

大腸多発癌と重複癌症例の検討

弘前大学第2外科

橋爪 正 森田 隆幸 山中 祐治 今 充

A CLINICAL STUDY OF MULTIPLE COLORECTAL CANCERS AND OTHER ASSOCIATED MALIGNANT TUMORS

Tadashi HASHIZUME, Takayuki MORITA
Yuji YAMANAKA and Mituru KONN

IInd Department of Surgery, Hirosaki University School of Medicine

大腸多発癌と重複癌の臨床病理学的特徴を明らかにするため、昭和61年までに経験した大腸癌手術例843例を検討した。大腸単発癌758例に比べ多発癌は58例(6.9%)、重複癌は31例(3.7%)で、これを合わせると全大腸癌の10.6%を占めた。多発癌は同時性、異時性ともに70歳以上の高齢者に有意に頻度が高かった。

同時性多発癌では単発癌に比べ腺腫併存率が有意に高く、主病巣の肉眼形態は隆起型を示す例が多かった。多発癌、重複癌の家族内癌陽性率は単発癌に比べて高く、特に大腸癌の多発する家系に家族集積性の強い例が認められた。多発癌の予後は良好であった。重複癌では第2癌が進行癌の場合や不良な遠隔成績であった。

索引用語：大腸多発癌，大腸重複癌，高齢者大腸癌，腺腫の併存，家族集積性

はじめに

近年、高齢者社会の到来、食生活の欧米化などに伴い大腸癌の罹患率は増加傾向にある。

また診断技術の進歩、外科治療成績の向上も相まって大腸多発癌、大腸重複癌症例は多く経験されるようになって来ている。

これら大腸多発癌および大腸重複癌を合わせると大腸癌全体の約10%を占めており、临床上その診断、治療のみならず、大腸癌の組織発生、遺伝性素因の関与、術後の follow up などに注意すべき問題点を含んでいる。

今回われわれは大腸多発癌および大腸重複癌の臨床病理学的特徴を明らかにする目的で、教室における症例を検討し、若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

対象は弘前大学第2外科で昭和41年から昭和61年12月までに経験した大腸腺腫症の癌化例を除く大腸癌手術例843症例である。

Warren & Gates¹⁾の基準に準じ大腸癌が複数認められたものを大腸多発癌(以下、多発癌)、大腸癌と他臓器癌との合併が認められたものを大腸重複癌(以下、重複癌)とした。多発癌では cancer in adenoma と診断された症例を1癌巣として扱った。対照として多発癌、重複癌を除く大腸単発癌758例を用い比較検討を行った。

なお第1癌診断時から第2癌診断時までの期間が1年未満の例を同時性、1年以上間隔が離れて診断された例を異時性と仮に定義した。

成 績

1) 頻度

大腸単発癌758例に対して多発癌は58例(6.9%)、重複癌は31例(3.7%)にあたり、これらを合わせると全大腸癌の10.6%を占めた。

このうち多発癌では同時性51例(6.0%)、異時性12例(1.4%)と同時性発生が多いのに対して、重複癌では同時性7例(0.8%)、異時性24例(2.8%)と異時性発生が目立った(表1)。

2) 年齢(特に高齢者との比較)

多発癌は同時性、異時性の双方で69歳までの非高齢

<1988年12月14日受理>別刷請求先：橋爪 正

〒039-01 青森県三戸郡三戸町在府小路町17 三戸中央病院外科

表1 大腸多発癌と重複癌の頻度

	症例数	%
1) 大腸多発癌	58	6.9
同時性	51	6.0
異時性	12	1.4
2) 大腸重複癌	31	3.7
同時性	7	0.8
異時性	24	2.8
1)+2)	89	10.6
(大腸単発癌)	758	89.9)
対象：昭和41年～61年12月 大腸癌手術例		
843例		

