当教室における四重癌を含む重複癌の観察

小針 啓生・大谷 巖・大内 仁

Analysis of Multiple Primary Malignant Tumors Including a Quadruple Primary Malignant Tumor Found in Our Clinic

Michio Kobari, Iwao Ohtani and Jin Ouchi

(Fukushima Medical University)

In our clinic we have treated 688 cases of malignant tumors from 1966 to 1980. Of these 29 (4.3%) were multiple primary malignant tumors, i.e. one case of quadruple, 3 triple and 25 double malignant tumors.

We reported a case of a quadruple primary malignant tumor in detail, together with a statistical analysis of our 29 multiple primary malignant tumors.

In our series, 20 were males and 9 were females, but the frequency of multiple primary malignant tumors between males and females were almost equal. The average age of 25 double malignant tumors was 63.6 years old; and the average interval between the first tumor and the second tumor was 5.06 years and 36% were synchronous (within one year) and 64% were nonsynchronous.

The combination of laryngeal cancer and stomach cancer occurred in 7 (24.1%) and was seen most frequently.

はじめに

耳鼻咽喉科領域においても、多くの重複癌の報告がなされている。われわれの教室においても昭和41年より昭和55年までの15年間に688例の全悪性腫瘍のうち、四重癌1例、三重癌3例を含む29例の重複癌を経験した。以下に当科の四重癌症例の概略と重複癌29例の統計的観察を中心に、若干の文献的考察を加えて報告する。

四重癌症例

症 例：54才 男

家族歴：祖父と祖母に癌を認める。

(癌発生部位は図1に示す)

第1癌・第2癌：

昭和42年6月(43才)、右季肋下の鈍痛を主

訴に、本学外科を受診し、早期胃癌の診断で開腹術を受けた。術中、偶然に上行結腸部にも癌が発見され摘出された。この2つの病理組織学的診断は同じ管状腺癌(図2、図3)であったが、互いに連続性はなく、また、リンパ節転移

図1 四重癌症例の癌発生部位 (54才 男)

図2 胃管状腺癌 (×400)

が全くないことより、直接浸潤や転移とは考えられず、独立した別個の癌と診断された。

第3癌：

その後、昭和43年(44才)下血を主訴に、直腸癌の診断で摘出術を受けた。病理組織学的診断は乳頭状腺癌(図4)で、前二者の癌とは組織像を異にしていた。

第4癌：

昭和52年(54才)、下口唇に腫瘍を触れ、当科受診、病理組織学的診断は扁平上皮癌(図5)で摘出術を行なった。術後4年の現在も健在で

図3 上行結腸管状腺癌 (×400)

図4 直腸乳頭状腺癌 (×50)

図5 下口唇扁平上皮癌 (×100)

ある。

以上、第1癌から第4癌はそれぞれ病理組織像の違いや、直接浸潤やリンパ節転移のない事より、原発性四重癌と考えられた。

表 1 当科の二重癌症例

二重癌症例 (男)

症 例	年令	性別	第 1 癌	第 2 癌	発生間隔	
1	54	男	喉頭扁平上皮癌	胃 癌	同	時
2	58	男	胃 癌	喉頭扁平上皮癌	12	年
3	71	男	胃 癌	喉頭扁平上皮癌	4	年
4	73	男	胃 癌	喉頭扁平上皮癌	9	年
5	76	男	前立腺癌	喉頭扁平上皮癌	4	年
6	58	男	喉頭扁平上皮癌	胃 腺 癌	同	時
7	76	男	喉頭扁平上皮癌	下咽頭扁平上皮癌	10	年
8	60	男	胃 腺 癌	喉頭扁平上皮癌	5	年
9	43	男	左上顎扁平上皮癌	右上顎扁平上皮癌	4	年
10	55	男	左上顎扁平上皮癌	胃 癌	同	時
11	63	男	左上顎癌	胃 癌	同	時
12	66	男	舌扁平上皮癌	胃 癌	同	時
13	72	男	胃 腺 癌	舌扁平上皮癌	7	年
14	77	男	左歯肉扁平上皮癌	右 舌 癌	7	ヶ 月
15	64	男	胃 腺 癌	上咽頭単純癌	7	年
16	62	男	右外耳道扁平上皮癌	左外耳道扁平上皮癌	1 年 5 ヶ 月	

二重癌症例 (女)

