顎口腔領域癌患者における上部消化管内視鏡検査 (GIF) の検討

山 中 正 文 ・ 飯 田 明 彦 ・ 高 木 律 男 ・ 小 野 和 宏
星 名 秀 行 ・ 藤 田 一 ・ 長 島 克 弘
池 田 順 行 ・ 福 田 純 一 ・ 小 林 龍 彰

Upper gastrointestinal fiberoscopy (GIF) in patients with oral and maxillofacial cancer

YAMANAKA Masafumi · IIDA Akihiko · TAKAGI Ritsuo
ONO Kazuhiro · HOSHINA Hideyuki · FUJITA Hajime
NAGASHIMA Katsuhiro · IKEDA Nobuyuki
FUKUDA Jun-ichi · KOBAYASHI Tatsuaki

Abstract: We investigated the relation of oral and maxillofacial cancer to upper gastrointestinal fiberoscopic findings and evaluated the value and reliability of gastrointestinal fiberoscopy (GIF).

Sixty-two patients with oral and maxillofacial squamous cell carcinoma were examined by GIF in consultation with an internist.

The results were as follows:

1. The incidence of upper gastrointestinal lesions in patients with oral and maxillofacial cancer was higher than that in the general population.

2. There was no relation between the region or the stage of squamous cell carcinoma and the incidence of upper gastrointestinal lesions.

3. There were 6 cases (9.7%) of double cancer. There were also many precancerous lesions, such as esophageal dysplasia (3 cases, 4.8%), Barret's mucosa (3 cases, 4.8%), atrophic gastritis (26 cases, 41.9%), and intestinal metaplasia (9 cases, 14.5%). Four cases of active peptic ulcer (6.5%) were also found.

4. The incidence of esophageal lesions in patients with smoking and drinking habits was significantly higher than that in patients without smoking habits, drinking habits, or both.

In conclusion, it is important to examine the upper gastrointestinal tract of patients with oral and maxillofacial cancer by GIF not only to screen for double cancers but also to detect precancerous lesions and active peptic ulcers.

Key words: squamous cell carcinoma (扁平上皮癌), double cancer (重複癌), precancerous lesion (前癌病変), upper gastrointestinal fiberoscopy (上部消化管内視鏡検査)

緒 言

顎口腔領域の癌患者には、上部消化管、特に食道に重複

新潟大学大学院医歯学総合研究科顎顔面口腔外科学分野
(主任：高木律男教授)

Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Niigata
University Graduate School of Medical and Dental
Sciences (Chief: Prof. TAKAGI Ritsuo)

受付日：2002年9月17日

採択日：2003年2月18日

癌が発生することが多いといわれている¹⁻⁵⁾。したがって、重複癌を考慮に入れず口腔癌のみ治療をしても、患者の生命予後やQOLが低下する可能性がある。そこで当科では、重複癌のスクリーニングのため、上部消化管内視鏡検査(以下GIF)を行ってきた。その結果、重複癌のみならず顎口腔領域の癌治療に重大な影響をおよぼしうる前癌病変や活動期の潰瘍なども存在することが明らかとなってきた。本研究の目的は、顎口腔領域の癌、特に扁平上皮癌と前癌病変なども含めた上部消化管病変との関連について詳細

表1 原発部位, 性別, 年齢, 病期

部 位		舌	下顎歯肉	口底	口峽咽頭	頬粘膜	上顎歯肉	その他	計
例数 (%)		24 (38.7)	12 (19.4)	10 (16.1)	6 (9.7)	5 (8.1)	3 (4.8)	2 (3.2)	62 (100)
性別	男	16	7	9	6	3	3	1	45 (72.6)
	女	8	5	1	0	2	0	1	17 (27.4)
年齢 (歳)	～49	5	0	0	0	0	0	0	5 (8.1)
	50～59	4	4	5	2	1	1	1	18 (29.0)
	60～69	6	6	3	2	2	0	0	19 (30.6)
	70～79	6	1	2	1	1	1	1	13 (21.0)
	80～	3	1	0	1	1	1	0	7 (11.3)
病期	Stage I	8	1	0	2	1	0	1	13 (21.0)
	Stage II	11	2	4	1	0	0	0	18 (29.0)
	Stage III	1	1	1	0	2	0	0	5 (8.1)
	Stage IV	4	8	5	3	2	3	1	26 (41.9)

