

- sults of surgical treatment of cancer of the rectum by radical resection and extended abdomino-iliac lymphadenectomy. *Br J Surg* 1985; 72:599-601.
- 13 **Carlsen E, Schlichting E, Guldvog I, Johnson E, Heald RJ:** Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85:526-529.
 - 14 **Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH:** The mesorectum in rectal cancer surgery- the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69:613-616.
 - 15 **Arbman G, Nilsson E, Hallbook O, Sjudahl R:** Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83:375-379.
 - 16 **Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T:** Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995; 181:335-346.
 - 17 **Hainsworth PJ, Egan MJ, Cunliffe WJ:** Evaluation of a policy of total mesorectal excision for rectal and rectosigmoid cancers. *Br J Surg* 1997; 84:652-656.
 - 18 **Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS:** Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. *Lancet* 1986; 996-998.
 - 19 **Heald RJ:** The 'Holy plane' of rectal surgery. *J Royal Soc Med* 1988; 81:503-508.
 - 20 **Fukunaga Y, Higashino M, Nishiguchi Y, et al:** New techniques of distal rectal division in laparoscopic anterior resection. *J Jpn Soc Coloproct* 2004; 57:55-56.
 - 21 **Quah HM, Jayne DG, Eu KW, Seow-Choen F:** Bladder and sexual dysfunction following laparoscopically assisted and conventional open mesorectal resection for cancer. *Br J Surg* 2002; 89:1551-1556.
 - 22 **Weiser MR, Milsom JW:** Laparoscopic total mesorectal excision with autonomic nerve preservation. *Semin Surg Oncol* 2000; 19:396-403.
 - 23 **Iroatulam AJN, Agachan F, Alabaz O, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD:** Laparoscopic abdominoperineal resection for anorectal cancer. *Am Surg* 2998; 64:12-18.
 - 24 **Fukunaga Y, Higashino M, Nishiguchi Y, et al:** Retraction of the rectum and pelvic view using combination of a monofilament string and a rubber tube in laparoscopic rectal surgery. *J Jpn Soc Coloproct* 2002; 55:164-165.
 - 25 **Gilchrist RK, David VC:** Lymphatic spread of carcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1938; 108:621-642.
 - 26 **Grinnell RS:** The lymphatic and venous spread of carcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1943; 116:200-216.
 - 27 **Mori T, Takahashi K, Yasuno M:** Radical resection with autonomic nerve preservation and lymph node dissection technique in lower rectal cancer surgery and its results: the impact of lateral lymph node dissection. *Arch Surg* 1998; 383:409-415.
 - 28 **Sugihara K, Moriya Y, Akasu T, Fujita S:** Pelvic autonomic nerve preservation for patients with rectal carcinoma. *Cancer* 1996; 78:1871-1880.

Higher Incidence of Gastric Remnant Cancer after Proximal than Distal Gastrectomy

Isao Nozaki MD¹, Akira Kurita MD¹, Junichirou Nasu MD², Yoshirou Kubo MD¹
Kenjiro Aogi MD¹, Minoru Tanada MD¹, Shigemitsu Takashima MD¹

Department of ¹Surgery and ²Internal Medicine, Division of Gastroenterology National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Matsuyama, Japan

Corresponding Author: Isao Nozaki, MD, Department of Surgery

Division of Gastroenterology National Hospital Organization, Shikoku Cancer Center
160 Kou, Minami-umemoto, Matsuyama, 791-0280, Japan

Tel: +81 89 999 1111, Fax: +81 89 999 1100, E-mail: isnozaki@shikoku-cc.go.jp

KEY WORDS:

Early Gastric Cancer; Gastric Remnant Cancer; Proximal Gastrectomy; Distal Gastrectomy

ABBREVIATIONS:

Proximal Gastrectomy (PG); Distal Gastrectomy (DG)

ABSTRACT

Background/Aims: Proximal gastrectomy has been widely accepted as a standard operation for early stage gastric cancer located in the upper third of the stomach. Therefore, cancer of the distal gastric remnant is now increasing. The aims of this study were to clarify and compare the incidences of gastric remnant cancer after proximal and distal gastrectomy.

Methodology: Data on a consecutive series of 809 cases of gastrectomy performed for early gastric cancer from 1991 to 2003 in Shikoku Cancer Center were analyzed retrospectively with respect to the incidence of gastric remnant cancer.

Results: We performed distal gastrectomy in 624 patients and proximal gastrectomy in 47 patients

during the study period. After those operations, the gastric remnants of 457 cases and 33 cases, respectively, were surveyed periodically by endoscopic examination at our hospital. Among those surveyed cases, 10 patients (2.2%) and 3 patients (9.1%) were diagnosed as having gastric remnant cancer, respectively. The gastric remnant cancer-free survival after proximal gastrectomy was significantly lower than that after distal gastrectomy.

Conclusions: Because of the higher incidence of gastric remnant cancer after proximal gastrectomy, it is more important to survey the gastric remnant after proximal gastrectomy periodically by postoperative endoscopic examination.

INTRODUCTION

The frequency of cancers in the upper third of the stomach has been increasing (1-3). For early upper third gastric cancer, proximal gastrectomy (PG) can be performed safely with an excellent cure rate (4-7).

Therefore, PG has been widely accepted as a standard operation for such cases. However, performing PG with preservation of the lower half of the stomach may cause remnant gastric cancers because the preserved part has a higher incidence of primary gastric cancer and metachronous multiple gastric cancer than the other part (2,4,8-10). Although it has been reported that the incidence of gastric remnant cancer after partial gastrectomy for early gastric cancer is from 0.6 to 2.9% (11-13), none of the previous studies showed the incidences after PG and distal gastrectomy (DG) separately. To clarify the incidences after PG and DG and to determine whether the incidence after PG is higher than after DG, we retrospectively analyzed a consecutive series of 809 cases of gastrectomy for histologically confirmed early gastric cancer. The ultimate purpose of this study is to develop surveillance programs for patients who have undergone PG for early gastric cancer in order to detect such lesions at an early stage.

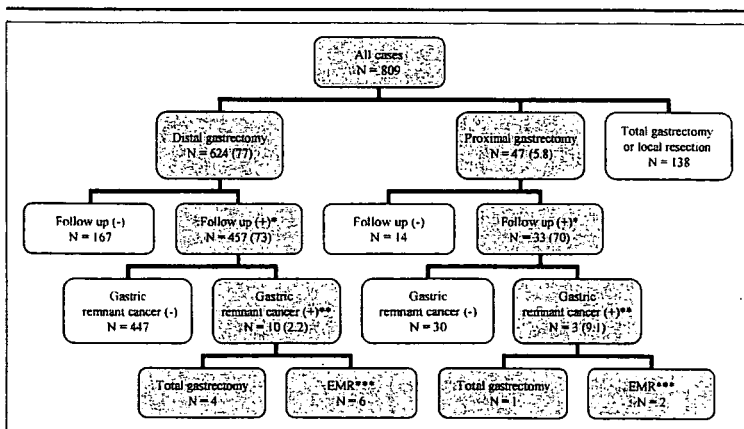


FIGURE 1 The schema of this study. A consecutive series of 809 cases of gastrectomy for histologically confirmed early gastric cancer from 1991 to 2003 was retrospectively analyzed. Values in parentheses are %. *, Patients who underwent periodic endoscopic examinations at our hospital with a follow-up time of more than one year after gastrectomy (See Methodology). **, Patients who were diagnosed as having gastric remnant cancer by endoscopic examinations. ***, Endoscopic Mucosal Resection.

METHODOLOGY

Early gastric cancer, defined as that invading the mucosal or submucosal layer regardless of lymph node metastasis, was classified according to the Japanese Classification of Gastric Carcinoma (14). We defined gastric remnant cancers as metachronous multiple

gastric cancers in the gastric remnant in this study. DG was carried out in patients with early gastric cancer located in the middle or lower part of the stomach. From two-thirds to four-fifths of the distal stomach was resected in DG depending on the location of the gastric cancer. On the other hand, PG was carried out in patients with early gastric cancer located in the upper third of the stomach. Usually one-half of the proximal stomach was resected in PG.

A retrospective review of our database spanning from 1991 to 2003 and containing a consecutive series of 809 cases of gastrectomy for histologically confirmed early gastric cancer in Shikoku Cancer Center identified 624 (77%) patients who underwent DG and 47 (5.8%) patients who underwent PG (Figure 1). After their operations, the patients were recommended to undergo surveillance endoscopic examinations at short intervals - annually if possible and every three years at the longest. Among the above-described patients, 457 (73%) and 33 (70%) patients, respectively, underwent such endoscopic examinations at our hospital with a follow-up time of more than one year after gastrectomy and were included in this study.

For all of the surveillance endoscopic examinations, careful observation was made of the mucosa of the gastric remnant. Any suspicious lesions were biopsied and examined histologically. The initial and secondary cancers were investigated to exclude recurrent lesions. New lesions in the gastric remnant were defined using the following criteria: first, that curative surgery of the initial cancers had been carried out, with adequate surgical margins (10mm or more); second, that the invasion by the secondary cancers was larger on the mucosal side than on the serosal side, which was confirmed by histological examinations of the resected specimen; third, that the secondary cancers were found distant from the site of the anastomosis or the suture line. Any cancers in the gastric remnant detected by endoscopic examinations less than one year after gastrectomy were considered as one of synchronous multiple gastric cancers that had not been detected at the first operation and excluded from this study. There were three excluded cases after DG and one excluded case after PG that were possibly recurrent tumors or synchronous multiple cancers.

