

特集17

## 多発胃癌症例の諸問題—重複癌, 免疫能の関与と遠隔成績を中心に

鳥取大学第1外科学教室

前田 勉郎 堅野 国幸 岡 淳夫 山代 寛  
辻谷 俊一 池口 正英 清水 法男 貝原 信明

同時性多発胃癌症例の臨床所見に検討を加えた。過去30年間の原発胃癌切除2,405例中, 多発症例は164例 (6.8%) であった。多発癌はA群〔進行癌+進行癌 (n=14)〕, B群〔進+早期癌 (n=69)〕, C群〔早+早 (n=81)〕に3分され, 近年のC群の増加が著明であった。長軸上の主・副癌巣間距離と方向をみると, 双方が並列するもの50例, 副癌巣が主癌巣の肛側のもの63例 (平均距離3.2cm), 口側のもの51例 (2.2cm) であった。副癌巣の術前診断率は低率で, 1cm以下のものでは22%にすぎなかった。多発例の重複癌合併率は12.2%で単発例 (6.8%) より有意に高率であった。多発例の術前免疫能は単発例に比べて低下傾向がみられ, これと胃内多発癌あるいは重複癌発生との関連の可能性が示唆された。多発例の予後は単発例より不良で, stage I とIIIで有意差がみられた。多発例では, これらの背景を考慮に入れた術前, 術後のチェックが重要である。

**Key words:** simultaneous multiple gastric cancers, postoperative survival, immunocompetence

### はじめに

胃癌の外科手術においては, 従来より, 広範囲胃切除に加えて系統的リンパ節郭清が実施されてきた。しかし, 近年の胃癌外科においては, 癌の進行度, 患者の全身状態を考慮しながら, 早期癌に対しては縮小手術 (内視鏡的粘膜切除術を含む) の適応が, 一方, 進行癌に対しては大動脈周囲リンパ節郭清を含めた超拡大手術の適応が検討されるようになってきた。この状況の中で, 縮小手術においては主癌巣と遊離して多中心性に存在する副癌巣の遺残, 見逃しが改めてクローズアップされ, 同時性多発胃癌の大きな問題点となってきた。われわれは, この観点から同時性多発胃癌の臨床所見に検討を加えるとともに, 多発癌症例をとりまく種々の背景因子を単発癌症例のそれらと比較し, 免疫能, 他臓器の重複癌の重要性を指摘しえたので報告する。

### 対象と方法

1963年から1992年までの30年間における当科の原発性胃癌切除症例は2,405例であった。これらの中で, 胃切除標本で肉眼的, 組織学的に完全に遊離し, 互いに

独立した複数の病変を有する同時性多発癌<sup>1)</sup>は164例 (6.8%) であった。癌巣の病理組織所見から, 深達度の進んだものを主癌巣とし, それ以外を副癌巣とした。深達度が同じ場合は, 長径の長いものを主癌巣とした。

重複癌はWarrenら<sup>2)</sup>の基準に従って判定し, その診断間隔が1年以内のものを同時性, それ以上のものを異時性と定めた。

免疫能は1987年11月から1991年2月までの胃癌切除219例で測定されたものである。測定パラメーターはnatural killer (以下NK) cell, phytohemagglutinin (以下, PHA) およびconcanavalin A (以下, Con A) 刺激リンパ球幼若化反応, CD4/CD8である。これらについて, 単発癌, 多発癌症例で比較した。

胃癌の臨床病理学的所見は, 胃癌取扱規約 (第11版)<sup>3)</sup>によって解析した。術後生存率はKaplan-Meier法にてstage別に算出した。統計学的分析はStudent's t-testあるいは $\chi^2$ 検定で行い, P値が0.05以下の場合に有意差ありと判定した。

### 結 果

#### 1. 多発癌の臨床病理学的所見

多発癌症例はその癌の組み合わせから, 進行癌+進行癌 (A群; 14例), 進行癌+早期癌 (B群; 69例), 早期癌+早期癌 (C群; 81例) に3分された。平均年齢は62歳で各群間に差はみられなかったが有意に男性に

