症 例

異時性原発性両側乳癌術後に直腸癌、胃癌を 合併した四重複癌の1例

清水市立病院外科

石 井 良 幸 森 紀久朗 大 作 昌 義
綿 引 洋 一 北 條 正 久 小 坂 昭 夫

異時性原発性両側乳癌術後に直腸癌、胃癌を合併した四重複癌の1例を経験したので報告する。

症例は51歳、女性。第1癌は右乳癌で、昭和59年3月に定型的乳癌根治術を施行した。昭和61年7月には左乳癌に対し非定型的乳癌根治術を施行し、異時性原発性両側乳癌と診断した。第2癌術後、再発の徴候なく経過していたが、平成6年2月頃より腹痛と下血が出現し、精査にて直腸癌と胃癌の同時性重複癌と診断し、平成6年5月13日に超低位前方切除術と胃全摘術を施行した。術後は順調に経過し、平成6年7月4日に退院となった。

剖検例を除いた臨床統計からみた本邦における四重複癌の症例報告は、われわれが文献上検索しえた範囲で自験例を含めて僅かに21例であり、その中でも原発性両側乳癌を含む報告はなく、また四重複癌全てに根治的治療が施された症例は少なく、われわれが報告した症例は極めて稀な症例と考えられた。

索引用語：四重複癌、異時性原発性両側乳癌

結 言

近年、悪性腫瘍に対する診断技術、治療成績の向上、平均寿命の延長等に伴い、重複癌症例は増加傾向にある。しかし、四重複癌となるとその報告は少なく、また、その全てに根治的治療がなされたという報告は極めて少ない。今回、われわれは異時性原発性両側乳癌術後に直腸癌、胃癌を合併し、各々の癌に対し根治的治療が可能であった四重複癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：51歳、女性。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：昭和49年に子宮筋腫にて単純子宮全摘術を施行される。

生活歴：日本酒、2合/日、30年間、タバコ、40本/日、30年間。

臨床経過

＜第1癌＞：昭和59年3月1日に右乳房のしこりを

主訴に当科初診。精査にて右・D領域の病期がT3aN1bM0 Stage IIIaの乳癌と診断し、昭和59年3月11日に定型的乳癌根治術を施行した。病理組織診断はinvasive ductal carcinoma, solidtubular typeであった(図1A)。また、腋窩リンパ節転移はn1α、ホルモンレセプターはER(－)、PgR(－)であった。術後補助療法として、low dose CAFを3クール、Futrafalを1日に800mg経口投与した。

＜第2癌＞：第1癌術後、2年4カ月が経過した昭和61年7月9日に、外来にて左乳腺腫瘍を指摘された。精査にて左・A領域の病期がT1aN0M0 Stage Iの乳癌と診断し、昭和61年7月16日に非定型的乳癌根治術を施行した。病理組織診断はnoninvasive ductal carcinomaであった(図1B)。また、腋窩リンパ節転移はなく、ホルモンレセプターはER(－)、PgR(＋)であった。術後補助療法は術後肝機能障害が出現したため施行しなかった。

＜第3癌および第4癌＞：第2癌術後、7年7カ月が経過した平成6年2月頃より腹痛と下血が出現したため、大腸注腸造影検査と大腸内視鏡検査を施行した。

1995年5月13日受付 1995年9月14日採用

図1 原発性両側乳癌の病理組織所見 (A: 右乳癌, HE 染色, $\times 50$, B: 左乳癌, HE 染色, $\times 10$)

大腸注腸造影検査では下部直腸前壁に径約2cmの辺縁不整な陰影欠損を認めた(図2)。大腸内視鏡検査では肛門縁より約5cmの直腸に大小不整な結節状隆起が集簇した径約2cmの腫瘍を認めた(図3)。生検にて直腸癌と診断され、平成6年4月28日に手術目的にて入院となった。

入院後の胃内視鏡検査にて胃体中部小彎に発赤を伴う陥凹性病変を認め、生検で胃癌と診断された。

平成6年5月13日に直腸癌と胃癌の同時性重複癌の診断のもとに、一次的に超低位前方切除術と胃亜全摘術を施行した。病理組織診断は直腸癌が well differentiated tubular adenocarcinoma, m, n0, ly0, v0, 胃癌が well differentiated tubular adenocarcinoma, m, n0, ly0, v0であった(図4A, B)。術後は順調に経過し、平成6年7月4日に退院し、現在外来にて再発の徴候なく経過観察中である。

