

一症例報告一

## 直腸および肝内胆管の異時性重複癌の1症例

東京医科歯科大学第2外科学教室 (主任: 浜口栄祐教授)

青柳 和彦 木村 信良 岡村 孝  
藤川 義久 宇都宮讓二

第2病理学教室 (主任: 石井善一郎教授)

藤原 睦 憲

### NONSYNCHRONOUS MULTIPLE PRIMARY CARCINOMAS OF RECTUM AND INTRAHEPATIC BILE DUCT; A CASE REPORT

Kazuhiko AOYAGI, Nobuyoshi KIMURA, Takashi OKAMURA,  
Yoshihisa FUJIKAWA and Jyoji UTSUNOMIYA

2nd Dept. of Surgery, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

Mutsunori FUJIWARA

2nd Dept. of Pathology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

#### はじめに

わが国における原発性重複癌の報告は、すでに500例を越えるが、直腸と肝の原発性重複癌は、私どもの調査した限りでは、まだその報告がない。私どもは直腸癌に直腸切除術を施行後約10年で、胆管細胞癌で死亡した症例を経験したので報告する。

#### 症 例

患者: 73才, 家婦。

既往歴: 23才時, Basedow 病で放射線の外照射療法をうけた。24才頃より内痔核に悩まされ, 34才頃より高血圧, 60才頃より尋常性乾癬で, 治療を受けていた。

家族歴: 癌に罹患した者はない。

1) 第1癌: 直腸癌, 当時63才。

主訴: 粘血便。

現病歴: 24才頃より内痔核のため, 時折, 排便時痛を伴う血便があつた。約2年前に無痛性の血便があつたが, その他に異常を認めなかつたので放置していたところ, 間もなく消失した。約2, 3カ月前から再び無痛性の新鮮血液と粘液の附着した排便がみられるようになった。しかし全身倦怠感, 体重減少, 腹部膨満感, 便秘, 裏急後重などはなかつた。

当科で直腸鏡検査の結果, 直腸癌を疑われ昭和38年5月入院した。

入院時所見: 体格中等度, 栄養良好で眼球結膜に黄疸なく, 眼瞼結膜に貧血もない。血圧は200/102mmHgと高い。甲状腺腫なく, 甲状腺機能亢進症状も認められなかつた。胸・腹壁ならびに背部に尋常性乾癬が散在していた。腹部は平坦で柔かく, 腫瘍は触知せず, 腹水も証明されなかつた。肝, 脾, 腎は触知しなかつた。直腸指診でHochenegg徴候陽性なるも腫瘍は触知せず, X線検査では直腸S状結腸移行部に小陰影欠損が認められた。直腸鏡検査で肛門より13cm口側の直腸左壁に桜実大の腫瘍を認め, その試験切片から, Adenocarcinoma papillotubulare の診断を得た。

血液検査では, Hb 95%, R 451万, W 7,200 (リンパ球29%, 単核球4%, 桿状球2%, 分葉核球64%, 好酸球19%, 好塩基球0%), 全血比重1.056, 血漿比重1.026, Hct 46%, 血清蛋白7.9g/dl, 赤沈1時間値9mm, 2時間値22mmであつた。ワ氏反応は陰性, 血清電解質に異常なく, コレステロールは191.0mg/dlであつた。肝機能検査ではアルカリフォスファターゼが24.2K A単位と高いが, 他はすべて正常値であつた。BMRは+0.5%であつた。腎は濃縮力の低下があるが, 尿素窒素は正常値であり, 尿にも異常所見は認められなかつた。尿は有形で粘血を付していた。

