口腔内にみられた原発性多発性癌の1症例

斎藤 弘・田川俊郎・宮原慎児
畑中嗣生・橋本 敏・古田正彦
村田睦男

A case of multiple cancer in oral cavity

Hiroshi SAITO・Toshirou TAGAWA・Shingo MIYAHARA
Tsuguo HATANAKA・Satoshi HASHIMOTO・Masahiko FURUTA
Mutsuo MURATA

Abstract: Many cases of multiple carcinoma have been reported since Billroth defined this condition in 1889.

We experienced a case of a 47-year-old female with two lesions of carcinoma at intervals of seven years. One lesion had been on the gingiva on the right side of the mandible, which had undergone an excision five years before, and the other appeared on the opposite lingual margin, on which chemotherapy and interstitial irradiation were carried out this time. Although both were squamous cell carcinoma histopathologically, the lesions were diagnosed multiple carcinoma from clinical examinations and features.

The purpose of this paper is to present an additional case of multiple carcinoma which might contribute to the etiology of malignant tumors.

Key words: multiple carcinoma, oral cavity

緒 言 症 例

原発性多発癌は Billroth¹⁾ が初めて定義して以来、数多くの報告がなされてきた。悪性腫瘍に対する一般の意識が向上し、またその治療法も長足の進歩をとげてきているため、悪性腫瘍治療後生存期間の延長がみられる近年多発性癌症例の増加が予想される。今回われわれは右側下顎臼歯部歯肉癌治療後の経過観察中、第1癌発生約7年後に左側舌縁部に第2癌の発生をみた症例を経験した。このような症例の検討は悪性腫瘍発生原因究明の一助となりうると考え概要を報告する。

患 者：40歳 女性。

初 診：昭和52年7月■日。

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：約30年前に父親が結核症で、姉が心疾患で死亡。

現病歴：昭和51年初め頃より右側下顎舌側歯肉に粗糙感を覚え辺縁不整な潰瘍様病変を認めたが、軽度の圧痛を認めるのみであったため放置した。昭和52年中頃同病変が一部頬側歯肉へ拡大したため某歯科受診し即時当科紹介された。

現 症：全身の所見は体格中等度瘦型である。

顔貌は左右対称性であり特記すべき所見は認められなかった。所属リンパ節は右側顎下部で大豆大のものを1個、小豆大のものを2個触知し、それぞれ可動性で圧痛は認められなかった。左側顎下部で小豆大のものを2個触知し、それぞれ可動性で圧痛は認められなかった。口腔内所見としては6—1| 相当部の舌側歯肉で辺縁歯肉か

三重大学医学部口腔外科学教室

(主任：村田睦男教授)

Department of Oral Surgery, School of Medicine,
Mie University (Chief: Prof. Mutsuo Murata)

受付日：昭和59年10月19日

写真 1 右側臼歯部歯肉に発生した第1癌

写真 3 左側舌縁部に発生した第2癌

写真 2 初診時オルソパントモX線像

写真 4 第1癌の組織像 (H-E 染色, ×200)

ら口腔底との移行部付近にまで達し、また頬側では6—3|の辺縁歯肉から自由歯肉に局限した範囲で潰瘍形成が観察された。同病変部は全体的に発赤し辺縁は不整であった(写真1)。

X線所見：オルソパントモグラムにて6—4|の範囲で皿状の歯槽骨吸収像が認められた。境界は比較的明瞭で周囲骨梁は正常像を呈していた(写真2)。

臨床検査所見：特記すべき異常は認められなかった。

治療および臨床経過：歯肉悪性腫瘍を疑い即日生検施行したところ扁平上皮癌との病理組織学的診断を得たため Bleomycin および Mitomycin C の投与とあわせて放射線治療を開始した。同年8月■日入院したが1週間後より重篤なアレルギー症状とともに発熱、低カリウム血症、浮腫の出現など全身状態の悪化がみられたため、化学療法、放射線療法とも当初の計画に沿った施行は困難で中断、再開の繰返しを余儀なくされた。全身状態を考えあわせて外科的処置は不適応であると判断し、徹底した化学療法 (Bleomycin 434 mg, Mitomycin C 31 mg) および放射線療法 3,000 rad を施行したが、完全なるコントロールが行えなかったため、全身状態の回復をまって昭和53年10月■日腫瘍摘出術、右頸部廓清術、

写真 5 第2癌の組織像 (H-E 染色, ×200)

下顎骨連続離断術を施行した。下顎骨は右下顎角部から12に至る範囲にて離断した。検索し得たすべての所属リンパ節に転移はなく、また摘出組織のすべての境界部でも組織学的に腫瘍は認められなかった。全身状態の回復をまってさらに NK 631 21 mg, Bleomycin 42 mg, Mitomycin C 6 mg の投与を行った後退院した。その後1か月に1回の外来通院にて経過観察を行ってきた。手術3年後下顎再建のため用いたプレートの排出がみられ

