

## 原発性肺癌切除例における他臓器重複癌の検討

近藤竜一<sup>1</sup>・境沢隆夫<sup>1</sup>・加藤響子<sup>1</sup>・富永義明<sup>1</sup>・江口 隆<sup>1</sup>・  
小林宣隆<sup>1</sup>・兵庫谷章<sup>1</sup>・椎名隆之<sup>1</sup>・吉田和夫<sup>1</sup>・天野 純<sup>1</sup>

**要旨**—— **目的.** 肺癌切除例における重複癌の存在が予後に及ぼす影響について、その臨床的特徴を含めて検討した。**方法.** 1996年1月～2005年12月までに当院にて施行された肺癌手術症例731例中、重複癌を認めた101例(13.8%)を対象とした。臨床的特徴及び予後は多重癌を認めない619例と比較検討した。**結果.** 重複癌は胃癌、大腸癌、乳癌、子宮癌、頭頸部癌などが多く、肺癌単発例と比較して年齢・性別・組織型・分化度・病理病期に有意差を認めなかった。重複悪性腫瘍別の検討では、頭頸部癌・食道癌合併例に肺扁平上皮癌が多く、乳癌・子宮癌・甲状腺癌・前立腺癌合併例に肺腺癌が多い傾向を認めた。重複癌症例での肺癌術後の5年生存率は59.4%で、肺癌単発例の71.3%に対して有意に低かった。同時性・異時性別の5年生存率は、各々57.5%、65.6%で特に同時性で予後不良の傾向にあった。重複癌死亡例を検討すると、肺癌死12例(42.9%)、他癌死6例(21.4%)であった。**結論.** 肺癌手術例において重複癌、特に同時性のものは予後不良因子の1つであり、術前・術後の消化管を含めた全身検索が重要と考えられた。(肺癌. 2008;48:33-38)

**索引用語**—— 肺癌, 予後, 重複癌

## A Clinical Study on Multiple Primary Cancers in Cases of Resected Lung Cancer

Ryoichi Kondo<sup>1</sup>; Takao Sakaizawa<sup>1</sup>; Kyoko Kato<sup>1</sup>; Yoshiaki Tominaga<sup>1</sup>; Takashi Eguchi<sup>1</sup>;  
Nobutaka Kobayashi<sup>1</sup>; Akira Hyogotani<sup>1</sup>; Takayuki Shiina<sup>1</sup>; Kazuo Yoshida<sup>1</sup>; Jun Amano<sup>1</sup>

**ABSTRACT**—— **Objective.** We examined the influence of multiple primary cancers and their clinical features on outcome in cases of excised lung cancer. **Methods.** We targeted 101 out of 731 cases (13.8%) which presented multiple primary cancers in lung cancer operations performed in our hospital between January 1996 and December 2005. We then conducted comparative analysis with the clinical features and outcome of the 619 cases which did not present multiple primary cancers. **Results.** Many of the multiple primary cancers were present in the stomach, large intestine, breast, uterus, head and neck. The cases of lung cancer with multiple primary cancers did not show a significant difference compared to the cases of lung cancer alone in terms of age, sex, histological type, degree of differentiation, or pathological stage. There were many cases of lung squamous cell carcinoma in the patients with existing esophagus, head and neck cancer. Furthermore, there was a high percentage of lung adenocarcinoma in patients with existing breast, uterus, thyroid, or prostate cancer. The 5-year-survival rate after resection of lung cancer in patients with multiple primary cancers was 59.4%, which was significantly lower than the 71.3% 5-year-survival rate of patients with only lung cancer. The 5-year-survival rates after resection of lung cancer in cases of synchronous and metachronous multiple primary cancers were 57.5% and 65.6%, respectively. The cause of death of patients with lung cancer and multiple

<sup>1</sup>信州大学医学部外科学第2教室。

別刷請求先：近藤竜一，信州大学医学部外科学第2教室，〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1 (e-mail: ryoichi@hsp.md.shinshu-u.ac.jp)。

<sup>1</sup>Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine, Japan.

Reprints: Ryoichi Kondo, Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto, Nagano 390-8621, Japan (e-mail: ryoichi@hsp.md.shinshu-u.ac.jp).

