

## 比較的稀な組合わせの 3 重複癌 4 症例の検討

原 田 J. 統, 酒 井 信 光, 高 屋 潔  
森 洋 子, 平 泉 宣, 大 槻 修 一  
佐 山 淳 造, 八 卷 英 郎, 赤 石 洋  
天 野 利 治, 小 川 則 彦, 平 幸 雄  
長 沼 廣\*

### はじめに

近年, 癌遺伝子<sup>1)</sup>, 癌抑制遺伝子<sup>2)</sup> の解明が進む中で多重癌の症例の解析が注目されている。最近では, 診断技術の進歩による早期癌の発見, 治療成績の向上に伴う延命及び平均寿命の延長などの理由により, 重複癌症例の報告が年々増えている。我々の施設でも, これまで比較的稀な組み合わせの 3 重複癌の 4 症例を経験したので, 発生頻度, 重複の組み合わせと治療上の問題点等について, 若干の文献的考察を加え報告する。

### 症 例

**症例 1:** 乳癌+甲状腺癌+胆嚢癌 48 歳, 女性  
**家族歴:** 母親が乳癌で死亡

**現病歴:** 1991 年, 45 歳時, 右乳房の腫瘍を主訴とし, 他医を受診した。乳癌の診断の元に非定型の乳房切除術を行われた。T<sub>1</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>, Stage I で, 組織学的に, 充実腺管癌であった。術後 MMC, 5FU, タモキシフェンによる補助療法が行われた。

乳癌の発生から 20 カ月後の 1993 年 6 月, 47 歳時, 頸部の腫脹と咳嗽を主訴に当科を受診した。頸部の腫脹については, 10 代の頃から自覚があったという。サイログロブリンが 88 ng/ml とやや高値を示す以外, 検査データに異常はなかった。穿刺吸引細胞診にて乳頭癌と診断され, 1993 年 10 月 29 日, 甲状腺全摘除術, 両側頸部リンパ節郭清を行った。T<sub>4</sub>, N<sub>1b</sub>, M<sub>0</sub>, Stage III であり, 病理組織学的に分化型の乳頭癌であった (図 1)。

甲状腺癌の術後, 約 1 カ月後, 心窩部痛, 背部痛を訴え再び来院した。超音波にて胆嚢内に数個の結石陰影を認め, ERCP では総胆管にも 1 個の結石を認めたため胆嚢総胆管結石症の診断にて手術を行った。術中, 胆嚢壁の一部に腫瘍性病変を認め, 術中迅速診断を行ったところ高分化腺癌が認められたため, 拡大胆嚢摘出術を行った。組織学的に粘膜内に限局した高分化型腺癌であり, 転移は認められなかった (図 2)。

患者は, いずれの癌についても 1995 年 1 月現在再発の兆候なく, 外来にて経過観察中である。

**症例 2:** 胃癌+乳癌+膀胱癌 75 歳, 女性  
**家族歴:** 特記事項なし

**現病歴:** 1977 年, 59 歳時に, 他院で胃癌のため胃亜全摘術を行われた。T<sub>2</sub>, N<sub>0</sub>, P<sub>0</sub>, H<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>, Stage Ib で, 病理組織学的に漿膜浸潤を伴う低分化型腺癌 (por, INFβ, ss, ly<sub>0</sub>, v<sub>0</sub>, n<sub>0</sub>) であった。