な分析を行うことにより GIF の有用性, 妥当性を検証することである。

ゴール不染部に対しては全例, 生検を施行した。胃病変の検索においても適宜, 生検を施行した。

対 象

GIF を導入した1992年7月から2001年6月までの9年間に, 新潟大学歯学部附属病院口腔外科顎顔面外科診療室(旧第2口腔外科)を受診した顎口腔領域の癌患者153例のうち GIF を施行し資料の整った扁平上皮癌症例62例(男性45例, 女性17例)を対象とした。年齢は37～84歳, 平均年齢は63.7歳(男性62.5歳, 女性67.1歳), 原発部位は舌24例, 下顎歯肉12例, 口底10例, 口峽咽頭6例, 頬粘膜5例, 上顎歯肉3例であった。病期は Stage I が13例, Stage II が18例, Stage III が5例, Stage IV が26例であった(表1)。

検 討 項 目

GIF 施行症例に対し, 以下の事項について検討した。1: GIF により発見された上部消化管病変の種類および有病率。2: 顎口腔領域の癌の発生部位別および病期別の上部消化管病変有病率。3: 治療に影響をおよぼした活動期の潰瘍病変。4: 喫煙・飲酒と上部消化管病変の関連。

重複癌の判定は, Warren & Gates⁶⁾の診断基準に準じた。顎口腔領域の癌の発生部位別・病期別の上部消化管病変有病率, 喫煙・飲酒の既往と上部消化管病変有病率については, カイ2乗検定を用い有意差検定を行った。喫煙量・飲酒量と上部消化管病変の検討に関しては, t 検定(Welch)を用いた。

なお, GIF は, 新潟大学医学部第3内科に依頼し施行した。食道病変の検索には, 積極的にルゴールを使用し, ル

結 果

1. 上部消化管病変の種類および有病率

食道病変は, 29例(46.8%)に認められた。内訳は, 食道炎12例(19.4%), 逆流性食道炎9例(14.5%), 食道癌3例(4.8%), Barret 上皮3例(4.8%), 異型上皮3例(4.8%), びらん1例(1.6%)であった(表2)。

胃病変は54例(87.1%)に認められた。その内訳は, 萎縮性胃炎26例(41.9%), びらん性胃炎20例(32.3%), 潰瘍16例(25.8%), 腸上皮化生9例(14.5%), ポリープ6例(9.7%), 消化管炎4例(6.5%), 胃癌3例(4.8%), 腺腫2例(3.2%), 粘膜下腫瘍2例(3.2%)であった(表2)。

2. 重複癌

対象62例中, 上部消化管における重複癌は6例(9.7%)に認められた。全例男性で, 年齢は50歳～81歳(平均63.3歳)であった。原発部位は, 口底が3例, 口峽咽頭が2例, 上顎歯肉が1例であり, 病期は Stage I, II の早期癌が3例, Stage III, IV の進行癌が3例であった。

重複部位は, 食道, 胃がそれぞれ3例(各4.8%)であった。発見時期については, 術前に発見された症例, 術後の経過観察時に発見された症例が各3例ずつであった。組織型は, 食道癌は全例扁平上皮癌, 胃癌は2例が腺癌, 1例が未分化癌であった。また病期は, 早期癌が5例, 進行癌が1例であった。

重複癌の治療は新潟大学医学部附属病院で行われた。術前に発見された3例については, 病状等を内科医と対診のうえ, 顎口腔領域の癌の治療後に重複癌の治療が行われた。

表2 上部消化管病変有病率

食 道 病 変		胃 病 変	
診 断	例数 (%)	診 断	例数 (%)
食道炎	12 (19.4)	萎縮性胃炎	26 (41.9)
逆流性食道炎	9 (14.5)	びらん性胃炎	20 (32.3)
食道癌	3 (4.8)	胃潰瘍	16 (25.8)
Barret 上皮* ¹	3 (4.8)	腸上皮化生* ²	9 (14.5)
異型上皮	3 (4.8)	ポリープ	6 (9.7)
びらん	1 (1.6)	消化管炎* ³	4 (6.5)
食道病変全体	29 (46.8)	胃癌	3 (4.8)
		腺腫	2 (3.2)
		粘膜下腫瘍	2 (3.2)
		胃病変全体	54 (87.1)

