

Title	高齢口腔扁平上皮癌患者における上部消化管癌の重複に関する検討
Author(s)	伊川, 裕明
Journal	歯科学報, 112(6): 709-713
URL	http://hdl.handle.net/10130/2982
Right	

解説 (学位論文 解説)

高齢口腔扁平上皮癌患者における 上部消化管癌の重複に関する検討

Upper Gastrointestinal Tract Cancers as Double-cancers in
Elderly Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma



伊川 裕明
Hiroaki Ikawa

放射線医学総合研究所重粒子医科学センター病院 治療課医員
略歴 2007年東京歯科大学歯学部卒業, 2008年東京歯科大学千葉病院臨床研修歯
科医修了, 同年東京歯科大学大学院歯学研究科(オーラルメディスン・口腔外科学
講座)入学, 文部科学省「がんプロフェッショナル養成プラン」による本学に
おける「口腔がん専門医養成コース」を専攻, 2012年東京歯科大学大学院歯学研
究科(オーラルメディスン・口腔外科学講座)修了, 博士(歯学)の学位受領, 2012
年より現職。研究テーマ: 高齢者と口腔がん

キーワード: 症例対象研究, 内視鏡, 口腔癌, 食道癌, 胃癌

Key words: Case-control study, Endoscopy, Oral cancer, Esophageal cancer, Gastric cancer

(2012年6月4日受付, 2012年6月28日受理, 歯科学報 112: 709~713, 2012.)

緒言

口腔に発生する悪性腫瘍は, 全悪性腫瘍の2~3%程度と言われている¹⁾。また, わが国の口腔癌患者は年々増加傾向を示しているという²⁾。それは, わが国の超高齢社会を背景としている。

一方, 患者の高齢化, 癌治療率の向上, 食生活や環境因子での多種発癌物質の暴露によって口腔癌と他臓器の重複癌の報告も増加している。口腔と上部消化管は, 同一発癌環境にあるため, いくつかの領域にまたがって広く発癌する現象(field cancerization)も近年報告されている³⁾。

今後, わが国における高齢癌患者のさらなる増加は十分に予想される。その高齢癌患者の対応に関して, 高齢者の口腔癌治療成績は比較的良好であるとの報告がある^{4,5)}。食道や胃も同様に, 高齢であっても治療すれば若年者同様の予後が期待される⁶⁾。そのため, 高齢者においても悪性腫瘍に対する早期発見は癌治療において重要である。さらに口腔癌の発見とともに上部消化管内視鏡検査(upper gastrointestinal fiberoscopy: 以下, GIF)を行い発見される

消化器癌は比較的早期癌が多い⁷⁾。今回, 今後さらに増加すると予想される, 口腔癌-上部消化管癌併発症例に対応するため, 改めてここ数年の口腔扁平上皮癌(Oral Squamous Cell Carcinoma, 以下, OSCC)患者の上部消化管癌に関する検討を行った。

対象と方法

1. 対象

対象は1996年3月から2008年8月までの12年5ヶ月間に, 市川総合病院歯科・口腔外科(千葉県市川市)を初診来院し, OSCCと診断され, GIFを行った171例を対象とした。なお, 当科初診時およびOSCCと診断を得る前に食道癌・胃癌の診断がついていた症例は除外した。

2. GIFについて

GIFは当院外科医師によって行われた。内視鏡ファイバー(GIF-Q260 OLYMPUS, JAPAN)を口腔より挿入し, 各部位の視診をおこない, 必要に応じて生検を行い, 確定診断を得た。また, OSCCの治療開始時にGIFは行うこととし, 年に一回のGIF

が適宜行われた。

3. 研究方法

研究方法は症例対照研究(hospital-based case control study)とし、評価項目を①性別、②年齢、③喫煙歴、④飲酒歴、⑤OSCC発現部位、⑥TNM分類、⑦Stage分類とした。重複癌の定義として、我々はアメリカ国立癌研究所(National Cancer Institute: NCI)の監視・疫学・遠隔成績(The Surveillance, Epidemiology, and End Results: SEER)プログラムにおける「多重がん判定基準」を改訂して用いた。本研究は「ヘルシンキ宣言」に沿って行った。

