口腔・咽頭多発癌の8例

岡本 宏司・佐藤嘉余子
宇野 欽哉・小池 聰之

Multicentric Carcinoma in the Oral Cavity
and Pharynx; A Report of Eight Cases

Koji Okamoto, Kayoko Sato, Kinya Uno
and Satoshi Koike

(Shikoku Cancer Center Hospital)

We studied the clinical characteristics of multicentric carcinoma in the oral cavity and pharynx. During a period of 12 years from 1977 to 1988 at Shikoku Cancer Center Hospital, 8 out of 332 patients (2.4%) with squamous cell carcinoma of the oral region (oral cavity and oropharynx) had multicentric carcinomas. In 5 patients the cancers developed synchronously and in 3 at different times.

Smoking and alcohol drinking were considered to be significant factors related to the carcinogenesis of multicentric carcinoma, although the concept of field carcinogenesis advocated by Slaughter was also considered.

However, we could not rule out the role of radiation in the patients who had had radiotherapy and then developed nonsynchronous multicentric cancer.

For patients in the high risk group because of a history of smoking and drinking, initial multimodal therapy and long term following-up should be emphasized to improve the clinical outcome.

Key words: multicentric carcinoma, oral cancer, cancer of the pharynx

はじめに

従来、頭頸部領域と他領域との重複癌についての報告は多くみられる。しかし口腔、咽頭が多発癌についての報告は、その発生頻度に比し少ない。今回、我々は口腔、咽頭部の多発癌症例について、その概要を若干の文献的考察を加え報告する。

対象症例

1977年1月から1988年12月までに国立病院四国がんセンター耳鼻咽喉科で治療された中咽頭

を含めた広義の口腔癌は332例であった。そのうち口腔、咽頭に癌が多発した8例(表1)について検討を加えた。

なお臨床的に個々の腫瘍の間に連続性が認められず、少なくとも2cm以上の間隔をみる症例を多中心性発癌とした。

症例1~5は初診時、同時に2カ所以上に発癌をみ、症例6~8は異時性に発癌をみた。発癌部位の組織診断はすべて扁平上皮癌であった。

症例 1 は右頬粘膜に 1.5×1.5 cm の白板病変 (高分化型扁平上皮癌) と左頬粘膜に 1.0×1.0 cm の白板病変 (高分化型扁平上皮癌) を認めた。外照射 60 Gy で、両側頬粘膜の病変は消失した。1 年後、両頬粘膜部は著変をみなかったが、硬口蓋を中心に上顎歯肉部に腫瘍を認めた。外照射 60 Gy 施行後、硬口蓋腫瘍は消失し再発はなかったが、3 年後に老衰で死亡した。

症例 2 は右臼後三角に 2.0×1.0 cm 大の潰瘍性病変 (高分化型扁平上皮癌)、右舌側縁に 1.5×1.0 cm 大の白板様病変 (高度異型上皮)、および舌背中部に 2.0×1.0 cm 大の潰瘍性病変 (中分化型扁平上皮癌) を認めた。それぞれの間には正常部分が介在していた (図 1)。外照射 50 Gy 後、舌垂全摘、右軟口蓋切除、右頬粘膜切除、右根治的頸部郭清術を伴う根治術を施行した。1 年後に左頸部転移を来したため、左根治的頸部郭清術を施行したが、術後呼吸不全にて死亡した。

症例 3 は右舌側縁に 1.5×1.0 cm 大の潰瘍性病変 (角化型扁平上皮癌)、左前口蓋弓から

臼後三角に及ぶ 2.0×2.0 cm 大の白板様病変 (非角化型扁平上皮癌) を認めた (図 2)。外照射 60 Gy で口腔内の腫瘍は消失した。全身検索中に同時性胸部食道癌 (1.0×1.0 cm 大、隆起性の中分化型扁平上皮癌) が確認されたため、口腔への照射終了後に食道癌根治手術を施行した。食道摘出標本では腫瘍周囲に異型上皮から上皮内癌の病変が境界不鮮明ないし連続性に混在してみられた。口腔内の局所再発はみられな

