

---



---

原 著

---



---

## 幽門側胃切除後患者における残胃癌発生の 臨床病理学的特徴および危険因子についての検討

若 井 淳 宏

新潟大学大学院医歯学総合研究科  
 消化器・一般外科学分野（第一外科）  
 （指導：若井俊文教授）

Clinicopathological Characteristics and Independent Risk Factor of Remnant  
 Gastric Cancer following Distal Gastrectomy

Atsuhiko WAKAI

*Division of Digestive and General Surgery,  
 Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences  
 (Director: Prof. Toshifumi WAKAI)*

### 要 旨

【語言】胃癌切除後患者の予後改善に伴って、胃癌術後の残胃癌患者数は増加するものと考えられるが、胃癌術後長期フォローデータに基づいた残胃癌の実態についての報告は少ない。本研究の目的は、胃癌に対する幽門側胃切除後の残胃癌発生を調査し、累積発生率、臨床病理学的特徴、および危険因子について検討することである。

【対象と方法】1985年から2005年までに、当科で一般型胃癌に対して幽門側胃切除術を施行し、術後再発無く5年以上生存が確認された463例を対象とし、残胃癌の累積発生率、臨床病理学的特徴、および危険因子について検討した。

【結果】残胃癌を18例に認め、累積発生率は10年で3.8%、20年で5.4%であった。残胃癌発生までの期間は中央値6.9年（範囲2.5～17.4年）であった。残胃癌発生のリスク因子解析では、初回手術時の同時性多発胃癌の存在が有意に独立した危険因子であった（ハザード比3.823, 95%信頼区間1.408-10.38,  $P=0.009$ ）。残胃癌に対する治療は、内視鏡的切除術が5例、残胃全摘術が9例、化学療法が1例であった。残り3例は高齢や他病を理由に残胃癌に対する治療を受けていなかった。定期内視鏡検査で発見された残胃癌13例は、全例内視鏡的切除または残胃全摘術が行われ、以降の再発を認めず、その他の理由で発見された残胃癌症例よりも予

Reprint requests to: Atsuhiko WAKAI  
 Division of Digestive and General Surgery,  
 Niigata University Graduate School of  
 Medical and Dental Sciences,  
 1-757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,  
 Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757  
 新潟大学大学院医歯学総合研究科  
 消化器・一般外科学分野（第一外科） 若井淳宏

後良好であった ( $P < 0.001$ ).

【結語】残胃癌の累積発生率は20年5.4%と高率であった. 特に初回胃癌の際に多発胃癌を有する場合は残胃癌発生の危険性が高く, 長期的な内視鏡検査が重要である.

キーワード: 残胃癌, 同時性多発胃癌, 幽門側胃切除, リスク因子

## 緒 言

一般的に「残胃の癌」には, 潰瘍などの良性疾患に対する胃切除後の「残胃初発癌」と, 胃癌に対する術後に発生した「残胃癌」が含まれる<sup>1)~3)</sup>. しかし, 現在では消化性潰瘍で胃切除が行われる機会は激減し, 今後は残胃初発癌は減少すると考えられる. 一方, 胃癌における早期発見, 早期治療が進むにつれて胃切除後に長期生存が得られる患者が増加するに伴い, 胃癌切除後の残胃癌患者数は増加するものと考えられる. これまで残胃癌手術症例を集積した報告は多数認められるが, 胃

癌術後からの長期的フォローデータに基づいて残胃癌発生の実態を報告したものは少ない<sup>4)</sup>. 本研究の目的は, 胃癌に対する幽門側胃切除後の残胃癌発生について調査し, 累積発生率, 臨床病理学的特徴, および危険因子について検討することである.

