日消外会誌　13（11）：1219～1225，1980年

会長講演

胃癌の外科治療成績向上への努力

京部府立医科大学第1外科教室
間　島　　進

ATTEMPT AT IMPROVING RESULTS OF SURGICAL TREATMENT FOR GASTRIC CANCER

Susumu MAJIMA
First Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto

索引用語：胃癌，胃切除術，癌化学療法，術前照射，5-FU emulsion

1．はじめに

恩師・故武藤完雄先生[1]より昭和23年に胃癌の研究を命ぜられてから30余年になります．この間，昭和42年までの20年間は東北大学第1外科教室で，昭和43年以後の12年間は現在の教室で胃癌の研究に従事してきました．本日は，この両教室における胃癌の手術成績を顧みて，その成績のより一層の向上のためには，今後如何なる努力が必要かについて考えてみたいと思います．

2．検索対象

検索対象は東北大学第1外科教室での1941～1968年までの3,355例と京都府立医科大学第1外科教室の1958～1979年までの1,098例で，夫々2,693例（80.3％）・829例（75.5％）に切除が行われています．これら切除例の内訳は**表1**の如くであります．幽門側切除例・噴門側切除例・胃全摘出例の頻度は両教室でほぼ同様であります

表1　両教室における切除例の内訳

	東北大学第1外科		京府医大第1外科	
	例数	%	例数	%
切除術式別				
幽門側切除	2127	78.9	632	76.2
噴門側切除	147	5.5	59	7.1
胃全摘術	419	15.6	138	16.7
リンパ節郭清度（R）				
R_0－切除	52	1.9	7	0.9
R_1－切除	388	14.4	98	11.8
R_2－切除	2253	83.7	418	50.4
R_3－切除	0	0.0	306	36.9

が，リンパ節郭清度には差がみられます．東北大学第1外科教室では第2群リンパ節までを郭清する R_2-切除が主として行われています．一方，教室では私の前の峰勝名誉教授が第3群リンパ節までの郭清を心掛けていましたので，R_3-切除が多くなっています．そこで，先ず，主として R_2-切除が行われていた東北大学第1外科例について，手術成績の推移をみてみたいと思います．

3．東北大学第1外科教室における成績

a）手術直接成績

手術後1カ月以内の死亡例を手術死として，切除例における手術死亡率の推移をみると**表2**の如くであります．手術死亡率は1940年代では13.0％であったのが，1950年代では6.1％にまで低下し，1960年代では3.1％と著明に改善されています．

胃癌に対する胃切除術の手術死亡率については，中山外科教室[2]・癌研外科[3]などでは，1950年代にすでに1～3％という成績をあげていますが，一般には5～10％という報告が多かったのであります．しかし，1960年以降の症例に対する諸家の報告では殆んどが5％以下で，3％前後とする報告が多く，最近ではさらに改善されていると思います．従って，最近では手術死亡率は以前ほど問題にされなくなりましたが，これは胃癌手術成績向上の第一歩であり，手術死亡0にするよう心掛けねばならないと思います．

b）手術遠隔成績

遠隔成績に入る前に，東北大学第1外科での胃癌の治療内容について簡単に説明します．武藤完雄先生が教室

表2　東北大例における手術死亡率の推移

	1941 ～ 1950	1951 ～ 1960	1961 ～ 1968
切除例	600	979	1114
手術死亡	78	60	41
%	13.0	6.1	3.1

表3　東北大例における5年生存率の推移（粗生存率，直接法）

	1941 ～ 1950	1951 ～ 1960	1961 ～ 1968
	5生率（5生例／例数）	5生率（5生例／例数）	5生率（5生例／例数）
治癒切除（耐術者消息判明例）*	31.4%（95/303）	44.1%（27/615）	60.4%（427/707）
切除全例（手術死を含む）	16.7%（100/600）	28.2%（276/979）	47.2%（430/910）
手術全例	11.9%（100/837）	23.9%（276/1151）	38.6%（430/1114）
*消息判明率	89 %	96 %	100 %
切除例での早期癌の占める割合	2 %	6 %	24 %

