

頭頸部癌の頸部リンパ節転移に関する 臨床病理学的研究

瀬川 敦義

岩手医科大学歯学部口腔外科学第二講座

(主任 関山 三郎 教授)

(受付 2003年11月5日)

(受理 2003年12月9日)

Abstract Cervical lymph node metastasis has a large impact on the prognosis of head and neck cancers, and it is very important to suppress cervical lymph node metastasis and primary lesion. Neck dissection is performed to treat cervical lymph node metastasis, but in the head and neck region, occult cervical lymph node metastasis is a problem. To clarify the mode of cervical lymph node metastasis in the head and neck cancer and to establish a treatment for cervical lymph node metastasis, the clinical and histopathological examinations of patients who underwent neck dissection at our department are reported in the present study.

Subjects were 139 patients who underwent neck dissection on 149 sides at our department over a 28-year period between 1975 and 2003. From the 149 sides, a total of 1,862 lymph nodes were removed, an average of 12.5 nodes per side. Of the 1,862 nodes, metastasis was confirmed in 172 nodes. As for the location of metastatic lymph nodes, levels I, II and III accounted for 90% of the metastatic lymph nodes. Based on histological findings at the initial visit, the incidence of metastatic lymph nodes was high for histologically malignant cancer. In terms of cumulative survival, factors associated with poor prognosis included three or more metastatic lymph nodes, extranodal invasion, and metastatic lymph nodes at level III or IV.

The above findings clarify the mode of metastasis to the cervical lymph nodes, and suggest the possibility that neck dissection for level V involvement can be omitted in some patients. Further, as to the timing of neck dissection, there was no marked difference in prognosis between immediate neck dissection or subsequent neck dissection.

Key words head and neck carcinoma, cervical lymph node metastasis, occult cervical lymph node metastasis, radical neck dissection, elective neck dissection

緒 言

頭頸部癌の治療において原発巣の制御は予後に重要な影響を与えるか、原発巣の制御以上に頸部転移巣の制御の成功か予後に大きく影響するとされている¹⁻³⁾。

臨床的に頸部リンパ節転移がある場合には頸部郭清術を行うことに異論はないが、問題となるのは臨床的に頸部リンパ節転移がない場合の治療方針である。頭頸部癌においては occult metastasis が多いということから予防的郭清術を行う施設⁴⁻⁶⁾、予防照射を行う施設^{7, 8)}、wait

Clinical and pathological studies on metastasis to the cervical lymph node of head and neck carcinoma

Atsuyoshi SEGAWA

Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Iwate Medical University 1-3-27 Chuo-dori, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

岩手県盛岡市中央通1丁目3-27 (〒020-8505)

Dent J Iwate Med Univ 28 213-227, 2003

and watch という方針で経過観察中に転移か出現した時点で頸部郭清術を行う施設^{9~13)}と様々であり、その結果も報告により違いがあり、今なお臨床的に頸部リンパ節転移のない場合の治療については議論されている^{4~13)}。

現在まで当科においては、臨床的に転移がある場合には全頸部郭清術を行い、臨床的に転移がない場合には転移か出現した時点で全頸部郭清術を行う wait and watch という治療方針で臨み、組織学的にリンパ節に転移か認められた場合には、術後に放射線療法を行う方針で治療を行ってきた^{9~11)}。しかし、全頸部郭清術施行後は頸部の絞扼感も強く、感覚鈍麻、肩の挙上障害、顔面浮腫などの愁訴は非常に強いものもあり、長く持続している。一方、保存的頸部郭清術や部分的頸部郭清術は予後を不良にするのではないかと憂慮される。そこで本研究では、当科で行った頸部郭清術症例について臨床病理学的に検討を行い、予後に影響を与えたと考えられる臨床的、病理組織学的因子について検討を行い、頸部郭清術を行う時期、術式の選択について方向性を見いたすことを目的とした。

材料および方法

1. 対象症例

1975年4月から2003年3月までの28年間に岩手医科大学歯学部附属病院第2口腔外科を受診し、病理組織学的に扁平上皮癌と診断され、所属リンパ節の転移を疑い頸部郭清術を行った一次症例139例、149側について臨床病理学的検討をした。

2 検索項目

1) 臨床的検索

TNM分類(UICC, 1997)¹⁴⁾を用いて原発腫瘍の拡がり、所属リンパ節の状態、遠隔転移の有無を判定した。また、上顎洞癌を除く腫瘍はその発育様式により外向型、内向型の判定をした。外向型発育は肉芽型、白板型、乳頭型とし、内向型発育は膨隆型、潰瘍型とした¹⁵⁾。上顎洞癌についてはOhngren平面を基準として上後方型、前下方型に分類した。また、頸部郭清術

を行った時期を初回治療時、頸部後発転移時、原発巣再発時に分け検討した。

2) 病理組織学的検索

組織学的所見は、手術摘出物から術後直ちに触診により採取したリンパ節を、10%中性ホルマリン液に固定後、最大長径で半割し、厚さ3~4 μ のパラフィン切片を作成し、H-E染色を施し転移の有無について観察した。組織学的に転移を確認したリンパ節は、原発巣の部位別、原発巣の拡がり、頸部郭清術を行った時期、転移個数、転移レベル、節外浸潤について検索した。転移レベルについては頭頸部癌取り扱い規約に準じた。すなわち、レベルⅠ・オトカイ下リンパ節、顎下リンパ節、レベルⅡ 上内深頸リンパ節、レベルⅢ 中内深頸リンパ節、レベルⅣ 下内深頸リンパ節、鎖骨上窩リンパ節、レベルⅤ 副神経リンパ節とした。

また、原発巣の切除と同時に頸部郭清術を行った症例については、原発巣と転移リンパ節との組織学的治療効果度の比較を行った。組織学的治療効果度は大星・下里の分類¹⁶⁾に基づき、Grade(以下Gと略す)Ⅰ 癌組織に癌細胞死滅後の欠落像を確認し得ないもの、GⅡ 癌組織に明確な治療効果、すなわち癌細胞の欠落像を確認するかなお生活癌細胞の残存を認めるもの(A 生活癌細胞の多いもの、B 生活癌細胞の非常に少ないもの)、GⅢ 癌細胞残存か認められるか、その形態学的変化が著しく、おそらく生残増殖し得ないであろうと思われるもの、GⅣ まったく癌細胞の残存を認めないもの(A 癌組織の広汎な凝固壊死巣を残存するもの、B 癌真珠、小壊死巣を残存し、しはしはそれらを囲む肉芽腫形成を残すもの、C まったく癌組織の形骸をととめす線維化組織となったもの。)とした。

また、初診時の生検所見においてBroders分類、分化度、核分裂像、核異型性、浸潤様式およびリンパ球浸潤について検討を行った^{17~20)}。Broders分類は、Ⅰ度 分化細胞が75%以上を占め、未分化細胞が25%以下のもの、Ⅱ度 分化細胞が50~75%を占め、未分化細胞が25~

