



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	口腔内多発癌の臨床的検討
Author(s)	栗林, 和代; 足利, 雄一; 大廣, 洋一 他
Citation	北海道歯学雑誌, 37(1), 20-24
Issue Date	2016-09
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/63412
Type	journal article
File Information	37-01_03_Ashikaga.pdf



原 著

口腔内多発癌の臨床的検討

足利 雄一 栗林 和代 大廣 洋一 小野 貢伸 鄭 漢忠

抄 録：1984年1月から2011年12月までの27年間に当科で治療を行った口腔扁平上皮癌一次症例373例のうち、口腔内多発癌と診断した22例を対象に臨床的検討を行った。発生時期は同時性3例、異時性10例、同・異時性が9例であった。部位別では頬粘膜、下顎歯肉、舌、上顎歯肉に多く発生していた。第1癌から第2癌までの発生間隔は平均80.6か月、第2癌から第3癌までの発生間隔は平均82.5か月であった。治療法は主に手術を主体とした治療が行われていた。局所再発は50.7%、頸部リンパ節転移は59.1%にみられた。病因特異的累積生存率は5年で81.8%であったが、10年では50.3%であった。口腔内多発癌は発生間隔が長いだけでなく、局所再発、リンパ節転移が多いため長期にわたる経過観察が必要であり、早期発見だけでなく、より良い口腔内環境を維持しできるだけ発症を抑制させる様な予防策も念頭において治療を行っていく必要がある。

キーワード：口腔癌、多発癌、扁平上皮癌

緒 言

近年、頭頸部癌の治療成績の向上、平均寿命の延長などにより、多発癌に遭遇する機会は増加する傾向にある。特に口腔内多発癌は口腔内の複数の場所に同時性、異時性に発生するため、その治療に苦慮することが多い。

今回、われわれは当科で治療を行った口腔内多発癌の臨床的特徴を明らかにする目的で検討を行ったので報告する。

対 象 と 方 法

1984年1月から2011年12月までの27年間に当科で治療を行った口腔扁平上皮癌一次症例373例中、口腔内多発癌と診断した22例（5.9%）を対象とした。口腔内多発癌の定義は、口腔内に原発性の癌が2個以上発生したもので（1）Union for International Cancer Control (UICC) 分類による部位が異なる。（2）同名部位では反対側に認められる。（3）同側性の場合、2つの病巣間に連続性がなく、臨床的に1.5cm以上離れている。（4）病理組織学的に各々が癌であることが確認されているもの、とした¹⁾。また、1年未満の期間に診断された癌を同時性癌、1年以上の期間に診断された癌を異時性癌、同時性と異時性がともにある場合は同・異時性癌とした¹⁾。

結 果

1) 性別および年齢

性別は男性9例、女性13例であった。初診時の年齢は24から84歳で平均60.5歳であった。

2) 発生時期ならびに発生数

同時性癌は3例、異時性癌は10例、同・異時性癌は9例であった。多発癌の発生数は二重癌が10例、三重癌が5例、四重癌が5例、五重癌が2例であり、総病巣数は65病巣であった（表1）。なお、他臓器との重複癌が6例にみられ、中咽頭癌が2例、口唇癌が2例、食道癌、乳癌、大腸癌が各1例であった。

表1 多発癌の発生数

症例数（病巣数）	
二重癌	10 (20)
三重癌	5 (15)
四重癌	5 (20)
五重癌	2 (10)
計	22 (65)

3) 発生部位

発生部位別では頬粘膜が18病巣、下顎歯肉が16病巣、舌が13病巣、上顎歯肉が13病巣、硬口蓋が4病巣、口底が1病巣であった(表2)。

表2 発生部位

	病巣数
頬粘膜	18
下顎歯肉	16
舌	13
上顎歯肉	13
硬口蓋	4
口底	1

4) T分類

T分類別では第1癌では、T1・T2が31病巣、T3・T4が8病巣であった。第2癌では、T1・T2が16病巣、T3・T4が6病巣、第3癌ではT1・T2が4病巣、T3・T4はみられなかった(表3)。いずれにおいてもT1・T2の占める割合が多かった。

