症 例

胆嚢癌と肺癌の異時性重複癌の1例

松波総合病院呼吸器外科¹⁾, 外科²⁾, 病理³⁾

亀田総合病院外科内視鏡下手術センター⁴⁾

成 瀬 博 昭¹⁾⁵⁾ 片 山 良 彦¹⁾ 宮 本 康 二²⁾

池 田 庸 子³⁾ 加 納 宣 康⁴⁾ 稲 田 潔¹⁾

予後不良と言われる胆嚢癌と肺癌の異時性重複癌に手術を施行し良好な経過をとっている症例を経験したので報告する。症例は60歳男性。1990年7月、十二指腸と結腸に浸潤する胆嚢癌にて胆嚢摘出、肝床切除、臍頭十二指腸切除および結腸右半切除術を施行した。病理診断は低分化腺癌、ss, n1。術後 MMC (10mg), ファルモルピシン (20mg) の2回の投与と UFT (300mg/日) の内服加療が開始された。経過は良好であったが術後4年、右 S6 に肺腫瘍を指摘され、気管支鏡検査にて腺癌と診断した。他に転移を疑う所見はなく94年6月右下葉切除、R2a のリンパ節郭清術を施行した。病理診断は高分化腺癌、p0n0。CEA, CA19-9 の染色結果などより異時性重複癌と診断した。第2癌が肺癌の場合でも可能であれば積極的な治療を試みるべきであると考えられた。第1癌の術後化学療法と第2癌発生との関連の分析は困難であった。

索引用語：異時性重複癌，肺癌，術後化学療法

緒 言

予後不良と言われる胆嚢癌と肺癌の異時性重複癌に手術を施行し良好な経過をとっている症例を経験したので報告する。

症 例

症例：60歳、男性。

主訴：特記すべき事なし。

家族歴：父が胃癌にて死亡。

既往歴：1990年7月（56歳）胆嚢癌手術。

喫煙歴：30本/日、36年間（胆嚢癌手術時より禁煙）

現病歴：1990年7月、十二指腸と結腸に浸潤する胆嚢癌にて胆嚢摘出、肝床切除、臍頭十二指腸切除および結腸右半切除術を施行した。乳頭浸潤型、N0 S3 P0 H0 Hinf1 Binf0 stage IV、病理診断は低分化腺癌。術前の CEA は2.1ng/ml、CA19-9 は73U/ml であった。術後 MMC (10mg)、ファルモルピシン (20mg) の2回の投与と UFT (300mg/日) の内服加療が開始された。術後経過は良好で再発転移の兆候なく当院外科にて観察されていた。94年5月胸部 X 線写真上異常

陰影を指摘され当科紹介入院となった。

入院時現症：身長163cm、体重49kg。血圧134/64 mmHg、脈拍72/分で整、呼吸数17/分。体表リンパ節は触知せず、上腹部に手術創の瘢痕がある以外は特記すべき所見はない。

入院時検査成績：CEA が3.0ng/ml とやや高値を示すほかは、CA19-9 の9U/ml を含め、血液生化学検査に異常は認めなかった。

胸部 X 線所見：右中肺野に約2.5×1.8cm の不整形の腫瘍影を認めた（図1）。

胸部 CT 所見：右 S6 に分葉状、辺縁不整の腫瘍影を認め、spiculation を有していた。リンパ節に転移は認められなかった（図2）。

気管支鏡所見：可視範囲に異常は認めなかった。B6 a よりの経気管支肺生検にて腺癌と診断された。

以上より胆嚢癌の転移を否定することはできなかったが、脳・腹部臓器・骨等ほかに転移所見を認めないこと、第1癌の局所がコントロールされていることより、94年6月6日右下葉切除ならびにリンパ節郭清（R2a）を施行した。

切除標本所見：腫瘍は3×3×2.5cm。剖面は乳白色、辺縁整、境界明瞭であった。

1998年1月13日受付 1998年5月19日採用

⁵⁾現：戸塚共立病院外科

図1 胸部 X 線

図2 胸部 CT

病理組織所見：円柱状の腫瘍細胞が腺腔形成性に増生浸潤しており高分化腺癌と診断した(図3)。pT1N0 M0 stage I, 絶対的治癒切除であった。

胆嚢癌の病理組織所見：背の低い腫瘍細胞は腺腔形成性から紡錘形となり増生浸潤しており低分化腺癌と診断した(図4)。ss hinf0 binf0 p0 n1 vs0 bw0 hw1 ew0。

