

口腔の悪性腫瘍

担当：林 孝文

1. 口腔領域の悪性腫瘍

(1) 疫学

口腔領域に発生する悪性腫瘍の約 90%以上は、病理組織学的には扁平上皮癌である。そのほかには、小唾液腺に由来する粘表皮癌や腺様嚢胞癌などの腺系癌、肉腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、転移性癌などがある。口腔扁平上皮癌は口腔粘膜を母地として、舌（前方 2/3）、頬粘膜、上下顎歯肉、硬口蓋、口底に発生したものであるが、口唇と中咽頭（口峽咽頭）を含める場合もある。さらに、上下咽頭、上顎洞、鼻腔、喉頭、唾液腺などを含めた場合には、頭頸部扁平上皮癌と表現される。中咽頭には、舌根（舌後方 1/3）、軟口蓋、扁桃、口蓋弓が含まれる。口腔扁平上皮癌の罹患患者数は全癌の 1%程度を占めるとされ、最も多いのが舌癌で 60%程度、次に下顎歯肉癌、口底、頬粘膜でいずれも 10%前後、さらに上顎歯肉、硬口蓋が続く。

(2) 病期分類

悪性腫瘍は、その臨床所見から病期分類が行われる。その目的は、①情報共有のため施設間での統一性をはかる、②治療方針決定の材料とする、③予後予測を行う、④治療成績の比較を行う、ことにある。一般的には、UICC（Union Internationale Contre le Cancer [英語では International Union Against Cancer]：国際対がん連合）の TNM 分類に従って表現する。腫瘍の部位ごとに設定され、原発腫瘍の大きさ（T）、領域リンパ節転移（N）、遠隔転移（M）の三要素で病期を決定するものである。判定にあたり、視診・触診に加えて画像診断の利用も記載されている。

UICC による口腔癌の分類（TNM Classification of Malignant Tumors 8th Ed. 2017）

[Errata---25th of May 2018]

T：原発腫瘍

TX 原発腫瘍の評価が不可能

T0 原発腫瘍を認めない

Tis 上皮内癌

T1 最大径が 2cm 以下かつ深達度（depth of invasion*；DOI）が 5mm 以下の腫瘍

T2 最大径が 2cm 以下かつ深達度が 5mm をこえる腫瘍、または最大径が 2cm をこえるが 4cm 以下でかつ深達度が 10mm 以下の腫瘍

T3 最大径が 2cm をこえるが 4cm 以下でかつ深達度が 10mm をこえる腫瘍、または最大径が 4cm をこえ、かつ深達度が 10mm 以下の腫瘍

T4a 最大径が 4cm をこえ、かつ深達度が 10mm をこえる腫瘍、または下顎もしくは上顎の骨皮質を貫通するか上顎洞に浸潤する腫瘍、または顔面皮膚に浸潤する腫瘍**

T4b 咀嚼筋隙、翼状突起、頭蓋底に浸潤する腫瘍、または内頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍

*腫瘍周囲の正常粘膜により定義される平面からの浸潤の深さであり、腫瘍の厚みとは区別されるべきとされる（AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition, 2017）

**歯肉を原発巣とし、骨および歯槽のみに表在性びらんが認められる症例は T4a としない

N：領域リンパ節（頸部リンパ節）

NX 領域リンパ節転移の評価が不可能

N0 領域リンパ節転移なし

N1 同側の単発性リンパ節転移で最大径が 3cm 以下かつ節外浸潤なし

N2a 同側の単発性リンパ節転移で最大径が 3cm をこえるが 6cm 以下かつ節外浸潤なし

N2b 同側の多発性リンパ節転移で最大径が 6cm 以下かつ節外浸潤なし

N2c 両側または対側のリンパ節転移で最大径が 6cm 以下かつ節外浸潤なし

N3a 最大径が 6cm をこえるリンパ節転移で節外浸潤なし

N3b 単発性または多発性リンパ節転移で臨床的節外浸潤*あり

*皮膚浸潤か、下層の筋肉もしくは隣接構造に強い固着や結合を示す軟部組織の浸潤がある場合、または神経浸潤の臨床症状がある場合は、臨床的節外進展として分類する
正中リンパ節は同側リンパ節である。

M：遠隔転移

MX 遠隔転移の評価が不可能

M0 遠隔転移なし

M1 遠隔転移あり

病期（Stage）分類

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stage IVA	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
Stage IVB	すべての T	N3	M0
	T4b	すべての N	M0
Stage IVC	すべての T	すべての N	M1

