

## 良性疾患胃切除患者の追跡調査による死因分析

### —悪性腫瘍, 特に残胃初発癌を中心に—

癌研究会附属病院外科, 春日部厚生病院外科\*

岩瀬 拓士 関 誠 高木 國夫 高橋 知之\*

残胃における癌発生の危険度を知るために, 良性疾患で胃切除術を行った患者を長期追跡しその死因を分析した。対象は1946年から1967年までの22年間に癌研外科で胃切除術を受け組織学的に良性が確認された2,045例で, このうち1984年までに死亡が判明した899例に関し, 死亡診断書に基づいてその死因を集計した。

悪性腫瘍による死亡が最も多く204例(22.7%)あり, このうち残胃癌による死亡は14例であった。人年法を用いて相対危険率を計算すると, 悪性腫瘍全体では術後20年以上経過した症例について死亡の相対危険率が有意に増加していた(O/E=1.46)。部位別では肺癌が最も多く, 危険率も胃切除患者全体で高値を示していた(O/E=2.09)。これに対し残胃初発癌による死亡の相対危険率は, 全体でO/E=0.17, 20年以上経過例でO/E=0.27とともに有意に減少していた。癌好発部位が切除されたことが一因と考えられた。

**Key words:** gastrectomy for benign diseases, cohort study, cancer mortality, gastric remnant cancer

#### はじめに

我が国では良性潰瘍に対する外科療法として広範囲幽門側胃切除術が広く行われてきた。その結果, 胃切除後の多くの患者の中から, 残胃初発癌と思われる症例が1960年以降に稀でなく見出されるようになり<sup>1)</sup>, その頻度が非切除の胃癌と比較して高いのではないかと考えられてきた。こうした考えが定着した背景には, BII法で残胃癌のリスクが高いとする Krauseらの古典的な文献や<sup>2)</sup>胆汁逆流による実験的胃癌の研究報告<sup>3)</sup>が多分に影響していると思われる。

ところが, 近年母集団の性, 年齢, 観察期間を考慮に入れたプロスペクティブスタディーが数多く報告されるにつれて<sup>4)~11)</sup>, 胃切除患者の残胃癌の発生頻度はむしろ低いとする否定的な見解が有力になってきた<sup>9)~11)</sup>。疫学的な解析方法の違いや, 観察期間の長短などが結果を微妙に左右していると思われるが, 残胃発癌の問題がまだ解決をみていない難しい問題であることを示している。

今回, 問題解決の一助とすべく, 癌研病院外科での良性疾患胃切除症例を約40年前までさかのぼり, 十分

な術後観察期間の得られた2,000余の症例に対し, その死因分析を行った。この分析結果をもとに, 人年法<sup>12)</sup>を用いて, 主に悪性腫瘍, 特に残胃初発癌の発生頻度について検討を加えたので報告する。

#### 1. 対象と方法

1946年から1967年までの22年間に癌研外科で胃切除術を受け, 組織学的に良性が確認された2,045例を対象とした。

生死の確認は, 1984年12月から1985年1月にかけて戸籍調査によって行い, 死因は原則として死亡診断書で調査した。死因不明例のみ家族への郵送による問い合わせを追加した。

#### 解析の方法

対象患者の病理番号, 氏名, 性, 生年月日, 手術日, 病名, 術式, 転帰をパーソナルコンピュータのデータベースに入力し, 死亡例には死亡日と死因をこれに追加しファイルを作成した。以下, これをもとに集計, 計算を行った。観察集団の性, 年齢の偏りを考慮に入れ, 人年法を用いて期待死亡数を算出し比較検討した。また観察時期による死亡率の違いも考慮に入れるため, 全観察期間を1945年~1954年, 1955年~1964年, 1965年~1974年, 1975年~1984年の10年毎4期に分け, それぞれ基準となる性, 年齢別死亡率は1950年, 1960