表2 年齢別, 部位別の頻度

		(%)		
		～69歳	70歳～	P value
同時性多発癌	同時性多発癌	36 (5.2)	15 (9.7)	<0.05
	異時性多発癌	7 (1.0)	5 (3.2)	<0.05
	多発癌計	43 (6.2)	20(12.9)	<0.005
同時性重複癌	同時性重複癌	6 (0.8)	1 (0.6)	N.S.
	異時性重複癌	19 (2.8)	5 (3.2)	N.S.
	重複癌計	25 (3.6)	6 (3.9)	N.S.
結腸癌	多発癌	21 (3.0)	10 (6.5)	<0.05
	重複癌	14 (2.0)	0 (0)	0.05<p<0.1
直腸癌	多発癌	22 (3.2)	10 (6.5)	0.05<p<0.1
	重複癌	11 (1.6)	5 (3.2)	N.S.
症例数		688	155	843

表3 第2癌出現までの時期

間隔	多発癌例数(%)	重複癌例数(%)
～1年未満	51 (81.0)	7 (26.9)
1～2年〃	1 (1.6)	0 (0.0)
2～3年〃	1 (1.6)	3 (11.5)
3～4年〃	3 (4.8)	2 (7.7)
4～5年〃	1 (1.6)	1 (3.8)
5～6年〃	1 (1.6)	2 (7.7)
6～7年〃	1 (1.6)	1 (3.8)
7～8年〃	0 (0.0)	2 (7.7)
8～9年〃	0 (0.0)	0 (0.0)
9～10年〃	1 (1.6)	0 (0.0)
10年以上	3 (4.8)	8 (30.8)

表4-1 大腸多発癌の病巣数

2病変	55 (84.6%)
3病変	8 (12.3%)
4病変	1 (1.5%)
5病変	1 (1.5%)
計	65 (100%)

表4-2 大腸多発癌(第1—第2癌)の病巣進行度

		進一進	進一早	早一早
多発癌	同時性	21	25	7
	異時性	9	2	2
計		30	27	9

者層に比べ70歳以上の高齢者層において有意に頻度が高く (p<0.05), この傾向は直腸癌よりも結腸癌で強く認められた。

一方重複癌では年齢による頻度に差はないが, 高齢者の直腸癌症例が多かった。

なお多発癌, 重複癌に占める直腸癌の頻度は50.8%, 53.3%とほぼ等しかった (表2)。

3) 第2癌の出現時期

第1癌から第2癌発生までの出現期間により多発癌, 重複癌を比較すると, 両者はいずれも初回手術後2～7年までの間に平均して年に1～3例の第2癌発生を見るが, その後10年を超えると再び発生頻度が高くなる2相性の変化を示した。重複癌では初回手術後10年後に発見されたものが30%以上あった (表3)。

4) 多発癌の病巣数と進行度

多発癌の病巣数では2病変のものが55例と最も多く, 以下, 3病変8例, 4病変1例, 5病変1例と続いた (表4-1)。

これら多発癌の進行度を第1癌と第2癌とで比較すると, 同時性多発癌では40%が2病変ともに進行癌, 47%は進行癌と早期癌の組み合わせで, 早期癌どうしは13%であった。

一方異時性多発癌は69%がともに進行癌で発見され, 15%は進行癌と早期癌, 15%が早期癌どうしの組み合わせであった (表4-2)。

5) 多発癌の進行度別存在部位

大腸多発癌の存在部位と病巣の進行度を同時に比較した。

同時性多発癌では複数の病変がほぼ同じ部位に存在するものが53%と最も多く, 次いで近接部位に発生する例が続く。近接部位を含めると全体の85%にあたり, この傾向はS状結腸から直腸にかけて著明であった。

なお結腸多発癌の中には広範囲にわたり複数の早期癌として発見される例や, 直腸癌において右側結腸に進行癌の合併する例が散見され注目された (図1)。

一方, 異時性多発癌では同時性に比べて遠隔部位に

図1 同時性多発癌の病巣部位と進行度

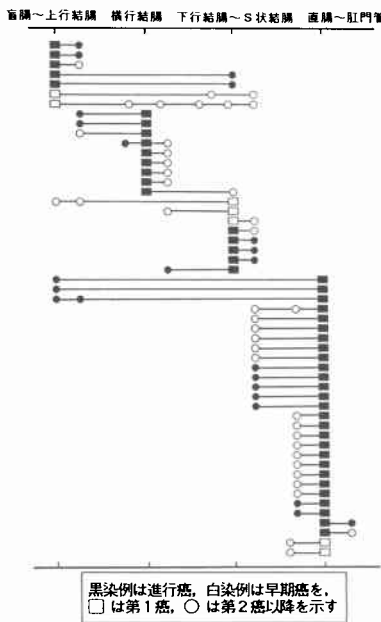
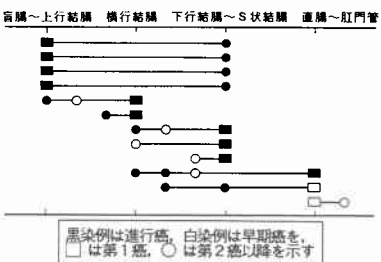