2. 上皮性悪性腫瘍

（1）扁平上皮癌（squamous cell carcinoma）

1) 原発巣の診断

口腔扁平上皮癌は視診と触診で検出されやすく、生検も容易なため、早期に病理診断が得られるが、初期の癌であっても、正確な治療のための進展範囲の評価において、MRI や CT、超音波診断などの画像診断は有用である。口腔癌の TNM 分類において、T-原発腫瘍の判定にはさまざまな画像診断法が利用されているが、その適用に際しては、それらの特性を理解し検査費用や被ばく、患者の意向にも配慮して最適な診断手法を選択するのが望ましい。2017 年に UICC 第 8 版および米国がん合同委員会（American Joint Committee on Cancer: AJCC）第 8 版の TNM 分類において、T-原発腫瘍に腫瘍の表面的な広がりに加え深達度（Depth of invasion: DOI）の概念が導入された。病理組織学的には、DOI

は隣接する正常粘膜基底膜の仮想平面から癌浸潤の最深部までの距離で、厚さとは異なると定義されている。DOIは①5 mm 以下、②5 mm をこえるが 10 mm 以下、③10 mm をこえる、の3段階で大別され、迷った場合にはより小さい方を採用するとされているが、画像診断を含めてその臨床的計測手法については現時点では明言されていない。上下顎歯肉癌や硬口蓋癌では、原発巣が骨に近接しているため初期から顎骨に浸潤する傾向があり、骨構造の高精細な三次元的評価法が必須となる。特に下顎歯肉癌における骨吸収型の評価は、病期診断や手術法の選択に関係しており、虫食い型の骨吸収は予後が悪いとされている。TNM 分類において、T4a は下顎もしくは上顎の骨皮質を貫通するか上顎洞に浸潤する腫瘍、または顔面皮膚に浸潤する腫瘍とされ（歯肉を原発として骨および歯槽のみの表在性びらんの場合には T4a としない）、T4b は咀嚼筋隙、翼状突起、頭蓋底に浸潤する腫瘍や内頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍とされており、これらの評価にはいずれも CT や MRI による正確な読影が必要となる。さらに、まれに顎骨中心性に扁平上皮癌が生じることもあり、画像診断で偶然発見される場合もある。最近では PET/CT が悪性腫瘍の診断に多用されるようになり、¹⁸F-FDG が核種として使われることが多く、腫瘍の亢進した糖代謝を反映して高集積となる。原発巣の治療効果判定や再発診断に加えて、遠隔転移検索や重複癌検出などに有用である。

下顎歯肉癌における骨吸収様式の分類としては、骨吸収縁が明瞭・平滑で骨吸収部に遊離骨片が認められない平滑型と、骨吸収縁が不明瞭・不整で骨吸収部に遊離骨片が認められる虫食い型とに大別されている。口腔癌取扱い規約では骨吸収型が連続的に分布することに配慮して両者の中間型を分類項目として採用している。平滑型は皿状吸収、虫食い型は浸潤型とも呼ばれることもある。

2) リンパ節転移の診断

口腔癌の TNM 分類において、N-領域リンパ節の判定には、触診に加えて画像診断法が広く利用されている。リンパ行性転移では、癌細胞は原発巣からリンパ流を介して、輸入リンパ管からリンパ節に流入するとされ、初期段階では、リンパ節の被膜下や辺縁洞で腫瘍が増殖して徐々に大きくなり、最終的にはリンパ節全体が腫瘍で占拠され、転移リンパ節の形態は楕円体から球体に近づく。一般に短径 10 mm を越えるリンパ節は病的腫大と判断され、画像診断の進歩はそれ以下の転移リンパ節の検出能向上に貢献しているが、モダリティには一長一短があるため、総合的に判断する必要がある。一般に、リンパ節の大きさや形態と、転移腫瘍巣の内部壊死などにより生じたリンパ節内の欠損領域 focal defect により、転移の有無が判断されている。CT や MRI では、内部に focal defect を有し辺縁が線状に造影されると rim enhancement と呼ばれる場合もある。こうした focal defect を有するリンパ節は、結核性リンパ節炎などの場合を除いて、大きさにかかわらずほぼ間違いなく転移と判断でき、偽陽性が少ない所見である。転移リンパ節の大きさについては、短径のクライテリアとして、CT や MRI では 10 mm、超音波診断では 6~8 mm とする基準が受け入れられている。転移腫瘍巣の増大に伴い、リンパ節が扁平な楕円体から球体に近づくことから、短径と長径の比率が 1 に近いほど転移リンパ節である確率が高くなる。画像分解能に満たない微小転移巣は当然検出できないが、腫瘍がリンパ節の大部分を置換していても、画像で転移と判断できない場合もある。MRI は撮影法の進歩に伴い、リンパ節内部が詳細に描出されるようになりつつあるが、頸部はさまざまなアーチファクトが生じやすく、画像の解釈には専門的な知識が必要となる。CT は画像の解釈が MRI よりも明快であり、上咽頭から鎖骨上窩まで広い範囲のリンパ節の詳細なチェックをするのに有用であるが、リンパ節を血管と区別しその分布を把握し、周囲組織との関係や内部構造を明確化するために、原則として経静脈造影が必須となる。なお単純 CT において、リンパ節の石灰化や転移腫瘍における角化を高濃度領域として検出できる場合がある。超音波診断は頸部リンパ節転移診断において極めて有用な検査法である。非転移リンパ節は内部均一な低エコー

