

図 9 Grade 別粗生存率 (N=132)

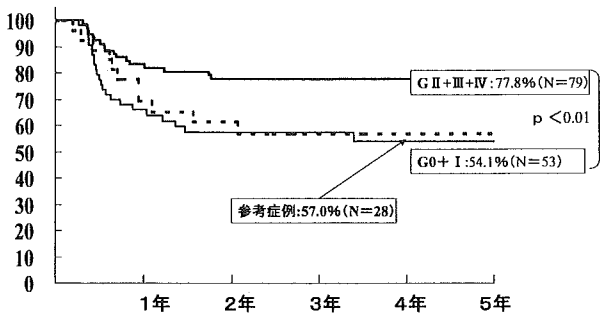


図 10 Grade 別原発巣・頸部制御率 (N=132)

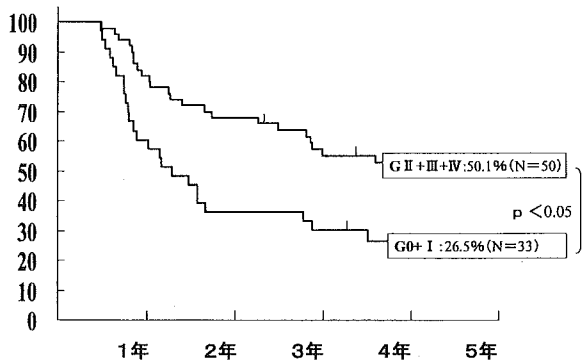


図 12 Grade 別粗生存率 (病理学的リンパ節転移陽性 83 例)

表 4 術前照射効果別の症例分布

	0+ I	II a+ II b+ III+IV	
T	1	0	2
	2	14	29
	3	36	40
	4	3	8
N	0	16	20
	1	23	42
	2	14	16
	3	0	1

p=0.29

p=0.96

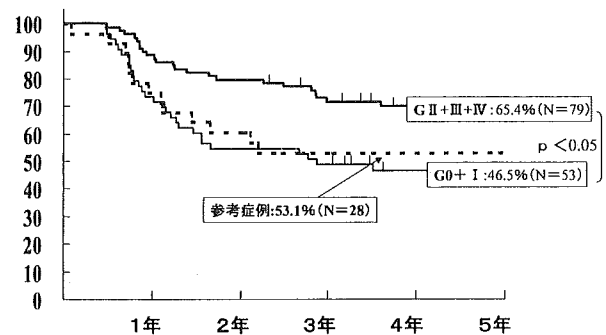


図 11 Grade 別粗生存率 (N=132)

であった。病理学的リンパ節転移陽性例に限って比較しても原発巣・頸部制御率ならびに粗生存率に有意差 (p<0.05) をみとめた (図 12)。さらに pN 2 以上の症例に限っても照射有効・無効群で 5 年粗生存率はそれぞれ 44.3% (N=31), 24.0% (N=25) が得られ、両群の粗生存率に有意差 (p<0.05) をみとめた。

考 察

1. 進行舌癌治療法の変遷

当科では 1946 年から舌癌の治療を行っており、1980 年代初期までは臨床進行度にかかわらず原発巣の治療方法はラジウム小線源が主体であった³⁾。1946 年から 1970 年までの T 3 以上の進行舌癌における 5 年粗生存率は 20.3% (N=137) で思わしくなく、それまでの照射方法を改善し、DP 皮弁を用いた切除再建法を導入し⁴⁾、さらに大胸筋皮弁を用いた手術治療に徐々に移行したことで 1971 年から 1980 年においては 5 年粗生存率 37.0% (N=40) まで向上した。とりわけ 1982 年からの機能保存と治療成績向上の両立を目指した遊離皮弁に

はみとめなかった (T : p=0.29, N : p=0.96, Mann-whitney 検定) (表 4)。照射有効・無効群別原発巣・頸部制御率を示す (図 10)。5 年原発・頸部制御率は照射有効群 : 77.8% (N=79), 照射無効群 : 54.1% (N=53) で両群間の成績に有意差 (p<0.01) をみとめた。参考症例群は 57.0% (N=28) で照射無効群とほぼ同等の成績にとどまった。照射有効・無効群別 5 年粗生存率 (疾患特異的生存率) は照射有効群および照射無効群でそれぞれ 65.4% (74.1%), 46.5% (48.1%) が得られ、両群間に有意差 (p<0.05) をみとめた (図 11)。参考症例群の 5 年粗生存率 (疾患特異的生存率) は 53.1% (53.1%) にとどまり照射無効群とほぼ同等

よる再建術が確立したことはその後の治療を一変させた。かつて進行舌癌に対する小線源を主体とした治療が47% (53/113) を占めていた⁵⁾ものが徐々に減少し、1991年からはわずか4例にとどまり、1994年に放射線管理病棟閉鎖を機会に全例手術に移行した。その結果、T3+T4統合群では5年粗生存率51.6% (N=126) が得られた。

2. 原発巣制御について

原発巣治療の基本方針として小線源治療と手術治療の選択があり、頸部転移をとまわず舌に局限した腫瘍はT3症例でも小線源治療の適応となり得る⁵⁾。かつての当科の症例でもT3:83%の局所制御率が得られ、手術治療成績と同等であった。西尾ら⁶⁾は放射線治療を主体としたT3N0では75%の原発巣制御であったと報告している。ただ、実際にはそのような腫瘍は少なく、大きな切除であっても機能を温存した再建術が確立した現在では手術主体の治療が選択されることに異論はないものと思われる。切除の要点として術前治療で腫瘍の縮小が得られていても、切除範囲は縮小しないこと^{4,7)}、口腔底・歯肉浸潤例では下顎の部分切除を含めて切除安全域を確保すること、舌根浸潤症例では腫瘍近接部位である前口蓋弓、舌扁桃溝は口蓋扁桃を含めて合併切除することが挙げられている⁷⁾。このような切除法を踏襲した結果、T1からT4まで80%程度の5年原発巣制御成績が得られた。これはT3:76~89%、T4:64~80%の報告^{8,9)}と同等で、T分類別の原発巣制御成績に有意差はみとめず初診時の原発巣進展範囲に応じた切除安全域の設定は妥当であると考えられた。一方、T3以上の進行舌癌に対する根治再建手術後では発見時に広範囲再発がほとんどで、再建非施行原発巣切除症例の限局再発や再建術後の限局再発を選んで救済手術を施行しても、結果として救済治療が成功したものは原発巣再発例の19% (6/31)にとどまった事実から、救済し得る症例は限られ、特に中咽頭側壁方向再発、後方・深部再発では原則として手術適応はないものと考えられる。

3. 頸部制御について

舌癌の治療を考える上で原発巣以上に頸部リンパ節転移が重要な予後因子であることは諸家の一致する見解^{4,10~14)}である。当科における手術施行全症例の頸部制御率(2年/5年)は78.4%/77.1%が得られていた。T3、T4症例に限っても頸部再発率は

17.5% (22/126)であり、術前治療未施行T3、T4症例における死因分析から32% (11/34)の頸部再発率との報告¹²⁾や、手術単独T3、T4症例での初回頸部再発は42% (18/43)の報告¹¹⁾に比べ低く抑えられていた。N別頸部再発率ではN1:30%、N2:30%の報告⁹⁾に対し当科の成績はN1:19% (16/83)、N2:35% (19/55)でN2では若干劣るものの、N1では10%以上良好であった。しかし、頸部再発時にはその制御が困難であったことも事実である。当科における典型的な頸部再発例は画像上、皮下にびまん性に浸潤し、再発・正常境界がはっきりせず、ときに頸動脈あるいは深頸筋膜に浸潤を疑わせるものであった。従って二次根治治療が困難な例が大部分を占めており、郭清野内再発例中救済手術を試みたのはわずか4例に過ぎず、結果3例が頸部死し、上頸部再発に対し下顎合併切除を行った1例のみが生存している。郭清野外再発例に関しては11例に救済手術が行われ、生存は2例、3年未満生存1例、3年以上生存後他因死1例であった。7例は早期に原病死(頸部死4、遠隔死3)した。結果頸部再発例のうち二次治療後3年以上制御されたのは10% (4/41例)にとどまった。朝蔭ら⁹⁾はN1、N2一次治療後頸部再発19例中半数をこえる10例、約50%の症例で頸部制御が可能であった述べているが、当科の郭清術後頸部再発制御成績はそれに遠く及ばず、原発巣再発以上に救済治療の難しさを再認識した。なお、進行舌癌における郭清術式の選択と転移部位ならびに補助療法の適応、頸部再発(郭清野内・郭清野外)に関しての手術適応については今後の検討課題である。

4. 制御成績と再発時期について

頸部制御率が諸家の報告^{11,12)}より若干良好であることを反映し、原発巣・頸部制御成績は2年:66.8%、5年:64.7%が得られた。一方、初回遠隔再発は全再発例の28% (25/90)を占めており、T3、T4症例に限っては35% (21/60)となった。これは手術単独T3、T4症例の初回遠隔転移率15%¹¹⁾に比べ2倍以上高く、全制御成績は2年:57.1%、5年:53.6%にとどまったことから頸部制御率が良くても生存率を下げる結果となった。また、初回再発までの期間は全再発90例中、1年まで61例、2年まで82例でほとんどを占め、それ以降の再発は8例と頻度は少なかった。これは他の報告^{8,9)}とも一致し、再発が集中する2年間の局所な

らびに遠隔再発に対する嚴重観察の必要性が示唆された。

5. 生存率について

1980年代の成績^{15,16)}, stage III: 52~56%, stage IV: 22~32%と最近の報告⁹⁾, stage III: 54.6%, stage IV: 34.4%では差はみとめないが、当科における成績を比べてみると、T3症例の55% (49/89)に小線源治療を施行した1971年から1989年の粗生存率はstage III: 51.5% (N=124), stage IV: 22.9% (N=34)⁹⁾であったのに対し、その後治療法を手術主体に変更したことによりstage III (N=123): 65.3%, stage IV (N=69): 38.2%まで向上させることに成功した。T分類別5年粗生存率は、藤井らの報告ではT3: 57%, T4: 27%¹²⁾, 朝蔭らの報告ではT3: 51.6%, T4: 16.8%⁹⁾であるのに対し、我々の症例ではT3: 53.1%, T4: 45.8%が得られ、T3症例ではほぼ同等であったが、T4症例では20%以上良好な成績であった。

一方、N分類別5年粗生存率ではN0: 70.4%, N1: 64.4%, N2: 32.0%が得られ、N0: 66.7~70%, N1: 50~62.5%, N2: 0~25%の報告^{12,17)}と同様、N0, N1症例に対しN2, N3症例の成績は有意差をもって低下していた。林らはT3, T4手術治療例で特にN2bから生存率が下がることから多発リンパ節転移症例の頸部制御の重要性を述べている¹¹⁾。当科でもN2, N3症例の生存率が不良であったが、死因としては頸部に起因するものが突出していることはなく、N2, N3症例における原病死の31% (13/42)が初回遠隔再発死であり、さらにT3+T4・N2, N3に限局すれば48% (13/27)を占めていたことから、多発リンパ節転移症例における生存率に關与する因子として頸部制御と同等に遠隔制御も重要であると考えられた。

