切除断端陽性胃癌に対する術中追加切除の臨床的検討

横浜赤十字病院外科

森脇 義弘 山中 研 小金井一隆 呉 宏幸 工藤 琢也 森田 修平

過去10年間の治癒切除胃癌317例のうち、初回切除時に組織学的に切除断端陽性で、同手術中に追加切除を行った14例(追加切除群)について臨床的検討を行った。対照には、追加切除群と同様の浸潤型で、初回切除断端陰性であったか、切除断端陽性と判断し追加切除を行ったが組織学的には陰性であった197例(対照群)を用いた。追加切除群の予後的漿膜因子 (PS) 陰性例 4 例では、再発例や癌死例はなかった。追加切除群 PS 陽性例10例の 5 年生存率、5 年無症候率(無症候期間から生存率に準じて算出)は33.3%、13.0%で対照群 PS 陽性例の30.6%、23.2%と差は認められず、リンパ節転移別にみても両群間で差は認められなかった。ステージ別に生存率、無症候率を比較しても差は認められなかった。初回切除断端陽性となり en bloc 切除がなしえず、同手術中に追加切除を行っても生存率の低下や再発率の増加はなく、術中追加切除は根治性からみて、意義のある手技であることを確認した。

Key words: gastric cancer, intraoperative additional resection for positive tumor invasion at the surgical margin, prognosis and recurrence of gastric cancer with additional resection, en bloc resection of gastric cancer

はじめに

胃癌の存在診断は内視鏡検査や生検技術の進歩によりほぼ確立されてはいるが,浸潤型のものでは術前,術中に病変の広がりや切除範囲の判定が困難なことも少なくない。胃亜全摘を行い切除断端陽性で,追加切除が行われたり全摘に変更されたりすることもまれにある。この場合,手術は no touch isolation, en bloc切除とはならず,初回切除時に断端部で癌病変が露出されることになり,癌細胞の散布など根治性の低下も懸念される。しかし,これまでこのような観点で詳細な検討を行った報告は少ない"。今回,初回切除断端陽性で同手術中に追加切除を行った症例について予後を検討し,2,3の知見を得たので報告する。

対象と方法

横浜赤十字病院外科で1983年から1992年までの10年間に経験した胃癌治癒切除例317例のうち,胃切除が行われたが術中に胃壁内の原発巣切除断端陽性と判断され追加切除された症例で,初回切除断端陽性,追加切除断端陰性が組織学的に証明された14例(以下,追加切除群)を対象とした。リンパ節転移部や隣接臓器浸

<1994年 5 月11日受理>別刷請求先:森脇 義弘 =231 横浜市中区根岸町 2 -85 横浜赤十字病院外 科

潤面での断端陽性例は除外した。追加切除群では,術中に抗悪性腫瘍薬の腹腔内投与を行ったものはなく,全例に5-fluorouracil系の抗悪性腫瘍薬が術後補助化学療法として最短2か月,最長5年1か月間経口投与されていた。対照には,治癒切除例のうち,原発巣に切開が加えられることなく切除されたもので,追加切除群に対して肉眼型および術後の補助療法が一致している197例を用いた。すなわち,浸漫型(IIb, IIc型,3型,4型,IIc進行型)で,術中には抗悪性腫瘍薬の腹腔内投与を行わず,術後は補助化学療法を行った症例である(以下,対照群)。放射線療法や温熱療法など化学療法以外の補助療法は当科では行われていない。

これらの症例の病歴をもとに、胃癌取扱い規約²⁾に基づき記載、集計し、1993年6月1日まで経過観察した症例を retrospective に検討した。外来通院が中止されていた症例の予後は紹介先の医院、本人、家人に直接書面ないしは電話で確認した。転居のための消息不明例は45例(21.2%)で、途中打ち切りとしてあつかった。各ステージにおいて両群の生存期間、再発について比較を行った。さらに、癌組織の露出という観点からの検討であるため、両群間で予後的漿膜因子(以下、PS)の一致を基本とし、リンパ節転移度も一致した症例を選別し同様の検討を行った。平均生存期間、