表4　治癒切除例における癌進展度別の5年生存率

	1941 ～ 1950 5生率（5生例／例数）	1951 ～ 1960 5生率（5生例／例数）	1961 ～ 1968 5生率（5生例／例数）
Stage Ⅰ	81.1%（30/37）	92.0%（81/88）	90.9%（240/264）
Stage Ⅱ	54.6%（59/108）	66.7%（96/144）	62.5%（145/234）
Stage Ⅲ・Ⅳ	3.8%（6/158）	24.5%（94/383）	20.1%（42/209）

を主宰されていた1941年から1960年までは R_2-切除を主体とする手術のみで，制癌剤の使用は時期尚早として行われなかったのであります．槇哲夫先生が教室を主宰されるようになった1961年から1965年までの最初の5年間は，すでに中山外科教室[4]より食道癌・胃癌について術前照射の有効性が報告されていましたので，一部の例に ^{60}Co の術前照射が R_2-切除に併用されています．また，1966年以後の例には MMC（総量 30～50mg）・5-FU（総量5,000mg）を主体とする術後化学療法が R_2-切除に併用されています．

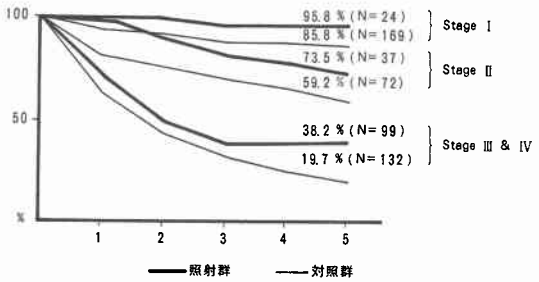
5年生存率の推移：上述のような治療内容での消息判明治癒切除例，手術死亡・消息不明を含めた切除全例，単開腹・胃腸吻合を含めた手術全例に対する5年生存率は，**表3**の如くであります．手術のみで治療された1960年までの成績でも，胃癌研究会規約による R_2-切除がより徹底して行われるようになった1951～1960年までの5生率には，1941～1950年までのそれと比較して有意の向上がみられます．しかし，著明な成績の向上がみられたのは，**表3**に付記した早期癌の占める割合からも明らかなように，胃集検が普及して早期癌手術例が急速に増加した1961年以降であります．このことは，**表4**に示した治癒切除例における stage 別の5年生存率からも明らかであります．比較的早期例である stage Ⅰの5生率は81.1～92.0%で，各年代とも良好であります．一方，stage Ⅱおよび stage Ⅲ・Ⅳの5生率で1950年までと1960年までとでは有意の向上がみられましたが，1961年以降には有意の差は認められないのであります．ただここで，1961～1965年までに行われた ^{60}Co の術前照射の成績について述べる必要があります．それは，この試みは control 群を設定しての prospective trial であり，その成績は信頼性の高いものと思うからであります．

^{60}Co 術前照射の成績[5)6)]：照射方法は**表5**の如くで，総病巣線量 2,000～3,000r が照射されています．その目標を進行癌の治療成績の向上ということにおきましたので，照射対象は早期癌（レ線および内視鏡所見で）を除いた進行癌とし，入院番号奇数のものをあて，他は

表5　胃癌における術前照射方法

1) 使用装置：東芝 R 107型コバルト照射装置
2) 照射範囲：主腫瘍の位置を中心に 8×8 cm ないし 14 cm×14 cmで，線源皮ふ間距離照 70 cm
3) 照射線量：腹背 2 門照射で，1 回総病巣線量は 200～300R とし，連日 10 回総病巣線量とし 2,000～3,000 R を照射

図1　^{60}Co 術前照射例の stage 別粗生存率曲線（治癒切除例）



control 群としました．従って，遠隔成績調査の対照となった照射群160例・control 群373例の癌進行度別頻度をみると，前者では stage Ⅰ 24例・stage Ⅱ 37例・stage Ⅲ & Ⅳ 99例，後者では stage Ⅰ 169例・stage Ⅱ 72例・stage Ⅲ & Ⅳ 132例で，照射群における stage Ⅰ の例数が control 群のそれと比較して極端に少なくなっています．

