The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	上咽頭癌の放射線治療上の問題に関する病理組織学的研究-低分化型類表皮癌を中心として-
Author(s)	三橋, 紀夫; 岡崎, 篤; 早川, 和重 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1981, 41(3), p. 220-227
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15043
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

上咽頭癌の放射線治療上の問題に関する病理組織学的研究

—低分化型類表皮癌を中心として—

群馬大学医学部放射線医学教室（主任：永井輝夫教授）
三橋　紀夫　　岡崎　　篤　　早川　和重
中野　隆史　　新部　英男

（昭和55年8月28日受付）
（昭和55年10月20日最終原稿受付）

Histopathological Studies on Radiation Therapy for Nasopharyngeal Cancer

—Analysis of Undifferentiated Epidermoid Cancer—

Norio Mitsuhashi, Atsushi Okazaki, Kazushige Hayakawa,
Takashi Nakano and Hideo Niibe
Department of Radiology, Gunma University, School of Medicine, Maebashi, Japan
(Director: Prof. Teruo Nagai)

Research Code No.: *603*
Key Words: *Nasopharyngeal cancer, Radiation therapy, Histopathological classification, Lymphoepithelioma*

During a twenty-one year period from April 1959, to September 1979, forty eight patients with nasopharyngeal cancer were treated by radiation only at the Department of Radiology, Gunma University, School of Medicine.

Of these patients, thirty four (71%) had masses in the neck at the beginning of treatment and seventeen (35%) had cranial nerve involvement.

The cumulative 5-year survival rates were 44% in all patients, 91% in stages I, II and III, and 27% in stage IV. Except for the patients with the infiltration to the skull basis and mass in neck (T_4N_{1-3}), or with the VII–XII cranial nerve involvement, the primary tumors were controlled easily following radiation therapy.

Thirty eight patients with undifferentiated epidermoid cancer were divided into two subtypes according to the histological types. The tumors classified as Lymphoepithelioma type in this series, had rich lymphoid cell infiltration and those with spindle cell structure or with sparse lymphoid cell infiltration were classified as Non-Lymphoepithelioma type. According to the histological types, the cumulative 5-year survival rate was 62% in the twenty patients with Lymphoepithelioma type, and 17% in the eighteen patients with Non-Lymphoepithelioma type.

Early bone metastasis, distant from the originating source, appeared more frequently in the

patients with Non-Lymphoepithelioma type.

Survival of the patients with nasopharyngeal cancer was thought to depend more on the histological types than the clinical stage.

I. 緒　言

上咽頭癌は，① 診断の盲点とされ発見が遅れ進行例が大多数を占めること，ならびに頭蓋底に接していることなどから手術の適応となりにくい，② 有効な化学療法剤がない，③ 放射線感受性が比較的良い，などの理由から放射線治療が第1選択とされているのが現況である．

放射線単独療法の5年生存率は30～40％とする報告[1)~5)]が多い．この治療成績は進行例が多くを占めることを考えあわせると好成績であるが，数字そのものは，決して満足すべきものではない．

そこで，上咽頭癌の放射線治療上の問題点を明らかにし，治療成績の向上をはかるために，臨床経過の分析をおこない，それらと組織型との関係について検討を試みた．

上咽頭癌の組織型については議論が多く，とくに多数を占める低分化型類表皮癌は，Non-Keratinizing Carcinoma, Undifferentiated Carcinoma, Lymphoepithelioma, Transitional cell Carcinoma など，さまざまに分類されている[1)6)7)]．放射線感受性という点からみても，一般に照射初期効果は良好で組織亜型による差は明瞭でない．Lymphoepithelioma の病理組織学的独立性については否定的な人が多いが[8)~10)]，予後をみた場合，ある程度の独立性があり，他の組織型と異なった臨床像を示すように思われた．そこで，独自の分類基準により低分化型類表皮癌を再分類したところ，組織亜型と臨床経過との間に明らかな相関が認められたので報告する．

II. 対　象

対象は昭和34年4月から昭和54年9月までの約20年間に，群大放射線科を放射線治療の目的で受診し，放射線単独療法が行われた上咽頭癌患者48例であった．

性別は，男性34例，女性14例であり12歳から75歳と広範囲に分布し40～50歳台にピークが認められた．

放射線治療は，島津製 ^{60}Co 照射装置 RT-10,000 または東芝製ライナック MR-13 を用いて，上咽頭部へは，左右対向二門，頸部へは，前後対向二門照射を原則とした．照射線量は1回200rad，週5回，総線量6,000rad を目標とした．

