

四重複癌の1例（胃癌，膀胱移行上皮癌， 多発性骨髄腫，膀胱平滑筋肉腫）

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）
橋本 京子*・大石 賢二・上田 眞・飛田 収一
宮川美栄子**・川村 寿一***・吉田 修

QUADRUPLE CANCERS (GASTRIC ADENOCARCINOMA, TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF BLADDER, MULTIPLE MYELOMA AND LEIOMYOSARCOMA OF BLADDER)

Kyoko HASHIMOTO, Kenji OISHI, Makoto UEDA, Shuichi HIDA,
Mieko MIYAKAWA, Juichi KAWAMURA and Osamu YOSHIDA
From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. O. Yoshida)

Multiple primary cancers form 1 to 10% of all malignancies, but only a few cases of quadruple cancers are reported a year in Japan. We report a case of quadruple cancers — gastric adenocarcinoma, transitional cell carcinoma of bladder, multiple myeloma and leiomyosarcoma of bladder —

Key words: Multiple primary cancers, Quadruple cancers

緒 言

重複癌の発生頻度は増加の傾向を示しているものの、四重複癌以上では年間に数例の報告をみるにすぎない。このたび胃癌，膀胱移行上皮癌，多発性骨髄腫，膀胱平滑筋肉腫という組み合わせの四重複癌の1例を経験したので，若干の文献の考察を加えて報告する。

症 例

患者：82歳，男性，料理仕出業
主訴：肉眼的血尿
家族歴：特記すべきことなし
既往歴：胃癌，膀胱移行上皮癌，多発性骨髄腫

1. 胃癌

1978年（75歳）胃癌にて胃亜全摘（Billroth I 法）

* 現：北野病院泌尿器科

** 現：島田市民病院泌尿器科

*** 現：三重大学医学部泌尿器科学教室

と術中照射（ β 線 2.800 rad）を施行。Borrman III型で病理組織像は，中等度分化型の管状腺癌であった（Fig. 1）。

2. 膀胱移行上皮癌

1981年（78歳）1月に，多発性乳頭状膀胱腫瘍にて入院。3回のTUR-Btを施行し組織像はいずれもgrade I～II，pTaの移行上皮癌であった（Fig. 2）。なお，同年2月より再発予防を目的として，マイトマイシンC（20 mg/20 ml）生食の膀胱内注入を計20回行なった。1984年（81歳）2月，膀胱腫瘍の再発を認め，TUR-Btを施行した。組織はgrade II，pTaの移行上皮癌であり，術後再発予防の目的でOK 432（10KE/60 ml 生食）の膀胱内注入を計10回行なった。

3. 多発性骨髄腫

1983年（81歳）8月に全身倦怠感のため京大老年科を受診。貧血と高血圧を指摘され，精査目的にて入院した。血中蛋白分画は，Alb：2.6 g/dl，IgG：1,918 mg/dl，IgA：162 mg/dl，IgM：55 mg/dl と，低蛋

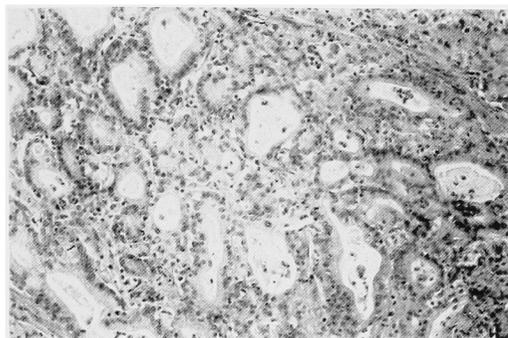


Fig. 1. Gastric adenocarcinoma, (HE stain).

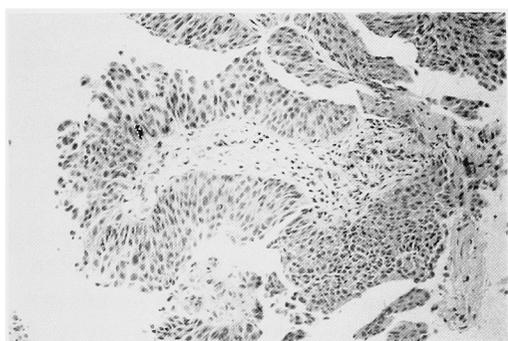


Fig. 2. TCC grade I, pTa in urinary bladder. (HE stain).

