

肺癌を含む重複癌症例の臨床的検討

Clinical Experience with Double Primary Cancer Involving
the Lung and Other Organs

小川純一・井上宏司・小出司郎策・正津 晃・近藤哲理*・塩谷寿美恵*

要旨：昭和59年6月までに東海大学で扱った他臓器癌を含む重複肺癌例は19例で、入院肺癌患者総数の6.1%に当たる。このうち10例に肺切除を行った。平均年齢は72.1才で高齢者に多く、第1癌より5年以内に第2癌が発現する例が大部分で、肺癌後発型が多かった。他臓器癌では、胃癌に次いで頭頸部癌の多いことが目立ち、喫煙との関係が示唆された。組織型は扁平上皮癌が多く、外科的切除可能例では比較的良好な生存例が得られた。

〔肺癌 25(5)：649～655, 1985〕

Key words： Double primary cancer, Lung cancer.

はじめに

診断技術の進歩により、早期に癌が発見され、根治率が高まってくると、経過観察中に転移ではなく、新しい第2の癌が他の場所にできてくる重複癌症例が増加してきた。この重複癌は、同一個体に2個以上の癌が同時性、あるいは異時性に発生するという点で、その個体に発癌因子が、どのように作用するか、また遺伝的なもので代表される宿主側の発癌因子に対する素因が、どうであるか、などの観点より興味深い問題を有している。勿論この問題に対する解答は、数少ない症例数では見出せないが、臨床的な積み重ねは必要と考え、我々が経験した他臓器癌を含む肺癌症例を検討した。

対象症例

対象は昭和59年6月までに東海大学病院で経験した、他臓器癌を含む肺癌19例である。この

うち1例は3重癌であった。19例は、臨床病理学的に肺癌との重複癌と診断されたもので、剖検により初めて確認されたものは今回の対象に含まれていない。重複癌の判定基準はWarren and Gates¹⁾の基準に従い、

- 1) 各腫瘍は一定の悪性像を有する。
- 2) 互いに離れた部位に存在する。
- 3) 一方の腫瘍が他方の転移でないこと。

とした。3項目のうち、第3番目の項目、即ち肺と他臓器の癌を重複とするか、転移とするかについては、必ずしも明確にならず、問題となることも多い。とりわけ異時性で、肺癌後発型の場合には慎重を期さねばならない。Table 1は重複癌と断定した19例を表にしたものである。組織型は生検、ならびに切除標本で確認できたものとし、同時性重複癌の症例は、病理所見を比較・検討した。異常性重複癌で、先行癌までの期間の長いものは、前医や家族の話によった。症例1から8までは、発現間隔が12ヶ月以内の同時性重複癌で、いずれも肺癌と他臓器癌の組

東海大学医学部第1外科

* 同 第2内科

Table 1. Cases of double primary cancer involving the lung

Case No.	initial cancer	second primary cancer	interval
1.	stomach(adeno)	lung(RUL,squamous)	1 month
2.	stomach(adeno)	lung(LUL,squamous)	1 month
3.	mandibula(squamous)	lung(Tr.intermedius,small)	1 month
4.	lung(RML,small)	esophagagus(squamous)	1 month
5.	esophagagus(squamous)	lung(LLL,adenô)	1 month
6.	larynx(squamous)	lung(multiple,adeno)	3 months
7.	stomach(adeno,early)	lung(LLL,squamous)	6 months
8.	maxilla(mucoepidermoid)	lung(RUL,large)	12months
9.	tongue(well diff.squamous)	lung(Tr.intermedius,undiff.squamous)	1 year 6 months
10.	maxilla(squamous)	lung(RLL,small)	1 year 9 months
11.	larynx(well diff.squamous)	lung(Tr.intermedius,undiff.squamous)	2 years 2 months
12.	lung(RLL,small)	tongue(verucous)	3 years 6 months
13.	tonsilla(lymphoma)	lung(RLL,squamous)	3 years 7 months
*14.	lung(RUL,squamous)	rectum(adeno)	3 years 7 months
15.	breast(adeno)	lung(LLL,small)	3 years 7 months
16.	bladder(transitional)	lung(RUL,squamous)	3 years 8 months
17.	stomach(adeno)	lung(LUL,squamous)	8 years 6 months
18.	larynx(squamous)	lung(multiple,large)	12years
19.	thyroid(papillary adeno)	lung(RLL,adeno,mucin.CEA productive)	15years

