

## 上中部胃癌のリンパ節郭清からみた膵脾合併切除の適応

癌研究会外科

中島 聰總 山瀬 博史 太田 博俊  
大橋 一郎 高木 国夫 久野敬二郎  
梶谷 鏝

### INDICATIONS OF PANCREATOSPLENECTOMY ASSOCIATED WITH LYMPH NODE DISSECTION FOR THE GASTRIC CANCER

Toshifusa NAKAJIMA, Hiroshi YAMASE, Hirotoshi OTA

Ichiro OHASHI, Keijiro KUNO and Tamaki KAJITANI

Division of Surgery, Cancer Institute Hospital

603例の上, 中部胃癌において, 脾門(⑩), 脾動脈幹(⑪)リンパ節郭清からみた膵脾合併切除(合切)の適応を術後生存率をもとに検討した。n<sub>2</sub>(+), S<sub>2</sub>症例では脾温存群の5生率は17.6%, 膵脾合切群のそれは21.8%であった。また⑩⑪に転移を認めた症例での脾温存群には5生例はなく, 膵脾合切群では27.4%に5生例を認めた。n<sub>1</sub>(+)症例では漿膜浸潤の如何に拘らず, 脾温存群の5生率が良く(56.3%対44.1%), またn(-)症例では両術式間に差を認めなかった。⑩⑪リンパ節への転移は周辺リンパ節(②, ③, ④, ⑨)の転移状況からある程度推測可能であった。以上より膵脾合切の適応は⑩⑪に転移があるか, またはその可能性の高い症例(治療的郭清)に限定し, 予防的郭清としては脾温存につとめるべきである。

索引用語: 上中部胃癌, 脾門・脾動脈幹リンパ節郭清, 膵脾合併切除, 上中部胃癌術後生存率, 腫瘍免疫

#### 緒 言

胃の上, 中部を占拠する胃癌では脾門(⑩), 脾動脈幹(⑪)リンパ節郭清の目的で, 膵尾側脾合併切除がしばしば行われてきた<sup>1)2)</sup>。しかし他方では脾の免疫学的機能を考慮して, 脾の合併切除の適応を制限しようという考えもある<sup>3)4)</sup>。すなわちリンパ節郭清の徹底をはかった結果としての脾機能の欠落と, 脾機能温存の結果としてのリンパ節郭清の不徹底, のいずれが生体に対して重要な影響を及ぼすかという問題に直面する。癌が直接膵や脾に波及している場合や⑩, ⑪リンパ節に転移がある場合の治療的膵脾合併切除又は脾摘には異論はないであろう。しかしR<sub>2</sub>以上の郭清を転移がないかもしれない場合に行う, すなわち予防的郭清に伴って脾摘(または膵脾合併切除)を行うことには考慮の余地が残されているように思われる。いわば脾摘の相対的適応において上記の二律が背反しないような条件を見出す必要があろうと思われる。そこでわれわれは癌研外科で手術を受けた上・中部胃癌の予

後を検討して, 膵脾合併切除(脾摘)の適応条件を考察した。

#### 研究の対象と方法

脾の欠落の予後に及ぼす影響を検討する必要があるため, 1) 腹膜播種や肝転移などの遠隔転移がない, 2) n<sub>3</sub>(+)以上, s<sub>3</sub>などの高度の局所進展のない症例を検討対象とした。1946~1976年までの上中部(C, M)胃癌症例で治療手術をうけ, かつ上述の条件に適合する症例は603例あった。このうち脾を温存した症例は159例, 膵脾合切(脾摘)は422(22)例に施行された。これらをn(-), n<sub>1</sub>(+), n<sub>2</sub>(+)の3群に分け, かつ漿膜浸潤度を考慮しつつ, 膵脾合切の有無による遠隔成績の差を検討した。なお対象中には直死例は含めず, 脾摘症例も膵脾合切群に含めて検討した。

#### 検討結果

I. リンパ節転移からみた膵脾合切と予後

1) n(-)群

n(-)症例は603例中187例であった。このうち脾温

表 1 リンパ節転移別にみた脾温存, 脾摘両群の背景要因の比較

		n <sub>0</sub>		n <sub>1</sub>		n <sub>2</sub>	
		脾温存	脾脾合切	脾温存	脾脾合切	脾温存	脾脾合切
症例数		80	107	48	111	31	226
ステージ	I	63(78.7)	46(43.0)				
	II	13(16.3)	29(27.1)	30(62.5)	57(51.4)		
	III	4(5.0)	32(29.9)	18(37.5)	54(48.6)	31	226
占拠部位	C	48(60.0)	62(57.9)	9(18.7)	57(51.4)	8(25.8)	120(53.1)
	M	32(40.0)	45(42.1)	39(81.3)	54(48.6)	23(74.2)	106(46.9)
表在型		34(41.2)	12(11.2)	3(6.3)	2(1.8)	3(9.7)	1(0.4)
肉眼癌型	1		1(0.9)	2(4.2)	2(1.8)		4(1.8)
	2	14(17.5)	42(39.3)	4(8.3)	37(33.3)	2(6.5)	61(27.0)
	3	11(13.8)	30(28.0)	18(37.4)	41(36.9)	7(22.6)	93(41.2)
	4	6(7.5)	14(13.1)	13(27.1)	20(18.0)	15(48.4)	57(25.2)
	5	16(20.0)	8(7.5)	8(16.7)	9(8.1)	4(12.8)	8(3.4)
リンパ節郭清	R <sub>0</sub>	1(1.3)					
	R <sub>1</sub>	56(69.9)	18(16.8)	32(66.7)	8(7.2)	11(35.5)	10(4.4)
	R <sub>2</sub>	23(28.8)	79(73.9)	16(33.3)	92(82.9)	20(64.5)	198(87.6)
	R <sub>3</sub>		10(9.3)		11(9.9)		18(8.0)

