日消外会誌　34（10）：1501～1505，2001年

原　著

再発後生存期間からみた胃癌再発腫瘍摘除の意義

神奈川県立がんセンター消化器外科
小林　理　金成　正浩　吉川　貴己
円谷　彰　西連寺意勲　本橋　久彦

胃癌再発例の病態は多様であり，再発後の予後因子は明確ではない．そこで胃癌再発例に対する再発腫瘍摘除の予後因子としての意義を再発後生存期間から検討した．対象は1986年から2000年9月再発した202例中に再手術で再発腫瘍を摘除しえた18例（8.9%）である．再手術の目的は根治手術（根治群）9例，確定診断（診断群）5例，症状改善（QOL群）4例に分類された．切除臓器は卵巣が4例，結腸・直腸が3例，肝が3例，リンパ節が2例，局所が2例，腹膜，副腎，脳，肺が各1例であった．手術死亡はなかった．対象例の無病期間は111から2,228日で平均は根治群が934日，診断群が1,038日，QOL群が1,001日と有意差はなかった．再発時のperformance status（PS）はPS0が11例，PS1が7例．血清CEAかCA19-9の異常値から再発診断した症例は6例．摘除術後の再々発は17例で，部位は摘除臓器以外が11例で多臓器再発を6例に認めた．転帰は肝切除の1例が5年以上無再発生存中で，17例は3年以内に死亡し，2年以上生存は卵巣切除の4例であった．再発後のmedian survivalは根治群が15.6か月，診断群が14.4か月，QOL群が11.6か月であった．QOL例は根治例（p=0.0399），診断例よりも有意に短期間であったが（p=0.0351），根治例と診断例に有意差はなかった（p=0.8467）．胃癌の再発診断において約1割の再摘除可能例が存在し，これらの病変は早期発見によって再発後生存期間の延長が図れると思われた．

はじめに

胃癌の再発率は進行癌では30%以上である[1)2)]．再発形式は腹膜が最も多く，肝転移を中心とした血行性再発がそれにつづき[3)4)]，再発時期は3年以内が半数以上をしめる[4)]．胃癌に対する治療は原発巣の根治的摘除であるが，再発例では再発状況や症状に応じた治療法が選択されている．再手術はquality of life（以下，QOLと略記）の改善を目的にして行われることが多く，再発腫瘍の切除率は低い[5)]．再手術を行っても根治切除が可能であった症例は残胃の断端再発例や腫瘤型の腹膜再発例がおもで，再手術例における根治切除率は低い[3)]．再発後の延命に有効な治療法が証明されていない現状では再発予防が重要とされている[6)]．胃癌再発時の病態は同一ではなく，再発後の予後因子の同定も困難である．再発例における再発腫瘍摘除の成績は症例報告として散見されるにとどまり，その意義は明確にされていない．当院は18例に再発腫瘍の摘除を経験した．そこで再発後生存期間からみた再発腫瘍摘除の予後因子としての意義をretrospectiveに検討した．

＜2001年6月26日受理＞別刷請求先：小林　理
〒241-0815　横浜市旭区中尾1―1―2　神奈川県立がんセンター消化器外科

対象と方法

対象は当院での切除胃癌のうち，1987年から2000年9月の期間に再発した202例中に再発腫瘍摘除術を施行した18例とした．対象例は再発腫瘍に対する根治手術を目的とした根治例，確定診断を目的とした診断例，QOLの改善を目的としたQOL例の3群に分類した．治療成績は再発後生存期間（survival after recurrence；以下，SARと略記）で検討した．生存期間はKaplan-Meier法で算出し，Log-rank検定した．連続変数はT検定を用いた．対象例の選択および使用した用語は胃癌取扱い規約第13版によった[7)]．

結　果

SAR順に再発腫瘍摘除18例の一覧を示す．再発例における摘除率は8.9%（18/202）であった．摘除例の再発部位および再発形式は腹膜4例，卵巣4例，肝3例，リンパ節2例，局所2例，肺，脳，副腎がそれぞれ1例であった．手術によるmortalityはなかった．切除臓

