症 例

食道癌発生後，6 年間に口腔粘膜の 4 カ所から 発生した多発癌の 1 症例と文献的考察

岡 本 圭 一 郎 和 田 健 原 田 昌 和
川 島 稔 弘 井 辺 弘 樹 森 田 展 雄
坂 本 忠 幸

要旨：食道癌発生後，口腔粘膜の 4 カ所から発生した多発癌の 1 例についてその概要を報告し，さらに口腔多発癌について若干の文献的考察を加えた。症例は食道，下顎歯肉，軟口蓋，舌の 2 カ所に発生し，いずれも組織学的に扁平上皮癌であった。食道癌は放射線療法，外科療法が某外科で行われ，口腔癌については当科にて化学療法，外科療法を主体として行い現在まで良好な経過をたどっている。今後，増加が予想される口腔多発癌の取扱方法として QOL の観点から，1) 外科的切除量を最小限にするため術前化学療法，等を効果的に用いることで縮小手術を行い，顎口腔機能の低下を可能なかぎり抑制する。2) 口腔癌と重複することが多いとされる上部消化管の精査を行い重複癌の早期発見を行う。3) 喫煙，飲酒等の発癌危険因子の制限を含めた患者の日常生活指導を行うなどの必要があることが考えられた。

キーワード：口腔多発癌，食道癌，異時性

緒 言

同一個体において独立して悪性腫瘍が発生することがあり，同一臓器に同じ組織系の癌が複数発生した場合を多発癌，異なった臓器や対称臓器，あるいは同一臓器でも異なった組織系の癌が発生した場合を重複癌として呼び分けることが多い¹⁻³⁾。近年，癌の診断技術と治療の進歩ならびに平均寿命の延長に伴って，頭頸部領域においても，第一癌と同時性，あるいは異時性に第二癌，第三癌が発生し，治療に難渋することも増加しているが，その対策については十分な検討がなされていない。今回我々は，食道癌発生後，異時性に口腔粘膜の 4 カ所から発癌した 1 症例を経験したので，その概要と多発癌，多重癌の定義，さらにその治療方法などについて若干の考察を加えて報告する。

症 例

51 歳，男性。

初診：1988 年 4 月 8 日。

主訴：右側下顎歯肉の無痛性潰瘍。

家族歴：父親胃癌にて死亡。

生活歴：喫煙 40 本/日，飲酒日本酒 4 ～ 5 合/日。

既往歴：1986 年 5 月 27 日，某大学外科にて食道癌の加療を受けた。照会にて TNM 分類では T2 N0 M0 であり，組織型は低分化型扁平上皮癌であった。治療としては放射線治療後，食道切除術を行った。術中，術後の肉眼的所見，組織学的検索では周囲リンパ節，周囲臓器への浸潤は認められなかった。その後，近医にて経過観察を続行しているとのことであった。

現病歴：2 ～ 3 か月前より右側下顎歯肉に無痛性の潰瘍を認めるとのことで近歯科より紹介され，

写真1 当科初診時（2次癌）口腔内所見。矢印は下顎歯肉から口底部にかけての腫瘍を示す。腫瘍は潰瘍を形成し、比較的境界明瞭、表面顆粒状であった。

写真2 当科初診時（2次癌）のパノラマX線写真

当科受診となった。初診時、右側下顎歯肉から一部口底部にかけて比較的境界明瞭な無痛性潰瘍を認めた（写真1）。パノラマX線検査では右側下顎犬歯遠心部から大臼歯部にかけて境界明瞭な骨吸収像を認めた（写真2）。右側下顎歯肉悪性腫瘍（T2N1M0）の臨床診断のもと病理組織検査で高分化型扁平上皮癌の診断が得られたので、右側浅側頭動脈カテーテリゼーション施行後、術前化学療法として CDDP 50mg, 5-FU 2500mg の動注を行った。臨床効果は PR であった。