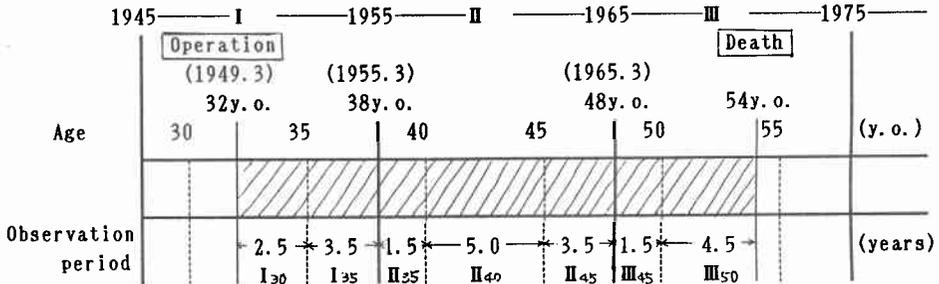
<1990年9月12日受理>別刷請求先: 岩瀬 拓士  
〒170 豊島区上池袋1-37-1 癌研究会附属病院  
外科

Fig. 1 Calculation on the basis of the person years at risk

(Case 1) Male

32y. o. Operation (1949.3)

54y. o. Death



Age and sex specific mortality rates of gastric cancer

mortality rates in 1950 (Male)

30~34y. o. = I<sub>30</sub>

35~39 = I<sub>35</sub>

mortality rates in 1960 (Male)

35~39y. o. = II<sub>35</sub>

40~44 = II<sub>40</sub>

45~49 = II<sub>45</sub>

mortality rates in 1970 (Male)

45~49y. o. = III<sub>45</sub>

50~54 = III<sub>50</sub>

(per 100,000 population)

\* Expected number of deaths

from gastric cancer in case 1 (E<sub>1</sub>)

$$E_1 = \frac{2.5 \times I_{30} + 3.5 \times I_{35} + 1.5 \times II_{25} + \dots + 4.5 \times III_{50}}{100,000}$$

\* Expected number of deaths

from gastric cancer in x patients (E)

$$E = E_1 + E_2 + E_3 + \dots + E_x$$

年, 1970年, 1980年の人口動態統計より用いた<sup>13)</sup>. Fig. 1に人年法による計算の具体例を示す.

相対危険率は実際の観察死亡数(O)と以上のように算出された期待死亡数(E)の比O/E ratioで表した. 統計学的有意差は, 期待死亡数が10以下の場合, ポアソン分布に従い, 10以上の場合,  $Z = (O - E) / \sqrt{E}$ の式を用いてZ値を算出し正規分布表にて検定した<sup>14)</sup>.

2. 結 果

1) 調査結果および背景

生死の確認状況, 死因調査の結果を Table 1 に示

Table 1 Number of patients by sex and vital status

	Male	Female	Total
Alive	800	304	1104
Dead	696	203	899
Unknown	33	9	42
Total	1529	516	2045

す. 2,045例のうち男性は1,529例, 女性は516例で, 男女比はおおよそ3:1であった. 消息判明率は97.9%, また死因の判明したものは死亡例のうちの91.1%であった. 手術時の平均年齢は48.4歳, 死亡899例の平均生存期間は15年7か月であった.

全症例の病名と術式の内訳をみると, 病名では胃潰瘍が最も多く過半数を占めていた. 術式では Billroth I法(以下B-I法)が Billroth II法(以下B-II法)よりわずかに多く, 胃潰瘍と胃ポリープ, 胃炎ではB-I法が, 十二指腸潰瘍では主にB-II法が選択されていた(Table 2).

2) 死因別頻度

死因別の症例数を全症例と, 術後20年以上経過した後に死亡した症例とに分けて示すと Table 3のごとくで, 全症例でみると, 悪性腫瘍は死亡例899例のうち204例, 22.7%を占め最も多く, 次いで脳血管疾患185例, 20.6%, 心疾患161例, 17.9%の順であった. 20年以上経過例においても順位は同様で, それぞれ28.9%, 21.6%, 20.5%となっており, 悪性腫瘍の割合がやや

**Table 2** Number of patients by type of gastroduodenal disease and type of operation

	Distal partial gastrectomy			Total gastrectomy	Proximal partial gastrectomy	Total
	B-I	B-II	Other construction			
Gastric ulcer	759	434	7	10	5	1215
Duodenal ulcer	96	249	6	0	0	351
Gastroduodenal ulcer	68	121	1	0	0	190
Gastric polyp	109	58	0	6	0	173
Gastritis	41	17	0	1	0	59
Others	22	22	9	0	4	57
Total	1095	901	23	17	9	2045