表3 T 分類

	第1癌*	第2癌*	第3癌
T1	18	9	2
T2	13	7	2
T3	4	4	
T4	4	2	

*同時性癌を含む

5) 第2癌以降で癌に先行してみられた粘膜病変

第2癌以降で見られた26病巣中、癌に先行して9病巣に白板病変、3病巣にびらん性病変がみられ、全体の約46%に何らかの粘膜病変がみられた(表4)。

表4 第2癌以降に見られた先行粘膜病変

白板病変	9
びらん性病変	2
なし	14

6) 続発癌の発症までの期間

第1癌から第2癌までの発生間隔は12か月から257か月で平均80.6か月、第2癌から第3癌までの発生間隔は17か月から179か月で平均82.5か月であった(図1)。

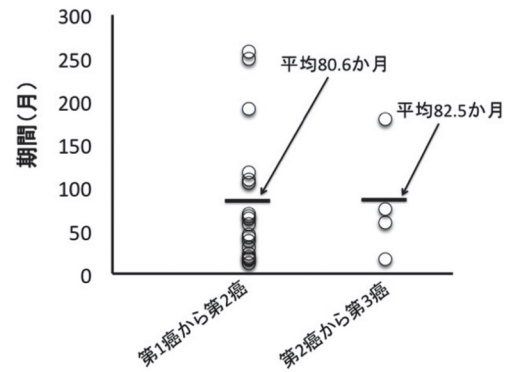


図1 発生間隔

7) 治療法

同時性癌に対しては3例全例に手術を主体とした治療を行った、このうち手術単独が2例、術前化学放射線同時併用治療が1例に行われていた。異時性癌の第1癌に対しては、10例全例に手術を主体とした治療を行い、手術単独が8例、術前放射線治療が1例、術前化学放射線同時併用治療が1例に行われていた。第2癌については手術単独が8例、術前化学放射線同時併用治療が1例、術後放射線治療が1例に行われていた。第3癌に対しては、術後放射線治療が1例、患者自身の希望により治療が行われなかったのが1例であった。同・異時性癌の第1癌の治療に対しては、手術単独が6例、放射線治療が1例(外照射施行後¹³⁷Cs針による組織内照射)、手術と放射線治療を併用したのが1例、手術と化学療法を併用したのが1例であった。第2癌については手術単独が8例、術後放射線治療が1例に行われていた。第3癌については、手術単独が2例に行われていた(表5)。

表5 治療法

	第1癌	第2癌	第3癌
S	16	16	2
R(C)+S	2	1	
R+S	1		
S+R		2	1
R	1		
S&R	1		
S&C	1		
なし			1

S:手術 R(C)+S:術前化学放射線同時併用治療+手術
R+S:術前放射線治療+手術 S+R:手術+術後放射線治療 R:放射線治療
S&R:手術と放射線治療 S&C:手術と化学療法

8) 局所再発

局所再発は65病巣中33病巣(50.7%)に見られた。このうち手術が行われず病理組織学的評価のできなかった2病巣を除いた31病巣で腫瘍切除断端の病理組織像を確認したところ、19病巣(61.3%)に異形上皮が見られた。

9) リンパ節転移

第1癌治療時にリンパ節転移を認めたのが4例、第2癌以降の治療時にリンパ節転移を認めたのが3例、後発転移が見られたのが6例で、22例中13例（59.1%）にリンパ節転移がみられた。

10) 転帰

転帰は、担癌を含めて生存（担癌1例を含む）が7例、原発巣死が10例、頸部転移死が1例、遠隔転移死が1例、他癌死1例、他因死1例、追跡不能1例であった（表6）。病因特異的5年累積生存率は81.8%で、10年累積生存率は50.3%であった（図2）。

