

## 胃切除後長期経過例の血液・栄養所見と食道炎

鳥取大学第1外科

前田 廸郎 清水 哲 浜副 隆一 村上 篤信  
太田 道雄 貝原 信明 古賀 成昌

食道癌185例中20例の胃切除後食道癌を経験した。胃切除が食道癌発生に関与する可能性のある因子として、血液・栄養障害、および食道炎などがあげられている。このため、良性疾患による胃切除後長期経過例62例を対象にして、血液・栄養所見、食道炎の有無などについて検討し、胃切除後食道癌発生との関連について考察した。その結果、血液・栄養所見については著明な障害はみられなかった。内視鏡的食道炎は15例(24%)で下部食道を中心にみられた。組織所見では急性、慢性食道炎はそれぞれ100%、69%にみられた。26例(42%)に異形成がみられ、下部食道にいたるほどその頻度、程度が高くなる傾向がみられた。胃切除とその後の食道癌発生に何らかの関連があるとすれば、血液・栄養障害よりも逆流性食道炎がより関与する可能性が示唆された。

**Key words:** postgastrectomy esophageal cancer, blood and nutritional findings in patients with esophageal cancer

### はじめに

われわれは1965年から1983年までに10例(食道癌症例126例の7.9%)の胃切除後食道癌症例を経験し、同時に、126例の同様の文献報告例を集計して報告した<sup>1)</sup>。さらに、その後のわずか5年間に10例(5年間の食道癌症例59例の16.9%)を経験してその増加に注目し、胃切除が食道癌発生に何らかの促進的作用を有するのではないかと強い興味をいだくにいたった。これに関しては従来より、胃切除後の貧血・栄養障害<sup>2)~5)</sup>と、残胃内容の食道内逆流による食道炎<sup>2)</sup>の関与が指摘されているが、これらの相関はいまだ明確でない。このため今回、良性胃十二指腸疾患による胃切除後長期経過例を対象にして、胃切除後の貧血・栄養障害、食道炎について検討し、これと食道癌発生との関連性について考察を加えた。

### 対象症例と方法

対象は良性疾患で胃切除後5~20年を経過した62例である。まず、逆流性食道炎様症状の有無に関する問診の後、貧血・栄養状態について生化学的諸検査を行った。また、食道内視鏡検査により食道炎の有無を検索し、さらに食道の下部、中部、上部からそれぞれ2か所、計6か所について生検(有所見例では適宜追加)

を行い、組織学的検索に供した。食道炎の内視鏡診断および病理組織学的所見は食道炎の診断基準<sup>6)</sup>によった。

なお、検定は Student's t test にて行い、p 値0.05以下のものを有意差とした。

### 結 果

対象例の胃切除後の再建術式では、Billroth (B) -I 再建症例が50例(平均年齢61歳、男43例、女7例、平均胃切除後経過年数16.1年)、B-II 再建症例が12例(平

**Table 1** Laboratory findings in 62 gastrectomized patients

Parameters	Mean (Range)
Age (yr)	61.5 (39-74)
Sex (M/F)	53/9
Interval between gastrectomy and examination (yr)	15.9 (6-20)
Erythrocytes ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	445.7 (351-525)
Hemoglobin (mg/dl)	13.5 (10.9-16.1)
Hematocrit (%)	40.2 (31.9-48.0)
Serum total protein (g/dl)	7.2 (6.2-7.7)
Serum albumin/globulin	1.7 (1.1-2.2)
Serum CEA (ng/ml)*	3.2 (0.7-19.7)
[Positive level 5.0 ng/ml]	11.3%
Serum SCC (ng/ml)†	1.3 (0.7-2.3)
[Positive level 2.0 mg/ml]	6.5%

\*CEA : carcinoembryonic antigen.

†SCC : squamous cell carcinoma-related antigen.