1989 年 8 月, 71 歳時, 左乳房のしこりを主訴に

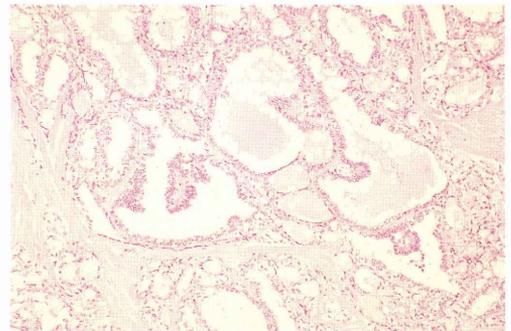


図 1. 甲状腺癌病理組織像 (症例 1)  
分化型乳頭癌。腫瘍細胞が乳頭状に増殖している。

仙台市立病院外科

\* 同 病理科

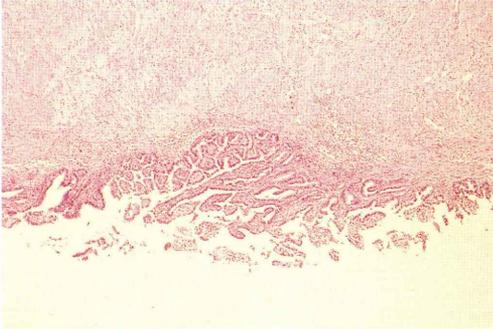


図 2. 胆嚢癌病理組織像 (症例 1)  
高分化型腺癌。粘膜内に局限した腫瘍細胞を認める。



図 5. 食道癌病理組織像 (症例 3)  
中分化型扁平上皮癌。基底細胞に類似した腫瘍細胞が粘膜上皮内に局限して見られる。

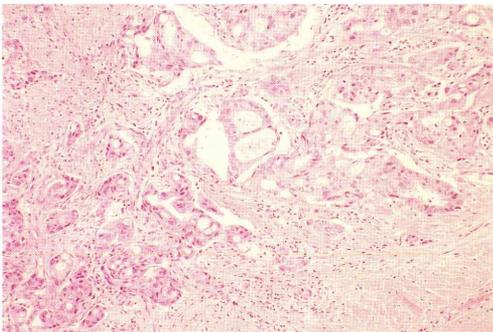


図 3. 乳頭癌病理組織像 (症例 2)  
硬癌。腫瘍細胞が小塊状、索状の配列で、浸潤性に増殖している。

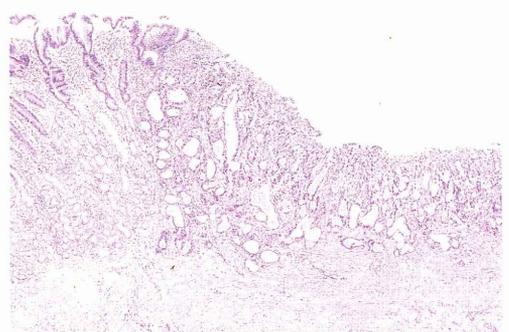


図 6. 胃癌病理組織像 (症例 3)  
中分化型管状腺癌。不規則な小腺管を形成する腫瘍細胞を認める。

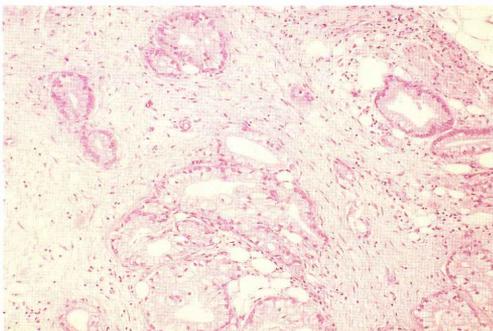


図 4. 膵癌病理組織像 (症例 2)  
中分化型管状腺癌。管状、嚢胞状に配列した腫瘍細胞を認める。

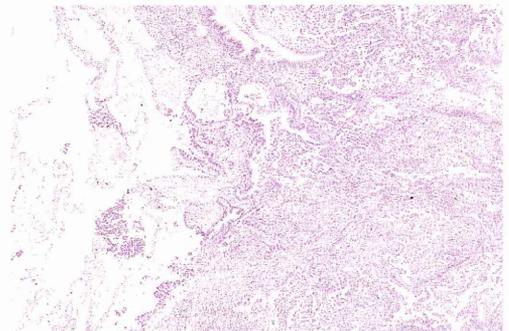


図 7. 肺癌病理組織像 (症例 3)  
高分化型乳頭型腺癌。腫瘍細胞が明瞭な乳頭状構造をとり増殖している。

当科を受診した。この際、黄疸も指摘された。生化学検査にて、T-bil 5.4 mg/dl,  $\gamma$ -GTP 279 IU,

ALP 1,163 IU, LDH 515 IU と上昇がみられ、腫瘍マーカーでは、CEA が 5.1 ng/ml と上昇していた

が、CA 19-9 は 34 u/ml と正常範囲内であった。精査の結果、左乳癌および腭頭部癌の診断にて、同年 10 月、非定型的乳房切除術と腭頭十二指腸切除術が施行された。乳癌は、T<sub>1</sub>, N<sub>1b</sub>, M<sub>0</sub>, Stage II で組織型は硬癌であった (図 3)。腭癌は T<sub>2</sub>, S<sub>1</sub>, R<sub>p0</sub>, CH<sub>0</sub>, DU<sub>0</sub>, PV<sub>0</sub>, A<sub>0</sub>, Plx (-), P<sub>0</sub>, H<sub>0</sub>, N<sub>1</sub> (+), M (-), Stage II で組織型は腭管癌 (中分化型管状腺癌) (INF $\beta$ , ly<sub>1</sub>, v<sub>0</sub>, ne<sub>2</sub>) であった (図 4)。