**Table 3** Number of patients by cause of death

Cause of death	Total	20 or more years after operation
Malignant tumor	204	79
Cerebrovascular disease	185	59
Heart disease	161	56
Pneumonia	90	45
Senile	36	10
Liver disease	28	4
Accidents	25	3
Tuberculosis	20	3
Renal disease	19	3
Operative death	14	0
Other causes	37	11
Unknown	80	10
All deaths	899	273
All alive	1104	809
Total	2003	1082

**Table 4** Mortality from malignant tumors after gastric surgery for benign diseases by cancer site

Cancer site	Total			20 or more years after operation		
	O	E	O/E	O	E	O/E
Lung	58	27.8	2.09**	25	8.8	2.84**
Liver	30	19.3	1.55*	15	4.8	3.13**
Colorectal	14	16.1	0.87	5	4.8	1.04
Gastric	14	83.9	0.17**	5	18.5	0.27**
Biliary tract	11	—	—	4	—	—
Bladder	10	—	—	2	—	—
Pancreas	9	—	—	2	—	—
Esophagus	8	—	—	3	—	—
Others	50	—	—	18	—	—
All sites	204	212.5	0.96	79	54.1	1.46**

\* p<0.01 \*\* p<0.001

O : observed E : expected

増加していた。

3) 悪性腫瘍による死亡と危険率

次に悪性腫瘍により死亡した症例を部位別に比較検討すると、肺癌、肝癌は期待死亡数より有意に多く、これに対し残胃癌は有意に少なかった。20年以上経過例では、どの臓器においても O/E ratio は増加の傾向にあり、全悪性腫瘍の相対危険率も全症例の0.96から増加して、20年以上経過例では1.46と有意に高い値を示していた (Table 4)。

4) 残胃癌による死亡症例

残胃癌で死亡した症例は計14例で (Table 5)、男性13例、女性は1例のみであった。術式は B-I 法が6例、B-II 法が8例と B-II 法がわずかに多くみられた。胃切

除時の平均年齢は53.5歳、胃切除術から死亡までの生存期間は最短1年3ヵ月、最長31年7ヵ月で平均生存期間は10年11ヵ月であった。生存期間の短かった症例9、10はいずれも死亡診断書のみで死亡が胃癌とされたもので、切除胃の病変が良性であったことは組織学的に証明されているものの、残胃癌の組織学的な確認はされていない。

5) 残胃癌による死亡と術式別危険率

残胃癌死亡の相対危険率を術式別に検討すると、全症例では B-I 法、B-II 法とも実際の死亡数が期待死亡数を大きく下回り、有意な差をもって危険率が低いことを示している。20年以上経過例においても同様に、B-II 法で O/E ratio が0.39と B-I 法の0.19よりもやや大きな値をとってはいるものの、ともに1よりも小さ

**Table 5** Details of 14 cases of carcinoma of the gastric remnant

	Op. year	Sex	Type of disease	Op. type	Age at op.	Age at death	Survival period (Y-M)	Op. case for cancer
1	1947	♂	GU	B-II	49	76	26- 8	Borr III S <sub>3</sub> P <sub>0</sub> por
2	1947	♂	DU	B-II	31	58	27- 9	
3	1950	♂	GU	B-II	61	66	8- 4	
4	1950	♂	GU	B-I	38	70	31- 7	
5	1953	♂	GU	B-I	57	69	11- 8	Borr II 65×55 se n <sub>0</sub>
6	1958	♂	GU	B-I	56	77	21- 0	Borr II 60×90 ss <sub>7</sub> n <sub>1</sub> por
7	1959	♂	DU	B-II	46	70	24- 0	
8	1959	♀	GU	B-I	64	74	9- 8	
9	1960	♂	GU	B-II	64	66	1- 7	
10	1963	♂	GP	B-II	64	66	1- 3	
11	1965	♂	GU	B-II	59	74	15- 7	
12	1966	♂	DU	B-II	39	55	16- 2	Borr IV S <sub>3</sub> P <sub>3</sub> por
13	1966	♂	GP	B-I	71	80	9- 5	
14	1966	♂	DU	B-I	50	54	3-11	