## 対象と方法

### 1. 対象

1985年から2005年までに新潟大学医歯学総合病院消化器・一般外科で初発胃癌に対して胃切除

表1 初回胃切除時における臨床病理学的背景 (n = 463)

年齢中央値 (範囲)	63 歳 (28-91 歳)
性別	
男性 / 女性	331 / 132
壁深達度	
pT1 / T2 / T3 / T4	365 / 45 / 37 / 16
リンパ節転移	
pN0 / N1 / N2 / N3	396 / 38 / 22 / 7
遠隔転移	
cM0 / M1	460 / 3
腫瘍径中央値 (範囲)	30 mm (2-125 mm)
組織型	
Intestinal type / Diffuse type	296 / 167
リンパ管侵襲	
ly0 / ly1 / ly2 / ly3	328 / 92 / 35 / 8
静脈侵襲	
v0 / v1 / v2 / v3	417 / 37 / 8 / 1
再建法	
Billroth I / Billroth II / Roux-en Y	437 / 18 / 8
リンパ節郭清	
D1 / D2 / D3	118 / 338 / 7
術後補助化学療法	
無 / 有	399 / 62
同時性多発胃癌	
無 / 有	397 / 66

術を施行された 1209 例のうち、幽門側胃切除術を施行し、術後再発無く 5 年以上生存が確認された 463 例を対象とした。初発胃癌の組織型は胃癌取扱い規約第 14 版<sup>5)</sup>の一般型胃癌を対象とし、カルチノイド腫瘍、内分泌細胞癌、腺扁平上皮癌、未分化癌等の特殊型胃癌は除外した。男性 331 例、女性 132 例で、年齢中央値は 63 歳（範囲：28～91 歳）であった。全 463 例の初回胃切除術時の患者背景を表 1 に示す。

## 2. 残胃癌

残胃に発生する癌には、「残胃新生癌」「残胃遺残癌」「残胃再発癌」の 3 つの機序が考えられ、残胃がどれだけの発癌リスクを有すのかについては「残胃新生癌」について検討する必要がある。しかし、胃癌切除後の残胃ではこれらの区別が困難な場合もあるため、本研究における「残胃癌」の定義は、(1) 初回胃切除術から 10 年以上を経過して残胃に発見された癌か、(2) 初回胃切除術から 10 年未満であるが、初回病変とは無関係に発生したと判断される癌、とした<sup>6)</sup>。

## 3. 経過観察

胃切除後は、外来で 3～6 か月毎に定期経過観察、およそ 1～2 年毎に定期内視鏡検査が行われ、経過観察期間の中央値は 13 年（範囲：5～28 年）であった。また、途中で通院が途絶えた患者を含めて 222 例に追加電話調査を行い、他病院での通院治療歴について確認し、関連病院についても診療録の調査を行った。

## 4. 統計学的解析

残胃癌の累積発生率を Kaplan-Meier 法で算出し、log-rank 検定を用いて比較した。単変量解析における  $P < 0.1$  の因子を用いて Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。全ての統計学的解析は PASW Statistics 21 software package (SPSS Japan Inc. Tokyo, Japan) を用いて行い、 $P < 0.05$  を統計学的有意差ありと判定した。

## 結 果

### 1. 残胃癌の発生

全 463 例中、18 例に残胃癌の発生を認め、累積発生率は 10 年で 3.8%、20 年で 5.4%であった（図 1）。残胃癌全 18 例の詳細を表 2 に示す。男性

