

当科における重複癌の検討

産業医科大学産科婦人科学教室

篠原 道興 松浦 祐介 馬場 伸二 柏村 正道

Multiple Primary Cancers Associated
with Gynecologic MalignanciesMichioki SHINOHARA, Yusuke MATSUURA, Shinji BABA
and Masamichi KASHIMURA*Department of Obstetrics and Gynecology, University of Occupational and Environmental Health,
School of Medicine, Fukuoka*

概要 重複癌の存在は古くから知られ非常にまれな疾患と考えられたが、近年では増加傾向にあり決してまれではなくなっている。今回われわれは、過去5年間に当科において診断・治療した婦人科臓器原発の悪性腫瘍患者316例を対象として重複癌の検索を行った。

316例中17例(5.4%)の重複癌症例が存在し1例は3重複癌であつた。重複癌のうち子宮頸癌を含むものは9例で子宮頸癌症例中の頻度は4.4%、子宮体癌を含むものは5例でその頻度は15.2%、子宮肉腫を含むものは1例で14.3%、卵巣癌を含むものは5例で8.6%であつた。重複部位は大腸(直腸を含む)が5例で最も多く、乳房4例、婦人科領域内3例であつた。第1癌と第2癌の診断間隔は同時のものから最長17年11ヵ月に及んでいた。

また国内の各施設で治療した婦人科悪性腫瘍患者を対象とした報告を総合し、子宮頸癌・子宮体癌・卵巣癌および婦人科悪性腫瘍全体との重複癌の頻度と重複部位を検討した。

この結果婦人科悪性腫瘍を含む重複癌は乳癌・婦人科悪性腫瘍・胃癌・大腸癌と合併することが多く、これらの臓器の精査の必要性を痛感した。またわれわれの結果は諸報告に比し重複癌の頻度が高率であつたが、詳細な病歴聴取・全身(とくに消化管)の検索を徹底していることが原因と考えられた。

Synopsis Seventeen multiple primary cancers including 16 double cancers and one triple cancer were found in 316 patients with gynecologic malignancies who were treated in our department from 1984 to 1988. All pathologic slides but one were reviewed, and cases with possible metastasis or recurrence were not included in this study.

The incidence of multiple primary cancers in gynecologic malignancies was 5.4%. Multiple primary cancers were encountered in 4.4% of 205 cervical cancers (including carcinoma in situ), 15.2% of 33 endometrial cancers, and 8.6% of 58 ovarian cancers (including low potential malignancy), respectively. The most frequent sites of other cancers were seen in the large intestine and rectum (5/17), breast (4/17), and gynecologic organs (3/17). Higher incidences were seen in our study than in those in domestic literature. This is probably because detailed anamnesis and gastrointestinal series were obtained in most gynecologic malignancies (especially in endometrial or ovarian cancer).

Key words: Multiple primary cancer • Double cancer • Gynecologic malignancy

緒 言

人体に2個以上の異なつた癌が発生する重複癌の存在は古くから知られ、非常にまれな疾患と考えられていた。しかし、近年では悪性腫瘍に対する早期発見、診断技術の向上、治療法の進歩などにより長期生存例が増えるにつれ重複癌の症例も増加し、決してまれではなくなっている。一般に重複癌の発生には遺伝的因子、免疫学的因子、

