上部消化管内視鏡検査（GIF）にて重複癌を認めた 口腔癌症例についての検討

田 中 慎 亮 赤 澤 登 柚 鳥 宏 和

要旨：頭頸部癌症例では、上部消化管領域に重複癌を認めることが多い。2003 年 1 月から 2008 年 12 月の期間に当科で加療を行った口腔癌のうち、上部消化管内視鏡検査を施行した 133 例について検討を行った。上部消化管領域に重複癌を認めた症例は、133 例中 16 例（12.0%）で、全例男性で、食道癌 12 例、胃癌 4 例であった。口腔癌部位別では、舌癌 67 例中 9 例（13.4%）、下顎歯肉癌 19 例中 2 例（10.5%）、口底癌 18 例中 3 例（16.7%）、頬粘膜癌 12 例中 1 例（8.3%）、硬口蓋癌 2 例中 1 例（50.0%）に認めた。病期別では、stage I 38 例中 2 例（5.3%）、stage II 32 例中 8 例（25.0%）、stage III 19 例中 2 例（10.5%）、stage IV 44 例中 4 例（9.1%）であった。また、喫煙歴と飲酒歴は 68 例中 12 例（17.6%）、喫煙歴のみは 14 例中 4 例（28.6%）に重複癌を認め、飲酒歴のみ 12 例と喫煙歴と飲酒歴ともない 39 例について重複癌はなかった。食道癌は 12 例中 4 例で上皮内癌であった。

キーワード：口腔癌、重複癌、上部消化管内視鏡検査

緒 言

口腔癌症例では、重複癌の発生率が高いとされており¹⁻⁷⁾、術前検査として PET-CT や胸部 CT などで行っている。特に食道癌や胃癌といった上部消化管領域での重複癌発症頻度が高いことが知られており¹⁻⁷⁾、上部消化管領域に自覚症状がなくても、口腔癌症例に対して術前スクリーニングとして上部消化管内視鏡検査（以下 GIF）を施行し、早期に重複癌の有無を発見することは、患者の予後を考えた上でも極めて重要である。今回われわれは口腔扁平上皮癌症例で、術前スクリーニングとして GIF を施行することができた症例の中から、術前に同時性食道癌・胃癌を認めた症例について検討を行った。

対象および方法

2003 年 1 月から 2008 年 12 月の期間に口腔扁平上皮癌と診断され当科で加療を行った 229 症例のうち、GIF によるスクリーニングを施行し得た 133 例を対象とした。年齢は、28 ~ 82 歳で平均年齢は 64.3 歳であった。性別は、男性 96 例、女性 37 例、原発部位は舌 67 例、下顎歯肉 19 例、口底 18 例、上顎歯肉 15 例、頬粘膜 12 例、硬口蓋 2 例であった。なお、同時性重複癌の基準は、Gluckman らの診断基準⁸⁾である第一癌発症から 6 か月以内に検出されたものとしたため、今回の検索ではすべて術前スクリーニングであり同時性重複癌である。

兵庫県立がんセンター口腔外科（主任：赤澤 登）
〔受付：2011 年 1 月 31 日，受理：2012 年 5 月 1 日〕

以下の項目について検討を行った。

- ①全症例での重複癌発症率と重複癌治療までの期間
- ②性別での重複癌発症率
- ③口腔癌部位別での重複癌発症率
- ④口腔癌病期別での重複癌発症率
- ⑤喫煙、飲酒歴の有無と重複癌発症率

口腔癌発症部位別・病期別での重複癌発症率、飲酒歴・喫煙歴の重複癌発症率についてはカイ二乗検定を用いて評価し、5%以下をもって有意差ありとした。

また、当院消化器内科に依頼しているが、当院では GIF に際し狭帯域観察（NBI）内視鏡を用い、ほぼ全例にヨード生体染色を施行している。

結 果

①全症例での重複癌発症率と重複癌治療までの期間

GIF を施行した 133 例中、食道癌を 12 例（9.0%）、胃癌を 4 例（3.0%）、胃癌・食道癌を合わせると 16 例（12.0%）に認めた（図 1）。重複癌を認めた症例の平均年齢は 64.9 歳（55 ~ 78 歳）であった。また口腔癌治療から重複癌治療までの期間は、平均 3.7 か月（1.5 ~ 14 か月）であった（表 1）。