生存率は Kaplan-Meier 法により計算した。再発に関しては、触診などの理学的所見、画像診断(胸部単純 X 線、腹部や体表軟部組織の CT 検査および超音波検査)、血中 carcinoembryonic antigen の上昇、生検や再手術の所見で判断し、手術から再発が確認または推定された時点までの無症候期間 (disease free interval) 3) および生存率に準じて設定した無症候率をKaplan-Meier 法で計算した。さらに、再発部位が確認されたものについてはこれも集計し、検討した。なお、症例が1992年までのものであるため、胃癌取扱い規約は1993年の改定前のものを用いた。

集計した数値は平均±標準偏差で表し、有意差検定は student's t-test, χ^2 test, loglank 検定により行い、 危険率 5%以下を有意差ありとした。

成 结

1. 対象症例の背景:追加切除群14例のうち PS 陰性症例は 4 例で,組織型は分化型(tub1, tub2, pap) 1 例 (25%),未分化型 (sig, por, muc) 3 例 (75%),リンパ節転移は全例陰性,ステージも全例 1 であった。追加切除群 PS 陽性例は10例で,組織型は未分化型 5 例(50%),リンパ節転移は陰性が 2 例(20%),ステージは 2 , 3 が 7 例 (70%),4 が 3 例 (30%) であった(Table 1)対照群197例のうち,PS 陰性例は129例で,組織型は未分化型58例(45%),リンパ節転移は陰性が95例 (73%)、ステージは 1 が95例 (73%) であった。PS 陽性例は68例で,組織型は未分化型44例 (65%),

Table 1 Summary of cases. II cA; II c like advanced, B3 or B4; Borrman type 3 or 4, AC; absolute curative resection, RC; relative curative resection, P; dissemination, N; lymphnode metastasis, L; local recurrence, UN; unknown, —; no evidence of recurrence.

Cases	Macro.	Н	Ρ	n(N)	Deapth	Micro.	R	Curability	Recurrence
1	ll c	0	0	0	m	sig	3	AC	_
2	II cA	0	0	0	sm	sig	3	AC	-
3	Иc	0	0	0	pm	tubl	2	AC	-
4	II c	0	0	0	SS	por	2	AC	-
5	84	0	0	0	se	por	2	AC	PN
6	B4	0	0	0	si	por	2	AC	_
7	II cA	0	0	1	SSY	por	2	AC	-
8	II cA	0	0	1	se	tub2	2	AC	P
9	В3	0	0	1	se	por	2	AC	_
10	B4	0	0	1	se	tub2	2	AC	lung
11	В3	0	0	1	si	tub1	2	AC	UN
12	В3	0	0	2	se	por	3	AC	L
13	B3	0	0	2	se	tub2	2	RC	P
14	B4	0	0	2	se	tub2	2	RC	PN

Table 2 Summary of additional resection group and control group. () shows the ration for the cases.

		PS neg	ative	PS positive			
		Add.	Control	Add.	Control		
Cases		4	129	10	68		
Age(mean)		47.3	59.2	53. 2	60.6		
Sex(M:F)		2:2	85:44	4:6	43:25		
Macrosco	pic fir	ding					
4	Ь	0	4(3)	0	0		
- 1	c	3(75)	68(52)	0	1(1)		
1	l cA	1(25)	20(16)	2(20)	10(15)		
1	B3	0	35(27)	4(40)	41 (60)		
	B 4	0	2(2)	4(40)	16(24)		
Microsco	pic fin	ding					
tubl, tul	b2,pap	1(25)	71 (55)	5(50)	23 (34)		
por, sig, muc		3(75)	58(45)	5(50)	44(65)		
special	t ype	0	0	0	1 (ud)		
n-factor	n0	4(100)	95(73)	2(20)	12(18)		
	nl	0	19(15)	5(50)	Contro 68 60.6 43:25 0 1(1) 10(15 41(60 16(24 23(34 44(65 1(uu 12(18 19(28 33(48 4(66 0 5(7 55(81)		
	n2	0	15(12)	71(55) 5(50) 23(36) 58(45) 5(50) 44(6) 0 0 1(uu 95(73) 2(20) 12(1) 19(15) 5(50) 19(2) 15(12) 3(30) 33(4) 0 0 4(6) 95(73) 0 0	33(48)		
	n3	0	0	0	4(6)		
stage	1	4(100)	95(73)	0	0		
	2	0	19(15)	1(10)	41(60 16(24 23(34 44(65 1(ud 12(18 19(28 33(48 4(6		
	3	0	15(12)	6(60)	55(81)		
	4	0	0	3(30)	8(12)		

