口腔扁平上皮癌の遠隔転移巣の倍加時間と 転移成立時期に関する検討

小松原 秀紀 梅田 正博 南川 勉
尾島 泰公 柳田 恵 重田 崇至
渋谷 恭之 横尾 聡 古森 孝英

要旨：口腔癌患者の予後向上のためには局所腫瘍だけではなく遠隔転移の制御が重要であるが、転移の成立時期について検討した報告は少ない。今回経時的に転移巣の X 線検査が施行できた 3 例の口腔扁平上皮癌患者において、転移巣のダブリングタイム (TDT) と転移成立時期について検討した。

症例 1 は頬粘膜癌で、放射線治療を受けたが再発、手術と化学療法を行ったが肺転移を生じた。化学療法効果は NC であった。転移巣の TDT は 27 日で、転移成立時期は再発腫瘍に対し化学療法と手術を施行した時期と推測された。

症例 2 は舌癌で、術前化学療法＋手術＋術後照射が施行されたが、全身転移を生じた。化学療法効果は NC であった。転移巣の TDT は 75 日で、初診時より以前にすでに転移が成立していたものと推測された。

症例 3 は下顎骨中心性癌で、術前化学療法＋手術＋術後照射が施行されたが局所再発を認めた。化学療法効果は PD であった。再手術により局所は制御されたが肺転移を生じた。転移巣の TDT は 17 日で、転移成立時期は術前化学療法を施行した時期と推測された。

口腔癌に対する化学療法の適切な施行時期を検討するためにも、遠隔転移の発生時期を推測することは重要である。症例数が少なく明確な結論を導くことはできないが、今後さらに検討を行いたい。

キーワード：口腔癌、遠隔転移、倍加時間、成立時期

緒 言

再建外科をはじめとする手術方法の進歩や集学的治療法の開発などにより、口腔癌患者の原発巣および頸部転移巣に対する治療成績は近年めざましく向上した。当科においても、最近では根治療法を施行できた口腔癌患者では原発巣や頸部再発のため予後不良になることは比較的まれとなり、死亡例のうち遠隔転移死の占める割合は以前より増加している。

このように口腔癌患者の予後向上のためには遠隔転移の制御が重要であるが、有効な治療法として確立されたものは報告されていない。遠隔転移予防の目的で全身的な化学療法を施行している施設は多いが、頭頸部癌のなかで化学療法が遠隔転移に有効であることが確認されているのは上咽頭癌の N 進展例のみであり¹⁾、口腔癌に対して化学療法が転移の抑制に働いたとする医学的根拠はない。また、化学療法を行うとしても、術前に導入化学療法として行うのがよいのか、根治手術後に補助化学療法として行うのがよいのか、さまざまな考え方があり、意見の一致をみていない。

今回われわれは口腔癌の遠隔転移の病態や治療法に関する研究の一環として、経時的に転移巣の X 線写真が撮影できた 3 例について、転移巣の腫瘍倍加時間 (Tumor Doubling Time：以下 TDT) を算出し²⁾、そこから転移巣の成立時期を推定したので、その結果について報告する。

対象と方法

当科にて加療を行い、遠隔転移出現後も経時的に X 線写真を撮影できた口腔扁平上皮癌 3 例を対象とした (表 1)。転移成立時期の推定は以下のように行った。

- 1) 経時的に撮影された胸部 X 線写真あるいは CT 写真より、Collins らの方法²⁾により TDT を算出する (図 1)。
- 2) 腫瘍の直径が 5 mm を越えると TDT は 1/2 になるとの高橋らの報告³⁾に従い、直径 5 mm 以前の TDT が Collins の方法で算出した TDT の 2 倍になるように増殖曲線を描く (図 1)。
- 3) 転移巣が腫瘍細胞 2⁵ 個で成立すると仮定し³⁾、その時期を算出する (図 1)。

結 果

症例 1：66 歳男性、左頬粘膜癌 (T2N0M0) (表 1)。
経過：左頬部の疼痛を主訴に 1996 年 10 月当科初診した。

表 1 対象症例

原発部位 (TNM 分類)	年齢	性別	分化度	浸潤様式 YK 分類	遠隔転移 : 個数	平均 TDT 日 (最長)
1. 頬粘膜癌 (T2N0M0)	66	男	WD*	3 型	肺実質 : 7	16 (27)
2. 舌癌 (T1N2cM0)	61	男	MD*	4C 型	肺門リンパ節 : 3	28 (75)
3. 下顎骨中心性癌	74	女			肺実質 : 3	14 (17)

* WD: Well Differentiated, MD: Moderate Differentiated

図 1 ダブリングタイム (TDT), 転移成立時期測定方法 (Collins²⁾, 高橋ら³⁾の方法)

