

泌尿器科領域内での重複癌についての検討

神戸市立中央市民病院泌尿器科 (部長: 竹内秀雄)

岡 裕也, 小林真一郎, 小林 恭, 杉野 善雄
松井 喜之, 藤川 慶太, 岩村 博史, 福澤 重樹
添田 朝樹, 竹内 秀雄MULTIPLE PRIMARY CANCERS LIMITED TO THE
UROLOGICAL FIELDHiroya OKA, Shinichiro KOBAYASHI, Takashi KOBAYASHI, Yoshio SHUGINO,
Yoshiyuki MATSUI, Keita FUJIKAWA, Hiroshi IWAMURA, Shigeki HUKUZAWA,
Asaki SOEDA and Hideo TAKEUCHI*From the Department of Urology, Kobe City General Hospital*

We analyzed the clinical features of multiple primary cancers arising from the urogenital organs. Between January 1980 and December 1999, 300 patients with renal cell carcinoma (RCC), 661 patients with urothelial carcinoma (bladder cancer and renal pelvic-ureteral cancer) (TCC) and 391 patients with prostate cancer (PC) were treated at our hospital. Of these patients, 20 patients had double genitourinary cancers. The double cancers consisted of RCC and TCC in 1 case, RCC and PC in 6 cases, and TCC and PC in 13 cases. Seven cases had synchronous tumors. The average interval in the metachronous cases was 68 (range: 12-209) months. The age at diagnosis of the second cancer was 68-94 (mean: 77.6) years old. The follow-up period ranged from 4-168 (mean: 38) months; Six patients are alive with no evidence of disease and 6 patients died of cancer. Even when limited to the urological section, the frequency of multiple primary cancers is increasing.

(Acta Urol. Jpn. 47: 405-409, 2001)

Key words: Multiple primary cancer, Tumor, Genito-urinary organ, Double cancer, Clinical analysis

緒 言

悪性腫瘍における診断技術の進歩や治療成績の向上により、重複癌の頻度は増加傾向にある。また、高齢化社会に伴って、前立腺癌や膀胱癌の発生数も急激に増加してきており、最近では、泌尿器科領域内に限った場合でも重複癌を経験することは決して稀ではない。そこで、今回われわれは、当院の20年間に於ける泌尿器系領域内重複癌の傾向と特徴について検討した。

対象および方法

1980年1月から1999年12月までの20年間に当科で診療した尿路性器癌のうち、腎細胞癌 (以下、RCC (renal cell carcinoma) と略す。) 300例、尿路上皮癌 (膀胱癌および腎盂尿管癌) (以下、TCC (transitional cell carcinoma) と略す。) 661例、前立腺癌 (以下、PC (prostate cancer) と略す。) 381例を対象に、それらの間で発生した重複癌症例に関して、おもに診療録を利用して年齢、既往歴、家族歴、診断方法、病期、病理所見、治療法、予後などについて検討

した。なお、予後に関しては、今回できるだけ追跡調査を実施した。

また、重複癌の診断基準は、一般に用いられている Warren and Gates¹⁾ の定義にしたがった。すなわち、1. 各腫瘍は異なる組織像を呈すること。2. 各腫瘍は互いに離れた場所に発生すること。3. 一方が他方の転移でないこと。の条件を満たすものとした。さらに今回は、平田ら²⁾ の基準にしたがい、2つの癌の発生間隔が1年以内のものを同時性、それ以上のものを異時性とした。

結 果

泌尿器科領域内に計20例の重複癌症例を認め、全症例を同時性と異時性に分けて示す (Table 1, 2)。

1 発生頻度、組み合わせ

20例は、泌尿器科領域内ではすべて二重癌であった。その内訳は、腎細胞癌を含むもの7例、移行上皮癌を含むもの14例、前立腺癌を含むもの19例であり、各々の全体に占める割合は腎細胞癌7/300例 (2.3%)、移行上皮癌14/661例 (2.1%)、前立腺癌19/381例 (4.9%) であった。なお、移行上皮癌14例の内訳は、