Table 1 Malignancy points estimated from histological findings

Histological findings	Points				
	1	2	3	4	5
Differentiation	well	moderate	poor		
Frequency of mitosis	single	moderate number	numerous		
Nuclear atypism	few enlarge nuclei	numerous irregular enlarged nuclei	anaplastic immature enlarged nuclei		
Mode of invasion	well defined borderline	ords, less marked borderline	groups of cell, no distinct borderline	diffuse invasion of cord-like type	diffuse invasion of diffuse type
lymphocyte infiltration	marked	slight			
Grade of malignancy points			Gr 1 points 5~7, Gr 2 points 8~10	Gr 3 points 11~13, Gr 4 points 14~16	

50%のもの、Ⅲ度・分化細胞が25~50%を占め、未分化細胞が50~75%のもの、Ⅳ度・分化細胞が25%以下で、未分化細胞が75%以上を占めるものとした。また、分化度については高分化度、中分化度、低分化度の3段階に、核分裂像についてはsingle, moderate number, numerousの3段階に、核異型性についてはfew enlarged nuclei, numerous irregular enlarged nuclei, anaplastic immature enlarged nucleiの3段階に分類した。浸潤様式については山本・小浜の分類^{15, 19, 20)}に準じ、1型:境界線か明瞭であるもの、2型:境界線にやや乱れかあるもの、3型:境界線か不明瞭で大小の腫瘍胞巣か散在するもの、4C型:境界線か不明瞭で小さな腫瘍胞巣か索状に浸潤するもの、4D型:境界線か不明瞭で腫瘍は胞巣をつくらずび慢性に浸潤するものとした。リンパ球浸潤についてはmarked, slightの2段階に分類した。さらに、分化度、核分裂像、核異型性、浸潤様式およびリンパ球浸潤についてそれぞれその悪性度に関与する程度を考慮して得点を付し、その得点の総和をmalignancy pointとして悪性度の指標とした。pointの低いものからGrade(以下Grと略す)1(point5~7), Gr2(point8~10), Gr3(point11~13), Gr4(point14~16)の4段階に分け悪性度分類と

して検討した(Table 1)。

3) 予後

生存率は累積生存率としてKaplan-Meier法により算定を行い、生存率の検定にはGeneralized Wilcoxon検定, Logrank検定を用いた。また、2003年3月31日を最終生存確認日とした。

結 果

1. 臨床的解析

検索に用いた症例の性別は男性108例、女性31例で男女比3.5:1であった。初診時年齢は24歳から89歳にわたり、平均年齢は59.2±11.3歳であった。部位別では舌か61例(43.9%)、下顎歯肉か25例(18.0%)、口底か18例(12.9%)、頬粘膜か15例(10.8%)、上顎洞か9例(6.5%)、口峽咽頭か6例(4.3%)、上顎歯肉か4例(2.9%)、口唇か1例(0.7%)であった。腫瘍の発育様式では内向型か86例、外向型か44例であり、上顎洞癌の進展様式では上後方か3例、前下方か6例であった(Table 2)。

TNM分類(UICC, 1997)では(Table 3)、原発巣はT1か22例(15.8%)、T2か50例(36.0%)、T3か26例(18.7%)、T4か41例(29.5%)であり、所属リンパ節についてはN0か86例(61.9%)、N1か44例(31.7%)、N2か

Table 2 Number of examined cases due to clinical findings

Sex	male 108	site	Tongue	61
	female 31		Lower gingiva	25
			Floor of mouth	18
Age	range 24~89 years old		Buccal mucosa	15
	mean 59.2 ± 11.3		Maxillary sinus	9
			Oropharynx	6
Macroscopic aspect			Upper gingiva	4
	exophytic 44		Lip	1
	invasive 86			
	(excludes patients with maxillary sinus)			

Table 3 Number of examined cases due to TNM classification

Primary tumor	Regional lymph nodes						Total
	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	
T 1	18	3	0	0	1	0	22
T 2	31	15	2	1	1	0	50
T 3	9	16	0	0	1	0	26
T 4	28	10	0	2	1	0	41
Total	86	44	2	3	4	0	139

UICC, 1997

Table 4 Number of cases with histopathological lymph node and metastasis prevalence of metastatic level of primary site

Primary site	No of case	Level of metastasis				
		I	II	III	IV	V
Tongue	34	8 (2)	15	3	5 (1)	0
Lower gingiva	8	5	1	1	1	0
Floor of mouth	12	6 (1)	4	1	0	0
Buccal mucosa	11	8	3	0	0	0
Maxillary sinus	6	4	1	1	0	0
Oropharynx	4	2	0	1	1	0
Upper gingiva	3	0	3	0	0	0
Lip	1	0	1	0	0	0
Total	79	33 (3)	28	7	7 (1)	0

() contralateral metastasis

9例(6.5%)でありN3はなかった。また、初診時に遠隔転移を認めた症例はなかった。Stage分類別ではStage Iか18例(12.9%)、Stage IIか31例(22.3%)、Stage IIIか43例(30.9%)、Stage IVか47例(33.8%)であった。

頸部郭清術を行った時期は初回治療時に行った症例は139例中107例(77.0%)であった。107例中頸部郭清術と原発巣切除を同時に行った症

例は68例であり、頸部郭清術のみを行った症例は39例であった。また、頸部後発転移時に頸部郭清術のみを行った症例は23例、原発巣の再発時に原発巣切除とともに頸部郭清術を行った症例は9例であった。

2 頸部リンパ節への転移様相

149側のうち79側(53.0%)で組織学的に転移を確認したリンパ節を認めた。原発巣の部位別

Table 5 Rate of lymph node metastasis

Level	No of examined lymph node	No of lymph node metastasis (%)
I	478	92 (19.2)
II	491	55 (11.2)
III	335	17 (5.1)
IV	372	8 (2.2)
V	186	0 (0)
Total	1,862	172 (9.2)

Table 6 Number of histopathological lymph node metastasis

Primary site of carcinoma	No of lymph node metastasis					Total
	1	2	3	4	5~	
Tongue	10 (3)	11	7	2	1	31 (3)
Lower gingiva	4	0	0	4	0	8
Floor of mouth	4 (1)	5	1	1	0	11 (1)
Buccal mucosa	7	1	3	0	0	11
Maxillary sinus	3	1	0	1	1	6
Oropharynx	2	0	0	0	2	4
Upper gingiva	1	1	1	0	0	3
Lip	0	0	1	0	0	1
Total	31 (4)	19	13	8	4	75 (4)

() contralateral metastasis

Table 7 Number of metastatic lymph node primary site

Primary site	Level of metastasis					Total
	I	II	III	IV	V	
Tongue	31 ^a (2)	26 ^b	6	4 (1)	0	67 (3)
Lower gingiva	12	5	2	1	0	21 (1)
Oropharynx	6	5	7	2	0	20
Floor of mouth	15 (1)	5	1	0	0	20
Maxillary sinus	8	4	1	0	0	18
Buccal mucosa	13	5	0	0	0	13
Upper gingiva	2	4 ^c	0	0	0	6
Lip	2	1	0	0	0	3
Total	89 (3)	55	17	7 (1)	0	168 (4)

a included two cases of capsular rupture lymph node, b included four cases of capsular rupture lymph node, c included one case of capsular rupture lymph node