②性別での重複癌発症率

全症例 133 例中、男性 96 例、女性 37 例であったが、女性では重複癌の発症は認めなかった。一方、男性のみで比較した場合、食道癌発症率は 12.5%、胃癌発症率は 4.2%、合わせて 16.7%に認められた（図 1）。

③口腔癌部位別での重複癌発症率（表 2）

食道癌は、舌 67 例中 7 例（10.4%）、下顎歯肉 19 例中

図 1 重複癌発症率

表 1 重複癌を認めた症例

症例	年齢	口腔癌原発部位 (組織型)	口腔癌病期	重複癌部位 (組織型)	重複癌 T 分類	重複癌の治療方法 (口腔癌と重複癌の治療間隔)	喫煙歴	飲酒歴	予後
1	58	舌 (SCC)	Stage II	食道 (SCC)	T1	ESD ^{※1} (6M)	○	○	無病生存
2	65	舌 (SCC)	Stage II	食道 (CIS)	Tis	CRT ^{※2} (3.8M)	○	○	無病生存
3	73	舌 (SCC)	Stage IV	食道 (CIS)	Tis	施行せず	○	×	原病死 ^{※4}
4	60	舌 (SCC)	Stage II	食道 (SCC)	T2	CRT (3M)	○	○	無病生存
5	70	舌 (SCC)	Stage II	食道 (SCC)	T3	OPE ^{※3} (2M)	○	○	無病生存
6	65	頬粘膜 (SCC)	Stage I	食道 (SCC)	T1	ESD (3M)	○	○	無病生存
7	72	硬口蓋 (SCC)	Stage II	食道 (CIS)	Tis	ESD (2M)	○	○	原病死 ^{※4}
8	62	下顎 (SCC)	Stage II	食道 (SCC)	T1	ESD (3.5M)	○	○	無病生存
9	69	舌 (SCC)	Stage II	食道 (CIS)	Tis	CRT (2.6M)	○	○	他病死
10	68	口底 (SCC)	Stage III	食道 (SCC)	T1	CRT (1.5M)	○	×	無病生存
11	60	口底 (SCC)	Stage IV	食道 (SCC)	T1	CRT (2.5M)	○	○	原病死 ^{※4}
12	70	舌 (癌肉腫)	Stage I	食道 (SCC)	T2	OPE (3M)	○	○	無病生存
13	71	舌 (SCC)	Stage III	胃 (腺癌)	T1	ESD (2M)	○	○	無病生存
14	76	口底 (SCC)	Stage IV	胃 (印環細胞癌)	T1	OPE (2M)	○	×	原病死 ^{※4}
15	58	下顎 (SCC)	Stage II	胃 (腺癌)	T1	ESD (3.5M)	○	○	無病生存
16	55	舌 (SCC)	Stage IV	胃 (腺癌)	T1	ESD (3.5M)	○	×	無病生存

※1 内視鏡的切開剥離術

※2 化学療法 + 放射線療法

※3 手術

※4 口腔癌に起因する原病死

表 2 口腔癌部位別の食道癌・胃癌発症率 ($p = 0.36$)

原発部位	症例数	重複癌症例数 (%)		
		食道癌	胃癌	合計
舌	67	7 (10.4)	2 (3.0)	9 (13.4)
下顎歯肉	19	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)
口底	18	2 (11.1)	1 (5.6)	3 (16.7)
上顎歯肉	15	—	—	—
頬粘膜	12	1 (8.3)	—	1 (8.3)
硬口蓋	2	1 (50.0)	—	1 (50.0)
合計	133	12 (9.0)	4 (3.0)	16 (12.0)

1 例 (5.3%), 口底 18 例中 2 例 (11.1%), 上顎歯肉 15 例中 0 例 (0%), 頬粘膜 12 例中 1 例 (8.3%), 硬口蓋 2 例中 1 例 (50.0%) に認められた。

また, 胃癌では, 舌 67 例中 2 例 (3.0%), 下顎歯肉 19 例中 1 例 (5.3%), 口底 18 例中 1 例 (5.6%) に認め, 胃癌・食道癌を含めると, 舌 13.4%, 下顎歯肉 10.5%, 口底 16.7%, 上顎歯肉 0%, 頬粘膜 8.3%, 硬口蓋 50.0% に認め, 比較的口底で高率に重複する結果となった。口腔癌部位別の重複癌発症率は統計学的には有意差は認めなかった ($p = 0.36$)。

