

特集7

食道癌切除再建術後における重複癌の発生とその治療 —食道, 胃重複例と食道, 口頸部重複例を中心として—

国立東京第二病院外科・臨床研究部, 国立霞ヶ浦病院*

池内 駿之 島 伸吾 岡本 哲彦 有森 正樹*

食道癌382例中切除252例で再建は亜全胃にて行った。食道, 他臓器癌の手術例は, 27例で, 食道再建術後の重複癌は9例(3.6%)ですべて男性, 平均59歳と非手術例65歳に比べ若かった。臓器は胃管5例, 口腔・舌3例, 下咽頭1例, 大腸1例であった。発癌要因では多アルコール, 多タバコが食道癌単独に比べ重複例に顕著であった。食道・胃重複例に家族内癌集積が多くあった。食道・胃重複例の切除胃では, 高分化腺癌60%, 萎縮性胃炎が高度認められ発癌母地と考えられた。血清ペプシノーゲン PGI, PGI/II 比による萎縮性胃炎の検討では, 食道癌患者で術前および術後長期で著しく低値をとるものがあつた。食道癌体質と食道手術の影響により萎縮性胃炎がおきることと考えられた。胃管癌で胃癌死が多く, 1例では内視鏡にて早期発見治療が可能であつた。口, 頸部との重複症例の治療にはマイクロサージャリーの工夫が有効であつた。

Key words: multiprimary cancer in the esophagus and other organ, chronic atrophic gastritis, serum pepsinogen

はじめに

食道癌患者の診断および治療法の進歩とともに重複癌症例の発見がふえてきている¹⁾。また食道癌手術も周術期管理の向上に伴い, 長期生存例がふえ, 第2の癌の発生が認められるようになった。今回, 食道癌再建術後に発生した重複癌例を食道と胃の重複例と, 食道と口, 頸部の重複例とに分け, それらを中心として非切除例の重複癌の背景を含めて種々の発癌の要因につきその特徴を分析し, 併せてそれらの治療上の問題点を検討した。さらに食道癌切除再建術そのものによる萎縮性胃炎への影響を知る目的で血清ペプシノーゲンによる検討をおこなつた。

対象と方法

1. 1971年より1994年12月までに経験した食道癌患者382例を対象として, 重複癌症例(切除例252例, 非切除例130例)にて年齢, 性差を検討した。食道再建手術は亜全胃または全胃による胸骨後挙上, 頸部食道吻合合法にて行うことを原則とした。

2. 食道癌における重複癌手術症例を食道と胃の重複例および食道と口, 頸部重複例の2群に分け分析した。さらに第2の癌の発癌時期を, 食道癌手術時点を中心として, 同時性, 先行性, 術後性に分け, 今回はとくに術後性の発癌例に注目し前2者との比較検討を行った。

3. 発癌要因の分析としては, 1) 外的環境因子, 2) 遺伝因子, 3) 内的体質因子などの観点より

1) タバコ歴 (Brinkman Index 本/日×年), アルコール歴 (Sake Index 合/日×年), 2) 癌の家族集積性などを検討した。

4. 重複癌症例の両群における食道癌, 胃癌, 口, 頸部癌おのおのの発癌部位, 組織像, および癌, dysplasia の多発などにつき検討した。

5. 食道, 胃重複癌症例における胃癌の発生母地を切除しえた症例の切除胃を用いて, 萎縮性胃炎の程度により検討した。桑原ら²⁾の報告に基づいて, ①固有胃腺(幽門腺 P, 偽幽門腺 PP, 胃底腺 F) 萎縮, ②腸上皮化生, ③粘膜筋板の肥厚, ④炎症細胞浸潤, ⑤リンパ濾胞(様)の増生などの5つの要素につき, (-), (+), (++) の3段階表示にて分類した。部位は発癌部周囲, 幽門腺部, 胃底腺部などで評価した。