一の楕円体として描出され、脂肪や血管を含み高エコーを呈する門が認められることが多い。転移リンパ節は、focal defect を反映して不定形の無エコー域や高エコー域、もしくはこれらの混在により内部が不均一となることが典型的所見である。また著明な角化が高エコー域として認められる場合がある。超音波ドプラ法は血管の構築や分布の評価に用いられ、転移リンパ節ではリンパ節内部の血管走行の異常や血流信号の欠損、リンパ節辺縁部の血流信号の出現が認められることがある。超音波診断の短所は、視野が限られ画像の客観性・再現性が CT や MRI に劣り、診断精度が検査者に依存する傾向が強い点である。一方長所は、低コストで検査が簡便であり、非侵襲的で繰り返し検査が容易である点であり、術後の経過観察には最適である。超音波ガイド下穿刺吸引細胞診は、特異度の高い診断法として有用とされている。PET については報告されている診断精度は様々であり、CT や MRI、超音波診断などの検査範囲を越えた部位におけるリンパ節転移や遠隔転移巣などの検出に有用である。

腫瘍からのリンパ流を最初に受けるリンパ節をセンチネルリンパ節 (sentinel node) とよび、腫瘍がリンパ行性に転移する場合には、まずこのリンパ節から転移が生じるという概念が存在する。これによれば、センチネルリンパ節に転移のない症例はリンパ節転移を生じていないと判断され、不要な郭清術を避けることが可能となる。

臨床的にリンパ節転移を認めない NO 症例において、原発巣の治療後に転移が顕在化することを後発リンパ節転移と呼称している。画像で検出不能な微小転移が潜在的に存在していたものであり、術後の定期的な経過観察が重要である。一般的に画像による経過観察には、非侵襲的で検査費用の安価な超音波診断が適するが、評価困難な部位に後発リンパ節転移が生じる場合もあるため、CT や MRI も適宜施行する必要がある。口腔癌一次治療後の経過観察に関し、口腔癌診療ガイドライン 2019 年版には、頸部再発及び後発転移については超音波診断が有用であり、術後 1~2 年間は月 1 回 (可能であれば月 2 回)、それ以降は 3~6 か月に 1 回は実施すべきとする報告が引用されている。

節外浸潤の有無や程度、頸動脈などの血管浸潤の評価において、画像診断法は必ずしも正確な情報は提供できていない。転移リンパ節の辺縁の不整さや周囲脂肪組織の鮮明さが節外浸潤の指標とされているが、病理組織レベルでの節外浸潤との間には乖離がある。血管浸潤については、血管と転移リンパ節とを境界する脂肪層が診断の指標とされているが、境界が不明瞭というだけで血管への浸潤があるとは断定できない。前述の TNM 分類において、N3b は単発性または多発性リンパ節転移で臨床的節外浸潤ありとされているが、この場合の臨床的節外浸潤の判定は、触診などの臨床所見を必須とし、画像のみの診断では不十分とされている。

(2) 腺系の癌 [粘表皮癌 (mucoepidermoid carcinoma)・腺様嚢胞癌 (adenoid cystic carcinoma)]

小唾液腺に発生した粘表皮癌は、口腔扁平上皮癌と類似の画像所見を呈することが多いが、顎骨中心性に発育する場合もあり、初期には嚢胞と誤診されることもある。腺様嚢胞癌は比較的緩慢な発育を示すものの、周囲組織への浸潤性が強い腫瘍とされ、神経に沿った浸潤を生じやすく、三叉神経などを介した頭蓋内進展を来すことがある。そのため、画像診断では注意深い観察が必要となる。特に MRI は、神経走行領域の異常や咀嚼筋の変化に敏感であり、有用性が高い。

(3) 遠隔転移の診断

口腔癌で最も高頻度にみられる遠隔転移は肺転移であり、胸部エックス線画像がこれまで利用されてきたが、CT が一般的に用いられている。他の全身への転移に対しては ^{67}Ga シンチグラフィや骨シンチグラフィ等が行われてきたが、最近では PET の高い有用性が認められ、検査が一般的に行われるようになってきている。

3. 非上皮性悪性腫瘍

非上皮性（間葉系）組織由来の悪性腫瘍を肉腫（sarcoma）という。一般に癌腫と比較して発生年齢が低く、予後が悪い傾向にある。

（1）未分化多形肉腫（undifferentiated pleomorphic sarcoma）

[悪性線維性組織球腫（malignant fibrous histiocytoma, MFH）]