器は卵巣4例，結腸2例（横行結腸1例，S状結腸1例），肝3例，リンパ節2例，吻合部2例，腹膜，直腸，副腎，脳，肺がそれぞれ1例であった．結腸と直腸切除例の再発形式は限局した腹膜再発であった．リンパ節はVirchowとNo. 11dであった．胃切除から再発までの期間（disease free interval；以下，DFIと略記）は111から2,228日で平均値±標準偏差は978±607日であった．再発時のperformance status（以下，PSと略記）はPS0が11例，PS1が7例で，PS2以上はなかった．血清腫瘍マーカーのCEAまたはCA19-9（以下，TMと略記）の異常値から再発が診断された症例は6例であった．再手術目的は再発腫瘍の根治が9例，診断が5例，QOLが4例であった．手術結果で9例に再発腫瘍が摘除された．摘除例の初発再発部位は全例一部位であったが，摘除術後の再発は17例で，その再発形式は初発再発と同一形式が8例，他臓器が11例で多臓器再発は6例に認めた．摘除術後の治療は化学療法が15例，無化療が2例，放射線治療が1例であった．SARは133から1,833日で平均値±標準偏差は584±399日であった．転帰は肝切除後5年以上無再発生存中が1例で，17例は再発死亡した．摘除術後2～3年生存は卵巣の4例，1～2年生存は腹膜，局所および肝がそれぞれ2例，リンパ節と肺がそれぞれ1例であった．5例は1年以内に胃癌死した．死因は初発再発と同一が7例で10例は他臓器再発で死亡した（**Table 1**）．

摘除例のDFIは978±607日であった．再手術目的別の根治例は934±651日，診断例は1,038±679日，QOL例は1,001±574日でいずれの群間に有意差はなかった．再発後のmedian survival（median survival after recurrence：以下，MSTARと略記）は420日であった．再手術目的別では根治例が468日，診断例が432日，QOL例が349日であった．QOL例は根治例（p=0.0399），診断例よりも有意に短期間であったが（p=0.0351），根治例と診断例に有意差はなかった（p=0.8467）（**Table 2**）．再発時のPSではPS0例（n=11）が468日とPS1例（n=7）の377日よりも有意に延長していた（p=0.0321）（**Fig. 1**）．

考　察

胃癌再発例に対する有効な治療法はまだ証明されていない．再発後生存期間の延長を得た症例はどの再発形式においても再発腫瘍が限局している症例に対する切除や動注などの局所的治療例である[3)～5)]．再発例に対する根治手術の成績は，Yooらによると再発508例中19例（3.7%）で，そのMSTARは21.6か月と姑息切除

Table 1　Clinical course and outcome before & after tumor extirpation

#	Recurrent tumor removed	DFI	PS	TM proposed recurence	Purpose for extirpation	Recurrence after extirpation	Treatement after extirpation	SAR	Cause of death
1	Liver	1,100	0	yes	diagnosis	no	no	1,833	alive
2	Ovary	2,228	0	no	cure	BN	5FU+CDDP+LV	1,008	BN
3	Ovary	1,046	0	no	cure	P	chemotherapy	943	P
4	Ovary	905	0	no	cure	P	chemotherapy	912	P
5	Ovary	494	0	no	cure	LN, BN, BR	chemotherapy	857	BN
6	Peritoneum(P)	2,004	1	yes	diagnosis	L, P, Nabel	chemotherapy	557	P
7	LN(#11d)	1,572	0	no	cure	LN(#16), P	chemotherapy	468	P
8	Liver	186	0	yes	cure	L	chemotherapy	457	L
9	Local	844	1	no	diagnosis	LG, P	chemotherapy	432	LG
10	Lung	1,134	0	yes	diagnosis	BR, L	chemotherapy	420	L
11	P(T-colon)	1,309	1	no	quality of life	P	chemotherapy	410	P
12	Liver	526	0	no	cure	LG	chemotherapy	401	LG
13	Local	631	1	no	quality of life	L	chemotherapy	377	L
14	P(rectum)	417	1	yes	quality of life	P	chemotherapy	349	P
15	Brain	347	1	no	cure	BR	radiation	348	BR
16	LN(Virchow)	111	0	no	diagnosis	LN(#16)	chemotherapy	321	LN
17	P(S-colon)	1,645	1	no	quality of life	P	chemotherapy	287	P
18	Adrenal gland	1,106	0	yes	cure	LG, SN	no	133	LG

Abbreviations: DFI, disease free interval; SAR, survival after recurrence; PS, performance status at recurrence; TM, serum tumor markers.

