

原 著

子宮体癌における重複癌

新潟県立がんセンター新潟病院産婦人科

笹川 基 田村 希 塚田 清二
 本間 滋 高橋 威

Multiple Primary Cancer Associated with Endometrial Cancer

Motoi SASAGAWA, Nozomi TAMURA, Seiji TSUKADA,
 Shigeru HONMA and Takeshi TAKAHASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata Cancer Center Hospital, Niigata

概要 目的：子宮体癌における重複癌発生頻度の解析を目的とした。

方法：1982年から1998年までに当科で治療した子宮体癌282例を対象とし、診療録の記載から、重複癌の頻度、重複癌と子宮体癌の予後因子との関連性、重複癌における家族歴などを検討した。

成績：①282例中、重複癌は41例(14.5%)であり、二重癌34例、三重癌6例、四重癌1例であった。重複癌頻度の年代別推移をみると、82年～87年10.8%、88年～93年10.6%、94年～98年22.1%であり、近年増加が認められた($p < 0.05$)。②41例(49癌)の内訳は、乳癌17例、卵巣癌8例、結腸癌8例、胃癌5例、子宮頸癌3例、白血病2例、肺癌2例、その他4例で、乳癌が近年有意に増加していた($p < 0.001$)。また、卵巣癌についても増加の傾向がみられた。③重複癌の発症時期は、体癌前20癌、同時16癌、体癌後13癌であった。乳癌は体癌前の発症が多く、卵巣癌はすべて同時性発症であった。④重複した癌腫ごとに子宮体癌の予後関連因子を解析し、非重複癌症例と比較検討したが、有意な傾向は認められなかった。⑤2親等以内の家族歴に癌がある症例は、重複癌41例中28例(68.3%)、非重複癌241例中92例(38.2%)で、両群間に有意差が認められた($p < 0.001$)。乳癌では76.5%、結腸癌では75.0%の症例で家族歴に癌があり、非重複癌症例より有意に多かった。

結論：子宮体癌における重複癌、とりわけ乳癌と卵巣癌は近年増加しており、こうした癌発生を念頭に おいた子宮体癌の臨床的取り扱いが重要と思われた。また、重複癌症例では非重複癌症例に比べ、2親等以内の家族歴に癌のある症例が多く、遺伝的背景が存在することが示唆された。

Abstract Objective: This clinical study was intended to estimate the incidence of multiple primary cancer associated with endometrial cancer.

Methods: The medical records of 282 patients with endometrial cancer who were treated at Niigata Cancer Center Hospital between 1982 and 1998 were reviewed.

Results: ①Forty-one cases (14.5%) of multiple primary cancer were identified, consisting of 34 double cancer, 6 triple cancer and 1 quadruple cancer. The incidence has been increasing recently ($p < 0.05$). ②Breast cancer was the most frequent (17 cases), followed by ovarian cancer (8 cases), colorectal cancer (8 cases), gastric cancer (5 cases), cervical cancer (3 cases), leukemia (2 cases), lung cancer (2 cases), and others (4 cases). ③Sixteen cancers were synchronous and 33 cancers were metachronous. Most breast cancers preceded endometrial cancer and all ovarian cancers were detected at surgery for endometrial cancer. ④The prognosis of endometrial cancer was not influenced by the associated cancer. ⑤A family history of cancer within second degree relatives was found in 28 of 41 cases (68.3%) of multiple primary cancer and in 92 of 241 non-multiple cases (38.2%), which was statistically significant, particularly in case of breast cancer and colorectal cancer.

Conclusions: The incidence of multiple primary cancer associated with endometrial cancer has been in-

creasing recently, which suggests that the occurrence of another cancer must be kept in mind in the follow-up examination. High incidence of a family history of cancer in cases of multiple primary cancer may indicate a hereditary background.

Key words : Endometrial cancer · Multiple primary cancer · Family history

はじめに

近年、子宮体癌の増加がみられるが、子宮体癌に他臓器癌が同時性又は異時性に発生することがある。我々は、子宮体癌における重複癌の発生頻度、重複癌と子宮体癌の予後因子との関連性、重複癌における家族歴などにつき検討し、考察を加えた。