() contralateral metastasis

ては、下顎歯肉が25側中8側(32.0%)であり、他部位が50%以上の頻度で認められている結果と比較して頻度が低かった。腫瘍の発育様式、進展様式では頻度に差は認められなかった(Table 4)。

頸部郭清術を行った149側で摘出されたリンパ節数は1,862個で、1側平均は12.5個であった。このなかで組織学的に転移を確認したリン

パ節は172個(9.2%)で、1側の平均は2.2個であった。

また、レベル別の切除されたリンパ節個数はレベルが遠位になるほど少なくなる傾向にあり、組織学的に転移が確認されたリンパ節数についても同様の傾向があった。特に、レベルVでは186個のリンパ節が切除されたか、組織学的に転移を確認したリンパ節は認めなかった

Table 8 Prevalence of metastatic level at the time of neck dissection

Level of metastasis	The time of neck dissection	
	Immediate (%)	Subsequent (%)
I	18 (2) (45.5)	15 (1) (45.7)
II	18 (40.9)	10 (28.6)
III	3 (6.8)	4 (11.4)
IV	3 (6.8)	4 (1) (14.3)
V	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	42 (2) (100)	33 (2) (100)

() contralateral metastasis

Table 9 Histopathological evaluation for an effect of treatment

Effect for primary lesion	Metastatic lymph node				
	G I	G II a	G II b	G III	G IV
G I	○○○○○○○○○○ ○○○○○○○○○○◇ ◇◇◇◇◇◇◇◇□□				
G II a	○○○○◇◇	◇		○	
G II b	○○○○○○○○○○ ○○◇◇□△				
G III				○	
G IV	○○○○○○○○○○ ○○◇◇◇◇◇◇◇◇ □	○◇□	○○○○◇◇◇◇◇◇□		○○○○○○○○○○ ○○◇◇◇◇

○ Level I, ◇ Level II, □ Level III, △ Level IV, ▽ Level V

(Table 5)。

原発巣の部位別に組織学的に転移を確認したリンパ節のレベルは、いずれの原発巣においても同側のレベル I にとどまる症例の頻度が高かったか、舌癌においてはレベル II への転移の頻度が高く、さらにレベル III, レベル IV への転移の頻度か他部位と比較して高い傾向かみられた。また、対側へは、舌癌で 3 例、口底癌で 1 例の転移を認め、他の原発巣とはリンパ節転移の様相か異なる傾向を認めた。

組織学的に転移を確認したリンパ節の最遠位のレベル別にみると、同側ではレベル I からレベル III までで全体の約 90% を占め、レベル IV は 7 例、レベル V は認めなかった。対側ではレベル I か 3 例、レベル IV か 1 例であった (Table

4)。

組織学的にリンパ節に転移を確認した 79 側のうち、転移リンパ節の個数か 1 個であったものは 35 例、2 個は 19 例、3 個以上は 25 例で、1 側の平均転移個数は 2.2 個であった。部位別にみると、舌癌では 3 個以上の組織学的に転移か確認されたリンパ節を認める症例か約 1 / 3 を占め、他の部位と比較して 1 側の組織学的に転移を確認したリンパ節数か多い傾向にあった (Table 6)。同様に、レベル別にみると、いずれの原発部位でもレベル I, レベル II か多く、両者で全体の 85.7% を占めていた。舌癌、下顎歯肉癌、口峡咽頭癌はレベル IV まで、口底癌、上顎洞癌はレベル III まで、頬粘膜癌、上顎歯肉癌、口唇癌はレベル II までに組織学的に転移を

Table 10 Histological evaluation for an effect of lymph node metastasis of level I

Primary lesion	Metastatic lymph node of level I		Total
	G I ~G II b	G III ~G IV	
G I ~G II b	35	1	36
G III ~G IV	16	13	29
Total	51	14	65

Table 11 Clinical findings and lymph node metastasis

Clinical findings of primary carcinoma	Pathological evaluation of lymph node metastasis		Total
	(+)	(-)	
Primary site			
Tongue	10	17	27
Lower gingiva	4	12	16
Floor of mouth	7	1	8
Buccal mucosa	5	3	8
Maxillary sinus	2	1	3
Oropharynx	2	2	4
Upper gingiva	1	0	1
Lip	0	0	0
Macroscopic aspect (exclude maxillary sinus)			
exophytic	9	12	21
invasive	20	22	42
Invasive pattern (maxillary sinus)			
infrastructure	1	2	3
suprastructure	1	0	1
T classification			
T 1	4	5	9
T 2	12	11	23
T 3	6	2	8
T 4	9	18	27

確認したリンパ節のみられ、部位による差がみられた (Table 7)。

頸部郭清術を行った時期で組織学的に転移を確認したリンパ節のレベルをみると、初回治療時に行った症例と比較して、後発転移時および原発巣再発時に原発巣の切除と同時に頸部郭清術をおこなった症例では、より遠位にまで転移している傾向がみられた (Table 8)。

3. 原発巣とリンパ節転移巣との治療効果の組織学的評価

原発巣切除と頸部郭清術を同時に行った症例のなかで、原発巣に対して動庄化学療法と放射線療法の同時併用療法を行ったものについて、原発巣と転移巣との組織学的治療効果度を比較

検討した。原発巣に対する治療の内容は、動庄化学療法について主なものはフレオマイシン (BLM) とマイトマイシン C (MMC) の2剤の併用療法か2から4クール、平均で29クール、BLM、メソトレキセート (MTX) およびシスプラチン (CDDP) の3剤の併用療法か2から3クール、平均で23クール行われていた。その他5-フルオロウラシル (5-Fu) の単剤の投与、CDDPと5-Fuの2剤の併用が行われていた。また、照射線量は平均44.3Gyで化学療法と同時併用であった。原発巣と照射野に含まれているレベルIの転移リンパ節との組織学的治療効果度を比較すると、レベルIの転移リンパ節は65個あり、このうち原発巣がG III, G IVで

Table 12 Histopathological findings and lymph node metastasis

Histopathological findings of primary carcinoma	Pathological evaluation of lymph node metastasis		Total
	(+)	(-)	
Broders classification			
I	17	8	25
II	9	12	21
III	2	4	6
IV	3	2	5
Differentiation			
well	21	20	41
moderate	6	4	10
poor	4	2	6
Frequency of mitosis			
single	13	9	22
moderate number	10	8	18
numerous	8	9	17
Nuclear atypism			
few enlarged nuclei	7	5	12
numerous irregular enlarged nuclei	13	14	27
anaplastic immature enlarged nuclei	11	7	18
Mode of invasion			
1	0	0	0
2	2	5	7
3	11	10	21
4 C	9	8	17
4 D	9	3	12
Lymphocyte infiltration			
marked	10	12	22
slight	21	14	35

あった症例では29個のうち13個（44.8%）がGⅢ, GⅣであった。また、原発巣がGⅡb以下であった症例では36個のうち35個（97.2%）がGⅡb以下であり、原発巣に対して治療効果がない症例は転移巣においても治療効果はなかった（Table 9, 10）。

4. 組織学的にリンパ節転移を認めたpN(+)症例の検討

対象症例139例中臨床的ならびに病理組織学的に評価が可能であった57例について、初診時の臨床像、生検所見からリンパ節転移との関連を検討した。

1) リンパ節転移の組織学的発現頻度 (Table 11)