胆嚢癌・転移リンパ節と肺癌をそれぞれ CEA と CA19-9 で染色すると、前者は CEA 陰性、CA19-9 陽性、後者は CEA 陽性、CA19-9 陰性であった。この染色結果や後発癌が先発癌よりも高分化であったことより異時性重複癌と診断した。

術後経過：肺癌術後も UFT の内服を続行し、胆嚢癌術後 7 年 5 カ月、肺癌術後 3 年 6 カ月の現在再発転移、第 3 癌の発生を認めていない。

図3 病理組織所見 (HE 染色, ×200)

図4 胆嚢癌の病理組織所見 (HE 染色, ×200)

考 察

近年、悪性腫瘍に対する診断技術の進歩と治療成績の向上、平均寿命の延長により重複癌の治療機会が多くなってきた。肺癌を含む重複癌の発生頻度は臨床統計と病理解剖に基づく統計の間に差があるが、5.8%～13.6%の報告^{1)~5)}がある。当院の手術例では7.2%であった。臓器の組み合わせでは、胃、肺、甲状腺、前立腺が多く、胆嚢は栗山³⁾によれば3.0%である。しかしともに予後不良の癌であり、手術を施行し長期に生存している症例の報告は認められなかった。福田⁴⁾によると肺癌を含む重複癌の中間生存期間は8カ月であり、肺癌先発例では7カ月、後発例では26カ月、後発例の肺癌発症後は4カ月であった。第1癌が比較的早期の肺癌であれば肺癌術後に発生する第2癌に対しても外科治療が行われるが、第2癌に肺癌を発生した場合、第1癌の肺転移と誤認され積極的な切除に踏み切れないで治療の時期を失ってしまう事もあり、肺癌の発生時期、治療方針は患者の予後を左右する大きな

因子といえる。経気管支肺生検や術中の迅速診断では原発性なのか転移なのかの判断は難しく、肺癌に対する術式の決定は慎重を要する。患者の状態や、癌の進行度などから可能であれば積極的な治療をすべきであるとする。本症例では低分化腺癌の第1癌とは異なる高分化腺癌の診断であり気管支原発を強く疑って治療切除を施行し良好な経過が得られた。

また本症例は第1癌の術後に行われた化学療法と第2癌の発生とを考慮しなければならない。国際癌研究機関 (IARC) が抗癌剤とヒトに対する発癌危険度を5種類に分類する評価を行ってきた。それらと最近の知見によれば^{6)~9)}、発癌性ありと判断される薬剤のほとんどはアルキル化剤またはアルキル化作用を主な作用機序とするものであり、発生する二次癌の大部分は造血器腫瘍である。また今回使用した抗癌剤を分類すると、

ファルモルビシンはグループ2A: ヒトに対する発癌性が多分ある物質、

MMC はグループ2B: ヒトに対する発癌性の可能性がある物質、

UFT はグループ3: ヒトに対する発癌性分類がされ得ない物質、と分類できる。

消化器癌の術後補助化学療法による二次発癌について、MMC や5FU, UFT などの代謝拮抗剤は単独ではグループ2B, 3 に分類されるが、併用によっては発癌性が高まる可能性があること、また化学療法を受けた群が受けなかった群に比較して二次癌の発生が多かったとする報告¹⁰⁾があるが、これは他の発癌因子との関連が考慮されておらず、この結果から直ちに発癌性があるとは判断できない。成人の固形癌の多くは、食事、喫煙などの生活習慣、環境、年齢、性、遺伝的素因、免疫能などの要素が複雑に絡み合っていると考えられ、二次性固形癌発生に化学療法による影響があるとしても分析が困難である。本症例においても肺癌が胆嚢癌の術後化学療法に起因すると判断することはできない。

本症例は胆嚢癌術後7年5ヵ月、肺癌術後3年6ヵ月、UFT の内服を続行し副作用の発現はみられない。最近非小細胞肺癌に対する Biochemical Modulation 治療として、接触時間依存性の効果を有する UFT の長期経口投与の有効性についての報告^{11)~12)}が

