

日本病理剖検輯報 1958～97 年度症例による肺多発癌 (特に三重癌以上)の頻度,内容と原発部位の検討

森田豊彦¹

要旨 **目的** . 著者は日本病理剖検輯報 (輯報) の 1958 年度から 35 年分の二重癌を中心にした肺多発癌につき検討し, 肺癌 1997; 37: 283-294 に報告した . 今回は 1958 年度から 40 年分の肺三重癌以上を中心に, 肺に癌が多発する背景, 規則性を探った . **対象および方法** . 輯報の 40 年間の男性肺三重癌以上 41 例, 女性肺三重癌 9 例につき, 年度, 年齢, 病理組織型, 肺癌発生の肺の左右, 発生肺葉を因子に検討した . 10 年区分に I-IV 期の 4 期に分け推移を見た . 各症例の肺癌は主 (致死的), 従 (非致死的) に分け, 組織型分布と組織型の組合せを見た . **結果** . 男性三重癌以上の肺癌症例との相対頻度は漸増していたが, 肺多発癌中の割合は II-IV 期に 6% から 4% に漸減を示した . 男性三重癌以上のピークは III-IV 期にかけ 60 歳代から 70 歳代に上昇し, III + IV 期三重癌以上は同時期肺癌に比し有意に高齢だった . 男性主の肺癌には小細胞癌と大細胞癌, 従の肺癌には腺癌と扁平上皮癌が有意に多かった . 左右肺に分かれるものが男性 90%, 女性 67% あり, 他はすべて右肺のみに発生した . この男性の 90% は, 肺二重癌の 67% に比し有意差があった . 男女三重癌は 2 葉または 3 葉に分かれるものが圧倒的に多かった . **結論** . 肺三重癌以上は肺二重癌に比し相対的にも頻度が低い . 主と従肺癌の組織型分布からも小細胞癌と大細胞癌は扁平上皮癌と腺癌より致死的で悪性度が高いと考えられた . 肺発癌刺激は 1 点よりも左右肺の各肺葉に広く作用することが示唆された . (肺癌 . 2003;43:237-246)

索引用語 肺三重癌以上, 男女と年齢, 主と従肺癌, 病理組織型, 肺の左右と肺葉

Incidence, Content and Primary Sites of Multiple Lung Cancers, Especially Cases of Three or More Cancers, in the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan, From 1958 to 1997

Toyohiko Morita¹

ABSTRACT **Objective.** The author studied multiple lung cancers, especially double cancers, in the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan (the Autopsy Annual) for 35 years, from 1958 to 1992, and reported the findings in JJLC 1997; 37: 283-294. The present report studies cases of three or more lung cancers during the 40-year period of 1958 to 1997, comparing them with lung cancer and double cancer cases in the same period, and in an attempt to clarify the background and factors related to the occurrence of multiple cancers in the lungs. **Subjects and Methods.** There were 41 cases of three or more lung cancers in males and 9 cases of triple lung cancers in females in the above period. These cases were studied on the basis of year, gender, age, histological type and primary site (right or left lungs and lobes). The cases were grouped into four 10-year periods, I to IV. Each lung cancer of the multiple lung cancer cases was categorized as fatal or non-fatal. The distribution and combination of histological types were examined. **Results.** Relative

¹ 国立国際医療センター病理 .

別刷請求先: 森田豊彦, 国立国際医療センター病理, 〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 (e-mail: moritath@zf6.so-net.ne.jp).

¹ Department of Pathology, International Medical Center Of Japan, Japan.

Reprints: Toyohiko Morita, Department of Pathology, International Medical Center of Japan, 1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan (e-mail: moritath@zf6.so-net.ne.jp)

Received September 3, 2002; accepted February 27, 2003.

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

incidence of lung cancer cases has gradually been increasing in men. Cases with three or more in lung cancers in men gradually decreased from 6% to 4%, from periods II to IV. In men with three or more lung cancers in period III and IV, the peak age increased to the 70 s and was significantly older than the total single and fatal lung cancer cases. Small cell carcinoma and large cell carcinoma were significantly frequent among fatal cases and squamous cell carcinoma and adenocarcinoma were more significantly frequent among non-fatal lung cancers. Ninety percent of men with three or more lung cancers and 67% of female triple lung cancer cases occurred in both lungs and all the other cases in these groups occurred in the right lung. This 90% figure for men was significantly more frequent than the 67% for double lung cancers in men. Almost all cases with three or more lung cancers occurred in two or three lobes of the lung. **Conclusion.** Cases with three or more lung cancers were relatively less frequent than double lung cancer cases. From the histological distribution of fatal and non-fatal lung cancers, small cell carcinoma and large cell carcinoma were suggested to be more malignant than squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. It was suggested that the stimuli causing lung cancer act diffusely, not at any single point, but to all lobes of the lung. (*JJLC*. 2003;43:237-246)

KEY WORDS Three or more lung cancer, Gender and age, Fatal and non-fatal lung cancers, Histological type, Laterality (right and left) and lung lobes

はじめに

同一人に2つ以上の肺原発の悪性上皮性腫瘍(以下肺癌)が発生する肺多発癌は,1924年Beyreuther¹がSchneeberg 鉱山の肺癌例の中から報告したのが第1例とされている。1990年頃から1施設100例を超える報告^{2,3}も見られるようになったが,1施設では症例数の制限もあり,1個人の経験は乏しい。既報告には症例の偏りや検討方法の問題もあり,肺に肺癌が多発する要因やその規則性については納得の行く結果が得られていない。

日本病理学会では1958年度より全国の大学病院の病理解剖症例の要約の登録を受けて日本病理剖検輯報⁴(以下輯報)を40年以上継続刊行してきた。剖検率の低下は世界的傾向だが,輯報は1990年頃まで日本全国の肺癌死亡の10%以上が登録されている⁵。国民的資料と言える。筆者⁶はその35年分の肺多発癌男性600例,女性82例につき,肺二重癌を中心に検討し,男女別に全肺癌症例との相対頻度,年齢分布,組織型分布,組織型の組合せを示し,左右に分かれるものが約3分の2を占め,肺葉別では同一葉より上下葉に分かれるものが多いなど規則性があることを示した。その際,肺三重癌以上の症例も含まれることに触れた。輯報も40輯となり,男女合わせて二重癌は1,000例に近くなり,三重癌以上の症例も50例に達したので,今回肺三重癌以上を取り上げた。まず頻度,年齢分布と推移を見た。剖検症例の利点を生かし,多発癌の各病巣を致死性的と非致死性的に分け,肺癌各組織型の悪性度を検討した。肺の左右,肺葉別発生パターン,規則性などが,肺二重癌の検討で得られた結果⁶とよく関連し,さらに強調,明示されるという結果を得た。二重癌と三重癌以上の対比から,肺癌が多発するに