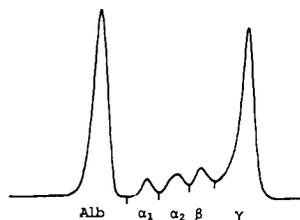
白, 高 IgG 血症を示した. 免疫電気泳動法では IgG, κ 成分のモノクローナルな増加が認められた (Fig. 3A).

骨髄像では異型形質細胞 (矢印) の全細胞中に占める割合が19%と有意に増殖しており (Fig. 3B), 多発性骨髄腫と診断された. しかし, 尿中 Bence-Jones 蛋白陰性で, 骨 X線にて打ち抜き像などの変化がみられず非定型的であることから, いわゆる無症候性多発性骨髄腫 IgG κ 型と診断され, 化学療法は施行されなかった. なお, 1983年8月に血中 Cr: 1.8 mg/dl, BUN: 27 mg/dl と高値であり DIP にて両側の腎盂腎杯像の造影が不良であり, 腎機能の低下が指摘されていた.

4. 膀胱平滑筋肉腫

1984年 (82歳) 5月, 全身倦怠感つよく京大老年科に入院精査中, 肉眼的血尿 (膀胱タンポナーデ) をきたした. 腹部超音波検査にて膀胱腫瘍を指摘され, 5月27日に泌尿器科へ転科した.

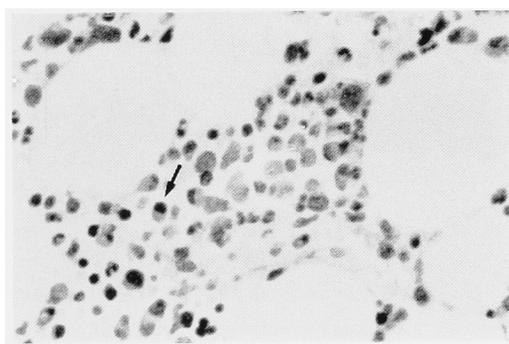
入院時理学的所見では, 体格中等度で栄養良好. 眼結膜に貧血認めるも, 黄疸はない. 表在リンパ節の腫脹なく, 胸部に異常を認めない. 腹部には, 腹部正



Indolent multiple myeloma

- ① Albumin = 2.6 g/dℓ ↓
- IgG = 1918 ↑ mg/dℓ
- IgA = 162 →
- IgM = 55 →
- ② 尿中 Bence-Jones 蛋白: 陰性
- ③ 骨変化なし
- ④ 骨髄中異型形質細胞 19%

A



B

Fig. 3 A; Indolent multiple myeloma (IgG 成分一上昇).

B; Bone marrow, (Giemsa stain) Atypical plasma cell (矢印).

Table 1. 入院時一般検査所見.

尿	ウロビリノーゲン: - ビリルビン: - ケトン体: - 糖: - 潜血: 卅 蛋白: 卅 PH: 6
血液	WBC: 5900/mm ³ , RBC: 197万/mm ³ , HGB: 5.7 g/dℓ, HCT: 29.1%, MCV: 103μ ³ , MCH: 28.9pg, MCHC: 19.6% PLT: 4.5万/mm ³
生化学	GOT: 22KU GPT: 9KU LDH: 447IU/ℓ, TP: 6.7 g/dℓ, ALB: 2.6 g/dℓ, T-BIL: 0.6mg/dℓ, CRE: 2.3mg/dℓ, BUN: 29mg/dℓ
電解質	Na: 132mEq/ℓ, K: 4.1mEq/ℓ, Cl: 106mEq/ℓ, Ca: 7.5mEq/ℓ, P: 2.7mEq/ℓ
尿中クレアチニン	: 33mg/dℓ
クレアチニンクリアランス	: 14.5ml/min
心電図	: 異常なし
胸部X線	: 異常なし

中切開創を認め, 左下腹部に鶏卵大の拍動性腫瘍を触

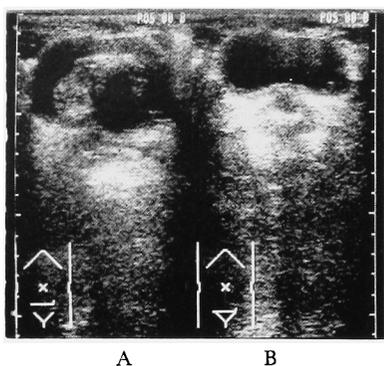


Fig. 4. Abdominal ultrasonography—
A; Bladder tumor (大きさ 7.3 cm×5.3 cm)
B; Prostate (正常と思われる)