図 2 症例 1 胸部単純レントゲン写真
 右側下肺野に孤立性の遠隔転移巣を認める。
 左: 初診より6年後, 中: 6年4か月後, 右: 6年6か月後

頬粘膜扁平上皮癌の診断のもと, 初回治療として外照射70Gyを施行しCRとなったが, 1997年2月に左側頸部後発転移のため左側頸部郭清を施行した。2001年3月に局所再発を認め, 術前化学療法(CDDP + PEP + 5FU)1ク

ルの後, 5月9日に手術(頬粘膜腫瘍切除, 上顎骨部分切除, 下顎骨半側切除, 大胸筋皮弁再建)を施行し, 術後に同様の化学療法を1クール追加した。術前化学療法の効果はNCであった。2002年7月に対側頸部に後発転移を生

図 3 症例 1 の経過

横軸：臨床的遠隔転移発見を基準とした。

縦軸：腫瘍体積を対数表示した。

転移成立時期は、404 日前であり、局所再発に伴う遠隔転移形成が疑われた。

図 5 症例 2 の経過

遠隔転移の成立時期は初診時より 845 日前であった。

図 4 症例 2 胸部造影 CT 写真

→：縦隔リンパ節への遠隔転移を認める。

上：初診時（retrospective な検討にて転移ありとした。）

中：5 か月後

下：6 か月後

じたため右側頸部郭清を施行したが、その後頸部再発および肺転移をきたし、2003 年 1 月死亡した。

肺転移巣の TDT：7 個の肺転移巣について TDT を算出し、最も TDT が長く成立時期が古いと考えられた転移巣（TDT = 27 日）（図 2）について成立時期を算出すると、転移発見の約 400 日前、すなわち局所再発に対し術前化学療法＋手術＋術後化学療法を施行した時期と一致した（図 3）。

症例 2：61 歳男性、右舌癌（T1N2cM0）（表 1）。

経過：舌の潰瘍を主訴に 2002 年 11 月当科初診した。舌扁平上皮癌の診断のもと、術前化学療法（CDDP＋TXT＋5FU）1 クール施行後に手術（両側頸部郭清、右舌部分切除、前腕皮弁再建）を行った。術前化学療法により原発

巣腫瘍はやや縮小したが頸部リンパ節転移巣は変化なく、NC の判定であった。術後病理学的転移陽性リンパ節は 14 個（うち節外浸潤 4 個）と、多発性の転移であったため、頸部に術後外照射を施行した。2003 年 5 月に CT にて縦隔リンパ節転移を認め、さらに肋骨、鎖骨、仙腸関節、大腿骨、胸椎、腰椎にも転移を認めた。2003 年 6 月遠隔転移にて死亡した。TDT は縦隔リンパ節の CT 画像より計測した（図 4）。

縦隔リンパ節の TDT：3 個の肺転移巣について TDT を算出し、最も TDT が長く成立時期が古いと考えられた転移巣（TDT = 75 日）について成立時期を算出すると、転移発見の約 845 日前、初診の約 2 年 3 か月前にすでに転移が成立していたと推測された（図 5）。

図 6 症例 3 初診時口腔内写真

図 7 症例 3 パノラマレントゲン写真
上：術前化学療法前，下：術前化学療法後
下顎枝前縁での術後透過像は拡大している。化学療法効果は PD (progressive disease) であった。

症例 3：74 歳女性，左下顎骨中心性癌 (TXN2bM0) (表 1)。

経過：2002 年 5 月左下智歯を抜歯したが治癒不全のため 2 度にわたり抜歯窩再搔爬を受けるも治癒しないため，7 月に当科を初診した (図 6)。下顎骨中心性扁平上皮癌の診断のもと，術前化学療法 (CDDP + TXT + 5-FU) を 1 クール施行後に手術 (全頸部郭清，左側下顎骨半側切

図 8 症例 3 の胸部造影 CT
右側肺野に遠隔転移巣を認める。
上：初診より 6 か月後
中：8 か月後
下：10 か月後 (中心部壊死を認める)

図 9 症例 3 の経過
遠隔転移は 133 日前，初診後 2 か月にて術前化学療法と同時期であった。

除，大胸筋皮弁再建)を行った。術前化学療法の臨床効果は PD であった (図 7)。術後病理学的転移陽性リンパ節は 4 個と，多発性の転移であったため，原発巣，頸部に

対して術後照射を 50Gy 施行した。2002 年 11 月に左側咀嚼筋間隙に再発を認めたため再手術を行い、局所は制御されたが、2003 年 3 月胸部 CT にて肺実質への転移を認め、2003 年 6 月、遠隔転移のため死亡した。

