口腔扁平上皮癌の性差に関する研究

平塚博義・津波古 判*・喜舎場 学**

新垣敬一・狩野岳史・砂川 元

Gender differences in tumor characteristics in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity

HIRATSUKA Hiroyoshi・TSUHAKE Wakatsu*・KISHABA Manabu**

ARAKAKI Keiichi・KANO Takeshi・SUNAKAWA Hajime

Abstract: In the present study, records were reviewed to delineate gender differences in tumor characteristics in 256 patients with previously untreated squamous cell carcinoma of the oral cavity who had undergone surgical treatment at our Department between January 1985 and December 1977. There were 180 men and 76 women. As compared with tumors in men, tumors in women were characterized by, more frequent occurrence in the gum and buccal mucosa, a higher incidence of exophytic growth, earlier stages of cancer, well differentiated squamous cancer, and a lower grade of cancer invasion. The rate of disease-specific survival at 5 years in men and women were 68.8% and 92.1%, respectively. Proportional hazards models among 256 patients revealed that independent risk factors were gender and tumor stage.

Key words: oral squamous cell carcinoma (口腔扁平上皮癌), gender differences (性差), tumor characteristics (臨床, 病理組織所見の特徴)

緒 言

本邦の口咽頭を含む口腔領域扁平上皮癌（以下、口腔癌）に関する疫学的研究によると口腔癌の経年的な患者数の増加と男性患者の死亡率が増加傾向にあると報告されている^{1, 2)}。さらに、桐田ら³⁾は男性の口腔癌発生部位別年齢調整死亡率は口底が上昇傾向にあると指摘している。沖縄県における1993年の口腔・咽頭癌の年齢調整罹患率は男性では人口10万人に対し12.2で全国の6.6を大きく上回り、

女性も3.2と全国の2.8をやや上回っており、やはり男性の死亡率が高い⁴⁾。1997年末までに当科を受診し治療を行った口腔癌のうち口底癌は53例で全体の20.7%を占め、全国集計⁵⁾による9.6%に比べて発生頻度はかなり高い。

このような背景をもとに、当科で治療を行った未治療口腔癌を対象に初診時の臨床病態と病理組織所見、生存率ならびに二次がん発生の性別比較を行うことにより男性、女性症例それぞれの病態の特徴を明らかにすることを試みた。

対 象 と 方 法

1985年1月より1997年12月までの13年間に琉球大学医学部附属病院歯科口腔外科を受診し、切除手術を行った未治療口腔癌患者256名を対象とした。臨床所見、病理組織所見ならびに臨床経過は病院に保管されている外来、入院カルテ、手術記録および当科に保存されている腫瘍患者記録に基づいて記録し、検討を行った。TNM分類は1997年UICC提案分類にしたがい、癌浸潤様式はYamamotoら⁶⁾の分類に則った。対象患者の最終生存確認は2002年6月30日で、経過観察期間は1か月から209か月、平均観察期間は86か月である。臨床、病理組織所見の性別比較の有意差検定に

琉球大学医学部歯科口腔外科学講座

(主任：砂川 元教授)

*沖縄赤十字病院歯科口腔外科

(主任：津波古 判医長)

**浦添総合病院歯科口腔外科

(主任：喜舎場 学医長)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
School of Medicine, University of the Ryukyus
(Chief: Prof. SUNAKAWA Hajime)

*Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Okinawa Red Cross Hospital (Chief: TSUHAKE
Wakatsu)

**Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Urasoe General Hospital (Chief: KISHABA
Manabu)

受付日：2002年9月11日

採択日：2003年7月29日

表1 対象256例の臨床, 病理組織所見別症例数

臨床・病理組織所見		症例数
性	男性	180
	女性	76
年齢	<50	40
	50-59	59
	60-69	93
	>69	64
原発部位	舌	90
	口底	53
	下顎歯肉	46
	口峽咽頭	30
	頬粘膜	20
	上顎歯肉	13
	硬口蓋	4
発育様式	外向性増殖型	98
	内向性増殖型	158
T分類	T1	53
	T2	110
	T3	16
	T4	77
臨床病期	I	50
	II	74
	III	43
	IV A	89
治療法	C+S	197
	C+S+R	42
	S	16
	S+R	1
二次がん発現の有無	無し	218
	有り	38
分化度	高分化型	94
	中等度分化型	145
	低分化型	17
癌浸潤様式	1型	22
	2型	60
	3型	101
	4C型	51
	4D型	19
	判定不能	3