表6 転 帰

無病生存	6
担癌生存	1
原発巣死	10
頸部転移死	1
遠隔転移死	1
他癌死	1
他因死	1
追跡不能	1

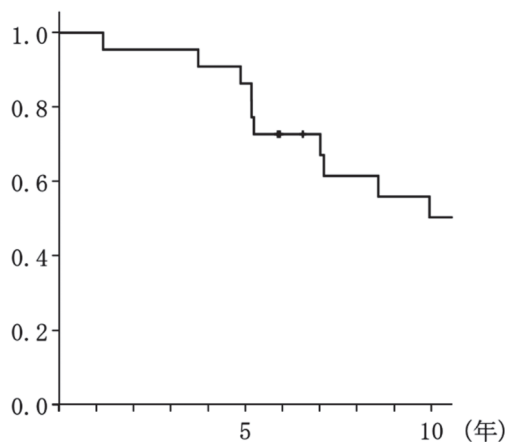


図2 病因特異的累積生存率

考 察

口腔内多発癌は診断、治療成績の向上、高齢化現象などの要因により、観察される機会が多くなってきた。口腔内多発癌の発生頻度は1.4～10.1%と報告されており^{2, 3)}、今回の検討では全体の5.9%であった。当科の口腔扁平上皮癌一次症例の中には観察期間の短い症例や追跡不能症例も含まれていることから、発生頻度に関しては若干増える可能性はあるが、諸家の報告と同様の傾向であった。口腔癌の治療を行う上で、口腔内多発癌が発症する可能性がある

ことを十分認識しながら診断や治療に当たる必要があると考えられた。

第1癌から第2癌発症までの期間は平均80.6か月で、第2癌から第3癌発症までの期間は平均82.5か月であり、いずれも長期間経過して発症する傾向にあった。第2癌発症までの期間については、平均3年8か月³⁾と比較的短い報告もあるが、先行癌の治療期間とされる5年以降に第2癌の発症をみたとの報告が多く^{2, 4, 5)}、自験例では後者と同様の結果であった。いずれにしても、たとえ治療期間が経過しても、多発癌が発症する可能性があることを念頭に置きながら、長期間にわたり経過観察をしていくことが重要であると考えられた。

腫瘍の大きさからすると、口腔内多発癌は比較的早期癌が多く、発育様式も表在性の発育様式をとるものが多いとされ^{4, 6)}、特に第2癌以降はその傾向が強い^{4, 7)}。今回の検討では第1癌では、T1・T2が40病巣中32病巣（80.0%）、第2癌では、T1・T2が22病巣中16病巣（72.7%）、第3癌ではT1・T2が4病巣中4病巣（100%）で、おおむね諸家の報告通りであった。リンパ節転移に関しては22例中12例（57.1%）に見られた。口腔内多発癌では、第2、第3癌の発生や再発の多さを考えるとリンパ節転移に関しても厳重に経過観察を行う必要があると思われる。

治療に関しては、基本的には手術を主体とした治療を行っていた。当科の治療方針として、T1またはT2症例には手術単独で治療を行い、T3、T4またはstage III、IV症例に対しては術前放射線または術前化学放射線同時併用治療を行っている。放射線治療に関しては、第一選択にすることによって、その後の治療の選択範囲を狭めたくないことから、単独での治療は積極的に行っていない。同・異時性癌の第1癌の治療で、放射線治療ならびに手術と併用して他の治療を行った症例を3例認めた。これらはいずれも同時性多発癌の症例であった。放射線治療を行った1例は同時性四重癌の症例で、両側頬粘膜、舌、硬口蓋に表在性で広範囲に病変が見られたものであった。また手術と放射線治療を併用した1例は同時性三重癌の症例で、頬粘膜（下唇粘膜）に対して電子線により治療が行われた。手術と化学療法を併用した1例は同時性三重癌の症例で、手術に先立ち補助療法としてテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウムを使用したところ上顎歯肉の病変が縮小したため手術を行わなかったものであった。このように同時性多発癌の場合、個々の病変が小さく、発生数も少なければ根治的切除が可能であるが、発生数が多い場合は腫瘍の性状やその進展範囲によっては、術後の機能障害を考慮すると根治的手術を行うことが困難となり、放射線治療または化学療法等を併用した治療をとらざるを得なくなる。