さらに内分泌学的因子などの関与が考えられ、それぞれの見地からも興味深く、今後その解析には多方面からの研究が必要とされている。

今回、筆者らは婦人科領域における重複癌17例(3重複癌1例を含む)について検討し若干の知見を得たので、文献的考察を加え報告する。

研究対象

1984年1月から1988年12月までの5年間に当科

表 1 重複癌症例

症例 No.	年齢*	第 1 癌 (組織型)	第 2 癌 (組織型)	間 隔	予 後**
1	77	乳癌Ⅱ期	子宮頸癌 0 期 (扁平上皮癌)	17年11月	4 年 6 月 NED
2	90	胃悪性リンパ腫 (リンパ肉腫)	子宮頸癌Ⅲ b 期 (扁平上皮癌)	16年 7 月	10月 DOSC
3	72	卵巣癌Ⅰ a 期 (類内膜腺癌)	子宮体癌Ⅱ期 (腺癌)	0 月	5 年 2 月 NED
4	56	卵巣癌Ⅰ a 期 (類内膜腺癌)	子宮頸癌Ⅱ a 期 (腺癌)	2 年 4 月	4 年 9 月 NED
5	46	上行結腸癌 (高分化型腺癌)	子宮体癌Ⅱ期 (腺癌 G2)	12年 9 月	4 年 6 月 NED
6	62	肝臓癌 (肝細胞癌)	子宮頸癌Ⅰ b 期 (扁平上皮癌)	4 月	4 月 DOFC
7	51	子宮頸癌Ⅲ b 期 (扁平上皮癌)	膵臓癌 (グルカゴノーマ)	0 月	1 年 5 月 DOFC
8	56	子宮体癌Ⅰ a 期 (腺扁平上皮癌)	直腸癌 (腺癌)	0 月	3 年 3 月 NED
9	67	子宮頸癌Ⅱ a 期 (扁平上皮癌)	直腸癌 (腺癌)	3 月	2 年 9 月 NED
10	50	卵巣癌Ⅲ期 (漿液性腺癌)	S 状結腸癌Ⅱ期 (腺癌)	0 月	2 年 9 月 NED
11	56	乳癌Ⅰ期 (硬癌)	子宮体癌Ⅰ a 期 (腺癌 G1)	11年 7 月	2 年 2 月 NED
12	40	子宮頸癌Ⅰ b 期 (扁平上皮癌)	子宮肉腫 (平滑筋肉腫)	0 月	2 年 1 月 NED
13	63	乳癌Ⅱ期 (腺癌)	子宮体癌Ⅰ b 期 (腺癌 G3)	5 年10月	1 年 6 月 AWD
14***	45	S 状結腸癌 (高分化型腺癌)	上行結腸癌 (未分化腺癌)	15年	
			子宮頸癌Ⅱ b 期 (腺癌)	3 月	1 年 DOTC
15	48	卵巣癌Ⅰ c 期 (漿液性腺癌)	肺癌 (腺癌)	1 年 4 月	6 月 NED
16	77	子宮頸癌Ⅱ b 期 (扁平上皮癌)	多発性骨髄腫	1 年 1 月	5 月 NED
17	42	卵巣癌Ⅰ c 期 (腺癌)	乳癌 (腺様嚢胞癌)	2 年 9 月	2 月 NED

*：婦人科初回治療時，**：最終癌診断後，***：3 重複癌の症例

NED：no evidence of disease, AWD：alive with disease, DOFC：died of first cancer,
DOSC：died of second cancer, DOTC：died of third cancer

で入院加療を行つた婦人科臓器原発の悪性腫瘍患者316例を対象とした。この内訳は子宮頸癌(0期を含む)が205例、子宮体癌33例、子宮肉腫7例、卵巣癌(中間群を含む)58例、外陰癌7例、腔癌2例、絨毛癌2例、悪性リンパ腫2例(外陰・子宮内膜各1例)であつた。これら316例のうち17例の重複癌症例が存在し、1例は3重複癌であつた(表1)。なお、17例の35癌中34癌の病理組織像を再確認したが、カルテの記録のみで組織が確認できなかったものが1例存在した(症例1の乳癌)。

研究成績

重複癌のうち、子宮頸癌を含むものは9例で子

宮頸癌症例中の頻度は4.4%、子宮体癌を含むものは5例でその頻度は15.2%、子宮肉腫を含むものは1例で14.3%、卵巣癌を含むものは5例で8.6%であり、外陰癌・腔癌・絨毛癌を含む重複癌はなかつた(表2)。また婦人科臓器原発の悪性腫瘍全体における重複癌の頻度は5.4%であつた。

2 重複癌のうち子宮頸癌と合併していた悪性腫瘍は、子宮肉腫・卵巣癌・乳癌・直腸癌・肝臓癌・膵臓癌(グルカゴノーマ)・悪性リンパ腫・多発性骨髄腫各1例であつた。3 重複癌の1例はS状結腸癌、上行結腸癌の既往がある子宮頸部腺癌であつた。子宮体癌と合併していた悪性腫瘍は、卵巣

