初診から切除までの期間が早期口腔癌の予後に及ぼす影響

吉本 仁¹⁾・大西 祐一¹⁾・窪 寛仁¹⁾
蠅庭 秀也¹⁾・中嶋 正博^{1,2)}・覚道 健治¹⁾

Effects of time from initial visit to resection on prognosis of early oral cancer

YOSHIMOTO Hitoshi¹⁾・OHNISHI Yuichi¹⁾・KUBO Hirohito¹⁾
HAENIWA Hideya¹⁾・NAKAJIMA Masahiro^{1,2)}・KAKUDO Kenji¹⁾

Abstract:

Background: Treatment for oral squamous cell carcinoma (OSCC) is often delayed for various reasons. Time delay prior to treatment can lead to an increased risk of clinical progression, which might compromise the prognosis. We aimed to determine the impact of delayed resection of oral cancer on survival in patients with T1 and T2 OSCC.

Material and Methods: This retrospective cohort study was performed in a representative sample of patients (n=132) with T1 and T2 OSCC who underwent surgery between 1998 and 2008 at Osaka Dental University Hospital. The number of days from initial presentation at our department to the date of surgical resection was calculated from the patients' medical records, and the patients were categorized into four groups: group A, 0-21 days; group B, 22-27 days; group C, 28-39 days; and group D, 40 days or longer according to the quartile deviation. The median time from diagnosis to treatment was 27 days. The 5-year survival rate of all patients was 92.2%. The 5-year survival rates in groups A, B, C, and D were 100%, 97.0%, 94.1%, and 78.0%, respectively. There were no significant differences among the 5-year survival rates in groups A, B, and C. However, there were significant differences between groups A, B, C and group D. Treatment delays of 40 days or longer from the initial visit appeared to adversely affect outcomes in this study.

Key words: oral squamous cell carcinoma (口腔扁平上皮癌), oral cancer (口腔癌), prognosis (予後)

緒 言

口腔扁平上皮癌の予後の向上のために手術、放射線化学療法、またはそれらを組み合わせる集学的治療が行われている。種々の治療法を行うにせよ、治療の開始は早い方が予後は良いと考えられている。しかし、いくつかの理由により治療開始が予定よりも遅延することがしばしばある。遅延理由には病理診断が困難で結果報告までに日数を要す

る場合、手術枠が確保できず手術までの期間が延びる場合、患者の都合により治療開始日が定まらない場合、および治療の同意を得るのに時間がかかる場合などがあげられる。治療開始時期が遅延することは原発巣の浸潤増大、頸部への転移または遠隔転移につながる事が予想される。初期口腔扁平上皮癌において、治療開始の遅延がどれくらいの期間で許容され得るのか、また予後に与える影響があり得るのかについての報告は少ない。我々は臨床的に転移のみられないT1、T2の口腔扁平上皮癌患者を対象に、初診から切除までの期間が予後、再発率および後発頸部リンパ節転移の発現に影響しているのか否かを後ろ向きに検討した。

研究対象と方法

1998年から2008年の10年間に大阪歯科大学附属病院口腔外科第2科において、術前化学療法や術前放射線療法

¹⁾ 大阪歯科大学口腔外科学第二講座
(主任：覚道健治教授)

²⁾ 大阪歯科大学附属病院障がい者歯科
(主任：中嶋正博教授)

¹⁾ Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Osaka Dental University (Chief: Prof. KAKUDO Kenji)

²⁾ Department of Dentistry for Disability and Oral Health,
Osaka Dental University Hospital (Chief: Prof. NAKAJIMA Masahiro)

受付日：2014年9月5日

採択日：2016年3月29日

などの術前治療を行うことなく外科的治療のみを行った T1N0 および T2N0 口腔扁平上皮癌症例 137 例のうち、再建のため予防的頸部郭清術を施行した 5 例を除く 132 例を対象とした。全例が初期治療として手術を行っている。また全例において切除断端は陰性であることを確認した。対象症例を初診時年齢、性別、原発部位と初診から切除までの日数、局所再発の有無、および頸部後発転移の有無を後ろ向きに検討した。