III. 検索方法

1．臨床的検索

初診時症状については，上咽頭腫瘍の特徴である鼻閉，鼻出血，耳閉といった耳鼻科領域の症状，頸部リンパ節転移，脳神経症状の3症状について分析を試みた．

TNM および病期分類は UICC（1978）による TNM 分類に基づき行った．その結果 T_{1+2} は23例，T_3 は8例，T_4 は17例であった．N因子の内訳は N_0 は14例にすぎず，N_{1-3} が34例を占めた．また M_1 は2例のみであった．したがって病期別症例数は，Ⅰ＋Ⅱ期は7例，Ⅲ期は4例，Ⅳ期は37例であった．

臨床経過の追跡は昭和54年9月の時点で，直接面談にて行った．

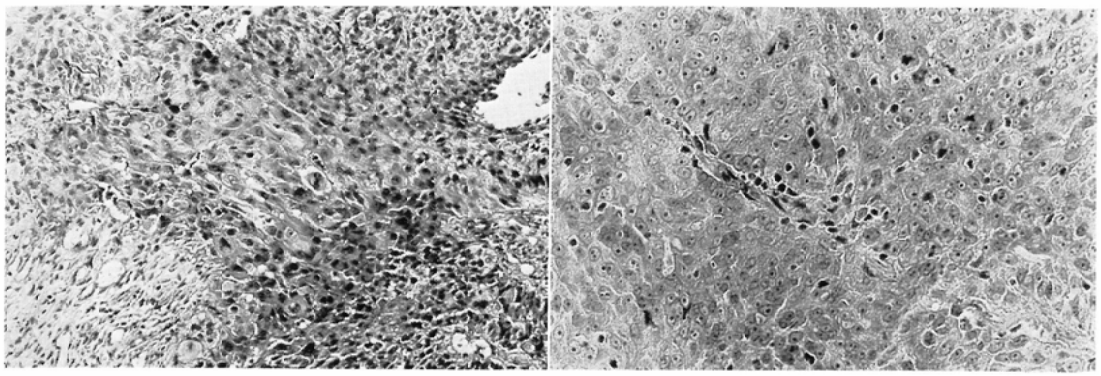
また治療成績については，すべて累積生存率で表わした．

2．組織学的検索（低分化型類表皮癌組織亜型分類基準）

組織学的再検が可能であった43例の組織型は，分化型類表皮癌（Fig. 1），低分化型類表皮癌，腺癌，腺様のう胞癌などであった．

角化が認められない低分化型類表皮癌について，比較的明るい大型の核と明瞭な核小体をもち，胞体も明るい上皮様腫瘍細胞集団を有し，しかもそれを取り巻いて間質へのリンパ球浸潤の豊富な Fig. 2 のような組織型を有するもののみをリンパ上皮腫型として分類した．

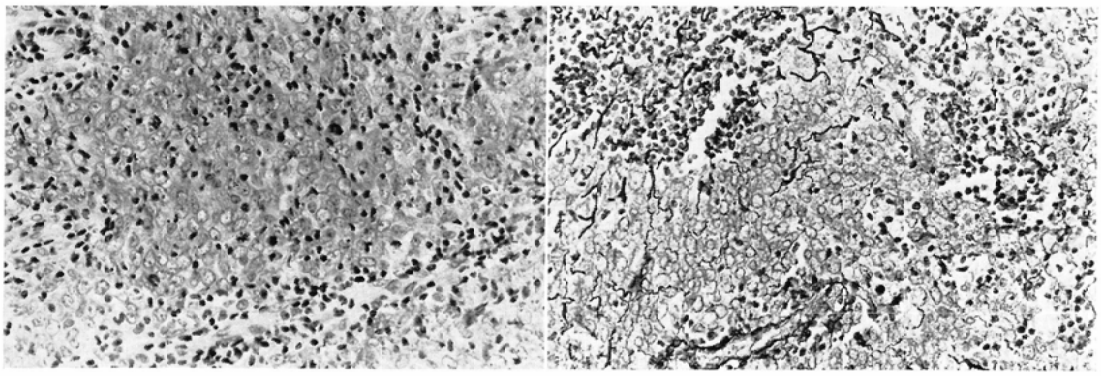
一方間質へのリンパ球浸潤の乏しいもの，あるいは紡錘形細胞が蜂巣をつくる傾向の強いものを



1-a)　　1-b)

a) Tumor cells with a fairly well defined cell margins and intercellular bridges (H&E, ×200)
b) Tumor cells showing a pavement appearance (H&E, ×200)