図2 大腸注腸造影検査：下部直腸前壁に径約2cmの辺縁不整な陰影欠損を認めた。

図3 大腸内視鏡検査：肛門縁より約5cmの直腸に結節状隆起が集簇した径約2cmの腫瘍を認めた。

考 察

近年、悪性腫瘍に対する診断技術の進歩、集学的治療による治療成績の向上、平均寿命の延長などに伴い重複癌症例は増加する傾向を示している。

1987年の日本病理剖検輯報¹⁾によると三重複癌以上の発生頻度は、三重複癌0.9%、四重複癌と五重複癌を含めて0.08%と報告され決して稀とはいえなくなっている。しかし、本邦における1967年から1994年ま

図4 直腸癌、胃癌の病理組織所見(A:直腸癌, HE染色, ×5, B:胃癌, HE染色, ×20)

での28年間に剖検例を除いた臨床統計からみた四重複癌の症例報告は、われわれが文献上検索しえた範囲で自験例を含めて僅かに21例^{2)~21)}であった。そのうち胃が関与する症例が14例と最も多く、次いで大腸が関与する症例が13例と消化器系癌を含む症例が大半を占めている。この他に泌尿器系癌を含む症例が9例、乳癌を含む症例が5例に認められるが、原発性両側乳房癌を含む四重複癌の報告はない(表1)。また、四重複癌全

てに根治的治療が施された症例は少なく、われわれが報告した症例は極めて稀な症例と考えられる。

重複癌の定義は、現在では1932年にWarrenとGatesら²²⁾により提唱された定義が一般的に用いられているが、本症例は両側乳房、直腸、胃に発生した癌であり、両側乳房に発生した癌が原発性か転移性かも問題になる。このことに関し、北條ら²³⁾は、1) どちらかの乳癌が非浸潤癌であること、2) 組織型が極めて異

表1 本邦における四重複癌症例

症例	報告者	報告年	年齢	性	第1癌	第2癌	第3癌	第4癌
1	青木 ²⁾	1967	57	女	盲腸	卵巣	子宮体部	胃
2	山崎 ³⁾	1969	51	男	食道黒色肉腫	胃	大腸	膀胱
3	増淵 ⁴⁾	1970		女	直腸	卵巣	子宮内膜	胃
4	天羽 ⁵⁾	1971	56	男	食道	胃	胃	大腸
5	石上 ⁶⁾	1973	63	男	陰茎	S状結腸間膜肉腫	肺	前立腺
6	土屋 ⁷⁾	1978	53	男	胃	結腸	直腸	口唇
7	森下 ⁸⁾	1979	77	男	腎盂	肺	S状結腸	前立腺
8	田中 ⁹⁾	1982	64	女	乳	結腸	膀胱	小腸細網肉腫
9	小林 ¹⁰⁾	1982	56	女	上咽頭	上顎	鼻中隔粘膜	乳
10	小橋 ¹¹⁾	1983	64	男	膀胱	尿管	直腸	前立腺
11	吉田 ¹²⁾	1985	71	女	上行結腸	胃	十二指腸副乳頭部	横行結腸
12	中浜 ¹³⁾	1986	76	男	頸部鰓性癌	頬粘膜	膀胱	直腸
13	佐藤 ¹⁴⁾	1986	83	男	食道	胃	胃	前立腺
14	和田 ¹⁵⁾	1987	53	男	胃	直腸	下行結腸	横行結腸
15	大和 ¹⁶⁾	1988	80	男	胃	結腸	直腸	肺
16	春名 ¹⁷⁾	1989	60	女	乳	胃	S状結腸	肺
17	栗原 ¹⁸⁾	1989	68	女	右乳	左腎	甲状腺	S状結腸
18	村上 ¹⁹⁾	1989	59	男	胃	結腸	歯肉	耳下腺
19	川副 ²⁰⁾	1991	62	男	肝	食道	喉頭	胃
20	今村 ²¹⁾	1991	72	男	喉頭	肺	胃	腎
21	自験例	1994	51	女	右乳	左乳	直腸	胃

なるか、または発生母地が異なること、3) 1次側根治術後、再発なく2次側腫瘤が乳腺内に留まり、2次側根治術後すぐには全身転移が認められないことのいずれかを満たすものとし、霞ら²⁴⁾は、第2癌の中にintraductalあるいはintralobular spreadの所見があれば、両側とも原発性であるとしている。