症 例	年令	性別	第 1 癌	第 2 癌	発生間隔	
17	69	女	喉頭扁平上皮癌	胃 癌	同	時
18	67	女	胃 腺 癌	右上顎扁平上皮癌	5	ヶ 月
19	65	女	乳 癌	左上顎癌	26	年
20	62	女	S状結腸乳頭状腺癌	左上顎腺様嚢胞癌	同	時
21	54	女	左上顎単純癌	右上顎扁平上皮癌	2	年
22	62	女	耳下腺悪性混合腫瘍	甲状腺乳頭状腺癌	3	年
23	57	女	乳 単 純 癌	食道入口部扁平上皮癌	5	年
24	67	女	子 宮 癌	上歯肉扁平上皮癌	14	年
25	58	女	子 宮 癌	軟口蓋腫瘍	13	年

当教室における重複癌の統計的観察

昭和41年より昭和55年までの15年間にみられた前述の四重癌 1 例，三重癌 3 例，二重癌 25 例の計 29 例であった。（表 1，表 2，表 3）

1）発生頻度・性別：当教室における重複癌の発生頻度は，同期間に入院した全悪性腫瘍 688 例中 29 例で，4.3%であった。

性別では男性 20 例に対し女性は 9 例で男女比は 2.22 : 1 と男性に多いが，全悪性腫瘍に対す

る重複癌の発生頻度をみると，男性では悪性腫瘍 474 例中 20 例で 4.3%であり，女性では 214 例中 9 例で 4.2%であり，全く差を認めなかった。

2）発生年令および発生間隔：四重癌発生年令は 54 才で，第 1 癌発生より第 4 癌の下口唇癌発生までの間隔は 11 年である。三重癌での第 3 癌発生時の平均年令は 69 才で，第 1 癌より第 3

表 2 当科の四重癌・三重癌の統計

四重癌症例

症 例	年齢	性別	第 1 癌	間隔	第 2 癌	間隔	第 3 癌	間隔	第 4 癌
26 ■■■■■	54	男	胃管状腺癌	同時	結腸管状腺癌	1 年	直腸乳頭状腺癌	10 年	下口唇扁平上皮癌

三重癌症例

症 例	年齢	性別	第 1 癌	間隔	第 2 癌	間隔	第 3 癌
27 ■■■■■	76	男	右下眼窩部扁平上皮癌	10 年	左外耳道扁平上皮癌	5 年	右外耳道扁平上皮癌
28 ■■■■■	74	男	喉頭扁平上皮癌	13 年	咽頭口蓋弓扁平上皮癌	同時	食道入口部扁平上皮癌
29 ■■■■■	57	男	胃 腺 癌	4 年	睪丸細網肉腫	1 年	歯肉部円形細胞肉腫

表 3 当科における重複癌の統計
全重複癌

発 生 頻 度	計	29 例	4.3%
	男	20 例	4.3%
	女	9 例	4.2%
二重癌症例			
発生平均年齢	計	63.6 才	
	男	64.3 才	
	女	62.3 才	
発 生 間 隔	平均	5.06 年	
	同時発生	計	36%
		男	37.5%
		女	33.3%
	異時発生	計	64%
		男	62.5%
		女	66.7%

癌までの平均発生間隔は11年である。

次に二重癌についてみると、発生年齢では最年少者43才、最年長者77才であったが、60才台に最も多く、次に50才台と70才台に多く、その発生平均年齢は63.6才で、男性64.3才、女性62.3才である。これらの二重癌患者の第1癌発生の平均年齢は58.5才であった。二重癌の発生

間隔を同時発生と考えられる一年未満と異時発生と考えられる一年以上とに分けると、同時発生は36%、異時発生は64%と異時発生が多くなっている。平均発生間隔は5.06年であったが、最も発生間隔の長いものは症例19の乳癌と上顎癌の26年であった。

3) 重複癌の臓器組み合わせ：以下の()内の%は全重複癌中頻度である。

臓器組み合わせをみると、頭頸部領域同志の組み合わせは8例(27.6%)である。頭頸部と他領域との組み合わせでは、消化器系との組み合わせが16例(55.2%)と最多で、次に、泌尿生殖器系との組み合わせが多く6例(20.7%)である。

個々の臓器についてみると、頭頸部領域では喉頭癌を含むものが最も多く10例(34.4%)である。この10例の喉頭癌のうち7例は胃癌との組み合わせである。

次に上顎癌を含むものが7例(24.1%)である。しかし、男女別にみると、男性では喉頭癌を含むものが9例を占め、男性の重複癌の45%と最多である。女性では上顎癌を含むものが4例で、女性の重複癌中44.4%と最多である。頭頸部領域同志の臓器組み合わせでは、両側上顎癌及び両側外耳道癌がそれぞれ2例ずつある。その他の重複癌の個々の臓器の組み合わせは表1、表2の如くである。また、三重癌と考えら