術後経過中、2 年目に左腋窩に乳癌の転移を認め、CEA の値は高値で、CA 19-9 も術後 3 年目で高値を示す様により、術後 4 年目の 1993 年 4 月に死亡した。剖検の結果、胃癌および乳癌の再発、転移は認めなかったが、腭癌の肺転移、癌性腹膜炎、肝ガス壊疽を認めた。

**症例 3: 食道癌+胃癌+肺癌** 67 歳, 男性

**家族歴:** 父, 姉が共に胃癌にて死亡

**現病歴:** 1992 年 1 月, 64 歳時, 検診の上部消化管造影にて食道の異常を指摘された。内視鏡で食道 (Im) に 0-IIc, 胃 (cardia) に IIc 病変を認め、食道病変は扁平上皮癌, 胃の病変は腺癌であった。腫瘍マーカーでは SCC は正常範囲内であったが、CEA は 6.2 ng/ml と高値を示していた。食道癌, 胃癌の診断にて 4 月, 胸部食道切除, 噴門小弯切除を行った。食道癌は A<sub>0</sub>, N(-), M<sub>0</sub>, Pl<sub>0</sub>, Stage I で, 組織学的には, 角化像が少ない中分化型の扁平上皮癌で, m<sub>1</sub>, ie(-), ly<sub>0</sub>, v<sub>0</sub>, n<sub>0</sub> であった。胃癌については T<sub>0</sub>, N<sub>0</sub>, P<sub>0</sub>, H<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>, Stage Ia で, 組織型は中等度分化型管状腺癌 (tub2, INF $\beta$ , sm, ly<sub>0</sub>, v<sub>0</sub>, n<sub>0</sub>) であった (図 5, 6)。

1994 年 9 月, 外来にて上記腫瘍経過観察中, 胸部 X 線にて左上肺野に異常陰影を指摘された。CT においても, 辺縁不整で spiculation と血管のまき込み像を伴った結節陰影を認め, 肺癌または転移性腫瘍の診断にて 11 月, 左肺上葉切除術が施行された。T<sub>1</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>, P<sub>0</sub>, D<sub>0</sub>, E<sub>0</sub>, PM<sub>0</sub>, Stage I で, 組織型は高分化型の乳頭型腺癌で, 先行した食道癌や胃癌の組織像とは異なり, 原発性肺癌と考えられた (図 7)。組織学的に肺門リンパ節への転移が認められた。

