

術後経過年数別にみた胃癌再発危険因子に関する検討

藤沢市民病院外科

森脇 義弘 小林 俊介 原田 博文 国崎 主悦
今井 信介 城戸 泰洋 笠岡 千孝

胃癌の再発に関して、術後数年間無症候で経過したことを前提にすると、各再発危険因子の重要度が手術時に推定されたものとの程度異なるかを検討した。自験胃癌症例から術後1年、2年、3年、4年、5年以上無症候経過例を抽出し、各経過年数以降における各再発危険因子ごとの無症候期間を比較した。s因子(+,-), inf因子(α, β, γ)では、3年、5年以上経過例でも無症候期間に有意差を認め続けたが($p < 0.01$), n因子(n_0 と n_1)では4年以上、ly因子($ly_0 +_1$ と $ly_2 +_3$)では3年以上、組織型(分化型と未分化型)では2年以上経過した時点で有意差が認められなくなった。各術後経過年数以降の再発形式は、s因子, inf因子では、長期経過後も術直後と同様、s+例, inf γ 例で局所再発、腹膜播種再発が多かったが、n因子では、術直後からと異なり長期経過後は、 n_0 例で腹膜播種再発やリンパ節再発、 n_2 例で局所再発や腹膜播種再発が多かった。再発危険因子の重要度は、術後経過年数ごとに異なり、経過観察上注意を要すると思われた。

Key words: recurrence of gastric cancer, the risk for recurrence at different postoperative period, follow-up study of gastric cancer

はじめに

胃癌は、治癒切除例でも4~19%が再発するため^{1)~3)}、術後も慎重な経過観察が行われている。術後数年間無症候で経過した進行癌症例を診た際、術後一定期間無症候で経過したことを前提条件にすれば、その症例のそれ以後の再発危険率は手術直後に推定された再発危険率よりも当然低下しているはずである。すなわち、早期再発例を除外した長期経過観察例における晩期再発に及ぼす病理組織学的危険因子の影響は、早期再発例も含めた全症例の術直後からのそれとは異なると考えられる。術後数年を経過した各時期では、その時点まで再発の徴候なく経過した症例のみを母集団として、予後や再発危険因子を模索することも必要と思われるが、こういった観点での検討は少ない。手術直後の時点での再発危険因子としては、壁深達度やリンパ節転移などが挙げられるが、各再発形式で再発がみられやすい時期が異なることも知られている⁴⁾⁵⁾。今回、術後経過年数ごとの再発危険因子の重要度の推移に関して検討し、2, 3の知見を得たので報告する。

対象と方法

藤沢市民病院外科で過去23年間に根治度A, Bの切除が行われた胃癌症例757例を対象とした。症例の病歴をもとに手術時の肉眼所見および組織所見、術後経過、再発時期、再発形式を胃癌取扱い規約⁶⁾に従って集計した。術後1年以上再発徴候なく経過した例、すなわち、術後1年以内の再発例を除外した症例を抽出し、各再発危険因子ごとに無症候期間(disease free interval)を比較検討した。同様に、術後2年、3年、4年、5年以上再発なく経過観察された症例についても検討した。さらに、術後各時期における各再発因子の再発への関与の重要度の推移も検討した。

無症候期間は手術から再発が発生したと思われるまでの期間とし、retrospectiveにみて、再発発見よりも以前に腫瘍マーカーの上昇や症状の存在など再発の徴候が認められていた場合には、最初の徴候発現時を再発時期とした。再発は、視診や触診などの臨床所見、腫瘍マーカーの上昇(carcinoembryonic antigen, CEA 10ng/ml以上)、単純X線検査、computed tomography (CT)や超音波検査、各種シンチグラムなどの画像診断、生検や再手術時の肉眼所見や組織学的所見などから判断した。再発危険因子としては、漿膜侵襲(s)、リンパ節転移(n)、組織型(tub₁, tub₂, pap)を

