

胃・大腸重複癌の同時性・異時性治療の比較

日本大学医学部外科学系消化器外科学分野

渡部 愛

申請年 2017 年

指導教員 高山 忠利

目次

1、	概要	1
2、	諸言	
2-1、	消化器癌増加に伴う重複癌の増加	2
2-2、	重複癌の定義	2
2-3、	重複癌における胃と大腸の関連性	3
2-4、	重複癌研究の現状	4
2-5、	本研究の目的	4
3、	対象と方法	
3-1、	対象	5
3-2、	術前検査	5
3-3、	治療方針の選択	5
3-4、	フォローアップ	6
3-5、	同時性重複癌と異時性重複癌の分類	7
3-6、	評価項目	7
3-7、	統計学的解析	8
4、	結果	
4-1、	全症例の臨床病理学的特徴	9
4-2、	同時性重複癌と異時性重複癌の比較	9
4-3、	胃癌先行症例と大腸癌先行症例の比較	10
4-4、	病期の詳細および根治性	11
4-5、	術前検査・フォローアップの実施状況	11
4-6、	第一癌と第二癌の間隔	11
4-7、	同時性重複癌と異時性重複癌の予後	12
4-8、	胃癌先行症例と大腸癌先行症例の予後	13

5、	考察	-----	14
6、	まとめ	-----	19
7、	謝辞	-----	20
8、	表	-----	21
9、	図	-----	28
10、	引用文献	-----	31
11、	研究業績	-----	36

1、概要

目的：胃と大腸の重複癌が同時性に発症した場合と異時性に発症した場合での臨床病理学的特徴および予後について比較検討を行った。

方法：日本大学医学部附属病院において 1990 年から 2014 年までの 25 年間に、胃癌および大腸癌に対し手術あるいは化学療法を行った 5491 症例の中から、胃と大腸の重複癌症例を抽出した。これらの重複癌症例を胃癌および大腸癌の発症時期により同時性胃・大腸重複癌と異時性胃・大腸重複癌に分類し、臨床病理学的特徴および予後について検討を行った。異時性胃・大腸重複癌については癌に罹患した順序により更に胃癌先行症例と大腸癌先行症例とに分類し同様に検討を行った。

結果：全 5491 症例のうち、胃・大腸重複癌と診断された症例は 117 例(2.1%)であり、観察期間の中央値は 39 ヶ月(0-319 ヶ月)であった。このうち同時性胃・大腸重複癌は 59 例(50.4%)、異時性胃・大腸重複癌は 58 例(49.6%)であった。同時性胃・大腸重複癌に比べ異時性胃・大腸重複癌では、胃癌が根治性のある病期で診断される割合が有意に高く($p=0.04$)、大腸癌の治療方針として手術を選択される割合が有意に高かった($p=0.01$)。5 年生存率は同時性胃・大腸重複癌が 61.3%、異時性胃・大腸重複癌が 81.7%であり、異時性胃・大腸重複癌の方が有意に長かった($p=0.03$)。単変量解析では胃・大腸重複癌が異時性の発症であることが予後因子と規定された。また異時性の胃・大腸重複癌のうち、胃癌先行症例は 32 例(55.2%)、大腸癌先行症例は 26 例(44.8%)であった。第一癌から第二癌までの間隔は、両群間で統計学的有意差を認めなかった($p=0.13$)。5 年生存率は胃癌先行症例が 89.2%、大腸癌先行症例が 72.4%で、胃癌と大腸癌のどちらに先に罹患するかで予後に差は認めなかった($p=0.17$)。

結論：異時性の胃・大腸重複癌は根治性のある病期で診断される傾向にあり、同時性の胃・大腸重複癌と比較して予後良好であった。

2、諸言

2-1、消化器癌増加に伴う重複癌の増加

近年の日本人の主な死因は悪性腫瘍であると報告されており、なかでも大腸癌の発生率が急速に上昇している。これは環境の変化や高齢化、食生活の欧米化が原因であると推測されている⁽⁴⁾⁽²⁾。また胃癌は東アジアとりわけ日本に多い疾患であり、高齢化に伴いその発生率は依然高く、癌全体に占める割合は大きい。全国がん統計によると2012年の部位別罹患数では、男性は1位が胃癌、2位が大腸癌、3位が肺癌、女性は1位が乳癌、2位が大腸癌、3位が胃癌、男女計では1位が大腸癌、2位が胃癌、3位が肺癌となっている⁽³⁾。

一方で癌検診の普及と診断技術の向上、癌治療の発展により、癌患者の生存率は著しい改善を遂げてきた⁽⁴⁾⁽⁵⁾。しかし患者の生存期間が延長するという事は、第一癌の治療後に第二、第三のを発症する危険が高くなるという問題を含んでいる。日本においても胃癌や大腸癌の増加に伴って、第一癌と同時あるいはその治療の後に、他臓器に別個の癌を指摘されることが増えてきている。

2-2、重複癌の定義

重複癌は1889年にBillrothにより初めて報告された。1932年に提唱されたWarrenとGatesの基準、すなわち「各腫瘍が一定の悪性像を有し、相互に離れた発生部位であり、一方の腫瘍が他方の転移でないもの」の定義が広く用いられている⁽⁶⁾。

また重複癌と混同されやすい用語に多発癌、多重癌がある。同一臓器に原発性の癌腫が2個以上発生したものを「多発癌」、異なる臓器にそれぞれ原発性の癌腫が発生したものを「重複癌」、多発癌と重複癌を包括する用語として「多重癌」を用いることが一般的である。

第一癌の発見から第二癌の発見まで、どの程度の間隔をもって同時性重複癌・異時

性重複癌と定義するかは諸説がある。1932年に Warren と Gates は第一癌から第二癌までの間隔が1年未満を同時性、1年以上を異時性重複癌と定義している⁽⁶⁾。一方1961年に Moetel らは6ヶ月未満を同時性、6ヶ月以上を異時性重複癌と定義している⁽⁷⁾。1972年にスタートした米国のがん登録システムである SEER Program (Surveillance Epidemiology and Results Program)では、2ヶ月未満を同時性重複癌、2ヶ月以上を異時性重複癌と定義している⁽⁸⁾。

PubMed で double primary cancer, synchronous, metachronous をキーワードに重複癌に関する論文の検索を行ったところ、Moetel らの6ヶ月の基準が最も使用されており、次いで Warren と Gates の1年の基準が使用されていた。重複癌の研究においては近年においても彼らの文献が引用されており、どの基準が適切かを論じた文献は見つからず、いまだ統一された見解がないのが現状である。

2-3、重複癌における胃と大腸の関連性

胃癌において同時性および異時性の重複癌を発症する割合は1.1~4.7%とされている⁽⁹⁾⁻⁽¹⁵⁾。胃癌の重複癌の中で最も頻度の高い部位は大腸癌で、次いで肺癌、肝細胞癌、腎細胞癌、リンパ腫であった⁽¹³⁾⁽¹⁶⁾⁻⁽¹⁹⁾。さらに胃癌の患者のうち、大腸に同時性および異時性重複癌の発生する割合は約1%であった⁽¹⁵⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾。

また、大腸癌において同時性および異時性の重複癌を発症する割合は3.9~18.1%であった⁽²¹⁾⁻⁽²³⁾。大腸癌の重複癌の中で最も頻度の高い部位は胃癌で、次いで肺癌、乳癌、肝臓癌であった⁽¹⁹⁾⁽²²⁾⁽²⁴⁾。さらに大腸癌の患者のうち、胃に同時性および異時性重複癌の発生する割合は4.7~6.3%であった⁽²²⁾⁽²³⁾。以前から大腸癌は重複癌を比較的併発しやすい疾患として、その臨床的意義について議論されてきた。

このように胃癌と大腸癌の関連は深く、国内の大規模施設での調査においても重複癌の中で胃癌と大腸癌は最もよくある組み合わせであると報告されている⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾。この

ため、胃癌および大腸癌手術の術前検査においては他の消化管スクリーニング検査を行うことが必須となっている。実際、当科においても胃癌術前であれば大腸の造影検査あるいは内視鏡検査を、大腸癌術前であれば胃の造影検査あるいは内視鏡検査を行うことを原則とし、重複癌の見落としのないよう注意を払っている。

2-4、重複癌研究の現状

胃癌と様々な癌腫(食道癌、大腸癌、肝癌、膵癌、胆道癌、肺癌、前立腺癌、乳癌、子宮癌など)との重複癌についての研究では、異時性重複癌よりも同時性重複癌の方が予後不良であることが示されている⁽¹¹⁾⁻⁽¹⁴⁾。また、大腸癌と様々な癌腫(胃癌、肺癌、喉頭癌、膀胱癌、子宮癌、乳癌など)との重複癌についての研究でも、異時性重複癌よりも同時性重複癌の方が予後不良であることが示されている⁽²⁷⁾。しかしながら胃癌と大腸癌との重複癌に限定した場合、発症が同時性か異時性かで予後に差があるかどうかはまだ明確な答えがない。

また異時性の胃・大腸重複癌においても、胃癌に先に罹患した場合と大腸癌に先に罹患した場合とで予後に差があるのかどうかの検討はなされていない。

2-5、本研究の目的

胃・大腸重複癌の臨床的意義について理解を深めるために、同時性および異時性胃・大腸重複癌の臨床病理学的特徴および予後について検討することを目的とした。尚、学位論文の作成に際し、研究の対象期間を延長した上で今回改めて症例の集積および検討を行った。