C; 化学療法, S; 外科療法, R; 放射線療法

表2 臨床, 病理組織所見の性別症例分布

臨床・病理組織所見		女性 (76例)		男性 (180例)		p 値 (χ^2 検定)
原発部位	舌	(90例)	32 (42.105)	58 (32.222)		<0.0001
	口底	(53例)	0 (0.000)	53 (29.444)		
	下顎歯肉	(46例)	20 (26.316)	26 (14.444)		
	口峽咽頭	(30例)	3 (3.947)	27 (15.000)		
	頬粘膜	(20例)	11 (14.474)	9 (5.000)		
	上顎歯肉	(13例)	9 (11.842)	4 (2.222)		
	硬口蓋	(4例)	1 (1.316)	3 (1.667)		
発育様式	外向性増殖型	(98例)	37 (48.684)	61 (33.889)		0.037
	内向性増殖型	(158例)	39 (51.316)	119 (66.111)		
T分類	T1	(53例)	19 (25.000)	34 (18.889)		0.013
	T2	(110例)	36 (47.368)	74 (41.111)		
	T3	(16例)	8 (10.526)	8 (4.444)		
	T4	(77例)	13 (17.105)	64 (35.556)		
臨床病期	I	(50例)	17 (22.368)	33 (18.333)		0.005
	II	(74例)	31 (40.789)	43 (23.889)		
	III	(43例)	13 (17.105)	30 (16.667)		
	IV A	(89例)	15 (19.737)	74 (41.111)		
二次がん発現の有無	無し	(218例)	58 (76.316)	160 (88.889)		0.016
	有り	(38例)	18 (23.684)	20 (11.111)		
分化度	高分化型	(94例)	39 (51.316)	55 (30.556)		0.004
	中等度分化型	(145例)	35 (46.053)	110 (61.111)		
	低分化型	(17例)	2 (2.632)	15 (8.333)		
癌浸潤様式	1型	(22例)	10 (13.158)	12 (6.667)		<0.0001
	2型	(60例)	31 (40.789)	29 (16.111)		
	3型	(101例)	15 (19.737)	86 (47.778)		
	4C型	(51例)	12 (15.789)	39 (21.667)		
	4D型	(19例)	6 (7.895)	13 (7.222)		
	判定不能	(3例)	2 (2.632)	1 (0.556)		

に術前化学療法の併用が行われ, 外科療法単独は6.3%にとどまっていた. また, 対象256例中38例(14.8%)に二次がんの発生が認められた. 癌浸潤様式の判定は複数の当科担当医が行ったが, 3例の生検標本では判定不能であった. なお, 高悪性の4C型, 4D型はそれぞれ全体の19.9%, 7.4%を占めていた(表1).

2. 臨床・病理組織所見および臨床病期・部位別生存率の性別比較

各臨床, 病理組織所見について性別比較を行った結果, 有意差がみられた所見は原発部位, 発育様式, T分類, 臨床病期, 二次がんの発生頻度, 分化度, 癌浸潤様式であった(表2). すなわち, 発生部位別にみると女性の口腔癌は口底に認められず, 口峽咽頭の発生頻度はきわめて低いのに対し, 舌, 歯肉や頬粘膜の発生頻度はそれぞれ女性のなかの42.1%, 38.2%, 14.5%を占め, 男性の32.2%, 16.7%, 5.0%よりも高く, 男女間の比較でも頬粘膜の55.0%, 上顎歯肉の69.2%は女性に発生していた($p<0.0001$). また, 男性と比べて女性の口腔癌の発育様式は外向性増殖, 特に肉芽型や乳頭型を呈する腫瘍の発生頻度が高い結果であった

