頭 頸 部 多 重 癌 の 検 討

園田 聡¹⁾・鈴木 幹男²⁾・瀬野 悟史¹⁾・櫻井 弘徳¹⁾
花満 雅一¹⁾・片岡 英幸³⁾・北野 博也³⁾・清水 猛史¹⁾

Clinical Analysis of Multiple Primary Cancers in
Patients with Head and Neck Cancer

Satoshi Sonoda, Satoshi Seno, Hironori Sakurai,
Masakazu Hanamitsu and Takeshi Shimizu

(Shiga University Of Medical Science)

Mikio Suzuki

(Ryukyu University)

Hideyuki Kataoka and Hiroya Kitano

(Tottori University)

Recent reports have indicated that the incidence of multiple primary cancers in patients with head and neck cancer has increased. We investigated 25 clinical characteristics of multiple primary cancers in 210 patients who received their initial treatment against their head and neck cancer at our clinic between 1995 and 2002. Clinical stages of these 210 patients were; stage I, 34 cases; stage II, 21; stage III, 29; stage IV, 108; and unknown, 18. Of these 210 patients, 25 patients with hypopharyngeal, laryngeal or mesopharyngeal carcinoma, had multiple primary cancers were diagnosed simultaneously (68%) or metachronously (32%). The multiple primary cancers were frequently observed in the thyroid gland, mesopharynx, larynx, hypopharynx, esophagus and stomach. There were no significant relationships between multiple primary cancers and smoking or drinking habits. It is important to diagnose multiple primary cancers in patients with head and neck cancers as soon as possible.

Key words : multiple primary cancer, head and neck cancer, smoking

はじめに

近年、悪性腫瘍に対する診断技術や治療技術の進歩に伴い、第1癌の診断後、同時性あるいは異時性に第2、第3の癌が発見される、いわゆる多重癌症例が増加してきている¹⁾²⁾。特に頭頸部癌では他部位よりも高頻度に多重癌が発生する³⁾ことから、われわれ耳鼻咽喉科医はその存在を見落とすことのないように、細心の注意が必要で

ある。今回、当科で初回治療を行った頭頸部癌症例における多重癌合併について検討を行ったので、若干の文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

対象は、1995年1月から2002年6月までの間に、当科において初回治療を行った頭頸部癌症例210例（男性

1) 滋賀医科大学耳鼻咽喉科

2) 琉球大学高次機能医学科講座耳鼻咽喉・頭頸部外科

3) 鳥取大学感覚運動医学講座耳鼻咽喉・頭頸部外科

表 1 SEER の基準 (Surveillance Epidemiology and End Result)

ICD-O* : International Classification of Disease for Oncology (腫瘍学のための国際疾患分類)

158 例, 女性 52 例) 中, 多重癌を合併したのは 25 症例 (11.9%) である. 原発部位は, 口腔, 鼻副鼻腔, 上咽頭, 中咽頭, 下咽頭, 喉頭, 唾液腺, 食道とし, 甲状腺癌症例は除外した. 上記 25 症例について, 多重癌の 1) 存在部位, 2) 発症間隔, 3) 組織型, 4) 進行度, 5) 喫煙・飲酒の関与について検討した. 喫煙に関してはブリンクマンインデックス (1 日喫煙本数×喫煙年数, 以下 B.I.) を飲酒については SAKE 指数 (1 日平均飲酒量 (日本酒換算)×飲酒年数) を視標に用いた. B.I. は, 喫煙なし : 0, 1~20 本/日 : 1×年数, 21~40 本/日 : 2×年数, 41 本以上/日 : 3×年数とし, SAKE 指数は 1~30 g/日 : 1×年数, 31~90 g/日 : 2×年数, 91 g 以上 : 3×年数, アルコール中毒 : 4×年数とした. また, 多重癌の定義は SEER (Surveillance Epidemiology and End Result) Program の基準¹⁴⁾ に従った (表 1).

