

子宮体癌患者における重複癌および家系内癌集積の検討

筑波大学臨床医学系産婦人科

¹⁾茨城西南医療センター病院産婦人科²⁾筑波学園病院産婦人科

市川 喜仁 西田 正人 宮崎 有希
 佐藤 豊実¹⁾ 沖 明典 西出 健
 河野 圭子²⁾ 角田 肇 久保 武士

Incidence of Synchronous or Metachronous Multiple Primary Cancers and
 Aggregation of Cancers in Families of Patients
 with Endometrial Cancer

Yoshihito ICHIKAWA, Masato NISHIDA, Yuki MIYAZAKI, Toyomi SATOH¹⁾,Akinori OKI, Ken NISHIDE, Keiko KOHNO²⁾,

Hajime TSUNODA and Takeshi KUBO

*Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Medicine,**University of Tsukuba, Ibaraki*¹⁾*Department of Obstetrics and Gynecology, Ibaraki Seinan Iryo Center Hospital, Ibaraki*²⁾*Department of Obstetrics and Gynecology, Tsukuba Gakuen Hospital, Ibaraki*

概要 筑波大学附属病院産婦人科で治療した子宮体癌(以下、体癌と略す)142例について、同時性又は異時性重複癌、遺伝性又は家族性癌、家系内の癌患者集積の実態を調べた。遺伝性癌、家族性癌の判定は、遺伝性非腺腫症性大腸癌(Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: HNPCC, Lynch 症候群)の診断基準を参考にした。

1. 6例(4.2%)が同時性重複癌であった。合併していた癌は大腸癌4例、子宮頸癌2例であった。
2. 11例(7.7%)は、他臓器癌発症から2~12年後に体癌が発見された。他臓器癌は乳癌8例(うち3例はTamoxifen服用後)、大腸癌2例、子宮頸癌1例で、乳癌既往後の体癌の発生率は統計学的に有意に高率であった。11例中2例は閉経前の症例で、ともに検診で発見された。
3. 4例(2.8%)は、体癌発症の3~9年後に他臓器癌(二次癌)が発見された。他臓器癌の内訳は乳癌、大腸癌、胆嚢癌、胃平滑筋肉腫で、検診で発見されたのは1例のみ(大腸癌)であった。
4. 遺伝性癌と判定されたのは1例(0.7%)で、この症例の家系はHNPCCの診断基準を満たしていた。家族性癌と判定されたのは5例(3.5%)であった。
5. 53例(37.3%)の家系内に86人の癌患者を認めた。胃癌(34人)が最多で、次いで大腸癌、乳癌、肝臓癌が各々9人であった。

以上の結果より、約15%の体癌は同時性又は異時性重複癌であり、他臓器癌の合併は大腸癌が、先に発症した他臓器癌は乳癌が多いことが判明した。他臓器癌、特に乳癌の既往者は体癌のハイ・リスク群であり、follow upに際し体癌検診を積極的に行うべきである。近年、Lynch 症候群2型において大腸癌に次いで頻度の高い癌として体癌が注目されているが、我が国の体癌患者の家系における大腸癌を初めとした他臓器癌集積の実態はよくわかっていない。体癌患者について、詳細な家族歴および既往歴の聴取が重要である。

Synopsis We evaluated the incidence of synchronous or metachronous multiple primary cancer, hereditary or familial cancer, and the familial aggregation of cancer in 142 patients who were treated for endometrial cancer at Tsukuba University Hospital in the period 1977 to 1995.

Synchronous multiple primary cancers were identified in 6 of the 142 patients (4.2%). Eleven patients (7.7%) had a history of extraendometrial cancer. Patients with endometrial cancer had a significantly high incidence of a history of breast cancer. Endometrial cancer was diagnosed in two patients who were screened before menopause. Four patients with endometrial cancer (2.8%) subsequently developed extraendometrial forms of cancer. One patient (0.7%) was considered to have a hereditary form of cancer, and 5 patients (3.5%) had familial forms of cancer. A total of 86 cases of cancer were found among 53 kindred (37.3%).