分化型, por₁, por₂, sig, mucを未分化型), 浸潤様式 (inf), リンパ管侵襲 (ly), 血管侵襲 (v)を取上げた。

数値は平均±標準偏差で表し, 統計処置は student's t-test, χ^2 -testを用い, 平均無症候期間はKaplan-Meier法で求め有意差検定はlog-rank testで行った。また, 術後各経過年数以降の症例について, それ以降の生存期間に対する各再発危険因子の寄与度をCox

の比例ハザードモデルによる生命表解析を用いて検討した。いずれも危険率5%以下を有意差ありとした。

成績

① 対象症例の概要: 対象757例の男女比は486:271, 平均年齢は60.5歳, ステージ Ia, Ibは371例, 121例, ステージ II, IIIa, IIIb, IVa, IVbは各119例, 95例, 42例, 9例, 0例であった。行われた手術は幽門

Fig. 1 Survival curves of total cases and cases alive after 3 and 5 years without recurrence except recurrent cases with recurrence in 3 or 5 years (recurrence free for more than 3 or 5 yrs). () shows number of cases and mean disease free interval.

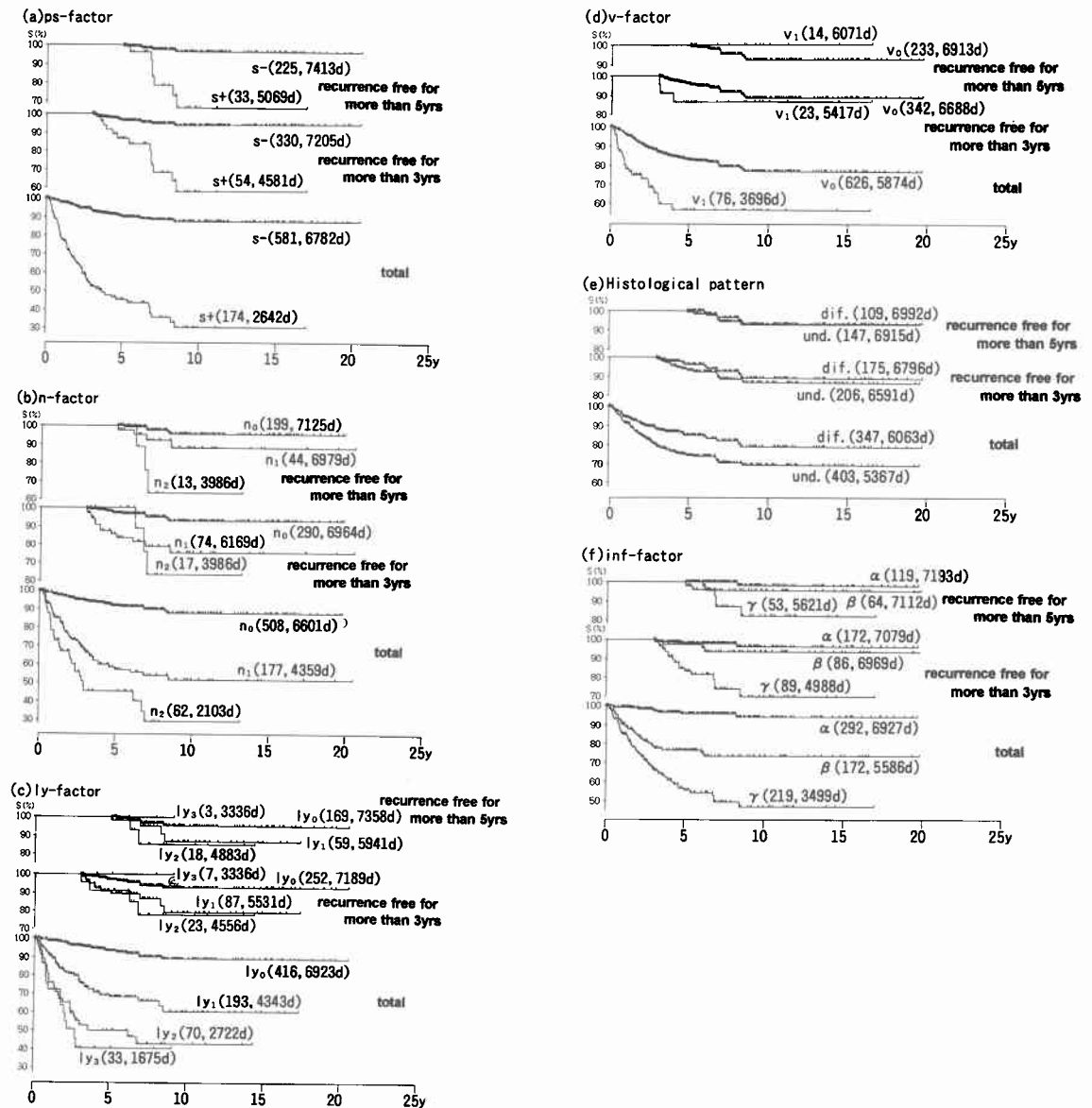


Table 1 P value of each risk factor

Survival	total cases	1yr~	2yrs~	3yrs~	4yrs~	5yrs~
Cases	757	592	486	385	313	259
s-factor	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
n-factor	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0040	<0.0001
n ₀ -n ₁	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.1210	0.0711
ly-factor	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0149	0.4749	0.2353
ly _{0,1} -ly _{2,3}	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.1642	0.4544	0.2145
v-factor	<0.0001	0.1029	0.0953	0.2636	0.3106	0.3790
Histological pattern (diff./undiff.)	0.0074	0.0156	0.0683	0.4374	0.7088	0.7398
