

上顎歯肉癌のリンパ節転移に関する臨床病理学的検討

宮澤裕一郎, 小川 淳, 福田 喜安, 關 聖太郎,
小原 亜希, 水城 春美, 佐藤 方信*

岩手医科大学歯学部口腔外科学第一講座

(主任: 水城 春美 教授)

同口腔病理学講座*

(主任: 佐藤 方信 教授)

(受付: 2003年2月28日)

(受理: 2003年3月17日)

Abstract : We analyzed clinicopathologically patients with upper gingival carcinoma, especially those with cervical lymph node metastasis.

This study included 35 patients who had undergone treatment for upper gingival carcinoma from 1975 to 2001. Clinically suspected node positive (N(+)) cases were appeared in 7 of the cases (20.0%). The TNM classification (UICC) was T4N1 and T4N2 in 3 each patients, with all patients classified as M0. Histopathologically confirmed node positive (pN(+)) cases appeared in 4 of 7 N(+) cases and 4 cases of secondary metastasis, for a total of 8 cases. A high prevalence of pN(+) cases were found among the endophytic, and 4 C types. Regarding treatment modality, preoperative chemotherapy was administered to 30 of the cases. Chemotherapy was administered intra-venously in 8 cases and intra-arterially in 13 cases. Among patients treated intra-venously, there were no cases demonstrating neck metastasis; however, among those treated intra-arterially, there was secondary metastasis in 3 cases. The 5-year cumulative survival rate was 81.3% overall and 62.5% among the pN(+) cases. Uncontrolled sites in pN(+) cases consisted of cervical lymph node metastasis in one case, and distant metastasis in another case.

Key words : squamous cell carcinoma (扁平上皮癌), upper gingiva (上顎歯肉), cervical lymph node metastasis (頸部リンパ節転移), clinicopathological study (臨床病理学的検討)

緒 言

上顎歯肉癌は原発巣と頸部転移巣との一塊切除が困難なため、予防的頸部郭清の適応など、頸部転移の取り扱いについては一定の見解が得られていない^{1,2)}。われわれは、上顎歯肉癌の病態と治療、とくに頸部リンパ節転移との関連について臨床病理学的に検討を行った。

対象および方法

1978年から2001年までの24年間に当科で根治的に治療した上顎歯肉扁平上皮癌一次症例35症

例を対象とした。これらの症例の性別は男性が14症例、女性が21症例、平均年齢は67.9歳(39歳~86歳)であった。

TNM分類(1997年, UICC)³⁾では、T1が4症例、T2が4症例、T3が5症例、T4が22症例で、N0が28症例、N1が3症例、N2が4症例で、全症例M0であった。

一次治療は、時期によって治療方針の変更や使用薬剤の違いはあったが、基本的には抗癌剤の動脈内投与または静脈内投与と放射線照射を同時併用した術前治療後に手術を行った。化学療法の内訳は、シスプラチンやカルボプラチン

などの白金製剤を用いた多剤併用、ペプロマイシンの単独投与、5-FU およびその誘導体の投与などであった。放射線治療は⁶⁰Co またはリニアクを線源として12Gy から40Gy (平均27.5 Gy) の外照射を行った。

初診時に臨床的に頸部転移がみられた (N(+)) 症例は35症例中7症例 (20.0%) で、頸部転移がみられなかった (N(-)) 症例は28症例 (80.0%) であった。初回手術時に頸部郭清を施行した症例は N1, N2 の7症例と、N0 の1症例の計8症例で、このうち4症例が組織学的転移陽性 (pN(+)) 症例であった。ここでは上顎歯肉癌のリンパ節転移動態を解析するために楠川ら¹⁾に従って、N(-)28症例で頸部後発転移がみられた4症例を加えて、35症例中 pN(+)¹⁾は8症例 (22.9%) として検討した。後発転移は一次治療後1か月から48か月 (平均16.5か月) の間に認められた。なお、後発転移とはN(-)症例において、原発巣が一次治療により制御された後、経過観察中に認められた頸部リンパ節転移と定義した。また、N(+)¹⁾7症例のうち組織学的に頸部転移のなかった pN(-)¹⁾3症例と、N(-)¹⁾28症例のうち後発転移のなかった24症例の合計27症例を頸部転移陰性 (N(-)) 症例として検討を行った (Table 1)。