The StatView program version 5 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina, USA) was used for all statistical analysis. The chi-squared test was used to compare frequencies, and the Mann-Whitney U test was used to compare ages and follow-up intervals. The cancer-free survival in the gastric remnant was calculated by the Kaplan-Meier method and analyzed by the log-rank test. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

A retrospective review of our database spanning from 1991 to 2003 and containing a consecutive series of 809 cases of gastrectomy for histologically confirmed early gastric cancer in Shikoku Cancer Center identified 624 (77%) patients who underwent DG and

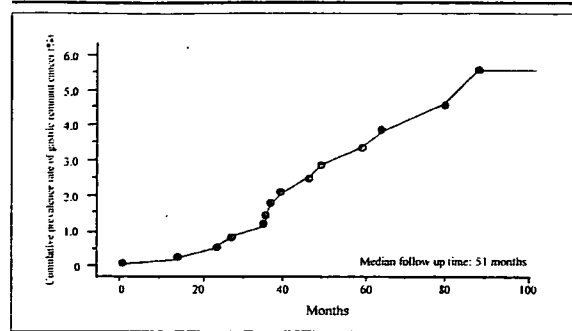


FIGURE 2 Kaplan-Meier estimates of the cumulative prevalence of gastric remnant cancer after partial gastrectomy. The cumulative 4-year prevalence was estimated as 2.4% and the 8-year prevalence rate as 5.4%.

TABLE 1 Clinicopathological Characteristics of the Initial Cancer

		DG (n=457)	PG (n=33)	p-value***
Sex	Male	297 (65)	26 (79)	NS
	Female	160 (35)	7 (21)	
Age (years)	Mean (SD)	61 (11)	64 (11)	NS
Depth	Mucosal	251 (55)	11 (33)	<0.05
	Submucosal	206 (45)	22 (67)	
LN metastasis	Negative	407 (89)	27 (82)	NS
	Positive	50 (11)	6 (18)	
LN dissection*	D0/1	76 (17)	13 (39)	<0.001
	D2	378 (83)	20 (61)	
Histology	Differentiated	253 (55)	25 (76)	<0.05
	Undifferentiated	196 (45)	8 (24)	
Location	Upper	14 (3)	33 (100)	<0.001
	Middle	258 (56)	0 (0)	
	Lower	183 (41)	0 (0)	
Follow-up time (months)**	Range	12-155	12-150	<0.01
	Median	55	31	

Values in parentheses are % unless indicated otherwise. *D0: No dissection or incomplete dissection of the first echelon of the nodes, D1: Dissection Of all the first echelon nodes, D2: Dissection of all the second echelon nodes.

The period from the first operation to the last surveillance endoscopic examination. *NS: Not significant.

47 (5.8%) patients who underwent PG (Figure 1). Among those patients, 457 patients (follow-up rate: 73%) and 33 patients (follow-up rate: 70%), respectively, underwent periodic endoscopic examinations at our hospital with a follow-up time of more than one year after gastrectomy. We found no significant difference in the follow-up rate between the two groups.

The clinicopathological characteristics of the initial gastric cancer of the followed up cases are shown in Table 1. There were significantly more patients who underwent gastrectomy with D2 lymph node dissection in the DG group than in the PG group ($p < 0.001$). It was proven on histological examination that the PG group included significantly more patients with cancer invasion to the submucosal layer ($p < 0.05$) and with the differentiated type of gastric cancer than the DG group ($p < 0.05$). The median follow-up time from the first gastrectomy to the last post-operative surveillance endoscopic examination was 55 months (range 12-155 months) in the DG group and

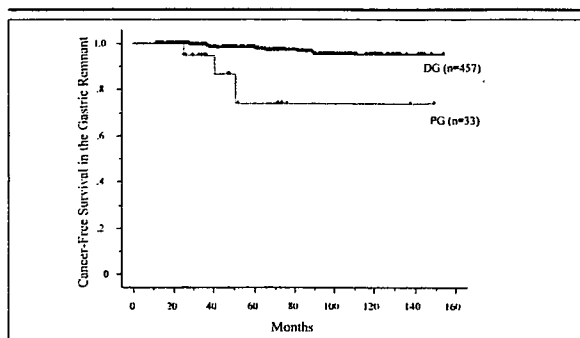


FIGURE 3 Cancer-free survival in the gastric remnant after distal gastrectomy (DG) vs. proximal gastrectomy (PG) for early gastric cancer by the Kaplan-Meier method. Four-year cancer-free survival rates in the gastric remnant were 86% after PG and 98% after DG by the log-rank test ($p < 0.001$).

31 months (range 12-150 months) in the PG group. There was a significant difference in the follow-up time between the two groups ($p < 0.01$).

Among the surveyed cases, 10 patients (2.2%) in the DG group and 3 patients (9.1%) in the PG group were diagnosed as having gastric remnant cancer and needed additional treatment. The incidence of gastric remnant cancer after partial gastrectomy (DG + PG) for early gastric cancer was 2.6%. Gastric remnant cancers were detected in all 13 patients within 8 years of the initial operation. **Figure 2** shows Kaplan-Meier

estimates of the cumulative prevalence rate of gastric remnant cancer after partial gastrectomy. The cumulative 4-year prevalence was estimated as 2.4% and the 8-year prevalence rate as 5.4%.

The clinicopathological characteristics of the initial cancer and the gastric remnant cancer in the patients who had the gastric remnant cancer are shown in **Table 2**. The median interval from the first gastrectomy to the detection of the gastric remnant cancer was 42 months (range 15-90 months) in the DG group and 41 months (range 25-51 months) in the PG group. There were two cases of gastric remnant cancer invading the muscularis propria after DG, while all gastric remnant cancers after PG showed invasion of the mucosal or submucosal layer. The treatments for the gastric remnant cancer after DG consisted of total gastrectomy in four cases and endoscopic mucosal resection in six cases (**Figure 1**). On the other hand, for gastric remnant cancer after PG, one case was treated by total gastrectomy and two cases were treated by endoscopic mucosal resection. The cancer-free 4-year survival rate in the gastric remnant after DG was 98%, whereas that after PG was 86%. There was a significant difference in the gastric remnant cancer-free survival between the two groups by the log-rank test ($p < 0.001$, **Figure 3**).

DISCUSSION

Our results show that the incidence of gastric remnant cancer was 2.2% after DG and 9.1% after PG, and the incidence after PG is significantly higher than after DG by the log-rank test. Previous studies had shown that the incidences of gastric remnant cancer after partial gastrectomy (DG + PG) for early gastric cancer was from 0.6 to 2.9% (11-13), that is almost the same as our result (2.6%). To our knowledge, this is the first report that shows the distal gastric remnant develops metachronous multiple gastric cancers more than the proximal gastric remnant after the partial gastrectomy for early gastric cancer. There is the same trend in incidence of metachronous multiple gastric cancers in the whole stomach. We have recently reported that the proportion of metachronous multiple gastric cancers in the upper, middle, and lower third of the stomach was about 17%, 33%, and 50%, respectively, during whole stomach endoscopic surveillance of 143 patients who had undergone endoscopic mucosal resection for primary early gastric cancer (8).

We think there are two possible explanations for the higher incidence of gastric remnant cancer after PG than after DG. One is the difference in the preserved mucosal area in the gastric remnant after PG and DG. From two-thirds to four-fifths of the distal stomach was resected in DG depending on the location of the gastric cancer. On the other hand, one-half of the proximal stomach was resected in PG. Therefore, the mucosal area in the gastric remnant should be larger after PG than after DG. The larger mucosal area may be associated with the higher incidence after PG. The other possible explanation is the difference in

TABLE 2 Clinicopathological Characteristics of the Initial Cancer and the Gastric Remnant Cancer in Patients who had Gastric Remnant Cancer

Initial gastric cancer		DG (n=10)	PG (n=3)	p-value**
Sex	Male	9 (90)	2 (67)	NS
	Female	1 (10)	1 (33)	
Age (years)	Mean (SD)	65 (6)	66 (11)	NS
Depth	Mucosal	2 (20)	0 (0)	NS
	Submucosal	8 (80)	3 (100)	
LN metastasis	Negative	8 (80)	3 (100)	NS
	Positive	2 (20)	0 (0)	
LN dissection	D0/1	3 (30)	1 (33)	NS
	D2	7 (70)	2 (67)	
Histology	Differentiated	7 (70)	1 (33)	NS
	Undifferentiated	3 (30)	2 (67)	
Location	Upper	0 (0)	3 (100)	<0.01
	Middle	5 (50)	0 (0)	
	Lower	5 (50)	0 (0)	
Gastric remnant cancer				
pT	pT1	8 (80)	3 (100)	NS
	pT2 or T3	2 (20)	0 (0)	
Histology	Differentiated	8 (80)	2 (67)	NS
	Undifferentiated	2 (20)	1 (33)	
Location	Upper	5 (50)	0 (0)	NS
	Middle	5 (50)	2 (67)	
	Lower	0 (0)	1 (33)	
Surveillance interval (months)*	Range	15-90	25-51	NS
	Median	42	41	

Values in parentheses are % unless indicated otherwise. *The period from the first operation to the detection of the gastric remnant cancer. **NS: Not significant.

the incidence of the primary gastric cancer in the upper, middle, and lower third of the stomach. It has been proved that the proportion of the incidence of gastric cancer in the upper, middle, and lower third of the stomach is about 20%, 40%, and 40%, respectively (2). Therefore, the potentially higher incidence of gastric cancer in the lower half-gastric remnant may be associated with the higher incidence of the gastric remnant cancer after PG.

