



初診から切除までの期間が 早期口腔癌の予後に影響するのか？

大阪歯科大学 口腔外科学第二講座

講師 吉本 仁 (大46)

<はじめに>

近年、先進国での喫煙率が低下しており日本でも同様に喫煙率は低下傾向にある。しかし喫煙が原因といわれる口腔癌は増加傾向にある。口腔癌の罹患率は全癌のわずか2%程度とマイノリティな癌である。そのため広く国民に認知されているとは言い難く、発見された時には進行癌である事も少なくない。口腔扁平上皮癌は予後向上のために手術、放射線化学療法、またはそれらを組み合わせる集学的治療が行われている。種々の治療法を行うにせよ治療の開始は早い方が予後は良いと考えられている。しかし、いくつかの理由により治療開始が予定よりも遅延することがしばしばある。遅延理由には病理診断が困難で結果報告までに日数を要する場合、手術枠が確保できず手術までの期間が延びる場合、患者の都合により治療開始日が定まらない場合、および治療の同意を得るのに時間がかかる場合などがあげられる。治療開始時期が遅延することは原発巣の浸潤増大、頸部への転移または遠隔転移につながる事が予想される。初期口腔扁平上皮癌において治療開始の遅延がどれくらいの期間で許容され得るのか、また予後に与える影響があり得るか否かについての報告は少ない。そこで臨床的に転移のみられないT1、T2の口腔扁平上皮癌患者を対象に、初診から切除までの期間が生存率、再発率および後発頸部リンパ節転移の発現に影響しているのか否かを後ろ向きに検討した。

<対象症例>

1998年から2008年の10年間に大阪歯科大学附属病院口腔外科第2科において、術前化学療法や術前放射線療法などの術前治療を行うことなく外科的治療のみを行ったT1N0およびT2N0で初期治療に局所切除のみを施行した口腔扁平上皮癌症例132例を対象とした。全例が初期治療として手術を行っており、また全例において切除断端には腫瘍の残存が無いことを確認した。対象症例を初診時年齢、性別、原発部位と初診から切除までの日数、局所再発の有無、および頸部後発転移の有無を後ろ向きに検討した。

<比較するグループの作成>

132例の初診から切除までの日数はKolmogorov-Smirnov検定で非正規性であったため、中央値(四分位偏差)を求めた。中央値(四分位偏差)は27日(四分位偏差25パーセントイル:21、75パーセントイル:35)であった。この四分位偏差に従って群分けをし、初診から切除までの日数でグループに分けた。

- ・グループA: 21日以内のもの
- ・グループB: 22~27日のもの
- ・グループC: 28~39日のもの
- ・グループD: 40日以上のもの

<グループ間における背景因子>

各グループ間においてその背景因子に差がでる可能性があり、それにより予後が変化する可能性がある因子は以下の通りである。背景因子に各グループ間の差がないか検定をおこなった。

(検定を行った背景因子)

- ・性別 (男女比に偏りがいいか)
- ・年齢 (年齢層に偏りがいいか)
- ・T分類 (T1、T2の数に偏りがいいか)
- ・原発部位 (原発部位に偏りがいいか)
- ・組織分化度 (組織分化度に偏りがいいか)
- ・糖尿病の有無 (糖尿病がある患者数に偏りがいいか)

上記の因子にグループ間の差が無いことをχ²乗検定にて確認した。

<各グループの予後を解析>

次に各グループにおける

- ・5年生存率
- ・5年局所制御率
- ・5年頸部後発転移制御率

の3つを解析した。

その際、5年生存率では「死亡」を、5年局所制御率では「局所再発の発現」を、そして5年頸部後発転移制御率では「頸部リンパ節転移の発現」をそれぞれのエンドポイントとした。また生存率への影響が予想される以下の因子

- ・性別
- ・年齢
- ・原発部位
- ・分化度
- ・糖尿病の有無

が実際に予後に関係しているか否かを分析した。

<分析方法>

5年生存率、5年局所制御率そして5年頸部後発転移制御率はKaplan-Meier法により算出し、有意差検定にはLog-rank検定を用いた。5年生存率への影響が予想される予後因子として性別、年齢、原発部位、分化度、および糖尿病の有無においてはCox比例ハザードモデルを用いて分析を行った。統計学的解析にはStatview 5.1 (Avacus, NC, USA)、StatMate ver.5 (アトムス, 東京, 日本) を使用し、統計学的有意差の判定基準はP<0.05とした。

<結果>

(対象症例の背景：表1)