検討項目は臨床視診型、腫瘍発生部位、組織学的分化度、浸潤様式¹⁾、病期別の治療内容、術前化学療法¹⁾の投与経路と頸部リンパ節転移との関係、組織学的転移陽性リンパ節および部位と数、被膜外浸潤、非制御部位、疾患特異的5年累積生存率であった。臨床視診型は外向型、内向型、表在型の3型に分類した。なお、表在型は、周囲硬結を伴わない紅斑あるいは白斑病変とした¹⁾。また、腫瘍の発生部位は犬歯遠心部を

Table 1. Frequency of cervical lymph node metastasis

Number of cases with lymph node metastasis		
Clinically ascertained N (%)	Histologically confirmed pN (+) (%)	
Positive node (+) 7 (20.0)	4 (57.1)	
Negative node (-) 28 (80.0)	4 (14.2)	
Total 35	8 (22.9)	

Table 2. TNM classification of patients with upper gingival carcinoma

T category	N category				Total	pN(+)	(%)
	0	1	2	3			
1	4	0	0	0	4	1	(25.0)
2	4	0	0	0	4	1	(25.0)
3	4	0	1	0	5	0	(0)
4	16	3	3	0	22	6	(27.3)
Total	28	3	4	0	35	8	(22.9)

基準にそれより前の前方型、犬歯から後方の後方型に分類し、両方に及んだものは後方型とした。また、疾患特異的累積生存率は、死亡日あるいは最終生存確認日までをKaplan-Meier法³⁾により算定し、群間の有意差判定には一般化Wilcoxon検定を使用した。

結 果

T分類と頸部リンパ節転移との関係では、N(+)¹⁾7症例において、T1、T2症例はみられず、T3が1症例、T4が6症例であった。また、pN(+)¹⁾8症例では、T1、T2では後発転移が各1症例で、T4では初発転移が4症例、後発転移が2症例に認められた (Table 2)。

臨床視診型別の症例数では外向型が21症例 (60.0%)、また、発生部位では後方型が31症例 (88.6%) と多かった。pN(+)¹⁾症例は内向型9症例中3症例 (33.3%)、後方型31症例中6症例

Clinicopathological study of cervical lymph node metastasis in upper gingival carcinoma

Yuichiro MIYASAWA, Atsushi OGAWA, Yoshiyasu FUKUTA, Shotaro SEKI, Aki OBARA,

Harumi MIZUKI, Masanobu SATOH*

First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Iwate Medical University

*Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Iwate Medical University

1-3-27 Chuo-dori, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

Table 3. Growth pattern and location of the upper gingival carcinoma

Growth pattern	No. of cases	Location		Number of pN (+) (%)	
		Anterior	Posterior		
Superficial	5	0 (0)	5 (1)	1	(20.0)
Exophytic	21	2 (1)	19 (3)	4	(19.0)
Endophytic	9	2 (1)	7 (2)	3	(33.3)
Total	35	4 (2)	31 (6)	8	(22.9)

(): Number of pN (+) cases

Table 4. Histological grade and invasion mode of the upper gingival carcinoma

Mode of invasion	Number of cases	Histological grade			Number of pN (+) (%)	
		I	II	III		
1	5	5 (1)	0	0	1	(20.0)
2	11	8 (1)	3	0	1	(9.1)
3	10	7 (1)	2	1 (1)	2	(20.0)
4C	4	3 (3)	1	0	3	(75.0)
4D	1	0	1	0	0	(0)
Unknown	4	4 (1)	0	0	1	(25.0)
Total	35	27 (7)	7	1 (1)	8	(22.9)