1988年6月29日、右側全頸部郭清術、下顎骨部分切除術、同部プレートによる再建術を施行した。治癒は順調であり異常なく経過した。その後しばらくの間通院が中断していたが、1993年7月12日、食道癌加療後、経過観察を受けている近医内科より軟口蓋部の腫瘍の精査のため当科紹介受診となった。腫瘍は有茎性で口蓋垂を含み表面は結節状

写真3 3次癌発生時の口腔内所見

写真4 4次癌発生時の口腔内所見

であった（写真3）。軟口蓋部悪性腫瘍（サイズは T2 相当）の臨床診断のもと、病理組織検査にて中等度分化型扁平上皮癌との確定診断を得たので、同年8月18日、腫瘍切除術、ならびに咽頭弁移植術を応用し再建を行った。手術後、全身検索では癌の転移、再発は認められないものの、他部位への微小転移の可能性も考慮し、術後補助化学療法として CDDP 75mg, ペブレオマイシン 30mg の全身投与を行った。また術前化学療法については原発腫瘍部の疼痛が強いことと、発音障害、摂食障害著明であり患者自身が早期の手術を希望したこともあり施行しなかった。その後、外来にて UFT 投与、OK-432 による免疫療法を行い経過観察を行っていた。

1994年1月27日、舌背部の中央部やや左側に無痛性の潰瘍（写真4）を認めた。潰瘍周囲への硬結は認めず、表面は平滑であった。舌悪性腫瘍（サイズは T1 相当）の臨床診断のもと病理組織検査にて高度分化型扁平上皮癌の結果を得たため、同年2月9日に舌部分切除術を行った。その後は

写真 5 矢印は左側口底部の白色病変を示す。表面はわずかに隆起していた。

写真 6 5 次癌発生時の口腔内所見。矢印は左側舌縁部。葉状乳頭前方部のびらん状病変を示す。径 5 mm, 無痛性であった。

外来で行っていた化学療法, 免疫療法は効果無しと判断し全て中止した。同年 3 月 10 日左側口底部に白色病変を認めたので切除したところ白板症との診断を得た (写真 5)。さらに 1995 年 5 月 18 日, 左側舌縁部, 葉状乳頭部の前方に径 5 mm のびらん性病変を認めた (写真 6)。病理組織検査を行い高度分化型扁平上皮癌の診断を得たため (サイズは T1 相当) 同年 5 月 31 日, 舌部分切除を行った。臨床的には小病変であったが, 十分な安全域を確保し切除し病理組織学的に検索を行ったところ安全域内に一部上皮異型性を示す像が認められた。この後は定期的に全身 Ga シンチグラム撮影, CT 撮影を行い経過観察を行っている。第 2 癌は最終処置日から 7 年 2 か月, 第 3 癌は 2 年, 第 4 癌は 1 年 7 か月, 第 5 癌は 3 か月の経過であるが, いずれも現時点では原発部位の再発は認められず, 所属リンパ節転移, 遠隔転移も見られて

表 1 本症例の臨床経過

	臨床経過 (手術日)	組織型	分化度	治療方法
第 1 癌	1986 年 5 月 27 日	扁平上皮癌	低分化	放+外
第 2 癌	1988 年 6 月 29 日	扁平上皮癌	中等度	化+外
第 3 癌	1993 年 8 月 18 日	扁平上皮癌	高分化	外+化
第 4 癌	1994 年 2 月 9 日	扁平上皮癌	高分化	外
第 5 癌	1995 年 5 月 18 日	扁平上皮癌	高分化	外

注) 放; 放射線療法, 化; 化学療法, 外; 外科療法

いない。

考 察

多重癌とは, 一つの個体に複数発生した原発性癌と定義される。このうち異なる二つ以上の臓器に腫瘍が発生した場合を重複癌, 同一臓器 (組織) に複数の腫瘍が発生した場合は多発癌と呼ばれている⁴⁾。しかしながら口腔領域では癌の組織型のほとんどが扁平上皮癌であり, 範囲も狭いことから, 再発, 転移との区別についての判断に難渋することも多い。この点についての判定基準については様々な報告が見られる。多発癌の診断には Warren ら⁵⁾の診断基準が広く用いられてきた。上野らは⁶⁾口腔多発癌の診断基準を UICC 分類における部位が異なり, 臨床的には一次病巣より 1.5cm 以上離れ, また外科的に切除した場合は切除断端部より 1.5cm 離れている, などの基準を挙げている。

