札幌医誌 62 (1) 43～53 (1993)

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

宮 川 明 平 塚 博 義 小 浜 源 郁
札幌医科大学口腔外科学講座 (主任 小浜源郁 教授)

Clinical and Histopathological Study on Occult Metastasis of Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity.

Akira MIYAKAWA, Hiroyoshi HIRATSUKA and Gen-iku KOHAMA
Department of Oral Surgery, Sapporo Medical College
(Chief : Prof. G. KOHAMA)

ABSTRACT A retrospective analysis of one hundred and forty-one surgical cases of previously untreated squamous cell carcinoma of the oral cavity with no clinically positive nodes (N-O) was performed in order to elucidate the clinical and histopathological factors predicting occult nodal metastasis.

Ninety-six of 141 patients were treated by peroral excision; 80 of these had N-O during follow up; the other 16 had delayed neck dissection when nodes became clinically involved. Forty-five of 141 patients were treated by excision of primary lesion combined with elective neck dissection. The frequencies of nodal involvement were 15.6% (15/96) in the former and 24.4% (11/45) in the letter. The overall incidence of occult nodal metastasis was 18.4% (26/141). Patients with occult nodal metastasis had significantly lower 5-year cumulative survival rates than those with uninvolved nodes (44.1% vs 93.7%, $p<0.001$).

The malignancy grading was based upon three different morphologic characteristics for the tumor cell population (type of differentiation, cellular atypism, mitotic index) and two characteristics for the tumor-host relationship (mononuclear inflammatory infiltrates, mode of cancer invasion). Patients with malignancy score ≧10 had high risk of occult nodal metastasis regardless of tumor size; those of score ≧14 showed particularly high risk of microscopic positive nodes.

Quantification Theory Type II analysis was performed in an attempt to elucidate the relationship between clinical and histopathological findings and occult nodal metastasis. The clinical (age, site, tumor size, growth pattern) and histopathological (type of differentiation, cellular atypism, degree of mitotic index, mode of cancer invasion) findings and the occurrence of nodal metastasis were related on the basis of the partial correlation coefficients. The contributions to occult nodal metastasis of each of the clinical and histopathological factors were, in descending order, mode of cancer invasion, site, tumor size, and type of differentiation of cancer cells. The discrimination ratio between microscopic positive and negative cervical lymph nodes was 90.1%.

The histological malignancy score closely correlated with nodal status and appears to be a valid indicator for prediction of occult nodal metastasis. This criterion may serve in establishing the therapeutic course for cervical lymph nodes in occult metastasis.

(Received February 2, 1993 and accepted March 3, 1993)

Key words: Occult metastasis, Oral squamous cell carcinoma, Histological malignancy score, Quantification theory type II

1 緒 言

口腔癌の頸部リンパ節転移は，患者の予後を左右する最も重要な因子であり，一般に原発腫瘍の増殖，進展に伴い，高度に転移が認められ，その制御に難渋することが多い．なかでも，治療前に頸部リンパ節転移巣が触知されず，原発巣が制御されているにもかかわらず二次的に発現する潜在性リンパ節転移症例の予後は極めて不良であることが知られている[1-5]．その発現頻度は臨床的に頸部リンパ節転移を認めない口腔癌症例（以下，N-O 症例）の 20～50%と報告されている[4-10]．

近年，CT，MRI，echogram などの画像診断が頸部リンパ節転移をごく初期の段階で発見することを目的に臨床応用され，その有用性が検討[11-13]されてきた．それによると，非特異的なリンパ節腫大をきたしやすい頸部リンパ節では，炎症性のリンパ節腫大か，癌の転移かを鑑別することは困難な場合が多い．また，たとえ転移していたとしても，触診によって触知不能な転移巣では周囲脂肪組織のエコーレベルに差が少なく，さらに扁平で小さい転移巣の場合には画像として描出されがたいことを考慮すると，画像診断のみで潜在性リンパ節転移の診断を下すことは困難である．また，頸部リンパ節転移の関連因子として，原発巣の T 分類，Stage 分類と病理組織学的所見（以下，組織学的所見）としての悪性度[14-16]，深部進展状況[17-20]，細胞核 DNA[21]および間質リンパ球反応[22]などの所見があげられているが，潜在性リンパ節転移の関連因子について検討した報告は見当らない．それゆえ，N-O 症例の潜在性リンパ節転移の有無を判定する診断基準が確立されていないため，選択的頸部郭清術の適応の可否については議論が多く，未だ統一された見解が得られていない．

そこで，N-O 症例の頸部リンパ節転移と原発巣の臨床，組織学的所見の特徴を明らかにし，さらに，転移を予測する因子を明らかにすることができれば，N-O 症例の潜在性頸部リンパ節転移に対する頸部郭清術の適応基準を確立できるものと考えられる．

本研究では，潜在性頸部リンパ節転移と関連する原発巣の臨床的ならびに組織学的所見の特徴を retrospective に検索した．さらにこれらの所見から転移関連因子を計量的に解析し，潜在性転移の有無の予測の検討を行った．

2 研究方法

2・1 対象症例

1976 年 4 月より 1989 年 3 月までの 13 年間に当院歯科口腔外科を受診した口腔粘膜扁平上皮癌一次症例（未治療例）248 例のうち初診時，臨床的に転移を認めない N-O 症例は 156 例である．そのうち，検索対象症例は確定診断の目的で生検が行われ，組織標本内に癌発育先進部が十分に含まれ，かつ 3 年以上経過観察し，5 年以内の他病死例を除外した 141 例である．