inf-factor	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0018

Dot shows statistical significance. s-factor : s positive verses negative, n-factor : among n₀, n₁ and n₂, especially n₀ verses n₁, ly-factor : among ly₀, ly₁, ly₂ and ly₃, and ly₀+ly₁ verses ly₂+ly₃, v-factor : v₀ verses v₁, histological pattern : differentiated type verses undifferentiated type, inf-factor : among α , β and γ

側胃切除618例, 噴門側胃切除9例, 胃全摘127例, 局所切除9例であった。リンパ節郭清はD₀9例, D₁346例, D₂以上402例, 全体の予後は, ステージIa, Ibの5年無症候率97.0%, 89.3%, ステージII, IIIa, IIIb, IVaで各61.1%, 48.0%, 41.0%, 0%であった。術後1年以上無症候で経過観察された例は592例, 術後2年, 3年, 4年, 5年以上無症候で経過観察された例は各486例, 385例, 313例, 259例であった。

② 各術後経過年数以降の平均無症候期間: 漿膜浸潤では, 5年以上無症候経過例でも, s+例とs-例とで有意差を認めた (p<0.0001)。リンパ節因子については, 全症例では5年以上無症候経過例でも各n間で有意差を認めたが (p<0.0001), n₀例とn₁例とで比較すると4年以上経過した時点で有意差を認めなくなった。すなわち, 4年以上経過した時点でn₀例とn₁例とで再発率に差がなくなった。リンパ管侵襲については, 全症例では4年以上無症候で経過した時点で各ly間で有意差を認めなくなった。術直後からの予後で最も差を認めたly₀, ly₁例とly₂, ly₃例とに2分して比較しても, 3年以上経過した時点で有意差を認めなくなった。血管侵襲では, v₂以上の症例に3年以上の無症候経過例がなく, v₀例とv₁例とで比較したところ, 1年以上経過した時点で有意差を認めなくなった。組織型については, 術直後からの症例では分化型例と未分化型例との間に有意差を認めたが (p<0.0001), 1年以上経過した時点で有意差は認められなくなった。浸潤様式では, 5年以上無症候経過例でも有意差を持ち続けた (P=0.0018), (Fig. 1, Table 1)。また, 症例の約半数がstage Iaであったため, stage Iaを除いた386

例についての検討も行ったが同様の傾向で, 平均無症候期間は, s因子が術後5年まで, inf因子が術後4年まで有意差を認めたが, n因子は術後2年まで, ly因子, 組織型は術後1年まで, v因子は術直後までしか有意差を認めなかった (Table 2)。

