

多発性口腔癌の2症例

国司 政則, 吉賀 浩二, 津村 政則
大島 和彦, 中條 哲子, 高田 和彰

Two cases of oral multiple primary cancer

Masanori Kunishi, Koji Yoshiga, Masanori Tsumura, Kazuhiko Ohshima,
Tetsuko Nakajo and Kazuaki Takada

(平成7年1月31日受付)

緒 言

重複癌は, 1889年 Billroth¹⁾ によって初めて報告されて以来, 多くの報告がされている。近年, 悪性腫瘍に対する治療成績が向上し一次癌の制御がある程度可能になり, 長期生存者が増加するに伴い, 口腔内においても異時性の多発癌が増加傾向にある。

今回, 我々は3次および4次癌まで出現した異時性の多発性口腔癌の2症例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

<症例1>

患 者: 68歳 女性。

初診日: 昭和57年1月13日。

主 訴: 右側下歯肉の腫瘍形成。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 昭和22年より高血圧症。喫煙, 飲酒の嗜好なし。

現病歴: 昭和56年11月下旬より右側下歯肉に腫瘍形成を認めるも放置。腫瘍は増大傾向を示したため昭和57年1月12日, 某歯科受診し, 紹介により当科初診した。

現 症: 体格中等度瘦型, 顔面異常所見なし。

口腔内所見: 2 相当歯肉から右側臼後部にかけて, 外側は頬粘膜, 内側は口底部に及ぶ径約 4.5×3



図1 症例1の初診時口腔内写真。

×2.5 cm 大の腫瘍形成を認めた。表面は粗造で白色乳頭状であった。

X線所見: 右側下顎臼歯部に下歯槽管に及ぶ骨吸収像が認められた。

診断: 右側下歯肉癌 (T₄N₀M₀) 疣贅癌

処置及び経過: 5-fluorouracil (5-FU) 1250 mg 静注と⁶⁰Co 外照射 30 Gy の同時併用療法後, 同年3月5日右側保存的頸部郭清術, 下顎骨区域切除による腫瘍切除術施行した。

2次癌は昭和59年2月に左側臼後部に径約5 mm 大の有茎性の腫瘍が認められ, 左側頬粘膜 (T₁N₀M₀), 疣贅癌の診断下¹⁹⁸Au-grain による組織内照射 (5 mCi×7本) を行い腫瘍は消失した。その後, 定期検診に来院せず。3年後の昭和62年5月再診時, 左側臼後部から頬粘膜に径約1.5 cm 大の潰瘍を伴った径約2.1 cm 大の腫瘍形成を認めた。左側頬粘膜再発癌 (高分化型扁平上皮癌) の診断下, ⁶⁰Co 外

広島大学歯学部口腔外科学第一講座 (主任: 高田和彰) 本論文の要旨は, 第39回日本口腔外科学会中国・四国地方会 (平成3年11月) において発表した。

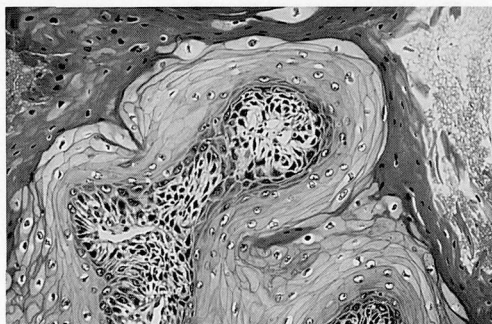


図2 症例1の一次癌の病理組織像。
(右側下顎歯肉部 H-E 染色 ×100)

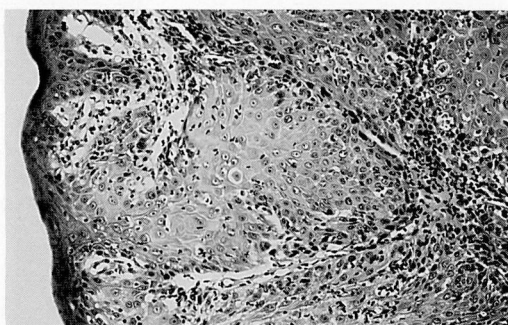


図3 症例1の二次癌の病理組織像。
(左側臼後三角部 H-E 染色 ×100)

