

大腸多発癌の臨床病理学的検討

岡山大学第1外科

木村 臣一 岩垣 博巳 淵本 定儀 野中 泰幸
根津 真司 日伝 晶夫 折田 薫三

当科における大腸多発癌は358例中24例, 6.7%であった。男女比は16:8で対照群と有意差なく, 発病年齢は56.8歳で, 対照群より4.4歳若かった。同時性多発癌では23病変中16病変, 70.0%が第1癌腫の10cm以内に存在し, 10cm以上離れた病変は進行癌が多かった。進行癌一早期癌の組合せが最多であったが, 異時性では後発癌は全例進行癌であった。多発癌群では癌家族歴, 他臓器重複癌の併存が高率の傾向があり, ポリープ併存率は83.3%で対照群より有意に高率であった。同時性症例で術前正診できたのは77.8%であり, 正診不可能であったのは肛門側の癌腫のため, その口側の検索が不十分であったものがほとんどであった。

現在のところ, 大腸多発癌の予測は困難であり, 大腸癌を診断した場合は多発癌および他臓器重複癌を念頭に置き, 他臓器も含めた十分な術前検査および術後の経過観察が必要であると考えられた。

Key words: multiple colorectal cancers, synchronous colorectal cancers, metachronous colorectal cancers, preoperative examination of colorectal cancer, postoperative follow-up of colorectal cancer

緒 言

近年, 大腸癌の罹患率は上昇の傾向にあり, 西暦2000年には胃癌を追い越し, 筆頭癌になると予測されている¹⁾。大腸癌は比較的同時性の多発癌が多く, さらに診断技術の向上や治療成績の向上にとともに長期生存例が増加しており, それにとともに, 異時性の大腸多発癌も増加の傾向にある²⁾。多発癌は予後決定因子として, また, 術後の経過観察時の注意事項として重要であり, とくに, 同時性大腸癌を見逃した場合は, 術後早期に異時性大腸癌が発症し予後不良となることは必至であり, 多発癌を正診することはきわめて重要である。

重複癌の定義としては, 1) 各腫瘍が一定の悪性像を有すること, 2) 各腫瘍の部位が独立していること, 3) 一方が他方の転移の疑いのないもの, とする Warren & Gates の基準³⁾が, また, 多発癌の定義としては, 1) 各腫瘍像が悪性像を有すること, 2) 各腫瘍は正常の粘膜で隔てられていること, 3) 各腫瘍が他方の局所進展ないしは転移でないこと, 異時性の場合, さらに吻合部から十分な距離があることと, 初回腫瘍からの転

移・再発である可能性がないこと, とする Moertel の基準⁴⁾が一般的である。これら基準に該当する同一臓器, すなわち大腸に複数の癌が存在するものを多発癌とし, 当科症例のうち大腸多発癌について臨床病理学的検討を行った。

対象と方法

1978年から1990年の13年間に岡山大学第1外科にて切除術を施行した大腸癌症例のうち, familial polyposis, 潰瘍性大腸炎, Crohn 病を除く358症例を対象として検討した。このうち, 大腸多発癌症例は24例であり, これを多発癌群とし, 大腸非多発癌334例(他臓器重複癌症例を含む)を対照群とした。

Warren & Gates の基準³⁾と, Moertel の基準⁴⁾にしたがい, 大腸に複数の癌が存在するものを多発癌とし, 大腸と大腸以外の臓器に発生する悪性腫瘍を重複癌とした。また, 同時性, 異時性の区分は Berson⁵⁾の基準にしたがい, 第1癌と第2癌の発現間隔が1年未満の症例を同時性, その他の症例を異時性とした。同時性多発癌症例では壁深達度の深いものを, 壁深達度が同じ場合には腫瘍径の大きい癌腫を第1癌とした。異時性多発癌症例では最初に発生した癌腫を第1癌とした。