③ 各術後経過年数以降の再発例の再発形式: 漿膜浸潤については, 3年以上, 5年以上経過しても, s-例ではリンパ節再発, 血行性遠隔転移再発 (以下, 血行性再発) が多く, s+例では術野の局所再発 (以下, 局所再発) や腹膜播種再発 (以下, 腹膜再発) が多かった。残胃再発はs因子に無関係に長期経過後も認められた。リンパ節因子については, 長期経過後はn₀例では腹膜再発のほかリンパ節再発や血行性再発が目立ったが, n₂例では局所再発や腹膜再発 (卵巣転移再発) が目立ち, n₁例は両者の中間の傾向にあった。リンパ管侵襲については, 長期経過後はly₀, ly₁例では腹膜再発, 局所再発, リンパ節再発が多く, ly₂, ly₃例では腹膜再発が多かった。残胃再発はly因子に関係なく術後長期経過後も認められた。血管侵襲 (v) については, 陽性例では症例数が少ないためもあるが, 5年以上無症候経過例に再発例はなかった。組織型について長期経過後も, 分化型例では残胃再発, リンパ節再発, 血行性再発が多く, 未分化型例では局所再発や腹膜再発が多かった。浸潤様式について長期経過後は, inf α , β 例の再発は残胃再発と血行性再発のみで, inf γ 例では局所再発や腹膜再発が目立った (Fig. 2)。

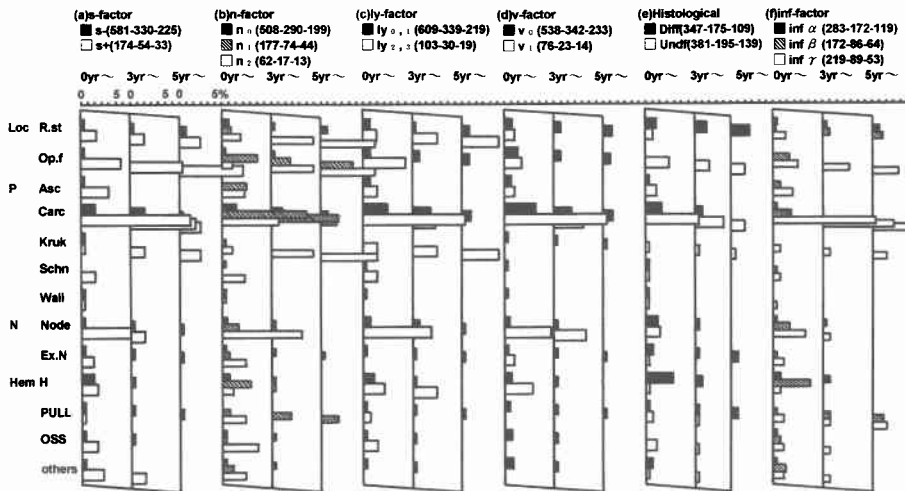
④ 各術後経過年数以降における各再発危険因子の無症候期間に与える寄与度: 3年以上無症候で経過した症例では, 経過年数の推移にしたがった傾向は認め

Table 2 P value of each risk factor in cases stage Ia

Survival	total cases	1yr~	2yrs~	3yrs~	4yrs~	5yrs~
Cases	386	310	244	181	132	107
s-factor	<0.0001	<0.0001	0.0001	0.0098	0.0075	0.0061
n-factor	<0.0001	0.0002	0.0006	0.3403	0.3228	0.0688
n ₀ -n ₁	0.0006	0.0031	0.0634	0.1423	0.7651	0.7501
ly-factor	<0.0001	0.0051	0.1469	0.6356	0.9358	0.9437
ly _{0,1} -ly _{2,3}	<0.0001	0.0123	0.0759	0.9146	0.7306	0.9148
v-factor	0.0134	0.7652	0.5619	0.5919	0.2437	0.3211
Histological pattern (diff./undiff.)	0.1234	0.0338	0.1626	0.4140	0.6711	0.7738
inf-factor	<0.0001	<0.0001	0.0003	0.0002	0.0027	0.0640