Table 2 Disease free and median survival according to the purpose for extirpation

Purpose for extirpation	Number of patients	DFI		MSTAR	
		Mean±SD	P	days	P
Cure	9	934±651	0.782 vs diagnosis	468	0.8467 vs diagnosis
Diagnosis	5	1,038±679	0.931 vs QOL	432	0.0351 vs QOL
QOL	4	1,001±574	0.865 vs cure	349	0.0399 vs cure
Overall	18	978±607 days		420	

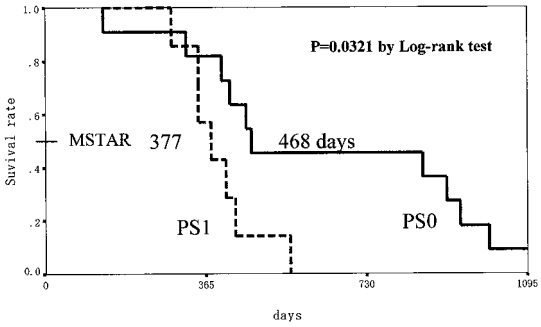
Abbreviations: DFI, disease free interval; MSTAR, median survival after recurrence; QOL, quality of life.

29例の11.6か月よりも延長しているが，14例に根治手術後の再発を認めている[6]．胃癌再発例に対する根治手術後長期生存例の報告は肝で3年以上[8]，肺で5年以上[3]，副腎で5年以上の報告がある[9]．リンパ節再発の報告例は多く，No. 16ではNashimotoらが6年以上[10]，No. 13では山口らが5年以上[11]，Virchowでは古河らによる15年生存例がある[4]．当院での3年以上生存例は肝切除後5年以上無再発生存の1例であった．根治手術の意義は中島らによると延命効果は明らかであるが，非常に選択された少数例での結果であり，現状では再手術の目的はQOLの向上であるとしている[3]．

転移腫瘍の外科的切除の適応基準をThomfordらは肺転移例について述べている．それによれば 1)全身状態が良い，2)原発巣がコントロールされている，3）多臓器転移がない，4）限局した転移を挙げている[12]．最近の肺転移例での手術適応は，再手術後3年以内に多臓器転移することから，原発性肺癌との鑑別診断目的に限定する報告もある[13]．Thomfordの適応基準は肺以外の臓器における転移性腫瘍にもあてはまる．当院の再発腫瘍摘除例は全例PS1以下で，再発臓器が単発であり，上記の適応基準を満たしていた．さらに，当院では腹膜再発例，卵巣転移例や腹膜再発危険群の再発例には腹腔鏡所見を再手術の適応基準に加えている．すなわち，再手術の適応を厳密にするために腹腔鏡によって腹膜転移の有無と程度を診断し，摘除術またはpalliationの意義を決定し，無益な開腹術を避けている．腹膜再発危険群には腹腔鏡検査によって治療方針を決めるべきである．当院は臍転移例に腹腔鏡で腹膜転移を発見し，化学療法を施行した結果，臍はCRを得たが，腹膜転移を腹腔鏡でPDと判定した症例を経験している[14]．

胃癌再発例に高頻度の腹膜再発は早期診断が困難で，確定診断後も再手術目的はQOLの改善が中心である．治療法別MSTARは切除例が15か月と吻合・腸瘻および化学療法単独例の5～10か月よりも延長している．特に，浸潤硬化型腹膜再発に対する再手術は比較的長期間の生存効果を得ている[4]．本検討の3例（**Table 1**, #11, 14, 17）は腸管狭窄によるQOL改善目的で切除術を施行した結果，限局性に浸潤した腹膜再発であった．当院は腹膜再発の早期診断による播種結節摘除例を経験したが[15]，再発の1年6か月後に多臓器転移死亡した（**Table 1**, #6）．播種性腹膜再発例に対する外科的治療効果は少ないと考えられる．

Fig. 1 Survival and performance status at recurrence. MSTAR was 377 days for the PS1 cases（n=7）and 486 days for the PS0（n=11）cases. There was s significant difference in survival after recurrence.



再発例の病態はさまざまであり，その予後因子は明確にされていない．再発腫瘍が摘除可能となる場合の病態は悪性度の低いslow growingな腫瘍で，再発後生存期間の差はDFIの差によるlead time biasも考えられるが，本検討では再手術目的別のDFIに有意差を認めないことから，再発後生存期間の延長は再発の早期発見による再手術の効果と考えられる．さらに，再発時のPS0とPS1症例間に有意差を認めたことは，再発

Fig. 2　Overall survival after recurrence with regard to tumor extirpation. One and two year-survival rates after recurrence were 72% and 18% for the cases who underwent extirpation of the tumor（n=18），and 18% and 5% for the cases who did not（n=184）.