なお, 大腸癌の臨床病理学的所見の記載は「大腸癌

取扱い規約⁹⁾に準拠した。発症年齢の統計学的検討にはt検定を、他の統計学的検討には χ^2 testを用いて、危険率5%未満を有意差ありとし、危険率10%未満5%以上を傾向ありとした。

結 果

1) 頻度

大腸多発癌24例は全症例358例に対し、6.7%を占めた。そのうち同時性多発癌は17例、4.7%、異時性多発癌は6例、1.7%、同時性かつ異時性多発癌は1例、0.3%であった。多発した癌腫の個数が2個の症例は20例、3個の症例は2例、4個の症例は2例であった。

2) 性別と発症年齢

男女比は多発癌症例では16:8、対照群では208:126であり、ともに男性に多く、有意差はなかった。多発癌群では第1癌の発症平均年齢は56.8±13.4歳、対照群では平均年齢は61.2±11.1歳であり、多発癌群が有意に4.4歳若かった(p<0.05)。

3) 異時性多発癌発症間隔

異時性多発癌症例にて先発癌から後発癌までの期間

は、21か月から18か月までで、平均67.0か月であった(Table 1)。

4) 癌腫存在部位および癌腫間距離

多発癌群の第1癌腫の存在部位と対照群の癌腫存在部位を比較検討すると、多発癌群でS状結腸に多かったが、(p<0.05)、他の部位では有意差はなかった(Table 2)。

また、同時性多発大腸癌症例において第2以下の癌腫は、第1癌腫の口側に16例(癌腫間距離は平均17.6cm)、肛門側に7例(癌腫間距離は平均5.8cm)存在した。癌腫間の距離が10.0cm未満の癌腫は23病変中16病変であった。一方、腫瘍間距離が10.0cm以上の第2以下の癌腫7病変中4病変は進行癌であり、有意に腫瘍間距離が10.0cm以上では進行癌が多かった。しかも、すべて第1癌腫の口側にあった(Fig. 1)。

5) 進行度の組合せ

多発癌の深達度の組合せについて検討した。進行癌—早期癌が13例、進行癌—進行癌が6例、進行癌—早期癌—早期癌、進行癌—進行癌—早期癌—早期癌、進行癌—進行癌—進行癌—早期癌がそれぞれ1例ずつで、不明が2例であった。異時性多発癌症例に限ると、進行癌—早期癌が1例、進行癌—進行癌が4例、不明が2例であった。進行癌—早期癌の症例は第1癌が早期癌(sm)で、52か月後に進行癌(ss)が発見され、異時性多発癌では全例、第2癌は進行癌であった。

Table 1 Interval between metachronous colorectal cancers

Interval (month)	Mean
21, 35, 50, 52, 57, 68, 187	67.0±51.0

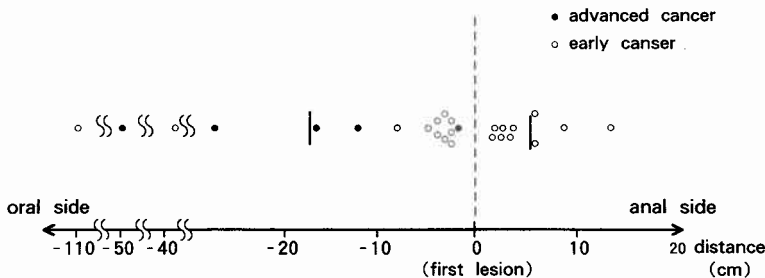
Table 2 Location of colorectal cancer

	C	A	T	D	S	Rs	Ra	Rb	P
Multiple cancers ⁺	0	2	0	1	10	1	1	9	0
Control	8	26	16	6	98	32	54	90	4

* : p<0.05

+ : location of first cancer in multiple cancers case

Fig. 1 Distance between synchronous colorectal carcinomas



Each bar shows the average of distance between carcinomas in oral side and in anal side. The average of distance was 17.6cm in oral side and 5.8cm in anal side.