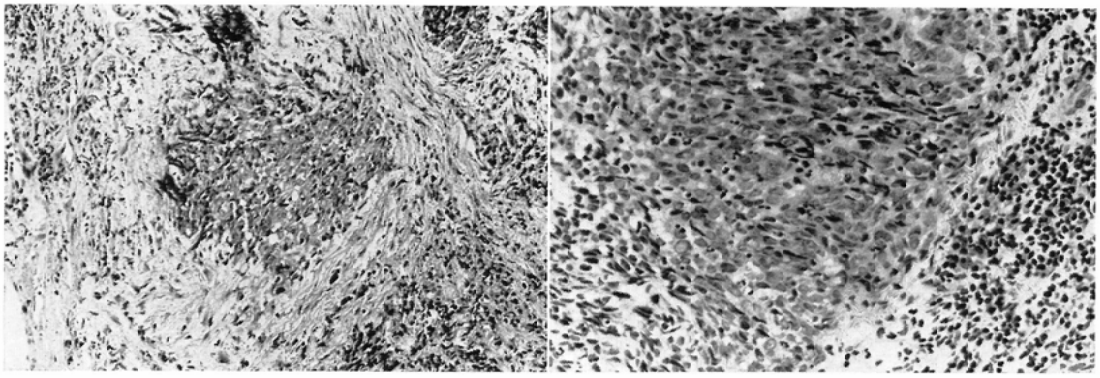
Fig. 1　Well differentiated epidermoid cancer



2-a)　　2-b)

a) Tumor cells with vasicular nuclei, prominent nucleoli and indistinct cell margins with a marked lymphoid cell infiltration (H&E, ×200)
b) Tumor cells without so close relationship with argentaffine fibrils (Silver stain, ×200)

Fig. 2　Lymphoepithelioma type



3-a)　　3-b)

a) Tumor cells with sparse lymphoid cell infiltration (H&E, ×100)
b) Spindle-shaped tumor cells with hyperchromatic nuclei (H&E, ×200)

Fig. 3　Non-lymphoepithelioma type

非リンパ上皮腫型とした (Fig. 3). また，リンパ上皮腫型との間に移行像の認められたもの，あるいは境界領域にあるものはすべて非リンパ上皮腫型として分類した.

なお組織亜型分類は，臨床症状を知ることなく盲検で行い，原則として上咽頭部よりの生検標本を用いた．また脱落症例をださないように，あえてどちらかの組織亜型に分類した.

IV. 結　果

1. 初診時症状と予後

初診時症状についてみると，Table 1 に示したごとく，耳鼻科領域の症状のみの症例は9例（19%）にすぎず，頚部リンパ節転移が認められたもの34例（71%），脳神経症状を呈していたもの17例（35%）と進行例が大多数を占めた.

Table 1 Frequency of initial symptoms

	No. of pts.	(%)
Aural and/or Nasal symptoms	9	(19%)
Mass in neck	34	(71%)
Cranial nerve involvement	17	(35%)
VII～XII C.N.I.	6	(13%)

(1) 病期別放射線治療成績

治療成績は，Fig. 4 のごとく5年生存率は全体で44%であった．これを病期別に比較すると，I，II，III期の11例では1年8ヵ月で他病死した1例をのぞき全例生存中である．一方，IV期と進行例でも27%と予後が比較的良好であった.

(2) TおよびN因子別治療成績

T因子，N因子別5年生存率は Table 2 のごとく，頚部リンパ節転移および頭蓋底への浸潤（脳神経症状）両方とも認められた T_4N_{1-3} 症例では予後が極めて不良で，5年生存率は9%であった．しかし頚部リンパ節転移あるいは脳神経症状どちらか一方のみであれば，5年生存率40%台と予後良好であった．ただし，VII～XIIと後方の脳神経症状を呈した症例は，いずれも局所コントロールができず，治療開始より1年8ヵ月以内に全例死亡した.