More detailed studies are needed to elucidate the aggregation of cancers in the families of patients with endometrial cancer in Japan. Patients with a history of breast cancer should be screened for the presence of endometrial cancer.

Key words: Endometrial cancer • Multiple primary cancer • Familial aggregation • Family history

緒言

近年、我が国の子宮体癌（以下、体癌と略す）発生数は急増しており、特に若年体癌の増加が指摘されている。この増加傾向に対処するために集団検診の意義は大きいと考えられるが、現行の老人保健法による体癌検診の対象者に限ると、多数の体癌患者を見逃す恐れがあるとの報告もある¹⁾。体癌のハイ・リスク因子として高血圧、糖尿病、肥満、未産などが知られているが、これらが早期診断に役立っているとは言い難い。

一方、欧米の癌家系の研究から、一部の体癌は遺伝性あるいは家族性に発生し、かつ若年発症であることがわかってきた^{2)~6)}。特に、最も頻度の高い遺伝性腫瘍である遺伝性非腺腫症性大腸癌 (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: HNPCC, Lynch 症候群) には、大腸癌のみ集積するタイプ (Lynch 症候群 1 型) と大腸癌以外に体癌や胃癌などさまざまな臓器の癌を合併するタイプ (Lynch 症候群 2 型) が存在し、後者では大腸癌に次いで体癌の頻度が高いことが知られている^{7)~10)}。

今回我々は、筑波大学附属病院産婦人科で経験した体癌について、同時性重複癌 (他臓器癌を合併した症例) 又は異時性重複癌 (他臓器癌が異なる時点で発症した症例)、遺伝性癌又は家族性癌、癌患者の家系内集積の実態を調べ、これらの中から体癌の発症が有意に高率となっている要因を探し、体癌の早期診断に有用なハイ・リスク因子となりうるかを検討した。また、体癌患者の follow up における他臓器癌検診、体癌患者の家系メンバーに

対する癌のスクリーニングについても考察を加えた。

対象および方法

対象としたのは、1977年から1995年の間に筑波大学附属病院産婦人科で治療した体癌177例のうち、既往歴および家族歴の情報が不明であった35例を除いた142例である。これらの症例の組織型および臨床進行期 (旧 FIGO 分類) の内訳を表1に示した。各症例について、発症年齢、妊娠・出産歴、閉経の有無、同時性重複癌および異時性重複癌の有無、1 親等、2 親等血縁者における癌の集積を調べた。また、家系内に1) 3人以上の体癌又は大腸癌患者が存在し、うち1人は他の2人の1 親等に相当する、2) 連続する2世代以上にわたり癌患者が存在する、3) 少なくとも1人は50歳未満で発症している、の3条件をすべて満たすものを遺伝性癌、連続する2世代以上にわたり、2人以上の体癌又は大腸癌患者が存在するが、発症年齢については遺伝性癌の条件を満たさないものを家族性癌と判定した。乳癌既往後の体癌については、

表1 対象症例の組織型および臨床進行期別内訳

		I 期	II 期	III 期	IV 期
内膜型腺癌	高分化型	64	15	3	2
	中分化型	10	4	6	0
	低分化型	4	4	0	5
漿液性腺癌	2	0	0	0	
粘液性腺癌	2	0	0	0	
明細胞腺癌	1	1	1	0	
腺扁平上皮癌	1	0	0	0	
腺棘細胞癌	11	3	2	1	
合計		95	27	12	8

ポアソン分布に従った発生率を算出し、実際の発生率との比較を行った。

結 果

1. 若年体癌

50歳未満の若年体癌は42例(29.6%)で、内訳は20歳代4例(2.8%)、30歳代12例(8.5%)、40歳代26例(18.3%)であった。40歳代のうち、閉経後の症例は1例のみであった。