対象症例の治療および治療後の経過観察中における頸部郭清術と組織学的頸部リンパ節転移の有無を Fig. 1 に示した．N-O 141 例の治療内容は，原発巣のみ切除した症例（A 群）は 96 例で，そのうち転移無く経過した症例（A 1 群）は 80 例，原発巣制御後の後発転移頸部郭清術施行例（A 2 群）は 16 例である．また，原発巣切除と同時に頸部郭清術施行症例（B 群）は 45 例である．

2・2 原発巣および頸部リンパ節転移の臨床，組織学的所見の検討

原発巣の臨床所見の評価は性別，年齢，原発部位，原発巣の大きさおよび発育型について検討した．原発巣の大きさは，教室の既報告[23]に従い，3 cm 未満と 3 cm 以上に分けた．臨床発育型は乳頭，肉芽，白斑は外

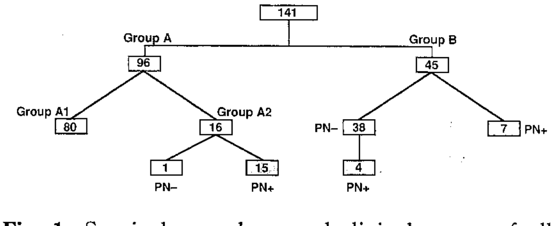

Fig. 1 Surgical procedures and clinical course of all N-O cases (141) with oral squamous cell carcinoma.
Group A : Patients who had peroral tumor excision at primary surgery.
Group A1 : Patients showing no metastasis after primary surgery.
Group A2 : Patients who required delayed neck dissection after primary surgery.
Group B : Patients who had tumor excision combined with elective neck dissection.

向型，びらん，潰瘍および腫瘤硬結を呈するものは内向型に分類した．初診時，頸部リンパ節転移の有無に関する臨床評価はUICC(1978)のlevel of involvement of cervical lymph nodes（以下，レベル分類）に従い，複数の臨床医による触診ならびにCT scan, echogram等の画像診断によって行った．

組織学的悪性度はH-E染色を施した生検組織標本の各組織所見に付加した点数の総和をmalignancy score（以下，MS)として悪性度の指標とする教室の既報告[24]に準じて評価した．

2・3　頸部リンパ節標本の作成と検討方法

頸部郭清組織を解剖学的位置関係によって臨床的なレベル分類に準じて区分し，触診によってリンパ節を採りだし，個数および長径を計測，記載した．区分したリンパ節は10%中性ホルマリン液に固定後，最大長径に沿って半割切片を作成し，H-E染色を施し，転移の有無について検索した．なお，組織学的転移陽性例をPN＋例，観察期間を通じて組織学的転移陰性PN－例と臨床的転移陰性例を合わせてN－例として，以下検討した．

転移リンパ節は転移レベル，転移リンパ節数，大きさ（長径）および節内外浸潤について検索した．節内外転移の評価は立花[25]の方法に準じ，腫瘍細胞がリンパ節内に止どまり被膜に達していても被膜の連続性のあるものを節内型，腫瘍細胞の浸潤によってリンパ節被膜の連続性が失われ，周囲組織へ癌細胞が浸潤しているものを節外型とした．

2・4　N-O症例の転移の有無と原発巣の臨床，組織学的所見の計量的解析

N-O症例の転移の有無と臨床，組織学的所見に関する計量的解析は，林の数量化理論第II類を用い，札幌医科大学医療情報センターの大型コンピューター（IBM 3083）のApplication System（AS）により解析した．

原発巣の臨床，組織学的所見の転移の有無に対する寄与率を各所見間の影響を補正して計量的に評価し，転移の有無の影響のある因子の検索により，転移の有無の判別グラフの作成を行った．

各臨床，組織学的所見を説明アイテム，転移の有無を外的基準アイテムとし，説明アイテム間の独立関係や説明アイテムと外的基準アイテムの従属関係についてはχ^2，AIC検定により説明アイテムの選択を行った[26]．

2・5　検索成績の評価法

1992年3月末日を確認日として生存率の算出を行った．累積生存率の算出は，Kaplan-Meier法を用い，有意差検定は，Log Rank Testにより行った．

転移様相における症例間の有意差検定はχ^2検定によった．

3　成　　績

3・1　N-O症例における潜在性頸部リンパ節転移頻度

対象141例の潜在性リンパ節転移の頻度について，術

Table 1 *Surgery for all N-O cases (141) with oral squamous cell carcinoma.*

Site and tumor size	Group A		Group B (PN+)	Total cases (PN+)
	Group A1	Group A2(PN+)		
Site				
Tongue	44	13(13)	16(7)	73(20)
Floor of mouth	5	3(2)	13(2)	21(4)
Buccal mucosa	6	—	2(1)	8(1)
Lip	7	—	2	9
Upper gingiva	13	—	1	14
Lower gingiva	5	—	11(1)	16(1)
Size				
<3 cm	62	12(11)	22(4)	96(15)
≧3 cm	18	4(4)	23(7)	45(11)
Total	80	16(15)	45(11)	141(26)

Group A : Patients who had peroral tumor excision at primary surgery.
Group A1 : Patients showing no metastasis after primary surgery.
Group A2 : Patients who required delayed neck dissection after primary surgery.
Group B : Patients who had tumor excision combined with elective neck dissection.
PN+ : Patients with histologically positive nodes.