患者は, 1995 年 1 月現在, いずれの癌についても再発の兆候なく, 外来にて経過観察中である。

**症例 4: 乳癌+甲状腺癌+胃癌** 46 歳, 女性

**家族歴:** 特記すべきことなし

**現病歴:** 1988 年 10 月, 41 歳時, 左乳房の腫瘤に気づき, 乳癌の診断の元に 11 月に左乳房切断術およびリンパ節廓清が施行された。T<sub>2</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>, stage II で, 組織学的には充実腺管癌および硬癌を含む浸潤性乳管癌であった。術後, タモキシフェン, テガフルによる補助療法を行った。

1988 年夏頃より咽喉の違和感があったが, 翌年に甲状腺に腫瘤を触知し, 吸引細胞診にて乳頭癌の疑いもたれたため, 迅速診断後, 右甲状腺摘出およびリンパ節廓清が施行された。病理組織診にて分化型乳頭癌であった。1992 年 1 月頃の右乳房の腫瘤に気づき, 吸引細胞診にて乳癌の診断が得られたため, 右乳房切断, リンパ節廓清, 両側卵巣摘出術を施行された。病理組織検索にて左乳癌の転移と診断された。その後, 乳癌の全身転移を認め, 1993 年 1 月臍胸を合併して死亡した。剖検の結果, 甲状腺の再発は認められず, 乳癌の転移は肺, 左甲状腺, 胸膜, 肝, 骨, 子宮に認められた。また, 胃の前庭部に IIa 病変が認められ, 粘膜内に限局した高分化型腺癌であった。

## 考 察

重複癌の定義は現在では Warren および Gates によるものが一般的である<sup>3)</sup>。すなわち, (1) 各腫瘍は一定の悪性像を示す。(2) 各腫瘍は性質, 種類, 部位等が異なった別個の腫瘍であること。

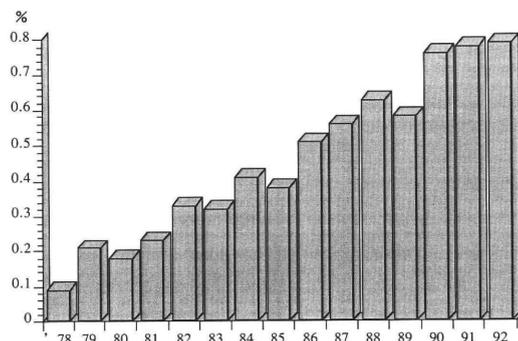


図 8. 3 重複癌の頻度の変遷—日本病理剖検輯報の統計による<sup>(11-25)</sup>。

(3) 一方が他方の転移でないと考えられることである。この3条件を満足した場合重複癌であると規定している。本症例において、症例1では、乳癌、甲条腺癌、胆嚢癌がそれぞれ硬癌、分化型乳頭癌、高分化型管状腺癌と腫瘍の組織型が異なり、症例2では、胃癌、乳癌、膵癌がそれぞれ低分化型腺癌、硬癌、中分化型管状腺癌であった。症例3についても、食道癌、胃癌、肺癌がそれぞれ中分化型扁平上皮癌、中分化型管状腺癌、高分化型乳頭型腺癌で、症例4では乳癌、甲状腺癌、胃癌がそれぞれ充実腺管癌、分化型乳頭癌、高分化型管状腺癌であり、組織像から転移を疑わせるものではなかった。これらより今回の4症例は皆、3重複癌であったと言える。

3重複癌の年次推移を、日本病理剖検輯報の総剖検数から見ると<sup>11-25)</sup>、1978年が0.09%<sup>11)</sup>、1986年が0.51%<sup>19)</sup>、1992年が0.79%<sup>25)</sup>と著明な増加がみられる(図8)。特に、最近5年間の3重複癌において、今回の症例の7臓器癌についてその関与する頻度を日本病理剖検輯報から見てみると、胃癌が41.7%、肺癌が31.8%、甲状腺癌が19.1%、食道癌が11.6%、膵癌が9.5%、乳癌が7.4%、胆嚢癌が3.9%であり、胃癌が含まれる確率が最も高かった<sup>21-25)</sup>(図9)。自検例においても4例中3例に胃癌が含まれていた。

