

異時性 4 重複癌の 1 症例

旭川医科大学第 2 外科

坂田 博美 棟方 隆 草野 満夫
白山 真司 菊地 一公 西田 靖仙
工藤 浩市 山本 哲 水戸 迪郎

症例は67歳の女性。1979年に咽頭痛を主訴として来院し、下咽頭癌（高分化型扁平上皮癌）の診断のもとに放射線治療を施行し完全寛解を得た。約2年後の1981年2月、タール便を主訴として来院し、胃内視鏡にて早期胃癌と診断され、幽門側胃全摘術を施行した。さらに約4年後に、左乳腺腫瘍を主訴として来院し、左乳癌と診断され、左乳房切除術を施行した。最後に約6年後の1991年10月に嚥下困難を主訴として来院し、上部消化管造影、内視鏡にて食道癌（低分化型扁平上皮癌）と診断され、放射線治療を施行し完全寛解を得た。本症例は第1癌の発病後、第4癌の発症まで12年間にわたり経過を観察され、かつ生存しているまれな異時性4重複癌の症例であった。また、免疫学的機能検査で細胞性免疫能低下を認め、宿主主体防衛能低下と発癌の関連性に興味を持たれた症例であった。

Key words: metachronous quadruple cancer, cellular immunity

はじめに

近年、画像診断の進歩による早期診断、各種癌の治療成績の向上および社会の高齢化に伴い、いわゆる重複癌の報告が増加している¹⁾。しかし、4重複癌の報告は少なく、またそのすべてに根治的治療がなされた報告はきわめて少ない。われわれは12年間に異時性4重複癌が発生し、治療しえたまれな症例を経験したので、その発症機序についても若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：67歳，女性

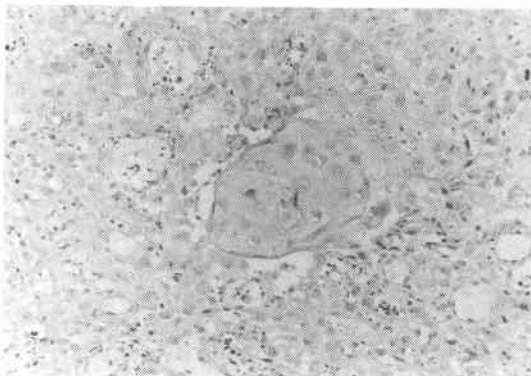
家族歴：特記事項なし。

既往歴：1975年に、原因不明の下血と貧血で輸血歴あり。喫煙歴および飲酒歴はない。

経過：第1癌。1979年、4月ころより食物摂取（嚥下）時に咽頭痛出現し、5月ころより血痰も伴い、8月当院耳鼻科受診し入院。診断は、下咽頭癌（高分化型扁平上皮癌）で、頭頸部癌取扱い規約²⁾上は、T₁N₀M₀、Stage Iであった(Fig. 1)。治療は放射線療法(⁶⁰Co照射を6,000Rads)を行い完全寛解を得た。

第2癌。1981年2月ころ、タール便を認めたので同年3月胃内視鏡を施行したところ、胃前庭部に早期胃

Fig. 1 Histological findings show well differentiated squamous cell carcinoma of Larynx. (HE, ×400)



癌を認め、5月に幽門側胃全摘術およびR₂の治癒切除術を施行した。切除標本では prepylorus、小彎側に12×7mmのIIC型病変を認めた(Fig. 2)。胃癌取扱い規約³⁾上は、P₀H₀n(-)、深達度m、stage Iで組織学的には、tubular adenocarcinomaであった(Fig. 3)。

第3癌。1985年4月ころ、左乳腺に腫瘤触知し、7月生検にて乳癌と診断され、modified radical mastectomy (Br+Ax+Mn) R₁、を施行した。乳癌取扱い規約⁴⁾上はT₂N₀M₀、stage IIで、組織学的には medullary carcinomaでリンパ節転移は認められな

Fig. 2 Gross appearance of the early gastric cancer.

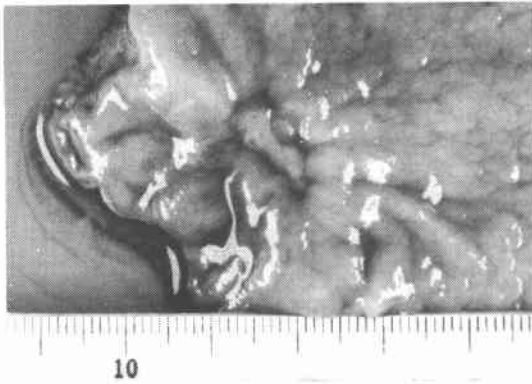


Fig. 3 Histological findings show tubular adenocarcinoma of gastric cancer. (HE, ×80)