Received October 1, 2007; accepted November 27, 2007.

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

primary cancers was lung cancer in 12 cases (42.9%) and cancers of other organs in 6 cases (21.4%). **Conclusion.** The presence of multiple primary cancers, particularly synchronous cancers, is an adverse prognostic factor in cases of resected lung cancer. Whole body screening including examination of the digestive tract should be performed before and after lung resection. (*JJLC*. 2008;48:33-38)

**KEY WORDS** — Lung cancer, Prognosis, Multiple primary cancers

## はじめに

癌の診断及び治療技術の進歩、高齢化などにより重複癌は増加傾向にある。<sup>1,4</sup> 肺癌切除例の検討において重複癌の存在がどの程度予後に影響を及ぼすものであるかは、予後因子の検討とともに重要な問題である。今回我々は肺癌切除例における他臓器重複癌の特徴、特に肺癌単発例と他臓器重複癌先行または同時合併例を比較し、原発性肺癌切除例における他臓器重複癌の臨床的特徴を検討した。

## 対象と方法

1996年1月～2005年12月までに当院にて施行された原発性肺癌手術症例731例中、肺癌の手術時まで他臓器重複癌を認めた症例は101例(13.8%)であり、これを対象とした。第1癌・第2癌ともに原発性肺癌の11例は、多発癌として検討対象から除外した。また、重複癌の判定は、Warren and Gatesの定義<sup>5</sup>に従い、第1癌より第2癌までの期間が1年未満を同時性、1年以上を異時性とした。<sup>1,4</sup> 臨床的特徴及び予後は多重癌を認めない619例と比較検討した。なお、2群間の比較にはstudent t test または $\chi^2$  検定により行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。術後成績については、総ての死因を死亡として扱い、生存率はKaplan-Meier法にてとめた。有意差検定はLog-rank testを用いた。

## 結果

1) 年齢・性別：肺癌切除時の年齢は、重複癌例  $66.8 \pm 10.6$  歳、肺癌単発例  $64.9 \pm 9.7$  歳で有意差を認めなかった。男女比は、重複癌例、肺癌単発例ともにほぼ3:2であった (Table 1)。

2) 重複癌の組合せ：重複していた臓器別の検討では、胃癌25例、大腸癌16例、乳癌10例、子宮癌8例、頭頸部癌7例、悪性リンパ腫6例、甲状腺癌5例、前立腺癌5例、食道癌4例、膀胱癌4例、肝細胞癌4例などであった。

3) 重複癌の発生時期と重複腫瘍数：同時性42例、異時性59例で、2重癌93例、3重癌以上8例であった。

4) 肺癌の病理学的特徴：重複癌例における肺癌の組織

型は、腺癌67.6%、扁平上皮癌26.4%、その他6.0%で、その分化度は、高分化54.1%、中分化28.6%、低分化17.3%であった。肺癌単発例と比較して、扁平上皮癌の割合が多く、低分化癌が多い傾向であったが、両群間に有意差を認めなかった (Table 1)。また、肺癌の病理病期別症例数の割合は、重複癌例ではIA 53.7%、IB 17.9%、IIA 3.2%、IIB 7.4%、IIIA 11.6%、IIIB 3.2%、IV 3.1%で、肺癌単発例と比較して有意差を認めなかった (Table 1)。

5) 重複臓器と肺癌組織型との関係：重複悪性腫瘍別の検討では、頭頸部癌・食道癌合併例に肺扁平上皮癌が多く、乳癌・子宮癌・甲状腺癌・前立腺癌合併例に肺腺癌が多い傾向を認めた (Figure 1)。

6) 生存率：重複癌例での肺癌術後の5年生存率は59.4%で、肺癌単発例での71.3%に対して有意に低かった (Figure 2)。同時性・異時性別の重複癌例の5年生存率は、各々57.5%、65.6%で有意差を認めないものの、同時性で予後不良の傾向にあった (Figure 3)。