頭頸部では、肉腫の中では発生頻度が高く、鼻腔・副鼻腔や顎骨内のほか、耳下腺、頬部、口底、頸部に発生する。放射線照射後の部位にも発生する。顎骨に発生した場合は特徴的な所見は見られず、他の悪性腫瘍と同様の骨破壊性のエックス線所見を示す。

（2）骨肉腫（osteosarcoma）

顎骨の非上皮性悪性腫瘍の中では頻度は高い。上顎骨にも下顎骨にも発生し、病変と周囲骨との境界は不明瞭である。骨破壊性（溶骨性）から造骨性までエックス線透過性は多様であり、骨破壊による透過像と骨新生による不透過像の混在を呈することが多い。典型的には、放射状に広がって形成される多数の針状新生骨により旭日像（sunray appearance）が認められる。また、スピクラ（spicula）、Codman 三角などの所見を呈することがある。しかし、顎骨ではそうした典型像を欠く場合も少なくない。

（3）軟骨肉腫（chondrosarcoma）

顎骨の非上皮性悪性腫瘍の中では骨肉腫とならんで頻度が高い。骨中心性に発生するもの（中心性）と骨表面から発生するもの（周辺性）とがある。顎骨内に発生すると、透過性と不透過性の混在像を呈し、皮質骨を破壊して周囲軟組織に進展する。

（4）横紋筋肉腫（rhabdomyosarcoma）

頻度は低いものの頭頸部は好発部位である。眼窩、鼻咽頭、耳、副鼻腔、顔面、頸部、頬部、軟口蓋などに発生する。骨が近接した部位では、骨を圧迫吸収し、膨隆性の軟組織腫瘤を形成する。

（5）多発性骨髄腫（multiple myeloma）

ほとんどは骨髄内に多発し、頭蓋骨などの皮質骨を類円形に破壊するのが特徴で、複数の境界比較的明瞭な類円形の透過像は打ち抜き像（punched out lesion）と呼ばれる。

（6）悪性黒色腫（malignant melanoma）

軟組織の腫瘍であるため原則的にはエックス線所見としては検出されないが、病変が顎骨に浸潤した場合には、境界不明瞭で辺縁不規則なエックス線透過像を呈する。磁性体であるメラニン色素を多く含むタイプでは、T1 強調 MRI で高信号、T2 強調 MRI で低信号を呈し、通常の悪性腫瘍とは逆の信号強度の組み合わせになるのが特徴的である。

（7）悪性リンパ腫（malignant lymphoma）

ホジキンリンパ腫（Hodgkin lymphoma）と非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma）に大別され、頭頸部領域は好発部位である。リンパ節に発生する節性リンパ腫（nodal lymphoma）とリンパ節外に発生する節外性リンパ腫（extranodal lymphoma）とがある。節性リンパ腫は孤在性の場合もあれば、多発性の場合もあり、一般に短径 2.5cm 以上のリンパ節腫大は悪性リンパ腫の可能性を考慮する。節外性リンパ腫は口腔粘膜下の軟組織や顎骨内にも発生し、顎骨に初発した場合には、境界不明瞭で辺縁不規則なエックス線透過像を呈する。骨梁は消失し下顎管は不明瞭となり、歯槽硬線が消失し不自然な歯根膜腔の拡大像を呈する場合がある。骨吸収は多発性で顎骨全域に散在性にみられることもある。

4. 転移性腫瘍 (metastatic tumor)

口腔領域では癌腫の転移が多く、血行性に顎骨骨髓内に転移を形成する傾向にある。下顎骨に多く、原発巣は肺、消化管、腎、子宮、乳房、前立腺、甲状腺などがある。顎骨の転移性腫瘍は顎骨中心性の原発腫瘍と類似の画像所見を呈し、海綿骨や皮質骨を破壊し周囲に進展することがある。内部に石灰化を伴うことも多い。

(参考) [WHO 分類 (4th・2017年改訂)]

悪性顎顔面骨ならびに軟骨腫瘍 Malignant maxillofacial bone and cartilage tumors

軟骨肉腫 Chondrosarcoma

軟骨肉腫, グレード 1 Chondrosarcoma, grade 1

軟骨肉腫, グレード 2/3 Chondrosarcoma, grade 2/3

間葉性軟骨肉腫 Mesenchymal chondrosarcoma

骨肉腫, NOS Osteosarcoma, NOS

低悪性中心性骨肉腫 Low-grade central osteosarcoma

軟骨芽細胞型骨肉腫 Chondroblastic osteosarcoma

傍骨性骨肉腫 Parosteal osteosarcoma

骨膜性骨肉腫 Periosteal osteosarcoma

2023.12.14 版