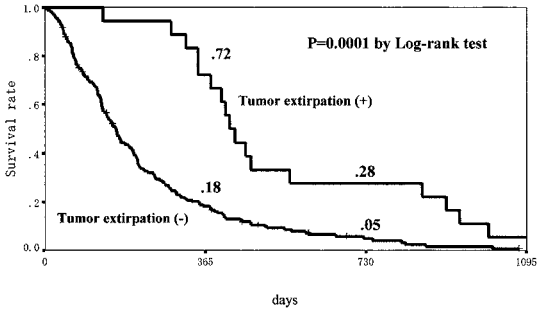
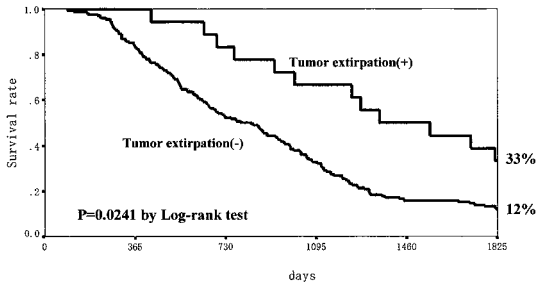


Fig. 3　Overall survival after curative gastrectomy in recurrent cases. Five-year survival rate was 33% for the tumor extirpation（＋）cases and 12% for the tumor extirpation（－）cases.



時の病態がPS0で摘除可能ならば，摘除によって再発後の生存率は向上する可能性を示唆している．再発腫瘍は根治手術が可能な病態で診断されるか否かは有意な予後因子であることが判明した．

本邦では再発の早期発見が延命につながると信じて，CTを中心とした画像診断やTMを用いた厳重なfollow-upがなされている．当院でのfollow-up法は進行癌では2か月ごとのphysical examination, 6か月ごとのTMと1年ごとのCTおよびUSである．すなわち，TM-CT-TM-US-TMを3か月間隔で術後5年間検査している．早期癌では6か月ごとのTMと1年ごとのCTで行っている．さらに，幽門側胃切除例は2年後から，胃全摘例は3年後から上部消化管内視鏡検査を毎年行っている．しかし，現状はTMによる早期再発診断例の胃切除後生存期間は延長せず[16]，再発腫瘍摘除率は8.9%と低率である．再発腫瘍の摘除術が行えなかった症例では，再発の早期診断はSARの延長を得たのではなく，胃切除後生存期間におけるDFIとSARの比率がシフトした結果，DFIが短縮し，再発状態の期間が長くなったlead time biasである．欧米では，再発後の生存期間の延長を証明した治療法のない現状では，再発の早期診断を目指したfollow-upは患者に無用な不安とストレスを与えるとしている[17]．再発後の姑息的手術や化学療法による延命効果はなく，生存期間の延長を得る根治手術例の頻度も非常に低い現状から，再発の早期発見は無意味であるとする意見もある[6]．当院の再発202例を再発時の病態を摘除可能病態で診断された摘除例とそれ以外の例で比較すると，再発後1年生存率は72%と18%，2年生存率は28%と5%で摘除可能病態での再発診断例は再発後生存期間の有意な延長を得ている（p=0.0001）（**Fig. 2**）．胃切除後の5年生存率も33%と12%で摘除例が有意に高率である（p=0.0241）（**Fig. 3**）．再発腫瘍を摘除可能あるいはPS0の病態での診断を目指したfollow-upは胃癌治療成績の向上に不可欠と思われる．

胃癌の再発診断において約1割の再摘除可能例が存在し，これらの病変は早期発見によって再発後生存期間の延長が図れると思われた．胃癌の再発腫瘍摘除は再発例の予後因子であるが，摘除後には複数の臓器転移で死亡する症例の多い事実も認識し，再手術の適応は厳密にすべきである．

文　献

1）Tateishi M, Ichiyoshi Y, Kawano T et al：Recurrent pattern of digestive tract carcinoma in the Japanese：Comparison of gastric cancer to colon cancer. Int Surg **80**：41―44, 1995
2）Katai H, Maruyama K, Sasako M et al：Mode of recurrence after gastric cancer surgery. Dig Surg **11**：99―103, 1994
3）中島聰總, 大山繁和, 太田惠一朗ほか：再発胃癌の治療と問題点．カレントテラピー　**14**：58―64, 1996
4）古河　洋, 平塚正弘, 岩永　剛ほか：胃癌再発形式からみた初期治療の問題点．消外　**12**：1525―1530, 1989
5）中島聰總, 徳田　均, 小鍛治明照ほか：再発胃癌に対する再手術および化学療法の効果．手術　**35**：1005―1010, 1981
6）Yoo CH, Noh SH, Shin DW et al：Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. Br J Surg **87**：236―242, 2000