6. 術前照射について

当科では原発巣(舌根を含む)を中心に限られた範囲を照射野として選択してきた。無論、顎下部ならびに上深頸部の一部が含まれるが、その目的はあくまで腫瘍の縮小効果であり、残存腫瘍の根絶等を旨とした術後照射の意義とは異なっている。かつてT3症例の半数に小線源治療を施し50%程度の局所制御率を得た経験⁹⁾から、放射線治療の有用性を取り入れつつ手術主体の拡大切除・機能温存再建法

に移行し制御率向上を目指したものである。このような変遷から、当科では進行舌癌に対し原則として術前照射を施してきたが、その補助療法としての効果判定は視診と触診、あるいは画像診断によるものであった。そこで今回は照射効果を組織学的に分類し治療成績と比較することで補助療法としての意義を検討した。

a) 照射効果分類

本稿では大星・下里の分類^{1,2)}を用いて30~40 Gyの術前照射での組織学的効果を報告した。

132例の検討では根治線量の1/2~2/3にあたる照射量でも、照射が有効であれば組織学的に何らかの変化をきたしていた。中には全断面に癌細胞がみとめられないほど照射が有効な症例がある一方、全く組織学的変化をきたさず照射が無効と判断された症例もあった。照射が無効であった場合、仮に10 Gyあるいは20 Gyを追加したとしてもその効果向上は極めて乏しいものと推察され、30~40 Gyの照射量は個々の放射線感受性を判断する線量として妥当であると思われた。また、今後新たな病理学的診断基準が出現することで分類法が異なってくる懸念があるが、少なくとも両極群、すなわち照射効果のみとめないGrade 0+I群が40%程度、著効のGrade III+IV群が10%程度の出現率である事実は将来も普遍的にみとめられるものと考えられる。

b) 照射効果と治療成績について

原発巣・頸部制御率、生存率は概ね照射効果をあらかずGradeに比例しており、Grade 0とGrade II a群では統計学的有意差が得られた。これは術前照射の効果があれば、局所制御率が向上し、結果として生存率にも反映したものと考えられた。さらに照射無効群、照射有効群の二群として再構成しても同様な傾向であり、原発・頸部制御率、粗生存率ともに照射有効群は照射無効群より約20%高い成績が得られ、統計学的有意差($p < 0.05$)もみとめられた。

一方、参考症例群は照射無効群とほぼ同等の成績にとどまった。また、一般的に転移リンパ節陰性症例は予後がよいことから、同陰性例の多寡が成績に影響している可能性を排除するために、病理学的リンパ節転移陽性例のみで症例構成をそろえた照射有効群と照射無効群間でも原発巣・頸部制御率ならびに粗生存率に有意差($p < 0.05$)があり、さらにpN2以上の症例に限っても粗生存率に有意差

($p < 0.05$) をみとめたことから、術前照射による組織学的効果の差は制御率・生存率に関して影響を与える因子である可能性が示唆された。

c) 術前照射の意義

術前照射の意義として、腫瘍の放射線感受性が高ければ縮小が望め、同じ切除範囲でもより大きい切除安全域が得られることである⁷⁾。当科では再建技術が確立していなかった過去における進行舌癌に対する小線源治療を基礎とした治療法の変遷から、40 Gy の外照射の役割をのちに続く手術治療の妨げにはならない程度の補助治療として位置付けてきた。例えば、照射量と範囲の配慮では、50 Gy ないし 60 Gy となると下顎骨壊死の頻度が増加する等、創傷治癒の点で不利である⁹⁾ことから 40 Gy までを原則とし、また照射範囲も広ければ広いほど頸部組織線維化につながり術後の嚥下・咀嚼機能にさまざまな悪影響を及ぼすため、原発巣を含む必要十分な範囲にとどめてきた。近年の手術治療を主体とした進行舌癌の治療成績は、拡大切除・再建術を導入する以前に比べ改善したものの、未だに 5 年生存率は 50% 台にとどまり、何らかの補助治療法の必要性を認識している施設は多いものと推察されるが、実際の選択は各施設ごとの判断に委ねられているのが現状である。例えば放射線補助治療においては術前照射あるいは術後照射の選択に定まった指針はないこと、他方、化学療法においても手術単独治療群と術前化学療法施行群を比較すると、かえって後者の成績が不良であったという報告¹²⁾や、反対に化学療法群が良好との報告¹⁸⁾もあり、その適応についてはさまざまな見解がある。

本稿の組織学的効果判定の結果から扁平上皮舌癌に対する単独術前照射治療の無効例は 40% 程度に及ぶことが示唆された。この群は治療成績も低く無益な補助治療であった可能性があるが、換言すれば 60% の症例では 40 Gy 程度でも放射線治療の効果を享受することが可能であった。林ら¹¹⁾は T3, T4 手術単独症例中初回頸部再発は 42% (18/43) で傍咽頭腔・頭蓋底再発は 33% (6/18) に及ぶため同部への術後照射を推奨しているが、当科における術前照射施行 T3+T4:109 例では初回頸部再発 17% (19/109)、傍咽頭腔・頭蓋底再発は 16% (3/19) と低くおさえられていた。stage III・IV 術前単独照射 132 例での結果でも初回頸部再発は 20% (27/132)、傍咽頭腔・頭蓋底再発は 19% (5/

27) と同様の傾向であり、しかも同部位再発の 80% (4/5) が照射無効例であったことから、舌癌には術前照射が有効な症例が存在し原発巣・頸部制御率を上げていること、郭清野外の傍咽頭腔・頭蓋底部の制御にも寄与している可能性が示唆された。治療成績からは N-stage が上がるにつれて生存率が下がっており、頸部リンパ節転移例が全体の成績を下げていると考えられるが、特に成績の悪い多発転移例において遠隔再発の出現が避けられないとしても、個々の放射線感受性の違いにより予後の差がみとめられたことは術前照射の意義を考える上で興味深い。

d) 術前または術後照射の選択

術後照射の適応については、一般に切除断端に腫瘍細胞の残存がみとめられる、あるいは臨床的に切除安全域が腫瘍に近接している場合や、リンパ節の節外浸潤をみとめ、周囲組織に腫瘍の残存が疑われる場合などが適応と考えられるが、手術後の組織が低酸素状態を呈し癌細胞の放射線感受性が低下すること¹⁹⁾から照射量は 50~60 Gy と術前照射にくらべ多く必要とされ、かつ範囲も大きくならざるを得ない。さらに術後照射を pN2 以上進行舌癌に拡大すれば¹²⁾、適応となるのは当科症例では stage III・IV 症例の約 50% にもあたり、術後予備能力低下の影響から、実際には照射遂行率が下がることが懸念される。補助療法として有効と考えられている術後照射も必要性がある症例に行われなかったり、行われても患者の嚥下機能回復状況から開始時期が遅れば 1~2 年以内の早期に再発する進行舌癌においては不利であろう。一方、術前照射の開始時期は組織検査確定後即時可能で、対象症例も経験上、出血を来たすような深い潰瘍をとまう超進行例以外は概ね可能である。放射線粘膜炎も 30~40 Gy 程度までであれば外来管理で行え、終了後 2~3 週間程度で根治手術に臨めることから、補助療法として系統的に行い得る点では術前照射は術後照射より有利と考えられる。また、創傷治癒の観点からも術後に重大な影響を及ぼすほどではないものと思われた。

術前照射では 40% 程度の症例で照射が無効であるという事実を術後照射にあてはめてみると、従来から行われる 50~60 Gy の術後照射量においてはその放射線感受性の低さをはね返す量とは言い難い。まして頸動脈・深頸部筋等への節外浸潤症例に対しては、原発巣の照射効果が乏しければリンパ節

もまた放射線抵抗性であることが推察される。必要な症例に限って補助療法を行うという点では術前照射より術後照射に妥当性があるように考えられるが、反面、腫瘍の放射線感受性をまったく反映させ得ない以上、照射効果が乏しい例に遭遇する可能性があり、無効な治療をより大きな範囲・照射量で行う危惧はむしろ大きい。然るに、術前照射に比べ術後照射の治療成績が向上する確証はなく、両治療法の優劣、患者の現症、年齢、合併症を鑑み、個々の症例ごとに適切な補助治療法の選択がなされるべきものと考えられた。

ま と め

1981年1月から1999年12月までに手術を主体とした根治治療を行った stage III・IV舌扁平上皮癌症例の治療成績、術前照射の意義を検討した。

1) stage III・IV舌癌の5年粗生存率(疾患特異的生存率)は65.3%(71.8%), 38.2%(40.0%)で両群間に有意差($p < 0.0001$)をみとめた。

2) 5年原発巣制御率は82.0%であり、T分類別ではT1:100%, T2:83.8%, T3:81.7%, T4:77.4%であった。5年頸部制御率は77.1%であり、初回遠隔再発を含めた一次治療後の全制御成績は2年:57.1%, 5年:53.6%であった。

3) T分類別の5年粗生存率はT1:33.3%, T2:64.0%, T3:53.1%, T4:45.8%が得られた。各群間に有意差はみとめなかった。T3+T4統合群(N=126)では51.6%であった。N分類別5年粗生存率はN0:70.4%, N1:64.4%, N2a:50.0%, N2b:40.2%, N2c:12.5%, N3:0%が得られた。N0群とN2統合群($p < 0.0001$), N3群間($p < 0.0001$), N1群とN2統合群($p < 0.0001$), N3群間($p < 0.0001$), N2統合群とN3群間($p < 0.001$)に有意差をみとめた。

4) 術前照射の効果別に132例を分類した。結果、Grade I以下の照射無効群は40%(53/132), Grade II a以上の照射有効群は60%(79/132)の出現率であった。

5年原発・頸部制御率は照射無効群:54.1%, 照射有効群77.8%であり両群間に有意差($p < 0.01$)をみとめた。また、5年粗生存率は照射無効群:46.5%, 照射有効群:65.4%であり両群間に有意差($p < 0.05$)をみとめた。

拡大切除・機能温存再建法が確立され、進行舌癌

に対する成績は向上したが、手術単独治療では限界があり、原発巣・頸部制御成績向上のための補助療法としてとりわけ術前放射線療法の有用性が示唆された。進行舌癌に対する放射線補助療法として術前または術後照射を考えた場合、両治療法の優劣を鑑み、患者の現症、年齢、合併症を十分掌握し、個々の症例ごとに適応を判断すべきものと思われた。

稿を終えるにあたり、ご指導賜りました癌研究会附属病院病理部、木村幸紀先生、柳澤昭夫先生に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明, 梅垣洋一郎: 癌放射線療法の病理 (I) 癌組織の治癒過程の組織学的追跡 (その1). 医学のあゆみ 61: 618~671, 1967.
- 2) 下里幸雄: 放射線治療の病理. 癌・放射線療法, 篠原出版, 東京, 1987, 25~36.
- 3) 三谷浩樹, 鎌田信悦, 苦瓜知彦, 保喜克文, 米川博之: stage I・II舌癌の治療成績について. 耳展 45: 35~43, 2002.
- 4) 内田正興: 口腔癌の治療. 頭頸部腫瘍の治療. 医学教育出版社, 170~189, 1987.
- 5) 鎌田信悦, 川端一嘉, 中溝宗永, 井上哲生, 高橋久昭, 他: stage III・IV症例の治療—癌研究会附属病院の場合—. 耳喉頭頸 63: 609~616, 1991.
- 6) 西尾正道, 明神美弥子, 川島和之, 溝口史樹, 鬼丸力也, 他: 舌癌頸部リンパ節転移の問題—放射線治療の立場から—. 頭頸部腫瘍 24: 304~310, 1998.
- 7) 鎌田信悦, 吉本世一: 舌癌III・IVの治療方針. JOHNS 16: 607~610, 2000.
- 8) 香取秀明, 鶴飼潤, 宇留間哲也, 吉積隆, 佐竹文介: 頭頸部癌根治手術後, 再発症例の検討. 耳鼻 46: 25~30, 2000.
- 9) 朝蔭孝宏, 海老原敏, 岸本誠司, 浅井昌大, 大山和一郎: 手術治療を主体とした舌癌の治療成績. 頭頸部腫瘍 25: 118~122, 1999.
- 10) 西川邦男, 永田基樹, 門田伸也, 森下常盤, 苅田賢治: 進行舌癌の治療—再建を含めた治療の適応と選択—. 耳鼻 47(補): 63~70, 2001.
- 11) 林隆一, 海老原敏: 局所進行癌に対する治療. 耳鼻 47(補1): 51~55, 2001.
- 12) 藤井隆, 佐藤武男, 吉野邦俊, 稲上憲一, 長原昌萬: 進行舌癌の治療—再建を含めた治療の適応と選択—. 耳鼻 47(補): 56~62, 2001.