GP : gastric polyp, GU : gastric ulcer, DU : duodenal ulcer

**Table 6** Mortality from gastric cancer after partial gastrectomy for benign disease by type of operation

	Total				20 or more years after operation			
	No. of patients	O	E	O/E	No. of patients	O	E	O/E
B I	1058	6	46.6	0.13**	547	2	10.6	0.19*
B II	896	8	36.1	0.22**	514	3	7.7	0.39
Total	1986	14	83.9	0.17**	1075	5	18.5	0.27**

**Table 7** Mortality from malignant tumors after partial gastrectomy for benign disease by type of operation

	Total				20 or more years after operation			
	No. of patients	O	E	O/E	No. of patients	O	E	O/E
B I	1058	115	116.5	0.99	547	53	30.8	1.72**
B II	896	85	91.1	0.93	514	25	22.0	1.14
Total	2003	204	212.5	0.96	1082	79	54.1	1.46**

く、どちらの術式を選択しても残胃癌による死亡率が非切除の胃癌による死亡率よりも低いことを表している (Table 6).

#### 6) 悪性腫瘍による死亡と術式別危険率

さらに悪性腫瘍全体の死亡率と術式との関連を見る

ために術式別に危険率を計算した (Table 7). 全症例では術式を問わずほぼ期待数に一致した死亡が観察された。これに対し、20年以上経過例では、B-I法による再建群で悪性腫瘍による死亡が多く、その相対危険率は1.72と有意に増加していた。B-II法再建群では1.14

とわずかな危険率の増加のみで有意差は見られなかった。

### 3. 考 察

#### 1) 死亡順位について

今回の検討で胃切除後患者の死因のうち最も多いのは悪性腫瘍で、次いで脳血管疾患、心疾患の順であった。人口動態統計から死亡率の推移をみて見ると、戦後長い間トップの座にあった脳血管疾患による死亡は年々減り続け、1978年には悪性腫瘍に、1984年には心疾患にも抜かれており、今回の胃切除後患者の死亡順位は、死亡例が最も多く観察された1981年頃の死亡順位によく一致している。

#### 2) 肺癌死亡の増加について

胃切除後患者の死因を調査した報告のなかで肺癌による死亡の増加を指摘したものは多い<sup>5)7)9)11)</sup>。われわれの検討においても全症例、20年以上経過例ともにそれぞれ2.09, 2.84と有意な危険率の増加を認めている。

肺癌死亡の増加は Watt ら<sup>9)</sup>の迷切症例の分析でも観察されており、胃切除という術式に限らず消化性潰瘍の症例で増加の傾向を示しているようである。またわれわれと同様、肺癌だけは術後早期から高い危険率を示すとした報告が多く、手術そのものよりも、喫煙など潰瘍患者に特徴的な背景因子が影響していると考えるのが妥当と思われる。実際、Asano ら<sup>11)</sup>は対象患者の喫煙の有無についても調査し、良性疾患で胃切した男性患者の80%以上が喫煙者であったと述べ、さらに非喫煙者群では肺癌死亡の危険率が増加していないことを指摘している。

#### 3) 悪性腫瘍による死亡の増加について

悪性腫瘍全体の危険率を計算すると、全症例では観

察死亡数が期待死亡数にはほぼ一致して、O/E ratio が0.96であったのに対し、20年以上経過例では1.46と有意に期待死亡数を上回って悪性腫瘍による死亡が増加していた。

Caygill ら<sup>9)</sup>も5,000例を越える症例を長期にわたって観察し、20年以上経過して初めて胃癌を含むすべての部位で悪性腫瘍が増加する傾向を示したと報告している。また20年以下の症例では増加の傾向が見られず、潜伏期間を有することから、胃切除によってなんらかの Carcinogen が産生されたためではないかと考察を加えている。彼らの分析では、20年以上経過例で全悪性腫瘍の危険率が3.3とかなり高い値を示し、残胃癌死亡も増加している点でわれわれのデータと若干異なるが、どちらも長期観察の後に悪性腫瘍による死亡の増加を見ており、注目すべき所見と思われる。

#### 4) 残胃癌による死亡の危険率について

胃全摘が行われた17例を除いて期待死亡数を算出しO/E ratio を計算すると、全症例で0.17, 20年以上経過例で0.27と、ともに有意に低い値をとり、残胃癌による死亡のリスクが小さいことを示している。