132 例の初診から切除までの日数は Kolmogorov-Smirnov 検定で非正規性であったため、中央値（四分位偏差）を求めた。中央値（四分位偏差）は 27 日（四分位偏差 25 パーセンタイル：21, 75 パーセンタイル：35）であった。この四分位偏差にしたがって群分けをし、初診から切除までの日数が 21 日以内のもの（A 群）、22～27 日のもの（B 群）、28～39 日のもの（C 群）、および 40 日以上のもの（D 群）に分類した。続いて各群における背景因子（性別、年齢、T 分類、原発部位、分化度、および糖尿病の有無）の比較を χ^2 二乗検定にて行った。次に各群における 5 年累積生存率、5 年局所制御率および 5 年頸部後発転移制御率を求めた。その際、5 年生存率では死亡を、5 年局所制御率では局所再発の発現を、そして 5 年頸部後発転移制御率では頸部リンパ節転移の発現をそれぞれのエンドポイントとした。生存率は Kaplan-Meier 法により算出し、有意差検定には Log-rank 検定を用いた。生存率への影響が予想される予後因子として性別、年齢、原発部位、分化度、および糖尿病の有無においても Cox 比例ハザードモデルを用いて分析を行った。統計学的解析には Statview 5.1 (Avacus, NC, USA), StatMate ver.5 (アトムス, 東京, 日本) を使用し、統計学的有意差の判定基準は $P < 0.05$ とした。

結 果

性別は男性 65 例、女性 67 例であった。年齢は 29 歳から 89 歳にわたり、年齢中央値（四分位偏差 25 パーセンタイル：75 パーセンタイル）は 68 (61:74) 歳であった。T1 は 76 例 (57.5%) で T2 は 56 例 (42.5%) であった。原発部位では舌が 63 例 (47.7%), 上顎歯肉が 28 例 (21.2%), 下顎歯肉が 22 例 (16.7%), 口底が 10 例 (7.6%), 口蓋が 5 例 (3.8%), および頬粘膜が 4 例 (3.0%) であった。分化度では低分化が 4 例 (3.0%), 中分化が 48 例 (36.4%), および高分化が 80 例 (60.6%) であった。糖尿病の有無に関しては、有りが 14 例 (10.6%), なしが 118 例 (89.4%) であった。A 群は 39 例、B 群は 34 例、C 群は 34 例、および D 群は 25 例であった (表 1)。各群での死亡例は A 群では 3 例 (他病死 1 例), B 群では 1 例, C 群では 4 例 (他病死 1 例), D 群では 4 例であった。局所再発は全例中 20 例あり、A 群では 7 例、B 群では 5 例、C 群では 4 例、そして D 群で

表 1 対象症例の背景

因 子	患者数 (%)
<性 別>	
男 性	65 (49.2)
女 性	67 (50.8)
<年 齢>	
< 60	30 (22.7)
60 ~ 70	49 (37.1)
> 70	53 (40.2)
<原発部位>	
舌	63 (47.7)
上顎歯肉	28 (21.2)
下顎歯肉	22 (16.7)
口 底	10 (7.6)
口 蓋	5 (3.8)
頬粘膜	4 (3.0)
< T 分類>	
T1	76 (57.6)
T2	56 (42.4)
<分化度>	
低分化	4 (3.0)
中分化	48 (36.4)
高分化	80 (60.6)
<糖尿病>	
あ り	14 (10.6)
な し	118 (89.4)
<初診から治療開始期間>	
≤ 21 日 (A 群)	39 (29.5)
22 ~ 27 (B 群)	34 (25.8)
28 ~ 39 (C 群)	34 (25.8)
≥ 40 (D 群)	25 (18.9)

は 4 例であった。後発頸部転移は全例中 18 例あり、A 群では 6 例、B 群では 1 例、C 群では 6 例、そして D 群では 5 例であった。遠隔転移は全例において認めなかった。なお局所再発例には外科的切除を、後発転移例には頸部郭清術をただちに施行した。 χ^2 二乗検定を用い各群における背景因子（性別、年齢、T 分類、原発部位、分化度、および糖尿病の有無）の比較検討を行った結果、各群間に有意差は認めなかった (表 2)。

全例における 5 年生存率は 92.2% であった。また A 群、B 群、C 群、および D 群の 5 年生存率はそれぞれ 100%, 97.0%, 94.1%, および 78.0% であった (図 1)。A, B, C 群