3、対象と方法

3-1、対象

1990年1月から2014年12月までの25年間に、日本大学医学部附属病院において胃癌あるいは大腸癌に対し手術治療あるいは化学療法を行った5491症例を対象とした。この中から胃あるいは大腸癌に第一癌とは別個の原発癌が診断された117例を胃・大腸重複癌として抽出した。

3-2、術前検査

標準的な消化管術前検査として、病歴聴取、身体所見の診察、血液生化学検査、胸腹部単純レントゲン検査、消化管内視鏡検査、消化管造影検査、胸腹骨盤CT検査を施行した。また耐術能の評価として心電図、呼吸機能検査、血液ガス分析を施行した。上記に加え、必要に応じて腹部および心臓超音波検査や腹部骨盤MRI検査、PET-CT、骨シンチグラフィー等を施行した。

病理学的診断はすべての症例において消化管内視鏡検査の生検により確定した。

術前には重複癌の可能性を考慮して、胃癌および大腸癌すべての症例に対して上下部消化管のスクリーニング検査を必須とした。即ち、胃癌術前には胃内視鏡検査だけでなく大腸の造影検査あるいは内視鏡検査を、大腸癌術前には大腸内視鏡検査だけでなく胃の造影検査あるいは内視鏡検査を行い、原発巣以外の消化管に併存疾患がないかどうか検索した。消化管の閉塞や出血など何らかの理由で術前の消化管スクリーニングが困難な症例については、術後に検査が可能となった時点で消化管造影検査あるいは内視鏡検査を施行した。

3-3、治療方針の選択

腫瘍径や深達度、組織型等の要件で内視鏡的治療の適応外となる症例で、治癒切除

が可能な場合には手術を施行した。

胃癌の術式は切除断端に十分な非癌領域が確保できるかどうかにより決定した。即ち、深達度 M あるいは SM の早期癌では 2cm 以上、深達度 MP 以深の進行癌では限局型で 3cm 以上、浸潤型で 5cm 以上の切離断端が確保できることが望ましい。この距離が近位側断端に確保できる症例に対しては幽門側胃切除術後、確保が困難な症例に対しては胃全摘術を選択した。また十分な切離断端が確保できる場合であっても、大彎側の腫瘍で大彎左群から脾門へのリンパ節転移が危惧される症例では胃全摘術を選択した。多発胃癌や 4 型胃癌に対しては胃全摘術を選択した。

大腸癌の術式は腫瘍の部位や深達度、リンパ節転移によって、定型的な結腸切除術あるいは直腸切除術、部分切除術を選択した。

遠隔転移や耐術不能などで治癒切除が不可能な場合には化学療法を施行した。胃癌のレジメン選択については当科での臨床研究の結果に従って、リンパ節転移が優位な症例に対しては S-1+CDDP 療法、肝転移が優位な症例に対しては S-1+CPT-11 療法、腹膜播種が優位な症例に対しては S-1+TXT 療法を施行した⁽⁴⁾⁽²⁸⁾。また AFP 産生胃癌に対しては FLEP 療法(5-FU+LV+VP-16+CDDP)を施行した⁽²⁹⁾。大腸癌に対するレジメンは 1990 年代は 5-FU+LV 療法が主体であったが、2000 年代に入り FOLFOX (LV+5-FU+L-OHP)療法や FOLFIRI 療法(LV+5-FU+CPT-11)を導入し、2000 年代後半からは Bevacizumab や Cetuximab、Panitumumab といった分子標的治療薬の併用を行った。尚、今回の研究では補助化学療法については取り扱わなかった。

3-4、フォローアップ

胃癌・大腸癌の標準的な術後フォローアップのプロトコールを Figure 1 に示した。胃癌、大腸癌ともそれぞれの治療ガイドラインに則って、定期診察、血液生化学検査・腫瘍マーカー、胸腹骨盤 CT 検査、消化管内視鏡検査を施行した⁽³⁰⁾⁽³¹⁾。フォローアップ

ブの期間は術後 5 年間を基本とした。再発が危惧される症例に対しては診察や検査の間隔を密にしてフォローアップを行った。また上記検査の結果や患者の愁訴に応じて胸腹部単純レントゲン検査、腹部超音波検査、消化管造影検査、骨シンチグラフィ、PET-CT などの検査を追加した。

化学療法を施行した症例では副作用の観察および治療評価の判定のため、主治医の判断により定期診察、血液生化学検査・腫瘍マーカー、胸腹骨盤 CT 検査、消化管内視鏡検査などを適宜施行した。

3 - 5、同時性重複癌と異時性重複癌の分類

第一癌の診断時に他方の消化管について十分な検索ができない状況下にあっても、遅くとも 6 ヶ月以内には他方の消化管のスクリーニング検査が施行可能となっていた。よってスクリーニング検査での見落としが限り、同時性重複癌は 6 ヶ月以内に診断されているものと考えられ、これ以降の検査で指摘された新出病変は異時性重複癌と見なされる。本研究ではスクリーニング検査での見落としはないものと想定して、第一癌の発見から第二癌の発見までの間隔が 6 ヶ月未満のものを「同時性重複癌」、6 ヶ月以上のものを「異時性重複癌」と分類した。

これに従って Figure 2 に示す通り、胃・大腸重複癌 117 例を同時性胃・大腸重複癌 59 例と異時性胃・大腸重複癌 58 例とに分類した。さらに異時性胃・大腸重複癌については、どちらの癌に先行して罹患したかによって、胃癌先行症例 32 例と大腸癌先行症例 26 例とに分類した。

3 - 6、評価項目

同時性胃・大腸重複癌および異時性胃・大腸重複癌について、それぞれ性別、年齢、観察期間、治療方針、腫瘍の部位、切除の有無と術式、病期、組織型、根治度、予後

の検討を行った。さらに異時性の胃・大腸重複癌では、第一癌発見から第二癌発見までの間隔、胃癌先行症例と大腸癌先行症例について予後の検討を行った。

患者背景の群間比較において、病期の分類は癌の根治性があるか否かの観点で行った。即ち、胃癌では Stage I～III の群と Stage IV の群、大腸癌では Stage 0～III の群と Stage IV の群に分類した。また切除の有無と術式について、治療経過中にバイパス手術や人工肛門造設といった姑息手術のみを行った症例は非切除として取り扱った。

予後因子の解析においては、年齢は 70 歳以下とそれ以上に分類した。根治度については根治度 A および B を Curative、根治度 C を Non-curative に分類した。

3 - 7、統計学的解析

患者背景因子の群間比較には χ^2 検定を用いた。生存曲線は Kaplan-Meier 法により作成し、二群間の比較は log-rank 検定により行った。予後因子の単変量および多変量解析は Cox の比例ハザードモデルを用いた。

異時性の胃・大腸重複癌の生存曲線は、第二癌に対する手術あるいは化学療法の施行日を起点として作成した。p 値 < 0.05 を統計学的に有意差ありとした。

これらの統計学的解析には JMP version 13.2(SAS Institute Inc., USA)を使用した。

4、結果

4-1、全症例の臨床病理学的特徴

胃癌および大腸癌に対して治療を行った 5491 症例のうち、胃・大腸重複癌と診断されたものは 117 症例(2.1%)であった。全 117 症例の背景を Table 1 に示した。性別は男性 89 名、女性 28 名、年齢の中央値は 70 歳(37-88 歳)であった。観察期間の中央値は 39 ヶ月(0-319 ヶ月)、第一癌と第二癌の間隔の中央値は 6 ヶ月(0-445 ヶ月)であった。

胃癌の部位別では胃上部が 15 例(12.8%)、胃体下部が 99 例(84.6%)、多発病変・広範浸潤の症例が 3 例(2.6%)であった。大腸癌の部位別では結腸が 80 例(68.4%)、直腸が 37 例(31.6%)であった。治療方針については、胃癌が手術 103 例(88.0%)、化学療法 14 例(12.0%)、大腸癌が手術 108 例(92.3%)、化学療法 9 例(7.7%)であった。癌の切除については、胃癌および大腸癌の両方を切除できた症例が 100 例(85.5%)、片方の切除のみあるいは切除不能であった症例が 17 例(14.5%)であった。胃癌の術式については胃全摘術が 17 例(16.5%)、幽門側胃切除術あるいは胃部分切除術が 86 例(83.5%)であった。大腸癌の術式については直腸の定型切除術が 27 例(25.0%)、結腸の定型切除術あるいは部分切除術が 81 例(75.0%)であった。

胃癌の病期は Stage I / II / III / IV がそれぞれ 72 例(61.5%) / 18 例(15.4%) / 17 例(14.5%) / 10 例(8.5%)であった。また大腸癌の病期は Stage I / II / III / IV がそれぞれ 40 例(34.2%) / 36 例(30.8%) / 29 例(24.8%) / 12 例(10.3%)であった。胃の組織型については、分化型が 69 例(59.0%)、非分化型が 52 例(41.0%)、大腸の組織型については分化型が 113 例(96.6%)、非分化型が 4 例(3.4%)であった。

4-2、同時性重複癌と異時性重複癌の比較

胃・大腸重複癌のうち、同時性胃・大腸重複癌および異時性胃・大腸重複癌はそれぞれ 59 症例(50.4%)および 58 症例(49.6%)であった。各群の背景を Table 2 に示した。

