口腔咽頭食道領域に多中心性発癌を認めた一症例

渡邊 暢浩・高木 一平・羽柴 基之
伊藤 博隆・馬場 駿吉

A Case of Multicentric Carcinogenesis in Oral Cavity,
Pharynx and Esophagus

Nobuhiro Watanabe, Ippei Takagi, Motoyuki Hashiba,
Hirotaka Ito and Shunkichi Baba
(Nagoya City University Medical School)

We report a 48-year-old man with carcinomas in three separate regions of the tongue. During treatment, newly developing carcinomas were found in the hypopharynx and esophagus. In the lower esophagus, field carcinogenesis was observed and was detected by Lugol's solution spraying method under esophagoscopy.

It is well recognized that tobacco and alcohol significantly increase the risk of field carcinogenesis in head and neck cancer. Our case also had a past history of drinking (Sake index: 200). Additionally, the correlation between multiple primary cancer of the head and neck and genetic predisposition such as human leukocyte antigen (HLA) has been clarified. The types of HLA-A9 (24), Aw33, B5, B17, Cw3 and DR2 (w15) were detected in our case.

Currently, the clinician must be attentive to second primary cancer in order to extend the survival of patients.

Key words: head and neck cancer, multicentric carcinogenesis, human leukocyte antigens, Lugol's solution spraying method

緒 言

頭頸部領域で多中心性に発癌を認めたとする症例報告は多いが^{1)~6)}, 頻度としては頭頸部癌の5~45%の範囲の報告がなされている^{7)~11)}. 多くは2部位に発癌を認めた症例であり, なかでも中咽頭あるいは下咽頭と頸部食道の組み合わせの頻度が高い. これら上気道, 上部消化管における発癌には環境因子の影響が大きいことが, 諸家により報告されているが, 最近では免疫, 遺伝学的背景のひとつとして Human

Leukocyte Antigen (HLA) との関連も示唆されている¹²⁾.

今回我々は, 同時期発生したと考えられる多中心性の舌扁平上皮癌に引きつづき, 下咽頭・食道にも扁平上皮癌の発生を認めた稀な多発癌症例を経験したので, その概要を報告すると共に, 若干の文献的考察を加えた.

症 例

48歳 男性.
主訴: 舌痛.

現病歴：昭和63年3月頃、舌左縁部の粗糙感を伴った腫瘍に気付くも疼痛がないため放置していた。同年4月頃より、摂食時に舌痛が出現し、徐々に摂食困難となってきたため、5月2日近医受診したが軽快せず、6月1日当科紹介され受診した。

既往歴：26歳；肺結核，入院治療。

44歳；アルコール性肝炎，通院治療。

家族歴：特記すべき事項なし。

飲酒歴：ビール10本/日 20年。

(Sake index:200)

喫煙歴：なし。

入院時所見：全身所見は、体格中等度痩せ型であるほか、特記すべき所見はなかった。口腔内所見は図1のごとく、舌左縁舌根部付近に、中心に潰瘍を伴った約3cmの硬結を触れ、同側舌尖に近い部位の、舌口腔底粘膜移行部に1cmに満たない腫瘍を認めた。舌右縁舌根部には、長径1cm程の発赤腫脹を認めた。これら3病変は、視診触診等で連続性が認められな

った。また舌の知覚障害、運動制限は特に認められず、言語、咀嚼障害も明らかなものはなかった。

体表リンパ節は、顎下部、頤部、頸部をはじめとして触知されなかった。

臨床検査所見も、軽度低色素性正球性貧血を認めるほか、特記すべき異常はなく、胸部単純X線写真上、異常陰影を認めなかった。

診断および治療経過：臨床的に舌癌と診断し、上記硬結・潰瘍から生検を行なったところ、3カ所とも高分化扁平上皮癌との病理組織診断を得た。Ga シンチグラム、骨シンチグラム上、他の部位には異常集積を認めず、 $T_2N_0M_0$, stage IIとした。シスプラチン+ペブプロマイシンにて両側浅側頭動脈より動注療法を開始し、2クール施行後、局所にリニアック30Gyを照射した。腫瘍サイズの縮小が認められたが、完全消失には至らず、昭和63年9月8日舌喉頭全摘術、左頸部郭清術、大胸筋皮弁による再建術を行なった。検索し得たすべてのリンパ筋に転移はなく、摘出組織の境界部でも、組織学的に腫瘍は認められなかった。術後約3カ月に、下咽頭後壁に径数mmの小腫瘍が認められ、病理組織学的に中分化扁平上皮癌との診断を得たため、メトトレキサート+ビンデシンによる化学療法を2クール施行後、平成元年1月26日下咽頭腫瘍摘出術を行なった。術後、さらに局所に54Gy照射し、4月初め退院した。