図1は，照射群・control 群の stage 別の術後生存率曲線であります．各 stage とも術後予後は照射群の方が良くなっていますが，stage Ⅰと stage Ⅱでは両群間に有意の差はありません．しかし，stage Ⅲ & Ⅳでは照射群の5年生存率38.2%に対して control 群では19.7%で，両群間に有意の差がみられたのであります．従って，ある程度進んだ胃癌の手術成績の向上のためには術前照射は有望な補助療法と考えられます．

以上が，私が昭和43年に現在の教室に移るまでの東北大学第1外科教室における胃癌治療成績の概要であります．次に，教室における成績について述べます．

4．京都府立医科大学第1外科教室における成績

a）教室における手術成績の概要

検索対象は，前任の峰勝名誉教授が R_3-切除を心掛けるようになった1958年以後の21年間の胃癌手術例1,098例でありますが，この間の教室における胃癌治療法にはかなりの変遷がみられます．前述の東北大学第1外科教室での成績は R_2-切除を主体とする成績でありましたので，R_3-切除の成績には大変興味があり，私の着任後2年までの1970年までは R_3-切除が行われ，この間それまでの成績の整理・分析が行われました．1971年に今永先生を中心とする研究班の成績[7]が発表されてからは，R_2-切除に MMC 総量 40mg の間歇投与（厚生省一次方式）と 5-FU 総量 5,000mg を投与する術後化学療法に切替えられ，同時に現在秋田大学教授である高橋俊雄君[8)9)]を中心にして制癌剤 Emulsion の研究が始められました．そして，1974年からは制癌剤 Emulsion に関する基礎的実験成績に基づいて 5-FU Emulsion の術前経口投与が加えられ，さらに1978年からは ^{60}Co の術前照射が加えられて現在に至っています．そこで，R_3-切が主体となった1970年までとそれ以後との2期にわけて，教室の成績をみてみたいと思います．

手術直接成績：切除例における手術死亡率をみると，1958～1970年までの前期では切除477例中手術死亡は33例で，手術死亡率6.9%でありましたが，1971～1979年までの後期では手術死亡は切除352例中9例で，手術死亡率は2.6%に低下しています．前期の手術死亡率6.9%という値には，旧い先生方は御存知と思いますが当時峰先生は食道と胃の器械吻合，胃穹隆部の一部を残す超亜胃全摘術等の新らしい術式の開発に努力されていた時期

表6　教室例における5年生存率の推移（粗生存率，直接法）

	1958 ～ 1970 5生率（5生例／例数）	1971 ～ 1975 5生率（5生例／例数）
治癒切除（耐術者消息判明例）*	50.3 %（152/302）	53.8 %（71/132）
切除全例（手術死を含む）	32.9 %（157/477）	35.3 %（72/204）
手術全例	23.5 %（157/668）	32.9 %（72/219）
*消息判明率	95 %	94 %
切除例での早期癌の占める割合	9.6 %	19.6 %

で，このことが手術死亡に大きく影響していたのであります．

手術遠隔成績：表6は，1975年までの消息判明治癒切除例，手術死亡・消息不明を含めた切除全例，単開腹・胃腸吻合を含めた手術全例の5年生存率であります．それぞれの5年生存率はいずれも1971年以後の例で良くなっていますが，手術全例に対する5生率を除いて有意差はみられません．

以上が教室例における手術成績の概要でありますが，次に R_3-切除の成績と制癌剤 Emulsion の術前化学療法について，少しく述べてみたいと思います．

b）R_3-切除例の遠隔成績

教室における R_3-切除例の成績については，これまでにしばしば発表してきましたので，詳細は原著[10)11)12)13)]にゆづり，ここでは主として R_3-切除が行われていた1970年までの治癒切除例における R_2-切除と R_3-切除の術後予後の比較検討成績について述べます．検索対象となつた治癒切除289例は R_2-切除90例と R_3-切除199例よりなり，それぞれにおける背景因子は**表7**の如くであります．早期癌の占める割合が R_3 群に比較して R_2 群にやや多かった以外は，R_2 と R_3 との間には夫々の背景因子には差は認められません．**図2**は，R_2 群・R_3 群における stage 別，の術後10年までの相対生存率であります．各 stage で R_2・R_3 ともに近似の生存率曲線を示し，5年生存率では stage Ⅲ & Ⅳで R_3 がやや勝っていますが，有意の差ではありません．

