日消外会誌　32（5）：1160～1165，1999年

原　　著

胃と他臓器重複癌の臨床病理学的検討

千葉県がんセンター消化器外科[1)]，高知医科大学第２外科[2)]
広川　雅之[1)2)]　本田　一郎[1)]　渡辺　　敏[1)]　藤田　昌宏[1)]

1997年までに千葉県がんセンターで術後１年以上経過した胃癌手術例2,642例のうち他臓器がんとの重複症例は152例（5.8%），発生間隔別では同時性群44例，胃癌先行群52例，胃癌後発群56例であった．第１度近親者の悪性腫瘍家族歴陽性例は同時性群17例，胃癌先行群27例であった．切除胃癌の組織型は分化型，壁深達度はt1が多く，胃癌後発群にn（＋），stage IV症例が多かった．他臓器がんは大腸が36病変と最も多く，同時性群，胃癌先行群に消化器系がんが多かった．胃癌手術後の累積５年生存率は同時性群28.1%，胃癌先行群79.4%，胃癌後発群52.3%で胃癌先行群が他群に比べ良好であった．早期胃癌では同時性群が不良で，進行胃癌では胃癌先行群が良好であった．胃と他臓器重複癌は重複癌の発生間隔によって臨床的特徴が大きく異なっており，今後重複癌の問題を論じる場合は同時性，異時性に分けて検討する必要があると考えられた．

Key words： multiple cancer, gastric cancer, family history, metachronous multiple cancer, synchronous multiple cancer

はじめに

近年，早期胃癌が増加し長期生存例が多くなるに伴い，胃癌術後の死亡原因の中で他臓器重複癌は重要な役割を占めるようになってきている[1)]．以前は胃と他臓器重複癌は症例数も少ないため発生間隔に関係なく検討されていたが[2)3)]，症例数の増加に伴い最近では同時性，異時性に分類されることが多くなってきている[4)5)]．しかし，異時性重複癌でも胃癌が第１癌か第２癌かで重複臓器や生存率が大きく異なってくる[1)6)]今回，われわれは胃と他臓器重複癌症例（以下，重複胃癌）の特徴を明らかにするために重複胃癌を胃と他臓器がんの発生間隔によって同時性群，胃癌先行群，胃癌後発群に分け検討し，各群の特徴や診断治療上の問題点に関して若干の知見を得たので報告する．

対象と方法

千葉県がんセンターで1973年より1997年までに経験した胃癌切除例2,760例のうち，術後１年以上を経過した症例は2,642例で，そのうちWarren & Gatesの定義[7)]，1）各腫瘍は一定の悪性像を呈していること，2）相互に離れて存在していること，3）一方が他方の転移でないこと，を満たす重複癌症例152例（5.8%）を対象とした．これらを発生間隔により１年以内を同時性，１年以上を異時性に分けた．さらに異時性を胃癌が初発の場合（胃癌先行）と他臓器がんが初発の場合（胃癌後発）に分け検討を加えた．

残胃癌症例は初回手術が良性疾患であったかどうかがはっきりしないことがあり，初回手術が悪性の場合でも多発癌の取り残しの可能性が否定できないため今回の検討から除いた．また胃癌と骨平滑筋肉腫などの同一臓器重複癌症例も今回の検討から除いた．家族歴に関しては重複癌症例の第１度近親者（親，同胞，子）の悪性腫瘍素因について検討した．

組織型を含めた臨床病理学的検討は胃癌取扱い規約[8)]に基づいて行った．組織学的進行程度に関しては旧分類を使用した[9)]．統計学的検討はχ^2検定およびt検定を用いた．生存率はKaplan-Meier法で算出し，Logrank testにて有意差検定を行った．

結　　果

1）臨床的特徴

発生間隔別では同時性群が44例（28.9%），異時性群が108例（71.1%）であった．異時性のうち胃癌先行群が52例（34.2%），胃癌後発群が56例（36.8%）であった．3重複癌は20例で同時性は２例，胃癌先行が４例，胃癌後発が14例であった．平均年齢は60.6歳，同時性群が有意に高く（$p<0.05$ vs 胃癌先行群，$p<0.01$ vs　胃癌後発群），男女比は109：43であり，胃癌後発群に女性が有意に多く認められた（$p<0.05$）．