6. 食道癌患者における萎縮性胃炎の程度を血清ペ

*第45回日消外会総会シンポ1・食道再建術後の問題点と対策—長期経過例を中心に—

<1995年6月14日受理>別刷請求先: 池内 駿之
〒152 目黒区東が丘2-5-1 国立東京第二病院
外科

プシノーゲン(PG)のアイソザイム, PGI, PGII および PGI/II 比を求め, 食道癌手術前後における測定をし, 萎縮性胃炎の程度を評価した。萎縮性胃炎のグレーディングとして PGI 値と, PGI/II 比を用いた。(+)は PGI<70ng/ml, PGI/II<3.0, (++)は PGI<50ng/ml, PGI/II<2.0の2段階に分けた。測定はダイナボット社の「RIABEAD」, PGI, PGII の RIA キット (ng/ml) にて測定した。

7. 食道癌手術により迷走神経の切離とともに幽門形成術の付加, 消化管経路変更などが行われ胆汁逆流が生じてくる。この影響としての萎縮性胃炎の評価を血清 PGI, PGI/II 比により検討した。

8. 食道癌切除例における, おおのこの重複癌の治療経過を調べ, 食道癌と口, 頸部癌治療に多用された放射線療法の予後, 合併症への影響を検討した。

9. 食道癌における重複癌例における治療上の工夫と問題点を検討した。

結果

1. 食道癌における重複癌症例は382例中の47例(12%)に認められ, 男女比は42:5であり, 非重複例での5:1に比べて男が多かった。年齢は34歳から86歳で平均67歳であった。非重複例の平均63歳よりやや高齢であった。同時:異時比は27:29でほぼ同数であった。

2. 切除食道癌再建術252例における重複癌の発生は9例(3.6%)であった。非切除食道癌の重複癌例発生は130例中38例(29%)で前者はこれに比べて有意に少なかった(p=0.01)。しかし, 重複癌例中の3重複癌の頻度をみると食道癌手術例で9例中4例(44%)と非手術例の38例中6例(16%)に比べ手術例で多くなる傾向にあった。食道癌術後の重複癌の発生9例をみると, 平均59歳とやや若く, すべて男性でその発生臓器は胃5例, 口腔(含舌)2例, 下咽頭1例, 大腸1例であった。

3. 食道と胃の重複癌例の手術例は16例でそのうち食道癌術後の胃癌例は5例であった。すべて男性平均66歳であった。これら症例の生存期間は平均5年, 最長9年であった。3重癌が2例みとめられた。4例が胃癌死であり1例が早期胃癌で発見され切除後現在生存中である (Table 1)。

4. 食道, 胃重複癌例16例におけるタバコ, アルコール歴をみると Brinkman Index では平均762と多く, とくに同時性で平均1,230と異時性より多かった。食道癌単独例では平均650であった。アルコールでは平均し

Table 1 Cases of gastric cancer following removal of esophageal cancer

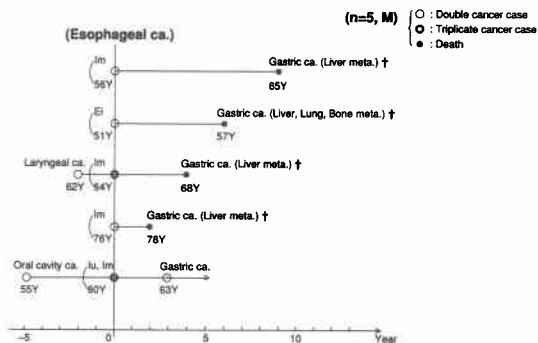


Table 2 Familial cancer accumulation in patients with multiprimary cancers in the esophagus and stomach