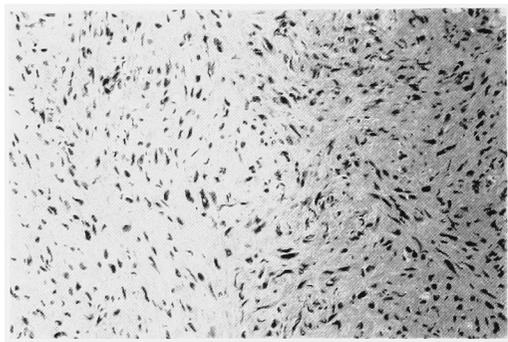


Fig. 5. Leiomyosarcoma in urinary bladder
(HE stain).

知した。血圧：180/80。体温：35.9°C。

入院時検査所見 (Table 1)：大球性正色素性貧血と血小板減少，低蛋白血症，腎機能低下，低 Ca 血症が主要所見であった。梅毒反応は陽性。AFP：3.0 ng/ml と Cu：83 μg/dl は正常値，CEA：57 ng/ml と血中 β₂MG：8.8 μg/ml，尿中 β₂MG：16,400 μg/l はそれぞれ高値であった。

腹部超音波検査では，膀胱内腔に突出する 7.3 cm×5.3 cm の巨大な腫瘍を認めた (Fig. 4A)。内部エコーは不均一で，一部は凝血塊を含むものと思われた。両腎に中等度の水腎症を認めた。前立腺像に異常は認めなかった (Fig. 4B)。また，左下腹部の拍動性腫瘍は大動脈瘤であることが確認された。

膀胱鏡にて，左尿管口に一致した表面平滑な易出血性の巨大な腫瘍を認め生検を行なった。HE 染色 (Fig. 5) では，平滑筋由来を示唆する横紋のない好酸性胞体と比較的断端の平滑な核を有する紡錘型細胞が束状に集合。細胞成分は密で，核は，大きく異型性があり，核分裂像も散見された。Masson-trichrom 染色では赤染する筋線維，PAS 染色では赤染する多量

Table 2. 重複癌の定義

重複癌の定義

Billroth. (1879)

1. 各腫瘍はおのおの異なる病理組織像を有すること。
2. 各腫瘍は組織発生的に異なる母組織より発生。
3. 各腫瘍はおのおの固有の転移巣をもっていなければならない。

Warren & Gates (1932)

1. 各腫瘍は一定の悪性像を呈すること。
2. おのおの別個のものか離れて存在すること。
3. 一つの腫瘍が他の腫瘍の転移によるものは除外する。

のグロコゲンがそれぞれ認められた。このような所見から，膀胱平滑筋肉腫と診断された。

泌尿器科転科後は，高血圧，腹部大動脈瘤，腎不全を合併するため膀胱摘出術は不可能であると判断し，保存的に治療を行なった。1985年6月10日頃より膀胱腫瘍からの出血のための膀胱タンポナードを頻発し，6月24日呼吸不全のため死亡した。剖検は施行しなかった。

考 察

重複癌の定義としては，古典的には Billroth¹⁾ とそれに若干の修正を加えた Warren & Gates²⁾ の両説がある (Table 2)。馬場ら³⁾は重複癌を，①異なる臓器に発生した癌腫 (重複癌) ②同一臓器に複数個の癌腫を有するもの (多発癌) ③両側性の臓器の左右にそれぞれ原発と考へうる癌腫があるもの (両側癌) ④癌腫と非上皮性悪性腫瘍との組み合わせ⑤悪性度の低いものと高い悪性腫瘍との組み合わせ⑥多発癌または両側癌と悪性腫瘍との組み合わせの6種類に分類している。また，Moertel⁴⁾は重複癌を同一組織に多中心性に発生したものと，異なる組織または臓器に多発性に発生したものとに二大別している。いずれにせよ，重複癌の定義にはいまだ統一の見解がない。本症例では，多発性骨髄腫と多発性膀胱移行上皮癌はそれぞれ別個の腫瘍であり，膀胱の移行上皮癌と平滑筋肉腫は同一臓器に発生しているが，組織上明らかに別個の腫瘍であると診断した。

統計上も枠付けの違いから，複数癌の発生頻度に差がみられる。馬場ら³⁾は国立ガンセンターの剖検例2,104例の分析より，枠付けを違えると，二重複癌の頻度は3.1%~5.4%，三重複癌の頻度は0.14%~0.28%の中をもつと述べている。日本病理剖検輯報⁵⁾から集計すると，1976年から1983年までの8年間に，全悪性腫瘍剖検例中の二重複癌の頻度は平均5.38%，三重複癌の頻度は平均0.35%であった (Table 3)。四重複癌以上の症例は計31例であり，六重複癌以上は報告がない。一般に重複癌の発生頻度は増加傾向にある^{3,5,6)}

Table 3. 重複癌の発生頻度—日本病理剖検輯報より (1976年～1983年).

