

原 著

大腸癌における他臓器重複癌の検討

神奈川県立がんセンター消化器外科

塩澤 学 土田 知史 菅野 伸洋
森永聡一郎 赤池 信 杉政 征夫

はじめに：近年，大腸癌症例の増加や治療成績の向上により他臓器重複癌症例を経験することが多くなってきている。そこで，重複癌症例の臨床的意義と対策について検討した。方法：1982年1月から2005年12月までの当センターにて大腸癌手術を施行した2,141例を対象として予後因子と死因を検討し，さらに重複癌症例の臨床病理学的特徴，臓器特異性，頻度，発症時期について検討した。結果：大腸癌根治切除例において重複癌ありは独立予後因子となっていた ($p=0.001$)。また，術後異時性重複癌ありの群では，なしの群に比べ重複癌死が有意に多くなっていた ($p=0.000$)。大腸癌手術症例における重複癌は387例 (18.1%) で，同時性108例 (5.0%)，異時性288例 (13.5%) であった。重複臓器は，男性は胃癌 (43.8%)，肺癌 (15.3%)，女性は乳癌 (32.4%)，子宮癌 (25.5%) の順で多かった。重複癌を併発しやすい症例としては多発大腸癌症例が独立因子となっていた ($p=0.000$)。大腸癌術後異時性重複癌症例は96例で重複臓器は胃癌 (28.1%)，肺癌17例 (17.7%) の順で多かった。重複癌発症時期は術後平均5.3年 (中間値4.3年) で，胃癌は7.0年 (中間値7.2年)，肺癌は3.5年 (中間値2.6年) であった。考察：大腸癌症例における重複癌の併発は予後の悪化および重複癌死の増加をもたらし，これらを早期発見し対処すべきである。特に，多発大腸癌症例は注意が必要で重複臓器としては胃癌，肺癌である。

緒 言

近年，本邦における大腸癌の増加，大腸癌の治療成績の向上や診断技術の進歩とともに，大腸癌症例における重複癌を多く経験する傾向にある¹⁾。大腸癌が根治治療されフォローアップが長ければ他の癌に再度罹患する率は加齢とともに上昇するであろうことは容易に理解できる。大腸癌症例における重複癌の検討の報告が多くなされているが，実際の臨床的意義についての報告は少ない^{2)~5)}。

そこで，大腸癌手術症例における重複癌について，その特徴と意義について検討することとした。

対象および方法

1982年1月から2005年12月までの当セン

ターにて手術を施行した2,141例を対象とした。男性1,291例，女性850例。平均年齢 63.2 ± 11.0 歳 (mean \pm SD)。平均フォローアップ期間 7.0 ± 5.2 年 (mean \pm SD)，中間値6.1年。予後調査は当院の院内がん登録データを使用し，毎年10年目までを定期的に住民票を用いて行い，神奈川県内のがん登録を行う地域がん登録にて死因を検索した。今回の症例では，生存1,386例，死亡746例，不明9例。10年目の追跡可能率は約97%である。重複癌の定義はWarrenら⁶⁾の定義に従い，各種癌がそれぞれ明らかな悪性像を呈する，それぞれ別に離れて存在する，一方の腫瘍が他方の転移ではないとした。また，同時性は第1癌と第2癌の発現間隔が1年未満，異時性はその期間が1年以上とした。

本検討に使用した重複癌の登録データは当院に再度，第2癌の治療を受けた場合になされる院内登録による場合と地域がん登録により神奈川県内

<2007年2月28日受理>別刷請求先：塩澤 学
〒241-0815 横浜市旭区中尾1-1-2 神奈川県立がんセンター消化器外科

Table 1 Frequency of other cancers in patients with multiple primary carcinoma

	Male	Female
number of cases	242 cases	145 cases
age (mean ± SD)	66.9 ± 9.2	63.4 ± 10.2
synchronous	72 cases	36 cases
metachronous	175 cases	113 cases
organs		
stomach	106 cases (43.8%)	mammary 47 cases (32.4%)
lung	37 cases (15.3%)	uterus 37 cases (25.5%)
prostate	23 cases (9.6%)	stomach 28 cases (19.3%)
neck	18 cases (7.5%)	lung 11 cases (7.6%)
esophagus	18 cases (7.5%)	
urinary tracts	16 cases (6.7%)	
bladder	12 cases (5.0%)	