	Number of patients with family history of cancer	Breakdown of cancers in family
Eso. ca. → St. ca.* (n=5)	2/5 (40%)	1. Elder sister: Hepatocellular ca. 2. Child: Osteosarcoma
Eso. ca. = St. ca. (n=5)	3/5 (60%)	1. Younger sister: Uterus ca. 2. Father: Stomach ca. 3. Elder brother: Stomach ca.
Eso. ca. ← St. ca. (n=6)	4/6 (67%)	1. Younger sister: Laryn. ca. 2. Child: AML 3. Elder sister: Ca. (?) 4. (Elder brother: Laryn. ca. Younger sister: Esophag. ca. Younger brother: AML Child: Rectum ca.)
Eso. ca. and St. ca. (n=16)	9/16 (56%)	

* Eso. ca.: Esophageal cancer
St. ca.: Stomach cancer

て酒を毎日4合, 45年間で多飲であった。

5. 食道, 胃重複癌の手術16例における癌の家族集積性をみると9例(56%)に何らかの癌の家族歴を有し, とくに異時性の1例において癌の多発例がみとめられた。食道, 口・頸部重複癌9例では4例(44%)のみで平均的割合と思われた。食道・胃との重複例において何らかの染色体遺伝子の異常の関与が疑われた (Table 2)。

6. 食道, 胃重複癌手術例16例における胃癌の特徴をみると前庭部50%, 体部30%にみられ, 分化型腺癌が60%にみられた。同時性の1例に多発癌がみとめられた (Table 3)。

7. 食道, 胃重複癌手術例における胃癌切除例10例の胃粘膜の萎縮性胃炎の組織学的程度は Table 4のごとくで, ほとんどの例で固有胃腺の萎縮, 腸上皮化生, 粘膜筋板の肥厚, 炎症性細胞浸潤など (+) から (++)

Table 3 Characteristics of stomach cancer in patients with multiprimary cancers in the esophagus and stomach

St. ca. criteria*	Location	Type	Ca. cell differentiation	t n		Multiple dysplasia or ca.
				t	n	
Eso. ca. → St. ca.**	1 M	lhc	tub1	t1	n0	(-)
	2 C	llc	undiff	t2	n2	(-)
	3 AM	llc	por	t3	n3	(-)
	4 AM	llc	tub2	t4	n4	(-)
	5 A	llc	por	t5	n5	(-)
Eso. ca. = St. ca.	1 A	lhc	sig	t1	n0	(-)
	2 A	llc, lhc	tub1, pap	t1	n0	(+)
	3 C	llc	tub2	t2	n0	(-)
	4 M	llc	pap	t2	n2	(-)
	5 ?	?	(?)	?	?	?
Eso. ca. ← St. ca.	1 A	lhc	sig	t0	n0	(-)
	2 M	llc	pap	t2	n0	(-)
	3 M	llc	tub1	t1	n0	(-)
	4 ?	?	(?)	?	?	?
	5 ?	?	(?)	?	?	?

* Criteria under Japanese Research Society for Gastric Cancer

** | Eso. ca. : Esophageal cancer
| St. ca. : Stomach cancer

Table 4 The severity of chronic atrophic gastritis in the resected stomach from patients with multiprimary cancers in the esophagus and stomach

Atrophic gastritis	(n=10)				
	Atrophy of gastric gland* (P, PP, F)	Intestinal metaplasia (I)	Thickening of mucosalis mucosa (S)	Infiltration of inflammatory cell (C)	Increasing of Lymph follicle (L)
Eso. ca. → St. ca.**	1 *	*	*	+	-
	2 *	*	*	+	-
	3 *	+	+	+	-
	4 *	+	+	+	-
Eso. ca. = St. ca.	1 *	*	*	+	-
	2 *	+	*	+	-
	3 *	+	+	+	-
	4 *	*	*	*	-
	5 *	*	*	*	*
Eso. ca. ← St. ca.	1 *	*	+	+	-

* Gastric glands (P) Pyloric glands (PP) Pseudopyloric glands (F) Fundic glands

** | Eso. ca. : Esophageal cancer
| St. ca. : Stomach cancer

程度あり中から高度萎縮がみとめられ、腸上皮化生は完全型と不完全型ともに多く観察された (Table 4).