更に胃癌に合併する他臓器の癌としては、「胃と他臓器の同時性および異時性重複癌」の全国アンケート調査によると、結腸癌が15.2%と最も多

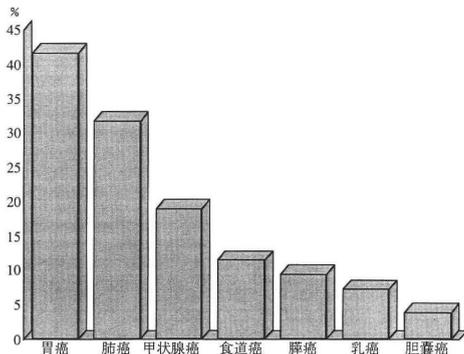


図9. 3重複癌症例における各臓器別癌の割合-日本病理剖検輯報の統計による<sup>(21-25)</sup>。

く、次いで子宮癌(11.6%)、直腸癌(11.4%)、食道癌(10.1%)、乳癌(8.6%)、舌、咽頭癌(7.3%)、肺癌(6.8%)、肝癌(6.2%)の順になった<sup>4)</sup>。

最近5年間の剖検例からみると、症例3のような組み合わせは8例であったが、症例4の組み合わせは2例であり、症例1は1例で症例2は本症例のみであった。

重複癌の発生病因因子としては、梶谷は、1) 遺伝的、体質的に癌を発生しやすいこと、2) 癌に対しての早期発見、早期治療が可能になったこと、3) タバコ、アルコール、発癌物質などの環境因子の増加、4) 癌の早期発見が可能でも、まだ癌の予防法がない、5) 高齢化社会、6) 地球全体の環境汚染、7) 第1癌に対する治療により誘発される可能性のあること、等を報告している<sup>5)</sup>。また、増淵らは、3重複癌異常のものでは遺伝的素因は不可欠の条件であると述べており<sup>7)</sup>、加藤らは、2人以上の癌の家族歴があるものは、そうでないものに比べて重複癌をもつ頻度は2.4倍と有意に高いとしている<sup>8)</sup>。すなわち、胚細胞における遺伝子の突然変異などによる多重癌の発生が考えられており<sup>6)</sup>、今後は遺伝子レベルでの検索が更に進められる。

今回の症例においても、症例1と3は家族歴として癌で死亡した者があり、この要因の関与の可能性はかなり高いと思われる。特に症例3においては、少なくとも2人の癌の家族歴があり、現在遺伝子レベルの検索が進められている。

重複癌の治療における問題点として、特に同時性の場合、治療の優先順位、根治性をどこまで求めるか、等が挙げられるが、それらを決定する因子として、個々の癌の進行度、手術侵襲、患者の全身状態が問題になる。三村らは、同時性重複癌の場合でも、全身状態が許す限り一期的手術で個々の癌に対する定型的根治術を行い、一期的手術が困難と考えられる場合は、予後を左右する手術を最優先させるべきであると述べている<sup>9)</sup>。今回の症例2は、乳癌と膵癌の同時性重複癌であったが、患者の全身状態がこれらの手術に耐えられるものであることと、疾患の予後から、我々は、膵癌に対する根治術から行った。術後、患者の全身

的な経過観察が重要なことは言うまでもないが、特に一度癌に罹患した者で、家族歴のあるものは第2癌、第3癌の発生により注意が必要である。藤田らの報告によると、3重複癌において、1癌と2癌の間隔は平均2.81年、2癌と3癌は1.05年と、比較的短期間に発生している<sup>10)</sup>。今回の症例においても、症例1では第1癌の乳癌と第3癌の胆嚢癌の間隔は2年4カ月であり、症例2では、2癌と3癌が同時性で、症例3においても1癌と2癌が同時性、2癌と3癌が2年2カ月であった。症例4では1癌と2癌の間が1年、2癌と3癌は4年であったが、胃癌の病変は剖検時に発見されたため、その間隔については詳細不明である。

