

症例報告

肝癌を含む同時性4重複癌切除の1例

宮崎大学医学部腫瘍機能制御外科, 同 第1病棟¹⁾, 同 放射線科²⁾, 同 泌尿器科³⁾

前原 直樹 千々岩一男 近藤 千博 佛坂 正幸
日高 秀樹 鮫島 直樹¹⁾ 丸塚 浩助¹⁾ 桑原 一郎²⁾
濱砂 良一³⁾ 浅田祐士郎¹⁾

症例は78歳の男性で、近医での検診目的の上部消化管内視鏡検査で早期胃癌を指摘され、精査加療目的で前医を紹介された。前医での精査中に肝腫瘍、左腎腫瘍を指摘されたため、精査加療目的で当科紹介となった。当科での下部消化管内視鏡検査で直腸癌も存在していた。同時性4重複癌の診断で、4期的に内視鏡的胃粘膜下層剥離術、肝左葉切除術、腹会陰式直腸切断術、左腎摘出術を施行した。病理組織学的診断は、胃：高分化型腺癌、肝：肝細胞癌、直腸：高分化型腺癌、左腎：腎細胞癌であった。肝癌を含む4重複癌の報告は、本症例を含め4例のみと非常にまれで、同時性となると1例のみの報告しかなく、文献的考察を加えて報告する。

はじめに

異時性の重複癌はしばしばみられるが、同時性で、しかも4重複癌は極めてまれである^{1)~4)}。今回、我々は早期胃癌の術前検査中に見つかった肝癌を含む同時性4重複癌の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：78歳、男性

主訴：なし

既往歴：30歳頃、虫垂炎にて虫垂切除術。

家族歴、生活歴：特記事項なし。

現病歴：2005年2月、近医での検診目的の上部消化管内視鏡検査で胃体部小彎後壁に径2.0cm大のIIa病変を指摘された。生検の結果は高分化型腺癌であり、精査加療目的で前医を紹介された。腹部超音波検査、CTで肝S3に径6cm大の腫瘍と、左腎上極に径3cm大の腫瘍を指摘された。精査加療目的にて3月、当科紹介となった。

入院時現症：眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄染なし。腹部は平坦軟で腫瘍は触知せず、圧痛なし、腸音正常。直腸指診で下部直腸に可動性不

良の腫瘍を触知。

入院時検査成績：T-Bil 0.5mg/dl (正常値0.2-1.2mg/dl), AST 70IU/L (13-33IU/L), ALT 74 IU/L (8-42 IU/L), LDH 208IU/L (119-229IU/L), γ -GTP 114IU/L (10-47IU/L), ALP 315IU/L (115-359IU/L)と軽度の肝機能障害を認めた。腫瘍マーカーはCEA：1.5ng/ml (0.0-5.0ng/ml), CA19-9：2.4U/ml (37.0U/ml以下), AFP：5.6ng/ml (0.0-13.4ng/ml), protein induced by Vitamin K absence or antagonists-II (PIVKA-II)：721mAU/ml (40mAU/ml未満), IAP 263 μ g/ml (500 μ g/ml以下), ハプトグロブリン 130mg/dl (19-170mg/dl)で、肝細胞癌のマーカーの高値を認めた。B型、C型肝炎ウイルスマーカーは陰性であった。

腹部超音波検査：肝S3に5.5×5.6cm大の等エコー域の混在する低エコー腫瘍を認めた。左腎上極よりに3.6×2.7cm大の低エコー腫瘍を認めた。

上部消化管内視鏡検査：胃体中部小彎後壁に径2.0cm大のIIa病変を認めた(Fig. 1)。生検の結果は高分化型腺癌。超音波内視鏡検査では深達度はm。

腹部CT：肝外側区域に直径6.0×5.8cm大の境界明瞭な腫瘍を認めた(Fig. 2A)。内部は動脈優位相にて強く不均一に造影されたが、wash outはや

<2008年5月21日受理>別刷請求先：千々岩一男
〒889-1692 宮崎郡清武町木原5200 宮崎大学医学部腫瘍機能制御外科

Fig. 1 Gastroscopy showed the type 0-IIa tumor on the lesser curvature side at the middle part of the stomach.