8. 食道癌患者の手術前後の血清PG値をみると、Fig. 1のごとくである。PGI値は術前より既に50ng/ml以下の低値を示す例が多くあり、亜全胃再建術後1か月以内においてかなりの低下がおきていた。さらに全胃ないし亜全胃再建術後の長期経過例(2年以上)でPGI, PGI/II比の著しい低値を示すものが多かった (Fig. 1a, b).

9. 血清PGIとPGI/II比との組み合わせによる萎縮の程度を(+), (++)で表すと、食道癌患者では術前より既に(+)以上の萎縮があり、(+)以上例は60%

みとめた。術後1か月内の短期においても同様で低下のままと示していた。長期経過例では(+)と(++)例が11例中8例(73%)にみとめられ、これらの例は全胃管再建2例、亜全胃管再建6例であった (Table 5, 6).

10. 食道、口・頸部重複癌の手術例は11例ありそのなかで、食道再建術後に発生した重複癌例は4例であった。それら症例は平均56歳で、平均6年の生存を得、最長9年であった。全例とも食道癌死はなく、3重癌が2例、4重癌が1例みとめられた (Table 7).

11. 食道、口・頸部重複癌手術例の9例のBrinkman's Indexは食道、胃重複例に比べて高値で平均1,062であった。アルコールは平均酒を毎日4合、39年間多飲していた (Table 8).

Fig. 1a

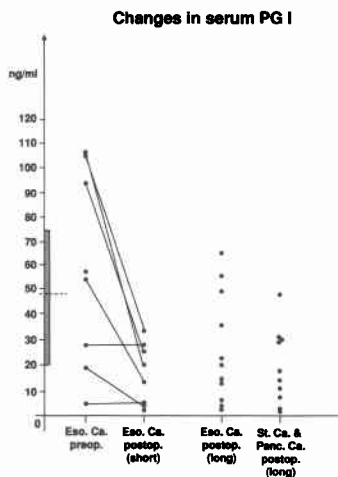


Fig. 1b

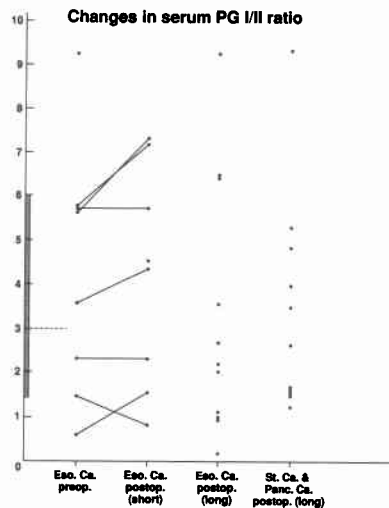


Table 5 Changes in serum PGI and PGI/II ratio of esophageal cancer patients

PG I and PGI/II ratio grade*	Number of patients (n=5)	
	preoperation	postoperation within 1 month
(+)	1/5 (20%)	→ 1/5 (20%)
(#)	2/5 (40%)	→ 2/5 (0%)
(+) + (#)	3/5 (60%)	

* grade { (+) : PG I < 70 ng/ml
PG I/II < 3.0
(#) : PG I < 50 ng/ml
PG I/II < 2.0

Table 6 Serum PGI and PGI/II ratio of esophageal cancer patients long time after surgery

grade*	Number of patients (n=11)	
	long time** after surgery	
(+)	3/11 (27%)	
(#)	5/11 (45%)	
(+) + (#)	8/11 (73%) ***	

* grade { (+) : PG I < 70 ng/ml
PG I/II < 3.0
(#) : PG I < 50 ng/ml
PG I/II < 2.0
** more than 2 years after surgery
*** 8 patients { 6: reconstructed with sub total stomach
2: reconstructed with entire stomach