外来経過観察中6月に入って、左口蓋扁桃下極よりやや下の部位に、小腫瘍が発見され生検で扁平上皮癌との病理組織学的診断を得たため、入院し6月19日同部位腫瘍摘出術を施行したのち、Cryosurgery とエトポシド（経口）、テガフル（坐剤）の併用療法を行なった。

食道内視鏡検査では、前回入院時には、下部食道の食道炎および一部に軽度 dysplasia を認めると診断されていたが、平成元年8年10日、ルゴール液を用いた色素食道内視鏡検査を施行し、上門歯列より28cm及び30cmに図2のようにルゴール不染域が斑状にみられたため、

図1 初診時における舌腫瘍の部位と大きさ

同部位より生検した。その結果、扁平上皮癌との組織診断を得たため、リニアック 50 Gy 施行し、以後プレオマイシン+ポリアクリル酸ナトリウム（パナカヤク）の内服にて経過観察している。

病理組織学的所見：図3の如く舌及び右口蓋扁桃下極部の癌は角化傾向の強い高分化型扁平上皮癌と、下咽頭・食道癌は角化傾向の乏しい中分化型扁平上皮癌と診断された。

a : ルゴール塗布前

b : ルゴール塗布後

図2 食道内視鏡所見

図3 病理組織像

考 察

1 個体に同時に 2 個以上の原発性癌を認める多発癌は, Billroth¹³⁾ (1889) により報告されて以来, 数多くの報告と議論の集積がある. 最近では, 1932年に Warren & Gates¹⁴⁾ により提唱された以下の基準が一般には用いられている.

①各々の腫瘍は明確な悪性像を呈する

②各々の腫瘍は互いに離れた部位にあり, 明らかに正常な粘膜が介在する

③一方の腫瘍が他方の転移であることが除外される.

但し, ③については, 十分条件として組織型が異なることを挙げている者もいる⁴⁾. しかし頭頸部悪性腫瘍では, 扁平上皮癌が大部分を占めており, 実際には基準③については立証不能な例も多い.

われわれの症例では, 初診時, 両側舌根部舌縁及び左舌口腔底移行部に腫瘍を認めた. 互いに一方の腫瘍が他方の転移と考え難い理由として①舌においては舌中隔が腫瘍の進展転移に対する barrier としてはたらいっている可能性が高い⁵⁾. ②所属リンパ節転移が認められないにもかかわらず, 短期間のうちに対側転移を生ずる可能性は低い. ③病理組織学的にも 3 個所の腫瘍の連続性がそれぞれ否定されたことが挙げられる. したがって, これら 3 病変は, それぞれ独立した原発性癌と考えてよいと思われた. Fitzpatrick ら⁹⁾ によれば, 口腔内扁平上皮癌 2891 症例のうち 3 個所に多発したのは 55 例であり, このなかには多臓器にまたがるもの, 異時発生のもものも含まれることを考慮すると本症例はかなり稀と考えられた.

口腔咽頭食道領域の多発癌の統計学的報告は諸家¹⁷⁾¹⁸⁾²⁶⁾ によりなされている. われわれの掌握し得た限りでは, Gluckman ら¹⁵⁾ は, 口腔・咽頭癌のうち多発癌の頻度を 15.4%, Kotwall ら¹¹⁾ は 20.2% とし, また仲ら⁶⁾ は下咽頭癌における多発癌の頻度として 16.7% を挙げている. 下咽頭・食道における多発癌の頻度は馬谷ら¹⁾ によれば 10.8%, 多幾山ら²⁾ は 57% と報告して

いる. 母集団の大きさにもよるが, 看過できない頻度と考えられた. これは, 口腔から下咽頭を経て食道までは重層扁平上皮が覆っており, 解剖学的にも組織学的にもそれぞれの境界は不明瞭であるうえに, 喫煙・アルコール多飲といった慢性的な刺激に様に暴露されやすいことが関与すると考えられる.

上部気道消化管における発癌, 特に多中心性発癌 (field cancerization) の risk factor として, 前述の喫煙とアルコール多飲は, 以前から諸家により指摘されており²²⁾²³⁾, 宮原ら¹⁶⁾ によれば, アルコール多飲による慢性的な粘膜刺激, 細胞性免疫能の低下, これに喫煙の相加相乗作用が加わり発癌に大きく関与しているという.

これらの指標として, Brinkman index (1 日平均喫煙本数×喫煙年数) Sake index (1 日平均日本酒合数またはビール本数×飲酒年数) を検討している報告もあり, 宮原ら¹⁶⁾ は, field cancerization の危険ラインを, Brinkman index 600 かつまたは Sake index 30 としている. 仲ら⁶⁾ によれば, 下咽頭癌の多発例と非多発例との間でこれらの指標に有意差を認め, 多発例の平均 Brinkman index は 1560, 平均 Sake index は 141 であったとし, われわれの症例でも喫煙歴はないものの, Sake index は 200 と高値を示し, アルコール多飲との関連が示唆された.