There may be some criticism concerning two issues in this study when comparing the incidences between the two groups. One is the difference in follow up-time between the DG and PG group. The median follow-up time was 55 months in the DG group and 31 months in the PG group ($p < 0.01$). This is because PG became a standard operation for early upper third gastric cancer more recently than did DG. Although there was a significant difference between the two groups, we think there will be no change in our conclusion. Because, the longer the follow up-time, the more likely one is to detect gastric remnant cancer in the PG group. Consequently, the difference in the incidence between the PG group and the DG group will be bigger and more significant. The other issue is the difference in the number of patients enrolled in this study between the DG group (457 patients) and the PG group (33 patients). This big difference was probably caused by the lower incidence of primary gastric cancer in the upper third of the stomach and the restricted indication of PG (2,4). Although our study showed a significant difference in the gastric remnant cancer-free survival between the two groups by the log-rank test ($p < 0.001$), our conclusion may be a little unconvincing because of the relatively small number of patients and events in the PG group. More patients and a longer follow-up period may be needed in the PG group to make confident assertions.

Our result showed that all 13 metachronous multiple gastric cancers were detected within 8 years of the initial operation. Most of these cancers are thought to derive from *de novo* cancers, but some may represent lesions that were missed at the time of diagnosis of the primary early gastric cancer. The secondary metachronous gastric cancer is usually developed within 10 years after the primary surgery (13). The following are considered to be possible causes or reasons for the gastric remnant cancers after gastrectomy for gastric cancer, although they are still controversial. (1) It has been reported that not only duodenogastric reflux but denervation of the gastric mucosa, which accompany lymph node dissection, enhanced the gastric mucosal changes and promoted

carcinogenesis in the gastric remnant after gastrectomy for gastric cancer (15). (2) Microsatellite instability has been identified as a molecular marker for multiple colorectal and gastric cancers. Patients with microsatellite instability-positive gastric cancer had a significantly higher frequency of secondary gastric cancer than did patients with MSI-negative gastric cancer (16,17). (3) Duodenogastric reflux sustains *Helicobacter pylori* infection in the gastric remnant after gastrectomy for primary gastric cancer, and the infection is associated with remnant gastric neoplasms (18-22).

Pyroplasty as a drainage procedure after PG is said to be necessary in terms of the clinical symptoms, dietary intake, recovery of body weight, and gastric emptying (23). However it also causes duodenogastric reflux and reflux gastritis in the gastric remnant (23). Duodenogastric reflux is considered one of the risk factors for gastric remnant cancer after gastrectomy for gastric cancer as well as peptic ulcer (24,25). We used either the finger bougie method or conventional pyloroplasty to drain the gastric remnant for all cases of PG. It has been reported that the finger bougie method has a similar effect to conventional pyloroplasty in gastric emptying and duodenogastric reflux, while it is simpler and safer (26). We performed the finger bougie method for 25 cases and conventional pyloroplasty for 8 cases of PG in this study. After those operations, three cases with the finger bougie method and no cases with conventional pyloroplasty had gastric remnant cancer. We found no significant difference in the incidence between the two methods.

Because of the high incidence of gastric remnant cancer after PG, the reconstruction method should be considered to enable easy surveillance by endoscopic examination. We used 10 esophago-gastrostomies and 23 jejunal interpositions for the reconstruction after PG in this study. Recently, we have been successfully using a 12-cm short jejunal interposed segment for the reconstruction after PG, which acts as a substitute sphincter and is short enough to survey the gastric remnant by endoscopic examinations (27). We have had no difficulty in observing the gastric remnant with the jejunal interposition.

In conclusion, our study found that the incidence of gastric remnant cancer after PG is significantly higher than that after DG for early gastric cancer. Therefore, surveillance endoscopic examination of the gastric remnant is more important for patients who underwent PG than DG. We recommend surveillance endoscopic examinations at short intervals after PG to detect such lesions at an early stage.

REFERENCES

- 1 Salvon-Harman JC, Cady B, Nikulasson S, Khettry U, Stone MD, Lavin P: Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. *Arch Surg* 1994; 129:381-388; discussion 388-389.
- 2 Liu Y, Kaneko S, Sobue T: Trends in reported incidences of gastric cancer by tumour location, from 1975 to 1989 in Japan. *Int J Epidemiol* 2004; 33:808-815.
- 3 Mori M, Kitagawa S, Iida M, Sakurai T, Enjoji M, Sugimachi K, Ooiwa T: Early carcinoma of the gastric cardia. A clinicopathologic study of 21 cases. *Cancer* 1987; 59:1758-1766.
- 4 Katai H, Sano T, Fukagawa T, Shinohara H, Sasako M: Prospective study of proximal gastrectomy for early gastric cancer in the upper third of the stomach. *Br J Surg* 2003; 90:850-853.
- 5 Adachi Y, Inoue T, Hagino Y, Shiraishi N, Shimoda K,

- Kitano S:** Surgical results of proximal gastrectomy for early-stage gastric cancer: jejunal interposition and gastric tube reconstruction. *Gastric Cancer* 1999; 2:40-45.
- 6 **Shiraishi N, Adachi Y, Kitano S, Kakisako K, Inomata M, Yasuda K:** Clinical outcome of proximal versus total gastrectomy for proximal gastric cancer. *World J Surg* 2002; 26:1150-1154.
- 7 **Harrison LE, Karpeh MS, Brennan MF:** Total gastrectomy is not necessary for proximal gastric cancer. *Surgery* 1998; 123:127-130.
- 8 **Nasu J, Doi T, Endo H, Nishina T, Hirasaki S, Hyodo I:** Characteristics of metachronous multiple early gastric cancers after endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2005; 37:990-993.
- 9 **Moertel CG, Barga JA, Soule EH:** Multiple gastric cancers; review of the literature and study of 42 cases. *Gastroenterology* 1957; 32:1095-1103.
- 10 **Furukawa H, Iwanaga T, Hiratsuka M, Imaoka S, Ishikawa O, Kabuto T, Sasaki Y, Kameyama M:** Gastric remnant cancer as a metachronous multiple lesion. *Br J Surg* 1993; 80:54-56.
- 11 **Ikeda Y, Saku M, Kishihara F, Maehara Y:** Effective follow-up for recurrence or a second primary cancer in patients with early gastric cancer. *Br J Surg* 2005; 92:235-239.
- 12 **Onodera H, Tokunaga A, Yoshiyuki T, Kiyama T, Kato S, Matsukura N, Masuda G, Tajiri T:** Surgical outcome of 483 patients with early gastric cancer: prognosis, postoperative morbidity and mortality, and gastric remnant cancer. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:82-85.
- 13 **Hosokawa O, Kaizaki Y, Watanabe K, Hattori M, Douden K, Hayashi H, Maeda S:** Endoscopic surveillance for gastric remnant cancer after early cancer surgery. *Endoscopy* 2002; 34:469-473.
- 14 **Japanese Gastric Cancer A:** Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition. *Gastric Cancer* 1998; 1:10-24.
- 15 **Kaminishi M, Shimizu N, Shiomoyama S, Yamaguchi H, Ogawa T, Sakai S, Kuramoto S, Oohara T:** Etiology of gastric remnant cancer with special reference to the effects of denervation of the gastric mucosa. *Cancer* 1995; 75:1490-1496.
- 16 **Miyoshi E, Haruma K, Hiyama T, Tanaka S, Yoshihara M, Shimamoto F, Chayama K:** Microsatellite instability is a genetic marker for the development of multiple gastric cancers. *Int J Cancer* 2001; 95:350-353.
- 17 **Ohtani H, Yashiro M, Onoda N, Nishioka N, Kato Y, Yamamoto S, Fukushima S, Hirakawa-Ys Chung K:** Synchronous multiple primary gastrointestinal cancer exhibits frequent microsatellite instability. *Int J Cancer* 2000; 86:678-683.
- 18 **Matsukura N, Tajiri T, Kato S, Togashi A, Masuda G, Fujita I, Tokunaga A, Yamada N:** Helicobacter pylori eradication therapy for the remnant stomach after gastrectomy. *Gastric Cancer* 2003; 6:100-107.
- 19 **Nagahata Y, Kawakita N, Azumi Y, Numata N, Yano M, Saitoh Y:** Etiological involvement of Helicobacter pylori in "reflux" gastritis after gastrectomy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2130-2134.
- 20 **Onoda N, Maeda K, Sawada T, Wakasa K, Arakawa T, Chung KH:** Prevalence of Helicobacter pylori infection in gastric remnant after distal gastrectomy for primary gastric cancer. *Gastric Cancer* 2001; 4:87-92.
- 21 **Nakagawara H, Miwa K, Nakamura S, Hattori T:** Duodenogastric reflux sustains Helicobacter pylori infection in the gastric stump. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38:931-937.
- 22 **Uemura N, Mukai T, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, Taniyama K, Sasaki N, Haruma K, Sumii K, Kajiyama G:** Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6:639-642.
- 23 **Nakane Y, Michiura T, Inoue K, Sato M, Nakai K, Ioka M, Yamamichi K:** Role of pyloroplasty after proximal gastrectomy for cancer. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:1867-1871.
- 24 **Kaminishi M, Shimizu N, Yamaguchi H, Hashimoto M, Sakai S, Oohara T:** Different carcinogenesis in the gastric remnant after gastrectomy for gastric cancer. *Cancer* 1996; 77:1646-1653.
- 25 **Domellof L:** Gastric carcinoma promoted by alkaline reflux gastritis - with special reference to bile and other surfactants as promoters of postoperative gastric cancer. *Med Hypotheses* 1979; 5:463-476.
- 26 **Yamashita Y, Hirai T, Mukaida H, Yoshimoto A, Kuwahara M, Inoue H, Toge T:** Finger bougie method compared with pyloroplasty in the gastric replacement of the esophagus. *Surg Today* 1999; 29:107-110.
- 27 **Merendino KA, Dillard DH:** The concept of sphincter substitution by an interposed jejunal segment for anatomic and physiologic abnormalities at the esophagogastric junction; with special reference to reflux esophagitis, cardiospasm and esophageal varices. *Ann Surg* 1955; 142:486-506.