以上の基準を加味し本症例について検討すると、両側性乳癌は、第2癌が非浸潤性乳管癌であり第1癌と組織像が明らかに異なり、また、第2癌のホルモンレセプターのPgRが陽性であることから原発性と判断した。また、直腸癌と胃癌も共に一定の悪性像を呈し、粘膜内癌で脈管浸潤も見られないことから、血行性、リンパ行性による転移は否定的で、WarrenとGatesらの条件を満たしており、最終的に異時性原発性両側乳癌と直腸癌、胃癌の四重複癌と診断した。

重複癌の発生機序に関しては、1) 遺伝的因子、2) 体質的因子、3) 環境因子、4) 第1癌に対する化学療法、放射線治療による発癌因子や免疫学的影響、5) アルコール、喫煙などの刺激因子などが論じられているが、単発癌と同様未だ不明な点が多い。しかし、重複癌の発生率は単に偶然に起こる発生頻度よりも有意の差をもって高く、偶発的でないと考えられている^{25)~28)}。

一方原発性両側乳癌の頻度は、1991年の第54回乳癌研究会²⁹⁾の年次別集計では1976~1980年2.58%、1981~1985年2.86%、1986~1990年3.07%と報告され年次別に増加の傾向がうかがえる。この原発性両側乳癌の危険因子として、1) 乳癌の家族歴、2) 若年者、3) 組織型、4) 腋窩リンパ節陰性、5) PgR陽性、6) 多中心性病巣、7) 非浸潤性小葉癌などが論じられているが、特に乳癌の家族歴すなわち遺伝的因子は相関が高いと考えられている³⁰⁾。

本症例の発癌要因について考察すると、まず、三親等内に乳癌および他臓器癌の家族歴はなく、先天的因子としての遺伝的因子の関与は考え難い。また、後天的に発癌に影響を与えた因子をあげるとすれば、生活歴として長期にわたる飲酒と喫煙があり、両者が発癌に関与した可能性は否定できない。また、小山ら³¹⁾は、乳癌術後の化学療法は乳癌患者の予後の改善に役立っているものの、化学療法施行群では有意に第二癌発生が高率であったと報告しているが、本症例も第1癌術後に抗癌剤による化学療法を行っており、この補助療法が第2癌以降の発癌に関与した可能性は否定できず、術後の補助療法と重複癌発生の相関についてはより一層の検討がなされるべきであると考ええる。

現在までに報告されている重複癌症例は、剖検時や偶発的に発見された症例が多く、早期に診断され根治的治療が施された症例となると極めて少ない。本症例は定期的な経過観察が長期にわたり行うことができ、その結果、早期診断、治療が可能であったと考えられる。重複癌の予後は一般的には不良であると言われているが、それぞれの病変が早期に発見され根治的治療が施されればその予後も自ずと改善してくるものと思われる。今後、乳癌のように比較的予後の良い悪性腫瘍患者に対し、再発に留意することはもちろん、長期生存例には他臓器癌発生も常に念頭に置き患者への啓蒙および注意深い観察が必要と思われる。

文 献

- 1) 日本病理学会編：日本病理剖検輯報第30輯，日本病理剖検輯報刊行会，杏林書院，東京，1987
- 2) 青木幹雄，服部隆延，中村 真：異時性四重複癌（盲腸癌，卵巣癌，子宮体癌，胃癌）の1治験例。癌の臨 13：435—441，1967
- 3) 山崎岐男，北村四郎，樋口正身：四重複癌（食道黒色肉腫，胃癌，大腸癌，膀胱癌）の1例。癌の臨 15：501—507，1969
- 4) 増淵一正，鈴木忠雄，鈴木博一：子宮癌を含む重複癌について。癌の臨 16：982—987，1970
- 5) 天羽達郎，鈴木博孝，榊原 宣他：食道胃結腸にわたる同時性4重複癌の1治験例。外科診療 13：1021—1025，1971
- 6) 石上隆一，小田芳郎，川口義夫他：四重複癌の1症例。癌の臨 19：67—70，1973
- 7) 土屋毅雄，鈴木定雄，杉本光郎他：異時性四重複癌症例。癌の臨 24：722—726，1978
- 8) 森下文夫，堀内英輔，朴木繁博他：四重複癌の1例。癌の臨 25：1106—1110，1979
- 9) 田中千凱，操 厚，佐藤昭夫他：四重複癌（乳癌，結腸癌，膀胱癌，小腸細網肉腫）の1例。癌の臨 28：1320—1325，1982
- 10) Kobayashi H：Multiple four primary malignancies in one patient. Shimane J Med Sci 6：41—51，1982
- 11) 小橋一功，平野章治，上木 修他：4重複癌の1例。臨泌 37：721—724，1983
- 12) 吉田隆典：四重複癌（上行結腸癌，胃癌，十二指腸副乳頭部癌，横行結腸癌）の1治験例。日消外会誌 18：538，1985
- 13) 中浜貴行，富田 隆，日高道昭他：四重複癌の1症例。外科診療 28：209—213，1985