表2 各群における背景因子の比較

背景因子		A 群：n (%)	B 群：n (%)	C 群：n (%)	D 群：n (%)	P 値
性 別	男 性	17 (43.5)	19 (55.9)	18 (52.9)	10 (40.0)	N.S.
	女 性	22 (56.5)	15 (44.1)	16 (47.1)	15 (60.0)	
年 齢	0 ~ 61	2 (5.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.0)	N.S.
	62 ~ 68	7 (17.9)	4 (11.8)	5 (14.7)	5 (20.0)	
	69 ~ 74	29 (74.4)	28 (82.3)	27 (79.4)	15 (60.0)	
	75 ~	1 (2.6)	2 (5.9)	1 (2.9)	4 (16.0)	
T 分類	T 1	25 (64.1)	15 (44.1)	20 (58.8)	15 (60.0)	N.S.
	T 2	14 (35.9)	19 (55.9)	14 (41.2)	10 (40.0)	
原発部位	舌	26 (66.7)	12 (35.3)	14 (41.2)	11 (44.0)	N.S.
	上顎歯肉	9 (23.0)	7 (20.6)	6 (17.6)	6 (24.0)	
	下顎歯肉	2 (5.1)	9 (26.5)	8 (23.5)	3 (12.0)	
	口 底	1 (2.6)	2 (5.9)	4 (11.8)	3 (12.0)	
	口 蓋	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (2.9)	2 (8.0)	
	頬粘膜	1 (2.6)	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	
分化度	低分化	2 (5.1)	1 (2.9)	2 (5.9)	0 (0.0)	N.S.
	中分化	10 (25.7)	15 (44.1)	9 (26.5)	15 (60.0)	
	高分化	27 (69.2)	18 (52.9)	23 (67.6)	10 (40.0)	
糖 尿	あ り	5 (12.8)	2 (5.9)	5 (14.7)	2 (8.0)	N.S.
	な し	34 (87.2)	32 (94.1)	29 (85.3)	23 (92.0)	

のそれぞれの2群間に有意差はみられなかった。一方、A群とD群、B群とD群、およびC群とD群間にはそれぞれ有意差がみられた。5年局所制御率はA群、B群、C群、およびD群ではそれぞれ84.2%、84.1%、92.0%、および82.3%であった(図2)。5年頸部後発転移制御率はそれぞれ85.2%、96.4%、82.0%、および79.2%であった(図3)。5年局所制御率、および5年頸部後発転移制御率ともA群、B群、C群、およびD群の各2群間に有意差はみられなかった。5年生存率において有意差のなかったA群、B群、およびC群を1つのグループとして、A+B+C群とD群に対してCoxハザードモデルを用いて分析を行った。結果はA+B+C群を1とするとD群は1.31(P=0.21)で有意差はみられなかった(表3)。また、生存率への影響が予想される予後因子としての性別、年齢、原発部位、分化度、および糖尿病の有無についてもハザード比に有意差がみられなかった(表3)。そこで観察期間、性別、年齢、原発部位、T分類、局所再発、後発転移、分化度、および糖尿病の有無が転帰(生死)に及ぼす影響を確認するため、転帰(生死)の明らかな105例を対象に、転帰(生死)を

従属変数として、観察期間、性別、年齢、原発部位、T分類、局所再発、後発転移、分化度、および糖尿病の有無に対して二項ロジスティック解析(変数増加法：尤度比、投入0.05、除去0.10、最大反復回数20回)を行った。その際、観察期間、年齢は四分位偏差による4値化データを用いた。また分化度に関しては低分化症例の割合が極端に低いため低分化+中分化を0、高分化を1として2値化した。その結果、予後に影響を与える因子として抽出されたのは、T分類と後発転移であった。そのオッズ比はT分類で4.9倍(P=0.03)、後発転移で6.9倍(P=0.02)となった(信頼区間95%)。

考 察

口腔癌に限らず、癌の治療は早期発見、早期治療が提唱されており、我々医療者は、できるだけ早期に治療を開始したいと考えるのが常である。また、治療の現場においては患者、およびその家族からできる限り早い治療の開始を懇願されることにしばしば遭遇する。一方、治療開始に際しては、病理組織検査、各種画像検査、治療計画の立案、

図1 5年累積生存率の生存曲線

Log-rank 検定の結果, A 群, B 群および C 群の各 2 群間に有意差はみられない. A 群と D 群間 ($P=0.04$), B 群と D 群間 ($P=0.03$), および C 群と D 群間 ($P=0.04$) においては有意差を認める.

図2 5年局所制御率の生存曲線

Log-rank 検定の結果, 4 群間に有意差はみられない.

図3 5年頸部後発転移制御率の生存曲線

Log-rank 検定の結果, 4 群間に有意差はみられない.