12. 治療経過についてみると食道癌術後の胃癌症例5例では、4例で胃癌発見時すでに転移がみとめられ、すべて胃癌死した。1例においてのみ胃管切除、空腸再建により現在生存中である。これら症例のうち4例に食道癌に対して放射線治療が術前後に加えられていた。

食道癌術後の口、頸部重複癌例の治療経過をみると、3例に非癌肺炎死をみとめ、1例に口腔癌と肺炎死で全体として肺炎による死亡が多かった。これら症例の全4例に食道癌と口・頸部癌に対して放射線治療が術前後に加えられていた。

4重癌の1例は、すべてに対して手術治療が行われ、最後まで癌の再発はなかったが、肺炎により死亡した。この例では初回のときに下咽頭、喉頭、頸部食道の摘

Table 7 Cases of oral cavity and neck cancers following removal of esophageal cancer

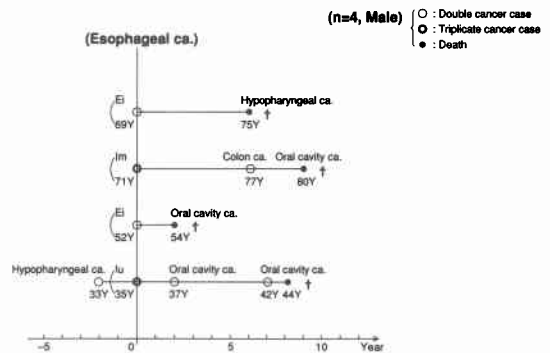


Table 8 History of smoking cigarettes and drinking alcohol in patients with multiprimary cancers in the esophagus and oral cavity or neck

History of habits	Brinkman's Index mean (range) (Cigarettes/day × years)	Sake Index mean (range) (Sake go/day × years)
Eso. ca. → Oral cavity or neck ca. (n=4, M)	815 (0 - 1360)	4 × 42 (3 - 6) (35 - 50)
Eso. ca. = Oral cavity or neck ca. (n=3, M)	1133 (600 - 1600)	4 × 35 (2 - 6) (30 - 40)
Eso. ca. ← Oral cavity or neck ca. (n=2, M)	1450 (900 - 2000)	3 × 40 (2 - 5) (30 - 50)
Eso. ca. and Oral cavity or neck ca. (n=9, M)	1062 (0 - 2000)	4 × 39 (2 - 6) (35 - 50)

* { Eso. ca. : Esophageal cancer
M : Male

Table 9 Treatment for each cancer of patients with oral cavity or neck cancer following esophageal cancer

cases	1st ca.	2nd ca.	3rd ca.	4th ca.	prognosis
1 69Y M*	Esophagus OP* (+) Rx (+)	Hypopharynx OP (+) Rx (+)			death from pneumonia
2 71Y M	Esophagus OP (+)	Colon OP (+)	Oral cavity OP (+) Rx (+)		death from pneumonia
3 52Y M	Esophagus OP (+) Rx (+)	Oral cavity Rx (+)			death from pneumonia
4 35Y M	Hypopharynx OP (+)	Esophagus OP (+) Rx (+)	Oral cavity OP (+) Rx (+)	Gingiva OP (+) Rx (+)	death from pneumonia

* { OP : Operation
Rx : Radiotherapy
M : Male

出を受けかつ次の食道癌に対しては術前に放射線照射がなされた。その術後に気管の壊死が生じ重篤な肺合併症をおこした (Table 9)。

13. 治療上の工夫としては、上部消化管内視鏡精

査、ルゴール染色の施行などにより重複癌の発見率向上がみられた。胃管に発生した早期胃癌 (IIC) の根治切除が可能であった。一方、口、頸部に病巣をもっている場合、動脈カテーテルによる Interventional therapy が有用で、down staging が可能となった症例があった。また、口、頸部の複数の病巣に対して、マイクロサージャリー下の空腸亜分割移植法が有用であった。