図 1 症例 2 右臼後三角の癌 (矢印 ▲) 右舌側縁の白板 (矢印 ▲▲) 舌背部の癌 (矢印 ▲▲▲)

表 1 口腔・咽頭多発癌症例

症例	初発年齢・性	喫煙・飲酒歴	発癌部位	転移	期間	治療・経過
1. TM	75 歳 ♀	無 し	右頬粘膜 左頬粘膜	無	同時性	放射線 手 術→3 年後老衰死亡
2. MM	50 歳 ♀	煙草 : 10 本/日×20 年 酒 : 無し	右臼後三角 舌背部	無	同時性	放射線 手 術→術後呼吸不全死亡
3. HS	56 歳 ♂	煙草 : 40 本/日×36 年 酒 : 2 合/日×30 年	右舌側縁 左前口蓋弓 食 道	無	同時性	放射線 手 術→2 年 2 ヵ月縦隔リンパ節転移死亡
4. TU	67 歳 ♂	煙草 : 20 本/日×40 年 酒 : 5 合/日×40 年	右軟口蓋 右歯肉	無	同時性	放射線 手 術→1 年生存
5. HN	76 歳 ♀	無 し	右舌側縁 右舌背部	無	同時性	放射線→6 ヵ月生存
6. HK	73 歳 ♀	無 し	第 1 癌 : 右舌側縁 第 2 癌 : 喉頭蓋谷	無 無	18 年	第 1 癌 : 放射線 第 2 癌 : 放射線→1 年後老衰死亡
7. JT	78 歳 ♂	煙草 : 100 本/日×50 年 酒 : 3 合/日×50 年	第 1 癌 : 左前口蓋弓 第 2 癌 : 右梨状陥凹	無 無 頭部	7 年	第 1 癌 : 放射線 第 2 癌 : 放射線→2 年生存
8. EW	62 歳 ♂	煙草 : 20 本/日×40 年 酒 : 1 合/日×40 年	第 1 癌 : 軟口蓋 第 2 癌 : 右梨状陥凹	無 無	2 年	第 1 癌 : 放射線 第 2 癌 : 手 術→1 年生存

かったが、2年後に Virchow, 縦隔, 大動脈周囲リンパ節転移を生じ死亡した。

図2 症例3 上図：右舌側縁の癌（矢印▲）
下図：左軟口蓋の癌（矢印▲▲）

図3 症例4 上図：右軟口蓋の癌（矢印▲）
下図：右歯肉の癌（矢印▲▲）

症例4は両側声帯の白板様病変（高度異型上皮）と同時に右軟口蓋から前口蓋弓にかけて白板，紅斑の混在する病変（中分化型扁平上皮癌）と右下顎4番から6番歯にかけて潰瘍性病変（中分化型扁平上皮癌）とが独立して認められた（図3）。術前照射として頸部を含め口腔へ外照射 40 Gy 後，全軟口蓋，硬口蓋右1/2，右扁桃・中咽頭側壁切除及び右根治的頸部郭清，右下顎骨区域切除を施行した。なお全身検索中に上部消化管精査にて食道全域にわたりルゴール不染域が網目状にみられ，生検にて高度異型上皮と診断された。1年経過するも口腔内の再発及び食道の発癌はない。

症例5は右舌側縁に 3.0×1.0 cm の白板隆起性病変（高分化型扁平上皮癌）と左舌背部に 2.0×2.5 cm 大の白板紅斑混在病変（高分化型扁平上皮癌）を非連続性に認めた（図4）。外照射 50 Gy 後，6カ月を経過するも再発を認めない。

症例6は当科にて右舌側縁扁平上皮癌（T₂N₀M₀）で外照射 30 Gy 及び Ra 針による組織内照射を行なった。18年後，舌には再発をみなかったが，喉頭蓋谷に高分化型扁平上皮癌（T₂N₀M₀）の発生をみた。外照射 60 Gy を施行し腫瘍は消失したが，1年後に老衰で死亡した。