にて第2癌として治療を受けた場合に登録されることによる場合と2種類の調査により行われた。当院では、重複癌を念頭においたフォローアップは特に施行はしていないが、術前に上部内視鏡検査、胸部CTおよび腹部CTを行い、術後再発フォローアップを3~6か月ごとに胸部CTおよび腹部CTにて行った。また、1年に1回の下部消化管内視鏡検査を行った。これらは、最低5年間は施行し、その後は適宜行った。術後の上部内視鏡検査は術前に潰瘍がある症例や患者自身の症状がある場合に行った。他の重複癌は患者の症状や再発検索のための検査時の異常所見などにより発見されたものである。

検討項目は、1) 大腸癌手術症例における重複癌の頻度およびその臓器の検討、2) 重複癌を併発しやすい大腸癌症例の検討、3) 大腸癌術後症例における異時性重複癌の頻度および発症時期の検討、4) 大腸癌根治切除症例における重複癌因子を含む予後因子の検討、5) 大腸癌根治切除後症例における大腸癌術後異時性重複癌なし群とあり群の死因の検討を行った。

統計学的検討には、単変量解析には χ^2 検定およびt検定を用い、多変量解析はCox多変量解析とロジスティック回帰分析を用いた。p値は0.05未満を有意差ありと判定した。

結 果

1) 大腸癌手術症例における重複癌の頻度およびその臓器の検討

全大腸癌手術症例2,141例中、重複癌を併発した症例は387例(18.1%)であった。内訳は同時性が108例(5.0%)、異時性が288例(13.5%)であった。性別では男性242例(全男性症例中の18.7%)、女性145例(全女性症例中の17.1%)であった。

重複しやすい癌に関しては、男性および女性に特異な臓器癌が存在するため、男性と女性を別にして検討した。それぞれ主な重複癌臓器は、男性は胃癌(43.8%)、肺癌(15.3%)、前立腺癌(9.6%)であり、女性は乳癌(32.4%)、子宮癌(25.5%)、胃癌(19.3%)であった(Table 1)。

2) 重複癌を併発しやすい大腸癌症例の検討

全症例2,141例中、重複癌ありの群(重複癌群、387例)と重複癌なしの群(非重複癌群、1,754例)を臨床病理学的因子で比較した。 χ^2 検定およびt検定による単変量解析においては、年齢、組織型、大腸多発癌の有無の3因子が有意差を認めていた。しかし、癌家族歴および大腸癌家族歴には有意差は認めなかった(Table 2)。以上の有意差を認めた3因子に関してロジスティック回帰分析を行うと、年齢、大腸多発癌の有無が重複癌を併発しやすい独立因子であった(Table 3)。

3) 大腸癌術後症例における異時性重複癌の頻度および発症時期の検討

大腸癌術後に異時性重複癌を併発した症例は100例であった。頻度の多い重複癌は胃癌27例、肺癌17例、前立腺癌11例であった(Table 4)。これらの重複癌症例において、大腸癌根治切除後の

Table 2 Clinicopathological feature of colorectal cancer patients with other cancers (univariate analysis)

		Other cancer (+) group	Other cancer (-) group	p value
Number of cases		387	1,754	
age (mean \pm SD)		65.7 \pm 9.7	62.6 \pm 11.1	0.000
male		242	1,049	0.321
female		145	705	
family history of cancer	(+)	138	604	0.647
	(-)	249	1,150	
family history of colorectal cancer	(+)	32	176	0.288
	(-)	355	1,578	
location	right colon	100	397	0.391
	left colon	169	789	
	rectum	118	568	
histological type	wel	175	670	0.046
	mod	177	887	
	por	18	108	
	muc	13	81	
	sig	4	8	
multiple colorectal cancers	(+)	88	242	0.000
	(-)	299	1,512	

Table 3 Clinicopathological feature of colorectal cancer patients with other cancers (multivariate analysis)

		Exp	C.I.95%	P value
age		1.026	1.015-1.037	0.000
Microscopic findings	wel	1.708	0.923-3.158	0.088
	mod	1.286	1.696-2.375	0.422
	por	1.072	0.493-2.331	0.861
	muc	1		
	sig	2.830	0.730-10.963	0.132
Multiple colorectal cancers	(-)	1		
	(+)	1.741	1.319-2.296	0.000