- 13) 鎌田信悦, 内田正興: Radium 組織内照射と頸部郭清術による舌癌の治療. 耳鼻 26: 544~556, 1980.
- 14) 鎌田信悦: 舌癌の治療方針の検討—特に放射線治療と手術の適応について—. JOHNS 2: 71~75, 1986.
- 15) 佐竹文介, 静 隆男, 牧野総太郎, 松浦 鎮: stage I・II症例の治療—放射線治療を中心に—. 耳喉頭頸 63: 599~603, 1991.
- 16) 海老原敏, 真島一彦, 吉積 隆, 齊川雅久, 大田洋二郎: stage IV・V症例の治療—国立がんセンターの場合. 耳喉頭頸 63: 604~608, 1991.
- 17) 海老原敏: 口腔・咽頭がんにおける転移リンパ節の数と予後. 耳鼻 37: 1294~1299, 1991.
- 18) 菅家 稔, 藤井正人, 大野芳裕, 徳丸 裕, 今西順久: 当科における舌・口腔底扁平上皮癌症例の検討—Neoadjuvant Chemotherapyを中心に—. 日耳鼻 101: 586~594, 1998.
- 19) 天津睦郎, 毛利光宏, 寺岡 優: 頭頸部癌における術前・術後照射の有用性. JOHNS 13: 1303~1305, 1997.

Summary

CLINICAL RESULTS FOR STAGE III・IV CANCER OF THE TONGUE

Hiroki Mitani, MD
Shin-etsu Kamata, MD
Tomohiko Nigauri, MD
Hiroyuki Yonekawa, MD

Division of Head and Neck, Cancer Institute Hospital

Our department has been treating patients with tongue cancer since 1946. Until the early 1980s, treatment for primary lesions consisted mainly of a small dose of radium irradiation, regardless of the clinical stage. The approximate 5-year survival rate for progressive tongue cancer with a staging of greater than T3 was as low as 20.3% (N=137) between 1946 and 1970. Irradiation methods have since improved, and the resection-reconstruction method using a deltopectoral skin flap had been introduced. In addition, a trend has emerged towards performing surgical treatment and reconstructions using a greater pectoral muscle skin flap. As a result, the approximate 5-year survival rate for T3+T4 tongue cancer improved to 37.0% (N=40)

for the period between 1971 and 1980.

In 1982, a reconstruction technique using a free skin flap with the goal of reconciling the preservation of function and an improvement in the clinical results was established. Treatment protocols have changed drastically since then, making it possible to perform an extended resection while maintaining the swallowing function. As a result, the approximate 5-year survival rate for T3+T4 tongue cancer has improved to 51.6% (N=126).

This paper describes the clinical outcome for stage III and IV progressive tongue cancer treated mainly by surgery over the past twenty years. The subjects included 192 cases of stage III or IV squamous cell carcinoma of the tongue; all of the subjects underwent radical operations between January 1981 and December 1999. The approximate 5-year survival rate (disease-specific survival rate) for stage III cancers was 65.3% (71.8%) (N=123), while that for stage IV cancers was 38.2% (40.0%) (N=69). The 5-year primary lesion control rate according to T classification was as follows: T1, 100%, T2, 83.8%, T3, 81.7%; and T4, 77.4%. The 5-year neck control rate was 77.1%.

Our department, in principle, usually administers external irradiation at a dosage of 40 Gy. We histologically reclassified biopsied specimens of primary lesions according to the efficacy of preoperative irradiation and studied the relation between preoperative irradiation and the clinical results. The appearance rate was 40% (53/132) in the group that was an responsive to irradiation and 60% (79/132) in the group that was responsive. The difference in the primary lesion-neck control rates and the approximate survival rates of the two groups was significant ($p<0.05$). Some cases responded to irradiation treatment even at a dosage of 40 Gy. These results suggest that preoperative irradiation is an effective adjuvant therapy in the treatment of progressive tongue cancer, since there is a limit to the improvement in clinical results that can be obtained by surgical treatment alone.

Key words: tongue cancer, survival rate, preoperative irradiation

原稿採択: 平成 15 年 1 月 30 日
別刷請求先: 三谷浩樹
〒 170-0012 東京都豊島区上池袋 1-37-1
癌研究会附属病院頭頸科
03-3918-0111

統計からみた頭頸部多重がんの実態

- ¹⁾ 国立がんセンター東病院頭頸科
- ²⁾ 北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科
- ³⁾ 東京女子医科大学放射線科
- ⁴⁾ 癌研究会附属病院頭頸科
- ⁵⁾ 愛知県がんセンター頭頸部外科
- ⁶⁾ 国立がんセンター中央病院頭頸科
- ⁷⁾ 大阪府立成人病センター耳鼻咽喉科
- ⁸⁾ 国立がんセンター中央病院放射線治療部

齊川雅久¹⁾ 福田諭²⁾ 永橋立望²⁾
三橋紀夫³⁾ 村松博之³⁾ 鎌田信悦⁴⁾
吉本世一⁴⁾ 長谷川泰久⁵⁾ 大山和一郎⁶⁾
林隆一¹⁾ 吉野邦俊⁷⁾ 池田恢⁸⁾

論文要旨

全国7つの主要施設から頭頸部扁平上皮がん565例を集積し、多重がん発生に関する retrospective な調査を行った。平均46.5ヶ月の観察期間中、82例(14.5%)に多重がん94病変を認めた。多重がんの発生部位は食道が30病変と最も多く、以下頭頸部(22)、胃(18)、肺(7)の順であり、これらの4部位で81.9%を占めていた。第1がんの原発部位別では、下咽頭に多重がん発生が最も多く認められた。同時性多重がんは37病変(39.4%)であった。多重がん累積発生率は第1がん初診時に4.1%あり、その後毎年2.6%ずつ上昇していた。治療成績の比較では、多重癌ありの症例と多重がんなしの症例との間に有意差を認めなかったが、第2がんの発生部位が食道(内視鏡的粘膜切除術以外の治療を行ったもの)および肺の場合に治療成績が悪かった。喫煙量および飲酒量の多いことが多重がん発生の有意な危険因子と考えられた。

Key words: 多重がん (Multiple primary malignant tumors), 頭頸部がん (Head and neck cancer), 扁平上皮がん (Squamous cell carcinoma), 臨床統計 (Clinical statistics)

はじめに

頭頸部扁平上皮がん患者に多重がん発生の多いことはよく知られた事実である^{1,2)}。このたび全国主要施設における多重がん発生の実態を調査する機会を与えられたので、わが国における最近の発生状況について検討を加えたい。

対象症例と解析方法

多重がん発生につき、全国の主要施設を対象として、カルテ調査による retrospective study を行った。

調査をお願いした施設は、北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科、東京女子医科大学放射線科、癌研究会附属病院頭頸科、愛知県がんセンター頭頸部外科、大阪府立成人病センター耳鼻咽喉科、国立がんセンター中央病院頭頸科、国立がんセンター東病院頭頸科、以上の7施設

である。これらの施設を選ばせていただいた理由は、1) いずれもわが国の頭頸部癌診療を代表する施設であり症例数が多いこと、2) すでに学会などで多重がんに関する報告をしており、データが完備していると考えられたこと、以上の2点である。

対象症例は1995年の1年間に対象施設を初診し、そこで初回治療を受けた頭頸部管腔臓器原発の扁平上皮がん症例とした。

調査日は2003年1月1日とした。多施設協同研究であるため、調査に当たっては個人情報の保護に配慮し、対象症例の個人情報は収集しなかった。厳格に考えると、生年月日、第1がんの初診日、第2がんの診断日、予後確認日などの日付(年月日)は個人を特定できる情報となり個人情報に入ってしまうため、本調査では年月までを収集した。従って、個々の日付に関しては-15~+15日の誤差が存在し、日付と日付の差として計算する期間については-31~+31日の誤差が存在する。ただし、全体をまとめた結果ではこれらの誤差が互いに打ち消されるので、症例数が十分に大きければ、全体としての誤差は誤差の確率分布の平均値、すなわちゼロに限りなく

別刷請求先: 〒277-8577

千葉県柏市柏の葉6-5-1

国立がんセンター東病院頭頸科

齊川雅久

表 1 対象症例 (565 例) の背景因子

1) 性別		6) 喫煙量 (Brinkman Index による)	
男性	466 (82.5%)	喫煙なし	74 (20.3%)
女性	99 (17.5)	少量 (1- 600)	94 (25.8)
2) 第 1 がんの初診時年齢		中等量(601- 1200)	126 (34.6)
平均値	60.6 歳±11.4 歳(S.D.)	多量 (1201-)	70 (19.2)
中央値	62.0 歳	(喫煙量不明 201 例を除外)	
範囲	12 - 89 歳	7) 予後	
3) 第 1 がんの原発部位		生存	365 (64.6%)
口腔	186 (32.9%)	死亡	200 (35.4)
喉頭	168 (29.7)	8) 死因	
下咽頭	93 (16.5)	第 1 がん	140 (70.0%)
中咽頭	65 (11.5)	多重がん	18 (9.0)
上咽頭	28 (5.0)	他病死	25 (12.5)
鼻副鼻腔	25 (4.4)	死因不明	17 (8.5)
4) 第 1 がんの Stage 分類 (UICC, 1997)		(死亡 200 例のみを対象とする)	
Stage I	100 (18.2%)	9) 累積生存率 (95%信頼区間)	
Stage II	138 (25.1)	3 年	70.4% (66.5 - 74.3%)
Stage III	112 (20.3)	5 年	63.3% (59.0 - 67.6%)
Stage IV	201 (36.5)	10) 多重がんに関する経過観察月数	
(Stage 分類不明 14 例を除外)		平均値	46.5 ケ月
5) 飲酒量 (摂取 Alcohol 量[g/日] による)			±31.9 ケ月(S.D.)
飲酒なし	88 (24.7%)	中央値	44.0 ケ月
少量 (1-30)	95 (26.7)	範囲	0.0 - 95.5 ケ月
中等量(31-90)	130 (36.5)		
多量 (91-)	43 (12.1)		
(飲酒量不明 209 例を除外)			