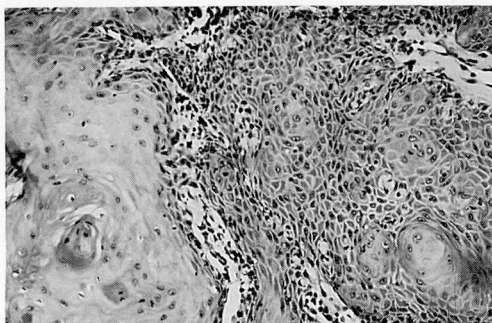





図4 症例1の三次癌の病理組織像。
(左側舌根部 H-E 染色 ×100)

照射 30 Gy を施行し、同年 7 月 3 日左側下顎骨辺縁切除による腫瘍切除術を施行した。

3 次癌は昭和 63 年 6 月、左側舌背から舌縁にかけ径約 3×2.5 cm 大の腫瘍形成として認められた。左側舌癌 (T₂N₀M₀)、高分化型扁平上皮癌の診断下 ¹⁹²Ir 組織内照射 63 Gy 行ない、外来にて経過観察していたが平成 2 年 3 月同部に再発を認めたため、4 月 11 日 CO₂ レーザーにて腫瘍減量術施行後 ¹⁹²Ir 組織内照射 44.55 Gy を行なった。

表 1 症例 1 の経過

	年 月	部 位	TN分類	病理組織	治療法
一 次 癌	昭和57年 1月	 右側下顎歯肉	T ₄ N ₀	疣贅癌	C+R+O
二 次 癌	昭和59年 2月	 左側頬粘膜	T ₁ N ₀	疣贅癌	R+O
三 次 癌	昭和63年 6月	 左側舌	T ₂ N ₀	高分化型 扁平上皮癌	C+R+O

C：化学療法 R：放射線療法 O：外科療法

<症例 2>

患 者：58歳 男性。

初診日：昭和58年9月19日。

主 訴：右側口底部の潰瘍形成。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：昭和56年に潰瘍性大腸炎。喫煙、飲酒の嗜好なし。

現病歴：昭和58年8月頃より右側口底部に潰瘍形成および刺激物による疼痛を自覚したため、同年9月8日某歯科受診し紹介により当科初診した。

現 症：体格中等度瘦型、顔面異常所見なし。

口腔内所見：6|相当口底部に周囲約 4 mm 幅の硬結を伴う径約 5 mm 大の潰瘍形成を認めた。



図5 症例2の初診時口腔内写真。

X線所見：右側下顎臼歯部の舌側皮質骨の吸収が軽度認められた。

診断：右側口底癌 (T₁N₀M₀) 高分化型扁平上皮癌
処置及び経過：⁶⁰Co 外照射 30 Gy, ²²⁶Ra 組織内

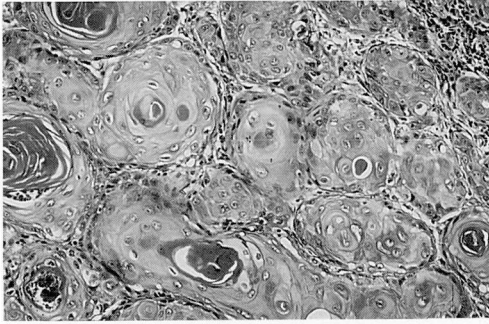


図6 症例2 一次癌の病理組織像。
(右側口底部 H-E 染色 ×100)

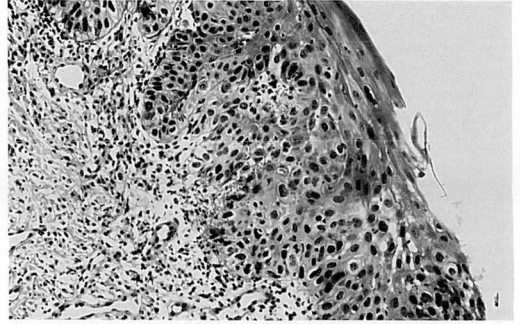


図8 症例2 の三次癌の病理組織像。
(左側舌下面部 H-E 染色 ×100)