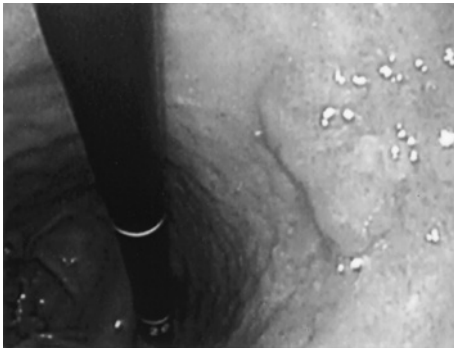
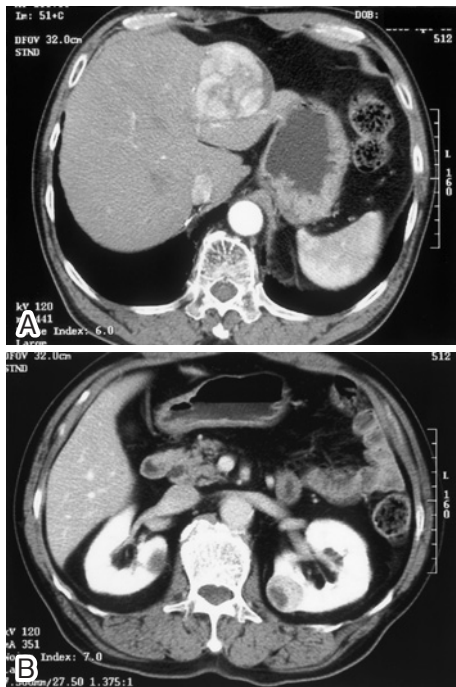


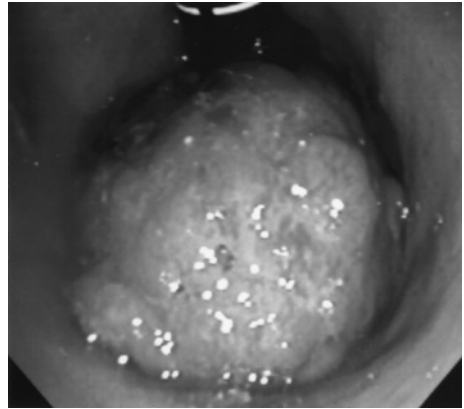
Fig. 2 A : Abdominal enhanced CT scan showed a well-demarcated tumor exhibiting high density in the lateral segment of the liver. B : Abdominal enhanced CT scan showed a well-demarcated tumor in left kidney.



や弱かった。肝細胞癌が最も疑われた。左腎に直径3.0×2.4cm大の境界明瞭な腫瘍を認めた(Fig. 2B)。動脈相で強く不均一に造影された。腎細胞癌が最も疑われた。

下部消化管内視鏡検査：下部直腸後壁に径3.5

Fig. 3 Colonoscopy showed the type I tumor in the lower rectum.



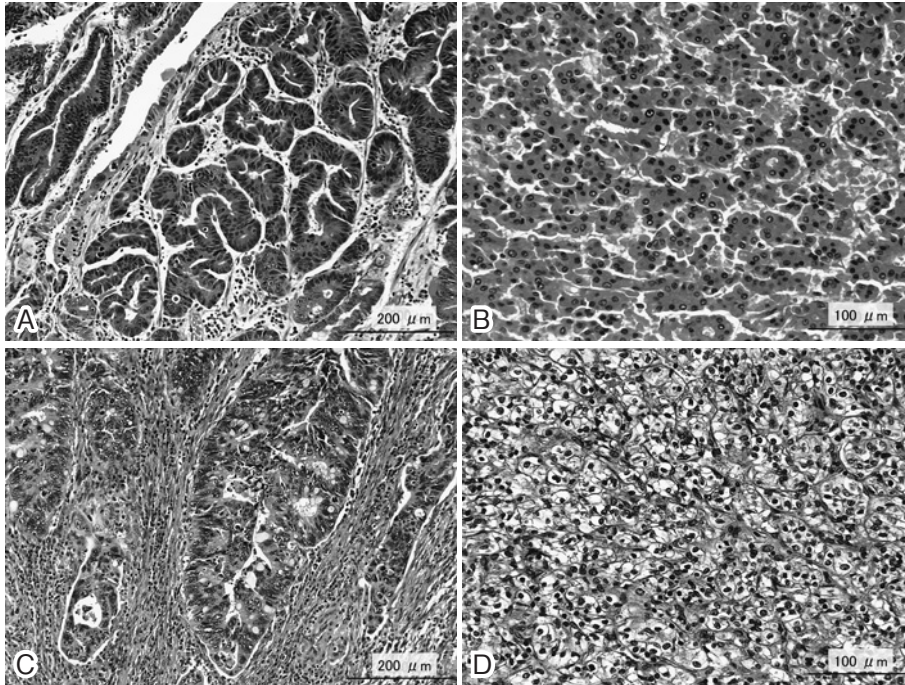
cm大、可動性不良のI型の腫瘍を認めた(Fig. 3)。生検の結果は高分化型腺癌。