性別は男性65例、女性67例であった。年齢は29歳から89歳にわたり、年齢中央値68歳であった。T1は76例(57.5%)でT2は56例(42.5%)であった。原発部位では舌が63例(47.7%)、上顎歯肉が28例(21.2%)、下顎歯肉が22例(16.7%)、口底が10例(7.6%)、口蓋が5例(3.8%)、および頬粘膜が4例(3.0%)であった。分化度では低分化が4例(3.0%)、中分化が48例(36.4%)、および高分化が80例(60.6%)であった。糖尿病の有無に関しては、有りが14例(10.6%)、無しが118例(89.4%)であった。局所再発は全例中20例(15.1%)、後発頸部転移は18例(13.6%)、遠隔転移は全例において認めなかった。グループAは39例、Bは34例、Cは34例、およびDは25例であった。

因子	患者数(%)
<性別>	
男性	65(49.2)
女性	67(50.8)
<年齢>	
<60	30(22.7)
60-70	49(37.1)
>70	53(40.2)
<原発部位>	
舌	63(47.7)
上顎歯肉	28(21.2)
下顎歯肉	22(16.7)
口腔底	10(7.6)
口蓋	5(3.8)
頬粘膜	4(3.0)
<T分類>	
T1	76(57.6)
T2	56(42.4)
<分化度>	
低分化	4(3.0)
中分化	48(36.4)
高分化	80(60.6)
<糖尿病>	
あり	14(10.6)
なし	118(89.4)
<初診から治療開始期間>	
≤21日 (グループA)	39(29.5)
22-27 (グループB)	34(25.8)
28-39 (グループC)	34(25.8)
≥40 (グループD)	25(18.9)

表1 対象症例の背景

背景因子		グループA: n (%)	グループB: n (%)	グループC: n (%)	グループD: n (%)	P値
性別	男性	17 (43.5)	19 (55.9)	18 (52.9)	10 (40)	N.S.
	女性	22 (56.5)	15 (44.1)	16 (47.1)	15 (60)	
年齢	0~61	2 (5)	0	1 (2.9)	1 (4)	N.S.
	62~68	7 (17.9)	4 (11.8)	5 (14.7)	5 (20)	
	69~74	29 (74.4)	28 (82.3)	27 (79.4)	15 (60)	
	75~	1 (2.6)	2 (5.9)	1 (2.9)	4 (16)	
T分類	T1	25 (64.1)	15 (44.1)	20 (58.8)	15 (60)	N.S.
	T2	14 (35.9)	19 (55.9)	14 (41.2)	10 (40)	
原発部位	舌	26 (66.7)	12 (35.3)	14 (41.2)	11 (44)	N.S.
	上顎歯肉	9 (23)	7 (20.6)	6 (17.6)	6 (24)	
	下顎歯肉	2 (5.1)	9 (26.5)	8 (23.5)	3 (12)	
	口底	1 (2.6)	2 (5.9)	4 (11.8)	3 (12)	
	口蓋	0	2 (5.9)	1 (2.9)	2 (8)	
	頬粘膜	1 (2.6)	2 (5.9)	1 (2.9)	0	
分化度	低分化	2 (5.1)	1 (2.9)	2 (5.9)	0	N.S.
	中分化	10 (25.7)	15 (44.1)	9 (26.5)	15 (60)	
	高分化	27 (69.2)	18 (52.9)	23 (67.6)	10 (40)	
糖尿	あり	5 (12.8)	2 (5.9)	5 (14.7)	2 (8)	N.S.
	なし	34 (87.2)	32 (94.1)	29 (85.3)	23 (92)	

表2 各群における背景因子の比較

(グループ別の背景：表2)

各グループでの死亡例はグループAでは3例（他病死1例）、Bでは1例、Cでは4例（他病死1例）、Dでは4例であった。局所再発はグループAでは7例、Bでは5例、Cでは4例、そしてDでは4例であった。後発頸部転移はグループAでは6例、Bでは1例、Cでは6例、そしてDでは5例であった。

局所再発例には外科的切除を、後発転移例には頸部郭清術をただちに施行した。χ²乗検定を用い各群における背景因子（性別、年齢、T分類、原発部位、分化度、および糖尿病の有無）の比較検討を行った結果、各群間に有意差は認めなかった。

(5年生存率：図1)

全例における5年生存率は92.2%であった。またグループA、B、C、およびDの5年生存率はそれぞれ100%、97.0%、94.1%、および78.0%であった。グループA、B、Cのそれぞれの群間に有

