顎口腔領域における多重癌の臨床的研究

田 中 彰

Clinical study of multiple primary cancers in the
oral and maxillofacial region

Akira TANAKA

Abstract: A trend toward an increased incidence of multiple primary cancers has been reported. This report is consistent with this trend and describes the results of an investigation of patients registered at our hospital. Seventy-two patients with multiple primary cancers (7.8% incidence) were identified among 927 patients with oral and maxillofacial cancers from January 1975 through December 1992.

In the former period (1975 to 1983) and the latter period (1984 to 1992), multiple primary cancers accounted for 5.4% and 10.2% of all oral and maxillofacial cancers, respectively. As for tumor site, the so-called multicentric zone, which includes the oral cavity, pharynx, larynx, esophagus, and lung, accounted for 68.3%. Among 20 cases of synchronous occurrence, 9 subsequent cancers were detected in an early stage. However, among 26 cases of metachronous occurrence, 16 cases were in an advanced stage.

Smoking tobacco, alcohol intake, and familial history were also investigated as risk factors for malignancy. A family history was present in 23 patients (31.9%), a smoking history in 47 patients (65.3%), and a drinking history in 37 patients (51.4%). The degrees of smoking and drinking were evaluated on the basis of Brinkman index and Sake index respectively. The mean Brinkman in the 72 patients was 486.7, and the Sake index was 56.4. The mean average of Brinkman index in the smokers was 745.5, and the Sake index was 109.7. A high Brinkman index score was related to cancers of the oral floor and, soft palate, and a high Sake index score to cancers of the soft palate and esophagus.

Histologically, the incidence of squamous cell carcinoma was 65.2%, and coincident squamous cell carcinomas were found in 31 patients (43.1%).

Key words: oral and maxillofacial region (顎口腔領域), multiple primary cancer (多重癌), risk factor (危険因子), history of tobacco smoking (喫煙歴), history of drinking (飲酒歴)

緒 言

近年、診断学の進歩に伴い、いわゆる多重癌が増加する傾向にあり、なかでも顎口腔領域における多重癌の発生頻度は、他領域に比較して高率とされている^{1~6)}。特に顎口腔領域、呼吸器および上部消化管に

おいては、多中心性癌を高頻度に認める領域として知られ^{2~8)}、積極的に第2癌の有無について精査をすべきであると提唱されている^{2~11)}。

そこで顎口腔領域に発生した悪性腫瘍症例927例に対し、retrospectiveな検索を行って多重癌症例を抽出し、臨床的検討を加えた。

日本歯科大学新潟歯学部口腔外科学教室第二講座
(主任：又賀 泉教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery II,
School of Dentistry at Niigata, The Nippon Dental
University (Chief: Prof. Izumi Mataga)

受付日：平成7年10月23日

対象症例および検討方法

1. 対象症例

対象は1975年1月1日より1992年12月31日の18年間に、日本歯科大学新潟歯学部附属病院第2口腔外

科および関連 4 医療施設を受診した顎口腔領域悪性腫瘍患者 927 例のうち、多重癌と診断された 72 例である。本研究においては顎口腔領域を、腫瘍の発生部位が解剖学的に口腔および顎骨に発生したものに加え、耳下腺、顎下腺の大唾液腺、上顎洞、口唇ならびに軟口蓋を含めた領域とし、顎口腔領域以外の領域に発生したものを他領域として検討した。

2. 多重癌の定義

重複癌の診断基準は Warren & Gates¹²⁾ の定義に準じ、また Moertel¹³⁾ らの報告にしたがって、異なる 2 つ以上の臓器に腫瘍が発生した場合を重複癌、同一臓器内に複数個の腫瘍が発生した場合を多発癌として取り扱うこととし、これらを総じて多重癌とした。多重癌の構成は、顎口腔領域あるいは他領域のいずれかが癌腫であることを条件とし、癌腫と肉腫や悪性リンパ腫を含めた他の悪性腫瘍との組み合わせもこれに含めた。また剖検により発見された潜在性の重複癌は対象から除外した。さらに同一組織型癌腫の組み合わせでは、再発、転移腫瘍との鑑別において、臨床的に各腫瘍の連続性がないと判断されたもので、各腫瘍と正常粘膜上皮との境界部あるいは腫瘍の周囲組織への浸潤像を組織学的に観察し、1) あきらかに臓器固有の粘膜上皮を発生

母地として周囲へ浸潤した所見を有し、腫瘍が上皮下より増殖、浸潤していないこと。2) 各腫瘍の境界部に、あきらかに正常粘膜上皮が介在していること。を確認することにより判定した。

3. 口腔内多発癌の定義

口腔粘膜に関しては解剖学的に複数の部位に発生した癌で、同一組織型では臨床的に腫瘍の連続性がないと判断されたものに加え、前述の組織学的判定基準を満たしたものを口腔内多発癌と定義した。口腔粘膜以外他臓器内で発生した多発癌は、すべて 1 つの癌とみなしたが、原発性乳癌のうち対側乳腺に発生したものは重複癌に含めた。

4. 発生間隔について

癌発生の時期はその診断日をもって発生したものとし、第 1 癌（先発癌）と第 2 癌（後発癌）との発生間隔が 6 か月以内のものを同時性、それ以上を異時性と定義した。また診断日が同一なのは病期分類における進行癌を先発癌と判断した。

5. 多重癌の危険因子について

多重癌発生の危険因子として、2 親等以内における癌家族歴および喫煙歴、飲酒歴からそれぞれ指数を算定して検討した。喫煙歴は Brinkman index¹⁴⁾ (1 日

表 1 多重癌発生頻度、性別構成

年	多重癌症例数		全悪性腫瘍患者数		発生頻度 %
	男性	女性	男性	女性	
1975	1		38		2.6
	1	0	27	11	
1976	2		56		3.6
	2	0	30	26	
1977	1		50		2.0
	1	0	36	14	
1978	3		53		5.7
	3	0	36	17	
1979	2		58		3.5
	1	1	36	22	
1980	3		50		6.0
	2	1	34	16	
1981	2		51		3.9
	2	0	34	17	
1982	6		58		10.3
	5	1	39	19	
1983	5		52		9.6
	3	2	36	16	
小計	25		466		5.4
	20	5	308	158	

年	多重癌症例数		全悪性腫瘍患者数		発生頻度 %
	男性	女性	男性	女性	
1984	2		62		3.2
	2	0	38	24	
1985	3		35		8.6
	3	0	26	9	
1986	12		41		29.3
	6	6	30	11	
1987	3		52		5.7
	2	1	40	12	
1988	3		57		5.3
	3	0	38	19	
1989	8		50		16.0
	5	3	39	11	
1990	6		66		9.1
	6	0	46	20	
1991	8		46		17.4
	6	2	26	20	
1992	2		52		3.9
	1	1	25	27	
小計	47		461		10.2
	34	13	308	153	

多重癌発生頻度 7.8% (72 例/927 例)