2. 同時性重複癌

6例(4.2%)が該当し、うち4例が大腸癌(直腸癌3例、盲腸癌1例)、2例が子宮頸癌を合併していた(表2)。閉経後の症例が5例、臨床進行期I期の内膜型腺癌が5例(高分化型4例、低分化型1例)であった。

3. 異時性重複癌

体癌発症前に他臓器癌を発症していた症例は11例(7.7%)あった(表3)。体癌の組織型は、内膜型腺癌9例(高分化型7例、中分化型2例)、腺棘細胞癌1例、腺扁平上皮癌1例で、全例が臨床進行期I期であった。既往癌は乳癌8例、大腸癌2例(直腸癌1例、下行結腸癌1例)、子宮頸癌1例で、これらの癌の診断から2~12年後に体癌が発見された。閉経後に体癌と診断された9例は不正出血や下腹部腫瘍といった症状があったのに対し、閉経前に診断された2例はともに検診で癌が発見された。乳癌既往の8例中3例(症例7~9)は乳癌の術後にTamoxifenを長期服用しており、また子宮頸癌(Ib期)既往の1例(症例17)

表2 同時性重複癌症例

症例	発症年齢	経妊/経産	閉経年齢	組織診断	臨床進行期	合併癌	癌の家族歴
1	51	3/2	50	内膜型腺癌 高分化型	I	大腸癌(直腸癌)	父 肺癌, 母 脳腫瘍
2	68	5/3	55	内膜型腺癌 高分化型	I	大腸癌(直腸癌)	なし
3	60	3/3	54	腺棘細胞癌	III	大腸癌(直腸癌)	なし
4	35	3/3	—	内膜型腺癌 低分化型	I	大腸癌(盲腸癌)	父 肝臓癌, 母 肝臓癌
5	53	4/3	52	内膜型腺癌 高分化型	I	子宮頸癌	なし
6	69	2/2	52	内膜型腺癌 高分化型	I	子宮頸癌(CIS)	なし

表3 異時性重複癌症例(1)

症例	発症年齢	経妊/経産	閉経年齢	主 訴	組織診断	臨床進行期	既往癌	癌の家族歴
7	42	3/2	—	検診で異常あり	内膜型腺癌 高分化型	I	乳癌(34歳時)術後TAM 2年間使用	父 膵臓癌
8	75	4/2	53	不正出血	内膜型腺癌 高分化型	I	乳癌(73歳時)術後TAM 2年間使用	なし
9	47	2/1	46	不正出血	腺棘細胞癌	I	乳癌(43歳時)術後TAM 2年間使用	なし
10	50	2/2	48	不正出血	内膜型腺癌 高分化型	I	乳癌(48歳時)	母方祖母 食道癌
11	64	3/2	53	不正出血	内膜型腺癌 高分化型	I	乳癌(61歳時)	兄 胃癌
12	53	5/3	53	不正出血	内膜型腺癌 中分化型	I	乳癌(46歳時)	なし
13	76	1/1	51	不正出血	内膜型腺癌 中分化型	I	乳癌(64歳時)	なし
14	59	3/2	55	不正出血	腺扁平上皮癌	I	乳癌(49歳時)	なし
15	66	7/6	53	不正出血	内膜型腺癌 高分化型	I	大腸(直腸)癌(59歳時)	なし
16	41	5/2	—	検診で異常あり	内膜型腺癌 高分化型	I	大腸(下行結腸)癌(38歳時)	父 大腸癌 父方伯父 大腸癌 父方伯父 胃癌 父方伯母 胃癌 父方叔母 大腸癌 子宮体癌
17	65	3/0	45	下腹部腫瘍	内膜型腺癌 高分化型	I	子宮頸癌(58歳時)放射線照射施行	なし

TAM: Tamoxifen

表4 異時性重複癌症例(2)

