

原発性肺癌切除例における他臓器重複癌症例の臨床的検討

金光真治¹・高尾仁二¹・藤永一弥¹・小野田幸治¹・
下野高嗣¹・新保秀人¹・矢田 公¹・並河尚二²

要旨 **目的・方法**．癌の診断技術や治療法の進歩に伴い，生存中に重複癌が発見される機会が増加している．そこで1968年から2000年12月までに当科で経験した原発性肺癌切除例1361例のうち他臓器重複癌（三重複癌12例を含む）を伴う90例（6.6%）について臨床像と治療成績を検討した．**結果**．男女比は3：1（三重複癌症例はすべて男性）であった．喫煙指数が1000以上の重度喫煙者は重複癌症例では27例（32%），三重複癌症例では12例中10例（83%）であった．肺癌手術時年齢は，重複癌症例は平均64.5歳，三重複癌症例は平均70.7歳であった．重複癌臓器では胃，大腸，喉頭，乳腺，膀胱，子宮の順で頻度が高かった．死亡原因は肺癌での死亡が最も多く，肺癌先行症例での肺癌切除後の5年生存率は75.0%，他臓器癌先行症例では60.1%，同時性発症例では14.5%であり，異時性発症例に比べ同時性発症例の予後は不良であった．**結語**．原発性肺癌を含む重複癌患者の重度喫煙者は高率であった．したがって，第1癌の経過観察と同時に他臓器癌，特に喫煙と因果関係が強い臓器に対して注意深い観察が必要であると思われた．（肺癌．2003;43:301-306）

索引用語 原発性肺癌，重複癌，予後

A Clinical Study on Multiple Primary Cancers in the Lung and Other Organs

*Shinji Kanemitsu¹; Motoshi Takao¹; Kazuya Fujinaga¹; Koji Onoda¹;
Takatsugu Shimon¹; Hideto Shimp¹; Isao Yada¹; Shoji Namikawa²*

ABSTRACT **Objective and Methods.** Recently, the number of surgical cases of primary lung cancer associated with multiple primary cancers in other organs has increased. We studied 90 cases (6.6%) of multiple primary cancers, among 1361 patients with surgically resected lung cancer during a 33-year period from 1968 to 2000. **Result.** Among the 90 cases of multiple primary cancers there were 78 cases of double cancers and 12 cases of triple cancers. Eleven cases had synchronous and 79 cases had metachronous multiple cancers. The average age of the patients at the time of lung resection was 64.5 (double cancer type), 70.7 (triple cancer type) years. The most common site of the other primary cancers was the stomach (26 cases), followed by colon and rectum (18), the laryngopharynx (7), breast (6), bladder (6) and uterus (5). For metachronous double cancer, the 5-year overall survival rates calculated from the time of lung cancer resection was 75.0% (when the lung cancer was first) and 60.1% (when another cancer was first). The 5-year survival rate of the metachronous type was significantly better than that of the synchronous type. Thirty-six of 90 patients have already died. Twenty (55.6%) of them died of lung cancer. **Conclusion.** It is considered that multiple primary cancers might increase henceforth, especially in heavy smokers. Therefore, we recommend careful examinations to detect development of a second primary cancer in other organs, as well as surveillance studies to detect recurrence of the first primary cancer. (JLCC. 2003;43:301-306)

KEY WORDS Primary lung cancer, Double cancer, Prognosis

¹ 三重大学胸部外科；² 国立療養所富士病院外科．

別刷請求先：金光真治，三重大学胸部外科，〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174 (e-mail: kanemi@clin.medic.mie-u.ac.jp)．

¹Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Mie University, Japan; ²Department of Surgery, National Fuji Hospital, Japan.

Reprints: Shinji Kanemitsu, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Mie University, 2-174 Edobashi, Tsu, Mie 514-8507, Japan (e-mail: kanemi@clin.medic.mie-u.ac.jp)

Received April 4, 2003; accepted May 29, 2003.