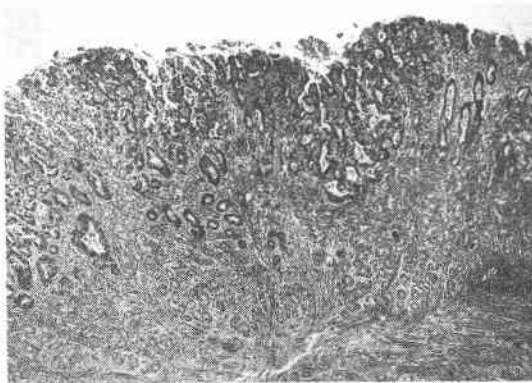
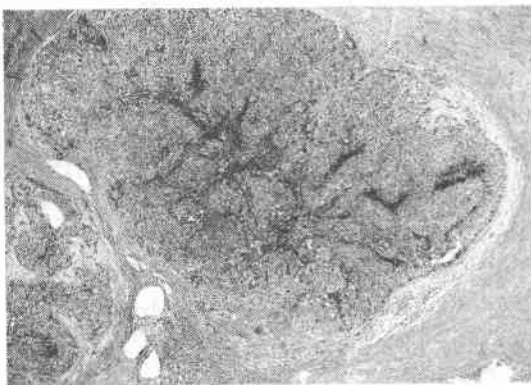


Fig. 4 Histological findings show medullary carcinoma of breast cancer. (HE, ×80)



かった (Fig. 4). 術後約5年間にわたり Tegafur 600 mg 内服の補助化学療法を行った。

Fig. 5 Barium examination of esophagus. Left side shows pre-treatment result. Right side shows post-irradiated result.



第4癌。1991年10月ころ、嚥下困難出現し、食道癌取扱い規約⁹⁾上、X線分類ではImに長径43mmの隆起型および内視鏡分類でも隆起型病変を認め、生検組織学的検査では、低分化型扁平上皮癌であった (Fig. 5, 6)。治療は放射線療法 (Linac 64Gy) を行った。その結果、X線検査および内視鏡検査で病変は消失し、著効と判断された (Fig. 5 右)。

第4癌治療後、放射線治療による良性食道狭窄をきたしたが、内視鏡的食道拡張術を施行し軽快している。また第4癌の放射線治療後約7か月目にはじめて行った免疫学的な種々の検査では、T細胞サブセットでCD3、CD4低値、リンパ球幼若化低反応、PPD皮内反応陰性で細胞性免疫能の低下が認められた (Table 1)。一方、末梢血リンパ球の染色体分析は正常であった。現在自験例は癌の転移、再発および新たな癌の発生を認めておらず、外来に元気に通院中である。

考 察

重複癌は1889年 Billroth⁶⁾によりはじめて定義されたが、現在は Warren および Gates⁷⁾の唱えたものが

Fig. 6 Histological findings show poorly differentiated squamous cell carcinoma of esophagus. (HE, $\times 400$)

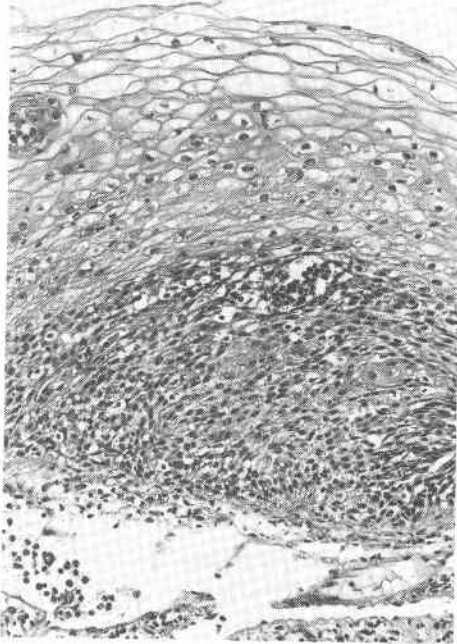


Table 1 The result of immunological function (7 months after radiation therapy)

Humoral immunity	
1. Immunoglobulin	
IgG	2,090 mg/dl(607-1,621)
IgM	112 mg/dl(48-199)
IgA	570 mg/dl(71-365)
2. Immunosuppressive protein	
IAP	466 μ g/ml(0-500)
Cellular immunity	
1. Lymphocyte subset	
CD2	70 %(68-92)
CD3	54 %(62-82)
CD4	21 %(37-65)
CD8	30 %(16-36)
2. Lymphocyte blast formation(PHA)	
10,025 cpm	(37,700-624,000)
3. Delayed-type hypersensitivity	
PPD skin test	0 mm \times 0 mm
4. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	
ADCC	75%(41-72)

Numbers in parentheses indicate the normal range.