症例	発症年齢	経妊/経産	閉経年齢	組織診断	臨床進行期	子宮体癌後に発症した癌と主訴	癌の家族歴
18	57	4/3	49	内膜型腺癌 中分化型	I	胃平滑筋肉腫(60歳時) 上腹部膨満感 乳癌(63歳時) 左乳房腫瘍	なし
19	57	4/0	53	内膜型腺癌 中分化型	I	乳癌(60歳時) 右乳房腫瘍	なし
20	33	0/0	—	内膜型腺癌 高分化型	I	大腸(S状結腸)癌(41歳時) 検診で便潜血陽性	父 膵臓癌, 姉 大腸癌
21	58	12/5	51	腺棘細胞癌	I	胆嚢癌(67歳時) 右季肋部痛	父 胃癌, 兄 胃癌

表5 HNPCCの診断基準

1. 家系内に3人以上の組織学的に確認された大腸癌患者があり, そのうちの1人は他の2人に対して第1度近親者(親, 子, 同胞)であること(家族性大腸腺腫症は除く)
2. 大腸癌の発症が2世代以上にわたっていること
3. 少なくとも1例は50歳未満で診断されていること

は放射線治療(全骨盤照射54Gy, Proton照射75 Gy)後7年目に体癌が発見された。

体癌発症後に他臓器癌(二次癌)の発症を認めた症例は4例(2.8%)あった(表4)。体癌の組織型は, 内膜型腺癌3例(高分化型1例, 中分化型2例), 腺棘細胞癌1例で, 全例が臨床進行期I期であった。症例18は体癌診断後3年目に胃平滑筋肉腫, 6年目に乳癌が発見された。他の3例は乳癌, 大腸癌(S状結腸癌), 胆嚢癌を各々3, 8, 9年後に認めた。検診で癌が発見されたのは1例のみであった(症例20)。

4. 遺伝性癌

遺伝性癌と判定されたのは異時性重複癌の1例(0.7%)のみであった(症例16)。この症例は, 38歳時に大腸癌(下行結腸癌), 41歳時に体癌と診断され, また家系内には2世代にわたり4人の大腸癌患者と2人の体癌患者を認め, 更に2人は50歳未満で発症していた(図1)。この家系はHNPCCの診断基準¹¹⁾(表5)を満たしておりLynch症候群2型と判定した。

5. 家族性癌

5例(3.5%)が家族性癌と判定された。3例は家系内に体癌患者が2人, 1例は体癌患者が2人と大腸癌患者が1人, 1例は体癌患者が1人と大腸癌患者が1人存在した。

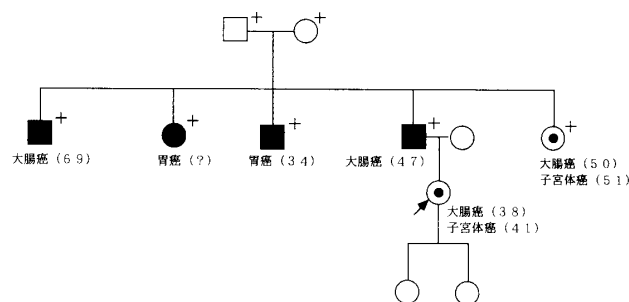


図1 遺伝性癌(症例16)の家系図

□: 男, ○: 女, ■●: 癌患者, ⊙: 重複癌, +: 死亡, ↑: 症例, (): 発症年齢

6. 1親等, 2親等血縁者における癌の集積

53例(37.3%)の1親等, 2親等血縁者に, 全部で86人の癌患者を認めた。胃癌患者が34人と最多で, 次いで乳癌, 大腸癌, 肝臓癌が9人ずつで多かった。卵巣癌患者は1人も認められなかった。

7. 乳癌既往後体癌の統計学的推定発生率

乳癌の罹患率をpとし, 体癌と乳癌が独立して発症すると仮定すると, 142人の体癌患者のうち乳癌にも罹患する期待値(M)は142pである。したがって142人中少なくとも2人以上の乳癌患者が発生する確率(X)は

$$\begin{aligned} X &= 1 - (1 + M) \exp(-M) \\ &\approx 1 - (1 + M)(1 - M) \\ &= M^2 = (142p)^2 \end{aligned}$$

