顎口腔領域における多重癌症例の検討

水谷 成孝・木下 鞆彦・本間 義郎・土肥 雅彦
大塚 亨・井上 聡・水沼 秀之・志村 介三

Clinical study of multiple primary cancers in oral and maxillofacial regions

Naritaka MIZUTANI・Yukihiko KINOSHITA・Yoshiro HONMA
Masahiko DOHI・Tohru OHTUKA・Satoshi INOUE
Hideyuki MIZUNUMA・Kaizo SHIMURA

Abstract : This study reviewed 9 patients (2.8%) with multiple primary oral cancer in the maxillofacial region who were treated at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of Kanagawa Dental College from 1970 to 1992. The patients ranged from 36 to 73 years of age (mean 56 years). There were 3 males and 6 females. Primary cancers (all squamous cell carcinoma) were found in the mandibular and maxillary gingiva in 3 cases, right and left buccal mucosa in 1 case, right and left maxillary sinus in 1 case, tongue and buccal mucosa in 1 case, maxillary gingiva and buccal mucosa in 1 case, mandibular gingiva and buccal mucosa in 1 case, and in the mandibular gingiva and maxillary sinus in 1 case. Background factors included Plummer-Vinson syndrome in 1 case, and multiple leukoplakia in 3 cases. The interval between the appearance of primary and secondary carcinomas ranged from 6 months to 8 years and 5 months; the average interval was 3 years and 11 months. TNM classification of the primary cancer was T1 in 1 case, T2 in 5 cases, T3 in 3 cases, N0 in 4 cases, N1 in 5 cases, and M0 in every case. TNM classification of the secondary cancer was T1 in 3 cases, T2 in 3 cases, T3 in 3 cases, N0 in 6 cases, N1 in 3 cases, and M0 in every case. TNM classification of the tertiary cancer was T1N0M0 in 2 cases. In primary carcinomas, 5 cases were treated with chemotherapy, radiation and surgery, 2 cases with chemotherapy and radiation, and 2 cases with surgery alone. In secondary lesions, 3 cases were treated with chemotherapy, radiation and surgery, 2 cases with radiation and surgery, 3 cases with surgery alone, and 1 case with chemotherapy and radiation. In tertiary lesions, 2 cases were treated with surgery alone. During an observation period ranging from 2 to 14 years, 5 patients are still alive and 4 have died of cancer.

Key words : multiple primary cancer (多重癌), oral and maxillofacial region (顎口腔領域)

緒 言

近年、癌の治療成績向上や平均寿命の延長に伴って、1人の患者に複数の癌が認められることも、さほどま

れではなくなっている。顎口腔領域においても例外ではないが、しばしば第2癌、第3癌の診断、治療に苦慮することがある。

今回、神奈川歯科大学附属病院口腔外科にて、過去22年間に経験した顎口腔領域内の多重癌症例について検討したので報告する。

症 例

1970年より1992年までの22年間に当科にて、診断、治療した顎口腔領域の悪性腫瘍は312例であり、

神奈川歯科大学口腔外科学第2講座
(主任：志村介三教授)

Second Department of Oral and Maxillofacial
Surgery, Kanagawa Dental College (Chief : Prof.
Kaizo Shimura)

受付日：平成5年10月28日

表 1 当科における多重癌症例一覧

症例 No.	年齢・性別	部 位	発生間隔	TN 分類	治療法	背景因子	転帰
1	56 歳 女性	①右頬粘膜 ②左頬粘膜	1 年 6 か月	T2 N0 T1 N0	C, R C, R	Plummer- Vinson Syn.	第 2 癌死 6 年
2	57 歳 女性	①右下顎歯肉 ②右上顎歯肉	4 年	T2 N0 T2 N0	C, R, S C, R, S	特記事項なし	生存 14 年
3	36 歳 女性	①右上顎洞 ②左上顎洞	4 年 8 か月	T3 N1 T3 N0	C, R, S C, R, S	特記事項なし	生存 13 年
4	47 歳 男性	①舌 ②頬粘膜	8 年 5 か月	T1 N0 T3 N1	C, R R, S	飲酒・喫煙	第 2 癌死 10 年
5	53 歳 男性	①左上顎歯肉 ②頬粘膜（上唇）	1 年 5 か月	T3 N1 T1 N0	C, R, S S	多発性白板症	生存 6 年
6	63 歳 女性	①右下顎歯肉 ②左下顎歯肉 ③右上顎歯肉	4 年 2 か月 7 か月	T2 N0 T2 N1 T1 N0	C, R, S C, R, S S	特記事項なし	生存 5 年
7	73 歳 女性	①左下顎歯肉 ②頬粘膜（下唇）	6 か月	T2 N1 T1 N0	S S	多発性白板症	第 1 癌死 3 年
8	55 歳 男性	①左下顎歯肉 ②右上顎洞	6 年 5 か月	T3 N1 T3 N0	C, R, S R, S	飲酒・喫煙	第 2 癌死 8 年
9	62 歳 女性	①右下顎歯肉 ②左下顎歯肉 ③右上顎歯肉	4 年 2 か月 1 年 2 か月	T2 N1 T2 N1 T1 N0	S S S	多発性白板症 喫煙	生存 7 年 3 か月