表2 二重癌症例一覽

症例 番号	性	年 齡	第1癌 部位	組 織 型	病 期	治療内容	制御 状況	発生 間隔	第2癌 部位	組 織 型	病 期	治療内容	制御 状況	B.I.*	S.I.**	転帰	生存 期間
1	M	48	舌	扁平上皮癌	Stage III	CT+RT	良好	147M	胃	管状腺癌	Stage IV	OP+CT	良好	224	0	S	213M
2	M	65	胃	管状腺癌	Stage III	OP+CT	良好	14M	舌	扁平上皮癌	Stage III	OP+CT+RT	良好	0	0	S	93M
3	F	67	食道	扁平上皮癌	Stage II	OP+CT	良好	15M	上顎歯肉	扁平上皮癌	Stage II	OP+CT+RT	不能	0	0	Dc	25M
4	M	62	胃	管状腺癌	Stage I	OP+CT	良好	8M	舌	扁平上皮癌	Stage IV	RT	不能	1680	0	Dc	10M
5	M	66	胃	管状腺癌	Stage IV	OP	不能	12M	舌	扁平上皮癌	Stage III	RT	不能	322	0	Dc	18M
6	M	66	胃	印環細胞癌	Stage I	OP+CT	良好	103M	舌	扁平上皮癌	Stage II	OP+CT	良好	0	0	S	136M
7	M	63	口底	扁平上皮癌	Stage I	RT	良好	212M	食道	扁平上皮癌	Stage IV	CT+RT	不能	430	86	Dc	223M
8	F	50	子宮	扁平上皮癌	—	OP	良好	303M	上顎歯肉	扁平上皮癌	Stage II	OP+RT	不能	0	0	Dc	323M
9	M	62	舌	扁平上皮癌	Stage II	CT+RT	良好	4M	肺	腺癌	Stage IIIA	CT+RT	不能	1260	84	Dc	16M
10	F	75	舌	扁平上皮癌	Stage I	OP	良好	41M	胃	印環細胞癌	Stage I	OP	良好	0	0	S	84M
11	M	66	舌	扁平上皮癌	Stage II	CT+RT	良好	17M	胃	低分化型腺癌	Stage IV	OP+CT	不能	920	92	Dc	7M
12	M	69	胃	管状腺癌	Stage III	OP+CT	不能	9M	舌	扁平上皮癌	Stage II	RT	不能	735	0	Dc	14M
13	M	42	舌	扁平上皮癌	Stage I	OP+RT	良好	72M	胃	管状腺癌	Stage III	OP+CT	良好	660	22	Dc	75M
14	F	41	子宮	扁平上皮癌	—	OP	良好	260M	頬粘膜	扁平上皮癌	Stage III	CT+RT	不能	0	0	Dc	264M
15	M	52	下咽頭	扁平上皮癌	Stage IV	RT	良好	40M	下顎歯肉	扁平上皮癌	Stage II	RT	不能	640	64	Dc	235M
16	F	52	頬粘膜	扁平上皮癌	Stage II	CT+RT	良好	67M	胃	管状腺癌	Stage IV	OP	不能	640	0	Dc	77M
17	M	59	口底	扁平上皮癌	Stage III	OP+CT+RT	良好	12M	食道	扁平上皮癌	Stage IV	RT	不能	585	78	Dc	18M
18	M	49	胃	管状腺癌	Stage I	OP	良好	7M	舌	扁平上皮癌	Stage II	OP+CT+RT	良好	870	87	S	9M
19	M	60	口底	扁平上皮癌	Stage I	CT+RT	良好	65M	食道	扁平上皮癌	Stage III	OP+CT	良好	800	60	S	156M
20	M	71	食道	扁平上皮癌	Stage IV	RT	良好	9M	舌	扁平上皮癌	Stage I	OP	良好	0	0	Do	44M
21	M	48	下顎歯肉	扁平上皮癌	Stage IV	OP+CT	良好	50M	舌	扁平上皮癌	Stage III	OP+CT	良好	840	84	Do	126M
22	M	55	頬粘膜	扁平上皮癌	Stage I	RT	良好	39M	肝	肝細胞癌	Stage IV	—	不能	525	70	Dc	48M
23	M	51	舌	扁平上皮癌	Stage III	OP+CT+RT	良好	1M	大腸	腺癌	Stage III	OP	良好	620	62	Do	13M
24	M	65	口底	扁平上皮癌	Stage I	OP+CT+RT	良好	10M	大腸	腺癌	Stage III	OP	良好	1350	0	S	25M
25	M	80	陰囊	扁平上皮癌	—	OP	良好	45M	舌	扁平上皮癌	Stage IV	CT+RT	不能	0	0	S	63M
26	M	73	顎洞	扁平上皮癌	Stage IV	OP+CT+RT	良好	37M	膀胱	扁平上皮癌	Stage IV	OP+CT	不能	1590	106	Dc	39M
27	M	50	舌	扁平上皮癌	Stage IV	OP+CT+RT	不能	4M	肺	扁平上皮癌	Stage II	OP+CT	良好	600	0	Dc	23M
28	F	75	胃	低分化型腺癌	Stage II	OP	良好	10M	下顎歯肉	扁平上皮癌	Stage II	OP+CT+RT	良好	0	0	S	88M
29	M	44	縦隔	悪性胸腺腫	—	OP+RT	良好	178M	舌	扁平上皮癌	Stage I	OP	良好	480	72	S	209M