研究対象と方法

1982年1月から1998年12月までに当科で治療した子宮体癌282例を研究対象とし、診療録の記載から、以下の項目につき検討を加えた。

1. 重複癌の頻度と年代別推移

既往歴、ならびに子宮体癌治療後の診療録などから、子宮体癌における重複癌の頻度とその年代別推移を解析した。

2. 重複癌の内訳

重複発生した癌の内訳と年代別推移を検討した。

3. 重複癌の発症時期について

重複癌の発症時期が同時性か異時性かについて解析した。

子宮体癌の発症前後1年以内に重複癌が発症した場合を同時性発症とした¹⁾。

4. 子宮体癌の予後関連因子について

子宮体癌における予後関連因子と考えられている²⁾臨床進行期、分化度、子宮筋層浸潤の深さ(筋

層浸潤が1/3以下の場合 α 、1/3から2/3の場合 β 、2/3を越える場合 γ 、子宮外膜を越える浸潤がみられる場合 δ とする)、リンパ節転移の有無について、重複癌症例と非重複癌症例とに分けて解析した。

5. 重複癌における家族歴

2親等以内の家族歴に癌が存在するかについて、初診時に患者に記載してもらう問診表、ならびに医師・看護婦による入院時の問診記録をもとに検討した。

成 績

1. 重複癌の頻度と年代別推移

当科で治療した子宮体癌282例中、重複癌は41例(14.5%)でみられた。二重癌が34例(12.1%)、三重癌が6例(2.1%)、四重癌が1例(0.4%)であった。

観察期間を3期に分け、重複癌の発生頻度を年代別に検討すると、1982年～1987年93例中10例(10.8%)、1988年～1993年94例中10例(10.6%)、1994年～1998年95例中21例(22.1%)であり、近年増加が認められた(χ^2 検定, $p < 0.05$)。

2. 重複癌の内訳

子宮体癌でみられた重複癌41例(49癌)の内訳と年代別推移をTable 1に示した。

乳癌(17例)、卵巣癌(8例)、結腸癌(8例)、胃癌(5例)、子宮頸癌(3例)、白血病(2例)、肺癌(2例)

Table 1 Multiple cancer associated with endometrial cancer

	Endometrial cancer	Breast cancer	Ovarian cancer	Colon cancer	Gastric cancer	Cervical cancer	Lung cancer	Leukemia	Others
1982—1987	93	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	2 (2.2%)	0	1 (1.1%)	0	4 (4.3%)
1988—1993	94	3 (3.2%)	2 (2.1%)	4 (4.3%)	0	2 (2.1%)	0	1 (1.1%)	0
1994—1998	95	13 (13.7%)	5 (5.3%)	2 (2.1%)	3 (3.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0
total	282	17 (6.0%)	8 (2.8%)	8 (2.8%)	5 (1.8%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)

Table 2 Association of other tumors with endometrial cancer

	Prior	Concomitant	Subsequent
Breast cancer	14	2	1
Ovarian cancer	0	8	0
Colon cancer	3	1	4
Gastric cancer	1	2	2
Cervical cancer	1	2	0
Lung cancer	1	1	0
Leukemia	0	0	2
Others	0	0	4
Total	20	16	13

の順に多く、食道癌、肝癌、膵癌、腎癌が各1例であった。

年代別推移を癌腫ごとにみると、乳癌が有意に増加していた(χ^2 検定, $p < 0.001$)。また、推計学的有意差はないが、卵巣癌も近年増加の傾向にある。他癌の発生頻度はほぼ一定であると思われた。

乳癌との重複癌17例中、タモキシフェン服用歴のある症例は6例であった。

卵巣癌との重複癌8例において子宮体癌の組織型はすべて類内膜腺癌であったが、卵巣癌の組織型が類内膜腺癌であった症例は6例であり、すべての症例で子宮体癌と卵巣癌の分化度が一致していた。その他、漿液性腺癌の症例が1例、明細胞腺癌の症例が1例であった。

3. 重複癌の発症時期について

子宮体癌における重複癌41例(49癌)の発症時期を、子宮体癌前、同時、子宮体癌後に分け検討した(Table 2)。

全体として、同時性発症が16癌、異時性発症が33癌であった。異時性発症のうち、子宮体癌前が20癌、子宮体癌後が13癌であった。

これを癌腫ごとにみると、乳癌では子宮体癌前の発症が圧倒的に多かった。一方、卵巣癌8例はすべて同時性発症であった。結腸癌、胃癌、子宮頸癌、肺癌などに特別の傾向は認められなかった。

白血病2例はともに子宮体癌後に発症しており、3年後、ならびに5年後に急性骨髄性白血病の発症がみられた。2例中1例では手術療法だけで化学療法は行っておらず、もう1例にはCP療法

Table 3 Multiple cancer and the prognostic factors

	Non-multiple	Multiple
Clinical stage		
Stage 0	1	0
Stage 1	246	33
Stage 2	20	2
Stage 3	47	9
Stage 4	7	1
Grade		
Grade 1	142	24
Grade 2	72	14
Grade 3	27	7
Myometrial invasion		
α	150	32
β	49	7
γ	37	4
δ	5	2
Lymph node metastasis		
Negative	214	41
Positive	27	4