最も一般的である。すなわち、①各腫瘍は一定の悪性像を示す。②各腫瘍は明らかに別個のものである。③

一方の腫瘍が他方の腫瘍の転移でないとは定義されている。本症例は咽頭、胃、乳腺および食道と異なった臓器に発生した癌であり、病理組織学的にもそれぞれ異なっており、この3条件をみたした4重複癌と診断した。

重複癌はその発現間隔により同時性、異時性に分類されるが、その発現間隔の基準はさまざまで、Moertelら⁸⁾は6か月、北島ら⁹⁾は1年としている。本症例が第1癌と第2癌の診断期間が1年7か月、第2癌と第3癌が同じく4年4か月、第3癌と第4癌が同じく6年と3か月であり、すべて異時性であるといえる。

重複癌の発生頻度は従来、全悪性腫瘍の1~2%¹⁰⁾と報告されていたが、近年10%に達し¹⁾、増加傾向にある。しかし4重複癌の発生頻度は0.037%、5重複癌のそれは0.008%とまれである¹⁾。

重複癌の発生機序は、遺伝子因子⁸⁾¹¹⁾、体質因子¹²⁾¹³⁾、環境因子、化学療法¹⁴⁾および放射線療法¹⁵⁾などの癌治療による宿主免疫能の低下などの腫瘍免疫学的因子¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁶⁾が関与するといわれている。本症例では癌の家族歴は全く認めず、環境因子にも特別なものはなかった。また第1癌において放射線治療を行っているが、第2から第4癌はすべて照射野外の臓器から発生しており、放射線誘発癌の定義にあてはまらない¹⁷⁾。しかし第3癌の乳癌手術補助療法として化学療法を約5年間行った。また第4癌治療後の約7か月目においてはじめて詳細な免疫学的機能検査を行ったところ、細胞性免疫能の低下が認められ、癌発症との関連に興味を持たれた。今までに4重複癌症例で詳細な免疫学的機能検査を行い、その低下を認めた報告は少ないが¹⁰⁾、今後症例を重ねて検討すべきであると考えられた。また、本症例の治療法として免疫賦活剤などのbiological response modifier (BRM) 療法が有効かもしれない。

文 献

- 1) 安井 仁, 清水正啓, 山田 明ほか: 消化管領域に局限した4重複癌の1例. 日消外会誌 24: 148-152, 1991
- 2) 日本頭頸部腫瘍学会編: 頭頸部癌取り扱い規約, 改訂第2版, 金原出版, 東京, 1982
- 3) 胃癌研究会編: 胃癌取り扱い規約, 改訂第11版, 金原出版, 東京, 1985
- 4) 乳癌研究会編: 乳癌取り扱い規約, 改訂第13版, 金原出版, 東京, 1992
- 5) 食道癌研究会編: 食道癌扱い規約, 改訂第8版, 金原出版, 東京, 1992

- 6) Billroth T: General surgery, pathology and therapeutics. Additions by Winewater. Translated by Hackley CE, Appleton Century Crofts. New York, 1889, p765—765
- 7) Warren S, Gates O: Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer 16 : 1358—1414, 1932
- 8) Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH: Multiple primary malignant neoplasms. I. Introduction and presentation of data. Cancer 14 : 221—230, 1961
- 9) 北畠 隆, 金子昌生, 木戸長一郎ほか: 重複悪性腫瘍の発現頻度に関して一症例報告ならびに統計学的考察一. 癌の臨 6 : 337—345, 1960
- 10) 西土井英昭, 岡本恒之, 木村 修ほか: 重複癌60例の臨床検討. 癌の臨 27 : 693—697, 1981
- 11) 児玉 憲, 土井 修, 刀山五郎ほか: 肺癌手術症例中にみられた重複癌の診断と治療上の問題点について. 外科治療 52 : 491—497, 1985
- 12) Tondreau RL: Multiple primary carcinoma of the large intestine. Am J Roentgenol 71 : 794—807, 1954
- 13) Schoenberg BS, Christine BW, Whisnant JR: Nervous system neoplasms and malignancies of other sites. Neurology 25 : 705—712, 1975
- 14) Penn I: Second malignant neoplasms associated with immunosuppressive medications. Cancer 37 : 1024—1032, 1976
- 15) 川本誠一, 池田 恢, 西山謹司ほか: 頭頸部癌症例における重複癌. 癌の臨 28 : 1—7, 1982
- 16) 三浦重人: 乳癌術後の重複癌. 癌の臨 30 : 1578—1586, 1984
- 17) 酒井邦男, 日向 浩, 北村達夫ほか: 放射線治療と発癌. 臨放線 26 : 865—869, 1981

A Case of Metachronous Quadruple Cancer

Hiroimi Sakata, Takashi Munakata, Mitsuo Kusano, Shinji Shirayama, Kazutomo Kikuchi,
Yasunori Nishida, Kouichi Koudoh, Tetsu Yamamoto and Michio Mito
Second Department of Surgery, Asahikawa Medical College

We reported the rare case of a 67-year-old woman with metachronous quadruple cancer including carcinoma of the pharynx, stomach, breast and esophagus during 12-year period. These four cancers had quite different histological features. The patient was successfully treated and is well without any evidence of recurrence. Impaired cellular immunity was observed in this case suggesting that it might be the possible pathogenesis of the multiple cancers.

Reprint requests: Takashi Munakata Second Department of Surgery, Asahikawa Medical College
4-5 Nishikagura, Asahikawa, 078 JAPAN