しかしながら一方では, 喫煙歴・飲酒歴のない症例があることから, 遺伝的素因の関与も指摘されている. 近年 Human Leukocyte Antigen (以下 HLA) が, 疾患の原因・診断・予後との関連において注目されているが, Nico de Vries ら¹²⁾ によれば, 頭頸部悪性腫瘍多発癌症例においては健康人に比して HLA B8, DR3, DQw2 が統計学的に有意に高率に認められたという. われわれの症例では, A9 (24), Aw33, B5, B17, Cw3, DR2 (w15) を保持していたが, このうち A9, B5, Cw3 については日本人に多い²⁷⁾ とされているものであった. HLA-B17 については, Chan らの報告²⁸⁾ にあるように中国人上咽頭癌患者に有意に高頻度で認められるも

ので、日本人ではごく稀である。いずれにせよ本症例1例のみで判断できるものではないので、今後の多数の症例の集積を持って検討する必要がある。

頭頸部悪性腫瘍、殊に中・下咽頭癌の診断にあたっては重複・多発癌が多く、第二原発部位としては、前述のような口腔咽頭食道領域ばかりでなく肺にも認められ、Kotwall らは、第二原発部位を頭頸部・肺・食道の3個所に分類した際、肺の占める割合は食道の割合より高く31.6%と報告している。したがって、原発巣にとどまらず、肺・食道の精査は必要不可欠であり、具体的には上部消化管、下気道の観察を含めた、panendoscopy が重複多発癌のスクリーニング検査として有用であるとの報告もある¹⁹⁾²⁰⁾。本症例では、バリウムを用いた食道透視および食道内視鏡検査を繰り返し施行するも明らかな異常が認められなかった。しかしルゴール染色法²⁴⁾²⁵⁾により不染域が食道のほぼ全域にわたってみられ、これらの部位からの生検で扁平上皮癌の存在が指摘された。したがって、panendoscopy にとどまらず色素内視鏡検査を組み入れることにより、下咽頭・食道の重複・多発癌の早期診断が可能となるといえる。

頭頸部多発癌の治療は、field cancerization⁸⁾も考慮し、手術的に各原発部位を十分な範囲で切除すること、特に近接して複数の腫瘍が存在する場合は、en bloc 切除が望ましい。手術療法に加えて化学療法、放射線療法等を組み合わせる集学的治療が重視されるのは、他の単発性癌と同様である。しかしながら、壁内転移に比し多発癌の予後は良好であること、多発性であればあるほど手術侵襲も大きくなることから、症例によっては quality of life を重視した治療法の選択も必要となる。本症例では、舌全摘、喉頭全摘後に発見された食道多発癌に対しては、放射線療法の後、保存的にプレオマイシン+ポリアクリル酸ナトリウム（パナカヤク）の内服による局所化学療法を周期的に繰り返した結果、現在までのところ腫瘍の増大進展傾向は認めら

れていない。

頭頸部重複癌・多発癌の治療の難しさは、単一癌との予後における差となって現われている。この理由として、①もともと原発部位としての予後の悪い食道・肺に、第二原発癌が見出される頻度が高いこと、②第二原発癌の発見が遅れ、既にかなり進行していることが多いこと、③多発癌に対する効果的な治療体系ができていないこと、がある。しかし多発癌といえども、同時期発癌と異時発癌においては、前者の方が予後が良いとの統計¹⁵⁾があるので、第一原発癌 (index tumor) が発見された時点で第二原発癌を見逃すことなく、早期発見の為に努力を惜しまぬことが重要である。

結 語

1. 口腔咽頭食道領域に、多中心性発癌を認めた1症例を報告した。
2. 口腔咽頭食道領域の多発性癌には、喫煙・アルコール多飲が大きく関与しており、これらの指標として Brinkman index, Sake index は参考となると考えられた。本症例でもかなりの飲酒歴を認め、Sake indexは200であった。
3. 本症例のような多発食道癌の早期発見に、色素内視鏡検査は非常に有用であった。
4. 現在のところ頭頸部癌症例において、第二原発癌の早期発見が最重要である。
5. 頭頸部領域多発性癌の早期診断・予後との関連において、HLA の検索が今後重視されるようになると考えられるが、多くの症例の集積と検討が必要である。
6. 本症例では、多発食道癌に対し局所化学療法を試みているが、今後、頭頸部多発癌症例の治療方針決定の上で quality of life は無視できないと考えられた。

参考文献

- 1) 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。
- 2) 多幾山渉, 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

