

口腔扁平上皮癌の腫瘍間質リンパ管に関する研究および臨床統計学的検討

日本大学大学院松戸歯学研究科歯学専攻

飯塚 普子

(指導：小宮 正道 教授)

## 目次

概要	・・・・・・・・・1
----	------------

### 第1章

緒言	・・・・・・・・・4
対象および方法	・・・・・・・・・5
結果	・・・・・・・・・8
考察	・・・・・・・・・10
結論	・・・・・・・・・13

### 第2章

緒言	・・・・・・・・・20
対象および方法	・・・・・・・・・21
結果	・・・・・・・・・22
考察	・・・・・・・・・25
結論	・・・・・・・・・29

総括	・・・・・・・・・35
----	-------------

参考文献	・・・・・・・・・36
------	-------------

参考論文	・・・・・・・・・43
------	-------------

## 概要

口腔扁平上皮癌(oral squamous cell carcinoma : 以下 OSCC)はリンパ行性に、特に所属リンパ節である頸部リンパ節に転移することが多い。OSCC の予後を左右する頸部リンパ節転移に関わる因子の発見が、治療方針の決定や予後予測の参考になり、口腔外科臨床に大きく貢献することが考えられる。

リンパ行性転移は腫瘍組織に分布するリンパ管と密接に関連すると考えられているが、その詳細なメカニズムには不明な点が多い。そこで本研究の第1章では、舌癌の腫瘍間質におけるリンパ管の形態計量学的解析を行なった。

2003年11月～2016年3月の間に、日本大学松戸歯学部附属病院にて、舌部分切除と頸部郭清術を施行した13例(転移群：7例、非転移群：6例)を対象とした。リンパ管の形態計量学的検索は、病理組織学的(H.E.)および免疫組織化学的(D2-40 抗体)染色を施した後、画像ソフト ImageJ(NIH)を用いて腫瘍間質におけるリンパ管面積の占有率、リンパ管面積、リンパ管形態、リンパ管数について数量化した。計測結果は、統計学的に転移群と非転移群に分けて比較検討した。腫瘍間質のリンパ管の占有率、面積、形態において、転移群と非転移群の間に統計学的に有意な差が認められた。腫瘍間質におけるリンパ管占有率の増加が起きた原因として、リンパ管数の増加とリンパ管の面積の増大が考えられる。転移群においてリンパ管の占有率が増加したが、リンパ管数に差は認められなかった。したがって、既存のリンパ管が各々伸展拡張していくことに

よりリンパ管の面積が増大したことが考えられた。伸展拡張したリンパ管においてリンパ管内皮細胞間の接着が粗になり、その間隙が腫瘍細胞の侵入しやすい環境となることで、リンパ節転移へとつながることが推察された。

第 2 章では、口腔扁平上皮癌の一次治療における第 1 章の研究結果の有用性について、日本大学松戸歯学部付属病院口腔外科の過去 10 年間の来院患者の特徴に関する臨床統計学的検討を行なった。

2006 年 4 月 1 日から 2016 年 3 月 31 日までの 10 年間に日本大学松戸歯学部付属病院口腔外科を受診し、口腔外科学講座にて治療を行った口腔扁平上皮癌症例を対象として、診断時年齢、性別、受診経路、病悩期間、原発巣の発生部位、Stage 分類(UICC に準拠)、治療法、治療成績について検討を行った。

対象症例は 110 例であり、男性 64 例(58.2%)、女性 46 例(41.8%)で男女比は 1.4 : 1 で男性に多く、平均年齢は 64.2±13.2 歳であった。受診経路は歯科診療所から紹介が 82 例(74.5%)で最も多く、一般診療所から紹介が 10 例(9.1%)、自院他科依頼が 5 例(4.6%)、がん検診が 5 例(4.6%)、直接来院が 4 例(3.6%)であった。病悩期間は 1 か月以上 3 か月未満が 48 例(43.6%)で最も多く、症状は疼痛が 45 例(40.9%)と最多で、次いで白斑が 23 例(20.9%)であった。原発巣の発生部位は舌が 59 例(53.6%)で最も多く、下顎歯肉 20 例(18.2%)、頬粘膜 12 例(10.9%)、上顎歯肉 10 例(9.1%)、口底 5 例(4.6%)、硬口蓋 4 例(3.6%)であった。T 分類は T1 が 35 例(31.8%)、T2 が 50 例(45.4%)、T3 が 6 例(5.5%)、T4 が 19 例

(17.3%) であった。N 分類では N0 が 90 例(81.8%), N1 が 12 例(10.9%), N2 が 8 例(7.3%), N3 が 0 例であった。全症例 M0 であった。Stage 分類別では, Stage I が 34 例(30.9%), Stage II が 42 例(38.2%), Stage III が 12 例(10.9%), Stage IV が 22 例(20.0%)であった。治療法は, 手術療法単独が 52 例(47.3%), 化学療法単独が 31 例(28.2%), 化学療法+手術療法が 16 例(14.5%), 化学療法+放射線療法が 7 例(6.4%), 手術療法+放射線療法が 2 例(1.8%), 放射線療法単独および手術療法+化学療法+放射線療法がそれぞれ 1 例(0.9%)であった。全症例の 5 年累積生存率(Kaplan-Meier 法で算出)は 66.2%であった。

本研究に基づく, 頸部リンパ節転移を伴う舌癌の腫瘍間質におけるリンパ管の占有率の増加に着目した病理組織診断は, 頸部リンパ節後発転移を防ぐ, 効果的で根治性の高い治療の立案につながると考えられる。

## 第1章 腫瘍間質におけるリンパ管の形態計量学的検討

### 緒言

日本人における顎口腔領域の悪性腫瘍の罹患率は、全身の悪性腫瘍のうち約1%である。頭頸部領域における口腔癌の割合は約40%を占め、病理組織学的に90%以上が扁平上皮癌であり、部位別に見ると舌癌が最も多いと報告されている<sup>1)</sup>。腫瘍の進行状態を評価する重要な因子は、原発巣の大きさ、頸部リンパ節転移、遠隔転移であり、Union for International Cancer Control の TNM 分類が治療方針の決定に用いられる。

口腔扁平上皮癌(oral squamous cell carcinoma : 以下 OSCC)はリンパ行性に、特に所属リンパ節である頸部リンパ節に転移することが多い。これまで標準化されたリンパ管に特異的な抗体がなかったため、リンパ行性転移は血行性転移と比較してあまり研究されていなかった。この標準化された抗体に関する知見が最近では増えてきており、リンパ管が頸部リンパ節転移に重要な役割を果たすことが示唆されている<sup>2)</sup>。OSCC の予後を左右する頸部リンパ節転移に関わる因子の発見は、治療方針の決定や予後予測の参考になり、口腔外科臨床に大きく貢献すると考えられる。

リンパ行性転移は腫瘍組織におけるリンパ管と密接に関連しているが、その詳細なメカニズムには不明な点が多い。そこで本研究では、舌癌の腫瘍間質におけるリンパ管の形態計量学的解析を行なった。

## 対象および方法

### 1) 対象症例および組織学的評価

本研究は日本大学松戸歯学部倫理委員会の承認を得たものである(EC-16-15-034-1号).

2003年11月～2016年3月の間に、日本大学松戸歯学部附属病院にて、病理組織学的に扁平上皮癌と診断された舌癌のうち、舌部分切除と頸部郭清術を施行した13症例を対象とした。そのうち頸部リンパ節転移が認められた7例を転移群、頸部リンパ節転移を認めなかった6例を非転移群とした。口腔癌取扱い規約<sup>3)</sup>に準拠した項目(占拠部位、原発巣の大きさ、臨床型発育様式分類、cTNM分類、cStage分類)についてカルテデータに記載されたものを分析した。

### 2) 病理組織学的検索

手術材料は10%中性緩衝ホルマリン水溶液にて固定後、通法に従ってパラフィン包埋を行い4  $\mu\text{m}$ の薄切切片を作製し、病理組織学的および免疫組織化学的検索に供した。病理組織学的染色は、ヘマトキシリン・エオジン重染色(HE染色)を行った。病理診断および免疫組織染色の判定は4名の口腔病理医によりWHOの診断基準<sup>4)</sup>に準拠して行った。病理組織学的評価項目は口腔癌取扱い規約<sup>3)</sup>に従いpTNM分類、pStage分類、組織学的悪性度、浸潤様式(YK分類<sup>5)</sup>)、深達度、リンパ管・静脈および神経侵襲とした。リンパ

管および静脈侵襲は、口腔癌取扱い規約<sup>3)</sup>に従い免疫組織化学的染色を施し、リンパ管・静脈・神経侵襲は、0(侵襲なし), 1(軽度の侵襲), 2(高度な侵襲), の3段階で評価した。