症例7は左軟口蓋扁平上皮癌（T₂N₀M₀）で他医にて外照射 60 Gy を受けている。7年後左軟口蓋は再発なく瘢痕形成のみであるが，右

図4 症例5 右舌側縁の癌（矢印▲）左舌背部の癌（矢印▲▲）

梨状陥凹に腫瘍性病変（高分化型扁平上皮癌， $T_3N_1M_0$ ）を生じた。外照射 60 Gy で、咽頭部の腫瘍、頸部リンパ節転移とともに消失した。放射線治療後 2 年経過するが、再発の兆候は認められない。

症例 8 は軟口蓋癌（高分化型扁平上皮癌， $T_3N_0M_0$ ）で当科にて外照射 60 Gy 後、2 年間再発はないが、新たに右梨状陥凹に癌（中分化型扁平上皮癌， $T_2N_0M_0$ ）の発生をみた（図 5）。咽喉食摘、両頸部郭清術を施行し、胃管にて食道再建を行なった。1 年を経た現在、両部位とも再発なく経過良好である。なお本例は OK-432 による免疫療法施行中であったが、第 2 癌発生前後に SUPS 皮内反応の陰性化をみた。

考 按

1899 年、Billroth¹⁾ が重複癌について初めて記載し、1932 年、Warren と Gates²⁾ により重複癌の基準が提唱されて以来、頭頸部領域における重複癌について多くの報告がなされている。また、近年の診断技術および治療法の進歩により生存率も改善し、重複癌発見は年々増加傾向にあると報告されている³⁾。

頭頸部悪性腫瘍における重複癌の頻度は諸家^{3) 4)} によれば 5～10% と報告され、なかでも upper aerodigestive tract である口腔、中・下咽頭、喉頭にその頻度が高く、10～20% とするものが多い^{5) ~ 7)}。しかも第 2 癌発生部位は、同じ頭頸部領域内と食道に頻度が高いとされる。最近の

報告では、Sibuya⁷⁾ が中咽頭を含む広義の口腔癌 1420 例について検討し、136 例に重複癌の発生がみられ、そのうち 87 例（64%）が upper aerodigestive tract に第 2 癌をみたと報告している。また第 2 癌である口腔・中咽頭癌（46 例）、食道癌（24 例）の第 2 癌発生期待値（person-year method）について検討し、それぞれ対象群の期待値の 57.5 倍、12.0 倍と非常に高いことを指摘している。口腔癌患者において口腔内で multicentric に発癌するものの割合（5～20%）が非常に高いことについては、欧米では 1933 年、Sarasin⁸⁾ 以来古くから多くの報告^{9) ~ 11)} をみる。すなわち、頭頸部癌における重複癌のなかでも、口腔内での多発は頻度の高いものとされる。なお、口腔内のように単一器官に 2 カ所以上の異なる場所に同一の組織型の癌をみる場合、重複というよりむしろ多発という表現のほうが妥当と考える。ただ、口腔内多発癌の基準、すなわち単癌病巣からの浸潤、同一領域への転移か多中心発生かを判断する上で、肉眼的及び顕微鏡的な病巣間の距離、組織学的所見（表在性、分化度の相違など）を以てなされるが、現在のところ報告者によりその基準に若干の相違をみるようである^{7) 11) 12)}。

1977 年 1 月から 1988 年 12 月までの 12 年間に当科で治療した中咽頭を含む広義の口腔癌 332 例のうち、重複あるいは多発して癌のみられたものは 32 例（9.6%）であった。第 2 癌部位（表

図 5 症例 8 右図：軟口蓋の癌（矢印▲）
左図：右梨状陥凹の癌（矢印▲▲）

表2 口腔癌症例(332例)における多発・重複癌例

多発・重複癌部位	例数(32例)
口腔・中下咽頭	8(2.4%)
食道	7(2.1%)
胃	14(4.2%)
肺	1(0.3%)
子宮	1(0.3%)
卵巣	1(0.3%)