は一定の規則性やルールがあると考えられたので報告する。

材料および方法

輯報⁴の1958年度から1997年度の40年間の三重癌以上の肺癌症例を男女別に集計した。肺三重癌以上が男性41例(三重癌36,四重癌3,七重癌1,九重癌1例),女性には9例あった(すべて三重癌であった)。10年区分4期(I-IV期)に分けて年次推移を見た。肺二重癌と全肺癌症例⁵(肺癌が活動性で肺癌を直接死因とする,肺癌が主病理診断の例を指す。他病死例,治癒肺癌や潜在肺癌は,死亡統計と同様主病理診断からは除外される。)を三重癌以上との比較に用いた。年齢,病理組織型,肺癌の左右肺,肺葉別発生部位を因子に検討した。二重癌以上の症例で病巣はすべては主の肺癌(致死性的で直接死因に関する肺癌)と従の肺癌(治癒肺癌や潜在肺癌を含む致死性的でない肺癌)に分けた。肺多発癌の他病死例については,非腫瘍性疾患(心筋梗塞や脳血管障害などが多い)と他悪性腫瘍の種類(胃癌や肝癌など)を記録した。

2群間の有意差はカイ二乗検定法により,pが0.05未満を有意差ありとした。平均年齢の比較は2つの標本平均の比較法を用い,40例以上の群につき比較した。

結果

1. 肺多発癌頻度 (Table 1)

男性:三重癌以上肺癌症例の全肺癌症例との相対頻度は年とともに漸増し,IV期には肺癌1,000例に対し約1例となり,肺多発癌中の頻度はII期6%からIV期4%へと漸減した。二重癌の肺癌との相対頻度は,I-IV期にかけ1,000例に1例から50例に1例の割合へと漸増した。

Table 1. Incidence of multiple lung cancer cases (Male and Female) by decade (Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan 1958-97)

| Period Year | | 1958-67 | 1968-77 | 1978-87 | 1988-97 | Total 1958-97 | |
|-------------|---|---------|---------|---------|---------|------------------|-----|
| Male | Three or more cancer cases | 0 | 2 | 16 | 23 | 41 | |
| | Percentages (%) of multiple lung cancer cases | 0 | 6.3 | ... | 5.2 | ... | 4.7 |
| | Relative incidence to single lung cancer cases | 0 | 0.0002 | 0.0006 | 0.0009 | 0.0006 | |
| | Double lung cancer cases | 5 | 30 | 290 | 511 | 836 | |
| | Relative incidence to single lung cancer cases | 0.0009 | 0.0025 | 0.0117 | 0.0207 | 0.0125 | |
| | Lung cancer cases | 5,289 | 11,859 | 24,840 | 24,662 | 66,650 | |
| Female | Triple lung cancer cases | 0 | 0 | 0 | 9 | 9 | |
| | Percentages (%) of multiple lung cancer cases | 0 | 0 | 0 | 11.3 | 6.9 | |
| | Relative incidence to single lung cancer cases | 0 | 0 | 0 | 0.0013 | 0.0004 | |
| | Double lung cancer cases | 1 | 7 | 42 | 71 | 121 | |
| | Relative incidence to single lung cancer cases | 0.006 | 0.0017 | 0.0053 | 0.010 | 0.006 | |
| | Lung cancer cases | 1,753 | 4,189 | 7,876 | 7,072 | 20,890 | |

: Increase between periods. ... : Decrease between periods.

Table 2. Case distribution of multiple lung cancers by age group and chronological period (Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan 1958-97)

| Male | | Age -39 | 40- | 50- | 60- | 70- | 80- | 90- | n | M ± S.D. |
|--------------------------------|----------------|---------|-------|-------|---------------|---------------|-------|-----|--------|----------------|
| Double cancer | | | | | | | | | | |
| Period | (1978-87) | | 4 | 20 | <u>85</u> | <u>126</u> | 55 | | 290 | 72.0 ± 9.0 †1 |
| | (1988-97) | | 6 | 44 | <u>125</u> | <u>237</u> | 90 | 9 | 511 | 72.6 ± 9.4 †2 |
| | + (1978-97) | | 10 | 64 | <u>210</u> | <u>363</u> | 145 | 9 | 801 | 72.4 ± 9.2 |
| More than triple cancer | | | | | | | | | | |
| Period | (1978-87) | | | 1 | <u>8</u> | 6 | 1 | | 16 | 70.1 ± 6.3 |
| | (1988-97) | | | | <u>6</u> | <u>13</u> | 4 | | 23 | 73.1 ± 5.8 |
| | + (1977-97)* | | | 1 | <u>14</u> | <u>20*</u> | 5 | | 40* | 72.3 ± 7.1 †3 |
| Lung cancer at the same period | | | | | | | | | | |
| Period | (1978-87) | 400 | 1,343 | 4,336 | <u>7,740</u> | <u>8,874</u> | 2,066 | 73 | 24,832 | 67.0 ± 11.0 †1 |
| | (1988-97) | 221 | 1,143 | 3,203 | <u>8,209</u> | <u>8,541</u> | 3,031 | 164 | 24,512 | 68.6 ± 10.9 †2 |
| | + (1978-97) | 621 | 2,486 | 7,539 | <u>15,949</u> | <u>17,415</u> | 5,697 | 237 | 49,344 | 67.8 ± 11.0 †3 |

* To make 40 cases as a group for statistical comparison with total lung cancer cases, one case in 1997 was added. Underlined numbers are the most frequent and dotted underlined ones are the next most frequent in each period.

Significance between Multiple lung cancer [M] and Total lung cancer [T] [M] > [T]. †1, 2, 3: p < 0.001.