7) 重複癌での死亡例：重複癌死亡例は28例認めた。内訳は、肺癌死12例(42.9%)、他癌死6例(21.4%)であった (Table 2)。

## 考察

近年における癌罹患率の上昇、悪性腫瘍に対する診断技術の進歩、高齢化などにより重複癌は増加傾向にあり、その文献的報告も増えてきている。<sup>1,4</sup> 重複癌の発生頻度は、対象を切除症例とするか、非切除症例を含むか、剖検例とするかで異なるが、肺癌切除例における他臓器重複癌の発生頻度は5～38.7%と報告されている。<sup>1,4,6</sup> 本報告では重複癌例は13.8%であり、諸家の報告とほぼ同等であった。

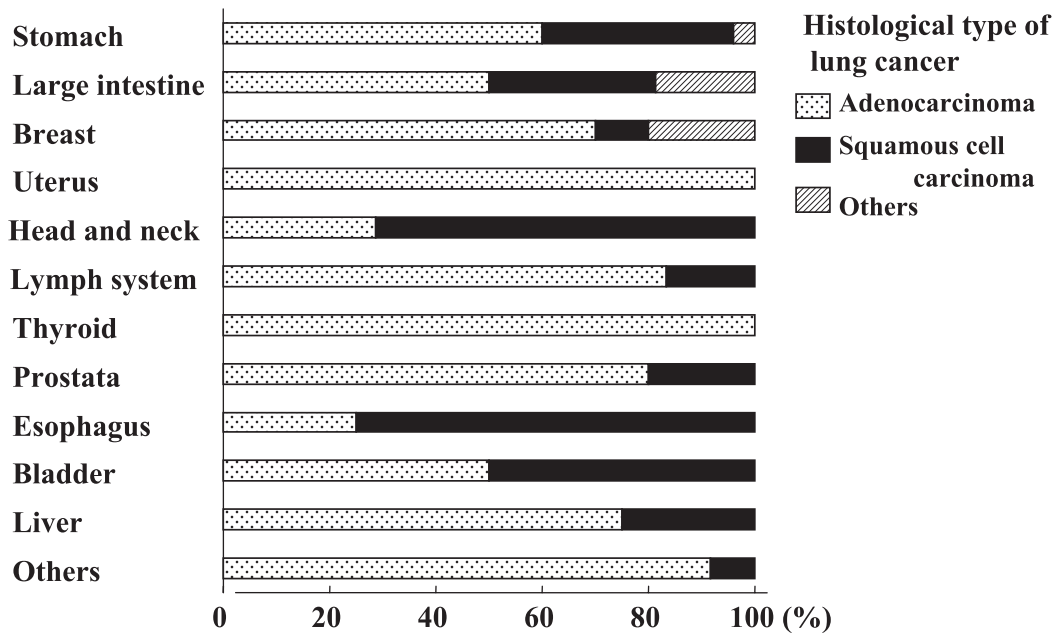
肺癌を含む重複癌症例の特徴として、非重複癌よりも高齢、<sup>6,7</sup> 重喫煙者が多い、<sup>4,8-10</sup> 癌家族歴が高率、<sup>4,11</sup> 肺癌組織型は扁平上皮癌が多い、<sup>7</sup> 胃癌との重複が多い、<sup>1,4,6,7,11</sup> などの傾向が報告されている。本報告では、重複癌例は肺癌単発例と較べてやや高齢の傾向はあったものの、有意差は認めなかった。肺癌組織型も重複癌例で扁平上皮癌の割合が多く、低分化癌がやや多い傾向であったが、両群間に有意差はなかった。病理病期別の症例数の割合