### 3) 免疫組織化学的染色

免疫組織化学的染色は、一次抗体には、monoclonal mouse anti-human Podoplanin (D2-40) antigen (Clone D2-40, IgG1, dilution 1: 50; Dako Cytomation, Glostrup, Denmark) および monoclonal mouse anti-human Actin (Smooth Muscle) (Clone 1A4, IgG2a, dilution 1: 50; Dako Cytomation, Glostrup, Denmark) を用いた。Actin抗体は、トリス緩衝溶液(pH 9.18) で5分間オートクレーブ法にて抗原賦活化処理を行った。さらに、0.5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>メタノールで内因性ペルオキシダーゼのブロッキングを10分間行なった。ChemMate Envision (Dako Cytomation, Glostrup, Denmark) を二次抗体として使用した。発色基質として DAB+ Liquid (Dako Cytomation, Glostrup, Denmark) を用い、Mayerのヘマトキシリンで対比染色を行った。コントロールとして正常舌粘膜を用いた。

### 4) リンパ管の形態計測

免疫組織化学的(D2-40抗体)染色を施した後、光学顕微鏡(4倍)で観察し、1症例につき腫瘍浸潤先端部を3視野ずつ、画像ソフトImageJ (NIH, Bethesda, MD) を用いてリンパ管密度: 腫瘍間質に対するリンパ管面積の占有率 (lymphatic vascular density: 以下LVD), リンパ管面積 (lymphatic vascular area: 以下LVA), リンパ管形態 (lymphatic vascular morphology: 以下LVM), リンパ管数について数量化した。LVDは、腫瘍間質における



D2-40陽性リンパ管領域占有率とした。LVAは、腫瘍間質におけるD2-40陽性リンパ管腔内腔の面積とした。LVMは、腫瘍間質におけるD2-40陽性リンパ管の短径とした。リンパ管数は、腫瘍間質におけるD2-40陽性リンパ管の数を計測した。

まず、浸潤先端部でのD2-40発現の高い部位を検索し、腫瘍実質に隣接する腫瘍間質を4倍で撮影し、3視野選定した。腫瘍間質に隣接する腫瘍実質領域を各画像から切り取り、これらの画像を手動追跡によってD2-40陽性リンパ管腔領域と腫瘍間質領域に分け、二値化した。

次に、二値化像からLVDおよびLVAを算出した。LVDは以下の式から算出した：

$(\text{D2-40陽性リンパ管腔領域} / \text{D2-40陽性リンパ管腔領域および腫瘍間質領域}) \times 100$

それぞれ3視野選択し、平均値を比較した。

## 5) 統計処理

転移群と非転移群の2群の比較にはMann-WhitneyのU検定、コントロールと転移群、非転移群の3群の比較にはKruskal-Wallisの検定を行った。有意水準は5%とした。統計処理には統計ソフトウェアのSPSS Statistics 20.0 (IBM, 東京) を用いた。

## 結果

### 1) 臨床病理学的所見 (Table 1)

対象症例の内訳は、転移群 (7例) 男性4例, 女性3例, 年齢は56~73歳 (平均68歳), 占拠部位は舌縁部6例, 舌下面1例, 原発巣の大きさは長径14~40mm (平均24.1mm), 短径13~30mm (平均18.4mm) であった. 非転移群 (6例) では, 男性4例, 女性2例, 年齢は52歳から71歳 (平均62.5歳), 占拠部位は舌縁5例, 舌下面1例, 原発巣の大きさは長径10~50mm (平均24.5mm), 短径10~30mm (平均16mm) であった.

臨床型発育様式分類において, 転移群は表在型2例, 外向型1例, 内向型4例, 非転移群では表在型1例, 外向型3例, 内向型2例であった. 組織学的悪性度 (Grade) においては腫瘍表層では転移群の Grade2 ; 1例を除いて, 転移群・非転移群すべての症例が Grade1 であった. しかし浸潤先端では, Grade3 が転移群において2例, 非転移群では0例であった. YK分類では YK-4C型において転移群が3例に対し, 非転移群では1例であった. 転移群では腫瘍浸潤先端での腫瘍細胞の形質変化が観察された. 深達度は転移群が中央値6.3mm, 非転移群が4.1mm と転移群の方が腫瘍細胞の垂直方向への進展が認められた. リンパ管侵襲, 静脈侵襲, 神経侵襲においても転移群と非転移群に違いがみられた. リンパ管侵襲が転移群では6例認められたのに対して, 非転移群では認めなかった. 静脈侵襲は転移群では3例認められたが, 非転移群では軽度の静脈侵

襲を認めたものが1例だけであった。神経侵襲は転移群では1例認められたが、非転移群では認められなかった。各症例の TNM 分類と Stage 分類を Table 2 に示す。

転移群と非転移群で観察された典型的病理組織像を Fig. 1 に示す。病理組織学的には、腫瘍実質において扁平上皮様腫瘍細胞の増殖を認めた。腫瘍細胞は繊維性結合組織および筋組織に侵入していた。腫瘍間質は様々な程度のリンパ球浸潤、血管拡張、浮腫、粘液変性のいずれかあるいはすべてを伴う線維性結合組織からなっていた。

## 2) リンパ管の形態計測

D2-40 抗体の免疫組織化学染色の結果を Fig. 2 に示す。D2-40 抗体陽性リンパ管を腫瘍間質に認めた。転移群のリンパ管は、非転移群よりも形態は不整で、不規則な走行で密に分布していた(Fig. 2A)。非転移群のリンパ管は比較的類円形を呈していた (Fig. 2B)。

二値化像を Fig. 3 に示す。黒色で示した領域がリンパ管、灰色で示した領域が腫瘍間質、点線で囲った白色の領域が腫瘍実質である。LVD の平均は転移群で 7.02 %、非転移群で 2.42 %であった。LVA の平均は転移群で 2314  $\mu\text{m}^2$ 、非転移群で 629  $\mu\text{m}^2$  であった。LNM の平均は転移群で 31  $\mu\text{m}$ 、非転移群で 19  $\mu\text{m}$  であった。リンパ管の総数の平均は転移群で 58 個、非転移群で 66 個であった。LVD、LVA、LVM において転移群と非転移群の間に統計学的に有意な差が認められた(Fig. 4)。

## 考察

OSCC には複数の治療選択肢が存在するにも関わらず、再発・転移の頻度が高く、5 年生存率約 50%という予後予測が報告されている<sup>6)</sup>。舌癌では潜在性頸部リンパ節転移の頻度が高く、最近の研究では潜在性頸部リンパ節転移は 20~30%と言われている<sup>7,8)</sup>。本研究では、cN0 症例 6 例のうち転移群・非転移群合わせて 4 例が pN+であった。しかし、cN0 に対して予防的頸部郭清を行うか否か統一した治療法が決まっていないのが現状である。したがって扁平上皮癌原発巣とリンパ管との関連性に関する詳細な解明が必要であると考えられる。

悪性腫瘍の転移形式には血行性、リンパ行性、接触性・播種性転移がある。血行性転移については形態学的及び分子生物学的知見が比較的多く報告されており、原発巣における血管への侵入にはじまり、血流を介して遠隔組織への定着と増殖のプロセスに関して一定の知見が得られている。一方、リンパ行性転移については、標準化された抗体がなかったため血行性転移ほどは知見が得られてこなかった。したがって OSCC でのリンパ管に関連した臨床病理学的検索は十分に行われていない。近年、リンパ管内皮に特異的マーカーが取扱い規約のリンパ管侵襲の検索に使用されている。リンパ管と血管とは解剖学的類似性を有することから、リンパ行性転移のメカニズムは血行性転移と同様であると推測されるため、本研究では、腫瘍間質のリンパ管の存在および分布を評価した。本研究で使用したモノクローナル抗体 D2-40 は 38kDa の O 結合型

膜貫通シアロ糖タンパク質であり、リンパ管の内皮細胞に特異的に発現する。

全症例において腫瘍間質にはリンパ管内皮細胞マーカーである D2-40 陽性内皮細胞による管腔構造を呈したリンパ管が存在していた。転移群ではリンパ管の形態は不整であり、管腔構造の乱れが認められた。またリンパ管侵襲を転移群 7 例中 6 例で認めた。非転移群ではリンパ管侵襲は認めず、比較的類円形の管腔構造を呈していた。

脈管の分布と疾患の関係性について、血管やリンパ管の密度及びその面積を組織標本上で測定されており、それぞれの疾患との関連が報告されている<sup>9,10</sup>。OSCC におけるリンパ管密度の上昇とリンパ節転移との関連についての報告<sup>11-13</sup>もあるが、リンパ管の形態の特徴について詳細は明らかでなかった。

リンパ管形態の異常とリンパ行性転移との関連を検索するために、本研究では腫瘍間質において LVD, LVA, LVM, リンパ管数について、転移群と非転移群において観察・比較した。そこで本研究では、腫瘍間質におけるリンパ管面積の占有率を LVD として計測し、LVD の増大とリンパ管の面積、短径、数との関連について検索した。非転移群と比較すると、転移群では腫瘍間質におけるリンパ管の占める面積が増大し、個々のリンパ管が拡張していた。