特集「第10回北里腫瘍フォーラム」

大腸癌に対する腹腔鏡手術

小澤 平太, 國場 幸均, 旗手 和彦, 熊本 浩志, 佐藤 武郎,
小野里 航, 中村 隆俊, 井原 厚, 渡邊 昌彦

北里大学医学部外科学

特集「第10回北里腫瘍フォーラム」

大腸癌に対する腹腔鏡手術

小澤 平太, 國場 幸均, 旗手 和彦, 熊本 浩志, 佐藤 武郎,
小野里 航, 中村 隆俊, 井原 厚, 渡邊 昌彦

北里大学医学部外科学

はじめに

大腸癌に対する腹腔鏡手術は近年急速に普及しつつある。腹腔鏡下大腸切除術 (laparoscopic-assisted colectomy, LAC) は, 1991年に端を発し¹⁾, 本邦では1992年に初めて導入された。大腸は血管系が単純で内視鏡下での処理が容易であり, 弾力性に富んでいるため剥離授動を行えば, 小切開創から体外へ挙上することが可能である。したがって, 大腸は腹腔内の他臓器にくらべ内視鏡手術に適しているとされ, とくに早期大腸癌に対しては標準化治療としてのコンセンサスを得つつある²⁾。当教室では, 1993年から2005年11月までに, 大腸癌581例に対するLACを施行した。以下, 本法の特徴と教室での治療成績, 今後の課題等について述べる。

本邦における大腸癌に対する腹腔鏡下手術

日本内視鏡外科学会 (JSES) がおこなった第7回アンケート調査によると³⁾, 2003年末までのわが国における小腸・大腸疾患に対する腹腔鏡下腸切除術総数は27,093件で, そのうち良性疾患9,919件, 悪性疾患17,174件であった。悪性疾患のうちもっとも多いのが早期大腸癌で10,051例, 次いで進行大腸癌6,946例, カルチノイド64例, 肉腫29例, その他84例であった。早期癌と進行癌の割合は, 1993年では早期癌が悪性疾患全体の90.3%を占めていたのに対し, 進行癌はわずか8.9%であった。その後徐々に進行癌の割合が増加し, 1998年では早期癌70.3%に対し, 進行癌28.2%となり, 2003年には両者が逆転し, 早期癌49.2%に対し, 進行癌50.0%までになった。それにともなってリンパ節郭清もD3郭清の割合が増加しており, 1998年にはD3郭清18.8%であったのに対し, 2003年では37.2%まで増加した。施設別にみても進行癌に対してD3郭清を施行して

いる施設が62%にまで達していることから, 本法が広く普及してきたことを示唆している。その反面, 進行癌であってもD2郭清にとどめている施設が38%にのほることから, 進行癌に対する標準化手術としてはまだ確立されていないといえる。

治療成績

教室では1993年11月から2005年11月までに大腸癌581例に対するLACを施行した。男性358例, 女性223例で, 平均年齢63.6 ± 0.4歳であった。うちわけは, 回盲部切除・結腸右半切除202例, 結腸部分切除31例, 結腸左半切除39例, S状結腸切除124例, 結腸全摘3例, 直腸前方切除・腹会陰式直腸切断術 (Miles手術) 182例であった。

教室におけるLACの適応と除外基準を表1に示す。現時点では, 早期大腸癌がよい適応である。2 cm未満

表1. 教室における腹腔鏡下大腸切除術 (LAC) の適応と除外基準

適応
①内視鏡的切除後
・高-中分化腺癌以外
・断端陽性
・sm-massive浸潤または脈管侵襲陽性
②盲腸～直腸S状部: SEまで
③直腸 (Ra-Rb): MPまで
除外基準
①全身麻酔不能
②直接他臓器浸潤 (SI)
③3群リンパ節転移 (N3)
④減圧不能イレウス
⑤骨盤内を占拠する巨大腫瘍

Received 29 March 2007, accepted 2 April 2007

連絡先: 小澤平太 (北里大学医学部外科学)

〒228-8555 神奈川県相模原市北里1-15-1

E-mail: ojawah@kitasato-u.ac.jp

の粘膜内癌あるいはsm-slight浸潤癌では、リンパ節転移はなく、内視鏡的に一括切除が可能である。しかし、早期大腸癌のうち、sm-massive浸潤癌では、10%前後にリンパ節転移を認めるため⁵⁾、リンパ節郭清を含めた大腸切除が必要であり、LACのよい適応となる。また、内視鏡的切除後の病理検索で、切除断端陽性や脈管侵襲陽性、sm-massive浸潤と診断された場合、あるいは粘膜内癌であっても組織型が低分化腺癌、未分化癌、粘液癌、印環細胞癌であった場合にはリンパ節郭清を要することからLACはよい適応となる⁶⁾。教室では、1993年より早期右側結腸癌に対してLACを導入し、1995年から早期S状結腸癌に対しても施行するようになった。その後、1997年から進行結腸癌に対するリンパ節D3郭清まで適応を拡大し、翌1998年には早期直腸癌に対する腹腔鏡下直腸前方切除を施行、2000年には腹腔鏡下腹会陰式直腸切断術まで施行するようになった。現在、教室におけるLACの適応は、盲腸～直腸S状部では深達度SE(漿膜表面)まで、直腸(Ra-Rb)ではMP(固有筋層)までとしている。下部直腸の進行癌の場合、鉗子が癌部に接触し癌を腹腔内に散布する危険性があること、7%～20%程度に側方リンパ節転移(+)となるものがあるため側方リンパ節郭清を要することなどから⁸⁾、現時点では適応から除外している。また、①全身麻酔不能、②直接他臓器浸潤(SI)、③3群リンパ節転移(N3)、④減圧不能イレウス、⑤骨盤内を占拠する巨大腫瘍、を除外基準とし、これらのうち1項目でも満たす場合には開腹手術を選択している。

短期手術成績は、手術時間(中央値)200分、出血量(中央値)30 ml、術後在院日数(中央値)結腸8日、直腸10日であった。術中副損傷は、出血6例(1.0%)、小腸損傷2例(0.3%)、尿管損傷1例(0.1%)であった。開腹手術に移行したのは11例(1.9%)で、そのうちわけは癒着による剥離困難4例、他臓器直接浸潤2例、視野確保困難2例、出血2例、吻合器トラブル1例であった。また、術後合併症を77例(13.2%)に認めた。腸閉塞25例(4.3%)、創感染21例(3.6%)、縫合不全13例(2.2%)、出血8例(1.3%)、排尿障害3例(0.6%)、リンパ漏3例(0.6%)、その他骨盤内膿瘍、腹腔内血腫、皮下気腫、ポートサイトヘルニアをそれぞれ1例(0.2%)ずつ認めた。長期手術成績では、肝再発21例(3.6%)、肺再発4例(0.6%)、腹膜再発3例(0.5%)、局所再発3例(0.5%)、リンパ節再発1例(0.1%)であった。

腹腔鏡手術の特徴と問題点

本法の最大の利点は、その低侵襲性にある。開腹大腸手術の平均的な術創が20 cm程であるのに対し、腹腔鏡手術では2.5～8 cm程度である(図1)。小さな術創はその整容性のみならず、術後の疼痛を軽減し、早期離床を可能とする。その結果、腸管蠕動も術後早期から

みられ、早期経口摂取も可能となる。また、術後創感染や腸閉塞などの合併症発生率も少ないため、ひいては早期退院・早期社会復帰が可能となる。われわれが現在用いているクリニカルパスでは、術後1日目に歩行と飲水を開始し、2日目より流動物の摂取を開始、術後7日目に退院と設定している。

また、内視鏡のもつ拡大視効果は、精緻なリンパ節郭清を可能とした(図2)。また剥離すべき適切な層にこだわることで、術中の出血を極力避けることができるようになった。とくに骨盤内での直腸の剥離は、これまでの開腹手術では視認できなかったような術野を展開でき、無血自律神経温存手術が可能となった。