S.D.: 標準偏差

近づくはずである。

多重がんの定義は Warren ら⁵⁾に従い、(1) 第 1 がん・第 2 がんとものがんであると証明されていること、(2) 第 1 がんと第 2 がんが互いに離れて独立していること、(3) 一方が他方の転移である可能性が否定されていること、以上の 3 条件を満たす第 2 がんとした。第 3 がん、第 4 がん等についても同様である。第 2 がんの発生部位が第 1 がんと同じ頭頸部である場合には、これらの 3 条件のみでは判断のむずかしいことがあるため、(4) 第 2 がんの発生臓器が第 1 がんと異なる場合には多重がんとする、(5) 第 2 がんの発生臓器が第 1 がんと同一の場合には、第 2 がんが第 1 がんの反対側に発生した場合は多重がんと考え、第 2 がんが第 1 がんと同側の場合は発生時期に開きがあっても再発と考え多重がんとし、という 2 つの追加条件を設けた。

多重がんに関する経過観察期間は、当該施設で対象患者から直接多重がんに関する情報を得ることのできた期間とした。すなわち、観察期間の開始日は第 1 がんの初診日とし、終了日は当該施設への最終受診日 (当該施設

で死亡した場合は、その死亡日)、または 2003 年 1 月 1 日、のいずれか早い方とした。最終受診日以降に多重がんが発生したことがわかっている場合でも、その多重がんは本調査には含めなかった。他院で治療した多重がんに関して患者以外から間接的に情報収集すると、情報の精度が悪く、実際には第 1 がんの再発であったものを多重がんとしてしまうことが多くなるからである。

同時性多重がんの定義は Gluckman ら¹¹⁾に従い、第 1 がんと同時に、または第 1 がん初診日より 6 ケ月以内に診断されたものとした。異時性多重がんは第 1 がん初診日より 6 ケ月を超えてから診断されたものとした。

7 施設から 585 例分のデータを提供していただいたが、そのうち条件に適合しない 20 例 (国立がんセンター中央病院と東病院における重複 6 例、病理組織型が扁平上皮がん以外のもの 5 例、病理組織型に関する情報の欠落 4 例、対象施設での初回治療なし 3 例、予後に関する情報の欠落 1 例、第 1 がんの原発部位不明 1 例) を除外し、残りの 565 例を解析の対象とした。表 1 に対象症例の背景因子を示す。

ここで Stage 分類は、頭頸部癌取扱い規約改訂第 3 版⁹⁾および UICC TNM 分類第 5 版 (1997)⁷⁾によった。飲酒量は、恒常的に摂取していた酒類のアルコール濃度と摂取量から 1 日当たりのアルコール摂取量 [g/日] を計算し、これが 1~30 g/日のものを飲酒少量, 31~90 g/日のものを飲酒中等量, 91 g/日以上のを飲酒多量とした。喫煙量は、Brinkman Index (=1 日の喫煙本数×喫煙年数) を計算し、これが 1~600 のものを喫煙少量, 601~1200 のものを喫煙中等量, 1201 以上のものを喫煙多量とした。

O/E 比 (Observed-to-Expected Ratio) は、多重がん病変数を発がん期待値で割ったもので、この値がポワソン分布に従うことから、これに基づいて多重がん発生の統計学的検定を行った。発がん期待値は人年法⁸⁾により計算した。すなわち、わが国の 1995 年における性別・年齢階層別・部位別発がん頻度表⁹⁾を用い、各症例の経過観察期間と期間中における年齢に基づいて症例ごとに発がん期待値を計算し、これを対象症例全例について合計した。O/E 比の 95%信頼区間は Breslow ら¹⁰⁾の計算式により求めた。

多重がん累積発生率および累積生存率は Kaplan-Meier 法により計算し、曲線間の検定には log-rank 法を用いた。各検定における有意水準は 5%とした。

多重がん発生に関与する因子は Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し、まず以下の 7 因子について単変量解析を行った。(1) 施設 (施設 1, 施設 2, 施設 3 [基準因子値], 施設 4, 施設 5, 施設 6, 施設 7), (2) 性別 (男性 [基準因子値], 女性), (3) 第 1 がんの初診時年

齢 (20 歳代, 40 歳代, 50 歳代, 60 歳代, 70 歳代, 80 歳代 [基準因子値]。離散量とした。10 歳代および 30 歳代については、多重がん発生が認められないため除外した。), (4) 第 1 がんの原発部位 (口腔 [基準因子値], 喉頭, 下咽頭, 中咽頭, 鼻咽腔。上咽頭については、多重がん発生が認められないため除外した。), (5) 第 1 がんの Stage 分類 (Stage I [基準因子値], Stage II, Stage III, Stage IV), (6) 飲酒量 (飲酒なし [基準因子値], 飲酒少量, 飲酒中等量, 飲酒多量), (7) 喫煙量 (喫煙なし [基準因子値], 喫煙少量, 喫煙中等量, 喫煙多量)。次に、単変量解析において有意水準 20% で有意な因子値が存在した 5 因子 (施設, 第 1 がんの原発部位, 第 1 がんの Stage 分類, 飲酒量, 喫煙量) に注目し、これらのみを用いて多変量解析を行った。その際、stepwise selection による変数選択を行い、因子の棄却水準は 15%とした。

以上の統計解析には、すべて The SAS system Release 8.2 TS2M0 for Windows (SAS Institute Japan, Ltd.)を用いた。

結 果

1) 多重がんの発生数, 発生頻度

565 例中, 82 例 (14.5%) に多重がん 94 病変を認めた (表 2)。全例における多重がん発生頻度は 1000 人年当たり 42.90 病変であった。

第 1 がんの原発部位別に見ると、発生頻度の最も高いのは下咽頭 (88.38 病変/1000 人年) で、以下中咽頭, 喉頭, 口腔, 鼻咽腔の順であった。第 1 がんが上咽頭

表 2 多重がんの発生数, 発生頻度, 発生時期

	全例 (n=565)	口腔 (n=186)	喉頭 (n=168)	下咽頭 (n=93)	中咽頭 (n=65)	上咽頭 (n=28)	鼻咽腔 (n=25)
多重がんなし	483	166	138	71	56	28	24
多重がんあり	82(14.5%)	20(10.8%)	30(17.9%)	22(23.7%)	9(13.9%)	0(0.0%)	1(4.0%)
2重がん	72	18	27	19	7	0	1
3重がん	8	1	3	2	2	0	0
4重がん	2	1	0	1	0	0	0
多重がんの 総病変数	94	23	33	26	11	0	1
発生頻度 (病変/1000 人年)	42.90	31.94	41.60	88.38	57.54	0.00	10.86
発生時期							
同時性	37(39.4%)	8(34.8%)	8(24.2%)	15(57.7%)	6(54.5%)	0	0(0.0%)
異時性	57(60.6)	15(65.2)	25(75.8)	11(42.3)	5(45.5)	0	1(100.0)

に発生した症例では、多重がんは認められなかった。

2) 多重がんの発生時期

多重がん 94 病変中、同時性が 37 病変 (39.4%)、異時性が 57 病変 (60.6%) であった (表 2)。第 1 がんの原発部位が下咽頭および中咽頭の症例では、同時性多重がんが半分以上を占めていた。

3) 多重がんの発生部位

表 3 に多重がんの発生部位を示す。

食道に発生したものが 30 病変と最も多く、以下頭頸部 22 病変、胃 18 病変、肺 7 病変、肝 4 病変の順であった。食道、頭頸部、胃、および肺の 4 部位を好発部位と考え、好発部位のみで全体の 81.9% (77/94) を占めていた。

同時性多重がんも、食道が 16 病変と最も多く、以下頭頸部 10 病変、胃 6 病変、肝 2 病変の順であった。同時性多重がんの場合も、食道、頭頸部、胃、肺の好発部位のみで全体の 89.2% (33/37) を占めていた。

4) O/E 比 (Observed-to-Expected Ratio)

表 4 に多重がんの発生部位別の O/E 比を示す。多重がん全体の O/E 比は 3.65 と有意に高く、頭頸部扁平上皮がん症例における多重がん発生の有意に高いことが確認された。

多重がんの発生部位別では、食道、胃、口腔・咽頭、および甲状腺に有意に高い多重がん発生が認められた。

O/E 比を第 1 がんの原発部位別に見ると (表 5)、第 1 がんの原発部位が口腔、喉頭、下咽頭、および中咽頭の場合に有意に高い多重がん発生が認められた。このうち下咽頭の O/E 比が 7.14 と最も高かった。

第 1 がんの原発部位と多重がんの発生部位との関係を見ると、下咽頭がんに食道がんが発生したケースが 16

病変と最も多く、O/E 比も 118.56 と最も高かった。

5) 多重がんの累積発生率

多重がんの累積発生率を見ると (図 1a)、第 1 がん初診時点ですでに 4.1% を示し、その後はほぼ直線的に増加して、毎年約 2.6% の上昇を示していた。

表 3 多重がん (94 病変) の発生部位

発生部位	病変数
食道	30 (16)
頭頸部	22 (10)
甲状腺	5 (3)
下咽頭	5 (2)
中咽頭	4 (2)
口腔底	4 (2)
舌	2
下歯肉	1
喉頭	1 (1)
胃	18 (6)
肺	7 (1)
肝	4 (2)
結腸	3
腎	2 (1)
悪性リンパ腫	2 (1)
十二指腸	1
直腸	1
胆嚢	1
膵	1
前立腺	1
原発不明	1
合計	94 (37)

(括弧内は同時性多重がんを示す)

表 4 O/E 比 (Observed-to-Expected Ratio) 多重がんの発生部位別

多重がん発生部位	多重がん病変数 (O)	発がん期待値 (E)	O/E 比	O/E 比の 95% 信頼区間	p 値
全部位	94	25.73	3.65	(2.95 ~ 4.47)	p<0.01
食道	30	0.93	32.22	(21.73 ~ 46.00)	p<0.01
胃	18	6.30	2.86	(1.69 ~ 4.52)	p<0.01
口腔・咽頭	16	0.49	32.88	(18.78 ~ 53.40)	p<0.01
肺	7	3.81	1.84	(0.74 ~ 3.79)	
甲状腺	5	0.13	38.30	(12.34 ~ 89.37)	p<0.01
肝	4	2.45	1.64	(0.44 ~ 4.19)	
結腸	3	2.98	1.01	(0.20 ~ 2.94)	
腎	2	0.55	3.64	(0.41 ~ 13.13)	
悪性リンパ腫	2	0.55	3.67	(0.41 ~ 13.24)	
喉頭	1	0.27	3.70	(0.05 ~ 20.57)	
直腸	1	1.64	0.61	(0.01 ~ 3.40)	
胆嚢	1	0.76	1.31	(0.02 ~ 7.31)	
膵	1	0.95	1.06	(0.01 ~ 5.88)	
前立腺	1	1.09	0.92	(0.01 ~ 5.09)	