リンパ節転移は陰性が12例(18%), ステージは2, 3 が60例(88%), 4が8例(12%)であった(**Table 2**)。

2. 術式, 手術時間: 追加切除群では, 追加切除により, 8例 (57%) が切除範囲を拡大したが胃亜全摘術ないしは噴門側胃切除術にとどまり, 6例 (43%) が胃全摘術となった。平均手術時間では亜全摘および噴門側胃切除の8例が147分, 全摘の6例が186分と, 対照群の各144分, 180分と差を認めなかった。

3. 生存期間,生存率:全症例についてステージ別に比較すると,いずれのステージにおいても5年生存率,平均生存期間とも両群間で有意差はなかった(Fig. 1). PS 陰性症例については,追加切除群 4 例のリンパ節転移が全例陰性であるため,対照群もリンパ節転移が陰性の95例に限ると,ステージ1での比較に一致するが,5年生存率は両群とも100%,平均生存期間は追加切除群3,756日,対照群3,651日と差を認めなかった(Fig. 1a). PS 陽性症例については,追加切除群10例の5年生存率,平均生存期間は33.3%,1,215日で,対照群68例の30.6%,1,533日と生存率,生存期間とも有意な差は認められなかった。リンパ節転移別に分けても,平均生存期間は両群間に差はなく,5年生存率も, n_0 , n_2 では追加切除群の例数が少ないため比較はできないが, n_1 では両群間に差を認めなかった(Fig. 2).

70

60

50

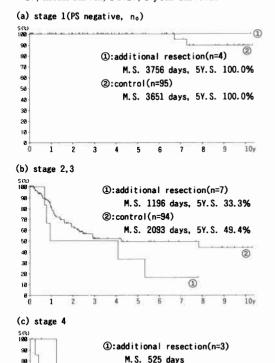
42

30

20

1

Fig. 1 Survival curves of cases. (a); stage 1 or PS negative and n₀, (b); stage 2 or 3, (c); stage 4. M. S.: mean surval. 5Y.S.: 5 year survival



2: control (n=8)

M.S. 383 days

100

70

60

50

40

30

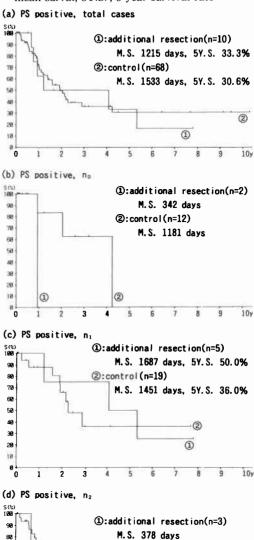
20

1

4. 無症候期間,無症候率:全症例についてステージ別に比較すると,いずれのステージにおいても5年無症候率,平均無症候期間とも両群間で有意差はなかった(Fig. 3). PS 陰性例については,追加切除群4例では再発が確認されたものや疑われたものはなかった。対照群のリンパ節転移陰性例(ステージ1)では5年無症候率は98.7%で両群間に差を認めなかった(Fig. 3a). PS 陽性例については,追加切除群10例の5年無症候率,平均無症候期間は13.0%,838日で,対照群の23.2%,1,239日と差を認めなかった。リンパ節転移別に分けても両群間で差を認めなかった(Fig. 4).