部位別での発現頻度は、口底癌が8例中7例

(87.5%)、頬粘膜癌が8例中5例（62.5%）がpN(+)であり、他部位の発現頻度と比較して高かった。舌癌においては27例中10例（37.0%）がpN(+)であった。

また、T分類別にpN(+)をみると、T1は9例中4例（44.4%）、T2は23例中12例（52.2%）、T3は8例中6例（75.0%）、T4は27例中9例（33.3%）であり、T4での発現頻度が他のTと比較して低い傾向にあった。

2) 病理組織学的検索 (Table 12)

Broders分類ではI度でpN(+)の頻度がII度、III度、IV度と比較して高かった。

組織学的特徴とリンパ節転移については、浸潤様式で4D型のpN(+)の頻度が他の浸潤様式と比較して高く、3型、4C型ではpN

Table 13 Histologic grade of malignancy and lymph node metastasis

Malignancy grade	pathological evaluation of lymph node metastasis	
	(+)	(-)
Gr 1	3	2
Gr 2	12	13
Gr 3	10	10
Gr 4	6	1

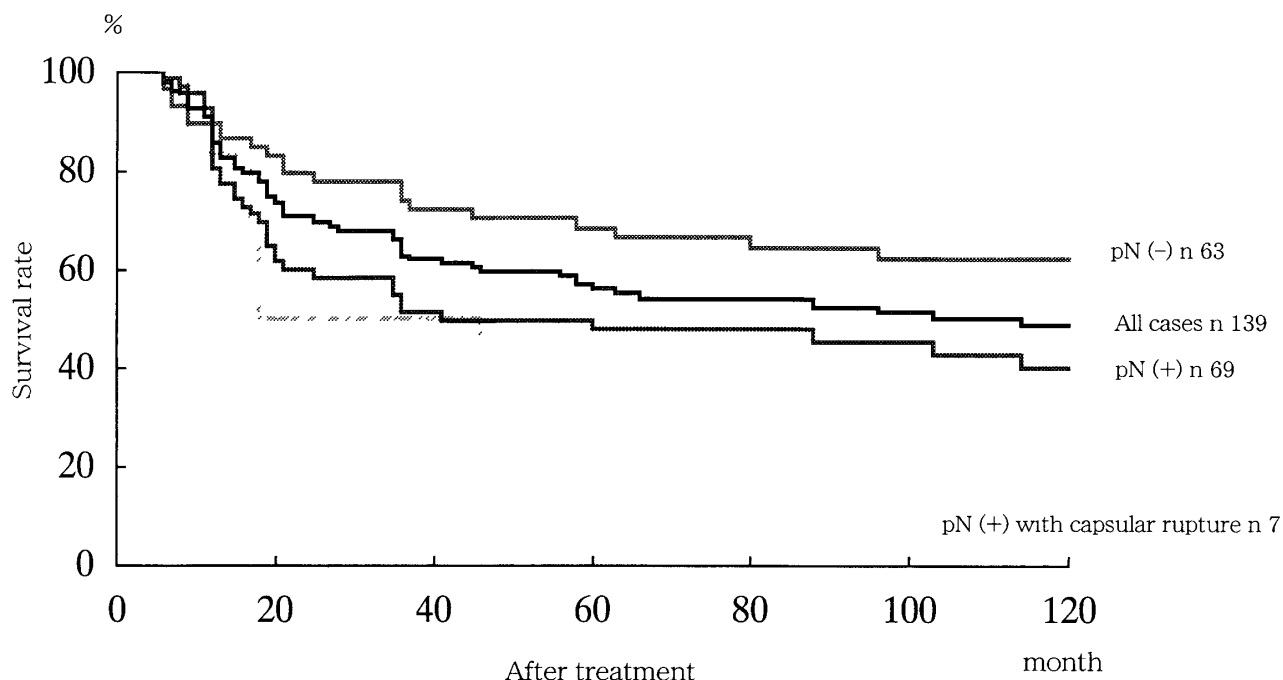


Fig 1 Cumulative survival rate and histopathological metastasis The 5-year survival rate was 68.3% by pN(-), 47.7% by pN(+), and 16.7% by metastasis with capsular rupture

(+)とpN(-)の頻度は同程度であった。しかし、細胞分化度、核分裂像の頻度、核異型の発現頻度、リンパ球浸潤の程度とpN(+)の頻度には差は認められなかった。

組織学的悪性度では、低悪性でもpN(+)の症例が認められるか、Gr 4では7例中6例(85.7%)と高頻度であった(Table 13)。

5. 予後と累積生存率

1) 全例の累積生存率

頸部郭清術を行った139例の5年累積生存率、10年累積生存率はそれぞれ55.9%、48.4%であった。

2) 組織学的転移と累積生存率

組織学的に転移を認めた症例の5年累積生存率は47.7%、転移を認めなかった症例は68.3%であり、組織学的転移の有無により有意差を認めた(p<0.001)。また、節外浸潤を認めた症例

の5年累積生存率は16.7%であった(Fig 1)。

3) 組織学的に転移を認めたリンパ節の個数別累積生存率

組織学的に転移を認めたリンパ節が0個の症例の5年累積生存率は68.3%、1個が58.0%、2個が60.6%、3個以上が18.3%であり、組織学的に転移を認めたリンパ節が3個以上の症例は2個以下の症例と生存率に有意差を認めた(p<0.001)(Fig 2)。