注) *¹ : 逆流性食道炎の治療過程で生じた円柱上皮

*² : 腸粘膜に似た腺上皮

*³ : 胃切除, 再建後の炎症

食道病変・胃病変ともに重複症例を含む

表3 重複癌症例 (全例・男性)

年齢	第一癌	T	Stage	重複癌	発見時期	進展度	治療	B. I.	S. I.	転帰
64	口峽咽頭	1	I	食道	36か月後(術後)	粘 膜	EMR	440	44	生存
56	口峽咽頭	4	IV	食道	1か月以内(術前)	胸部食道全域	Rx	1600	30	死亡* ¹
69	口 底	2	II	食道	1か月以内(術前)	粘膜下層	EMR	1250	0	生存
50	口 底	2	III	胃	1か月以内(術前)	粘 膜	Sx	1500	250	生存
60	口 底	2	IV	胃	43か月後(術後)	粘 膜	Sx	800	40	生存
81	上顎歯肉	2	II	胃	36か月後(術後)	粘膜下層	—	0	62	死亡* ²

注) EMR : ファイバースコープにて切除

Rx : 放射線療法

Sx : 手術

B.I. : Brinkman Index (1日の喫煙量×年数)

S.I. : Sake 指数 (日本酒に換算した1日の飲酒合数×年数)

*¹ : 食道癌制御不能にて死亡

*² : 上顎歯肉癌治療中, 肺炎を発症し死亡

治療内容は, 手術が2例, 内視鏡的切除術 (以下, EMR) が2例, 放射線治療が1例であった。手術, EMR を行った症例では, 顎口腔領域, 上部消化管ともに腫瘍の制御が可能であり良好な予後を得ている (表3)。

3. 顎口腔領域の癌発生部位と上部消化管病変有病率

1) 食道病変

舌では10例 (41.7%), 下顎歯肉では4例 (33.3%), 口底では5例 (50.0%), 口峽咽頭では5例 (83.3%), 頬粘膜では2例 (40.0%), 上顎歯肉では2例 (66.7%) に食道病変を認めた。口峽咽頭癌症例で有病率が高い傾向であったが, 統計学的有意差は認められなかった (表4)。

2) 胃病変

舌では21例 (87.5%), 下顎歯肉では11例 (91.7%), 口底では9例 (90.0%), 口峽咽頭では5例 (83.3%), 頬粘膜では5例 (100%), 上顎歯肉では2例 (66.7%) に胃病変を認めた。食道病変に比較して, 高率に胃病変が認められたが, 部位別の有病率に統計学的有意差は認められなかった (表4)。

4. 顎口腔領域の癌の病期と上部消化管病変有病率

1) 食道病変

食道病変は, Stage I で7例 (53.8%), Stage II で5例 (27.8%), Stage III で2例 (40.0%), Stage IV で15例 (57.7%) に認められた。病期別の有病率に統計学的有意差はな

表4 部位ごとの有病率

部位 (例数)	例 数 (%)	
	食道病変	胃病変
舌 (24)	10 (41.7)	21 (87.5)
下顎歯肉 (12)	4 (33.3)	11 (91.7)
口底 (10)	5 (50.0)	9 (90.0)
口峽咽頭 (6)	5 (83.3)	5 (83.3)
頬粘膜 (5)	2 (40.0)	5 (100)
上顎歯肉 (3)	2 (66.7)	2 (66.7)
その他 (2)	1 (50.0)	1 (50.0)

食道病変, 胃病変ともに部位別有病率に統計学的有意差なし

表5 病期ごとの有病率

病期 (例数) Stage	例数 (%)	
	食道病変	胃病変
I (13)	7 (53.8)	11 (84.6)
II (18)	5 (27.8)	14 (77.8)
III (5)	2 (40.0)	5 (100)
IV (26)	15 (57.7)	24 (92.3)