表3 生存期間に関連する因子の多変量解析

因子	ハザード比	P 値
<性 別>		0.30
男 性	1	
女 性	1.195	
<年 齢>		0.07
< 60	1.06	
60 ~ 70	1	
> 70	1.5	
<原発部位>		0.68
舌	0.828	
上顎歯肉	1.08	
下顎歯肉	0.992	
口 底	1.41	
口 蓋	0.955	
頬粘膜	1	
<分化度>		0.20
低分化 + 中分化	1	
高分化	0.43	
<糖尿病>		0.60
あ り	1	
な し	1.18	
		0.21
A+B+C 群	1	
D 群	1.31	

患者とその家族へのインフォームドコンセント, 手術枠と入院ベッドの確保などいくつかのクリアすべきことがあり, その1つでも時間がかかってしまうと初診から治療開始日までの期間が長くなることになる. 初診から治療開始日までの日数がどの程度までなら許容されるのかを知るとは, 治療後の予後を予測し, また待機期間中の患者や家族の不安を取り除くことに有用である.

今回, 我々は T1, T2 の cN0 症例 132 例を対象として検討を行った. 頭頸部の悪性腫瘍は, 初診から 30 日前後で明らかに増大していることが報告されており^{1,2)}, Jensen らは病変の増大率は, 28 日で 38%としている³⁾. 肺, 腸, 食道, 胃の癌では, 治療開始の遅れと予後に関連性が見出されていない⁴⁻⁹⁾ が, Gómez らは, 口腔癌において 30 日を越えた治療遅延はその予後と強く関連していると報告している¹⁰⁾.

今回の当科における対象症例では, 初診日から切除までの中央値が 27 日で, 前述の報告と比較しても時期としては

妥当なものと考えられた。生存率に有意差がみられたのは、切除まで40日以内の各症例群(A, B, C群)とそれを越えるD群との間であった。このことから、初診日から切除までの期間が40日を過ぎると予後の増悪が予測される。A, B, C, D群の各2群間には局所再発率、後発転移発生率に有意差はみられなかった。初診から切除までの期間が40日以内の症例群(A, B, C群)とそれを越えるD群におけるハザード比にも有意差はみられなかった。Cox比例ハザードモデルでは、時間経過のそれぞれの時点における1つのアウトカムの二分変数の値(死亡か生存)を予測したが、これには有意差がなかった。そこで、その他の因子が従属変数に及ぼす影響を明確にするため、対象症例群の予後に影響を与える因子を2項ロジスティック解析で抽出した。その結果、T分類、および後発頸部転移が抽出された。これは一般的に言われている口腔扁平上皮癌の予後を左右する因子と一致している。これより、今回の対象症例群の口腔扁平上皮癌は、性質的に偏りのないものであったと考えられる。組織学的分化度は、予後を左右する因子として抽出されなかった。これは低分化症例の割合が極端に低く、解析には低分化と中分化をグループ化したことによるものではなかと考えられた。また、基礎疾患として、頭頸部癌の予後に関係する可能性が示唆されている糖尿病に関しても、今回の研究では予後因子として抽出されなかった^{11, 12)}。Wuらは、口腔扁平上皮癌患者のうち糖尿病がある群とない群を比較した結果、stage I, IIにおいても全生存率、無再発生存期間、疾患特異的生存率ともに糖尿病のない群が有意に良好な結果であったと報告している¹³⁾。今回、予後因子として抽出されなかったのは、各症例群にみられた糖尿病はすべてコントロールが良好であったことが関係していると考えられた。

口腔癌患者が専門医療機関を受診するまでのプロセスは1)患者自身の初期症状の自覚からかかりつけ歯科医院への受診まで、2)かかりつけ歯科での治療期間、3)かかりつけ歯科医院から紹介状を受け取ってから専門医療機関への受診までの3つのプロセスがある。さらに専門医療機関受診後も、生検から病理組織診断が得られるまで、治療方針が決定するまで、手術や放射線治療までの待機期間、といくつかのプロセスがある。Zacharyらは、患者の初期症状の自覚からかかりつけ歯科医院を受診するまでの期間の中央値は3.4か月、かかりつけ歯科医院受診から専門医療機関受診までの期間は17.7日と報告している¹⁴⁾。日本では、それぞれ1.6か月、8日と報告されている¹⁵⁾。一方、症状の発現から専門医受診までの期間は、一般市民に対する口腔癌に関する啓発活動やかかりつけ歯科医師への生涯研修活動によって短縮できるものと考えられる。

