日消外会誌　27（4）：962～967，1994年

特集 6

胃癌再発因子の検討と拡大郭清の効果

福岡大学筑紫病院外科

西田　哲朗　有馬　純孝　二見喜太郎　山崎　宏一
岡本　達生　古藤　剛　立石　訓己　立石　修三
原　文昭　大河原建也　喜多村邦弘

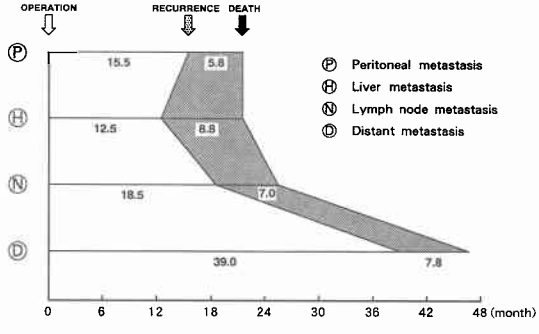
1991年12月までの6年半に経験した初発胃癌409例中，組織学的 stage I：203例，II；59例，III；68例，および非切除と絶対非治癒切除を除く stage IV 24例を対象とし，stage 別に再発因子の検討を行った．再発率は stage I, 0%, stage II, 14%, stage III, 34%, stage IV 50%で，stage の進行とともに有意に上昇した．stage II では深達度と浸潤増殖様式，stage III では stage II の因子に Borrmann 4型，腫瘍径，全周性が加わり，stage IV では遠隔リンパ節への転移が重要因子であった．stage 別の転移リンパ節個数は，非再発群：再発群が，stage II, III, IV おのおの2.1個：6.5個，6.1個：12.8個，12.6個：27.8個で，全 stage を通して再発の重要因子であった．再発形式は腹膜，肝，リンパ節，血行性遠隔転移の順であった．手術後再発までの期間は，stage IV が7か月で最短，血行性遠隔転移は3年で最長であった．stage II は R_2 で充分．stage III の分化型と stage IV に拡大郭清は効果があった．腹膜再発防止は拡大郭清のみでは限界があり効果的な補助療法がまたれる．

Key words: recurrence of gastric cancer, prognostic factor, lymph node dissection

はじめに

癌再発は恐らく消滅させえなかったであろう少量の癌細胞が，臨床的に顕在化して成立するものと考えられる．最近20年間の胃癌の予後が良好となったのは，検診の普及や診断技術向上による早期胃癌の増加，系統的リンパ節郭清を中心とする外科療法の進歩，および集学的治療の進歩によるものといえる．しかしながら，進行程度の上昇とともに再発率が上昇し，大腸癌とは異なり，再発後の生存期間が，再発形式別，再発後治療別に多少の差があるとはいえ，ほぼ1年以内に死亡している現況では[1]，集学的治療を含む初期治療が重要であるといえる．**Fig. 1** は当院における胃癌再発例の術後経過を再発形式別にみたものであるが，再発後の生存期間は再発形式別に差はなく，平均6.9か月であった．いいかえれば，胃癌では“再発をさせないこと，再発したらおしまい”なのである．そこで，今回我々は再発を来した胃癌の臨床病理学的因子の特徴と再発形式を進行程度別に検討した．さらに治療法により再発に差がみられるかを，リンパ節郭清について検討をくわえた．