Table 1. Case of synchronous occurrence

Pt. No.	Past history ^a	Family history ^b	Age ^c (years)	Sex	Cancers	Treatment	Outcome
1	—	—	82	M	BT (pT1N0M0; G1) PC (T3N0M1; poor)	TUR Hor	69M DOD(PC)
2	—	—	68	M	BT (pTisN0M0; G3) PC (pT2N0M0; poor)	TCy TCy	168M NED
3	—	—	81	M	BT (pT1aN0M0; G2) PC (pT1aN0M0; well)	TUR Hor	47M NED-LOST
4	—	—	74	M	BT (pTaN0M0; G2) PC (T2NxMx; mod)	TUR Hor+Chem	66M DID
5	—	—	71	M	T (pT1bN0M0; G1) PC (pT3N0M0; well)	TUR RP	15M NED
6	—	—	76	M	BT (pTaN0M0; G2)+lt. UK (pT3N0M0; G2) PC (T3N0M0; poor)	TUR+RNU Hor	11M NED
7	—	Br: MK Si: OvaK	73	M	Rt. RCC (pT1aN0M0; G1) PC (pT3N0M0; poor)	PN RP	4M AWD (PC)

^a Past history of other cancer; ^b Malignancy in a relative within the second degree of relationship by blood; ^c Age at diagnosis. Br, brother; Si, sister; MK, gastric cancer; Ovak, ovarian cancer; BT, bladder cancer; PC, prostate cancer; UK, ureteral cancer; RCC, renal cell carcinoma; TUR, transurethral resection of bladder cancer; Hor, hormone therapy; Chem, chemotherapy; RNU, radical nephroureterectomy; PN, partial nephrectomy; TCy, total cystoprostatectomy; RP, radical prostatectomy; G, grade, poor, poorly differentiated; mod, moderately differentiated; well, well differentiated; NED, (alive with) no evidence of disease; DOD, died of disease; DID, died of intercurrent disease; AWD, alive with disease; LOST, lost to follow-up.

膀胱癌のみ11例，膀胱癌と腎盂尿管癌の併存3例であった。

組み合わせは，腎細胞癌と移行上皮癌の重複1例，腎細胞癌と前立腺癌の重複6例，移行上皮癌と前立腺癌の重複13例であり，20例中19例に前立腺癌が含まれていたことになる。

また，過去20年間における重複癌の発生数を5年ごとに分けると，80～84年の5年間では1例も認めなかったが，最近5年間で10例と増加傾向にある (Fig. 1)。

2. 性別，年齢

性別は，全例が男性であった。発生年齢は，同時性

の場合68～82歳（平均75歳），異時性の場合，第一癌の診断年齢は61～88歳（平均73歳）であった。

3. 発生間隔

今回は，両癌の発生時期が1年以内のものを同時性としたが，同時発生例が7例，異時発生例が13例であった。異時発生例の場合，第一癌と第二癌の診断間隔は12～209カ月（平均68カ月）であった。

4. 既往歴，家族歴

重複癌20例の既往歴において，他領域にも悪性腫瘍の合併がみられた症例は1例のみ（異時性の case 13）で，胃癌，肺癌と腎細胞癌，前立腺癌の4重癌であった。また，Table には示さなかったが，タバコと