7）胃癌学会編：胃癌取扱い規約．第13版．金原出版，東京，1999
8）Miyazaki M, Itoh H, Nakagawa K et al：Hepatic resection of liver metastases from gastric carcinoma. Am J Gastroenterol **92**：490—493, 1997
9）亀井智貴, 長谷川　洋, 小木曽清二ほか：胃癌の術後, 複数他臓器転移の切除に成功した1例. 日臨外医会誌　**58**：815—819, 1997
10）Nashimoto A, Sasaki J, Sano M et al：Disease-free survival for 6 years and 4 months after dissection of recurrent abdominal paraaortic nodes（No. 16）in gastric cancer：Report of case. Surg Today **27**：169—173, 1997
11）山口俊晴, 山根哲郎, 高橋俊雄：胃癌術後のリンパ節再発摘出後長期生存の1例．治療学　**26**：1406—1408, 1992
12）Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT：The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. J Thorac Cardiovasc Surg **49**：357—363, 1965
13）Kanemitsu Y, Kondo H, Katai H et al：Surgical resection of pulmonary metastases from gastric cancer. J Surg Oncol **69**：147—150, 1998
14）小林　理, 中村哲之, 斎藤光徳ほか：胃癌臍転移例の検討．日消外会誌　**33**：1657—1661, 2000
15）小林　理, 吉川貴己, 円谷　彰ほか：診断的腹腔鏡にて胃癌腹膜再発の早期診断が可能であった1例．日消外会誌　**31**：2292—2296, 1998
16）小林　理, 鈴木一史, 高橋　誠ほか：進行および再発胃癌の集学的治療成績の評価．日外科系連会誌　**21**：956—961, 1996
17）Brennan MF：Follow-up is valuable and effective：True, true and unrelated?. Ann Surg Oncol **7**：2—3, 2000

Significance of Extirpation of Recurrent Gastric Cancer as Assessed by Survival After Recurrence

Osamu Kobayashi, Masahiro Kanari, Takaki Yoshikawa,
Akira Tsuburaya, Motonori Sairenji and Hisahiko Motohashi

The Department of Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center

The status of patients with recurrent gastric cancer is diverse, and prognostic factor after recurrence had not been clarified yet. To evaluate the benefit of recurrent tumor removal of gastric cancer, we analyzed data on 202 patients with relapsed gastric cancer. In our series, 18（8.9%）of the 202 underwent extirpation of recurrent tumor. The purpose of re-operation was for cure（n=9), differential diagnosis（n=5), and improvement of quality of life（QOL)(n=4). Resected tumors were located in the ovarium（n=4), colorectum（n=3), liver (n=3), lymph node (n=2), loco-regional (n=2) and peritoneum, adrenal gland, brain, and lung (n=1 each). No surgery-related mortality occurred. Disease free intervals after curative gastrectomy were 111 to 2,228 days with a mean of 934 days in the patients treated for cure, 1,038 days for diagnosis, and 1,001 days for the QOL. There was no difference in survival time among three groups. Performance status（PS）at recurrence was PS0 in 11 and PS1 in 7 patients. Six cases were presented with high serum CEA or CA19-9 levels. Locations of the recurrent tumor after re-extirpation were the recurrent sites（n=11）and multiple sites（n=6). One patient remains alive more than 5 years after hepatectomy without recurrence, while 17 died within 3 years, in which 4 after oophorectomy survived more than 2 years. Median survival after recurrence (MSTAR)or the patients treated for cure was 15.6months, that for diagnosis was 14.4 months, and that for the QOL was 11.6 months. Significant differences in survival existed between the patients for cure and the QOL(p =0.0399), for diagnosis and the QOL（p=0.0351）; whereas no difference between for cure and diagnosis（p= 0.8467). In the postoperative follow-up of gastric cancer, approximately 1/10 may have a chance for re-extirpation of the tumor, those patients may benefit by early detection and radical surgery in terms of survival.

Key words：gastric cancer, recurrence, metastasectomy, survival, prognosis

〔Jpn J Gastroenterol Surg 34：1501—1505, 2001〕

Reprint requests：Kobayashi Osamu　Kanagawa Cancer Center
1-1-2 Nakao, Asahi-ku, Yokohama, 241-0815 JAPAN