Fig. 1 Mean survival time after onset of recurrence



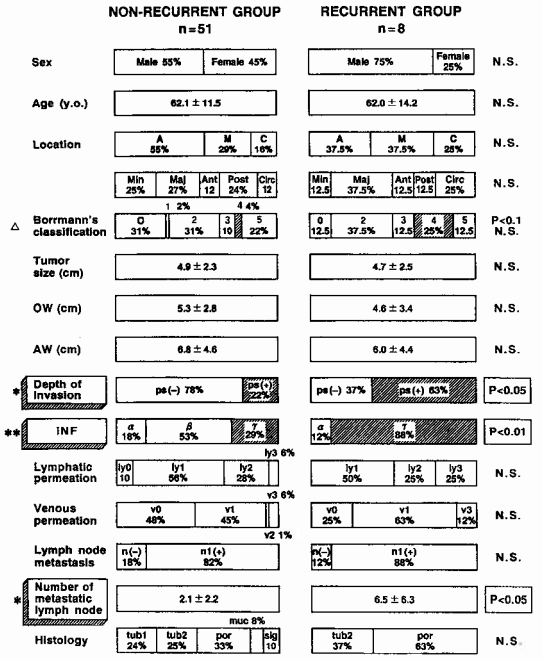
対象と方法

1985年7月から1991年12月までに経験した初発胃癌409例中，組織学的 stage I；203例，II；59例，III；68例，および，非切除と絶対非治癒切除を除く stage IV；24例を対象とした．各 stage 別に再発群と非再発群に分け，おのおのの臨床病理学的特徴と治療法を比較した．すなわち，性，年齢，占居部位，周局在，肉眼型，

＊第42回日消外会総会シンポ1・胃癌治療の現況と展望

＜1993年12月8日受理＞別刷請求先：西田　哲朗
〒818　筑紫野市大字俗明院377―1　福岡大学筑紫病院外科

Table 1 Comparison of clinicopathologic variables between 2 groups in stage II



腫瘍最大径，ow, aw の距離，深達度，INF, ly, v, 組織学的リンパ節転移の程度，リンパ節転移個数，治療側の因子として，術式，リンパ節郭清程度，郭清リンパ節個数，組織学的治癒度，補助療法，輸血の有無について検討した．再発日は理学所見，画像診断にて，腫瘤触知，腹水，転移巣が認められた日とし，再発形式は最初に再発を確認した部位で表した．統計学的検定は Student's t-test, χ^2-test, 生存率，健存率の計算は Kaplan-Meier 法，検定は Logrank test にて行い，有意水準5％未満を有意差あり，5％以上10％未満を傾向ありとした．

結　果

1．再発率

stage I 203例中再発は1例もなかった．stage II では，59例中8例14％，stage III では，68例中23例34％，stage IV では，24例中12例50％で，stage の進行とともに高率であった．stage I と II（p<0.001）および stage II と III（p<0.01）の間に有意差がみられた（**Fig. 2**）．

2．再発群，非再発群の臨床病理学的因子の比較

stage II で再発群で有意に高率な因子を挙げると，**Table 1** のごとく深達度 ps（＋）が再発群で8例中5例63％，非再発群51例中11例22％であった（p<0.05），また INFγ は再発群8例の内7例88％，非再発群51例中15例29％であった（p<0.01）．リンパ節転移個数は再発群は6.5±6.3個で非再発群が2.1±2.2個であった．（p<0.05）．また，Borrmann 4型が再発群に多い傾向がみられた．stage III では全周性が再発群で48％，非再発群で22％（p<0.05）．Borrmann 4型が再発群で48％，非再発群で9％（p<0.001）．深達度 ps（＋）が再発群87％，非再発群58％（p<0.05）．INFγ