結 果

1. 対象症例の臨床, 病理組織所見ならびに臨床経過

対象256例の男女比は2.4:1, 初診時年齢は24歳から89歳, 平均年齢は61歳であった. 腫瘍の発生部位は舌, 口底が全体の55.9%を占めており, 治療法別では全症例の77.0%

表3 臨床病期別, 部位別および部位別臨床病期別 5年累積生存率

原発部位	臨床病期	疾患特定5年累積生存率		
		全症例 (症例数)	女 性 (症例数)	男 性 (症例数)
全部位	I	93.8% (50)	100.0% (17)	90.4% (33)
	II	80.6% (74)	90.2% (31)	73.7% (43)
	III	80.6% (43)	92.3% (13)	75.1% (30)
	IV A	59.8% (89)	86.7% (15)	54.3% (74)
舌		75.4% (90)	81.3% (32)	72.1% (58)
	I	96.2% (26)	100.0% (8)	94.4% (18)
	II	74.2% (35)	80.0% (15)	69.6% (20)
	III	80.0% (10)	66.7% (3)	85.7% (7)
口底	IV A	47.4% (19)	66.7% (6)	38.5% (13)
		61.7% (53)	—	61.7% (53)
	I	75.0% (4)	—	75.0% (4)
	II	66.7% (9)	—	66.7% (9)
下顎歯肉	III	66.7% (9)	—	66.7% (9)
	IV A	56.9% (31)	—	56.9% (31)
		69.4% (46)	100.0% (20)	46.2% (26)
	I	100.0% (6)	100.0% (4)	100.0% (2)
口峽咽頭	II	88.9% (9)	100.0% (6)	66.7% (3)
	III	71.4% (7)	100.0% (4)	33.3% (3)
	IV A	53.3% (24)	100.0% (6)	38.9% (18)
		89.0% (30)	100.0% (3)	87.6% (27)
頬粘膜	I	75.0% (5)	100.0% (1)	66.7% (4)
	II	85.7% (7)	100.0% (2)	80.0% (5)
	III	100.0% (8)	—	100.0% (8)
	IV A	88.9% (10)	—	88.9% (10)
上顎歯肉		94.7% (20)	100.0% (11)	87.5% (9)
	I	100.0% (5)	100.0% (1)	100.0% (4)
	II	100.0% (7)	100.0% (4)	100.0% (3)
	III	85.7% (7)	100.0% (5)	50.0% (2)
硬口蓋	IV A	100.0% (1)	100.0% (1)	—
		100.0% (13)	100.0% (9)	100.0% (4)
	I	100.0% (3)	100.0% (2)	100.0% (1)
	II	100.0% (4)	100.0% (4)	—
硬口蓋	III	100.0% (2)	100.0% (1)	100.0% (1)
	IV A	100.0% (4)	100.0% (2)	100.0% (2)
		100.0% (4)	100.0% (1)	100.0% (3)
	I	100.0% (1)	100.0% (1)	—
硬口蓋	II	100.0% (3)	—	100.0% (3)
	III	—	—	—
	IV A	—	—	—

表4 比例ハザードモデルによる予後因子

予後因子	ハザード比	95%信頼区間	p 値
性	女性	1	0.002
	男性	3.69	
臨床病期	I	1	0.002
	II	3.56	
	III	3.42	
	IV A	7.07	

reference; reference category

($p=0.037$). 原発巣の進展度を男女別にみると, 女性では T3 症例が女性の10.5%と男性の4.4%よりも高い頻度を占めるのに対し, T4 症例は17.1%と男性の35.6%よりも頻度が低く ($p=0.0137$), 同様に, 臨床病期 IV A の頻度も男性の41.1%に対して女性では19.7%と有意に低い結果であった ($p=0.005$). 一方, 二次がんの発生頻度は男性の11.1%に対して女性では23.7%と男性の2倍強であった ($p=0.016$). 生検標本における腫瘍の分化度を比較すると, 女性の高分化型扁平上皮癌の頻度は51.3%と男性の30.6%よりも高く ($p=0.0040$), 癌浸潤様式は女性では1, 2型の占める頻度が54.0%と男性の22.8%よりも高いことが判明した ($p<0.0001$).

