CARCINOGEN IN THE DEVELOPMENT OF HEAD AND NECK CANCER (PART 2)
— HEAD AND NECK MALIGNANT TUMORS WITH ALCOHOLISM —

HIROSHI MIYAHARA, M. D. and TAKEO SATO, M. D.

Department of Head and Neck Surgery, The Center for Adult Diseases, Osaka.

Twelve male patients with head and neck malignant tumors with chronic alcoholism were studied.

They were 5 patients with carcinomas of the mesopharynx, 4 with carcinoma of the oral cavity, 3 with carcinoma of the larynx, 2 with carcinoma of the esophagus, 1 with carcinoma of the hypopharynx and 1 with carcinoma of the parotid gland. Four of these patients were found to have another carcinomas of different sites. Almost all of them were advanced cases with many complications.

It was suggested that heavy drinking with heavy smoking was effective carcinogen. In the patients with alcoholism, treatment for cancer was difficult and prognosis were poor.

A84—0146—00301

頭頸部悪性腫瘍の発癌要因（第2報）

— アルコール症症例の検討 —

大阪府立成人病センター頭頸科

宮 原 裕, 佐 藤 武 男

I はじめに

喉頭癌におけるタバコ喫煙の影響については、臨床的研究さらに摘出喉頭の病理組織学的研究により、重要な発癌因子であることを報告してきた¹⁾。また、広く頭頸部悪性腫瘍における喫煙と飲酒の関与について臨床統計的に検討を加えその一部を既に報告した²⁾。ところで、頭頸部悪性腫瘍のうち、とくに口腔、咽頭、喉頭癌に対して、アルコール飲酒の直接的影響があることは欧米においては比較的多く報告されている。しかし、我が国においては、発癌に関する因子の一つとしてのアルコール飲酒に関する詳細な報告は少ない。

最近著者は、アルコール飲酒歴の検討から、発癌に直接的に、あるいは相加的に働いたと考えられた、とくにアルコール症の症例についていささか興味ある結果がえられたので報告する。

II 症 例

症例の一覧は第1表に示した12例である。対象は1975年9月から1978年8月まで熊本大学医学部附属病院耳鼻咽喉科の症例（9例）および1978年7月から1979年10月までの大阪府立成人病センター頭頸科における症例（3例）である。全例男性であり、年齢は49歳から75歳までであった。職業は農業従事者が3例、船員1例、会社員1例、酒類販売業1例で、その他は現在無職であった。疾患別には、喉頭癌3例、中咽頭癌5例、口腔癌（舌、口腔底癌など）4例、下咽頭癌1例、食道癌2例、耳下腺癌1例で、重複癌と考えられる症例が4例であった。また病期が進んだものが多く、stageⅢが8例であった。stageⅣがさらに1例であった。したがって予後は不良で、12例中8例が1年以内に原病死していた。他の2例もそれ以上の期間で死亡していた。

表 1 Cases of head and neck cancer with alcoholism

1975. 9~1879. 10

Sex	Age	Occup	Diag & Treat	Tobacco B. I.	Alcohol	Compl	Progn
1) ♂	64	SAKE RETAILING	Laryng. Ca→Partial op Oral floor Ca→rad	1000	Shōchū 4go×30y	Liver cirrhosis Gastric Ulcer (op)	Esophag. Ca →Rad+chem DEATH
2) ♂	49	FARMER	Oral floor Ca→rad + op	600	Shōchū 2go×18y Sake 10go×7y	Liver cirrhosis Speech dist. Wa⊕	
3) ♂	71		Laryng. Ca→rad + op	750	admission by alcoholism	Gastric ulcer	DEATH
4) ♂	69	FACTORY WORKER	Oral~mesoph. Ca →rad	1200	Shōchū 3go×30y	Liver cirrhosis	DEATH
5) ♂	61	FARMER	Laryng. Ca→op + Esophag. Ca	1000	Shōchū 5go×30y	Hypertension Apoplexy	DEATH
6) ♂	75		Mesoph. Ca→rad chem	1370	Shōchū 2go×55y	DM. Gastritis	DEATH
7) ♂	64	SHIPBUILDER	Ling. Ca→rad	800	Shōchū 2go×25y		DEATH
8) ♂	49	FARMER	Mesoph. Ca→rad	400	Sake 3go×20y	Liver dis. Wa⊕	DEATH
9) ♂	69		Ling. Ca→rad chem	1000	Shōchū 2go×50y some admission by alcoholism	Gastric ulcer	DEATH
10) ♂	64		Mesoph. Ca + Parotis Ca →chem	880	admission by alcoholism (7 times)	Liver cirrhosis	DEATH
11) ♂	54	RESTAURANT	Hypopharynx Ca Esophagus Ca →Radiation	2200	Whisky 1/2 bottle	Gastric ulcer	DEATH
12) ♂	58	EMPLOYEE	Mesoph. Ca →rad	1400	20~30go×35y admission by alcoholism		