5. 再発部位: 追加切除群の PS 陽性例では再発部位が確認されたのは 6 例で, 腹膜播腫再発 4 例 (67%), リンパ節再発 2 例 (33%), 局所再発 1 例 (17%) であっ

Fig. 2 Survival curves of cases. (a); PS positive, total cases, (b); PS positive and n_0 , (c); PS positive and n_1 , (d); PS positive and n_2 , M.S.; mean surval, 5Y.S.; 5 year survival rate



た(重複あり). 対照群の PS 陽性例で再発部位が確認 されたのは31例で,腹膜播腫再発18例(58%),リンパ 節再発11例(35%),肝臓以外の血行性転移再発 4 例 (13%),肝転移再発 2 例(6%)で(重複あり),再発

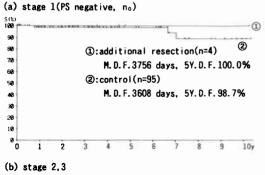
@:control(n=33)

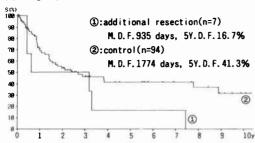
M.S. 1629 days, 5Y.S. 37.4%

2

100

Fig. 3 Disease free curves of cases. (a); stage 1 or PS negative and n_0 , (b); stage 2 or 3, (c); stage 4. M.D.F.; mean disease free interval, 5Y.D.F.; 5 year disease free rate





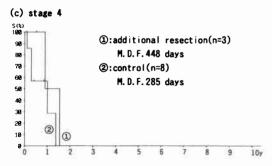
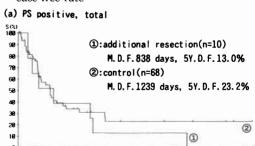
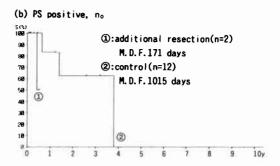


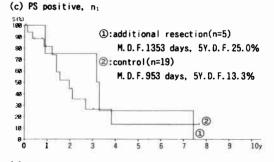
Table 3 Type of recurrence. () shows the ratio for cases of which the type of recurrence was defined.

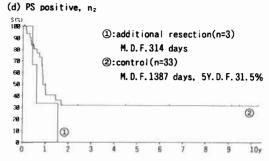
Type of	PS	negat i ve	PS positive							
recurrence	Add.	Cont. (n0)	Add.	(n0	nl	n2)	Cont.	(n0	nl	n2)
Cases with recurrence	0	3	8	1	3	3	35	3	11	17
Type of recurrence is defined	0	3	6	1	2	3	31	3	11	14
Intraperitoneal	0	2(67)	5(83)	1	1	3	27(87)	3	9	14
Dissemination	0	0	4(67)	1	1	2	18(58)	2	6	10
Lymphnode metastasis	0	2(67)	2(33)	1	0	1	11(35)	1	3	5
Local recurrence	0	0	1(17)	0	0	1	0	0	0	0
Distant metastasis	0	1	1(17)	0	1	0	7(23)	0	3	2
Liver metastasis	0	1(33)	0	0	0	0	2(6)	0	0	1
Others	0	0	1(17)	0	1	0	4(13)	0	3	1
Not defined	0	0	0	0	1	0	4	0	0	3

Fig. 4 Disease free curves of cases. (a); PS positive, total cases, (b); PS positive and n_0 , (c); PS positive and n_1 , (d); PS positive and n_2 . M.D.F.; mean disease free interval, 5Y.D.F.; 5 year disease free rate