表 5 O/E比 (Observed-to-Expected Ratio) 第1がんの原発部位別

	口腔 (n=186)		喉頭 (n=168)		下咽頭 (n=93)		中咽頭 (n=65)		上咽頭 (n=28)		鼻副鼻腔 (n=25)	
	O	O/E比	O	O/E比	O	O/E比	O	O/E比	O	O/E比	O	O/E比
全部位	23	3.71 **	33	2.82 **	26	7.14 **	11	3.83 **	0	0.00	1	1.53
食道	3	14.89 **	7	15.63 **	16	118.56 **	4	40.80 **	0	0.00	0	0.00
胃	3	2.03	9	3.10 **	4	4.46 *	2	2.90	0	0.00	0	0.00
口腔・咽頭	8	66.91 **	1	4.56	4	57.05 **	2	40.85 **	0	0.00	1	69.37 *
肺	2	2.49	4	2.19	1	1.81	0	0.00	0	0.00	0	0.00
甲状腺	2	39.90 **	2	50.27 **	1	59.12 *	0	0.00	0	0.00	0	0.00
肝	2	3.47	1	0.87	0	0.00	1	4.00	0	0.00	0	0.00
結腸	0	0.00	3	2.24	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
腎	0	0.00	2	7.92	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
悪性リンパ腫	1	7.20	1	4.17	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
喉頭	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	35.05	0	0.00	0	0.00
直腸	1	2.49	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
胆嚢	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	10.79	0	0.00	0	0.00
膵	0	0.00	1	2.35	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
前立腺	0	0.00	1	1.81	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00

(O: 多重がん病変数, **: p<0.01, *: p<0.05)

これを第1がんの原発部位別に見ると(図1b), 曲線間には有意差が存在する。下咽頭が最も高率の多重がん発生を示し, 第1がん初診時点で11.8%, その後は毎年約3.6%のほぼ直線的な増加を示していた。

施設別(図1c)では, 患者経過観察のパターンに各施設の特徴が反映されているものの, 曲線間に有意差は存在しなかった。

図1dは第2がんの発生部位別に累積発生率を計算したものである(これのみ縦軸のスケールが異なっているので, ご注意いただきたい)。食道, 頭頸部, 胃, 肺のいずれもほぼ直線的な増加を示しており, 第1がん初診時点での発生率はそれぞれ1.8%, 1.6%, 0.7%, 0.0%, その後の毎年の増加率はそれぞれ約0.9%, 0.7%, 0.6%, 0.4%であった。食道や頭頸部では第1がん初診時点での発生率がすでに高かったが, 肺の場合は第1がん初診時点での発生は認められず, 比較的長い経過の後に発生していた。

6) 多重がん発見の契機

多重がんの発見の契機を第1がんの場合と比較してみると(図2a), 第1がんでは患者が何らかの症状を訴えて発見される場合がほとんどであるが, 多重がんでは第1がんに対する治療前検査で発見されるものと第1がん治療後の定期検査で発見されるものとで全体の64.9%を占めていた。

これは多重がんが特定の好発部位に集中していることが関係しているそうなので, 多重がんの発生部位別に発見の契機を見てみると(図2b), やはり好発部位である食道, 頭頸部, 胃では第1がんに対する治療前検査で発見されるものと第1がん治療後の定期検査で発見されるもの

のとが大部分を占めていた。ただ, 肺についてはそれ以外の契機で発見されるものの方が多かった。

7) 多重がんの診断を確定した検査法

多重がんの診断を確定した検査法を第1がんと比較してみると(図3a), 生検により診断の確定した症例が多いのは第1がんでも多重がんでも同様だが, 多重がんでは内視鏡検査の果たした役割が大きいことがわかる。

この結果も多重がんの好発部位に影響されているそうなので, 多重がんの発生部位別に見てみると(図3b), やはり食道, 胃, 肺で内視鏡検査が活躍したことがわかる。肺におけるCT, 肝における超音波検査およびCTの貢献度の高さは, それぞれの臓器の特徴を反映したものと見える。

8) 多重がんのStage分類

多重がんに対する積極的な検索により, 早期発見が増えているかどうかを診断確定時のStage分類により確認したが(図4), 残念ながら不明が56病変(59.6%)と圧倒的多数を占める結果となってしまった。この理由は食道, 胃など主に消化器系のがんにおいてTNM分類やStage分類があまり使用されておらず, カルテに記載がなかったためと思われる。

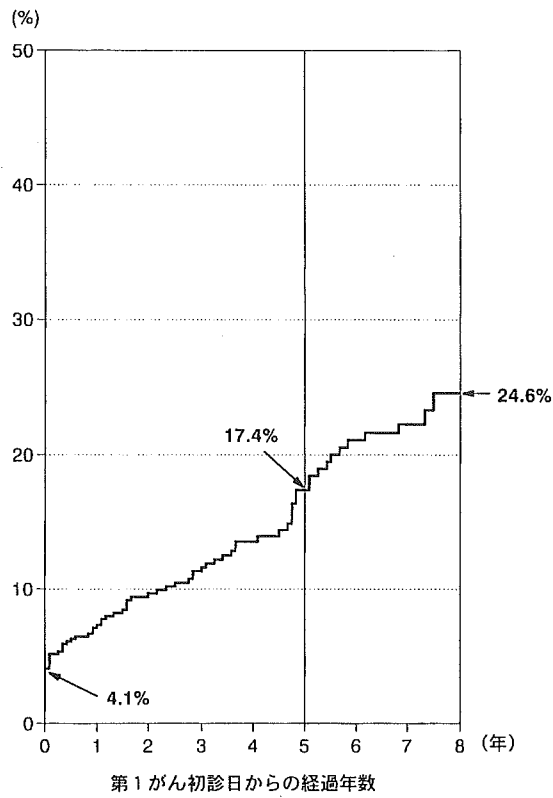
Stage分類が判明した中では, Stage Iが15病変, Stage IIが10病変と早期がんが半数以上を占めていたが, 反面Stage IVも8病変あった。

9) 多重がんの病理組織型

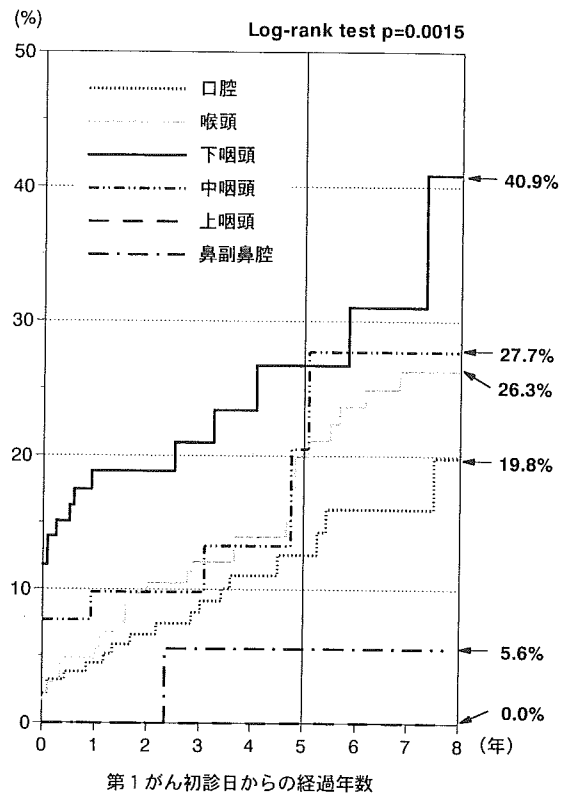
表6に多重がんの病理組織型を示す。この結果も多重がんの発生部位を強く反映したものと見える。