今回、我々は専門医療機関受診から治療開始(切除)ま

での期間を調査分析した。当科初診日を0日目とし、切除までの期間を算出した結果、その中央値は27日であったが、C群では初診から切除まで28~39日、D群は40日以上を要していた。中央値と比べ切除までに日数を要した理由は、C群では手術日が確保できなかったり、生検までに初診から10日以上を要していたことが挙げられる。また、画像検査がスムーズに実施できなかったため、手術日を遅らせた症例もみられた。D群では、C群の理由に加えて、生検において扁平上皮癌の診断が確定せずに患者が来院しなくなり、数か月後に病変部の増大を認めてから再来院した症例や当初生検を拒否し、数か月間の経過観察後に病変の増大と疼痛が生じたため生検を承諾した症例がみられた。しかしながら、C群、D群ともに適正な時期の手術枠を確保できなかったことで日数を要した症例が最も多く、この点を改善できればC群、D群に属する症例数が大幅に減少すると考えられる。T1, T2症例の手術のほとんどは再建を必要とせず、手術に要する時間が短いので、特別に手術枠を設けるシステムを構築するなど、各施設において手術室、麻酔科の協力を得ながら努力することが望まれる。なお、D群のなかで、切除までの日数が大幅にかかった症例では、患者の病識の低さが関係しており、とくにT1症例では自覚症状がないものが多く、検査の必要性、治療の必要性が理解できていなかったと考えられる。口腔癌は癌のなかでも一般的な認知度は高いとは言えないことから、より一層、患者への啓発活動に力を注ぐ必要がある。

今回、我々は、外科的治療を施行した早期口腔扁平上皮癌症例において、初診から切除までの期間が予後に与える影響を検討した。2009年より、日本がん治療認定医機構によるがん治療認定医資格が、医師だけでなく歯科医師にも認可された。それにより今後は、今まで以上に医科とのデータ共有が必要になると予想される。医科において、口腔は頭頸部領域の亜部位とされていることから、今回は口腔癌すべてを対象としたが、今後は舌、上顎歯肉、下顎歯肉、口底、口蓋、頬粘膜と口腔の各部位における検討が必要と考えている。

結 語

外科的治療を施行した早期口腔扁平上皮癌症例では、初診から切除までの期間が40日以上のもものでは生存率が有意に低下していた。

謝辞

稿を終えるにあたり、統計学的分析に関して御教示を賜りました東京慈恵会医科大学、鶴見大学歯学部 杉崎正志客員教授に感謝いたします。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) Waaijer A, Terhaard CH, et al : Waiting times for radiotherapy: consequences of volume increase for the TCP in oropharyngeal carcinoma. *J Eur Soc Therap Radiol Oncol* 66: 271-276, 2003.
- 2) Begg AC, Haustermans K, et al : The value of pretreatment cell kinetic parameters as predictors for radiotherapy outcome in head and neck cancer: a multicenter analysis. *J Eur Soc Therap Radiol Oncol* 50: 13-23, 1999.
- 3) Jensen AR, Nellemann HM, et al : Tumor progression in waiting time for radiotherapy in head and neck cancer. *J Eur Soc Therap Radiol Oncol* 84: 5-10, 2007.
- 4) Dent OF, Chapuis PH, et al : Relationship of survival to stage of the tumour and duration of symptoms in colorectal cancer. *Med J Aust* 1: 274-275, 1983.
- 5) Robinson E, Mohilever J, et al : Delay in diagnosis of cancer. Possible effect on stage of the disease and survival. *Cancer* 54: 1454-1460, 1984.
- 6) Porta M, Gallen M, et al : Influence of diagnostic delay upon cancer survival: an analysis of five tumour sites. *J Epidemiol Community Health* 45: 225-230, 1991.
- 7) Vineis P, Fornero G, et al : Diagnostic delay, clinical stage and social class: a hospital based study. *J Epidemiol Community Health* 47: 229-231, 1993.
- 8) Martin I, Young S, et al : Delays in the diagnosis of oesophagogastric cancer: a consecutive case series. *BMJ* 314: 467-471, 1997.
- 9) Siewert JR and Fink U : Commentary: Britain does better than Germany before patients reach hospital. *BMJ* 314: 471, 1997.
- 10) Gómez I, Seoane J, et al : Is diagnostic delay related to advanced-stage oral cancer? A meta-analysis. *Eur J Oral Sci* 117: 541-546, 2009.
- 11) Datema FR, Ferrier MB, et al : Impact of comorbidity on short-term mortality and overall survival of head and neck cancer patients. *Head and Neck* 32: 728-736, 2010.
- 12) Piccirillo JF, Lacy PD, et al : Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128: 1172-1179, 2002.
- 13) Wu CH, Wu TY, et al : Impact of Diabetes Mellitus on the Prognosis of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Cohort Study. *Ann Surg Oncol* 17: 2175-2183, 2010.
- 14) Zachary S, Peacock M, et al : Exploring the reasons for delay in treatment of oral cancer. *JADA* 139: 1346-1352, 2008.
- 15) Onizawa K, Nishihara K, et al : Factors associated with diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 39: 781-788, 2003.