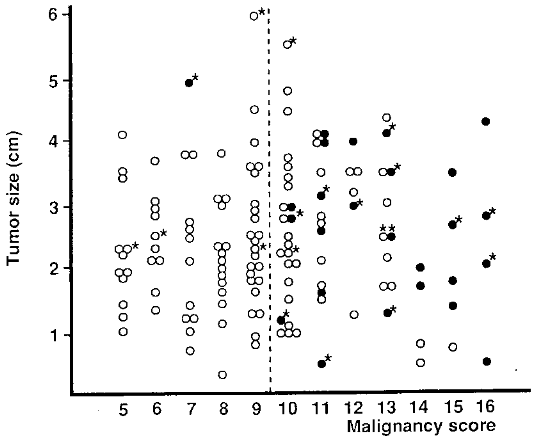

Fig. 2 Relation between malignancy score and tumor size in cases of histologically positive and negative nodes.
Patients with higher score (≧10 points) had more frequent positive nodes, regardless of tumor size.
But all patients with tumors over 1cm and score of 14-16 points had positive nodes; All patients with 16 points had positive lymph nodes.
○: Includes patients who had histologically negative nodes with neck dissection and those who had clinically negative nodes without neck dissection (N－).
●: Patients with histologically positive nodes (PN＋).
＊: Died of cancer

式，部位および大きさ別に検討した（Table 1）．手術術式別にはN-O 141例のうち，原発巣のみ切除した後に経過観察を行ったA群は96例(68.1%)であり，原発巣切除と同時に頸部郭清術を施行した症例（B群）は45例（31.9%）である．A群96例中後発転移を疑い，頸部郭清術を施行したA2群のPN＋例は15例(15.8%)であり，また，B群45例では11例(24.4%)がPN＋であった．以上より，潜在性頸部リンパ節転移頻度は141例中26例（18.4%）であった．

部位別には舌癌が73例中20例(27.4%)のPN＋率で，口底癌21例中4例（19.1%），頰粘膜癌および下顎歯肉癌の各1例がPN＋であった．また，A2群PN＋例15例では舌（13例）と口底（2例）に集中していた．

大きさ別には3cm未満では96例中15例(15.6%)，3cm以上では45例中11例（24.4%）のPN＋率であり，A2群PN＋例15例中11例（73.3%）が3cm未満の症例であった．

なお，大きさ3cm以上の口底癌および下顎歯肉癌では，解剖学的に近接している頸部リンパ節への転移頻度が高いことを考慮して，これらのほとんどの症例に対して選択的頸部郭清術が適用された．

3·2 N-O症例における臨床，組織学的所見と潜在性頸部リンパ節転移（PN＋）との関係

臨床，組織学的所見とPN＋の有無との関係をまとめるとTable 2のごとくであった．PN＋例とN－例の有意差検定では，5%以下の危険率で有意差の認められた所見は，臨床所見では発育様式であり，組織学的所見

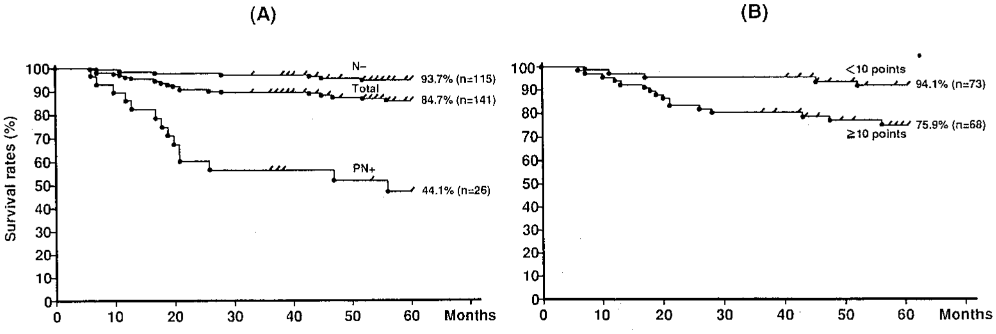

Fig. 3 Five-year cumulative survival rates
A: Relation of survival rates with presence of histologically positive (PN＋) and clinically or histologically negative nodes (N－). The Survival of patients with negative node findings (N－) was significantly higher than of those who had positive node findings (PN＋).
(N－ vs PN＋, $P<0.001$, Log Rank Test)
B: Relation of survival rates of low grades (malignancy score<10) and high grades (malignancy score≧10 points). Low-score patients had considerably higher survival rates than high-sore patients.
(<10 vs ≧10, $P<0.001$, Log Rank Test)

Table 2 *Clinical and histological findings of N-O cases* (141) *with oral squmous cell carcinoma.*

Clinical and histological findings		Regional lymph node metastasis N−	PN+	
Clinical findings				
Sex	female	40	9	
	male	75	17	
Age	≦39	7	2	
	40-49	25	3	
	50-59	35	7	
	60-69	25	5	
	≧70	23	9	
Site	tongue	53	20	
	floor of mouth	17	4	
	lip	7	1	
	buccal mucosa	9	0	
	upper gingiva	14	0	
	lower gingiva	15	1	
Tumor size	<3 cm	81	15	
	≧3 cm	34	11	
Growth pattern	exophytic	91	10	*
	endophytic	24	16	
Histological findings				
Differentiation	well	59	5	*
	moderate	49	11	
	poor	10	10	
Atypism	I	27	0	*
	II	67	10	
	III	21	16	
Mitosis	slight	61	6	*
	moderate	41	8	
	marked	13	12	
Mode of invasion	1	31	0	*
	2	37	2	
	3	39	5	
	4C	6	8	
	4D	2	11	
Mononuclear cell infiltration	marked	54	10	
	moderate-slight	61	16	
Histological malignancy score	5- 7 points	33	1	*
	8-10 points	60	3	
	11-13 points	19	12	
	14-16 points	3	10	
Total cases		115	26	