Fig. 2 Incidence of recurrence in each stage

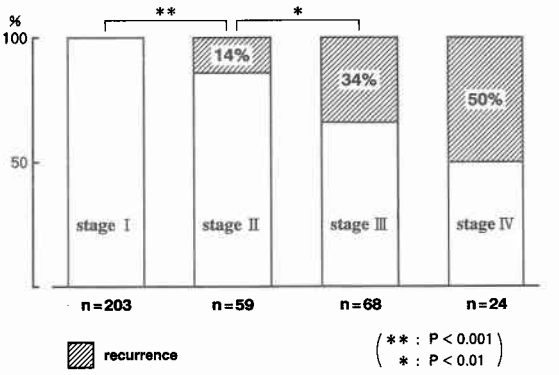


Table 2 Comparison of clinicopathologic variables between 2 groups in stage III

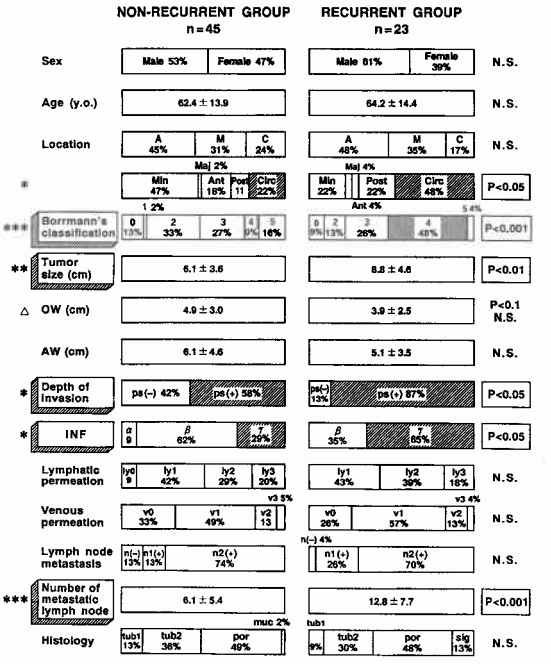
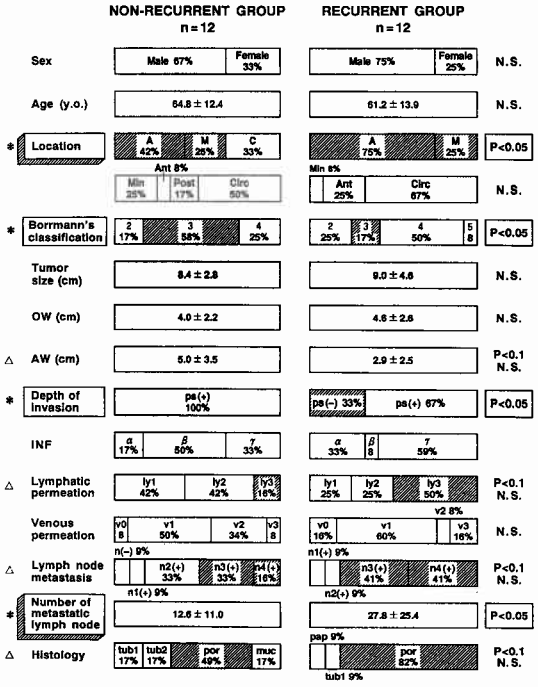


Table 3 Comparison of clinicopathologic variables between 2 groups in stage IV

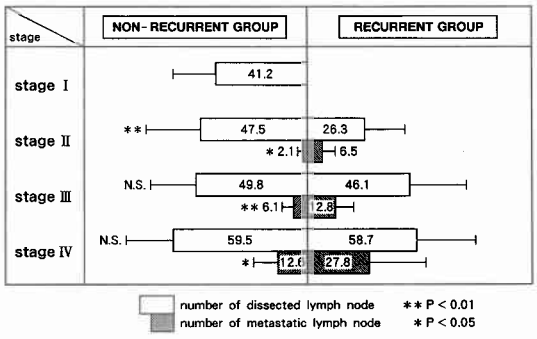


が再発群65%，非再発群29%（$p<0.05$）であった．さらにリンパ節転移個数は再発群12.8個に対し，非再発群は6.1個（$p<0.001$）．腫瘍最大径は再発群8.8cmに対し，非再発群6.1cm（$p<0.01$）であった．owは再発群3.9cmに対し，非再発群は4.9cmで長い傾向がみられた（**Table 2**）．stage IVではstage IIIとは逆に深達度ps（－）の方が33%と再発群に有意に多く，非再発群は0%（$p<0.05$）であった．また，再発群にBorrmann 3型は17%と有意に少なかった（$p<0.05$）．腫瘍占居部位では再発群にA＋Mが有意に高率であった（$p<0.05$）．リンパ節転移個数は再発群が27.8個と非再発群12.6個より有意に多かった（$p<0.05$）．組織学的リンパ節転移程度ではn_3+n_4が再発群の82%に対し，非再発群は49%，ly_3は再発群が50%で非再発群が16%，組織型ではporが再発群82%，非再発群49%といずれも再発群に高い傾向がみられた（**Table 3**）．