2002年6月30日の時点で, 生存者は159名(62.1%)であった. 死亡者のうち, 68名(26.6%)が原病死, 29名(11.3%)は他病死であった. 他病死の死因で最も多かったのは二次がんで16例, その他の死因は心筋梗塞, 肺炎, 腹膜炎などであった. 男性180例のうち原病死は61例(33.9%), 他病死は20例(11.1%), 女性76例の原病死, 他病死数はそれぞれ7例(9.2%), 9例(11.8%)であった. 男女別の疾患特定5年累積生存率はおおの68.8%, 92.1%と女性の生存率は男性よりも有意に高い結果であった ($p=0.0002$). 男女別に全部位の臨床病期別生存率をみると男性の IV A 期が54.3%と著しく不良であったのに対し, 女性の IV A 期の生存率は86.7%と良好であった. また, 部位別では男性の下顎歯肉, 口底の生存率はそれぞれ46.2%, 61.7%と他部位に比べて低く, 女性の原病死は舌に限られていた(表3).

3. 生存率と予後因子

対象256例の疾患特定5年累積生存率ならびに全5年累積生存率はそれぞれ75.9%, 71.0%であった. 比例ハザードモデルを用いて予後因子の解析を行ったところ, 性および臨床病期が独立因子としてとりあげられ, 男性のハザード比は3.69であった(表4). ちなみに, モデル適合性の評価とした統計量はWald 検定の結果, χ^2 値26.446, $p<0.0001$ であった.

考 察

本研究の結果, 女性の口腔癌は臨床的に上顎歯肉, 頬粘膜に好発し, 早期癌が高い頻度を占め, 外向性増殖を呈することに加え, 病理組織学的には, 高分化型で癌浸潤様式も限局・表在型の1, 2型の低悪性所見を呈することが明らかとなった. このような特徴を反映して口腔癌の女性症

例は男性に比べて有意に高い生存率を示した。がん患者の人種、性や年齢とその発生頻度や死亡率が関連することは古くから指摘されてきた。口腔癌にあっても性は治療成績を左右する因子の1つに挙げられている^{3, 7, 8)}。その理由として、Funkら⁷⁾は米国における口腔癌の疫学調査の結果、女性の早期癌では男性よりも顕著に生存率が高いことを挙げ、Francoら⁸⁾も遺伝子、ホルモンバランスや免疫機能の性差に加えて、口腔癌は比較的発生初期から違和感や刺激痛などの臨床症状を呈し、女性の場合には特に家族や周囲の人々の勧めに従順な性格が幸いして比較的初期の段階で医療機関を受診するため、初診時の臨床病期は早期癌が多いことを挙げている。初診時の臨床病期がきわめて確率の高い予後因子であることは本研究からも明らかであった。しかし、本研究の結果から対象256例の臨床病期別5年生存率はⅠ期90.4%、Ⅱ期73.7%、Ⅲ期75.1%、ⅣA期54.3%とⅠ-Ⅲ期の生存率は良好であり、女性患者の特徴として早期癌の占める頻度は高かったものの、臨床病期Ⅰ、Ⅱの生存率に男女間の有意差は認められず、逆に臨床病期Ⅲ、ⅣAでは女性患者の生存率は男性に比べて有意に高い結果であった。この原因として、殊に病期ⅣAは圧倒的に男性が多くを占め、しかも女性症例が認められなかった口底癌の58.5%を病期ⅣAが占めていたこと、さらに表3に示したように部位別の5年生存率は口底の61.7%が最も低い生存率であったことによるものと考えられた。