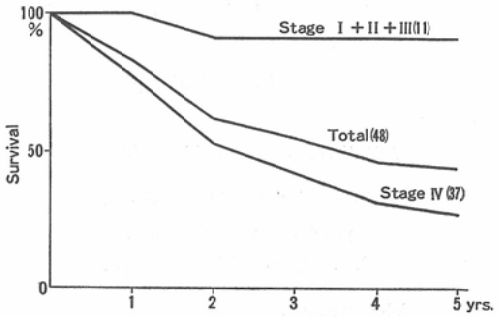


Fig. 4 Cumulative survival of the patients with nasopharygeal cancer by stage

Table 2 Cumulative 5-year survival rate by T & N factor

		T factor survival rate (No. of pts.)		
		T：1，2，3	T：4	Total
N factor survival rate(No. of pts.)	N：0	89% (9)	40% (5)	71% (14)
	N：1，2，3	42% (22)	9% (12)	29% (34)
	Total	58% (31)	19% (17)	

2. 組織型別頻度

再検可能な43例の組織型は，分化型類表皮癌3例，低分化型類表皮癌38例，腺癌1例，腺様のう胞癌1例であった.

低分化型類表皮癌の組織亜型別頻度は，リンパ上皮腫型20例，非リンパ上皮腫型18例であり，両亜型間に病期別頻度の差は認められなかった (Table 3).

3. 低分化型類表皮癌の組織亜型と予後

(1) 組織亜型別臨床経過

初診時症状についてみると，頚部リンパ節転移率には組織亜型間に差は認められなかったが，脳神経症状の出現頻度は，リンパ上皮腫型では25%（5/20）であったが，非リンパ上皮腫型では44%（8/18）と高率であった．特に局所制御が困難であったVII～XII脳神経症状を呈した症例はいずれも，非リンパ上皮腫型で4例認められた (Table 4).

初期照射効果についてみると，分化型類表皮

Table 3　Histological types and clinical stages of the patients with nasopharyngeal carcinoma

Histological types	No. of pts.	Clinical stage		
		I＋II	III	IV
Well-differentiated epidermoid cancer	3	—	1	2
Undifferentiated epidermoid cancer	38	5	2	31
Lymphoepithelioma type	20	4	1	15
Non-lymphoepithelioma type	18	1	1	16
Adenocarcinoma	1	—	—	1
Adenoid cystic cancer	1	1	—	—
Unknown	5	1	1	3

Table 4　Histological types and clinical findings of the patients with nasopharygeal cancer

Histological types	No. of pts.	Clinical findings		
		mass in neck*	cranial nerve* involvement	bone ** metastasis
Well-differentiated epidermoid cancer	3	2	1	0
Undifferentiated epidermoid cancer	38	28	13 (4)*	12 (9)**
Lymphoepithelioma type	20	14	5	1 (1)**
Non-lymphoepithelioma type	18	14	8 (4)*	11 (8)**
Adenocarcinoma	1	1	1	0
Adenoid cystic cancer	1	0	0	0
Unknown	5	3	2 (2)*	0

* : Showed at the beginning of initial radiation therapy
** : Developed after the initial radiation therapy
(　)* : VII～XII Cranial nerve involvement
(　)** : Early distant bone metastasis

癌，腺癌などに比して，いずれも照射効果良好で両亜型間に照射効果の差は認められなかった．さらに極めて良好な照射効果を示すため，照射効果の上から悪性リンパ腫との鑑別が困難な症例も認められた．ただし頚部リンパ節転移の照射効果は不良の場合が少なからずあり照射終了時，腫瘤の完全消失をみない症例も認められた．しかしこれらも照射終了後数ヵ月以内には消失した．

(2)　病期別組織亜型別治療成績

組織学的再検で低分化型類表皮癌と分類した38例の病期別内訳は，Table 3 に示したごとく，I＋II期5例，III期2例，IV期31例であった．

病期別組織亜型別に治療成績をみると，I，II，III期の7症例は，1年8カ月で他病死したリンパ上皮腫型の1例をのぞき全例生存中であり，予後良好で両亜型間に差はなかった．しかし非リンパ上皮腫の1例は2年を経過した現在，全身骨転移をきたし再治療中である．

IV期と進行例について治療成績を比較すると（Fig. 5），リンパ上皮腫型（15例）および非リンパ上皮腫型（16例）の5年生存率はそれぞれ，54%，9%であった．すなわちリンパ上皮腫型ではIV期例でも予後が良好であった．

(3)　組織亜型別遠隔骨転移

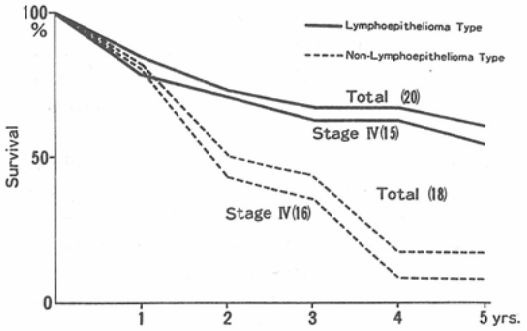


Fig. 5 Cumulative survival of the patients with nasopharyngeal cancer by histological types