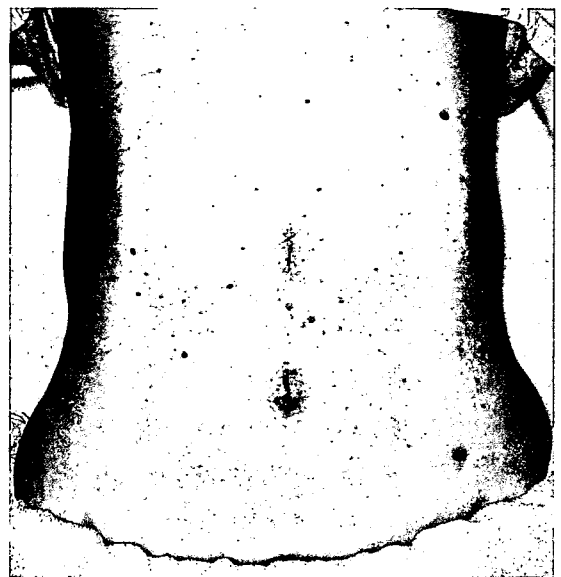


図1. 腹腔鏡下回盲部切除術後の創部

右側結腸の手術では4～8 cm、左側結腸・直腸の手術では2.5～5 cmの小切開創から大腸を摘出する。



図2. 下腸間膜動脈根部での結紮・切離

拡大視効果により精緻なリンパ節郭清が可能である。

その一方で、腹腔鏡手術特有の問題点もある。まず手技的な面からいうと、テレビモニターに映し出される術野は二次元画像であるため、術者にとって深部感覚を得にくいという点である。くわえて、触感には常に器械を通して得られるため、その感覚が乏しく、血管やリンパ節の同定は視覚に頼らざるを得ない。とくに縫合・止血操作は困難で難易度が高いため、止血に難渋すると開腹手術への移行を余儀なくされる。また、助手は術者と反対側に立ち、別のモニターを見ながらの介助となるため、左右逆の動きとなる「ミラーイメージ」での手技になることや、細部の観察が可能になった反面術野が狭くなるため全体像を把握しにくいという点などから、他臓器損傷などの副損傷も危惧され、術者のみならずチーム全体での技術の習熟が要求される。また、直腸癌においては、骨盤腔内という狭い空間で良好な視野を展開するために、さらに高度な技術と器具が必要となる。とくに、腫瘍肛門側腸管を切離する際の自動縫合器の選択と使用法は、術後縫合不全を回避するための最重要ポイントである。しかし、現時点での縫合不全は5~10%程度に認められ、手技の向上にくわえ、より安全で使いやすい器具の改良・開発も急務である⁹⁾。

次いで、癌治療の観点から述べると、第1に視診・触診による腹腔内の十分な検索が困難なため、術中診断が不正確になる恐れがあるという点があげられる。つまり、術野から離れた部位にあるリンパ節の腫脹や腹腔内他臓器転移、腹膜播種を見逃す可能性があるということである。第2に、炭酸ガスが与える癌細胞の生物学的悪性度への影響も懸念される。しかし炭酸ガスが癌細胞の接着を促進し、その結果肝転移が促進されたという報告はあるが¹⁰⁾、これまでの臨床例での検討において、実験結果を支持するような報告はない。第3に、リンパ節郭清度の低下が危惧された。たしかに主幹動脈の根部を露出し、結紮・切離を要するD3郭清では、高度な技術が要求されるため、進行癌であってもD2郭清にとどめている施設も見受けられる。しかし、この問題は技術の向上によって十分に打開できる問題である。また開腹手術と比較して、郭清したリンパ節の個数には差はないといわれており^{11,12)}、憂慮すべき問題ではない。第4に、腹腔鏡手術後の再発としてポート部再発 (port site recurrence, PSR) が最も問題視されてきた^{13,14)}。しかし、このような創部再発の発生率は開腹手術とほぼ同じであることから¹⁵⁻¹⁷⁾、腹腔鏡手術特有のものではないと考えられるが、海外でのPSRの報告を受け、現在、stage II/IIIに対する開腹手術と腹腔鏡手術の長期成績を比較した国内でのRCTが進行中である。したがって、進行結腸癌に対するLACの適応の可否についてはまだ結論がでていないのが現状である。

おわりに

教室でLACが導入されてから13年が経過した。この間に、適応の拡大、手法のマイナーチェンジを繰り返しながら手技の向上をめざし、現在の手法にはほぼ定着した。とはいうものの、縫合不全や術後再発の問題など、解決すべき問題も残っている。また、進行結腸癌に対する適応の可否について今後のRCTの結果に注目したい。

文 献

- 1) Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1: 144-50.
- 2) Fowler DL, White SA. Laparoscopy-assisted sigmoid resection. *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1: 183-8.
- 3) 渡邊昌彦: 患者に優しい手術: 大腸癌に対する内視鏡外科の進歩. 北里医学 2005; 35: 94-8.
- 4) 日本内視鏡外科学会編: 内視鏡外科手術に関するアンケート調査—第7回集計結果報告—. 日鏡外会誌 2004; 9: 471-505
- 5) Tanaka S, Haruma K, Oka S, et al. Clinicopathologic features and endoscopic treatment of superficially spreading colorectal neoplasms larger than 20 mm. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 62-6.
- 6) 小澤平太, 國場幸均, 旗手和彦ほか: 大腸側方発育型腫瘍に対する低侵襲手術の適応と有用性. 日鏡外会誌 2006; 11: 435-40.
- 7) 小澤平太, 國場幸均, 旗手和彦ほか: いわゆる側方発育型大腸腫瘍の治療. 胃と腸 2005; 40: 1812-8.
- 8) 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン2005年版, 18-21.
- 9) Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, et al. Prospective evaluation of laparoscopic surgery for rectosigmoidal and rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1648-54.
- 10) Gutt CN, Kim ZG, Schemmer P, et al. The impact of carbon dioxide and helium insufflation on experimental liver metastases, macrophages, and cell adhesion molecules. *Surg Endosc* 2003; 17: 1628-31.
- 11) Ota DM. What's new in general surgery: surgical oncology. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 926-32.
- 12) Scheidbach H, Schneider C, Hugel O, et al. Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group. Oncological quality and preliminary long-term results in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 2003; 17: 903-10.
- 13) Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 583-96.
- 14) Dorudi S, Steele RJ, McArdle CS. Surgery for colorectal cancer. *Br Med Bull* 2002; 64: 101-18.
- 15) Welch JP, Donaldson GA. The clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. *Ann Surg* 1979; 189: 496-502.
- 16) Hughes ES, McDermott FT, Polglase AL, et al. Tumor recurrence in the abdominal wall scar tissue after large-bowel cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 571-2.
- 17) Reilly WT, Nelson H, Schroeder G, et al. Wound recurrence following conventional treatment of colorectal cancer. A rare but perhaps underestimated problem. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 200-7.

■ 特集 ■ 直腸癌に対する腹腔鏡手術の問題点

直腸癌に対する腹腔鏡手術における縫合不全の危険因子 —縫合器, 吻合器とその操作を中心に—

山岸 茂 藤井正一 樺山将士 永野靖彦
大田貢由 市川靖史 國崎主税 池 秀之
大木繁男 嶋田 紘

癌の臨床 第53巻 第2号 (2007)

Jpn J Cancer Clin Vol 53 No 2 2007

篠原出版新社

特集

直腸癌に対する腹腔鏡手術の問題点

直腸癌に対する腹腔鏡手術における縫合不全の危険因子
—縫合器, 吻合器とその操作を中心に—

山岸 茂*¹ 藤井正一*¹ 縦山将士*¹ 永野靖彦*¹
 大田貢由*² 市川靖史*² 國崎主税*¹ 池 秀之*¹
 大木繁男*² 嶋田 紘*²

Risk Factors For Anastomotic Leakage After Laparoscopically Assisted Anterior Resection in Patients with Rectal Cancer: Yamagishi S*¹, Fujii S*¹, Momiyama M*¹, Nagano Y*¹, Ota M*², Ichikawa Y*², Kunisaki C*¹, Ike H*¹, Ohki S*² and Shimada H*² (*¹Yokohama City University Medical Center, Gastroenterological Center, *²Department of Gastroenterological Surgery, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan)

Background: Anastomotic leakage is the most severe complication following rectal resection. The aim of this study was to evaluate risk factors of clinical anastomotic leakage after laparoscopically assisted anterior resection for rectal cancers.

Methods: A total of 65 consecutive operations involving anastomosis of the rectum performed from 1997 to 2006 were reviewed. The associations between clinical anastomotic leakage and 12 patient-, tumor-, surgical-, and device-related variables were studied by univariate and multivariate analysis. Result: The anastomotic leakage was seen in 12.3% (8 of 65). Univariate analysis showed that men ($p=0.046$) and a new dividing device ($p=0.046$) were significant factors of anastomotic leakage. The new dividing device remained significant after multivariate analysis (OR 7.00, p -value=0.036). In the former period, the new dividing device was the risk factor of anastomotic leakage, but not in the latter period. This study also revealed that multi-stapling was not a risk factor for anastomotic leakage.

Conclusion: In the laparoscopic surgery, because there are many types and use frequencies of the device, it is important to be well informed of the characteristic and safe directions, and to use an accustomed device.