\* 第45回日消外会総会シンポ2・胃癌多発病巣の治療法の選択

<1995年6月14日受理>別刷請求先: 前田 勉郎

〒683 米子市西町36-1 鳥取大学医学部第1外科

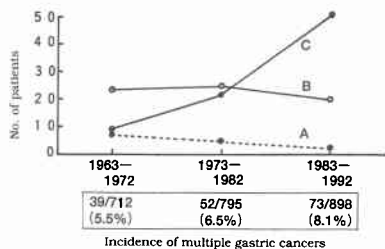
**Table 1** Combination of gastric cancer in terms of the progression of cancer in patients with multiple gastric cancers

Groups	Combination*	Sex		Mean age (yr old)
		Men	Women	
A (n=14)	Ad+Ad	9	5	64.6
B (n=69)	Ad+E	56	13	61.1
C (n=81)	E+E	63	18	62.4
Total		128 <sup>a)</sup> (78.1%)	36 (21.9%)	62.0

\*Ad and E, advanced and early gastric cancer.

<sup>a)</sup>p<0.001.

**Fig. 1** Chronological change in the incidence of multiple gastric cancers



**Table 2** Preoperative diagnosis of associated lesions

Size (cm)	No. of patients	Preoperative diagnosis (%)
-0.5	18	2(11.1)
0.6-1.0	31	9(29.0)
1.1-3.0	78	27(34.6)
3.1-5.0	28	10(35.7)
5.1-	9	8(88.9)
Total	164	56(34.1)

高頻度であった (Table 1)。多発胃癌症例の年代別頻度の推移を Fig. 1 に示した。A 群, B 群には著変はみられなかったが, 近年における C 群, すなわち多発早期胃癌症例の増加が著明であった。多発胃癌症例全体の頻度にも増加傾向がみられている。

副癌巣の術前診断率を Table 2 に示した。癌腫の肉眼径の増大につれて診断率の上昇がみられ, 全体の診断率は34.1%であった。しかし, いわゆる微小癌<sup>a)</sup>(0.5 mm 以下) でのそれは11.1%, 小胃癌 (0.6~1.0cm) では29.0%, 合わせて1cm 以下の副癌巣の術前診断率は49例中11例 (22.4%) にすぎなかった。

C 群 (多発早期胃癌症例) について, 主・副両癌巣の肉

**Table 3** Relationship in the macroscopic classification between main and associated lesions in the C group (multiple early gastric cancers)

Macroscopic type of main lesions	No. of patients	Associated lesions			
		E	D	E+D	Flat
Elevated (E)	17	13	2	1	1
Depressed (D)	43	7	30	2	4
E+D	21	8	10	2	1
Total	81	28	42	5	6

**Table 4** Direction and mean distance between main and associated lesions in multiple gastric cancers

Group	No. of patients	Direction and mean distance between main and associated lesions		
		Distal	Parallel	Proximal
A	14	4(3.7cm)	2	8(3.7cm)
B	69	28(3.4cm)	21	20(2.3cm)
C	81	31(3.1cm)	27	23(2.4cm)
Total	164	63	50	51

眼所見の関連を検討した (Table 3)。主癌巣が隆起型であると副癌巣も隆起型, 主癌巣が陥凹型であれば副癌巣も陥凹型の場合が多く, 主・副両癌巣は同一の肉眼型を示すことが多いといえる。この C 群における両癌巣の病理組織型の関連についても, 主癌巣が高分化型 (pap, tub), あるいは低分化型 (por, sig, muc) の場合は, 副癌巣もそれぞれ同一の高分化型, あるいは低分化型を示す場合が多く, その一致率は84.0%と高率であった。なお, この両癌巣の病理学的所見の一致率は A 群で64.3%, B 群で60.9%であった。