R_3-切除については，陣内先生の所よりすでに多くの論文が発表されています．とくに，最近発表された R_3-切除の遠隔成績についての論文[14)]では，胃癌研究会規約による PS（−）・N_2（＋）症例の成績の向上に R_3-切除の有効性が示されています．このことは教室における検索成績からも首肯しうることで，R_3-切除の利点を生かすためには症例を選んで行うことが大切と思います．

表7　治癒切除例の R_2, R_3 各群の背景因子

	R_2（90例）	R_3（199例）
男　女　比	62 : 28	129 : 70
年　齢（平均±SD）	56.7 ± 10.3	56.2 ± 10.2
早期癌の割合	16（18％）	21（11％）
Stage Ⅰ	24（27％）	43（21％）
Ⅱ	34（37％）	76（38％）
Ⅲ	25（28％）	73（37％）
Ⅳ	7（8％）	7（4％）
n（−）	37（41％）	80（40％）
n（＋）	53（59％）	119（60％）
PS（−）	42（47％）	104（53％）
PS（＋）	48（53％）	95（47％）

c）術前後の癌化学療法の成績

1971年以降の治癒切除例（R_2-切除）に施行されたMMC・5-FU の術後化学療法，5-FU Emulsion の術前化学療法の成績に移る前に，制癌剤 Emulsion について簡単に説明いたします．その目的は，fat Emulsion が専らリンパ毛細管から吸収されることを利用して，制癌剤を Emulsion とすることにより高濃度に薬剤を所属リンパ節に到達させ，リンパ節郭清の不充分な部分を補おうとするにあります．制癌剤 Emulsion としては，W/O 型・W/O/W 型・O/W 型の3種類のものが試作されて種々の実験の結果，油滴の表面に薬剤を付着させた O/W 型が臨床に使用されています．**図3**はラットでの実験成績で，5-FU Emulsion を経口投与した時の胃所属リンパ節における活性 5-FU 濃度の経時的推移が示されています．5-FU 水溶液に比較して 5-FU Emulsion の方が投与後4時間までは有意に高い値を示しています．

図2　R_2・R_3 治癒切除の stage 別相対生存率曲線

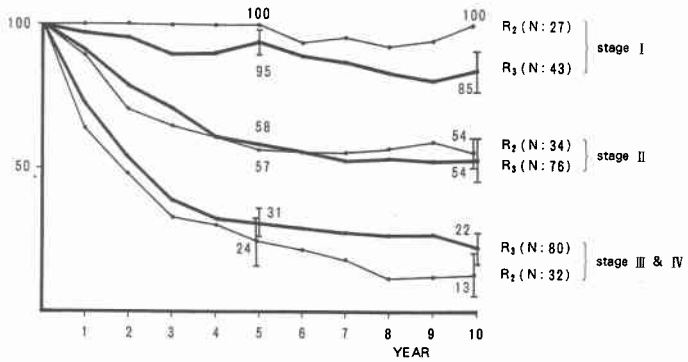


図3　5-FU emulsion・5-FU 水溶液の経口投与におけるラット胃所属リンパ節内の 5-FU 濃度の推移

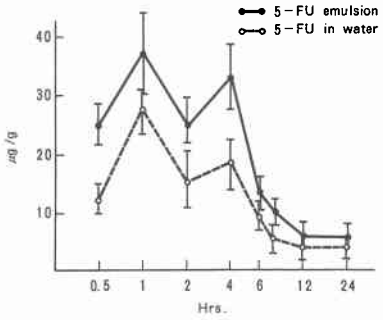
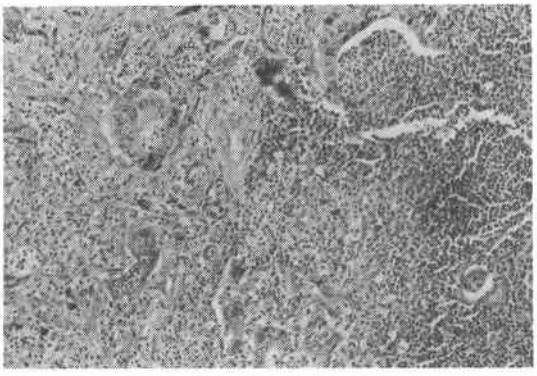