＜1999年１月27日受理＞別刷請求先：広川　雅之
〒783-8505　南国市岡豊町小蓮　高知医科大学第２外科

Table 1 Clinical features of patients on multiple cancer with gastric cancer

	Synchronous n = 44	Metachronous		Total(%) n = 152
		Later* n = 52	Prior** n = 56	
Age	64.8 ± 9.6†	60.2 ± 9.7	57.6 ± 11.3	60.6 ± 10.6
Sex				
Male	35	42	32††	109(71.7)
Female	9	10	24	43(28.3)
Operative method				
Distal gastrectomy	29	43	35	107(70.4)
Total gastrectomy	10	8	10	28(18.4)
Proximal gastrectomy	2	1	5	8(5.3)
PD§	1	0	1	2(1.3)
EMR§§	1	0	2	1(0.7)
Probe laparotomy	1	0	3	3(2.0)

*Later : Multiple cancer later to gastric cancer, **Prior : Multiple cancer prior to gastric cancer, §PD : Pancreatoduodenectomy, §§EMR : Endoscopic Mucosal Resection †$p<0.05$ vs Later group, $p<0.01$ vs Prior group, ††$p<0.05$ vs Synchronous and Later group

Table 2 Family histories on multiple cancer with gastric cancer

	Synchronous n = 44	Metachronous		Total(%) n = 152
		Later* n = 52	Prior** n = 56	
Family history				
Neagative	27	34	29	90(59.2)
Positive	17	18	27	62(40.8)
	Positive family histories			
Percent of relatives affected§	13.8 ± 5.5	13.0 ± 5.6	16.1 ± 8.2	14.6 ± 6.9
Type of relationship				
Parents only	13	11	16	40(64.5)
Siblings only	4	4	6	14(22.6)
Parents and siblings	0	3	5	8(12.9)
Location of cancer in relatives				
Stomach	6	15	17	38(48.7)
Livcr	3	1	4	8(10.3)
Large bowel	2	2	2	6(7.7)
Uterus	2	1	3	6(7.7)
Oral cavity, pharynx, larynx	0	1	2	3(3.8)
Breast	1	1	0	2(2.6)
Esophagus	1	0	1	2(2.6)
Biliary tract	1	0	1	2(2.6)
Lung	1	0	1	2(2.6)
Pancreas	1	1	0	2(2.6)
Bladder	0	2	0	2(2.6)
Others	2	1	2	5(6.4)

*Later : Multiple cancer later to gastric cancer, **Prior : Multiple cancer prior to gastric cancer, §(number of affected relatives/number of relatives)×100

Table 3　Location of other cancer on multiple cancer with gastric cancer

Lesions	Synchronous	Metachronous		Total(%)
		Later*	Prior**	
Large bowel	9	15	12	36(20.9)
Oral cavity, pharynx, larynx	5	3	13	21(12.2)
Kidney, ureter	3	6	6	15(8.7)
Esophagus	8	4	1	13(7.6)
Uterus	0	1	12	13(7.6)
Breast	2	3	8	13(7.6)
Prostate	2	6	5	13(7.6)
Lung	3	4	4	11(6.4)
Liver	4	5	0	9(5.2)
Biliary tract	3	3	1	7(4.1)
Pancreas	1	4	1	6(3.5)
Malignant lymphoma	2	0	2	4(2.3)
others	8	2	2	12(7.0)
Total	50	56	67	172(100.0)
Digestive system (Esophagus, Large bowel, Liver, Biliary tract, Pancreas)	25	31	15†	71(41.3)

*Later : Multiple cancer later to gastric cancer, **Prior : Multiple cancer prior to gastric cancer, †$p<0.05$ vs Synchronous, Later group

胃癌の手術術式は幽門側胃切除が107例（70.4%）と最も多く，単開腹例は同時性群1例，胃癌後発群3例で胃癌先行群は全例切除可能であった（**Table 1**）.