喫煙歴は全例にあり、Brinkman index は低い症例で 400、高い症例で 2200 であった。飲酒歴については酒の種類は熊本の場合、焼酎が多く、最低 2 合以上で 20 年以上の飲酒歴があった。症例 2 の口腔底癌患者は最近は一升、また症例 12 の中咽頭癌、耳下腺癌の重複癌症例は毎日 2~3 升も飲酒していた。またいわゆるアルコール中毒（あえてアルコール症としない）で入退院を繰り返していたという既往のある患者が 4 例（症例 3, 9, 10, 12）も数えた。さらに症例 11 の下咽頭、食道癌の患者はウィスキー 1 日半ボトルないし 1 本であり、タバコも一時は一日 100 本という嗜好歴があった。

合併症としてアルコール障害によるものとして考えら

れる、胃炎、胃潰瘍、肝炎、肝硬変、糖尿病、高血圧症等があった。

Wasserman 反応陽性者が 2 例（症例 2, 8）に認められた。DNCB 皮膚反応において、陰性者はほとんどで 9 例であった。各々の治療法に関しては、前述したごとく進展例が多いため、とくに口腔癌に対しては放射線治療が施行されることが多かった。術前照射も 2 例（症例 2, 3）に對し行なわれた。

症例 1: 64 歳男性、喉頭癌（Supraglottis T1N0）で Partial horizontal laryngectomy が行なわれ経過良好であったが、術後約 1 年後に口腔底に扁平上皮癌（T1N0）（第 1 図）を生じ、放射線治療（6000rad）を行った。局

図1 口腔底癌（症例1）

所は治療したが、その後検査により、食道癌（扁平上皮癌）も診断され、放射線治療、および化学療法を行ったが約1年後に死亡した。Field carcinogenesis の症例である。

症例2: 49歳男性、口腔底癌（T1N1b）で放射線治療（3000rad）した上で根治手術を施行した。術後経過良好である。

症例3: 71歳男性、喉頭癌（Glottis T1aN0）で放射線治療（6000rad）を受け、その後約1年で局所再発のため（rT2N0）、喉頭全摘出術を行った。その後約1年して、頸動脈への頸部リンパ節転移浸潤のため失血死した。息子もアルコール症であった。

症例4: 69歳男性、左側歯肉から中咽頭に及ぶ広範な癌（T3N3）で放射線治療（4400rad）と BLM 15mg / 2 / W 施行中、禁断症状も来しながら悪液質が進行し死亡した。

症例5: 61歳男性、喉頭癌（Glottis T3N0）の診断で喉頭全摘出術を行ったところ実際には右側声帯に局限した T1a 症例であった。術前患側声帯運動固定のため上記と診断したのであったが、術後1週で経鼻胃管を抜去して経口摂取に変えようとしたが、誤嚥、咳嗽、熱発を来した。気管の精査の結果、気管分岐部上部で易出血性の腫瘍を認め、胸部食道の扁平上皮癌が確認され、重複癌であり、食道気管瘻を形成していることが判明した。術後約3カ月で死亡した。

症例6: 75歳男性、中咽頭（扁桃原発）癌（T3N0）で姑息的照射を開始したが、3000rad で全身倦怠強度となり、以後フルフル内服にて加療中死亡した。

症例7: 64歳男性、舌癌（T3N1b）にて放射線治療したが、5カ月後に死亡した。

症例8: 49歳男性、中咽頭癌（T3N0）で、放射線治療 6000rad 施行したが、N3 を来し死亡した。

症例9: 69歳男性、舌癌（T2N1b）で放射線治療および BLM の静注により加療したが進行し、死亡した。アルコール中毒で入院を繰り返していた。

症例10: 64歳男性、アルコール中毒で入院を繰り返しており、7回にも達していた。中咽頭（口蓋垂原発）癌（T2）と耳下腺癌（扁平上皮癌）の重複癌を来しており外来にて姑息的治療を行い約4カ月後に死亡した。