図4　著明な変性像を示した癌細胞（Grad Ⅱ）



これらの実験成績[15)16)]に基づいて，胃癌例には 5-FU 500mg を含有している 5-FU Emulsion 30ml を1日・食前3回に分服させ，手術前10日間・総量 5,000mg が投与されています．

5-FU Emulsion の効果[17)18)]：5-FU Emulsion 術前投与例における所属リンパ節転移巣に対する組織学的効果はいろいろでありますが，44%の例には**図4**の如き癌細胞の著明な変性像が，18%の例には**図5**の如き壊死に落った転移巣が認められたのであります．

前述の如く，1971～1973年までは MMC・5-FU の術後化学療法が，それ以後はさらに 5-FU Emulsion の術前投与が行われていますが，早期癌を除いた進行癌治癒切除例について，それぞれの累積5年生存率をみると**表8**の如くであります．非化療群としたのは1958～1970年までの手術のみの症例で，いわゆる historical control であります．Emulsion 群・MF 群ともに例数が少なく，充分な分析は出来ないのでありますが，stage Ⅲ・Ⅳにおいて Emulsion 群と非化療群との間に有意の差がみられたのであります．なお，各群における背景因子と

図5　壊死に落った癌転移巣（Grad Ⅲ）

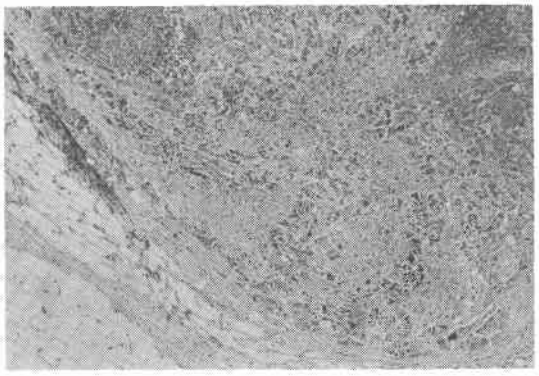


表8　進行胃癌（治癒切除例）の各補助療法群の stage 別累積5年生存率

	stage Ⅰ・Ⅱ	stage Ⅲ・Ⅳ
Emulsion 群	85％（N＝18）	43％（N＝48）*
M・F 群	70％（N＝24）	34％（N＝36）
非化療群	54％（N＝112）	25％（N＝110）*

* $p < 0.05$

表9　Emulsion 群・MF 群・非化療群の背景因子の内訳

		Emulsion 群 例数（%）	M F 群 例数（%）	非化療群 例数（%）
n	(−)	21（32％）	28（47％）	82（37％）
	(+)	45（68％）	32（53％）	140（63％）
ps	(−)	16（24％）	12（20％）	145（65％）
	(+)	50（76％）	48（80％）	77（35％）
stage	Ⅰ・Ⅱ	18（27％）	24（40％）	112（50％）
	Ⅲ・Ⅳ	48（73％）	36（60％）	110（50％）

してリンパ節転移度・奨膜浸潤度・癌進行度をみると**表9**の如くで，非化療群において ps（+）例が少なく，Emulsion 群で stage Ⅰ・Ⅱ例が少なかった以外は，各群間でこれら背景因子に著明な差は認められません．

術前の 5-FU Emulsion 投与・^{60}Co 照射の効果： 5-FU Emulsion の術前経口投与例におけるリンパ節転移巣に対する組織学的効果の検索で，先に図4に示したような癌細胞の著明な変性像（grade Ⅱ）あるいは**図5**に示したような壊死像（grade Ⅲ）がみられた有効例の頻度は高分化癌に比較して低分化癌に低率でありまし

た．一方，東北大学第1外科[19]での ^{60}Co 術前照射例では高分化癌に比較して低分化癌に grade Ⅱ・Ⅲの有効例が多かったのであります．それで，2年前から術前の5-FU Emulsion 経口投与と ^{60}Co 2,000r の術前照射の併用を試みています．未だ例数も少なく，また遠隔成績を出すまでに至っていませんが，切除標本の組織学的検査では，**表10**の如く，低分化癌での有効例（grade Ⅱ・Ⅲ）の頻度が5-FU Emulsion 単独に比較して ^{60}Co 併用群で有意に上昇するのが認められたのであります．