(): Number of pN (+) cases

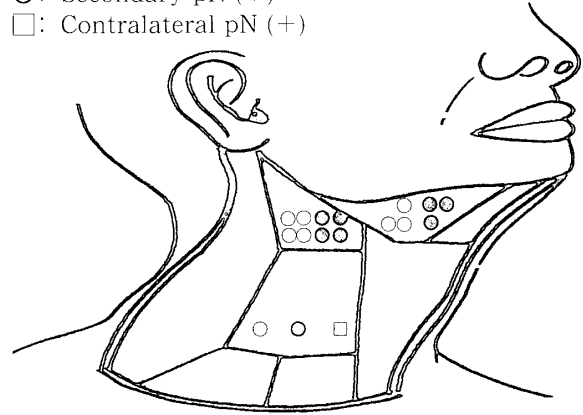
(19.4%) にみられた。なお、前方型では4症例中2症例がpN(+)症例であった (Table 3)。

組織学的分化度別の症例数では、高分化型が多く、対象35症例中27症例 (77.1%) を占め、このうちpN(+)は7症例 (25.9%) であった。浸潤様式別では2型が35症例中11症例 (31.4%)、3型が10症例 (28.6%) と多かった。pN(+)症例は特に4C型での頻度が高く、4症例中3症例 (75.0%) で組織学的転移が認められた (Table 4)。

pN(+)8症例における頸部リンパ節転移陽性部位は (Fig. 1) (図は文献⁶⁾より引用), 患側では顎下リンパ節が3症例3個で, 上内深頸リンパ節が3症例4個, 中内深頸リンパ節1症例1個であった。また, 反対側では中内深頸リンパ節が1症例1個であった。一次治療終了後の頸部後発転移は患側の顎下リンパ節が3症例3個, 上内深頸リンパ節が3症例4個, 中内深頸リンパ節が1症例1個であった。転移部位としては初発転移, 後発転移ともに, 顎下リンパ節, 上内深頸リンパ節に多かった。また, 被膜外浸潤は初発転移の1症例1個, 後発転移の2症例2個, 計3症例3個で, すべて顎下リンパ節に

Fig. 1. Location of pathologically confirmed cervical lymph node metastasis of upper gingival carcinoma

- : Primary pN (+)
- ◐: Secondary pN (+)
- ◻: Contralateral pN (+)

**Table 5.** Treatment modality and cervical lymph node metastasis

Treatment modality	Number of cases	Stage			Number of pN (+) (%)	
		I + II	III	IV		
SuT	4	3 (1)	1	0	1	(25.0)
ChT→SuT	5	1	2	2	0	(0)
ChT+RaT→SuT	25	3 (1)	1	21 (6)	7	(28.0)
ChT+RaT	1	0	0	1	0	(0)
Total	35	7 (2)	4	24 (6)	8	(22.9)

SuT : Surgery. ChT : Chemotherapy.

RaT : Radiation

(): Number of pN (+) cases

認められた。頸部再発は肩甲舌骨筋上頸部郭清を行った2か月後に副神経リンパ節に再発した1症例と, 全頸部郭清3か月後に副咽頭間隙に再発した1症例にみられ, うち副神経リンパ節再発例は再手術により制御されたが, 副咽頭間隙再発例は頸部リンパ節転移の非制御により死亡した。

病期別の治療法では, 手術単独はStage I, IIの早期例が多く, うちpN(+)症例はT1症例で後発転移をきたした1症例のみであった。StageIVの進展例では術前化学療法および放射線療法を施行した症例が24症例中21症例と多く, うち6症例に頸部リンパ節転移が認められた (Table 5)。

術前化学療法における抗癌剤の投与経路と頸部リンパ節転移の関係では, 全身投与である静

Table 6. Cervical lymph node metastasis and mode of chemotherapy

Mode of chemotherapy	N (-)	Primary pN (+)	Secondary pN (+)
IV	7	1	0
IA	11	2	3
OA	6	1	0
Total	24	4	3

IV : intra-venous IA : intra-artery

OA : oral administration

N : lymph node metastasis

Table 7. Lymph node metastasis and uncontrolled site of the patients with upper gingival carcinoma

Uncontrolled site	Number of cases		Total
	N (-)	pN (+)	
Primary lesion	3	0	3
Cervical lymph node metastasis	0	1	1
Distant metastasis	0	1	1
Total	3	2	5