腹部血管造影検査：肝動脈造影にてA3末梢に腫瘍血管、不整な濃染を認め、肝細胞癌が疑われた。左腎動脈では左腎やや上極寄りに腫瘍血管と濃染を認め、腎細胞癌が疑われた。

胸部CT、Positron Emission Tomography(以下PET)-CTでは、他に悪性腫瘍を疑わせる所見はなかった。

以上より、同時性4重複癌(胃癌、肝細胞癌、腎細胞癌、直腸癌)と診断した。まず、2005年4月中旬に胃癌に対し、内視鏡的粘膜下層剥離術を施行した。切除標本の病理組織学的診断は、高分化型腺癌(tub, M, LM(-), VM(-), ly0, v0, 根治度EA)であった(Fig. 4A)。残る3臓器の癌に対しては、患者が高齢であり周術期に可能なかぎり腎機能など臓器機能を温存するために、3期的に手術を行うこととした。まず、肝癌に対して2005年4月下旬に肝左葉切除術を行った。術後は合併症なく順調に経過した。最終病理組織学的診断は肝細胞癌(St-LM, 7.2cm, simple nodular type, H2, Eg, Fc(+), Fc-inf(-), Sf(-), S0, Vp0, Vv0, Va0, B0, IM0, SM(-, 6mm), P0, NL, T2, N0, M0, Stage II)であった(Fig. 4B)。一旦、退院とし2005年6月上旬に直腸癌に対し、腹会陰式直腸切断術を施行した。術後排尿障害が出現したが、薬物療法で軽快した。

Fig. 4 A : Histological examination of gastric tumor. The tumor was well-differentiated adenocarcinoma (H.E. stain $\times 200$). B : Histological examination of the hepatic tumor revealed hepatocellular carcinoma (H.E. stain $\times 400$). C : Histological examination of rectal tumor. The tumor was well-differentiated adenocarcinoma (H.E. stain $\times 200$). D : Histological examination of renal tumor. The tumor was renal cell carcinoma (H.E. stain $\times 400$).



最終病理組織学的診断は高分化型腺癌 (Rb, post, 1型, $40 \times 35 \times 15$ mm, MP, N0, P0, H0, M(-), Stage I) であった (Fig. 4C). 左腎癌に対しては, 2005年11月上旬に当院泌尿器科で, 根治的左腎摘出術を施行した. 術後合併症なく順調に経過した. 病理組織学的診断は腎細胞癌 (T1a, N0, M0, stage I) であった (Fig. 4D). 術後補助化学療法は行わず, 外来でフォローアップしていたが, 2006年11月の胸部CTで多発性肺転移を認めた. 肝切除後 33mAU/ml と低下していた PIVKA-II は 24mAU/ml と上昇傾向になく, 他の腫瘍マーカーも正常範囲内であった. 患者, 家族の希望もあり, これ以上の精査は行わず, 経口剤で3種類の癌に適応のある UFT で加療することとなった. 以後, UFT 300mg/日 にて化学療法中であるが, 再発後1年以上経過した現在 (2008年1月) も健在である.

考 察

重複癌の定義は Warren と Gates の基準⁵⁾が現在最も広く採用されているが, それによると, 1. 腫瘍は一定の悪性像を示すこと, 2. 各腫瘍は互いに離れた位置に存在すること, 3. 一方が他方の転移でないことの1~3を満たすものとされる. また, 日本癌治療学会の定義⁶⁾によると重複癌(多重癌)は, 異なる臓器にそれぞれ原発性の癌が存在するものとされ, 同一臓器内に同じ組織型の癌が多発する多発癌とは区別される. また, 同一臓器内でも異なる組織型の癌が存在する場合は重複癌と呼称することもあるとされる. IARC/IACR (International Agency for Research on Cancer 国際がん研究所, International Association of Cancer Registries 国際がん登録協議会)の定義⁷⁾では, 重複癌は多重癌と称されるが, 日本癌治療学会の定義では, 多発癌と重複癌とを合わせて多重癌としている.