リンパ管の高密度化は上部消化管の悪性腫瘍や OSCC においてリンパ節転移と関連することが報告されている<sup>11-14</sup>。本研究で認められた腫瘍間質におけるリンパ管占有率の増加が起きた原因として、リンパ管数の増加とリンパ管の面積の増大が考えられ

る。転移群においてリンパ管の占有率が増加したが、リンパ管数に差は認められなかった。したがって、既存のリンパ管が各々伸展拡張していくことによりリンパ管の面積が増大したことが考えられた。伸展拡張したリンパ管においてリンパ管内皮細胞間の接着が粗になり、その間隙が腫瘍細胞の侵入しやすい環境となることで、リンパ節転移へとつながることが推察された。

本研究では、化学療法や放射線療法の術前治療、頸部リンパ節後発転移、および他の悪性腫瘍の病歴を除外したため少数の症例しか含まなかった。LVD が頸部リンパ節転移の独立した予測因子であるかどうかを判断するために、症例数を増やし、多変量解析を行う必要があると考える。

## 結論

頸部リンパ節転移は, OSCC の進行や予後に影響を及ぼす因子の 1 つである. 本研究から, OSCC 腫瘍間質におけるリンパ管の占有率の増加が頸部リンパ節転移につながることを示唆された.

Table 1 臨床病理学的所見

臨床所見		転移群 (7)				非転移群 (6)		
性別	男	4				4		
	女	3				2		
年齢		56-73				52-71		
	平均	68				62.5		
占拠部位	舌縁	6				5		
	舌下面	1				1		
原発巣の大きさ (mm)	長径	14-40				10-50		
	平均	24.1				24.5		
	短径	13-30				10-30		
	平均	18.4				16		
臨床型発育様式分類	表在型	2				1		
	外向型	1				3		
	内向型	4				2		
cTNM		T1 (2) T2 (4) T3 (1)				T1 (2) T2 (3) T3 (1)		
		N0 (4) N1 (1) N2b (1) N2c (1)				N0 (2) N1 (3) N2b (1)		
cStage		M0 (7)				M0 (6)		
		I (1) II (3) III (1) IVA (2)				II (2) III (3) IVA (1)		
病理所見	pTNM	T1 (2) T2 (2) T4a (3)				T1 (2) T2 (3) T3 (1)		
		N1 (1) N2a (1) N2b (4) N2c (1)				N0 (6)		
pStage		M0 (7)				M0 (6)		
		III (1) IVA (6)				I (2) II (3) III (1)		
組織学的悪性度 (Grade)	表層	1 (6) 2 (1)				1 (6)		
	浸潤先端	1 (2) 2 (3) 3 (2)				1 (5) 2 (1) 3 (0)		
YK分類		3 (4) 4C (3)				2 (1) 3 (4) 4C (1)		
	深達度 (mm)	中央値				中央値		
		6.3				4.1		
リンパ管侵襲	(D2-40)	0 (1) 1 (4) 2 (2)				0 (6) 1 (0) 2 (0)		
	静脈侵襲	(Actin)				(Actin)		
		0 (4) 1 (1) 2 (2)				0 (5) 1 (1) 2 (0)		
神経侵襲		0 (6) 1 (0) 2 (1)				0 (6) 1 (0) 2 (0)		



Table 2 各症例の TNM 分類

	cTNM	cStage	pTNM	pStage
転移群 (7)	T1N0M0	I	T1N2bM0	IVA
	T2N0M0	II	T4aN2bM0	IVA
	T2N0M0	II	T2N2aM0	IVA
	T2N0M0	II	T2N2bM0	IVA
	T1N1M0	III	T1N1M0	III
	T2N2cM0	IVA	T4aN2cM0	IVA
	T3N2bM0	IVA	T4aN2bM0	IVA
非転移群 (6)	T2N0M0	II	T1N0M0	I
	T2N0M0	II	T2N0M0	II
	T1N1M0	III	T1N0M0	I
	T1N1M0	III	T2N0M0	II
	T2N1M0	III	T2N0M0	II
	T3N2bM0	IVA	T3N0M0	III

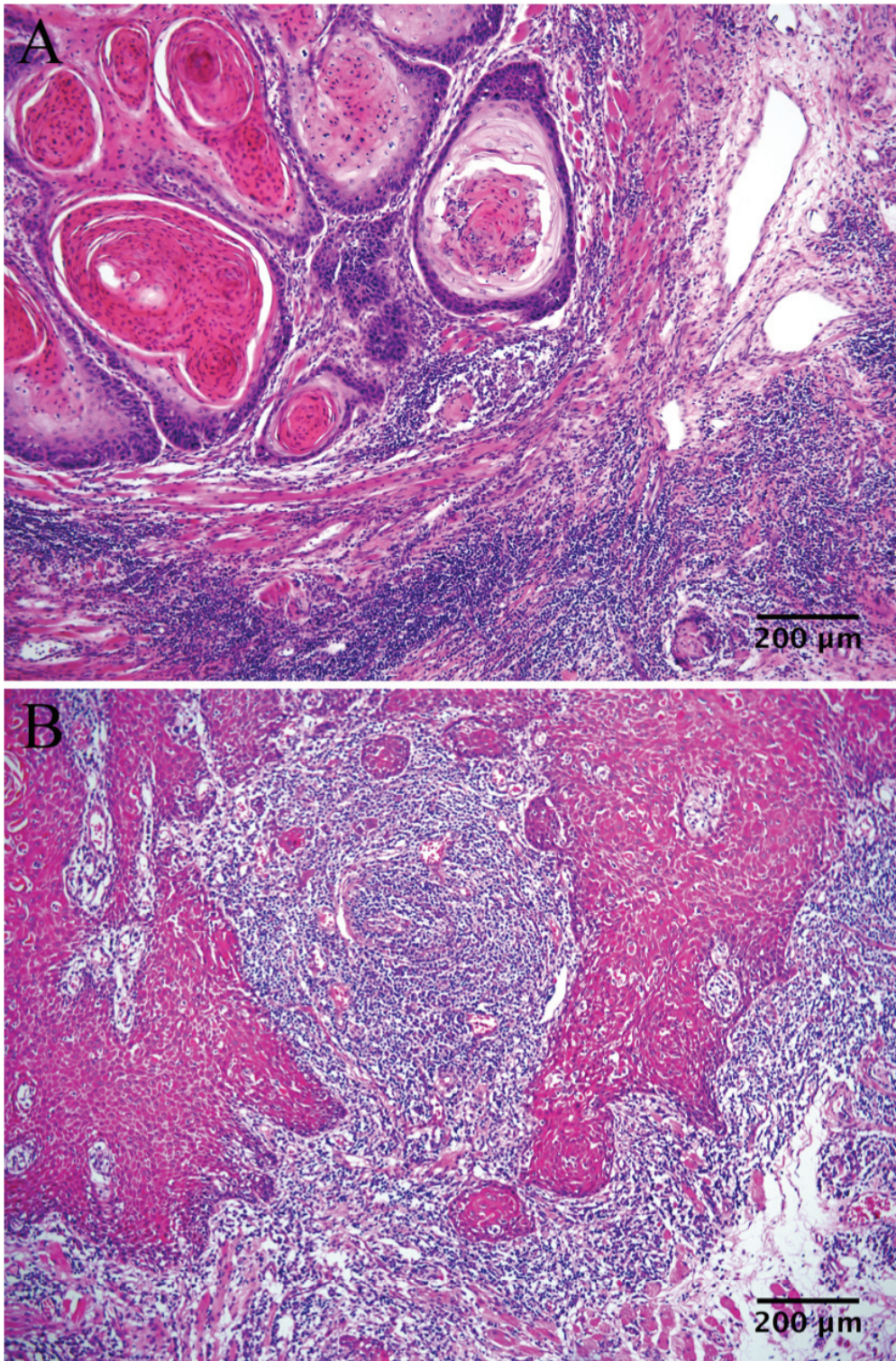


Fig. 1 Histological grade and the invasion front of the lesion (hematoxylin-eosin stain)  
(A) Metastasis group, many of the tumor clusters are forming keratin pearls (pT1N1M0).  
(B) Non-metastasis group, invading tumor clusters are decreasing in their differentiation (pT1N0M0).