2）家族歴

第1度近親者に悪性腫瘍の家族歴を有する症例は，同時性群17例（38.6%），胃癌先行群18例（34.6%），胃癌後発群27例（48.2%），全体で62例（40.8%）で胃癌後発群に多い傾向があったが有意差は認められなかった．家族内悪性腫瘍発生頻度（家族歴陽性例で第1度近親者のうち悪性腫瘍が認められた第1度近親者の割合）は，胃癌後発群で高い傾向を示したが有意差は認められなかった.

家族歴の関係別にみると片親もしくは両親に悪性腫瘍の家族歴を有するものが40例，同胞のみが14例（親と同胞の両方が8例であった．全体の77.4%が親に家族歴を有していたが，3群間には特徴は認められなかった.

家族歴陽性例における悪性腫瘍の発生臓器は胃が最も多く38病変（48.7%）であり，次いで肝，結腸・直腸，子宮の順であった．同時性群は胃癌先行群に比べ胃が有意に少なかった（$p<0.05$）（**Table 2**）.

3）他臓器がんの種類

重複癌臓器としては大腸が36病変（20.9%）と最も多く，次いで口腔，咽頭・喉頭，腎・尿管の順であり，子宮は1例を除き全例が胃癌後発群であった．系統別にみると消化器系臓器（食道，大腸，肝，胆道，膵）が71病変（41.3%）と最も多く，同時性群25病変（50%），胃癌先行群31病変（55.4%），胃癌後発群15病変（22.4%）で胃癌後発群15病変（22.4%）で胃癌後発群が他群に比べ消化器系がんが有意に少なかった（$p<0.05$）（**Table 3**）.

4）切除胃癌の病理学的特徴

組織型は分化型（胃癌取扱い規約[8]による pap, tub1, tub2）が101例（66.4%）と多く，深達度はt1が86例（56.6%）と最も多かったが，いずれも各群間に差は認められなかった.

リンパ節転移は，n（＋）が全体で47例（30.9%），同時性群が13例，胃癌先行群が13例，胃癌後発群が21例であり，胃癌後発群が胃癌先行群に比べn（＋）例が有意に多かった（$p<0.05$）.

今回の検討では新組織学的進行程度ではステージ数が多く繁雑になるため旧分類[9]を使用した．組織学的選行程度は旧stage I 症例が3群とも最も多く全体で96例（63.2%）であった．旧stage IV 症例は同時性群7例，胃癌先行群1例，胃癌後発群14例であり，胃癌先行群が有意に少なかった（$p<0.05$）（**Table 4**）.

5）予後

Kaplan-Meier 法による胃癌手術後の5年生存率は

Table 4　Pathological features of gastric cancer in multiple cancer

	Synchronous n = 44	Metachronous		Total(%) n = 152
		Later* n = 52	Prior** n = 52	
Histology				
Differentiated type	34	35	32	101(66.4)
Tub 1	15	16	15	46(30.3)
Tub 2	16	14	13	43(28.3)
Pap	1	5	2	8(5.3)
Muc	2	0	2	4(2.6)
Undifferentiated type	10	17	24	51(37.6)
Por	8	13	16	37(24.3)
Sig	2	4	8	14(9.2)
Depth of invasion				
t1	24	33	29	86(56.6)
t2	11	11	11	33(21.7)
t3	7	8	11	26(17.1)
t4	1	0	2	3(2.0)
Unknown	1	0	3	4(2.6)
Lymph nodc mctastasis				
n（－）	30	39	31	100(65.8)
n（＋）	13	13	21†	47(30.9)
Unknown	1	0	4	5(3.3)
stage(old)				
1	28	38	30	96(63.2)
2	3	5	6	14(9.2)
3	6	8	6	20(13.2)
4	7	1††	14	22(14.5)

*Later : Multiple cancer later to gastric cancer, **Prior : Multiple cancer prior to gastric cancer, †$p<0.05$ vs Later group, ††$p<0.05$ vs Synchronous, $p<0.01$ vs Prior group,

