	2	3	4
Pattern of Invasion	Pushing, well delineated infiltrating borders	Infiltrating, solid cords, bands and/or strands	Small groups or cords of infiltrating cells ($n>15$).	Marked and wide-spread 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- plasmacytic infiltration	Marked	Moderate	Slight	None

Histologic malignancy grading system of oral squamous cell carcinoma proposed by Anneroth et al. (1987)

特に後発転移症例群ではPoint 9 以上と高く、T1、T2症例であったが、いずれの因子も高かった。

T* category of TNM classification according to UICC, 1992.

Degree of Differentiation	Primary metastasis no. of patients	Secondary metastasis no. of patients	No metastasis no. of patients	Total no. of patients
Grade I	7	2	29	38
Grade II	5	1	2	8
Grade III	1	3	0	4

P=0.10

P<0.05

Stage of invasion	Primary metastasis no. of patients	Secondary metastasis no. of patients	No metastasis no. of patients	Total no. of patients
Point 1	0	0	4	4
Point 2	0	0	18	18
Point 3	6	0	9	15
Point 4	7	6	0	13

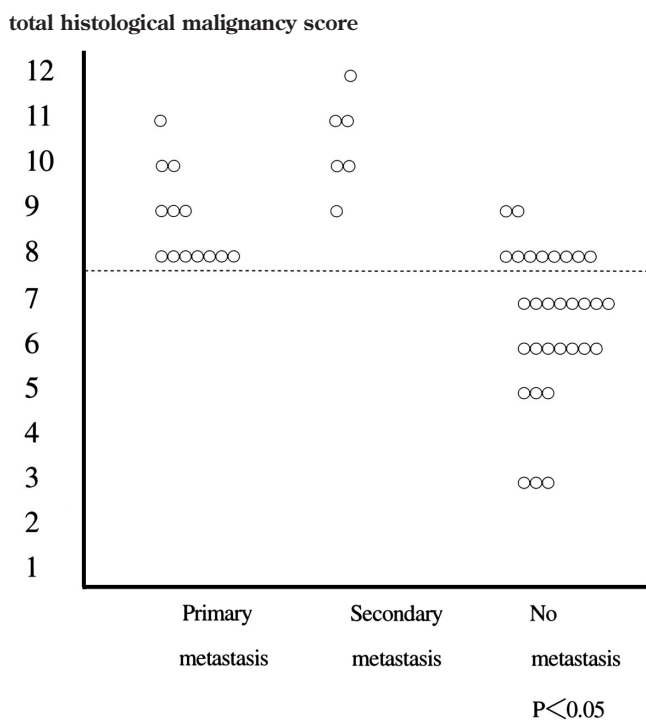
P<0.05

P<0.05

Lymphoplasmacytic infiltration	Primary metastasis no. of patients	Secondary metastasis no. of patients	No metastasis no. of patients	Total no. of patients
Point 1	3	1	13	17
Point 2	7	2	9	18
Point 3	3	2	9	14
Point 4	0	1	0	1

P=0.61

P=0.18

Table 7. Relationship between total histological malignancy score and the frequency of cervical lymph nodes metastases

考 察

腫瘍の水平的進展度と頸部リンパ節転移との関連性については、両者間に関連を認めるという報告^{10,11)}や、逆に関連を認めないという報告^{12,13)}があり統一した見解は得られていない。臨床においてはT1, T2で後発転移をきたす症例をしばしば経験し、予防的頸部郭清術の適応が問題となる。今回の検索でもT1, T2症例に後発転移を認めた。これらの症例ではすべて組織学的悪性度は総点Point 9以上であったことから、このような症例では厳重な経過観察が必要と思われた。

分化度に関しては、一般に低分化型が転移を生じやすく、また予後も悪いとされている。しかし、今回の検索では後発転移頻度との間に統計学的有意差を認めたが、一次転移頻度との間に統計学的有意差はみられなかった。分化度の検索に際して腫瘍表層部と先深部では分化度が異なり、多くの場合分化度がより低くなっていることや生検標本と切除標本とでは分化度に誤差があることが報告¹⁴⁾されており、分化度のみで頸部リンパ節転移を予測することは困難と思われた。