- 14) 佐藤栄一, 井野元勤, 桑野慎一郎他: 同時性四重複癌の1症例. 日消病会誌 83: 2269, 1986
- 15) 和田浩一, 和田孝次, 辻 秀男: 三重複癌術後10年を経て発症した横行結腸癌の1例. 癌の臨 42: 101—104, 1987
- 16) 大和 靖, 広野達彦, 小池輝明他: 肺癌を含む四重複癌の1手術例. 肺癌 28: 387—391, 1988
- 17) 春名伸彦, 島野高志, 門田卓士他: 四重複癌(乳癌, 胃癌, S状結腸癌, 肺癌)の1例. 外科診療 31: 1545—1549, 1989
- 18) 栗原照昌, 石田常博, 宮本幸男他: 乳癌術後に同時に腎細胞癌, 甲状腺癌, 大腸癌を発生した四重複癌の1例. 癌の臨 35: 955—962, 1987
- 19) 村上 稔, 宝田 学, 村上小百合他: 四重複癌の1例. 口科誌 38: 1109, 1989
- 20) 川副良治, 重森宏敬, 松田知雄他: 早期に診断, 治療された四重複癌の1例. 癌の臨 37: 568—575, 1991
- 21) 今村和之, 峯 豊, 伊藤直美他: 腺癌とカルチノイドの共存を示す胃癌を含めた四重複癌の1例. 日消病会誌 88: 2343, 1991
- 22) Warren S, Gattes O: Multiple primary malignant tumors. A surgery of the literature and a statistical study. Am J Cancer 16: 1358—1414, 1932
- 23) 北條慶一, 渡辺 弘, 阿部令彦他: 両側乳癌について. 癌の臨 14: 394—399, 1968
- 24) 霞富士雄: 両側乳癌. 日外会誌 86: 266—279, 1985
- 25) 川本誠一, 池田 恢, 西山謹司他: 頭頸部癌症例における重複癌—重複部位・頻度など統計的考察—. 癌の臨 28: 1—7, 1982
- 26) 菊池浩吉, 石井良文: 免疫抑制療法と癌. 医のあゆみ 96: 382, 1976
- 27) 関根 毅: 重複癌とは—臨床の立場から—. 最新医 40: 1580—1587, 1985
- 28) 古賀稔啓, 西村 寛, 掛川暉夫: 乳癌の重複癌の検討. Karkinos 3: 993—998, 1990
- 29) 第54回乳癌研究会アンケート: 主題, 両側乳癌. 日癌治療会誌 27: 99—110, 1992
- 30) 園尾博司, 太田喜久子: 特殊な乳癌—両側性乳癌—. 臨と研 70: 3474—3480, 1993
- 31) 小山博記, 和田富雄, 西沢征夫: 乳癌術後の他臓器癌発生, 特に第二癌としての胃癌について. 成人病 24: 11—19, 1983

RECTAL AND GASTRIC CANCERS FOLLOWING OPERATIONS FOR HETEROCHRONOUS BILATERAL BREAST CANCERS —A CASE OF MULTIPLE CANCER OF FOUR ORGANS—

Yoshiyuki ISHII, Kikuro MORI, Masayoshi OSAKU, Youichi WATABIKI,
Masahisa HOJO and Akio KOSAKA
Department of Surgery, Shimizu City Hospital

We experienced a case of multiple cancer in which rectal and gastric cancers developed after operations for heterochronous primary bilateral breast cancers.

The case involved a 51-year-old woman. The first cancer was detected in the right breast and a radical mastectomy was performed in March, 1984. In July, 1986, a modified radical mastectomy was performed for a left breast cancer, and the patient was diagnosed as having heterochronous primary bilateral breast cancers. After the second operation, there had been no sign of recurrence until February, 1994 when abdominal pain and anal bleeding appeared. With close examinations a diagnosis of synchronous double cancer of the rectum and stomach was made. Super low anterior resection of the rectum and subtotal gastrectomy were carried out on May 13. The rectum and subtotal gastrectomy were carried out on May 13. The postoperative course was uneventful and the patient was discharged from the hospital on July 4, 1994.

Except necropsy cases, multiple cancer of four organs has been reported in only 21 cases including this case in Japan so far. Among of them no such case involving bilateral breast cancers has been in the literature and there are few cases in which radical operation could be performed for all four lesions. We think that our case is so rare.