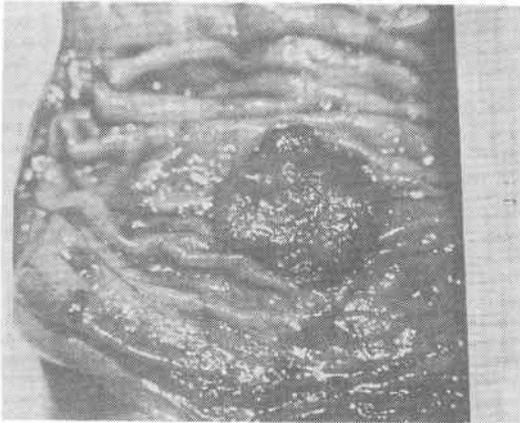


写真1 直腸癌切除標本。1.8cm×2.2cmの有茎性ポリープ状癌

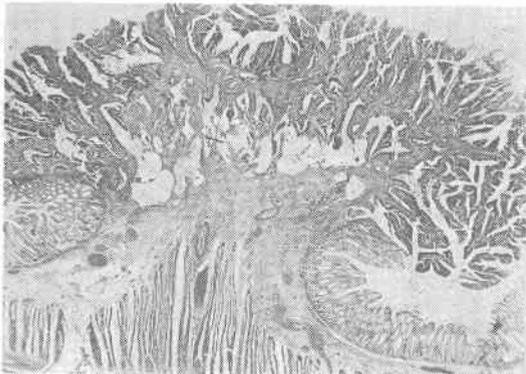


写真2 直腸癌の顕微鏡写真(×12)。ポリープの癌化したものと考えられる。癌浸潤は筋層に達している。

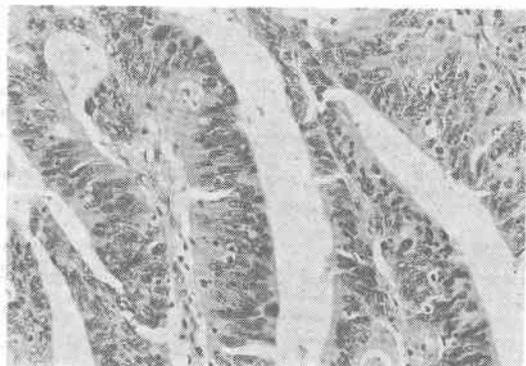


写真3 直腸癌の組織学的所見(×300)。Adenocarcinoma papillotubulare で Broders II であった。

#### 手術所見と病理組織像

昭和38年6月12日、直腸癌の診断で直腸切除術、直腸S状結腸端々吻合術を施行した。腫瘍は直腸—S状結腸移行部にあり、1.8×2.2cmであつた(写真1)。病理組織学的には、Adenocarcinoma papillotubulareで、癌浸潤は筋層に達していた。直腸ポリープの癌化したものと推定され、Dukes A, Broders IIであつた(写真2, 3)。

術後縫合不全を起し腹壁瘻孔を形成したが、術後6週目に治癒退院。

2) 第2癌：胆管細胞癌、73才。

主訴：黄疸

現病歴：約1カ月前から右上腹部鈍痛があり、某医で肝機能障害を指摘されて服薬していた。2週間程前に微熱が出現したが、2～3日で自然に消滅した。1週間程前に突然、譫妄と失行症が認められたが1～2日で消失した。この時以来、家人が黄疸と白色便に気づいている。

軽度の嘔気と右上腹部の鈍痛以外、とくに訴えはなかつたが、黄疸は次第に増強するので、昭和48年2月17日、当科に入院した。

入院時所見：発熱はなく、意識混濁もないが応答は極めて鈍い。脈拍90で整、血圧136/60mmHg。眼瞼結膜に貧血、眼球結膜ならびに全身皮膚に高度の黄疸を認めた。舌はやや乾燥しているが舌苔はなかつた。腹部は全体としてやや膨隆し、下腹部正中線に手術痕があり、その中央部に鶏卵大の瘻痕ヘルニアが認められた。蠕動不穏、静脈怒張はなく、尋常性乾癬による異常色素沈着が散在した。右上腹部に軽度の筋性防禦があり、圧痛があるが、明らかな腫瘍は触れなかつた。肝、腎、脾は触知せず、腹水があると考えられた。直腸指診で異常は認められなかつた。胸部X線写真で右横隔膜の挙上が認められた。血液検査ではHb 12.0g/dl, R. 370万, W. 20,700(リンパ球11%, 単球2%, 桿状球8%, 分葉核球77%, 好酸球2%, 好塩基球0%)と軽度の貧血といちじるしい白血球増多がみられた。出血時間4分30秒、凝固時間11分～16分30秒。赤沈1時間値17mm, 2時間値27mmであつた。血液化学的検査では、血清蛋白6.0g/dl A/G 0.8, GOT 200単位, GPT 87単位, LDH 430 W単位, アルカリフォスファターゼ136KA単位, TTT 3.9, ZTT 7.0, 総ビリルビン12.6mg/dl(直接ビ・9.0mg/dl, 間接ビ・3.6mg/dl), 尿素窒素26.0mg/dl, 総コレステロール215mg/dlと肝機能障害と高度の黄疸があつた。血清電解質はほぼ正常範囲内であつた。尿ウロビリノーゲン陰性、尿は有形淡黄白色で潜血反応は陰性であつた。