同時性・異時性については、発現間隔が1年未満のものを同時性としているものが多いが、Moertelら⁸⁾は6か月未満を同時性としている。米国SSER (Surveillance, Epidemiology, and End Results program) 計画の定義では、2か月以内に診断されたものを同時性と考えている⁹⁾。以上のように、重複癌、同時性・異時性については、さまざまな定義があり、過去の報告の中には重複癌と多発癌が混同されている場合もあるが、今回の症例はWarrenとGatesの基準、日本癌治療学会の定義ともに満たしていた。同時性に関しては、2か月以内にすべての癌が発見されており、発現間隔が最も短く定義されている米国SSERの基準も満たしていることから、がん登録などの疫学的にも同時性4重複癌であると考えられた。

青景ら¹⁾によると、1967年～2001年における4重複癌の本邦報告例は96例であった。同時性4重複癌は27例であったが、これらの定義は発現間隔を1年未満としているものであった。我々が医学中央雑誌とPubMedで、「4重複癌」、「quadruple cancer」をキーワードとして検索したかぎりでは、2002年～2007年にかけて論文として報告された4重複癌は18例で^{1)～4)10)～22)}、その中の3例が同時性であった^{2)～4)}。

発生部位別に検討すると、青景ら¹⁾によれば4重複癌で最も多いのは、胃癌、ついで結腸癌であるが、最も多い重複癌の組み合わせは胃癌と結腸癌であった。これらは単発癌でも発生頻度が高いことが影響していると考えられた。重複癌における発癌頻度が有意に高かったのは食道癌、口腔・咽頭癌、喉頭癌、結腸癌、膀胱癌、乳癌で、肝癌、膀胱癌は有意に少なかった。権田ら²³⁾によると肝癌における重複癌の頻度は、臨床例では肝癌症例のうち3.4～13.8%、剖検例では7.2%であった。本症例は、頭頸部癌、食道癌を含まず、肝細胞癌を含む4重複癌であり、発生部位的にも比較的まれな症例であると考えられた。肝癌を含む4重複癌の報告は、我々が検索したかぎりでは論文として発表された症例は、本症例を含めて4例のみであった⁴⁾¹²⁾²⁴⁾ (Table 1)。同時性にいたっては1例のみ報告があり¹⁸⁾、本症例は2例目であった。多発癌を含

む同時性4重複癌では、権田ら²³⁾が多発胃癌、大腸癌、肝癌の1例を報告している。

本症例は同時性4重複癌に対し、4期的に治療を行った。まず、胃癌に対しては内視鏡的切除のよい適応であり、他癌腫の術前検査の間に行うこととした。続いて、最も進行度が高いと考えられた肝癌に対して手術を行った。直腸癌と腎癌については同時切除も検討したが、腎機能が温存された状態での直腸癌手術が好ましいと考え、分割手術とした。患者が高齢であり、分割して手術を行うことにより侵襲を軽減し、腎癌の手術を4期目に行うことにより腎機能などの臓器機能を温存でき、重篤な術後の合併症を回避できたと考えられた。全身麻酔での手術は1か月程度の間隔をおいて行う予定としていた。肝切除術と直腸切断術の間隔は1か月半ほどであったが、直腸切断術と腎摘術の間隔は5か月であった。直腸癌の術後排尿障害があったこと、イレウスを発症し保存的療法を行ったことなどで手術の間隔が長くなった。症状はなく、画像診断上腎癌の増大傾向はなかったものの、4期目の手術は診断から約7か月経過しており、担癌期間の延長をもたらした。また、全身麻酔下の手術を3回受けることも患者にとって負担になると思われた。

本症例では4期手術の約1年後に多発性の肺腫瘍を認めた。転移性腫瘍が考えられたが、腫瘍マーカーの上昇は認められず、原発巣の同定が困難であった。進行度からは肝細胞癌からの転移が考えられたが、他の癌からの転移の可能性も完全には否定できなかった。重複癌の場合、遠隔転移を認めたときの原発巣の同定が困難な場合が多いと思われ、治療方針を決定することを困難にすると考えられた。また、異時性の重複癌の可能性もあり、積極的に診断を試みることも重要であると思われた。