4. 解析方法

対照との比較はChi-square testを用いて行い、有意水準を $p < 0.05$ とした。また、性別・年齢・喫煙歴・飲酒歴およびOSCC発現部位のそれぞれに対して、ロジスティック回帰分析(SPSS, version 8 SPSS Institute)を行い、オッズ比、95%信頼区間を算出した。

結果

1. 対象症例と上部消化管癌の重複頻度

OSCC患者に対しGIFを施行した症例の結果をTable 1に示す。今回、対象としたGIF施行OSCC患者は171症例(男性110例、女性61例)、平均年齢は62.2歳であった。GIFによって上部消化管に重複癌を認めた症例数は8症例(男性: 7例、女性: 1例)、平均年齢は72.0歳であった。上部消化管癌発現部位は口腔・食道・胃の3重複癌1症例を含め、食道癌7症例、胃癌2症例であった。食道癌と胃癌を含む上部消化管重複癌は171症例中8例(4.7%)に認められた。

2. 上部消化管重複癌(8症例9部位)の病期

今回の調査で発見された上部消化管癌の進行度は食道癌ではStage 0が5例、Stage Iが2例であり、胃癌ではStage Iが2例と、全例が早期に発見された癌であった。

3. 評価項目に関する統計学的検討

上部消化管に重複癌が発見された症例の年齢は、発見されなかった症例と比較し、胃癌重複症例では

Table 1 Characteristics of patients with oral squamous cell carcinoma.

	Total (n=171)	Controls (n=163)	Cases (n=8)	Secondary cancer location	
				Esophageal cancer	Gastric cancer
Sex					
Male	110	103	7	6	2
Female	61	60	1	1	0
Age (years)					
(Range)	62.2 (26-83)	61.7 (26-83)	72.0 (63-81)	71.7 (63-81)	76.0 (76)
Smoking habits					
Smoker	80	74	6	6	1
Non-smoker	91	89	2	1	1
Drinking habits					
Drinker	104	97	7	6	2
Teetotaler	67	66	1	1	0
Primary cancer location					
Tongue	92	91	1	1	0
Lower gingiva	30	28	2	2	0
Upper gingiva	18	17	1	0	1
Mouth floor	15	12	3	3	1
Buccal	12	12	0	0	0
Soft palate	2	1	1	1	0
Lip	2	2	0	0	0

有意差が認められなかったものの、食道癌重複症例では有意差を認めた(OR=10.454, 95%CI=1.143-95.621)。また、その他の項目(性別, 喫煙歴, 飲酒歴, OSCC 発現部位)では、いずれも有意差を認

めなかった(Table 2)。

TNM分類, Stage分類においても、いずれも有意差を認めなかった(Table 3)。

Table 2 Logistic regression analysis of second primary cancer after oral squamous cell carcinoma by sex, age, smoking habits, drinking habits and site of primary cancer.

	Controls	Esophageal cancer	OR	95%CI	P Value	Gastric cancer	OR	95%CI	P Value
Sex									
Male	103	6	.909	.058-14.220	.946	2			.997
Female	60	1							
Age									
Below 65	87	1	10.454	1.143-95.621	.038	0			.994
65 or 65 above	76	6							
Smoking habits									
Smoker	74	6	5.338	.488-58.383	.170	1			.995
Non-smoker	89	1							
Drinking habits									
Drinker	97	6	2.426	.152-38.740	.531	2			.997
Teetotaler	66	1							
site of primary cancer									
Mouth floor	12	3	4.926	.796-30.468	.086	1			.994
The others	151	4							

Independent variable : sex (male=0, female=1), age (below 65=0, 65 or 65 above=1), smoking habit (non-smoker=0, smoker=1), drinking habit (teetotaler=0, drinker=1), site of primary cancer (the others sites=0, mouth floor=1)
 Dependent variable : esophageal cancer, stomach cancer

Table 3 Number of cases and statistical analysis of UICC TNM classification (χ^2 test).