症例11: 54歳男性、飲食業

主訴: 嚥声、頸部リンパ節腫大

既往歴: 嚥下障害を来し、下咽頭癌（piriform sinus cancer 以下 PSC）にて、1978年7月25日より8月30日まで某市民病院にて放射線治療（5000rad）を受けていた。

家族歴: 特記すべきことなし

嗜好歴: タバコ 20歳～34歳 50～60本/日

35 ～45歳 100本/日

46 ～52歳 50本/日

53歳～ 30本/日

(Brinkman index 2200)

アルコール

27歳～30歳 日本酒 4～5合/日

31 ～49歳 ビール 6本/日

ウィスキーボドル 1/2本/日

50歳～ ウィスキーボトル 1本/日

現病歴: 前述のごとく下咽頭癌に対して放射線治療を受けていたが、頸部リンパ節転移を来し、手術目的で当院を受診した。局所には腫瘍は認めないため、両側頸部（N2）に対し modified neck dissection を 1978年10月16日行った。その際の病理組織診断は転移性扁平上皮癌であった。その後、嚥下障害はなかったが精査のため食道透視を施行したところ upper intra-thoracic esophagus (Iu) (左側) に陰影欠損を認め（第2図）さらに内視鏡による検査（加ヨード噴霧法）で食道全域に多発性に腫瘍性病変を認めた（第3図: 食道内歯より22cmの隆起性病変、第4図: それより下部の腫瘍性病変）。

組織生検にて、squamous cell carcinoma (invasive) の部分と ca. in situ (第5図) の部分が混在していた。胃にはポリープ様病変を認めたが生検では陰性であった。そこで放射線治療を行うことにしたが、頸部リンパ節の転移を繰り返し、最後には中咽頭にも発癌し、結局大量出血を来し1979年11月27日死亡した。その間の血液

図 2 Iu 左側に腫瘍陰影 (症例 11)

図 3 レ線所見に一致する食道 腫瘍
病変の内視鏡所見 (症例 11)

図 4 multiple な腫瘍病変 (症例 11)

図 5 Ca. in situ (症例 11)

検査成績では著変はなかった。胸部X線像でも転移巣はなく、細胞性免疫検査では DNCB 皮膚反応陰性、PPD (+) であった。

症例 12: 58歳男性、中咽頭癌 (T2N0) で放射線治療を行ったが、それ迄アルコール中毒で入院しており結局一次治療終了後再びアルコール中毒で入院した。

III 考 按

喫煙と肺癌との関係は、絶対的な証明はないが極めて有力な発癌因子であることは誰しも認める処となってきた。1980年は WHO においてもタバコ病 (cigarette disease) をなくす運動を展開している。また、頭頸部悪性腫瘍に関しても、喉頭癌と喫煙との関係は強いと考えられる³⁾⁹⁾。喉頭癌は18世紀に入って急増したと考えられているが、それは1492年の Columbus がアメリカ新大陸を発見し、タバコを旧大陸にもち帰ることによったといわれる。

日本専売公社の統計では、喫煙率は 男性 75.1%、女性 15.4% (1976) であり、佐藤の調査では喉頭癌患者の喫煙率は 97.7% であり、女性の発生はそのうち 8.9% に過ぎない。

ところで、飲酒と発癌との関係については欧米では報告があり、とくに頭頸部悪性腫瘍には経口的直接刺激としての報告がある⁹⁾。

Rothman⁹⁾ はアメリカの男性で、中咽頭癌、喉頭癌の 50% がアルコール飲酒と関係があると述べ、タバコ喫煙が相加的に働いて口腔癌を来すと述べている。1日1.6オンス飲酒、タバコ 40 本の人では飲酒も喫煙もしない人の癌発生の危険率の 15.5 倍にも達すると述べている。食道癌に関しては、アルコール飲酒が強く影響し、ソ連のヴォッカを飲用する Kazakhstan 地方では発癌率が高

く、人口10万対500（男性）であり、プエルトリコではラム酒を飲用し、同じく食道癌が多いという⁶⁾。醸造酒の成分に関するアフリカの研究（トウモロコシビール）では発癌物質のニトロサミンがその前駆物質が含まれているからだとの指摘もある。