結 果

全症例の存在部位と多重癌の内訳を表 2 に示した. 全 210 例中, 喉頭癌が最も多く 58 例, 次いで下咽頭癌 46 例, 中咽頭癌 40 例, 鼻副鼻腔癌 31 例, 口腔癌 15 例, 唾

表 2 全症例の存在部位と多重癌の内訳

部位	症例数	重複癌
口腔	15 例	0 例
鼻副鼻腔	31	0
上咽頭	6	0
中咽頭	40	5
下咽頭	46	11
喉頭	58	9
唾液腺	12	0
食道	2	0
計	210 例	25 例

症例部位別では喉頭, 下咽頭, 中咽頭, 副鼻腔の順に多く, 多重癌は下咽頭癌に 11 例 (24%), 喉頭癌に 9 例 (16%), 中咽頭癌に 5 例 (13%) を認めた.

液腺癌 12 例, 上咽頭癌 6 例, 食道癌 2 例であった. このうち多重癌は下咽頭で 46 例中 11 例 (23.9%) と最も多く, 次いで喉頭癌 58 例中 9 例 (15.5%), 中咽頭癌 40 例中 5 例 (12.5%) に認めた. また多重癌は全例重複癌であり, 多発癌はなかった.

多重癌の発生間隔を表 3 に示した. SEER の基準⁴⁾ に

表 3 多重癌発生間隔

中咽頭原発 5 例 :	同時性 3 例 (60%) > 異時性 2 例 (40%)
下咽頭原発 11 例 :	同時性 8 例 (73%) > 異時性 3 例 (27%)
喉頭原発 9 例 :	同時性 6 例 (67%) > 異時性 3 例 (33%)
計 25 例 :	同時性 17 例 (68%) > 異時性 8 例 (32%)

* SEER の基準による

同時性 3ヵ月未満

異時性 3ヵ月以上

いずれも同時性発症が多かった.

表 4 多重癌発生部位

原発部位	第 2 癌	第 3 癌
中咽頭 5 例	甲状腺 1	
	喉頭 1	
	食道 1	
	胃 1	
下咽頭 11 例	大腸 1	
	甲状腺 1	口腔 1
	中咽頭 1	胃 1
	喉頭 1	
喉頭 9 例	食道 5	
	胃 3	
	甲状腺 3	甲状腺 1
	食道 4 例	
	肺 1	
	前立腺 1	

多重癌発生部位では, 頭頸部領域および非頭頸部領域である消化器系 (食道, 胃) に多かった.

表 5 多重癌組織型

原発部位	多重癌（組織型）
中咽頭癌 5 例 （扁平上皮癌）	甲状腺癌 1（乳頭癌）
	喉頭癌 1（扁平上皮癌）
	食道癌 1（扁平上皮癌）
	胃癌 1（腺癌）
	大腸癌 1（不明）
下咽頭癌 11 例 （扁平上皮癌）	甲状腺癌 1（乳頭癌）
	中咽頭癌 1（扁平上皮癌）
	喉頭癌 1（扁平上皮癌）
	食道癌 5（扁平上皮癌）
	胃癌 3（腺癌）
喉頭癌 9 例 （扁平上皮癌）	甲状腺癌 3（乳頭癌）
	食道癌 4（扁平上皮癌 3, 腺癌 1）
	肺癌 1（腺癌）
	前立腺癌 1（不明）

組織型の組み合わせでは、扁平上皮癌—扁平上皮癌 12 例、扁平上皮癌—腺癌 6 例であった。

表 6 多重癌を合併する各原発癌の進行度

原発癌	多重癌全体	喉頭癌	中咽頭癌	下咽頭癌
Stage I (34 例)	3/34 例 (9%)	3/19 例 (16%)	0/7 例 (0%)	0/3 例 (0%)
Stage II (21 例)	3/21 (14%)	0/11 (0%)	2/6 (33%)	1/1 (100%)
Stage III (29 例)	2/29 (7%)	0/6 (0%)	0/4 (0%)	2/9 (22%)
Stage IV (108 例)	16/108 (15%)	6/21 (29%)	2/21 (10%)	8/33 (24%)
不明 18 例	1 例	0 例	1 例	0 例

喉頭原発癌の Stage IV で 6/21 例 (29%), 下咽頭原発癌の Stage III が 2/9 例 (22%), Stage IV が 8/33 例 (24%) と高率に多重癌合併率が高かった。