10) 多重がんに対する治療法

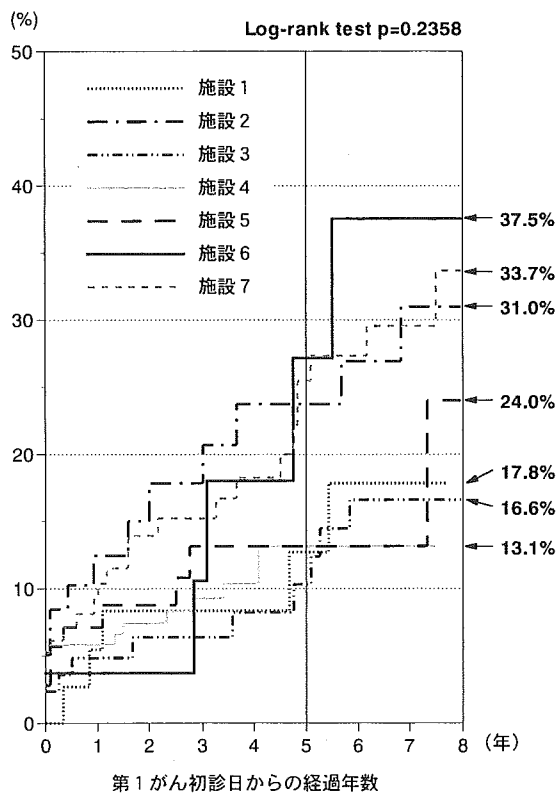
多重がんに対する治療法を表7にまとめた。



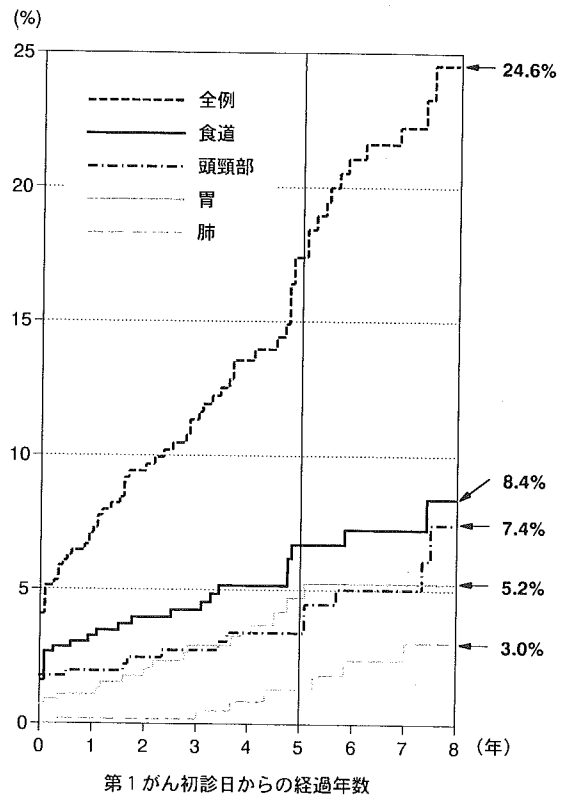
a) 全例



b) 第1がんの原発部位別

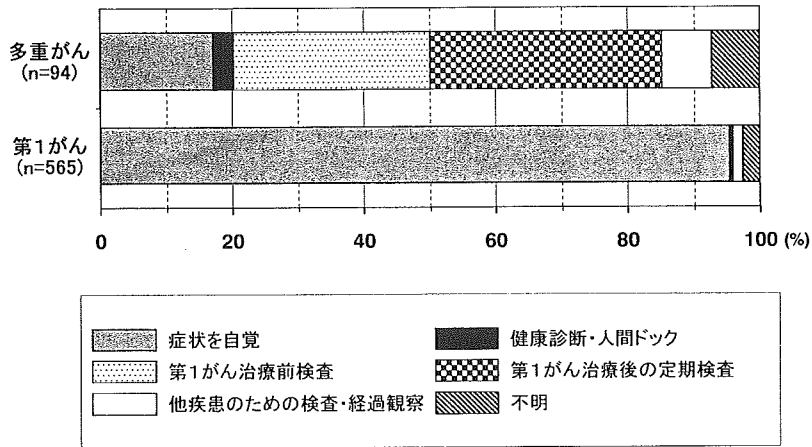


c) 施設別



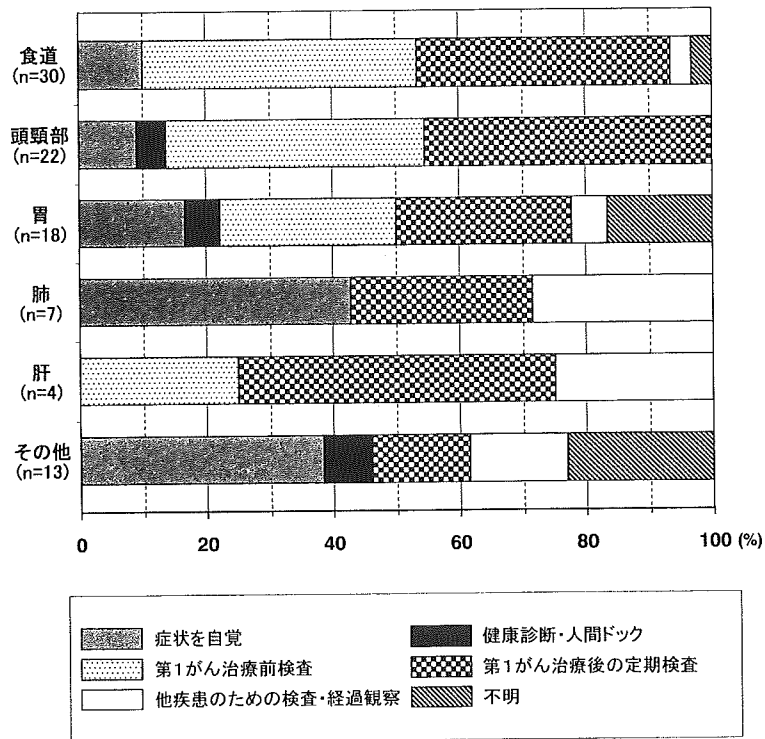
d) 第2がんの発生部位別

図1 多重がん累積発生率



	症状を自覚	健康診断・人間ドック	第1がん治療前検査	第1がん治療後の定期検査	他疾患のための検査・経過観察	不明	計
多重がん	16 (17.0%)	3 (3.2%)	28 (29.8%)	33 (35.1%)	7 (7.4%)	7 (7.4%)	94 (100.0%)
第1がん	538 (95.2%)	3 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (1.6%)	15 (2.7%)	565 (100.0%)

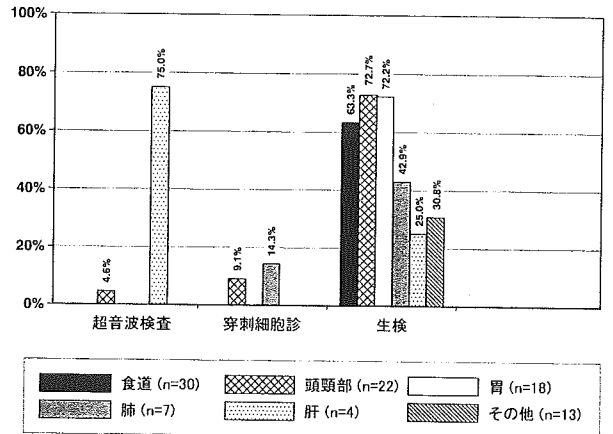
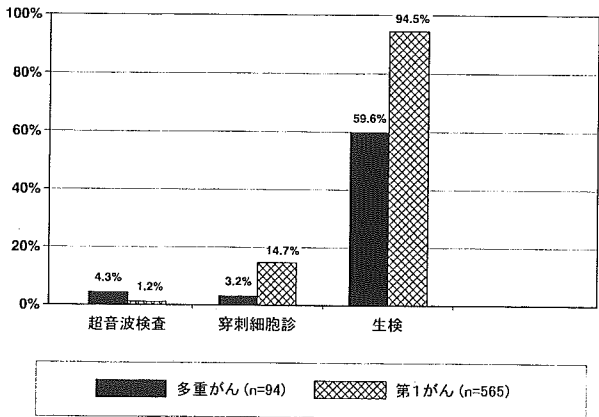
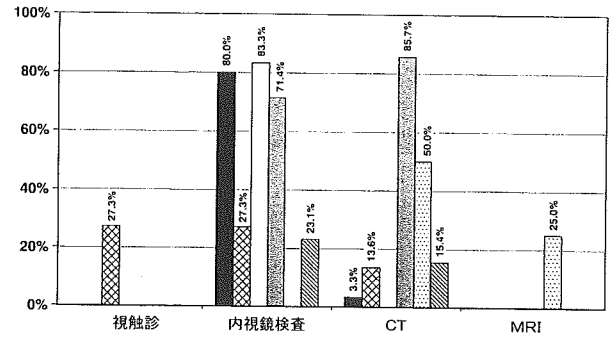
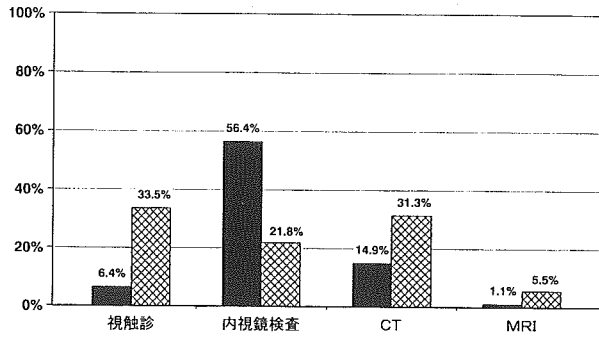
a) 第1がんとの比較



	症状を自覚	健康診断・人間ドック	第1がん治療前検査	第1がん治療後の定期検査	他疾患のための検査・経過観察	不明	計
食道	3 (10.0%)	0 (0.0%)	13 (43.3%)	12 (40.0%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	30 (100.0%)
頭頸部	2 (9.1%)	1 (4.5%)	9 (40.9%)	10 (45.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	22 (100.0%)
胃	3 (16.7%)	1 (5.6%)	5 (27.8%)	5 (27.8%)	1 (5.6%)	3 (16.7%)	18 (100.0%)
肺	3 (42.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	7 (100.0%)
肝	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	4 (100.0%)
その他	5 (38.5%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	2 (15.4%)	2 (15.4%)	3 (23.1%)	13 (100.0%)

b) 多重がんの発生部位別

図 2 多重がん (94 病変) 発見の契機



a) 第1がんとの比較

b) 多重がんの発生部位別

図3 多重がん(94病変) 診断を確定した検査法
縦軸は該当病変数の病変総数(n)に対する百分率を表す。
診断を確定した検査法が2つ以上存在する場合を含んでいる。

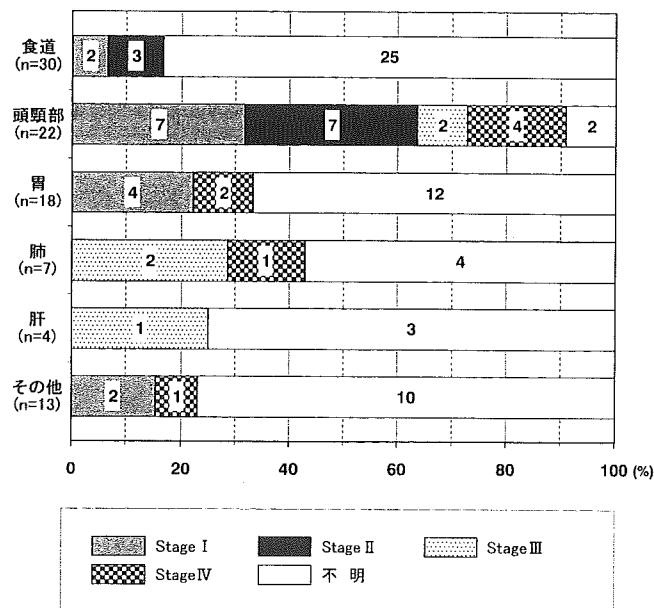


図4 多重がん(94病変)のStage分類(UICC, 1997)
多重がんの発生部位別
棒グラフ内の数字は病変数を示す。

手術単独が40病変と最も多かったが、内視鏡的粘膜切除術（EMR：Endoscopic mucosal resection）も11病変で行われた。「その他」の4病変はいずれも肝で、その内訳は肝動脈塞栓療法2病変、エタノール注入療法1病変、高周波焼灼療法1病変である。根治治療を行えなかったもの（姑息治療のみ、および未治療）が8病変あった。

治療法を多重がんの発生部位別に見てみると（図5）、治療内容は当然のことながら発生部位により大きく異なっていた。EMRは食道、胃、および頭頸部に対して行われた。食道および肺では、治療の難しさを反映してか、

表6 多重がん（94病変）の病理組織型

病理組織型	病変数
Squamous cell carcinoma	48 (51.1%)
Adenocarcinoma	17 (18.1)
Papillary carcinoma	5 (5.3)
Tubular adenocarcinoma	4 (4.3)
Hepatocellular carcinoma	3 (3.2)
Squamous cell carcinoma-in-situ	2 (2.1)
Renal cell carcinoma	1 (1.1)
Signet ring cell carcinoma	1 (1.1)
Carcinosarcoma	1 (1.1)
Hodgkin lymphoma	1 (1.1)
Lymphoma, B-cell diffuse large	1 (1.1)
Unknown	10 (10.6)
Total	94 (100.0)

病変ごとに多様な治療法が施行されていた。

同時性多重がん37病変中、第1がんと同時治療を施行できたものは19病変（51.4%）あり、この場合も手術単独が10病変と最も多かった（表7）。

第1がんと同時治療について多重がんの発生部位別に見ると（図6）、実際上同時治療が可能なのは多重がんが食道、頭頸部、胃のいずれかに発生した場合に限られることがわかる。

11) 多重がんの治療成績

第1がん初診日を基点として、多重がんの有無別に5年累積生存率を計算すると（図7a）、多重がんなしの症例では63.7%（95%信頼区間59.0~68.4%）、多重がんありの症例では60.9%（95%信頼区間50.1~71.8%）であった。曲線間に有意差はなく、全例を対象として第1がん初診日を基点とする限りにおいては、多重がんの有無により治療成績の差は存在しないと考えられた。

同様の計算を第2がんの発生部位別に行うと（図7b）、第2がんの発生部位により治療成績は大きく異なっており、累積生存曲線間には有意差が存在した。治療成績の最も良好なものはEMRを施行した食道で、第1がん初診日から5年の時点では全員が生存しており、胃がそれに続いた。反対に、治療成績の最も悪かったものは肺で、EMR以外の治療を受けた食道がそれに続いた。頭頸部および「その他」の部位については、多重がんを伴わない症例とほぼ同等の成績であった。