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

人口高齢化や癌検診の普及、診断技術の進歩に伴い、肺癌のみならず各種の癌の発見が増加している。同時性重複癌の発見の他、癌治療の成績向上に伴って第1癌治療後の経過観察中に異時性重複癌に遭遇する機会も増加している。我々は当科においてこれまでに経験した肺癌手術症例に伴う他臓器重複癌90例(三重複癌12例を含む)について臨床像と治療成績を検討したので報告する。なお、今回の検討では肺の多発癌は除外した。

対象と方法

1968年から2000年12月までの33年間に当科で経験した原発性肺癌切除例は1361例であり、このうち他臓器重複癌(三重複癌を含む)は90例(6.6%)であった。今回の検討での重複癌はWarrenとGatesの判定基準¹⁾を用いて判定した。肺癌と他臓器癌が同一組織型の場合はそれぞれの癌の分化度、発育様式などの病理学的所見とともに臨床経過を加えて、それぞれが転移、再発の可能性が低ければ原発性として取り扱った。また、同時性癌、異時性癌の定義については、様々な見解があるが、今回は1年以内を同時性と定義した。

結 果

1. 背景因子

原発性肺癌切除例1361例中他臓器重複癌を伴ったのは90例(6.6%)であった。男女比は3対1、男性68例(75.6%)、女性22例(24.4%)であった。そのうち三重複癌症例は12例(0.9%)あり、すべて男性であった。1991年から2000年の10年間での肺癌手術症例は、481例中男性は359例(74.6%)、女性は122例(25.4%)と重複癌症例に類似した傾向が認められた。肺癌手術時年齢は、肺癌単独症例 64.9 ± 9.2 歳、重複癌症例 64.5 ± 8.1 歳であ

り、三重複癌症例は平均70.7歳でやや高齢であった(Table 1)。

家族歴の検討では、重複癌では21例(26.9%)に、三重複癌では2例(16.7%)に三親等以内の癌発生が認められたが、特に癌家系を思わせるような家族歴は認められなかった。喫煙歴を検討したところ、重複癌症例では25例(32%)が、三重複癌症例では12例中10例(83%)が喫煙指数(smoking index)1000以上の重度喫煙者であり、喫煙との因果関係が強く示唆された(Table 2)。

2. 同時性と異時性

同時性重複癌は11例であった。異時性重複癌は79例あり、そのうち肺癌先行症例は20例、他臓器先行症例は59例であった。肺癌切除前後3年以内に他臓器癌が発見された症例は39例(50%)であり、5年以内では51例(65%)であった(Figure 1)。同時性症例の平均年齢は67.4歳、異時性症例のうち肺癌先行症例と他臓器癌先行症例の肺癌切除時年齢はそれぞれ平均66.1歳と63.3歳と有意差はなかった(Table 1)。

3. 重複癌臓器別頻度

重複癌臓器では、胃が26例と最も多く、大腸18例、喉頭7例、乳腺、膀胱が各6例等であった。三重複癌では、特に上部消化管、泌尿器、喉頭の頻度が高かった(Table 3)。

4. 病理組織型

肺癌の組織型をみると、扁平上皮癌と腺癌がほぼ50%ずつを占めており、腺扁平上皮癌が3例あった(Table 4)。肺癌組織別に重複癌合併臓器をみると、扁平上皮癌、腺癌ともに胃、大腸が多いものの扁平上皮癌では喉頭が、腺癌では乳腺がそれらについて多かった(Table 3)。

5. 肺癌切除時の病期と手術術式

同時性発症例の肺癌切除時病期はIII期以上が45.5%と多く、肺癌先行症例、他臓器癌先行症例ではI、II期がそれぞれ75%、71.1%と大半を占めていた(Table 5)。肺

Table 1. Clinical characteristics of the patients with double and triple cancers

| | Age at lung resection | Male (cases) | Female (cases) | Subtotal (cases) | Total (cases) |
|-------------------------|-----------------------|--------------|----------------|------------------|---------------|
| Double cancer | 64.5 ± 8.1 | 56 | 22 | 78 | 78 (5.7%) |
| Triple cancer | 70.7 ± 8.5 | 12 | 0 | 12 | 12 (0.9%) |
| | | 65 | 22 | | 90 (6.6%) |
| Synchronous | 67.4 ± 8.7 | 7 + 2 * | 2 | 11 | |
| Metachronous | | | | | |
| 1st is lung cancer | 66.1 ± 7.8 | 16 | 4 | 20 | |
| 1st is the other cancer | 63.3 ± 8.1 | 33 + 10 * | 16 | 59 | |
| | | | | | 90 (6.6%) |

male : female = 3 : 1

* Number of cases with triple cancers.

