

口腔・中下咽頭がんに続発する第2がん

木下 典子* 小山 洋子^{2*} 吉野 邦俊^{3*} 田中 英夫^{2*}
 木末和喜子^{2*} 津熊 秀明^{2*} 大島 明^{2*}

1. 口腔・中下咽頭がん患者に続発する、第2がんの発生状況とそのリスク要因を検討するために、大阪府立成人病センターで1978～93年に口腔・中下咽頭がんと診断された患者のうち、診断時点で大阪府に居住していた20～79歳の669人を調査対象とし、追跡調査を行った。調査対象の観察人年に、大阪府一般住民のがん罹患率を乗じて、第2がんの期待数 (E) を計算し、実測数 (O) との比を求めた。

2. 93年末日までに70人 (10.5%) が第2がん罹患していた。O/E比は2.92となり、有意に高くなった (95%信頼区間 (CI)=2.27-3.69)。第2がんの部位別では、口腔・咽頭、食道、結腸、喉頭、肺および甲状腺でO/E比が有意に高くなった。食道がんと結腸がんの罹患リスクは、第1がん診断から5年以上経過した後も、有意に高くなった。口腔・咽頭がん患者に対しては、第2がん早期発見のための継続的なフォローアップが必要であると考えた。

3. 第1がん診断から1年以上経過して発生する口腔・咽頭、喉頭および食道がんのO/E比を、喫煙および飲酒習慣の状況別に求めたところ、第1がん罹患時に喫煙していた者では、O/E比が極めて高くなる傾向を示し (O/E=10.00-12.50)、喫煙習慣に毎日飲酒の習慣が加わると、O/E比がさらに2倍程度上昇した (O/E=19.51-20.00)。口腔・中下咽頭がんに続発する口腔・咽頭、喉頭および食道がんの発生には、喫煙習慣と飲酒習慣がともに関与していることが示唆された。

Key words : 口腔がん, 咽頭がん, 第2がん, O/E比

I 緒 言

わが国の口腔および咽頭がんの年間推計罹患数は、約5,700人で、全がん罹患数のおよそ1.6%を占めている¹⁾。口腔および咽頭がん患者の、その後の2次原発がん (以下第2がん) 罹患率は、諸外国の報告によると、年率にして2～4%^{2,3)}と、一般住民の罹患率に比べて高くなることが知られている。また、わが国では口腔がん (扁平上皮がんに限る) の第2がん発生頻度は、一般住民の2.8倍と有意に高くなることが報告されている⁴⁾。

治療成績の向上によって口腔および咽頭がん患者の予後が改善すると、第2がん罹患する患者数が増加し、がん対策上その予防が第1がんの予防とともに重要になる。このために必要な情報を得る目的で我々は、①わが国の口腔および咽頭がん患者における第2がん罹患リスクを、第2がん

の部位別に定量し、次に、②口腔および咽頭がんの発生要因である喫煙⁵⁾、飲酒⁶⁾について、第1がん罹患時における暴露の状況が第2がんの発生に影響するかどうかを検討した。

II 対象と方法

78～93年に大阪府立成人病センターで、口腔・中下咽頭がんと診断された患者916人を、当センターの院内がん登録資料から把握した。このうち、大阪府以外に居住する者178人、第2がん診断日が第1がん診断日と同じ者22人を除き、残った者の内で、診断時の年齢が20～79歳の者669人 (男483人、女186人) を調査対象とした。なお、上咽頭は飲食物に接触する部位ではないので今回の調査対象から除外した。

喫煙習慣は、第1がん診断時点で①吸ったことがない者、または1年以上前に禁煙していた者 (非現在喫煙)、②禁煙してから1年に達していない、または現在喫煙している者のうち、1日喫煙本数が平均20本未満の者 (現在喫煙20本/日未満)、③禁煙してから1年に達していない、または現在喫煙している者のうち、1日平均喫煙本数