となる。p を人口10万対20¹²⁾として計算するとXは0.0008と算出された。本研究では8例(5.6%)の体癌が乳癌既往後に発症しており(うち5例(3.5%)はTamoxifenを服用していない患者に発症)、体癌と乳癌の合併率は統計学的に有意に高率であった。

考 察

本邦における全子宮癌に占める体癌の割合は増加しており、とりわけ若年体癌の増加が顕著である。今回の検討でも、約30%が50歳未満であった。しかし、現行の老人保健法による体癌検診は、最近6カ月以内に不正出血を認めた50歳以上あるいは閉経後の婦人と未妊婦で月経が不規則な婦人を対象としているため、増加している体癌のスクリーニングに有効に機能しているとはいえない。蔵本は現行の老人保健法の基準を遵守した場合、約30~40%の体癌患者を看過する恐れがあると報告している¹⁾。

我々は、体癌の早期診断に有用なハイ・リスク因子を見出すことを目的として、体癌における同時性又は異時性重複癌に着目した。そして異時性重複癌の検討から、乳癌既往者に高率に体癌が発症することが明らかとなった。Tamoxifen服用と体癌発症の関連を考慮して¹³⁾、Tamoxifen服用例を除いて検討しても体癌の発症は高率であった。体癌のハイ・リスク因子として癌の既往を指摘した報告もあるが¹⁴⁾、本研究から特に乳癌の既往者が体癌のハイ・リスク群であり、これらの患者に体癌検診を積極的に行うことで、体癌の早期発見例を増やせる可能性が示唆された。今後は、重複癌の発症に関与しているとされるDNAミスマッチ修復異常(microsatellite instability: MI)¹⁵⁾、乳癌と体癌の重複にどの程度関与しているのかを解明し、体癌発症のリスク判定に役立てられるかを検討する必要がある。

また、異時性重複癌症例のうち若年体癌の4例について検討したところ、2例は30代で乳癌又は大腸癌に罹患した後に40代前半の検診で体癌が発見され(症例7, 16)、1例は30代前半で体癌に罹患した後に40代前半の検診で大腸癌が発見された(症例20)。若年の乳癌又は大腸癌患者の follow

upには体癌検診を、また若年の体癌患者の follow upには大腸癌検診を積極的に行うべきと考えられた。若年体癌の増加に伴い、今後二次癌の増加が予想されることから、体癌患者に関する大腸癌を初めとした他臓器癌検診の基準作りが望まれる。加えて、乳癌や大腸癌に罹患した若年患者に二次癌として発症する体癌を、婦人科医は念頭に置く必要がある。

体癌の集積家系に関する欧米の報告から、体癌には遺伝性あるいは家族性に発生するものがあることがわかった^{2)~6)}。特にLynch症候群2型において、体癌は大腸癌に次いで多く認められ、他臓器癌との重複が多く、また一般の体癌に比し約15年早く発症する(平均46歳)と報告されている⁸⁾。我々もLynch症候群2型の1家系を経験した。この家系では、大腸癌4例、体癌2例、胃癌2例を認め、体癌の2例はともに大腸癌の既往があり、発症年齢は41歳と51歳であった。発端者(症例16)は検診で体癌が発見された。Hakala et al. はLynch症候群2型の14家系中10家系の発端者が体癌患者であり、より多くの癌家系を診断するために体癌をLynch症候群2型のmain criteriaに含めることを提唱している⁹⁾。1人の体癌患者を診断した時点で、遺伝性癌家系の発端者の可能性があるかどうかを知ることは臨床上重要である。体癌患者を発端者とした癌家系が存在することを念頭に置き、体癌患者の家族歴聴取を行うべきである。

体癌患者の家系における癌の集積については、Boltenberg et al. は体癌患者の1親等血縁者には、体癌以外に乳癌、大腸癌、前立腺癌が多く認められたと報告している⁶⁾。本研究では、胃癌が最も多く次いで乳癌、大腸癌、肝臓癌が多かった。このことから、体癌患者の家系メンバーに対しては、特に胃癌、乳癌、大腸癌の検診を積極的に受けるよう指導すべきと考えられた。