均年齢62歳，男10例，女2例，平均胃切除後経過年数15.4年)であった。貧血・栄養状態に関する検査結果を **Table 1** に示した。血液所見や血清総蛋白に著明な異常はみられず，また再建法による差もみられなかった。血清 carcinoembryonic antigen(CEA), squamous cell carcinoma-related antigen (SCC) に若干の陽性例がみられたが，これらの症例に食道，胃，大腸その他の臓器に悪性腫瘍はみられなかった。肝機能，その他の生化学検査でも著明な障害はみられなかった。

**Table 2** に胃再建術式と内視鏡的にみられた食道炎との関係を示した。B-I 再建例では，食道炎様愁訴を有する16例中9例(56%)，食道炎様愁訴のない34例中4例(12%)にそれぞれ内視鏡的に食道炎がみられ，そ

の頻度は食道炎様愁訴陽性例に有意に高率であった ( $p < 0.01$ )。B-II 再建例では，食道炎様愁訴のない9例中2例(22%)にのみ内視鏡的に食道炎がみられた。全体としては，62例中15例(24%)に内視鏡的な食道炎がみられ，その頻度は食道炎様愁訴を有する症例に有意に高率であった ( $p < 0.01$ )。再建術式別にみた内視鏡的食道炎の頻度は B-I 再建例で26%，B-II 再建例で17%と B-I 再建例で若干高率であったが有意差はみられなかった。内視鏡分類による食道炎の型では色調変化型が多かった。これら食道炎は全例とも下部食道を中心にみられた。**Fig. 1** に代表例を示した。左上はびらん・潰瘍型食道炎症例で，組織学的には著明な炎症細胞の浸潤がみられた(左下)。右上は隆起肥厚型食

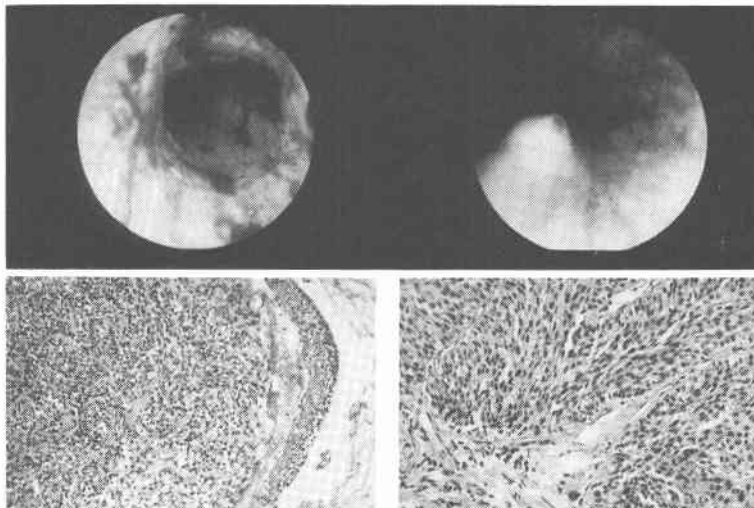
**Table 2** Endoscopic esophagitis

Reconstruction	Gastroesophageal reflux	Type of esophagitis by endoscopy			
		Discoloring type	Erosive and/or ulcerative type	Uneven type	Total
Billroth I (n=50)	Yes (n=16)	7	0	2	9 (56%)
	No (n=34)	3	1	0	4 (12%)
Billroth II (n=12)	Yes (n= 3)	0	0	0	0 ( 0%)
	No (n= 9)	1	1	0	2 (22%)
Total (n=62)	Yes (n=19)	7	0	2	9 (47%)
	No (n=43)	4	2	0	6 (14%)

\* $p < 0.01$

**Fig. 1** Endoscopic and biopsy findings

Case 1, upper left : erosive and/or ulcerative type, lower left ; histological finding showing infiltration of inflammatory cells  
 Case 2, upper right ; uneven type, lower right ; histological finding showing dysplasia



**Table 3** Correlation between histopathologic evidence of esophagitis, and endoscopic esophagitis and gastroesophageal reflux

	Acute inflammation			Erosive inflammation			Chronic inflammation		
	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Endoscopic esophagitis									
Yes (n=15)	12 (80)	2 (13)	1 (7)	1 (7)	1 (7)	1 (7)	8 (53)	2 (13)	2 (13)
No (n=47)	43 (91)	4 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	21 (45)	9 (19)	1 (2)
Gastroesophageal reflux									
Yes (n=19)	15 (79)	3 (16)	1 (5)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	6 (32)	6 (32)	2 (11)
No (n=43)	40 (93)	3 (7)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	23 (53)	5 (12)	1 (2)

+ : slight, # : moderate, # : severe, ( ) : %.