14. 口・頸部癌を第1の癌とする食道癌手術例の2例において強い気管虚血が生じ1例で気管穿孔となったが他の1例では粘膜の脱落にとどまった。長期間の集中治療により救命した。

考 察

1. 食道癌非切除例における重複癌の発生率よりも食道癌切除再建術後の重複癌発生頻度が低く、逆に重複癌例中の3重癌の発生頻度は、食道癌非切除例に比べて食道癌切除再建術後例の方が高くなっていた。これらのことは、切除例においては発癌の年齢が若く、非切除例ではやや高齢になることによるものであろう。発癌の年齢が若くなると、手術により第1の癌が切除され、生存期間が延長する。このことで、異時性重複癌のリスクが増えていくことになると思われる。非切除例では同時性が多く、高齢であり短命に終わる結果となったのであろう。

2. 食道、胃重複癌症例ではタバコ、アルコールの環境外的因子とともに遺伝的、体質的な内因子の両方が強く影響を与えていること、食道、口・頸部重複癌例ではほとんどタバコ、アルコールの環境外的因子が最も強く影響していると考えられた。これらのことより、食道癌における重複癌例は男性が多いことにつながることを考えられた。食道癌切除再建術後の重複癌発生においてもすべて男性であることは外的因子のみならず体質的内因子が深くかかわっている可能性がある。この結果は他の報告¹³⁾の傾向とほぼ同様のものであった。

3. 重複癌例の両群における発癌部位、組織学的所見の特徴から、食道、胃重複例において、異時性、同時性ともに幽門部、体部に多く、かつ分化型腺癌が多かった。胃の萎縮性胃炎が癌発生の母地背景と考えられた。また同時性重複例において多発胃癌がみとめられ、切除再建術後例においてはみとめられなかったことより同時性の方が発癌のポテンシャルが高い可能性があった。次に食道、口・頸部重複例においては、同時性例にて、同様に多発食道癌、dysplasia 多発がみとめられ

た。これまでの報告³⁾と一致するものであった。しかし切除再建術後の症例においては多発例は観察されなかった。

4. 食道、胃重複癌例における切除胃の萎縮性胃炎の検討からほとんどの例で強い萎縮性胃炎がみとめられ、発癌の母地として意義あるものと考えられた⁴⁾。

5. PG は主に胃体部主細胞から胃内腔に分泌し、その1%が血中に逸脱し、その血中 PG レベルは胃粘膜内合成量と密接に関連し、胃分泌能や粘膜萎縮の程度を反映しているといわれている⁵⁾。PG のアイソザイムとに PGI, PGII が存在し、PGI は胃底腺主細胞、PGII は幽門腺、十二指腸ブルンナー腺で分泌されるとされる。萎縮の程度は、PGI 値 (ng/ml)、PGI/II 比から表されるとされている⁵⁾。今回、食道癌患者の手術前後の血清 PG 値の結果からすると、術前値の PGI 値、PGI/II 比が既に低くなっている症例があり、食道癌患者においては胃粘膜の萎縮性胃炎の程度がかなり進行併存していることが考えられた。

術後の動きでは、術後1か月内の短期にも低下し、術前が低いものはそのまま低下を示していた。又、全胃ないし亜全胃、胸骨後再建例の長期経過例における、血清 PGI, PGI/II 比をみると低下を示すものが多く、胃癌亜全指術後とほぼ同値を示していた。このことは手術による萎縮性胃炎の進行が考えられた。すなわち加齢による影響を考慮するとしても、食道手術に伴う迷走神経切離による萎縮性胃炎⁶⁾の進行、幽門形成術、消化管経路変更による胆汁逆流による萎縮性胃炎⁷⁾の進行などが強く影響していることが明らかになったものと思われる。