今回の検討では、第2癌以降に発生した癌のうち、約46%に何らかの粘膜病変がみられた。諸家の報告にもあるように、口腔内多発癌には白板症、紅斑症、扁平苔癬などの

前癌病変を伴う事が多い^{4, 5, 7)}。また、口腔内多発癌は再発が多く、当科の検討でも50.7%に局所再発を認め、その腫瘍切除断端には61.3%に異形上皮が見られた。このように、腫瘍周囲の粘膜には前癌病変が存在し、様々な発癌因子にさらされ癌化していくことはSlaughterらの提唱するField cancerizationの概念に合致する⁸⁾。川辺らは口腔内多発癌においては口腔粘膜の白板症が発症の危険因子となっており、口腔内多発癌の予防には積極的な除去が必要と述べている¹⁰⁾。ことから、第2癌以降の治療の際には前癌病変についても積極的な治療を行っていく必要があると思われる。

口腔内多発癌では、各々の病変が小さくても繰り返し発症する病変、高い再発率のため治療回数の増加と治療期間の長期化が、口腔機能やQOLを著しく低下させている。また、病因特異的5年累積生存率は81.8%で比較的良好に思われるが、10年累積生存率は50.3%と著しく低下しており、22例中12例(54.5%)が原病死していることを考えると、口腔内多発癌は必ずしも予後が良好とはいえない。今回の検討において先行癌の治療期間とされる5年以降にも第2癌の発症をみることから、口腔内多発癌は長期にわたる経過観察が必要であり、経過観察期間中には第2癌、第3癌発生の予測を怠ることがないように心掛けることが重要である。さらに、多発癌の背景因子として喫煙や飲酒⁹⁾、白板症や紅斑症などの粘膜病変の存在^{10, 11)}、菌列不正、不良補綴物、歯周病などの慢性的な刺激^{12, 13)}が関与していることが明らかにされている。これらの外因性発癌因子を除去し、より良い口腔内環境を維持することで、できるだけ多発癌の発症を抑制させる様な予防策も念頭において治療を行っていく必要があると思われる。

結 論

1984年1月から2011年12月までの27年間に当科で治療を行った口腔内多発癌について臨床的に検討を行い、以下の結果を得た。

- 1, 当科で治療を行った口腔扁平上皮癌一次症例373例中22例(5.9%)に口腔内多発癌の発生を認めた。
- 2, 発生時期は同時性癌3例、異時性癌10例、同・異時性癌9例であった。
- 3, 発生部位別では頬粘膜、下顎歯肉、舌、上顎歯肉が多かった。
- 4, T分類別ではT1・T2の占める割合が多かった。
- 5, 発症までの期間は、第1癌から第2癌までは平均80.6か月、第2癌から第3癌までは平均82.5か月であった。
- 6, 治療に関しては手術を主体とした治療が多かった。
- 7, 全体の約46%に何らかの粘膜病変がみられた。
- 8, 局所再発が50.7%, リンパ節転移は59.1%にみられ、いずれも高頻度にみられた。
- 9, 病因特異的5年累積生存率は81.8%で、10年累積生存