より、原発癌発症と多重癌発症の間隔を、同時性は 3 ヶ月未満、異時性は 3 ヶ月以上とした。多重癌全体では同時性 17 例 (68%), 異時性 8 例 (32%) であり、同時性が多くみられた。疾患別では下咽頭原発では同時性 8 例 (73%), 異時性 3 例 (27%), 喉頭原発では同時性 6 例 (67%), 異時性 3 例 (33%), 中咽頭原発では同時性 3 例 (60%), 異時性 2 例 (40%) であった。

多重癌（第 2 癌）の発生部位を表 4 に示した。頭頸部領域では、口腔 1 例、中咽頭 1 例、喉頭 2 例、甲状腺 6 例（偶発癌 1, 臨床癌 4, オカルト癌 1）で、頭頸部領域以外では、食道 10 例、胃 4 例、肺 1 例、大腸 1 例、前立

表 7 喫煙との関係

多重癌合併なし				
	全症例	喉頭癌	中咽頭癌	下咽頭癌
B.I. < 400	100/185 例 (54%)	10/49 例 (20%)	25/35 例 (71%)	21/35 例 (60%)
400 ≤ B.I. ≤ 600	19/185 (10%)	4/49 (8%)	3/35 (9%)	2/35 (6%)
600 < B.I.	66/185 (36%)	35/49 (72%)	7/35 (20%)	12/35 (34%)
多重癌合併あり				
	全症例	喉頭癌	中咽頭癌	下咽頭癌
B.I. < 400	9/25 例 (36%)	3/9 例 (33%)	3/5 例 (60%)	3/11 例 (27%)
400 ≤ B.I. ≤ 600	3/25 (12%)	1/9 (11%)	0/5 (0%)	2/11 (18%)
600 < B.I.	13/25 (52%)	5/9 (56%)	2/5 (40%)	6/11 (55%)

* B.I. : Brinkman Index

1 日喫煙本数 × 年数

本来、喫煙と無関係と思われる下咽頭癌でも B.I. が高いと多重癌合併率が高かった。これは、field carcinogenesis の考えに基づくものと考えられた。

腺 1 例であった。

多重癌の組織型を表 5 に示した。扁平上皮癌—扁平上皮癌の組み合わせが 12 例、扁平上皮癌—腺癌が 6 例であった。

多重癌を合併した各原発癌の臨床病期を表 6 に示した。対象原発癌 210 例の病期は、Stage I が 34 例、Stage II が 21 例、Stage III が 29 例、Stage IV が 108 例、不明 18 例であった。各 Stage における多重癌合併率は Stage I が 3 例 (9%), Stage II が 3 例 (14%), Stage III が 2 例 (7%), Stage IV が 16 例 (15%) であった。原発部位別では、喉頭癌の Stage IV で 21 例中 6 例 (29%), 下咽頭癌の Stage III で 9 例中 2 例 (22%), Stage IV で 33 例中 8 例 (24%) と多重癌の合併率が比較的高かった。頭頸部癌全体では原発癌の病期と多重癌の合併に関して有意の相関を認めなかったが、喉頭癌、下咽頭癌では stage III, IV の進行癌に多重癌の合併が多くみられた。

多重癌を合併しない 185 例と多重癌合併症例 25 例に分け、喫煙との関係をまとめ表 7 に示した。指標にブリンクマンインデックス (B.I.) を用いた。さらに多重癌の合併が多かった喉頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌について B.I. との関連を表示した。多重癌を合併していない群では、

表 8 飲酒との関係

多重癌合併なし				
	全症例	喉頭癌	中咽頭癌	下咽頭癌
SAKE < 40	124/185 例 (67%)	24/49 例 (49%)	27/35 例 (78%)	20/35 例 (57%)
40 ≤ SAKE ≤ 60	18/185 (10%)	7/49 (14%)	4/35 (11%)	5/35 (14%)
60 < SAKE	43/185 (23%)	18/49 (37%)	4/35 (11%)	10/35 (29%)
多重癌合併あり				
	全症例	喉頭癌	中咽頭癌	下咽頭癌
SAKE < 40	16/25 例 (64%)	7/9 例 (78%)	5/5 例 (100%)	4/11 例 (36%)
40 ≤ SAKE ≤ 60	2/25 (8%)	1/9 (11%)	0/5 (0%)	1/11 (9%)
60 < SAKE	7/25 (28%)	1/9 (11%)	0/5 (0%)	6/11 (55%)