図2 異時性多発癌の病巣部位と進行度



発生する例が多く、病巣部位は大腸全体に均一に分布する傾向を示した。また第1癌が右側結腸に発生するものが12例中4例と全体の1/3を占めた(図2)。

6) 腺腫の併存率

昭和50年から昭和61年12月までに行われた大腸癌初回手術例540例の切除標本から腺腫の併存率を検討した。

大腸単発癌の腺腫併存率33%に比べ同時性多発癌は59%と有意に頻度が高かった(p<0.005)。異時性多発癌、重複癌についてもそれぞれ50%、40%と単発癌に比べ腺腫併存率は高いが有意差は認められなかった(図3)。

7) 家族集積性

カルテの記載をもとに大腸癌手術例の家族歴について

図3 腺腫の併存率

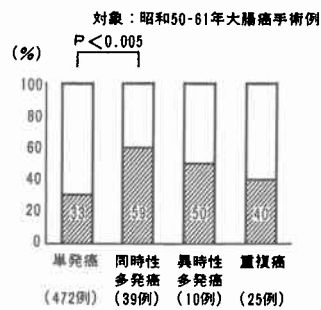


表5 家族歴陽性率

	陽性例	%
単発癌	191/758	25.2
多発癌	20/58	34.5
重複癌	11/31	35.5

家族歴陽性例の性比と平均年齢

	家族内に大腸癌陽性例	家族内にその他の癌陽性例	家族歴陰性例
例数(%)	63 (7.3)	146 (16.9)	634
性比	1.3 : 1	1.33 : 1	1.25 : 1
平均年齢(歳)	56.4 (48.4)**	58.9	59.4

**家族内に3人以上大腸癌陽性例 (n=11)

右側型5, S状結腸~直腸型6
大腸多発癌合併率 27.3%
5生対象例粗5生率 89%

て集計を行った。

3親等以内の者がなんらかの癌に罹患していた症例を家族歴陽性例とすると、単発癌で25.3%に対し、多発癌34.5%、重複癌35.5%といずれも単発癌に比べて高い傾向を示した。

家族歴陽性例を、家族内に大腸癌を有する例と他臓器癌を有する例に分けて検討すると、性比に差はないが、大腸癌陽性例の平均年齢は他に比べやや低かった。特に家族内に3人以上大腸癌の確認された症例11例では平均年齢48.4歳と対照に比べ明らかに若年発症であった。またこれらの症例では右側結腸癌が全体のほぼ半数あり、大腸多発癌の併存率は27.3%と高く、全て進行癌であるにもかかわらず粗5年生生存率は89%と良好であるなどの臨床学的特徴が認められた(表5)。

8) 重複癌の内容

大腸癌に合併する他臓器癌の内容を見ると、同時性、

表6 重複癌の内容

同時性重複癌		異時性重複癌	
	早期胃癌 4 進行 " 3	早期胃癌 2, 進行胃癌 7 子宮癌 8, 甲状腺癌 2 肺癌 2, 喉頭癌 1 皮フ癌 1	
男性	胃癌 5	胃癌 7, 肺癌 1, 喉頭癌 1 皮フ癌 1	
女性	胃癌 2	子宮癌 8, 胃癌 2, 甲状腺癌 2 肺癌 2	

表7 手術成績

	粗5生率	治癒切除例5生率
単発癌	56.8%	75.1%
多発癌	73.9%	93.3%
重複癌	53.8%	63.6%

異時性のいずれにおいても胃癌の合併が最も多く、女性では子宮癌、甲状腺癌が多かった。胃癌については同時性で早期癌の比率が高いのに対し、異時性では進行癌の比率が高かった。胃癌の病変存在部位、組織型、進行度などについても検討したが明らかな特徴は見出し得なかった(表6)。