表10　胃癌組織型別のリンパ節転移巣での組織学的効果

		grade 0・Ⅰ 例数（%）	grade Ⅱ・Ⅲ 例数（%）
分化型癌	Emulsion のみ	37（29%）	91（71%）
	照射併用	12（26%）	35（74%）
低分化癌	Emulsion のみ	99（51%）	97（49%）
	照射併用	24（28%）	63（72%）

5. Tumor-Host Interaction と予後

以上の成績については，種々の観点から詳細な分析が行われているのでありますが，私どもを含めて従来の報告の殆んどが腫瘍側の因子による分析で，宿主側の因子はあまり考慮されていなかったのであります．担癌宿主の抗腫瘍性については，かなり以前から散発的ではありますが，注意されていたのであります．例えば，今井・田中[20]の CPL 分類や，Black ら[21]の主腫瘍の lymphoid infiltration，所属リンパ節の sinus histiocytosis・follicular hyperplasia などであります．私どもの胃癌における検索でも[23]，**図6**，**7**の如く，これらと術後予後との間に相関がみられたのであります．しかし，宿主の抗腫瘍性がより具体的になったのは，近年における腫瘍免疫に関する知見によるもので，これは外科医にとって重要な知見と思います．それは，腫瘍免疫による宿主の抗腫瘍性を最も効果的に利用しうるのは外科医であり，とくに熟練した外科医の目をのがれたわずかな残存癌細胞に対してであると思うからであります．現在すでに消化器癌治

図6　胃癌・胃切除例における主腫瘍の lymphoid infiltration 別の術後生存率

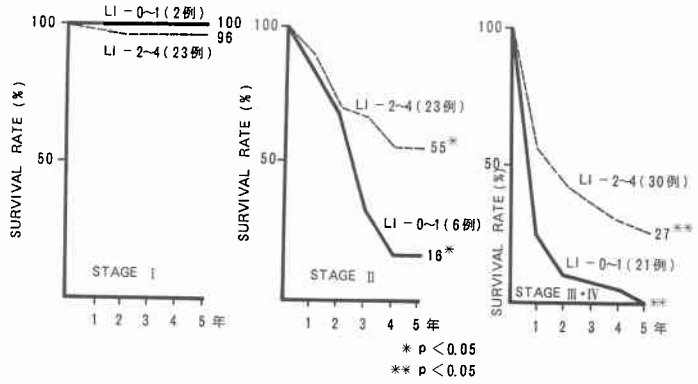
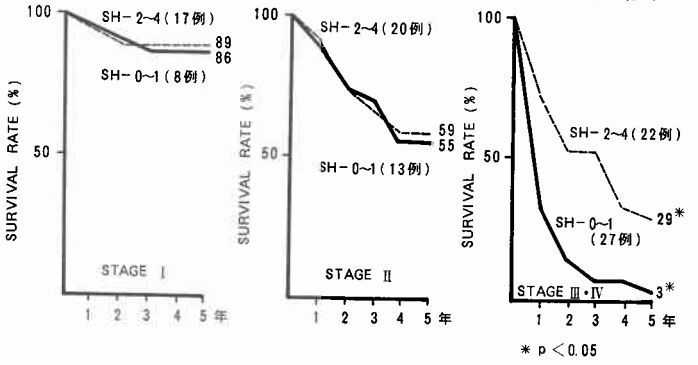


図7　胃癌・胃切除例における sinus histiocytosis 別の術後生存率



療においても，手術の補助療法として化学療法・放射線療法につづいて免疫療法が導入されつつありますが，これには解明されねばならない多くの問題が残されています．免疫療法を有効な補助療法とするためには，これまでに手術材料の検索成績による癌進展の知見に基づいて手術方法の改善と評価がなされてきたように，今後は癌患者の免疫動態に関する知見をより一層深め，その知見に基づいて免疫療法を如何に組入れてゆくかを考求し，その成績を評価することが大切と思います．