腫瘍の浸潤様式と頸部リンパ節転移との関連性がこれまでに多数報告^{2,5,15)}されている。今回の検索でも浸潤様式と頸部転移との間に統計学的有意差を認め、浸潤様式が頸部リンパ節転移を予測する重要な因子の一つであると考えられた。しかし、Point4症例においても頸部リンパ節転移をきたさないものがみられた。

このため腫瘍の浸潤様式においても他の因子も考慮することが必要と考えられた。

癌の深達度に関して癌の厚さが頸部リンパ節転移と相関することが指摘^{4,5,8)}されている。深達度が粘膜下組織まででは転移はないとの報告⁹⁾があるが、今回の検索でも同様に筋層浸潤がない症例では頸部リンパ節転移は出現しなかった。今回実際の厚さに関しては検索していないが、表面からの厚さを測定した報告ではいずれも厚さ4-5 mmで差がでる報告^{5,8)}が多い。今回の検索では筋層浸潤部での癌真珠形成に注目したが、後発転移した6例はすべてで癌真珠形成はみられなかった。このような症例には厳重な経過観察が必要であり、本因子は頸部リンパ節転移との関連において最重要因子と考えられた。

一般に結合組織の存在と線維化は悪性度の低さの指標と考えられており、リンパ球浸潤が著明なほど予後は良好といわれている¹⁷⁻²⁰⁾。しかし、今回の検索では1次転移頻度と後発転移頻度ともリンパ球浸潤との間に統計学的有意差はみられなかった。リンパ球浸潤が著明でも転移を起こしたり、乏しいものでも転移しない症例がみられ、頸部リンパ節転移を予測する際には他の因子も含めて十分考慮することが必要と考えられた。

これまで頸部リンパ節転移に関連する因子を点数化し、選択する因子は異なるものの総合的に評価した報告^{1-3,8,10,11,20-23)}が多くなされ、その有用性が示唆されてきた。今回、口腔領域扁平上皮癌を対象にした島田らの報告²¹⁾を基準として検索を行ったが、舌扁平上皮癌のみを対象にした今回の検索でも組織学的悪性度評価の有効性が確認された。今回の検索で用いた組織学的悪性度評価は癌細胞自体の異型度評価ではなく、癌細胞の組織反応に着目したもので、腫瘍宿主関係での腫瘍浸潤様式、深達度、リンパ球浸潤を総得点化したものである。その結果総点Point 8以上で統計学的有意差をもって頸部転移出現との関連性が認められた。しかし、このような多因子解析に関して、福田ら²³⁾は個々の因子はそれぞれの治療経過、予後に対する影響力が異なっており、同じ評点を与えることは望ましいことではないことを指摘している。さらに局所進展症例においては部分的な評価になる危険性があること、腫瘍深部での評価が必ずしも正確に行えない可能性があることからこれらの因子での総合点評価も万全とは言えず、今後の検討が必要と思われる。

結 語

今回われわれは、1991年4月から2000年3月までの9年間に根治的治療を行った舌扁平上皮癌新鮮症例50

例について頸部リンパ節転移に関して臨床病理組織学的に検討を行った。

単一因子として頸部リンパ節転移との関連性を認めたものは、浸潤様式と深達度であった。特に、今回の検索で用いた深達度評価は腫瘍最深部での分化度評価を合わせたものであり、癌細胞自体の悪性度評価も含むものと考えられた。さらに他の因子の検索に比べて検索による誤差が少ないと思われ、頸部リンパ節転移との関連において有用であると考えられた。

一方、多因子として今回の検索で用いた組織学的悪性度評価は癌細胞の組織反応に着目したものである。すなわち、腫瘍宿主関係での腫瘍浸潤様式、深達度、リンパ球浸潤を総得点化し評価した。その結果総点 Point 8 以上で統計学的有意差をもって頸部リンパ節転移出現との関連性が認められた。