9) 遠隔成績

大腸多発癌の術後遠隔成績は良好で、粗5年生存率は73.9%(他病死例は除く)であり、治癒切除例に限ると93.3%であった。

一方、大腸重複癌の予後はやや不良で、粗5年生存率が53.8%、治癒切除例では63.6%と単発癌治癒切除例の75.1%を下回った(表7)。

考 察

多発癌の定義には1932年 Warren & Gates¹⁾の、1)各腫瘍は一定の悪性像を呈し、2)それぞれが異なる部位から発生し、3)一方が他方の転移ではない、やそれを応用した大腸多発癌に関する Moertel ら²⁾の定義、1)それぞれの病巣は病理組織学的に悪性であり、2)双方の病変の間に正常粘膜が介在し、3)病変は他の病変の局所進展や転移ではない、などが用いられている。

このうち臨床の場で最も問題となるのはそれぞれの病変が本当に他病変の転移巣でないことを証明することの困難性である³⁾。

最近 flow cytometry を用いた研究により、互いに4 cm 以上離れて存在する大腸多発癌の中に intramural

転移による病巣が認められるとする報告もあり⁴⁾、多発癌の確認を厳密に行うことの困難性が再認識される。今後多発癌の定義を考える際には従来の臨床病理学的検討を加え、分子生物学的視野も必要となる可能性があるだろう。

大腸多発癌、重複癌の発生頻度に関しては報告者によりかなりの差があるが、多発癌で2.0~12.9%¹⁾⁻⁷⁾、重複癌で3.0~8.9%¹⁾³⁾⁸⁾⁻¹⁰⁾とされている。

われわれの検討では多発癌6.9%(同時性6.0%)、異時性1.4%)、重複癌3.7%(同時性0.8%、異時性2.8%)であり、これらを合せて10.6%となりほぼ諸家の報告と一致する。

多発癌の発生頻度について欧米では cancer in adenoma を統計に入れていないものが多く⁶⁾⁷⁾、実際の発生率は本邦よりも高いとされて来たが、最近の大腸癌患者数の増加と診断技術の進歩に伴い以前に比べ本邦でも発生頻度はやや高く報告されるようであり⁸⁾⁹⁾、現在では全大腸癌に占める多発癌の比率はほぼ欧米に近付いたものと考えられる。

同時性多発癌と異時性多発癌の比率について Moertel らは3:2²⁾、廣田らは3.8:1⁸⁾としているが、われわれのそれは4.3:1と同時性発生例が多い傾向を示した。

異時性多発癌の中には同時性多発癌の見逃し例が含まれている可能性があり、さらには follow up 中の再発例や follow up の不備な症例などもないとはいえず、また他疾患による脱落例が当然含まれるので、両者の比率は施設によってかなりの差が生じると思われる。

一般に癌発見の頻度は加齢と共に増加するが多発癌の頻度が年齢間で異なるか否かに関しては報告者により異なり、単発癌に比べて多発癌、重複癌はやや高齢者に多いとするものや¹⁾¹¹⁾、異時性多発癌における若年性発生を強調するものがある⁸⁾。

しかしわれわれの検討では同時性、異時性のいずれにおいても70歳以上の高齢者における多発癌発生頻度は69歳までの非高齢者層の約2倍と高く、統計学的にも有意差を認めた。

このように高齢者に多発癌を見る機会が多いという事実から、今後臨床における大腸多発癌の扱いはより重要性を占めることとなるだろう。

高齢者大腸癌患者の増加傾向は明らかであり、治療成績も非高齢者に比べ何ら遜色ないものであることが確認されているので¹²⁾、多発癌の存在を常に念頭にお

いた全大腸にわたる精査の徹底と、術後長期にわたり継続される適切な follow up の必要性が強調されよう。

次に、多発癌の病巣部位については、われわれの検討でも諸家の報告の通り⁷⁾⁸⁾、同時性では近接する部位に多く、異時性では大腸全体に広く分布する傾向を見せた。

このうち異時性では近接部位が切除範囲に含まれているため当然第2癌は遠隔部位の発生が多くなると予想される。

しかし異時性多発癌の初病巣は右側結腸に好発し、若年性発症例が多く、遺伝因子の関与を指摘するものも多く³⁾¹³⁾、異時性多発癌が広範な分布を取る理由は単純ではないと推察される。われわれの検討でも異時性多発癌の1/3が右側結腸から始まっておりそれらの発症年齢は若くいずれも40代後半であった。