N− : Includes patients who had histologically negative nodes and those who had clinically negative nodes without neck dissection.
PN+ : Patients who had histologically positive nodes.
* P<0.001

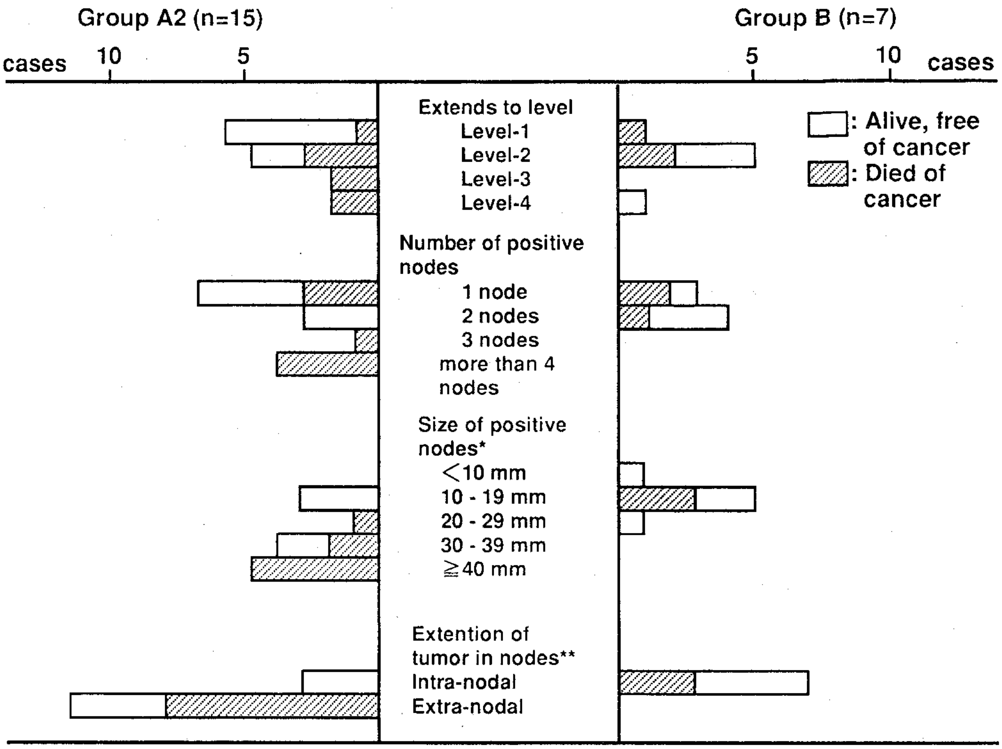

Fig. 4 The pattern of cervical lymph node metastasis after elective and delayed therapeutic neck dissection.
Group A2: Patients who required delayed neck dissection after primary surgery.
Group B : Patients who had tumor excision combined with elective neck dissection.
* P<0.05
** P<0.01

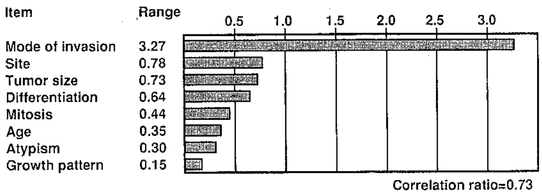

Fig. 5 Range of category score in each item.

は分化度，異型度，分裂像，浸潤様式および組織学的悪性度であった．

3･2･1 腫瘍の大きさ，組織学的悪性度（MS）と潜在性頸部リンパ節転移との関係

各々の腫瘍の大きさおよびMSとPN＋例との関連性を検討した（Fig. 2）．

MS 10点未満では，73例中PN＋例は1例（1.4%）であったのに対し，10点以上の68例では25例（36.8%）がPN＋例で，0.1%以下の危険率で両者に有意差を認めた．

腫瘍の大きさとMSとの関係でみると，3 cm未満，10点未満の症例にPN＋例はなく，3 cm以上，10点

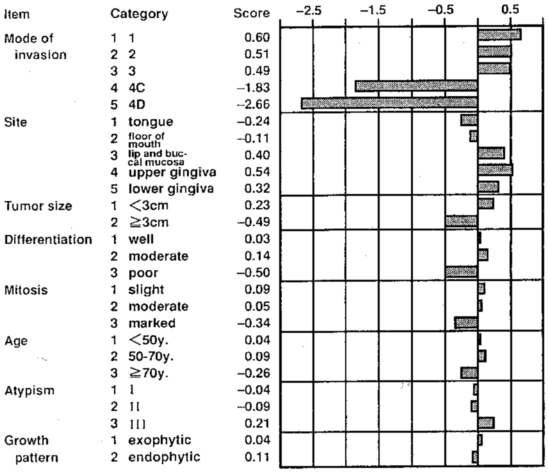

Fig. 6 Value of category score in each item.

未満の症例でも18例中PN＋例は1例（5.3%）と転移頻度は低い結果であった．しかし，MS 10点以上の症例では，大きさ3 cm未満のPN＋例は15/42（35.7%），3 cm以上では10/26（38.5%）とほぼ同様で，大きさ

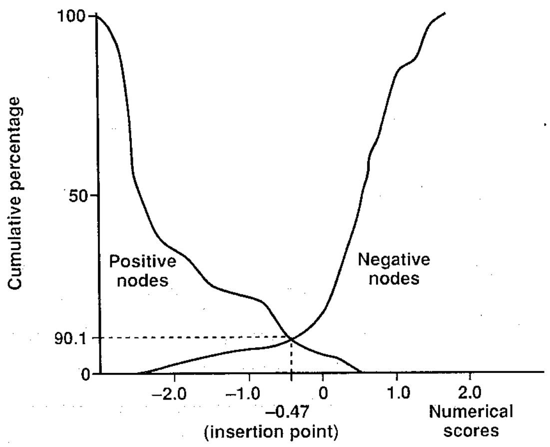

Fig. 7 Frequency distribution of cases with and without metastasis by criterion groups. Intersection point was determined as a mean discrimination value of two groups.