*third primary cancer stomach(adeno.early)
2years later

織型が異なっていたため重複癌と断定した。症例9, 11, 19は発現間隔が各々1年6ヶ月, 2年2ヶ月, 15年の異時性重複癌で, 肺癌と他臓器癌の組織型が同一であるが, 症例9, 11は舌癌, 喉頭癌の扁平上皮癌が高分化型であったのに対し, 肺癌は低分化型の扁平上皮癌で, 分化度が異なっており, また肺癌の発生部位が右中間気管支幹で, 粘膜下浸潤の発育様式をとっていたため転移ではないと判断した。症例19は, 甲状腺の乳頭状腺癌で, 肺癌が単発の腫瘤型で気管支との関係を有し, 病理所見では, 甲状腺乳頭状腺癌には稀とされるムチン産生が著明で, CEA陽性であったことより, 重複癌と考えた。症例12, 14は肺癌先発型の異時性重複癌で, 第2癌は組織型の異なる舌癌, 直腸癌であった。なお症例14は第2癌の2年後に, 直腸癌とは分化度の異なる早期胃癌を発見された3重癌である。症例13, 15, 16, 17, 18の5例は発現間隔が3年7ヶ月から12年までの異時性重複癌で, 肺癌後発型である。いずれも他臓器癌は肺癌との組織型を異にしていたため, 重複癌と断定した。以上の19症例を対象に, 以下の項目について臨床的検討を行った。

結果

1. 頻度

昭和59年6月までの入院肺癌患者総数は309例で, 重複癌症例19例はその6.1%に当たる。19例のうち, 肺切除を施行し得たものは10例で, 切除肺癌患者総数169例のうちの5.9%を占めた(Table 2)。

2. 性別

性別では男性17名, 女性2名で男性が圧倒的に多かった。肺切除を施行し得たものについても, 男性9名, 女性1名であった(Table 2)。

3. 年齢

便宜上, 治療の先行したものを第1癌とすると, 第1癌罹患時の平均年齢は68.7才で, 年齢別にみると, 50才台が2名, 60才台が7名, 70才台が9名, 80才台が1名であった。第2癌罹患時の平均年齢は72.1才で, 50才台が1名, 60才台が5名, 70才台が10名, 80才台が3名で, 第1癌, 第2癌ともに罹患年齢は高令者に多い傾向がみられた(Fig. 1)。

4. 家族歴

両親, または同胞に悪性腫瘍の既往を有するものは, 19名のうち6名32%にみられたが, 非重複癌患者に比べ特に多くはなかった。

5. タバコ歴

1日20本以上の喫煙歴を有するものは11名で, このうち7名は頭頸部の悪性腫瘍との重複であった。内訳は喉頭癌3名, 舌癌1名, 上顎癌1

Table 2. Total number of patients with lung cancer 309cases

Double primary cancer	19cases (6.1%) (triple cancer 1 case)
male	17cases
female	2cases
Resectable patients with lung cancer	169cases
Double primary cancer	10cases (5.9%) (triple cancer 1 case)
male	9cases
female	1case

Fig. 1. Age on first and second primary cancer

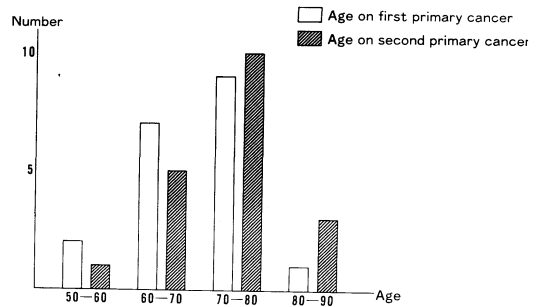
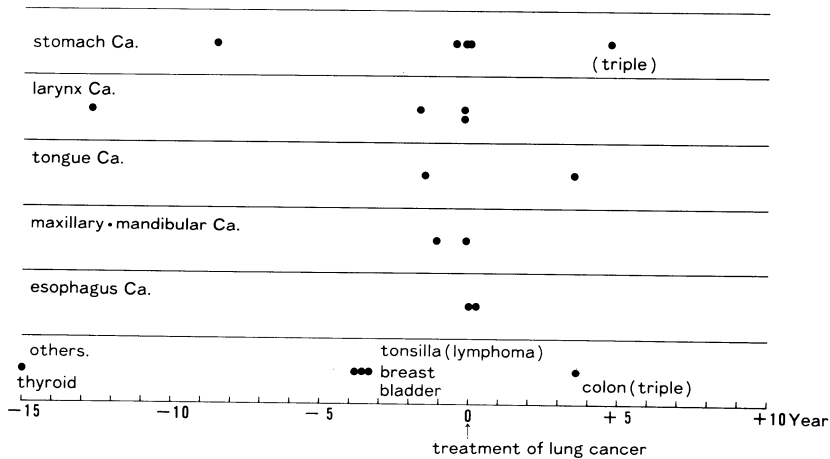