重複癌症例全体で56.9%，発生間隔別では同時性群28.1%，胃癌先行群79.4%，胃癌後発群52.3%で胃癌先行群が他群に比べ有意に良好であった($p<0.001$)．早期胃癌の５年生存率は同時性群24.4%，胃癌先行群77.0%，胃癌後発群78.1%と同時性群が有意に不良であった（$p<0.001$）．進行胃癌では同時性群37.1%，胃癌先行群83.5%，胃癌後発群30.0%と胃癌先行群が有意に良好であった（$p<0.001$）(**Fig. 1**)．

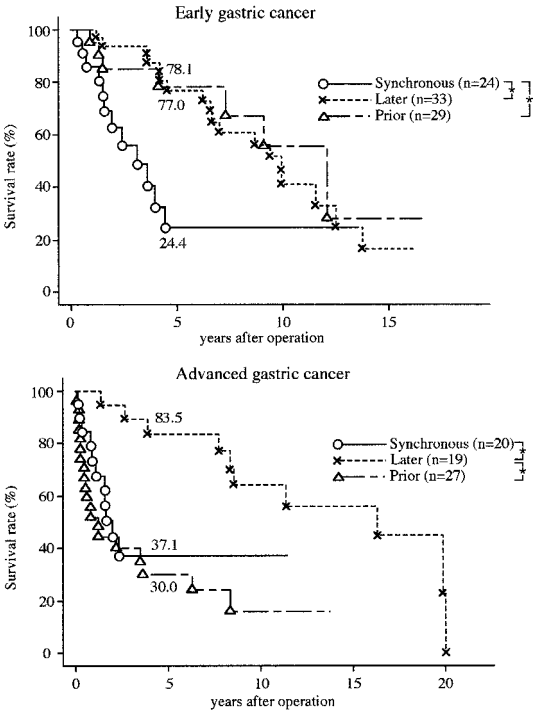
考　察

重複癌の定義は Warren & Gate の基準[7]が一般に用いられており今回もこの基準に従って検討を行った．重複癌の発生間隔に関して Moertel ら[10]は６か月以上を経過して第２癌が発見された場合を異時性としているが，現在では１年以上を異時性としているものが多い[4)~6)11)]．発生間隔は第１症が発見された時点で第２癌が存在していた場合，その期間内に第２癌が発見されるであろうと考えられる期間であり，検査技術が発達した現在では検討の余地があるが，今回は１年以上を異時性とした．

重複胃癌の頻度は過去十年間の報告[4)~6)11)]では3.6から10.7%，平均8.1%であるが，我々の成績では5.8%とやや頻度は少なかった．しかし，1982年の第37回胃癌研究会アンケート調査[12]では2.0%であり重複胃癌の頻度はこの15年間で約４倍に増加している．これは早期胃癌が増加していることや，胃癌ならびに他臓器がん双方の治療成績が向上しているためと考えられる．同時性群，胃癌先行群，胃癌後発群はほぼ同数であり，発生間隔による差は認められなかった．男女比は胃癌後発群で有意に女性に多かったが，これは胃癌後発群に比較的予後の良い子宮癌，乳癌が多かのためと考えられる．

家族歴に関しては，胃癌の家族歴と胃癌発生に相関関係があると報告されているが[13)14)]，重複胃癌では悪性腫瘍家族歴に関する報告は少ない[5]．寺島ら[4]は重複

Fig. 1　Cumulative survival curves of patients on multiple cancer with gastric cancer. *The difference between the curves were considered significant by the Logrank test (p<0.001).