Dot shows statistical significance. s-factor : s positive verses negative, n-factor : among n₀, n₁ and n₂, especially n₀ verses n₁, ly-factor : among ly₀, ly₁, ly₂ and ly₃, and ly₀+ly₁ verses ly₂+ly₃, v-factor : v₀ verses v₁, histological pattern : differentiated type verses undifferentiated type, inf-factor : among α, β and γ

Fig. 2 Recurrent pattern of each stage of each factor 0, 3 and 5 years after operation. R. st ; remnant stomach, Op. f ; operative field, Asc ; Ascitis, Carc ; Peritonitis carcinomatosa, Kruk ; Ovarian metastasis (Krukenberg), Schn ; Dissemination in the Douglous' pouch (Schnitzler), Wall ; peritoneal wall, Ex. N ; extraperitoneal node. Hem ; Hematogeneous metastasis.



られなかったが、s 因子, n 因子, inf 因子が再発危険因子として寄与度大きい傾向にあった (Table 3)。

考 察

胃癌治癒切除後の再発の多くは術後2~3年でみられるが⁴⁾⁵⁾, 腹膜再発はs+例の術後早期に多く, 晚期再発は肝転移など血行性再発が多いというように, 各再発形式により再発危険因子や再発時期に特徴があることが知られている^{4)5)7)~9)}。重要な再発危険因子でも手術で除去されればこれに基づく再発はありえず, 再発

頻度が高い時期を過ぎても無症候ならばその因子は除かれており, それ以降その因子に基づく再発の危険は少ないものと考えられる。逆に, 重要性が低い再発危険因子であっても, 手術時に遺残があれば再発が起こり得るが, こういった再発でゆっくり進行するものは術後長期経過後も再発危険因子として重要であり続けると考えられる。

これまでの再発に関する検討の多くは, 手術時の所見と術後再発率との関係を検討したものである。しか

Table 3 Multivariate analysis by Cox proportional hazard model

	Total cases		1yr~		2yrs~		3yrs~		4yrs~		5yrs~	
	R.C.	P-val.	R.C.	P-val.	R.C.	P-val.	R.C.	P-val.	R.C.	P-val.	R.C.	P-val.
s	1.103	<0.001	1.067	0.001	0.978	0.012	0.757	0.132	1.669	0.024	-113.1	1.000
n	0.466	0.003	0.470	0.017	0.606	0.013	0.390	0.260	0.115	0.810	1.709	0.004
ly	0.275	0.023	0.277	0.070	0.170	0.390	-0.068	0.821	-0.076	0.858	0.137	0.785
v	0.267	0.173	-0.350	0.335	-0.149	0.734	0.015	0.981	-10.90	0.944	-11.80	0.979
Histology	-0.229	0.328	-0.162	0.588	-0.245	0.508	-0.429	0.408	-0.543	0.418	-0.835	0.391
inf	0.467	0.013	0.548	0.018	0.579	0.040	0.991	0.008	0.908	0.075	2.304	0.004

R.C. ; Regression coefficient, P-val. ; P-value

し、切除標本の組織学的所見を中心とした手術時の所見からは癌の遺残は確実に把握できず、例えば同じn₁例でも癌遺残のある症例と無い症例が混在することになる。これらの分別は、結果的に再発した症例を除外すること、すなわち、術後無症候経過年数も考慮することでより確実となる。術後数年間無症候で経過した症例では、それ以降の再発危険率は手術時に推定された再発危険率より当然低くなる。さらに、各再発危険因子の再発に関与する重要度も、各因子ごとに再発の好発時期が異なるため⁴⁾⁵⁾、術後経過の中で、手術時に推定された重要度とは異なってくると思われる。したがって、術後経過年数ごとに、それ以降の予後や再発危険因子の重要度を検討することも必要と思われる。