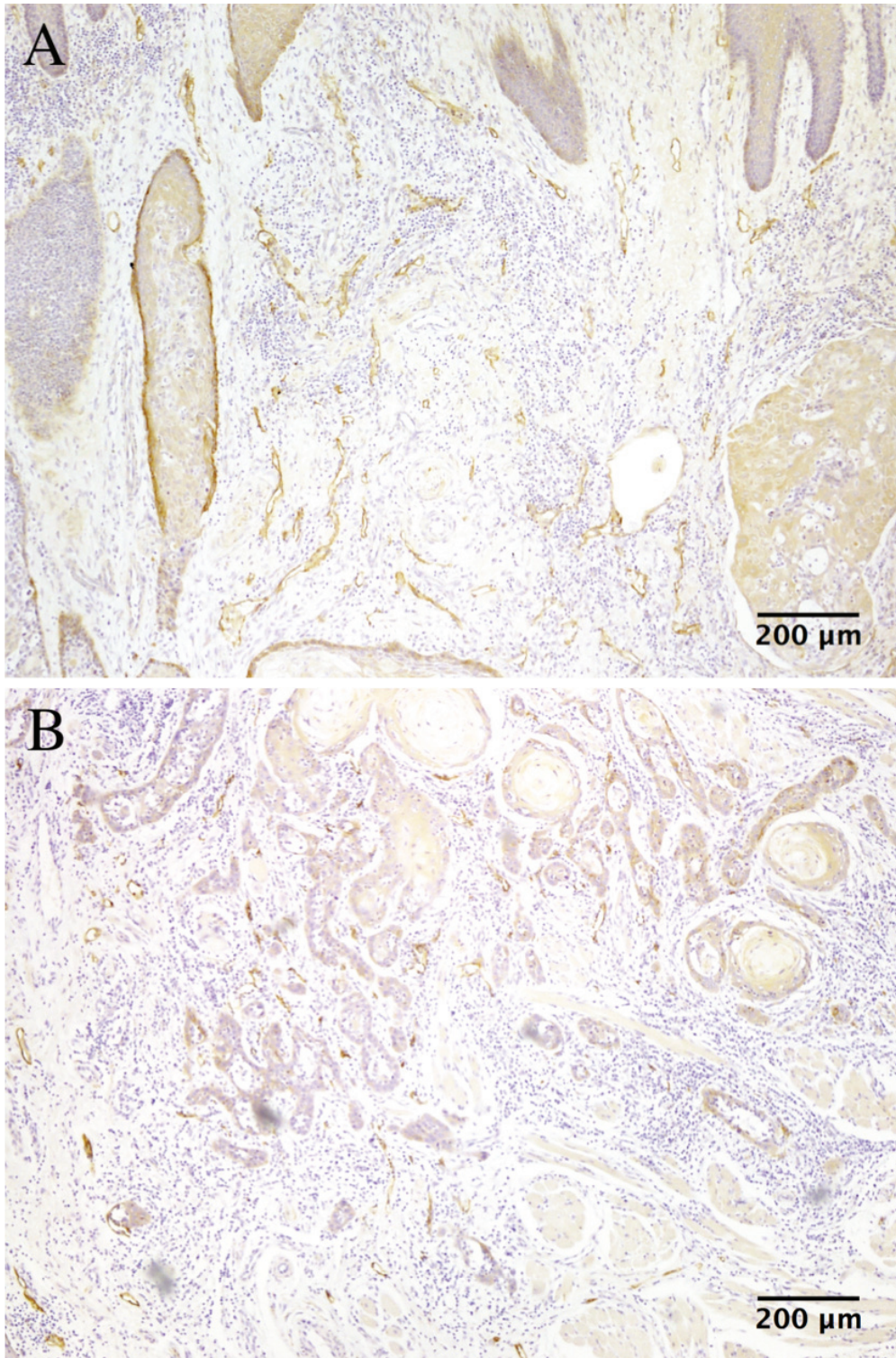


Fig. 2 Lymphatic vessels in tumor stroma (D2-40)

(A) Metastasis group, lymphatic vessels are distributed with high density with irregular running and morphology (pT1N2bM0).

(B) Non-metastasis group, the number of lymphatic vessels slightly increased (pT2N0M0).

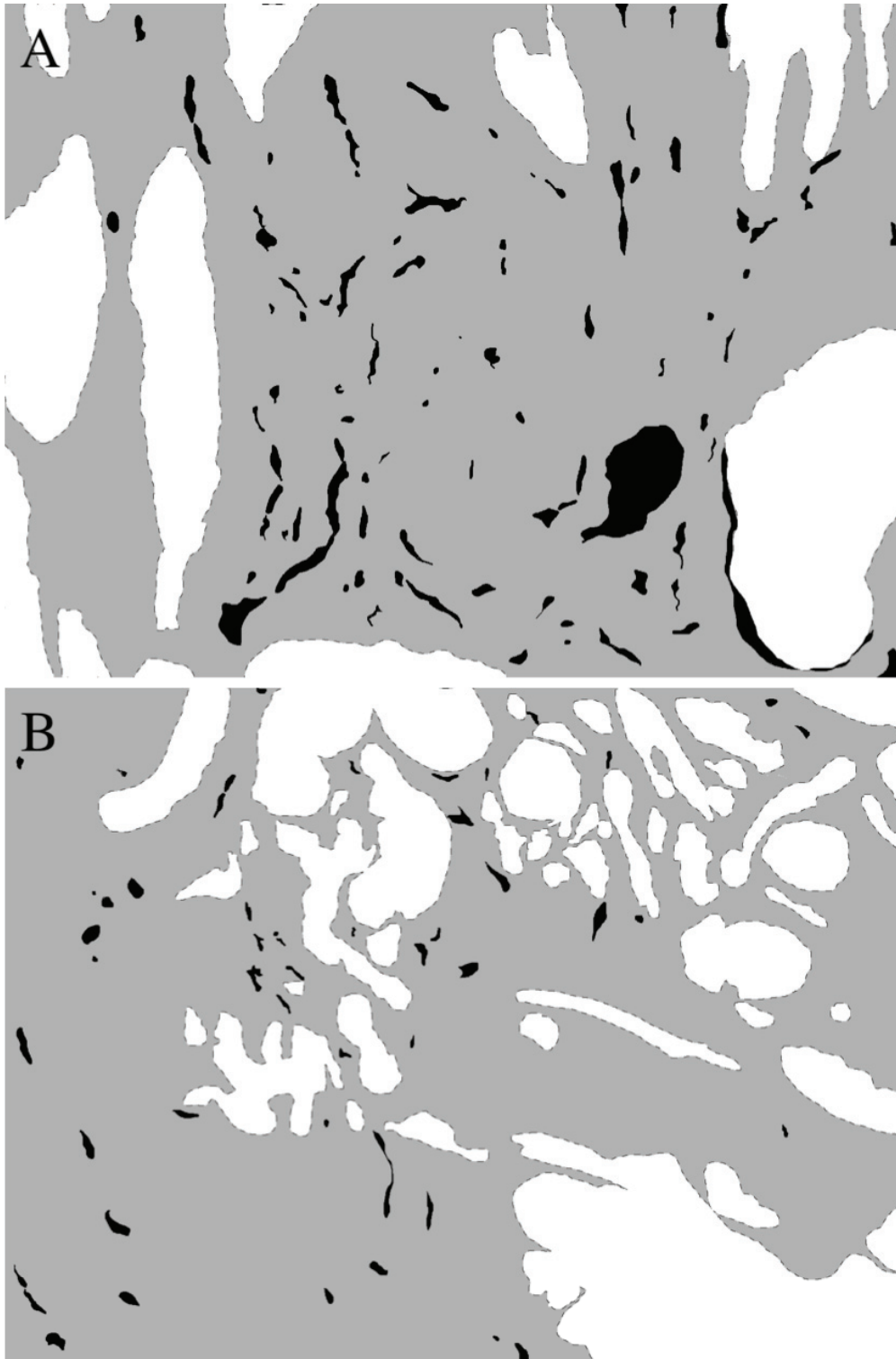


Fig. 3 Binarized image of lymphatic vessels in tumor stroma

■ Lymphatic vessel    ■ Tumor stroma    □ Tumor parenchyma

(A) Metastasis group.

(B) Non-metastasis group.