各群における主癌巣からみた副癌巣の方向と癌巣間距離を Table 4 に示した。この際の距離は, 切除標本上での単純距離ではなく, 胃切除時の切離線決定の指標となる小彎線への投影距離 (長軸投影距離) とした。両癌巣の小彎線への投影線が交差する場合は並列として距離0cm とした。なぜなら, 両癌巣間の単純距離は, 同一切除胃でも小彎切開と大彎切開で大きく異なり, 副癌巣の遺残防止の議論の立場からは単純距離よりも, 小彎上への投影距離が重要となるからである。その結果, A 群では, 副癌巣が主癌巣の中樞側に存在する場合が多かったが, 癌巣間の平均距離は中樞側, 末梢側ともそれぞれ3.7cm と同一であった。B, C 群で

**Table 5** Number of patients with double cancers in patients with single and multiple gastric cancers

Patients with	No. of patients with double cancers			Total
	Synchronous	Metachronous		
		before gast.	after gast.*	
single cancer (n=2,241)	40 <sup>a)</sup> (1.8%)	46 (2.1%)	66 (2.9%)	152 <sup>a)</sup> (6.8%)
multiple cancer (n=164)	9 (5.5%)	4 (2.4%)	7 (4.3%)	20 (12.2%)

\*gast., gastrectomy. <sup>a)</sup>p<0.05

は、副癌巣は主癌巣の末梢側に存在する 경우가多く、平均距離も、中枢側よりも末梢側にやや大であった。

多発癌症例における断端陽性例（組織学的に0mm）は164例中7例であった（A群3例，B群4例，C群なし）。中枢側断端陽性例が5例，末梢側陽性例が2例，主癌巣が断端陽性となったものは5例，副癌巣の陽性例は2例にすぎなかった。いずれも進行癌症例で，断端陽性のための再切除例はなかった。

2. 他臓器の重複癌について

胃以外の臓器の重複癌合併について単発癌，多発癌症例で比較した（Table 5）。単発癌症例（n=2,241）では，同時性重複癌が40例（1.8%），異時性重複癌が112例（5.0%）〔胃切前46例（2.1%），胃切後66例（2.9%）〕，合計152例（6.8%）であった。これに対し，多発癌症例（n=164）では，同時性重複癌9例（5.5%），異時性重複癌11例（6.7%）〔胃切前4例（2.4%），胃切除後7例（4.3%）〕，合計20例（12.2%）と単発癌症例にくらべ有意に高率であった。

他臓器の癌腫を比較すると，単発癌症例では大腸癌が33例と最多で，次いで肺癌，泌尿器系癌，肝癌，咽・喉頭癌，乳癌の順であった。多発癌症例でも，大腸癌が6例と最も多く，ついで泌尿器系癌，咽・喉頭癌，胆嚢・膵癌が2例ずつであり，組み合わせそのものには大差はみられなかった。

3. 免疫能について

術前免疫能を stage I, II と stage III, IV に分け，それぞれを単発癌と多発癌症例で比較した（Table 6）。NK 細胞は stage I, II で有意差はみられなかったが多発癌症例に低下傾向がみられた。PHA および Con A 刺激リンパ球幼若化能は，stage I, II において

**Table 6** Preoperative immunocompetence in patients with single and multiple gastric cancers

Parameters	Stage of cancer	Patients with		P-value
		single cancer (n=202)	multiple cancers (n=17)	
NK cell(%)	I, II III, IV	39.8(n=115) 33.7(n=87)	32.7(n=11) 33.3(n=6)	0.067 0.478
PHA-induced blastogenesis (×10 <sup>2</sup> ; cpm)	I, II III, IV	340.2 344.4	302.5 316.3	0.008 0.281
Con A-induced blastogenesis (×10 <sup>2</sup> ; cpm)	I, II III, IV	311.4 298.1	274.3 302.7	0.037 0.424
CD4/CD8	I, II III, IV	2.01 1.77	2.16 1.70	0.295 0.447

多発癌症例で有意に低値であった。

免疫能測定例のうち，多発癌は17例，単発癌は202例であったが，重複癌はそれぞれ4例（23.5%），16例（7.9%）にみられ，やはり多発癌に高率であった。単発癌症例における免疫能を重複癌の有無により比較してみた。NK 細胞，PHA および Con A 刺激リンパ球幼若化能は stage I, II において，重複癌を伴う症例はそれを合併しない症例にくらべ有意に低値であった。しかし，stage III, IV 症例では差はみられなかった。多発癌症例は17例，そのうち重複癌症例は4例のみであり，同様の検討は多発癌症例ではできなかった。