女性：肺三重癌は女性ではIV期から出現するようになったが、頻度は肺多発癌中の11%、全症例肺癌との相対頻度は男性とほぼ同じく1,000例に1例の割合だった。二重癌については、全肺癌症例との相対頻度は、I期からIV期にかけ1,000例に1例から100例に1例の割合へと期別に漸増した。

2. 肺多発癌年齢分布と平均年齢 (Tables 2 , 3)

男性 (Table 2) : 二重癌のピークはIII, IV期とも70

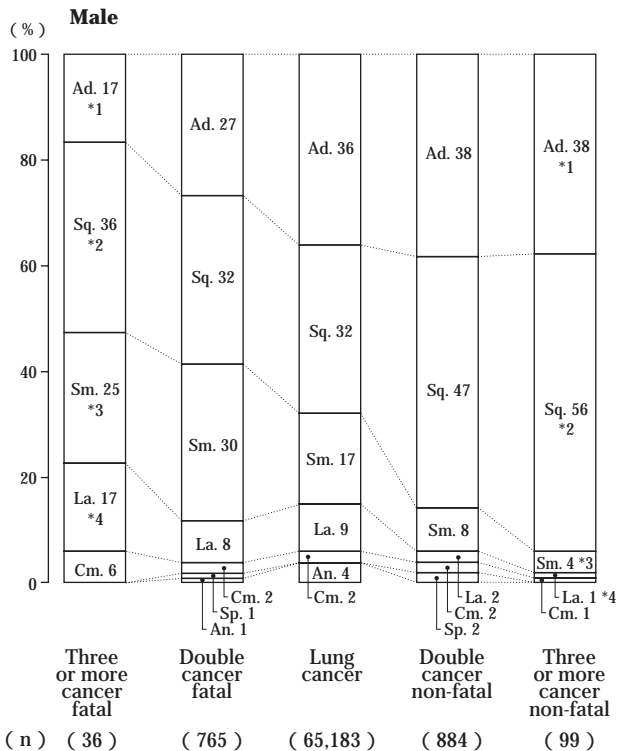
歳代だが、三重癌以上はIII期のピーク60歳代からIV期70歳代に上昇した。平均年齢は、二重癌、三重癌ともIII-IV期間に上昇し、二重癌はIII, IV期の肺癌に比し有意に高齢と言えた。三重癌以上はIII, IV期合計39例に、1977年度の1例のみを加え40例として、同時期の肺癌例と比較して有意に高齢と言えた。III + IV期の二重癌と三重癌以上の平均年齢は72.4歳と72.3歳とほぼ同年齢となり有意差はなかった。

Table 3. Case distribution of double and triple lung cancers by age group and chronological period (Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan. 1958-97)

| | Female | Age -19 | 20- | 30- | 40- | 50- | 60- | 70- | 80- | 90- | 100- | n | M±S.D. |
|----------------------|-------------|---------|-----|-----|-----|-------|--------------|--------------|-----------|-----|------|-------|---------------|
| Double cancer | | | | | | | | | | | | | |
| Period | (1978-87) | | | | 2 | 2 | <u>10</u> | <u>22</u> | 4 | 2 | | 42 | 72.1±12.7 * 1 |
| | (1988-97) | | 1 | 0 | 0 | 6 | 11 | <u>31</u> | <u>20</u> | 2 | | 71 | 74.0±11.1 * 2 |
| Triple cancer | | | | | | | | | | | | | |
| Period | (1988-97) | | | | | | 1 | <u>4</u> | <u>3</u> | 1 | | 9 | 79.1±8.5 |
| Lung cancer | | | | | | | | | | | | | |
| Period | (1978-87) | 5 | 31 | 205 | 588 | 1,335 | <u>2,259</u> | <u>2,615</u> | 786 | 50 | | 7,874 | 65.2±12.5 * 1 |
| | (1988-97) | 3 | 17 | 100 | 475 | 936 | <u>1,899</u> | <u>2,375</u> | 1,112 | 102 | 6 | 7,025 | 68.8±12.5 * 2 |

Underlined case numbers are the most frequent and dotted underlined ones are the next most frequent in each period.

Significance between Double lung cancer [D] and Total lung cancer [T] [D] > [T]. * 1, 2: p < 0.001.

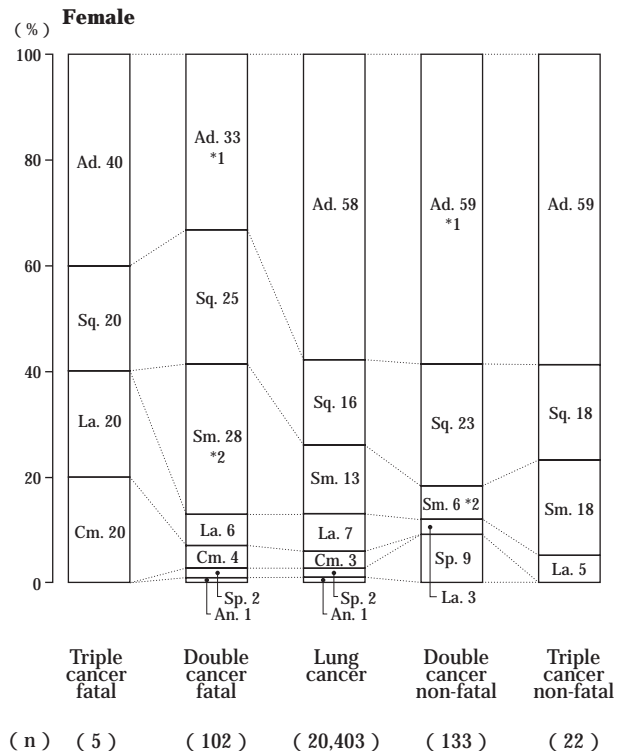


Ad.: Adenoca., Sq.: Sq. cell ca., Sm.: Small cell ca., La.: Large cell ca., Cm.: Combined type, Sp.: Special type, An.: Anaplastic ca. Significance between fatal and non-fatal cancer in three or more lung cancer.

*1: p<0.02, *2: p<0.05, *3: p<0.01, *4: p<0.005.

Figure 1. Histological distribution of multiple lung cancers (%) (Annual of Pathological Autopsy Case in Japan 1958-97)

女性 (Table 3): 二重癌 III, IV 期のピーク年齢は 70 歳だったが, 次位が III-IV 期に 60 歳代から 80 歳代に上昇した. 二重癌 III-IV 期の平均年齢は 72 歳から 74 歳に



Ad.: Adenoca., Sq.: Sq. cell ca., Sm.: Small cell ca., La.: Large cell ca., Cm.: Combined type, Sp.: Special type, An.: Anaplastic ca. Significance between fatal and non-fatal cancer in double lung cancer.