このうち顎口腔領域内の多重癌は 9 例 (2.8%) であった。臨床的事項の概要は表 1 のごとくである (表 1)。なお多重癌の診断は Warren and Gates¹⁾ の基準に従った。

1. 性ならびに年齢

性別では男性 3 例, 女性 6 例であり, 初診時の年齢は 36~73 歳, 平均 56 歳であった。

2. 原発部位および臨床進展度

発生部位の組み合わせは, 下顎歯肉と上顎歯肉が 3 例 (症例 2, 6, 9), 左右の頬粘膜 (症例 1) (写真 1 a, b), 左右の上顎洞 (症例 3), (写真 2 a, b), 舌と頬粘膜 (症例 4), 上顎歯肉と頬粘膜 (症例 5), 下顎歯肉と頬粘膜 (症例 7), 下顎歯肉と上顎洞 (症例 8) が各 1 例であった。第 1 癌の臨床進展度は T1 が 1 例, T2 が 5 例, T3 が 3 例, N0 が 4 例, N1 が 5 例で, 全例 M0 であった。その臨床病期は Stage I が 1 例, Stage II が 4 例, Stage III が 4 例であった。第 2 癌では T1 が 3 例, T2 が 3 例, T3 が 3 例で, N0 が 6 例, N1 が 3 例で, 全例 M0 であった。臨床病期は Stage I が 3 例, Stage II が 1 例, Stage III が 5 例であった。第 3 癌の 2 例はいずれも T1N0M0, Stage I であった。

3. 発生間隔

第 1 癌と第 2 癌の発生間隔は, 最短 6 か月, 最長 8 年 5 か月, 平均 3 年 11 か月であった。1 年以内に第 2 癌を生じたものは 1 例で, 9 例中 5 例は 4 年以上経過後に第 2 癌が発見された。また, 第 2 癌と第 3 癌の発生間隔は 7 か月と 1 年 2 か月であった。

4. 病理組織学的所見

組織型はすべて扁平上皮癌であった。第 1 癌と第 2 癌あるいは第 3 癌で分化度, 異型度などの組織学的悪性度に差がなかったものは 4 例, 第 2 癌あるいは第 3 癌が第 1 癌に比べ組織悪性度の低いものが 3 例, 逆に高いものが 1 例であった。

5. 治療法

第 1 癌に対しては, 手術単独が 2 例, 手術+化学療法+放射線外照射が 5 例, Ra 針組織内照射+化学療法が 2 例であった。第 2 癌に対しては, 手術のみが 3 例, 手術+化学療法+放射線外照射が 3 例, 手術+放射線外照射が 2 例, 化学療法+放射線外照射が 1 例であった。第 3 癌の 2 例に対しては, 手術のみが行われた。

6. 背景因子

背景因子としては Plummer-Vinson 症候群が 1 例 (症例 1), 多発性白板症が 3 例 (症例 5, 7, 9), 飲

写真 1 症例 1 の口腔内写真
a : 第 1 癌 (矢印), b : 第 2 癌

酒+喫煙歴が 2 例(症例 4, 8), 喫煙が 1 例(症例 9)であった。その他の症例には、あきらかな背景因子は認められなかった。

7. 転帰

2~14 年, 平均 8 年の観察期間では, 生存 5 例, 原病死 4 例であった。原病死の内訳は第 1 癌の頸部転移によるものが 1 例, 第 2 癌が制御できなかったものが 3 例であり, そのうち頸部転移, 原発巣, 肺転移によるものが各 1 例であった。死亡例の平均生存期間は 6 年 7 か月であった。