4) リンパ節転移の領域数別累積生存率

組織学的に転移が認められたリンパ節の領域数別の5年累積生存率は1領域が52.6%、2領域以上が36.8%であったが、両群間に有意差を認めなかった。

5) 組織学的に転移を認めたリンパ節の最遠位レベル別累積生存率

組織学的に転移を認めたリンパ節の最遠位レ

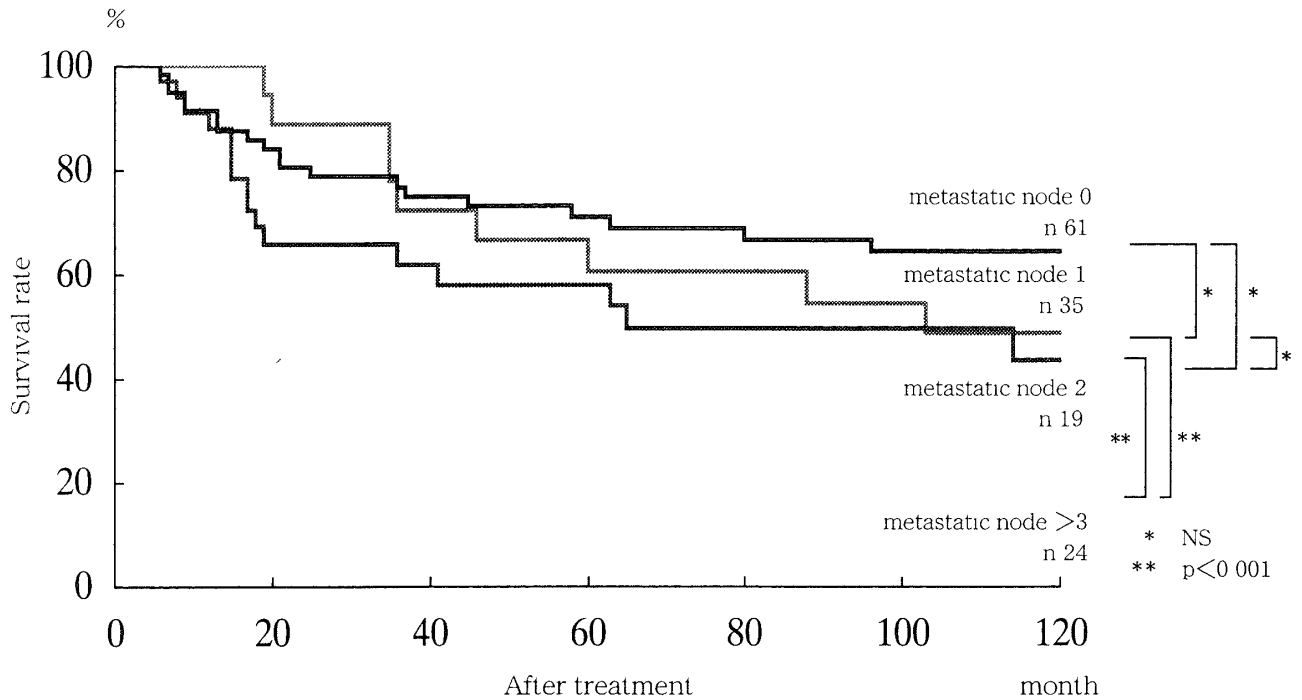


Fig 2 Cumulative survival rate and number of metastatic lymph nodes The 5-year survival rate was 68.3% by no metastatic lymph node, 58.0% by one metastatic lymph node, 60.6% by two metastatic lymph nodes, and 18.3% by more than three metastatic lymph nodes(Kaplan-Meier Method)

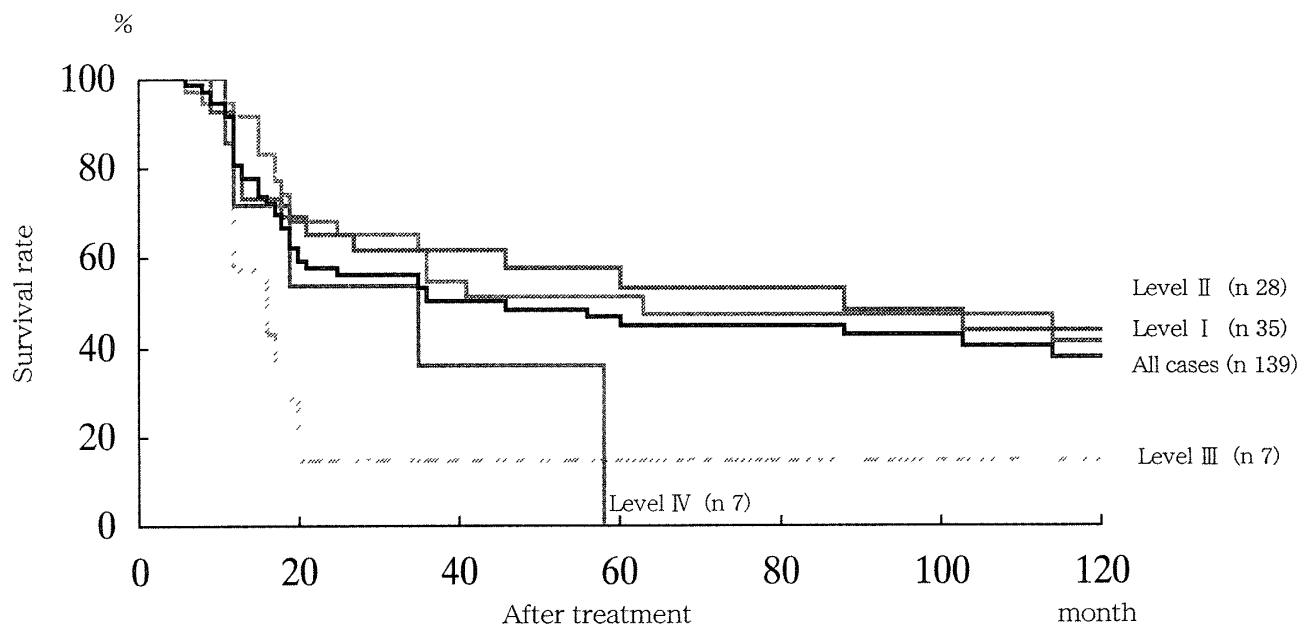


Fig 3 Cumulative survival rate and metastatic level The 5-year survival rate was 51.2% by Level I, 53.2% by Level II, 14.3% by Level III, and 0% by Level IV(Kaplan-Meier Method)

レベル別の5年累積生存率はレベルIが51.2%、レベルIIが53.2%、レベルIIIが14.3%、レベルIVが0%であった。レベルIとレベルIIの両群間には有意差を認めなかったが、レベルI、レベルIIとレベルIII、レベルIVの間に有意差を認め