### 手術所見ならびに術後経過

入院後、全身状態は日を追って悪化し、傾眠状態となり、入院5日目には総ビリルビン19.8mg/dl(直接ビ・15.3mg/dl)と黄疸は急速に増強した。2月23日、黄疸解除の目的で総胆管誘導術の予定で開腹した。約700mlの黄色ほぼ透明な腹水を吸引排除した。左右肝管合流部より十二指腸までの肝外胆道の通過障害は認められなかった。術中胆道造影で、肝内胆管は造影されず、左右肝管の合流部附近に閉塞があると考えられた。肝は全体に腫大し、右葉内部に硬い手拳大の腫瘤を触れた。肝表面2カ所に小豆大の硬い白い結節を認めたので、組織学的検査のためこれを切除し、肝腫瘍と診断して術を終えた。術後、黄疸はさらに急速に増強し、患者は昏睡状態となり、さらに急激な出血傾向が出現して、術後2日目に死亡した。

### 剖検ならびに病理組織学的所見

肝は1,250gで、肝門部附近に鷲卵大の硬い白色の主腫瘍があり、右葉には拇指頭大の数個の転移性結節があり(写真4)、肝内胆管は胆汁のいちじるしい鬱滯を示し



写真4 肝の肉眼的所見(昭和48年2月)。胆管細胞癌で主腫瘍は肝門部附近にある鷲卵大の硬い白色の腫瘍

ていた。肝門部、大動脈周囲、気管周囲リンパ節には、それぞれ大豆大までの数個ずつの転移が証明された。病理組織学的には、中等度ないし高度の線維性間質に囲まれた円柱状細胞の腺癌で胆管細胞性肝癌(胆管細胞癌、Cholangioma)であつた(写真5)。10年前の直腸癌の局所再発ないし転移は全く認められなかった。胃・腸管、胆嚢、肺、子宮などに大量の出血があり、四肢、胸・腹部皮膚にも広範囲に点状出血が認められ、これら出血傾向が直接死因と考えられた。