④口腔癌病期別での重複癌発症率 (表 3)

食道癌は, stage I 38 例中 2 例 (5.3%), stage II 32 例

表 3 口腔癌病期別の食道癌・胃癌発症率 ($p = 0.068$)

病期	症例数	重複癌症例数 (%)		
		食道癌	胃癌	合計
Stage I	38	2 (5.3)	—	2 (5.3)
Stage II	32	7 (21.9)	1 (3.1)	8 (25.0)
Stage III	19	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)
Stage IV	44	2 (4.5)	2 (4.5)	4 (9.1)
合計	133	12 (9.0)	4 (3.0)	16 (12.0)

図 2 重複癌と喫煙・飲酒の関係 (食道癌)

図 3 重複癌と喫煙・飲酒の関係 (胃癌)

中 7 例 (21.9%), stage III 19 例中 1 例 (5.3%), stage IV 44 例中 2 例 (4.5%) であった。

また胃癌では, stage I 39 例中 0 例 (0%), stage II 32 例中 1 例 (3.1%), stage III 19 例中 1 例 (5.3%), stage IV 44 例中 2 例 (4.5%) で, 両者を合わせると stage I 5.3%, stage II 25.0 %, stage III 10.5 %, stage IV 9.1 % で stage II で比較的高率に重複癌を認めたが, 統計学的に有意差は

認めなかった ($p = 0.068$)。

⑤喫煙歴・飲酒歴と重複癌の関連性 (図 2, 図 3)

喫煙歴・飲酒歴の有無の定義として, 喫煙歴は 1 本以上を毎日複数年の嗜好を認めた症例, また飲酒歴は日本酒に換算して 180ml を毎日複数年の嗜好を認めた症例に対して嗜好歴有り と判断した⁹⁾。

飲酒歴・喫煙歴の両方を有する 68 例の中で, 食道癌は 10 例 (14.7 %) で, 胃癌は 2 例 (2.9 %) で認めた。また喫煙歴のみを有する 14 例中では, 食道癌は 2 例 (14.3 %) で, 胃癌は 2 例 (14.3 %) に認めた。一方, 飲酒歴のみを有する症例は 12 例, 飲酒歴・喫煙歴ともに有しない症例は 39 例であったが, 両者ともに食道癌・胃癌を認めた症例はなかった。

また, 喫煙歴を有する 82 例の重複癌発症率は, 喫煙歴を有しない 51 例と比較して 食道癌では統計学的有意差を認めて高かった ($p = 0.019 < 0.05$) が, 胃癌では有意差を認めなかった ($p = 0.96$)。

考 察

過去の検討により, 口腔・咽頭領域の癌患者は, 上部消化管領域における食道癌・胃癌の重複率が高いことがいわれている¹⁻⁷⁾。そのため, 口腔癌症例において術前スクリーニングとして GIF を施行することは必須項目であり, われわれもその重要性を説明の上, 患者に同意を得られた場合は施行している。

今回当科で検討を行った 133 例中, 食道癌・胃癌を合わせると 16 例で, 重複癌発症率は 12.0 % と他施設での結果¹⁻⁷⁾ よりやや高率であるもののほぼ同様であった。当院では他施設と同じく, NBI 内視鏡を用いてほぼ全例にヨード生体染色を行い, 隆起性病変や潰瘍性病変のみではなく, ヨード不染域より積極的に生検を行うことにより, 早期発見につながっていると考ええる。その裏づけとして, 胃癌は 4 例とも T1 であり, また食道癌を認めた 12 例中 4 例が上皮内癌 (CIS), T1 が 5 例あり半数以上が早期での発見に至っている。その上皮内癌 4 例の口腔癌の内訳は, 舌 2 例, 口底 1 例, 硬口蓋 1 例であったが, 口腔癌原発巣との関連性は見出せなかった。

性差に関しては, 重複癌 16 例はすべて男性であった。さらに男性のみを比較した場合, 重複癌発症率は 16.7 % であった。過去の報告例からも, 男性に有意に重複癌を認めるという報告があり, 当科における検索でも一致していた^{2,5,10-14)}。その理由は口腔癌患者自体が男性に多いことは周知の事実で, また男性に一般的に喫煙者・飲酒者が多いことが原因ではないかと考えられるが, 自験例で重複癌を認めた症例数も少ないことから, その理由を詳細に述べることは困難と思われた。