に関係なく高い転移頻度であった．さらに，MS が 14 点以上で，腫瘍の大きさが 1 cm 以上の症例では，9 例がすべて PN＋例であり，高悪性の性格を反映していた．

3•2•2　潜在性リンパ節転移の有無および組織学的悪性度と治療成績

N-O 141 例の PN＋例と N－例および組織学的悪性度別（10 点未満と以上）の治療成績を Kaplan-Meier 法による 5 年累積生存率で比較すると Fig. 3 に示すごとくであった．転移の有無では，N－例が 93.7%と良好な成績であるのに対し，PN＋例は 44.1%と生存率は低く，0.1%以下の危険率で有意差を認めた．

一方，組織学的悪性度別の 5 年累積生存率では，10 点未満が 94.1%であったのに対し，10 点以上では 75.9%で，0.1%以下の危険率で有意差を認めた．

3•3　頸部郭清術の時期の違いと転移様相

一次治療として頸部郭清術を施行した B 群の PN＋と術後経過観察中に後発転移をきたした A 2 群の PN＋例とでは，手術の時期の差があることから，転移の様相に違いがあるか否かを検討した．対象は，A 2 群 PN＋15 例と B 群のうち初回頸部郭清術 PN＋7 例であり，検索したリンパ節は 22 例，412 個で，そのうち転移陽性リンパ節は A 2 群 53 個，B 群 11 個であった．

転移様相では，レベル分類において，B 群がレベル 1 に転移の認められた症例は 1 例，レベル 2 が 5 例，レベル 4 が 1 例であった．A 2 群ではレベル 1 が 6 例，レベル 2 が 5 例，レベル 3 とレベル 4 が各 2 例に認められ，B 群に比べ，レベル 3，4 にも転移する傾向を示した．

転移リンパ節数では B 群が全て 1，2 個の転移であったの対し，A 2 群 15 例では 3 個以上の症例が 5 例（33.3%）であった．

また，転移リンパ節の大きさをみると B 群では全例が 30 mm 未満の症例であったのに対し，A 2 群では 30 mm 以上が 15 例中 9 例（66.7%）と多く，5%以下の危険率で転移リンパ節の大きさにおいて，A 2 群 PN＋例と B 群 PN＋例との間に有意差を認めた．

節内外型との関係では，B 群が全例節内型であったのに対し，A 2 群は 15 例中 12 例（80.0%）が節外型であり，1%以下の危険率で有意差を認めた（Fig. 4）．

治療成績では B 群 PN＋例 7 例中 3 例が腫瘍死し，その内訳は 2 例が局所再発，1 例が遠隔転移による制御不能例であった．一方，A 2 群 PN＋例 15 例中 8 例が腫瘍死し，これらはすべて頸部再発による制御不能例であった．

3•4　潜在性リンパ節転移の有無に関する計量的解析

3•4•1　臨床，組織学的因子の潜在性リンパ節転移の有無に対する寄与率

外的基準アイテムは組織学的頸部リンパ節転移（PN＋）の有無であり，説明アイテムは原発巣の各臨床，組織学的所見である．外的基準アイテムと従属関係にある説明アイテムとして，Table 2 の各臨床，組織学的所見により χ^2 検定にて，5%以下の危険率で有意差の認められた所見の中から，組織学的悪性度を除く 5 項目（発育型，分化度，異型度，分裂像，浸潤様式）を選択した．さらに，説明アイテムカテゴリーを組み合せた結果 χ^2，AIC 検定により $P<0.3$ を基準とし，年齢，部位および大きさの臨床所見が選択された．以上より，臨床所見として年齢，原発部位，腫瘍の大きさおよび発育様式を，組織学的所見では分化度，異型度，分裂像および浸潤様式の 8 変数を選択した．

選択された 8 変数全べてを用いて各アイテムの外的基準に対する寄与率を算出した．カテゴリースコア（以下，CS）のレンジで表わした寄与率は治療前における原発巣の各臨床，組織学的所見が転移の有無を判別することに対して，どの程度寄与しているかを表している．Fig. 5 のごとく，CS のレンジは浸潤様式が最高値を示し，ついで原発部位，腫瘍の大きさ，分化度の順に値が大きく，これら 4 つのアイテムが転移の有無の判別に大きく関与していることが示された．また，予測性のあてはまりのよさを表す相関比は 0.73 と良好であった．

3•4•2　転移の有無に関連するカテゴリースコアの解析

各臨床，組織学的所見の CS を Fig. 6 に示したが，

CS は各項目内での平均値が0になるように基準化されており，正の区分はN－であることを，負の区分はPN＋であることを予測している．年齢では70歳以上，原発部位では舌，口底，腫瘍の大きさは3 cm以上および内向型がPN＋の予測因子となっている．また，組織学的所見では，低分化型，異型性中等度，分裂像多および浸潤様式4 C，4 D型がPN＋を予測する因子となっていた．

3･4･3 転移の有無に関する判別グラフの作成

CSを対象141例の個々の症例について求め，累積度数比のPN＋例とN－例に分けた判別グラフを作成すると判別境界値は－0.47となり，この判別スコアによる潜在性リンパ節転移の有無の判別的中率は90.1%と良好な結果が得られた（Fig. 7）．