意差はみられなかった。グループAとD、BとD、およびCとDにはそれぞれ有意差がみられた。

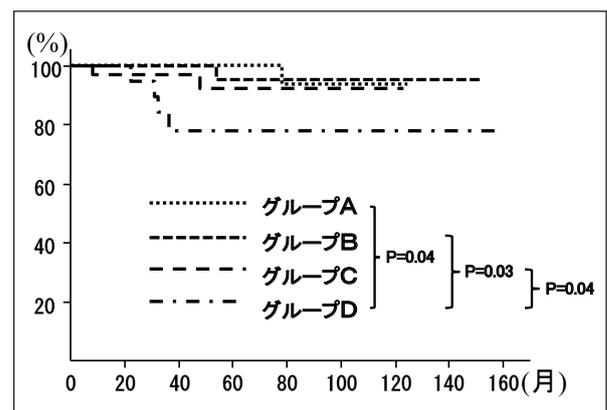


図1: 5年累積生存率の生存曲線

Log-rank検定の結果、A群、B群およびC群の間に有意差はみられない。A群とD群間 (P=0.04)、B群とD群間 (P=0.03)、およびC群とD群間 (P=0.04) においては有意差を認める。

(5年局所制御率：図2)

5年局所制御率はグループA、B、C、およびDではそれぞれ84.2%、84.1%、92.0%、および82.3%であった。グループA、B、C、およびDの間に有意差はみられなかった。

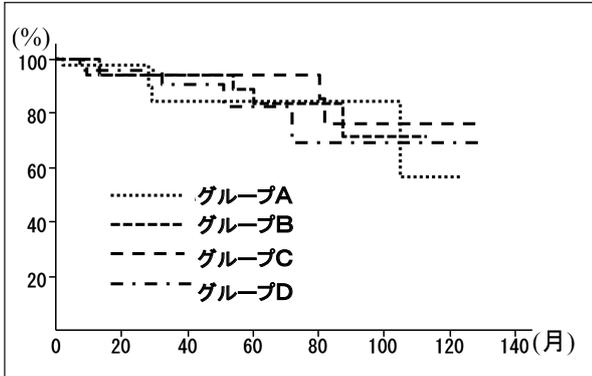


図2：5年局所制御率の生存曲線
Log-rank 検定の結果、4群間に有意差はみられない。

(5年頸部後発転移制御率：図3)

5年頸部後発転移制御率はそれぞれ85.2%、96.4%、82.0%、および79.2%であった。グループA、B、C、およびDの間に有意差はみられなかった。

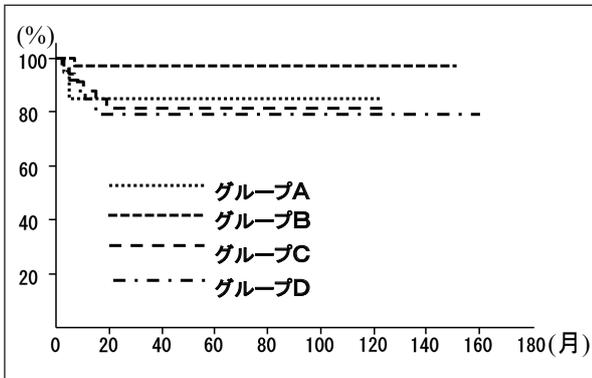


図3：5年頸部後発転移制御率の生存曲線
Log-rank 検定の結果、4群間に有意差はみられない。

(5年生存率に影響を与える因子：表3)

上記結果をふまえ5年生存率において有意差のなかったグループA、B、およびCを1つのグループとして（グループA+B+C）とグループDに対してCoxハザードモデルを用いて分析をおこなった。結果はグループA+B+Cを1とするとグループDは1.31 (P=0.21) で有意差はみられなかった（表3）。また、その他で生存率への影響が予想される予後因子として性別、年齢、原発部位、

分化度、および糖尿病の有無についてもハザード比に有意差がみられなかった。そこで観察期間、性別、年齢、原発部位、T分類、局所再発、後発転移、分化度、および糖尿病の有無が転帰（生死）におよぼす影響を確認するため、転帰（生死）の明らかな105症例を対象に、転帰（生死）を従属変数として、観察期間、性別、年齢、原発部位、T分類、局所再発、後発転移、分化度、および糖尿病の有無に対して二項ロジスティック解析をおこなった。その結果、予後に影響を与える因子として抽出されたのは、T分類と後発転移であった。そのオッズ比はT分類で4.9倍 (P=0.03)、後発転移で6.9倍 (P=0.02) となった（信頼区間95%）。