これまで我が国においては、体癌の早期診断に有用なハイ・リスク因子の検討はほとんどなされてこなかった。本研究から、乳癌既往者が体癌のハイ・リスク群であることが判明し、体癌の早期発見に有用な知見が得られた。また、体癌の遺伝

性については、今まで十分な関心が払われてこなかったが、疾病構造が欧米型となるに従い、今後は遺伝性あるいは家族性の体癌が増加することが予想される。遺伝要因や環境要因の解明もさることながら、臨床では遺伝性あるいは家族性癌を念頭に置いた、体癌患者の詳細な家族歴と既往歴の聴取が重要となろう。さらに、体癌患者家系における他臓器癌集積の実態が明らかになれば、癌患者以外の家系メンバーに対する癌検診の具体的な指針作りも可能となるであろう。今後は、体癌患者における他臓器癌の検診、他臓器癌患者における体癌検診、さらに体癌患者の家系メンバーの癌スクリーニングが徹底し、体癌のみならず他臓器癌についても、すべての癌が早期の段階で発見できるようなシステム作りが望まれる。

文 献

1. 蔵本博行. 子宮体癌検診, とくに若年体癌について. 日産婦関東連会報 1996; 33: 59-64
2. Suomi R, Hakala-Ala-Pietilä T, Leminen A, Mecklin J-P, Lehtovirta P. Hereditary aspects of endometrial adenocarcinoma. *Int J Cancer* 1995; 62: 132-137
3. Lynch HT, Lynch J, Conway T, Watson P, Coleman RL. Familial aggregation of carcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 24-27
4. Menko FH, Verheijen RHM, Everhardt E, Louwé LA, Wijnen JT, Band SC, Felt-Bersma RJF, Vasen HFA, Khan PM. Endometrial cancer in four sisters: Report of a kindred with presumed cancer family syndrome. *Gynecol Oncol* 1994; 54: 171-174
5. Sandles LG, Shulman LP, Elias S, Photopulos GJ, Smiley LM, Posten WM, Simpson JL. Endometrial adenocarcinoma: Genetic analysis suggesting heritable site-specific uterine cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 167-171
6. Bolttenberg A, Furgyik S, Kullander S. Familial cancer aggregation in cases of adenocarcinoma corporis uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69: 249-258
7. Watson P, Vasen HFA, Mecklin J-P, Järvinen H, Lynch HT. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Med* 1994; 96: 516-520
8. Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71: 677-685
9. Hakala T, Mecklin J-P, Forss M, Järvinen H, Lehtovirta P. Endometrial carcinoma in the cancer family syndrome. *Cancer* 1991; 68: 1656-1659
10. Aarnio M, Mecklin J-P, Aaltonen LA, Nyström-Lahti M, Järvinen HJ. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 1995; 64: 430-433
11. Vasen HFA, Mecklin J-P, Khan PM, Lynch HT. The international collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rect* 1991; 34: 424-425
12. 富永祐民. 乳癌の疫学. 罹患率, 死亡率の国際比較. 図説臨床「癌」シリーズ, No 8, 乳癌 東京: メジカルビュー社, 1986; 9-13
13. Robinson DC, Bloss JD, Schiano MA. A retrospective study of tamoxifen and endometrial cancer in breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 186-190
14. Inoue M, Okayama A, Fujita M, Enomoto T, Tanizawa O, Ueshima H. A case-control study on risk factors for uterine endometrial cancer in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85: 346-350
15. Horii A, Han H-J, Shimada M, Yanagisawa A, Kato Y, Ohta H, Yasui W, Tahara E, Nakamura Y. Frequent replication errors at microsatellite loci in tumors of patients with multiple primary cancers. *Cancer Res* 1994; 54: 3373-3375

(No. 7772 平8・6・10受付)