Fig. 2. Interval between first and second primary cancer



名，下顎癌1名，扁桃の悪性リンパ腫1名で，7名中5名は第2癌が肺癌の肺癌後発型であった。残りの4名は胃癌2名，膀胱癌1名，胃癌と大腸癌との3重癌1名であった。

6. 発現間隔と他臓器の組み合わせ (Fig. 2)

肺癌治療時を起算年とし，それより以前に他臓器癌が治療されたものを左側にプロットし，逆に他臓器癌が肺癌より後に治療されたものを右側にプロットすると，第1癌，第2癌の発現間隔は，1年未満が8例，1年以上2年未満が3例，2年以上5年未満が6例，5年以上10年未満1例，10年以上が2例で，1年以内を同時性重複癌，1年以上を異時性重複癌とすると，同時性は8例，異時性は11例であった。異時性のうち肺癌先発型は2例にすぎず，残り9例は

肺癌後発型であった。

臓器の組み合わせをみると，胃癌が5例で最も多く(内1名は3重癌)，次いで喉頭癌4例，舌癌2例，食道癌2例，上顎癌，下顎癌，甲状腺癌，扁桃の悪性リンパ腫，乳癌，膀胱癌，大腸癌(3重癌)の各1例であった。胃癌が最も多い組み合わせになることは，本邦における胃癌の頻度よりみて，当然と思われるが，頭頸部悪性腫瘍が，扁桃の悪性リンパ腫を含めると19例中9例と，多くを占め，8例は肺癌より以前に治療を受けていた。

7. 肺癌の組織型 (Table 3)

他臓器癌と合併する肺癌の組織型は，扁平上皮癌が10例で最も多く，次いで小細胞癌が5例，腺癌が3例，大細胞癌が2例であった。胃癌の

Table 3. Histologic type of lung cancer

	squamous	small	adeno	large
stomach	5			
larynx	1	1	1	1
tongue	1	1		
maxilla mandibula		1		1
esophagus		1	1	
others	3	1	1	
total	10	5	3	2

腺癌に対しては、全例扁平上皮癌であったが、その他の臓器癌に対しては特徴は見出されなかった。

8. 第1癌に対する治療 (Table 4)

放射線、化学療法が第2癌に対し、どのような影響を与えているかをみるために、第1癌に対して行われた治療法を調べた。第1癌に対し、手術のみが行われたものは8例、放射線療法のみが行われたものは6例、放射線+化学療法が行われたもの3例、手術+放射線療法、手術+化学療法が各1例で、手術以外に放射線、化学療法の行われたものが11例あった。放射線および化学療法の晩期効果を見るために、発現間隔1年以上の異時性重複癌11例についてみると、手術のみが4例、放射線のみが4例、手術+放射線、手術+化学療法、放射線+化学療法が各1例であった。放射線・化学療法が単独、または合併療法の形で行われた7例のうち、第1癌、第2癌の発現間隔が1年以上2年未満のものは3例、2年以上3年未満のものは3例、10年以上のものは1例であった。しかし放射線照射野内からの第2癌発現例は認められなかった。

9. 予後 (Fig. 3)

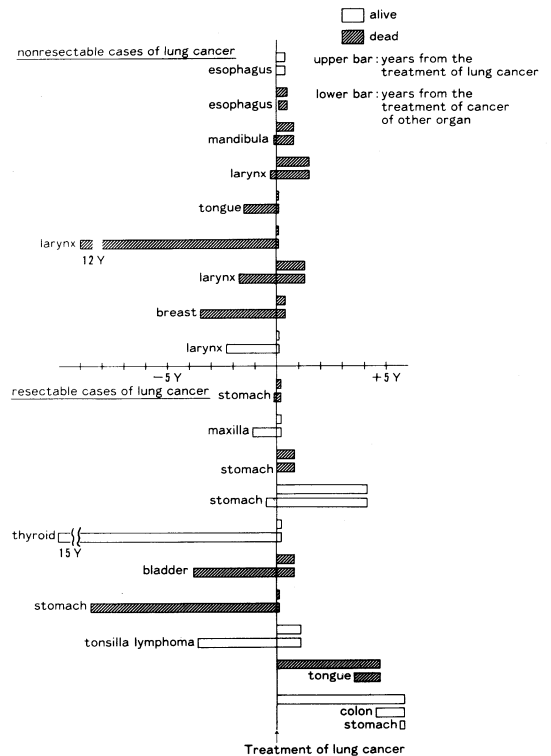
19例の予後を示したものがFig. 3である。縦線は肺癌に対して治療を行った時点を示し、上段の棒は肺癌の予後、下段の棒は他臓器癌の予後、斜線棒は死亡した症例を示す。また上から9症例は肺癌に対して切除不能であったもの、下の10症例は肺癌に対して切除可能であったものを示す。切除不能であったものは9例中7例