最近の我が国における Tokudome ら<sup>10)</sup>, Asano ら<sup>11)</sup>による2つの研究においても残胃癌死亡の危険率は低く、われわれと同様、残胃初発癌のリスクの高まりに関して否定的な結論を出している。欧米でも、古典的な Krause らの文献を含む2~3の報告<sup>9)15)</sup>を除いて、最近では非切除の癌に比べ残胃の癌の頻度が高いとはいえないとする報告が多くなっている<sup>9)~11)</sup>。しかし、ごく最近になって先に述べた Caygill らが、今までのどの報告よりも長い観察期間と多くの死亡症例数をもって、術後20年以上の長期経過例では残胃癌症例

Table 8 Prospective study for the risk of gastric cancer after partial gastrectomy

Year	Author Place	Year at op.	No. of cases	postop. time interval	O	E	O/E	Significance
1983	Fisher Copenhagen	1948—1956	1000	0 ≤	13	10.6	1.23	NS
				15 ≤	7	4.8	1.48	NS
1984	Tokudome Fukuoka	1948—1970	3827	0 ≤	34	100.6	0.34	p < 0.01
				10 ≤	11	52.9	0.21	p < 0.01
1987	Caygill London	1940—1960	5018	0 ≤ ≤ 19	44	35.8	1.2	NS
				20 ≤	37	8.3	4.5	p < 0.001
1987	Asano Nagoya	1965—1980	6662	0 ≤	27	84.4	0.32	p < 0.001
				10 ≤	8	32.2	0.25	p < 0.001
1990	Present study Tokyo	1946—1967	2045	0 ≤	14	83.9	0.17	p < 0.001
				20 ≤	5	18.5	0.27	p < 0.001

は増加すると報告し、再び見解の相違を見ることとなった。彼らの研究では、術後20年以下の症例を見る限り残胃癌による死亡の増加は認められず、最近の否定的な報告と一致した点もあり、これより観察期間が短く、死亡例も少ない研究で結論的な意見を述べることは危険と思われる。Table 8に代表的な残胃初発癌に関するプロスペクティブ研究を示す<sup>5)6)10)11)</sup>。

#### 5) 残胃初発癌リスク評価の問題点

以上のように多くの研究で性、年齢、観察時期を考慮に入れた信頼できる疫学的統計処理が行われるようになってからも、残胃初発癌のリスクに関して一定の結論を得ていない。その理由としていくつかの問題点を上げることができる。

まず第1に術後観察期間の問題である。見落としを含め手術時からの癌の存在を否定するために、組織学的な証明以外に、10年以上経過例を対象にすべきとの考えがある。また、胃切除後の生理的な環境変化が発癌をもたらすまでの潜伏期間として20年は必要であるとする報告も認められる<sup>9)</sup>。いずれにしてもこの観察期間の長短が多くの研究のデータに微妙な差を与えている可能性は大きい。

第2に観察集団の母数の問題がある。母集団が小さい場合、当然その死因別期待死亡数や観察死亡数はかなり小さな値となり、観察死亡数のわずかな変動で危険率の値は大きく変化する。長期にわたって観察が可能な胃切後患者という制約がある以上、母集団の大きさには限界があり、つねにこうした危険がつきまとうことを頭に入れておく必要がある。

残胃初発癌の検討でさらに2つの重要な問題が残されている。1つは発生率と死亡率が必ずしも一致しないこと、もう1つは残された部位の面積や発生頻度が全胃とは大きく異なることである。

前者に関しては残胃早期癌の増加などを考慮して、正確には死亡率ではなく罹患率を用いて検討すべきであるが、現在のところその正確な数を把握することは困難であろう。

後者については危険率を評価する上で大変重要な問題で、幽門側胃切除を行った場合の残胃相当部位の胃癌発生率は通常でも低く、1975年の死亡統計によると噴門部の癌による死亡は胃癌死亡のうち部位が確認されているものの約1/5を占めているに過ぎない。そこで簡便に今、今回のデータに関し期待死亡数を1/5にして残胃の癌の危険率を計算しなおすと、全体で0.85、20年以上経過例で1.35となり危険率の有意な増加も減少