4 考 察

4･1 潜在性頸部リンパ節転移と臨床，組織学的所見の関連性について

N-O症例における潜在性頸部リンパ節転移に関連する臨床所見としては，原発巣の高度進展症例や内向型を呈する症例は転移頻度が高いと報告されてきた[27]．本研究でも，内向型の症例に有意に転移頻度が高い結果であった．しかし，N-O症例の臨床的特徴は，原発巣の非進展例であるT 1，2症例で外向型を呈することにあり，総体的には転移頻度は低い結果であった．一方，T 1，2で外向型を示し，外観上は限局性を呈する腫瘍の中にも転移を認めることが多いとする報告もあり[28]，また，T 3，4などの進展例ではすでに臨床的なN評価で，転移ありと診断される症例が多く，臨床所見のみの評価から潜在性頸部リンパ節転移を診断予測することは困難であることが多い．

口腔癌の予後因子としてリンパ節転移の有無を取り上げ，これに関与する組織学的因子を検索した報告は少ない．Jakobsson, *et al.*[14]，willén *et al.*[15]は組織学的悪性度評価の方法を試み，生検材料より，腫瘍細胞自体と腫瘍と宿主との関係について各所見にスコアを付し，その合計点をmalignancy pointとして評価し，このmalignancy pointの高い症例では頸部リンパ節転移の頻度が高く，予後とも関連すると報告した．しかし，潜在性リンパ節転移の予測に関する記載は認められない．教室の山本らは，willén *et al.*[15]の提起した組織学的悪性度評価項目のなかでも浸潤様式の臨床的有用性に着目し，浸潤様式の4型を，さらに索状型（4 C型）とびまん型（4 D型）に細分類し，浸潤様式と化学療法効果，頸部リンパ節転移および予後とが密接に関連することを一連の論文で報告してきた[29-32]．著者ら[33]も口腔扁平上皮癌94例における分析結果から，浸潤様式1～3型では14.1%の転移であったのに対し，4 C型は61.6%，4 D型は75.0%と浸潤様式が口腔癌のリンパ節転移に深く関与することを指摘した．

一方，Mohit-Tabatabai *et al.*[12]は，口底癌Stage I, IIのいわゆるN-O症例84例の切除組織を用いた病理学的分析から腫瘍の厚さ1.5 mm以下では1.8%の転移頻度であったのに対し，1.6 mm以上では48%に転移が認められたと報告している．しかし，臨床的には腫瘍の厚さを表現することは極めて困難であり，しかも機械的刺激にさらされる機会の多い口腔粘膜癌にあっては，常に炎症の存在を除外することは不可能であり，実用的な診断基準とは考えにくい．

本研究では，教室の既報告[24]により組織学的悪性度を評価し，この悪性度に腫瘍の大きさを加味して潜在性頸部リンパ節転移との関連性について検討した（Fig. 2）．その結果，腫瘍径3 cm未満でMS 10点未満では転移例は1例も認められなかった．これに対し，MS 10点以上の群では，腫瘍径3 cm未満と以上の群ではそれぞれ35.7%，38.5%とほとんど差はなく，特に14～16点の高悪性度症例で，腫瘍径1 cm以上の9例では全例に組織学的に転移が認められ，MSによる悪性度評価が組織学的悪性度の指標となり得ることが示された．14点以上で1 cm未満の4例はいずれも生検を兼ねて切除し，その後の経過で15点と16点の2例に後発転移を疑い，16点の1例に組織学的に転移が認められた．また，MS 10～13点の中悪性度腫瘍で腫瘍径3 cm未満の転移例7例中6例が4 C型であったことから，早期の癌で組織学的に中悪性度でも，特に浸潤様式4 C，4 D型には注意すべきと考えられた．

以上の成績から，小さい腫瘍でも組織学的悪性度の高い症例は浸潤傾向が強く，転移形成しやすいなどの生物学的特徴を有していることが明らかとなった．

4･2 潜在性リンパ節転移の有無に関する計量的解析について

前述したごとく，潜在性リンパ節転移の有無に関連する因子として複数の臨床，組織学的所見が認められた．このように複数の要因によって影響を受けているため，個々の所見と転移との関連のみの検討では，どの所見がどの程度転移の有無に関連しているかを評価することは困難である．また，複数の所見との間に関連性が認められたことから，転移を規定する要因は単一ではなく，これらの所見を総合的に評価することによって，転移の有無の予測が可能であることが推測さ

れた．また組織学的所見を総合的に評価した組織学的悪性度と転移との関連性の検索から，組織学的悪性度の高い症例に転移が多く認められたことからも，複数の要因を総合的に検索し，どの所見が潜在性リンパ節転移に寄与しているのかを検討する必要がある．

そこで，本研究ではχ^2，AICで$P<0.3$を基準として選択された臨床，組織学的所見の8項目について，多変量解析のひとつである数量化理論第II類による解析を行った．その結果，転移の有無に影響のある最大のアイテムは浸潤様式であり，そのカテゴリーでは4C，4D型の存在が極めて大きな転移関連因子であり，癌の生物学的特徴を示している所見と考えられた．次いで原発部位，腫瘍の大きさ，分化度の順に転移に対する寄与率が大きい結果であった．従って，3cm以上で浸潤様式4型，低分化型で舌・口底の扁平上皮癌は潜在性リンパ節転移を予測する上で極めて重要な因子であることが明らかとなった．また，これらのCSから，PN＋とN－例の判別グラフを作成したところ，90.1％の的中率であった．一方，N-O症例についての検索ではないが，Okamoto *et al.*[32]が舌癌症例を対象として，頸部リンパ節転移の有無について同様の解析を行なった．その結果，寄与率の高いアイテムは分裂像，Nカテゴリー，年齢，癌浸潤様式の順であり，そのCSではN評価のN2，N3が最も寄与率の高い因子であり，臨床的なN評価の妥当性が示される結果であった．次いで寄与率の高いCSは浸潤様式4D型であったと報告しており，本研究における潜在性リンパ節転移の有無に対する浸潤様式4型の重要性を支持する成績であった．