考 察

多重癌とは, 1 つの個体に複数発生した原発性癌と定義されるが, このうち異なる 2 つ以上の臓器(または組織)に腫瘍が発生した場合は重複癌, 同一臓器(または組織)に複数の腫瘍が発生した場合は多発癌とされ, 両者を総称して多重癌と呼称されている^{2,3)}。多重癌の判定基準の厳密さは報告者^{1,2,4)}によって異なるが, 現在では, Warren and Gates¹⁾の基準, すなわち, 1. 各腫瘍は一定の悪性像を示す。2. 各腫瘍は互いに離れた部位を占める。3. 一方の腫瘍が他方の腫瘍の転移であることが除外されなければならない。が広く用いられている。

口腔領域では癌の組織型がほとんど扁平上皮癌であ

a

b

写真 2 症例 3 の病態写真

a : 第 1 癌 (顔正面), b : 第 2 癌 (水平断 CT 撮影)

り, 範囲も狭いことから, しばしば再発か多発癌かの判断に困難をきたす。この点について, 上野ら⁵⁾は臨床的に 2 つの腫瘍が 1.5 cm 以上離れていることを多発癌の条件とし, また, 大矢ら⁶⁾は各腫瘍間の独立性を組織学的に厳密に検討すべきと述べている。

以上の点を考慮し, 判断すると, 今回の検索では, 症例 8 は口腔粘膜と上顎洞との重複癌, 症例 3 は両側上顎洞の多発癌, 他の 7 例は口腔粘膜の多発癌と診断できる。

多重癌の好発部位に関しては, 一般に消化器系, 特に口腔と食道, 食道と胃, 胃と大腸のように消化管内で上から下への関係があるといわれている⁷⁾。一方, 渡辺ら⁸⁾は第 1 癌が口腔癌の場合, 第 2 癌も口腔癌のことが多く, ついで食道癌, 以下, 喉頭癌, 胃癌に多いと報告している。口腔と他臓器との組み合わせを含めた多重癌の頻度は欧米では悪性腫瘍の 10%を越えるとの報告^{9,10)}もみられているが, 本邦では 1.6~10.1%^{5,6,11,12)}と報告されている。これは人種の違

いや報告者による診断精度，判定基準の違いにもよる。今回の顎口腔領域に限った多重癌の頻度は2.8%であり，これは岡本ら¹²⁾の口腔領域での2.9%とほぼ同様な頻度であった。しかし，今後，癌の治療成績の向上により長期生存例が増加するにつれて，多重癌はさらに増加するものと思われる。

顎口腔内の多発癌の部位について，Shedd¹³⁾によれば，第2癌は第1癌と対称的な位置に生じやすく，岡本ら¹²⁾は11例中2例が，瀧田ら¹⁴⁾は4例中1例が左右の同じ部位に生じたと報告している。今回の検索では，このような症例は9例中左右上顎洞に生じた1例(症例3)のみであった。

多重癌の発生間隔について米国 NCI の Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) では2か月以内を同時性，それ以上を異時性としているが，国際癌研究機構 (IARC) では厳密には定めていない³⁾。実際には，1年未満を同時性，それ以上を異時性とする報告が多い¹⁵⁾。渡辺ら⁸⁾は口腔癌患者に第2癌が発生するまでの期間は1年未満が47%，2～4年が31%，5～9年が10%と報告している。今回の9例の検索では，1例を除き他はすべて第1癌から第2癌の発生までの期間は1年以上であり，その約半数は4年以上で，最長は8年5か月であった。また，第2癌から第3癌までは7か月と1年2か月であり，比較的短期間であった。

第2癌，第3癌の臨床進展度は第1癌に比べ早期に発見される傾向であったが，第2癌が8年5か月後に生じた症例4と，上顎洞に生じた症例3では，いずれも進展した状態で発見された。このことは口腔粘膜癌におけるより長期の，かつ副鼻腔も含めた慎重な経過観察の重要性を示している。

多重癌の背景因子としては，1. 発癌物質への暴露，2. 放射線，3. 癌化学療法，4. 遺伝的素因，5. 免疫能の低下，6. その他ホルモンなどの影響が考えられている⁹⁾。兼松ら¹⁵⁾は，本邦における口腔多発癌25例中5例(20%)に白板症や乳頭腫様腫瘍などの粘膜異常が，9例(36%)に飲酒，喫煙，不適合義歯などの外因性要因がみられたと報告している。今回の症例では，1例に Plummer-Vinson 症候群が，また3例に白板症が認められた。河原¹⁶⁾は口腔粘膜癌の周辺上皮の臨床病理組織学および核 DNA 量の検索結果から，これら周辺異常上皮における多発癌発生の可能性を述べている。また顎口腔領域では喫煙と飲酒の影響が疫学的にあきらかにされている¹⁷⁾が，今回の症例では3例に飲酒，喫煙歴がみられた。第2癌発生の予防には，これら前癌病変や前癌状態への積極的な治療，過度の飲酒，喫煙を避けることも重要である。