* 大阪府立成人病センター研究所第10部

^{2*} 大阪府立成人病センター調査部

^{3*} 大阪府立成人病センター耳鼻咽喉科

連絡先: 〒537 大阪市東成区中道 1-3-3

大阪府立成人病センター研究所第10部 木下典子

が20本以上の者（現在喫煙20本/日以上）の3群に分類した。また、飲酒習慣は、第1がん診断時点で、①飲まない、時々飲む、または1年以上前に禁酒した者（非現在毎日飲酒）、②禁酒してから1年に達していないか、または現在毎日飲んでいる者（現在毎日飲酒）の2群に分類した。これにより、対象者を3群×2群の6群に分け、各群における第2がんのO/E比を求めた。これらの喫煙・飲酒習慣の情報は、入院時の看護婦の問診、および外来受診時の問診票（自記式）より得た。

第2がんの診断はIARCの基準⁷⁾に従った。すなわち、①時間関係は問わない（多重がんか否かの判定に際して、同時性と異時性との区別をしない）、②一方が、他方の進展、再発、転移によるものでない、③ICDあるいはICD-O-Tの3桁部位で規定されている臓器、両側臓器、あるいは組織に発生したがんは、病理組織型（Bergの組織型群）が異なると判定できない場合、1つの腫瘍として登録・集計する、とした。

予後情報は、①当センター来院情報（外来カルテ・入院カルテ・死亡診断書の写し等）、②診断日より5年後と10年後の本籍地および住民票照会の結果、③大阪府がん登録死亡情報から把握し、93年末日まで観察した。また、93年末日までの第2がん発生状況は、調査対象の個人同定項目を、大阪府がん登録資料と照合して把握した。

調査対象において、第2がんの発生頻度が高いかどうかの判断は、第2がんの実測罹患数（O）と、期待罹患数（E）との比（O/E）によって表わした。（E）の計算は、口腔・中下咽頭がんの診断日を観察開始日とし、①第2がんの診断日、②死亡日、③93年末日のうち、最も早い日を観察終了日として、性、5歳年齢階級、5暦年別の観察人年を求め、それに大阪府の一般人口でのがん罹患率を乗じて求めた。

Ⅲ 結 果

表1に、調査対象数およびその属性を示す。調査対象数は669人（男483人、女186人）、第1がん罹患時の平均年齢は男女計で60.7歳であった。平均観察期間は3.4年で総観察人年は2,240.5人年となった。

表2に、第2がんの部位別発生数と期待罹患数

表1 対象者の属性
口腔・中下咽頭がん患者 1978-93年診断

	男女	男	女
対象者数（人）	669	483	186
平均年齢（歳）	60.7	61.0	59.9
平均観察期間（年）	3.4	3.0	4.3
総観察期間（人年）	2,240.5	1,432.8	807.7

表2 第2がんのO/E比
口腔・中下咽頭がん患者 1978-93年診断

第2がん	O	E	O/E(95%信頼区間)
全部位	70	24.00	2.92 (2.27- 3.69)
口腔・咽頭	5	0.42	12.01 (3.87-28.04)
食道	18	0.71	25.22 (14.94-39.86)
胃	10	6.13	1.63 (0.78- 3.00)
結腸	6	1.56	3.85 (1.41- 8.39)
肝	5	3.27	1.53 (0.49- 3.56)
胆嚢・胆管	1	0.74	1.36 (0.02- 7.55)
喉頭	3	0.30	9.93 (2.00-29.02)
肺	10	3.87	2.58 (1.24- 4.75)
前立腺	2	0.58	3.44 (0.39-12.41)
膀胱	2	0.74	2.70 (0.30- 9.76)
腎	1	0.40	2.53 (0.03-14.05)
脳	1	0.21	4.74 (0.06-26.39)
甲状腺	4	0.14	28.23 (7.59-72.27)

およびO/E比を示す。全部位では、対象者の10.5%にあたる70人に第2がんの発生がみられ、O/E比は2.92（95%信頼区間（CI）=2.27-3.69）となり、口腔・中下咽頭がん患者の第2がん発生頻度は、大阪府一般住民に比べて有意に高くなった。第2がんの部位別に発生数をみると、食道が18人で最も多く、ついで胃と肺がそれぞれ10人となった。部位別にO/E比をみると、食道25.22（95% CI=14.94-39.86）、口腔・咽頭12.01（95% CI=3.87-28.04）、結腸3.85（95% CI=1.41-8.39）、喉頭9.93（95% CI=2.00-29.02）、肺2.58（95% CI=1.24-4.75）、甲状腺28.23（95% CI=7.59-72.27）となり、大阪府一般住民に比べて有意に高くなった。