30	M	40	上顎歯肉	扁平上皮癌	Stage III	OP+CT+RT	良好	10M	食道	扁平上皮癌	Stage IV	CT+RT	不能	400	40	Dc	22M
31	M	60	頬粘膜	扁平上皮癌	Stage IV	OP+CT+RT	良好	29M	食道	扁平上皮癌	Stage IV	RT	不能	1200	80	Dc	31M
32	M	63	乳顎腺	腺癌	Stage I	OP	良好	8M	硬口蓋上顎歯肉	腺様嚢胞癌	Stage I	OP	良好	430	0	S	41M
33	F	65	乳顎腺	乳頭腺管癌	-	OP+CT	良好	81M	上顎歯肉	扁平上皮癌	Stage II	OP+CT+RT	良好	0	0	S	82M
34	M	75	硬口蓋	悪性黒色腫	-	OP+CT	良好	89M	甲状腺	髓様癌	-	OP	良好	0	0	Do	108M
35	M	47	食道	扁平上皮癌	Stage IV	OP+CT+RT	良好	14M	舌	扁平上皮癌	Stage III	CT+RT	不能	0	0	Dc	29M
36	M	45	口底	扁平上皮癌	Stage III	OP+CT+RT	良好	85M	胃	管状腺癌	Stage IV	OP+CT	不能	750	75	Dc	80M
37	M	54	口舌	扁平上皮癌	Stage II	OP+CT+RT	良好	5M	食道	扁平上皮癌	Stage III	OP+CT+RT	不能	680	102	Dc	17M
38	M	54	軟口蓋	扁平上皮癌	Stage IV	CT+RT	不能	0M	甲状腺	腺癌	Stage II	-	不能	680	340	Dc	9M
39	M	70	大腸	腺癌	Stage I	OP	良好	36M	軟口蓋	悪性リンパ腫	Stage I	CT+RT	不能	750	100	Dc	47M
40	M	65	食道	扁平上皮癌	Stage I	OP+RT	良好	44M	軟口蓋	扁平上皮癌	Stage III	RT	良好	675	180	Dc	59M
41	F	61	頬粘膜	扁平上皮癌	Stage II	RT	良好	130M	下咽頭	扁平上皮癌	Stage III	CT+RT	不能	0	0	Dc	155M
42	F	52	耳下腺	不明	-	OP+RT	良好	360M	頬粘膜	扁平上皮癌	Stage III	CT+RT	良好	0	0	S	407M
43	F	81	舌	扁平上皮癌	Stage III	OP	良好	0M	甲状腺	好酸性細胞癌	Stage I	OP	良好	0	0	Dc	2M
44	F	68	左側乳腺	不明	-	OP	良好	35M	舌	腺様嚢胞癌	Stage II	OP	良好	0	0	Do	64M
45	M	75	軟口蓋	扁平上皮癌	Stage II	CT+RT	良好	22M	口底	扁平上皮癌	Stage III	CT	不能	1100	82.5	Dc	25M
46	M	48	食道	扁平上皮癌	Stage IV	OP	不能	2M	舌	扁平上皮癌	Stage I	CT+RT	良好	1400	560	Dc	10M
47	M	54	舌	扁平上皮癌	Stage I	OP+RT	良好	4M	造血器	急性単球性白血病	-	CT	不能	238	34	Dc	8M
48	M	80	軟口蓋	扁平上皮癌	Stage II	CT+RT	不能	11M	食道	扁平上皮癌	Stage IV	RT	不能	0	120	Dc	14M
49	M	73	軟口蓋	扁平上皮癌	Stage I	OP+RT	不能	1M	喉頭	扁平上皮癌	Stage I	OP	良好	1060	159	Dc	7M
50	M	65	軟口蓋	扁平上皮癌	Stage II	CT+RT	良好	61M	食道	扁平上皮癌	Stage IV	OP+CT	不能	900	135	Dc	72M
51	M	58	胃	管状腺癌	Stage IV	OP+CT	良好	247M	舌	扁平上皮癌	Stage III	OP+RT	良好	570	0	Dc	238M
52	M	46	軟口蓋	扁平上皮癌	Stage I	CT+RT	良好	108M	舌	扁平上皮癌	Stage IV	OP	不能	260	0	Dc	122M
53	M	43	上唇	扁平上皮癌	Stage I	OP	良好	28M	顎下部	扁平上皮癌	-	OP+RT	良好	0	0	Do	94M
54	M	74	上顎歯肉	扁平上皮癌	Stage IV	CT+RT	不能	35M	頬粘膜	平滑筋肉腫	-	OP	不能	810	108	Dc	68M
55	F	64	舌	疣状癌	Stage II	OP+CT	不能	0M	下顎歯肉	扁平上皮癌	Stage I	前癌と同	不能	0	0	Dc	24M
56	F	48	舌	扁平上皮癌	Stage I	OP	不能	14M	下顎歯肉	扁平上皮癌	Stage I	OP+RT	良好	0	0	Dc	82M
57	F	75	口底	扁平上皮癌	Stage III	OP+CT+RT	不能	0M	口底	疣状癌	Stage II	OP+CT	良好	0	0	Dc	13M
58	F	54	左頬粘膜	扁平上皮癌	Stage IV	RT	良好	170M	右頬粘膜	扁平上皮癌	-	OP+CT	良好	0	0	S	185M

OP 手術療法 CT 化学療法 RT 放射線療法 Dc 癌死 Do 他病死 S 生存
組織型不明症例はカルテ記載を認めるが, 標本上における組織型再確認不能症例
*Brinkman index (Brinkman 1962) **Sake index (宮原 1981)

表 3 三重癌症例一覽

症例 番号	性	年 齢	第 1 癌部位 組 織 型	病 期	治療内容 制御状況	発生 間隔	第 2 癌部位 組 織 型	病 期	治療内容 制御状況	発生 間隔	第 3 癌部位 組 織 型	病 期	治療内容 制御状況	B.I.*	S.I.**	転帰	生存 期間
59	M	51	舌 扁平上皮癌	Stage I	CT+RT 良好	11M	口 扁平上皮癌	Stage I	RT 良好	17M	食 扁平上皮癌	Stage III	OP 不能	620	62	Dc	34M
60	M	68	舌 扁平上皮癌	Stage I	RT 良好	165M	前 立 腺 癌	Stage D	OP 不能	6 M	口 扁平上皮癌	Stage III	OP 良好	1440	48	Dc	177M
61	F	63	舌 扁平上皮癌	Stage II	RT 良好	37M	乳 頭腺管癌	Stage I	OP 良好	59M	食 扁平上皮癌	Stage IV	RT 不能	860	43	Dc	106M
62	F	44	舌 扁平上皮癌	Stage II	OP+RT 良好	0 M	右 側 乳 腺 非浸潤性乳管癌	Stage I	OP 良好	25M	左 側 乳 腺 浸潤性乳管癌	Stage II A	OP+CT 良好	0	0	S	40M
63	F	66	胃 管状腺癌	Stage I	OP 良好	83M	大 腸 癌	Stage IV	OP 良好	41M	頬 粘 膜 扁平上皮癌	Stage III	OP+CT+RT 不能	0	0	Dc	139M
64	M	71	硬 口 蓋 扁平上皮癌	Stage III	CT+RT 不能	2 M	大 腸 癌	Stage I	OP 良好	18M	腺 胃 癌	Stage I	CT 不能	510	51	Dc	35M
65	M	76	食 道 扁平上皮癌	Stage I	OP 良好	2 M	胃 管状腺癌	Stage I	OP 良好	19M	顎 下 腺 腺様嚢胞癌	Stage IV	OP 良好	0	112	S	22M
66	M	57	膀 胱 不 明	-	OP 良好	232M	頬 粘 膜 扁平上皮癌	Stage I	OP 良好	83M	硬 口 蓋 扁平上皮癌	Stage II	OP+CT 良好	555	0	S	383M
67	M	49	舌 扁平上皮癌	Stage IV	OP+CT+RT 良好	46M	食 道 扁平上皮癌	Stage III	OP+RT 良好	6 M	下 咽 扁平上皮癌	-	呼吸管理のみ 不能	435	290	Dc	59M
68	M	54	鼻 扁平上皮癌	Stage II	OP+CT+RT 良好	72M	舌 扁平上皮癌	Stage I	CT+RT 良好	135M	食 道 扁平上皮癌	Stage IV	全身管理のみ 不能	680	102	Dc	211M
69	M	63	口 扁平上皮癌	Stage IV	CT+RT 良好	55M	喉 扁平上皮癌	Stage III	CT 不能	1 M	胃 管状腺癌	Stage IV	OP 不能	645	43	Dc	68M

OP 手術療法 CT 化学療法 RT 放射線療法 Dc 癌死 S 生存
組織型不明症例はカルテ記載を認めるが、標本上における組織型再確認不能症例
*Brinkman index (Brinkman 1962) **Sake index (宮原 1981)

表 4 四重癌症例一覧

症例 番号	性 年齢	第 1 癌部位 組 織 型	病 期	治療内容 制御状況	発生 間隔	第 2 癌部位 組 織 型	病 期	治療内容 制御状況	発生 間隔
70	M 58	口 底 扁平上皮癌	StageⅣ	CT+RT 不能	0 M	下 咽 頭 扁平上皮癌	StageⅢ	CT+RT 不能	1 M
71	M 57	肺 低分化型腺癌	StageⅠ	OP+CT 良好	8 M	下 咽 頭 扁平上皮癌	StageⅢ	OP+CT+RT 良好	34M
72	M 51	大 腸 腺 癌	—	OP 良好	97M	胃 管 状 腺 癌	—	OP 良好	86M

症例 番号	第 3 癌部位 組 織 型	病 期	治療内容 制御状況	発生 間隔	第 4 癌部位 組 織 型	病 期	治療内容 制御状況	B.I.*	S.I.**	転 帰 生存期間
70	食 道 扁平上皮癌	StageⅠ	CT+RT 不能	2 M	胃 管 状 腺 癌	StageⅠ	— 不能	570	152	Dc 6 M
71	口 底 扁平上皮癌	StageⅢ	OP+CT+RT 良好	12M	食 道 扁平上皮癌	StageⅣ	CT+RT 不能	740	74	Dc 69M
72	頬 粘 膜 扁平上皮癌	StageⅣ	OP+CT+RT 良好	53M	耳 下 腺 乳頭状腺癌	StageⅠ	OP 良好	310	0	S 259M