性別、年齢、観察期間、切除の有無、術式において、両群間に統計学的有意差を認めなかった。

胃癌の部位においては両群間に統計学的有意差を認めなかったが、大腸癌の部位においては同時性重複癌に比べ異時性重複癌で結腸癌の割合が有意に高かった($p=0.03$)。また胃癌に治療方針においては両群間に統計学的有意差は認めなかったが、大腸癌の治療方針においては同時性重複癌に比べ異時性重複癌で手術治療の割合が有意に高かった($p=0.01$)。

胃癌の病期においては同時性重複癌に比べ異時性重複癌で根治性のある病期の症例の割合が有意に高かった($p=0.04$)が、大腸癌の病期においては両群間で統計学的有意差を認めなかった。胃癌の組織型においては両群間で統計学的有意差を認めなかったが、大腸癌の組織型においては異時性重複癌に比べ同時性重複癌で分化型の割合が有意に高かった($p=0.02$)。

4 - 3、胃癌先行症例と大腸癌先行症例の比較

異時性胃・大腸重複癌のうち、胃癌先行症例は 32 症例(55.2%)、大腸癌先行症例は 26 例(44.8%)であった。各群の背景を Table 3 に示した。性別、年齢、観察期間、第一癌と第二癌の間隔、治療方針、切除の有無、術式、病期において、両群間に統計学的有意差を認めなかった。

胃癌の部位においては、大腸癌先行症例に比べ胃癌先行症例では U 領域の割合が有意に高かった($p=0.001$)。大腸癌の部位においては両群間に統計学的有意差は認めなかった。また胃癌の組織型においては両群間で統計学的有意差を認めなかったが、大腸癌の組織型においては、大腸癌先行症例に比べ胃癌先行症例では非分化型の割合が有意に高かった($p=0.03$)。

4 - 4、病期の詳細および根治性

同時性胃・大腸重複癌、異時性胃・大腸重複癌の病期の詳細は、Table 4a、Table 4b にそれぞれ示す通りであった。これらを根治性の有無に基づいて Table 5a、Table 5b に分類した。

同時性胃・大腸重複癌では、両癌とも根治性ありの症例が 47 例(79.7%)、片方の癌のみ根治性ありの症例が 8 例(13.6%)、両癌とも根治性なしの症例が 4 例(6.8%)であった。これに対し、異時性胃・大腸重複癌では、両癌とも根治性ありの症例が 52 例(89.7%)、片方の癌のみ根治性ありの症例が 6 例(10.3%)、両癌とも根治性なしの症例は存在しなかった。同時性胃・大腸重複癌よりも異時性胃・大腸重複癌の方が、根治性のある組み合わせが多い傾向を認めた。

4 - 5、術前検査・フォローアップの実施状況

術前検査における内視鏡検査の施行状況の検索を試みたが、入院カルテは保存されているものの外来カルテが既に破棄されている症例が多々あり、十分なデータを得ることは不可能だった。具体的には、スクリーニング検査として内視鏡の施行が確認できた症例は 62.4%、内視鏡が施行されておらず造影検査のみの症例が 10.7%、追跡困難で検査状況が不詳の症例が 26.9%であった。

傾向としては上部消化管内視鏡が比較的早くからスクリーニング検査として用いられているのに対し、下部消化管内視鏡のスクリーニング検査としての普及はやや遅く、1990 年代の下部消化管スクリーニングは造影検査と内視鏡検査が混在していた。

4 - 6、第一癌と第二癌の間隔

異時性胃・大腸重複癌の症例における第一癌から第二癌までの間隔および第二癌の病期について、胃癌先行症例と大腸癌先行症例に分けてそれぞれ Figure 3a および

Figure 3b に示した。尚、6 ヶ月以上 1 年未満で第二癌を指摘された症例は存在せず、X 軸の第一癌と第二癌の間隔(年)の数値は 1 が 1 年以上 2 年未満、2 が 2 年以上 3 年未満の期間を示している。

第二癌に罹患するまでの期間は両群間で顕著な差を認めず、また 5 年を過ぎて第二癌を指摘された症例も多く見受けられた。

第一癌の治療後 1 年以上 2 年未満で第二癌が Stage II 以上の病期で発見された症例は、胃癌先行症例で 1 例、大腸癌先行症例で 2 例、計 3 例であった。これらの症例については第一癌治療時の消化管スクリーニング検査で同時性重複癌が見落とされた可能性を考慮して、スクリーニング検査の実施状況を再度確認した。しかし第一癌の治療は 1980 年代～1990 年代前半に行われており内視鏡検査の記録は確認できず、見落としかどうかを判断することは困難であった。

4 - 7、同時性重複癌と異時性重複癌の予後

同時性胃・大腸重複癌および異時性胃・大腸重複癌の生存曲線を Figure 4 に示した。同時性および異時性胃・大腸重複癌の 5 年生存率はそれぞれ 61.3%と 81.7%であった。異時性胃・大腸重複癌は同時性胃・大腸重複癌に比べ、生存率が有意に長かった ($p=0.03$)。

同時性胃・大腸重複癌および異時性胃・大腸重複癌の単変量解析の結果を Table 6 に示した。単変量解析では、重複癌の発症、胃癌および大腸癌の病期、胃癌の組織型、胃癌および大腸癌の根治度が予後因子と選択された。

また同時性胃・大腸重複癌および異時性胃・大腸重複癌の多変量解析の結果を Table 7 に示した。多変量解析では、大腸癌の根治度のみが独立した予後因子として選択された ($p=0.03$)。

4 - 8、胃癌先行症例と大腸癌先行症例の予後

異時性胃・大腸重複癌において、胃癌先行症例と大腸癌先行症例の生存曲線を Figure 5 に示した。胃癌先行症例と大腸癌先行症例の 5 年生存率はそれぞれ 89.1%および 72.4%であった。胃癌先行症例と大腸癌先行症例の生存率に統計学的有意差は認めなかった($p=0.09$)。

5、考察

胃・大腸重複癌全体としては、病変の占拠部位について胃、大腸ともに一般的な発生頻度と比べ大差を認めなかった。病期については胃癌では Stage II・III の割合がやや高く、Stage IV の割合が低い傾向であった。また大腸癌では Stage 0～II の割合がやや高く、Stage IV の割合が低い傾向であった。治療方針については大半の症例で手術が選択されていた。

第一癌と第二癌の間隔の中央値は同時性胃・大腸重複癌で 0 ヶ月(0-5 ヶ月)、異時性胃・大腸重複癌で 65 ヶ月(12-445 ヶ月)であり、6 ヶ月以上 1 年未満で第二癌を指摘された症例は存在しなかった。通常、第一癌の診療過程における消化管スクリーニング検査で異常がなければ 1 年未満で消化管の再検査を行うことはまずない。したがって同時性重複癌と異時性重複癌を分ける間隔として、Moetel らの 6 ヶ月未満/6 ヶ月以上の定義と Warren と Gates の 1 年未満/1 年以上の定義のどちらを選択しても、結果的に症例の分類に差はなかった。

第一癌の診療過程におけるスクリーニング検査で見落としがあると、既に存在していた同時性重複癌を異時性重複癌の出現と誤認するおそれがある。特に消化管スクリーニング検査が内視鏡検査でなく造影検査で施行されていた年代では、早期癌の検出には熟練を要したものと考えられる。今回の調査では過去の消化管スクリーニング検査について十分なデータを収集することは困難で、見落とし症例の有無の検証は不可能であった。

予後の検討では、異時性胃・大腸重複癌は同時性胃・大腸重複癌に比べ予後が良いことが明らかとなった。また、異時性胃・大腸重複癌においては大腸癌・胃癌いずれの癌が先行しても予後に差がないことが示された。

これまでの報告では、胃癌の患者のうち同時性および異時性重複癌が発生する割合は 1.1～4.7%であり⁹⁾⁻⁽¹⁵⁾、さらに胃癌の患者のうち大腸に同時性および異時性重複癌

の発生する割合は約 1%であった⁽¹⁵⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾。今回の研究では 5491 人の患者の中で胃・大腸重複癌の発生する割合は 2.1%であり、従来の報告と比べ高い結果となった。今回除外した内視鏡切除症例を含めると、胃・大腸重複癌の割合はさらに上昇することが考えられる。

近年の報告では日本において大腸癌の発生率は急速に増加している⁽³¹⁾。日本において胃癌の発生率はわずかに減少しているものの依然高く、胃癌の死亡率はいまだに悪性腫瘍の中で上位を占める。一方で癌治療の目覚ましい進歩は、多くの癌患者の生存に著しく寄与してきた。しかし同時にこれらの癌患者は、重複癌を発症して第二癌で死亡する危険に曝されている。これまでの研究においては、胃癌の重複癌の中で最も多いのは大腸癌で、次いで肺癌、肝癌、腎細胞癌、リンパ腫であった⁽¹³⁾⁽¹⁶⁾⁻⁽¹⁹⁾。また大腸癌の重複癌の中で最も頻度の高い部位は胃癌で、次いで肺癌、乳癌、肝癌であった⁽¹⁹⁾⁽²²⁾⁽²⁴⁾。様々な重複癌の中で胃癌と大腸癌は最もよくある組み合わせであると報告されている⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾。このため同時性および異時性癌において、大腸癌の発生率の急速な増加は重要な問題となっている。しかしながら、胃癌および大腸癌の同時性および異時性重複癌の予後についてはまだ報告がない。