	Total (n=171)	Controls (n=163)	Cases (n=8)	Esophageal cancer	P Value	Gastric cancer	P Value
T category							
T1	26	25	1	1	.140	0	.483
T2	93	86	7	6		2	
T3	21	21	0	0		0	
T4	31	31	0	0		0	
N category							
N0	115	110	5	4	.276	1	.677
N1	30	29	1	1		1	
N2a	2	2	0	0		0	
N2b	15	14	1	1		0	
N2c	7	7	0	0		0	
N3	2	1	1	1		0	
M category							
M0	171	163	8				
M1	0	0	0				
Stage							
Stage I	25	24	1	1	.996	0	.477
Stage II	71	67	4	3		1	
Stage III	30	29	1	1		1	
Stage IV	45	43	2	2		0	

考 察

日本消化器がん検診学会における平成19年度の報告⁸⁾によると、全国の食道癌検診での発見率は0.02%、胃癌発見率は0.088%である。検診受診者との単純な比較は出来ないが、今回の調査でのOSCC患者の上部消化管癌発見率は4.7%（食道癌発見率4.0%、胃癌発見率1.2%）と高率であった。他の報告ではOSCC患者における上部消化管癌重複の頻度は2.2~10.3%^{3,9)}と報告され、これらの報告から、我々も積極的にOSCC患者にGIFを行ってきた。

近年、field cancerization に関しては多くの報告がある^{6,10)}。口腔粘膜は食道粘膜、胃粘膜と同様の環境にさらされており、物理的および化学的曝露因子の類似が、口腔癌患者に上部消化管癌が重複する要因であると考えられている。すなわち、OSCCのリスクファクターには喫煙、飲酒が挙げられ、これらは同様に上部消化管癌の誘因として考えられている^{11,12)}。今回の調査では重複癌症例の多くに喫煙習慣と飲酒習慣があった一方で、喫煙歴および飲酒歴に有意差は認められなかった。これは、対象であるOSCC患者はすでに喫煙および飲酒のリスクファクターに曝露されていることによるものと考察される。さらに、胃癌は喫煙や飲酒と比較し *helicobacter pylori* の持続感染が発癌に強く影響していることも報告されており¹³⁾、これが胃に比べ食道に重複癌が多く見つかった要因と考える。

評価項目に関する統計学的検討において、いくつかの報告では、OSCC患者の異所性重複癌は年齢では有意差が認められなかったとの報告もあるが、今回我々の結果では高齢者である65歳以上のOSCC患者に食道癌の重複が有意に多かった($p < 0.05$, OR = 10.454, 95%CI = 1.143 - 95.621)。また、OSCC患者にGIFを行った場合、上部消化管の重複癌は早期に見つかる可能性が高いとの報告があり⁷⁾、我々の調査でも同様の結果を得ている。これらのことから、高齢OSCC患者にGIFを行うことは、上部消化管重複癌の早期発見・早期治療に寄与すると考えられる。一方で高齢癌患者の治療意欲は、本人の年齢で大きく左右され、より高齢であれば積極的な検査や治療を希望されない傾向にある。しかし厚

生労働省大臣官房統計調査部人口動態・保健統計課作成の「簡易生命表」¹⁴⁾では、80歳の平均余命は男性8.49歳、女性11.43歳と短くはない。すなわち癌に対する治療態度は高齢患者であっても、早期であればより積極的治療を検討されるべき症例は多いと考える。さらに、今回の研究ではTNM分類およびStage分類に有意差は認められなかった。すなわち、上部消化管癌の発見はOSCCの進行度と相関しないと考えられる。これらのことから、高齢なOSCC患者であっても、OSCCの病期に関わらずGIFを行うことには意義があると考ええる。