食道病変, 胃病変ともに病期別有病率に統計学的有意差なし

表6 活動期の潰瘍症例

年齢	性	癌の部位	癌の治療	潰瘍の部位	潰瘍の治療
56	男	上顎歯肉	Sx, Cx, Rx	胃	薬 物
60	男	口底	Sx, Cx, Rx	胃	薬 物
51	男	口底	Sx, Cx	胃	薬物+内視鏡的止血
71	女	舌	Sx	十二指腸	薬物+内視鏡的止血

注) Sx : 手術

Cx : 化学療法

Rx : 放射線療法

薬物療法: 主にH2ブロッカー, 粘膜保護剤を使用

かった(表5)。

2) 胃病変

Stage Iで11例(84.6%), Stage IIで14例(77.8%), Stage IIIで5例(100%), Stage IVで24例(92.3%)に胃病変が認められた。食道病変同様, 病期別の有病率に統計学的有意差は認められなかった(表5)。

5. 活動期の消化管潰瘍病変

活動期の潰瘍病変が4例(胃3例, 十二指腸1例)に認められた。これは, 潰瘍病変全体の22.2%であった。潰瘍の治療は, 全例でH2ブロッカーを中心とした薬物療法が行われたが, このうち2例では口腔癌の治療中に出血をきたし, 内視鏡的止血も行われた(表6)。

6. 喫煙および飲酒と上部消化管病変の検討

喫煙・飲酒の両方の常用者における食道病変有病率は, いずれか一方あるいはどちらも常用しない者に比較し有意に高い値を示した。一方, 胃病変の有病率と喫煙, 飲酒の既往との関連は認められなかった(図1)。

また, 喫煙量の指標である Brinkman Index (1日の喫煙本数×年数: 以下, B. I.) と飲酒量の指標である Sake 指数(日本酒に換算した1日の飲酒合数×年数: 以下, S. I.) を求めたところ, 食道病変を認めた症例では, 平均 B. I.

693.3, 平均 S. I. 61.4で, 病変が認められなかった症例では, 平均 B. I. 507.5, 平均 S. I. 56.9であった。胃病変においては, 病変を認めた症例では, 平均 B. I. 601.3, 平均 S. I. 58.8で, 病変が認められなかった症例では, 平均 B. I. 545, 平均 S. I. 60.5であった。食道病変, 胃病変ともに病変を有する症例で B. I. が高い傾向にあったが, 有意差はみられなかった。また, 重複癌症例と単発癌症例の喫煙量, 飲酒量について調査したところ, 重複癌症例では, 平均 B. I. 931.7, 平均 S. I. 71.0, 単発癌症例では, 平均 B. I. 558.3, 平均 S. I. 57.7であった。重複癌症例の症例数が少ないこともあり有意差はないものの, 喫煙量が多い傾向がみられた。

考 察

1. 上部消化管病変有病率

今回の調査において顎口腔領域の癌症例62例中, 食道病変が29例(46.8%), 胃病変が54例(87.1%)に認められた。食道病変の有病率について, 山梨県厚生生涯健康管理センターにおける一般集団の検診結果⁷⁾を対照とし, 比較検討すると, 本調査の食道病変有病率は約5.3倍(46.8%/8.8%)と高率で, 個々の病変の有病率も, 食道炎が約7.8倍

図1 喫煙・飲酒と上部消化管病変有病率
喫煙・飲酒の常用者での食道病変有病率は、有意に高値であった。

(19.4%/2.5%), 食道癌が約24倍 (4.8%/0.20%), 異型上皮が約8.4倍 (4.8%/0.57%) といずれも高いものであった。一方、胃病変について、多施設における内視鏡胃集団検診結果⁸⁾と比較すると本調査の有病率は、潰瘍が約3.8倍 (25.8%/6.8%), ポリプが約1.2倍 (9.7%/8.2%), 胃癌が約32倍 (4.8%/0.15%) であった。この点に関して、佐野ら⁵⁾も口腔領域の扁平上皮癌患者20例において GIF を施行し、病的所見が18例 (90.0%) と高率に認められたと報告している。本研究における有病率とこれら検診の結果では、対象人数や性差、検診方法、内容に違いがあるものの、顎口腔領域に癌を有する患者は、上部消化管病変を有する頻度が高い傾向があるといえる。特に重複癌に関しては、食道癌が約24倍、胃癌が約32倍と著しく高率であり、顎口腔領域の癌患者では、上部消化管に重複癌が高頻度に発生するという過去の報告^{1~5)}と一致していた。