- 症例の検討. 癌の臨床 **32** : 392~400, 1986.
- 3) Hong WK : Multiple primary squamous cell carcinoma of head and neck. *Am J Clin Oncol* **10** : 2 ; 182~183, 1987.
- 4) 斉藤 弘, 田川俊郎, 宮原慎児, 他 : 口腔内にみられた原発性多発癌の 1 症例. 日本口腔外科学会雑誌 **31** : 4 ; 750~753, 1985.
- 5) 小谷順一郎, 中田茂樹, 西 正寛, 他 : 両側舌縁部に対称的に出現した多発性癌の 1 例. 日本口腔外科学会雑誌 **25** : 3 ; 168~172, 1979.
- 6) 仲 博美, 真栄田宗慶, 広田敦子, 他 : 下咽頭重複癌, 多発癌と上部消化管内視鏡検査. 日気食会報 **41** : 1 ; 1~6, 1990.
- 7) Shibuya H, Hisamitsu S, Shioiri S, et al : Multiple primary cancer risk in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* **60** : 3083~3086, 1987.
- 8) Slaughter DP, Southwick HW and Smejkal W : "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium. *Cancer* **6** : 963~968, 1953.
- 9) Fitzpatrick PJ, Tepperman BS and deBoer G : Multiple primary squamous cell carcinomas in the upper digestive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **10** : 2273~2279, 1984.
- 10) Miyahara H, Tsuruta Y, Umatani K, et al : Multiple primary tumors in patients with head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx* **12** Suppl 2 : 30~35, 1985.
- 11) Kotwall C, Razack MS, Sako K, et al : Multiple primary cancers in squamous cell cancer of the head and neck. *J Surg Oncol* **40** : 97~99, 1989.
- 12) de Vries N, Drexhage HA, de Waal LP, et al : Human leukocyte antigens and immunoglobulin allotypes in head and neck cancer patients with and without multiple primary tumors. *Cancer* **60** : 957~961, 1987.
- 13) Billroth T : Die Allgemeine Chirurgische Pathologie Und Therapie. ed 14. p 908, Berlin G Reimer, 1889.
- 14) JWarren S and Gates O : Multiple primary malignant tumors; a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* **16** : 1358~1414, 1932.
- 15) Gluckman JL and Crissman JD : Survival rates in 548 patients with multiple neoplasms of the upper aerodigestive tract. *Laryngoscope* **93** : 71~74, 1983.
- 16) 宮原 裕, 佐藤武男 : 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—. 日耳鼻 **84** : 146~153, 1981.
- 17) 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・頻度など統計的考察—. 癌の臨床 **28** : 1~7, 1982.
- 18) Schoenberg BS and Myers MH : Statistical methods for studying multiple primary malignant neoplasms. *Cancer* **40** : 1892~1898, 1977.
- 19) McGuirt WF, Mathews B and Koufman JA : Multiple simultaneous tumors in patients with head and neck cancer; a prospective sequential panendoscopic study. *Cancer* **50** : 1195~1199, 1982.
- 20) McGuirt WF : Panendoscopy as a screening examination of simultaneous primary tumors in head and neck cancer; a prospective sequential study and review of the literature. *Laryngoscope* **92** : 569~576, 1982.
- 21) Licciardello JTW, Spitz MR and Hong WK : Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck, esophagus and lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **17** : 467~476, 1989.
- 22) Moore C : Cigarette smoking and cancer of the mouth, pharynx and larynx. *JAMA* **218** : 4 ; 553~558, 1971.
- 23) Wynder EL, Mushinski MH and Spivak JC : Tobacco and alcohol consumption in relation to the development multiple primary cancers. *Cancer* **40** : 1872~1878, 1977.
- 24) 佐野元哉, 奥田 茂, 谷口春生, 他 : 食道癌内視鏡診断—ルゴール法の応用について—. 外科 Mook 24. 25~36頁, 金原出版, 東京, 1982.
- 25) 吉井由利, 中村常哉 : ルゴール染色法による食道癌の早期発見. 現代医学 **38** : 3 ; 539~543, 1991.
- 26) Shara AR, Hoover EL, Mitrani M, et al : Synchronicity, multicentricity and metachronicity

- of head and neck cancer. Head Neck Surg
10 : 4 ; 225~228, 1988.
- 27) 佃 守, 持松いづみ, 矢野間俊介, 他 : 日本
人上咽頭癌症例の HLA 抗原. 医学のあゆみ
129 : 10 ; 703~706, 1984.
- 28) Chan SH, Day NE, Kunaratram N, et al : HLA
and nasopharyngeal carcinoma in Chinese; a
further study. Int J Cancer 32 : 171~176, 1983.
- (別刷請求先 : 渡邊暢浩
〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄 1
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室)