本研究結果では、術後早期では今回取上げたすべての再発危険因子が重要であったが、術後長期経過後にはly因子やv因子、組織型、n因子でもn₁までであれば再発危険因子としての重要度は低かった。逆に、s因子やinf因子は術後経過年数を経ても、再発危険因子としての重要度に変化なく、特にs+例、infy例では術後長期間の外來での慎重な経過観察が必要と思われた。これは、漿膜浸潤に基づく腹膜再発は経路や様式も多様で、癌性腹水などを伴い早期に出現するタイプもあれば、潜伏期間の後に癌性リンパ管症を伴って比較的限局して発現するタイプもあるためと思われる。

再発形式では、s因子に関しては陰性例で少数ながらリンパ節再発、血行性再発が、陽性例で腹膜再発、局所再発が多かったが、この傾向は術直後から長期経過後も変化なかった。また、inf因子の再発形式も、infy例で腹膜再発や局所再発が多いという術直後からの傾向が長期経過後にも見られた。一方、n因子に関しては、n₂例で術直後にはリンパ節再発が目立ったのに対し、長期経過後には局所再発や卵巣転移再発が目立っ

ていた。これは、n₂例の多くはs+例であること、n因子に基づくと思われるリンパ節再発は術直後にはn₀、n₁、n₂例の順で多かったがほとんどは術後3年以内に認められていることから、n₂例長期経過後の再発はn因子ではなくs因子に基づくものと思われる。逆に、n因子は局所に留ってれば手術時に制御可能なはずで、リンパ節再発は結果論的に郭清範囲よりも遠位の転移リンパ節遺残によると考えられる¹⁰⁾。このため、長期無症候で経過したn₁例では、n因子は手術時に除去されており、そのリンパ節再発の危険性はn₀例と同等と考えられると思われた。さらに、組織型に関しては、分化型例はリンパ節再発や血行性再発、未分化型例は局所再発や腹膜再発と、組織型ごとの再発形式がはっきりしていたが、この傾向は術直後から一環していた。

これまでにも、再発形式と再発時期に関する報告も散見され、術後2年、5年、10年で分けた検討では、リンパ節再発は2年末満、腹膜再発や局所再発は2~5年に多く、残胃再発は広く分散していたという⁴⁾。また、2年以内の早期には腹膜再発が多かったとする報告もある。再発危険因子と再発形式との関係を論じた報告も散見される。早期癌では少数ながら血行性再発、腹膜再発があり、胃癌取扱い規約第11版¹¹⁾の規約上のpm陽性になると腹膜再発が急激に増加し血行性再発やリンパ節再発も増加し、n因子が増加するとリンパ節転移だけでなく腹膜再発や血行性再発も増加するという⁹⁾。組織型に関しては、未分化型例で腹膜再発が多く、腹膜再発の約70%は未分化型例で、血行性再発は分化型例に多いと報告されている⁵⁾⁷⁾。再発例の予後はps陽性例では未分化型例、ps陰性例では分化型で悪かったともいう⁷⁾。これらの各再発危険因子別の再発時期に関する報告からも、術後経過とともに注意すべき因子、注意すべき再発対象が異なるという、今回の検討結果が支持されるものと思われる。

手術後長期経過後の再発例では、核分裂像が少なく、治療に対する反応もよいとする報告もあり⁴⁾⁸⁾、術後晚期再発こそ、早期発見、早期治療の価値が大きいと思われる。しかし実際には無症候で長期間経過すると、外来通院、検査の間隔も開き、再発の早期発見は困難となる。こういった時期には、再発の危険の高い症例に、再発の危険が高い再発形式に絞って、厳重な経過観察を行うことが、患者の生活制限や経済効果の面からも重要と思われる。

以上より、術後長期無症候で経過した症例の外来経過観察では以下の点に注目すべきと思われる。すなわち、①s因子については、術直後からと同様陽性例で再発率が高く、特に腹膜再発、局所再発やリンパ節再発が多い。②n因子については、陽性例では、長期経過後には局所再発や腹膜再発、残胃再発などの再発形式が目立っていたが再発率自体は低下し、特に n_1 例では再発率、再発形式とも n_0 例と差がない、③ly因子については、 ly_2 、 ly_3 例で残胃再発、腹膜再発、 ly_0 、 ly_1 例で腹膜再発、血行性再発、局所再発が多かったが再発率自体はly因子によらない、④inf因子については、術直後からと同様に γ 例で再発率が高率で、腹膜再発、局所再発、リンパ節再発が多い、⑤組織型については、未分化型例では腹膜再発、局所再発、分化型例でリンパ節再発、血行性再発が多かったが再発率自体