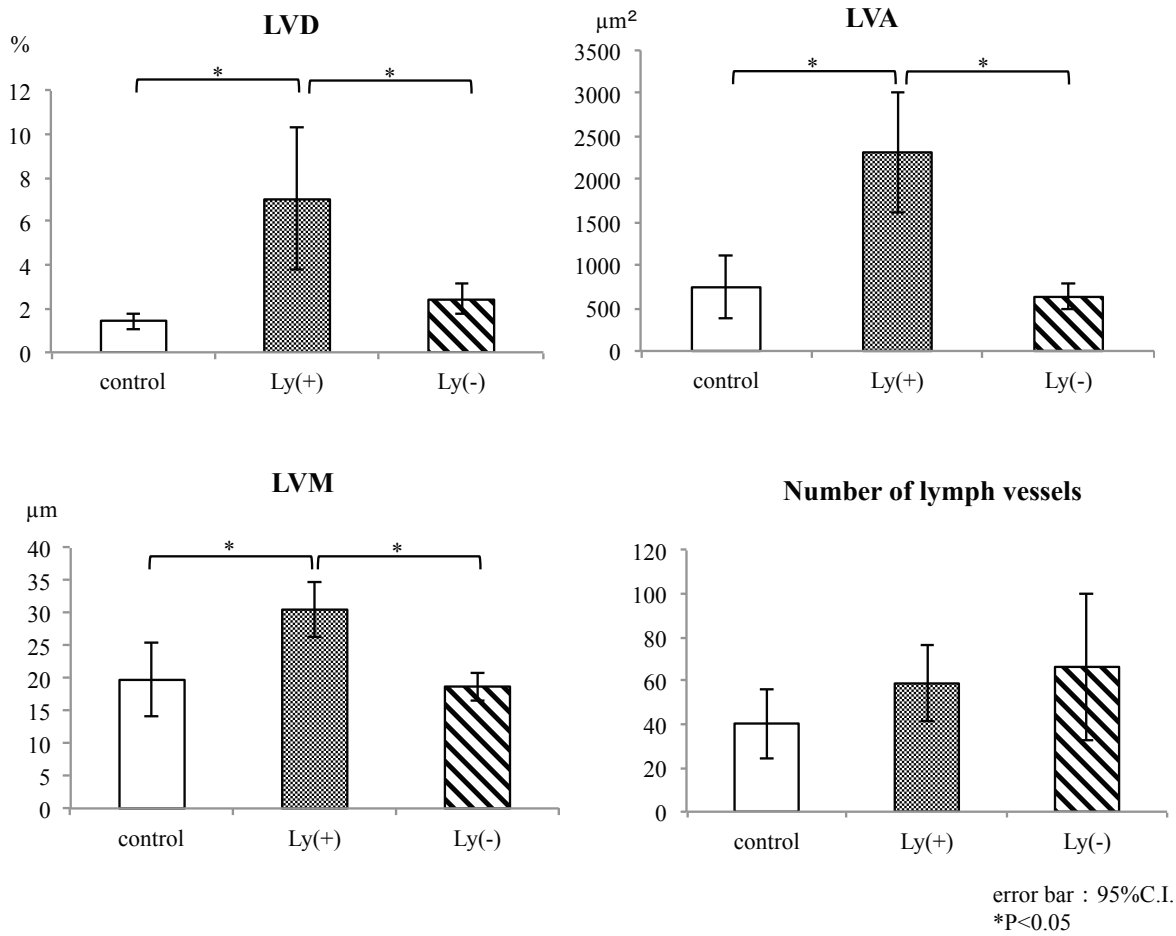


Fig. 4 Statistical analysis

There were significant differences between the metastasis and non-metastasis groups in LVD, LVA, and LVM.

Error bar : 95%C.I.

\* : Significantly different P<0.05

## 第 2 章 口腔扁平上皮癌の臨床統計学的検討

### 緒言

口腔癌は全身の悪性腫瘍の 1~2%とされているが、頭頸部癌領域においては約 40%の割合を占め、罹患者数は増加傾向にあり、病理組織学的には口腔癌の約 90%は扁平上皮癌が占める<sup>15-17)</sup>。口腔癌診療ガイドライン<sup>16)</sup>に診療アルゴリズムが設けられているが、全身状態等により症例毎に医療機関が独自の治療計画を立案せざる得ない場合が少なくない。第 2 章では日本大学松戸歯学部附属病院口腔外科で 2017 年までの過去 10 年間に一次治療を行った口腔扁平上皮癌(oral squamous cell carcinoma, 以下: OSCC)症例の特徴について臨床統計学的検討を行い、第 1 章の研究成果の有用性について検討を加えた。

## 対象および方法

2006年4月1日から2016年3月31日までの10年間に日本大学松戸歯学部附属病院口腔外科を受診し、口腔外科学講座にて治療を行ったOSCC症例を対象とした。当科を受診したOSCC 147例のうち一次治療を行った110例について、診断時年齢、性別、受診経路、病悩期間、原発巣の発生部位、Stage分類、治療法、治療成績について診療録を用いて後ろ向きに検討を行った。TNM分類とStage分類に関してはUnion for International Cancer Control (UICC) によるTNM Classification of Malignant Tumors, 8th editionを用いた。5年累積生存率の算出にはKaplan-Meier法を用い、算出に際し他病死は打ち切り例、予後不明例は死亡扱いとした。各群間の生存率の有意差検定はlog-rank検定にて行い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

なお、本研究は日本大学松戸歯学部倫理審査委員会の承認(承認番号：EC 16-028)を得て行った。



## 結果

### 1. 年齢・性別(Table 3)

患者の性別は、男性 64 例(58.2%)、女性 46 例(41.8%)で、男女比は 1.4 : 1 で男性に多い傾向であった。

診断時年齢は男性が 27 歳から 85 歳で平均年齢は 63.8±13.1 歳、女性は 27 歳から 87 歳で平均年齢は 64.9±13.5 歳であった。全体の平均年齢は 64.2±13.2 歳であった。年齢分布では 60 歳代が 40 例(36.4%)と多く、60～70 歳代の患者の割合は 70 例(63.6%)であった。

### 2. 受診経路(Table 4)

歯科診療所からの紹介が 82 例(74.5%)で最も多く、一般診療所からの紹介が 10 例(9.1%)、自院他科依頼が 5 例(4.6%)、がん検診が 5 例(4.6%)、直接来院が 4 例(3.6%)であった。

### 3. 病悩期間(Table 5)および症状(Table 6)

病悩期間は 1 か月以上 3 か月未満が 48 例(43.6%)で最も多く、3 か月以上 6 か月未満が 19 例(17.3%)、12 か月以上が 16 例(14.5%)、1 か月未満が 11 例(10.0%)であった。症状は疼痛が 45 例(40.9%)と最多で、次いで白斑が 23 例(20.9%)、潰瘍が 14 例(12.7%)、腫瘍が 6 例(5.5%)、抜歯窩治癒不全が 5 例(4.6%)、腫脹が 4 例(3.7%)であった。そのほか、違和感、ざらつき、出血などがみられた。



#### 4. 原発巣の発生部位(Table 7)

原発巣の発生部位は舌が 59 例(53.6%)で最も多く、下顎歯肉 20 例(18.2%)、頬粘膜 12 例(10.9%)、上顎歯肉 10 例(9.1%)、口底 5 例(4.6%)、硬口蓋 4 例(3.6%)であった。

#### 5. TNM 分類(Table 8)および Stage 分類(Table 9)

T 分類は T1 が 35 例(31.8%)、T2 が 50 例(45.4%)、T3 が 6 例(5.5%)、T4 が 19 例(17.3%) であり、T2 症例が最も多かった。N 分類では N0 が 90 例(81.8%)、N1 が 12 例(10.9%)、N2 が 8 例(7.3%)で N0 症例が最も多く、N3 は認められなかった。M 分類は全症例 M0 であった。

部位別の T 分類では舌、上顎歯肉、口底、頬粘膜において約半数が T2 症例であり、下顎歯肉においては 70.0%が T4 症例であった。

Stage 分類別では、Stage I が 34 例(30.9%)、Stage II が 42 例(38.2%)、Stage III が 12 例(10.9%)、Stage IV が 22 例(20.0%)であり、Stage II が最も多く認められた。

#### 6. 治療法(Table 10)

一次治療として選択された治療法は、手術療法単独が 52 例(47.3%)、化学療法単独が 31 例(28.2%)、化学療法+手術療法が 16 例(14.5%)、化学療法+放射線療法が 7 例(6.4%)、手術療法+放射線療法が 2 例(1.8%)、放射線療法単独および手術療法+化学療法+放射線療法がそれぞれ 1 例(0.9%)であった。

Stage 分類別の治療法では Stage I では手術療法単独が 26 例(76.5%)で最も多く、化学療法単独が 5 例(14.7%)、化学療法+放射線療法が 3 例(8.8%)であった。Stage II では手術

療法単独が 18 例(42.9%)で最も多く、化学療法単独が 15 例(35.7%)、化学療法＋手術療法が 6 例(14.3%)、化学療法＋放射線療法が 2 例(4.7%)、放射線療法単独が 1 例(2.4%)であった。StageⅢでは化学療法単独が 7 例(58.3%)、手術療法単独および化学療法＋手術療法がそれぞれ 2 例(16.7%)、手術療法＋放射線療法が 1 例(8.3%)であった。StageⅣでは化学療法＋手術療法が 8 例(36.4%)、手術療法単独が 6 例(27.3%)、化学療法単独が 4 例(18.2%)、化学療法＋放射線療法が 2 例(9.1%)、手術療法＋放射線療法および手術療法＋化学療法＋放射線療法がそれぞれ 1 例(4.5%)であった。

## 7. 治療成績

全症例の 5 年累積生存率は、全体で 66.2%であり、男性が 70.2%、女性は 60.5%であった(Table 11)。

Stage 分類別では Stage I が 64.6%、Stage II が 72.4%、StageⅢが 67.9%、StageⅣが 59.4%であった(Table 10)。病期ごとの 5 年累積生存率に統計学的有意差は認められなかった。