以上，本研究成績は，治療前の時点において高い確率をもって潜在性リンパ節転移の有無を判別することが可能であることが示された．

4･3　N-O症例に対する頸部郭清術の適応について

口腔癌の50％以上は，早晩組織学的に転移陽性となることを考慮すると，口腔癌治療の要は頸部リンパ節転移巣の制御の可否そのものにほかならない．特に，N-O症例に予防的頸部郭清術を適応すべきか否かについては長い間論議されてきた．

小野ら[27]は，予防郭清を行っても原発巣に再発を認めれば，郭清の意味が薄れるばかりでなく，反対側への転移を引き起こす可能性が高いことや，大部分が無駄な郭清手術となる危険性があることを指摘している．さらに予防郭清術によりPN＋であった症例と後発転移例とでは，どの程度の治療成績の差がでてくるかは，明らかでないとしている．また，Khafif *et al.*[9]は選択的頸部郭清術によるPN＋例と治療的頸部郭清術による後発転移例の治療成績の比較では，選択的郭清例がわずかに勝っているが，有意差はなく，選択的頸部郭清術の臨床的意義はないようであると報告している．同様にVandenbrouk *et al.*[6]も両者に推計学的に有意差はなく，選択的頸部郭清術の有用性は明らかではないと述べている．

一方，Spiro *et al.*[17]は選択的郭清PN＋例と後発転移例では，頸部転移巣の制御において，選択的郭清術の方が優れていると報告している．また，Shah *et al.*[10]や立花[25]は選択的郭清例と後発転移例とでは，後発転移例が鎖骨上や後頸三角への遠位のリンパ節への転移頻度が高度に出現したと報告した．本研究でも，後発転移例では，レベル3，4の遠位のリンパ節転移例が多く，転移リンパ節数は3個以上の多発例が多く，転移リンパ節の大きさも30mm以上で，節外型転移を示す性格を有していた．以上の所見は，予後不良の要因を示す転移様相であることから考えても，頸部郭清術の時期が予後を左右する大きな要因となり得ることを示す所見と考えられた．

以上，研究成績に示したように，原発巣の組織学的悪性度が転移形成に高い確率で関与していることから，N-O症例の治療法選択決定に際し，組織学的悪性度は極めて確率の高い客観的診断基準となり得ることが示唆された．

5　要　　約

N-Oの口腔扁平上皮癌一次症例141例を対象に，その中の潜在性頸部リンパ節転移例の特徴を明らかにする目的で，転移と関連する臨床，組織学的所見についてretrospectiveな検討を行った．さらに，これらの臨床，組織学的所見の転移関連因子を計量的に解析し，潜在性転移の予測性を求め，次の結果を得た．

1.　潜在性リンパ節転移（PN＋）の頻度は18.4％(26/141)で，このPN＋症例26例と経過観察期間中に転移を認めないN-115例の5年累積生存率は，それぞれ44.1％，93.7％で，両者間に0.1％以下の危険率で有意差を認めた．

2.　組織学的悪性度が10点以上の症例は10点未満の症例に比べ，推計学的に有意に転移陽性例が多く，特に，14点以上の高悪性度例では陽性率76.9％と著しく高値であった．

3.　N-O郭清例と後発転移例の頸部リンパ節の転移様相では，後発転移例が転移リンパ節3個以上で，30mm以上の大きいリンパ節が多く，さらに節外型を示す症例が多く認められた．

4. 頸部リンパ節転移の有無と原発巣の臨床，組織学的所見との関係について，数量化理論第II類による計量的解析では，潜在性リンパ節転移の有無に寄与する最も大きな転移関連因子は浸潤様式であり，次いで原発部位，腫瘍の大きさ，分化度の順であった．

5. 転移関連因子の判別分析を行ない90.1％の的中率で潜在性リンパ節転移の予測が可能であった．

6. 潜在性頸部リンパ節転移を有する症例の臨床的特徴は，舌，口底で腫瘍径が3 cm以上，内向型であり，組織学的にはMS 10点以上，低分化型，核分裂像：多，浸潤様式4C・4D型であった．

以上のごとく，部位では舌，口底，臨床所見では大きさと内向発育型，組織学的には高悪性度の所見が転移形成に高い確率で関与していることから，これらの所見は潜在性リンパ節転移症例の治療法選択の客観的診断基準を設定する上で有用な所見となり得ることが示唆された．

稿を終えるにあたり，本研究に際して種々御協力をいただきました教室員各位に深謝いたします。

本論文の要旨は，第45回日本口腔科学会総会(1991年5月，京都)，第15回日本頭頸部腫瘍学会総会(1991年6月，東京)，第11回日本口腔腫瘍学会総会(1993年1月，新潟）において発表した．