れる症例は3例で表2の如くであり、三重癌以

上の多発性重複癌はすべて男性である。

考 按

現在、重複癌の定義としては、Billroth¹⁾ や Warren ら²⁾ の定義が広く用いられている。すなわち、1) 各腫瘍は一定の悪性像を示す。2) 互いに離れた部位にある。3) 一方が他方の転移でないことである。しかし、重複癌が頭頸部領域内同志の場合には、発生部位が互いに近接しており、さらに組織像が共に扁平上皮癌である事が多いなどより、このまま Warren の定義にあてはめる事は無理と思われる。高坂ら³⁾ は両側上顎癌を重複癌と認めるためには、両側上顎癌の1) 個々の組織像が異なるもの、2) 組織像は同じでも、第1、第2癌の発生間隔が5年以上のもの、3) 発生間隔は5年以内でも、第1、第2の発生部位が互いに離れている事が証明されているもの、の3つの基準を設定している。以上のうち、特に2) が問題になるところと思われる。野副ら⁴⁾ は臨床的に一応治癒とみなされる5年以上を経過すれば、転移、再発の疑いを除去できる有力な根拠となると述べている。しかし、悪性腫瘍のため当科で一度治療を受け、初回退院時に、臨床的に癌が消失したと思われた症例のうち、癌の再発ないしは転移のため、昭和46年から昭和55年までの10年間に当科に再入院したものの初回退院時から再発ないしは転移を起こすまでの期間をみると、表4の如くである。すなわち、再発、転移をきたしたものは、一年未満のものが最も多いが、5年以上を経てからのものも約10%にみられた。

また、当科では、舌癌のため、第1回目の入院で放射線療法と化学療法を受け、5年後に再

発のため舌半側切除、さらに2年後に再々発をきたし、初発より死亡まで8.5年を経過した症例も経験している。従って、化学療法や免疫療法が進歩してきている現在、永久治癒年限を5年とするには危険性があると考え、そこで、われわれは、頭頸部領域同志の重複癌の基準として、1) 発生間隔が10年以上であるもの、2) 発生部位が互いに離れており、直接浸潤、転移とは考えられないもの、3) 組織像が異なるもの、のいずれかを満足するものとし、この基準に従って今回の統計的観察を行った。他領域との組み合わせでは Warren の定義に準ずるものとした。

まず、当科における四重癌症例であるが、これは前述の如く、四重癌と認めてよいものと思われる。現在まで四重癌以上の癌の報告は稀であり、森下ら⁵⁾ や石上ら⁶⁾ の報告から、現在まで、四重癌以上の報告は8例（四重癌5例、五重癌3例）で、本例は本邦6例目の四重癌と思われる。当科の四重癌症例の第4癌の発生年齢は54才であったが、これは同じ森下ら⁵⁾ による四重癌以上の多発性重複癌の男性平均年齢69.8才や、当科の重複癌の男性平均年齢64才とくらべると相当若いといえる。本症例は祖父と祖母に癌発生をみており、遺伝的素因を含め、癌素因を強く示唆するものと思われる。

次に、当教室における重複癌の統計について諸家の報告と比べてみたいと思う。

まず、悪性腫瘍に対する重複癌の発生頻度であるが、当科の発生頻度は4.3%であり、赤崎

表4 当科における再発・転移例の発生間隔

												発生間隔	
		0	6ヵ月	1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年	8年	9年	10年
再 発 例	32例	13	3	7	3	1	2	2	1				
転 移 例	16例	5		4	5				2				

ら⁷⁾ 2.5%, 犬山ら⁹⁾ 2.1%, 竹内ら¹⁰⁾ 4.7%の報告と比べて比較的高い頻度に属する。発生数の男女比は2.22: 1で男性に多く、犬山ら⁹⁾の報告と一致する。しかし男女別の全悪性腫瘍に対する重複癌の発生頻度をみると、男性4.3%, 女性4.2%で性差はみられない。従って、これまでに重複癌は特に男性に発生しやすいといわれてきたが、これは男性の方が悪性腫瘍そのものの発生数が多いためであり、全悪性腫瘍に対する重複癌の発生頻度からは性差はないものと考えられる。