今回とりあげたアルコール症の診断基準であるが、精神神経科学会でも今日なお最終的な定義はない現状にある。しかし、一応WHOでは「アルコール症とは alcohol dependence syndrome を中核にもつ alcohol related disabilities. (1975)」とされ⁷⁾、長期間アルコール乱用によって実生活に支障を来すほどの障害を精神身体に起こしたものである。その原因としてはアルコール(agent)飲酒量、飲酒期間はもちろんのこと、個人の体質、性格(individual)、さらにはその人の環境、心理的因子(environment)も重要である（第6図）。今回の症例も毎日の飲酒量において最低で焼酎2合、多い人で1升という程であった。また、飲酒期間も20年以上であった。今回はとくに性格テストは実施しなかったが、意志力の弱い、依存性の強い性格の人が多かった。

アルコール症の進行については第7図に示すごとくで、機会飲酒から習慣飲酒の段階を経て、飲まずにはおられないという強迫飲酒、または嗜癖飲酒のいわゆる身体依存形成がなされてしまう段階がある。それらの条件をくみ入れ、またアルコール中毒とのことで入退院を繰り返していたという既往を参考に症例を選んだ。したがって、入院加療中にも禁断症状の発現、不穏な行動、言動をとるものがあった。そのために一次治療終了後直ちに強制退院となった例もあった。

ところで、日本の厚生省の調べでは100～150万人のア

表 2 アルコール症を伴う頭頸部癌患者の問題点

- 1) アルコール症による入退院の繰り返し、家庭生活の乱れ等で早期発見が困難→進展例多い} 治療困難
N(+)
- 2) アルコール症に伴う合併症（胃潰瘍、慢性肝炎等）により 根治的加療に障害。
- 3) 外来通院による加療継続が困難。
手術、放射線治療、化学療法等の入院加療中の管理上の問題あり。
- 4) 治療後の follow up が困難。

図 6 アルコール症の成因

ルコール症患者がいるものと考えられている。その程度は様々であるが、日本酒5合を10年を飲み続けていると禁断症状は必発といわれている。アルコール飲用の種類

図 7

1人当たり飲酒量の分布, 1967年度 (額田による)

図 8

は日本酒, ビール, 焼酎, ウィスキー, ワインなどがあり, 熊本では焼酎飲用がほとんどであった。大阪の場合はそれに対し, 日本酒, ウィスキーが多かった。またアルコール成分は異なり, ビールで4%, 日本酒1級15.5~16.0%, 焼酎1級約25%で, ウィスキー特級43%である。したがって口腔, 咽頭粘膜刺激の面からは酒の濃度が問題となりその意味ではウィスキー, 焼酎は強い影響を与えると考えられる。単純にはビール1本と日本酒1合, ウィスキーダブル1杯, 焼酎0.6合が同量といえる。

日本各県の飲酒量を調べた報告(1967¹⁾, 第8図)では, 北海道, 青森, 秋田, 宮崎県が1人当り年5ℓ以上である。ところで, 口腔・咽頭癌の死亡指数分布(1950~1959, 第9図⁷⁾)では北海道, 宮城, 大阪, 兵庫, 高知, 熊本, 宮崎, 鹿児島各県(男)で高く, 一概に一致はしていないが, 1人当り4.0ℓ以上の県を対象にすると近似関係が推察される。ただ, 高知, 熊本, 宮崎, 鹿児島各県の焼酎消費が多いということと口腔・咽頭癌発癌に何らかの関係があろう。一般に在来酒(清酒, 焼酎, 合成酒)と都市化率との間には逆の相関, 外来酒(ウィスキー, ビール)とは正の相関が認められる。人口過密地域と逆に過疎地域とはともに飲酒量の増加が著しくストレ

口腔・咽頭癌の県別標準化死亡指数(1950~59) 額田による

図 9

スが多いと考えられる。

アルコール症患者が発癌し易いかどうかという点に関して, Palmer⁴⁾によれば, アルコール飲酒により細胞性免疫の低下が認められるという。それにより, より発癌し易いとも論じられている。今回の症例でも PPD, DNCB テストなどの細胞性免疫能検査では, 低下を示す例がほとんどであった。また症例1, 11のように多量の飲酒量の症例でみられたように field carcinogenesis を来し易いといえる。下咽頭, 頸部食道に癌が発生した場合, かなりの頻度(8/61)で食道他部位にも ca. in situ あるいは invasive ca. の所見があることが本暮ら²⁾の研究報告であり注意を要すると考えられ, 食道抜去による新食道形成術が妥当であると考えられる。