また口底癌では、上部消化管領域の重複癌の発症率が高いことが言われているが^{9,15)}、本検討では、口底癌に関しては、16.7%に認めており、その点においても同様の結果が得られた。しかし 18 例中 3 例であり、症例数も少なく、鹿嶋ら⁹⁾の報告と同様に有意に口底癌で重複癌を認めるといった結論には至らなかった。

口腔癌の病期別重複癌発症率は、stage II で 25% と高率であったが、統計学的有意差は認めず口腔癌の進行度と重複癌を認める確率との関連性は認めなかった。他の文献においては、顎口腔領域の癌の進行度は様々で、進行癌に多いとされている文献や、初期癌に多いとされているもの、また進行度と相関しないと報告されているものがあり、口腔癌の進行度と重複癌の発症とは相関性がないと考えられた^{2,4,6)}。

また、今回の検索で認めた重複癌の病期は、16 例中 11 例が stage I の症例で、山中ら⁶⁾の報告と同様に早期発見につながっていた。その理由として、口腔癌の術前スクリーニングとして施行しており、患者本人の自覚症状がないことが理由として考えられる。

喫煙・飲酒と重複癌の関連性では、喫煙・飲酒の両方の常用者は、いずれか一方の常用者もしくは両方の非常用者を比較した場合、食道癌においては統計学的有意差をもって重複癌を発症するリスクがあるという結果になった。他の文献でも喫煙歴や飲酒歴が重複癌の発症に関連するという報告がある^{3,17-19)}。それは、1953 年に Slaughter ら¹⁶⁾が発表した、field cancerization の概念によるものと考えられる。口腔・咽頭・食道・胃などの連続する臓器に、喫煙や飲酒などの外的要因による慢性刺激が加わることによって、上皮異型や癌化が広範囲に生じるといわれている。しかし、胃癌においては統計学的有意差を認めなかったが、その理由は胃癌症例が少数であることから明確にすることが難しい。今後症例を蓄積して食道癌・胃癌を詳細に比較検討する必要があると思われる。

当科で認めた重複癌症例においては、重複癌と口腔癌の進行度や治療にかかる予想期間などを比較し、当院消化器内科と綿密に検討し優先順位を決定しているが、検討を行った症例すべてで口腔癌治療を優先的にを行い、口腔癌治療から重複癌治療までの期間は、平均 3.7 か月 (1.5 ~ 14 か月) であった。治療経過に苦慮した症例 11 の口底癌 T4aN2bM0 においては、食道癌は T1 であったため、口腔癌の治療を優先的に施行した。病理結果から頸部リンパ節転移が 3 個以上認め、口腔癌術後の放射線治療の適応と判断したが、口腔癌と食道癌の同時放射線療法を行った場合、粘膜炎など著しい患者の QOL の低下が予想されたため、口腔癌の術後放射線治療は施行せず、食道癌の治療 (化学療法 + 放射線療法) を開始した。その結果、食道癌への加療中に口腔癌の原発巣再発を認め、食道癌治療は中

断し、原発巣再発部の救済手術を施行するも、再々発を認め口腔癌での原病死に至った。この症例の反省点として、口腔癌治療と重複癌治療を合わせると治療期間も長く、その治療期間中著しく QOL を低下させる結果となったため、口腔癌と重複癌の進行度や治療期間だけで治療の優先順位を決定することに問題があったと考える。今後重複癌を認めた場合、それぞれの癌の根治性・予後・進行度・QOL への影響・治療方法・両方の癌の再発時の対応等を考慮にいれ、他科と十分な連携を取り、長期的な治療方針を検討する必要がある。

結 語

今回われわれは、口腔癌症例に対して術前スクリーニングとして GIF を施行した 133 例のうち、重複癌を認めた 16 例 (12.0%) を経験したので、若干の文献的考察を含め検討した。