*1, *2: p<0.001.

Figure 2. Histological distribution of multiple lung cancers (%) (Annual of Pathological Autopsy Case in Japan 1958-97)

上昇し, 平均年齢は同時期肺癌より各々有意に高齢だった. IV 期の三重癌は同時期二重癌より約 5 歳高齢だった.

Table 4. Major combination of histological types of fatal and non-fatal cancer cases with three or more lung cancers (Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan 1958-97)

| Male (with fatal lung cancer: 36 cases) | | | |
|---|-------------|-------------------------|-------------|
| Fatal lung cancer | Cases (N) | Non-fatal lung cancer | Cases (n) |
| Small cell ca. | 9 | Sq. cell ca. & Adenoca. | 6 |
| Adenoca. | 6 | Sq. cell ca. & Adenoca. | 4 |
| Large cell ca. | 6 | Sq. cell ca. & Adenoca. | 4 |
| Sq.cell ca. | 13 | Sq. cell ca. only | 4 |
| | | Sq. cell ca. & Adenoca. | 3 |
| | | Adenoca. & Adenoca. | 3 |
| Combined Adenoca. & Sq. cell ca. | 2 | | |
| Combination of histological types, disregarding fatality: total 41 cases (= 100%) | | | |
| | Cases (n) | (%) | |
| Including Sq. cell ca. & Adenoca.: | 26 | (63) | |
| Including Sq. cell ca. & Adenoca. only: | 12 | (29) | |
| Including Small cell ca. + Sq. cell ca + Adenoca.: | 8 | (20) | |
| Including Sq. cell ca. only: | 5 | (12) | |
| Including Large cell ca. + Sq. cell ca. + Adenoca. | 4 | (10) | |
| Including Sq. cell ca. + Small cell ca. | 3 | (7) | |
| Including Adenoca. only | 1 | (2) | |

Table 5. Combination of histological types of fatal and non-fatal lung cancers in triple lung cancer cases (Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan, 1958-97)

| Female | |
|--|--|
| Fatal lung cancer 5 cases: | |
| Fatal lung cancer | Non-fatal lung cancer |
| Adenoca. | Adenoca. & Adenoca. |
| Adenoca. | Sq. cell ca. & Small cell ca. |
| Sq. cell ca. | Adenoca. & Small cell ca. |
| Large cell ca. | Adenoca. & Adenoca. |
| Adenosq. ca | Adenoca. & Adenoca. |
| Non-fatal lung cancer 4 cases: | |
| Fatal (non-neoplastic) diseases | Non-fatal cancer |
| Diffuse interst. pneumonia-fibrosis | Adenoca. & Adenoca. & Adenoca. |
| Diffuse interst. pneumonia-fibrosis | Sq. cell ca. & Sq. cell ca. & Small cell ca. |
| Chronic rheumatoid arthritis + Pulmonary fibrosis | Sq. cell ca. & Small cell ca. & Large cell ca. |
| Multiple cerebral infarction | Adenoca. & Adenoca. & Adenoca. |

Three cases, only including adenoca., out of 9 triple lung cancer cases; [3/9 = 33%] show high percentage, compared with men with three or more lung cancers; [1/41 = 2%].

3. 肺多発癌の組織型分布 (Figures 1 , 2)

男女別に肺癌症例を中心に、左から三重癌以上の主の肺癌、二重癌の主の肺癌、肺癌症例、二重癌の従の肺癌、三重癌以上の従の肺癌の順に並べると (Figures 1 , 2)、一部を除き極めて規則正しい組織型分布の右の方向への移行が認められ、腺癌と扁平上皮癌は漸増し、小細胞癌と大細胞癌は漸減する傾向があった。男性三重癌以上

(Figure 1)の主と従を比較すると、4組織型とも有意差があった。すなわち腺癌と扁平上皮癌は従となることの多い組織型で、小細胞癌と大細胞癌は主となることの多い組織型だった。女性二重癌 (Figure 2)につき同様に検討すると、腺癌は有意に従の肺癌に多く、小細胞癌は有意に主の肺癌に多いと言えた。