OP 手術療法 CT 化学療法 RT 放射線療法 Dc 癌死 S 生存
*Brinkman index (Brinkman 1962) **Sake index (宮原 1981)

喫煙本数×喫煙年数)を、飲酒歴はSake index¹⁵⁾(日本酒換算1日飲酒合数×飲酒年数)を指標として評価した。

結 果

1. 発生頻度, 性別

多重癌の発生頻度すなわち対象とした全悪性腫瘍患者総数927例に占める割合は72例, 7.8%であった。また経年的な多重癌の発生頻度を年次的に比較することを目的に、対象期間における前半の9年間(1975年～1983年)を前期とし、後半の9年間(1984年～1992年)を後期とすると、その発生頻度はそれぞれ5.4%(25例/466例)および10.2%(47例/461例)であった。

性別では、全悪性腫瘍患者においては男性616例(66.5%)に対し、女性が311例(33.5%)であったのに対し、多重癌症例においては男性54例(75.0%)、女性18例(25.0%)であった。年次的に性別頻度を比較すると、前期では全悪性腫瘍患者において、男性308例(66.1%)、女性が158例(33.9%)であったのに対し、多重癌症例においては男性20例(75.0%)、女性5例(25.0%)で、後期では全悪性腫瘍患者において、男性308例(66.8%)、女性が153例(33.2%)であったの

に対し、多重癌症例においては男性34例(72.3%)、女性13例(27.7%)であった(表1)。

多重癌症例72例は72部位の第1癌に対する89部位の後発癌、延べ161部位の悪性腫瘍で構成され、その内訳は、二重癌58例(80.5%)、三重癌11例(15.3%)、四重癌3例(4.2%)であった。二重癌においては、顎口腔領域と他領域との組み合わせが49例(84.5%)、顎口腔領域に重複した腫瘍が9例(15.5%)で、このうち口腔内多発癌が4例(6.9%)、口腔以外の顎口腔領域に発生した癌の組み合わせが5例(8.6%)であった。また顎口腔領域と他領域の組み合わせにおいては、顎口腔領域を先発癌としたものが27例(55.1%)、後発癌が22例(44.9%)であった(表2～4)。

2. 年齢

多重癌とみなした第2癌発生時における年齢は、平均64.8歳であった。年次的には、前期においては平均58.2歳で、後期においては平均63.3歳であった(表5)。

3. 発生部位と順序について

多重癌の発生部位は、顎口腔領域では舌が32部位(37.6%)で最も多く、次いで口底14部位(16.5%)、頬粘膜12部位(14.1%)、軟口蓋7部位(8.2%)、上顎歯肉、下顎歯肉がそれぞれ5部位(5.9%)、硬口蓋4部位

表5 年齢構成

年代別	多重癌発生（第2癌発生時）平均年齢
1975～1983	58.2歳
1984～1992	63.4歳
全体	64.8歳

表6 発生部位別頻度

部 位		第1癌	第2癌	第3癌	第4癌	計
顎口腔領域	舌	17	15	0	0	32
	口底	9	3	2	0	14
	頬粘膜	5	5	2	0	12
	軟口蓋	5	2	0	0	7
	上顎歯肉	2	3	0	0	5
	下顎歯肉	1	4	0	0	5
	硬口蓋	2	1	1	0	4
	耳下腺	1	0	0	1	2
	顎下腺	0	0	1	0	1
	上顎洞	1	0	0	0	1
	上唇	1	0	0	0	1
	顎下部	0	1	0	0	1
他領域	胃	10	8	2	1	21
	食道	6	10	4	1	21
	大腸	2	4	0	0	6
	下咽頭	1	3	1	0	5
	乳腺	2	2	1	0	5
	肺	1	2	0	0	3
	甲状腺	0	3	0	0	3
	子宮	2	0	0	0	2
	喉頭	0	2	0	0	2
	膀胱	1	1	0	0	2
	前立腺	0	1	0	0	1
	肝	0	1	0	0	1
	陰嚢	1	0	0	0	1
	縦隔	1	0	0	0	1
	鼻腔	1	0	0	0	1
	造血器	0	1	0	0	1
計		72	72	14	3	161

表7 発生部位組み合わせ

先発癌	後発癌	組み合わせ総数
胃	舌	7
舌	胃	4
口底	食道	4
食道	舌	3
舌	肺	2
舌	下顎歯肉	2

(4.7%), 耳下腺2部位(2.3%), 以下顎下腺, 上顎洞, 上唇, 顎下部がそれぞれ1部位(1.2%)であった。また他領域では胃, 食道などの上部消化管がそれぞれ21部位(各27.6%)で最も多く, 次いで大腸癌が6部位(7.9%), 下咽頭, 乳腺がそれぞれ5部位(6.6%), 肺, 甲状腺がそれぞれ3部位(3.9%), 子宮, 喉頭, 膀胱がそれぞれ2部位(2.6%), 前立腺, 肝, 陰嚢, 縦隔, 鼻腔, 造血器がそれぞれ1部位(1.3%)であった。

発生順序は, 第1癌として舌が17部位(23.6%)で最も多く, 次いで胃が10部位(13.9%), 口底9部位(12.5%), 食道6部位(8.3%), 頬粘膜, 軟口蓋がそれぞれ5部位(各6.9%)であった。第2癌としては舌が15部位(20.8%)で最も多く, 次いで食道が10部位(13.9%), 胃8部位(11.1%), 頬粘膜5部位(6.9%), 下顎歯肉, 大腸がそれぞれ4部位(5.6%)であった。さらに第3癌以上では食道が5部位(29.4%)で最も多く, 次いで胃が3部位(17.6%), 口底, 頬粘膜がそれぞれ2部位(11.8%)であった。また舌は32部位すべてが第1癌, 第2癌として発生しており, 軟口蓋, 上顎歯肉, 下顎歯肉, 大腸, 肺, 甲状腺, 子宮, 喉頭, 膀胱も同様であった。一方, 食道は第2癌以上の発生が15部位(71.4%)と多かった(表6)。

先発癌と後発癌の臓器別の組み合わせは, 胃と舌の組み合わせが7例と最も多く, 次いで舌と胃, 口底と食道がそれぞれ4例, 食道と舌が3例, 舌と肺, 舌と下顎歯肉がそれぞれ2例であった(表7)。

4. 発生間隔, 病期進行度

多重癌の発生間隔については, 二重癌において6か月以内に第2癌が診断された同時性が11例, 7～12か月が11例, 13～24か月が6例, 25～60か月が12例, 61か月以上が18例であった。最短は同日, 最長は360か月後に診断されたもので, 平均は59.0か月であった。また三重癌では第1癌と第2癌の間隔において同時性が3例, 7～12か月が1例, 25～60か月が3例, 61か月以上が4例であり, 最短20日, 最長232か月, 平均64.1か月であった。さらに第2癌と第3癌の間隔では6か月以内の同時性が3例, 13～24か月が3例, 25～60か月が3例, 61か月以上は2例であり, 最短1か月, 最長135か月, 平均発生間隔は37.3か月であった。四重癌では第1癌と第2癌の平均発生間隔は35.0か月, 第2癌と第3癌では40.3か月, 第3癌と第4癌は22.3か月であった。また同時性四重癌が1例あり, それぞれの発生間隔は, 同日, 1か月, 2か月であった(表8)。