N (-) : No lymph node metastasis

脈内投与の7症例には後発転移を認めなかったが、動脈内投与の11症例中3症例に頸部後発転移が認められた。また、頸部郭清後の頸部再発2症例と遠隔転移1症例はいずれも動脈内投与例であった (Table 6)。

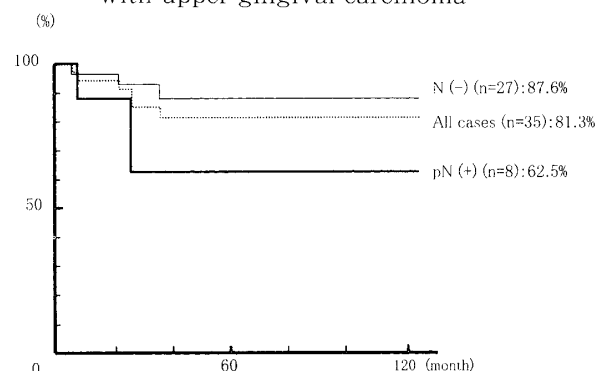
上顎歯肉癌が原因で死の転帰をたどった症例は35症例中5症例であり、N(-)では原発巣が3症例で、pN(+)症例では、頸部リンパ節転移が1症例、また、脊椎への遠隔転移が1症例であった (Table 7)。

5年累積生存率は、上顎歯肉癌全体が81.3%であった。頸部転移の有無では、N(-)症例の87.6%に対し、pN(+)症例では62.5%と低いものであった ($p=0.48$) (Fig. 2)。

考 察

上顎歯肉癌の頸部リンパ節転移頻度は14.8%¹⁾~37.5%²⁾であり、中嶋ら²⁾は、臨床的な頸部リンパ節転移陽性は30.2%、また後発頸部リンパ節転移を含めた病理組織学的な転移率は37.5%と報告している。本研究での頸部転移率は、初診時が11.4%、後発転移を含めた場合で

Fig. 2. Cumulative survival rate of the patients with upper gingival carcinoma



は22.9%で、既報告とほぼ同様の結果であった。

上顎歯肉癌の頸部リンパ節転移は臨床視診型、発生部位と相関し、とくに内向型、後方型での転移率が高いことが報告されているが¹⁾、本研究ではこのような差を認めるには至らなかった。病理組織学的因子では、分化度の低いもの、浸潤様式の高度なものほど転移率が高いとされている^{1,8)}。本研究では分化度での差はなかったが、浸潤様式では4C型4症例中3症例に組織学的転移が認められた。

上顎歯肉癌における予防的頸部郭清術の適応については否定的な見解が多い。これに対し、鄭ら⁹⁾は、とくにT4症例では原発巣手術と同時に予防郭清を行う必要性があることを報告している。しかし、本研究では、T分類別の頸部転移率に差はなく、T1、T2症例においても後発転移がみられたことから、T分類のみで予防郭清の適応を決定するのは不可能であるものと推察された。

上顎歯肉癌の頸部リンパ節転移部位は、初発転移、頸部後発転移ともに顎下リンパ節、上内深頸リンパ節に多かった。文献的にも上顎歯肉癌の後発転移では顎下リンパ節、上内深頸リンパ節への転移が多いと報告されている²⁾。この理由として、顎下リンパ節と比較すると、上内深頸リンパ節は臨床的に転移の確信が得られ難いため、転移が疑われても経過観察が行われることが多いことが考えられた。その他、上顎歯肉癌では副咽頭リンパ節、咽頭後リンパ節、頬リンパ節など、通常の郭清範囲外への転移が認められる¹⁾。本研究では副咽頭間隙での再発が