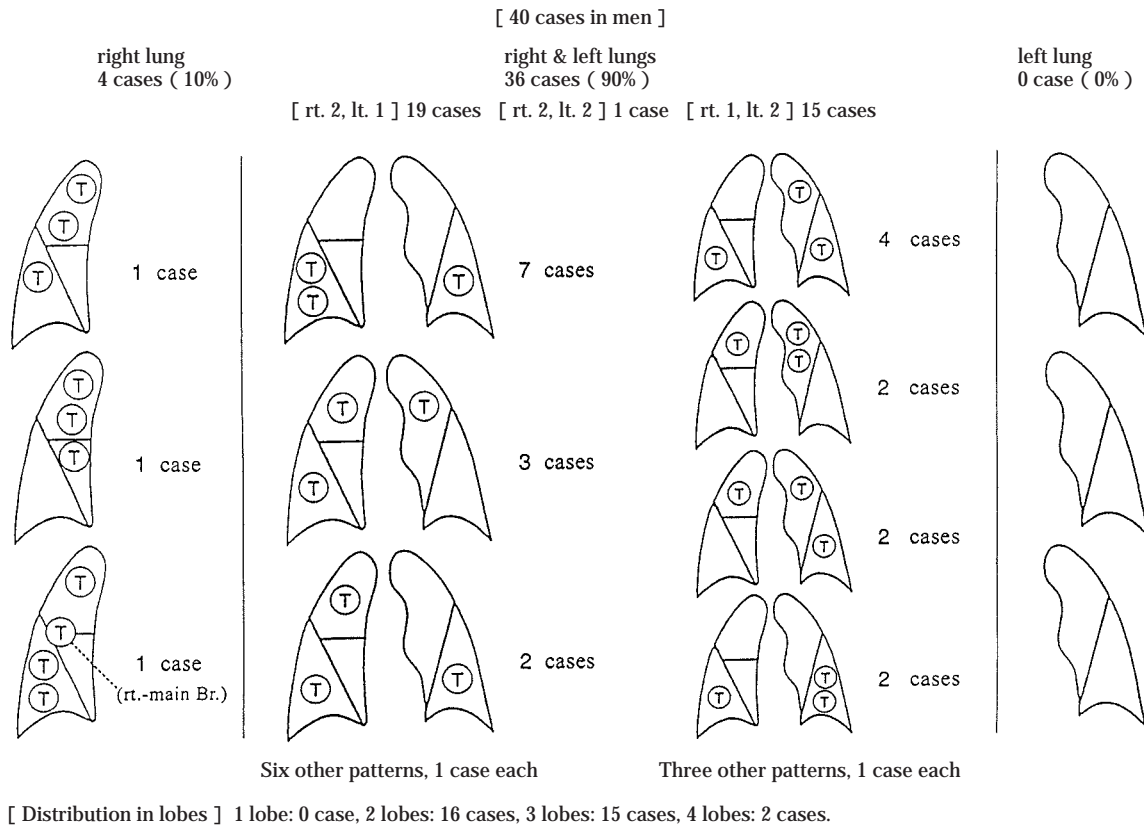


Figure 3. Major combination of primary sites in laterality(right and left lungs)and lobes of three or more lung cancer cases.(Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan 1958-97)

4. 肺三重癌以上組織型組合せ (Tables 4 , 5)

男性(Table 4): 肺癌を主とする 36 例では, 4 主要組織型が主の各々につき, 扁平上皮癌と腺癌の組合せ, 扁平上皮癌のみ, 腺癌のみを従とするもの, が 3 分の 2 以上あるいは 3 例ずつ以上あり, 合計 24 例を占めた. 小細胞癌が主で, 扁平上皮癌と腺癌が従の 6 例が最多だった. 扁平上皮癌が主の中に, 扁平上皮癌のみが従の 4 例があった.

主と従を無視した組織型の組合せでは, 扁平上皮癌と腺癌を含む例が 26 例 (63%), 扁平上皮癌と腺癌のみからなるものが 12 例 (29%), 腺癌のみの例は 1 例 (2%) のみだった.

女性 (Table 5): 肺癌を主とする 5 例には各々 1 つ以上の腺癌が含まれていた. 腺癌のみの三重癌が 1 例あった. 肺癌を従とする 4 例には, 肺の線維化が 3 例に見られ, 従の肺癌には腺癌 3 つの 2 例があった.

5. 肺三重癌以上と肺二重癌の左右別発生と肺葉別発生部位の組合せ (Figures 3 , 4)

男性三重癌以上 (Figure 3): 左右別では, 左右に分か

れる例が 36 例 (90%) を占めた. うち [右 2 , 左 1] が 19 例で, [右 1 , 左 2] の 15 例より多かった. 右肺のみが 4 例で, 左肺のみは 1 例もなかった.

女性三重癌 (Figure 4): 左右に別れるものが 9 例中 6 例を占めた. 左右に別れるものでは [右 2 , 左 1] が 4 例, [右 1 , 左 2] が 2 例で, 右 2 の方が男性同様多かった. 右肺のみが 3 例, 左肺のみの症例はなかった. 右肺下葉の三重癌が 1 例あった.

男性二重癌: 左右に別れるものが 67% で, 三重癌の 90% に比し有意に少なかった ($p < 0.005$). 右肺のみが 20%, 左肺のみが 13% だった. 右肺のみ 20% は三重癌の右肺のみの 10% に比し有意差はなかった.

女性二重癌: 左右の発生が 63% で, 三重癌の 67% と差がなく, 右肺のみ 22%, 左肺のみ 15% で, 右肺優位だった.

考 察

1. 肺多発癌の定義について

通常同一個体に 2 個以上の悪性腫瘍が発生した場合を

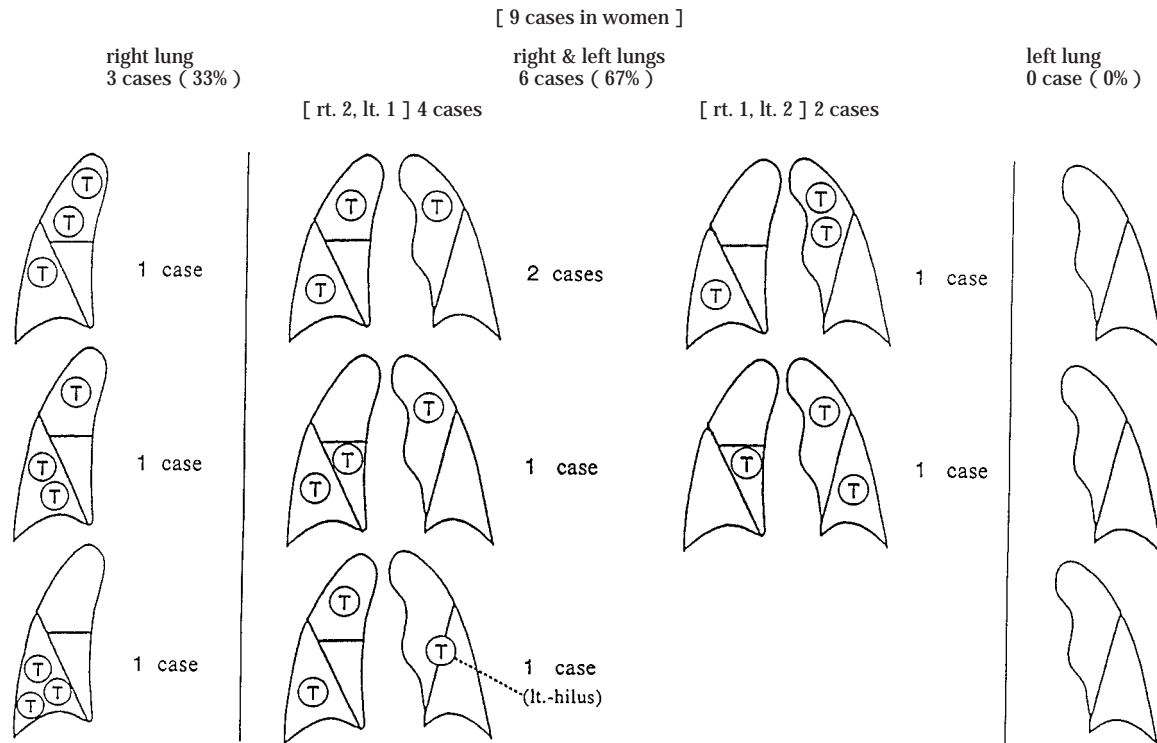


Figure 4. Major combination of primary sites in laterality (right and left lungs) and lobes of triple lung cancer cases. (Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan 1958-97)