**Table 1.** Clinicopathological Feature of Lung Cancer with Multiple Primary Cancers

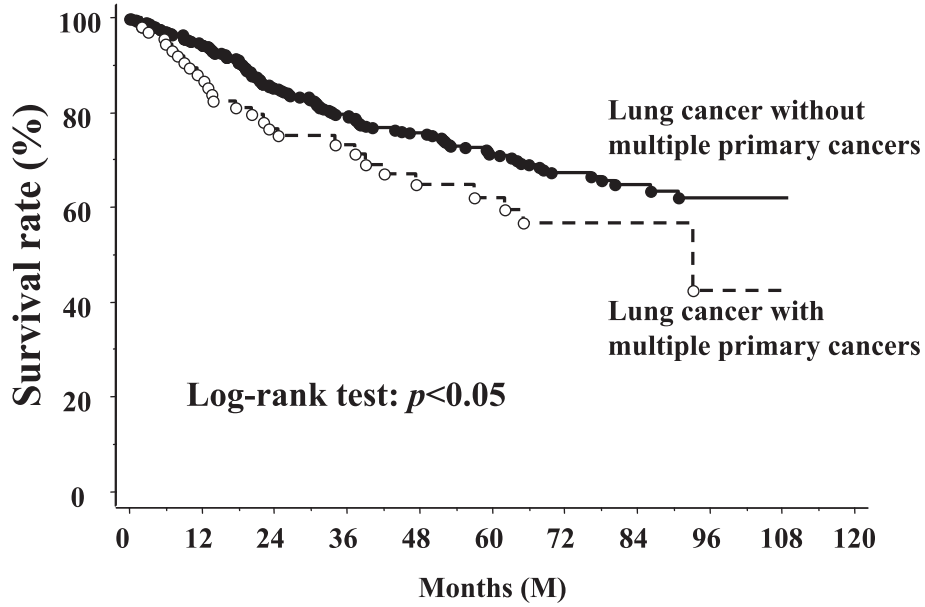
	with multiple primary	without multiple primary	p-value
Age	66.8 ± 10.6	64.9 ± 9.7	p = 0.4698
Gender (male/female)	62/39	368/251	p = 0.7435
Histology (%)			p = 0.2347
Ad	67.6	71.7	
Sq	26.4	20.4	
LC	2.0	3.9	
SCLC	1.0	3.1	
Carcinoid	3.0	0.6	
Histological grade (%)			p = 0.3037
Well diff.	54.1	57.7	
Moderately diff.	28.6	30.1	
Poorly diff.	17.3	12.2	
Pathological stage (%)			p = 0.7283
IA	53.7	55.8	
IB	17.9	16.0	
IIA	3.2	2.9	
IIB	7.4	6.8	
IIIA	11.6	9.2	
IIIB	3.2	7.5	
IV	3.1	1.9	

Ad: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, LC: large cell carcinoma, SCLC: small cell lung carcinoma, Well diff.: well differentiated, Moderately diff.: moderately differentiated, Poorly diff.: poorly differentiated.

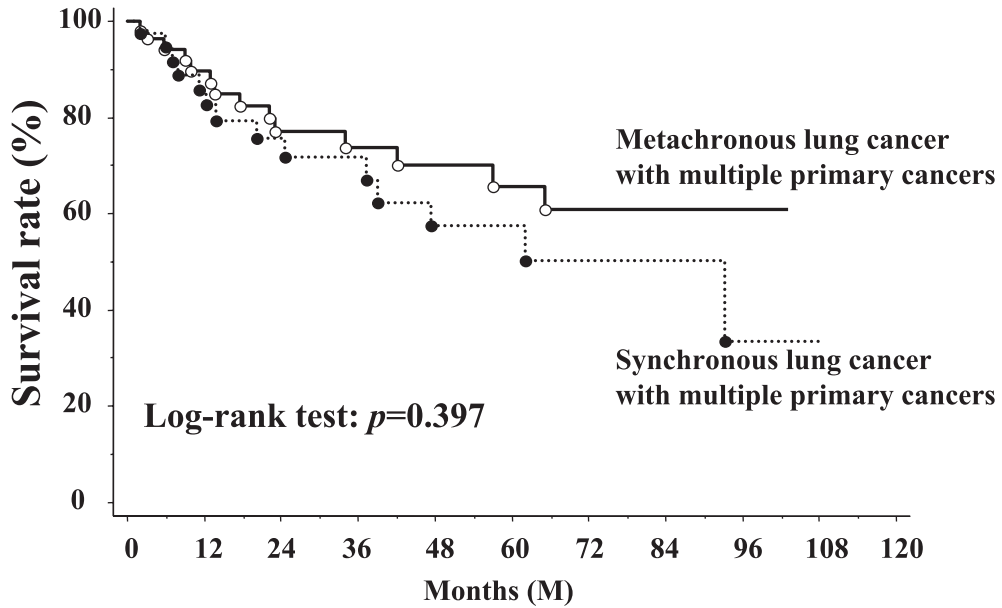
**Site of other cancers**



**Figure 1.** Histological types of lung cancers according to the site of other cancers.



**Figure 2.** Kaplan-Meier survival curves after lung resection in cases with or without multiple primary cancers. There was a significant difference between cases with or without multiple primary cancers ( $p<0.05$ ).