今回の研究の結果では異時性胃・大腸重複癌は同時性胃・大腸重複癌に比べ予後が良く、前者は単変量解析で予後因子と同定された。異時性重複癌においては第一癌と第二癌の診断の間にタイムラグが存在する。予後の悪い患者は第二癌の発生以前にしばしば再発、転移等で死亡する。したがってこれらの死亡例が除かれた異時性重複癌の群には第一癌治療で根治性の得られた症例が多く含まれていた可能性がある。一方で同時性重複癌ではそのようなタイムラグが存在しない。したがって同時性重複癌の群には根治性のある患者と根治性の乏しい患者の両者が含まれることになる。このことが異時性重複癌が同時性重複癌に比べ予後が良い理由なのかもしれない。また今回の研究では内視鏡的切除例を対象から除いたことも、同時性胃・大腸重複癌の予後を

悪化させた要因かもしれない。

さらに診断技術の向上により我が国では胃癌や大腸癌が早期で発見される率が高くなってきた⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾。Ikeda らは異時性重複癌の第二癌はしばしば早期癌として発見される傾向にあるとしている⁽¹⁰⁾。このような理由で異時性重複癌は根治性のある病期の胃癌および大腸癌の割合が高く、生存率が改善されたと考えられる。今回の研究において同時性胃・大腸重複癌の群に比べ異時性胃・大腸重複癌の群で根治性のある胃癌の割合が有意に高かった。異時性胃・大腸重複癌の予後の良さは第一癌の術後の定期フォローアップによる第二癌の早期発見が寄与している可能性がある。実際、異時性胃・大腸重複癌のうち 48.2%の患者が長期フォローアップ中に第二癌の出現する以前に消化管の検査を受けていた。第二癌が定期フォローアップ中に発見される割合は、同時性重複癌が 17.6%であるのに対して異時性重複癌では 52.1%であった。

Saito らによると、胃癌術前のスクリーニングで下部消化管内視鏡検査を施行したところ 39%に大腸腺腫が、4%に大腸癌が指摘されたという。大腸癌を重複した症例のうち 61%が早期癌であり、56%が内視鏡的に切除可能であった⁽¹⁶⁾。胃癌と大腸癌が高率に併存することは、両者が食生活や環境因子などの共通したリスクファクターを持ち合わせている可能性を示唆している。リスクが上昇する因子として、アルコールや喫煙、加工肉の摂取、肥満、運動不足、糖尿病などが挙げられているが、これらに関してはデータが不十分でまだ結論が出ていない。リスクが低下する因子としては、非でんぷん性の野菜や果物の摂取が限定的ではあるが示唆されている⁽³⁴⁾。

癌患者は一般人口に比べ第二癌を発症する率が高く、第二癌発症のリスクを考慮し警戒しなければならない⁽³⁵⁾。よって最初の癌の治療が終了した時点から、長期的な包括的フォローアップを行うことが望ましい。臨床医は第一癌の再発のチェックに気を取られ、第二癌の発症に注意を怠るようなことがあってはならない。一方で、近年の報告では、重複癌の存在は胃癌や大腸癌の予後因子ではないと結論付けている⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾。

したがって重複癌だから予後不良という訳ではなく、患者は癌腫に応じた適切な治療とフォローアップを受けるべきである。

では全ての胃癌患者のフォローアップに下部消化管内視鏡検査を、全ての大腸癌患者のフォローアップに上部消化管内視鏡検査をルーチンで施行するかというと、これは患者の身体的負担からも医療経済的側面からも過剰であろう。癌の罹患歴は重複癌発症のリスク要因ではあるが⁽³⁵⁾、胃癌術後あるいは大腸癌術後の重複癌のサーベイランスの有効性を証明したコホート研究はない。

現在の日本における胃癌や大腸癌の術後フォローアップ期間は5年間で標準的であるが、今回の研究では5年を過ぎて第二癌が見つかる症例も数多く見受けられた。患者が第二癌発症のリスクを十分に認識しておらず、第一癌のフォローアップが終了した後に検診から遠ざかってしまうことも大きな問題だろう。胃癌、大腸癌ともに内視鏡検診による死亡率減少効果が既に確認されている⁽³⁸⁾⁻⁽⁴¹⁾。フォローアップ中から癌検診の必要性を啓発し、フォローアップ終了後も患者が内視鏡検査を含む定期的な検診を受けるよう指導することが重要である。そして第二癌を早期癌の段階で拾い上げ、適切に治療介入することが理想的である。

またCT・MRI・PETなど画像診断の精度向上に伴って、癌の進展範囲や他臓器転移、重複癌の存在をより正確に診断できるようになってきた。重複癌に関してはPETが有用な症例も多く見られるが、早期癌の検出はまだ困難と言わざるを得ない。また過剰な画像検査は患者の身体にとっても医療経済学的にも有益とは言えず、適切なタイミングで必要十分な検査を選択することも重要と言える。

癌患者の中から第二癌発症のハイリスク群を見出すことができれば、これは臨床的に非常に有益な情報となる。Kim HJらは胃癌症例において63歳以上および男性であることが大腸癌重複のリスクファクターであると報告した⁽⁴²⁾。他にも高齢や男性を重複癌のリスクファクターとして挙げる報告は散見されるが⁽²²⁾⁽²⁴⁾。しかし高齢や男性と

いった因子は多くの癌で一般的に言えるリスクファクターであり、重複癌に特異的な因子はまだ見つかっていないのが現状である。

本研究は、異時性胃・大腸重複癌を生存の独立した予後因子と同定し、異時性胃・大腸重複癌が同時性胃・大腸重複癌に比べ予後が良いことを示した初めての報告である。このことは同時性胃・大腸重複癌において術前検査の消化管スクリーニングの重要性を示すと共に、早期の消化管癌においても長期に渡って定期的な消化管検診を続ける必要があることを示唆している。胃癌および大腸癌患者は、同時性あるいは異時性の胃・大腸重複癌を発症する可能性があり、第一癌再発および第二癌発症の両者を効果的に診断するための手段の発達が求められている。

6、まとめ

胃・大腸重複癌の予後および臨床病理学的特徴について検討した。異時性胃・大腸重複癌は根治性のある病期で見つかる傾向にあり、同時性胃・大腸重複癌と比較して予後良好であった。異時性胃・大腸重複癌では第一癌が胃癌でも大腸癌でも、予後に差はなかった。

高齢化、癌検診の普及と診断技術の向上、癌治療の発展により、今後は重複癌を診療する機会がより一層増すことが予想される。癌患者のフォローアップにおいては、消化管内視鏡検査を含む定期的な消化管検診の啓発により、重複癌を早期に診断することが重要である。また、第一癌再発および第二癌発症の両者を効果的に診断するための手段の発達が求められている。

7、謝辞

本研究は日本大学医学部消化器外科において実施されたものです。

本研究の計画立案から学位論文の作成に至るまで、御指導ならびに御鞭撻を賜りました 高山 忠利 教授、東風 貢 准教授に心より感謝を申し上げます。

本研究は歴代の消化器外科医局員の先生方が積み重ねて来られた、癌登録用紙や診療記録の詳細な記載により成り立っております。常日頃からお世話になっている日本大学医学部消化器外科の先生方、本研究にあたり御協力を頂きました全ての皆様に心より感謝を申し上げます。

8、表

Table 1. 全症例の背景

臨床病理学的特徴		全症例 n=117 (%)
性別		
	男性	89 (76.1)
	女性	28 (23.9)
年齢 (歳)	中央値 [Range]	70 [37-88]
観察期間 (月)	中央値 [Range]	39 [0-319]
間隔 (月)	中央値 [Range]	6 [0-445]
部位		
	胃 U	15 (12.8)
	M + L	99 (84.6)
	多発・広範	3 (2.6)
	大腸 結腸	80 (68.4)
	直腸	37 (31.6)
治療方針		
	胃 手術	103 (88.0)
	化学療法	14 (12.0)
	大腸 手術	108 (92.3)
	化学療法	9 (7.7)
切除		
	両方	100 (85.5)
	片方 or 切除なし	17 (14.5)
術式		
	胃 胃全摘	17 (16.5)
	幽門側切除/部分切除	86 (83.5)
	大腸 直腸切除	27 (25.0)
	結腸切除/部分切除	81 (75.0)
病期		
	胃 Stage I	72 (61.5)
	Stage II	18 (15.4)
	Stage III	17 (14.5)
	Stage IV	10 (8.5)
	大腸 Stage 0 + I	40 (34.2)
	Stage II	36 (30.8)
	Stage III	29 (24.8)
	Stage IV	12 (10.3)
組織型		
	胃 分化型	69 (59.0)
	非分化型	52 (41.0)
	大腸 分化型	113 (96.6)
	非分化型	4 (3.4)