2) としては、口腔、中咽頭、下咽頭領域の8例(2.4%)、食道の7例(2.1%)、胃の14例(4.2%)が多くみられ、口腔、中・下咽頭と食道をあわせると重複・多発癌のおおよそ半数を占め、すべて扁平上皮癌であった。

Slaughter¹²⁾, Sharp¹¹⁾, Moertel¹⁰⁾ らは口腔内癌症例において、主癌病巣とは別に多中心性に前癌性病変がみられることが多いと報告しており、このように口腔を含めた上部消化管に高頻度に癌が多発、重複してみられることについて、現在ではこれら連続した重層扁平上皮層に生ずる異形成変化、すなわち field carcinogenesis による多中心性発癌と一般に解釈されている¹³⁾。症例1では口腔、症例4では喉頭、食道に前癌性病変がみられ、さらに症例3では食道の主癌病巣周囲に異型上皮から上皮内癌の病変が多中心性にみられ、これらは field carcinogenesis 説を示唆するものと考えられた。発癌因子としては種々のものが検討されているが、特に煙草とアルコールの関与が示唆され、prime factor である煙草と promoting factor であるアルコールとの相加作用について強調されている¹⁴⁾。自験例中、症例3、4、7、8に Brinkman 指数(タバコの本数/日×喫煙年数)、酒指数(日本酒の合数/日×飲酒年数)の高値を示すものがみられた。

放射線も発癌要因とされ最近では悪性腫瘍放射線治療後の誘発癌についても種々の論議がされており、症例6、症例7のように放射線治療後に長期間を経て異なる部位に発生した第1癌と第2癌とが同一組織型の場合、第2癌が Mul-

ticentric lesion による発癌か放射線による発癌かの鑑別は大きな問題とされている⁴⁾¹⁵⁾。両者を厳密に分離することは不可能と考えるが、field cartinogenesis という素因に放射線が促進因子として働くことも否定できない。今後は放射線関連癌においても、喫煙、飲酒歴を有する high risk group とそうでない group との発生頻度、潜伏期などについての検討が必要と思われる。

field cartinogenesis という概念はもともと Slaughter¹²⁾ が口腔癌の高い局所再発率を説明するために提唱したものであるが、馬谷ら¹⁶⁾は術後の局所再発の原因として、①切除断端部の腫瘍残存、②多中心病巣の取り残し、③周囲へのがん細胞の implant、④術後の新たな発がんなどが考えられ、②の field cartinogenesis による発がんの場合には切除範囲決定に十分な注意が必要としている。しかし術前に主癌巣とは別に存在する上皮内癌や高度異型上皮の状態を発見することは困難でまた機能的問題より口腔領域においては自ずと切除範囲に限界があると考ええる。従って、喫煙、飲酒歴を有する high risk group の治療では、放射線による発癌誘因という問題もあるが、現在のところ術前、術後の放射線治療、化学治療法を併用した集学的治療が不可欠と考える。

当科では頭頸部悪性腫瘍患者に対し入院時に routine として上部消化管造影、上部消化管内視鏡検査を施行しており、特に喫煙、飲酒歴を有する症例に対しては内視鏡ルゴール染色法による食道精査¹⁷⁾に努めている。また、治療後も定期的経過観察による口腔、咽頭、喉頭の視診を行い、6カ月～1年に1回、胸部X線検査及び上部消化管精査を施行している。なお、重複、多発癌患者においては免疫力低下傾向が認められるとされるが¹⁸⁾、症例7のように免疫療法施行中、第2癌発生時に SUPS 皮内反応¹⁹⁾の陰性化を認めた。簡易に施行できる遅延型過敏反応も経過観察を行なう上で第2癌発見の指標となりうる場合もあると考える。

現在のところ, 当然のことながら頭頸部重複, 多発癌の5年生存率は単発癌に比し低い²⁰⁾, 今後, 初診時の徹底的精査及び治療後の定期的精査による第2癌の早期発見と集学的加療により生存率の向上は望まれると思われる。