さて, アルコール症患者が頭頸部癌を来した場合の問題点についてまとめてみると第2表のようになる。つまり本人の病識の欠除, 周囲の人の関心の無き等により, 病期の進んだものがあること, 頸部リンパ節転移の有るものが多く, しかも N3 の状態がしばしばみられること, 治療法の選択も, 拡大手術または術前照射, 術後照射が必要になること, あるいは姑息的加療になることもある。さらに合併症として胃炎, 胃潰瘍, 肝炎, 肝硬変, 糖尿病, 高血圧等があり, それらのコントロールも加療への妨げとなることがある。幸いに一次的加療が終了しても, その後の外来における経過観察が困難になることが多い。そのために万一再発して治療の必要を感じても行

図 10 アルコール症と発癌

いえないことがある。当然、一般の患者に対する治療前の説明よりはより時間をかけなければならず、治療の継続が十分可能であるように体制を整えなければならない。また、パラメディカルの理解も必要である。

アルコール症症例の予後はわれわれの例でも、1年以内死亡が8例であり、12例中10例が原病死しており治療の困難性と相まって極めて予後不良群といえる。

Wynder が述べているごとく “Excessive smoking and drinking are major risk factors in cancer of the oral cavity, larynx and esophagus” であり、アルコール多飲による細胞性免疫の低下をふまえ、低栄養、肝障害からくる blocking α globulin の上昇などとともに、タバコ喫煙の相加、相乗作用があり発癌に関与するものは第10図のように考えられる。

IV 結 語

長年にわたる多量のアルコール飲酒が発癌に何らかの影響を与えたであろうと考えられるアルコール症をもつ頭頸部悪性腫瘍症例 12例について検討を加えた。喉頭癌、口腔底癌、中咽頭癌、下咽頭癌(PSC)、食道癌の発癌症例であった。アルコール症症例は治療にあたっては病期の進んだもの、重複癌ないしは field carcinogenesis を来したものが多く、予後は極めて不良で加療にあたっても特別な配慮が必要である。

(注：最近ではアルコール症という診断名が多用されて

いるので文中でもそれを原則としたが、一部これまでの呼称アルコール中毒は既往歴の説明に使用した。)

参 考 文 献

- 1) 今道裕之：アルコール症の臨床と治療 金原出版 1978.
- 2) 木暮 喬, 平川 賢, 秋山 洋：下咽頭部食道癌の胸部食道上皮内癌転移並びに重複癌について, 頭頸部腫瘍 5: 129, 1978.
- 3) 宮原 裕：頭頸部悪性腫瘍の発癌要因—喫煙, 飲酒の影響に関する臨床的検討—(第一報), 日耳鼻掲載予定 1980.
- 4) Palmer D L: Alcohol consumption and cellular immunocompetence. Laryngoscope 88: Suppl. 8, part 2, 13-17, 1978.
- 5) Rothman K J: The effect of alcohol consumption on risk of cancer of the head and neck. Laryngoscope 88: Suppl. 8 part 2, 51-55, 1978.
- 6) Rothman K J: Epidemiology of head and neck cancer. Laryngoscope 88: 435-438, 1978.
- 7) 佐藤武男, 宮原 裕：咽頭癌 — その基礎と臨床 — 金原出版 1977.
- 8) 佐藤武男：タバコと喉頭癌との関係, 耳展 21: 67-73, 1978.

欄筆するにあたり，熊本大学医学部耳鼻咽喉科学教室
(主任：石川 孝教授) 東家倫夫，大淵正博，丸田敏之の
諸先生の御協力に感謝致します。

なお，本論文の要旨は第10回日耳鼻熊本地方部会，第
187回 日耳鼻大阪地方部会，第3回 頭頸部腫瘍学会にお

いて報告した。

(原稿受付 昭和 55. 5. 16日)

別刷請求先 〒537 大阪市東成区中道 1-3-3

大阪府立成人病センター頭頸科 宮原 裕