胃癌において44%が癌の家族歴を有しており，18%に胃癌の家族歴が認められたと報告している．我々の成績では40.8%が癌の家族歴を有しており，胃癌の家族歴は16.1%に認められた．関係別では親に家族歴を有する症例が77.4%であり，家族歴陽性例，特に親に胃癌の家族歴を勝るものは重複癌の合併に注意が必要であると考えられた．

胃癌後発群は家族歴を有する割合が高く，家族歴陽性例における家族内悪性腫瘍発生頻度が16.1%と家族内の約6分の1に悪性腫瘍発生を認め，遺伝性因子との関連が疑われた．重複癌では2人以上の癌家族歴を持つものが多いとされているが[15]，Vecchia ら[14]は第1近親者に2人以上の胃癌の家族歴を持つ者に胃癌発生のリスクが高いと報告している．胃癌は遺伝的な素因にアルコールや喫煙などの環境的な因子が加わって臨床的な癌に発展すると言われている[16]．今後臨床では遺伝性，あるいは家族性癌を念頭に置いた胃癌患者の詳細な家族歴と既往歴の聴取を行い，遺伝要因や環境要因の解明を行うことが必要である．

重複胃癌の重複臓器に関しての報告[1)4)～6)11)]では，大腸，食道，肺や女性に特有の子宮，乳腺などの癌の頻度が高く，肝・胆・膵の癌も認められている．今回の検討では大腸が最も多く，次いで口腔・咽頭・喉頭，腎・尿管の順であった．第37回胃癌研究会アンケート調査[12]では他臓器がんの頻度に関して重複胃癌と一般人口との比較をし，重複胃癌において肝，胆，膵，食道，大腸などの消化器系がんの頻度が大きく増加していると報告されている．我々の検討でも消化器系がんが全体の41.3%を占めていたが，発生間隔別にみると同時性群および胃癌先行群で消化器系のがんが有意に多かった．これは胃癌の術前，術後の消化器系検査が行われるために発見される機会が多くなる事によると考えられる．したがって，他臓器がんの術後であっても消化器系の検査をきちんとしていれば，消化器系の癌がさらに発見される可能性がある．また，胃癌後発群では進行胃癌が多い事から他臓器がんにおいても，定期的な消化器系の検査を行い，胃癌ならびに消化器系がんの早期発見を心がける必要がある．

重複胃癌における胃癌の組織学的所見は，壁深達度で m, sm の早期胃癌が多く，組織型では分化型が多いと報告されている[5]．これらは比較的予後が良く，長期生存可能であるため重複癌が発生しやすいのではないかと考えられる．我々の重複胃癌でも同じ傾向であったが，胃癌後発群では n(＋)，旧 stage IV が他群より多かった．この事実は，他臓器がんの治療後に医療機関で follow-up されているはずにもかかわらず，進行癌が多く他科との連携が必要であると考えられた．

重複胃癌の予後についての報告は少ない．重複胃癌の5年生存率に関して五百蔵ら[5]は25.0%，安武ら[6]は早期胃癌で55.0%，進行胃癌で15.3%と報告している．

今回，胃癌手術後の5年生存率は同時性群が最も不良であった．同時性の場合，他臓器がんが進行している例が多く早期胃癌でも予後は不良であった．したがって同時性癌の場合，胃癌が早期の場合は他科と協力してまず予後不良の癌の治療を優先する必要があると考えられた．

胃癌先行群は早期癌・進行癌共に3群の中で最も予後が良好であった．今回の検討では5年生存率を胃癌手術後より計算しているため他群と単純には比較できない．しかし，早期胃癌に関しては胃癌先行群の5年生存率は77.0%で，重複癌のない早期胃癌と比較して不良であり，他臓器がんの有無が予後に影響を与えていると考えられる．佐々木ら[1]は早期胃癌における重複

癌を検討し，胃癌先行例では他の消化器癌，特に大腸癌による癌死例が多かったと報告している．したがって，胃癌先行例では第２癌，特に大腸癌の早期発見・治療が重要である．

胃癌後発群は，早期胃癌では胃癌先行群と５年生存率はほぼ同じであったが，進行胃癌では５年生存率は不良であった．早期胃癌の場合は他臓器がんの影響を受け，進行胃癌の場合は他臓器がん，胃癌双方の影響を受けたためと考えられる．胃癌後発群は胃癌が進行された状態で発見されることが多く，前述した通り他臓器がん治療後は，重複癌を念頭におき他科と連携した治療ならびにfollow-upが必要であると考えられた．