た ($p < 0.001$) (Fig 3)。

6) 頸部郭清術の施行時期別累積生存率

頸部郭清術を初回治療時に行った症例の5年累積生存率は56.9%、後発転移時あるいは原発巣再発時に行った症例の5年累積生存率は

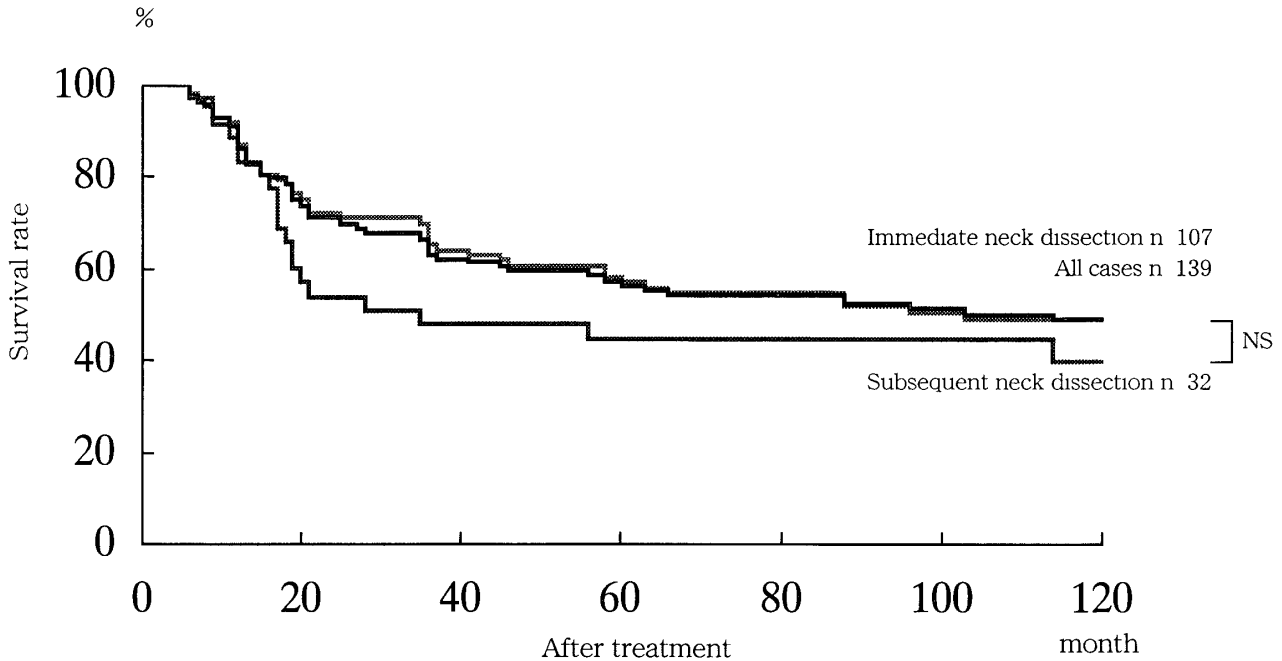


Fig 4 Cumulative survival rate at the time of neck dissection The 5-year survival rate was 56.9% by immediate neck dissection, and 44.4% by subsequent neck dissection(Kaplan-Meier Method)

44.4%であり、両群間に有意差は認めなかった (Fig 4)。

考 察

1. 転移様相について

健常者のリンパ流に対して、リンパ節が癌の浸潤を受けると、その洞や輸入管、輸出管に癌閉塞が起これ、リンパの流れかわきにそれたり、逆流し、また副行枝を通して近くのリンパ節に達し、ここで再び浸潤を起こすとされている。このように様々な転移の様相を示すため、治療を行う上でこのことを十分に把握する必要がある。

本研究において転移の様相について検討を行った結果、その進展部位はレベルⅠからレベルⅢまでで全体の約90%を占めており、レベルⅤへの転移は認めなかった。また、節外浸潤したリンパ節は7側(8.9%)に認めた。1側での組織学的に転移を確認したリンパ節の個数は他の報告^{1, 13, 21, 22)}とほぼ同様の結果であったが、節外浸潤リンパ節の頻度は他の報告^{5, 22)}と比較して低い値であった。この結果は wait and watch という方針で治療を行ってきたか、適切

な時期に頸部郭清術が行われていた結果を裏付けるものと考えられる。しかし、節外浸潤例の中には早期に節外浸潤が起こったと思われる症例もあり、より適切な手術時期の判断が求められる。

レベル別での摘出されたリンパ節の個数はレベルⅠ、レベルⅡで全体の52.0%を占め、他の報告^{13, 21~23)}と同様の結果であり、レベルⅠ、レベルⅡのリンパ節が頭頸部領域の一次リンパ節である可能性が示された結果と考えられる。逆にレベルⅤでは、切除されたリンパ節の個数は186個と少なく、また、組織学的に転移は認めなかった。従来より同部への転移は非常に頻度は低いとの報告²³⁾がされており、臨床的にN(-)と診断した症例では同部への進展を認めなかったとの報告²⁴⁾もみられる。また、同部への転移がある場合には広範な転移を伴うとの報告²³⁾もされており、今回の結果は頸部郭清術を行う際のレベルⅤの郭清の取り扱いを含め術式の選択に重要な意味を持つと考えられる。

部位別での転移の様相は、舌癌では他部位と比較して1側で2個以上の組織学的に転移を認める症例の頻度が高く、また、遠位へ転移の傾

向か他部位と比較して高かった。また、3例で対側への転移を認めた。さらに、節外浸潤を認めた全7例中6例を舌癌の症例が占めていた。これらの結果は舌癌における頸部リンパ節転移の様相、すなわち広範な転移がみられ、節外浸潤の頻度が高いという特徴を示していると考えられる。他部位では下顎歯肉癌、口峽咽頭癌ではレベルIVまで、口底癌、上顎洞癌ではレベルIIIまで、頬粘膜癌、上顎歯肉癌、口唇癌ではレベルIIまでの領域に組織学的に転移を確認したリンパ節を認めた。また、口底癌では1例で対側に転移を認めた。これらの結果は同じ頭頸部領域でも原発巣の部位によりリンパ流に違いがあり、原発巣の部位によって転移様相が異なることを示す結果である。また、占拠部位によっては、舌側縁、舌下面、舌背あるいは舌根部などの違いにより、オトガイ下リンパ節、顎下リンパ節のレベルIのリンパ節へ流入せず、直接深頸リンパ節へ流入する場合や反対側のリンパ節へ流入する場合もあるため^{25,26)}、占拠部位によりその転移の様相を十分に把握することか治療を行ううえで重要になってくる。本研究においても対側に転移を認めた舌癌の3例中2例は原発巣の腫瘍の占拠範囲が舌下面であり、特に対側のレベルIVへの転移を認めた症例もあることから十分な注意を要するものと思われる。

T別での転移の様相でのひとつの特徴は、頸部後発転移時あるいは原発巣再発時に原発巣の切除と同時に頸部郭清術を行った場合は、初回治療時に行った場合と比較してより遠位のレベルに組織学的にリンパ節転移を認める傾向であった。特にT1においてその傾向がみられ、頸部郭清術を行う時期により術式には十分に配慮が必要な結果であると考えられる。

2 pN (+) 症例の検討

1) 臨床的要因

部位別てみると口底癌においていわゆるfalse negativeの頻度が高い傾向であった。口底癌においては原発巣とレベルIのリンパ節が隣接していることにより、原発巣、転移巣の判別か画像診断を含めて困難であったことか影響

したと考えられる。T分類別では、T1, T2, T3と比較してT4においてfalse negativeの割合が低かった。T4については原発巣の進展範囲が広いため、臨床的にN (+)と診断する傾向があり、結果的にfalse negativeが少なかったと思われる。いずれの結果も臨床的観点からの診断の困難さを示している。現在は顎下部、頸部の触診に加え、超音波診断、CTおよびMRIを併用し、さらに症例によっては¹⁸FDG-PETによる診断²⁷⁾を加え診断能力の向上を図っているか満足な結果が得られていないのか現状である。

2) 病理組織学的検討

初診時の組織像をBroders分類からみると、分化細胞の占める割合で組織学的に転移を認める頻度に差はみられなかった。いわゆる組織学的悪性度^{5,6,17~20)}の点からの検討では、悪性度が高いGr4は組織学的に転移が確認されたリンパ節を認める頻度が高かった。個々の因子の検討では、検討を行った57例については、浸潤様式か4Dのものか組織学的に転移が確認されたリンパ節を認める頻度が高い傾向であった。この結果は従来の報告^{5,6,13,17~20)}と同様のものであった。

以上の結果は同じ頭頸部癌においても個々の症例により頸部リンパ節に対する治療態度が異なってくる必要があることを示している。その際には原発巣の部位による転移の危険性、組織像の特徴による転移の危険性を考慮する必要がある。

3. 頸部郭清術の術式について

リンパ節転移に対する根本的な治療は、リンパ節を周囲軟組織とともに一塊として切除する外科的手術、すなわち全頸部郭清術である。しかし、最近では臨床症状や病理組織学的悪性度などから潜在性の転移を疑い、転移の確証はないか予防的に頸部郭清術を行うことかあり、このような場合には機能的な頸部郭清術や部分的な頸部郭清術が行われている^{7,8)}。しかし、この場合の適応、術式に関してははまたに一定の見解は得られておらず、予防的頸部郭清術の必要