	全剖検数	悪性腫瘍 症例数(A)	重複癌(B)	B/A × 100	3 重複癌 (C)	C/A × 100	4 重複癌 以上
1976	24,125	13,622	524	3.85	29	0.21	1
1977	25,840	14,856	658	4.43	28	0.19	2
1978	29,872	17,348	781	4.50	37	0.21	5
1979	32,859	18,396	1,006	5.47	69	0.38	4
1980	36,134	20,372	1,142	5.61	65	0.32	5
1981	39,021	21,941	1,344	6.13	88	0.40	6
1982	39,050	22,351	1,457	6.52	129	0.58	3
1983	39,737	24,673	1,618	6.56	127	0.51	5
平均	33,330	19,195	1,066	5.38	72	0.35	計31

その理由としては、診断技術の向上により癌の診断が適確になったこと、治療法の進歩により長期生存の癌患者に他癌の発生をみる機会が高まったことなどが想定されている⁷⁾。また、剖検率の向上に伴い潜在癌の発見が増加したことも一因である³⁾。

重複癌の男女比は、馬場ら³⁾は1.35～2.10:1、中村ら⁶⁾は1.68:1、赤崎ら⁸⁾は1.6:1と報告しており、いずれも男性に多い。重複癌の発生年齢は50歳代から70歳代が大半を占めている^{3,6-8)}。重複癌の原発臓器による内訳では、消化器系癌の占める割合が、単発癌と同様に高い。中村ら⁶⁾は、重複癌全体で消化器系癌が76.8%であり、そのうち胃癌が42.8%を占めるとしている。泌尿器系癌を含む重複癌は、悪性腫瘍剖検例58,468例中521例(0.89%)であった⁹⁾。松島ら⁷⁾は、泌尿生殖器系重複癌631例を分析し、男女比が5:1と重複癌全体の男女比に比べて男性に高いことを指摘している。また、臓器別発生頻度は膀胱319例(54.4%)、前立腺132例(22.5%)、腎131例(22.4%)の順であり、単発癌同様前述の三臓器が大半を占めている。古武らの調査¹⁰⁾によると、膀胱癌を含む重複癌の比率は、重複癌全体の5.7%、膀胱癌全体の15.9%であった。松島ら⁷⁾は職業性膀胱癌における重複癌の発生率が、自然発生膀胱癌のそれよりも高率であることを示唆している。しかし、垣添ら¹¹⁾は重複性膀胱癌40例と非重複性膀胱癌460例について家族歴、血液型、喫煙歴、放射線といった発癌因子を想定し比較検討を行なったが、両者の間に有意差はみられなかった。

原発性膀胱肉腫は稀な疾患であり、全膀胱悪性腫瘍の0.1～2.6%である¹²⁾欧米では Power ら¹³⁾の膀胱肉腫と膀胱移行上皮癌の同時性重複例の報告があるが、本邦では両者の重複は本症例が最初であると思われる。

多発性骨髄腫と他の悪性腫瘍との合併は近年増加傾向にある。急性白血病の合併は1.2～7.0%といわれる¹⁷⁾が、急性白血病以外の合併率は Weitzel ら¹⁸⁾は19.3%、橋村ら¹⁹⁾は4.3%と報告している。多発性骨

髄腫に他の悪性腫瘍が合併し易い理由について、免疫不全状態²⁰⁾や、共通発癌因子の存在²¹⁾、cyclophosphamide や melphalan の発癌性¹⁸⁾などが挙げられている。

膀胱移行上皮癌を含む四重複癌については、山崎ら¹⁴⁾、田中ら¹⁵⁾、小橋ら¹⁶⁾の報告がある。

日本病理剖検輯報⁵⁾に1976年～1983年の8年間に報告された四重複癌は26例、五重複癌は5例である。これら計31例についての分析では、男女比が22:9(2.4:1)と男性に多く、平均年齢は72.6歳で60歳台7例、70歳台13例、80歳台8例で、40歳台は1例、50歳台は2例であった。