1 症例みられたことから, 頸部リンパ節転移の取り扱いには, 術前, 術後ともに上顎歯肉における複雑なリンパ流¹⁾を考慮した対応が必要と思われた。

われわれの以前の報告¹⁰⁾では, 上顎歯肉癌全体の5年生存率は49.7%で, とくに頸部転移例では33.3%と低いものであった。これに対し, 本研究での5年生存率は上顎歯肉癌全体が81.3%, pN(+)においても62.5%と比較的良好な成績であった。以前は上顎歯肉癌に対し上顎洞癌の治療に準じた, いわゆる三者併用療法を行っていたが, 最近の症例では進展例に対しても手術単独あるいは化学療法後の手術のみを行う場合が多い。野口⁷⁾も手術を主体とした上顎歯肉癌の治療では, 術前化学療法が治療成績の向上に有効であったことを報告している。また, われわれの術前化学療法施行例では, 静脈内投与例には後発転移がみられず, 動脈内投与例では頸部後発転移や頸部再発が高い割合で認められたことは興味深い。上顎歯肉癌では静脈内投与による化学療法が micrometastasis を防止できる可能性が示唆され, 今後検討を要する点である。

ま と め

1978年から2001年までの24年間に岩手医科大学歯学部第一口腔外科で治療した上顎歯肉癌35症例の頸部リンパ節転移について検討し, 以下の結果を得た。

1. 上顎歯肉癌35症例中, pN(+) 症例は8症例(22.9%)であった。その内訳は, 初発転移が4症例と, 一次治療後に頸部リンパ節転移をきたした後発転移が4症例であった。また, 反対側転移が1症例に認められた。
2. 頸部リンパ節転移部位は, 初発転移, 後発転移ともに顎下リンパ節, 上内深頸リンパ節に多かった。
3. 5年累積生存率は上顎歯肉癌全体で81.3%, pN(+) 症例で62.5%で, pN(+) 症例の非制御部位は頸部リンパ節が1症例,

遠隔転移が1症例であった。

本論文の要旨は, 岩手医科大学歯学会第28回総会(平成14年12月7日, 盛岡市)において口演発表した。

稿を終えるに臨み, ご懇切なる指導を賜りました口腔外科学第一講座 工藤啓吾前教授に深謝致します。

文 献

- 1) 楠川仁悟, 亀山忠光: 上顎歯肉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学的検討, 口腔腫瘍, 10: 121-127, 1998.
- 2) 中嶋正博, 森田章介, 松本晃一, 小川文也, 仁木寛, 有家 巧, 角熊雅彦, 堀井活子, 榊 敏男, 覚道健治, 清水谷公成: 上顎歯肉扁平上皮癌40例の臨床病理学的検討, 口腔腫瘍, 11: 169-176, 1999.
- 3) Sobin, L. H., and Wittekind, C. H.: TNM classification of malignant tumors, 5th ed, New York, Willey-Liss, 1997.
- 4) Yamamoto, E., Kohama, G., Sunakawa, H., Iwai, M., and Hiratsuka, H.: Mode of invasion, bleomycin sensitivity, and clinical course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 51: 2175-2180, 1983.
- 5) Kaplan, E. S., and Meier, P.: Non-parametric estimations from incomplete observations. *Am. Stat. Assoc. J.* 34: 457-482, 1958.
- 6) 日本頭頸部腫瘍学会編: 頭頸部癌取り扱い規約, 改訂第3版, 金原出版, 東京, 4-5, 2001.
- 7) 野口 誠, 久保田裕美, 木戸幸恵, 関口 隆, 田中信幸, 小浜源郁: 上顎歯肉癌の術前化学療法と外科治療成績, 口腔腫瘍, 9: 307-313, 1997.
- 8) 森山知是, 中澤光博, 岩井聡一, 片桐 渉, 北川泰司, 大林茂樹, 梅原一成, 松本 憲: 口腔領域扁平上皮癌患者の転移に関する臨床統計的検討, 第2報: 一次治療後の後発転移症例の検討, 口科誌, 50: 207-217, 2001.
- 9) 鄭 漢忠, 北田秀昭, 榊原典幸, 山下知巳, 牧野修治郎, 佐藤 明, 野谷健一, 福田 博, 中村博行, 喜田正孝: 上顎歯肉扁平上皮癌の治療成績, 口腔腫瘍, 8: 136-142, 1996.
- 10) 工藤啓吾, 上村信博, 遠藤光宏, 瀬川 清, 佐藤友美, 佐藤健一, 福田喜安, 横田光正, 藤岡幸雄: 上顎癌に対するいわゆる三者併用療法の成績に関する検討, 日口外誌, 36: 337-342, 1990.