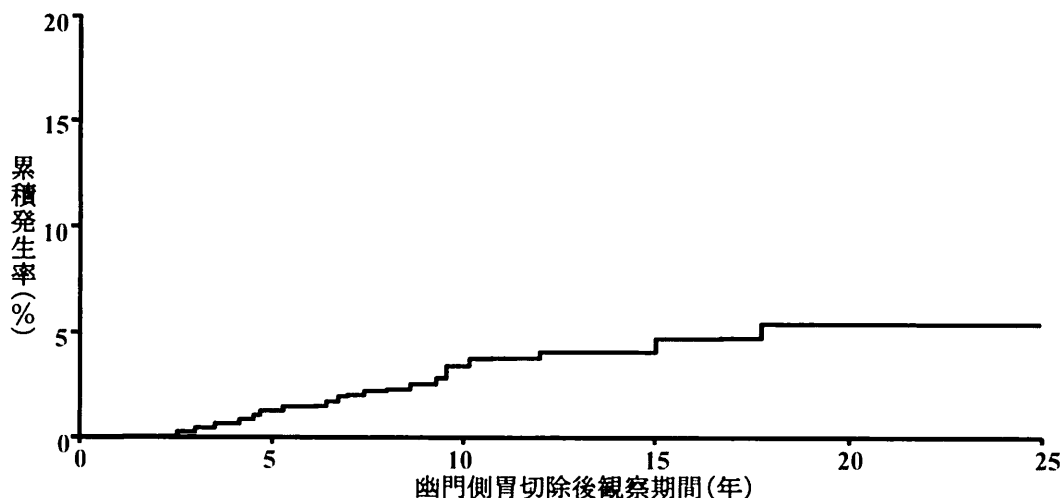


図 1 幽門側胃切除後の残胃癌累積発生率  
初発胃癌に対する幽門側胃切除後の残胃癌累積発生率は 10 年 3.8%、20 年 5.4%

表2 残胃癌症例のまとめ (n = 18)

年齢	性別	発見契機	期間(月)	壁深達度	病期	治療	転帰	*生存期間(月)
75	男	定期内視鏡	41	SM	IA	残胃全摘	生存	61
90	女	通過障害	109	SE	IV	化学療法	原病死	9
57	男	定期内視鏡	112	M	IA	ESD	生存	32
72	男	定期内視鏡	119	M	IA	ESD	生存	28
80	男	定期内視鏡	35	SM	IA	ESD	生存	122
72	女	定期内視鏡	62	SM	IA	残胃全摘	生存	125
79	女	定期内視鏡	55	MP	IB	残胃全摘	生存	39
79	男	他病精査中	76	M	IA	治療なし	他病死	1
67	男	定期内視鏡	53	SM	IA	残胃全摘	生存	156
69	男	定期内視鏡	101	M	IA	残胃全摘	生存	126
69	男	他病精査中	79	SS	不明	治療なし	他病死	1
75	男	定期内視鏡	87	M	IA	ESD	生存	51
63	女	定期内視鏡	209	M	IA	ESD	生存	60
78	男	定期内視鏡	177	SM	IA	残胃全摘	他病死	12
97	男	摂食不良	112	不明	不明	治療なし	原病死	1
71	男	定期内視鏡	30	SM	IA	残胃全摘	他病死	212
73	女	定期内視鏡	141	M	IB	残胃全摘	生存	162
47	男	体重減少	49	不明	不明	残胃全摘	他病死	47

\*残胃癌診断時からの生存期間

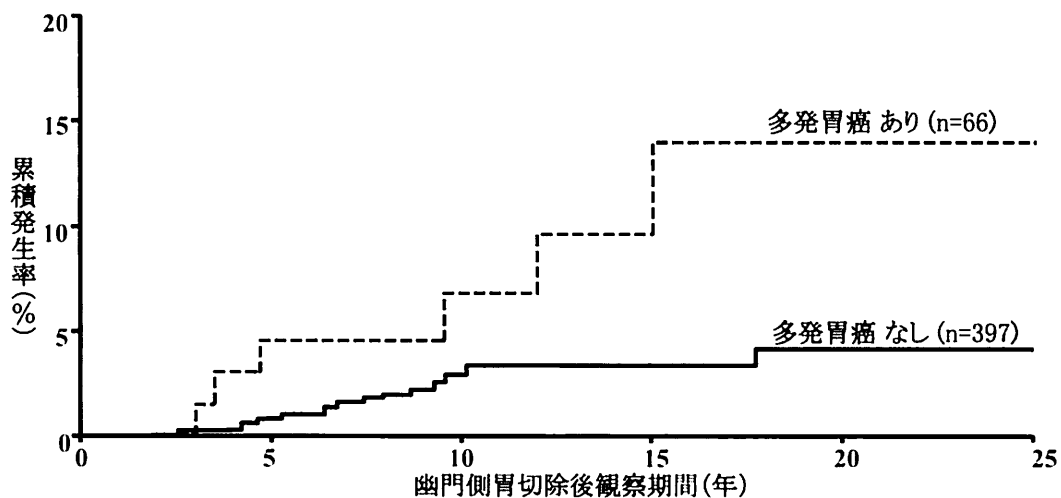


図2 同時性多発胃癌の有無による残胃癌累積発生率  
初回胃切除時に同時性多発胃癌を有する場合、残胃癌発生が高率であった (P = 0.013)