発生間隔と全多重癌症例72例の後発癌89部位(第3癌, 第4癌含む)の病期について検討すると, 6か月以内の同時性ではStageⅠが9部位(45.0%), StageⅡ3部位(15.0%), StageⅢ5部位(25.0%), StageⅣは1部位(5.0%)であった。また7～12か月はStageⅠ, Ⅱ, Ⅲがそれぞれ3部位(21.4%), StageⅣは5部位(35.8%)であった。さらに61か月以上では

表 8 発 生 間 隔

二重癌	発生間隔（月）	第 1 癌－第 2 癌（例）	計（症例数）	
n=58	0－6	11	11	
	7－12	11	11	
	13－24	6	6	
	25－60	12	12	
	61－	18	18	
	平均	59.0 か月		

三重癌	発生間隔（月）	第 1 癌－第 2 癌（例）	第 2 癌－第 3 癌（例）	計（症例数）
n=11	0－6	3	3	6
	7－12	1	0	1
	13－24	0	3	3
	25－60	3	3	5*（症例の 1 重複あり）
	61－	4	2	6
	平均	64.1 か月	37.3 か月	

四重癌	発生間隔（月）	第 1 癌－第 2 癌（例）	第 2 癌－第 3 癌（例）	第 3 癌－第 4 癌（例）	計（症例数）
n= 3	0－6	1	1	1	1**（症例の 2 重複あり）
	7－12	1	0	1	1***（症例の 1 重複あり）
	13－24	0	0	0	0
	25－60	0	1	1	2
	61－	1	1	0	2
	平均	35.0 か月	40.3 か月	22.3 か月	

表 9 後発癌病期進行度

発生間隔（月）	病 期	部位数	計
0－6	Stage I	9	20
	Stage II	3	
	Stage III	5	
	Stage IV	1	
	不明	2	
7－12	Stage I	3	14
	Stage II	3	
	Stage III	3	
	Stage IV	5	
13－24	Stage I	2	9
	Stage II	1	
	Stage III	4	
	Stage IV	2	
25－60	Stage I	4	20
	Stage II	3	
	Stage III	6	
	Stage IV	5	
	不明	2	
61－	Stage I	3	26
	Stage II	4	
	Stage III	6	
	Stage IV	10	
	不明	3	

n＝後発癌 89 部位
（第 2 癌：72 部位 第 3 癌：14 部位 第 4 癌：3 部位）

表 10 癌家族歴

癌家族歴あり	23 例	31.9%（23 例／72 例）
二重癌 n=58		
癌家族歴あり 16 例（27.6%）		
内訳	同胞 1 人	7 例
	同胞 2 人	2 例
	両親 1 人	6 例
	両親 1 人と同胞 1 人	1 例
	同一癌罹患家族歴あり	3 例
内訳	胃癌	3 例
三重癌 n=11		
癌家族歴あり 7 例（63.6%）		
内訳	同胞 1 人	4 例
	同胞 2 人	1 例
	同胞 3 人	1 例
	両親 2 人	1 例
同一癌罹患家族歴あり		2 例
	内訳 胃癌	2 例

表 11 喫煙歴, 飲酒歴, Brinkman index, Sake index

Brinkman index, Sake index			Brinkman index (平均)	Sake index (平均)
性別	男性	54 例	621.1	74.4
	女性	18 例	83.3	2.4
型別	多重癌	72 例	486.7	56.4
	二重癌	58 例	477.1	53.2
	三重癌	11 例	522.3	68.3
	四重癌	3 例	540.0	75.3
喫煙歴あり	47 例 (65.3%)			Brinkman index (平均) 745.5
性別	男性		45 例 (83.3%)	
	女性		2 例 (11.1%)	
型別				Brinkman index (平均)
	二重癌		36 例 (62.1%)	768.7
	三重癌		8 例 (72.7%)	718.1
	四重癌		3 例 (100%)	540.0
飲酒歴あり	37 例 (51.4%)			Sake index (平均) 109.7
性別	男性		36 例 (66.7%)	
	女性		1 例 (5.6%)	
型別				Sake index (平均)
	二重癌		27 例 (46.6%)	114.0
	三重癌		8 例 (72.7%)	93.8
	四重癌		2 例 (66.7%)	113.0
			Brinkman index (Brinkman 1962)	Sake index (宮原 1981)

表 12 部位別喫煙飲酒状況

部 位	喫煙率 %	B.I. (平均) *	飲酒率 %	S.I. (平均) **
舌 (n=32)	65.6 (21/32)	740.7	43.8 (14/32)	118.6
口底 (n=13)	92.3 (12/13)	827.5	84.6 (11/13)	81.4
頬粘膜 (n=11)	54.5 (6 /11)	673.3	27.3 (3 /11)	86.0
軟口蓋 (n= 7)	85.7 (6 / 7)	754.2	85.7 (6 / 7)	163.6
下顎歯肉 (n= 5)	40.0 (2 / 5)	740.0	40.0 (2 / 5)	74.0
上顎歯肉 (n= 5)	40.0 (2 / 5)	605.0	40.0 (2 / 5)	74.0
硬口蓋 (n= 4)	75.0 (3 / 4)	498.3	25.0 (1 / 4)	51.0
胃 (n=21)	71.4 (15/21)	655.7	38.1 (8 /21)	79.3
食道 (n=21)	76.2 (16/21)	738.4	85.7 (17/21)	131.1
大腸 (n= 6)	83.3 (5 / 6)	708.0	50.0 (3 / 6)	71.0
下咽頭 (n= 5)	80.0 (4 / 5)	596.3	80.0 (4 / 5)	145.0
肺 (n= 3)	100 (3 / 3)	866.7	66.7 (2 / 3)	79.0
喉頭 (n= 2)	100 (2 / 2)	825.5	100 (3 / 3)	101.0

* 喫煙者の平均 Brinkman index (Brinkman 1962)

** 飲酒者の平均 Sake index (宮原 1981)

n=多重癌症例数

Stage I が 3 部位 (11.5%), Stage II 14 部位 (53.8%), Stage III 6 部位 (23.1%), Stage IV は 10 部位 (38.5%) であった (表 9).