Key words: Anastomotic leakage, Laparoscopically assisted surgery, Rectal cancer

Jpn J Cancer Clin 53(2): 131~136, 2007

はじめに

大腸癌に対する腹腔鏡下手術は, 1991年 Jacobsの報告¹⁾以来, 低侵襲性や整容性から急速に普及し, わが国では1992年から導入された。当初は早期がんが適応とされてきたが, 進行がん

にも適応が拡大され, 現在では側方郭清が不必要な下部直腸癌にも適応とされている。直腸癌に対する腹腔鏡下手術の利点は, 骨盤という限られた閉鎖腔の中でも, 術者, 助手全員が拡大視効果により解剖の把握が可能となることにより, 安全に剥離, 授動が行えることである²⁾。しかし, 肥満者や狭骨盤症例, 8 cmを越える巨大腫瘍などでは操作性が制限される。このような症例は直腸の剥離操作は可能であるが, 直腸切離前の肛門側腸管の洗浄および切離器械については, 簡便で確実な腹腔鏡用器械が少なく, 開腹術と比較して操作

*1 横浜市立大学附属市民総合医療センター消化器病センター

*2 横浜市立大学大学院医学研究科消化器病態外科学

が困難である。本稿では直腸癌の腹腔鏡下手術における再建操作、器具の選択の観点から、縫合不全の危険因子について検討したので報告する。

1. 適 応

教室では1993年より早期癌に対する腹腔鏡下手術を導入し、2000年よりN(-), MP, 2002年よりSE, 2003年よりN1と局所再発や遠隔転移を加味して段階的に適応拡大してきた。現在の直腸癌に対する適応は、腫瘍径8cm以下、直腸RSは進達度SE, N1とし、直腸Ra, Rbにおいては側方郭清の適応がないRaのMP, RbのSMまでとしている。狭窄が高度で術前に病変口側の情報が得られないもの、気腹が不可能な症例も適応外としている。

2. 対 象

1997年4月から2006年8月までに教室で施行した直腸RSを含む直腸癌の腹腔鏡手術症例65例を対象として、縫合不全の危険因子を検討した。

3. 手術方法

1) ポートの配置と小切開部：5ポートで、カメラポートは臍直下（開腹用腸管切離器械の使用時は臍直上に設定）、術者は右側腹部上下のポート、助手は左側腹部上下のポートを使用する。
2) 中枢側リンパ節郭清と血管処理：D3郭清を基本とし、早期癌では下腸間膜動脈（IMA）温存のD3、進行癌ではIMA根部で処理している。自律神経は全温存。
3) 後腹膜剥離：内側アプローチにて後腹膜下筋膜上層を剥離し、左尿管、左精巣/卵巣動静脈を温存する。
4) 左側結腸授動：SD Junction付近から外側剥離し、内側からの剥離面と連続させる。
5) 直腸授動：自律神経を温存しながら、直腸固有筋膜を破らないように剥離を骨盤底に進める。肛門側予定切離線で直腸固有筋膜を切離し直腸の外膜を露出する。
6) 腸管洗浄：腸管切離直前の腸管洗浄のための

クランプ器械は、切離線が高位の症例や骨盤が広く操作性の良好な症例にはendovascular clipを使用する。低位や狭骨盤、肥満など操作性の不良な症例は、腸管クランプ前に下腹部正中に約5cmの小切開をおき、J字型腸管クランプ鉗子を腹腔内に挿入して気密を保ち、再気腹後に通常の開腹での方法と同様に病変の肛門側をクランプし、腸管洗浄する。
7) 直腸切離：腸管クランプ鉗子としてendovascular clipを使用した場合は鏡視下用器械で切離し、J字型腸管クランプ鉗子の場合は開腹用器械で切離する。
8) 開腹操作：臍直下創部を延長して小切開創とし、直腸を体外へ誘導し口側腸管を切離して標本を摘出する。下腹部正中に小切開創がある場合は、同部から直腸を誘導する。
9) 再建：再気腹後に腹腔内にてdouble stapling法で吻合する。

4. 検討項目

検討1：術後縫合不全を合併した症例としなかった症例に群別し、その危険因子について単変量解析、多変量解析を用いて解析した。

検討2：開腹手術用の直腸切離器械（彎曲型一括切離縫合器）の使用経験から、症例を前期と後期に分けて解析した。

検討3：直腸切離時に同一の鏡視下用線状縫合器を使用した症例46例を対象に、複数回切離が縫合不全の危険因子となるか検討した。

共変量項目は以下とした。患者因子：性別、年齢、糖尿病の有無、栄養状態（PNI）、占拠部位。手術因子：術者、IMA根部切離の有無、手術時間、出血量、肛門縁から吻合までの距離。器械因子：腸管切離器械、Circular staplerの種類。

5. 解 析

単変量解析はStudent's t-testとFisherの直接確立法を用いて解析した。多変量解析は、単変量解析でp-value<0.8の項目を共変量項目とし、ロジスティック回帰分析を用いて統計学的有意差検定を施行した。検定はp-value<0.05を有意とした。単変量解析はStatview J-5.0を用い、多

表1 Patient characteristics

	No. cases (n=65)
Gender	
Male : Female	44 : 21
Age	64.1±9.3
Location	
RS/Ra/Rb	38/17/10
Disease	
Carcinoma	59
Carcinoid	6
Stage	
0	6
I	40
II	5
IIIa	9
IIIb	4
Anastomotic leakage	
with/without	8(12.3%)/57

変量解析は Dr. SPSS-II を用いた。

6. 結果

腹腔鏡手術を施行した65例の占拠部位はRSが38例, Raが17例, Rbが10例で, 縫合不全合併率は12.3% (8/65)であった(表1)。縫合不全症例のうち再手術にて人工肛門を造設した症例は4例(50%)であった。

検討1: 縫合不全群(n=8)と, 非縫合不全群(n=57)の単変量解析による比較では, 縫合不全は男性に多く(p=0.046), 直腸切離器械の検討では開腹用彎曲型一括切離縫合器:Cに縫合不全が多く合併した(p=0.046)(表2)。縫合不全に対する多変量解析で独立した危険因子として選出されたのは, 開腹用直腸切離器械の彎曲型一括切離縫合器:Cであった(Odds ratio 7.00, p-value=0.036)(表3)。

検討2: 開腹用彎曲型一括切離縫合器について詳細に検討すると, 使用開始の最初の4例中3例に連続的に縫合不全を認めた(ただし3例とも保存的に治癒)。問題点を検討すると, 切離, 縫合の際に腸管の緊張を解除せずにファイヤーしていたので, ファイヤーの際にはTension Freeで行うこととした。この操作を徹底し, その後の

表2 Results of univariate analysis of possible risk factors for anastomotic leakage

	Cases with leakage (n=8)	Cases without leakage (n=57)	p value
Gender			
Male : Female	8 : 0	36 : 21	0.046
Age (≥60)	6	39	>0.999
DM	1	5	0.561
PNI (<45)	0	6	>0.999
Location			
RS/Ra/Rb	4/2/2	34/15/8	0.717
Surgeon			
A/B/C/D	6/2/0/0	38/8/5/6	0.539
IMA divided	7	40	0.427
Operation time (≥240 min)	6	40	>0.999
Blood loss (≥200 ml)	2	13	>0.999
Dividing device			
A/B/C	4/1/3	42/6/9	0.046
Circular stapler			
A/B	7/1	50/7	>0.999
Distance from AV (<70 mm)	5	20	0.243

DM, diabetes mellitus; PNI, Prognostic Nutritional Index; IMA, inferior mesenteric artery; AV, anal verge.

表3 Odds ratio for statistically significant variables after multivariate analysis

Variable	Odds ratio (95% CI*)	p-Value
Dividing Device		0.113
B/A	14.0 (0.69~283.78)	0.086
C/A	7.00(1.14~42.97)	0.036

A: 視下用線状縫合器, B: A, C以外の縫合器, C: 開腹用彎曲型一括切離縫合器, 95% CI*: 95% Confidence interval

5例には縫合不全を認めなかった(表4)。そこで, 開腹用彎曲型一括切離縫合器で直腸切離した症例のうち縫合不全を合併した3例が含まれる前期症例44例と, それ以降の後期症例21例に期間を分け, 縫合不全群と非縫合不全群を比較検討した。前期症例での検討では, 単変量, 多変量解析ともに直腸切離器械で開腹用彎曲型一括切離縫合器が独立した縫合不全危険因子として選択さ

表4 Complication in Curved cutter cases

Gender	AGE	Location	Preope Complication	Anastomotic leakage	Anasto Site from AV (cm)	Time	Blood Loss
M	65	RS	Obesity (BMI 31)	—	70	220	20
M	58	RS	Obesity (BMI 31)	Major Leak	70	266	50
M	67	Rb	DM	Minor Leak	40	273	300
M	73	RS	Obesity (BMI 28)	Minor Leak	80	225	40
M	76	RS	Gastric ulcer	—	100	220	5
M	62	RS		—	90	240	15
M	55	RS		—	160	237	5
M	59	RS	DM	—	140	246	50
F	82	Rb		—	25	243	150

DM, diabetes mellitus; AV, anal verge.

れた(Odds ratio 40.5, p value=0.007). しかし、後期症例の検討では、直腸切離器械は選択されず、独立した危険因子は選出できなかった。

検討3: 同一の鏡視下用線状縫合器(関節機構あり)を使用した症例の検討では、術後縫合不全合併は4例(8.7%)に認め、直腸切離の際の器械使用回数が3回以上の症例は3例(75%)だった。一方、縫合不全を合併しなかった症例のうち3回以上使用したのは13例(31%)で、複数回使用した症例に術後縫合不全を合併していたが、統計学的には有意差は認めなかった(p=0.114)。

7. 考 察

開腹直腸癌手術の術後縫合不全の合併率は7.3~12%と報告され^{3~8)}、腹腔鏡下手術での合併率は6.4~20.0%と報告されている^{9~15)}。また、腹腔鏡下手術と開腹手術に関するRCTの報告では、術後縫合不全を含む合併症発生率に差はなかったと報告されている^{16~19)}。今回の検討では術後縫合不全合併率は12.3%であったが、後期症例21例を対象とすると合併率は9.5%だった。縫合不全症例のうち、人工肛門造設術を施行した症例は4例(50%)であった。手術関連死亡症例はなかった。