引用文献

- 1) Jacobsson PA, Eneroth CM, Killander D, Moberger G, Martensson B. Histological classification and grading of malignancy in the cancer of the larynx. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1973;12:1-7.
- 2) Yamamoto E, Miyakawa A, Kohama G. Mode of invasion and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck Surg* 1984;6:938-47.
- 3) Anneroth G, Batsakis J, Luna M. Review of the literature and a recommended system of malignancy in oral squamous cell carcinoma. *Scand J Dent Res* 1987;95:229-49.
- 4) Brown B, Barnes L, Mazariegos J, Taylor F, Johnson J, Wagner RL. Prognostic factors in mobile tongue and floor of mouth carcinoma. *Cancer* 1989; 64:1195-202.
- 5) Morton RP, Ferguson CM, Lambie NK, Whitlock RML. Tumor thickness in early tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:717-20.
- 6) Hermanek P, Sobin LH, editors. TNM Classification of Malignant Tumors. 4th ed. 2nd ver. International Union Against Cancer. Berlin: Springer;1992.
- 7) WHO. Application of the International Classification of Diseases to Dentistry and Stomatology. 2nd ed. Geneva:WHO;1978.
- 8) Fukano H, Matsuura H. Depth of invasion. Potentiality for predictive factor of cervical lymphnode metastasis in tongue carcinoma. *Head Neck Surg* 1995; 120:717-20.
- 9) 木村幸紀, 柳澤昭夫. 舌癌切除後のリンパ節転移の予知因子について—舌部分切除単独治療症例を用いての検討—. *頭頸部腫瘍*. 1996; 33:78-82.
- 10) Teichgraber JF. The incidence of occult metastases for cancer of the oral tongue and floor of the mouth: Treatment rationale. *Head Neck Surg* 1984; 7:15-21.
- 11) 辻野佳世子, 押谷高志. N0舌癌における頸部リンパ節転移の制御. *頭頸部腫瘍*. 1991;17:145-9.
- 12) 新垣晋. 口腔領域悪性腫瘍. の頸部リンパ節転移に関する研究. *日口外誌* 1979; 25:784-97.
- 13) Tulenco J, Hoffmeister FS. Cancer of the tongue. Comments on surgical treatment. *Am J Surg* 1966; 112:562-8.
- 14) 新谷悟, 寺門永顕, 井上正久, 衛藤洋平, 永井教之, 松村智弘. 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* 1997;43:94-6.
- 15) Anneroth G, Hansen LS, Silverman SJr. 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* 1986;15:162-8.
- 16) Crissman JD, Liu MY, Gluckman JL, Cumming G. Prognostic value histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer* 1984;54:2995-3001.
- 17) 井上篤. 舌癌の組織学的研究. *福岡医誌* 1955;43: 1039-59.
- 18) MacCarthy, WC. Factors which influence longevity in cancer. *Ann Surg* 1922;76:9-12.
- 19) Powel LD. The relationship of cellular differentiation, fibrosis, hyalization, and lymphocytic infiltration to post operative longevity of patients with squamous-cell epithelioma of the skin and lip. *J Cancer Res* 1923;7:371-8.
- 20) 花沢秀. 舌癌における組織学的悪性と頸部リンパ節転移との関連性. *日癌誌* 1986;21:34-41.
- 21) 嶋田誠, 篠原正徳, 竹之下康治, 安部喜八郎, 久保敬司, 岡増一郎. 口腔領域扁平上皮癌の臨床的病理組織学的検討. *日口外誌* 1990;36:667-73.
- 22) Willen R, Nathanson A. Squamous cell carcinoma of the gingiva. Histological classification and grading of malignancy. *Acta Otolaryngol* 1975;79:146-54.
- 23) 福田泰夫. 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する蛋白・酵素について. *阪大歯学誌* 1994;39:323-38.