摘出したこと以外特記すべき事項はなかった。昭和58年4月■日左側舌側縁部やや後方に約1.5×2.0 cm大の表面帯白色凹凸不整の腫瘍形成を認めた(写真3)。周囲に硬結はほとんど認められなかった。生検の結果扁平上皮癌との診断を得た。なおこの時点まで第1癌発生部付近には何ら再発らしき徴候は認めていない。即時入院させPM療法2クール(Plomycin 70 mg, Mitomycin C 8 mg)およびcis-DDP 90 mgの投与を行った。この時点で腫瘍は肉眼的に消失したがさらにAu grainによる約5,000 radの組織内照射を行った。その後約8か月経過した時点で組織学的に検索したが腫瘍の存在はみられず現在1年半を経過しているがなんら変化なく慎重に観察中である。

病理組織学的所見：第1癌は、紡錘型および種々の形態の上皮様細胞増生を認める比較的未分化な扁平上皮癌であり、Broders' IIIと診断された(写真4)。第2癌は中等度に角化のみられる高分化型扁平上皮癌と診断された(写真5)。

考 察

同時にせよ異時にせよ1個体に2個またはそれ以上の原発性悪性腫瘍の発生をみるいわゆる原発性多発性癌は最初にBillroth¹⁾により定義された。すなわち、

1) おのおのの腫瘍は異なった組織学的所見を示さねばならない

2) おのおのの腫瘍は異なった部位より発生したものでなければならない

3) おのおのの腫瘍は独自の転移巣を有さねばならない

としている。しかしながらこれらの条件を完全には満たさない原発性多発性癌もあることは明白であり、現在彼の定義は最初の提唱としての価値を認められているにすぎない。その後多くの研究者により独自の条件があげられてきたが現在はWarren²⁾により提唱された、

1) おのおのの腫瘍は明確な悪性像を示さねばならない

2) おのおのの腫瘍は相互に離れた部位に存在せねばならない。

3) 一方の腫瘍が他の転移巣であることの可能性が否定されねばならない

という条件が一般的に受け入れられている。しかしながらこれも十分満足できる条件とはいえず、たとえば全体を1腫瘍単位とみなすべき多発性骨髄腫、ヘパトーム、細網肉腫などとはよく多中心性に発生するがこれらは当然この条件を満たし多発性癌ということになる³⁾。また胃と肝臓や両側上顎などのように離れた器官であってもよく相互に転移のみられる器官ではたとえそうであったとしても多発性癌と診断するのは困難である⁴⁾。さらに狭

小な器官に生じた場合その従属性を否定することが難しい場合が多い⁵⁾など多くの批判がなされている。またこの条件にとらわれず独自の条件に従って報告している者⁶⁾もみられる。第1癌発生と第2癌発生の間に存在する期間の長さやおのおの腫瘍の肉眼的所見の相違など加味しなければならない問題が多くあり、Warren²⁾の条件を骨子としながらも最終的には治療担当者の総合的な判断によらざるをえないケースが多いと考える。本症例では、両腫瘍とも口腔内にみられたが、両腫瘍発生の間に一応永久治療期間とされている5年以上の年月が存在したこと、転移がまれであると考えられている⁷⁾反対側に存在したこと、第1癌が潰瘍形成型であったのに対し第2癌は膨隆型であったことなどからその従属性を否定し多発性癌であると考えた。

その発現頻度についてWarren²⁾は他の報告者の統計データを総合し全悪性腫瘍患者の1.84%であり、またみずからの症例については3.7%であったと報告している。またMoertel⁸⁾は37,580名の悪性腫瘍患者中1,909名5.1%に多発をみた述べている。これに対し本邦では赤崎⁹⁾の1.6%、山下⁹⁾の0.25%、北畠¹⁰⁾の0.589%などの報告がみられ、欧米諸国に比べて低値を示している。しかしながら報告者の間でかなりの数値の差がみられ、これについて切替¹¹⁾、馬場¹²⁾は報告者の間で統一的な枠付けがなされていないためであると述べている。いく人かの報告者たち^{8,10,11)}は多発性癌の発生率を単一の腫瘍が同一個体に2個以上発生する期待値と比較し、単なる偶然よりも多発性癌の発生が高頻度であることを示している。これについてWarren²⁾は癌が重複してみられるがごとき個体は癌にとって好条件となるような素質を有しているかまたは感受性が高いためであろう、もしくは癌の発育に好条件となる何らかの感化を受けているのであろうとしている。また北畠¹⁰⁾も重複癌の発生は両癌が互いに独立に偶然に合併したのではなく、癌に対して全身的素因を有するか、または第1癌が他癌の発生を促すかいずれにせよ癌発生に対し、非局所的な発生要因が働いている結果であろうと述べている。馬場¹²⁾は同様の方法で現実の多発性癌の発生率とその期待値とを比較した場合、現実の発生頻度は期待値とほぼ等しいかわずかに上まわるであろうという推測的な結論に止めるのが妥当であると述べ、retrospectiveな方法よりもprospectiveな方法による解析に待つところが多大であると結論付けている。本症例のごとく両癌とも口腔内のような発見の比較的容易である器官に生じた場合は別として、ある個体が罹患している単一の病巣を見過ごすことよりも多発性癌の一方の病巣を見過ごすことの方が明らかに高頻度であろうことを考えた場合、上記の結果により早急な結論を出すことは困難であると考ええる。切替¹¹⁾は多発性癌発生機構に関する諸論を要約し、①個々の癌腫の遺伝的素因を重視するもの、②第1