Table 4. Treatment of first primary cancer

Op.	Op.+R.	Op.+C.	R.	R.+C.
8 (4)	1 (1)	1 (1)	6 (4)	3 (1)

Op. : Operation
R. : Radiation
C. : Chemotherapy
() : patients of metachronous cancer

Fig. 3. Prognosis of double primary cancer



が死亡し、1年7ヶ月以上の生存はなかった。これに対し、切除可能例では、4例は肺炎、心不全等で非癌死、1例は癌死したが、残る5例は健在で、肺癌術後、5年8ヶ月、4年1ヶ月、1年2ヶ月、3ヶ月、2ヶ月を経過して現在外来観察中である。

考 察

重複癌の頻度は、年を追って増加しており、また高齢者に多いことも知られている²⁾ところ

で悪性腫瘍の診断技術の進歩，あるいは治療法の進歩により，治療成績が向上してくると，第1癌治療後，生存期間が延長して患者の高令化が進むことになり，臨床面では第2癌の発生を考慮する必要が生じてくる．しかし重複癌において，第1癌発生後の第2癌の発生率は，単発癌患者に比べて高いのか，予後は単発癌に比べ悪いのか，臓器の組み合わせに一定の傾向はあるか，癌を誘発し得る因子はあるか，等は治療法を左右する重要な指針となるものの，未だ未解決な点が多い．勿論数少ない症例では結論には至らないが，個々の症例の積み重ねは必要と考え，我々が経験した他臓器癌を含む肺癌症例を検討した．頻度よりみると，全入院肺癌患者総数の6.1%にみられ，他家に報告されている頻度に，大体一致していた^{2)~6)}しかしこのうち肺切除を施行することのできた症例は10例にすぎず，他科との連絡が重要であることを痛感した．

性別では男性に圧倒的に多く，女性に少なかったが，これは乳癌，子宮癌との重複症例が少ないことに関係していると思われる．

年令では，第1癌，第2癌罹患時ともに平均年令は70才前後で，切除肺癌単独患者が60才であったのに比べ，高令者に重複癌の多い傾向がうかがえた．家族歴では，両親，同胞に悪性腫瘍の既往を有するものは19名のうち6名にすぎず，特に多い傾向はみられなかった．

嗜好品のうちタバコについてみると，1日20本以上の喫煙歴を有するものは11名で，このうち7名は頭頸部の悪性腫瘍との重複であった．また5名は第2癌が肺癌の肺癌後発型であった．タバコと肺癌との関係についてはよく知られているが，頭頸癌についても，喫煙者に発生率が高いと報告されており⁷⁾その意味で，同一気道に対する喫煙刺激が，先ず頭頸部悪性腫瘍発生に関与し，次いで肺癌発生に何らかの影響を及ぼしている可能性も考えられる．ちなみに喉頭癌との重複癌症例では4名のうち3名までが，Brinkman Index 900以上のヘビースモーカーであった．

第1癌，第2癌の発現間隔は，5年以内に大部分が集中しており，第1癌治療後，少くとも

この期間は第2癌の発生を念頭に置いて，経過をみる必要がある．同時性，異時性の期間については，まだ一定の見解が出ていないが，一般によく用いられる1年以内を同時性，1年以上を異時性とする⁸⁾とすると，同時性は8例，異時性11例で異時性がやや多かった．また異時性のうち9例は肺癌後発型であり，転移性肺癌との鑑別に注意を要する．

臓器の組み合わせでは，胃癌との重複例が最も多く，本邦における胃癌の頻度から考えて合併率も高いのは当然であろうが，当院の集計では，次いで喉頭癌，舌癌などの頭頸部癌が多かった．これらの頭頸部癌に合併する肺癌の組織型は，扁平上皮癌2例，小細胞癌3例，大細胞癌2例，腺癌1例で，扁平上皮癌が特に多い訳ではなかったが，発生部位では，肺門型が8例中5例を占めており，前述したごとく，喫煙との関係が示唆される．