も見られないことになる。

したがってこの結果をみる限り、残胃初発癌発生の研究には多くの問題点が含まれており、各研究の結論だけをうのみにすることなく、内容を理解した上でさらに検討を重ねて行くことが重要と思われる。

#### 文 献

- 1) 高橋知之, 高木國夫, 野口芳一ほか: 残胃早期癌の検討. 癌の臨 29: 25-32, 1983
- 2) Krause U: Late prognosis after partial gastrectomy for ulcer. Acta Chir Scand 144: 341-354, 1958
- 3) 貝原信明, 西土井英昭, 古賀成昌ほか: 残胃癌発生に関する実験的ならびに臨床的検討. 胃と腸 17: 1359-1364, 1982
- 4) Domellof L, Janunger KG: The risk for gastric carcinoma after partial gastrectomy. Am J Surg 134: 581-584, 1977
- 5) Caygill CPJ, Hill MJ, Hall CN et al: Increased risk of cancer at multiple sites after gastric surgery for peptic ulcer. Gut 28: 924-928, 1987
- 6) Fischer AB, Graem N, Jensen OM: Risk of gastric cancer after Billroth II resection for duodenal ulcer. Br J Surg 70: 552-554, 1983
- 7) Stemmermann GN, Heilbrun L, Nomura A et al: Late mortality after partial gastrectomy. Int J Epid 13: 299-303, 1984
- 8) Watt PCH, Patterson CC, Kennedy TL: Late mortality after vagotomy and drainage for duodenal ulcer. Br Med J 288: 1335-1338, 1984
- 9) Ross AHM, Smith MA, Anderson JR et al: Late mortality after surgery for peptic ulcer. N Engl J Med 307: 519-522, 1982
- 10) Tokudome S, Kono S, Ikeda M et al: A prospective study on primary gastric stump cancer following partial gastrectomy for benign gastroduodenal diseases. Cancer Res 44: 2208-2212, 1984
- 11) Asano A, Mizuno S, Sasaki R et al: The long-term prognosis of patients gastrectomized for benign gastroduodenal diseases. Jpn J Cancer Res (Gann) 78: 337-348, 1987
- 12) 柳川 洋編. 疫学マニュアル. 南山堂, 東京, 1984, p19
- 13) 厚生省大臣官房統計情報部編: 昭和60年人口動態統計. 上巻. (財)厚生統計協会, 東京, 1985, p164-261
- 14) 黒石哲生: がん死亡率罹患率の評価方法. 平山雄編. がんの計量疫学. 篠原出版, 東京, 1980, p55-65
- 15) Helsingen N, Hillestad L: Cancer development in the gastric stump after partial gastrectomy. Ann Surg 143: 173-179, 1956

**Analysis of Causes of Death in Patients Gastrectomized for Benign Gastroduodenal Diseases with Special Reference of Gastric Remnant Cancer**

Takuji Iwase, Makoto Seki, Kunio Takagi and Tomoyuki Takahashi\*

Department of Surgery, Cancer Institute Hospital

\*Department of Surgery, Kasukabe Kosei Hospital

To clarify the risk for gastric remnant cancer, we investigated the long-term prognosis of patients gastrectomized for benign gastroduodenal diseases. 2,045 patients who underwent gastric surgery for benign diseases at the Cancer Institute Hospital, Tokyo, between 1946 and 1967 were followed up until the end of 1984. During the follow up period, 899 deaths were identified. There were 203 deaths from all cancers (22.7%) and 14 from gastric remnant cancer (1.6%). The relative risk of mortality was calculated as person-years at risk. A significant excess risk of dying from all cancers was observed among patients with an observation period of more than 20 years after surgery (O/E=1.46). Lung cancer mortality was significantly higher from the early postoperative stage (O/E=2.09). On the other hand, the risk of mortality from gastric cancer after gastrectomy was decreased both in the total cases (O/E=0.17) and in the cases in which more than 20 years had elapsed after surgery (O/E=0.27). The main cause of lower mortality from gastric remnant cancer was considered to be removal of the predisposing area of cancer in the stomach.

**Reprint requests:** Takuji Iwase Department of Surgery, Cancer Institute Hospital  
1-37-1 Kamiikebukuro, Toshimaku, Tokyo, 170 JAPAN

---