あり、更なる追試による確認が待たれる。

結 語

進行胆嚢癌の術後4年間 UFT を内服していた症例に肺癌を発症した異時性重複癌の1例を経験したので報告した。

本論文の要旨は第37回日本肺癌学会総会 (1997年11月6日、仙台) において発表した。

文 献

- 1) 早川和重, 三橋紀夫, 玉木義雄他: 肺癌における重複癌症例の検討。癌の臨 35: 560—563, 1989
- 2) 西山祥行, 神楽岡治彦, 黒木基夫他: 原発性肺癌手術症例にみられた肺多発癌と重複癌の検討。日胸外会誌 37: 56—61, 1989
- 3) 栗山喬之, 鈴木公典, 梶田 隆他: 肺癌と重複癌—特に術後生存期間との関連から—。呼吸 3: 951—958, 1984
- 4) 福田泰樹, 中田正幸, 米田修一他: 剖検よりみた肺癌を含む重複悪性腫瘍の検討。肺癌 26: 779—788, 1986
- 5) 南部静洋, 岩田猛邦, 種田和清他: 剖検症例における肺癌を含む重複癌の検討。肺癌 31: 359—365, 1991
- 6) 渡辺 昌, 下山正徳: 抗癌剤による発がん。代謝 26: 29—36, 1989
- 7) 林 裕造, 高橋道人, 吉村博之他: 抗癌剤の発癌性について。癌と化療 17: 2293—2298, 1990
- 8) 小川一誠: 術後化学療法による二次発癌。外科 57: 1310—1313, 1995
- 9) 濱崎浩之: 二次性癌。医療ジャーナル 32: 605—610, 1996
- 10) 藤本二郎, 城戸良弘, 塩崎 均他: 胃癌に対する Neoadjuvant Chemotherapy にともなう二次発癌のリスクについて。日消外会誌 28: 1315, 1995
- 11) Wada H, Hitomi S, Teramatsu T, et al: Adjuvant Chemotherapy After Complete Resection in Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 14: 1048—1054, 1996
- 12) The Study Group of Adjuvant Chemotherapy for Lung Cancer (Chubu, Japan): A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer (the second cooperative study). Eur J Surg Oncol 21: 69—77, 1995

A CASE OF METACHRONOUS PRIMARY CANCER OF THE LUNG AND GALL BLADDER

Hiroaki NARUSE, Yoshihiko KATAYAMA, Kouji MIYAMOTO*, Tsuneko IKEDA**,
Nobuyasu KANOU*** and Kiyoshi INADA

Departments of Thoracic Surgery, Surgery* and Pathology**, Matsunami General Hospital

Department of Surgery and Endoscopic Surgical Center, Kameda General Hospital***

A case of metachronous double primary cancer of gallbladder and lung which is believed to have poor prognosis was successfully operated on, with an uneventful postoperative course. A 60-year-old man was referred to department of thoracic surgery for evaluation of a nodular shadow in the right S6 on a routine chest roentgenogram and CT scan in June 1994. Transbronchial biopsy revealed adenocarcinoma and right upper lobectomy was performed. Pathological study demonstrated a well differentiated adenocarcinoma. Immunohistochemically, tumor cells showed positive reaction to CEA and negative to CA-19-9. Past history disclosed that he had cholecystectomy with wedge resection of the liver, pancreatoduodenectomy, right hemicolectomy and regional lymphadenectomy for a gallbladder cancer in July 1990 (at the age of 56). Histological diagnosis was poorly differentiated adenocarcinoma with lymph node metastasis. Result of immunohistochemistry was adverse to that of lung tumor. Postoperatively, he had adjuvant chemotherapy with mitomycin C (MMC, 10 mg $\times$ 2), epirubicin hydrochloride (20 mg $\times$ 2) and tegafur-uracil (UFT, 300 mg/day) which was continued for 4 years until the present admission. After a right lower lobectomy and lymph node dissection (R2a), the patient was diagnosed as having metachronous double cancer of the gallbladder and lung.

The patient has been well without signs of recurrence for the last 42 months. We think that, even through the second cancer arises in the lung, aggressive treatment should be attempted if possible. It is obscure that whether the adjuvant chemotherapy for the first neoplasm might contributed to the development of the second neoplasm. For that, some notes are presented.