Table 2. 同時性・異時性の比較

臨床病理学的特徴		同時性 n=59(%)	異時性 n=58(%)	p値
性別				
	男性	45 (76.3)	44 (75.9)	0.96
	女性	14 (23.7)	14 (24.1)	
年齢(歳)	中央値 [Range]	70 [47-81]	70.5 [37-88]	0.78
観察期間(月)	中央値 [Range]	36 [0-267]	39 [0-319]	0.24
間隔(月)	中央値 [Range]	0 [0-5]	65 [12-445]	<.0001
部位				
	胃 U	7 (11.9)	8 (13.8)	0.76
	U以外	52 (88.1)	50 (86.2)	
	大腸 結腸	35 (59.3)	45 (77.6)	0.03
	直腸	24 (40.7)	13 (22.4)	
治療方針				
	胃 手術	50 (84.8)	53 (91.4)	0.27
	化学療法	9 (15.3)	5 (8.6)	
	大腸 手術	51 (86.4)	57 (98.3)	0.01
	化学療法	8 (13.6)	1 (1.7)	
切除				
	両方	48 (81.4)	52 (89.7)	0.20
	片方 or 切除なし	11 (18.6)	6 (10.3)	
術式				
	胃 胃全摘	5 (10.0)	12 (22.6)	0.08
	幽門側切除/部分切除	45 (90.0)	41 (77.4)	
	大腸 直腸切除	16 (31.4)	11 (19.3)	0.15
	結腸切除/部分切除	35 (68.6)	46 (80.7)	
病期				
	胃 Stage I ~ III	51 (86.4)	56 (96.6)	0.04
	Stage IV	8 (13.6)	2 (3.5)	
	大腸 Stage 0 ~ III	51 (86.4)	54 (93.1)	0.23
	Stage IV	8 (13.6)	4 (6.9)	
組織型				
	胃 分化型	31 (52.5)	38 (65.5)	0.15
	非分化型	28 (47.5)	20 (34.5)	
	大腸 分化型	59 (100.0)	54 (93.1)	0.02
	非分化型	0 (0.0)	4 (6.9)	

Table 3. 胃癌先行症例・大腸癌先行症例の比較

臨床病理学的特徴		胃癌先行 n=32(%)	大腸癌先行 n=26(%)	p値
性別				
	男性	26 (81.3)	18 (69.2)	0.29
	女性	6 (18.8)	8 (30.8)	
年齢(歳)				
	中央値 [Range]	71 [45-88]	69 [37-86]	0.32
観察期間(月)				
	中央値 [Range]	51.5 [0-319]	35 [1-198]	0.12
間隔(月)				
	中央値 [Range]	71 [12-445]	64.5 [12-223]	0.13
部位				
	胃 U	8 (25.0)	0 (0.0)	0.001
	U以外	24 (75.0)	26 (100.0)	
大腸	結腸	25 (78.1)	20 (76.9)	0.91
	直腸	7 (21.9)	6 (23.1)	
治療方針				
	胃 手術	31 (96.9)	22 (84.6)	0.09
	化学療法	1 (3.1)	4 (15.4)	
大腸	手術	31 (96.9)	26 (100.0)	0.27
	化学療法	1 (3.1)	0 (0.0)	
切除				
	両方	30 (93.8)	22 (84.6)	0.26
	片方 or なし	2 (6.3)	4 (15.4)	
術式				
胃	胃全摘	8 (25.8)	4 (18.2)	0.51
	幽門側切除／部分切除	23 (74.2)	18 (81.8)	
大腸	直腸切除	7 (22.6)	4 (15.4)	0.49
	結腸切除／部分切除	24 (77.4)	22 (84.6)	
病期				
胃	Stage I ~ III	32 (100.0)	24 (92.3)	0.07
	Stage IV	0 (0.0)	2 (7.7)	
大腸	Stage 0 ~ III	30 (93.8)	24 (92.3)	0.83
	Stage IV	2 (6.3)	2 (7.7)	
組織型				
胃	分化型	21 (65.6)	17 (65.4)	0.98
	非分化型	11 (34.4)	9 (34.6)	
大腸	分化型	28 (87.5)	26 (100.0)	0.03
	非分化型	4 (12.5)	0 (0.0)	

Table 4a. 同時性胃・大腸重複癌の病期詳細

		大腸癌				
胃癌	病期	0 + I	II	III	IV	計
	I	14 (23.7)	12 (20.3)	10 (16.9)	2 (3.4)	38 (64.4)
	II	0 (0.0)	4 (6.8)	2 (3.4)	1 (1.7)	7 (11.9)
	III	5 (10.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	6 (10.2)
	IV	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.7)	4 (6.8)	8 (13.6)
	計	21 (35.6)	17 (28.8)	13 (22.0)	8 (13.6)	59 (100.0)

Table 4b. 異時性胃・大腸重複癌の病期詳細

胃癌先行症例の病期詳細

		第二癌 (大腸癌)				
第一癌 (胃癌)	病期	0 + I	II	III	IV	計
	I	5 (15.6)	7 (21.9)	6 (18.8)	1 (3.1)	19 (59.4)
	II	2 (6.3)	3 (9.4)	1 (3.1)	0 (0.0)	6 (18.8)
	III	2 (6.3)	1 (3.1)	3 (9.4)	1 (3.1)	7 (21.9)
	IV	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	計	9 (28.1)	11 (34.4)	10 (31.3)	2 (6.3)	32 (100.0)

大腸癌先行症例の病期詳細

		第二癌 (胃癌)				
第一癌 (大腸癌)	病期	I	II	III	IV	計
	0 + I	7 (26.9)	1 (3.8)	2 (7.7)	0 (0.0)	10 (38.5)
	II	4 (15.4)	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (3.8)	8 (30.8)
	III	3 (11.5)	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.8)	6 (23.1)
	IV	1 (3.8)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
	計	15 (57.7)	5 (19.2)	4 (15.4)	2 (7.7)	26 (100.0)

Table 5a. 同時性胃・大腸重複癌の根治性による組み合わせ

	大腸癌			
	病期	0+ I + II + III	IV	計
胃癌	I + II + III	47 (79.7)	4 (6.8)	51 (86.4)
	IV	4 (6.8)	4 (6.8)	8 (13.6)
	計	51 (86.4)	8 (13.6)	59 (100.0)

				n=59(%)
根治性あり	×	根治性あり		47 (79.7)
根治性あり	×	根治性なし		8 (13.6)
根治性なし	×	根治性なし		4 (6.8)

Table 5b. 異時性胃・大腸重複癌の根治性による組み合わせ

胃癌先行症例

	第二癌(大腸癌)			
	病期	0+ I + II + III	IV	計
第一癌 (胃癌)	I + II + III	30 (93.8)	2 (6.3)	32 (100.0)
	IV	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	計	30 (93.8)	2 (6.3)	32 (100.0)

大腸癌先行症例

	第二癌(胃癌)			
	病期	I + II + III	IV	計
第一癌 (大腸癌)	0+ I + II + III	22 (84.6)	2 (7.7)	24 (92.3)
	IV	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (7.7)
	計	24 (92.3)	2 (7.7)	26 (100.0)

異時性重複癌(Total)

				n=58(%)
根治性あり	×	根治性あり		52 (89.7)
根治性あり	×	根治性なし		6 (10.3)
根治性なし	×	根治性なし		0 (0.0)

Table 6. 胃・大腸重複癌における単変量解析

臨床病理学的特徴	Risk ratio	95%CI	p値
発症			
異時性	1		0.03
同時性	2.32	1.09-5.35	
性別			
男性	1		0.94
女性	1.02	0.63-1.71	
年齢			
≤70歳	1		0.90
>70歳	1.05	0.50-2.21	
部位(胃)			
U以外	1		0.81
U	1.14	0.33-2.94	
術式(胃)			
幽門側切除／部分切除	1		0.29
胃全摘	1.76	0.58-4.45	
病期(胃)			
Stage I～III	1		0.001
Stage IV	6.3	2.27-14.99	
組織型(胃)			
分化型	1		0.02
非分化型	2.32	1.11-4.92	
根治度(胃)			
Curative	1		0.0002
Non-curative	5.68	2.41-12.49	
部位(大腸)			
直腸	1		0.91
結腸	1.05	0.49-2.42	
術式(大腸)			
直腸切除	1		0.39
結腸切除／部分切除	1.58	0.59-5.47	
病期(大腸)			
Stage 0～III	1		0.002
Stage IV	5.13	1.99-11.75	
組織型(大腸)			
非分化型	1		0.25
分化型	2.61	0.42-8.75	
根治度(大腸)			
Curative	1		<.0001
Non-curative	8.14	3.56-17.63	

(CI=Confidence Interval)

Table 7. 胃・大腸重複癌における多変量解析

臨床病理学的特徴	Risk ratio	95%CI	p値
発症			
異時性	1		0.46
同時性	1.37	0.59-3.34	
病期 (胃)			
Stage IV	1		0.40
Stage I ~ III	2.02	0.36-9.30	
組織型 (胃)			
分化型	1		0.07
非分化型	1.99	0.93-4.34	
根治度 (胃)			
Curative	1		0.08
Non-curative	3.62	0.82-11.27	
病期 (大腸)			
Stage 0 ~ III	1		0.69
Stage IV	1.29	0.34-4.28	
根治度 (大腸)			
Curative	1		0.03
Non-curative	4.76	1.19-18.79	

(CI=Confidence Interval)

9、図

術後経過年月 (年) (月)	1年					2年				3年				4年				5年			
	1	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12
問診・診察	●	○	●	○	●	○	●	○	●	●	●			○		●		○			●
血液検査・腫瘍マーカー	●	○	●	○	●	○	●	○	●	●	●			○		●		○			●
CT			●		●		○		●	○		●				●					●
上部消化管内視鏡					●							●									●