(CPA, CDDP)およびEJ療法(NK171, CBDCA)を施行している。抗癌剤や放射線治療後に発生する治療関連白血病では、染色体に転座、欠失などの異常が、また11q23(MLL/ALL1)遺伝子のrearrangementなどが認められる。本症例に行った染色体検査と遺伝子解析ではこうした所見はみられず、de novoに発生した白血病と考えられた。

4. 子宮体癌の予後関連因子について

非重複癌症例と重複癌症例とに分け、臨床進行期、分化度、筋層浸潤の深さ、リンパ節転移の有無に関して比較検討したが、両群間で有意な差は認められなかった(Table 3)。

また、重複した癌腫ごとに予後関連因子を解析し、非重複癌症例と比較検討したが、有意差はなかった。

5. 重複癌における家族歴

2親等以内の家族歴に癌があるかについて、重複癌症例41例と非重複癌症例241例とで比較検討した。

家族歴に癌のみられる症例は重複癌41例中28例(68.3%)、非重複癌241例中92例(38.2%)であり、両群間に有意差(χ^2 検定, $p < 0.001$)が認められた。

二重癌では36例中22例(61.1%)、三重癌では6例中5例(83.3%)、四重癌では1例中1例(100%)で家族歴に癌が認められた。

癌腫別にみると家族歴に癌があるのは、乳癌17例中13例(76.5%)、卵巣癌8例中5例(62.5%)、結腸癌8例中6例(75.0%)、胃癌5例中4例(80.0%)、子宮頸癌3例中1例(33.3%)、肺癌2例中2例(100%)、白血病2例中2例(100%)、その他4例中2例(50.0%)であり、乳癌(χ^2 検定, $p < 0.005$)、結腸癌(χ^2 検定, $p < 0.05$)において非重複癌との間に有意差が認められた。

考 察

子宮体癌における重複癌の頻度について、岡島と鈴木³⁾は12.9%、岡本ら⁴⁾は11.2%、市川ら⁵⁾は11.9%と報告している。子宮体癌での重複癌は、胃癌、結腸癌、乳癌などに比べ多いとされている⁴⁾。今回の検討では14.5%であり、諸家の報告よりやや高かったが、乳癌ならびに卵巣癌との重複癌症例が増加しているためと思われる。

近年、重複癌の頻度が増加している背景として、各種悪性腫瘍における治療法の進歩により治療例、長期延命例が増加していること、化学療法や放射線療法に起因する二次性癌の増加、治療に伴う免疫能の低下などが考えられている⁶⁾が、乳癌、卵巣癌などの罹患率の上昇も一因であろう。

重複癌の内訳では、どの報告でも乳癌が最も多く、続いて卵巣癌、胃癌、結腸癌、子宮頸癌などの重複発生が多いとされている²⁾⁴⁾⁵⁾。我々の成績でも乳癌が最も多く、41症例中17例にみられた。17例中6例にタモキシフェンの服用歴があり、タモキシフェンは子宮体癌発生の重要な因子と考えられるが、乳癌患者ではタモキシフェンを服用していなくとも、子宮体癌発生のリスクが高いとされている⁵⁾。乳癌の重複癌として対側乳癌が最も多いが、子宮体癌、卵巣癌、甲状腺癌、子宮頸癌、胃癌なども重要である^{7)~9)}。

乳癌の発症時期は体癌前が17例中14例と圧倒的に多かった。乳癌好発年齢が子宮体癌好発年齢より低いことなどが関係しているものと思われる。霞ら⁷⁾も乳癌と子宮体癌との重複癌では、子宮体癌が乳癌後に発症することが多いと報告している。

今回の検討では子宮体癌後の乳癌発症は少なかったが、子宮体癌後の観察期間がまだ短い症例が多いことを考慮する必要がある。子宮体癌後、乳癌発生のリスクが高いことを指摘する報告も多い^{10)~12)}。とりわけ、危険因子とされている未産婦、肥満、高齢などがみられる症例¹¹⁾¹²⁾では、子宮体癌治療後、乳癌検診を積極的に行うことが重要と考えられる。

卵巣癌は8例にみられたが、すべて同時性発症であり、子宮体癌手術の際に発見されている。Annegers and Malkasian¹¹⁾も子宮体癌と卵巣癌の重複癌では同時性発症が多いと報告している。子宮体癌で摘出した卵巣は顕微鏡的に十分に観察を行うことが重要である。