二重癌の発生平均年齢は63.6才であり、諸家の報告^{7)~10)}とはほぼ一致している。当教室の悪性腫瘍688例の発生平均年齢は59才であり、重複癌の発生平均年齢より低くなっている。しかし、二重癌25例の第1癌発生時の平均年齢は58.5才であり、特に重複癌の場合に、第1癌の発生が早く起こるというわけではない。しかし、第2癌の発生頻度が偶然の発生頻度より有意に高い事は、北畠¹¹⁾がすでに述べている所である。

次に、重複癌の臓器組み合わせの特徴について考察する。切替ら⁸⁾、犬山ら⁹⁾によると、上顎癌を含むものが44~57%と最も多い。しかし当科の特徴は、喉頭癌を含むものが34.4%と最も多かった。頭頸部と他領域の臓器との組み合わせで、消化器癌との組み合わせが多い事は、すでに諸家^{7)~10)}が報告しているところである。

が、当科においても55.2%が消化器癌との組み合わせであった。このうち喉頭癌と胃癌の組み合わせが極めて高頻度であり、10例の喉頭癌のうち7例が胃癌との組み合わせであった。重複癌の臓器組み合わせの頻度は、単に癌の発生頻度の高い臓器が組み合わせされやすいとはいえず、第1癌の治癒率が大きく影響しているものと考えられた。

以上、当科の症例を中心に述べてみたが、過去、重複癌の発生機序をさぐる事が、癌の発生機序を解明する事につながるとして、多くの説が述べられている。これらをまとめて切替ら⁸⁾は 1) 個々の癌腫の遺伝的素因を重視するもの 2) 第一の腫瘍が第二の腫瘍の発生に影響するもの 3) 重複は単なる偶発事象と考えるものに大別されるとした。さらに、高坂ら³⁾、犬山ら⁹⁾は自験例や文献的考察により、腫瘍免疫学、ホルモン、ウィルス、radiation cancer, Field carcinogenesis についても言及しており、おそらく重複癌は個々の原因によって起こるわけではなく、これらのものが相互に関係して起こってくるものと考えられる。

最後に、重複癌は決して稀なものではないため、癌患者の全身状態や検査値などが、現在の病態だけでは説明のつかない場合には重複癌を考慮した全身検索が必要である事を強調したい。

結 語

- 1) 頭頸部領域同志の重複癌を定義するのに新しい基準を提案した。
- 2) 昭和41年より昭和55年までの15年間に29例の重複癌(四重癌1例, 三重癌3例, 二重癌25例)を経験した。
- 3) 重複癌の性別は男性20例, 女性9例で男性に多いが、全悪性腫瘍に対する重複癌の発生頻度(4.3%)には性差はみられなかった。二重癌25例の発生平均年齢は63.6才であり、発生間隔は平均5.06年であった。
- 4) 重複癌臓器の組み合わせで、喉頭癌と胃癌が最も多く7例(24.1%)を占めていた。
- 5) 重複癌の発生機序について若干の文献的考察をおこなった。

本論文の要旨は第5回日本頭頸部腫瘍学会において発表した。

文 献

- 1) Billroth, T. : 2) Warren, S. らの文献より引用.
- 2) Warren, S., et al. : Multiple primary malignant tumors. Survey of the literature and a statistical study. Amer. J. Cancer 16 : 1358 ~1414, 1932.
- 3) 高坂知節, 他 : 両側上顎癌 (重複癌) 症例の臨床的観察. 日耳鼻 81 : 326~332, 1978.
- 4) 野副 功, 他 : 両側上顎癌の3症例. 耳鼻 19 : 6~13, 1973.
- 5) 森下文夫, 他 : 四重複癌の1例. 癌の臨床 25 : 1106~1110, 1979.
- 6) 石上隆一, 他, 四重複癌の1症例. 癌の臨床 19 : 67~70, 1973.
- 7) 赤崎兼義, 他 : 原発性重複癌について, 日本臨床 19 : 1543~1551, 1961.
- 8) 切替一郎, 他 : 重複悪性腫瘍に関する臨床的観察. 日耳鼻 68 : 528~539, 1965.
- 9) 犬山征夫, 他 : 当教室における重複悪性腫瘍症例及び本邦報告例の統計的観察. 日耳鼻 79 : 189~202, 1976.
- 10) 竹内 實, 他 : 当科における13年間の重複癌の統計. 耳喉 51 : 723~731, 1979.
- 11) 北畠 隆, 他 : 重複悪性腫瘍の発現頻度に関して. 癌の臨床 6 : 337~345, 1960.

原稿到着 : 昭和57年5月13日
別刷請求先 : 小針啓生
〒960 福島市杉妻町4番45号
福島県立医科大学耳鼻咽喉科学教室