## 考察

2018年の段階でわが国における口腔癌罹患者は人口の高齢化に伴って増加傾向であると考えられている。年齢調整による男女比は3:2と男性に多いとされており<sup>15-17)</sup>、本研究の結果においても1.4:1と男性に多い傾向であった。また、年齢分布は60歳代にピークがあるとされている<sup>18)</sup>が、本研究結果においても過去の報告<sup>18-22)</sup>と同様に60歳代にピークを認めた。

受診経路については過去の報告<sup>21,23)</sup>によると半数以上が歯科からの紹介であるとされており、本研究結果においても74.5%が歯科診療所からであり、当院他診療科からの紹介も合わせると79.1%が歯科からの紹介であった。このことから口腔癌の発見には歯科医師が重要な役割を果たしていると考えられる。

病悩期間は3か月以内が最も多いとの報告<sup>21,23)</sup>がある。本研究においても3か月未満の受診が59例(53.6%)と最も多くみられた。また、他の報告<sup>21,23)</sup>と同様にStage分類との間に特別な相関関係は認められなかった。

症状は、疼痛、腫脹、腫瘤形成、潰瘍形成が多いとされている<sup>24)</sup>。本研究においては疼痛が40.9%、白斑が20.9%、潰瘍が12.7%と多くみられ、腫瘤は5.5%、腫脹は3.7%にとどまっていた。他の報告<sup>21,23)</sup>において白斑は10%未満であるが、本研究においては20.9%と多く認められた。白斑23例のうち15例(65.2%)は歯科診療所にて白斑を指摘され当科へ紹介となっており、歯科医師の粘膜病変への意識が向上していることが推察

された。

原発巣の発生部位は2013年の日本頭頸部癌学会の集計<sup>18)</sup>では、舌55.1%、下顎歯肉13.9%、口底9.2%、頬粘膜8.9%、上顎歯肉7.3%、硬口蓋2.6%、口唇1.0%と報告されている。本研究では舌が53.6%で最も多く、下顎歯肉18.2%、頬粘膜10.9%、上顎歯肉9.1%、口底4.6%、硬口蓋3.6%であった。

病期分類の分布は地域や施設によって様々であるが、T2、Stage II症例が多いとされており、近年はStage I、Stage IIの初期癌が過半数を占めるといわれている<sup>17)</sup>。本研究ではT2が45.4%と最も多く、T1が31.8%、T4が17.3%、T3が5.5%であり、初期癌が77.2%と多く認められた。

口腔癌は、舌、口底、頬粘膜、上顎歯肉、下顎歯肉、硬口蓋など解剖学的構造の異なった部位に発生するために、腫瘍の病態や進展様式は各部位によって異なり、治療法も各部位によって異なってくる。手術療法においては、咀嚼および摂食・嚥下、構音などの機能面と顎顔面領域の整容面に影響を及ぼすため、治療後の患者のQOLを重視した治療体系が望まれる。本研究において一次治療として選択された治療法は、手術療法単独が52例(47.3%)、化学療法単独が31例(28.2%)、化学療法+手術療法が16例(14.5%)であり、他施設の報告<sup>19-31)</sup>と比較すると化学療法単独が多い傾向にあった。

OSCCの治療成績については、全症例においては39.1~84.3%、Stage別ではStage Iが71.4~100%、Stage IIが63.0~92.0%、Stage IIIが52.4~88.4%、Stage IVが14.0~81.1%と

の報告<sup>20-23, 25-30)</sup>がある。本研究における5年累積生存率を他施設の報告と比較すると全症例、Stage II～IVは過去の報告と同様の結果であった。Stage Iが64.6%と低い結果となったが、Stage Iにおける原病死は1例のみであった。本研究においては5年累積生存率の算出に際し予後不明例を死亡扱いとしており、Stage Iにおいて予後が確認可能な症例のみで5年累積生存率を算出すると94.4%であったことから、算出法による差であったと考えられた。また中川ら<sup>22)</sup>は根治的治療群の5年累積生存率63.7%、全症例では58.9%と後者における生存率の低下を認めており、統計処理の差異は治療の根治性によっても生存率に差が生じる点に留意すべきであるとしている。

一次治療後の再発症例は36例であり、28例に追加治療が行われ、8例が転医であった。本研究における死亡症例は7例であり、原病死は4例であった。原病死症例のStage分類はStage Iが1例、Stage IIが1例、Stage IVが2例であった。Stage Iの死亡例は頸部リンパ節後発転移によるものであり、Stage IIの死亡例は原発巣の再発、Stage IVは初発病変の制御不可が1例、後発転移によるものが1例であった。また、予後不明例は21例で、他院へ転医が10例、未入院が10例、通院困難にて中断が1例であった。早期発見・早期治療の重要性を再確認するとともに、原発巣に対する治療に加え、後発転移も考慮した初回治療の根治性が重要であると考えられ、効果的な治療戦略を検討していく必要があると考えられた。

すなわち、本研究に基づく、頸部リンパ節転移を伴う舌癌の腫瘍間質におけるリン

パ管の占有率の増加に着目した病理組織診断を臨床に応用できれば、本章で認められた頸部リンパ節後発転移を防ぐ、効果的で根治性の高い治療の立案につながると考えられた。

## 結論

2006年4月から2016年3月の10年間に日本大学松戸歯学部附属病院口腔外科を受診し、口腔外科学講座にて治療を行った口腔扁平上皮癌症例について検討を行い報告した。

対象症例は110例であり、男女比は1.4:1で男性に多く、平均年齢は $64.2 \pm 13.2$ 歳であった。原発巣の発生部位は舌が59例(53.6%)で最も多く、TNM分類別ではT2, N0, M0がそれぞれ最多であった。Stage分類別ではStage IIが42例(38.2%)と多く、治療法はStage I, IIでは外科療法を中心に、Stage III, IVでは化学療法や放射線療法を組み合わせた治療法が選択され、全症例の5年累積生存率は66.2%であった。