直腸癌の開腹手術における術後縫合不全の危険因子は、①下部直腸癌症例(吻合部が肛門縁から5cm以下)、②男性、③術前放射線療法の既往、

④術中に合併症を有する症例、などが報告されている^{3~7)}。今回の検討では、開腹用直腸切離器械の彎曲型一括切離縫合器が術後縫合不全の独立した危険因子として選択されたが、最初の連続した3例に合併しており、未熟な操作が原因の1つと考えられた。患者因子としては、3例中2例は肥満を有する男性で、1例は糖尿病を合併していた(表4)。合併症の経験から、以下の点を改善した。周囲臓器の巻き込みを意識して直腸に緊張をかけた状態で中間ロックするが、縫合、切離する際にもこの緊張を解除することなくファイヤーしていたので、ファイヤーの際にはTension Freeで行うこととした。これにより後期症例で開腹用彎曲型一括切離縫合器を使用した5例には縫合不全を認めず、改善点の効果と器械操作の手技が安定したためと思われた。また、開腹用彎曲型一括切離縫合器は確実に1回で切離、縫合できるという利点はあるが、本体が大きく視野が不良となり、とくに肛門側前壁の臓器(精嚢腺、陰後壁)などの挟み込みが懸念される。開腹用器械であるTL-30TM, TA-45TMなどの彎曲型一括切離縫合器より小さい器械もあるが、縫合、切離が同時でないため、口側腸管の確実なクランプが問題点として残る。一方、腹腔鏡用器械では縫合長の長いものは切離部へのアプローチが困難であり、複数回使用になる危険性が高まるが、器械本体は小さいので視野の観点からは良好であると思われる(表5)。教室では直腸切離器械の選択については、直腸切離部位が高位であればendovascular

表5 直腸切離器械の特徴

直腸クランプ	Endovascular clip	φ 12 mm Surgical Port から挿入可能	腸管把持力が弱い 角度の調節等の操作性に難あり 斜めにかかると腸管全てをクランプ できないことがある
直腸切離	鏡視下用	J字型クランプ鉗子	把持力が強く腸管の展開 が可能 器械挿入時に下腹部に小切開をおき 気密保持に工夫が必要
		ENDO GIA UNIVERSAL™ ENDO CUTTER™ ECHERON™	φ 12 mm Surgical Port から挿入可能開腹用器械 より本体が小さいので鏡 視下での操作が容易
	開腹用	Curved Cutter™	一括切離縫合が可能 器械挿入時に下腹部に小切開をおき 気密保持に工夫が必要 器械本体が大きく操作制限あり
		TL-30™ TA-45™ ACCESS 55™	一括縫合が可能 器械挿入時に下腹部に小切開をおき 気密保持に工夫が必要 器械本体は Curved Cutter より小さい が切離、縫合が同時でない

clip でクランプして鏡視下用線状縫合器（関節機構あり）で切離している。低位の場合は体型、腫瘍進行度を加味してクランプ鉗子と直腸切離器械を選択している（図1）。

鏡視下用線状縫合器により複数回で直腸切離された症例に縫合不全が合併したという報告があり²⁰⁾、危険因子とされる。本稿では同一器械（鏡視下用線状縫合器：関節機構あり）を使用した症例を対象とし、直腸切離の際の器械使用回数が縫合不全の危険因子となるか検討した。術後縫合不全は3回以上の multi stapling 症例が75%と多く（縫合不全合併4例中3例）、合併しなかった症例では31%で2倍以上の差を認めるが、統計学的には有意差は認めなかった(p=0.114)。複数回使用になることの問題点は、切離方向がずれて直線状の切離ラインが形成できない点であり、たとえ3回以上であっても一直線であれば縫合不全の危険因子とはならないと思われる。

術後縫合不全の危険因子とされる男性⁴⁻⁷⁾については、今回の検討では単変量解析で有意差を認めたが、多変量解析では選択されなかった。しかし、縫合不全症例は全例男性であり、やはり危険因子と思われる。理由については解剖学的に女性より狭骨盤であること⁴⁾、最近ではホルモンの違いで腸管の微小血管循環が影響されているとの報

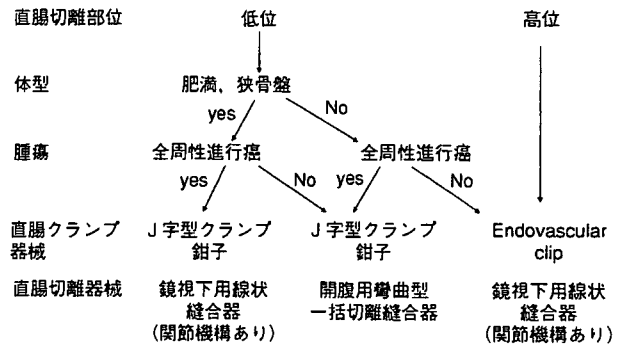


図1 教室における直腸切離器械の選択

告もある²¹⁾。開腹手術と同様に、腹腔鏡下手術でもやはり狭骨盤は難易度が高く、とくに直腸切離器械の選択に注意が必要である。

術後縫合不全は重篤な合併症の1つであり、症状によっては緊急で一時的人工肛門造設術を施行しなければならない。合併症の発生を予防するためには、確実な解剖の把握が重要で、手術中の注意点は、口側腸管の血流の確認、肛門側腸管の十分な剥離と切離部位の設定、吻合部に緊張がかからない左側結腸の授動などが重要である。そのうえで、腹腔鏡下手術においては器械の種類や利用頻度が高いので、その特性や安全な使用法を熟知し、慣れた器械を使用することが重要であり、新規導入する器械については、操作が安定するま

では、より慎重に取り扱うべきと考える。

結 語

今回、腹腔鏡下手術における術後縫合不全の危険因子を検討したが、腹腔鏡下手術特有の縫合不全危険因子はなかった。手術器械を新規導入し、操作が安定するまでに吻合部合併症が起こっており、より慎重な使用が望まれる。自動縫合器にはそれぞれに長所・短所があり、安全な手術のためにはどの器械にも十分に慣れておくことと、症例に応じて使い分けを見極めることが重要であると思われた。

文 献

- 1) Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS: Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1(3): 144-150, 1991
- 2) 奥田準二, 山本哲久, 田中慶太郎・他: 進行直腸癌に対する腹腔鏡下低位前方切除術. *臨床外科* 59: 1535-1544, 2004
- 3) Schmidt O, Merkel S, Hohenberger W, et al: Anastomotic leakage after low rectal stapler anastomosis: significance of intraoperative anastomotic testing. *Eur J Surg Oncol* 29(3): 239-243, 2003
- 4) Law WI, Chu KW, Ho JW, et al: Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am J Surg* 179(2): 92-96, 2000
- 5) Matthiessen P, Hallbook O, Andersson M, et al: Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 6: 462-469, 2004
- 6) Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, et al: Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg* 76(7): 579-585, 2006
- 7) Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, et al: Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 85(3): 355-358, 1998
- 8) Kanellos I, Vasiliadis K, Angelopoulos S, et al: Anastomotic leakage following anterior resection for rectal cancer. *Tech Coloproctol* 8 Suppl: s79-81, 2004
- 9) Kim SH, Park IJ, Joh YG, et al: Laparoscopic resection for rectal cancer: a prospective analysis of thirty-month follow-up outcomes in 312 patients. *Surg Endosc* 20(8): 1197-1202, 2006
- 10) Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, et al: Prospective evaluation of laparoscopic surgery for rectosigmoidal and rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 45(12): 1648-1654, 2002
- 11) Breukink SO, Pierie JP, Grond AJ, et al: Laparoscopic versus open total mesorectal excision: a case-control study. *Int J Colorectal Dis* 20(5): 428-433, 2005
- 12) Barlehner E, Benhidjeb T, Anders S, et al: Laparoscopic resection for rectal cancer: outcomes in 194 patients and review of the literature. *Surg Endosc* 19(6): 757-766, 2005
- 13) F. Kockerling, J. Rose, C. Schneider, et al: Laparoscopic colorectal anastomosis: risk of postoperative leakage. *Surg Endosc* 13: 639-644, 1999
- 14) Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al: Postoperative complications of laparoscopic-assisted colectomy. *Surg Endosc* 11: 119-122, 1997
- 15) Monson JRT, Darzi A, Declan Carey P, et al: Prospective evaluation of laparoscopic-assisted colectomy in an unselected group of patients. *Lancet* 340: 831-833, 1992
- 16) C.-L. Tang, K.-W. Eu, B.-C. Tai, et al: Randomized clinical trial of the effect of open versus laparoscopically assisted colectomy on systemic immunity in patients with colorectal cancer. *British Journal of Surgery* 88: 801-807, 2001
- 17) Denis Hong, Jeanine Tabet, Mehran Anvari, et al: Laparoscopic vs. Open Resection for Colorectal Adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 44: 10-19, 2001
- 18) Antonio M Lacy, Juan C Garcia-Valdecasas, Salvadora Delgado, et al: Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. *The Lancet* 359: 2224-2229, 2002
- 19) Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group: A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 350(20): 2050-2059, 2004
- 20) 福長洋介, 東野正幸, 西口幸雄・他: 腹腔鏡下前方切除における肛門側直腸切離の工夫. *日本大腸肛門病会誌* 57: 55-56, 2004
- 21) Ba ZF, Yokoyama Y, Toth B, et al: Gender differences in small intestinal endothelial function: inhibitory role of androgens. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 286(3): G452-457, 2004

大腸癌腹腔洗浄細胞診の意義と腹膜播種の子防

谷田 司*¹ 能浦 真吾*¹ 大植 雅之*¹ 関 洋介*¹ 後藤 邦仁*¹
 本告 正明*¹ 岸 健太郎*¹ 高地 耕*¹ 山田 晃正*¹ 宮代 勲*¹
 大東 弘明*¹ 矢野 雅彦*¹ 石川 治*¹ 今岡 真義*¹ 村田 幸平*²
 亀山 雅男*³