Table 3 Histological classification of colorectal cancer

	Well	Mod	Por	Muc	Others #	Unknown
Multiple cancers ⁺	16	2	1	3	0	2
Control	212	88	19	13	2	0

* : p<0.05

: Others contains SCC and undifferentiated cancer

+ : histological classification of first cancer in multiple cancers case

6) 肉眼型

多発癌群, 対照群ともにII型が最多で, 次にIII型が多く, 両群間に有意差はなかった。

7) 組織型

多発癌群, 対照群ともに高分化腺癌が最多であった。多発癌群では次に粘液癌が多く, 粘液癌の比率が対照群より有意に高かった (p<0.05) (Table 3)。

8) 癌家族歴

3親等以内の癌家族歴について検討した。多発癌群では癌家族歴があるのが12例, ないものが12例であった。一方, 対照群では癌家族歴があるものが103例, ないものが188例であった。多発癌群で対照群に比較して癌家族歴が多い傾向があった (Table 4)。

9) 他臓器重複癌

多発癌群では24例中4例に他臓器重複癌を認め, 全例, 異時性重複癌であった。胃癌1例, 子宮癌1例, 前立腺癌1例, 鼻腔 adenoid cancer 1例であった。対照群では26例に重複癌を認め, 重複癌の合併率は多発癌群で高率の傾向を認めた (Table 5)。

10) ポリープ併存

切除標本中にポリープ併存を認めたのは, 多発癌群では24例中20例で, 対照群では293例中63例であり, 有意に多発癌群でポリープ併存率が高かった (p<0.01) (Table 6)。

11) 術前正診

同時性多発癌症例のうち, 第2以下の癌の存在を術前に診断できたか, 否かについて検討した。肉眼的に癌と診断しても生検失敗のため確定診断できなかった症例もあるので, 術前の存在診断について検討した。

術前診断が可能であった症例は18例中14例で, 不可能であった症例は4例であった。不可能であった4例中3例は, 第1癌腫より第2癌腫が口側にあり, 第1癌腫のためその口側の検索ができなかった症例である。他の1例は同時性および異時性多発癌症例で初回手術時は単発癌で, 2回目手術時が多発癌であった。第3癌は第2癌より肛門側に存在したが, 初回手術時,

Table 4 Family history of cancer and multiple colorectal cancers

	+	-	Statistical significance
Multiple cancers	12	12	p<0.1
Control	103	188	

Table 5 Complication of multiple malignant neoplasms associated with other organs

	+	-	Statistical significance
Multiple cancers	4	20	p<0.1
Control	26	308	

Table 6 Co-existence of benign neoplastic polyp of colorectum

	+	-	Statistical significance
Multiple cancers	20	4	p<0.01
Control	63	228	

空腸結腸吻合術が施行され, 第3癌はその吻合部近傍に発生したため術前検査時に見落された症例であった。

考 察

大腸多発癌の頻度は familial polyposis や潰瘍性大腸炎の癌化例を含めると高くなるが, 本邦では familial polyposis や潰瘍性大腸炎の癌化例を除くことが多く, 大腸多発癌の頻度は3.0~8.0%^{7)~9)}と報告されており, われわれの6.7%と同程度である。

性比では男性に約2倍多いが, 一般大腸癌との間に差はないとされており²⁾, われわれの検討でも同様である。発病平均年齢は Moertel ら⁴⁾は56.7歳, Thomas ら¹⁰⁾は54.7歳, Heald ら¹¹⁾は65歳, 中村ら¹²⁾は58.9歳と報告している。一方, 羽田野²⁾は平均46.8歳で発症し大腸癌手術全例に比べ13.6歳若く, 40歳代を中心に比較

的若い年代に発病した大腸癌症例は異時性多発癌の発生を念頭において長期にわたって追跡すべきと述べている。われわれの検討でも多発癌群で4.4歳若かったが、若年群に多発癌が多いとは断定できない。

多発癌はS状結腸に多いという報告⁴⁾¹²⁾もあり、われわれの検討とも一致する。しかし、多発癌は大腸全体に分布しており、S状結腸癌にのみ多発癌に注意すればよいはずはなく、いずれの部位の大腸癌に対しても多発癌の可能性は念頭において置く必要がある。