因子	ハザード比	P値
< 性別 >		
男性	1	0.3
女性	1.195	
< 年齢 >		
<60	1.06	0.07
60-70	1	
>70	1.5	
< 原発部位 >		
舌	0.828	0.68
上顎歯肉	1.08	
下顎歯肉	0.992	
口腔底	1.41	
口蓋	0.955	
頬粘膜	1	
< 分化度 >		
低分化+中分化	1	0.2
高分化	0.43	
< 糖尿病 >		
あり	1	0.6
なし	1.18	
グループA+B+C		
グループD	1.31	0.21

表3 生存期間に関連する因子の多変量解析

< 考察 >

口腔癌に限らず、癌の治療は早期発見、早期治療が提唱されている。われわれ医療者はできるだけ早期に治療を開始したいと考えるのが常である。治療の現場においては患者、およびその家族からできる限り早い治療の開始を懇願されることにしばしば遭遇する。しかし病理組織検査、各種画像検査、治療計画の立案、患者とその家族へのインフォームドコンセント、手術枠と入院ベッドの確保などいくつかの治療を開始するまでにクリア

すべきことがあり、そのひとつでも時間がかかってしまうと初診からの治療開始日までの期間が長くなることになる。初診から治療開始日までの日数がどの程度までなら許容されるのかを知ることは、治療後の予後を予測し、また待機期間中の患者や家族の不安を取り除くことに有用である。

頭頸部の悪性腫瘍は初診から30日前後に増大していることが報告されている^{1~3}。肺、腸、食道、胃の癌では治療開始の遅れと予後には関連が見出されていない^{4~9}が、Gómezらは口腔癌において30日を越えての治療遅延はその予後と強く関連していると報告している¹⁰。またPoleselらは頭頸部癌（口腔癌、中咽頭癌、喉頭癌、下咽頭癌）の治療開始時期が初診から45日を超えると全生存率の有意な低下がみられたと報告している¹¹。

今回の当科における対象症例は初診日から切除までの中央値が27日で、前述の報告と比較しても時期として妥当なものと考えられた。5年生存率に有意差がみられたのは切除が40日以内の症例（グループA、B、C）とそれを越える症例（グループD）であった。このことから初診日から40日を過ぎてからの切除は予後の増悪が予測される。グループA、B、CおよびDには局所再発率、後発転移発生率に有意差はみられなかった。初診から切除までの期間が40日以内の症例（グループA、B、C）とそれを越える症例（グループD）とでのハザード比にも有意差はみられなかった。Cox比例ハザードモデルでは時間経過のそれぞれの時点における一つのアウトカムの二分変数の値（死亡か生存）を予測したが、これには有意差がなかった。そこで、そのほかの因子が従属変数に及ぼす影響を明確にするため、我々は対象症例群の予後に影響を与える因子を2項ロジスティック解析で抽出した結果は、T分類、および後発頸部転移が抽出された。これは一般的に言われている口腔扁平上皮癌の予後を左右する因子と一致している。これより今回の対象症例群の口腔扁平上皮癌は性質的に偏りのないものであったと考えられる。組織学的分化度は予後を左右する因子として抽出されなかった。これは今回の症例群の低分化症例の割合が極端に低く、解析には低分化と中分化をグループ化したことによるのではなかと考えられた。また、基礎疾患として頭頸部癌の予後に関係する可能性を示唆されている糖尿

病に関しても、今回の研究では予後因子として抽出されなかった^{12~13}。Wuらは口腔扁平上皮癌患者のうち糖尿病がある群と無い群を比較した結果、stage I、IIにおいても全生存率、無再発生存期間、疾患特異的生存率ともに糖尿病の無い群が有意に良好な結果であったと報告している¹⁴。今回の症例群で予後因子として抽出されなかったのは、各症例群にみられた糖尿病はすべてコントロールが良好であったことが関係していると考えられた。

口腔癌患者が専門医療機関を受診するまでのプロセスは¹患者自身の初期症状の自覚からかかりつけ歯科医院への受診、²かかりつけ歯科での治療期間、³かかりつけ歯科医院から紹介状を受け取ってから専門医療機関への受診日までの3つのプロセスがある。さらに専門医療機関受診後は生検から病理組織診断が得られるまで、治療方針が決定されるまで、手術日が決定される、または放射線治療科を受診するまで、手術日までの待機期間または照射開始日までの待機期間、といくつかのステップをクリアする必要がある。ある報告では患者の初期症状の自覚からかかりつけ歯科医院を受診するまでの期間の中央値を1.6か月、かかりつけ歯科医院受診から専門医療機関受診までの期間は8日と報告している^{15,16}。症状の発現から専門医受診までの期間は、口腔癌に関する患者への啓発活動、更にはかかりつけ歯科医師への生涯研修活動によって短縮が期待できると考えられる。