胃癌治療ガイドライン第5版より改変

●：pStage I～pStage III 胃癌に行う。

○：pStage II～pStage III 胃癌で行う。pStage I 胃癌では省略しても良い。

術後経過年月 (年) (月)	1年					2年				3年				4年				5年			
	1	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12
問診・診察	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●		●			●
血液検査・腫瘍マーカー	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			●
CT			●		●		●		●		●		●	○		●		○			●
下部消化管内視鏡					●				◎				●								

大腸癌治療ガイドライン2016年版より改変

●：pStage I～pStage III 大腸癌に行う。

○：pStage III 大腸癌で行う。pStage I～pStage II 大腸癌では省略しても良い。

◎：pStage I～pStage III 直腸癌で行う。

Figure 1. 標準的なフォローアップのプロトコール

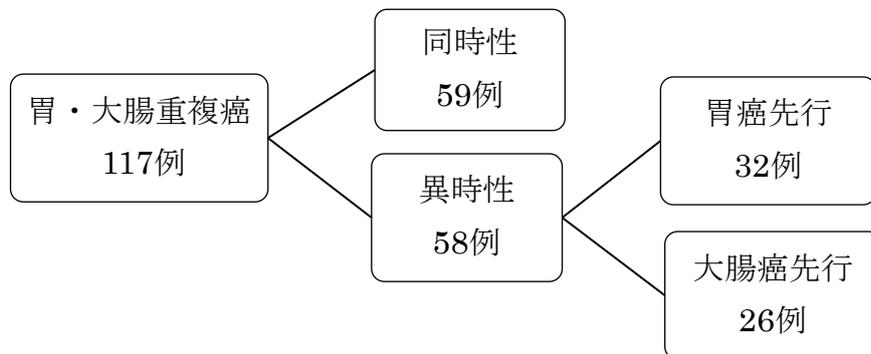


Figure 2. 症例の分類

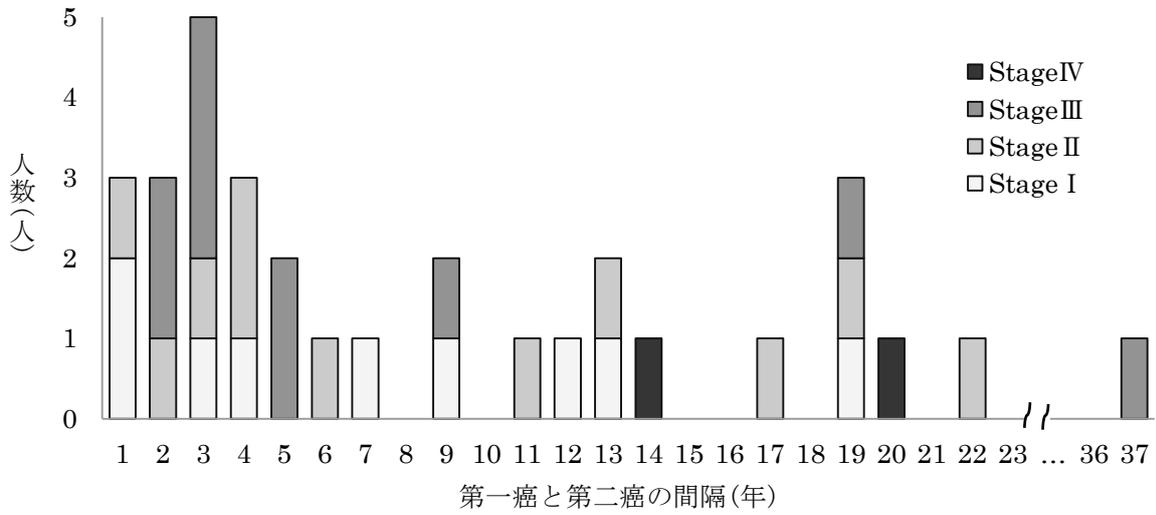


Figure 3a. 胃癌先行症例における重複癌の間隔と第二癌の病期

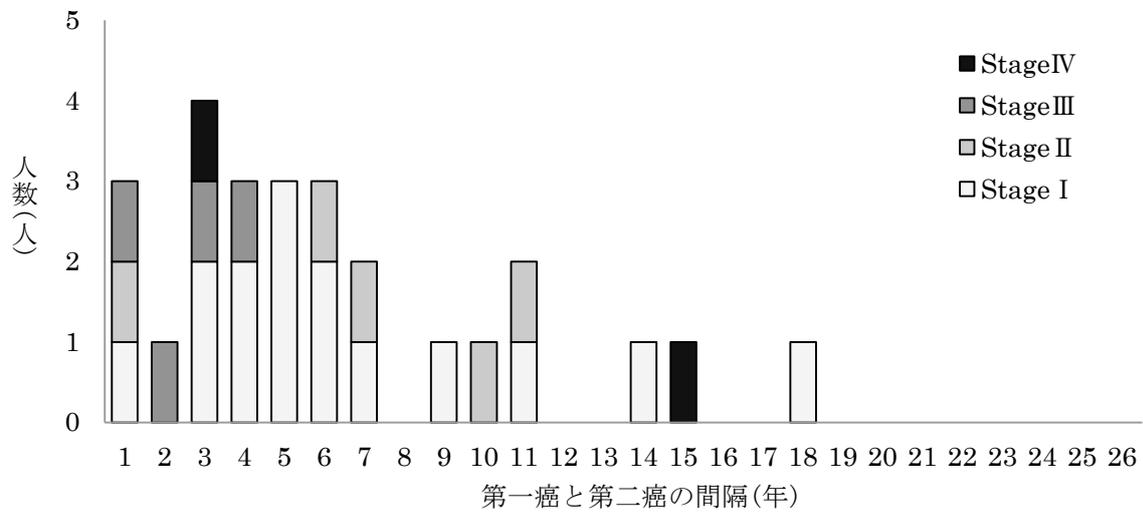


Figure 3b. 大腸癌先行症例における重複癌の間隔と第二癌の病期

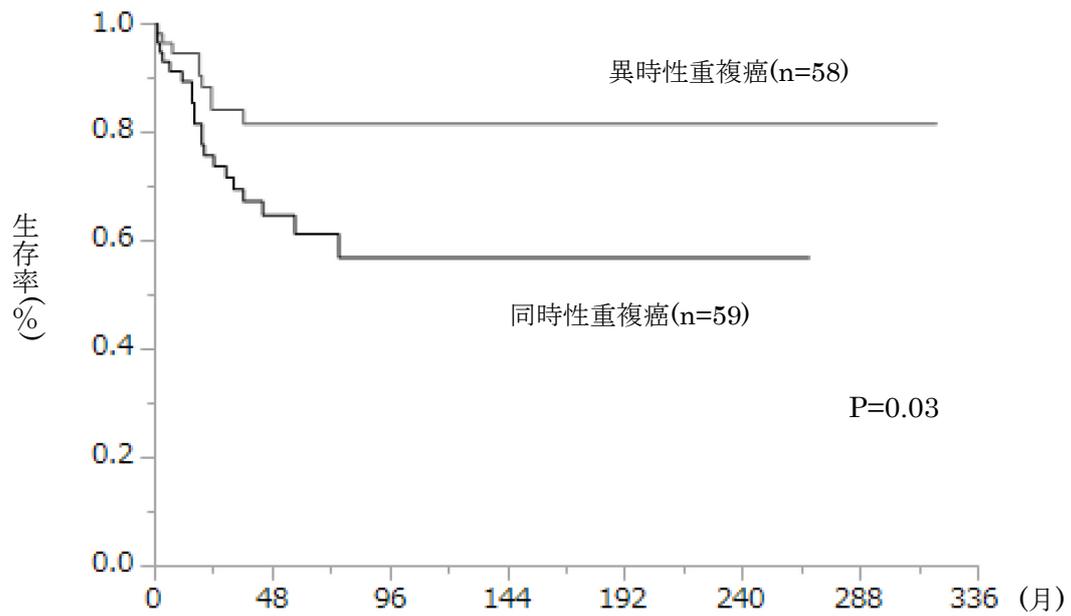


Figure4. 同時性重複癌と異時性重複癌の生存曲線

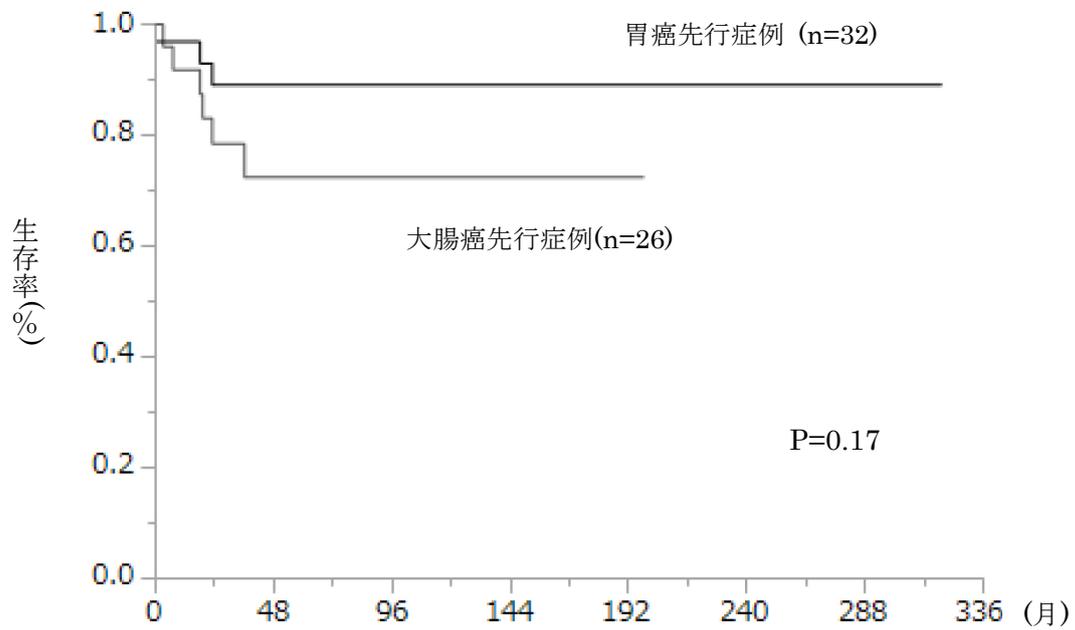


Figure5. 胃癌先行症例と大腸癌先行症例の生存曲線

10、引用文献

- (1) Haenszel W, Locke FB, Segi M. A case-control study of large bowel cancer in Japan. *J Natl Cancer Inst.* 64:17-22, 1980
- (2) Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer.* 15: 617-31, 1975
- (3) The editorial board of the cancer statistics in Japan, CANCER STATISTICS IN JAPAN 2016, *Foundation for Promotion of Cancer Research*; 23 ,2017
- (4) Fujii M, Kochi M, Takayama T. Recent Advances in Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer in Japan. *Surg Today*, 40:295-300, 2010
- (5) Miyamoto Y, Oki E, Saeki H, et al. Recent Advances in Systemic Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer. *Jpn J Cancer Chemother*, 43:15-23, 2016
- (6) Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: Survey of literature and statistical study. *Am J Cancer*, 16:1358-1414, 1932
- (7) Moertel CG, Docperty MB, Baggenostoss AH, Multiple primary malignant neoplasmas. *Cancer*, 14:221-231, 1961
- (8) Curtis RE, Freedman DM, Ron E, et al. New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries, 1973-2000. *National Cancer Institute*; Bethesda: 9-14, 2006
- (9) Eom BW, Lee HJ, Yoo MW, et al.: Synchronous and metachronous cancers in patients with gastric cancer. *J Surg Oncol* , 1:106-10, 2008
- (10) Ikeda Y, Saku M, Kawanaka H, et al. Features of second primary cancer in patients with gastric cancer. *Oncology* , 65:113-17, 2003
- (11) Maehara Y, Tomisaki S, Emi Y, et al. Clinicopathological features of patients

who died with second primary cancer after curative resection for gastric cancer.

Anticancer Res , 15:1049-53, 1995

(12) Furukawa H, Hiratsuka M, Iwanaga T, et al. Treatments for second malignancies after gastrectomy for stomach cancer. *Hepatogastroenterology*, 43: 194-98, 1996

(13) Wu CW, Lo SS, Chen JH, et al. Multiple primary cancers in patients with gastric cancer. *Hepatogastroenterology* , 53:463-67, 2006

(14) Lundegårdh G, Hansson LE, Nyrén O, et al. The risk of gastrointestinal and other primary malignant diseases following gastric cancer. *Acta Oncol*, 30: 1-6, 1991

(15) Lee JH, Bae JS, Ryu KW, et al. Gastric cancer patients at high-risk of having synchronous cancer. *World J Gastroentero*, 28:2588-92, 2006

(16) Saito S, Hosoya Y, Togashi K, et al. Prevalence of synchronous colorectal neoplasms detected by colonoscopy in patients with gastric cancer. *Surg Today* ,38: 20-25, 2008

(17) Kaibara N, Maeta M, Ikeguchi M.: Patients with multiple primary gastric cancers tend to develop second primaries in organs other than the stomach. *Surg Today* , 23:186-88, 1993

(18) Ueno M, Muto T, Oya M, et al. Multiple primary cancer: an experience at the Cancer Institute Hospital with special reference to colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* , 8:162-67, 2003

(19) Kim C, Chon H, Kang B, et al. Prediction of metachronous multiple primary cancers following the curative resection of gastric cancer. *BMC Cancer*, 13:394, 2013

- (20) Ikeguchi M, Ohfuji S, Oka A, et al. Synchronous and metachronous primary malignancies in organs other than the stomach in patients with early gastric cancer. *Hepatogastroenterology*, 42:672-76, 1995