重複癌症例は男性に多い¹⁾といわれているが、本調査での重複癌症例も全例男性であった。原発部位に関しては、口底癌症例で、重複癌が発生する頻度が高いという報告¹⁾や、原発部位と重複部位の病期の関係について、原発部位が進行癌で、重複癌が早期癌であるという報告^{1, 9)}があるが、今回の調査での重複癌症例は6例のみであり、部位や病期に関して論議できるまでにはいたっていない。

重複癌症例のうち上部消化管に対しても治療を行い得た5例中4例では、腫瘍の制御が可能であった。重複癌の存在を見逃すことは治療方針、QOL、生命予後に重大な影響を及ぼす可能性があり、GIFによる早期診断が重要である

と考えられた。

一方、今回の調査で、食道の前癌病変と考えられている異型上皮^{10, 11)}, Barret 上皮^{12, 13)}が各3例 (各4.8%), また胃の前癌病変といわれている萎縮性胃炎^{14~17)}が26例 (41.9%), 腸上皮化生^{14~17)}が9例 (14.5%) と多数発見された。Sanford ら¹⁰⁾は、高度の食道異型上皮では癌発生率が、正常組織と比較して、72.6倍であると報告している。また、Tytgat¹²⁾は、食道 Barret 上皮の癌発生率は、正常対照群の30~120倍であると報告している。胃に関しても、Kato ら¹⁶⁾は萎縮性胃炎は、正常組織に比し5.13倍癌化しやすいと報告している。したがって、このような症例では、治療終了後にも、口腔癌の再発とともに早期重複癌発見を念頭においた経過観察が必要である。すなわち、禁煙・禁酒の徹底、および直視できない上部消化管病変には、基本的に年1回の内視鏡検査を勧めることや、消化管病変に有効とされる腫瘍マーカー (SCC 抗原, CEA 等)^{18, 19)}に変化があった場合で、口腔癌の再発がないときには、上部消化管の精査を依頼するなどが重要である。

2. 顎口腔領域における癌の発生部位、病期と上部消化管病変有病率

癌の発生部位と食道病変、胃病変の有病率について検討した結果、病変の発生に部位特異性は認められなかった。また癌の病期別上部消化管病変有病率についても明らかな関連性はなかった。この点に関する報告は検索しえなかったが、顎口腔領域の癌患者では癌の発生部位や進展度に関わらず、上部消化管病変に注意を払う必要がある。

3. 活動期の消化管潰瘍について

顎口腔領域の癌治療に影響を与えた活動期の潰瘍病変が4例に認められた。このうち2例では、癌の治療期間中に出血をきたし内視鏡的に止血処置が行われた。三田地ら²⁰⁾も、癌患者の治療中に活動期の胃潰瘍が発生したと報告し、その原因として、抗癌剤の副作用、ストレス、生体の防御能低下等を挙げている。したがって、癌治療開始前にGIFを行って、潰瘍病変の有無を把握しておくことは、癌治療を円滑に行わせるうえでも有用なことであったと考えられた。

4. 喫煙および飲酒との関連について

喫煙、飲酒の両方を常用する症例は、いずれか一方あるいはどちらも常用しない症例に比し食道病変有病率が有意に高値であった。また、重複癌を認めた症例では単発癌症例に比し喫煙量が多い傾向を認めた。顎口腔領域と同様に食道や胃にも喫煙による粘膜への慢性的な刺激が加わることにより、癌が誘発されと考えられ、いわゆる field carcinogenesis²¹⁾ の概念を支持するものであると思われる。