表2 当科における重複癌の部位

婦人科悪性腫瘍 重複部位	子宮頸癌	子宮体癌	子宮肉腫	卵巣癌
子宮頸癌			1*	1**
子宮体癌				1***
子宮肉腫	1*			
卵巣癌	1**	1***		
乳癌	1	2		1
肺癌				1
結腸癌	1****	1		1
直腸癌	1	1		
肝臓癌	1			
膵臓癌	1			
悪性リンパ腫	1			
多発性骨髄腫	1			
計	9	5	1	5

*, **, ***: それぞれ同一症例, ****: 3重複癌症例

癌1例, 乳癌2例, 大腸癌2例であつた。卵巣癌と合併していたものは, 子宮頸癌・子宮体癌・乳癌・肺癌・大腸癌各1例であつた。また, 婦人科癌全体では大腸癌(直腸癌を含む)が5例と最も多く, ついで乳癌が4例で, 婦人科領域内での重複癌は3例であつた。

第1癌の初発年齢は30歳から77歳で平均53.9歳であつた。また, 婦人科腫瘍の初回治療開始時の年齢は40歳から90歳で, 平均58.7歳であつた。

2重複癌の16例では, 第1癌の診断から第2癌の診断までの期間が1年未満のものは7例(43.8%)であり, このうち5例は同時に診断された。また1年以上10年未満の間隔が5例, さらに10年以上のものが4例(25.0%)で最長は17年11カ月であつた。3重複癌の症例は, 第1癌と第2癌の間隔は15年, 第2癌と第3癌の間隔は3カ月で, 病理組織診断はすべて腺癌であつたが, それぞれの組織像は異なつていた。

放射線照射部位の発癌が1例(症例9)みられた。この子宮頸癌症例は, 放射線療法前には直腸ポリープの診断であつたが, 治療直後に直腸癌が検出され重複癌となつた。潜伏期間が短いため放射線による誘発癌の可能性は低く, 治療前に発見できなかったものと考えられた。

考 案

重複癌の存在についてはじめて記載したのは

Billroth et al. (1889)¹⁷⁾と言われておりまれな疾患と考えられていたが, 1932年 Warren et al.²⁷⁾が1,078例の悪性腫瘍患者の剖検から40例(3.7%)の重複癌を見出して以来多数の報告がみられる²⁴⁾²⁸⁾。また最近では重複癌の頻度の増加を指摘するものも少なくない¹¹⁾²²⁾。Moertel et al.²²⁾は手術または剖検で, 37,580例の悪性腫瘍患者から1,909例(5.1%)を重複癌と診断し, Mayo Clinicにおける重複癌の発生が20年間に2.5倍に増加していることを示した。本邦においても, 1958年から1982年までの日本病理剖検輯報¹¹⁾の統計によると, 重複癌は最初の5年間の1.03%から最後の5年間の5.77%へと実に5.6倍に増加しており決してまれなものではなくなつてきている。

しかし, この重複癌の報告は対象が登録患者, 治療患者, 剖検例等さまざまであるために単純には頻度を比較できない。Moertel et al.²²⁾は手術患者36,547例中に重複癌1,674例(4.6%), 剖検2,902例中に重複癌309例(10.6%)とかなりの差を認めており当然のことながら対象が異なるものは同等に評価することはできないと述べている。

婦人科領域での重複癌の報告も多数みられる。Bailar¹⁶⁾は登録患者を対象として子宮頸癌3,008例中91例(3.0%), 子宮体癌2,358例中108例(4.6%)に重複癌を認め, Buchler¹⁸⁾は治療患者を対象として子宮頸癌872例中78例(8.9%), 子宮体癌764例中59例(7.7%), 卵巣癌664例中62例(9.3%)が重複癌であつたと報告している。剖検例を対象としたものでは, 森川ら¹⁰⁾が日本病理剖検輯報¹¹⁾から引用して, 子宮頸癌の9.1%, 子宮体癌の8.9%, 卵巣癌の5.9%に重複癌がみられたと報告している。その他多数の報告があるが²⁰⁾²⁵⁾, 表3に本邦における治療患者を対象にした報告を列記した。一般に子宮頸癌が重複癌を合併する頻度は低く, 子宮体癌では高いと言われているがほとんどの報告でその傾向が認められる。われわれの得た結果も同様の傾向を示したが, 子宮頸癌・子宮体癌・卵巣癌すべてにおいて他の報告よりやや高率で, とくに子宮体癌では15.2%という高値を示した。