3．リンパ節摘出個数および転移個数

以上の検討により転移リンパ節個数は全stageを通じて予後に重要な因子と考えられたので，摘出リンパ節個数と転移リンパ節個数をstage別に棒グラフにまとめた（**Fig. 3**）．stage IIからstage IVまで再発群

Fig. 3 Number of lymph node, dissected & metastatic in each stage



に有意に転移リンパ節個数が多かった．摘出リンパ節個数に関してはstage IIIおよびstage IVでは差はなかったが，stage IIでは再発群が26.5個，非再発群が47.5個で，再発群が有意に少なかった（$p<0.01$）．

4．再発形式

全再発43例中，腹膜が最も多く22例（51%），肝が10例（23%），リンパ節が8例（19%），脳，骨，大腸，各1例の順であった．stage別では**Fig. 3**に示すように概ね同様の傾向であったが，stage IIで再発8例中腹膜再発が3例，38%と，他のstageに比べて低い傾向であった．また腹膜再発の22例中18例，82%が未分化型が占め，他の再発形式に比べて有意に高率で（$p<0.05$）あった．一方肝再発の10例中6例60%分化型であり，リンパ節再発は8例中未分化型が5例，63%であった（**Fig. 4**）．

4．無再発期間

手術後再発発見までの期間をstage別にみてみる．**Fig. 5**に再発群の健存率曲線を示したが，おのおのの50%健存期間はstage IIが425日．stage IIIが512日，stage IVが210日で，stage II（$p<0.05$）およびstage III（$p<0.01$）より有意に短かった．次に再発形式別の健存率曲線を**Fig. 6**に示した．肝再発が最も短く，腹膜，リンパ節，と続き，肝以外の血行性再発が有意に長く，50%健存期間は3年を超えている．

5．治療

R_2郭清とR_3郭清またはR_2以上＋16番リンパ節郭清（以下，R拡大と略す）との再発率をstage別，組織型別に検討し，再発防止効果をみてみた．stage IIでは分化型でR_2の5%に対し，R拡大では20%．未分化型ではR_2が17%でR拡大は20%，合計で，R_2では39例中4例10%に対し，R拡大では20例中4例20%と拡大郭清