性の有無についても現在なお議論されている^{3, 21, 22, 28, 29)}。

今回の結果では、リンパ節転移の診断精度の向上が必要であると同時に、症例によっては occult metastasis の問題もあり、予防的な頸部郭清術の必要性を示唆するものと思われる。

予防的に頸部郭清術を行う場合の術式としては、今回の結果および Bier ら²⁴⁾の報告などからレベルVの部位については省略は可能と考えられる。しかし、レベルVとレベルIIの境界の郭清の困難さ、部分的に頸部郭清術を行った場合、特に肩甲舌骨上頸部郭清術の場合などは郭清範囲が不明確になる可能性が高いこと、再発した際の対処の難しさなどを考慮した場合、さらにはレベルVに転移があった場合には非常に予後が悪い^{23, 24)}とされていることなどをあわせて考えた場合に、部分的頸部郭清術ではなく副神経、内頸静脈および胸鎖乳突筋を温存した機能的な頸部郭清術が適応と思われる。

また、動注による化学放射線療法の原発巣に対する治療の効果が頸部リンパ節に対してどの程度の効果を及ぼすかという点については、今回の結果からは少なくとも原発巣に効果がない場合には転移巣にも治療効果がないと判断することか妥当であり、頸部郭清術の適応の判断、時期を見誤らない必要がある。また、同時に原発巣の治療効果を適切に診断することが頸部郭清術の適応にも影響を及ぼすものと考えられる。

4 センチネルリンパ節について

癌治療学においてセンチネルリンパ節の同定が注目を浴びている。放射線医薬品や色素を腫瘍の周囲に注入すると腫瘍からドレナージされる最初のリンパ節を同定できることか分かり、センチネルリンパ節、いわゆる見張り番リンパ節と呼ばれている。ここに転移かなければ他のリンパ節には転移がなく、郭清を省略できると考えられており、頭頸部領域でもその有用性が報告されてきている^{30~33)}。

しかし、本研究の結果では反対側のリンパ節に単独で転移を認めたもの、あるいは本来一次

リンパ節と考えられるレベルIに転移がなくレベルII、レベルIIIへ転移を認めたものなどがあり、他領域とは異なった頭頸部領域リンパ流の特殊性^{25, 26)}が考えられ、頭頸部領域に適応するには検討の余地があると思われる。

5. 予後について

139例の予後については、無病生存例が69例、死亡例が70例であった。死因については、原発巣の制御かできなかつた症例が21例、転移巣の制御かできなかつた症例が30例、他病死、その他が19例であった。この結果からも転移巣の制御の可否か予後に影響することか伺われる。

5年累積生存率からみると、予後に影響する因子としては、節外侵潤のリンパ節かあること、3個以上の組織学的に転移を確認したリンパ節かあること及びレベルIII、レベルIVに組織学的に転移を確認したリンパ節かあることか予後不良の因子^{2, 4, 13, 22, 23, 34)}と考えられる。逆に頸部郭清術の時期は初回施行時と後発転移あるいは原発巣再発時とでは5年および10年累積生存率に有意差を認めなかつた。従って wait and watch は頸部リンパ節転移に対して妥当な治療方針であることを示していると思われる。

今回の検討では切除したリンパ節の組織学的観察は最大断面の1面で行ったため、これを連続切片で観察した場合には、組織学的に転移か確認されるリンパ節の症例が増加する可能性が十分に考えられる。さらに詳細な検討を行うためには、連続切片による検討が必要である。

頸部転移巣の治癒率の向上には、診断の精度の向上か不可欠であり、今後さらに転移の予知因子、転移のメカニズムの検討か必要である^{35, 36)}。

結 論

頸部郭清術を行った139例、149側について検討を行い、以下の結論を得た。

1. 頸部郭清術を行った149側で摘出されたリンパ節数は1,862個で、1側平均12.5個であった。

2. 組織学的に転移か確認されたリンパ節は

149側のうち79側(53.0%)に認められた。摘出された1,862個のうち172個が組織学的に転移が確認され、1側の平均は2.2個であった。節外浸潤リンパ節は172個のうち7個(8.9%)であった。

3 レヘル別に組織学的に転移が確認されたリンパ節の個数では、レヘルⅠが478個のうち92個(19.2%)、レヘルⅡが491個のうち55個(11.2%)、レヘルⅢが335個のうち17個(5.1%)、レヘルⅣが372個のうち8個(2.2%)であり、レヘルⅤでは186個に組織学的に転移の確認されたリンパ節は認めなかった。

4 原発部位別では、舌癌においては組織学的に転移が確認されたリンパ節が複数個の場合が多く、対側への転移を含めた遠位レヘルへの転移の頻度が高く、また節外浸潤の頻度が高い結果であった。

5 部位によっては一次リンパ節と考えられるレヘルⅠのリンパ節ではなく、レヘルⅡあるいは対側のリンパ節に最初に転移が認められた。

6 初回治療時と比較して後発転移時、原発巣再発時に頸部郭清術を行った場合には、より遠位レヘルに組織学的に転移が確認されたリンパ節が認められる傾向があった。

7 初診時の生検所見で浸潤様式が4Dの症例は組織学的に転移が確認されたリンパ節を認める傾向が高かった。

8 頸部転移巣で予後不良と考えられる因子は、節外浸潤を認めること、3個以上の組織学的に転移が確認されたリンパ節が存在すること、レヘルⅢ、Ⅳに組織学的に転移が確認されたリンパ節が存在することと考えられた。

以上の結果より原発巣の臨床所見および病理組織学的所見と頸部リンパ節への転移の様相が明らかになり、症例によってはレヘルⅤの郭清を省略できる可能性が示された。また、頸部郭清術の時期は初回治療時であっても後発転移時であっても予後に影響はなかった。

今後治療率の改善には頸部リンパ節転移の診断法の確立が重要と思われる。

謝辞 稿を終えるにあたり御懇篤な指導と校閲を賜りました恩師関山三郎教授に深甚なる謝意を表します。また、御指導、御校閲を頂いた本学口腔病理学講座佐藤方信教授、ならびに本学歯科予診室戸塚盛雄教授に深謝致します。さらに、本研究の遂行に際し御指導、御助言を頂きました当講座星秀樹講師に深く感謝するとともに、口腔外科学第二講座医局員各位に心より謝意を表します。