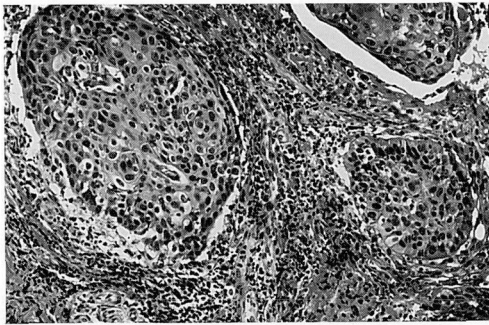


図7 症例2 の二次癌の病理組織像。
(右側上顎歯肉部 H-E 染色 ×100)

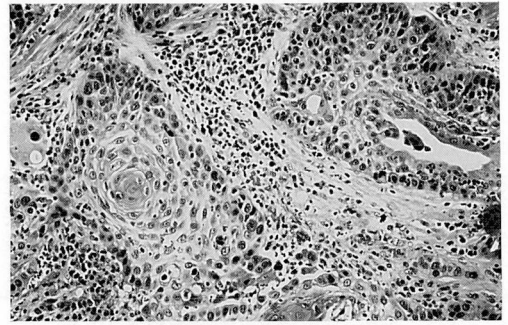


図9 症例2 の四次癌の病理組織像。
(右側舌根部 H-E 染色 ×100)

照射 50 Gy を行い経過観察していたが、1 次治療後 3 ヶ月にて原発遠心に糜爛形成を伴う腫瘍再発を認め、⁶⁰Co 組織内照射 71 Gy 施行した。その更に 5 ヶ月後同部の硬結の増大を認めたため、peplomycin (PEP) 25 mg を投与し、昭和59年 8 月 3 日右側保存的頸部郭清術、口底部腫瘍切除術、および下顎骨辺縁切除術を施行した。

2 次癌は平成 1 年 1 月に7]部歯肉に径約 3×5 mm 大の糜爛形成として認められた。右側上顎歯肉癌 (T₁N₀M₀)、高分化型扁平上皮癌の診断下、cisplatin 80 mg を投与後、同年 2 月 8 日右側上顎骨部分切除による腫瘍切除術を施行した。

3 次癌は平成 1 年 2 月に左側舌下面に径約 1.5 cm 大の潰瘍形成として認められ、左側舌癌 (TisN₀M₀) の診断下、同年 5 月 10 日左側舌部分切除術を施行した。

4 次癌は平成 3 年 3 月右側舌根部に長さ 10 mm 大の亀裂状の潰瘍として認められた、右側舌癌 (T₂N₀M₀)、高分化型扁平上皮癌の診断下、同年 3 月 22 日、右側舌 1/3 切除術、右側下顎骨区域切除術、大胸筋皮弁による即時再建術を施行した。

表 2 症例 2 の経過

	年月	部位	TN分類	病理組織	治療法
一 次 癌	昭和58年 9月	 右側口底	T ₁ N ₀	高分化型 扁平上皮癌	C + R + O
二 次 癌	平成1年 1月	 右側上顎歯肉	T ₁ N ₀	高分化型 扁平上皮癌	C + O
三 次 癌	平成1年 2月	 左側舌	TisN ₀	上皮内癌	O
四 次 癌	平成3年 3月	 右側舌	T ₂ N ₀	高分化型 扁平上皮癌	O

C : 化学療法 R : 放射線療法 O : 外科療法

その4ヶ月後、左側上内深頸リンパ節に転移が認められたため、同年7月3日左側全頸部郭清術を施行した。

考 察

重複癌は1889年に Billroth¹⁾ が初めて定義したが、1932年 Warren & Gates²⁾ がその定義が厳しすぎるとして、その診断基準を1)各腫瘍のそれぞれが一定の悪性像を有し、2)お互いの腫瘍が離れていて、3)一方が他方の転移である可能性が除外されるものと定義し、現在広く用いられている。