文 献

- 1) Kujan O, Glenny AM, Duxbury J, Thakker N, Sloan P: Evaluation of screening strategies for improving oral cancer mortality: a Cochrane systematic review. J Dent Educ, 69: 255~265, 2005.
- 2) Ioka A, Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A: Trends in head and neck cancer incidence in Japan during 1965~1999. Jpn J Clin Oncol, 35: 45~47, 2005.
- 3) 山根源之, 野村武史, 神山 勲, 外木守雄, 井出愛周, 高木多加志, 矢島安朝, 柴原孝彦, 柿沢 卓, 野間弘康, 重松知寛, 大森 泰, 海老原洋子, 下野正基: 頭頸部癌患者の上部消化管内視鏡検査. 口腔腫瘍, 23: 89~95, 1997.
- 4) Soudry E, Preis M, Hod R, Hamzany Y, Hadar T, Bahar G, Sternov Y, Shpitzer T: Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients over 75 years old. Aging Clin Exp Res, 23: 231~235, 2011.
- 5) van der Schroeff MP, Derks W, Hordijk GJ, de Leeuw RJ: The effect of age on survival and quality of life in elderly head and neck cancer patients: a long-term prospective study. Eur Arch Otorhinolaryngol, 264: 415~422, 2006.
- 6) 白川靖博, 猶本良夫, 田辺俊介, 藤原康宏, 櫻間一史, 西川敏雄, 元木崇之, 山辻知樹, 羽井佐実, 田中紀章: 胸部食道癌に重複した頭頸部癌の検討. 外科治療, 99: 205~208, 2008.
- 7) Petit T, Georges C, Jung GM, Borel C, Bronner G, Flesch H, Massard G, Velten M, Haegele P, Schraub S: Systematic esophageal endoscopy screening in patients previously treated for head and neck squamous-cell carcinoma. Ann Oncol, 12: 643~646, 2001.
- 8) 北川晋二, 宮川国久, 宇都宮 尚, 小川眞広, 齋藤洋子, 瀬川昂生, 長田裕典, 藤谷幹浩, 松田 徹: 平成19年度消化器がん検診全国集計 I. 胃がん検診全国集計 II. 大腸がん検診全国集計 III. 食道がん検診および肝胆膵検診全国集計. 日消がん検診誌, 48: 67~90, 2010.
- 9) Shibuya H, Wakita T, Nakagawa T, Fukuda H, Yasumoto M: The relation between an esophageal cancer and associated cancers in adjacent organs. Cancer, 76: 101~105, 1995.
- 10) Chuang SC, Scelo G, Tonita JM, Tamaro S, Jonasson JG, Kliever EV, Hemminki K, Weiderpass E, Pukkala E, Tracey E, Friis S, Pompe-Kirn V, Brewster DH, Martos C, China KS, Boffetta P, Brennan P, Hashibe M: Risk of second primary cancer among patients with head and

- neck cancers : A pooled analysis of 13 cancer registries. *Int J Cancer*, 123 : 2390~2396, 2008.
- 11) Morita M, Kumashiro R, Kubo N, Nakashima Y, Yoshida R, Yoshinaga K, Saeki H, Emi Y, Kakeji Y, Sakaguchi Y, Toh Y, Maehara Y : Alcohol drinking, cigarette smoking, and the development of squamous cell carcinoma of the esophagus : epidemiology, clinical findings, and prevention. *Int J Clin Oncol*, 15 : 126~134, 2010.
- 12) Salaspuro M : Acetaldehyde and gastric cancer. *J Dig Dis*, 12 : 51~59, 2011.
- 13) Helicobacter and Cancer Collaborative Group : Gastric cancer and Helicobacter pylori : a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*, 49 : 347~353, 2001.
- 14) 厚生労働省 大臣官房統計情報部 人口動態・統計課 : 平成20年簡易生命表, 2009.

本論文は、下記学位論文の内容を解説した。
Upper Gastrointestinal Tract Cancers as Double-cancers in Elderly Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma, Ikawa H, Tonogi M, Yamane GY, Yamauchi T, Tanaka T, Sato M, Matsui J, Ando N, Katakura A., *Bull Tokyo Dent Coll*, 53 : 9 - 16 : 2012.

別刷請求先 : 〒263-8555 千葉県稲毛区穴川4-9-1
放射線医学総合研究所重粒子医科学センター病院
伊川裕明