同時性大腸多発癌の占居部位については、Moertelら⁴⁾は68%が同一あるいは隣接区域内に発生していると、また、Lasser¹³⁾は64%が腫瘍間距離は10cm以内であると述べている。本邦でも多発癌が同一部位に存在するのは約50%で、隣接部位に存在するのは約30%で、両者を合わせると約80%にも及ぶと報告されている¹²⁾。われわれの検討でも23病変中16病変、70.0%は10cm以内に存在した。しかし、切除範囲を考え合わせると、10cm以内に存在する症例は第1癌腫に対する一般的な切除範囲に含まれ、治療上は大きな問題とならない。治療上問題となるのは10cm以上離れていた症例である。教室における症例では腫瘍間距離が10cm以上離れていた7病変中4病変、57.1%は進行癌であり、しかも第1癌腫の口側に存在した。したがって、術前検査にて1個の癌腫の診断がついた時点で多発癌の存在を念頭に置き、他の部位、とくに、癌腫の口側の情報をより正確に収集する努力が必要である。さらに、術後の注腸造影、内視鏡などによる十分な経過観察が必要である。

多発形式では進行癌—早期癌の組合せが最多であったが、異時性多発癌に限ると第2癌は全例進行癌であり、術後の詳細な経過観察の重要性および困難さが痛感された。

多発癌では羽田野²⁾は同時性で30%、異時性で60%に2親等までに悪性腫瘍の家族歴があり、大腸癌手術全例の31.8%に比較して高率であると報告している。われわれの検討でも多発癌群では50.0%に3親等以内に悪性腫瘍の家族歴を認め、対照群の37.1%に比較し高率であった。さらに、多発癌群では他臓器重複癌も対照群に比較して多く、多発癌の遺伝的癌素因の関連性が考えられる。したがって、癌家族歴や他臓器重複癌のある症例では、特に大腸多発癌の存在を強く疑いながら、十分な術前検査および術後の経過観察を行う必要がある。また、逆に大腸多発癌症例では他臓器重複癌の発生を疑い、他臓器の検索も必要である。

多発癌のポリープ併存率はThomasら¹⁰⁾が75%、Healdら¹¹⁾が42%、中村ら¹²⁾が61%、羽田野²⁾は同時性で52.2%、異時性で31.6%であり、大腸手術全例より高率であると報告している。また、Copelandら¹⁴⁾やBusseyら¹⁵⁾はポリープ併存症例は非併存より異時性大腸癌の発生が高率であると報告している。

中村ら¹²⁾は1974～1979年では同時性発癌を術前に診断できたのは94%であり、現在のX線、内視鏡による同時性大腸多発癌の存在診断能は、閉塞および高度の狭窄を呈するごく一部の症例以外は癌の存在部位による差はあまりなく、両検査ともほぼ満足できる水準に達していると述べている。われわれの77.8%の正診率は不満足なものであるが、今後は手技を向上させ、正診率を向上させねばならないと考えている。

術前診断が不可能であったうちの1例は空腸結腸吻合部の近傍に発生した症例であった。回盲部切除後に2次胆汁酸の腸肝循環が消失し、血中胆汁酸が減少して大腸内の2次胆汁酸濃度が高くなると異時性大腸多発癌の発生頻度が高くなるとの報告¹⁶⁾もあり、胆汁酸負荷による発癌の可能性も考えられる。回盲部切除や小腸大腸吻合後の症例では2次胆汁酸濃度の上昇による異時性多発癌発生の可能性を念頭におきより詳細な術後の経過観察が必要と考える。

大腸多発癌は比較的まれではなく、癌家族歴、他臓器重複癌、ポリープ併存例や若干の若年齢症例などに多い傾向があるが、これだけでは多発癌の予測は不可能である。そこで、大腸の第1癌を診断した場合は多発癌および他臓器重複癌の合併を念頭に置き、詳細な術前検査を行う必要がある。また、異時性多発癌の可能性も高く、術後の十分な経過観察も必要である。