次に、第1がん診断日からの経過年数別にO/E比を示す（表3）。全部位のO/E比は、1年未満4.95（95% CI=3.26-7.21）、1~4年2.01（95% CI=1.27-3.01）、5年以上2.82（95% CI=1.72-

表3 第2がんの期間別O/E比

口腔, 中下咽頭がん患者 1978-93年診断

第2がん	1年未満		1~4年		5年以上	
	O	O/E(95%信頼区間)	O	O/E(95%信頼区間)	O	O/E(95%信頼区間)
全部位	27	4.95 (3.26-7.21)	23	2.01 (1.27-3.01)	20	2.82 (1.72-4.36)
口腔・咽頭	3	29.65 (5.96-86.63)	1	4.96 (0.16-27.58)	1	8.83 (0.12-49.15)
食道	7	41.02 (16.43-84.52)	7	20.33 (8.14-41.88)	4	20.14 (5.42-51.55)
胃	5	3.48 (1.12-8.11)	2	0.68 (0.08-2.46)	3	1.71 (0.35-5.00)
結腸	0	- (-)	1	1.37 (0.02-7.61)	5	10.21 (3.29-23.82)
喉頭	0	- (-)	3	20.23 (4.07-59.11)	0	- (-)
肺	4	4.66 (1.25-11.93)	5	2.73 (0.88-6.36)	1	0.85 (0.01-4.71)
甲状腺	4	132.00 (35.51-337.94)	0	- (-)	0	- (-)

表4 第2がん(全部位)の喫煙・飲酒習慣別O/E比

口腔・中下咽頭がん患者 1978-93年診断

	対象者数*	O/E(95%信頼区間)		
		O	E	O/E(95%信頼区間)
非現在喫煙 かつ 非現在毎日飲酒	127	4	5.63	0.71 (0.19-1.82)
非現在喫煙 かつ 現在毎日飲酒	47	3	2.53	1.19 (0.24-3.47)
現在喫煙20本/日未満 かつ 非現在毎日飲酒	32	1	1.57	0.64 (0.01-3.55)
現在喫煙20本/日未満 かつ 現在毎日飲酒	25	3	1.55	1.94 (0.39-5.67)
現在喫煙20本/日以上 かつ 非現在毎日飲酒	65	11	2.94	3.75 (1.87-6.70)
現在喫煙20本/日以上 かつ 現在毎日飲酒	136	19	6.06	3.13 (1.89-4.89)

* 観察期間が1年未満の者を除いた。

4.36)となり、どの期間でも有意に高くなった。各期間別に第2がん発生数をみると、最も多い部位は、1年未満、1~4年では食道でそれぞれ7人、5年以上では結腸で5人であった。部位別・期間別のO/E比をみると、食道では全期間を通じて有意に高く、1年未満41.02(95%CI=16.43-84.52)、1~4年20.33(95%CI=8.14-41.88)、5年以上20.14(95%CI=5.42-51.55)となった。口腔・咽頭のO/E比は、1年未満29.65、1~4年4.96、5年以上8.83と3期ともに高くなったが、有意に高くなった期間は1年未満だけであった。胃では、1年未満でO/E比が3.48(95%CI=1.12-8.11)となり有意に高くなった。結腸では、5年以上のO/E比が10.21(95%CI=3.29-23.82)と有意に高くなった。喉頭では、1~4年でO/E比は20.23(95%CI=4.07-59.11)と有意に高くなった。肺では、1年未満4.66(95%CI=1.25-11.93)、1~4年2.73(95%CI=0.88-6.36)とO/E比は高くなったが、1~4年は