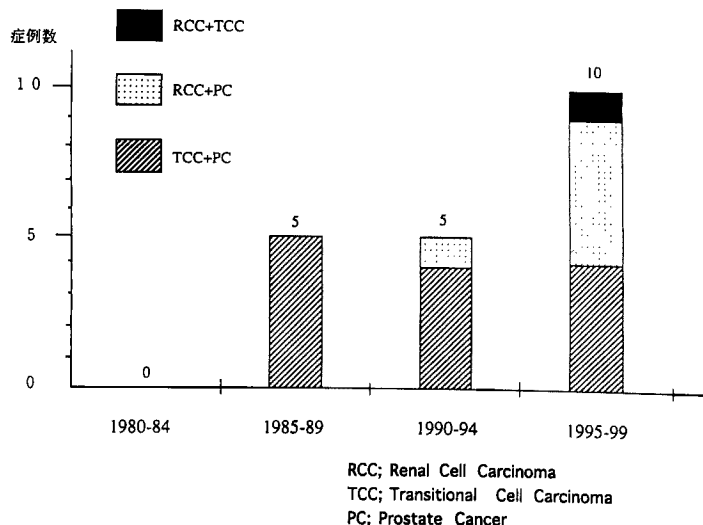


Fig. 1. 5年毎の重複癌発生数と組み合わせの推移

Table 2. Cases of metachronous occurrence

Pt. No.	Past history ^a	Family history ^b	Age ^c (years)	Sex	First cancer	Treatment	Interval	Second cancer	Treatment	Outcome
1	—	—	73	M	BT (T1N0M0; G1)	TUR-PCy-Rx	209M	PC (T3N0M0; G2)	Hor	12M AWD (BT)
2	—	—	78	M	PC (T3NxM1; poor)	Hor	20M	BT (T1NxM0; Gx)	TUR	11M DOD (PC)
3	—	—	70	M	PC (T3NxM0; well)	Hor	86M	Lt. UK (pT1N0M0; G2)	RNU	90M AWD (BT)
								BT (pTaN0M0; G2)	TUR	
4	—	—	62	M	BT (pT1aN0M0; G2)	TUR	113M	Rt. RCC (pT2N0M0)	RN	24M DOD (RCC)
5	—	—	61	M	PC (T2NxM1; well)	Hor	86M	Lt. RCC (pT2N0M0; G2)	RN	27M DOD (RCC)
6	—	Fa; Colk	78	M	Rt. UK (pT2N0M0; G2)	RNU	60M	PC (T3NxM1; well)	Hor	21M DOD (PC)
					BT (pTaN0M0; G2)	TUR				
7	—	Br; EsoK	72	M	Lt. RCC (pT2N0M0; G1)	RN	100M	PC (T3N0M0; well)	Hor	44M NED
8	—	—	72	M	BT (T1N0M0; G3)	Rx-TCy	32M	PC (T1N0M0; well)	TCy ^d	11M NED-LOST
9	—	—	67	M	PC (T2N1M0; unknown)	Hor	12M	BT (T1NxM0; G2)	TUR+Rx	79M DID
10	—	Si; TonK	88	M	PC (T3N0M0; mod)	Hor	71M	Rt. RCC (T3bN0M0; Gx)	TAE	11M AWD (PC+RCC)
	—	Br; Colk								
11	—	Mo; MK	80	M	BT (pT1bN0M0; G2)	TUR	23M	PC (T1NxM1; poor)	none	10M DOD (PC)
12	—	—	68	M	Lt. RCC (T2N0M1; G2)	Lt. RN+rt. AD	44M	PC (T3N0M0; mod)	Hor	9M AWD (PC)
13	MK+LK	—	82	M	Rt. RCC (T1aN0M0; G1)	RN	25M	PC (T3N0M0; well)	Hor	25M AWD (PC)

^a Past history of other cancer; ^b Malignancy in a relative within the second degree of relationship by blood; ^c Age at first cancer diagnosis; ^d Prostate cancer was diagnosed at total cystoprostatectomy. Fa, father; Mo, mother; Br, brother; Si, sister; MK, gastric cancer; LK, lung cancer; Colk, colon cancer; EsoK, esophageal cancer; TonK, tongue cancer; BT, bladder cancer; PC, prostate cancer; UK, ureteral cancer; RCC, renal cell carcinoma; TUR, transurethral resection of bladder cancer; PCy, partial cystectomy; Rx, radiation therapy; Hor, hormone therapy; RNU, radical nephroureterectomy; RN, radical nephrectomy; TCy, total cystoprostatectomy; AD, adrenalectomy; TAE, transarterial embolization; G, grade; poor, poorly differentiated; mod, moderately differentiated; well, well differentiated; NED, (alive with) no evidence of disease; DOD, died of disease; DID, died of intercurrent disease; AWD, alive with disease; LOST, lost to follow-up.

の関連においては、喫煙歴のあるもの11例、喫煙歴のないもの7例、不明2例であった。

また、家族歴で二親等以内の血縁者に悪性腫瘍の発生を認めるものは、20例中5例であった。

5. 予 後

治療後の経過観察期間は、4～168カ月（平均38カ月）であり、癌なし生存6例、癌あり生存6例、癌死6例、他因死2例であった。癌死6例の内訳は、前立腺癌4例、腎細胞癌2例であった。癌死6例中5例は異時性であり、その内の4例は第二癌による死亡であった。

考 察

20年間1,300余例の腎細胞癌、移行上皮癌、前立腺癌症例のうちで計20例の泌尿器科領域内重複癌症例を認め、すべて二重癌であった。その内訳は、腎細胞癌を含むもの7例、移行上皮癌を含むもの14例、前立腺癌を含むもの19例であり、泌尿器科領域内での重複癌が、各々の悪性腫瘍の母集団に占める割合は腎細胞癌では300例中7例（2.3%）、移行上皮癌661例中14例（2.1%）、前立腺癌381例中19例（4.9%）であり、意外に多い印象を受ける。重複癌症例は、約100年前にBillrothにより初めて報告されたとされているが、一昔前までは、重複癌自体でも珍しく、高齢男性では剖検で前立腺癌のラテント癌（latent carcinoma）を発見して重複癌として発表されていた時代もある。その後、悪性腫瘍の診断技術の進歩、治療成績の向上、人口の高齢化、第一癌の治療に伴う第二、第三の癌の誘発、食品添加物などの発癌因子の増加などにより、近年重複癌は急速に増加してきている。今回のわれわれの検討でも、5年毎の発生数は、0、5、5、10例と増加傾向にある（Fig. 1）。

