

口腔がん

大分大学医学部歯科口腔外科学講座
教授 河野憲司

はじめに

厚生労働省のがん統計によると、2017年の口腔・咽頭がん^{a)}の罹患数予想は22,800人で、全てのがんのうち13番目の頻度です(表1)。口腔・咽頭がんの罹患率と死亡率は年々増加傾向にあり(図1、2)、年間約8,000人の方が口腔・咽頭がんで亡くなっています。治療法の改良、抗がん剤の開発などにより、5年生存率はゆっくりと上昇していますが、未だ60%に留まっています(図3)。

今回は、口腔がんの治療法について最近のトピックを紹介します。

a) 厚生労働省のがん統計では、口腔がんと咽頭がんを合わせたデータが公表されています。

表1 2017年のがん罹患数予測

全体		男性		女性	
部位	罹患数	部位	罹患数	部位	罹患数
全がん	1,014,000	全がん	575,900	全がん	438,100
1 大腸	149,500	1 胃	90,400	1 乳房	89,100
2 胃	132,800	2 肺	86,700	2 大腸	64,000
3 肺	128,700	3 前立腺	86,100	3 胃	42,400
~		~		~	
12 胆嚢・胆管	24,500	10 膀胱	15,600	13 腎・尿路	10,000
13 口腔・咽頭	22,800	11 口腔・咽頭	15,600	14 口腔・咽頭	7,200
14 食道	22,700	13 皮膚	14,100	15 白血病	6,000
~		~		~	

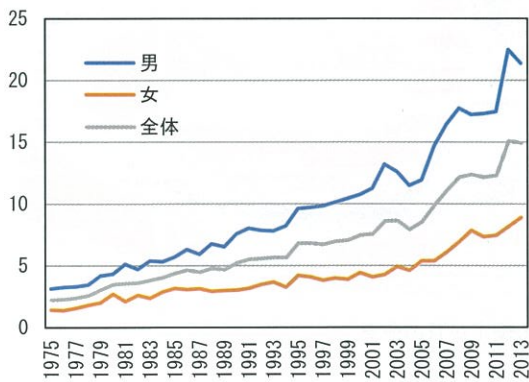


図1 人口10万人対の口腔・咽頭がん罹患数の年次推移

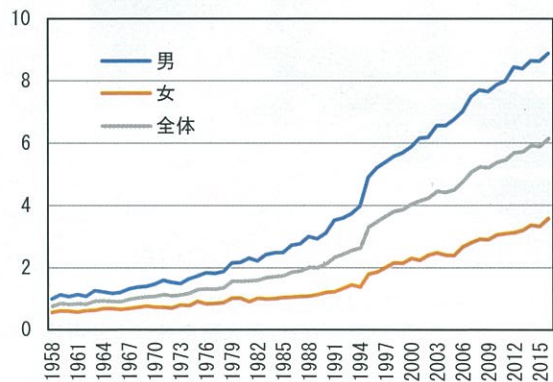


図2 人口10万人対の口腔・咽頭がん死亡数の年次推移

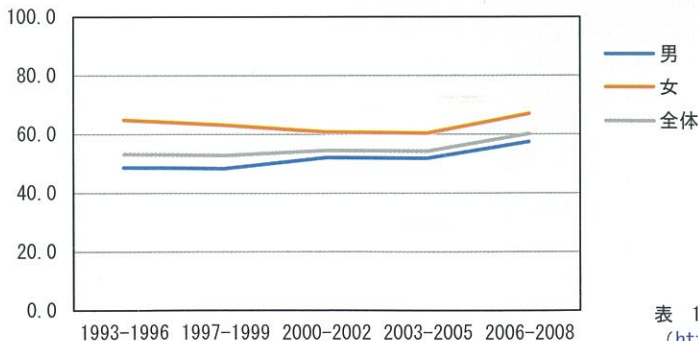


図3 口腔・咽頭がんの5年生存率(%)の推移

表1、図1~3: 厚生労働省のデータ
(https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/index.html) をもとに作成

1. 口腔がん切除後の再建技術の発達

多彩な機能を有する口腔領域の手術では、術後の機能障害を考慮して切除範囲を決めなければなりません。しかし機能温存を重視するあまり、切除が小さくなり、がん細胞を取り残しては意味がありません。大きく切除すればがんの治癒率は上がりますが、逆に機能障害のリスクが大きくなるわけです。がんの制御と機能温存は表裏一体の関係です。