本論文の要旨の一部は、第56回岩手医科大学歯学会例会(2003年7月、盛岡)において発表した。

文 献

- 1) 新垣晋 口腔領域悪性腫瘍の頸部リンパ節転移に関する臨床病理学的研究, 日口外誌, 25 784-797, 1979
- 2) 齊藤利夫, 手島貞一, 山口泰, 沼田政志, 田中広一, 藤田靖, 大村武平, 林進武 口腔領域扁平上皮癌の領域リンパ節転移に関する臨床統計的考察, 日口外誌, 25 778-784, 1979
- 3) 浅井昌大, 海老原敏, 吉積隆, 林隆一, 齊川雅久 口腔がん頸部リンパ節転移に対する頸部郭清術の術式の検討, 頭頸部腫瘍, 23 145-149, 1997
- 4) Yuen, A P W, Wei, W I, Wong, Y M, Tang, K C Elective neck dissection versus observation in the treatment of early oral tongue carcinoma Head Neck, 19 583-588, 1997
- 5) 山本悦秀, 宮川明, 砂川元, 小浜原郁 口腔粘膜癌の所属リンパ節内浸潤増殖像に関する研究, 日口外誌, 30 1824-1833, 1984
- 6) 山本悦秀, 宮川明, 平塚博義, 熊谷茂宏, 小浜原郁 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
- 7) Fletcher, G H Elective irradiation of subclinical disease in cancers of the head and neck Cancer, 29 1450-1454, 1972
- 8) Wizenderberg, M J, Bloedorn, F G, Weiner, S W, Gracia, J Treatment of lymph node metastases in head and neck cancer A radiotherapeutic approach Cancer, 29 1455-1462, 1972
- 9) 瀬川敦義, 星秀樹, 関山三郎, 柴崎信, 三沢肇, 古内秀幸, 佐藤方信 頭頸部癌の転移様式についての臨床病理学的検討(抄), 岩医大歯誌, 28 107, 2003
- 10) 米持武美 下顎歯肉癌に対する動庄化学療法と放射線同時併用療法の組織学的治療効果に関する研究, 岩医大歯誌, 21 14-28, 1996
- 11) 星秀樹 舌扁平上皮癌に対する動庄化学療法と放射線同時併用療法の効果に関する臨床的ならび

- に病理学的研究, 岩医大歯誌, 25 292-306, 2000
- 12) Vandenbroek, C, Sancho-Garnier, H, Chassagne, D, Saravane, D, Cachin, Y, Micheau, C Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity Results of a randomized clinical trial *Cancer*, 46 386-390, 1980
- 13) Umeda, M, Yokoo, S, Take, Y, Omori, A, Nakanishi, K, Shimada, K Lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity Correlation between histologic features and the prevalence of metastasis *Head Neck*, 14 263-272, 1992
- 14) Sobin, L H, Wittenkind, Ch TNM classification of malignant tumours 5th ed, Wiley-Liss New York, pp 17-46, 1997
- 15) 戸塚盛雄 口腔癌の視診・触診による診断, 清水正嗣, 小浜原郁 編 口腔癌 [診断と治療], テンタルタイヤメント社 東京, 56-65ページ, 1989
- 16) 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明, 梅垣洋一郎 癌放射線療法の病理, (I) 癌組織の治癒過程の組織学的追跡 (その1, その2), 医学のあゆみ, 61 618-625, 665-671, 1967
- 17) Jakobsson, P A, Eneroth, C M, Killander, D, Moberger, G, Martensson, B Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx *Acta Radiologica Therapy Physics Biology*, 12 1-8, 1973
- 18) Willen, R, Nathanson, A, Moberger, G, Anneroth, G Squamous cell carcinoma of the gingiva Histological classification and grading of malignancy *Acta Otolaryngol*, 79 146-154, 1975
- 19) Yamamoto, E, Kohama, G, Sunakawa, H, Iwai, M, Hiratsuka, H Mode of invasion, bleomycin sensitivity, and clinical course in squamous cell carcinoma of the oral cavity *Cancer*, 51 2175-2180, 1983
- 20) 宮川明, 平塚博義, 小浜原郁 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
- 21) Shah, J P, Candela, F C, Poddar, A K The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity *Cancer*, 66 109-113, 1990
- 22) 佐藤明, 鄭漢忠, 山下知巳, 野谷健一, 福田博, 足利雄一, 林信, 戸塚靖則 口腔扁平上皮癌に対する頸部郭清術施行242例の検討—転移様相と治療成績について—, 口腔腫瘍, 8 273-281, 1996
- 23) 小村健, 和田重人, 小野貢伸, 嶋田文之 口腔扁平上皮癌における副神経リンパ節転移例の検討, 日口外誌, 42 560-565, 1996
- 24) Bier, J, Schlums, D, Metelmann, H, Howaldt, H, Pitz, H A comparison of radical and conservative neck dissection *Int J Oral Maxillofac Surg*, 22 102-107, 1993
- 25) Droulias, C, Whitehurst, J O The lymphatics of the tongue in relation to cancer *The American Surgeon*, 670-674, 1976
- 26) Werner, J A, Dunne, A A, Myers, J N Functional anatomy of the lymphatic drainage system of the upper aerodigestive tract and its role in metastasis of squamous cell carcinoma *Head Neck*, 25 322-332, 2003
- 27) 船木聖巳 2-deoxy-2-fluoro [¹⁸F]-D-glucose による腫瘍動態に関する基礎的研究, 岩医大歯誌, 19 47-53, 1994
- 28) Byers, R H Modified neck dissection A study of 967 cases from 1970 to 1980 *Am J Surg*, 150 414-421, 1985
- 29) 片倉朗, 山満, 高野正行, 井出愛周, 高木多加志, 矢島安朝, 柴原孝彦, 柿澤卓, 野間弘康, 外木守雄, 山根源之, 井上孝, 下野正基 口腔扁平上皮癌の頸部リンパ節転移に関する臨床病理学的検討, 頭頸部腫瘍, 23 72-77, 1997
- 30) Civantos, F J, Gomez, C, Duque, C, Pedrosa, F, Goodwin, W J, Weed, D T, Arnold, D, Moffat, F Sentinel node biopsy in oral cavity cancer Correlation with PET scan and immunohistochemistry *Head Neck*, 25 1-9, 2003
- 31) 松塚崇, 鹿野真人, 大谷巖, 鈴木康志, 桑畑直史, 佐川雄一, 松井隆道, 横山秀二, 三浦智広, 宍戸文男 センチネルリンパ節生検による頸部リンパ節転移予測 第1報 頭頸部癌における頸部センチネルリンパ節生検の方法について, 頭頸部腫瘍, 27 192-197, 2001
- 32) 木原圭一, 甲能直幸, 田部哲也, 北原哲, 小須田茂 口腔癌N0症例におけるセンチネルリンパ節の検討, 頭頸部腫瘍, 28 108-113, 2002
- 33) 中城公一, 新谷悟, 大西詔子, 寺門永顕, 浜川裕之 口腔悪性腫瘍におけるセンチネルリンパ節微小転移の術中迅速診断, 頭頸部腫瘍, 29 64-69, 2003
- 34) 山田健久, 藤内祝, 林康司, 山家誠, 粕谷幸生, 光藤健司, 新美敦, 上田実 口腔癌の治療と予後に関する臨床的研究—頸部リンパ節転移症例の予後について—, 日口外誌, 41 671-676, 1995
- 35) 木村幸紀, 柳澤昭夫, 鎌田信悦, 岡野友宏 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, 22 78-82, 1996
- 36) 興田順一, 廣橋良彦, 山中昇 癌の浸潤, 転移のメカニズムと早期診断の可能性, 頭頸部腫瘍, 22 1-475, 1996