文　献

1）佐々木淳, 古澤元之助, 友田博次ほか：早期胃癌における重複癌の検討．日消外会誌　**27**：1747―1752, 1994
2）三浦敏夫, 江本　勲, 石川善久ほか：胃癌と他臓器重複癌　外科　**42**：619―624, 1980
3）小田原良治, 野村秀洋, 川路高衛ほか：胃と他臓器重複癌の９症例．外科診療　**20**：839―844, 1978
4）寺島信也, 寺西　寧, 尾形真光ほか：胃と他臓器の重複癌症例の検討―肺癌，食道癌との重複癌に対する考察を中心に―．日消外会誌　**26**：1222―1226, 1993
5）五百蔵昭夫, 佐古辰夫, 川北直人ほか：胃癌と他臓器癌重複症例の検討．日臨外医会誌　**53**：23―30, 1992
6）安武晃一, 大家　学, 吉村幸男ほか：胃癌と他臓器重複癌の臨床的検討．Oncologia **25**：198―204, 1992
7）Warren S, Gate O：Multiple primary malignant tumors. A survery of the literature and a statistical study. Am J Cancer **16**：1358―1414, 1932
8）胃癌研究会編：胃癌取扱い規約，12版，金原出版，東京，1993
9）胃癌研究会編：胃癌取扱い規約，11版．金原出版，東京，1985
10）Moertel CG, Docperty MB, Baggenostoss AH：Multiple malignant neoplasmas. Cancer **14**：221―231, 1961
11）萩野敦弘, 稲葉征四郎, 近藤雄二ほか：胃癌を含む重複癌，多発癌症例の検討．京都府医大誌　**103**：1―6, 1994
12）胃癌研究会編：第37回胃癌研究会まとめ―胃と他臓器の同時性および異時性重複癌．日癌治療会誌　**7**：1226―1233, 1982
13）Zanghieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C et al：Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. Cancer **66**：2047―2051, 1990
14）La Vecchia C, Negri E, Franceschi S et al：Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. Cancer **70**：50―55, 1992
15）小栗　光, 卜部　建, 米島　学ほか：胆嚢多発癌を伴った胃癌，総胆管癌の同時性三重複癌の１例．日消病会誌　**87**：1888―1892, 1990
16）渡辺文明, 野水　整, 安藤義郎ほか：癌家族暦陽性大腸癌の臨床的特徴．日消外会誌　**25**：1243―1247, 1992

Clinicopathological Study of Multiple Cancer with Gastric Cancers

Masayuki Hirokawa[1)2)], Ichiro Honda[1)], Satoshi Watanabe[1)] and Yoshihiro Fujita[1)]
[1)]Department of Gastrointestinal surgery, Chiba Cancer Center
[2)]Department of Surgery II, Kochi Medical School

We treated 2642 patients with gastric cancer in Chiba Cancer Center. Of these patients, 152（5.8%）had malignant neoplasma in other organs. There were 44 cases of synchronous cancers, 52 cases of metachronous cancers prior to gastric cancer（Prior group）and 56 cases of metachronous cancers after gastric cancer（Later group）. The primary malignant neoplasmas associated with gastric cancers originated in the large bowel（36 cases）, oral cavity & pharynx & larynx（21cases）, kidney & urinary tract（15cases）and other organs. Cancer of a digentive system organ was noted in the Synchronous and Prior group. The cumulative 5-year survival rates were 28.1% in the metachronous group, 79.4% in the Prior group and 52.3% in the Later group. The prognosis of early gastric cancer was worse in the Synchronous group and that of advanced gastric cancer was better in the Prior group. In order to investigate multiple primary cancers, it is necessary to classify multiple cancers by the duration beetween gastric cancer and malignant neoplasmas detected at other organs operations.

Reprint requents：Masayuki Hirokawa　Department of Surgery II, Kochi Medical School
Kohasu, Oko-cho, Nankoku, 783-8505 JAPAN