**Figure 3.** Comparison of survival rates after lung resection by synchronous or metachronous lung cancer with other primary cancers. There was no significant difference between cases of synchronous lung cancer with multiple primary cancers and metachronous lung cancer with multiple primary cancers ( $p=0.397$ ).

についても重複癌例は肺癌単発群と比較して有意差を認めなかった。このように、重複癌症例と肺癌単発例とは背景因子が類似していたが、予後の検討では、重複癌例

での肺癌術後の5年生存率は59.4%で、肺癌単発例での71.3%に対して有意に低かった。重複癌例と肺癌単発例とは予後に有意差はないとの報告もあるが、<sup>4,6</sup>本報告の

**Table 2.** Causes of Death in Cases of Lung Cancer with Multiple Primary Cancers

Causes of death	Number of cases
Lung cancer	12
Other cancer	6
Others	1
Unknown	9

結果は、「肺癌の術前評価時に重複癌の既往のあるものは、予後不良因子の1つとなる」ことを示唆している。重複癌例のなかでも、異時性に較べて肺癌と同時性重複癌症例で予後不良の傾向にあり、同時性重複癌合併の有無の評価は重要である。諸家の報告<sup>1-4,12-14</sup> 同様に胃癌、大腸癌が合併していた例が多いため、術前の上部・下部内視鏡検査が勧められるのはもちろんだが、最近では当科では術前評価にPET-CTも導入しており、PETにより胃癌や大腸癌が発見されることも珍しくない。<sup>15</sup>

重複臓器と肺癌組織型との関係の検討では、頭頸部癌・食道癌合併例に肺扁平上皮癌が多く、乳癌・子宮癌・甲状腺癌・前立腺癌合併例に肺腺癌が多い傾向を認めた。頭頸部癌・食道癌が肺扁平上皮癌と合併しやすい理由は、男性、重喫煙者に多いという背景因子が強く関与しているものと考えられる。<sup>9,16</sup> また、これらの症例では、肺病変が他癌の転移か原発性肺癌かの鑑別は組織学的にも困難なことが多い。<sup>15</sup> 当院では、組織型・分化度に加えて、免疫染色にて先行他臓器癌との比較を行い、肺病変が他癌の転移か原発性肺癌かを判定しているが、将来的には積極的な遺伝子レベルでの解析も必要かもしれない。<sup>17</sup> 乳癌・子宮癌・甲状腺癌合併例に肺腺癌が多いのは、これらのほとんどが女性であることが大きいものと思われる。また、前立腺癌でも肺腺癌の合併が多いことを考えると、ホルモン感受性の他臓器癌と肺腺癌の間に何らかの相関がある可能性もある。<sup>18,19</sup> 遺伝子学的解析を含めて、今後の検討に期待したい。当院では、乳癌・子宮癌・甲状腺癌の術後定期検査で、数年前より胸部X線から胸部CTが中心となってきている。検診において、胸部X線と比較し、胸部CTでの肺癌発見率は約10倍であるとの報告<sup>20-22</sup> もあることから、これらの癌に後発する肺癌の発見例は今後さらに増加するものと思われる。

他臓器癌先行の原発性肺癌は、生物学的悪性度が高いという報告<sup>6</sup> と、逆に悪性度が低いという報告<sup>1</sup> があり、一定の見解を得ていない。本報告では、前述のように他臓器癌合併の原発性肺癌は、肺癌単発例と比較して肺癌の組織型・分化度・病期別症例数においても有意差を認

めなかった。しかし、それにもかかわらず他臓器癌合併の原発性肺癌の予後は有意に悪かったため、死亡原因の割合を検討してみると、原発性肺癌42.9%、他臓器癌21.4%であったことから、先行する他臓器癌の再発・転移が予後に影響を及ぼしていると考えられた。他臓器癌先行及び同時性の原発性肺癌では、肺癌の術後定期検査のみならず、他臓器癌の定期的検査が重要と考えられる。