文 献

- 1) 片桐三恵, 安藤智博, 他: 口腔癌を含む多重癌 18 例の検討. 日口外誌 40: 785-791, 1994.
- 2) 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.
- 3) 奥村隆司, 服部賢二, 他: 頭頸部癌患者における上部消化管スクリーニングの重要性について. 頭頸部腫瘍 20: 84-88, 1994.
- 4) 山根源之, 野村武史, 他: 頭頸部癌患者の上部消化管内視鏡検査. 頭頸部腫瘍 23: 89-95, 1997.
- 5) 丁 剛, 四ノ宮 隆, 他: 頭頸部癌患者に対するスクリーニングの食道・胃内視鏡検査 (EGF) について. 日耳鼻 103: 754-760, 2000.
- 6) 山中文正, 飯田明彦, 他: 内視鏡検査により上部消化管に重複癌が検出された顎口腔領域癌患者の臨床的検討. 口科誌 57: 303-310, 2008.
- 7) 下山哲夫, 金子貴広, 他: 口腔癌患者に対する上部消化管内視鏡検査の臨床的検討. 日大歯学 75: 327-330, 2001.
- 8) Gluckman, J.L., Crissman, J.D.: Survival rates in 548 patients with multiple neoplasms of the upper aerodigestive tract. Laryngoscope 93: 71-74, 1983.
- 9) 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.
- 10) Kuwano, H., Morita, S., et al.: Comparison of characteristics of esophageal squamous cell carcinoma associated with head and neck cancer and those with gastric cancer. J Surg Oncol 46: 107-109, 1991.
- 11) 小川武則, 松浦一登, 他: 口腔・咽頭における重複癌症例の検討. 日耳鼻 102: 1198-1206, 1999.
- 12) 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.
- 13) 山本哲也, 片山慶馬, 他: 口腔癌患者における異所性重複癌の検討. 口科誌 53: 161-166, 2004.
- 14) 糸数哲郎, 古謝静男, 他: 初診時頭頸部, 上部消化管重複癌症例の検討. 耳喉頭頸 68: 710-712, 1996.

- 15) 有地栄一郎, 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.
- 16) Slaughter, D.P., Southwick, H.W., et al.: "Filed cancerization" in oral stratified squamous epithelium; Clinical implications of multicentric origin. Cancer 6: 963-968, 1953.
- 17) 内田育宏, 小宮善昭, 他: 口腔癌の重複癌発生に関する検討. 日口外誌 44: 292-302, 1998.
- 18) 多幾山渉, 森脇昭介, 他: 食道の異型上皮, 微小癌および多重癌に関する検討. 癌の臨床 33: 892-897, 1987.
- 19) 中溝宗永, 鎌田信悦, 他: 頭頸部癌における重複癌と喫煙飲酒歴 人年法による解析. 日耳鼻 96: 1501-1509, 1993.

A clinical study of oral cancer patients with double cancer detected by upper gastrointestinal fiberscopy

Shinsuke Tanaka, Noboru Akazawa and Hirokazu Yutori

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hyogo Cancer Center
(Chief: Dr. Noboru Akazawa)

Abstract

Many patients with head and neck cancers have double cancers in the upper gastrointestinal tract area. This study investigated 133 oral cancer patients who underwent upper gastrointestinal fiberscopy at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hyogo Cancer Center between January 2003 and December 2008. Double cancers were detected in the upper gastrointestinal tract area in 16 cases (12.0%). All of those patients were male, 12 had esophageal cancer and 4 had stomach cancer. Nine of 67 (13.4%) had a tumor on the tongue, 2 of 19 (10.5%) on the lower alveolus and gingiva, 3 of 18 (16.7%) on the floor of the mouth, 1 of 12 cases (8.3%) on the buccal mucosa, and 1 of 2 cases (50.0%) on the hard palate. Two of 38 cases were stage I, 8 of 32 cases (25%) were stage II, 2 of 19 cases (10.5%) were stage III, and 4 of 44 cases (9.1%) were stage IV. Twelve of 68 patients had a history of drinking and smoking, 4 of 14 patients had only a history of smoking, and 12 patients had only a history of drinking. There were 39 patients with no history of smoking or drinking and none of these patients had double cancers in the upper gastrointestinal tract area. Carcinoma *in situ* was detected early in 4 patients with esophageal cancer.

Key words : oral cancer, double cancers, upper gastrointestinal fiberscopy

Requests for reprints to: Dr. Tanaka S., Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hyogo Cancer Center, 13-17, Kitaohji-cho, Akashi, Hyogo, 673-8558, Japan