- (21) Takahashi M, Sawada T, Sameshima S, et al. Treatment for double cancer of the large intestine and stomach. *Nihon Rinsho*, 61 Suppl 7:575-8, 2003
- (22) Kato T, Suzuki K, Muto Y, et al. Multiple primary malignancies involving primary sporadic colorectal cancer in Japan: incidence of gastric cancer with colorectal cancer patients may be higher than previously recognized. *World J Surg Oncol*. 13:23, 2015
- (23) Shiozawa M, Tsuchida K, Sugano N, et al. A clinical study of colorectal cancer patients with other primary cancer. *Jpn J Gastroenterol Surg*, 40:1557-64, 2007
- (24) Ishiguro M, Mochizuki H, Sugihara K, et al. Surveillance for multicentric colorectal cancers and other primary cancers in patient with curative surgery for colorectal cancer. *J Jpn Soc Coloproctol*. 59:863-868, 2006
- (25) Kobayashi Y, Arimoto H, Watanabe S, Occurrence of multiple primary cancer at the National Cancer Center Hospital 1962-1989. *Jpn J Clin Oncol*, 21:233-251, 1991
- (26) Tsukuma H, Fujimoto I, Hanai A, et al. Incidence of second primary cancers in Osaka residents, Japan, with special reference to cumulative and relative risk. *Jpn J Cancer Res*, 85:339-345, 1994
- (27) Takeyoshi I, Sekine T, Suda Y, A study of multiple primary carcinomas associated with carcinoma of large intestine and other organs –with special reference to metachronous multiple carcinomas–. *J Jpn Surg Assoc*, 52:1461-1467, 1991

- (28) Kochi M, Fujii M, Kanamori N, et al. Irinotecan plus S-1 for liver metastases of gastric cancer. *Hepatogastroenterology*, 56: 1755-9, 2009
- (29) Kochi M, Fujii M, Kaiga T, et al. FLEP chemotherapy for alpha-fetoprotein-producing gastric cancer. *Oncology*, 66: 445-449, 2004
- (30) Japanese Gastric Cancer Association. Gastric Cancer Treatment Guidelines 2018. Kanehara & Co. Ltd., 2018
- (31) Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. JSCCR Guidelines 2016 for the Treatment of Colorectal Cancer. Kanehara & Co. Ltd., 2016
- (32) Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K, et al. Recent advances in surgical treatment have improved the survival of patients with gastric carcinoma. *Cancer*, 1: 1233-37, 1998
- (33) Xuan ZX, Ueyama T, Yao T, et al. Time trends of early gastric carcinoma. A clinicopathologic analysis of 2846 cases. *Cancer*, 15: 2889-94, 1993
- (34) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington, DC: AICR, 2007
- (35) Utada M, Ohno Yuko, Hori M, et al. Incidence of multiple primary cancers and interval between first and second primary cancers. *Cancer Sci*, 105:890-896, 2014
- (36) Nishimura Y, Komatsu S, Ichikawa D, et al. The clinical influence of double or multiple primary cancers on the prognosis of patients with gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 39: 2301-3, 2012
- (37) Hildebrand P, Humke J, Oevermann E, et al. Influence of second or multiple tumours on the prognosis of patients with colorectal cancer. *Acta Chir Iugosl*,

59:31-8, 2012

(38) Hamashima C, Shabana M, Okada K, et al. Mortality reduction from gastric cancer by endoscopic and radiographic screening. *Cancer Sci.*, 106: 1744-1749, 2015

(39) Jun JK, Choi KS, Lee HY, et al. Effectiveness of the Korean National Cancer Screening Program in reducing gastric cancer mortality. *Gastroenterology*, 152: 1319-1328, 2017

(40) Shigh H, Nugent Z, Demers AA, et al. The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer. *Gastroenterology*, 139: 1128-1137, 2010

(41) Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Eng J Med.*, 369: 1095-1105, 2013

(42) Kim HJ, Kim N, Choi YJ, et al. Clinicopathologic features of gastric cancer with synchronous and metachronous colorectal cancer in Korea: are microsatellite instability and p53 overexpression useful markers for predicting colorectal cancer in gastric cancer patient? *Gastric Cancer*, 19: 798-807, 2016

11、研究業績

渡部 愛

- I 発表 ①一般発表 15
- ②特別発表 1
- II 論文 ①原著論文 9 (共 9)
- ②症例報告 3 (共 3)
- ③総説 なし
- III 著書 なし