6. 食道癌切除再建術後の胃重複癌例における治療経過をみると内視鏡による早期胃癌発見治療を除いた他の例で胃癌死したことより内視鏡による早期発見治療がハイリスクグループのフォローアップには意義あるもの¹⁾と思われた。

7. 食道癌と口、頸部癌に対する放射線治療が切除再建術後の重複癌例における経過に大きな影響を与えていると考えられた。とくに食道、口・頸部重複癌例における肺炎死が目立つことは生体防御の低下がおきており、生存期間の短縮につながっているものと考えられた。治療経過の観察において注意すべきことと思われた。

8. 食道と口、頸部重複癌における治療では、口、頸部癌を第1の癌とする食道癌手術に際し、気管虚血に強く注意する必要がある。とくに喉別、放射線治療の

影響を十分予測しておくべきであろう。

文 献

- 1) Okumura T, Atuga H, Unahara H et al: Endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract for the presence of second primary cancers in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol Suppl* 501: 103-106, 1993
- 2) 桑原紀之, 和田 了: 慢性胃炎の生検組織像. *消内視鏡* 3: 216-220, 1991
- 3) Takiyama W, Koike S: The significance of total esophagectomy hypopharyngeal and cervico-esophageal cancer. *JJPN Broncho-Esophagol Soc* 41: 300-303, 1990
- 4) 貝原信明, 古賀成昌: がんの High Risk Group 胃がん. *癌と化療* 14: 2638-2643, 1987
- 5) 岡 博, 三木一正, 三好秋馬ほか: ペプシノーゲン RIA キット. *臨床応用* 19: 129-135, 1989
- 6) Rubio CA, Emas S, Slezak P et al: Gastric intestinal metaplasia eleven years after randomized selective proximal vagotomy for peptic ulcer. *Histol Histopathol* 8: 243-000, 1993
- 7) Sobala GM, O'Comor BG, Dewar EP et al: Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 46: 235-240, 1993

Multiprimary Cancer Following Removal of Esophageal Cancer —Carcinogenic Factors and Treatment for Patients with Cancers in the Esophagus and Stomach or in the Esophagus and Oral Cavity or Neck—

Shunji Ikeuchi, Shingo Shima, Tetsuhiko Okamoto and Masaki Arimori*

Department of Surgery, Division of Clinical Research, The Second Tokyo National Hospital

*Department of Surgery, Kasumigaura National Hospital

We performed esophagectomy with reconstruction using the subtotal stomach in 252 of 382 esophageal cancer patients. There were 27 patients who underwent surgery on cancers in both the esophagus and other organs. After esophageal reconstruction, multiprimary cancers occurred in 9 male patients (3.6%) aged 59 on average, who were younger than patients not-operated on average 65. The cancer occurred in the gastric tube in 5 patients, oral cavity in 3, hypopharynx in 1, and colon in 1. Concerning carcinogenic factors, frequency of cigarettes and drinking alcohol was markedly higher in patients with multiprimary cancer than in those with esophageal cancer alone. Familial cancer accumulation was prevalent in patients with multiprimary cancers in the esophagus and stomach. Well-differentiated adenocarcinoma was found in 60% of their resected stomach. The severity of atrophic gastritis in the resected stomach ranged moderate to severe. Thus, it was considered a possible precursor of gastric cancer. Some esophageal cancer patients showed the extremely low levels of serum pepsinogen PG I and a low PG I/II ratio preoperatively and postoperatively. This suggested that the esophageal cancer diathesis and esophagectomy induced chronic gastritis. Many patients with gastric tube cancer died of gastric cancer. Endoscopy was useful in early diagnosis and treatment in one patient. Microsurgery was effective as a treatment of multiprimary cancers in the oral cavity and neck.

Reprint requests: Shunji Ikeuchi Department of Surgery, The Second Tokyo National Hospital
2-5-1 Higashigaoka, Meguro-ku, Tokyo, 152 JAPAN