文 献

- 1) 平山 雄：大腸ガンの疫学的変遷と今後の展望。日臨 39：2006—2016, 1981
- 2) 羽田野隆：大腸内多発癌の手術例の検討。自験例4例と本邦文献例107例の分析。日消外会誌 15：649—658, 1982
- 3) Warren S, Gates O: Multiple primary malignant tumors—A survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer 16：1358—1414, 1932
- 4) 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
- 5) Berson HL, Berger L: Multiple carcinomas of the large intestine. Surg Gynecol Obstet 80：

- 75—84, 1945
- 6) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約. 第4版, 金原出版, 東京, 1985
 - 7) 大内明夫, 佐久間晃, 菅原 暢ほか：大腸重複癌症例の臨床病理学的検討. 癌の臨 29 : 1424—1432, 1983
 - 8) 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—。日本大腸肛門病学会誌 37 : 30—37, 1984
 - 9) 廣田映五, 弥政晋輔, 板橋正幸ほか：大腸重複癌の病理. 外科 48 : 1369—1375, 1986
 - 10) Thomas JF, Dockerty MB, Waugh JM : Multiple primary carcinomas of the large intestine. Cancer 1 : 564—573, 1948
 - 11) Heald RJ, Bussey HJR : Clinical experiences at St. Mark's Hospital with multiple synchronous cancers of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 18 : 6—10, 1975
 - 12) 中村正樹, 丸山雅一, 佐々木喬敏ほか：X線, 内視鏡による同時性大腸多発癌の診断. Gastroenterol Endosc 25 : 1679—1687, 1983
 - 13) Lasser A : Synchronous primary adenocarcinomas of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 21 : 20—22, 1978
 - 14) Copeland EM, Jones RS, Miller LD : Multiple colon neoplasms—Prognostic and therapeutic implications. Arch Surg 98 : 141—143, 1969
 - 15) Bussey HJR, Wallace MH, Morson BC : Metachronous carcinoma of the large intestine and intestinal polyps. Proc R Soc Med 60 : 208—210, 1967
 - 16) 宇賀神浩人：生理的濃度胆汁酸の大腸発癌における意義. 日消病会誌 86 : 1617—1626, 1989

A Clinicopathological Study of Multiple Colorectal Cancers

Toshikazu Kimura, Hiromi Iwagaki, Sadanori Fuchimoto, Yasuyuki Nonaka, Masashi Nezu,
Akio Hizuta and Kunzo Orita
First Department of Surgery, Okayama University Medical School

In 24 (6.7%) of 358 patients with primary colorectal cancer, multiple primary colorectal cancers were found. The male/female ratio was 16:8. The mean age was 56.8 years, and was 4.4 years younger than that of control group. In synchronous cases, 16 (70%) of 23 second lesions were less than 10 cm from the first lesion, and almost all lesions that were more than 10 cm from the first lesion was advanced cancers. The most frequent combination of lesions was advanced cancer-early cancer; however, in metachronous cases, all second lesions were advanced cancers. Patients with multiple primary colorectal cancers tended to have a family history of cancer and multiple cancers associated with other organs more frequently than patients without multiple primary colorectal cancers. The frequency of complication of benign neoplastic polyp of the colorectum in multiple colorectal cancers group was 83.3%, which was significantly higher than in the control group. In synchronous cases, multiple lesions could be diagnosed in 77.8% preoperatively and correctly, and the main reason why multiple lesions could not be diagnosed preoperatively was that the anal side lesion prevented the oral side lesion from being examined. At present, it is difficult to predict multiple primary colorectal cancers. Therefore, when colorectal cancer is found, careful preoperative examination, including other organs, and postoperative follow up are very important, bearing multiple primary cancers in mind.

Reprint requests: Toshikazu Kimura First Department of Surgery, Okayama University Medical School
2-5-1 Shikata-cho, Okayama, 700 JAPAN