5. 危険因子

1) 癌家族歴について

多重癌症例の癌家族歴を検討すると, 23 例 (31.9%) に家族性が認められた. 特に二重癌症例においては 16 例 (27.6%), 三重癌症例では 7 例 (63.6%) で, 四重癌症例には認められなかった. 二重癌症例 16 例では同胞 (兄弟姉妹) 1 人に認められたものが 7 例 (43.8%), 同胞 2 人が 2 例 (12.5%), 両親いずれか 1 人が 6 例 (37.5%), 両親いずれか 1 人と同胞 1 人に認められた

表 13 病理組織型

二重癌 n=58			
第 1 癌	第 2 癌	計 (例)	
扁平上皮癌	扁平上皮癌	22	
管状腺癌	扁平上皮癌	8	
扁平上皮癌	管状腺癌	5	
扁平上皮癌	腺癌	3	
その他組み合わせ		20	
三重癌 n=11			
第 1 癌	第 2 癌	第 3 癌	計 (例)
扁平上皮癌	扁平上皮癌	扁平上皮癌	3
扁平上皮癌	腺癌	扁平上皮癌	1
扁平上皮癌	乳頭腺管癌	扁平上皮癌	1
扁平上皮癌	非浸潤性乳管癌	浸潤性乳管癌	1
扁平上皮癌	管状腺癌	腺様嚢胞癌	1
扁平上皮癌	扁平上皮癌	管状腺癌	1
不明	扁平上皮癌	扁平上皮癌	1
管状腺癌	腺癌	扁平上皮癌	1
扁平上皮癌	腺癌	管状腺癌	1
四重癌 n= 3			
第 1 癌	第 2 癌	第 3 癌	第 4 癌
扁平上皮癌	扁平上皮癌	扁平上皮癌	管状腺癌
低分化型腺癌	扁平上皮癌	扁平上皮癌	扁平上皮癌
腺癌	管状腺癌	扁平上皮癌	乳頭状腺癌

ものが1例(6.2%)であった。また同一癌の家族歴を有したものが3例(18.8%)に認められ、いずれも胃癌であった。三重癌では同胞1人に認めたものが4例(57.1%)、同胞2人、同胞3人、両親共に認めたものがそれぞれ1例(各14.3%)であった。さらに同一癌の家族歴を認めたものが2例(28.6%)で、これも胃癌であった(表10)。

2) 喫煙歴, 飲酒歴について

多重癌72例における喫煙歴, 飲酒歴を検討すると、喫煙歴が47例(65.3%)、飲酒歴が37例(51.4%)に認められた。このうち男性の喫煙歴, 飲酒歴はそれぞれ45例(83.3%)、36例(66.7%)で、女性ではそれぞれ2例(11.1%)、1例(5.6%)であった。喫煙歴を多重癌の型別にみると、二重癌では36例(62.1%)、三重癌が8例(72.7%)、四重癌が3例(100%)に認められた。また飲酒歴は二重癌では27例(46.6%)、三重癌8例(72.7%)、四重癌2例(66.7%)に認められた。

Brinkman index¹⁴⁾(以下B. I.)およびSake index¹⁵⁾(以下S. I.)を算出すると、喫煙歴を有する47例ではB. I.の平均値は745.5、飲酒歴を有する37例ではS. I.の平均値は109.7であった。多重癌72例においてはB. I.の平均値が486.7、S. I.の平均値は56.4で、男性54例ではB. I.の平均値621.1、S. I.の平均値は74.4、女性18例ではB. I.の平均値が83.3、S. I.の平均値は2.4であった。また二重癌58例ではB. I.の平均値が

477.1、S. I.の平均値は53.2、三重癌11例ではB. I.の平均値が522.3、S. I.の平均値は68.3、四重癌3例ではB. I.(平均)が540.0、S. I.の平均値は75.3であった(表11)。

発生部位別に喫煙飲酒状況を検討すると、喫煙率の高い部位は肺、喉頭が100%であり、次いで口底92.3%、軟口蓋85.7%、大腸83.3%、下咽頭80.0%、食道76.2%、以下硬口蓋、胃、舌、頬粘膜、上下顎歯肉の順であった。また飲酒率の高い部位は喉頭が100%、次いで軟口蓋、食道が85.7%、口底84.6%、下咽頭80.0%であり、以下肺、大腸、舌、上下顎歯肉、胃、頬粘膜、硬口蓋の順であった。さらに喫煙者のB. I.の平均値は、肺が866.7と最も高く、次いで口底827.5、喉頭825.5で、以下軟口蓋、舌、下顎歯肉、食道、大腸、頬粘膜、胃、上顎歯肉、下咽頭、硬口蓋の順であった。また飲酒者のS. I.の平均値は、軟口蓋が163.6と最も高く、次いで下咽頭の145.0、食道131.1で、以下舌、喉頭、頬粘膜、口底、胃、肺、上下顎歯肉、大腸、硬口蓋の順であった(表12)。

6. 病理組織型

病理組織型においては、扁平上皮癌が105部位(65.2%)で最も多く、次いで管状腺癌20部位(12.4%)であった。多重癌における病理組織型の組み合わせとしては、扁平上皮癌同士の組み合わせが31例(43.1

%)に認められ、これを多重癌の型別に検討すると、二重癌では22例(37.9%)、また三重癌では7例(63.6%)に認められ、さらに四重癌では2例(66.7%)であった(表13)。

考 察

近年顎口腔領域の重複癌に関する報告は増加しているが、その解析法に関する問題点は、対象とする腫瘍の解剖学的部位の設定、定義、さらに統計学的手法が報告者により一定でないことである¹⁻¹³⁾。その理由の一つは、多施設間の情報の交換が不足し、共通のプロトコールに従った報告が少ないことである¹⁶⁾。疫学的研究においては、従来の施設内癌登録資料を用いた hospital-based cohort study から、近年は population-based cohort study による疫学的研究^{7, 17)}が散見されるようになってきた。後者は重複癌発生の危険率を推定するために多くの症例を確保でき、症例内容に偏りが少ない点が優れていると報告されている¹⁷⁾。しかしこれらの研究には地域がん登録の状況により地域格差が生じる危険性があるため、現状においてはその格差の是正と整備が急務である。新潟県においても平成3年度より事業が発足したばかりであり、今後のデータの蓄積が待たれるところである。

今回顎口腔領域に発生した癌を含む多重癌を、Warren & Gates¹²⁾の基準をもとに72例を検索抽出した。全悪性腫瘍患者927例に占める割合は7.8%であった。本邦における多重癌の発生頻度に関する報告は、犬山¹⁸⁾は2.8%、川本⁷⁾は4.7%、喜多²⁾は6.97%、瀧田³⁾は4.3%、鹿嶋⁶⁾は11.22%、宮原⁹⁾は11.6%と報告している。また剖検例を含む全悪性腫瘍症例を対象とした重複癌の発生頻度は、Warren¹²⁾の3.7%、馬場¹⁶⁾の3.1%などの報告がある。一般に顎口腔領域における頻度はこれらより高率とされている²⁻⁶⁾。

年次別発生頻度は、前期9年間の発生頻度が5.4%であったのに対し、後期9年間は10.2%と増加傾向を示した。経年的に重複癌は増加傾向にあると報告されており^{1, 16)}、馬場¹⁶⁾はその要因として、診断治療技術の進歩、アフターケアの普及、医療施設間の情報交換の増加、重複癌の概念の浸透、発癌因子の増加などを指摘している。

多重癌を二重癌、三重癌、四重癌と型別分類したところ、二重癌が80.5%と最も多く、三重癌以上の癌は19.5%であった。三重癌以上の発生頻度については川本⁷⁾が6.8%、喜多²⁾が7.7%と報告しており、自験例においてはこれらより高い数値を示した。

多重癌症例における性差は、前期において男女比が4:1であったのに対し、後期では2.6:1と男女差が減少した。一方、全悪性腫瘍患者においては、全期間

を通して男女比に差がなく、女性の多重癌症例が増加していることが示唆された。従来顎口腔領域悪性腫瘍症例においては、男性にその発生頻度が高く、また重複癌症例においても男性に多いと報告されてきた^{5-7, 19)}。一方、Fitzpatrick²⁰⁾は、口腔を含めたいわゆる上部消化管の重複癌発生の相対的危険率は、男性2.32に対し女性2.89とむしろ女性に高率であると報告し、同領域における重複癌症例の性差は今後変動することが予想されると述べている。