重複癌臓器死亡率は胃癌 32.3%, 肺癌 47.6%, 前立腺癌 0% であった。よって、比較的頻度が高くかつ重複臓器癌死の頻度が高い胃癌および肺癌が臨床問題になると考えられた。

大腸癌術後異時性重複癌の発生時期は術後平均 5.3 ± 3.5 年, 中間値 4.3 年であり, 術後 5 年以内に 57 例 (63.5%) が, 10 年以内に 83 例 (86.5%) が発症していた (Fig. 1)。特に, 胃癌と肺癌については胃癌発症時期の平均値 7.0 ± 4.0 年, 中間値 7.2 年, 肺癌発症時期の平均値 3.5 ± 2.7 年, 中間値は

2.6 年であった。術後各年数別の重複癌における割合をみると, 術後 5 年以内は主に肺癌の頻度が高く, 5 年以後は胃癌の頻度が高くなっていった (Fig. 2)。

4) 大腸癌根治切除症例における予後因子

大腸癌手術症例中, 根治度 A を得られた臨床病期 0-III の症例は 1,757 例であった。性差, 年齢, 占居部位, 肉眼型, 腫瘍径, 組織型, 臨床病期, 重複癌の有無 (同時性, 異時性を含む), 大腸癌術後異時性重複癌の有無に関して Cox の単変量解

析で予後因子を検討すると、大腸癌術後異時性重複癌の有無以外は有意差を認めていた (Table 5)。これらの因子に Cox 多変量解析を行うと性差、年齢、腫瘍径、組織型、臨床病期、重複癌の有無が独立因子として残った (Table 6)。

よって、大腸癌根治切除症例において重複癌があることが独立予後因子となっており、一方、術後の異時性重複癌は予後因子とはなっていなかった。

Table 4 Frequency of postoperative other metachronous cancers in patients with colorectal cancer

stomach	27 cases
lung	17 cases
prostate	11 cases
neck&head	8 cases
mammary	6 cases
bladder	4 cases
liver	4 cases
esophagus	3 cases
skin	3 cases
uterus	2 cases
ovary	2 cases
others	13 cases
total	100 cases

5) 大腸癌根治切除後症例における術後異時性重複癌なし群とあり群の死因の検討

死因不明の3例を除く1,754例について術後異時性重複癌なし群1,654例とあり群100例を比較検討した。それぞれの死亡例はなし群で389例(23.5%)、あり群で33例(33.0%)であった。死因はなし群では大腸癌死が13.0%と多く次に他病死8.5%となっていた。一方、あり群では重複癌死が24.0%と多く、大腸癌死は2.9%にとどまり両群に有意差を認めた ($p=0.000$)。よって、大腸癌根治切除されたとしても術後の異時性重複癌によって死亡する症例が多く重複癌死を減らすための対策が必要と考えられた (Fig. 3)。

考 察

大腸癌は比較的重複癌を併発しやすい疾患としてその臨床的意義について議論されてきた。しかし、近年は大腸癌の増加、高齢者の増加、検診技術の進歩や大腸癌の治療成績の向上に伴い、大腸癌症例における重複癌の併発はさらに多く経験されるようになってきている。当然ながらその臨床像が変化してきている可能性がある。近年のデータとしては平成14年の第57回大腸癌研究会の主題に大腸癌と他臓器重複癌が挙げられたものが新

Fig. 1 Fifty-seven out of 96 (63.5%) cases with metachronous postoperative other cancers were found within 5 years and 83 cases (86.5%) were found within 10 years.