**Table 4** Various histopathologic findings related to esophagitis

Histopathologic findings	Grade(%)			Total
	Slight	Moderate	Severe	
Paraketosis	2 (3)	41 (66)	19 (31)	62 (100)
Lymphocyte infiltration	6 (10)	53 (85)	3 (5)	62 (100)
Elongated papillae	35 (56)	22 (36)	0 (0)	57 (92)
Vascularization	40 (65)	16 (26)	1 (2)	57 (92)
Basal cell hyperplasia	24 (39)	8 (13)	3 (5)	35 (56)
Histiocyte infiltration	6 (10)	5 (8)	1 (2)	12 (19)
Eosin infiltration	3 (5)	2 (3)	1 (2)	6 (10)
Granulation	1 (2)	1 (2)	1 (2)	3 (5)
Regenerative epithelium	0 (0)	3 (5)	0 (0)	3 (5)

道炎症例で、組織所見では高度の異形成がみられたため(右下)、嚴重に追跡している症例である。

生検での組織学的所見と内視鏡的な食道炎および食道炎様愁訴の有無との関連を **Table 3** に示した。急性炎症所見としての好中球浸潤は食道炎、食道炎様愁訴の有無にかかわらず全例にみられたが、食道炎や食道炎様愁訴の陽性例にその程度が強い傾向がみられた。びらん炎症所見は3例(5%)と低率であり、慢性食道炎所見は43例(69%)にみられたが、両者ともに食道炎や食道炎様愁訴の陽性例に高率にみられる傾向がみられた。しかし、これら食道炎や食道炎様愁訴の有無とすべての組織学的変化の出現率に有意の相関はみられなかった。食道炎に関連したその他の組織学的所見を **Table 4** に示した。錯化型肥厚やリンパ球浸潤は全例に、乳頭延長や血管増生は92%に、基底細胞増生も56%にみられ、胃切除症例では、内視鏡でみられた食道炎や食道炎様愁訴の有無にかかわらず、組織学的検査では種々の形態的变化が高率にみられた。

組織学的に異形成は26例にみられたが、その程度が最も強い部位を **Table 5** に示した。内視鏡検査による

**Table 5** Grade of epithelial dysplasia and the site of most severe dysplasia in the esophagus of each patient

Grade of dysplasia	Site of most severe dysplasia in the esophagus of each patient(%)		
	Lower*	Middle	Upper
No (n=36)			
Slight (n=18)	5 (28)	8 (44)	5 (28)
Moderate (n=6)	4 (67)		2 (33)
Severe (n=2)	2 (100)		
Total (n=62)	11 (18)	8 (13)	7 (11)

\*Lower, Middle and Upper : lower, middle and upper thoracic esophagus.

食道炎はいずれも下部食道を中心にみられたが、異形成は下部食道以外の広い範囲にみられた。しかし、その頻度、程度は下部食道において高率である傾向がみられた。

#### 考 察

胃切除後食道癌が全食道癌に占める割合は5%以下と報告されている<sup>7)~9)</sup>。われわれは1965年以降、このよ

**Table 6** Clinical findings of patients with esophageal cancer developed after gastrectomy

Gastrectomy	Location of the esophageal cancer			
	Cervical	Upper thoracic	Middle thoracic	Lower thoracic Abdominal
Yes (n=20)	0 (0%)	2 (10%)	8 (40%)	10 (50%)
No (n=165)	7 (4%)	25 (15%)	87 (53%)	46 (29%)

Previous gastroduodenal disease : Benign ; 17 cases, Malignant ; 3 cases, Reconstruction : Billroth I ; 12 cases, Billroth II ; 8 cases, Mean interval between gastrectomy and diagnosis of esophageal cancer : 14 y. 8 m. Mean age : 67 y. Male/Female : 19/1.