[*Jpn J Cancer Chemother* 34(12): 1937-1939, November, 2007]

The Prognostic Value of Positive Peritoneal Lavage Cytology and the Prevention of Peritoneal Dissemination after Colorectal Surgery: Tsukasa Tanida*¹, Shingo Noura*¹, Masayuki Ohue*¹, Yousuke Seki*¹, Kunihito Gotoh*¹, Masaaki Motoori*¹, Kentarou Kishi*¹, Kou Takachi*¹, Terumasa Yamada*¹, Isao Miyashiro*¹, Hiroaki Ohigashi*¹, Masahiko Yano*¹, Osamu Ishikawa*¹, Shingi Imaoka*¹, Kohei Murata*² and Masao Kameyama*³ (*¹Dept. of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease, *²Dept. of Surgery, Suita Municipal Hospital, *³Dept. of Surgery, Belland General Hospital)

Summary

Peritoneal washing cytology during surgery was done in 745 patients with colorectal cancer. The positive washing cytology rate was 49/745 (6.6%). The peritoneal recurrence rates were 12/22 (54.5%) and 8/682 (1.3%) among patients with positive and negative peritoneal washing, respectively ($p < 0.0001$). The 5-year survival rate is 89.4% of the patients with positive cytology and 38.2% with negative cytology. The patients with positive cytology have a significantly lower survival rate than the negative one ($p < 0.0001$). Eleven patients of the positive cytology received intraperitoneal administration of MMC. Peritoneal dissemination occurred in 3/11 (27.3%) of the MMC treated group and 9/11 (81.8%) in the untreated group ($p = 0.030$). Our results indicated that intraperitoneal administration of MMC was an effective method of preventing peritoneal dissemination after resection of colorectal cancer. Key words: Colorectal cancer, Peritoneal lavage cytology, Peritoneal recurrence

要旨 大腸癌開腹時に洗浄細胞診を施行した745例を対象とした。細胞診陽性率は49/745例(6.6%)であった。P0症例の腹膜再発は陽性例12/22例(54.5%)、陰性例8/682例(1.3%)で、陽性症例は有意に多く認められた($p < 0.0001$)。P0症例の5年生存率は、細胞診陽性例38.2%、陰性例89.4%で、陽性例は有意に予後不良であった($p < 0.0001$)。腹膜再発予防のため、細胞診陽性例に閉腹後MMC 20 mg/生食500 mLを注入した。P0細胞診陽性症例の腹膜再発は、MMC投与例では3/11例(27.3%)、非投与例では9/11例(81.8%)であり、投与症例は有意に腹膜再発が減少した。また、5年生存率はMMC投与例63.6%、MMC非投与群10.0%であり有意に予後を改善した($p = 0.022$)。開腹時洗浄細胞診を施行すること、細胞診陽性例に対しMMCを腹腔内投与することは、腹膜再発、予後予測・改善に重要である。

はじめに

大腸癌の予後因子として、組織学的深達度、リンパ節転移、腹膜転移、肝転移、肺転移などがあげられる¹⁾。腹腔内洗浄細胞診が腹膜再発予測に有用との報告が増えてきている²⁻⁴⁾。しかし大腸癌の腹腔内洗浄細胞診の意義は現時点では明らかではなく、大腸癌取扱い規約には採用されていない。今回われわれは、大腸癌における洗浄細胞

診の臨床的意義について検討した。

I. 対象・方法

当科で施行した初発大腸癌(1985年~1997年)に対して、開腹時に腹腔洗浄細胞診を施行した745例を対象とした。結腸癌430例、直腸癌315例であった。洗浄細胞診の方法は、開腹時にDouglas窩を生食100 mLで洗浄し、その回収液をPapanicolaou染色、May-Giemsa染

*² 市立吹田市民病院・外科

*³ ベルランド総合病院・外科

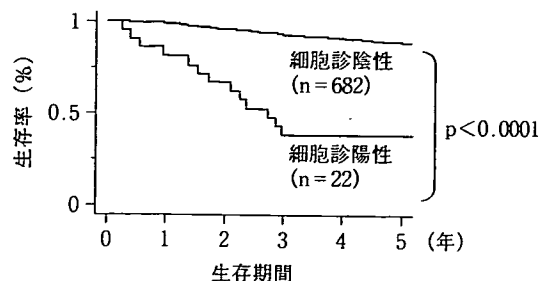


図1 P0症例の腹腔内洗浄細胞診と生存率

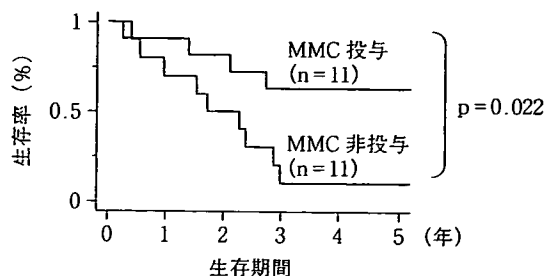


図2 P0細胞診陽性症例の治療別生存率

色にて癌細胞の有無を検討した。また腹膜再発予防のため、mitomycin C (MMC) 腹腔内投与の意義について検討した。MMCの投与方法は、閉腹時に左右横隔膜下、左右の下腹部からDouglas窩に合計4本のドレーンを挿入し、閉腹後にDouglas窩に挿入したドレーンからMMC 20 mg/生食 500 mLを腹腔内に注入し、約1時間後にドレーンを開放した。大腸癌取扱い規約は第6版に従った。

II. 結 果

洗浄細胞診陽性率は49/745例(6.6%)で、結腸癌は37/430例(8.6%)、直腸癌は12/315例(3.8%)であった。深達度は全例ss/al以深で、ss/alは14/248例(5.6%)、se/a2は30/154例(19.5%)、si/aiは5/20例(25.0%)であった。腹膜転移程度別陽性率は、P0では22/704例(3.1%)、P1では8/14例(57.1%)、P2では10/14例(71.4%)、P3では9/13例(69.2%)であり、腹膜転移症例でも細胞診陽性にならない症例があった。P0症例の腹膜再発は細胞診陽性例12/22例(54.5%)、陰性例8/682例(1.3%)で、陽性症例は有意に腹膜再発が多く認められた($p < 0.0001$)。予後に関しては、細胞診陽性例の5年生存率は38.2%、細胞診陰性例は89.4%で、陽性例は有意に予後不良であった($p < 0.0001$) (図1)。

P0細胞診陽性症例22例中、腹膜再発は12例(54.5%)に認められたが、MMC投与群は3/11例(27.3%)、MMC非投与群は9/11(81.8%)であり、MMC投与群で腹膜再発が有意に低率であった($p = 0.030$)。また、予後に関して、MMC投与群の5年生存率は63.6%、MMC非投与群の5年生存率は10.0%で、生存率に有意差を認めた($p = 0.022$) (図2)。

III. 考 察

大腸癌における腹腔内洗浄細胞診の意義に関しては、一致した見解は得られていない。今回の検討では、腹腔内洗浄細胞診で陽性例は49/745(6.6%)例と低率で、腹膜転移を有する症例でも細胞診陽性にならない症例が

あった。

P0症例の腹膜再発は陽性例12/22例(54.5%)、陰性例8/682例(1.3%)で、細胞診陽性例は腹膜再発の高危険群となり、腹膜再発予測因子として細胞診は有用であった。また、予後についても今回の検討より症例数は少ないが、細胞診陽性例は有意に予後不良となり、細胞診は腹膜再発予測因子のみならず予後予測因子にもなり得た。

当センターでは亀山ら⁵⁾が報告して以来、細胞診陽性例に対してMMCの腹腔内投与を施行している。P0細胞診陽性例に対するMMC腹腔内投与症例は腹膜再発率27.3%、5年生存率63.6%と、腹膜再発予防、予後改善に有用であった。Sugarbakerら⁶⁾は、腹膜再発危険群に対して腹腔内化学療法を施行し、腹膜再発率は5.5%と、無治療群の33%と比較して有意に腹膜再発を予防したが、生存率の改善には至らなかった。また、41.6%の症例で何らかの合併症を認めた。当院ではMMC投与によると思われる合併症は1例も認めず、安全に行える治療法である。

ま と め

大腸癌の腹腔内洗浄細胞診は、予後因子として有用であった。また、P0症例洗浄細胞診陽性例に対するMMC腹腔内投与は腹膜播種を予防し予後を改善した。

本論文の要旨は第29回日本癌局所療法研究会において発表した。

文 献

- 1) 大腸癌研究会/編: 大腸癌取扱い規約, 第6版, 金原出版, 東京, 1998.
- 2) Vogel P, Rüschoff J, Kümmel S, et al: Prognostic value of microscopic peritoneal dissemination: comparison between colon and gastric cancer. *Dis Colon Rectum* 43 (1): 92-100, 2000.
- 3) Kanellos I, Demetriades H, Zintzaras E, et al: Incidence and prognostic value of positive peritoneal cytology in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 46(9): 535-539, 2003.
- 4) Roy MC and Perl TM: Basics of surgical-site infection

- surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 18(9): 659-668, 1997.
- 5) 亀山雅男, 福田一郎, 今岡真義・他: 大腸癌手術時の腹腔細胞診陽性例に対する腹腔内 MMC 投与の意義. 癌と化学療法 18(11): 1808-1811, 1991.
- 6) Sugarbaker PH, Gianola FJ, Speyer JL, *et al*: Prospective randomized trial of intravenous v intraperitoneal 5-FU in patients with advanced primary colon or rectal cancer. *Semin Oncol* 12(3 Suppl 4): 101-111, 1985.
-