重複癌とし、同一臓器（肺、乳腺、腎尿路など左右1対ある臓器を含む）に同種の悪性腫瘍が発生した場合は多発癌とされる。

重複癌については、初めて報告した Billroth の 1879 年の定義が、Warren と Gates (1932) により修正を加えられて広く受け入れられた。日本では赤崎ら⁸ がそれに病理学的見地から常識的解釈を加えている。

肺多発癌については、臨床的に Martini ら⁹ の同時性と異時性に分けた基準、Cortese¹⁰ らの異時性の診断基準の修正も広く取り入れられており、先行癌、第 2 癌、第 3 癌の記載も用いられる。著者の立場は、病理解剖の時点では、⁶ 致命的と非致命的に分け肺癌に重みをつけて考察する。再発が多発かの鑑別は局所再発を否定し、組織像やリンパ節転移部位を考慮する。各々の肺癌の独立性は、病理組織型、分化度、細胞亜型、瘢痕やその性状、腫瘍の肺組織との親和性、癌の広がり、脈管侵襲などを因子にする。同側の肺、同じ肺葉、同じ区域の肺癌についても、各々の転移性が否定されればその多発を認める。比較的小さな肺癌、例えば潜在肺癌、いわゆる野口の A、B 型腺癌、肺門部早期扁平上皮癌の独立性や多発性も認める。手術や剖検材料の検索中に新たに発見された非臨

床的肺癌も加える。

2. 肺多発癌の頻度について

1980 年代以降の報告に限ると、外国では 1 施設で 100 例を超えるものも^{2,3} あり、Jensik ら¹¹ の切除例では 3.8 %、臨床例では Bodegom ら² の 10% は特に高く、Deschamps ら¹² は 0.8% と報告している。Wu ら¹³ の 20 年間の 314 例の文献集計では 0.8 ~ 3.9%、平均 1.6% であった。日本では、外科臨床例で Sugimura ら¹⁴ の 2.7 %、児玉ら¹⁵ の 1.1% の報告がある。筆者の剖検例中の肺癌症例^{5,6} とは致命的肺癌を持つ症例を指す。少数の従のみの肺多発癌例は主病理診断からは除外されるので、肺癌症例との相対頻度⁶ という正確な表現にしてある。その相対頻度は男性 0.01、女性 0.005 と低い。他報告との比較では、肺癌例中に肺多発癌例はすべて含まれるとしても差し支えなく、ほぼ男性 1%、女性 0.5% に当たる。今回の最近 10 年間では二重癌が男性約 2%、女性 1%、三重癌(以上)が男女約 0.1% となる。三重癌以上の報告は乏しい。Deschamps ら¹² の 9,611 臨床例中では二重癌 60 例、三重癌 20 例で、三重癌頻度 0.2% である。Mathisen ら¹⁶ の 90 手術多発癌例中では 11 例(12%)であった。土屋¹⁷ の切除例中では二重癌 30 例、三重癌 6 例だった。

竹田ら¹⁸ は 1987～91 年の本邦文献より三重癌以上 17 例を集計した。

太い気管支については Auerbach ら (1967)⁹ は男性 255 例, 女性 3 例の肺癌剖検例につき 22 例の二重癌, 15 例の三重癌以上を検出している。最近 Nakamura ら²⁰ は肺門部早期肺癌 (男性 81 例) につき 25 例 (26 例とあるが, 1 例悪性リンパ腫を含む例は除いた) の二重肺癌を報告, 三重癌の記載はない。今回, 肺二重癌の肺癌との相対頻度は男女とも期別に明瞭に増加していたが, 肺多発癌中の三重癌 (以上) の頻度はむしろ減少しており, やはり頻度の低い症例と言えた。

以上, 肺多発癌の頻度は肺癌症例の 5% 未満, 特に 1～2% の報告が多い。肺門部癌では 10% を超す報告^{19,20} もある。肺三重癌以上は男性では肺多発癌中の 5% 未満, 女性では本報告でも多くはないが, 10% 未満であった。

3. 肺多発癌の男女比について

外国でも女性が 10 例未満の報告があり, Bodegom ら² の報告では, 男性は 148 例だが女性は 5 例しかなく, 男女比は 29.6 となる。女性が 20 例以上ある報告では Mathisen ら¹⁶ の手術例が 3.5, Rosengart ら³ の臨床例が 3.6 とほぼ同じだった。現在, 北米型肺癌の性比が 2.0⁵ なので, 多発癌は男性に多いと言える。

日本では草地ら²¹ の文献集計のみ女性例が 10 例を超え, 男女比 3.4 と上記外国 2 報告^{3,16} とほぼ同じである。竹田ら¹⁸ は 1987～91 年の本邦文献より 17 例の肺三重癌以上を集計したが, 男性 15 例, 女性 2 例だった。筆者の 35 年分の報告⁶ では, 男性 600, 女性 82 例で性比は 4.4, 肺癌例に比し有意 ($p < 0.001$) に男性に多く, 今回, 40 年分の多発癌は 877 対 130 で男女比は 6.7, 二重癌は 836 対 121 と 6.9 で, 肺癌例の 3.2⁵ に対し共に有意 ($p < 0.001$) に高く, 三重癌以上は 41 対 9 で男女比は 4.6 だったが, 症例数が十分でないため, 肺癌例との有意差は出なかった。

4. 肺多発癌症例の平均年齢について

1970 年代に Smith ら²² は平均年齢を単一肺癌 54.6 歳, 多発癌 55.3 歳で有意差なしとしている。今回 III 期以降 (1978～97 年) の男女二重癌と男性三重癌以上の平均年齢は 70 歳代前半で, 女性 IV 期三重癌の平均は実に 79.1 歳だった。同時期肺癌例の平均は 60 歳代後半であり,⁵ 男女二重癌と男性三重癌以上は全肺癌例に比し各々有意に高齢と言えた。