重複癌の発生には癌遺伝子や癌抑制遺伝子の異常が関係している可能性が高く、DNAマイクロアレイなど遺伝子解析を行うことで重複癌の高リスク群を絞り込むことができるようになるかもしれない。本症例の場合、既往歴、家族歴、生活歴に特記事項はなく、発癌物質への曝露に関係する

Table 1 Resected cases of quadruple cancers with hepatocellular carcinoma

Author	Year	Age/Gender	Synchronous/metachronous	Sites	Treatments	Cause of death
Haba ²⁴⁾	1990	74/F	Metachronous	1. Uterus 2. Breast 3. Kidney 4. Liver	1. Radiation 2. No therapy 3. No therapy 4. No therapy	radiation-induced. hemorrhagic cystitis
Takahashi ⁴⁾	2003	61/M	Synchronous	1. Esophagus 2. Stomach 3. Colon 4. Liver	1. Chemoradiation 2. Total gastrectomy 3. Lt.colectomy 4. Partial resection	Alive 25 months since diagnoses
Ishimaru ¹²⁾	2004	75/M	Metachronous	1. Stomach 2. Lung 3. Liver 4. Prostate (Autopsy)	1. Total gastrectomy 2. Lt. upper lobectomy 3. Partial resection 4.	Carcinomatous lymphangitis
Our case		78/M	Synchronous	1. Stomach 2. Liver 3. kidney 4. Rectum	1. Endoscopic submucosal dissection 2. Lt. lobectomy 3. Lt. nephrectomy 4. Abdomino-perineal resection	Alive 36 months since diagnoses

職業歴もなかった。また、肝臓も非 B 非 C の肝細胞癌であり、発癌の原因は不明であった。本症例では遺伝子診断や増殖因子の検索は行っていなかったが、発癌因子を究明するためにも遺伝子解析が重要であると思われる。

今後、PET などの画像診断の進歩とともに偶然発見される重複癌が増えてくるものと思われる。1 期的か分割か、分割手術の場合の優先順位、術後補助化学療法、術後のフォローアップなどについて、それぞれの癌腫の組み合わせごとに治療方針を樹立することが必要になってくるかもしれない。

文 献

- 青景圭樹, 辻 尚志, 市原周治ほか: 異時性大腸癌を含む 4 重複癌—3 重複癌同時手術の 1 例—. 日消外会誌 36: 1713—1718, 2003
- 青木太郎, 小林研二, 島野尚典ほか: QOL を考慮し局所療法を施行した食道, 胃, 口腔, 肺 4 重複癌の 1 例. 癌と化療 33: 1872—1874, 2006
- 井上省吾, 宮本克利, 池田 洋ほか: 骨盤内臓器と肺の 4 重複癌. 臨泌 58: 885—887, 2004
- 高橋 亮, 森田高行, 藤田美芳ほか: 食道, 胃, 大腸, 肝に発生した同時性 4 重複癌の 1 例. 日臨外会誌 64: 762—766, 2003
- Warren S, Gates O: Multiple primary malignant tumors. Survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer 16: 1358—1414, 1932
- 日本癌治療学会, 癌の治療に関する合同委員会, 癌規約総論委員会編: 日本癌治療学会・癌規約総論. 金原出版, 東京, 1991, p64
- Jensen OM, Perkin DM, MacLennan R et al: Cancer registration: principles and methods. IARC scientific publications. No. 95. IARC, Lyon, 1991, p78—79
- Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH: Multiple primary malignant neoplasm. I. Introduction and presentation of data. Cancer 14: 221—230, 1961
- Fritz A, Ries L: The SEER program code manual, third edition. NIH publication, Bethesda, MD, 1989, p8
- 三宅泰裕, 黒川英司, 飯島正平ほか: 子宮癌放射線治療後に発生した骨盤内臓器 4 重複癌の 1 例. 日臨外会誌 66: 3099—3102, 2005
- Otrock ZK, Mahfouz RA, Salem ZM: Four primary tumors of lung, bladder, prostate, and breast in a male patient. South Med J 98: 946—949, 2005
- 石丸早苗, 阿部聖裕, 門脇 徹ほか: 肺癌を含む四重複癌 (胃癌・肺癌・肝細胞癌・前立腺癌) の 1 例. 日呼吸会誌 42: 257—260, 2004
- 藤原省三, 野口 剛, 橋本 剛ほか: 塵肺患者に発生した異時性 4 重複癌の 1 例. 日臨外会誌 65: 3335—3338, 2004
- 工藤景子, 鎌田伸之, 武知正晃ほか: 大腸癌治療 2 年後に同時性に上顎歯肉, 陰茎および腎に癌を生じた 4 重複癌の 1 例. 日口腔外会誌 50: 503—506, 2004
- 柴崎 晋, 佐藤裕二, 近藤正男ほか: 残胃多発癌