重複癌の診断に関しては, 1932年 Warren et

表3 本邦における婦人科悪性腫瘍の重複癌の頻度（治療患者）

報告者	年度	子宮頸癌	子宮体癌	卵 巢 癌	婦人科悪性腫瘍
増 淵 ⁷⁾	1970	5,386(1.8%)	260(10.0%)		
蔵 本 ⁵⁾	1982	481(2.3%)	52(7.7%)	95(3.2%)	637(2.7%)
鎌 田 ²⁾	1983	381(3.4%)	57(3.5%)	63(1.6%)	510(2.9%)
水 内 ⁹⁾	1984		129(10.0%)		
Sato ²³⁾	1986	250(3.6%)	28(10.7%)	83(8.4%)	416(4.6%)
山 根 ¹⁴⁾	1987	402(3.5%)	56(12.5%)	139(5.0%)	622(4.3%)
嶋 本 ¹²⁾	1988	573(1.0%)	69(2.9%)	66(3.0%)	761(1.1%)
倉 野 ⁶⁾	1989	1,645(3.1%)	139(5.8%)	108(6.5%)	1,945(3.5%)
須 川 ¹³⁾	1989	1,331(2.8%)	118(3.4%)	196(8.2%)	
自験例	1989	205(4.4%)	33(15.2%)	58(8.6%)	316(5.4%)
計		10,654(2.3%)	941(7.9%)	808(5.8%)	5,207(3.3%)

()内は重複癌の頻度

al.²⁷⁾が(1)各腫瘍は一定の悪性像を呈すること、(2)各腫瘍は互いに離れた部位を占めること、(3)一方が他方の転移ではないこと、という基準を示し広く用いられている。しかし、この基準は同一器官内でも部位が離れていれば重複癌と診断してよいかどうか、同一部位に同一の組織型の悪性腫瘍が発生した場合どの程度期間が離れていれば再発ではなく重複癌と診断してよいのか、また同一の組織の悪性腫瘍が複数の器官に存在する症例では重複癌とするか転移と診断するか困難な場合も少なくない等の問題を含んでいる。ほとんどの報告では各悪性腫瘍の組織標本を再確認していないが、今回の報告では1例を除きすべての標本を再検し、Warren et al.の基準に忠実に従って再発あるいは転移の可能性のあるものは除外して検討した。また近年、悪性腫瘍に対して種々の放射線療法や化学療法が施行されているが、これらによる誘発癌¹⁵⁾²⁶⁾と通常のリピート癌を同等に扱ってよいのかも統一された見解がないようである。これらの問題点を解決したうえで、各々の悪性腫瘍の発生頻度も考慮にいれないと厳密な頻度の高低は結論できないと考えられる。

次に重複癌の組合せについてであるが、諸外国と本邦とでは個々の悪性腫瘍の発生率が異なるため、重複部位の検索に関して国内と国外の文献を同等に扱うことはできない。また先に述べた理由により対象が異なるものも同等に評価することができない。そこで婦人科悪性腫瘍の治療患者を対

象とした国内の8文献^{2)5)7)9)12)~14)23)}と自験例を総合し、重複部位を検索した。その結果、子宮頸癌9,009例のうち重複癌は194例(2.2%)で、最も多い重複部位は乳房および胃で49例(25.3%)、ついで大腸14例(7.2%)、卵巣13例(6.7%)、子宮内膜12例(6.2%)であつた(表4)。同様に子宮体癌802例のうち重複癌は66例(8.2%)で、乳房20例(30.3%)、子宮頸部13例(19.7%)、卵巣7例(10.6%)、大腸6例(9.1%)であつた(表5)。卵巣癌700例のうち重複癌は40例(5.7%)で、子宮頸部10例(25.0%)、乳房9例(22.5%)、大腸8例(20.0%)、子宮内膜5例(12.5%)であつた

表4 子宮頸癌を含む重複癌194例の主な重複部位

重複部位	症例数 (%)
乳 房	49(25.3)
胃	49(25.3)
大 腸	14(7.2)
卵 巢	13(6.7)
子宮内膜	12(6.2)
肺	11(5.7)
外 陰	11(5.7)