4. 術後遠隔成績

術後累積生存率を stage 別に単発癌と多発癌症例で比較した（Fig. 2, 3）。stage I では，多発癌症例の生存率は単発癌より低率で，術後8年以降に有意差がみられた。stage II ではほとんど差はみられなかった。stage III においては，多発癌症例の生存率は単発癌症例のそれより低率で，術後3年から8年にわたって有意差がみられた。stage IV には全く差がみられなかった。

多発癌症例の予後が有意に不良であった stage I と III 症例について，その原因が他臓器重複癌によるものではないかと考え，単発癌，多発癌症例から重複癌合併例を除外して生存率を比較した。しかし，stage I と III ともに多発癌症例の予後はやはり有意に不良であった。そこで，Fig. 2, 3 に示した術後10年以内の死亡例における死因を調査した。原因を原病死（胃癌再発死），他病死（重複癌による死亡，他の非腫瘍性疾患による死亡）に分けて分析した。いずれの死因についても，stage I と III ともに多発癌症例に高率であったが，個々の死因の頻度については，単発癌と多発癌症例で有意

Fig. 2 Survival curves (Kaplan-Meier's method)

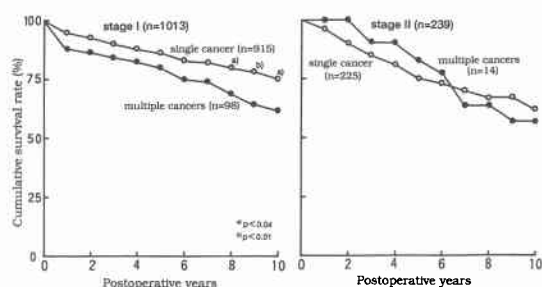
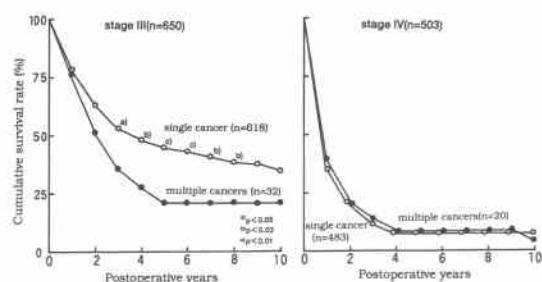


Fig. 3 Survival curves (Kaplan-Meier's method)



差はみられなかった。stage I では単発癌、多発癌症例ともに非腫瘍性疾患(脳血管障害、心・循環器疾患、肺炎など)による死亡例が全症例の10%を超えて最多であった。一方、stage III では、原病死が最も高率で、単発癌で47.4%、多発癌で56.3%を占めたが、非腫瘍性疾患による死亡例も前者で8.4%、後者で12.5%を占めていた。

なお、リンパ節転移率、転移個数を深達度別に比較したが、単発癌、多発癌症例で全く差はみられなかった。

### 考 察

多発胃癌症例の検討から、近年における多発早期胃癌症例の著明な増加が示された。しかも、早期胃癌診断の最近の進歩によっても、1cm以下の副癌巣の術前診断率は22%と低率であった。われわれも早期胃癌に対する縮小手術の有用性を痛感し、適応症例にこれを適応しているが<sup>5)</sup>、副癌巣遺残に対する対策の重要性<sup>6)</sup>を改めて痛感するものである。

今回の検討で、多発癌症例に他臓器重複癌の合併率が高いことが確認された。胃内における多中心性の複数癌巣の発生と他臓器発癌との関連は、単に偶然のものとして考えるよりも、遺伝的要因、環境的要因、免疫学的要因などの関与の可能性が指摘されてきた<sup>7)</sup>。