有意の差とはならなかった。甲状腺では、1年未満132.00(95%CI=35.51-337.94)に限って、O/E比が高くなった。

表4に、喫煙および飲酒習慣別に調査対象を6群に分け、各群での全第2がん発生数のO/E比を示す。ただし、第1がんの診断直後に診断された第2がんは、第1がん罹患以前にsubclinicalにすでに発生した可能性が高いため、観察期間が1年未満の者238人を除外し、喫煙習慣または飲酒習慣不明29人を除いた432人について解析した。「非現在喫煙かつ非現在毎日飲酒」群、「非現在喫煙かつ現在毎日飲酒」群ではO/E比は0.71、1.19となり、いずれも有意な上昇はみられなかった。また、「現在喫煙20本/日未満かつ非現在毎日飲酒」、「現在喫煙20本/日未満かつ現在毎日飲酒」群でもO/E比が各々0.64、1.94となり、いずれも有意な上昇を認めなかった。これに対し、「現在喫煙20本/日以上かつ非現在毎日飲酒」群のO/E比は3.75(95%CI=1.87-6.70)、「現在喫煙20本/日以

表5 第2がん(口腔・咽頭・食道・喉頭)の喫煙・飲酒習慣別O/E比
口腔・中下咽頭がん患者 1978-93年診断

	対象者数*	O	E	O/E(95%信頼区間)
非現在喫煙 かつ 非現在毎日飲酒	127	1	0.26	3.85 (0.05-21.40)
非現在喫煙 かつ 現在毎日飲酒	47	1	0.17	5.88 (0.08-32.71)
現在喫煙20本/日未満 かつ 非現在毎日飲酒	32	1	0.08	12.50 (0.16-69.55)
現在喫煙20本/日未満 かつ 現在毎日飲酒	25	2	0.10	20.00 (2.25-72.21)
現在喫煙20本/日以上 かつ 非現在毎日飲酒	65	2	0.20	10.00 (1.12-36.10)
現在喫煙20本/日以上 かつ 現在毎日飲酒	136	8	0.41	19.51 (8.40-38.45)

* 観察期間が1年未満の者を除いた。

上かつ現在毎日飲酒」群では、O/E比は3.13(95% CI=1.89-4.89)となり、いずれもO/E比の有意な上昇を認めた。

次に、上記6群での第2がん発生O/E比を、第2がんが口腔・咽頭、喉頭および食道に限って集計した(表5)。現在喫煙者では、O/E比が10.00~20.00と極めて高くなった。同じ喫煙の習慣であれば、第1がん診断時に毎日飲酒していた者は、そうでなかった者に比べてO/E比が約2倍高くなる傾向が認められた。

IV 考 察

今回の予後調査方法では、91~93年に診断し登録された患者は、診断から5年を経過していないため、本籍地および住民票照会による予後の把握は行われていない。その結果、他府県へ転出した患者の予後の把握が十分ではなく、このような患者は93年末日時点で生存していたとみなされている。このことは、観察年数を過大評価することになる。一方、第1がん診断後に、他府県に転出した者が、その後、第2がん罹患したとしても、その罹患情報を把握していないため、第2がん実測数は、真の値よりも、小さく見積もられている可能性がある。このため、今回我々が算出したO/E比は、対象者における第2がん罹患リスクを、過小評価していることを保留する。

口腔・咽頭がん患者から発生する第2がんの発生頻度が特に高くなる部位として、これまでに口腔・咽頭²⁻⁴⁾、食道²⁻⁴⁾、喉頭^{2,3)}および肺^{2,3)}の報告がなされている。一般に、がん患者は健康人に比べて、医療を受ける機会が多いので、当該がん以外の潜在がんを発見される可能性が高く、その結果、第1がん罹患した直後の第2がん発生頻

度が高くなる。本研究でも、第2がんの発生頻度は上部消化管および呼吸器の各部位で有意に高くなったが、これらの部位のO/E比は、観察期間が1年以上の者でも高値を示していたことから、単なる発見機会の増加だけでは説明がつかない。口腔・中下咽頭がん患者の第2がん早期発見のためには、継続的なフォローアップが必要である、と考えられた。