また彼らは、統計学的な検索の後、重複癌の発生率は癌症例の1.84%と計算したのに対し、実際の彼らの調査では3.7%の発生率であったと報告している。そして重複癌の発生は腫瘍の重複が全く偶然に発生すると考えた場合の予想値より高い発生率を示す事を明らかにした。これは癌に対する素質、感受性また悪性化への変化を促進するいくつかの因子の働きが要因ではないかとしている。重複癌の発生頻度は、1960年代の報告では参木ら³⁾ は(5/9865例)0.05%、北畠ら⁴⁾ は(10/1697例)0.59%であるのに対し、1980年代の報告では松垣ら⁵⁾ は(86/3040例)2.83%、村瀬ら⁶⁾ は(94/5085例)1.85%であり増加傾向を示す報告が多い。一方、頭頸部領域では1980年代の報告では喜多ら⁷⁾ は(66/947例)6.97%、渋谷ら⁸⁾ は(146/2533例)5.76%と報告しており全部位の統計よりも発生頻度が高いとされている。

重複癌と多発癌の区別は、日山ら⁹⁾ は MacLennan¹⁰⁾ の判定基準および SEER 計画の基準¹¹⁾ を参照して、2つ以上の腫瘍が存在し、しかもそれぞれが原発と考えられる場合、1)異なる部位であれば同じ組織型でも重複癌とする、2)同じ部位では組織型が異なる場合に重複癌とし、組織型が同じ場合は多発癌とする、3)3ヶ月以上診断の間隔があるとき異時性とする、4)対称臓器での発生は重複癌として取り扱うと定義している。

また1991年 WHO¹²⁾ では、Multifocal Tumor は、同一組織、部位に発生し他部位の原発癌と連続性がないもの、Multicentric Tumor は、原発腫瘍がそれぞれ全く異なるリンパ流、血行の組織に発生したものと定義している。

発生間隔は、Moertel ら¹³⁾ は6ヶ月以内に2次癌の発生を見たものはいわゆる同時性であるとし、これらを除いたいわゆる異時性のものの平均発生間隔は6.9年であったとしている。しかし、北畠ら⁴⁾、谷村ら¹⁴⁾ は1年未満を同時性であるとしている。

今回報告した2症例は、各腫瘍が一定の悪性像を有している事、いずれも各腫瘍間に正常組織が存在して

いる事、また口腔粘膜を構成する上皮は組織学的に重層扁平上皮よりなる類似性をもっているため口腔内を1つの部位と考え¹⁵⁾、症例2の3次癌を除いて腫瘍発現まで1年以上の間隔が開いている事などの理由から異時性の多発性口腔癌と考えた。

重複癌、多発癌の発生誘因としては内因性因子として遺伝的因子、体質的因子があげられ、外因性因子として喫煙、飲酒、食習慣による化学的刺激、不良補綴物、歯列不正による慢性機械的刺激、放射線誘発、化学療法による免疫能の低下などの因子が考えられている¹⁶⁾。

また Moertel ら¹³⁾ は、同一臓器内に複数の癌が認められるのは、同一系統の組織に均等に発癌作用が加わり、多中心性に発現したものではないかと推論し、これを多中心性発癌 (Multicentric lesion) と述べている。

今回の2症例では遺伝的因子、喫煙、飲酒の嗜好はない。しかし症例2の4次癌は151 Gyの照射を受けており、腫瘍の発生が照射後7年経過しており、病理組織診断は1次癌と同じ扁平上皮癌で、しかも発生部位が異なるため、酒井らの放射線誘発癌の確信度分類¹⁷⁾ では確信度Bと考えられ放射線誘発癌の可能性は否定できない。