- を含む異時性4重複癌の1例. 日臨外会誌 65 : 544—548, 2004
- 16) Mitsuhashi M, Yoshimoto M, Matsuyama M et al : A case of quadruple cancer including urinary bladder, oral cavity, stomach and lung. 泌紀 50 : 429—433, 2004
- 17) 石黒 要, 清水陽介, 荒能義彦ほか : 胃癌, 膀胱部癌, 喉頭癌, 左腎癌の異時性4重複癌の1例. 日臨外会誌 64 : 3225—3229, 2003
- 18) Tokuchi Y, Kamachi M, Harada M et al : Synchronous triple lung cancers after treatment for non-Hodgkin's lymphoma : metachronous quadruple cancers. Intern Med 42 : 1031—1034, 2003
- 19) 伊藤啓二郎, 野河孝充, 温泉川真由ほか : 乳癌術後の長期生存中に発見された4重複癌の1例. 日産婦中国四国会誌 51 : 164—169, 2003
- 20) 篠田 徹, 尾辻健太郎, 白上洋平ほか : 胃癌・大腸癌を含む4重複癌の2例. 岐阜市民病年報 22 : 82—87, 2002
- 21) 畑田 剛, 加藤俊夫, 伊藤佳之ほか : 異時性3臓器4重複癌を呈した遺伝性非ポリポーシス大腸癌の1例. 三重医 45 : 127—130, 2002
- 22) Nemeth Z, Czigner J, Ivan L et al : Quadruple cancer, including triple cancers in the head and neck region. Neoplasma 49 : 412—414, 2002
- 23) 権田 剛, 石田秀行, 樋口哲郎ほか : 同時性4重癌 (多発早期胃癌, 早期大腸癌, 細小肝癌) の1例. 日消外会誌 27 : 1070—1074, 1994
- 24) 巾 芳昭, 増田裕行, 菅谷 昭ほか : 四重複癌の1例. 日外会誌 91 : 649—651, 1990

A Resected Case of Synchronous Quadruple Cancers Including Hepatocellular Carcinoma

Naoki Maehara, Kazuo Chijiwa, Kazuhiro Kondo, Masayuki Hotokezaka,
Hideki Hidaka, Naoki Sameshima¹⁾, Kousuke Marutsuka¹⁾, Ichiro Kuwahara²⁾,
Ryoichi Hamasuna³⁾ and Yujiro Asada¹⁾

Department of Surgical Oncology and Regulation of Organ Function,
First Department of Pathology¹⁾, Department of Radiology²⁾ and Department of Urology³⁾,
Miyazaki University School of Medicine

We report a case of synchronous quadruple cancer gastric cancer, hepatocellular carcinoma, renal cell carcinoma, and rectal cancer in a 78-year-old Japanese man. Early gastric cancer was incidentally found on gastroscopy during a regular physical examination. Liver tumor and a left renal tumor were detected by further examination using US and CT. Upon surgical referral, rectal cancer was detected on colonoscopy. After endoscopic submucosal dissection of the stomach for early gastric cancer, left lobectomy of the liver, abdominopereineal resection and left nephrectomy in a three-stage operation, histological examination showed quadruple cancer well-differentiated gastric adenocarcinoma, hepatocellular carcinoma, well-differentiated rectal adenocarcinoma, and left renal cell carcinoma. Since synchronous quadruple cancers including hepatocellular carcinoma is extremely rare, we report this case and review the literature.

Key words : synchronous, quadruple cancer, hepatocellular carcinoma

[Jpn J Gastroenterol Surg 41 : 2041—2046, 2008]

Reprint requests : Kazuo Chijiwa Department of Surgical Oncology and Regulation of Organ Function, Miyazaki University School of Medicine
5200 Kihara, Kiyotake, Miyazaki, 889-1692 JAPAN

Accepted : May 21, 2008