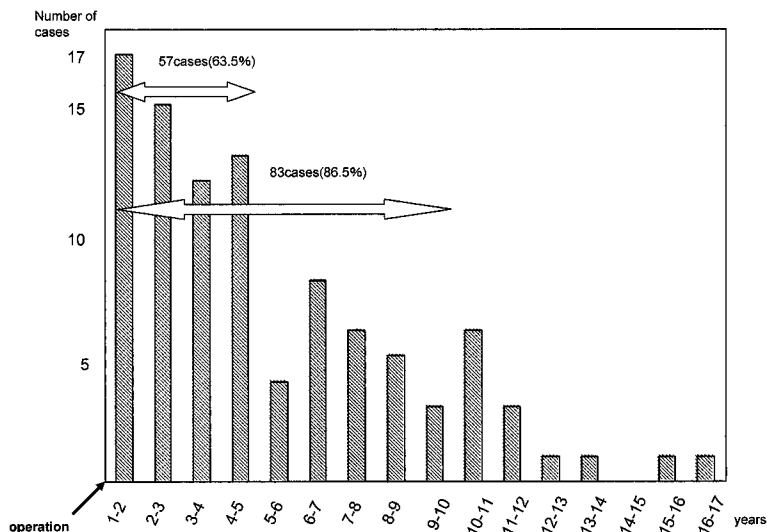


Fig. 2 Lung cancer was more frequently found within 5 years after operation and gastric cancer was found after 5 years in patients with colorectal cancer.

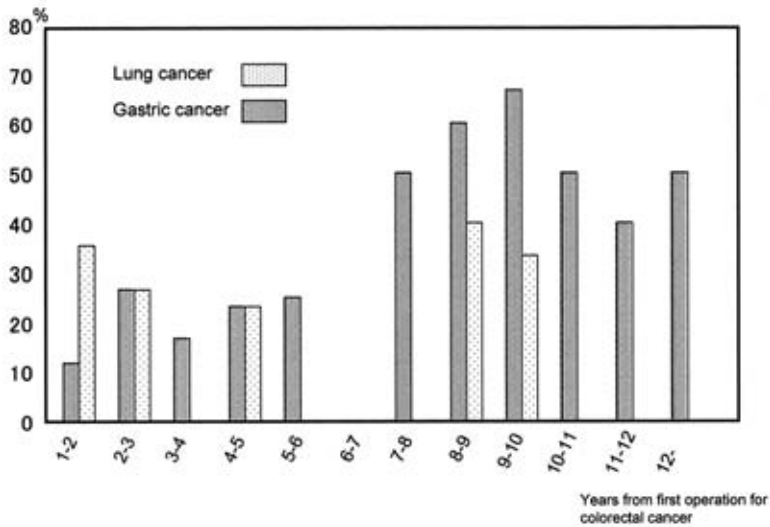


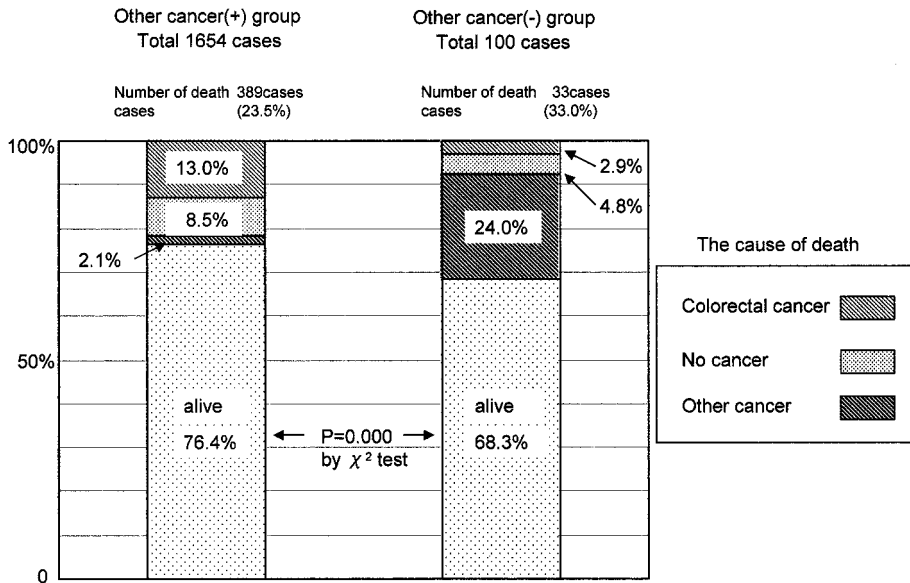
Table 5 Prognostic factors in patients with colorectal cancer who underwent curative resection (CurA, stage 0-III) (Univariate analysis in Cox regression model)