今回の症例は発癌場所は計 5 カ所でありいずれも扁平上皮癌であった。それぞれの部位の相互関係であるが, 第一癌の食道癌と口腔粘膜癌は, 組織型について分化度の違いは認めるが同一組織系であり, 第二癌発生まで時間的経過にして約 2 年間しか離れていない。よって転移という可能性は否定できない。しかし口腔と食道は共に扁平上皮にて覆われており, また口腔をはじめとする上部消化管は field carcinogenesis, field cancerization などの語で説明されるように, 同一の上皮組織を持ち, 同じ発癌刺激を受けやすく, 臓器相関性があると考えられる。

Field cancerization は Slaughter ら⁷⁾が多発癌の発生原因として提唱した概念で, 口腔粘膜が未知の発癌因子に暴露されることによって癌化の前段階の状態に保持される。この状態が長期間経

過するうちに、粘膜の複数の部位で不可逆性の変化をきたし、多発癌の発生を見ている。Wynder らは⁸⁾、喫煙を第1危険因子として取り上げている。さらに Meyer らは⁹⁾他臓器原発癌の口腔への転移腫瘍は、全口腔癌の1%前後と報告している。また今回の症例は組織学的分化度では食道は低分化型扁平上皮癌であるのに対し下顎歯肉は高分化型扁平上皮癌であった。第二癌の分化度が第一癌より高分化型を示していることから転移であるとは考えにくい。以上のような点を考慮し転移癌ではなく重複癌であると判定した。口腔粘膜の4カ所に生じた癌について、これらはそれぞれある程度時間的間隔があること、距離的に間隔があること、またそれぞれの発癌部位での再発、後発転移を認めないこと、などから多発癌であると判定した。また軟口蓋は UICC の分類では咽頭に属するが、下顎歯肉、舌と近接しており広義に解釈して口腔多発癌とした。さらに第4癌発生後、口底部に組織学的に一部上皮異型性を示す白板症を認めた。白板症は口腔粘膜の前癌病変とされており本病変は前述の field carcinogenesis の概念を裏付けるものと考えられる。また異時性に発生した第二癌以降の場合は、化学療法¹⁰⁾や放射線療法¹¹⁾が発癌を誘発した可能性もある。川本らは¹²⁾人年法にて、口腔癌の治療歴を有する患者が第2癌を有する期待値は通常の15倍であると報告した。

今後は多発癌、重複癌症例は増加するものと考えられ、常に第2癌以降の発生も考慮しなければならない。口腔内二次癌以降の治療方法の選択の幅は狭くなり、外科的切除の占める比率は高くなる。従って現時点で口腔内多発癌の治療方法として、二次癌以降の発生の予測は不可能であることから、一次癌治療時、外科的切除を主治療と位置付けた場合、組織の切除範囲を縮小するための放射線療法、術前化学療法を有効に用いる必要がある。塩谷らは¹³⁾二次癌治療時では一次癌治療時放射線療法を行っていることが多く、手術を主体とした治療を行っていることを報告し、和田らは¹⁴⁾術前化学療法効果 CR 症例では縮小手術可能と報告している。我々の症例においても口腔に計4カ所

の発癌を認め、1カ所に前癌病変を認めた。各々経過観察中に早期に発見し処置を行い得たため以後同部位での再発、さらに遠隔転移は認めず現在のところ経過良好であるが、これまでの経過を考えた場合、さらに新たな部位に腫瘍の発現する可能性は高い。したがって今後、他臓器を含めた厳重な経過観察が必要であると思われる。また危険因子の除去のために、喫煙と飲酒の制限のための生活指導も行わなければならないと考えている。