表5 子宮体癌を含む重複癌66例の主な重複部位

重複部位	症例数 (%)
乳 房	20(30.3)
子宮頸部	13(19.7)
卵 巢	7(10.6)
大 腸	6(9.1)
胃	3(4.5)

表 6 卵巣癌を含む重複癌40例の主な重複部位

重複部位	症例数 (%)
子宮頸部	10(25.0)
乳 房	9(22.5)
大 腸	8(20.0)
子宮内膜	5(12.5)
胃	4(10.0)

(表 6)。さらに婦人科悪性腫瘍の患者全体を対象とした報告²⁾⁵⁾⁶⁾¹²⁾¹⁴⁾²³⁾を集めると、5,207例のうち172例(3.3%)の重複癌が見出されていた。このうち最も多かつた重複部位は乳房で、婦人科臓器・胃・大腸と続いていた。このように婦人科悪性腫瘍との重複癌は内分泌学的に関連した臓器からの発生が多く、筆者らが経験した17例のなかでも7例を占めていた。これは乳癌や女性性器癌がestrogenの持続的刺激・肥満・ピルの服用経験などと深く関わっていることが原因と思われる⁸⁾¹⁹⁾²¹⁾²⁹⁾。

今回の検討のなかでまれな症例に関して簡単に述べる。症例7の子宮頸癌と膵臓グルカゴノーマの同時重複例については後者がきわめてまれなため発生頻度から考えておそらく最初の症例報告で、これについてはすでに柏村ら³⁾が報告した。また症例12の子宮頸癌と子宮の平滑筋肉腫との合併もまれで小出ら⁴⁾の報告について本邦で5例目になる。症例14は3重複癌の症例で頻度は約0.35%ときわめてまれとされている¹⁾。この症例は他院で昭和47年にS状結腸癌(高分化型腺癌)、昭和62年10月に上行結腸癌(未分化腺癌)の治療を受け、当科で昭和63年1月に子宮頸癌(内頸部型腺癌)と診断され、各々の組織像の違いおよび臨床所見から3重複癌と診断された。

当科では患者が入院した時点で詳細な病歴を聴取しているが、上記の3重複癌の症例も既往歴を聴取した際は昭和47年大腸ポリープ、昭和62年10月イレウスと説明されていた。主治医が前医に連絡をとつたところ癌であつたことが判明し、病理組織標本を取り寄せ重複癌であることを確認した。また婦人科悪性腫瘍症例のほぼ全例に消化管の検索を行っており、症例8および10はこれらの

ルーチンの検査によつて発見された重複癌である。このような基本的なことが実際の臨床では徹底されにくく、見逃されている重複癌症例も少なくないと考えられる。筆者らの結果は国内の諸報告に比してとくに子宮体癌において重複癌の頻度が高率であつたが、詳細な病歴聴取・全身の検索を徹底していることが原因と考えられた。

今回の報告では観察の期間も短く、少数例のため詳細な分析は難しかつたが、重複癌が増加している現在、重複癌のHigh Risk Groupの選別およびその取り扱い等について今後新たな検討を重ねていきたいと考えている。

本論文の要旨は第26回日本癌治療学会総会で発表した。

文 献

1. 出口久次, 小沢哲郎, 宮島良征, 村国 均, 肥後平一郎, 継 行男, 大村 剛, 秋間道夫: 三重複癌の1症例と本邦文献の考察. 日臨外会誌, 43: 272, 1982.
2. 鎌田裕之, 小出保爾, 宮川 昇, 村上 章, 小尾俊一, 樋口正臣, 林 雅敏, 尾崎喜一, 植田国昭: 当科で経験した重複癌15例についての検討. 癌の臨床, 29: 321, 1983.
3. 柏村正道, 馬場伸二, 平野隆博, 空山高宏, 高島正樹, 安部哲哉, 佐藤 等: 子宮頸癌と膵臓グルカゴノーマの重複癌の稀有な1例. 産と婦, 54: 2229, 1987.
4. 小出保爾, 植田国昭, 望月孝規, 久保田芳郎: 子宮頸癌と子宮体部平滑筋肉腫が重複した稀有なる1例. 産と婦, 49: 1224, 1982.
5. 蔵本博行, 上坊敏子: 女性性器癌と重複癌. 産婦の実際, 31: 443, 1982.
6. 倉野彰比古, 前田聖子, 神尊敏彦, 牛嶋春生, 嶋本富博, 東原潤一郎, 自見昭司: 婦人科悪性腫瘍における重複癌に関する臨床的検討. 日癌治誌, 24: 2095, 1989.
7. 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. 癌の臨床, 16: 982, 1970.
8. 水野正彦, 堤 治: 重複癌—その診断と治療, 婦人科領域と他臓器. 最新医学, 40: 1691, 1985.
9. 水内英充, 田村 元, 塚原国比古, 津村典利, 工藤隆一, 橋本正淑: 子宮体癌を含む重複癌について. 産婦の実際, 33: 1241, 1984.
10. 森川真一, 岩崎秀昭, 岩沢博司, 高見沢裕吉: 婦人科領域における重複癌について. 産と婦, 53: 218, 1986.
11. 日本病理剖検輯報: 第1輯~第25輯(1959-1984), 日本病理学会編, 杏林書院, 東京.
12. 嶋本富博, 立山浩道: 当科における multiple pri-