Fig. 4 The organ of recurrent lesion

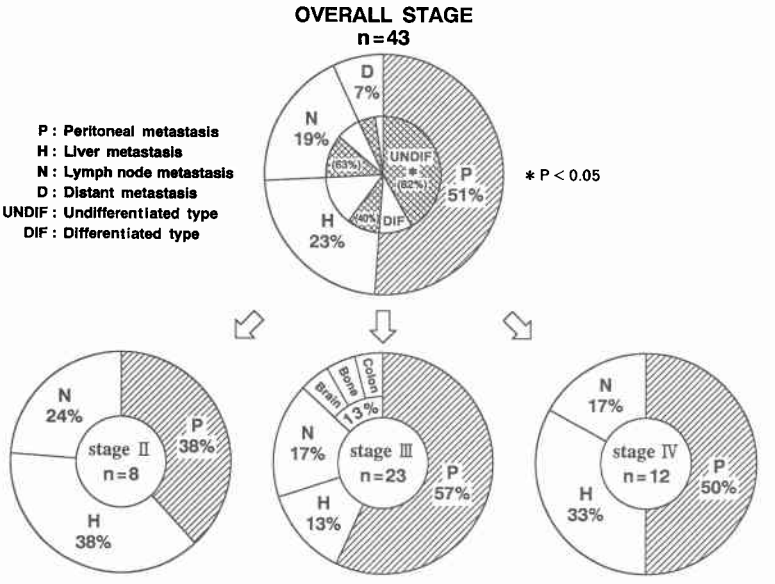


Fig. 5 Difference in disease free rate due to the histological stage

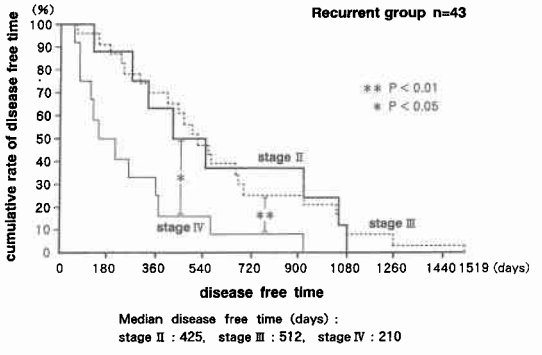
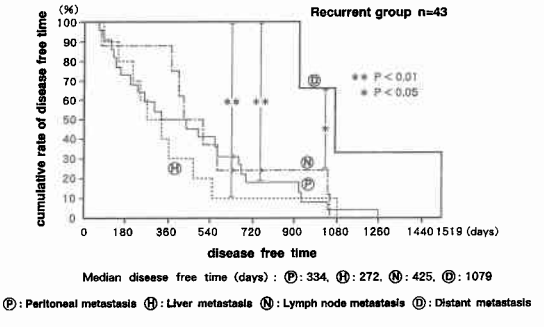


Fig. 6 Difference in disease free rate due to the organ of recurrence



の方に再発率が高かった．また，再発群の平均健存期間はR拡大，R_2とも約20か月で差はみられなかった(**Fig. 7**)．stage IIIでは分化型でR_2の17例中8例47%に対し，R拡大は14例中1例，7%と有意に低率($p<0.05$)であったが，未分化型では逆にR拡大の方が50%と高率の傾向がみられた($p=0.065$)．再発群の平均健存期間はR拡大が23か月強，R_2が17か月弱であった(**Fig. 8**)．stage IVでは組織型を問わずR拡大が低率で，両者合計で，19例中の7例，37%と有意に($p<0.05$)低率であった．再発群の平均健存期間は**Table 2**のように，stage IIIおよびstage IVでは有意差はないもののR拡大の方がそれぞれ，約6.5か月および3か月間健存期間が長かった(**Fig. 9**)．

考　察

再発癌とは病巣を一見ことごとく消滅させた場合に，一部に残存した癌細胞が発育して臨床症状を現すことといわれている．診断技術の進歩による早期胃癌の増加，1960年代より始まった系統的広範リンパ節郭清の普及と補助療法の進歩により，胃癌の5年生存率は良好となったが，その内訳は早期胃癌の占める割合の増加によるもので，いまだstageの進行した症例の再発死亡例は相当数を占めており，その初期治療法が問題である．また，いったん再発を来した場合，再発発見後の生存期間は徳田ら[1]によると，再発形式別で，中央値が肝が最長で13.6か月，腹膜が8.6か月，リンパ

Fig. 7　Incidence of recurrence in stage II
Classified by histology and lymph node dissection

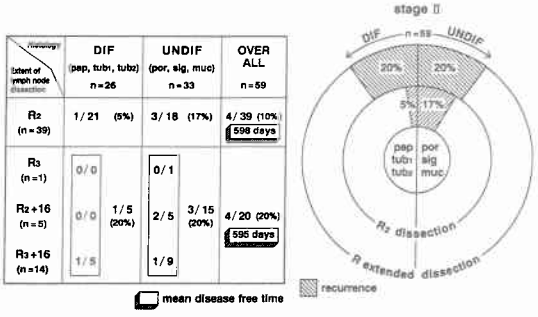


Fig. 8　Incidence of recurrence in stage III
Classified by histology and lymph node dissection