癌に対する手術術式をみると、肺癌先行例ではすべて葉切以上の定型的手術が施行された。同時性、三重複癌症例では、区切以下の縮小手術であったものが22%、42%と、ほぼ同時期に手術を受けた肺癌単独症例の8.6%に比べて高率であった。

Table 2. Smoking Index of the cases with double or triple cancers

| Smoking Index | Double cancers (n=78) | Triple cancers (n=12) |
|---------------|-----------------------|-----------------------|
| 0 | 23 (29.5%) | 1 (8.3%) |
| 1-999 | 30 (38.5%) | 1 (8.3%) |
| 1000-1999 | 19 (24.3%) | 9 (75.0%) |
| 2000- | 6 (7.7%) | 1 (8.3%) |

6. 術後経過と予後

1) 同時性他臓器重複癌を伴う肺癌切除例

同時性発症例の中で特に肺癌周術期に他臓器重複癌が発見されたのは5症例であった (Figure 2)。症例①の胸腺癌、症例②の腎癌、症例④の喉頭癌はそれぞれ肺癌術前検査にて無症状で発見されたが、症例③、⑤の上部消化器癌の診断はそれぞれ術後自覚症状が出現してからの発見となっており、術前チェックの一つとして上部消化管透視または内視鏡検査も考慮する必要があると考えられた。同時性他臓器重複癌症例の肺癌切除後の5年生存率は14.5%であった (Figure 3)。

2) 肺癌切除先行他臓器重複癌例

肺癌術後の経過観察としては3ヶ月に1度の胸部単純写真、半年から1年毎に胸腹部のCT、頭部MRI、腫瘍

Table 3. Site of other cancers associated with lung cancer

| | Double cancer (n=78) | Triple cancer (n=12) | SCC (n=43) | Adc (n=43) | Total (n=90) |
|----------------|----------------------|----------------------|------------|------------|--------------|
| Stomach | 22 | 4 | 15 | 10 | 26 (24.5%) |
| Colon-rectum | 13 | 5 | 9 | 9 | 18 (17.6%) |
| Laryngopharynx | 4 | 3 | 6 | 1 | 7 (6.9%) |
| Breast | 6 | 0 | 0 | 6 | 6 (5.9%) |
| Bladder | 4 | 2 | 4 | 2 | 6 (5.9%) |
| Uterus | 5 | 0 | 0 | 5 | 5 (4.9%) |
| Lymphoma | 4 | 1 | 2 | 3 | 5 (4.9%) |
| Prostate | 2 | 2 | 2 | 2 | 4 (3.9%) |
| Kidney | 2 | 2 | 2 | 1 | 4 (3.9%) |
| Esophagus | 1 | 3 | 2 | 2 | 4 (3.9%) |
| Others | 15 | 2 | 6 | 9 | 17 (16.7%) |
| | 78 | 24 | | | 102 (100%) |

SCC: squamous cell carcinoma, Adc: adenocarcinoma.

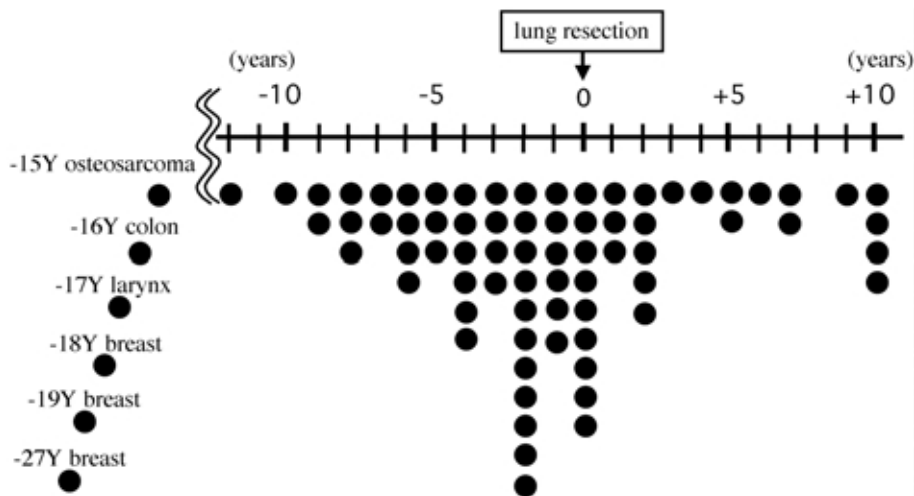


Figure 1. The operative interval between lung cancer and the other cancer in patients with double cancers.