このように、重複癌になる場合には、比較的短期間で発症するため、家族歴も含め遺伝子学的な解明がなされると、より効果的な検査等が可能になるであろう。しかし、遺伝子検索が進むとあらたに人道的な問題（癌遺伝子の保有者への告知など）も生まれるので、慎重に対処する必要がある。

## 結 語

3重複癌症例の組み合わせとして、稀な4症例を経験したので報告し、3重複癌の態様、発生要因、発現までの期間、治療上の要点につき論述した。平均寿命の延長にともない、今後多重複癌症例は更に増加すると思われる。重複癌に関わる遺伝子検索を含め、早期診断、早期治療がますます必要になる。

## 文 献

- 1) Bishop, M.: Cellular oncogenes and retroviruses. *Annu. Rev. Biochem.* **52**, 301-354, 1983.
- 2) Knudson, A.G.: Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **68**, 820, 1971.
- 3) Warren, S. et al.: Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *AM. J. Cancer* **16**, 1358-1414, 1932.
- 4) 吉田肇一 他: 胃と他臓器の同時性及び異時性重複癌. *日癌治* **17**, 1226, 1982.

- 5) 梶谷 鑽: 重複癌—将来への展望—. *最新医学* **40**, 1721-1724, 1985.
- 6) Fishel, R. et al.: The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* **75**, 1027-1038, 1993.
- 7) 増淵一正 他: 子宮癌を含む重複癌について、癌の臨床 **16**, 982-987, 1970.
- 8) 加藤育子 他: 重複癌の疫学—癌登録より. *最新医学* **40**, 1588, 1985.
- 9) 三村卓司 他: 一時的根治手術が可能であった胃癌と腎細胞癌の同時性重複癌の一例. **40**, 423-428, 1994.
- 10) 藤田博正 他: 原発性三重癌の手術—症例報告ならびに本邦報告例の分析. *日臨外会誌* **38**, 840-852, 1977.
- 11) 日本病理学会: 日本病理剖検輯報 第21輯. 杏林書院, 東京, 1978.
- 12) 日本病理学会: 日本病理剖検輯報 第22輯. 杏林書院, 東京, 1979.
- 13) 日本病理学会: 日本病理剖検輯報 第23輯. 杏林書院, 東京, 1980.
- 14) 日本病理学会: 日本病理剖検輯報 第24輯. 杏林書院, 東京, 1981.
- 15) 日本病理学会: 日本病理剖検輯報 第25輯. 杏林書院, 東京, 1982.
- 16) 日本病理学会: 日本病理剖検輯報 第26輯. 杏林書院, 東京, 1983.
- 17) 日本病理学会: 日本病理剖検輯報 第27輯. 杏林書院, 東京, 1984.
- 18) 日本病理学会: 日本病理剖検輯報 第28輯. 杏林書院, 東京, 1985.
- 19) 日本病理学会: 日本病理剖検輯報 第29輯. 杏林書院, 東京, 1986.
- 20) 日本病理学会: 日本病理剖検輯報 第30輯. 杏林書院, 東京, 1987.
- 21) 日本病理学会: 日本病理剖検輯報 第31輯. 杏林書院, 東京, 1988.
- 22) 日本病理学会: 日本病理剖検輯報 第32輯. 杏林書院, 東京, 1989.
- 23) 日本病理学会: 日本病理剖検輯報 第33輯. 杏林書院, 東京, 1990.
- 24) 日本病理学会: 日本病理剖検輯報 第34輯. 杏林書院, 東京, 1991.
- 25) 日本病理学会: 日本病理剖検輯報 第35輯. 杏林書院, 東京, 1992.