## 結 語

他臓器重複癌を伴う肺癌症例は重複癌を認めない症例と比較して、年齢・性別・組織型・分化度・病理病期に有意差を認めなかった。先行他臓器癌の部位により合併しやすい肺癌組織型に特徴がみられた。肺癌手術例において他臓器重複癌は予後不良因子の1つであり、特に同時性重複癌では予後不良の傾向があることから、PETなどでの術前全身検索が重要と考えられる。また、他臓器癌での死亡率も低くないことから、他臓器重複癌を伴う肺癌症例では重複癌に対する定期検査も重要と考えられる。

## REFERENCES

1. 田中浩一, 岡田邦明, 川村秀樹, 加藤治文. 原発性肺癌切除例における重複癌の検討. 日呼外会誌. 2006;20:719-723.
2. 奥芝俊一, 成田吉明, 奥芝知郎, 大久保哲之, 道家 充, 高橋利幸, 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. 日臨外会誌. 1996;57:281-285.
3. 金光真治, 高尾仁二, 藤永一弥, 小野田幸治, 下野高嗣, 新保秀人, 他. 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. 肺癌. 2003;43:301-306.
4. 高橋伸政, 佐藤 徹, 安孫子正美, 金内直樹. 肺癌切除例における他臓器重複癌症例の検討. 日呼外会誌. 2004;18:616-618.
5. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer*. 1932;16:1358-1414.
6. 伊藤東一, 小野寺功, 佐藤知義, 石塚玲器. 当院での肺癌切除症例における多重癌の検討. 北外誌. 1995;40:22-26.
7. 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. 肺癌を含む重複癌症例の臨床的検討. 肺癌. 1985;25:649-655.
8. 海上雅光, 原 満. 喫煙と上部消化管癌との関係. 日本胸部臨床. 1989;48:605-610.
9. 富永祐民. 喫煙と生活習慣病. 診断と治療. 1999;87:421-426.
10. 森本兼義. 生活習慣と遺伝子変異. 診断と治療. 1999;87:399-404.
11. 齊藤雄史, 山川洋右, 丹羽 宏, 桐山昌伸, 深井一郎, 山田 健, 他. 肺癌切除例における他臓器重複癌症例の検討. 肺癌. 1993;33:1045-1052.
12. 山下良平, 家接健一, 片田正一, 小杉光世. 肺癌と消化管癌の重複癌切除症例の検討. 日呼外会誌. 1995;9:510-515.
13. 山村義孝, 小寺泰弘, 清水泰博, 鳥井彰人, 平井 孝, 安井健三, 他. 胃癌手術後の異時性多発(重複)癌の特徴と

- その対策. 外科治療. 1997;77:635-640.
14. 長沢正樹, 塚本東明, 山田敬子, 佐藤 徹, 村井克己, 山田昌弘, 原発性肺癌術前症例における胃内視鏡検査の重要性—肺・胃重複癌早期発見のために—. 肺癌. 1993;33:391-397.
  15. 上坂太祐, 出村芳樹, 梅田幸寛, 森川美羽, 中西正教, 門脇麻衣子, 他. 胸部異常陰影精査の FDG-PET で検出された消化管癌の検討—癌検診へのアプローチ—. 日呼吸会誌. 2006;44:899-905.
  16. 飯笹俊彦, 穴山貴嗣, 馬場雅行, 斎藤幸雄, 関根康雄, 鈴木 実, 他. 肺癌切除例よりみた咽喉頭食道領域の重複癌の特徴とその治療成績. 日本気管食道科学会会報. 2002;53:77-82.
  17. 谷田部恭. 肺癌治療への分子病理学的アプローチ. 最新医学. 2006;61:2232-2237.
  18. 前田 元. 喫煙・性差と肺癌の予後. THE LUNG perspectives. 2005;13:36-40.
  19. Taioli E, Wynder EL. Re: Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:869-870.
  20. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet.* 1999;354:99-105.
  21. Sone S, Li F, Yang ZG, Honda T, Maruyama Y, Takashima S, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer.* 2001;84:25-32.
  22. 楠 洋子, 中山富雄, 鈴木隆一郎. 小型肺がんに対するらせん CT の意義. 癌の臨床. 2003;49:1035-1042.