そこで放射線治療や抗がん剤治療により術前にがんを縮小させれば、切除範囲を小さくできるのではないかと、多くの研究が行なわれました。ところが術前治療により見かけ上、がんが小さくなくても、病理組織学的に検索すると生き残ったがん細胞がところどころに見られ、ほとんどの症例で縮小手術ができないことが分かりました。

切除範囲を小さくできないとなると、再建による機能回復が次のテーマになってきました。一般に大きな組織欠損は皮弁により再建します。口腔再建でしばしば用いられる大胸筋皮弁は、胸の筋肉と皮膚を一塊として挙上し、栄養血管がつながったまま口腔へ移植されます。血管がつながった状態ですので「有茎皮弁」と呼びますが、上顎欠損など遠い部分の再建には適用が困難です。現在では、足や腕などから皮弁を切り離して採取して、口腔に移植する方法が主流になっています。このような皮弁を「遊離皮弁」といい、皮弁側の血管と移植床の血管を顕微鏡下に吻合することで皮弁の血流を維持します。遊離皮弁は口腔のどの部位の欠損に対しても使用でき、欠損の大きさに応じて皮弁の種類が選択できます。

図4は舌がんの切除・再建症例です。舌半側切除後に大腿部から採取した皮弁（遊離外側大腿皮弁）で舌の再建を行いました。また顎骨欠損に対しては、腓骨皮弁や肩甲骨皮弁などを用いた再建を行います。顎骨再建については、本シリーズ「第2回顎骨腫瘍」を参照ください。

遊離皮弁再建の問題点は血管吻合部のトラブルです。術後に皮弁の血流障害を生じると、皮弁が壊死に陥るため皮弁を切り捨てて再建をやり直すことになります。当科は形成外科と共同で遊離皮弁再建を行っておりますが、最近10年間の成功率はほぼ100%です。遊離皮弁による再建技術の進歩は、進行口腔がんの治療成績の向上に大きく寄与しています。

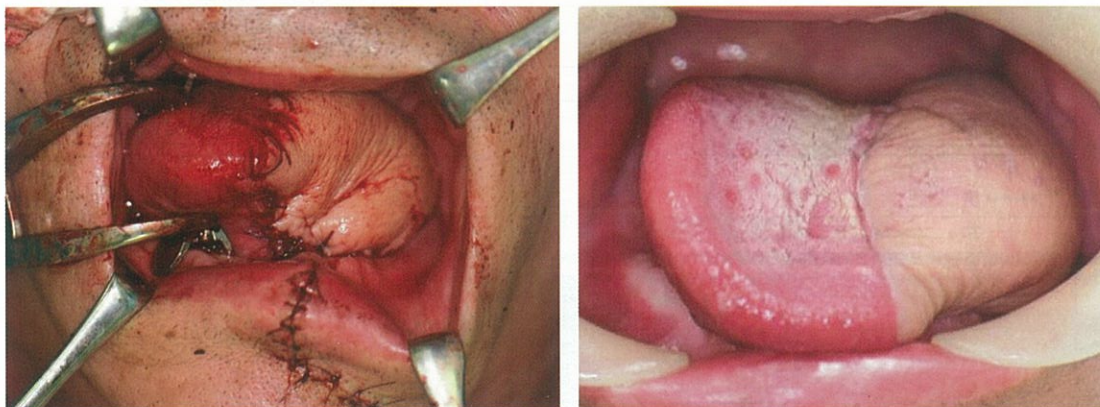


図4 遊離皮弁による舌がん再建手術

左：舌半側切除後に遊離外側大腿皮弁により再建。右：術後1か月の所見。

2. 口腔がんに対する分子標的治療薬の開発

次は新しい抗がん剤の話です。がん細胞は正常細胞と生物学的特性が異なる分子を持っています。この分子の機能を阻害することで、がん細胞の増殖を抑えたり、がん細胞が免疫細胞からの攻撃を受けやすくする薬剤が開発され、臨床応用されています。このような薬剤を分子標的治療薬といいます。現在、口腔がんに対しては、セツキシマブ®（商品名：アービタックス）とニボルマブ®（商品名：オプジーボ）の2剤が認可されています。