副所見として腎、大動脈の動脈硬化性変化、心の右室拡張と左室肥大が著明であつた。また腎、肺、甲状腺な

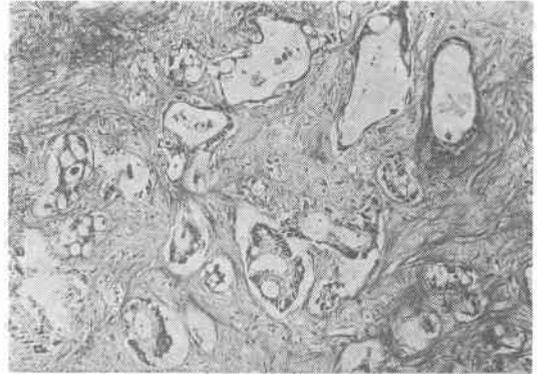


写真5 胆管細胞癌の顕微鏡写真(×120)。円柱状の癌細胞は不規則な管腔を作り、間質の増殖が著明である。

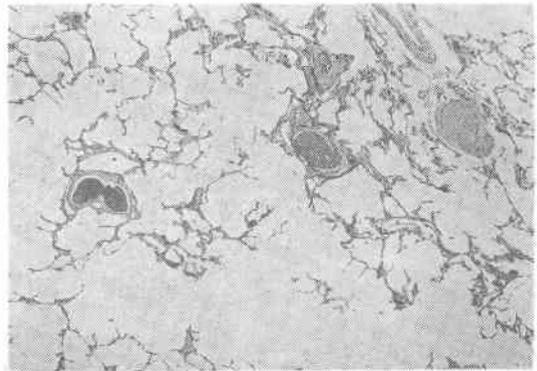


写真6 肺の顕微鏡写真(×30)。末梢血管に微小血栓が散在し、血管内凝固症候群(D.I.C.)が疑われる。

どの末梢血管に微小血栓が散在し、出血傾向の原因として、血管内凝固症候群(D.I.C.)が疑われており、目下検討中である(写真6)。

### 考 察

1) 重複癌の定義と本症例: 重複癌は1879年、Billrothにより第1例が報告され、その定義はつぎの如くであつた<sup>2)</sup>。

a) Diebeiden Carcinome zeigen eine verschiedene anatomische Structur. b) Lymphdrüsen sind von jedem der beiden primären Herde inficiert worden. c) In diesen secundären Infiltration findet man die charakteristische Form des jenigen Carcinoms, von welchen die Infection angegangen war.

しかし、Billrothの定義は臨床的にも病理学的にも厳格に過ぎるといわれている。Warrenら<sup>16)</sup>は剖検例で子宮頸癌の40%は転移を認められなかったとしている。まして今日の癌に対する早期発見、早期手術の増加は、と

くに Billroth の b) や c) を重複癌の条件として適当ではないと考えられている。今日では一般に、1932年 Warren ら<sup>16)</sup>の提唱によつてつぎの条件を充たすことが重複癌の定義として妥当とされている。

a) Each of the tumors must present a definite picture of malignancy. b) Each must be distinct. c) The probability of one being a metastasis of the other must be excluded.

本症例は63才時に直腸癌で直腸切除術をうけ、10年後胆管細胞癌で死亡した。直腸癌は直腸ポリープの癌化したと考えられる管状腺癌である。剖検時に直腸癌の再発および転移の可能性を考慮して、詳細な検索を行ったが、局所はもとより他臓器のどこにも、直腸癌と類似の組織は認められなかつた。胆管細胞癌も直腸癌もともに腺癌であるが、病理組織学的には両者の間に判然とした相違があり、一方が他方との従属関係はなく、それぞれに明らかな原発性癌であつた。よつて本例は直腸癌と胆管細胞癌の異時性重複癌と考えられる。

2) 胆管細胞癌を有する重複癌：原発性重複癌の報告は林の第1例報告<sup>5)</sup>(1907年)以来、わが国ではすでに500例を越えている<sup>11)</sup>。重複癌の発生頻度は報告者の採用する重複癌の定義によつてかなり相違するが、全癌の0.32%<sup>17)</sup>より最高7.8%<sup>9)</sup>まであり、近年の報告は往時に比して次第に高い頻度を示す傾向にある。Moertel<sup>10)</sup>は1944年から1953年までの10年間に Mayo Clinic で手術または剖検で確認された37,580例の癌症例中1,909例(5.1%)に重複癌があつたという。

また重複癌のすべてが消化器系統の臓器に発生したものが最も多く、重複癌の70~78%<sup>11)13)17)</sup>を占めるとする

表1 重複癌 209例 (1967-1972) 中すべてが消化器癌の症例

| 臓器        | 症例数 | 臓器      | 症例数 |
|-----------|-----|---------|-----|
| 胃・胃・胃・胃   | 2   | 胃・総胆管   | 3   |
| 胃・胃・胃・膵   | 1   | 胃・肝     | 2   |
| 食道・胃・胃・結腸 | 1   | 胃・十二指腸  | 2   |
| 結腸・直腸・胃   | 2   | 盲腸・結腸   | 1   |
| 胃・膵・食道    | 1   | 十二指腸・直腸 | 1   |
| 胃・胃       | 25  | 食道・下咽頭  | 1   |
| 胃・食道      | 16  | 胃・口蓋    | 1   |
| 胃・結腸      | 10  | 回盲部・上顎  | 1   |
| 胃・上顎      | 7   | 肝・上顎    | 1   |
| 胃・胆嚢      | 6   | 肝・口蓋    | 1   |
| 胃・回盲部     | 4   | 結腸・口蓋   | 1   |
| 胃・直腸      | 3   |         |     |
| 胃・舌       | 3   | 計       | 96例 |

報告がある。1967年から1971年までの本邦における5年間の重複癌報告例は総計209例である(医学中央雑誌227巻から278巻まで)。このうちすべてが消化器の原発性重複癌は、表1の如く96例(46%)である。重複癌の1つに胃癌を有するものが大部分である。直腸癌を有する重複癌は9例(4.3%)であり、うち4例は3重複であつた。原発性肝癌を有する重複癌は5例(2.4%)で、うち胆管細胞癌は1例のみであつた。

原発性肝癌の発生頻度は人種によつて差異があるが、わが国では全癌の5.36%<sup>9)</sup>という報告がある。原発性肝癌のうちで肝細胞癌と胆管細胞癌の比は、2:1ないし4:1といわれる<sup>4)9)</sup>。さらに胆管細胞癌は術前診断が困難であり、たとえ診断されても手術不能のことが多い。したがつて胆管細胞癌を有する重複癌は極めて稀である。わが国で原発性肝癌を有する重複癌は、今日まで僅か22例の報告をみるに過ぎない<sup>12)</sup>。うち胆管細胞癌を有する重複癌症例は表2の如く、本症例を加えて10例のみである。重複癌の一方は肝細胞癌、十二指腸悪性腫瘍、胃癌が各2例ずつで、残りは食道癌、腎癌および甲状腺癌各1例ずつである。本症例は胆管細胞癌と直腸癌の重複例として、本邦第1例目の報告であると考えられる。

また外国の報告については、入手し得る資料で、かかる症例の報告を捜したが、見当らなかつた。

胆管細胞癌を有する重複癌中男子は7例(70%)で、全重複癌患者中58%から62%が男子<sup>1)6)7)11)</sup>とする比率に比して、男子に発生する頻度がやや高い。また平均年齢は63才で、従来統計に示されている重複癌の最多発年齢<sup>1)6)7)</sup>(50才~60才、平均55才)よりもやや高令である。

一般に重複癌の第1癌から第2癌が発見されるまでの期間は1年未満が多く、北島ら<sup>7)</sup>の報告では79%であるとされ、5年以上のものは7%以下<sup>11)</sup>と推定される。胆管細胞癌を有する重複癌においては、表2中、症例2, 3, 4の詳細についての記載がないので不明であるが、他の7例中、本症例を除くすべての症例は同時性重複癌である。本症例は第1癌発見から第2癌発見まで10年間あり、この点でも特異なものと考えられる。

10例中重複癌の両者に根治手術を施行したのは症例6のみで、報告当時この患者は術後5年6か月生存中とのことであつた<sup>12)</sup>。重複癌の1方に根治手術を施行したのは本症例のみで、他の症例1, 5, 7, 8, 9はすべて剖検例である。

3) 重複癌の発生機序：

Warren ら<sup>16)</sup>, Tondreau<sup>15)</sup>, 北島らは<sup>7)</sup>、一般の癌罹患率より計算して、重複癌のおのおのが互に独立に偶然に発生すると仮定した場合の推定頻度よりも、実際の重複癌の発生頻度が数倍ないし11倍の高率であると述べて

表2 胆管細胞癌を有する原発性多発性悪性腫瘍の本邦症例

| 症例 | 性 | 年齢 | 重複悪性腫瘍 |               | 発表         | 文献             |
|----|---|----|--------|---------------|------------|----------------|
|    |   |    | 臓器     | 組織学的診断        |            |                |
| 1  | M | 66 | 食道     | 扁平上皮癌         | 1929, 台北   | 台湾医会誌 289: 428 |
| 2  | F | *  | 十二指腸   | *             | 1943, 東北大  | 癌 37: 217      |
| 3  | M | *  | 肝      | 肝細胞性肝癌        | 1943, 東北大  | 同上             |
| 4  | M | *  | 肝      | 肝細胞性肝癌        | 1943, 東北大  | 同上             |
| 5  | F | 72 | 十二指腸   | 平滑筋肉腫         | 1960, 慶大   | 癌の臨床 6: 152    |
| 6  | M | 58 | 胃      | 管状腺癌          | 1963, 癌研   | 癌の臨床 9: 94     |
| 7  | M | 68 | 腎      | 明細胞癌          | 1963, 昭大   | 日内会誌 52: 580   |
| 8  | M | 62 | 胃      | (早期癌, II a 型) | 1969, 青森中央 | 青森病誌 14: 615   |
| 9  | M | 42 | 甲状腺    | 腺癌            | 1969, 昭大   | 昭医会誌 29: 569   |
| 10 | F | 73 | 直腸     | 乳頭状管状腺癌       | 1974, 医歯大  | 本文             |

\*: 記載なし

いる。Stalker ら<sup>14)</sup>は重複癌患者の27%に癌の家族歴があるとしている。これらの点から重複癌の発生が単に偶然の確率に支配されるのみとは考え難い。その発生機序には個体条件が密接に関係し、体質ないし遺伝的素因が関係していると推察されるが、いまだ解明されていない。

また Moertel は<sup>10)</sup>、37,580例の癌患者中異時性に第2癌の発生をみたものが1,049例、2.8%であるのに対し、この1,049例からさらに第3癌が発生したものが52例(5.0%)、これから第4癌が発生した例が3例(5.8%)と逐次頻度は上昇する傾向があるという。すなわち第1癌が第2癌の発生を妨げる免疫性を生体に与えるように作用するよりも、第1癌の発生が個体に第2癌を生ぜしめ易いような感受性を生ずることも推測されている<sup>5),16)</sup>。私どもの症例では、家族歴に癌はなく内因、外因ともに重複癌の発生に関係する因子を明らかにすることはできなかつた。

### 結 語

63才時に直腸癌で直腸切除術を施行し、73才で胆管細胞癌で死亡した女子の重複癌症例を報告した。直腸癌と胆管細胞癌の重複癌の報告として本邦第1例目であると考えられる。

(本文の要旨は第136回日本消化器病学会関東甲信越地方会で報告した)。

### 文 献

- 1) 赤崎兼義ほか：原発性重複癌について。日本臨床, 19: 1543—1551, 1961.
- 2) Billroth, T. & Winiwarter, A.: Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie. 15 Aufl. p. 918 Berlin, 1893.
- 3) Burke, M.: Multiple primary cancers. Amer. J. Cancer, 27: 316—325, 1936.
- 4) Edmondson, H.W. et al.: Primary carcinoma of the liver; A study of 100 cases among 48900

necrosis. Cancer, 7: 462—503, 1954.

- 5) 林 郁彦：多発性原発癌ノ例証の追加並ニ癌腫細胞化生ノ所見。癌, 1: 390—416, 1907.
- 6) Junghanns, H.: Eine Krebsstatistik über 35 Jahre (4192 Carcinome bei 36408 Leichenöffnungen). Zschr. f. Krebsforsch., 29: 623—664, 1929.
- 7) 北島 隆ほか：重複悪性腫瘍の発現頻度に関して一症例報告並びに統計的考察一。癌の臨床, 6: 337—345, 1960.
- 8) McDonald, R.A.: Primary carcinoma of the liver; Clinicopathologic study of one hundred eight cases. Arch. Intern. Med., 99: 266—279, 1957.
- 9) 宮地 徹ほか：最近10年間に於ける我国の原発性肝癌。肝臓, 1: 17—26, 1960.
- 10) Moertel, C.G.: Multiple primary malignant neoplasms. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1966.
- 11) 中津喬義ほか：原発性重複癌について。臨外, 19: 457—467, 1964.
- 12) 西 満正ほか：胃・肝重複癌の2根治手術例。癌の臨床 9: 94—99, 1963.
- 13) Slaughter, D.P.: The multiplicity of origin of malignant tumors. Internat. Abstr. Surg., 79: 89—98, 1944.
- 14) Stalker, L.K. et al.: Multiple primary malignant lesions. Surg. Gynec. & Obstet., 68: 595—602, 1939.
- 15) Tondreau, R.L.: Multiple primary carcinomas of the large intestine. Amer. J. Roentgenol., 71: 794—807, 1954.
- 16) Warren, S. et al.: Multiple primary malignant tumors; A survey of the literature and a statistical study. Amer. J. Cancer, 16: 1358—1414, 1932.
- 17) Wiesner, H.: Ein Beitrag über primäre Doppelkarzinome. Zschr. Ges. Inn. Med., 8: 426—428, 1953.