患者の全身状態, QOLを考慮した上で、根治性の高い効果的な初回治療を立案することが重要であると考えられた。

Table 3 年齢性別症例数

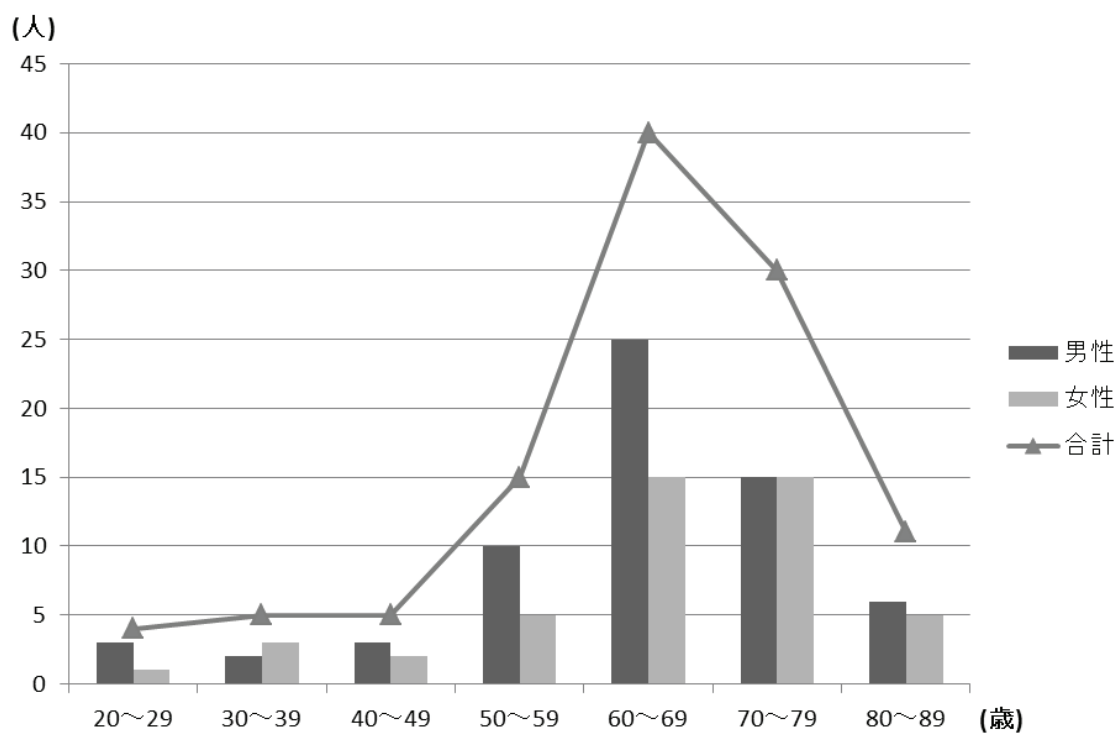


Table 4 受診経路

歯科診療所	82
一般診療所	10
自院他科	5
がん検診	5
直接来院	4
その他	4
合計 (人)	110



Table 5 病悩期間

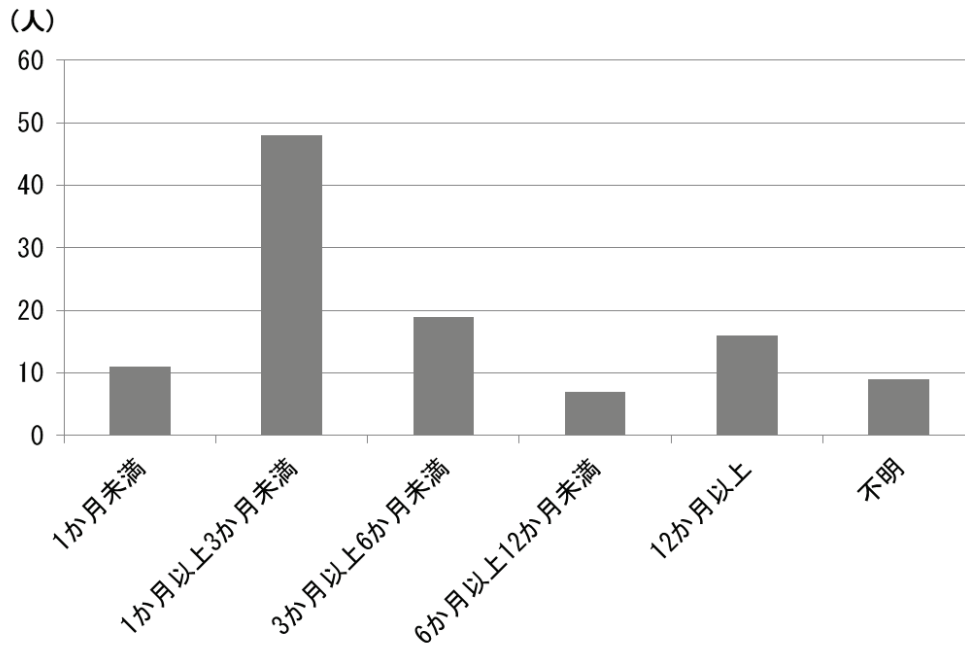


Table 6 臨床症状

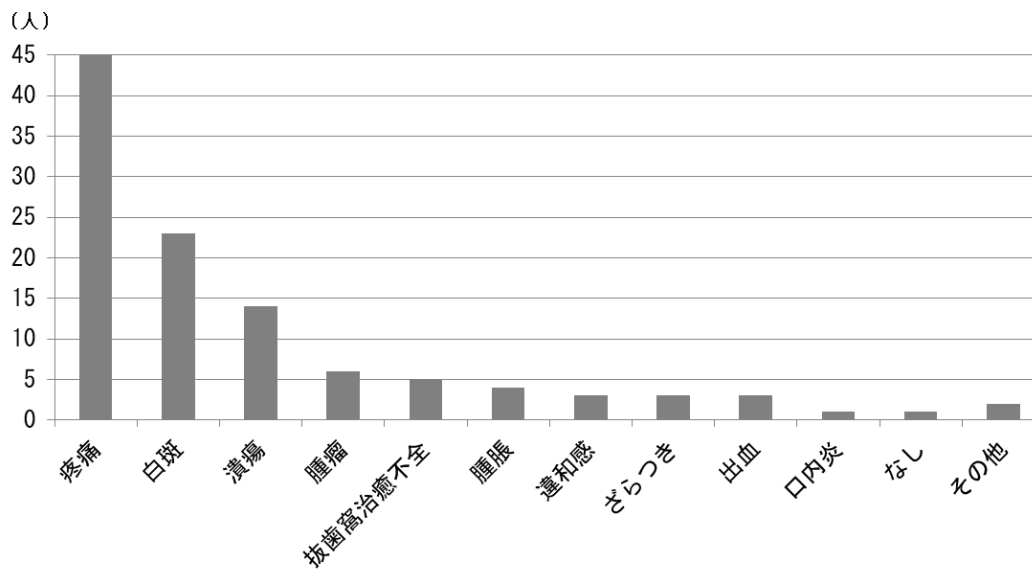


Table 7 部位別発生数と T 分類

	T1	T2	T3	T4	合計
舌	22	30	5	2	59
下顎歯肉	2	4	0	14	20
頬粘膜	5	7	0	0	12
上顎歯肉	2	5	1	2	10
口底	1	3	0	1	5
硬口蓋	3	1	0	0	4
	35	50	6	19	110

Table 8 TNM 分類の内訳

	N0	N1	N2	N3	M1	合計
T1	35	0	0	0	0	35
T2	42	7	1	0	0	50
T3	4	1	1	0	0	6
T4	9	4	6	0	0	19
合計	90	12	8	0	0	110

Table 9 Stage 分類別症例数

Stage I	34
Stage II	42
Stage III	12
Stage IV	22
合計	110

Table 10 Stage 分類別治療法

治療法	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	合計
S	26	18	2	6	52
C	5	15	7	4	31
R		1			1
S+C		6	2	8	16
C+R	3	2		2	7
S+R			1	1	2
S+C+R				1	1
合計	34	42	12	22	110

S : 手術療法, C : 化学療法, R : 放射線療法

Table 11 全症例および男女別の5年累積生存率

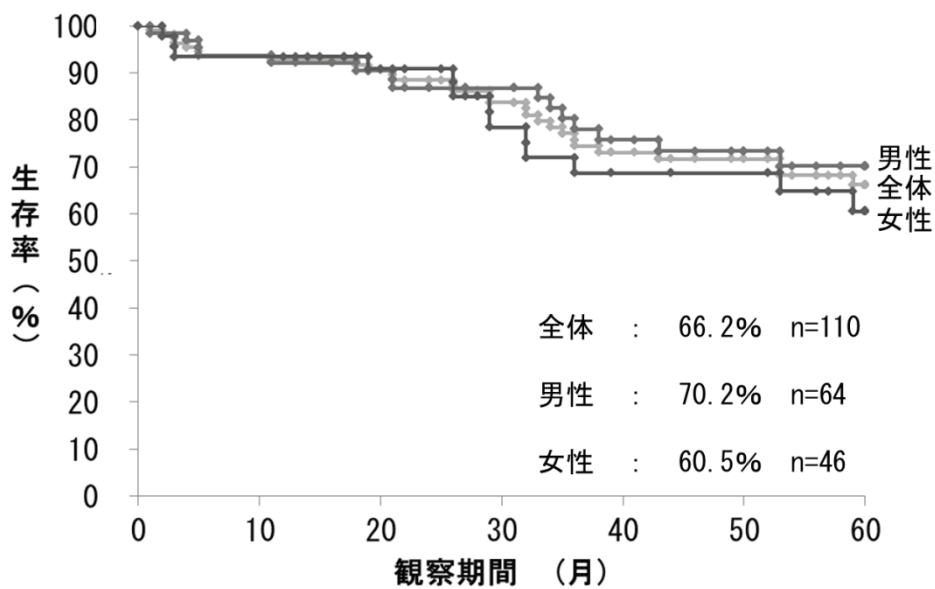
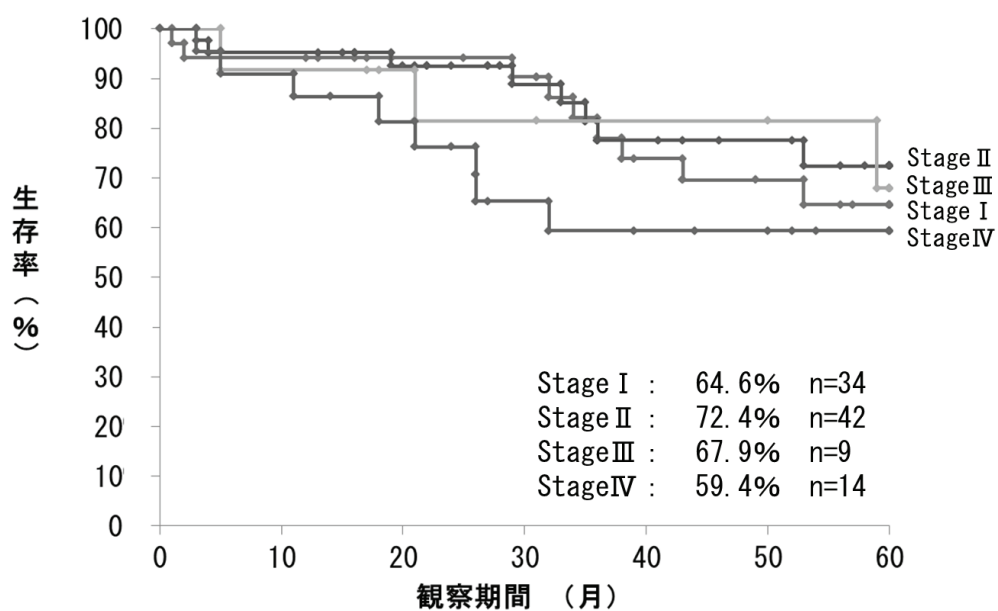