部位が確認された症例中での再発形式には両群間で差はなく、PS 陽性例をリンパ節転移別にみても明らかな差はなかった(Table 3)。

老 窓

癌に対する外科手術では、腫瘍組織に直接メスを入 れない、原発腫瘍、所属リンパ節および周囲正常組織 を十分含めた en bloc 切除, no touch isolation が基本 とされている4,しかし胃癌のうちでも、肉眼的に浸潤 型、組織学的に未分化型の症例では、病変範囲が術前 に診断した以上の広がりをもっていたり、 術中の病変 範囲の確定が難しいものも多く。初回切除断端陽性と なり追加切除を余儀なくされることもある。特に口側 先進部の深達度が ss 以上の例では、肉眼的腫瘍縁と組 織学的腫瘍縁との間に肉眼的には指摘しえない10mm 以上のずれがあるとの報告もある5, 腫瘍細胞が切除 断端で陽性であった場合、手術は en bloc 切除、no touch isolation とはならず、追加切除が行われるまで の間に viable な腫瘍細胞が腹腔内の組織と接触した り、散布されたりする可能性は否定できない、当科で は、胃の切離は原則としてメスで行い、切除断端は漿 膜筋層縫合が終了するまでは腹腔内に放置している。 切除断端陽性で追加切除を行った場合も, 抗悪性腫瘍 薬を腹腔内に散布するなどの特殊な処置は行わず、閉 腹前に2,000~3,000mlの生理食塩水で腹腔内洗浄を 行うだけである。

癌細胞の腹膜播腫には原発巣からの遊離,腹膜表面への移動,浸潤,増殖の各過程があり⁶⁷⁷,通常は漿膜表面に露出した癌細胞が播腫の原因と考えられている。また,散布された腫瘍細胞の数も播腫成立のための大きな因子と考えられている。癌細胞の腹膜中皮細胞下への浸潤には,接着因子をはじめとする細胞表面糖蛋白どうしの相互作用,これにはじまる情報伝達,細胞外マトリックスの分解,中皮細胞間の移動やこれらの現象を調節する物質の存在など種々の因子が関与するとされている⁶⁷⁻⁸⁸。in vitro の実験では,癌細胞が単層培養された中皮細胞層下に浸潤するのに5時間で十分との報告もある⁶⁹。

しかし、今回の検討結果から、PS 陰性癌に関しては、術中に腫瘍組織が露出された後に追加切除を行っても、長期生存例や長期無症候例も得られており、症例数が少ないながら予後におよぼす影響は大きくないと思われた。一方、追加切除により治癒切除となったPS 陽性癌に関しても、再発例や癌死例もあったが、初回胃切除で断端陰性であった症例、すなわち原発腫瘍に関しては en bloc 切除を成しえた症例と生存率や無症候率に差はなかった。これは、たとえ癌病巣が切開され露出されたとしてもその面積はわずかで、散布さ

れる癌細胞があったとしても漿膜面に露出した癌細胞に比べ量的に問題とならないためと考えられる。術後の組織学的検索で切除断端陽性となった胃癌についても、早期のものでは癌遺残が顕性化してからの再切除でも十分な根治性が得られるとの報告もありのい。これらの検討からも、術中追加切除により再発の頻度は増加しないという今回の結果が支持される。追加切除を行っても手術時間の延長はわずかで、手術侵襲の面からも問題は少ない。しかし、今後 PS 陽性癌において、漿膜面に露出した癌組織への対策が進歩してくれば、術中癌病巣露出が予後に与える影響が顕在化してくる可能性もあるが、今後の検討課題と思われる。

超音波内視鏡や色素内視鏡、病変口側粘膜の生検な どを駆使して、術前に病変の範囲を確実に診断し、初 回切除時に腫瘍縁から断端までの距離が十分かつ最小 限であるように切除を行うことが望ましいのは当然で あるが、その上で万一、切除断端が陽性で en bloc 切 除が成しえなかったとしても、そのために根治性が損 われることはなく, 追加切除を含め可及的積極的に根 治性を追及すべきである。逆に、全摘と亜全摘、同じ 亜全摘でも残胃の大きさによっては、 術後の経口摂取 量、栄養状態、体重増加11)12)、逆流やダンピングによる 秋新13)14)、骨障害15)や貧血11)12)などの術後障害の発生 率が大きく異なることも知られており、不必要な拡大 切除は避けるべきとする意見も少なくない1617, 術前, 術中に、 亜全摘で腫瘍が完全に切除でき、 リンパ節郭 清も十分に成しえると判断されれば, 癌腫が浸潤型で あるというだけの理由で、盲目的に切除範囲の拡大を 図ったり、全摘としたりする必要はないと思われる.