Table 4. Histologic type of the primary lung cancer

| | Double cancer (n=78) | Triple cancer (n=12) |
|------------------------------|------------------------|------------------------|
| Squamous cell carcinoma | 37 (47.4%) | 6 (50.0%) |
| Adenocarcinoma | 38 (48.7%) | 5 (41.7%) |
| Adenosquamous cell carcinoma | 2 (2.6%) | 1 (8.3%) |
| Large cell carcinoma | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Small cell carcinoma | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Mucoepidermoid carcinoma | 1 (1.3%) | 0 (0%) |

Table 5. The stage of lung cancer and the cause of death

| Stage | Synchronous (n=11) | Metachronous | |
|--------------------|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| | | 1st is the other cancer (n=59) | 1st is lung cancer (n=20) |
| I | 1 (9.0%) | 32 (54.2%) | 10 (50.0%) |
| II | 5 (45.5%) | 10 (16.9%) | 5 (25.0%) |
| III | 5 (45.5%) | 13 (22.0%) | 5 (25.0%) |
| IV | 0 (0%) | 4 (6.8%) | 0 (0%) |
| The cause of death | (n=8) | (n=17) | (n=11) |
| Lung cancer | 7 (87.5%) | 11 (64.7%) | 2 (18.2%) |
| Other cancer | 0 (0%) | 2 (11.8%) | 7 (63.6%) |
| Other disease | 1 (13.5%) | 4 (23.5%) | 2 (18.2%) |

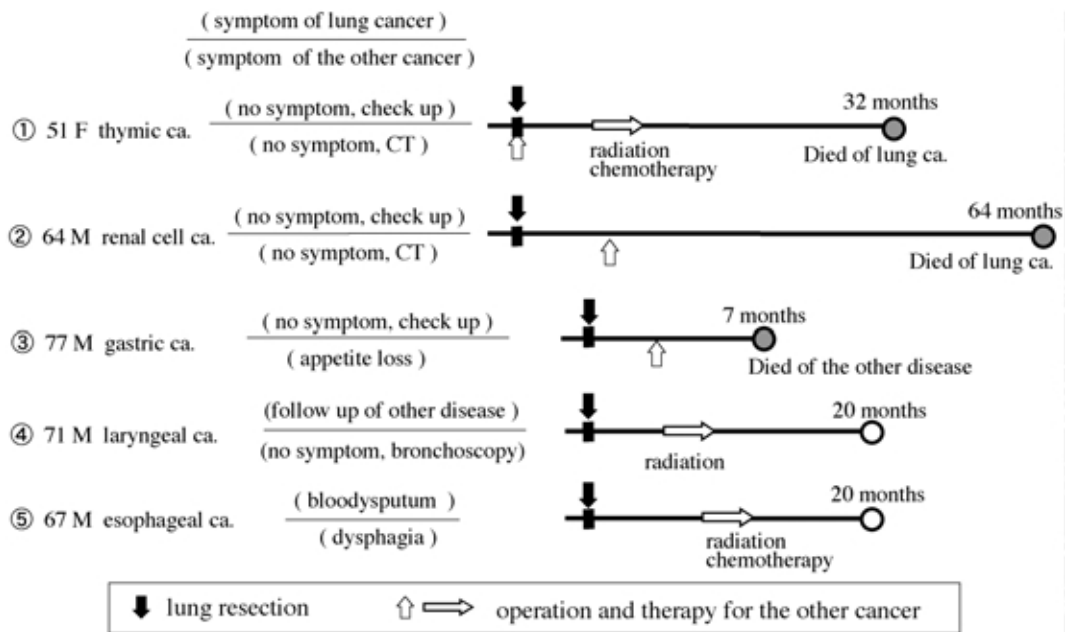


Figure 2. Cases of synchronous double cancers detected in perioperative period of the primary lung cancer.

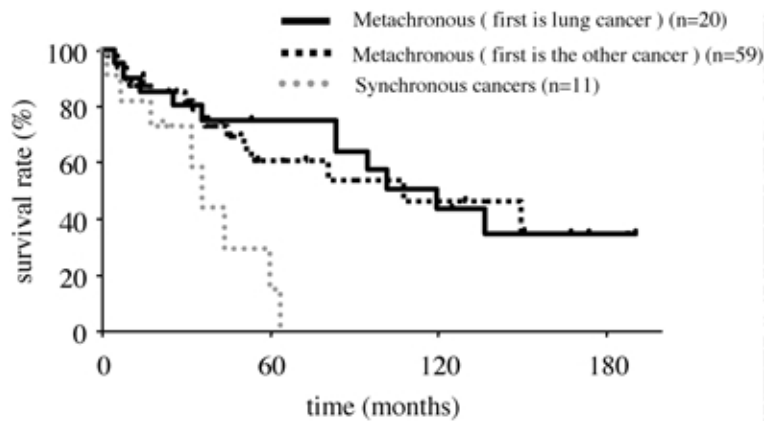


Figure 3. Actual survival rates after lung resection of the patients with double and triple cancers.