今回の検討では次のステップである専門医療機関受診から治療開始（切除）までの期間を調査分析した。対象症例をグループA~Dにグループ化した結果、グループCは初診から切除まで28~39日、Dは40日以上を要していた。中央値27日と比べ切除までに日数を要した理由は、グループCでは手術日に空きがなかった、また生検術をおこなうまでに初診から10日以上を要したことが挙げられる。また治療計画をたてるための画像検査がスムーズにすすまなかったため、手術日を遅らせた症例がみられた。グループDではグループCの理由に加えて、生検術による扁平上皮癌の診断を得ることができずに患者が来院しなくなり、数か月して病変部の増大があってから再来院した症例、生検術を拒否され数か月間経過観察を行い病変の増大、疼痛が生じてから患者が生検術

を承諾した症例がみられた。グループC、Dともに適正な時期の手術枠を確保できなかったことで日数を要した症例が最も多く、この点を改善できればグループC、Dは大幅に症例数が減少すると考えられた。T1、T2症例の手術のほとんどは再建を必要とせず、手術に要する時間が短いので、特別に手術枠を設けるシステムを構築できるのではないかと考える。そのため手術室、麻酔科に協力を得られるよう話し合いが必要である。グループD中で切除までの日数が大幅にかかった症例は患者の病識の低さが関係していると思われる。特にT1症例では自覚症状が無いものが多く、患者は検査の必要性、治療の必要性が理解できていなかったと考えられる。口腔癌は癌のなかでも認知度は高いとは言えない。われわれ歯科医師はより一層、患者への啓発活動に力を注ぐ必要がある。

引用文献

- 1) Waaijer A, Terhaard CH, et al: Waiting times for radiotherapy: consequences of volume increase for the TCP in oropharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol: J Eur Soc Therap Radiol Oncol* 66(3):271-6, 2003.
- 2) Begg AC, Haustermans K, et al: The value of pretreatment cell kinetic parameters as predictors for radiotherapy outcome in head and neck cancer: a multicenter analysis. *Radiother Oncol: J Eur Soc Therap Radiol Oncol* 50(1):13-23, 1999.
- 3) Jensen AR, Nellemann HM, et al: Tumor progression in waiting time for radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol: J Eur Soc Therap Radiol Oncol* 84(1):5-10, 2007.
- 4) Dent OF, Chapuis PH, et al: Relationship of survival to stage of the tumour and duration of symptoms in colorectal cancer. *Med J Aust* 1:274-5, 1983.
- 5) Robinson E, Mohilever J, et al: Delay in diagnosis of cancer. Possible effect on stage of the disease and survival. *Cancer* 54:1454-60, 1984.
- 6) Porta M, Gallen M, et al: Influence of diagnostic delay upon cancer survival: an analysis of five tumour sites. *J Epidemiol Community Health* 45:225-30, 1991.
- 7) Vineis P, Fornero G, et al: Diagnostic delay, clinical stage and social class: a hospital based study. *J Epidemiol Community Health* 47:229-31, 1993.
- 8) Martin I, Young S, et al: Delays in the diagnosis of oesophagogastric cancer: a consecutive case series. *BMJ* 314:467-71, 1997.
- 9) Siewert JR, Fink U: Commentary: Britain does better than Germany before patients reach hospital. *BMJ* 314:471, 1997
- 10) Gómez I, Seoane J, et al: Is diagnostic delay related to advanced-stage oral cancer? A meta-analysis. *Eur J Oral Sci* 117:541-546, 2009.
- 11) Jerry Polesel, Carlo Furlan, Silvia Birri, et al: The impact of time to treatment initiation on survival from head and neck cancer in north-eastern Italy. *Oral Oncology* 67:175-182,2017.
- 12) Datema FR, Ferrier MB, van der Schroeff MP, et al: Impact of comorbidity on short-term mortality and overall survival of head and neck cancer patients. *Head and Neck* 32(6):728-36, 2010.
- 13) Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL: Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128(10):1172-9, 2002.
- 14) Cheng-Hsien Wu, Tzu-Ying Wu, Chia-Chen Li, et al: Impact of Diabetes Mellitus on the Prognosis of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Cohort Study. *Ann Surg Oncol* 17:2175-2183, 2010.
- 15) Zachary S. Peacock, M. Anthony Pogrel, et al: Exploring the reasons for delay in treatment of oral cancer. *JADA* 139(10):1346-1352, 2008.
- 16) Kojiro Onizawa, Kazunari Nishihara, et al: Factors associated with diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 39:781-788, 2003.