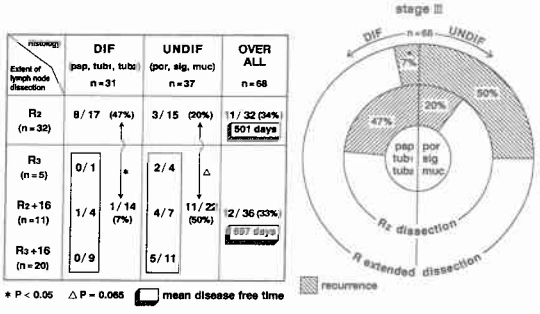
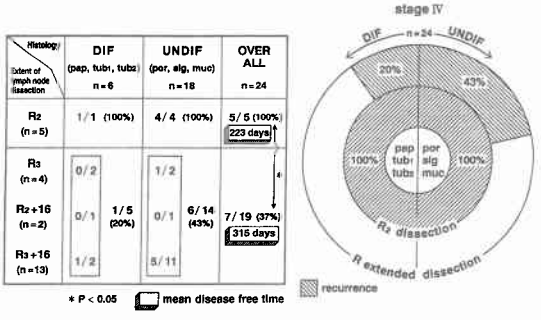


Fig. 9　Incidence of recurrence in stage IV
Classified by histology and lymph node dissection



節が6.9か月とほぼ1年以内に死亡しているのが現状である．しかるに，進行した症例の生存率を高めるには再発予防が最も重要と考え，本稿では再発胃癌の特徴を知ることと，再発させない治療法について検討を行った．

西田ら[2]の胃切除例476例の検討では，腹膜転移は59歳以下の女性，T_4，M_0，腫瘍の占居部位がM.A，N_3，N_4，肉眼型4型，浸潤型，se以上，INFγ, por, scirrhus型に多いと述べている．著者らの再発群に有意に高率な因子の検索では，腹膜再発が半数以上を占めるために，同じような因子が選択された．さらに進行の程度によってその内容が多少異なっていることが分かった．すなわち，stage IIでは深達度と浸潤増殖様式という“胃壁深部へのdiffuseな進展”，stage IIIではstage IIの因子に，Borrmann 4型に集約される“腫瘍範囲の拡大”に関連する因子が加わり，stage IVでは，stage II, IIIとは若干異なり，リンパ節転移に関連する因子が最も重要な因子となっている．一方，市倉ら[3]は多変量解析を用いた根治切除777例の検討で，4個以上の転移陽性例では，リンパ節転移個数が最も重要な予後規定因子であり，n-numberは選択されなかったと述べているが，われわれの検討でも，全stageを通じて，再発群のリンパ節転移個数が有意に多かったが，stage IV以外はn-numberに差はなく，リンパ節転移個数の方が再発の予測因子となりうる可能性が示唆されて興味深い．

再発形式は，古賀[4]の報告では再発81例中，腹膜51%，血行性転移23%，リンパ節再発16%となっており，著者らも全体ではほぼ同様の結果を得ているが，stage別の検討では，stage IIで肝再発の比率が他のstageに比較して高い傾向がみられ，腹膜再発と同率となっている．これは，一般に肝転移が分化型癌に多く[3]，分化型癌は比較的早期に肝転移を生じやすく予後不良とされていることと関連がある．発見までの平均期間は，徳田ら[1]の検討では，肝再発が10.2か月，腹膜11.8か月，リンパ節12.0か月，骨18.8か月，残胃他臓器36.8か月であった．著者らの検討でも同じ順位となっているが，他臓器再発以外は多少長い傾向がみられる．また，stage別では，stage IVが有意に短期間であったのは，12例中10例が相対非治癒なので，癌遺残の可能性が高く，遺残腫瘍量も多いものと考えられ，当然の結果であろう．