表3 残胃癌発生のリスク因子解析 (n = 463)

	症例数	累積発生率 (%)		単変量 P 値	多変量	
		10 年	20 年		ハザード比 (95%信頼区間)	P 値
年齢 (歳)				0.122		
< 63	231	2.5	4.0			
≥ 63	232	5.1	7.1			
性別				0.873		
男性	331	4.3	5.1			
女性	132	2.6	6.0			
壁深達度				0.068		
pT1	365	3.2	3.9		1.000	
pT2/3/4	98	5.8	10.2		1.459 (0.408-5.216)	0.561
リンパ節転移				0.415		
pN0	396	3.6	4.7			
pN1/2/3	67	4.9	8.9			
遠隔転移				0.739		
pM0	460	3.8	5.4			
pM1	3	0.0	0.0			
腫瘍径 (mm)				0.990		
< 30	226	3.9	4.9			
≥ 30	237	3.7	6.0			
組織型				0.351		
Intestinal type	296	4.9	5.9			
Diffuse type	167	1.9	4.4			
リンパ管侵襲				0.547		
ly0	328	4.1	5.4			
ly1/2/3	135	2.9	5.3			
静脈侵襲				0.169		
v0	417	4.2	5.9			
v1/2/3	46	0.0	0.0			
再建法				0.873		
Billroth I	437	3.7	5.4			
Billroth II	18	6.7	6.7			
Roux-en Y	8	0.0	0.0			
リンパ節郭清				0.984		
D1	118	4.2	9.0			
D2/3	345	3.8	5.0			
術後補助化学療法				0.023		
無	399	3.4	4.0		1.000	
有	62	6.7	12.1		2.685 (0.709-10.17)	0.146
同時性多発胃癌				0.013		
無	397	3.3	4.1		1.000	
有	66	6.8	13.9		3.823 (1.408-10.38)	0.009

13例, 女性5例で, 年齢中央値は72.5歳(範囲; 47~97歳)であった。初回胃切除術後より残胃癌発生までの期間の中央値は83か月(範囲; 30~209か月)であり, 5年以降の発生が12例(66.7%)であった。残胃癌の発見契機は定期内視鏡検査13例, 他病精査中2例, 腹部症状2例, 体重減少1例であった。

## 2. 残胃癌発生のリスク因子解析

単変量解析では, 術後補助療法の有無( $P = 0.023$ )と同時性多発胃癌の有無( $P = 0.013$ ; 図2)で残胃癌の累積発生率に有意差を認めた。多変量解析の結果, 同時性多発胃癌の存在(ハザード比3.823, 95%信頼区間1.408-10.38,  $P = 0.009$ )のみが残胃癌発生の有意に独立した危険因子として挙げられた(表3)。

## 3. 残胃癌に対する治療と転帰

残胃癌全18例の深達度はM癌7例, SM癌6例, MP癌1例, SS癌1例, SE癌1例, 詳細不明2例であり, 病期はIA12例, IB2例, IV1例, 詳細不明3例であった。残胃癌に対する治療は内視鏡的切除術が5例, 残胃全摘術が9例, 化学療法が1例であったが, 残り3例は高齢や他病を理由に残胃癌に対する治療を受けていなかった。他病死の5例を除き, 化学療法1例, 未治療1例が最終的に原病死されていた。定期内視鏡検査で発見された13例は, 全例Stage Iであり, 内視鏡的切除または残胃全摘術後の再発を認めず, その他の理由で発見された残胃癌症例よりも予後良好であった( $P < 0.001$ ; 図3)。