原発部位では31例の計129癌中消化器系癌が72癌(56%)と多く、泌尿生殖器系癌が24癌(16%)とそれに次いでいる。呼吸器系癌は15癌で、女性生殖器癌6癌、甲状腺癌4癌、乳癌4癌、皮膚癌1癌である。泌尿生殖器系の24癌の内訳は、前立腺10癌(潜在癌を含む)、腎癌と膀胱癌がそれぞれ5癌である。腎盂癌3癌、尿管癌1癌である。このように発生臓器についてみると四および五重複癌においても重複癌と同様の傾向が認められるといえよう。

結 語

- 1) 四重複癌(胃癌、膀胱移行上皮癌、多発性骨髄腫、膀胱平滑筋肉腫)の1例を報告した。
- 2) 重複癌は増加傾向にあり、男性に多く消化器癌を含む割合が高い。

文 献

- 1) Billroth CAT: 文献2)より引用
- 2) Warren S and Gates O: Multiple primary malignant tumors — A survey of the literature and a statistical study Am J Cancer 16: 1358～1414, 1932
- 3) 馬場謙介・下里幸雄・渡辺 漸・田島知行: 重複癌の統計とその問題点. 癌の臨床 17: 424～436, 1971

- 4) Charles G and Moertel MD : Multiple primary neoplasms — Historical perspectives, *Cancer* **40**: 1786~1792, 1977
- 5) 日本病理剖検輯報1976年度~1983年度
- 6) 中村恭二・相沢 幹 : 組み合わせよみみた重複癌の検討—重複癌1121例の分析 一. 癌の臨床 **18**: 662~666, 1972
- 7) 松島正浩・柳下次雄・深沢 深・田島政晴・三浦一陽・川原昌巳・沢村良勝・宮前加奈美・安藤弘 : 職業性膀胱癌を第1癌とする重複癌, および泌尿器系重複癌について. 日泌尿会誌 **75**: 1306~1318, 1984
- 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 **19**: 1543~1550, 1961
- 9) 宇山 健・山本晶弘・淡河洋一・ほか : 泌尿生殖器癌が関連した原発性多重悪性腫瘍. 西日泌尿 **45**: 895~889, 1981
- 10) Kotake T and Kiyohara H : Multiple primary cancers (MPC) associated with bladder cancer — An analysis of the clinical and autopsy cases in Japan. *Jan J clin Oncol* **15**: 201~210, 1985
- 11) 垣添忠生・松本恵一・西尾恭規・大谷幹伸 : 膀胱癌から見た重複癌, 臨泌 **37**: 805~809, 1983
- 12) 篠田育男・説田 修・篠田 孝・ほか : 膀胱平滑筋肉腫の一例. 泌尿紀要 **32**: 269~275, 1986
- 13) Powers JH, Hawn CVZ and Carter RD : Osteogenic sarcoma and transitional cell carcinoma occurring simultaneously in the urinary bladder: report of a case. *J Urol* **76**: 263~269, 1956
- 14) 山崎岐男・ほか : 四重複癌 (食道黒色肉腫, 胃癌, 大腸癌, 膀胱癌) の一例, 癌の臨床 **15**: 501~507, 1969
- 15) 田中千塞・椽 厚・佐藤昭夫・加持秀樹 : 四重複癌 (乳癌, 結腸癌, 膀胱癌, 小腸細網肉腫) の一例, 癌の臨床 **28**: 1320~1325, 1982
- 16) 小橋一功・平野章治・上木 修・中嶋孝夫・久住治男・松原藤継 : 四重複癌の一例, 臨泌 **37**: 721~724, 1983
- 17) 飯塚芳一・杉山 此・藤田トモ・ほか : 多発性骨髄腫の経過中に S 状結腸癌を併した一例. 臨床血液 **24**: 559~563, 1983
- 18) Weitzel: RA and Carcinoma coexistent with malignant disorders of plasma cells: An autopsy survey. *Cancer* **11**: 546~549, 1958
- 19) 橋村俊一・橋本清保・岩永隆行・入交清博・堀内塞・伊藤塞行 : 経過中 Grawitz 腫瘍を併発した IgG (L) 型骨髄腫の一例. 臨床血液 **20**: 1662~1667, 1979
- 20) 加納 正・山口 希・品川俊雄 : 骨髄腫と免疫不全, 臨床免疫 **4**: 1217~1227, 1972
- 21) Hosley HF: M. Proteins, plasmacytosis and cancer. *Cancer* **20**: 295~307, 1967

(1986年12月11日受付)