上咽頭癌の予後を左右する重要な因子として遠隔骨転移が挙げられる．遠隔骨転移をきたし予後不良であった症例は12例であり，このうち9例までが治療開始より1年以内と早期に骨転移が出現した．組織亜型別にみると Table 4 に示すごとく，リンパ上皮腫型は1例にすぎず，残りの11例はいずれも非リンパ上皮腫型であった．したがって非リンパ上皮腫型18例中11例（61%）に遠隔骨転移が出現したことになる．

V. 考　案

上咽頭癌の大部分は類表皮癌であり，しかも分化型の頻度は低く，低分化型類表皮癌に属する組織型が大半を占めている[7)11)]．ところが低分化型類表皮癌の組織分類はいまだ確立されておらず，特にリンパ上皮腫，移行上皮癌の独立性については，両者間に移行像があることから否定的な人が多い[8)~10)]．そこで腫瘍細胞の組織由来による病理組織分類の確立が望まれている．

また上咽頭癌の大多数が局所療法である放射線で治療されることから，治療成績を決定する重要な因子は局所の照射効果ならびに腫瘍の進展様式である．したがってこの2点を考慮した組織分類が可能であるならば，予後との相関は明瞭となるはずである．こうした予後に基づく組織分類案の報告は最近増えつつあり[12)]，上咽頭癌についても Shanmugaratnam らが従来の組織分類にリンパ球浸潤の程度を加味した分類を行い，5年生存率で有意差が認められたと報告[13)]している．

リンパ上皮腫は Régaud および Schmincke[14)] によって初めて記載された腫瘍であるが一般には予後良好とされている．しかし低分化型類表皮癌相互間に移行像を呈するものが多く，分類の際に移行像をどのようにとり扱うかによって組織分類に差異が生ずることになる．

そこで今回，リンパ球浸潤が著明でかつ紡錘形細胞を認めないもののみをリンパ上皮腫型として分類し，境界領域にあるものを分離してみたところ，非リンパ上皮腫型との間に臨床経過のうえで明確な差異が生じた．なおこの分類は局所照射効果のうえでは差が認められないため，本質的な組織型の差によるものかどうかは今後の検討が必要である．なお分類にあたって注意すべきことは，悪性リンパ腫との鑑別である．

治療成績をみると，リンパ上皮腫型の予後は5年生存率で62%と極めて良好であったが，非リンパ上皮腫型では17%と劣っていた．この治療成績の差の最大の原因は，骨転移率に明確な差異があるためと考えられる．すなわち非リンパ上皮腫型では，局所，遠隔をとわず骨を好んで浸す傾向が強く，そのために予後を不良なものとしていた．

以上のことより，この組織亜型分類は予後との相関が明瞭であり，放射線治療の際に十分に有用性のあるものと考えられる．

上咽頭癌患者は頚部リンパ節腫脹を主訴として来院し，生検の結果，原発巣が発見されるといった確定診断の遅れが問題となる場合が多い[4)7)15)]．これは診療体系そのものに問題があることを示唆しており，患者だけでなく，医者の啓蒙が必要であろう．Martin が原発不明の頚部リンパ節腫瘍の20%に上咽頭癌が見つかったと報告[16)]しているように，初診時頚部リンパ節腫脹をみた場合，上咽頭腫瘍を疑い，上咽頭矢状断層をとってみることが必要であり，この検査のみにて容易に確定診断がつくと考える．

放射線療法による上咽頭癌の根治性を考えると，照射効果が良好な組織型が多くを占めることから，リンパ行性転移の範囲までならば十分にコントロール可能である．しかし頭蓋底骨へ広汎に浸潤した場合には局所制御が困難となる場合があ

る．これは骨内に浸潤した腫瘍細胞には，Anoxic Component が増加するためと考えられる．

今回われわれは1978年度 UICC による TNM 分類により病期分類を行ったが，UICC 分類にはいくつかの問題点がある．その1つは，T_1 と T_2 との鑑別の困難さであろう．腫瘍が上咽頭の中で一部位に限局しているかどうかの鑑別は容易ではない．Ho ら[17]はこの点を改善し，さらにN因子にリンパ節転移の頸部における高さを考慮した独自の分類を提唱している．もう1つの問題点は病期と予後との関係である．全体の77%までがⅣ期症例であり，しかもⅣ期症例の5年生存率が27%と比較的良好であること，またⅠ，Ⅱ，Ⅲ期症例の予後に差異が認められないことである．この最大の原因は放射線治療が非常にうまくいっている結果と考えられる．手術療法に際しては，現在の病期分類は妥当性があろうが，放射線治療の際には，放射線感受性と照射野が第1に問題となるため，病期との相関が明確でないとも考えられる．したがって上咽頭癌については，放射線治療のための病期分類が必要であろう．