	Exp	C.I.95%	P value
Gender (male vs female)	1.315	1.085-1.594	0.005
Age	1.045	1.035-1.054	0.000
Tumor locatin			
right colon	1		
left colon	0.763	0.601-0.870	0.027
rectum	1.046	0.823-1.331	0.711
Macroscopic type (depressed vs elevated)	1.938	1.558-2.412	0.000
Tumor size (mm)	1.004	1.003-1.006	0.000
Tumor differentiation (por, muc, sig vs wel, mod)	1.619	1.200-2.184	0.002
stage (III vs 0-II)	2.719	2.259-3.273	0.000
Other primary carcinoma (+ vs -)	1.582	1.285-1.947	0.000
Postoperative metachrouous other primary carcinoma (+ vs -)	1.003	0.714-1.410	0.987

Table 6 Prognostic factors in patients with colorectal cancer who underwent curative resection (CurA, stage 0-III) (Multivariate analysis in Cox regression model)

	Exp	C.I.95%	P value
Gender (male vs female)	1.370	1.125-1.669	0.002
Age	1.043	1.033-1.053	0.000
Tumor size (mm)	1.004	1.001-1.006	0.000
Tumor differentiation (por, muc, sig vs wel, mod)	1.412	1.038-1.922	0.028
stage (IIIs 0-II)	2.631	2.174-3.183	0.000
Other primary carcinoma (+ vs -)	1.428	1.154-1.765	0.001

Fig. 3 The rate of death for other cancer was significantly higher in patients with postoperative other cancer group compared with in patients without other cancer group.



しいものである¹⁾。この抄録によると、重複癌併発頻度は10~15%前後が多くなっていった。実際には重複癌に関しては大腸癌手術施行施設ではなく他病院にて治療を受けている可能性もあり予想以上に多い可能性がある。当院では癌登録と毎年の子後調査によって重複癌発症の確認がより正確になされている。よって、他の報告よりは多く、重複癌併発は18%に及んでいた。

大腸癌症例において重複癌を検討している報告は医学中央雑誌によるキーワード:「大腸癌」,「重複癌」で、2000年~2007年で検索すると、いくつかの報告^{2)~5)}が散見されるがその意義については言及しているものは少ない。そこで、今回は大腸癌根治切除症例における予後因子分析を行い重複癌の併発が独立予後因子となっていることを確認した。湖山³⁾は、多変量解析で重複癌が予後に与える影響は臨床病期に比べて少ないと報告しているが本検討においては症例も多く十分に影響を与えていると考えられる。

大腸癌根治手術後症例においては術後異時性重複癌の有無によって生存率に差はなく、死因別で差が認められた。術後重複癌に関しては高齢者が

多く生存には統計学的に影響が出なかったと思われる。しかし、死因は他病死や大腸癌死が少なく、重複癌死が有意に多いことから、臨床問題となることが判明した。術後のフォローアップでは、重複癌も念頭におく必要がある。

大腸癌症例において重複癌を併発しやすい因子が明確化できればより効率的なフォローアップが可能となる。実際には年齢が高くなるほど重複癌併発が多いが、明らかなカットオフ値は設定できなかった。しかし、高齢者の場合は平均余命や医療経済も考慮していかねばならない。一方、多発大腸癌症例は重複癌併発の独立危険因子であったため注意が必要である。また、HNPCCの症例では重複癌の頻度が高くなるが、今回は家族歴に関しては患者自身も把握していないケースが多く検討項目として入れなかった。

重複しやすい癌に関しては、男性は胃癌、肺癌、前立腺癌であり、女性は乳癌、子宮癌、胃癌であった。厚生労働省がん研究助成金「地域がん登録」研究班による1998年における全国がん罹患数・率推計値⁷⁾によれば男性は大腸癌を除くと胃癌、肺癌、肝臓癌の順であり、女性は乳癌、胃癌、子宮

癌の順で、一般的に日本人の代表的な癌が主に重複していた。よって、大腸癌に特異的な重複癌は認めなかった。ただし、今回の検討において、重複癌の頻度と大腸癌術後重複癌による死亡例が多い胃癌と肺癌に対して特に対策が必要と考えられた。