次に、組み合わせであるが、腎細胞癌の場合、重複しやすい悪性腫瘍は、海外では一般的な発生頻度に準じて乳癌、前立腺癌、大腸癌、肺癌、悪性リンパ腫などが多いとされている^{3,4)}が、相対的な合併頻度は、男性の場合、膀胱癌や前立腺癌が多いといわれている^{5,6)}。

膀胱癌の場合、その局在上前立腺癌の合併が議論されることが多いが、実際に合併頻度が高いかそうでないかの意見は昔から様々である。過去の報告では、膀胱癌患者のうち17～28%に前立腺癌⁷⁻⁹⁾が、また前立腺癌患者の3.2～4%に膀胱癌^{7,10,11)}が合併するといわれている。われわれの検討でも、尿路上皮癌患者661例のうち13例（2.0%）に前立腺癌が認められたことになり、これを男性患者に限った場合は約2.5%（40人に1人）に前立腺癌を認めた計算になる。両者の合併の理由として、膀胱癌で膀胱全摘除術が施行されたときに前立腺癌が発見されるいわゆる偶発癌（inci-

dental carcinoma）の存在、検尿や膀胱鏡検査など両者の発見に共通の検査を行う機会が一般より多いことなどが挙げられるが、Chun ら⁷⁾は、それらの診断上の bias を除いても膀胱癌と前立腺癌は明らかに重複することが多く、その頻度は統計学的に期待される値より18～19倍高いと報告している。今回のわれわれの検討でも、膀胱癌で全摘除術が施行されたときに前立腺癌が発見された偶発癌は同時性、異時性それぞれ1例ずつであり、前立腺癌患者381例のうち13例（3.4%）と高率に膀胱癌の併発を認めた。

また、本邦でも前立腺癌は急速に増加してきており、最近諸家¹²⁻¹⁴⁾が指摘しているように前立腺癌が関与する重複癌は今後ますます増加すると思われる。われわれの検討でも、重複癌20例中19例に前立腺癌が関与しており、また5年毎の発生数も増加傾向にあり、その傾向を裏付けている。

癌の診断年齢に関しては、同時性の場合平均75歳、異時性の場合第一癌の診断が平均73歳、第二癌の診断が平均79歳とかなり高齢である。もともと悪性腫瘍は高齢者に多く発生するものであり、ことに前立腺癌、膀胱癌などの泌尿器科領域内の悪性腫瘍は高齢者に多いためと思われる。

第一癌と第二癌の診断間隔に関しては、紺谷ら¹⁵⁾は平均81カ月と述べているが、われわれの今回の検討でも異時性の場合平均68カ月となっており、かなり長期に第一癌だけでなく他の癌の発生にも注意する必要があると思われる。

発癌因子に関しては、今回の検討では、20例中喫煙者が11例、喫煙歴のないもの7例、不明2例であった。喫煙者が約半数を占めるが、患者の年齢層、全例男性であることを考慮すると喫煙者に多いとはいえない。家族歴として、二親等以内に悪性腫瘍の発生を認めるものは、20例中5例であった。自分以外の同胞者2人に悪性腫瘍を認める症例が2例あったが、その悪性腫瘍の種類に特徴は認めなかった。また、異時性症例の1例（症例13）は胃癌、肺癌との4重癌症例であったが、遺伝子検査などの特別な検査は実施していない。第一癌に対して放射線療法や化学療法を受けたことが第二癌の発生に関与していると考えられるいわゆる“誘発癌”は、膀胱癌に対して放射線療法などを受けた約16年後に前立腺癌が発見された異時性発生の症例1を除けば今回の検討では特に該当者はないと思われる。

治療および予後に関してであるが、治療についてはそれぞれの時代による相違があるため一概には論じがたいと思われる。予後については、癌なし生存6例、癌あり生存6例、癌死6例、他因死2例であった。癌死例の死因では、異時性発生の癌死5例中4例が第二癌によるものであるが、これは第一癌の予後がある程

度良く, しばらくの期間生存している症例に第二癌が発生するためと思われる. いずれにせよ, 癌死が3割存在するとはいえ, 癌あり生存や他因死も多く, 患者の年齢なども考慮したうえで治療を考えることが必要だと思われる.