6. おわりに

以上，東北大学第1外科教室ならびに教室における胃癌の治療成績について，駆足で述べてきましたが，この40年間には，より安全な，より根治的な，より生理的な術式の開発へと，多くの外科医により種々の努力がなされてきました．その結果，手術と関連した外科全般にわたる進歩とあいまって，胃癌に対する胃切除の手術死亡率は著明に改善され，今後は手術死亡0とする外科医の努力に大きな期待がかけられています．

一方，遠隔成績についても，早期癌手術例の増加により著明な成績の向上がみられています．また進行癌に限ってみても，術式の改善と補助療法の併用により，徐々にではありますが成績は向上してきていますが，まだまだ不充分な成績であります．それは，癌がある程度進むと血行性・リンパ行性・播種性転移によりメスの限界を越すからであります．そのために種々の補助療法の併用が試みられているのでありますが，今後はより効果的な新らしい補助療法の開発により，必要最小限の手術侵襲で最大限の治療効果を挙げるような努力がなされねばならないと思います．このことは，比較的早い時期の胃癌手術例が増加して今後は増々永久治癒例が増加すると思うので，かかる人々の術後の社会復帰の面からも重要なことと思います．

参考文献

1) 武藤完雄：外科からみた胃癌，胃癌の治療．331—431，金原出版，東京，京都，1963.
2) 中山恒明ほか：胃癌手術の予後について．綜合臨床 **9**：87—96，1960.
3) 星野智雄：消化管手術の前後．外科診療，**5**：157—162，1963.
4) 中山恒明ほか：癌に対する術前照射について．日本臨床，**19**：1001—1014，1961.
5) 根本　宏：遠隔成績からみた胃癌術前照射の効果．癌の臨床，**19**：838—848，1973.
6) 間島　進ほか：消化器癌治療の現況—胃癌・結腸癌・直腸癌について—．外科治療，**33**：509—517，1975.
7) 中里博明ほか：胃癌と制癌剤．外科，**34**：1156—1164，1972.
8) 高橋俊雄ほか：リンパ管指向性制癌剤 Emulsion によるリンパ節転移の化学療法．医学のあゆみ，**80**：810—811，1972.
9) Takahashi, T., et al.: Increased concentration of anticancer agents in regional lymph nodes by emulsions, with special reference to chemotherapy of metastasis. Gann, **64**: 345—350, 1973.
10) 間島　進：胃癌に対する拡大根治手術（R_3）の意義について．癌の臨床，**16**：340—345，1970.
11) Mine, M., et al.: End results of gastrectomy for gastric cancer: Effect of extensive lymph node dissection. Surgery, **68**: 753—758, 1970.
12) Majima, S., et al.: Evaluation of extended lymph node dissection for gastric cancer. Jap. J. Surg., **2**: 1—6, 1972.
13) 西岡文三ほか：胃癌に対する拡大根治切除(R_3)の相対生存率よりみた評価．癌の臨床，**24**：1282—1286，1978.
14) 陣内伝之助ほか：胃癌拡大根治手術の意義．外科治療，**42**：645—652，1980.
15) Takahashi, T., et al.: Attempt at local administration of anticancer agents in the form of fat emulsion. Cancer, **38**: 1507—1514, 1976.
16) Watanabe, S., et al.: Basic experiments on oral administration of 5-fluorouracil emulsion as adjuvant chemotherapy to surgical treatment for gastric cancer. Jap. J. Surg., **8**: 41—50, 1978.
17) Majima, S., et al.: Histological evaluation of the effect of 5-FU emulsion on lymph node metastasis of stomach cancer. Jap. J. Surg., **8**: 111—118, 1978.
18) Nishioka, B., et al.: Clinical and experimental studies of oral 5-FU emulsion as an adjuvant to the surgical treatment of gastric cancer. World J. Surg., **2**: 533—541, 1978.
19) Hoshi, H.: Histologic study on the effect of preoperative irradiation of gastric cancer. Tohoku J. Exp. Med., **96**: 293—311, 1968.
20) 今井　環ほか：胃癌の発育状況と組織像．福岡医誌，**43**：676—693，1952.
21) Black, M.M., et al.: Structural representation of tumor-host relationship in gastric carcinoma Surg. Gynec. Obstet., 102: 599—603, 1956.
22) 駒井策太郎：胃癌における Tumor-Host-Interaction と予後との関係．京府医大誌，**81**：483—492，1972.