Table 12 Stage 分類別 5年累積生存率



## 総括

口腔扁平上皮癌において、予後に影響する重要な因子の一つは、頸部リンパ節転移の有無であり、頸部リンパ節転移を予測することは治療法の選択に重要である。そこで本研究では、口腔扁平上皮癌の腫瘍間質におけるリンパ管と頸部リンパ節転移との関連性を検索した。第1章ではリンパ管の形態計量学的検討として、舌癌において腫瘍間質のリンパ管占有率、面積、形態、数について測定し、転移群と非転移群の2群に分けて比較検討を行なった。第2章では、頸部リンパ節転移の予測として臨床応用を目指し、日本大学松戸歯学部付属病院口腔外科における一次治療症例について臨床統計学的検討を行った。

これらの研究から、舌癌腫瘍間質において転移群ではリンパ管占有率は増加し、既存のリンパ管の伸展拡張が示された。伸展拡張したリンパ管は、リンパ管内皮細胞間の接着が粗になり、その間隙が腫瘍細胞の侵入しやすい環境となることで、リンパ節転移へとつながることが推察された。

本研究に基づく、頸部リンパ節転移を伴う舌癌の腫瘍間質におけるリンパ管の占有率の増加に着目した病理組織診断は、頸部リンパ節後発転移を防ぐ、根治性の高い治療の立案につながると考えられる。

## 参考文献

- 1) Yamamoto N, Sato K, Yamauchi T, et al: A 5-year activity report from the Oral Cancer Center, Tokyo Dental College, Bull Tokyo Dent Coll: 54(4): 265-73, 2013
- 2) Zhao D, Pan J, Li XQ, Wang XY, et al: Intratumoral lymphangiogenesis in oral squamous cell carcinoma and its clinicopathological significance, J Oral Pathol Med, 37(10): 616-25, 2008.
- 3) Japan Society for Oral Tumors, General rules for clinical and pathological studies on oral cancer. 1st ed, 30-35, JSOT, Tokyo, 2010.
- 4) Barnes L, Eveson JW, Reichart P, et al: World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours, 168-75, IARC Press, Lyon, France, 2005.
- 5) Yamamoto E, Miyakawa A, Kohama G: Mode of invasion and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity, Head Neck Surg, 6: 938-47, 1984.
- 6) Winn DM, Diehl SR, Horowitz AM, et al: Scientific progress in understanding oral and

pharyngeal cancers, K Am Dent Assoc, 129(6): 713-18, 1998.

- 7) Sung K, Kim SM, Myoung H, et al: The effectiveness of elective neck dissection on early (stage I, II) squamous cell carcinoma of the oral tongue. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg, 43(3): 147-51, 2017.
- 8) Otsuru M, Aoki T, Ota Y, et al: Is an Elective Neck Dissection Necessary for All Cases of N0 Oral Squamous Cell Carcinoma? —Elective Neck Dissection may be Performed for Tongue Cancer with Tumor Thickness More than 4 mm—, Tokai J Exp Clin Med, 41(3): 112-17, 2016.
- 9) Toshiyuki Inomata, Tadahiko Utsunomiya, Masaaki Suemitsu: A Histopathological and Immunohistochemical Study of Vascular localization on Schwannoma in the Oro-maxillofacial Region, Int J of Oral-Med Sciences, 9(3): 159-66, 2011.
- 10) Masaaki Suemitsu: A Pathomorphological Study of Fractal Analysis in

Parenchymal-stromal Border on Keratocystic Odontogenic Tumor — with Special

Reference to Proliferative Activity and Vascular Distribution—, *Int J Oral-Med Sci*, 10(4):

372-83, 2012.

11) Inoue M, Roan CH, Abe T, et al: Localization and characterization of lymphatic vessels in

oral and cervical squamous cell carcinoma, *Exp Ther Med*, 2(5): 793-97, 2011.

12) Agarwal D, Pardhe N, Bajpai M, et al: Characterization, Localization and Patterning of

lymphatics and blood vessels in oral squamous cell carcinoma: A comparative study using

D2-40 and CD34 IHC marker, *J Clin Diagn Res*, 8(10): 86-89, 2014.

13) Watanabe S, Kato M, Kotani I, et al: Lymphatic Vessel Density and Vascular Endothelial

Growth Factor Expression in Squamous Cell Carcinomas of Lip and Oral Cavity: A

Clinicopathological Analysis with Immunohistochemistry Using Antibodies to D2-40,

VEGF-C and VEGF-D, *Yonago Acta Med*, 56(1): 29-37, 2013.



- 14) George ML, Tutton MG, Janssen F, et al: VEGF-A, VEGF-C, and VEGF-D in colorectal cancer progression, *Neoplasia*, 3(5): 420-27, 2001.
- 15) Hori M, Matsuda T, Shibata A, et al.: Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project, *Jpn J Clin Oncol*, 45(9): 884-891, 2015.
- 16) 日本口腔腫瘍学会 口腔癌治療ガイドライン改訂委員会, 日本口腔外科学会 口腔癌診療ガイドライン策定委員会 合同委員会: 科学的根拠に基づく口腔癌診療ガイドライン, 2013年版, 11-13, 金原出版株式会社, 東京, 2012.
- 17) 有吉靖則, 島原政司, 小村健ほか: 2002年度(社)日本口腔外科学会指定研修期間を受診した顎口腔領域の悪性腫瘍に関する疫学的研究, *日口外誌*, 52(7): 401-410, 2006.
- 18) Hayashi R, Nishio M, Kato T: Report of Head and Neck Cancer Registry of Japan Clinical

Statistics of Registered Patients, 2011, Japanese Journal of Head and Neck Cancer,  
39(Supplement): 15-32, 2013.

19) 右近亮子, 山下佳雄, 後藤昌昭ほか: 過去 10 年間の顎口腔領域悪性腫瘍の臨床統計,  
口腔腫瘍, 14(2): 37-43, 2002.

20) 小池剛史, 栗田浩, 大塚明子ほか: 当科における顎口腔領域悪性腫瘍一次症例の臨  
床統計学的検討, 信州医誌, 51(1): 15-23, 2003.

21) 向井洋, 杉原一正, 吉田雅司ほか: 悪性腫瘍患者の当科における臨床統計的検討  
—最近 15 年間の 285 例について—, 口腔腫瘍, 5(1): 19-28, 1993.

22) 中川泰年, 豊田純一郎, 久保田英朗ほか: 顎口腔領域悪性腫瘍の過去 10 年間の臨床  
統計, 口腔腫瘍, 5(1): 60-69, 1993.

23) 大橋祐生, 熊谷章子, 星秀樹ほか: 当科で治療を行った過去 10 年間にわたる口腔領  
域扁平上皮癌の臨床統計学的検討, 口腔腫瘍, 28(2): 41-48, 2016.

- 24) 白砂兼光, 古郷幹彦: 口腔外科学 第 3 版, 253-255, 医歯薬出版株式会社, 東京,  
2014.
- 25) 阿部厚, 伊藤発明, 國井綜志ほか: 名古屋掖済会病院歯科口腔外科における過去 8  
年間の口腔癌症例の臨床的検討, 愛院大歯誌, 54(4): 459-465, 2016.
- 26) 大隅縁里子, 佐藤文彦, 河原康ほか: 岐阜県立多治見病院歯科口腔外科における過  
去 21 年間の口腔扁平上皮癌の臨床的検討, 愛院大歯誌, 51(1): 25-30, 2013.
- 27) 宮下剛, 根岸明秀, 中曾根良樹ほか: 当科における口腔悪性腫瘍症例の臨床統計的  
検討, Kitakanto Med J, 58: 167-172, 2008.
- 28) 松井義郎, 大野康亮, 松浦光洋ほか: 口腔扁平上皮癌一次症例の治療成績の検討,  
昭歯誌, 24: 277-286, 2004.
- 29) 西田光男, 安田真也, 山村功ほか: 10 年間の口腔粘膜扁平上皮癌の臨床的検討, 口  
腔腫瘍, 14(3): 71-77, 2002.

30) 桑澤隆補, 丸岡靖, 山崎卓ほか: 顎口腔領域悪性腫瘍の臨床統計的観察, 口科誌,

43(2): 292-296, 1994.

31) 湯田厚司, 片岡睦子, 立松正規ほか: 口腔癌の臨床統計, 耳鼻臨床, 95: 933-937,

2002.

## 参考論文

本論文は, 主となる参考論文「Morphometric analysis of tumor stromal lymphatic vessels and lymphangiogenesis in oral squamous cell carcinoma」Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology : Vol. 31(1), 2019. および副となる参考論文「過去 10 年間に日本大学松戸歯学部口腔外科学講座で治療した口腔扁平上皮癌の臨床統計学的検討」日大口腔科学 : Vol. 44 (1), 1-7, 2018. をまとめたものである.