結腸がんのO/E比が今回の調査では有意に高くなった。観察期間別に見ると、5年以上の者でもO/E比が10.21と有意に高くなった。このうち4例は、臨床進行度が隣接臓器あるいは遠隔転移で、1例のみ限局であった。このことから、潜在がんの発見が結腸がんのO/E比を高くしたとは考えられなかった。結腸がんの前がん病変である腺腫様ポリープのリスクファクターとして、喫煙および飲酒が報告されている⁸⁾。そこで、喫煙、飲酒が第1がんと結腸がんとの共通のリスクファクターとして、関与している可能性が考えられるが、一方、口腔・咽頭、喉頭の扁平上皮がん患者の中には、inherited cancerの中のhereditary non-polyposis colorectal cancerが発生する場合があります⁹⁾、結腸がんの罹患リスクが高かった原因の究明には、環境要因と遺伝的素因との相方の検討が必要である。甲状腺がんのO/E比も有意に高くなっていたが、第1がん罹患日と甲状腺がん罹患日との間隔が、全例1年未満であったことから、発見機会の増加によるものと思われた。

第2がんの発生頻度が高くなる原因として、一般に、①第1がんとの共通のリスクファクターの存在、②患者の発がん感受性の高さ、③第1がんの治療による影響、等が考えられている。口腔・咽頭がんのリスクファクターとして指摘されてい

る喫煙・飲酒習慣を、第1がん罹患後も持続することが、第2がん発生頻度を高めているかについては、これまで一定の成績が示されていない^{10~17)}。その理由の1つとして、口腔・咽頭がん患者の場合、第2がん発生までの間隔が比較的短く、第1がん罹患後の禁煙行動が、第2がん発生頻度の減少に効果を表わしにくいことが予想される。口腔・咽頭がん罹患後の喫煙・飲酒習慣の変化と、第2がん罹患リスクとの関係を見るためには、今回の調査対象よりも、さらに大規模な対象数を、より長期間観察する必要がある。

第2がんの部位を口腔・咽頭、喉頭および食道に限ってみると、第1がん罹患時点で喫煙していた者では、O/E比が極めて高いこと、第1がん罹患時点で、喫煙と毎日飲酒の両方の習慣のある者では、O/E比はさらに上昇することが示された。このことから、第1がんに続発する口腔・咽頭、喉頭および食道がんの罹患には、喫煙と飲酒がともに関与していることが示唆された。

現在、頭頸部がん患者の重複がん発生予防のための化学予防の研究が進められている^{18,19)}。化学予防が実用化された場合、どの患者にどれだけの期間投与するかを決める必要が生じるが、その際に、がん患者の個体特性や、リスクファクターの暴露状況等をアセスメントし、予測される将来の重複がん発生頻度に応じた処方を選ぶことが重要となる。今回の成績では、第1がん罹患時点で喫煙していなかった口腔・中下咽頭がん患者での第2がん(全部位)発生頻度は、一般人での発生頻度と比べて有意の差は認めなかった。今後、症例数の増加と観察期間の延長を図り、より詳細な喫煙の暴露状況と、第2がん発生との関係を明らかにする必要がある。

(受付 '96. 6. 22)
(採用 '96. 12. 18)

文 献

- 1) 「地域がん登録」研究班. 日本のがん罹患率とその推移. 富永祐民, 他編 がん・統計白書—罹患/死亡/予報—1993. 篠原出版(東京)1993; 107-121.
- 2) Hoar SK, et al. Second cancer following cancer of the digestive system in Connecticut, 1935~1982, in "Multiple Primary Cancers in Connecticut and Denmark. Natl Cancer Inst Monograph No. 68," eds. E. A. Haugh and F. I. Gregoric, Natl Cancer Inst Bethes-

da Md 1985; 48-86.