うな症例を20例(10.8%)経験し、特に最近5年間に10例とその増加が著明であり、胃切除と食道癌発生に何らかの関連の可能性もわかれた。これら20例の臨床所見をTable 6に示した。その特徴として、胃切除後食道癌は有意差はみられなかったが下部食道に多い傾向がみられたこと、良性疾患切除症例に多いこと、胃切除後食道癌診断までの平均間隔が長いこと(14年8か月)、平均年齢67歳で男性に圧倒的に多いことなどであった。これらの臨床所見をもとに、今回のprospective studyに際しては、良性疾患による胃切除後症例で、術後5~20年経過例を対象とした。

胃切除が食道癌発生に関与する可能性のある因子として、従来から胃切除後の貧血・栄養障害、残胃からの胆汁の食道内逆流による食道炎が指摘されている。胃切除後に高度、かつ持続性の貧血や栄養障害を来たす症例は少数ではあるが観察される。Shearmanら<sup>2)</sup>は胃切除後食道癌症例における血清鉄、ビタミンB<sub>12</sub>の低下、Wrightら<sup>4)</sup>はmalabsorption syndrome、Jacobs<sup>3)</sup>は慢性貧血による咽頭粘膜上皮の萎縮を指摘している。今回のわれわれの検討では、これら血液・栄養所見で著明な異常症例はみられなかった。しかし、このことから、ただちに胃切除後の血液・栄養障害の食道癌発生への関与を否定するわけにはゆかない。栄養障害に起因した食道癌の地域発生の報告<sup>10)</sup>や、最近では、血中微量元素、特にセレンウム欠乏と食道癌発生との関連性も報告されており<sup>11)</sup>、今後はさらに広い範囲からの検討が必要と思われる。

残胃癌や大腸癌発生において、胆汁酸のpromotorとしての意義については基礎的<sup>12)13)</sup>、臨床的<sup>14)15)</sup>に検討されてきている。先述のShearmanら<sup>2)</sup>の8例の胃切除後食道癌のうち、6例が中、下部食道癌であり、自験例でも20例中10例が下部食道癌であった。胆汁を含む胃内容の食道内逆流は胃切除後は高頻度となるこ

とが考えられることより、この食道内逆流が食道癌発生に関与している可能性も考えられる。胃内容の食道内逆流が高頻度である食道裂孔ヘルニア症例における高い食道癌発生率<sup>16)</sup>もこれを支持するかも知れない。

世界でも食道癌の多発地帯として周知の中国およびイランの一地域で、多数の住民に食道内視鏡検査がなされている。Monozら<sup>17)</sup>はその中で、食道癌発生のnatural historyとして、まず食道炎から始まって高率に上皮の異形成がもたらされ、その一部の症例に癌発生を招くというサイクルを想定している。この異形成と食道癌との高い関連性はすでに報告されているが<sup>18)</sup>、今回の検討でも62例中26例に異形成がみられた。その特徴として、異形成の範囲は食道上部から下部まで広くわたっているが、その頻度、程度ともに下部食道で高くなる傾向がみられたことである。このこともまた、胆汁を含む胃内容の食道内逆流と何らかの関連性を示すものと思われる。

今回のわれわれの検討は対象症例が少ないこともあって、胃切除と食道癌発生との関連について明確なものを指摘しえなかった。しかし、もし、両者に何らかの関連があるとすれば、胃切除後の貧血・栄養障害よりも、残胃内容の食道内逆流の関与が大きいのではないかと考えられた。この残胃内容、特に胆汁酸の食道癌発生に及ぼす影響については、現在、動物実験にて基礎的に検討中である。

#### 文 献

- 1) Maeta M, Koga S, Andachi H et al: Esophageal cancer developed after gastrectomy. *Surgery* 99 : 87-90, 1986
- 2) Shearman DJC, Finlayson NDC, Arnot SJ et al: Carcinoma of the esophagus after gastrectomy. *Lancet* 1 : 581-582, 1970
- 3) Jacobs A: Anemia and post-cricoid carcinoma. *Br J Cancer* 15 : 736-744, 1961