結 語

神戸中央市民病院での過去20年間の泌尿器科領域内での重複癌について臨床的検討を加え, 以下の結果を得た.

1. 計20例の重複癌症例を認め, すべて二重癌であった. 腎細胞癌を含むもの7例, 移行上皮癌を含むもの14例, 前立腺癌を含むもの19例であり, 各々の全体に占める割合は腎細胞癌7/300例 (2.3%), 移行上皮癌14/661例 (2.1%), 前立腺癌19/381例 (4.9%)であった.

2. 重複癌症例の組み合わせは, 腎細胞癌と移行上皮癌の重複1例, 腎細胞癌と前立腺癌の重複6例, 移行上皮癌と前立腺癌の重複13例であった.

3. 過去20年間における発生数は, 前立腺癌の増加に伴って近年急速に増加傾向にある.

4. 喫煙歴のあるもの11例, 喫煙歴のないもの7例, 不明2例であった. また, 家族歴で二親等以内の血縁者に悪性腫瘍の発生を認めるものは, 20例中5例であった.

5. 経過観察期間は, 4~168カ月 (平均38カ月)であり, 癌なし生存6例, 癌あり生存6例, 癌死6例, 他因死2例であった. 癌死6例の内訳は, 前立腺癌4例, 腎細胞癌2例であった.

文 献

- 1) Warren S and Gates O: Multiple primary malignant tumor: a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* **16**: 1358-1414, 1932
- 2) 平田弘昭, 伊藤慈秀, 妹尾 巖, ほか: 原発性重複癌について一当院における重複癌27例の報告と文献的考察. *Medical Postgraduates* **13**: 498-508, 1975
- 3) Kantor AF, McLaughlin JK, Curtis RE, et al.: Risk of second malignancy after cancers of the renal parenchyma, renal pelvis, and ureter. *Cancer* **58**: 1158, 1986
- 4) Begg CB, Zhang ZF, Sun M, et al.: Methodology for evaluating the incidence of second primary cancers with application to smoking-related cancers from the SEER program. *Am J Epidemiol* **142**: 653, 1995
- 5) Rabbani F, Grimaldi G and Russo P: Multiple primary malignancies in renal cell carcinoma. *J Urol* **160**: 1255-1259, 1998
- 6) Greenberg RS, Rustin ED and Clark WS: Risk of genitourinary malignancies after cancer of the prostate. *Cancer* **61**: 396, 1988
- 7) Chun TY: Coincidence of bladder and prostate cancer. *J Urol* **157**: 65-67, 1997
- 8) Pritchett TR, Moreno J, Warner NE, et al.: Unsuspected prostatic adenocarcinoma in patients who have undergone radical cystoprostatectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* **139**: 1214, 1988
- 9) Moutzouris G, Barbatis C, Plastiras D, et al.: Incidence and histological findings of unsuspected prostatic adenocarcinoma in radical cystoprostatectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *Scand J Urol Nephrol* **33**: 27-30, 1998
- 10) Kim ED and Ignatoff JM: Unsuspected bladder carcinoma in patients undergoing radical prostatectomy. *J Urol* **152**: 397, 1994
- 11) Konski A, Rubin P, DiSantagnese PA, et al.: Simultaneous presentation of adenocarcinoma of prostate and transitional cell carcinoma of bladder. *Urology* **37**: 202, 1991
- 12) 檀淵啓史, 梶原隆広, 板倉宏尚, ほか: 前立腺癌患者における多重癌の臨床的検討. *泌尿器外科* **12**: 45-48, 1999
- 13) Liskow AS, Neugut AI, Benson M, et al.: Multiple primary neoplasms in association with prostate cancer in black and white patients. *Cancer* **59**: 380-384, 1987
- 14) 中田誠司, 高橋薄朋, 竹澤 豊, ほか: 重複癌を伴う前立腺癌の臨床的特徴. *泌尿紀要* **46**: 385-391, 2000
- 15) 紺谷和彦, 水沢弘哉, 米山威久: 尿路性器重複癌の8例. *西日泌尿* **60**: 98-100, 1998

(Received on October 2, 2000)
(Accepted on December 23, 2000)