- mary cancer の経験, 日産婦誌, 40: 936, 1988.
13. 須川 信, 梅咲直彦, 津田浩史, 金岡 靖, 山本彰, 川端政實, 山本久美夫, 石河 修, 山片重房, 日高敦夫: わが教室における重複癌 52 例の検討. 産婦進歩, 41: 769, 1989.
 14. 山根慶子, 森本隆雄, 塚本克美, 花田芳郎, 山下元, 奥村次郎, 村上 旭: 当科における重複癌 27 例の検討. 京二赤医誌, 8: 259, 1987.
 15. 吉沢康雄, 草間朋子: 放射線誘発癌症例報告の調査による最低線量の検索. 日医放会誌, 35: 900, 1975.
 16. Bailer, J.C.: The incidence of independent tumors among uterine cancer patients. Cancer, 16: 842, 1963.
 17. Billroth, T. and von Winiwarter, A.: Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie in 51 Vorlesungen; ein Handbuch für Studierende und Aerzte. Verlag von Georg Reimer, Berlin, 1889.
 18. Buchler, D.A.: Multiple primaries and gynecologic malignancies. Am. J. Obstet. Gynecol., 123: 376, 1975.
 19. Doberneck, R.C. and Garcia, J.E.: Primary breast cancer in patients with previous endometrial or ovarian cancer. J. Surg. Oncol., 37: 100, 1988.
 20. Macmahon, B. and Austin, J.H.: Association of carcinomas of the breast and corpus uteri. Cancer, 23: 275, 1969.
 21. Mishell, D.R.: Medical progress—Contraception. N. Engl. J. Med., 320: 777, 1989.
 22. Moertel, C.G., Dockerty, M.B. and Baggenstoss, A.H.: Multiple primary malignant neoplasms. Cancer, 14: 221, 1961.
 23. Sato, Y., Sasaki, J., Eguchi, M., Yamamoto, Y. and Obata, T.: Incidence of multiple primary cancer associated with female genital organs (1). J. Kyoto City Hosp., 6: 104, 1986.
 24. Schreiner, B.F. and Wehr, W.H.: Multiple primary cancer as observed at the state institute for the study of malignant disease. Am. J. Cancer, 20: 418, 1934.
 25. Schwartz, Z., Ohel, G., Birkenfeld, A., Anteby, S.O. and Schenker, J.G.: Second primary malignancy in endometrial carcinoma patients. Gynecol. Oncol., 22: 40, 1985.
 26. Sekine, I., Kawase, Y., Ooi, J., Matsumoto, K., Shinkai, K., Honda, M., Iseki, M., Shimizu, K., Kishikawa, M., Nishimori, I. and Okumura, Y.: Development of malignant tumors following irradiation for preexisting tumors. J. Radiat. Res., 27: 151, 1986.
 27. Warren, S. and Gates, O.: Multiple primary malignant tumors, A survey of the literature and a statistical study. Am. J. Cancer, 16: 1358, 1932.
 28. Watson, T.A.: Incidence of multiple cancer. Cancer, 6: 365, 1953.
 29. Whitehead, M.I. and Fraser, D.: Controversies concerning the safety of estrogen replacement therapy. Am. J. Obstet. Gynecol., 156: 1313, 1987.

(No. 6758 平2・2・6受付)