多重癌の発症と治療法との関係では，一般に第1癌に放射線照射と化学療法が行われている場合が多く²⁾，今回の症例では，第1癌の照射野内に第2癌が発

生したものは3例であったが，このうち発生間隔が8年5か月と比較的長く，かつ化学療法が併用されている症例4は誘発癌の可能性も否定できない。

治療成績について，福田ら¹⁸⁾は口腔粘膜多発癌6例中，局所再発とリンパ節転移が各5例みられ，このうち2例が死亡しており，第2癌の制御が困難であると述べている。今回の原病死4例のうち，3例は転移によるもので，原発病死は1例であり，原発癌の制御率は良好であった。これは第2，第3癌が比較的早期に発見されたことに起因するものと思われる。

結 語

1. 1970年より1992年までの間に神奈川歯科大学口腔外科における顎口腔領域の多重癌は9例(2.8%)で，その内訳は口腔粘膜多発癌が7例，口腔粘膜と上顎洞の重複癌が1例，両側上顎洞癌が1例であった。
2. 年齢は36～73歳で，平均56歳，性別では男性3例，女性6例で女性に多くみられた。
3. 背景因子として Plummer-Vinson 症候群が1例，多発性白板症が3例，飲酒，喫煙歴が3例に認められた。また，第1癌の治療による誘発癌の可能性が疑われたものは1例であった。
4. 第1癌と第2癌の発症間隔は最短6か月，最長8年5か月，平均3年11か月であったが，第2癌と第3癌の発症間隔は7か月と1年2か月であった。
5. 2年から14年の観察期間で生存は5例，癌死は4例であった。

本論文の要旨は平成2年5月の第44回日本口腔科学会総会(松江)において発表した。

引 用 文 献

- 1) 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.
- 2) Moertel, C.G.: Multiple primary malignant neoplasms Historical perspectives. *Cancer* 40: 1786-1792 1977.
- 3) 渡辺 昌: 多重癌の実態と要因. *癌と化学療法* 17: 967-973 1990.
- 4) 渡辺 昌: 重複癌の病理. *癌の臨床* 30: 1489-1498 1984.
- 5) 上野 正, 清水正嗣: 異時性多発口腔粘膜癌7症例について(抄). *日口外誌* 20: 712-713 1974.
- 6) 大矢亮一, 池村邦男, 他: 口腔多発癌および他臓器との重複癌症例(抄). *口科誌* 35: 1125-1126 1985.
- 7) Watanabe, S., Kodama, T., et al.: Second

- primary malignancies from patients with gastrointestinal cancers. *Jpn J Clin Oncol* 15 (Suppl. 1) : 171-182 1985.
- 8) 渡辺 昌, 小林友美子, 他: 多重癌. 代謝 28 : 271-277 1991.
- 9) Wangenfeld, D. J. H., Harwood, A. R., et al. : Second primary respiratory tract malignancies in glottic carcinoma. *Cancer* 46 : 1883-1886 1980.
- 10) Wangenfeld, D. J. H., Harwood, A. R., et al. : Second primary respiratory tract malignant neoplasms in supraglottic carcinoma. *Arch Otolaryngol.* 107 : 135-137 1981.
- 11) 田代英雄: 口腔粘膜癌発癌様相に関する臨床的病理学的研究. 口科誌 22 : 176-194 1973.
- 12) 岡本 学, 大関 悟, 他: 口腔内多発癌症例の検討. 日口外誌 36 : 389-399 1990.
- 13) Shedd, D. P. and Kligerman, M. M. : Multi focal carcinogenesis in the oral cavity. *Amer J Surg* 104 : 692-696 1962.
- 14) 瀧田正亮, 谷口文章, 他: 頭頸部悪性腫瘍における重複癌症例の検討. 日口外誌 36 : 1320-1326 1990.
- 15) 兼松宣武, 安原 剛, 他: 口腔内多発癌の1症例ならびに文献的考察. 日口外誌 37 : 254-261 1991.
- 16) 河原健司: 口腔粘膜癌周辺異常上皮に関する研究. 一臨床病理像と核 DNA 量による検討一. 神奈川歯学 27 : 30-42 1992.
- 17) 渡辺 昌: 食道癌の成因と病態. *Geriatric Medicine* 27 : 1425-1429 1985.
- 18) 福田雅幸, 松田耕策, 他: 口腔粘膜多発癌 6 症例の検討. 日口外誌 37 : 642-654 1991.
-