本研究の一部は，昭和62年度文部省科学研究費補助金（奨励研究A，課題番号62771714）により行なわれた．

文　献

1. Mendelson BC, Hodgkinson DJ, Woods JE. Cancer of the oral cavity. Surg Clin North Am 1977, 57: 585-596.
2. O'Brien CJ, Urist MM. Current status of neck dissection in the management of squamous carcinoma of head and neck. Aust N Z J Surg 1987, 57: 501-509.
3. Ho CM, Lam KH, Wei WI, Lau SK, Lam LK. Occult lymph node metastasis in small oral tongue cancer. Head Neck Surg 1992, 14: 359-363.
4. 岡本　学，大関　悟，平河孝憲，原　広子，田代英雄：口腔癌における頸部郭清術施行例の検討一頸部リンパ節転移様相と予後一．日口外誌 1985, 31: 158-166.
5. Leipzig B, Hokanson JA. Treatment of cervical lymph nodes in carcinoma of the tongue. Head Neck Surg 1982, 5: 3-9.
6. Vandenbrouck 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. Cancer 1980, 46: 386-390.
7. Cunningham MJ, Johnson JT, Myers EN, Schramm VL Jr, Thearle PB. Cervical lymph node metastasis after local excision of early squamous cell carcinoma of the oral cavity. Am J Surg 1986, 152: 361-366.
8. Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. Rationale for elective modified neck dissection. Head Neck Surg 1988, 10: 160-167.
9. Khafif RA, Gelbfish GA, Tepper P, Attie JN. Elective radical neck dissection in epidermoid cancer of the head and neck. Cancer 1991, 67: 67-71.
10. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. Cancer 1990, 66: 109-113.
11. Friedman M, Mafee MF, Pacella BL Jr, Strorigl TL, Dew LL, Toriumi DM. Rationale for elective neck dissection in 1990. Laryngoscope 1990, 100: 54-59.
12. 石井純一，天笠光雄，篠塚恵造，塩田重利，立花忠夫．口腔癌頸部転移リンパ節の超音波およびCTによる診断　日癌治誌 1990, 25: 2526-2532.
13. 渋谷　均．画像診断の限界．頭頸部腫瘍 1992, 16: 23-27.
14. Jakobsson PÅ, Eneroth CM, Killander D, Moberger G, Mårtensson B. Histological classification and grading of malignancy in cancer of the larynx. Acta Radiol 1973, 12: 1-8.
15. Willén R, Nathanson A, Moberger G. Anneroth G. Squamous cell carcinoma of the gingiva. Acta Otolaryngol 1975, 79: 146-154.
16. Zätterström UK, Wennerberg J, Ewers SB, Willén R, Attewell R. Prognostic factors in head and neck cancer: Histologic grading, DNA ploidy, and nodal status. Head Neck 1991, 13: 477-487.
17. Spiro RH, Spiro JD, Strong EW. Surgical approach to squamous carcinoma confined to the tongue and the floor of the mouth. Head Neck Surg 1986, 9: 27-31.
18. Rasgon BM, Cruz RM, Hilsinger RL, Sawicki JE. Relation of lymph-node meatstasis to histopathologic appearance in oral cavity and oro-

pharyngeal carcinoma: A case series and literature review. Laryngoscope 1989, 99: 1100-1110.

19. Mohit-Tabatabai MA, Sobel HJ, Rush BF, Mashberg A. Relation of thickness of floor of mouth stage I and II cancers to regional metastasis. Am J Surg 1986, 152: 351-353.
20. Nathanson A, Ågren K, Biörklund A, Lind MG, Andreason L, Anniko M, Freijd A, Lejdeborn L, Kinman S, Köling A, Lindström J, Novik A, Olofsson J, Pettersson KL. Evaluation of some prognostic factors in small squamous cell carcinoma of the mobile tongue: A multicenter study in sweden. Head Neck 1989, 11: 387-392
21. 熊谷茂宏，岩井正行．口腔扁平上皮癌の細胞動態に関する研究―顕微蛍光測光法と ^{3}H-thymidine オートラジオグラフィーの併用による解析―　札幌医誌 1985, 54: 517-530.
22. 平塚博義，今村正克．舌癌組織内浸潤リンパ球亜群の免疫組織学的解析とその臨床的意義　札幌医誌 1983, 52: 143-160.
23. 京極順二，小田島哲世．舌癌の術前化学療法効果に関する臨床病理学的検討―特に腫瘍縮小効果と組織学的効果との関連性について―　札幌医誌 1989, 58: 317-329.
24. 小浜源郁．舌癌―診断と外科療法．日口外誌 1989, 35: 1710-1714.
25. 立花忠夫．口腔領域扁平上皮癌の頸部リンパ節転移に関する臨床的ならびに病理組織学的研究．口病誌 1985, 52: 513-536.
26. 駒沢　勉．数量化理論とデータ処理．東京，朝倉書店，1987, 10-88.
27. 小野　勇，鷲津邦雄，海老原　敏，今野董夫，吉田肇，斉藤裕夫，竹田千里，松浦　鎮．舌癌治療における頸部郭清術の評価．癌の臨床 1980, 26: 123-130.
28. 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 1988, 34: 2209-2215.
29. 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 1983, 51: 2175-2180.
30. 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: 938-947.
31. 山本悦秀，宮川　明，砂川　元，小浜源郁．口腔粘膜癌の所属リンパ節内浸潤増殖像に関する研究―特に原発巣の腫瘍の浸潤様式との関連について―．日口外誌 1984, 30: 1824-1833.
32. 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 1989, 35: 815-824.
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 1983, 29: 1555-1561.
34. Okamoto M, Ozeki S, Watanabe T, Iida Y, Tashiro H. Cervical lymph node metastasis in carcinoma of the tongue. J Cranio-Max-Fac Surg 1988, 16: 31-34.

別刷請求先：
(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目
札幌医科大学口腔外科学講座　宮川　明