第2癌の発生年齢を多重癌の発生年齢として検討を行ったところ、前期の平均年齢58.2歳が、後期では平均63.3歳で、5.1歳の増加をみた。日本人の高齢化率を考慮に入れても重複癌の発生年齢は年次的に高齢化する傾向があるとされ¹⁶⁾、今回の検討でも同様の結果であった。

多重癌の発生部位としては、顎口腔領域では舌、口底が高い割合を示し、他領域では胃、食道が高い割合を示した。さらに多重癌全体においては、口腔、下咽頭、喉頭、食道、肺といった管腔臓器において68.3%を占めた。Vrabec⁸⁾は口腔、咽頭、喉頭、食道、肺をいわゆる multicentric zone と定義し、頭頸部癌に重複する癌が同領域内に発生したものは65.1%を占めたと報告している。これらはGluckman²¹⁾の提唱したいわゆる field cancerization の概念を反映するものと考えられる。他領域における癌発生部位では食道と並んで胃が多かったが、同様の報告も多く²⁻⁸⁾、川本⁷⁾は発生期待値との比較を行い、胃に関しては単発癌の偶然の重複の結果でしかないと報告している。しかし、自験例においては後発癌としての胃癌の発生が11例に認められ、多重癌の存在を念頭に入れた経過観察の重要性が示唆された¹¹⁾。

また食道での発生が第2癌以降の後発癌に多く認められた。渡辺²²⁾は先発癌と後発癌の臓器相関性について報告し、消化器癌においては口腔癌は食道癌および胃癌へ、また食道癌は胃癌へ、さらに胃癌は大腸癌へと、上から下へといわゆる down stream の関係にあると述べている。

多重癌症例72例中18例25.0%に同時性発生が認められた。この多重癌症例のうち1/4に同時性癌が認められたことの臨床的意義は大きく、先発癌の診断においては、多重癌の存在を念頭に入れて第2癌(後発癌)の早期発見を目的に他臓器の検索の必要性があり、また治療直後においても十分な観察の必要があることを意味している¹¹⁾。一方61か月以上の異時性においては26部位(29.2%)の癌発生が認められており、病期進行度もStageⅢ,Ⅳが61.5%を占めるなど進行例が多いことが特徴であった。当科では顎口腔領域癌治療後の定期検査において、各種エックス線検査、CT、MRIに加え、腫瘍および骨シンチによる核医学診断にて全身のスクリーニングを行い、さらに食道および

喉頭の内視鏡的検査を追加し、腫瘍マーカーの検索はルーチンに行っている。

多重癌の発生間隔については、第1癌（先発癌）が診断された時から第2癌（後発癌）診断までの期間とし、発生間隔が6か月以内のものを同時性、6か月以上のものを異時性発生とした。これらの多重癌の発生間隔は、診断技術の進歩により短縮されるべきものであり、さらに実際的には後発癌が発生してから診断されるまでには一定の期間があり、腫瘍の進展速度や性質によっても影響を受ける。また同時性癌においては、後発癌の進行度によって実質的な癌の発生順位が逆転する可能性も包含している。臨床的に発癌の時期を明確にとらえることが困難な現状においては、発生間隔の定義は臨床的な診断時期をもって決定せざるをえないと考える。

一方、同時性、異時性の定義は臨床的な意義を第一に考慮した上のものであるべきであり、先発癌と後発癌がそれぞれの治療、予後において影響を及ぼしあう可能性の高い期間を同時性と定義するのが適当と考える。著者が以前行った、今回と同様な定義において後発他領域癌に対する治療態度、予後を検討した結果では、異時性に比して同時性癌において、明らかに根治的治療がなされる傾向が強く、予後が良好であった¹¹⁾。一般的には1年以内の発生間隔をもって同時性と扱われていることが多い^{3, 18, 23)}が、今後検討を要するものと考ええる。

癌家族性について検討したところ、多重癌症例の31.9%に家族性が認められた。なかでも三重癌症例において高率を示し、多重癌における家族性発生が強く示唆された。大腸癌における家族性については共通遺伝子の存在が従来より指摘されているが¹⁾、顎口腔領域の悪性腫瘍における報告は少ない。一方加藤ら²⁴⁾は単なる癌家族歴の有無による調査では統計学的に有意差は認められず、また家族内に癌患者が1人存在するといった状況においては、死因の4分の1を癌が占める現在では臨床的意義に疑問があると述べている。このように癌家族性発生のみが必ずしも遺伝的素因を反映する訳ではなく、むしろ同胞などに多人数の癌患者もしくは同一癌患者が認められる場合は、同一家族内における環境などの発癌因子についても今後検討すべき必要性があると考ええる。

喫煙および飲酒に関する因子として、Brinkman index¹⁴⁾ (B. I.) およびSake index¹⁵⁾ (S. I.) を算出した。多重癌症例72例のB. I. の平均は486.7, S. I. の平均は56.4であったが、多重癌の型別で比較すると、癌の重複数が増加するとともにB. I. およびS. I. 値は増加傾向を示した。

癌の発生部位別では、喫煙率、B. I. の平均値共に高値を示す傾向にあったのが口底で、飲酒率、S. I. では食道であった。またB. I., S. I. 共に高値を示す傾向に

あったのが軟口蓋であった。肺、下咽頭、喉頭は症例数が少なく、さらに症例の蓄積が必要である。宮原ら¹⁵⁾は発癌危険因子として喉頭癌における喫煙、口腔癌、下咽頭癌、中咽頭癌における飲酒を指摘し、それぞれに飲酒、喫煙が相加的関与を認めると報告している。また、有池ら²³⁾は口底癌の重複癌が有意に多いことを指摘し、発癌要因として、他の口腔癌で多いとされる慢性の局所刺激ではなく、いわゆるfield cancerization²¹⁾の関与が考えられるとしている。今回の危険因子の検討でも口底のみがいわゆる口腔癌の中でB. I. が高値であるなど、他の口腔癌と異なっていた。今回の検討結果では、B. I. が700以上、S. I. が100以上の顎口腔領域癌患者に対しては軟口蓋、口底、食道といったいわゆるmulticentric zone⁸⁾に癌が同時性あるいは異時性に発生しうることを念頭において精査すべきと考えられた。

他の多重癌発生因子として諸家より指摘されているものに、先発癌に行われた化学療法、放射線療法による誘発癌の問題がある。吉本ら²⁵⁾の報告では、乳癌手術症例に対するMitomycin-C投与の及ぼす影響に関する調査で、第2癌の発生には影響していなかったが、一方寺沢ら²⁶⁾は胃癌手術症例に対するTegafuや5-Fuの長期にわたる術後補助化学療法の影響に関する調査においては、化学療法が第2癌の発生率を増加させる可能性があることを指摘している。また自験例72症例のうち、放射線誘発癌の可能性のあるものは1例で、これは酒井ら²⁷⁾の確診度分類ではB-1に相当する左右頬粘膜の口腔内多発癌症例であった。

病理組織型としては扁平上皮癌が最も多く、また病理組織型組み合わせでは扁平上皮癌同士の重複が43.1%を占めたが、この割合は三重癌以上において著明に増加する傾向が認められた。これらは多重癌が部位的にいわゆるmulticentric zone⁸⁾に多く発生したことにもよるが、三重癌以上では同領域内での多中心性癌が増加する可能性が示唆された。