一方、ヒト乳頭腫ウイルス (human papillomavirus; 以下 HPV) は口腔扁平上皮の過形成性病変、乳頭腫様あるいは疣贅性病変を誘発する病原ウイルスとしても知られるとともに、HPV感染は口腔癌発生の病因となると指摘されている^{9, 10)}。沖縄県の口腔癌はHPV感染率が高く、しかもHPVは高分化型扁平上皮癌組織に高い頻度で検出されたとする報告¹¹⁾に基づけば、当科の女性口腔癌組織におけるHPV感染の可能性が推察されるが、その解明は今後の課題である。

結 語

当科で外科療法を施行した口腔癌を対象に性別比較を行い、以下の結果を得た。

1. 男性と比べて女性口腔癌の特徴は(1)口底には認められず、口峽咽頭の発生頻度はきわめて低いのに対し、歯肉や頬粘膜の発生頻度はそれぞれ女性のなかの38.2%、14.5%を占め、男性の16.7%、5.0%よりも高く、さらに男女間の比較でも頬粘膜の55.0%、上顎歯肉の69.2%は女性に発生しており ($p<0.0001$)、(2)外向性増殖、特に肉芽、乳頭型を呈する腫瘍の発生頻度が高いこと ($p=0.037$)、(3) T4症例の頻度が低いこと ($p=0.013$)、(4) 臨床病期はⅠ、Ⅱの頻度が高いこと ($p=0.005$)、(5) 二次癌の発生頻度は

男性の2倍を超え ($p=0.016$)、(6) 高分化型扁平上皮癌の発生頻度が高いこと ($p=0.004$)、(7) 癌浸潤様式は1、2型の頻度が高いこと ($p<0.0001$) であった。

2. 上述の臨床、病理組織所見を反映して、男女別の疾患特定5年累積生存率はそれぞれ68.8%、92.1%と女性では男性よりも有意に高い結果であった ($p=0.0002$)。

謝辞

統計解析に関してご教示いただきました琉球大学医学部保健医学講座 等々力英美助教授に深謝いたします。

引 用 文 献

- 1) Su, W.-Z., Tohnai, I., et al.: Trends in site-specific mortality from oral and pharyngeal cancer among Japanese males, 1950-94. *Oral Oncol* 35: 9-16 1999.
- 2) Zheng, Y., Kirita, T., et al.: Trends in oral cancer mortality in Japan: 1950-1993. *Oral Diseases* 5: 3-9 1999.
- 3) 桐田忠昭, 鄭 嚙, 他: わが国の口腔癌の疫学的検討—その推移と将来予測—. *日口外誌* 43: 140-147 1997.
- 4) 沖縄県衛生環境研究所編: 平成9年度沖縄県がん登録事業報告書. 沖縄県福祉保険部健康増進課, 1999, 10-11頁.
- 5) 内田安信: 口腔癌に関する口腔外科全国統計による疫学的研究. *歯医学会誌* 7: 16-26 1988.
- 6) Yamamoto, E., Kohama, G., et al.: Mode of invasion, bleomycin sensitivity, and clinical course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 51: 2175-2180 1983.
- 7) Funk, G.F., Karnell, L.H., et al.: Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: a national cancer data base report. *HEAD NECK* 24: 165-180 2002.
- 8) Franco, E.L., Dib, L.L., et al.: Race and gender influences on the survival of patients with mouth cancer. *J Clin Epidemiol* 46: 37-46 1993.
- 9) Schwartz, S.M., Daling, J.R., et al.: Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst* 90: 1626-1636 1998.
- 10) Chang, F., Syrjanen, S., et al.: Human papillomavirus (HPV) infections and their associations with oral disease. *J Oral Pathol Med* 20: 305-317 1991.
- 11) Tsuchiko, K., Nakazato, I., et al.: Comparative study of oral squamous cell carcinoma in Okinawa, Southern Japan and Sapporo in Hokkaido, Northern Japan: with special reference to human papillomavirus and Epstein-Barr virus infection. *J Oral Pathol Med* 29: 70-79 2000.