* SAKE 指数

1 ~ 30 g/日 : 1 × 年数

31 ~ 90 g/日 : 2 × 年数

91 g 以上 : 3 × 年数

アルコール中毒 : 4 × 年数

B.I. が 600 を越える症例は 185 例中 66 例 (36%) であった。B.I. が 400 以上の症例は多重癌の合併がない症例では 46 %, 多重癌を合併している症例では 64 % で, 多重癌合併例で多かったが, 有意の差はなかった (χ^2 検定, $p > 0.05$)。疾患別に多重癌合併の有無と B.I. との関連を検定したが有意の差はなかった (χ^2 検定, $p > 0.05$)。

しかし, 重複癌を合併した下咽頭癌では SAKE 指数が 60 以上の症例が 55 % を占めていた。

考 察

重複癌は, Billroth ら⁵⁾ により初めて定義されたが, その定義が厳格であったため, その後 Warren ら⁶⁾ は, 重複癌を 1) 各腫瘍は一定の悪性像を呈する 2) お互いに離れて存在している 3) 一方の腫瘍が他方の腫瘍の転移ではないと定義し一般化した。重複癌の分類に関しては, アメリカ NCI の SEER (Surveillance Epidemiology and End Result) Program の基準⁴⁾ が用いられることが多く, 今回のわれわれの検討でもこれに従った。表 1 の ICD-O 分類の 3 桁分類は, 悪性腫瘍の属性を原発部位と組織型とで記述する腫瘍学の立場で作られており, 腫瘍の局在, 形態併用のコード体系で, 3 桁の記号と数値で表現してい

る。この基準では, 臓器が同一の場合, 重複癌と多発癌に分けており, 組織型が異なる場合を重複癌, 同一の場合を多発癌としている。異なる臓器に発生したものや, 乳房など対の臓器それぞれに癌が発生した場合も重複癌とし, 同時性を 3 ヶ月未満, 異時性を 3 ヶ月以上としている³⁾。

近年, 診断技術や治療法の進歩, 平均寿命の延長などから, 多重癌の増加を指摘する報告は多い⁷⁾⁸⁾。その理由として武田ら⁹⁾ は, 1) 偶発性, 2) 遺伝的因子, 免疫学的因子, ホルモン因子, 第 1 癌の影響などの内因的因子, 3) 喫煙, 飲酒などの嗜好歴, ウイルス感染, 放射線照射などの外因的要因, 4) field carcinogenesis を挙げている。今回のわれわれの検討では, 中咽頭癌, 下咽頭癌, 喉頭癌において多重癌を認め, 合併率はそれぞれ 12.5 %, 23.9 %, 15.5 % であった。中咽頭癌, 下咽頭癌, 喉頭癌において多重癌を合併しやすいことはよく知られており, われわれの施設においては上部消化管内視鏡検査はルーチンの検査としている。他の報告¹⁰⁾¹¹⁾ においても上部消化管内視鏡検査, 特にルゴール染色の重要性が指摘されており, 頭頸部腫瘍においては今後もやはり必須の検査と考えられた。