重複癌の発症時期については大腸癌における術前検査の内容によってその後の重複癌臓器が変わってくる可能性がある。当院では大腸癌症例に関しては重複癌も念頭に入れた術前上部内視鏡検査を緊急手術以外には行っている。また、術前胸部CTも転移検索目的で行っている。これにより同時性の胃癌や肺癌を検索可能となるが、術前の上部内視鏡検査施行の意義については賛否両論があり解決されていない。本報告における、術後5年以内の重複癌として胃癌よりも肺癌が多くなったのはおそらくこの術前上部内視鏡検査による影響と考えられる。同時性胃癌は同時性重複癌108例中41例(38.0%)であり、2,141例中の1.9%にあたる。これは、2006年3月の平成16年度地域保健・老人保健事業報告⁹⁾の概況の胃がん検診にて要精密検査となった場合の胃がんの罹患率1.32%にほぼ匹敵するものである。すなわち、大腸癌に罹患したということは、胃がん検診における要精密検査者と同等の胃がん発症リスクがあることになる。よって、上部消化管検索は術前に必要と考えられる。

大腸癌術後のフォローアップにおける異時性重複癌検索は石黒ら⁹⁾の報告のごとくフォローアップの範疇を越えているかもしれないが、少なくとも

も1~2年間隔で下部消化管検査を施行していくうえで、多発大腸癌症例に関してはフォローアップ中の上部消化管検査や胸部CTは施行すべきかもしれない。今後は医療経済の面も考慮した検討が必要とはなる。このように、重複癌の危険因子をしぼることにより効率の良いフォローアップが可能となると思われる。

文 献

- 1) 大腸癌研究会編：第57回大腸癌研究会抄録。日本大腸肛門病学会誌 56：180—205, 2003
- 2) 万井真理子, 吉川宣輝, 西庄 勇ほか：大腸重複癌の臨床病理学的検討。日本大腸肛門病学会誌 53：540—546, 2000
- 3) 湖山信篤, 吉田初雄, 金沢義一ほか：他臓器の癌を重複した大腸癌症例の検討—重複癌が大腸癌の治療成績に及ぼす影響について—。日臨外会誌 62：874—878, 2001
- 4) 鳥谷英彦, 藤井久男, 小山文一ほか：大腸他臓器重複癌症例の検討。日本大腸肛門病学会誌 56：294—298, 2003
- 5) 高橋周作, 佐藤裕二, 近藤正男ほか：大腸癌と他臓器重複癌の臨床病理学的検討。日臨外会誌 64：2677—2681, 2003
- 6) Warren S, Gates O：Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a stastical study. Am J Cancer 16：1358—1414, 1932
- 7) 厚生労働省がん助成金「地域がん登録」研究班, (津熊秀明, 味木和貴子, 大島 明)：日本のがん罹患率と推移。大島 明, 黒石哲生, 田島和雄編。がん・統計白書—罹患/死亡/予後—2004。篠原出版新社, 東京, 2004, p97—160
- 8) 厚生労働省大臣官房統計調査部編 財団法人厚生統計協会：平成16年度地域保健・老人保健事業報告(地域保健編)。統計印刷工業, 東京, 2006, p36—38
- 9) 石黒めぐみ, 小林宏寿, 上野秀樹ほか：大腸癌術後の適切なフォローアップ法とそのエビデンス。外科 68：405—410, 2006

A Clinical Study of Colorectal Cancer Patients with Other Primary Cancer

Manabu Shiozawa, Kazuhito Tsuchida, Nobuhiro Sugano,
Souichirou Morinaga, Makoto Akaike and Yukio Sugimasa
Department of Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center

The aim of this study was to evaluate clinical implication of the presence of other primary cancer (OPC) in cases of colorectal cancer patients. A total 2,141 cases were enrolled in this study. Of the total 387 (18.1%) had OPC. There were 108 cases with synchronous and 288 cases with metachronous multiple cancers. The colorectal cancer cases with OPC had a significantly poorer prognosis as compared with those without OPC. And the rate of death for OPC was higher in patients with postoperative metachronous OPC than in those without. The major sites of OPC were the stomach (43.8%) and lung (15.3%) in males and breast (32.4%) and uterus (25.5%) in females. Multiple colorectal cancers appeared to be a risk factor for OPC. Postoperative metachronous gastric cancer was frequently found five to ten years after the operation and lung cancer within five years after the operation. We must carefully monitor patients for the development of OPC, in particular, gastric cancer and lung cancer, especially in patients with multiple colorectal cancers.

Key words : colorectal cancer, multiple primary cancer, colorectal cancer with other primary cancer

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 40 : 1557—1564, 2007]

Reprint requests : Manabu Shiozawa Department of Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center
1-1-2 Nakao, Asahi-ku, Yokohama, 241-0815 JAPAN

Accepted : February 28, 2007