ま と め

1977年から1988年までの12年間に当科にて治療した中咽頭を含む広義の口腔癌症例332例のうち, 8例に口腔・咽頭領域に多発して発癌をみた。そのうち同時性のものは5例, 異時性のものは3例であった。口腔・咽頭が多発癌はfield carcinogenesisによるものが示唆され, 喫煙及び飲酒が大きく関与していると考えられた。異時性のものでは放射線の発癌関与も否定できなかった。喫煙・飲酒歴を有する high risk group では集学的治療が不可欠であり, 治療後も長期にわたる定期的観察が必要と考えられた。

本論文の要旨の一部は, 第14回日本耳鼻咽喉科四国四県地方部会連合会において報告した。

文 献

- 1) Billroth T : Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie 14. Berlin, 1889.
- 2) Warren S and Gates O : Multiple primary malignant tumors; a survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer 16 : 1358~1414, 1932.
- 3) 川本誠一, 池田 恢, 西山謹司, 他 : 頭頸部癌症例における重複癌—重複部位・頻度など統計的観察—。癌の臨床 28 : 1~7, 1982.
- 4) 渋谷 均 : 頭頸部腫瘍における重複癌と誘発癌—Radiation Associated Cancer を中心として—。癌の臨床 30 : 1570~1577, 1984.
- 5) Gluckman JL : Multicentric squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. Head Neck Surg 3 : 90~96, 1980.
- 6) McGuirt WF : Multiple simultaneous tumors in patients with head and neck cancer. Cancer 50 : 1195~1199, 1982.
- 7) Shibuya H : Multiple primary cancer risk in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. Cancer 60 : 3083~3086, 1987.
- 8) Sarasin R : Les manifestations successives des épithéliomas des muqueuses de la cavité buccale; sont elles des récides varies ou résultent-elles de nouvelles cancérisations? Radiophys et radiotherapie 3 : 33, 1933.
- 9) Slaughter DP : Multicentric origin of intraoral carcinoma. Surgery 20 : 133~146, 1946.
- 10) Moertel CG : Multicentric carcinomas of the oral cavity. Surg Gynecol Obstet 106 : 652~654, 1958.
- 11) Sharp GS : Multiple oral carcinoma. Cancer 14 : 512~516, 1961.
- 12) Slaughter DP : "Field Cancerization" in oral stratified squamous epithelium. Cancer 6 : 963~968, 1953.
- 13) Berg JW : Incidence of multiple primary cancers. III. Cancer of the respiratory and upper digestive system as multiple primary cancers. J Nat Cancer Inst 44 : 263~274, 1970.
- 14) Wynder EL : Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. Cancer 40 : 1872~1878, 1977.
- 15) 内田正興 : 放射線による癌の誘発—頭頸部領域を中心に—。癌の臨床 30 : 1553~1560, 1984.
- 16) 馬谷克則, 鶴田至宏, 吉野邦俊, 他 : 下咽頭・頸部食道がんにおける多中心性発がん。耳鼻臨床 78 : 73~85, 1985.
- 17) 多幾山涉, 山口佳之, 佐伯俊昭, 他 : 下咽頭・頸部食道がんにおける食道内がん多発をみた4症例。癌の臨床 32 : 392~400, 1986.
- 18) 宮原 裕, 佐藤武男, 東家倫夫, 他 : 喉頭癌と口腔底癌の重複症例。耳鼻臨床 75 : 801~805, 1982.
- 19) 渡辺洋宇, 山田哲司, 小林弘明, 他 : OK-432による免疫療法に際してのSU-ポリリサカライド皮膚反応の意義。癌と化学療法 8 : 1076~1083, 1981.
- 20) Gluckman JL : Survival rates in 548 patients with multiple neoplasms of the upper aerodigestive tract. Laryngoscope 93 : 71~74, 1983.

原稿受付 : 平成元年9月25日

原稿採択 : 平成元年10月12日

別刷請求先 : 岡本宏司

〒790 松山市堀之内13

国立病院四国がんセンター耳鼻咽喉科