1980 年代には, Mathisen ら¹⁶ は平均年齢は男性 62.3 歳, 女性 59.5 歳としているが, 今回, III 期以降二重癌, IV 期三重癌以上は女性の方が平均年齢が高かった。Bodegom ら² は, 同時性 63.3 歳, 異時性 58.7 歳で同時性多発癌が 5 歳程高齢なことを示している。Rosengart ら³ は第 1 癌診断時平均年齢を 61 歳とし, Deschamps ら¹²

の臨床例の平均年齢は 66 歳であった。

米山ら²³ の二重癌 50 例の平均は 61.8 歳, 6 例の三重癌を加えると 62.0 歳で, 草地ら²¹ の 84 例の集計の平均は 64.9 歳であった。

総じて, 臨床例, 外科手術例の報告がほとんどで, これらは剖検例に比し若年寄りであった。また 1980 年 (今回の III, IV 期) 以降の報告と男女に分けた報告が乏しかった。

5. 肺多発癌の組織型と組合せについて

臨床例では, 扁平上皮癌が最多^{3,9} あるいは異時性の第 2 癌のみ腺癌が最多³ という記載もある。同一組織の組合せが多く, 扁平上皮癌どうしの組合せが, 全体の 40～60%^{2,3,9} を占めている。手術例では扁平上皮癌が最多の報告^{14,22} が多いが Mathisen ら¹⁶ の報告のみ, 男女に分けていないが, 第 1,2 回手術とも腺癌が扁平上皮癌をやや上回っている。Sugimura ら¹⁴ の男性 64 例では, 扁平上皮癌どうしの組合せが最多の 22 例で, 扁平上皮癌と腺癌が 12 例, 腺癌どうしが 10 例だった。

文献集計でも, 扁平上皮癌が最多という報告^{24,26} が多く, 扁平上皮癌どうしの組合せが最多の 34～73%^{24,26,27} を占めている。それに次ぐのが, ほぼ例外なく扁平上皮癌と小細胞癌の組合せ^{24,27} である。

日本の文献集計では, 扁平上皮癌が最多^{21,28} であるが, 扁平上皮癌どうしの組合せは共に 3 位^{21,28} で, 扁平上皮癌と腺癌,²⁸ 扁平上皮癌と小細胞癌および未分化癌が 1 位²¹ と外国例と一致しない。

竹田ら¹⁸ は 17 例の三重癌を集計して, 扁平上皮癌が 10 例にあったとしている。これは今回男性の二重癌, 三重癌以上の主と従とも扁平上皮癌が最多組織型で, 特に従肺癌では 50% 前後を占めていること, 女性では二重癌と三重癌の主と従とも腺癌が最多組織型で, 特に従肺癌では共に 59% だったことから理解し易い。

今回, 男性三重癌以上の組合せで肺癌を主とする症例の中では, 小細胞癌が主で, 扁平上皮癌が従の 6 例が最多であった。小細胞癌は悪性度の高い癌であり, 扁平上皮癌と腺癌は三重癌以上の従肺癌では合わせて 94% を占めている。二重癌では扁平上皮癌どうしの組合せが多いが, 三重癌以上では扁平上皮癌のみは 5 例で全体の 12% だった。他では扁平上皮癌と腺癌を含むものは 63%, 扁平上皮癌と腺癌のみ 29% などが特に多かった。

女性三重癌症例は 9 例だが, うち腺癌のみが 3 例 (33%) あり, 男性の 41 例中 1 例のみ (2%) に比し注目すべき点であった。

6. 肺多発癌の左右肺多発生について

肺多発癌が左右両側性に発生するか, 肺の一側性 (右肺のみあるいは左肺のみ) に発生するかについては, Rohwedder ら²⁵ が文献より 155 例を集計し, 両側性が

79%,一側性が20%としている。これは今回肺二重癌の男性67%,女性63%より高く,男性三重癌以上90%より約10%低い。Martiniら⁹の両側性が67%は,筆者の二重癌の結果とほぼ一致していた。今回男性三重癌以上両側性90%は,肺二重癌の両側性67%に比し有意に多かった。これは,症例数は少なくなるが,肺に多発する癌の数が増加するに従い両側発生率がますます高くなる傾向を示唆する。

Bodegomら²の左右の発生頻度はほぼ同じという記載は,今回の男女二重癌と三重癌以上の明瞭な右肺優位発生と一致しない。

日本の文献集計では草地ら²¹は同側性と両側性が50%ずつとしているが,遠藤ら²⁸は両側性が68%としており,今回男女二重癌結果とほぼ等しい。

今回同側性では,男女二重癌も三重癌以上も右側のみが左側の方に比し多く,男女三重癌以上の両側では[右2,左1]が[右1,左2]に比し多かったのは,肺単独癌が右肺優位に発生する傾向²⁹によく一致していた。

最近,竹田ら¹⁸は肺三重癌以上16例を集計し,左右両側性6例,一側性10例(右肺のみ7例,左肺のみ3例)だったとしている。一側性で右肺のみが多いのは今回の結果に一致する。一側性がより多いのは,症例数が十分多くないためと臨床例や手術例では同側性が多い傾向⁶が出ているためと考えられた。

7. 肺多発癌の肺葉別発生について

Struve-Christensen²⁷は両側肺癌症例47例中約半数の24例が右上葉と左上葉の組合せだったという。今回左右両側性二重癌につき,男女とも両側上葉は両側下葉よりもやや多かったが,両側発生例では男性379例中128例(33.8%),女性47例中15例(31.9%)が両側上葉発生だった。男性三重癌以上では両側上葉発生は2例,女性三重癌で両側上葉例はなく,男性三重癌以上で[右下葉2,左下葉1]が7例,[右下葉1,左下葉2]の2例が目された。男性三重癌以上に扁平上皮癌を含む症例が多いためと考えられ,因みにこの9例のうち扁平上皮癌1つを含むもの5例,2つが4例,うち扁平上皮癌2つで小細胞癌1つの症例が2例,と扁平上皮癌が多く,腺癌の少ない男性多発癌の影響が出ている。

Fergusonら³⁰は両側肺二重癌では上葉が多い, Bodegomら²は全体の3分の2が上葉発生と述べている。男女二重癌では両側上葉例が両側下葉例よりやや多いと言えるが,両側の上葉と下葉に分かれるものがより多く,一側性では上葉または下葉のみの症例よりは,上葉と下葉に見られる例が明らかに多かった。外来性の発癌刺激は1例の1箇所集中するよりは多少差異はあっても左右肺の各部に影響を及ぼすように広がると考える方が,単独癌²⁹や今回を含めての多発癌の発生部位⁶を見て