1) セツキシマブ®（商品名：アービタックス）

この薬剤の標的分子はがん細胞の細胞膜に発現しているEGFR（上皮細胞増殖因子受容体）です。EGFRにEGF（上皮細胞増殖因子）が結合するとEGFRは二量体を形成して活性化し、がん細胞の増殖や分化を誘導します。口腔がんはEGFRを過剰に発現するため、正常細胞よりも速く増殖します。抗ヒトEGFR抗

体薬であるセツキシマブ®はEGFRに結合してEGFR活性化を阻害し、がん細胞の増殖を抑制します(図5)。

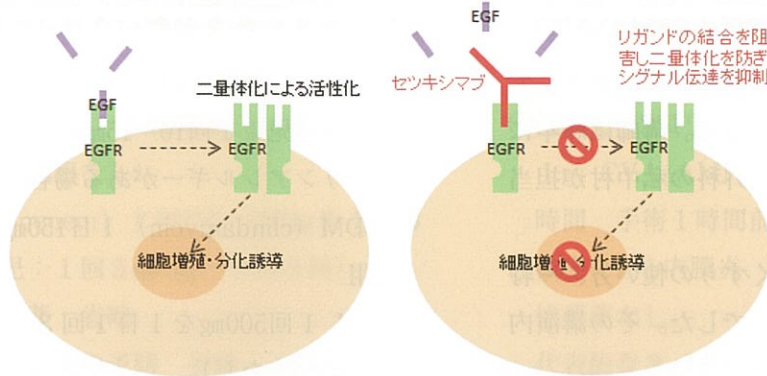


図5 セツキシマブ®の作用機序の説明

http://yakko Yakuri.html.xdomain.jp/cetuximab_panitumumab.html より引用

2) ニボルマブ® (商品名: オプジーボ)

免疫機能が正常に働いている人体ではTリンパ球が主役となってがん細胞を攻撃しますが、がん細胞はその攻撃から逃れようとしています。つまりがん細胞が発現するPD-L1がTリンパ球表面のPD-1受容体に結合すると、Tリンパ球の免疫機能にブレーキがかかり、がん細胞を攻撃ができなくなってしまいます。抗PD-1抗体薬であるニボルマブ®は、がん細胞のPD-L1とTリンパ球のPD-1受容体の結合を阻止し、Tリンパ球によるがん細胞への攻撃力を高めます(図6)。このような作用機序からこの薬は免疫チェックポイント阻害剤とも呼ばれます。

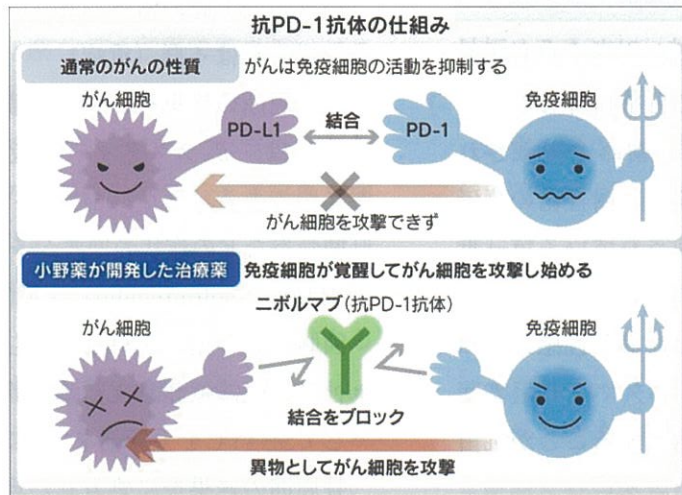


図6 ニボルマブ®の作用機序の説明

<https://www.nikkei.com/article/DGXMZ078790300T21C14A0X11000/> より引用

これらの分子標的治療薬は口腔がん治療の第一選択というわけではなく、現時点では局所進行症例や局所再発・遠隔転移のある症例に対して、従来の抗がん剤や放射線治療との組み合わせで使用されています。今後、投与方法の検討が進めば、より高い治療効果が期待されます。

おわりに

私たち歯科医師にとって、口腔がんの死亡率を下げることは大切な目標のひとつです。しかし進行口腔がんの治療成績向上は容易ではありません。そこでまず何ができるかを考えると、早期発見・早期治療が一番にあがってきます。当科は、大分県における口腔がん早期発見・早期治療の体制作りと、進行がんに対する治療法改良の研究を進めています。