同一組織型の組み合わせ、特に扁平上皮癌同士の重複においては、しばしば近接部位においては先発癌の浸潤拡大、再発と、遠隔部位においては転移性腫瘍との鑑別が問題となる^{28, 29)}。同一臓器内もしくは同一上皮を母地として発生した、いわゆる多中心性癌は、臨床的に腫瘍間の距離や画像診断および解剖学的な根拠によっておのおのの原発性を鑑別されることが多いが、今回の検討においては病理組織学的所見にも根拠を求め、原則として癌腫においては、各腫瘍の境界部に、あきらかに正常粘膜上皮が介在していること、さらにおのおの腫瘍の周囲組織への浸潤像があきらかに臓器固有の粘膜上皮を発生母地として周囲へ浸潤した所見を有し、その増殖の主座が上皮下にあることを確認することにより判定した。近年、パラフィンブロックよりDNAを抽出しrestriction enzyme fragment

length polymorphismにより腫瘍クローンの独立性の客観的証明が可能になり、多重癌の研究にも応用しうる分野として注目されている²²⁾。今後はこのような分子生物学的な観点より判定基準の設定が望まれる。

結 語

1975年1月より1992年12月の18年間に、当科および関連4医療施設を受診した顎口腔領域を含む多重癌72例に対し臨床的検討を加え、以下の結果をえた。

1. 顎口腔領域悪性腫瘍患者927例のうち多重癌と診断したものは72例で、その発生頻度は7.8%であった。

2. 年度別発生頻度では対象期間の前半9年間の発生頻度が5.4%であったのに対し、後半9年間は10.2%と増加傾向を示した。また女性の多重癌症例の増加が示唆された。

3. 多重癌の発生部位は、multicentric zone すなわち口腔、咽頭、喉頭、食道、肺(気管支)などの管腔臓器に68.3%の高い発生がみられ、また他領域癌の発生部位としては食道、胃がそれぞれ27.6%と高い割合を示した。

4. 多重癌症例72例中18例20部位に後発癌同時性発生を認め、発見時の後発癌病期進行度では9部位(45.0%)がStage Iであった。また61か月以上の後発癌異時性発生は26部位に認め、そのうち16部位(61.5%)がStage III, IVであった。

5. 多重癌症例72例中、癌家族歴を有するものが23例(31.9%)、喫煙歴を有するものが47例(65.3%)、飲酒歴を有するものは37例(51.4%)認められた。

6. 72症例のBrinkman index¹⁴⁾、Sake index¹⁵⁾の平均はそれぞれ486.7, 56.4であった。

発生部位では、喫煙率、B. I. の平均値共に高値を示す傾向にあったのが口底で、飲酒率、S. I. では食道であった。またB. I., S. I. 共に高値を示す傾向にあったのが軟口蓋であった。

7. 病理組織学的検討では扁平上皮癌が65.2%を占め、扁平上皮癌同士の重複が43.1%に認められた。

稿を終えるにあたり、本研究の遂行にあたり懇切なるご指導をいただいた故加藤謙治教授のご冥福をお祈り申し上げます。また多大な御協力をいただいた新潟県立がんセンター耳鼻咽喉科、長谷川聡先生をはじめ各施設の諸先生に厚くお礼申し上げます。

本論文の要旨は、第47回日本口腔科学会総会(1993年5月13日弘前)、第17回日本頭頸部腫瘍学会(1993年7月1日東京)、第48回新潟癌治療研究会(1994年2月19日新潟)、第39回日本口腔外科学会総会(1994年11月7日名古屋)において発表した。

引 用 文 献

- 1) 関根 毅: 重複癌とは。臨床の立場から。最新医学 40: 1580-1587 1985.
- 2) 喜多みどり, 大川智彦, 他: 頭頸部悪性腫瘍における重複癌症例の検討。臨放 29: 289-294 1983.
- 3) 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.
- 4) 浦出雅裕, 美馬孝至, 他: 当科における重複癌症例の臨床統計。日口外誌 36: 2527-2530 1990.
- 5) 鹿嶋光司, 有馬良治, 他: 頭頸部癌患者における重複癌の検討。口科誌 42: 316-323 1993.
- 6) 喜多みどり, 大川智彦: 頭頸部腫瘍における重複癌の臨床。KARKINOS 3: 985-991 1990.
- 7) 川本誠一, 池田 恢, 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.
- 8) Vrabec, D.P.: Multiple primary malignancies of the upper aerodigestive system. Ann Otol 88: 846-854 1979.
- 9) 宮原 裕, 佐藤武男, 他: 頭頸部癌における重複癌の実態と治療。癌の臨床 36: 2529-2533 1990.
- 10) 仲 博美, 石川紀彦, 他: 頭頸部領域の多発癌。癌の臨床 36: 2404-2408 1990.
- 11) 田中 彰, 土川幸三, 他: 顎口腔領域における重複癌症例の臨床的検討。頭頸部腫瘍 20: 57-61 1994.
- 12) Warren, S. and Gates, O.: Multiple primary malignant tumors, a surgery of the literature and a statistical study. Am. J. Cancer, 16: 1358-1414 1932.
- 13) Moertel, C.G., Dockerty, M.B., et al.: Multiple primary malignant neoplasms. I. Introduction and presentation of data. Cancer 14: 221-230 1961.
- 14) Brinkman, G.L., Coates, E.O.: The prevalence of chronic bronchitis in an industrial population. Am Rev Resp Dis 86: 47-54 1964.
- 15) 宮原 裕, 佐藤武男: 頭頸部悪性腫瘍の発癌要因(第3報)—喫煙、飲酒の影響に関する臨床的検討—。日耳鼻 84: 233-238 1981.
- 16) 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.
- 17) 岡本直幸, 森尾眞介, 他: 重複癌発生の相対危険。癌の臨床 35: 348-354 1989.
- 18) 大山征夫, 斎藤成司, 他: 当教室における重複悪性腫瘍症例および本邦報告例の統計的観察。日耳鼻 79: 189-202 1976.
- 19) 相原隆一, 湯本英二, 他: 頭頸部における重複癌症例の検討。日耳鼻 93: 381-387 1990.
- 20) Fitzpatrick, P.T., Tepperman, B.S.:

- Multiple primary squamous cell carcinoma in the upper digestive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10: 2273-2279 1984.
- 21) Gluckman, J.L., Crissman, J.D., et al.: Multicentric squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Head & neck surg* 3: 90-96 1980.
- 22) 渡辺 昌: 多重がんの実態と要因. 癌と化学療法 17: 967-973 1990.
- 23) 有池栄一郎, 神宮賢一, 他: 口底癌患者における重複癌について. 口科誌 37: 654-659 1988.
- 24) 加藤育子, 富永祐民: 重複癌の疫学—癌登録より. 最新医学 40: 1588-1592 1985.
- 25) 吉本賢隆, 坂本吾偉, 他: 乳癌重複癌の発生に及ぼす癌家族歴・放射線照射・化学療法の影響. 癌の臨床 30: 1361-1368 1984.
- 26) 寺沢幸男, 佐々木迪郎: 重複癌発生と長期化学療法—胃癌手術症例の検討から—. 日癌治 22: 1111-1116 1987.
- 27) 酒井邦夫, 日向 浩, 他: 放射線治療後の発癌に関する全国調査成績. 日本医放会誌 41: 24-32 1981.
- 28) 土川幸三, 加藤譲治, 他: 顎口腔領域悪性腫瘍に関連する重複癌症例の臨床的・病理学的検討. 歯学 77: 1318-1326 1989.
- 29) 佐藤 光, 岡野篤夫, 他: 顎口腔領域への転移腫瘍 10 例についての検討. 頭頸部腫瘍 20: 71-77 1994.
-