しかし、明瞭なデータは乏しく、いずれも類推の域にとどまるものであった。

今回、われわれはこれらをつなぐものとして、免疫学的要因を検討してみた。その結果、多発癌症例における免疫能低下状態が示された。さらに、単発癌症例においては、重複癌合併症例における免疫能低下が確認された。このことは、胃内多中心性発癌や重複癌の発生に宿主免疫能の関与の可能性を示すものであり、興味あるものであった。

多発癌症例の予後は単発癌症例に比較して不良であった。この要因として、まず多発癌では、癌の存在が広範囲に及び、相対的に癌腫量も多く、したがって、同じ深達度でもリンパ節転移が広範囲で転移個数も多数であることに基因するものと思われた。しかし、この点については、単発癌、多発癌症例で全く差はみられなかった。stage I では単発癌症例の112/915 (12.2%)、多発癌症例の15/98 (15.3%)が非腫瘍性疾患で死亡しており、これは原病の胃癌や他臓器重複癌による死亡を越えて最も多い死因であった。非腫瘍性疾患の3大疾患は脳血管障害、心・循環器障害、肺炎を中心とする肺疾患であり、多発癌症例における免疫能低下が、肺炎や他の炎症疾患の発生増悪に関与した可能性もあろう。多発胃癌症例の診療に際しては、これらの背景を理解した術前、術後の care が重要と考えられた。

### 文 献

- 1) Moertel CG, Barga JA, Soule EH: Multiple gastric cancers. Review of the literature and study of 42 cases. *Gastroenterology* 32: 1095—1103, 1957
- 2) Warren S, Gates O: Multiple primary malignant tumors; a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 16: 1538—1414, 1932
- 3) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 改訂第11版. 金原出版, 東京, 1985
- 4) Oohara T, Aono G, Ukawa S et al: Clinical diagnosis of minute gastric cancer less than 5mm in diameter. *Cancer* 53: 162—165, 1984
- 5) 貝原信明, 前田迪郎: 縮小手術とその成績—部分切除とリンパ節郭清—. *外科診療* 34: 41—46, 1992
- 6) 荒井邦佳, 北村正次, 宮下 薫: 早期胃癌に対する縮小手術と内視鏡的粘膜切除術の問題点—多発早期胃癌における微小癌を中心に—. *日消外会誌* 25: 1953—1957, 1992
- 7) Kaibara N, Maeta M, Ikeguchi M: Patients with multiple primary cancers tend to develop second primaries in organs other than the stomach. *Surg Today* 23: 186—188, 1993

**Problems in Patients with Multiple Gastric Cancers —With Special References to  
Double Cancers, Immunocompetence and Postoperative Survival—**

Michio Maeta, Kuniyuki Katano, Atsuo Oka, Hiroshi Yamashiro,  
Masahide Ikeguchi, Norio Shimizu and Nobuaki Kaibara  
First Department of Surgery, Tottori University School of Medicine

The clinicopathologic findings were investigated in 164 patients with simultaneous multiple gastric cancers (MGC). In terms of the combination of gastric cancers, patients with MGC were divided into group A [advanced plus advanced cancers (n=14)] , group B [advanced plus early cancers (n=69)] and group C [early plus early cancers (n=81)] . The number of patients in group C has tended to increase recently. With respect to the direction and distance along the long axis in the stomach between the main and associated lesions, 50 had both lesions in parallel, 63 had their associated lesions at the distal side of the main lesion (mean 3.2 cm) and 51 had the associated lesions at the proximal side (2.2 cm) and 51 had the associated lesions at the proximal side (2.2 cm). The rate of postoperative diagnosis of the associated lesions was low; it was only 22% (11/49) in patients whose lesions were less than 1.0 cm in diameter. Patients with MGC were associated with a significantly higher rate (12.2%) of double cancers that developed in organs other than the stomach than that (6.8%) in patients with single gastric cancer (SGC). Preoperative immunocompetence in patients with MGC showed a decreased level compared with that in patients with SGC. It was suggested that there might be a possible association between impaired immunosuppression and the development of both MGC and double cancers. The postoperative survival rate in patients with MGC was lower than that in patients with SGC; there was a significant difference between stages I and III. Based on these analyses, careful observation of patients with MGC should be carried out before and after surgery.

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

---