他臓器癌と合併する肺癌の組織型は，扁平上皮癌が最も多く，他家の発表と大体一致していた^{4),5),8)}

第1癌に対する治療と，第2癌発生に関する関係については，放射線の晩期効果，化学療法後の第2癌発生などが報告されて興味深い⁹⁾我々の症例では，照射組織内からの癌発生はなく，結論は得られなかった．今後症例の積み重ねが必要となろう．

予後をみると，当然外科的切除が成されたものに，比較的長期の生存が得られている．外科的切除が可能であれば，全肺癌切除例に匹敵する成績が得られると報告されており³⁾適切な早期診断をするためにも，他科との密接な連絡が重要である．

まとめ

当院で経験した他臓器癌を含む肺癌例について検討を行い，以下の結果を得た．

1. 重複癌患者は19名で，全入院肺癌患者の6.1%であった．このうち肺癌に対し，切除を行い得たものは10名であった．

2. 平均年令は第1癌罹患時68.7才，第2癌罹患時72.1才で，高令者に多かった．

3. 第1癌と第2癌の発現間隔は19例中、16例が5年未満であり、発現間隔1年以上の異時性重複癌は11例で、9例が肺癌後発型であった。

4. 他臓器癌は胃癌が最も多く、次いで、喉頭癌、舌癌、食道癌などであった。頭頸部悪性腫瘍例では喫煙との関係が示唆された。

5. 肺癌の組織型は扁平上皮癌が最も多かつ

た。

6. 予後は、肺切除を施行することのできた10例中5例に、最長5年8ヶ月から2ヶ月までの生存が得られているのに対し、切除不能例では1年7ヶ月以上の生存例はなく、9例中7例が死亡した。

文 献

- 1) Warren, S., Gates, O.: Multiple primary malignant tumors: A survey of the literature and a statistical study. *Am. J. Cancer*, 16: 1358-1414. 1932.
- 2) 日本病理学会編: 日本病理剖検輯報(1~22輯) 昭和33年~昭和55年
- 3) 末舛恵一, 佐藤茂秋: 多重がんの基礎と臨床 ライフ・サイエンス・センター, 東京, 211-223, 1983.
- 4) 大西義久, 渡辺 恒, 小林 寛: 肺癌を含む重複癌—新潟大学における22年間の統計とその病理学的検討— 癌の臨床, 29: 196-201, 1983.
- 5) 松島敏春, 原 宏紀, 矢木 晋, 他: 肺癌との重複癌に関する臨床的, 病理学的検討. 肺癌, 21: 419-425, 1981.
- 6) 森田豊彦: 一般剖検例における重複癌と肺癌を含むものの検討. 癌の臨床, 23: 1033-1041, 1977.
- 7) Stevens, M.H., Gardner, J.W., Parkins, J.L., et al.: Head and Neck Cancer. Survival and Life-style Change. *Arch. Otolaryngol.*, 109: 746-749, 1983.
- 8) 肺癌学会総会要望演題, 肺癌との重複癌 肺癌, 16: 238-243, 1976.
- 9) 末舛恵一, 佐藤茂秋: 多重がんの基礎と臨床 ライフ・サイエンス・センター, 東京, 14頁, 158頁, 1983.

(原稿受付 1984年11月21日)

Clinical Experience with Double Primary Cancer Involving the Lung and Other Organs.

*Junichi Ogawa, Hiroshi Inoue, Shirotsaku Koide, Shiaki Kawada,
Akira Shohtsu, Tetsuri Kondo* and Sumie Shioya**

First Department of Surgery, Tokai University School of Medicine

*Second Department of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine

Nineteen cases of double primary cancer involving the lung and other organs were experienced in our hospital during the past 7-year period ending in June 1984. In 10 the pulmonary lesions were resectable. The incidence rate of double primary cancer was 6.1% of all hospitalized cases of primary lung cancer.

The average age of these cases was 72 years old, being somewhat older than that of patients with lung cancer only.

The interval between the first and the second primary cancer was less than 5 years in most cases, and in metachronous cases the lung cancer usually occurred after the initial cancer in other organs.

The stomach was involved in five cases as the other site of cancer, the larynx in four cases, the tongue and the esophagus in two cases each, and in one case each in the mandibula, the maxilla, the breast, the thyroid, the colon and the tonsilla lymphoma.

Many cases of head and neck cancer were heavy smokers. This fact might suggest the possibility of the irritating effects of smoking in the respiratory tract.

In respect to the histological type of lung cancer, 10 were squamous cell carcinoma, five were small cell carcinoma, three were adenocarcinoma and two were large cell carcinoma.

Relatively good prognosis were obtained in respectable cases for lung cancer in contrast with unresectable cases of which only one case survived 19 months after treatment.