卵巣癌の組織型は6例が類内膜腺癌であり、すべての症例で子宮体癌と卵巣癌の分化度が一致していた。子宮体癌と卵巣癌が同時にみられる場合、とりわけ両者の組織型が同じ場合には、転移癌か重複癌かが問題となる。今回の症例には古い症例も多く含まれクローン解析などは困難なため、摘出物の肉眼的所見、病理組織学的所見などから、重複癌かどうかの判断を下した。

同じ組織型、同じ分化度の癌の同時性発症は、子宮体癌と卵巣癌の発症に関して共通の病因が存在することを示唆するであろう。

乳癌、卵巣癌に次いで、結腸癌、胃癌が多かった。ともに検診が有効な癌であり、子宮体癌術後、こうした癌の検診も重要であろう。

子宮体癌の一部は高エストロゲン状態を背景に発生するが、こうした症例は比較的前後良好なことが知られている²⁾。乳癌でも高エストロゲン状態は発癌の一因とされており¹³⁾、乳癌と子宮体癌との重複癌では、背景として高エストロゲン状態の存在が、またその予後は良好なことが推察される。

各重複癌ごとの予後の解析は、重複した癌の予後因子に左右され評価が難しいため、重複癌の有無ごとに子宮体癌の予後関連因子を比較検討した。

癌腫ごとに子宮体癌の予後関連因子を解析し非重複癌症例と比較検討したが、症例数全体が少な

いこともあり、有意差は認められなかった。

子宮体癌の重複癌における遺伝的背景を探るため、癌の家族歴を検討した。

非重複癌症例に比べ、重複癌症例、とりわけ乳癌や結腸癌との重複癌症例で高率に癌の家族歴が認められ、遺伝的背景の存在が示唆された。Re et al.¹⁴⁾も子宮体癌と乳癌の重複癌154例中79例、子宮体癌と結腸癌の重複癌49例中27例の家族歴に癌が認められたと報告しており、今回の成績と一致する結果となった。

家族内発生を実証するには遺伝子解析が必要だが、臨床データから重複癌と癌の家族内発生との関連性が示唆された。

文 献

1. 日本癌治療学会. IV. 用語集. 日本癌治療学会癌規約総論 東京: 金原出版, 1991; 60—70
2. DiSaia PJ, Creasman WT. Adenocarcinoma of the Uterus. In: Clinical Gynecologic Oncology. St. Louis: Mosby, 1997; 134—167
3. 岡島弘幸, 鈴木忠雄. 子宮体癌予後不良例の検討. 産と婦 1987; 54: 1659—1664
4. 岡本直幸, 森尾真介, 鈴木忠雄. 重複癌発生の相対危険. 癌の臨床 1989; 35: 348—354
5. 市川喜仁, 西田正人, 宮崎有希, 佐藤豊実, 沖明典, 西出 健, 河野圭子, 角田 肇, 久保武士. 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. 日産婦誌 1996; 48: 835—840
6. Boice JW, Storm HH, Curtis RE, Jensen OM, Kleinerman RA, Jensen HS, Flannery JT, Fraumeni JF. Introduction to the study of multiple primary cancers. Natl Cancer Inst Monogr 1985; 68: 3—9
7. 霞富士雄, 柳野正人, 渡辺 進, 堀 雅晴, 深見敦夫, 久野敬二郎, 梶谷 鑑. 乳癌の重複癌・癌治療による二次癌. 日癌治 1984; 19: 858—859
8. 三浦重人. 乳癌における術後補助化学療法と二次発癌の関連性について. 癌と化学療法 1986; 13: 1484—1491
9. Adami HO, Krusemo UB, Bergkvist L, Persson I, Pettersson B. On the age-dependent association between cancer of the breast and of the endometrium. A nationwide cohort study. Br J Cancer 1987; 55: 77—80
10. 三浦重人. 乳癌術後の重複癌. 癌の臨床 1984; 30: 1578—1586
11. Annegers JF, Malkasian GD. Patterns of other neoplasia in patients with endometrial carcinoma. Cancer 1981; 48: 856—859
12. MacMahon B, Austin JH. Association of carcinomas of the breast and corpus uteri. Cancer 1969; 23: 275—280
13. DiSaia PJ, Creasman WT. Breast Diseases. In: Clinical Gynecologic Oncology. St. Louis: Mosby, 1997; 382—428
14. Re A, Taylor TH, DiSaia PJ, Culver HA. Risk for breast and colorectal cancers subsequent to cancer of the endometrium in a population-based case series. Gynecol Oncol 1997; 66: 255—257 (No. 8087 平11・10・29受付, 平12・1・17採用)