VI. 結　論

群大放射線科において放射線単独治療をおこなった48例の上咽頭癌症例について臨床症状および治療成績の分析をおこない，さらに低分化型類表皮癌例について独自の組織亜型分類を試みた．

上咽頭癌48例の放射線単独治療による累積5年生存率は，進行例が大多数を占めるにもかかわらず44%と良好であった．

T_4N_{1-3} およびⅦ～Ⅻ脳神経症状を呈した症例をのぞけば，放射線治療のみにて局所コントロールは十分可能であった．

低分化型類表皮癌組織亜型別の5年生存率は，リンパ上皮腫型62%，非リンパ上皮腫型17%と著名な差異が認められた．この治療成績の差異は主として骨転移の頻度に起因するものであった．

本研究にあたり，組織標本を検討していただいた本学病理学教室，川合貞郎名誉教授に深謝するとともに，御校閲を賜つた永井輝夫教授に厚く感謝の意を表します．

文　献

1) Perez, C.A., Ackerman, L.V., Mill, W.B., Ogura, T.H. and Powers, W.E.: Cancer of the Nasopharynx, factors influencing prognosis. Cancer, 24: 1—17, 1969
2) Scanlon, P.W., Rhodes, R.E. Jr., Woolner, L.B., Devine, K.D. and Mcbean, J.B.: Cancer of the nasopharynx. 142 patients treated in the 11-years period, 1950—1960. Amer. J. Roentg., 99: 313—325, 1967
3) Bertelesen, K., Andersen, A.P., Elbrond, O. and Lund, C.: Malignant tumors of the nasopharynx. Acta Radiol., 14: 177—186, 1976
4) 宮原　裕，滝本加代，佐藤武男，井上俊彦，牧野利雄，重松　康：上咽頭悪性腫瘍の臨床的観察．日耳鼻，75：81—97，1972
5) 小高修司，小野　勇，海老原敏，鈴木邦夫，斉藤裕夫，竹田千里，松浦　鎮，梅垣洋一郎：上咽頭癌の治療成績，予後に影響を及ぼす因子の分析．日耳鼻，80：38—45，1977
6) 大塚　久：咽頭悪性腫瘍の臨床病理．癌の臨床，14：633—640，1968
7) 沢木修二：上咽頭癌の基礎と臨床．日本耳鼻咽喉科学会 第80回総会宿題報告，1979
8) Yeh, S.: A histolegical classification of carcinomas of the nasopharynx with a critical review as to the existence of lymphoepitheliomas. Cancer, 15: 895—920, 1962
9) Lederman, M.: Cancer of the Pharynx; a study based on 2417 cases with special reference to radiation treatment. J. Laryng. & Otol., 81: 151—172, 1967
10) 大塚　久：鼻咽腔のいわゆるリンパ上皮腫について．最新医学，19：1708—1718，1964
11) Vaeth, J.M.: Nasopharyngeal malignant tumors: 82 consecutive patients treated in a period of 22-years. Radiology, 74: 364—372, 1960
12) 新部英男，宮石和夫：Non-Hodgkin リンパ腫病理診断の最近の趨勢．臨床放射線，24：1131—1142，1979
13) Shanmugaratnam, K, Chan, S.H., de-Thé, G., Goh, J.E.H., Khor, T.H., Simons, M.J. and ye, C.Y.: Histopathology of nasopharyngeal carcinoma, correlations with epidemiology, survival rates and other biological characteristicus. Cancer, 44: 1029—1044, 1979
14) Schmincke, A.: Uber lymphoepitheliale geschwulste. Beitr. Path. Anuf., 68: 161—170, 1921
15) Bloom, S.M.: Cancer of the nasopharynx

with special reference to the significance of histopathology. Laryngoscope, 71: 1207—1260, 1961
16) Martin, H.: Cervical lymphnode metastasis as the first symptom of cancer. Surg. Gyn. & Obst., 78: 133—159, 1944
17) Ho, H.C.: Treatment of nasopharyngeal carcinoma. Proceedings VI International Congress on O.R.L. Radiology p. 516—528, 1975