も自然と考えられた。

日本の文献集計では,草地ら²¹は同一肺葉内発生が14%と記載している。今回二重癌では男性の12%,女性の10%が同一肺葉内二重癌で,男性三重癌以上には同一肺葉発生症例なく,女性に右下葉三重癌が1例あった。二重癌に比し三重癌以上では同一肺葉内多発癌頻度はより低いと言える。前述のように肺発癌刺激は1箇所集中よりも広く作用を及ぼすという客観的証左と言えよう。

結 語

剖検輯報1958~97年度の肺三重癌以上男性41例,女性9例につき,全体の肺癌および肺二重癌と対比しつつ検討した。男女肺二重癌と男性肺三重癌以上の肺癌との相対頻度は増加していた。男性肺多発癌例中では三重癌以上の占める割合の増加はなく,頻度は低いと言えた。主と従の肺癌に分け,全体の肺癌,肺二重癌を並べて比較すると,組織型分布の規則的移行と有意差があり,各組織型の生物学的悪性度が明示されていた。左右両側に発生する例が男性90%,女性67%と二重癌より更に多く,男性では二重癌に比し有意差があった。右肺優位発生傾向があり,単一肺葉発生より2葉あるいは3葉発生が圧倒的に多く,肺癌が1箇所集中発生よりも左右肺の各葉に広がり発生する傾向があることを指摘した。

本論文の要旨は第42回日本肺癌学会総会[2001年11月,於:大阪市(肺癌,2001;41:575)]に報告した。

REFERENCES

1. Beyreuther H. Multiplicität von Carcinomen bei einem Fall von Sog. Schneeberger Lungenkrebs mit Tuberkulose. *Virchows Arch Pathol Anat.* 1924;250:230-243.
2. van Bodegom PC, Wagenaar SS, Corrin B, et al. Second primary lung cancer: importance of long term follow up. *Thorax.* 1989;44:788-793.
3. Rosengart TK, Martini N, Ghosn P, et al. Multiple lung carcinomas: prognosis and treatment. *Ann Thorac Surg.* 1991;52:773-779.
4. 日本病理学会, 編. 日本病理剖検輯報第1-40輯. 東京: 日本病理剖検輯報刊行会; 1960-1999.
5. Morita T. A statistical study of lung cancer in the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan, from 1958 to 1997 with reference to time trends of lung cancer in the world. *JJCR.* 2002;93:13-23.
6. 森田豊彦. 剖検症例における肺多発癌の頻度・内容・推移. 日本病理剖検輯報(1958-1992年度症例)による検討. 肺癌. 1997;37:283-294.
7. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors. *Am J Cancer.* 1932;16:1358-1414.
8. 赤崎兼義, 若狭治毅, 石館卓三. 原発性重複癌について. 日本臨床. 1961;19:1543-1551.
9. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J*

- Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;70:606-612.
- 10 . Cortese DA, Pairolero PC, Bergstralh EJ, et al. Roentgenographically occult lung cancer. A ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86:373-380.
 - 11 . Jensik RJ, Faber LP, Kittle CF, et al. Survival following resection for second primary bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981;82:658-668.
 - 12 . Deschamps C, Pairolero PC, Trastek VF, et al. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99:769-778.
 - 13 . Wu SC, Lin ZQ, Xu CW, et al. Multiple primary lung cancers. *Chest.* 1987;92:892-896.
 - 14 . Sugimura H, Watanabe S, Tsugane S, et al. Case-control study on histologically determined multiple primary lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1987;79:435-441.
 - 15 . 児玉 憲, 土井 修, 龍田真行, 他 . 多発肺癌の診断と治療上の問題点 . 胸部外科 . 1990;43:682-688.
 - 16 . Mathisen DJ, Jensik RJ, Faber LP, et al. Survival following resection for second and third primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984;88:502-510.
 - 17 . 土屋了介 . (臨床)肺がん . 末舛恵一, 佐藤茂秋 . 監修 . 多発癌の基礎と臨床 . 東京 : ライフサイエンスセンター ; 1983:211-223.
 - 18 . 竹田雄一郎, 清家正博, 仁井谷久暢, 他 . 片肺に発生した同時性肺三重多発癌の 1 例 . 肺癌 . 1996;30:147-154.
 - 19 . Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, et al. Multiple primary bronchial carcinomas. *Cancer.* 1967;20:699-705.
 - 20 . Nakamura H, Kawasaki N, Hagiwara M, et al. Early hilar lung cancer risk for multiple lung cancers and clinical outcome. *Lung Cancer.* 2001;33:51-57.
 - 21 . 草地信也, 倉重真澄, 加藤 治, 他 . 原発生肺重複癌の 2 例 過去 10 年間の本邦報告例の集計と検討 . 日胸 . 1983;42:419-425.
 - 22 . Smith RA, Nigam BK, Thompson JM. Second primary lung carcinoma. *Thorax.* 1976;31:507-516.
 - 23 . 米山武志, 小池 薫, 江口研二, 他 . 肺癌の bed side epidemiology 臨床的重複癌の分析 . 日胸 . 1984;43:733-741.
 - 24 . Watson AJ, Cameron EA, Percy JS. Multiple primary bronchogenic carcinoma. *Br J Dis Chest.* 1964;58:181-197.
 - 25 . Rohwedder JJ, Weatherbee L. Multiple primary bronchogenic carcinoma with a review of the literature. *Am Rev Respir Dis.* 1974;109:435-445.
 - 26 . Brower SL. Multiple primary bronchogenic carcinoma of the lung. *AJR.* 1983;140:253-258.
 - 27 . Struve-Christensen E. Diagnosis and treatment of bilateral primary bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1971;61:501-513.
 - 28 . 遠藤勝幸, 三井清文, 蘇原泰則, 他 . 肺多発癌の 1 切除例と本邦肺多発癌 63 例の検討 . 日胸外会誌 . 1982;30:430-436.
 - 29 . 森田豊彦, 山口和克 . 肺癌の肺の左右・肺葉・肺区域別発生について . 呼吸 . 1985;4:1254-1263.
 - 30 . Ferguson MK, DeMeester TR, DesLauriers J, et al. Diagnosis and management of synchronous lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;89:378-385.