食道については、EMRを施行した症例とそれ以外の治療を行った症例とで治療成績が大きく異なっていた。特にEMR以外の治療を施行した症例では、第1がん

表7 多重がん（94病変）に対する治療法

治療法	病変数	同時性多重がん	
		病変数	第1がんと同時治療を行った病変数
内視鏡的粘膜切除術（EMR）	11 (11.7%)	2 (5.4%)	0
手術単独	40 (42.6)	15 (40.5)	10
放治単独	10 (10.6)	7 (18.9)	4
化療単独	6 (6.4)	1 (2.7)	1
手術+放治	2 (2.1)	1 (2.7)	0
手術+化療	1 (1.1)	1 (2.7)	1
放治+化療	5 (5.3)	3 (8.1)	3
その他	4 (4.3)	2 (5.4)	0
姑息治療のみ	3 (3.2)	0 (0.0)	0
未治療	5 (5.3)	3 (8.1)	0
不明	7 (7.4)	2 (5.4)	0
合計	94 (100.0)	37 (100.0)	19

（EMR: Endoscopic mucosal resection, 内視鏡的粘膜切除術。）

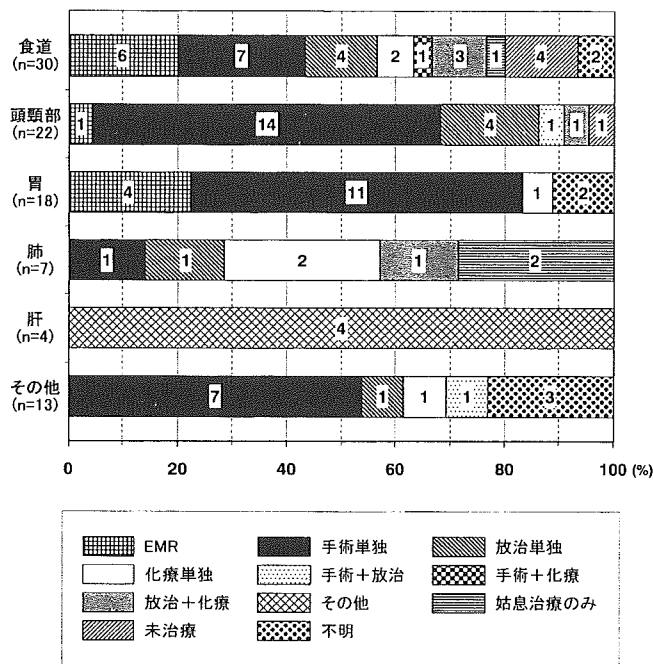


図 5 多重がん (94 病変) に対する治療法
多重がんの発生部位別

棒グラフ内の数字は病変数を示す。(EMR: Endoscopic mucosal resection, 内視鏡的粘膜切除術.)

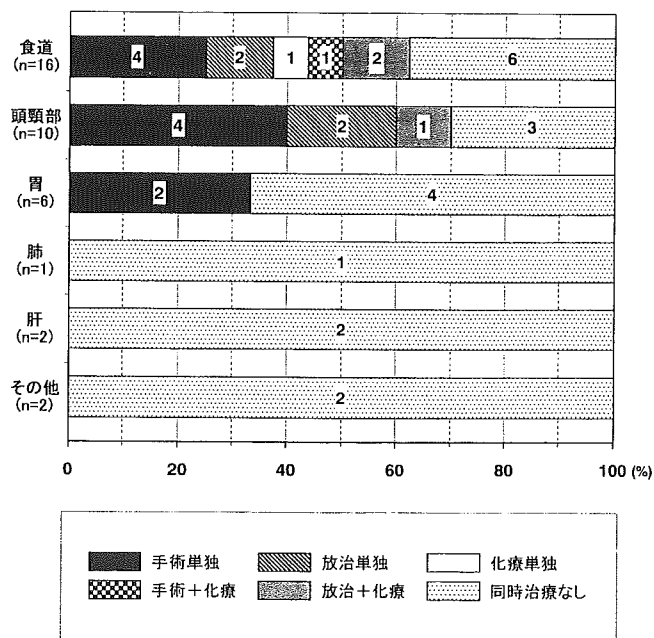
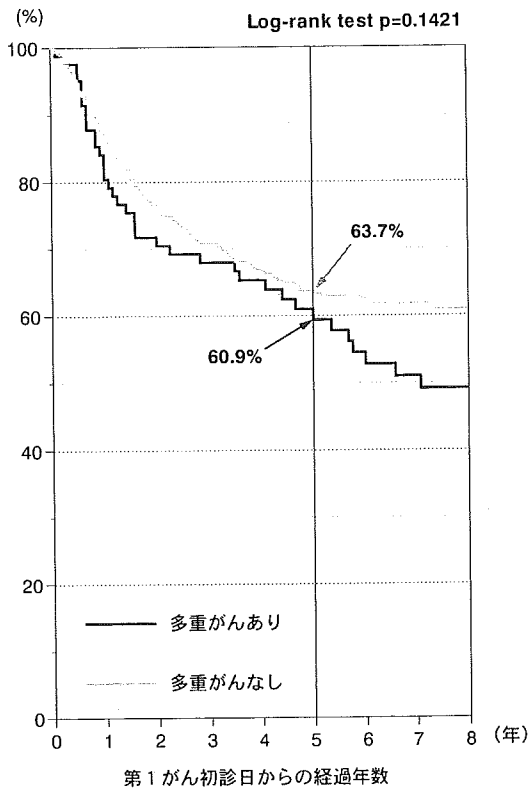


図 6 同時性多重がん (37 病変) 多重がんの発生部位別
第 1 がんと同時治療における治療法
棒グラフ内の数字は病変数を示す。

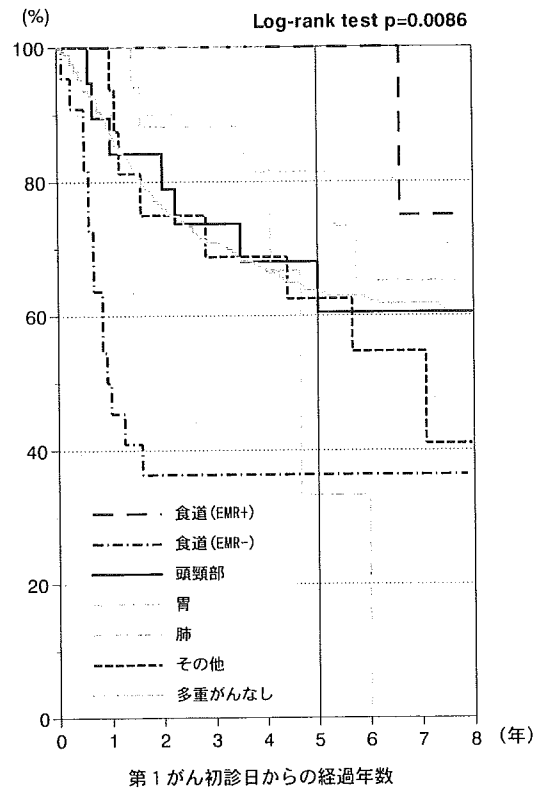
初診日以降 1.6 年までの短期間に治療成績が 36.4% まで急激に低下していた。

第 2 がんの発生部位別の累積生存率を、今度は第 2 がん診断日を基点として計算してみた (図 7c)。多重がん

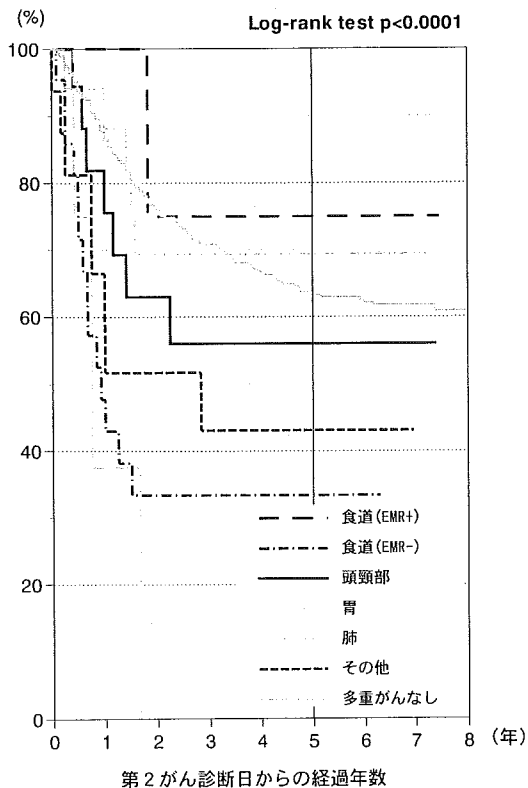
なしの症例では第 1 がん初診日を基点とした。この場合生存曲線の開始時点で、多重がんを伴わない症例では第 1 がんによるリスクが加わるのみであるが、多重がんを伴う症例では第 1 がんおよび第 2 がんのリスクが同時に



a



b



c

- a) 第1がん初診日を基点とする累積生存率
多重がんの有無別
- b) 第1がん初診日を基点とする累積生存率
第2がんの発生部位別
(EMR: Endoscopic mucosal resection, 内視鏡的粘膜切除術.)
- c) 第2がん診断日を基点とする累積生存率 第2がんの発生部位別
多重がんなしの場合は第1がん初診日を基点とする。
(EMR: Endoscopic mucosal resection, 内視鏡的粘膜切除術.)

図7 多重がんの治療成績

加わるため、多重がんを伴う症例の生存曲線は多重がんを伴わない症例の生存曲線よりも必ず下に来る。それにもかかわらず、EMRを施行した食道や胃では多重がん

なしの症例よりも治療成績が良好であった。治療成績の最も悪いのは肺で、肺の第2がんがひとたび診断されると、短期間の間に急速に死の転帰をたどったことがわか

表 8 多重がん発生に関与する因子
Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析

因子	回帰係数 ^a	p値	リスク比 (95%信頼区間)
施設 (基準因子値: 施設 3) (n=565) ^b			
施設 1	0.14097	0.7970	1.151 (0.393 ~ 3.371)
施設 2	0.78394	0.0625	2.190 (0.960 ~ 4.997)
施設 4	0.21682	0.5983	1.242 (0.554 ~ 2.783)
施設 5	0.22374	0.6268	1.251 (0.508 ~ 3.082)
施設 6	0.69400	0.2060	2.002 (0.683 ~ 5.868)
施設 7	0.75410	0.0454	2.126 (1.016 ~ 4.449)
性別 (基準因子値: 男性) (n=565)			
女性	-0.29672	0.3425	0.743 (0.403 ~ 1.372)
第 1 がんの初診時年齢 (基準因子値: 80歳代) (n=547, 10および30歳代を除外)			
20歳代	-0.13683	0.9112	0.872 (0.079 ~ 9.668)
40歳代	-0.06374	0.9351	0.938 (0.202 ~ 4.354)
50歳代	0.06468	0.9303	1.067 (0.250 ~ 4.547)
60歳代	0.20744	0.7755	1.231 (0.296 ~ 5.119)
70歳代	0.00082	0.9991	1.001 (0.222 ~ 4.520)
第 1 がんの原発部位 (基準因子値: 口腔) (n=537, 上咽頭を除外)			
喉頭	0.37645	0.1928	1.457 (0.827 ~ 2.568)
下咽頭	1.02410	0.0009	2.785 (1.518 ~ 5.108)
中咽頭	0.46316	0.2493	1.589 (0.723 ~ 3.494)
鼻副鼻腔	-0.98210	0.3379	0.375 (0.050 ~ 2.792)
第 1 がんのStage分類 (UICC, 1997) (基準因子値: Stage I) (n=551)			
Stage II	0.10560	0.7328	1.111 (0.606 ~ 2.038)
Stage III	-0.75990	0.0740	0.468 (0.203 ~ 1.077)
Stage IV	0.10585	0.7301	1.112 (0.609 ~ 2.028)
飲酒量 (基準因子値: 飲酒なし) (n=356)			
飲酒少量	0.81891	0.0902	2.268 (0.880 ~ 5.848)
飲酒中等量	1.19171	0.0083	3.293 (1.359 ~ 7.978)
飲酒多量	1.68950	0.0007	5.417 (2.029 ~ 14.464)
喫煙量 (Brinkman Indexによる) (基準因子値: 喫煙なし) (n=364)			
喫煙少量	-0.15725	0.7189	0.854 (0.363 ~ 2.012)
喫煙中等量	0.43383	0.2523	1.543 (0.734 ~ 3.244)
喫煙多量	0.77846	0.0486	2.178 (1.005 ~ 4.722)