原発癌と多重癌の発生間隔は, 多重癌全体で同時性 68 %, 異時性 32 % と, 同時性が多かった。これについては, 同時性が多いとする報告や¹²⁾ 異時性が多いとする報告⁹⁾ があり報告者により一定しない。われわれの症例では同時性が多かったことから, 頭頸部癌の初回治療に際しては十分な術前検査を行い重複癌を診断することが, 手術適応や治療法決定に重要であると考ええる。多重癌の発生部位では, 頭頸部領域では喉頭, 口腔, 中咽頭の他に甲状腺にも発生していた。甲状腺癌は手術の際の偶発癌として発見されることが多かったためと考える。甲状腺以外の部位の重複癌合併は field carcinogenesis の考え方からすると当然の結果であり, さらに喫煙, 飲酒の影響もあると推察された。頭頸部領域以外では, 食道, 胃において発生が多かった。他の報告¹⁾⁹⁾ においても食道, 胃においての発生が多いとされ, われわれも同様の傾向であった。肺においての発生も多いとされるが, われわれの検討では 1 例のみであった。これは多重癌症例が 25 例とやや少なかったことが影響しているかもしれない。多重癌のうち異時性が 32 % を占め, 頭頸部以外の領域にも発生することから, 頭頸部癌の初期治療後には頭頸部のみでなく他領域, 特に食道・胃, の定期経過観察が必

要と考えられた。また重複癌が原発癌の治療後 42 年して発生した報告⁹⁾もあり、第 1 癌治療後 5 年経過して原発癌が治癒しても、原発癌が下咽頭癌、中咽頭癌、喉頭癌の場合は、重複癌を念頭におき定期検査する必要があると考えた。

原発癌と多重癌の組織型の検討では、扁平上皮癌—扁平上皮癌の組み合わせが 12 例、扁平上皮癌—腺癌が 6 例であり、扁平上皮癌—扁平上皮癌が多かった。原発癌と多重癌の組み合わせに関しては、扁平上皮癌—扁平上皮癌が多いとする報告¹³⁾や、扁平上皮癌—腺癌が多いとする報告⁹⁾¹²⁾があり一概にどちらが多いとはいえない。しかし、扁平上皮癌—扁平上皮癌については、原発部位からの転移の可能性の問題があり、発生様式、組織の分化度の違いなどから総合的に判断し慎重に多重癌の判定を行う必要がある。

原発癌の Stage 別重複癌合併率は Stage I 9%, Stage II 14%, Stage III 7%, Stage IV 15%であった。原発癌の臨床病期が I, II であっても臨床病期 III, IV と同程度に多重癌を合併しており、原発癌の臨床病期によらず、頭頸部癌全症例において、特に喉頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌においては初回治療時に多重癌の慎重な検索が必要であると考えられた。

中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌、肺癌において、喫煙との関係は古くから知られている。今回われわれの検討においても、原発部位が喉頭、下咽頭の場合喫煙率が高く、B.I. が 600 を超えるいわゆるヘビースモーカーの症例が半数以上を占めていた。多重癌合併の有無では差がなかったものの、喫煙は癌発生の重要なリスクファクターであると考えられた。咽頭癌、食道癌、胃癌と飲酒との関連もよく知られていることであり、われわれの検討では、SAKE 指数が 60 以上の症例は下咽頭癌が多かったが、有意差は認めなかった。喫煙、飲酒に関して重複癌合併との有意の相関をいずれでも認めなかったが、重複癌合併の頻度は高かった。飲酒や喫煙が癌発生に及ぼす原因として、慢性的な粘膜の刺激と細胞性免疫能の低下、さらに両者の相乗作用によって粘膜上皮の異形成が広域的、系統的に起こるため、field carcinogenesis が生じ重複癌が発生すると考えられている⁹⁾。日本は先進諸外国の中でもいまだ喫煙率が高く、しかも近年では女性の喫煙率が増加してきている。近年施行された健康増進法の影響で、喫煙者数については今後多少の減少が期待できるものの、まだまだ多いのが現状である。また、飲酒につ