率は50.3%で、5年以降に低下する傾向が見られた。

本論文の要旨は第36回日本頭頸部癌学会(2012年6月、島根)において発表した。

参 考 文 献

- 1) 日本口腔腫瘍学会／編：口腔癌取り扱い規約. 35, 金原出版, 東京, 2010.
- 2) 佐藤孝幸, 鎌田信悦, 川端一嘉, 苦瓜知彦, 三谷浩樹, 吉本世一, 米川博之, 三浦弘規, 別府 武, 柳澤昭夫, 保喜克文：口腔内多重癌の治療法に関する検討. 頭頸部腫瘍, 29 : 581-586, 2003.
- 3) 塩谷健一, 岡部貞夫, 松本清弘, 遠藤 剛, 松本繁男, 出雲俊之, 桐田忠昭, 天笠光雄：口腔内多発癌の臨床的検討. 口腔腫瘍, 4 : 257-263, 1992.
- 4) 山下佳雄, 式守道夫, 後藤昌昭：異時性口腔多発癌10例の臨床的検討. 口腔腫瘍, 17 : 137-142, 2005.
- 5) 大内 治, 福田喜安, 八木正篤, 奈良栄介, 大屋高德, 工藤啓吾：口腔多発癌4例の臨床経過に関する検討. 日口外誌, 40 : 762-769, 1994.
- 6) 福田雅幸, 松田耕策, 宋 時澤, 伊藤正健, 佐藤 敦, 飯野光喜, 山口 泰, 越後成志, 手島貞一：口腔粘膜多発癌6症例の検討. 日口外誌, 37 : 642-654, 1991.
- 7) 島本裕彰, 小村 健, 原田浩之：口腔多発扁平上皮癌症例の臨床的検討. 頭頸部癌, 38 : 1-5, 2012.
- 8) Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. : Field cancerization in oral stratified squamous epithelium ; clinical implications of multicentric origin. Cancer 6 : 963-968, 1953.
- 9) Takezaki T, Hirose K, Inoue M, Hamajima N, Kuroishi T, Nakamura S, Koshikawa T, Matsuura H, Tajima K. : Tobacco, alcohol and dietary factors associated with the risk of oral cancer among Japanese. Jpn J Cancer Res 87 : 555-562, 1996.
- 10) 川辺良一, 大村 進, 斎藤友克, 小林園生, 青木伸二郎, 藤田浄秀：口腔多発癌の背景因子に関する検討. 日口外誌, 45 : 421-426, 1999.
- 11) 本間義郎, 木下鞠彦, 井上 聡, 河原健司, 水沼秀之, 水谷成孝, 土肥雅彦, 久保田英朗, 小園 知：口腔粘膜多発癌の臨床病理学的特徴と背景因子：—12症例36病巣の検討—。口腔腫瘍, 11 : 151-160, 1999.
- 12) Piemonte ED, Lazos JP, Brunotto M. : Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. J Oral Pathol Med 39 : 513-517, 2010.
- 13) Javed F, Warnakulasuriya S. : Is there a relationship between periodontal disease and oral cancer? A systematic review of currently available evidence. Crit Rev Oncol Hematol 97 : 197-205, 2016.

ORIGINAL

Clinical study of multiple primary oral cancer

Yuichi Ashikaga, Kazuyo Kuribayashi, Yoichi Ohiro, Mitsunobu Ono and Kanchu Tei

ABSTRACT : In this study 22 patients with multiple primary oral cancers (out of 373 oral squamous cell carcinoma) were observed. These patients were treated at Oral Surgery of Hokkaido University Hospital from 1984 to 2011. 3 synchronous, 10 metachronous and 9 synchro-metachronous carcinomas were observed. The buccal mucosa, lower gingiva, tongue, upper gingiva were seen frequently. The mean interval between the first and the second carcinomas was 80.6 months, while that between the second and third carcinomas was 82.5 months.

Surgical treatment was performed for most cases. Local recurrence rate was 50.7% and cervical lymph node metastasis rate was 59.1%. The 5-year and the 10-year disease-specific cumulative survival rate were 81.8% and 50.3%, respectively. The long developmental period, high local recurrence and regional metastasis indicate the necessity of a long term follow-up and maintenance of good oral environment to inhibit tumor pathogenesis.

Key Words : Oral cancer, Squamous cell carcinoma, Multiple primary cancer