また、免疫能については PPD 検査にて症例1は一次癌治療終了後より陰性で免疫能の低下が疑われたが、症例2では疑陽性から弱陽性で免疫能の低下は認められなかった。

悪性腫瘍の治療率向上に伴う長期生存者に対する2次、3次癌の発生率は初発癌の発生率より統計的有意差をもって高く、2次、3次癌の発生予防を十分に配慮した悪性腫瘍に対する一次治療および綿密な経過観察が必要と考える。

結 語

多発性口腔癌と思われる2症例を経験し治療経過に若干の文献的考察を加えて報告した。

これらの検討は、多発癌の臨床病態を明かにし、治療方法の確立の一助となるものと考え、今後症例を重ね検討する予定である。

引 用 文 献

- 1) Billroth, T.: Die allgemeine chirurgische und Therapie in 51 Vorlesungen, ein Handbuch für Studierende und Ärzte. Aufl. G. Reimer, Berlin, 980-987, 1889.
- 2) 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.
- 3) 参木綿司, 宮川弘彬, 前田豊吉, 山口耕作: 重複癌. 癌の臨床 **9**, 289-295, 1963.
 - 4) 北畠 隆, 金子昌生, 木戸長一郎, 千原 勤, 牛島 宥: 重複悪性腫瘍の発現頻度に関して一症例報告並びに統計的考察一. 癌の臨床 **6**, 337-345, 1960.
 - 5) 桧垣健二, 西山宜孝, 吉井淳哲, 黒瀬匡雄, 松岡順治, 藤岡英雄, 黒瀬康平, 柏原登爾, 桑田康典: 当院における重複癌の統計的考察. 癌の臨床 **29**, 381-388, 1983.
 - 6) 村瀬邦彦, 下川 功, 林田正文, 松尾 武, 池田高良: 長崎市における重複癌の疫学像. 癌の臨床 **30**, 871-879, 1984.
 - 7) 喜多みどり, 大川智彦, 後藤真喜子, 渡辺紀子, 関口建次, 池田道雄, 石井哲夫: 頭頸部悪性腫瘍における重複癌症例の検討. 臨放 **29**, 289-294, 1983.
 - 8) 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.
 - 9) 日山興彦, 花井 彩, 藤本伊三郎, 佐藤武男, 宮原 裕, 井上俊彦: 重複がんの疫学—その把握とがん登録—. 癌の臨床 **30**, 1499-1506, 1984.
 - 10) MacLennan, R., C. Muir, R. Steinitz and A. Winkler: Cancer registration and its techniques. *IARC Scientific Publications No. 21*, 53-56 IARC, Lyon, 1983.
 - 11) 花井 彩: 重複がんの判定基準の作成に関する覚え書. 福岡誠吾編. 厚生省がん研究助成金「がん登録による環境要因の検討と治療との相関に関する研究」昭和56年度. 報告書, 167-176, 同班, 昭和57年.
 - 12) O.M. Jensen, D.M. Parkin, R. MacLennan, C.S. Muir and R.G. Skeet: Cancer Registration; Principles and Methods. *IARC Scientific Publications No. 95*, 78-79 IARC, Lyon, 1991.
 - 13) Moertel, C. G., Dockerty, M.B. and Baggenstoss, A.H.: Multiple primary malignant neoplasms. *Cancer* **14**, 238-248, 1961.
 - 14) 谷村繁雄, 米山武志, 末舛恵一: 重複癌の診断, 治療及び予後. 日癌治誌 **17**, 2001-2007, 1982.
 - 15) 福田雅幸, 松田耕策, 宋 時澤, 伊東正健, 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.
 - 16) 奥田 孝, 市原秀記, 奥村康明, 安岡 忠, 高木宣雄, 渡辺二三雄, 奥富 直, 立松憲親, 岡伸光: 異時性重複癌を伴った口腔内多発癌—当科における重複癌の検討—口科誌 **37**, 451-459, 1988.
 - 17) 酒井邦夫, 日向 浩, 北村達夫, 椎名 真, 稲越英機, 斉藤明, 小田野幾雄, 高橋正康: 放射線治療後の発がんに関する全国調査成績. 日医放誌 **41**, 24-32, 1981.