文 献

- 1) 日山興彦, 花井 彩, 他: 重複癌の疫学—その把握とがん登録—. 癌の臨床 30: 1499-1506, 1984.
- 2) 渡辺 昌: 重複癌の病理. 癌の臨床 30: 1489-1498, 1984.
- 3) 関根 毅: 重複癌と多発癌. 医薬の門 24: 108-111, 1984.
- 4) Moertel, C.G.: Multiple primary Malignant neoplasm Historical perspectives. Cancer 40: 1786-1792, 1977.
- 5) Warren, S., Gates., et al.: Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. Amer. J. Cancer 16: 1358-1414, 1932.
- 6) 上野 正, 清水正嗣, 他: 異時性多発口腔粘膜癌の7症例について. 日口外誌 20: 712-713, 1974.
- 7) Slaughter, D.P., Southwick, H.W., et al.: Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. Cancer 6: 963-968, 1953.
- 8) Wynder, W.L., Dodo., et al.: Epidemiologic Investigation of multiple primary cancer of the upper alimentary and respiratory tracts, A retrospective study. Cancer 24: 730-739, 1969.
- 9) Meyer I, and Shklar G.: Malignant tumors metastatic to mouth and jaws. Oral Surg 20: 350-362, 1965.
- 10) 兼松宣武, 安原 剛, 他: 口腔多発癌の一症例ならびに文献的考察. 日口外誌 37: 254-261, 1991.
- 11) 渋谷 均: 頭頸部腫瘍における重複癌と誘発癌—Radiation associated cancer—を中心として. 癌の臨床 30: 1570-1577, 1984.
- 12) 川本誠一, 池田 恢, 他: 頭頸部症例における重複癌—重複部位・頻度など臨床的考察—癌の臨床 28: 1-7, 1982.
- 13) 塩谷健一, 岡部貞夫, 他: 口腔内多発癌の臨床的検討. 口腔腫瘍 4: 257-263, 1992.
- 14) 和田 健, 原田昌和, 他: 口腔癌に対する CDDP を主体とする多剤併用ネオアジュバント化学療法の臨床効果と組織学的効果の関連性について. 1. CR 症例における縮小手術の可能性. 口腔腫瘍 5: 278-283, 1993.

A case of multicentric carcinoma arising from 4 different sites in oral mucosa within 6 years after occurrence of esophagus carcinoma and review of literature

Keiichirou Okamoto, Takeshi Wada, Masakazu Harada, Toshihiro Kawashima,
Hiroki Inbe, Nobuo Morita and Tadayuki Sakamoto
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Wakayama Medical College
(Chief: Prof. Tadayuki Sakamoto)

Abstract

A case of multicentric carcinomas in the oral cavity after the occurrence of esophagus carcinoma was reported and discussed. A 56-year-old male with 5 primary cancers, which developed in the esophagus, mandibular gingiva, soft palate, central portion of the dorsal surface of the tongue, and margin of the tongue, was presented. Esophagus carcinoma had been treated with radiation and surgery in another hospital. Four cancers in the oral cavity were treated with chemotherapy and surgery.

Oral multicentric cancers will increase in the future, and there may be many chances to treat them. Therefore, the following are considered important for the improvement of the patient's quality of life.

- 1) Conservative surgery should be performed to control the oral function as much as possible in accordance with effects of preoperative chemotherapy or radiation therapy.
- 2) To confirm double cancers, the upper digestive tracts such as esophagus or stomach should be examined using an endoscope in patients with oral cancer.
- 3) Instruction about restriction of risk factor of canceration, such as smoking, drinking, etc. is necessary.

Key words: oral multicentric cancer, esophagus carcinoma, metachronous

Requests for reprints to: Dr. Okamoto K., Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery, Wakayama Medical College, 27, Nanabanncho, Wakayama City, 640 Japan