a: 0=多重がん発生なし、1=多重がん発生ありとしてある。したがって、ある因子値の回帰係数が正であれば、その因子値に属する症例は基準因子値に属する症例より多重がんが発生しやすいことを示す。

b: 因子毎に解析可能な症例数が異なるため、括弧内に明示した。なお、多重がん発生の認められない因子値については、計算誤差の原因となるため、除外した。

表 9 多重がん発生に関与する因子
Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析

因子	回帰係数 ^a	p値	リスク比 (95%信頼区間)
喫煙量 (Brinkman Indexによる) (基準因子値: 喫煙なし)			
喫煙多量	0.98646	0.0039	2.682 (1.371 ~ 5.244)
喫煙中等量	0.53898	0.0956	1.714 (0.909 ~ 3.231)
飲酒量 (基準因子値: 飲酒なし)			
飲酒多量	0.79784	0.0167	2.221 (1.155 ~ 4.269)
第 1 がんのStage分類 (UICC, 1997) (基準因子値: Stage I)			
Stage III	-0.96674	0.0394	0.380 (0.152 ~ 0.954)
施設 (基準因子値: 施設 3)			
施設 1	-1.15109	0.1118	0.316 (0.077 ~ 1.307)

註: 多変量解析に用いた 5 因子のうち 1 つでも情報が欠けている症例は計算から除外されるため、解析に用いた症例数は 322 例となった。

a: 0=多重がん発生なし、1=多重がん発生ありとしてある。したがって、ある因子値の回帰係数が正であれば、その因子値に属する症例は基準因子値に属する症例より多重がんが発生しやすいことを示す。

る。

12) 多重がん発生に関与する因子

多重がん発生に関与する因子を検討するため、「対象症例と解析方法」で述べた7因子（施設、性別、第1がんの初診時年齢、第1がんの原発部位、第1がんのStage分類、飲酒量、喫煙量）について、まずCox比例ハザードモデルによる単変量解析を行った。その結果を表8に示す。

次に、単変量解析において有意水準20%で有意な値が認められなかった2因子（性別、第1がんの初診時年齢）を除き、残りの5因子（施設、第1がんの原発部位、第1がんのStage分類、飲酒量、喫煙量）を用いて多変量解析を行った（表9）。

その結果、喫煙量、飲酒量、第1がんのStage分類、および施設の4因子が多重がん発生に有意に関与する因子として残った。すなわち、喫煙多量もしくは中等量の症例、飲酒多量の症例では多重がん発生が有意に多く、Stage III、施設1では多重がん発生が有意に少なかった。Stage IIIや施設1が有意な因子値として残る理由は説明不能で、実際に解析に使用できた症例数の少なかったことやデータ内部の不安定性に起因する可能性が高いが、喫煙量や飲酒量が多い症例に多重がん発生が多いことはほぼ確実と考えて良いだろう。

考 察

多重がんの発見契機を見ると、第1がんに対する治療前検査や第1がん治療後の定期検査の中で多重がんの検索が積極的に行われ、頭頸部のみならず食道や胃に発生した多重がんもよく発見されていることがわかる。それに伴い早期発見される多重がんが増えているのは事実と思われるが、進行してから発見される多重がんも決して少なくはなさそうである。

臨床上最も問題になるのは、下咽頭がん症例に食道がんが発生する場合であろう。多重がんを認める症例ではこのケースが最も多いため遭遇する機会が多いことと、治療成績の悪いことが大きな問題となる理由である。もっとも、EMRが施行できるような早期がんが食道に発見された場合には、治療成績は非常に良好である。

問題になるのは、EMRが施行できない食道がんである。食道がんは同時性多重がんとして発生することが多いため、第1がんへの治療とも相まって治療法を色々工夫しているうちに、1.6年以内という短期間のうちに死亡してしまうケースが多く、臨床家に大きなフラストレーションを与えるのであろう。この問題を根本的に解決するのは困難と思われるが、一つ忘れてはならないのは「すべての症例が死亡するわけではない」という事実である。本調査の結果では、食道に多重がんを認めEMR

以外の治療を施行した症例の36.4%が5年生存を果たしている。この数字を高いと見るか低いと見るかは臨床家によって異なるであろうが、3分の1強は助かるという認識は重要と思う。

食道の多重がんに対するEMR以外の治療法として、本調査では1995年時点における調査のためか手術を行ったものが多かったが、最近では放治、化療、あるいはその組み合わせによる保存的治療の行われることが多くなっているようである。

もう一つ忘れてならない問題は、肺への多重がんである。多重がんの検索を積極的に行ったにもかかわらず、肺への多重がんは効率よく発見できていないように思われる。また、治療成績も非常に悪い。肺への多重がんは、食道ほど件数が多いわけではなく、第1がん治療後3年以上を経過してから出現することが多いため、臨床家の印象に残りにくいようだが、一度出現するとその後の予後は最悪である。

本調査では肺への多重がん発生は有意ではなかったが、他の報告では有意に多発すると結論づけていることが多い¹¹⁾。その多くの場合第1がんの原発部位は喉頭なので、例えば喉頭がんの患者については、ヘリカルCTによる肺の検査を半年ごとに行うなど、従来より踏み込んだ多重がん検索を行ってみるのも一法かもしれない。

多重がんの好発部位は、食道、頭頸部、胃ならびに肺の4部位と考えられるが、それ以外で問題になりそうなのは大腸と肝である。大腸がんについては近年罹患率の増加が著しく、一般的な検診という意味でも大腸の定期検査には意味があると思われる。肝がんについては、C型肝炎など基礎病変の存在する人が多いので、リスクの高い患者に限定して定期検査を行うのが良いのではないかと考える。

多重がんに関する定期検査をいつまで行うべきかという問題も、また難しい問題である。本調査の結果からわかるように、多重がんの発生は第1がん治療時から8年間ほぼ直線的に増加している。他の報告によると、第1がん治療後10年間見ても¹²⁾、20年間見ても¹³⁾やはり直線的な増加が認められている。すなわち、多重がん発生は一定のペースで限りなく長期間続くわけで、これではいくら経過観察を行ってもきりが無い。

あまり良い表現ではないが、この問題を最も現実的に言い直すと「担当医は患者を何年間経過観察すれば免責されるのか？」ということになるだろう。議論が必要と思うが、例えば「第1がんの経過観察期間として必須である5年間経過観察を行えば良しとする」などといったコンセンサスを作っていくことが今後重要と考える。その場合、多重がんに関する情報を患者本人ならびに家族に十分に提供することが最低限の前提条件となるであろう

う。

一つの方法として、多重がん発生リスクの高い患者を選び出して長期観察するという手もある。本調査では喫煙量および飲酒量の多い患者が多重がん発生のハイリスク群であった。Brinkman Indexが600を超える症例、または1日アルコール摂取量が90gを超える症例に対して、10年以上にわたり積極的な多重がん検索を行うというのも良い方法かもしれない。

本調査の結果を、国立がんセンターにおける過去の調査結果⁹⁾と比較すると、多重がん累積発生率がより増えている、同時性多重がんの割合がより多い、などの相違に気づく。特に多重がん累積発生率については、多重がん発生率が年々増加しているとした過去の調査の結論がそのまま当てはまっているものと思われる。

謝辞

お忙しい中にもかかわらず快く調査にご協力をいただいた北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科 永橋立望先生ならびに福田諭先生、東京女子医科大学放射線科 村松博之先生ならびに三橋紀夫先生、癌研究会附属病院頭頸科 吉本世一先生ならびに鎌田信悦先生、愛知県がんセンター頭頸部外科 長谷川泰久先生、国立がんセンター中央病院頭頸科 大山和一郎先生、国立がんセンター東病院頭頸科 林隆一先生、第27回日本頭頸部腫瘍学会シンポジウムの一環として本調査を企画して下さった座長の国立がんセンター中央病院放射線治療部 池田仮先生ならびに大阪府立成人病センター耳鼻咽喉科 吉野邦俊先生に、この場をお借りして深く御礼を申し上げます。

文 献

- 1) Gluckman JL. and Crissman JD.: Survival rates in 548 patients with multiple neoplasms of the upper aerodigestive tract. *Laryngoscope* 93 : 71-74, 1983.
- 2) 津熊秀明, 田中英男 他: 重複癌の現況とその対策—頭頸部癌を中心に—, *日気食会報* 49 : 161-167, 1998.
- 3) 中溝宗永, 鎌田信悦 他: 頭頸部癌における重複癌と喫煙飲酒歴—人年法による解析—, *日耳鼻* 96 : 1501-1509, 1993.
- 4) 齊川雅久, 海老原敏: 口腔・中咽頭・下咽頭癌における重複癌, *口咽科* 12 : 349-360, 2000.
- 5) Warren S. and Gates O.: Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 16 : 1358-1414, 1932.
- 6) 日本頭頸部腫瘍学会 (編): 頭頸部癌取扱い規約 (改訂第3版) 2001, 金原出版, 東京.
- 7) Sobin LH. and Wittekind Ch. (eds.): *International Union Against Cancer; TNM Classification of Malignant Tumours*, 5th ed. 1997, Wiley-Liss, New York.
- 8) Schoenberg BS. and Myers MH.: Statistical methods for studying multiple primary malignant neoplasms. *Cancer* 40 : 1892-1898, 1977.
- 9) The Research Group for Population-based Cancer Registration in Japan: Cancer incidence and incidence rates in Japan in 1995: Estimates based on data from nine population-based cancer registries. *Jpn J Clin Oncol* 30 : 318-321, 2000.
- 10) Breslow NE. and Day NE.: *Statistical methods in cancer research. Vol. II-The design and analysis of cohort studies.* p.69, 1987, International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- 11) Gao X. Fisher SG. et al: Second primary cancers in patients with laryngeal cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 : 427-435, 2003.