肺転移巣の TDT: 3 個の肺転移巣について TDT を算出、最も TDT が長く成立時期が古いと考えられた転移巣 (TDT = 17 日) について成立時期を算出すると、転移発見の約 133 日前、すなわち術前化学療法を施行した時期と一致した (図 8, 9)。

考 察

口腔癌の治療成績は近年めざましく向上したが、局所制御率が高くなるにつれて相対的に遠隔転移死の割合が増加している。当科では 1999 年より 2004 年までの 6 年間に手術を施行した口腔扁平上皮癌一次症例 147 例の 2005 年 8 月時点の粗生存率は 88% であるが、その死因をみると原発巣死: 2 例、頸部非制御: 6 例、他病死: 4 例であり、一方で遠隔転移のため予後不良となった症例が 5 例にみられた (未発表データ)。今後口腔癌の治療成績をさらに改善するためには、遠隔転移の制御がより重要と考えられた。

1980 年代に CDDP が臨床で用いられるようになってから、頭頸部癌患者の治療成績を上げる目的で、CDDP を中心とした多剤併用術前化学療法が広く行われるようになったが、比較試験では上咽頭癌¹⁾を除いて生存率の向上は認められていない⁴⁻⁷⁾。Okura らは口腔癌患者で術前化学療法を行うと逆に頸部非制御例が増加し、N0 例では生存率が低下したと報告し⁸⁾、Umeda らも口腔進展癌では術前化学療法によりかえって手術単独療法と比べて生存率が低下したと報告した。これらは、術前化学療法は免疫力を低下させるため、逆に浸潤や転移を促進する可能性を示唆するものである。しかし口腔癌の転移は初診時すでに存在するのか、あるいは化学療法などの治療に伴い免疫力が低下して発生するのか必ずしも明らかではなかった。

1956 年に Collins ら²⁾により TDT の概念が報告されてから、さまざまな領域の癌の TDT に関する報告がある。われわれも TDT の著しく長い腺様嚢胞癌について、肺転移巣の TDT と転移成立時期について検討し、腺様嚢胞癌では多くの場合、初診時にすでに微小転移が存在すると思われることを以前に報告した⁹⁾。渉猟しえた範囲では、口腔扁平上皮癌の遠隔転移巣の TDT や転移成立時期に関して検討した報告はみられないが、Ewing 肉腫、骨原性肉腫、線維肉腫、悪性黒色腫、睾丸癌、喉頭癌、乳癌、子宮癌、腎癌、直腸癌、甲状腺癌など¹⁰⁻¹³⁾他の領域の悪性腫瘍の遠隔転移巣において TDT に関する検討がなされていることから、口腔癌についても TDT の概念を応用する

ことは可能であると考えられた。

Collins ら²⁾の方法は、腫瘍が発生してから個体の死にいたるまで一定の速度で指数関数的に増殖することを前提にしているが、実際には扁平上皮癌など増殖が速い腫瘍では、腫瘍が大きくなると血管の新生が追いつかず一部が壊死を起こしたり、患者の栄養状態が低下するなどの理由により、TDT は小さくなるものと考えられている。そこで今回われわれは腫瘍の直径が 5 mm を越えると TDT は 1/2 になるとする高橋ら³⁾の報告に従って TDT を算出してみた。TDT の算出は撮影時期を異にした CT 写真で行うのが適当であるが¹⁴⁾、今回は CT 写真を撮影していなかった症例については単純 X 線によって行った。

症例 1 は放射線治療後に、患側頸部後発転移→患側局所再発→健側頸部後発転移→肺転移を生じた症例である。肺転移は、局所再発に対して手術と術前術後化学療法を行った時期に成立したと推定された。症例 2 は転移傾向の強い高悪性型の腫瘍で、術前化学療法→手術→術後照射を施行したが、早期に全身転移をきたした。潜在性の肺転移が初診時すでに存在していたものと推定された。症例 3 は手術後局所再発を生じ、再手術により局所は制御できたが肺転移を生じた。術前化学療法の効果判定は PD であった。肺転移は術前化学療法を施行した時期に成立したと推定された。

症例数も少なく明確な結論を導くことはできないが、口腔癌の遠隔転移は、症例 2 のように初診時すでに潜在性に存在する場合もあるが、症例 1 や 3 のように治療経過中に出現する場合もあると思われた。症例数を増やし口腔癌の遠隔転移の成立時期について一定の知見が得られたならば、口腔癌治療において化学療法をどの時期に行うのが最も有用であるか明らかにすることができると期待され、今後さらに検討を進めていきたい。