多発癌における高い腺腫の併存率に関してはこれまで多くの報告があり³⁾⁴⁾⁷⁾⁸⁾¹¹⁾、単発癌で20~30%に比べ多発癌では40~80%と高いとされるが、われわれの検討でも同時性多発癌で有意に高い併存率を示した。

古くは腺腫の併存が遺伝因子の存在の傍証とされていたが¹⁴⁾、遺伝性大腸癌に関わりの深いといわれる異時性多発癌ではなく、同時性多発癌に腺腫併存率の高いことから、むしろ腺腫の併存には加齢と環境因子の影響が強いものと考えられる。

一方、大腸癌の組織発生の面から見ると、現在のところ adenoma-carcinoma sequence と de novo 説とが2分しており今だ結論は得られていない。

中村らは大腸癌の多くは de novo 発生で2型(限局潰瘍型)または3型(浸潤潰瘍型)へと進展することが多いが、腺腫由来の癌では表在型、特にIp(有茎型)または1型(腫瘤型)などの隆起型へと発育するとしている¹⁵⁾。

自験例で腺腫の併存率が最も高い同時性多発癌における主病巣の肉眼型を検討したところ、隆起型が全体の26%を占めており、単発癌(14%)に比べ高い頻度で見られた。

この結果は大腸癌に合併するポリープ(腺腫または癌)に最も関わりの大きい因子は主病巣の肉眼分類(隆起型)であるとする志田らの報告とも一致しており¹⁶⁾、少なくとも同時性多発癌に限っては腺腫と癌発生との間に強い因果関係があると推論出来る。

ただし現在のところ大腸癌に腺腫が併存すること、本当にその癌が腺腫から発生したものであるか否

かについては今だ断定しえない部分も多く、今後さらに症例を検討し事実を積み重ねてゆく必要がある。

大腸癌に限らず乳癌や卵巣癌には家族内発生の頻度が高いことが知られている¹³⁾¹⁷⁾。

教室例でも単発癌25.2%に比べて多発癌34.5%、重複癌35.5%と家族歴陽性頻度は高く、その傾向がうかがわれた。特に家族内に3人以上大腸癌陽性例については右側結腸癌優位性、若年発症、多発性などが明らかで、全例進行癌であるにもかかわらず予後は良好であった。

これらの特徴はいずれも Lynch らのいう家族性大腸癌の概念と良く一致しており¹⁸⁾、癌の発生に体質的、素因的要素が強いものと考えて良い。したがってこれらの症例については術後の長期にわたる follow up が必須であり、また高リスク家系については適宜家族内の集中的検索を行う必要がある。

本邦における大腸癌に重複する癌の分布を見ると、胃癌が最も多く次いで肺癌、甲状腺癌、肝癌、子宮癌とされているが¹⁹⁾、いずれも臨床的に頻度の高いものが多く特殊性は認められない¹⁰⁾。しかし、その予後については不良とする例が多く⁹⁾自験例でも治癒切除例の5年生存率は63.6%と単発癌(75.1%)を下回った。

これらの症例の治癒切除効果の検討では大腸癌が先行するか否かで差は認められず、第2癌に進行癌の見られた場合その遠隔成績は不良となるが、比較的早期の症例では予後良好であった。すなわち大腸のみならず他臓器、特に好発臓器に対する長期にわたる継続した検索により他臓器癌の早期発見、早期治療の行われることこそ肝要であろう。

これに対して大腸多発癌の予後は単発癌と比べて不変か若干不良であるとされているが⁶⁾¹¹⁾、自験例では粗5年生存率73.9%、治癒切除例に限ると93.3%ときわめて良好な遠隔成績であった。病巣の進行度等を他施設のそれとほぼ同一として検討するにははまだ症例数が不足しており単純な比較は難しいが、多発癌においても単発癌に比べなら遜色ない遠隔成績が期待出来るものと考えられた。