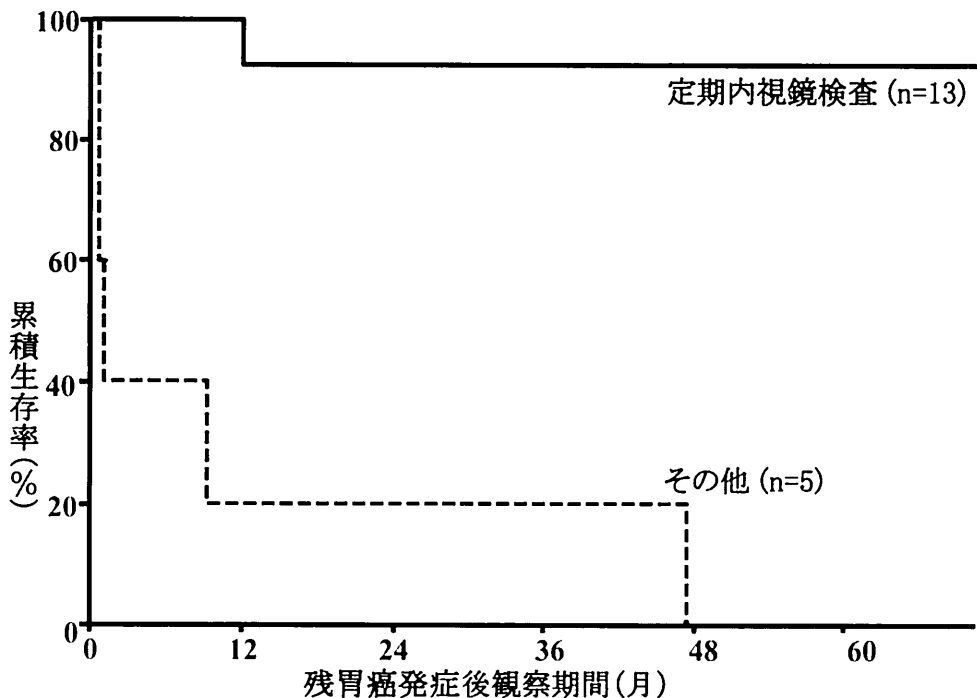


図3 発見契機による残胃癌の累積生存率

定期内視鏡検査により発見された残胃癌症例は, その他の理由で発見された残胃癌症例よりも予後良好であった ( $P < 0.001$ )

## 考 察

残胃癌の頻度は1～3%と報告されているが<sup>7)–9)</sup>、これまでの報告は全胃癌に占める頻度であり、初回手術の良悪性、切除術式、再建方法が混在した報告や、術後経過観察の期間や精度が不十分な報告が多い。今回、我々は胃癌に対する幽門側胃切除後、長期生存が得られた症例の経過を追跡した。その結果、残胃癌の累積発生率は10年で3.8%、20年で5.4%であった。全国がん罹患モニタリング集計2011年罹患数・率報告を基に60歳代前半時点での初発胃癌累積罹患率（近似値：年齢階級別罹患率×年数の総和で求める）を算出すると20年で5.323%であり<sup>10)</sup>、本研究における累積発生率は胃癌の好発部位である中下部領域を切除しているにも関わらず、初発胃癌の発生率と同程度であった。早期胃癌切除後の累積発生率を求めた細川らも、残胃癌累積発生率が15年で8.3%と高率であり内視鏡的サーベイランスの重要性を報告している<sup>4)</sup>。

残胃癌の危険因子には、十二指腸液逆流、迷走神経切離、血流の改変による影響、EBウイルス、遺伝子不安定性などが報告されてきているが<sup>11)–21)</sup>、一致した見解に至らず更なる検討が必要とされている。また、粘膜萎縮を抑制して発癌リスクを抑えるため残胃における*H.pylori*除菌治療が勧められてきたが、残胃粘膜環境では*H.pylori*感染率が術後経過とともに低下してくることが明らかになっており<sup>22)23)</sup>、次第に胆汁などの逆流が残胃癌発生の影響を強くすると考えられる。本研究では、初回胃切除時に同時性多発胃癌を有することが残胃癌発生の独立した危険因子であった。Nozakiら<sup>24)</sup>、Fujitaら<sup>25)</sup>、細川ら<sup>4)</sup>も同時性多発胃癌の存在を危険因子と報告しており、胃癌切除後の残胃癌はリスクの高い残存粘膜から生じる異時性多発胃癌としての特色を有すものと考えられる。