結 語

顎口腔領域の癌患者62例に対しGIFを施行し、以下の知見を得た。

1. 顎口腔領域の癌患者には、一般集団に比し、高頻度上部消化管病変が認められた。
2. 顎口腔領域の癌の原発部位や進展度によらず、上部消化管病変が高率に存在していた。
3. 重複癌は6例(9.7%)、前癌病変である食道異型上皮、Barret上皮が各3例(各4.8%)、萎縮性胃炎が26例(41.9%)、腸上皮化生が9例(14.5%)に認められた。
4. 発見された上部消化管の病変のなかには、顎口腔領域の癌治療に影響をおよぼした活動期の消化管潰瘍も存在していた。
5. 喫煙、飲酒の両方を常用する者は、いずれか一方あるいはどちらも常用しない者に比較し、食道病変有病率が有意に高値であった。
6. 以上より、顎口腔領域の癌患者に対して、GIFを行うことは、重複癌のスクリーニングのみでなく、上部消化管の前癌病変の発見、活動期の潰瘍の状態把握においても重要と考えられた。

引 用 文 献

- 1) 堀内正敏, 田村嘉之, 他: 頭頸部癌症例における同時多重癌の現状と診断上の問題点. 頭頸部腫瘍 19: 319-324 1993.

- 2) 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.
- 3) 藤田 一, 大橋 靖, 他: 顎口腔領域における重複癌20症例の臨床的検討. 口科誌 43: 460-465 1994.
- 4) 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: 57-62 1994.
- 5) 佐野和生, 上野雅隆, 他: 口腔扁平上皮癌症例における上部消化管検査についての検討. 口科誌 46: 397-403 1997.
- 6) Warren, S. and Gates, O.: Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. Amer J Cancer 16: 1358-1414 1932.
- 7) 金井 隆, 白井裕子, 他: 人間ドックにおける食道ヨード内視鏡スクリーニングの検討. 日消集検誌 35: 171-174 1997.
- 8) 古河 充, 池田 敏, 他: 平成9年度消化器集団検診全国集計. 日消集検誌 38: 163-181 2000.
- 9) 吉野邦俊, 佐藤武雄, 他: 口腔・咽頭における多重癌. 口咽科 12: 337-347 2000.
- 10) Sanford, M.D., Klaus, J.L., et al.: Squamous esophageal histology and subsequent risk of squamous cell carcinoma of the esophagus. A prospective follow-up study from Linxian, China. Cancer 74: 1686-1692 1994.
- 11) Kitamura, K., Kuwano, H., et al.: What is the earliest malignant lesion in the esophagus? Cancer Supplement 77: 1614-1619 1996.
- 12) Tytgat, G.N.J.: Barret's esophagus: Is it all that bad? Can J Gastroenterol 13: 385-388 1999.
- 13) 石黒慎吾, 真能正幸, 他: Barret 食道 malignant potential-P53を中心に. GI Res 8: 110-114 2000.
- 14) Nomura, A., Stemmermann, G.N., et al.: *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. N Engl J Med 325: 1132-1136 1991.
- 15) Kato, I., Tominaga, S., et al.: Atrophic gastritis and stomach cancer risk: cross-sectional analyses. Jpn J Cancer Res 83: 1041-1046 1992.
- 16) Kato, I., Tominaga, S., et al.: A prospective study of atrophic gastritis and stomach cancer risk. Jpn J Cancer Res 83: 1137-1142 1992.
- 17) Kuipers, E.J., Uytendinck, A.M., et al.: Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. Lancet 345: 1525-1528 1995.
- 18) 生田 肇, 浜辺 豊, 他: 食道癌術後 follow up における血中CEA, SCC 抗原測定の有効性. 日消外会誌 29: 2069-2074 1996.
- 19) 坂東悦郎, 竹下八州男, 他: 胃癌における血清CEA, CA19-9の術前および術後の動態に関する検討. 日消外会誌 32: 1-8 1999.
- 20) 三田地泰司, 漆山光雄, 他: 癌化学療法に伴う胃病変. 消化器内科 5: 527-532 1993.
- 21) Vrabec, D.P.: Multiple primary malignancies of the upper aerodigestive system. Ann Otol 88: 846-854 1979.