結 語

弘前大学2外科における昭和61年までの大腸癌切除例843例から大腸多発癌58例、重複癌31例、計89例(10.6%)を集計し比較検討した。発生頻度、年齢、発生時期、発生部位、腺腫併存率、家族集積性、重複臓器分布、遠隔成績などの検討から、諸家の報告と比較し以下の4点を強調した。1) 高齢者における大腸多発

癌症例は同時性、異時性ともに増加している。2) 同時性多発癌は単発癌に比べ有意に腺腫併存率が高く、主病巣の肉眼形態は隆起型を示す例が多い。3) 多発癌、重複癌の家族内発生頻度は高く家族集積性の強い家系が認められる。4) 大腸多発癌の予後は良好であった。大腸重複癌では第2癌が進行癌の場合やや不良な遠隔成績であった。

文 献

- 1) Warren S, Gates O: Multiple primary malignant tumors. A survey of literature and a statistical study. *Am J Cancer* 16: 1358—1414, 1932
- 2) Moertel CG, Barga JA, Dockerty MB: Multiple carcinomas of the large intestine: A review of the literature and a study of 261 cases. *Gastroenterology* 34: 85—98, 1958
- 3) 小鍛治明照, 池 秀之, 高橋 孝ほか: 大腸多発癌の検討—特に癌家族歴と腺腫併存の関係について—。日本大腸肛門病会誌 37: 30—37, 1984
- 4) Schwartz D, Banner BF, Coon JS et al: Origin of multiple “primary” colon carcinomas. A retrospective flow cytometric study. *Cancer* 58: 2082—2088, 1986
- 5) Kieger PJ, Thorson AG, Christensen MA: Metachronous colorectal cancer. Time interval to presentation of a metachronous cancer. *Dis Colon Rectum* 29: 378—382, 1986
- 6) Travieso CR, Knoepp LF, Hanley PH: Multiple adenocarcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 15: 1—6, 1972
- 7) 高橋日出雄, 下田忠和, 桜井健司ほか: 同時性大腸多発癌の臨床と病理。癌の臨 29: 817—822, 1983
- 8) 廣田映五, 弥政晋輔, 森谷宜皓ほか: 大腸重複癌の病理。外科 48: 1369—1375, 1986
- 9) 加藤庄次, 高橋 孝, 関 誠ほか: 大腸重複癌の治療成績。外科 48: 1381—1386, 1986
- 10) 市川 長, 岩永 剛, 甲利 幸ほか: 胃と他臓器との重複癌—一人・年法を用いた解析。日癌治療会誌 19: 2157—2167, 1984
- 11) 高島茂樹, 桐山正人, 宮崎逸夫ほか: 大腸多発癌の臨床病理学的検討—同時性と異時性の対比から—。外科診療 25: 193—199, 1983
- 12) 森田隆幸, 橋爪 正, 今 充ほか: 高齢者大腸癌症例の検討。日消外会誌 20: 2431—2434, 1987
- 13) 牛尾恭輔, 北條慶一, 廣田映五: 大腸がん多発家系と Cancer family syndrome。癌の臨 33: 527—534, 1987
- 14) Thomas JF, Dockerty MB, Waugh JM: Multiple primary carcinomas of the large intestine. *Cancer* 48: 564—578, 1948
- 15) 中村恭一, 渋谷 近, 西沢 護ほか: 大腸癌の組織発生とその早期における発育過程。胃と腸 20: 877—888, 1985
- 16) 志田晴彦, 山本登司, 高橋健一ほか: 大腸癌に合併するポリープ(腺腫および癌)—とくに合併率に関する因子の検討。癌の臨 33: 929—935, 1987
- 17) 三木義男, 松本正道, 宇都宮讓二ほか: 大腸ポリープと遺伝性大腸癌。癌の臨 33: 489—494, 1987
- 18) Lynch HT, Krush AJ: The cancer family syndrome and cancer control. *Surg Gynecol Obstet* 132: 247—250, 1976
- 19) 日本病理学会編: 日本病理剖検輯報。第18—21輯。日本病理剖検輯報敢行会, 1974—1978