以上

I 発表

① 一般発表

1. 渡邊愛, 田部井英憲, 伊藤豊, 若林和彦, 高杉知明, 三原良明, 舟田知也, 大森敬太, 植田利貞 : 肝膿瘍を合併した S 状結腸癌の一例, 第 802 回外科集談会, 東京, 2006 年 9 月
2. 渡邊愛, 田部井英憲, 大森敬太, 舟田知也, 三原良明, 高杉知明, 若林和彦, 伊藤豊, 植田利貞 : 診断に苦慮した膵癌の 1 例, 第 73 回城西外科研究会, 東京, 2006 年 9 月
3. 渡邊愛, 田部井英憲, 大森敬太, 朽名直子, 三原良明, 高杉知明, 若林和彦, 伊藤豊, 植田利貞 : 胆嚢癌術後多発肝転移に対して GEM が奏功した 1 例, 第 803 回外科集談会, 東京, 2006 年 12 月
4. 渡邊愛, 海賀照夫, 三原良明, 宮崎晃行, 宮国泰己, 大久保力, 東風貢, 高山忠利 : 受傷 1 ヶ月後に診断された外傷性胆嚢炎の 1 例, 第 814 回外科集談会, 東京, 2009 年 9 月
5. 渡邊愛, 梶原崇弘, 間宮孝夫, 大久保貴生, 黒川友晴, 藤崎滋, 中山壽之, 高山忠利 : 集学的治療で長期生存を得ている肝細胞癌の 1 例, 第 46 回日本肝癌研究会, 大阪, 2010 年 7 月
6. 渡邊愛, 東風貢, 藤井雅志, 金森規朗, 海賀照夫, 三原良明, 舟田知也, 田部井英憲, 清水広子, 高山 忠利 : 同時性多発胃癌の臨床病理学的検討, 第 65 回日本消化器外科学会総会, 下関, 2010 年 7 月
7. 渡邊愛, 東風貢, 藤井雅志, 金森規朗, 海賀照夫, 萩原謙, 三原良明, 舟田知也, 田部井英憲, 清水広子, 高山 忠利 : 胃癌・大腸癌、同時性・異時性重複癌に対する予後の検討, 第 48 回日本癌治療学会学術集会, 京都, 2010 年 10 月
8. 渡邊愛, 高橋亨, 舟田知也, 小林美智代, 東風貢, 高山忠利 : 圧搾空気の誤射により大腸損傷が疑われた 1 例, 第 48 回日本腹部救急医学会総会, 金沢, 2012 年 3 月
9. 渡邊愛, 横山武史, 松野順敬, 江原千東, 岩崎圭, 吉井 克己, 富岡 一幸, 小張淑男, 牧嶋信行, 林智勇, 松尾周也, 高山忠利 : 膵頭十二指腸切除後出血に対しステント留置で止血し得た 1 例, 第 43 回東葛地区消化器疾患研究会, 市川, 2012 年 5 月
10. 渡邊愛, 横山武史, 松野順敬, 岩崎圭, 吉井 克己, 富岡 一幸, 小張淑男, 高山忠利 : 当院における食道癌手術症例の検討, 第 67 回日本消化器外科学会総会, 富山, 2012 年 7 月

11. 渡邊愛, 東風貢, 楊昌洋, 北條暁久, 舟田知也, 金森規朗, 藤井雅志, 高山忠利 : 消化管閉塞に対するサンドスタチンの有効性の検討, 第 51 回日本癌治療学会学術集会, 京都, 2013 年 10 月
12. 渡邊愛, 東風貢, 山岸俊介, 河合隆治, 舟田知也, 金森規朗, 藤井雅志, 高山忠利 : 消化器外科領域における DIC に対するリコモジュリンの使用経験, 第 2 回臨床外科ジョイントフォーラム, 東京, 2013 年 11 月
13. 渡邊愛, 東風貢, 楊昌洋, 高山由理子, 北條暁久, 舟田知也, 田部井英憲, 三原良明, 金森規朗, 藤井雅志, 高山忠利 : 腸閉塞に対するサンドスタチンの有効性の検討, 第 114 回日本外科学会定期学術集会, 京都, 2014 年 3 月
14. 渡邊愛, 日野浦礼, 松野順敬, 中島洋介, 田部井英憲, 加納久雄, 東風貢, 藤井雅志, 高山忠利 : 残胃に発生した Stomal Polypoid Hypertrophic Gastritis の一例, 第 77 回日本臨床外科学会総会, 福岡, 2015 年 11 月
15. 渡部愛, 東風貢, 藤井雅志, 加納久雄, 砂川由理子, 松野順敬, 河合隆治, 須田寛士, 高山忠利 : 残胃癌の臨床病理学的特徴についての検討, 第 78 回日本臨床外科学会総会, 東京, 2016 年 11 月

② 特別発表

1. 渡邊愛, 東風貢, 高山由理子, 田部井英憲, 舟田知也, 三原良明, 金森規朗, 藤井雅志, 高山忠利 : 大腸癌イレウス症例の減圧治療後切除手術に対する検討, 第 75 回日本臨床外科学会総会, 名古屋, 2013 年 11 月 (ワークショップ)

II 論文

① 原著論文

1. 渡邊愛, 小笠原弘二, 筒井信浩, 野秋朗多, 坂元晴子, 金井正樹, 中野聡子, 深瀬知之, 古賀守, 中林幸夫, 栗原和直, 大塚正彦, 長谷川隆光 : 高齢者自然気胸の検討, 埼玉県医学会雑誌, 43(1):157-159, 2008

2. 古賀守, 小笠原弘二, 渡邊愛, 鈴木文武, 仲田健男, 加藤久美子, 黒部仁, 渡部通章, 中野聡子, 中林幸夫, 栗原和直, 大塚正彦 : 肺葉以上の切除を必要とした肺良性腫瘍症例の検討, 埼玉県医学会雑誌, 44(2):405-410, 2010
3. 三原良明, 東風貢, 藤井雅志, 金森規朗, 海賀照夫, 萩原謙, 舟田知也, 田部井英憲, 渡邊愛, 高山忠利 : 切除不能 stageIV進行胃癌に対する化学療法後の手術成績, 癌の臨床, 56(4):311-315, 2010
4. Megumu Watanabe, Mitsugu Kochi, Masashi Fujii, Teruo Kaiga, Yoshiaki Mihara, Tomoya Funada, Hidenori Tamegai, Hiroko Shimizu, and Tadatoshi Takayama : Dual Primary Gastric and Colorectal Cancer Is the Prognosis Better for Synchronous or Metachronous? American Journal of Clinical Oncology, 35(5):407-410, 2012
5. Mitsugu Kochi, Masashi Fujii, Noriaki Kanamori, Yoshiaki Mihara, Tomoya Funada, Hidenori Tamegai, Megumu Watanabe, Yuriko Takayama, Hiroshi Suda, Tadatoshi Takayama : Metachronous Double Primary Gastric and Colorectal Cancer: Is Prognosis Better with Gastric or Colorectal Cancer Occurring First?, Journal of Cancer Therapy, (Published Online), 2013
6. Mitsugu Kochi, Masashi Fujii, Shinobu Masuda, Noriaki Kanamori, Yoshiaki Mihara, Tomoya Funada, Hidenori Tamegai, Megumu Watanabe, Tadatoshi Takayama : Differing deregulation of HER2 in primary gastric cancer and synchronous related metastatic lymph nodes. Diagnostic Pathology, 8(1):191, 2013
7. Mitsugu Kochi, Masashi Fujii, Noriaki Kanamori, Yoshiaki Mihara, Tomoya Funada, Hidenori Tamegai, Megumu Watanabe, Tadatoshi Takayama : Phase II Study of Neoadjuvant Chemotherapy with S-1 and CDDP in Patients with Lymph-node Metastatic Gastric Cancer, American Journal of Clinical Oncology, [Epub ahead of print], 2014.
8. Ken Hagiwara, Mitsugu Kochi, Masashi Fujii, Keio Song, Hidenori Tamegai, Megumu Watanabe, Yuriko Takayama, Hiroshi Suda, Youichi Teshima, Tadatoshi Takayama : Radiochemotherapy for esophageal squamous cell carcinoma in elderly patients,

Hepato-gastroenterology, 61(134):1617-22, 2014

9. Mitsugu Kochi, Masashi Fujii, Ken Hagiwara, Hidenori Tamegai, Megumu Watanabe, Yoritaka Matsuno, Yuriko Takayama, Hiroshi Suda, Tadatoshi Takayama : Effect of preoperative colonic drainage for obstructing colorectal cancer. International Surgery, 100(5);790-796: 2015.

② 症例報告

1. Yuriko Takayama, Mitsugu Kochi, Masashi Fujii, Noriaki Kanamori, Teruo Kaiga, Yoshiaki Mihara, Teruyuki Miyazaki, Hidenori Tamegai, Megumu Watanabe, Tadatoshi Takayama : A case of complete response to S-1 plus CDDP in early-stage mucosal esophageal cancer. Anticancer Research, 31(3):1019-22, 2011
2. Naoki Yoshida, Mitsugu Kochi, Masashi Fujii, Noriaki Kanamori, Teruo Kaiga, Yoshiaki Mihara, Tomoya Funada, Hidenori Tamegai, Megumu Watanabe, Tadatoshi Takayama : Complete response to chemoradiotherapy in a patient with synchronous double gastric and esophageal cancer. Anticancer Research, 31(6):2339-42, 2011
3. Hiroshi Suda, Mitsugu Kochi, Masashi Fujii, Noriaki Kanamori, Tomoya Funada, Megumu Watanabe, Tadatoshi Takayama : Complete response to uracil-tegafur alone in advanced rectal cancer : Hepato-gastroenterology, 61(136):2212-4, 2013

③ 総説 なし

Ⅲ 著書 なし