本論文の要旨は第 48 回日本口腔外科学会総会 (2003 年 10 月、富山) にて発表した。

文 献

- 1) International Nasopharynx Cancer Study Group. Preliminary results of randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (>N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: A positive effect on progression-free survival. *Int J Radiat Oncol Phys* 35: 463-469, 1996.
- 2) Collins, V.P.: Time of occurrence of pulmonary metastasis from carcinoma of colon and rectum. *Cancer* 15: 387, 1962.
- 3) 高橋 豊, 磨伊正義, 他: 再発胃癌の時間学. *日外会誌* 87: 604-607, 1986.
- 4) Hill, B.T., Price, L.A.: Lack of survival advantage in patients with advanced squamous cell carcinomas of the oral cavity receiving neoadjuvant chemotherapy prior to local therapy,

- despite achieving an initial high clinical complete remission rate. *Am J Clin Oncol* 17 : 1-5, 1994.
- 5) Schuller, D.E., Metch, B., et al.: Preoperative chemotherapy in advanced resectable head and neck cancer: final report of the Southwest Oncology Group. *Laryngoscope* 98 : 1205-1211, 1988.
  - 6) Mazon, J.J., Martin, M., et al.: Induction chemotherapy in head and neck cancer: results of a phase III trial. *Head Neck* 14 : 85-91, 1992.
  - 7) Licitra, B.L., Grandi, C., et al.: Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 21 : 327-333, 2003.
  - 8) Okura, M., Hiranuma, T., et al.: Induction chemotherapy is associated with an increase in the incidence of locoregional recurrence in patients with carcinoma of the oral cavity: results from a single institution. *Cancer* 82 : 804-815, 1998.
  - 9) Umeda, M., Nishimatsu, N., et al.: Tumor-doubling time and onset of pulmonary metastasis from adenoid cystic carcinoma of the salivary gland. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 88 : 473-478, 1999.
  - 10) Eskelin, S., Pyrhönen, S., et al.: Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea. Tumor progression before and after treatment. *Ophthalmology* 107 : 1443-1449, 2000.
  - 11) Spratt, J.S., Meyer, J.S., et al.: Rates of Growth of Human Neoplasm: Part II. *J. Surg Oncol* 61 : 68-83, 1996.
  - 12) Blomqvist, C., Wiklund, T., et al.: Measurement of growth rate of lung metastases in 21 patients with bone of soft-tissue sarcoma. *Br. J. Cancer* 68 : 414-417, 1993.
  - 13) Galante, E., Guzzon, A., et al.: Prognostic significance of the growth rate of breast cancer: preliminary evaluation on the follow-up of 196 breast cancers. *Tumori* 67 : 333-340, 1981.
  - 14) Chojniak, R., Younes, R.N.: Pulmonary metastases tumor doubling time. Assessment by computed tomography. *Am J Clin Oncol* 26 : 374-377, 2003.

A study of tumor doubling time and onset of distant metastasis from squamous cell carcinoma of the oral cavity

Hideki Komatsubara, Masahiro Umeda, Tsutomu Minamikawa,
Yasutaka Ojima, Megumi Yanagita, Takashi Shigeta,
Yasuyuki Shibuya, Satoshi Yokoo and Takahide Komori

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Kobe University Graduate School of Medicine

Abstract

The improvement of survival of oral cancer patients depends upon the control of distant metastasis as well as local tumor. There have been few studies on the onset time of distant metastasis of oral cancer. We studied tumor doubling time (TDT) and onset of distant metastasis from squamous cell carcinoma of the oral cavity in three patients who developed distant metastasis and had X-ray examinations serially.

Case 1 had carcinoma of the buccal mucosa, and underwent radiotherapy initially. After local recurrence occurred, he underwent induction chemotherapy followed by salvage operation, but lung metastasis appeared later. The effect of chemotherapy was NC (no change). TDT of metastatic tumor was 27 days. The metastasis was thought to have occurred when chemotherapy and surgery were performed for the recurrent tumor.

Case 2 had carcinoma of the tongue. He underwent induction chemotherapy followed by surgery and postoperative radiotherapy, but multiple distant metastasis occurred. The effect of chemotherapy was NC. TDT of metastatic tumor was 75 days. The metastasis was thought to have occurred much earlier than the initial treatment.

Case 3 had carcinoma of the mandibular bone. She underwent induction chemotherapy followed by surgery and postoperative radiotherapy, but local recurrence occurred. The effect of chemotherapy was PD (progressive disease). She then underwent salvage operation and obtained local cure, but lung metastasis appeared later. TDT of metastatic tumor was 17 days. The metastasis was thought to have occurred when induction chemotherapy was performed.

It seems to be important to know the onset time of distant metastasis in order to determine the optimum time for chemotherapy in cases with oral cancer. Although no valid conclusions could be drawn because of the small number of patients studied here, we are going to conduct further studies.

Key words : oral cancer, distant metastasis, doubling time, onset time

---

Requests for reprints to: Dr. Komatsubara H., Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1, Kusunoki-cho, Chuou-ku, Kobe, Hyogo, 600-0017 Japan