は両組織型で差はない点である。特に、s因子陽性例、inf γ 例で再発率が高く、また、各因子ごとに特徴的な再発形式に注目した経過観察が必要と考えられた。

なお、本論文の要旨は第43回日本消化器外科学会総会(1994年2月、東京)、第14回国際消化器外科学会(1994年9月、Los Angeles)にて発表した。

文 献

- 1) 中島聰總, 小鍛冶明照, 梶谷 銀ほか: 再発胃癌に対する再手術および化学療法の効果. 外科治療 46: 55-62, 1982
- 2) 西 満正, 奥村 栄, 梶谷 銀ほか: 局所再発胃癌の外科治療. 消外 12: 1531-1538, 1989
- 3) 丸山次郎: 消化器癌術後再発マネジメントー胃癌. 外科治療 35: 295-298, 1993
- 4) 山田真一, 岡島邦雄, 磯崎博司: 再発胃癌の外科的治療. 手術 41: 1217-1224, 1987
- 5) 太田恵一朗, 中島聰總, 西 満正: 胃癌の腹膜播種再発と治療. 臨外 46: 429-437, 1991
- 6) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 第12版. 金原出版, 東京, 1993
- 7) 砂川正勝, 遠藤光夫: 遠隔転移再発の実態と治療方法の選択. 消外 12: 1539-1544, 1989
- 8) 古河 洋, 平塚正弘, 岩永 剛ほか: 再発胃癌. 最新医 42: 2608-2612, 1987
- 9) 山口俊晴, 高橋俊雄: 消化器癌切除後の補助療法とfollow upの実際ー胃癌. 消外 18: 291-296, 1995
- 10) 早坂 滉, 浅石和昭, 筒井 完ほか: 再発癌の病態ー外科の立場から. 最新医 42: 2512-2516, 1987
- 11) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 第11版. 金原出版, 東京, 1985

Risk Factors for the Recurrence of Gastric Cancer Patients in Various Period after Operation

Yoshihiro Moriwaki, Syunsuke Kobayashi, Hirofumi Harada, Chikara Kunisaki, Shinsuke Imai, Yasuhiro Kido and Chitaka Kasaoka
Department of Surgery, Fujisawa Municipal Hospital

The aim of this study is to compare the significance of risk factors for recurrence between of all cases just after the primary operation and disease free cases several years after the primary operation. We examined our gastric cancer patients who were disease free for 1, 2, 3, 4 and 5 years after the primary operation in regard to the relationship between the risk factor for recurrence and the disease-free interval. Serosal invasion (positive and negative) and infiltration pattern (α , β and γ) were significant as risk factors for recurrence after 5 postoperative years ($p < 0.01$). Lymphatic metastasis (between n_1 and n_2), lymphatic permeation (between ly_{0+1} and ly_{2+3}) and histological pattern (between differentiated and undifferentiated) were not significant as risk factors for recurrence after 4, 3 and 2 years, respectively. Concerning the pattern of recurrence after a long interval after the operation, local recurrence and dissemination was the dominant pattern in positive serosal invasion and inf γ cases and this pattern was similar to that in a short interval after the operation. However, dissemination and lymphatic metastasis were the dominant pattern in recurrence after a long interval after the operation in n_0 , local recurrence and dissemination was dominant in n_1 and local recurrence and dissemination was dominant in n_2 , unlike the pattern of recurrence in a short interval after the operation. Follow-up is necessary considering the fact that the significance of the risk factor for recurrence and the suspected pattern of recurrence after a long disease free interval from operation are different from those after a short interval from operation.

Reprint requests: Yoshihiro Moriwaki Department of Surgery, Fujisawa Municipal Hospital
2-6-1 Fujisawa, Fujisawa-city, 251 JAPAN