いても、酒類消費数量は増加傾向にあり、さらに大量飲酒者（1 日平均純アルコール換算で 150 ml 以上飲む者）も増加傾向にある¹⁴⁾。

ま と め

1995 年 1 月から 2002 年 6 月までの間に、当科において初回治療を行った甲状腺癌を除く頭頸部癌症例 210 例（男性 158 例、女性 52 例）のうち、多重癌を合併した 25 症例を対象に、多重癌の 1) 存在部位、2) 発症間隔、3) 組織型、4) 進行度、5) 喫煙・飲酒の関与に関して検討した。下咽頭で 46 例中 11 例（23.9%）と重複癌合併率が最も多く、次いで喉頭癌 58 例中 9 例（15.5%）、中咽頭癌 40 例中 5 例（12.5%）であった。また多重癌は全例重複癌であり、多発癌を認めなかった。多重癌の発生部位は、頭頸部領域では、甲状腺に最も多く、頭頸部領域以外では、食道、胃に多かった。原発癌と多重癌の発生間隔は同時性 68%、異時性 32%であった。多重癌の組織型では、扁平上皮癌—扁平上皮癌の組み合わせが 12 例、扁平上皮癌—腺癌が 6 例であった。原発癌の臨床病期別多重癌合併頻度は Stage I 9%、Stage II 14%、Stage III 7%、Stage IV 15%であった。原発癌の臨床病期と多重癌合併頻度には明らかな相関を認めなかったが、部位別では喉頭癌の Stage IV で 29%、下咽頭癌の Stage III で 22%、Stage IV で 24%と喉頭癌、下咽頭癌では進行癌に多重癌の合併率が比較的高かった。プリンクマンインデックス (B.I.)、SAKE 指数とも多重癌合併の有無とは有意の相関はなかった。

本論文の要旨は第 66 回耳鼻咽喉科臨床学会（平成 16 年 6 月、青森）において口演した。

参考文献

- 1) 中溝宗永, 鎌田信悦, 川端一嘉, 他: 頭頸部癌における重複癌と喫煙飲酒歴—一人年法による解析—. 耳鼻 96: 1501 ~ 1509, 1993.
- 2) 千々和秀記, 千々和圭一, 梅野博仁, 他: 下咽頭, 食堂重複癌症例の臨床的検討. 日気食会報 54: 189 ~ 196, 2003.
- 3) 兼安祐子, 喜多みどり, 大川智彦: 放射線科の立場からみた重複癌. 癌の臨床 44: 1359 ~ 1367, 1998.
- 4) SEER Program Code Manual: NIH Publication No 89-1999, National Cancer Institute, Bethesda, MD, 1989.
- 5) Billroth T: Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie in 51 Vorlesungen. Ein Handbuch für Studierende und Ärzte 14. pp 908, Aufl Berlin, G Reimer, 1889.

- 6) Warren S and Gates O : Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* **16** : 1358 ~ 1411, 1932.
 - 7) 谷垣裕二, 久保田彰, 古川まどか, 他 : 頭頸部領域の重複癌の検討. *日気食会報* **48** : 438 ~ 444, 1997.
 - 8) 津熊秀明, 田中英夫, 味木和喜子, 他 : 重複癌の現況とその対策. *日気食会報* **49** : 161 ~ 167, 1998.
 - 9) 武田直也, 嶋田高明, 大津信也, 他 : 徳島大学における 10 年間の重複悪性腫瘍症例の検討. *耳鼻臨床 補* **61** : 169 ~ 177, 1993.
 - 10) 石永 一, 加藤昭彦, 山田弘之 : 頭頸部癌治療における上部消化管内視鏡検査の有用性. *耳鼻頭頸* **71** : 217 ~ 220, 1999.
 - 11) 丁 剛, 四ノ宮隆, 島田剛敏, 他 : 頭頸部癌患者に対するスクリーニング的食道・胃内視鏡検査 (EGF) について. *日耳鼻* **103** : 754 ~ 760, 2000.
 - 12) 久保将彦, 坂倉康夫, 山際幹和, 他 : 当教室における重複癌症例の統計的観察. *癌の臨床* **31** : 1303 ~ 1310, 1985.
 - 13) 相原秋夫, 石崎久義, 森田浩史, 他 : 当科における頭頸部重複癌症例の臨床統計学的観察. *日耳鼻* **95** : 686 ~ 696, 1992.
 - 14) 福田 諭, 本間明宏, 折館伸彦, 他 : 重複癌の現況とその対策. 頭頸部癌の立場から一現況・診断・予防一. *日気食会報* **49** : 146 ~ 150, 1998.
-
- 原稿受付 : 平成17年10月18日
原稿採択 : 平成17年11月30日
別刷請求先 : 園田 聡
〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町
滋賀医科大学耳鼻咽喉科学教室