- 4) Wright TT, Richardson S: Squamous carcinoma of the thoracic esophagus in malabsorption syndrome. *Br Med J* 1: 540—542, 1967
- 5) Schalk JR: Epidemic and dietary evidence for a specific nutritional predisposition to esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst* 67: 243—251, 1981
- 6) 食道疾患研究会編: 食道炎の診断基準. 金原出版, 東京, 1978
- 7) 佐々木公一, 藤巻雅夫, 川口正樹ほか: 胃切除後に発生した食道癌に対する外科的治療の検討. *日消外会誌* 9: 1—7, 1976
- 8) 佐藤裕俊, 佐藤 博, 磯野可一ほか: 胃に異常を有する食道癌の外科. *日胸外会誌* 26: 392—394, 1978
- 9) 藤本繁樹, 石上浩一, 安本忠道ほか: 胃切除後食道癌8例の経験. *外科* 43: 170—174, 1981
- 10) Hutt MSR, Burkitt D: Geographical distribution of cancer in East Africa: a new clinicopathological approach. *Br Med J* 25: 19—22, 1965
- 11) Jaskiewicz K, Marasas WFO, Rossouw JE et al: Selenium and other mineral elements in populations at risk for esophageal cancer. *Cancer* 62: 2635—2639, 1988
- 12) Koga S, Kaibara N, Takeda R: Effect of bile acids on 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer in rats. *Cancer* 50: 543—547, 1982
- 13) Nishidoi H, Koga S, Kaibara N: Possible role of duodenogastric reflux on the development of remnant gastric carcinoma induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. *J Natl Cancer Inst* 72: 1431—1434, 1984
- 14) Nicholls JC: Carcinoma of the stomach following partial gastrectomy for benign gastroduodenal lesions. *Br J Surg* 61: 244—249, 1974
- 15) Klarfeld J, Resnick G: Gastric remnant carcinoma. *Cancer* 44: 1129—1133, 1979
- 16) Smithers OW: Achalasia, hiatus hernia, muscle hypertrophy, columnar-cell esophageal mucosa and their association with esophageal tumors. Monographs on neoplastic diseases at various sites. Edited by Tanner NC. Tumors of the esophagus. Fourth edition. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1961, p61—80
- 17) Munoz N, Crespi M, Grassi A et al: Precursor lesions of esophageal cancer in high-risk populations in Iran and China. *Lancet* 1: 876—879, 1982
- 18) Sato E, Tokunaga M, Sakae K et al: Epithelial dysplasia in cancerous and noncancerous esophagi. *Tohoku J Exp Med* 124: 117—128, 1978

### Blood, Nutritional Findings and Esophagitis in Long Surviving Patients after Gastrectomy

Michio Maeta, Tetsu Shimizu, Ryuichi Hamazoe, Atsunobu Murakami, Michio Ohta,  
Nobuaki Kaibara and Shigemasa Koga  
First Department of Surgery, Tottori University School of Medicine

We have treated 185 patients with esophageal cancer, 20 of them had undergone gastrectomy. Considering the possible association between gastrectomy and esophageal cancer, postgastrectomy changes in blood profiles and nutritional status, and postgastrectomy reflux esophagitis have been suggested as contributory factors. To clarify such associations, we analyzed these factors in 62 patients who had survived for a long period after gastrectomy for benign diseases. As a result, we found no evidence of any severe deterioration in blood profiles or nutritional status. We found evidence of endoscopic esophagitis in 15 (24%); the centers of the esophagitis were all located in the lower esophagus. Histologically, acute or chronic inflammation was present in 100% and 69%, respectively. Epithelial dysplasia of varying degrees of severity was detected in 26 patients (42%); there were more patients whose grade of dysplasia was most severe in the lower esophagus. These data suggest that postgastrectomy gastroesophageal reflux is more likely than postgastrectomy changes in nutritional status to be a possible contributory factor to the development of subsequent esophageal cancer.

**Reprint requests:** Michio Maeta First Department of Surgery, Tottori University School of Medicine  
36-1 Nishimachi, Yonago, 683 JAPAN