の腫瘍が第2の腫瘍の発生に影響するとするもの、③重複は単なる偶発事象と考えるもの、に大別したが、いずれも推測の域を出ないものでありその本質的解明にはたゞ将来の癌研究の発展に期待するのみであると述べている。上記のごとく多数の報告者達が述べているように多発性癌が単癌の偶然の重複ではなく他の要因が関与しているとすればわれわれはその要因を以下のごとく分類する。すなわち、

① 個人が癌発生に対して好条件となりうるような素因を先天的に有している場合

② 個人が癌発生に対して好条件となりうるような素因を後天的に得ている場合

③ 第1癌の存在そのものあるいは第1癌に対する種々の医療行為が第2癌の発生を促する場合

である。①はいわゆる癌の遺伝性といった問題である。癌が遺伝するか否か結論を出すのはむずかしいが、家族集積性や他の特定の遺伝形質との相関性、遺伝性疾患との関連などがあり、さらに最近では発癌遺伝子の存在も明確になりつつある。②は現在さかんに研究されている癌ウイルスの感染やさまざまな原因による免疫機能の抑制、発癌抑制物質の減少、また発癌促進物質の存在などがあげられる。③は第1癌に対する外科的療法や化学療法による免疫機能の抑制、放射線治療による癌誘発などが問題となる。

第1癌と第2癌の発生間隔についてみると、山下⁹⁾は36例中11例、曾田⁴⁾は8例中4例、北畠¹⁰⁾は本邦における文献上の症例100例中7例で5年以上の間隔をみている。また Moertel ⁸⁾は6か月以内に第2癌の発生をみたものはいわゆる同時性であるとし、これらを除いたいわゆる異時性のものの平均発生間隔は6.9年であったとしている。また本症例も7年の間隔を有している。これらの報告を通観すると単一腫瘍の永久治癒期間とされている5年を経過して以後に第2癌の発生をみた症例も少なからずあり、また初めに述べたごとく悪性腫瘍の治療法の進歩とともにますます多発性癌症例の増加をみるであろう。将来一層慎重かつ長期の経過観察の必要性を痛感すると同時に、この問題の解明は発癌機構そ

のものの解明に役立つと考える。

結 語

右側下顎臼歯部骨肉癌治療後の経過観察中に左側舌縁部に舌癌の発生をみた1症例を報告した。患者は現在47歳の女性で40歳時に第1癌の発生をみて以来第2癌発生までに7年の期間が存在した。両腫瘍とも扁平上皮癌であったが臨床的に種々検討した結果多発性癌であると判定した。

引 用 文 献

- 1) Billroth, T.: 2), 5), 8), 11), 12) より引用.
- 2) Warren, S., Gates, O.: Multiple primary malignant tumors. *Am J Cancer* 16: 1358-1414 1932.
- 3) 赤崎兼義, 若狭治毅, 他: 原発性重複癌について. *日本臨床* 19: 1543-1551 1961.
- 4) 曾田豊二, 池田雄祐, 他: 重複癌症例について. *耳鼻と臨床* 10: 29-33 1964.
- 5) 小谷順一郎, 中田茂樹, 他: 両側舌縁部に対称的に出現した多発性癌の1例. *日口外誌* 25: 168-172 1979.
- 6) Sharp, G.S., Bullock, W.K., et al.: Multiple oral carcinomas. *Cancer* 14: 512-516 1961.
- 7) Slaughter, D.P.: Multicentric origin of intraoral carcinoma. *Surgery* 20: 133-146 1946.
- 8) Moertel, C.G., Dockerty, M.B., et al.: Multiple primary malignant neoplasms. *Cancer* 14: 221-230 1961.
- 9) 山下久雄, 網野三郎, 他: 多発性原発性悪性腫瘍, 特に重複癌について. *臨床放射線* 8: 797-806 1963.
- 10) 北畠 隆, 金子昌生, 他: 重複悪性腫瘍の発現頻度に関して. *癌の臨床* 6: 337-345 1960.
- 11) 切替一郎, 松崎 力, 他: 重複悪性腫瘍に関する臨床的観察. *日耳鼻* 68: 528-539 1965.
- 12) 馬場謙介, 下里幸雄, 他: 重複癌の統計とその問題点. *癌の臨床* 17: 424-436 1971.