文 献

- 源 利成,磨伊正義:胃癌の切除範囲決定に関する問題点。胃と腸 25:303-310,1990
- 2) 胃癌研究会編:胃癌取扱い規約、第11版、金原出版,東京、1985
- 3) 日本癌治療学会・癌の治療に関する合同委員会・癌 規約総論委員会編:癌治規約総論。金原出版,東 京, 1991
- 4) 中島聰總:腫瘍の治療、手術療法、森岡恭彦, 武藤 輝一, 出月康夫ほか編、新外科学大系、10B、中山 書店, 東京, 1988, p3-28
- 5) 小山恒男,渡辺英伸,味岡洋一ほか:外科切除線決 定のための胃癌口側先進部の診断。癌の臨 38: 1207-1214, 1992
- 6) 明渡 均,新貝清子,今村文生ほか:癌細胞の浸潤 とその抑制. 代謝 28:107-115,1991
- 7) 駒澤宏幸,北口博司,済木育夫:腫瘍の転移と細胞

- 接着。最新医 47:2287-2295, 1992
- 8) Mukai M, Shinkai K, Akedo H et al: Macrophage potentiation of invasive capasity of rat ascites hepatoma cells. Cancer Res 47: 2167—2171, 1987
- 9) 澤 俊悦,武田 隆,伊藤道生ほか:切除胃癌断端 陽性例の検討。山形病医誌 22:6-11, 1988
- 10) 中島一彰, 落合武徳, 磯野可一ほか: 教室における 胃癌切除断端陽性例の検討。日臨外医会誌 54: 1449-1452, 1993
- Fromm D: Complications of gastric surgery.
 A Wiley Medical Publication, New York, 1977, p50—66
- 12) 島津久明:胃切除後症候群。治療 64:

- 1087-1092, 1982
- 13) 橋本邦夫:胃切除後逆流性食道炎の診断。横浜医 44:109-116、1993
- 14) Mix CL: "Dumping Stomach" following gastrojejunostomy. Surg Clin North Am 3: 617—622, 1922
- 15) 杉山 貢,徐張嘉源,土屋周二ほか:胃全摘後遠隔 時における骨障害の病態と生理。日外会誌 89: 1410-1413、1988
- 16) 西山正彦,吉田和弘,峠 哲哉ほか:80歳以上の高 齢者胃癌手術と精神障害。日消外会誌 25: 1942-1947, 1992
- 17) 貝原信明, 西土井英昭: 胃癌の切除範囲をどう決めるのか。胃と腸 25:313-318,1990

A Clinical Study on Intraoperative Additional Resection for Gastric Cancer with Residual Cancer Cell in the Surgical Margin

Yoshihiro Moriwaki, Ken Yamanaka, Kazutaka Koganei, Hiroyuki Kure, Takuya Kudo and Syuhei Morita Department of Surgery, Yokohama Red Cross Hospital

We evaluated the prognosis of 14 patients with invasive gastric cancer who were possibly exposed to cancer cells because of additional intraoperative resection for histopathological evidence of cancer cells at the surgical margin (Group A). The control group consisted of 197 invasive gastric cancer patients, with or without additional resection and without cancer cells at the surgical margin (Group C). In group A, 4 patients without serosal invasion (PS negative) remained disease free during follow up. The five year survival rate and the five year disease free rate of 10 patients with serosal invasion (PS positive) was 33.3% and 13.0%. These rate were not statistically different from those of patients in group C (30.6 and 23.2%). Considering the degree of node metastasis, there is no significance between 2 groups. Compereing the survival rate and disease free rate divided into stage (The General Rules for the Gastric Cancer study), there is no statistical significance in each stage between 2 groups. There is a possibility of exposure to cancer cells as a result of additional resectin, but the prognosis of exposed patients was almost the same as those without exposure. We concluded that intraoperarive additional resection was avairable technique in terms of curability.

Reprint requests: Yoshihiro Moriwaki Department of Surgery, Yokohama Red Cross Hospital 2-85 Negishi-cho, Naka-ku, Yokohama, 231 JAPAN