Table 6. The initial findings of the lung cancer as the second cancer

| | |
|----------------------------------|-------------|
| Follow up after the first cancer | 27 (55.1%) |
| Chest X-ray | 23 (46.9%) |
| Chest CT | 2 (4.1%) |
| Elevation of CEA | 2 (4.1%) |
| Symptoms present | 14 (28.6%) |
| Mass examination | 6 (12.2%) |
| Others | 2 (4.1%) |

CEA: carcinoembryonic antigen.

マーカーを測定した。しかし、肺癌先行例での他臓器重複癌の発見動機は20例中17例(85%)が自覚症状にて発見されていた。またCEA上昇にて大腸癌が発見された症例が1例あった。肺癌切除後の5年生存率は75.0%であった(Figure 3)。他臓器癌による死亡が63.6%であり、肺癌による死亡(18.2%)に比べ高率であった(Table 5)。

3) 他臓器癌先行肺癌切除例

他臓器癌先行肺癌合併症例49例における肺癌の発見動機をみると、他臓器遠隔転移精査中に発見されたものが25例(56.8%)あり、そのうち胸部単純写真で発見されたものが22例(50.0%)であった。自覚症状にて発見されたものは13例(29.5%)、検診でみつかったものは4例(9%)であった(Table 6)。肺癌切除後の5年生存率は60.1%であった(Figure 3)。他臓器癌による死亡(11.8%)に比べ肺癌による死亡が高率(64.7%)であった(Table 5)。

考 察

近年、肺癌は著しい増加傾向を示し胃癌を追い越し癌死のトップとなり、住民検診による早期発見に一層力が注がれるようになった。それに加え人口の高齢化、肺癌

を含む悪性腫瘍に対する診断技術および治療成績の向上により、肺癌領域においても重複癌症例に遭遇する機会が増加している。更にその重複癌いずれもが外科的治療の対象となることが多くなってきている。一般に剖検例での肺癌を含む重複癌の発生頻度は10~15%^{2,4}と報告されており、肺癌切除例での他臓器重複癌の頻度は5.7~9.6%⁵⁻⁸と報告されている。今回の当科での検討では6.6%と従来の報告とほぼ一致する結果であった。

重複癌の定義については、現在ではWarrenとGatesの定義¹すなわち(1)それぞれの腫瘍は一定の悪性度を呈している、(2)互いに離れた部位に存在している、(3)一方の腫瘍が他方の転移ではない、の3条件を満たすという基準が一般に広く用いられている。我々も、悪性腫瘍後の転移性肺腫瘍に原発性肺癌が合併した2症例を報告⁹しているが、両病巣の組織型が同じである場合には基準(3)の転移病巣であることの否定は容易ではない。実際、組織像からみても原発巣が否かを立証することは難しく、結局は発現間隔年数、病巣の発生部位、組織学的な上皮発生所見の有無などから総合的に診断されているのが実情である⁵。今回検討した症例でも組織型が同一の場合に、免疫組織染色や遺伝子変異の相違の検討をすべてに行ったわけではなく、上記臨床病理学的所見を参考にして重複癌の診断をした。

肺癌を中心とした発現間隔を検討すると、手術前後5年以内が大半を占めているものの、10年以上経過しているものも認められている。日本における統計¹⁰によれば10万人あたりの癌罹患率は男性445、女性310であり、これに比較して肺癌切除例での他臓器癌の頻度はかなり高くなる。また、重複癌症例では喫煙との因果関係が強く示唆されており、日本における臓器別癌罹患数¹⁰と比較すると、肺癌に伴う重複癌としては咽頭・喉頭癌、膀胱癌など喫煙がその発癌リスクとされているものが多