- 3) Macforlane GJ, et al. Second cancers occurring after cancers of the mouth and pharynx: data from three population-based registries in Australia, Scotland and Slovenia. *Oral Oncol Eur J Cancer*. 1995; 31b(5): 315-318.
- 4) Saikawa M, et al. Multiple primary cancers in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Jpn J Cancer Res* 1991; 82: 40-45.
- 5) International Agency for Research on Cancer: Tobacco smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1986; 38: 1-421.
- 6) International Agency for Research on Cancer: Alcohol drinking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1988; 44: 1-416.
- 7) 厚生省大臣官房統計情報部編集. 国際疾病分類—腫瘍学 第2版 東京: 1994.
- 8) Martinez ME, et al. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factor for colorectal adenomatous polyps. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 274-279.
- 9) Trizna Z, Schantz SP. Hereditary and environmental factors associated with risk and progression of head and neck cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 1992; 25: 1089-1103.
- 10) Moore C. Cigarette smoking and cancer of the mouth, pharynx, and larynx. A continuing study. *JAMA* 1971; 218: 553-558.
- 11) Silverman S Jr, Gorsky M, Greenspan D. Tobacco usage in patients with head and neck carcinomas: a follow-up study on habit changes and second primary oral/oropharyngeal cancers. *J Am Dent Assoc* 1983; 106: 33-35.
- 12) Silverman S Jr, Griffith M. Smoking characteristics of patients with oral carcinoma and the risk for second oral primary carcinoma. *J Am Dent Assoc* 1972; 85: 637-640.
- 13) Stevens MH, et al. Head and neck cancer survival and lifestyle change. *Arch Otolaryngol* 1983; 109: 746-749.
- 14) Castiglino SG. Influence of continued smoking on the incidence of second primary cancers involving mouth, pharynx, and larynx. *J Am Dent Assoc* 1968; 77: 580-585.
- 15) Schottenfeld D, Gantt RC, Wynder EL. The role of alcohol and tobacco in multiple primary cancers of the upper digestive system, larynx, and lung: a prospective study. *Prev Med* 1974; 3: 277-293.
- 16) Wynder EL, Mushinski MH, Spivak JC. Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. *Cancer* 1977; 40: 1872-1878.

- 17) Gina L Day, et al. Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(2): 131-137.
- 18) Hong WK. et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1990; 323: 795-801.
- 19) Gridley G. et al. Vitamin supplement use and reduced risk of oral and pharyngeal cancer. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1083-1092.

SECOND PRIMARY CANCERS OCCURRING IN PATIENTS WITH CANCERS OF THE MOUTH AND MESO-HYPO PHARYNX IN JAPAN

Noriko KINOSHITA*, Yoko KOYAMA*, Kunitoshi YOSHINO*, Hideo TANAKA*,
Wakiko AJIKI*, Hideaki TUKUMA*, Akira OSHIMA*

Key words: Oral cancer, Pharyngeal cancer, Second primary cancers, O/E ratio

We evaluated the risk of development of a second primary cancer in 669 patients diagnosed with cancers of the mouth and meso-hypo pharynx at Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases. During 1978-93, 70 of the patients developed a second primary cancer, yielding an observed to expected ratio (O/E) of 2.92 [95% confidence interval (CI)=2.27-3.69]. Significant excess risk was noted for cancers of mouth and pharynx (O/E=12.01, 95% CI=3.87-28.04), esophagus (O/E=25.22, 95% CI=14.94-39.86), colon (O/E=3.85, 95% CI=1.41-8.39), larynx (O/E=9.93, 95% CI=2.00-29.02) and lung (O/E=2.58, 95% CI=1.24-4.75). The risks of esophageal cancer and colon cancer were significantly elevated after five years had elapsed from the initial cancer diagnoses. The risk of cancers of the oral cavity, pharynx, larynx and esophagus in patients who had a history of current smoking without current daily drinking at the initial diagnosis was elevated past one year after the initial diagnosis (less than 20 cigarettes/day; O/E=12.50, 95% CI=0.16-69.55, 20 cigarettes or more; O/E=10.00, 95% CI=1.12-36.10). The risk of cancers of the oral cavity, pharynx, larynx and esophagus in patients who had a history of current smoking with current daily drinking at the initial diagnosis was around two times higher than those who had a history of current smoking without current daily drinking (less than 20 cigarettes/day; O/E=20.00, 95% CI=2.25-72.21, 20 cigarettes or more; O/E=19.51, 95% CI=8.40-38.45).

* Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases.