

大腸と他臓器との重複癌の検討

広島大学第2外科

中塚 博文 西亀 正之 田村 泰三
黒田 義則 上田 敏明 土肥 雪彦
児玉 求 江崎 治夫

A STUDY OF MULTIPLE PRIMARY CANCERS IN THE LARGE BOWEL AND OTHER ORGANS

Hirofumi NAKATSUKA, Masayuki NISHIKI, Taiso TAMURA, Yoshinori KURODA,
Toshiaki UEDA, Kiyohiko DOHI, Motomu KODAMA and Haruo EZAKI
The Second Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine

最近10年間に14例の大腸と他臓器との重複癌を経験した。この期間の全大腸癌は173例で、8.1%の頻度であった。男性8例、女性6例で平均年齢は60.4歳であった。大腸癌は結腸6例、直腸8例に認められ、他臓器癌は胃、膀胱が3例、子宮、甲状腺、肺が2例、食道、副鼻腔が1例ずつであった。他臓器癌先行例では大腸癌発現までの平均期間が甲状腺11.9年、胃4.4年、子宮3.7年、副鼻腔1.6年、肺0.1年と臓器別に特徴がみられ、予後の比較的良好な癌でも第2癌発生を念頭においた follow up が必要と思われた。また家族歴において重複癌の7例(50%)に3親等内の癌の発生が認められ、うち6例は1親等内であった。これらは全大腸癌に比べ高い値であった。

索引用語：大腸癌、重複癌、家族内癌発生率

はじめに

近年、悪性腫瘍に対する診断技術、治療法の進歩、また平均寿命の延長などにより重複癌症例の報告が増加している。一方、本邦においては食生活の欧米化などにより大腸癌の発生率に漸増傾向を認めている。大腸は長い管腔臓器であり、重複癌が他の臓器に比べ高頻度にみられるとされている。1958年に Moertel¹⁾らは大腸内に2個以上の癌が重複する大腸多発癌の報告を行っているが、大腸多発癌は大腸単発癌に比べ他臓器癌と合併する率が高いと述べている。そこで、われわれは1972年から1981年までの10年間に14例の、大腸と他臓器との重複癌症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

対 象

この10年間に教室で経験した大腸癌症例173例を対象とした。重複癌の判定は1932年に Warren & Gates²⁾が定めた criteria を採用した。また第1癌と第2癌との発現間隔が1年末満を同時性、1年以上を異時性重

複癌とした。なお、この期間に大腸多発癌を8例認めたが、今回はこれを除外し大腸と他臓器との重複癌について検討を加えた。

成 績

この期間における大腸と他臓器との重複癌は14例で全大腸癌に対し8.1%の割合であった。うち5例が同時性(表1)、9例が異時性重複癌であった(表2)。

重複癌の大腸癌診断時における年齢は37歳から75歳までで、平均60.4歳であった。一方、同時性に教室で経験した全大腸癌の平均年齢は59.8歳でほぼ同年齢層であった(図1)。また男女別では、男性8例の平均が64.0歳、女性6例の平均が55.7歳と女性に若年傾向を認めた(表3)。

性別は男性8例、女性6例であった。全大腸癌においても1.4:1で男性に多かった。また同時性では男性4例、女性1例と男性に多かったが、異時性では男性4例、女性5例とほぼ同数であった。

重複癌症例における大腸癌の占居部位はC 1例、S

表1 同時性重複癌

症例	年齢	性	第1癌		発現間隔 (yr)	第2癌		予後 第2癌 発見後 (yr)
			部位 (組織型)	治療		部位 (組織型)	治療	
1	64	M	S状結腸 Mod. diff. adenoca.	非治癒切除	0.5	食道 Squamous cell ca.	非切除	剖検時確認
2	69	M	肺 Small cell carcinoma	非切除	0.1	盲腸 Well diff. adenoca.	非治癒切除	0.2 死亡
3	37	M	上部直腸 Adenocarcinoma	治癒切除	0	膀胱 Transitional cell ca.	治癒切除	3.0 死亡 (大腸癌再発)
4	67	M	直腸S状部 Mod. diff. adenoca.	非治癒切除	0	膀胱 Transitional cell ca.	非切除 Chemotherapy (MMC)	1.0 死亡
5	54	F	膀胱 Papillary carcinoma	治癒切除	0	S状結腸 Papillary adenoca.	治癒切除	3.0 生存

(年齢は大腸癌診断時)

表2 異時性重複癌

(No. 1)

症例	年齢	性	第1癌		発現間隔 (yr)	第2癌		予後 第2癌 発見後 (yr)
			部位 (組織型)	治療		部位 (組織型)	治療	
1	75	F	甲状腺 Papillary adenoca.	治癒切除	16.0	S状結腸 Tubular adenoca.	非切除	0.1 死亡
2	67	M	直腸S状部 Papillo-tubular adenocarcinoma	治癒切除 Chemotherapy (MMC, 5FU)	8.0	肺 Well diff. adenoca.	治癒切除	0.1 死亡 (他病死)
3	61	F	甲状腺 Papillary adenoca.	治癒切除	7.7	上部直腸 Mod. diff. adenoca.	非治癒切除	2.5 死亡
4	41	F	胃 Tubular adenoca.	治癒切除 Chemotherapy (MMC)	5.7	下部直腸 Papillary adenoca.	治癒切除	4.3 死亡 (肝転移)
5	71	M	胃 Adenocarcinoma	治癒切除 Chemotherapy (MMC)	4.5	S状結腸 Papillo-tubular adenocarcinoma	治癒切除	4.2 生存

表2 異時性重複癌

(No. 2)

症例	年齢	性	第1癌		発現間隔 (yr)	第2癌		予後第2癌 発見後 (yr)
			部位 (組織型)	治療		部位 (組織型)	治療	
6	58	F	子宮 Squamous cell ca.	治癒切除 Radiotherapy (5,000rad)	4.3	上部直腸 Adenocarcinoma	治癒切除	0.5 生存
7	45	F	子宮 Papillary adenoca.	治癒切除	3.1	S状結腸 Adenocarcinoma	治癒切除	5.8 生存
8	65	M	胃 Papillary adenoca.	治癒切除 Chemotherapy (Carboqunon)	2.9	上部直腸 Mod. diff. adenoca.	治癒切除	1.5 死亡 (大腸癌再発)
9	72	M	副鼻腔 Reticulum cell sarcoma	R.T. 4,000rad Chemotherapy (VEMP)	1.6	上部直腸 Papillo-tubular adenocarcinoma	非切除	0.1 死亡

(R. T.; Radiotherapy, 年齢は大腸癌診断時)

5例, Rs 2例, Ra 5例, Rb 1例でS状結腸と直腸が14例中13例(93%)を占めていた。一方, 全大腸癌におけるS状結腸と直腸の占める割合は70.1%であった(表4)。

他臓器癌の発生部位は胃3例, 膀胱3例, 子宮2例, 甲状腺2例, 肺2例, 食道1例, 副鼻腔1例であった。諸家の報告と異なり消化器系癌は4例(29%)と少なかった。

第1癌と第2癌の発現間隔は男性8例の平均は2.2

年, 女性6例の平均は6.1年で女性に長い傾向がみられた(表5)。また, 他臓器癌が先行した症例の大腸癌発現までの平均期間は甲状腺2例が11.9年, 胃3例が4.4年, 子宮2例が3.7年であった。また膀胱の3例はいずれも同時期に発見されており先行する臓器により大腸癌発現までの期間に特徴がみられた(表6)。

治療成績は同時性の5例では大腸癌に対し2例に治癒切除が, 3例に非治癒切除が行われ, 異時性の9例では6例に治癒切除が, 1例に非治癒切除が行われ,

図1 大腸癌の年齢分布

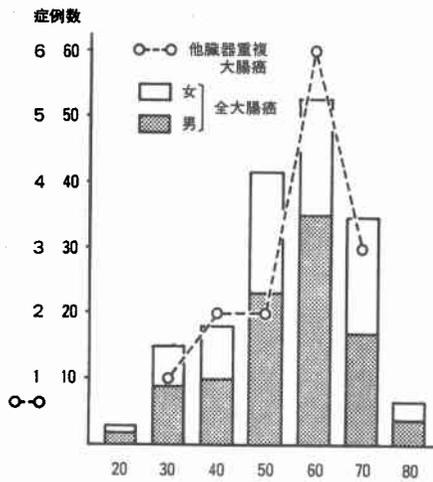


表3 重複癌の年齢と性別

	症例数	年齢 (yr) mean ± SD
男	8	64.0 ± 11.3
女	6	55.7 ± 12.2
計	14	60.4 ± 12.0

(年齢は大腸癌診断時)

表4 大腸癌の発生部位

発生部位	全大腸癌(%)	他臓器重複大腸癌(%)
盲腸 (C)	17 (9.6)	1 (7)
上行結腸 (A)	18 (10.2)	0 (0)
横行結腸 (T)	10 (5.6)	0 (0)
下行結腸 (D)	8 (4.5)	0 (0)
S状結腸 (S)	35 (19.8)	5 (36)
直腸S状部 (Rs)	15 (8.4)	2 (14)
上部直腸 (Ra)	32 (18.1)	5 (36)
下部直腸 (Rb)	38 (21.4)	1 (7)
肛門管 (P)	4 (2.4)	0 (0)
計	177 (100.0)	14 (100)

(2nd Surg. of Hiroshima Univ. 1972~1981)

表5 第1癌と第2癌の発現間隔

	症例数	発現間隔 mean ± SD (yr)
男	8	2.2 ± 2.8
女	6	6.1 ± 5.5
計	14	3.9 ± 4.5

非切除例は2例のみであった。また14症例のうち両癌に対し治療切除が行われた8例中4例が5年以内に死亡しているが、うち2例は大腸癌の再発によるものと

表6 他臓器癌先行例の大腸癌発現までの期間

部位	症例数	期間 (yr)	平均期間(yr)
甲状腺	2	7.7 - 16.0	11.9
胃	3	2.9 - 5.7	4.4
子宮	2	3.1 - 4.3	3.7
副鼻腔	1	1.6	1.6
肺	1	0.1	0.1
膀胱*	3	0	0

(*は同時性)

表7 大腸癌患者家族の癌発生率

	1親等内に癌を認める	3親等内に癌を認める	全症例数
全大腸癌 (%)	41 (23.7)	66 (38.2)	173 (100.0)
他臓器重複大腸癌 (%)	6 (43)	7 (50)	14 (100)

表8 大腸と他臓器重複癌の発生頻度

報告者	報告年	大腸癌 (B)		重複癌 (A)	頻度 A/B(%)
		部位	症例数		
山下	1963	結腸	53	3	5.8
		直腸	341		
北條	1971	大腸	358	25	7.0
		結腸	155		
平田	1975	直腸	227	2	0.9
		大腸	1,098		
高橋	1975	大腸	1,098	55	5.0
自験例	1982	大腸	173	14	8.1

判定された(表1, 2)。

家族歴において、重複癌14例中7例(50%)に3親等内の癌の発生を認め、うち6例(43%)は1親等内であった。一方、全大腸癌では、173例中それぞれ66例(38.2%)41例(23.7%)で重複癌症例の家族に癌発生の高い傾向が認められた(表7)。

考察

1. 重複癌の発生頻度(表8)

大腸と他臓器との重複癌の発生頻度については山下³⁾らは結腸癌の5.8%、直腸癌の1.2%に、北條⁴⁾らは大腸癌の7.0%に平田⁵⁾らは結腸癌の1.7%、直腸癌の0.9%に、高橋⁶⁾らは大腸癌の5.0%に認められたと報告している。教室の症例では全大腸癌に対し8.1%で諸家の報告に比べやや高い値となっている。報告年代、判定基準、母集団の設定により頻度には0.9~8.1%とかなりの差が認められている。

2. 年齢と性別

重複癌の好発年齢は50歳~60歳代に peak があると

の報告が多い。教室の症例は平均60.4歳であるが、女性は55.7歳と男性の64.0歳に比べやや若年傾向を認めている。これは女性は子宮癌、甲状腺癌など比較的若年者に好発する癌との合併がかなり含まれるためと推測される。

性別については男性の頻度の高い報告が一般に多い。教室の症例でも1.3:1と男性に多かったが、全大腸癌でも1.4:1と男性に多く、両者の傾向は同様であった。

3. 大腸癌の占居部位

重複癌症例における大腸癌の占居部位は結腸6例(43%)、直腸8例(57%)と直腸にやや多かったが、全大腸癌の占居部位はそれぞれ49.7%、50.3%で重複癌症例との間に有意の差を認めなかった。しかし重複癌症例はS状結腸と直腸に13例が発生し、全体の93%を占め、全大腸癌の70.1%に比べさらに多い傾向を認めた。これはS状結腸、直腸が糞便の貯留する部位であり、このことが発癌に大きく関与している可能性があることを考えると興味ある問題である。

4. 他臓器癌の発生部位

他臓器癌の発生部位は一般には大腸以外の消化器系癌の合併が多いと報告されている。高橋⁶⁾らは、大腸と他臓器重複癌の臨床例55例中胃が31例、子宮が13例、乳腺、上顎、喉頭がそれぞれ2例であったと報告している。また中村⁷⁾らは、日本剖検輯報を用い検討を加えているが、腸癌40例中の他臓器癌合併としては、子宮、甲状腺、直腸がそれぞれ5例、肺が4例と上位を占め、一方、直腸癌34例においては肺10例、腎4例、膵、甲状腺がそれぞれ3例であったと報告している。教室例では消化器系癌が4例(29%)と少ないこと、また隣接臓器である膀胱が3例みられたことが特徴であった。

5. 発現間隔

第1癌と第2癌の発現間隔は男性より女性に長い傾向がみられた。これは女性には甲状腺癌、子宮癌など比較的予後良好な癌が含まれているためと思われる。また、症例数が少ないために推測の域をでないが、教室例においては先行する臓器により大腸癌発現までの期間に特徴がみられたことが興味深い。甲状腺の平均が11.9年胃4.4年、子宮3.7年、副鼻腔1.6年、肺0.1年と癌の悪性度が高くなる程発現間隔が短くなる傾向がみられた。予後不良の癌は長期生存者が少ないため、当然の結果ではあるが、比較的予後のよい癌であっても再発のみに気をとられず、新たな癌の出現を見のがさないよう慎重に癌患者の follow up を行うべきと

考える。また膀胱に発生した3例はいずれも同時期に発見されたが、うち2例は大腸癌の術前の尿路系精査時に偶然発見されており、あらためて術前の尿路系検査の重要性が痛感された。

6. 重複癌の発生機序

重複癌の発生機序については遺伝、体質、加齢現象、また第1癌により宿主の免疫防禦能の低下、さらには第1癌に対する化学療法剤の投与、放射線照射など種々の因子が関与しているものと思われる。

大腸腫瘍は家族性ポリポージスをはじめ、遺伝的要因の強い腫瘍であり、臨床遺伝学的研究が比較的進歩している分野である。宇都宮⁸⁾によれば大腸癌のうち、発生に遺伝性要因の占める割合は6%内外とされている。また Lynch⁹⁾は Cancer family syndrome という新しい概念をもうけ同一家系内に大腸や子宮体部などの腺癌が多発した7家系を報告している¹⁰⁾。教室の症例では重複癌症例が全大腸癌に比べ、3親等内さらに1親等内においても家族内の癌発生率に高い傾向がみられており、今後の検討が期待される分野である。

次に治療手段である化学療法剤の carcinogenesis や mutagenesis についての研究が Harris¹¹⁾ や Weisburger¹²⁾ らにより行われている。また放射線照射に関しての疫学的調査で、職業被曝者や原爆被曝者に癌発生の高いことが報告されている¹³⁾。

大腸癌においては、高橋⁹⁾らが子宮癌の放射線療法後に大腸癌の発生した9例を報告し、大腸癌は放射線照射野内に発生していること、また放射線療法後から大腸癌発現までの期間が平均15年前後であることより、放射線照射と大腸癌発生との間にかなりの因果関係があると結論づけている。また、外国においても、Quan¹⁴⁾ や Castro¹⁵⁾ らが子宮癌放射線療法後の大腸癌発生例について報告している。教室の異時性重複癌の症例6も53歳の時に子宮癌にて子宮全摘後に総量5,000 radの放射線照射を行ない4.3年後に直腸に癌の発生を認め前方切除術を施行している。

このように化学療法剤また放射線照射が第2癌の発生に何らかの影響を与えていることは否定できない。今後、臨床医は担癌患者に対し、常に第2癌の発生を念頭におき診療にあたるべきと考える。

まとめ

1972年から1981年までに14例の大腸と他臓器との重複癌を経験したので臨床的特徴につき検討を加えた。

1) 全大腸癌173例に対し、8.1%の頻度であった。平均年齢は60.4歳で男性8例、女性6例であった。

2) 大腸癌の占居部位は盲腸1例, S状結腸5例, 直腸8例であった。他臓器癌の発生部位は胃3例, 膀胱3例, 子宮2例, 甲状腺2例, 肺2例, 食道1例, 副鼻腔1例であった。

3) 第1癌と第2癌の発現間隔は女性に長い傾向がみられ, 他臓器癌が先行する症例では大腸癌発現までの平均期間が甲状腺11.9年, 胃4.4年, 子宮3.7年, 副鼻腔1.6年, 肺0.1年と臓器別に特徴がみられ, 膀胱は全て同時期に発見された。

4) 治療は大腸癌に対し8例に治癒切除が, 4例に非治癒切除が行われ, 2例は非切除例であった。また両癌に治癒切除が行われた8例中4例が5年以内に死亡し, うち2例は大腸癌の再発と判断された。

5) 家族歴において重複癌の7例(50%)に3親等内の癌の発生が認められ, うち6例は1親等内であった。これらは全大腸癌に比べ高い値であった。

文 献

- 1) Moertel, C.G., Bargen, J.A. and Dockerty, M.B.: Multiple carcinomas of the large intestine. *Gastroenterology* 34: 85-95, 1958
- 2) Warren, S. and Gates, O.: Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Amer J Cancer* 16: 1358-1414, 1932
- 3) 山下久雄, 網野三郎, 五味 誠ほか: 多発生原発性悪性腫瘍, 特に重複癌について. *臨放線* 8: 797-806, 1963
- 4) 北條慶一, 小山靖夫, 伊藤一二: 大腸重複癌. *外科* 33: 1255-1262, 1971
- 5) 平田弘昭, 伊藤慈秀, 妹尾 巖ほか: 原発性重複癌について. *Med postgrad* 13: 498-508, 1975
- 6) 高橋 孝, 出雲井士郎, 松原長樹ほか: 子宮癌・大腸癌・重複症例. *癌の臨* 21: 1209-1216, 1975
- 7) 中村恭二, 相沢 幹: 組み合わせよみみた重複癌の検討. *癌の臨* 18: 662-666, 1972
- 8) 宇都宮讓二: 大腸癌と遺伝. *日臨* 39: 2052-2060, 1981
- 9) Lynch, H.T. and Krush, A.J.: Differential diagnosis of the cancer family syndrome. *Surg Gynec & Obst* 136: 221-224-1973
- 10) Lynch, H.T. and Lynch, P.M.: The cancer family syndrome: A pragmatic basis for syndrome identification. *Dis Col Rect* 22: 106-110, 1979
- 11) Harris, C.C.: The carcinogenicity of anticancer drugs. *Cancer* 37: 1014-1023, 1976
- 12) Weisburger, E.: Bioassay program for carcinogenic hazards of cancer chemotherapeutic agents. *Cancer* 40: 1935-1949, 1977
- 13) 広島市長崎市原爆災害誌編集委員会編: 広島, 長崎の原爆災害, 東京, 岩波書店, 1979, p161-203
- 14) Quan, S.H.Q.: Factitial proctitis due to irradiation for cancer of the cervix uteri. *Surg Gynec & Obst* 126: 70-74, 1968
- 15) Castro, E.B., Rosen, P.P. and Quan, S.H.Q.: Carcinoma of large intestine in patients irradiated for carcinoma of cervix and uterus. *Cancer* 31: 45-52, 1973