い。悪性腫瘍患者の経過観察において、喫煙歴を有する症例では重複癌の可能性を考慮しつつ、術前の詳細な検査と、術後の十分な経過観察が必要であると考えられた。他臓器重複癌のうち胃癌は最多であることから肺癌手術前の胃内視鏡検査の有用性を検討した報告¹¹によると胃内視鏡検査での胃癌発見率は0.79%であり、肺癌手術前の胃内視鏡検査での胃・肺同時性重複癌の頻度は7.2%と9倍であった。現状での医療制度では過剰検査となってしまうが、スクリーニングをするべきであると思われた。肺癌および頭頸部領域癌の経過観察の際には両領域の重複癌を念頭に置くべきであると考えられる。肺癌患者の経過観察中のCEA上昇だけでは肺癌再発と他臓器原発癌発生の鑑別は不可能であるため、他臓器原発癌発生を考慮した肺癌再発の検索を行うべきである。他臓器癌治療後の経過観察では、約半数が無症状で胸部単純X線写真にて発見されていることと肺転移のスクリーニングを考えて、呼吸器症状がなくても定期的な胸部単純X線写真、CTによる経過観察が必要である。Figure 1から考えて5年以内には6ヶ月毎、5~10年では1年毎に必要である。

同時発症例が異時発症例に比べ予後が悪い理由としては、他臓器重複癌の治療が肺癌手術と近接するため負担が大きくなるのが一つ考えられる。また、肺癌先行症例の場合は第1癌治療後から第2癌が発見されるまで生存したこと、および第2癌の手術適応決定において第1癌の再発が臨床的に認められず、第1癌が完治している可能性があるというバイアスがかかった生存率であることが理由となる。同時性重複癌症例の治療方針としては、それぞれが常に原発性の病変であることを念頭に置いて方針を立てる。悪性度の高い方を優先にすべきであるとの報告もあるが、手術侵襲の軽いもの(甲状腺、乳)は同時手術の方が治療期間の短縮の意味からは有用であると思われる。同時切除が困難と思われる症例では肺病巣が転移か否かの所見が他臓器癌の治療方針を左右することが多く、肺切除が優先されることが一般的と考える。同時発症例の生存率には肺癌の治療予後が大きく影響し、異時発症例では第2癌が予後決定因子となっている(Table 5)。肺癌を手術可能な段階で早期に発見することが予後を改善するためには重要であると示唆された。

まとめ

1. 原発性肺癌切除に伴う他臓器癌を含む重複癌78例、三重複癌12例を検討した。
2. 喫煙者が多く、特に三重複癌では喫煙指数が高値であった。重複癌症例では25例(32%)、三重複癌症例では12例中10例(83%)が喫煙指数1000以上の重度喫煙者であり、重複癌臓器でも喉頭、泌尿器の頻度が高く、喫煙との因果関係が強く示唆された。
3. 家族歴からは、重複癌では21例(26.9%)に、三重複癌では2例(16.7%)に三親等以内の癌発生が認められたが、特に癌家系を思わせるような家族歴は認められず、重複癌・三重複癌症例は遺伝的な素因よりは喫煙といった後天的な因子との因果関係が示唆された。
4. 死亡原因では肺癌が最も多く、他臓器癌異時性発症例に比べ同時性発症例は予後不良であった。

REFERENCES

1. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer*. 1932;16:1358-1414.
2. 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*. 1983;29:196-201.
3. 福田泰樹, 中田正幸, 米田 修, 他. 剖検例よりみた肺癌を含む重複悪性腫瘍の検討. *肺癌*. 1987;26:263-270.
4. 森田豊彦. 肺癌を含む重複癌の頻度・内容・推移 日本病理剖検報による検討. *日胸*. 1955;54:878-889.
5. 奥芝俊一, 成田吉明, 奥芝知郎, 他. 原発性肺癌切除例における他臓器重複癌の臨床的検討. *日臨外医会誌*. 1966;57:281-285.
6. 小川純一, 井上宏司, 小出司郎策, 他. 肺癌を含む重複癌症例の臨床的検討. *肺癌*. 1985;25:649-654.
7. 石川泰郎, 松原敏樹, 中川 健, 他. 肺癌における重複癌について. *肺癌*. 1987;27:263-269.
8. 内山貴堯, 君野孝二, 山岡憲夫, 他. 切除肺癌例にみられる肺癌と他臓器重複癌との臨床的検討. *肺癌*. 1990;30:809-815.
9. Kanemitsu S, Takao M, Shimamoto A, et al. Synchronous primary lung carcinoma and lung metastasis from extrathoracic carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:270-272.
10. Ajiki W, Kinoshita N, Tsukuma H, et al, for the Research Group for Population-based Cancer Registration in Japan. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 1996: estimates based on data from 10 population-based cancer registries. *Jpn J Clin Oncol*. 2001;31:410-414.
11. 長沢正樹, 塚本東明, 山田敬子, 他. 原発性肺癌術前症例における胃内視鏡検査の重要性. *肺癌*. 1993;33:391-397.