残胃癌の治療成績については、胃上部初発胃癌と比べて差がないとする報告が多いが<sup>26)27)</sup>、深達度T3以上、リンパ節転移陽性、StageIII以上の残胃進行癌ほど予後不良とする報告もある<sup>28)29)</sup>。

胃外科術後障害研究会による全国調査では、残胃早期癌のうち96～97%の症例でリンパ節転移を認めていないことから、残胃癌における早期発見の重要性は極めて高いと考えられる<sup>3)</sup>。本研究でも定期内視鏡検査で発見された残胃癌13例は全例Stage Iであり、内視鏡的切除または外科的切除後の再発を認めていない。また、今回の残胃癌症例のうち12例(66.7%)は初回胃切除後5年以上を経過して発見されていることから、術後長期的なフォローが必要と考えられる。細川らの報告でも術後15年程度まで残胃癌罹患率が増加しており、可能な限り長期の内視鏡検査を推奨している<sup>4)</sup>。残胃癌による原病死を回避する上で、早期発見のための定期的な内視鏡サーベイランスを長期的に行うことが重要といえる。

## 結 論

幽門側胃切除後の残胃癌の累積発生率は20年で5.4%と高率であった。特に初回胃切除時に同時性多発胃癌を有する場合には、残胃癌の発生率が有意に高く、長期的な内視鏡的サーベイランスが重要である。

## 文 献

- 1) Ohashi M, Katai H, Fukagawa T, Gotoda T, Sano T and Sasako M: Cancer of the gastric stump following distal gastrectomy for cancer. *Br J Surg*. 94: 92–95, 2007.
- 2) Ahn HS, Kim JW, Yoo MW, Park do J, Lee HJ, Lee KU and Yang HK: Clinicopathological features and surgical outcomes of patients with remnant gastric cancer after a distal gastrectomy. *Ann Surg Oncol*. 15: 1632–1639, 2008.
- 3) Tanigawa N, Nomura E, Lee SW, Kaminishi M, Sugiyama M, Aikou T, Kitajima M; Society for the Study of Postoperative Morbidity after Gastrectomy: Current state of gastric stump carcinoma in Japan: based on the results of a nationwide survey. *World J Surg*. 34: 1540–1547, 2010.
- 4) 細川 治, 海崎康治, 森下 実, 服部昌和, 道傳