次に，治療に関して，リンパ節郭清と再発の関係をみてみる．岡島ら[5]の全国胃癌登録調査報告(1947～1979，21,906例)の郭清程度別の相対5年生存率の検討の中で，$n_{(-)}$，$n_{1(+)}$，$n_{3(+)}$ではR_2が，$n_{2(+)}$，$n_{4(+)}$でR_3が最も5生率が高い傾向がみられている．著者らの検討でも，stage IIではR_2がR拡大より再発率が低い傾向がみられ，stage IIIの分化型と，stage IVで，R拡大が有意に再発率が低い結果となっている．特にstage IIIでは，分化型に有意に拡大郭清の効果がみられるが，未分化型では全く逆の結果となっていること

は非常に興味深い．折田[6]は，腹膜再発には手術侵襲による宿主の抵抗力減弱，手術に伴う癌細胞の腹腔内散布などの危険性もあると述べているが，stage III の未分化型の再発14例の内12例（86%）が腹膜再発であったことは，拡大郭清にあたって注意すべき点であろうし，ここに腹腔内化学療法などの補助療法が重要な役割を演じて来るものと考えられる．

文　献

1) 徳田　一，高橋　滋，竹中　温：再発胃癌の病態と治療；再発時期と予後．外科　52：994—998，1990
2) 西田正之，加辺純雄，長谷和生ほか：胃癌における腹膜播種，肝転移の臨床病理学的検討．日臨外医会誌　48：6—12，1987
3) 市倉　隆，富松聡一，大草　康ほか：胃癌リンパ節転移個数の予後因子としての優位性—多変量解析を用いたN分類との比較．日消外会誌　26：188，1993
4) 古賀成昌：胃癌の腹膜転移．臨科学　25：192—196，1989
5) 岡島邦雄，山田眞一，磯崎博司ほか：拡大郭清により予後改善が望めるか．外科治療　64：347—355，1991
6) 折田薫三：消化器癌の腹膜再発．消外　14：1467—1471，1991

Prognostic Factor of Recurrence and Lymph Node Dissection for Gastric Cancer

Tetsuro Nishida, Sumitaka Arima, Kitaro Futami, Koichi Yamasaki, Tassei Okamoto,
Tsuyoshi Koto, Satoshi Tateishi, Shuzo Tateishi, Fumiaki Hara,
Kenya Ohkawara and Kunihiro Kitamura
Department of Surgery, Chikushi Hospital, Fukuoka University

We evaluated the clinico-pathologic factors affecting the postoperative disease free interval in 354 patients who underwent curative and relative non-curative dissection for gastric cancer. The incidence of recurrence was 0/203 (0%) in stage I, 8/59 (14%) in stage II, 23/68 (34%) in stage III, and 12/24 (50%) in stage IV. We divided the patients into two groups based on recurrence or non-recurrence in each stage, and statistically significant factors associated with recurrence were selected. The factors were ps(+), INFγ, the number of metastatic lymph nodes in stage II, ps(+), INFγ, Borrmann 4, tumor size, Circ, the number of metastatic lymph nodes in stage III, ps(+), A + M, and the number of metastatic lymph nodes in stage IV. The organs of recurrent lesions were peritoneum (51%), liver (23%), lymph node (19%), and distant organs (7%) in overall stage. The shortest disease free interval was about 7 months in stage IV, and the longest was about 3 years in distant metastasis. The prognoses of the patients with the extended lymph node dissection (R_3 or R_2 + No. 16 dissection or R_3 + No. 16 dissection) were favorable for the differentiated type gastric cancer in stage III, and all histologic types in stage IV. The prevention of peritoneal metastasis depends on effective adjuvant chemotherapy, for example, intraperitoneal injection of anticancer agents.

Reprint requests: Tetsuro Nishida　Department of Surgery, Chikushi Hospital, Fukuoka, University
377-1 Ooaza-zokumyoin, Chikushino, 818 JAPAN