- 研司, 林 裕之, 大田浩司: 早期胃癌術後残胃のサーベイランス. 胃と腸. 39: 985 - 995, 2004.
- 5) 日本胃癌学会(編): 胃癌取扱い規約. 第14版, 金原出版, 東京, 2010.
  - 6) 谷川允彦, 野村栄治, 馬淵秀明: 残胃癌の進行度と予後. 外科治療. 94: 264 - 269, 2006.
  - 7) Kodera Y, Yamamura Y, Torii A, Uesaka K, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T and Kito T: Incidence, diagnosis and significance of multiple gastric cancer. *Br J Surg*. 82: 1540 - 1543, 1995.
  - 8) Kaneko K, Kondo H, Saito D, Shirao K, Yamaguchi H, Yokota T, Yamao G, Sano T, Sasako M and Yoshida S: Early gastric stump cancer following distal gastrectomy. *Gut*. 43: 342 - 344, 1998.
  - 9) Inomata M, Shiraishi N, Adachi Y, Yasuda K, Aramaki M and Kitano S: Gastric remnant cancer compared with primary proximal gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 50: 587 - 591, 2003.
  - 10) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」: 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ (1975年~2011年).
  - 11) Lundegardh G, Adami HO, Helmick C, Zack M and Meirik O: Stomach cancer after partial gastrectomy for benign ulcer disease. *N Engl J Med*. 319: 195 - 200, 1988.
  - 12) Toftgaard C: Gastric cancer after peptic ulcer surgery. A historic prospective cohort investigation. *Ann Surg*. 210: 159 - 164, 1989.
  - 13) Fisher SG, Davis F, Nelson R, Weber L, Goldberg J and Haenszel W: A cohort study of stomach cancer risk in men after gastric surgery for benign disease. *J Natl Cancer Inst*. 85: 1303 - 1310, 1993.
  - 14) Miwa K, Hattori T and Miyazaki I: Duodeno-gastric reflux and foregut carcinogenesis. *Cancer*. 75: 1426 - 1432, 1995.
  - 15) Kondo K, Kojima H, Akiyama S, Ito K and Takagi H: Pathogenesis of adenocarcinoma induced by gastrojejunostomy in Wistar rats: role of duodeno-gastric reflux. *Carcinogenesis*. 16: 1747 - 1751, 1995.
  - 16) Byrne JP and Attwood SE: Duodenogastric reflux and cancer. *Hepatogastroenterology*. 46: 74 - 85, 1999.
  - 17) Kaminishi M, Shimizu N, Shimoyama S, Yamaguchi H, Ogawa T, Sakai S, Kuramoto S and Oohara T: Etiology of gastric remnant cancer with special reference to the effects of denervation of the gastric mucosa. *Cancer*. 75: 1490 - 1496, 1995.
  - 18) Yamamoto N, Tokunaga M, Uemura Y, Tanaka S, Shirahama H, Nakamura T, Land CE and Sato E: Epstein - Barr virus and gastric remnant cancer. *Cancer*. 74: 805 - 809, 1994.
  - 19) Zur Hausen A, van Rees BP, van Beek J, Craanen ME, Bloemena E, Offerhaus GJ, Meijer CJ and van den Brule AJ: Epstein - Barr virus in gastric carcinomas and gastric stump carcinomas: a late event in gastric carcinogenesis. *J Clin Pathol*. 57: 487 - 491, 2004.
  - 20) Nakachi A, Miyazato H, Shimoji H, Hiroyasu S, Isa T, Shiraishi M and Muto Y: Microsatellite instability in patients with gastric remnant cancer. *Gastric Cancer*. 2: 210 - 214, 1999.
  - 21) Aya M, Yashiro M, Nishioka N, Onoda N and Hirakawa K: Carcinogenesis in the remnant stomach following distal gastrectomy with Billroth II reconstruction is associated with high - level microsatellite instability. *Anticancer Res*. 26: 1403 - 1411, 2006.
  - 22) Lynch DA, Mapstone NP, Clarke AM, Jackson P, Dixon MF, Quirke P and Axon AT: Cell proliferation in the gastric corpus in Helicobacter pylori associated gastritis and after gastric resection. *Gut*. 36: 351 - 353, 1995.
  - 23) Leivonen M, Nordling S and Haglund C: Does Helicobacter pylori in the gastric stump increase the cancer risk after certain reconstruction type? *Anticancer Res*. 17: 3893 - 3896, 1997.
  - 24) Nozaki I, Nasu J, Kubo Y, Tanada M, Nishimura R and Kurita A: Risk factor for metachronous gastric cancer in remnant stomach after early cancer surgery. *World J Surg*. 34: 1548 - 1554, 2010.
  - 25) Fujita T, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M and Kinoshita T: Relationship between the histological type of lesions and the risk for the development of remnant gastric cancers after gastrectomy for synchronous multiple gastric



- cancers. *World J Surg.* 34: 296 - 302, 2010.
- 26) Takeno S, Hashimoto T, Maki K, Shibata R, Shiwaku H, Yamana I, Yamashita R and Yamashita Y: Gastric cancer arising from the remnant stomach after distal gastrectomy: A review. *World J Gastroenterol.* 20: 1734 - 1740, 2014.
- 27) Shimada H, Fukagawa T, Haga Y and Oba K: Does remnant gastric cancer really differ from primary gastric cancer? A systematic review of the literature by the Task Force of Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer.* 19: 339 - 349, 2016.
- 28) Sasako M, Maruyama K, Kinoshita T and Okabayashi K: Surgical treatment of carcinoma of the gastric stump. *Br J Surg.* 78: 822 - 824, 1991.
- 29) Chen CN, Lee WJ, Lee PH, Chang KJ and Chen KM: Clinicopathologic characteristics and prognosis of gastric stump cancer. *J Clin Gastroenterol.* 23: 251 - 255, 1996.

(平成 28 年 5 月 23 日受付)

---