図 1 n(-) 症例の術後生存率

PS : pancreateosplenectomy, S : Splenectomy

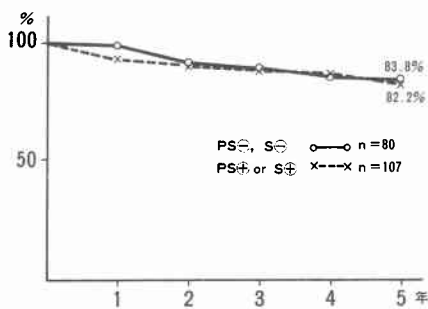
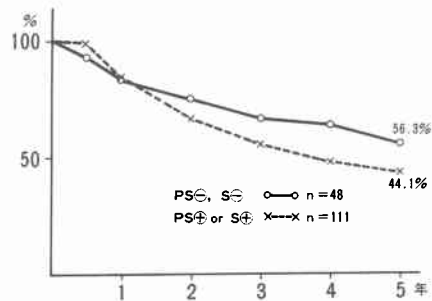


図 2 n<sub>1</sub>(+) 症例の術後生存率



存群は80例, 脾脾合切群107例であった。両群の背景要因は表 1 のごとくで, 脾脾合切群に stage の進行した症例, R<sub>2</sub> 以上の症例が多かった。このような予後要因の偏りにもかかわらず, 両群の術後生存群には差がなく, きわめて良好な予後を示した(図 1)。また S<sub>0-1</sub> と S<sub>2</sub> 症例に分けて検討したが, 両術式間に差を認めなかった。

2) n<sub>1</sub>(+) 症例

n<sub>1</sub>(+) 症例は159例で, 脾温存48例, 脾脾合切111例であった。これら両群の予後要因は表 1 のごとく, 脾脾合切群に限局型, stage III, R<sub>2</sub> 以上の症例が多かった。これらの術後生存率は図 2 に示した。脾温存群の予後は2年以降良好となり, 5年後には脾脾合切群との間に12%の差を認めた。脾脾合切群に stage III が多

いので, S<sub>0-1</sub> と S<sub>2</sub> 症例に分けてみたが, S<sub>0-1</sub> 症例における両群の5生率の差は11%であった。したがって n<sub>1</sub>(+) 症例において脾温存群の予後が良好であったが, 予後要因の偏りによる影響は少ないと考えられた。

3) n<sub>2</sub>(+) 症例

n<sub>2</sub>(+) 症例は257例あり, このうち脾温存群は31例, 脾脾合切群は226例あった。脾温存群中⑩⑪を郭清したのは31例中20例で, 残りの11例は郭清しなかった。したがって脾温存群中 n<sub>2</sub>(+) の判定は⑩⑪以外の転移によるものを含んでいる。両群の予後要因は表 1 に示した。脾脾合切群に C 領域癌, 限局型および R<sub>2</sub> 以上の郭清度の症例が多く認められた。脾の有無別に生存率をみると図 3 のごとくである。脾温存群の方がわずかながら良好で, 5生率の差は7%であった。しかし S<sub>0-1</sub>, S<sub>2</sub> に2分すると, S<sub>0-1</sub> 症例における脾温存群の

図3 n<sub>2</sub>(+) 症例の術後生存率

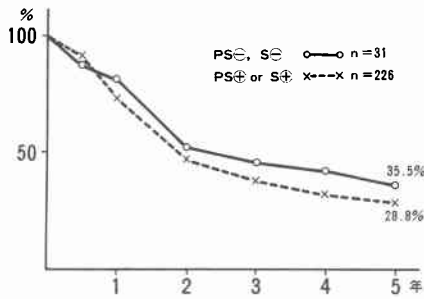


図4 n<sub>2</sub>(+), S<sub>0-1</sub> 症例の術後生存率

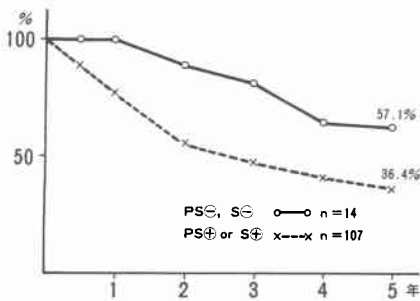


表2 n<sub>2</sub>(+)症例の漿膜浸潤別 5生率

	脾温存	脾臓合併
S <sub>0-1</sub>	8/14(57.1)	39/107(36.4)
S <sub>2</sub>	3/17(17.6)	26/119(21.8)
計	11/31(35.5)	62/226(28.8)

(%)

5生率は57.1%，脾臓合併群のそれは36.4%であった(図4，表2)。しかし前者における症例数が少ないため，有意差にはいたらなかった。S<sub>2</sub> 症例では反対にわずかながら脾臓合併群の予後が良好であった。

つぎに⑩⑪リンパ節への転移の有無と脾臓合併との関係を検討した(表3)。脾臓合併群では全例⑩⑪リンパ節の検索が行われ，⑩，⑪転移率は56.9%であった。脾温存例で⑩，⑪リンパ節を郭清した症例の同部転移率は25% (5/20) であった。表3中，脾温存群で⑩⑪(-)とした26例中11例は⑩⑪を郭清しておらず，本来転移不明とすべきであるが，便宜的にこの群に含めた。脾温存群で⑩⑪に転移を認めた症例は5年以上生存したものがなかったが，脾臓合併群での⑩⑪転移症例には27.4%の5生例を認めた。他方⑩⑪に転移を認めなかった症例では脾温存群42.3%，脾臓合併群30.4%の5生存があり，前者の予後が良好であった。

表3 ⑩，⑪リンパ節転移の有無と5生率

	脾温存	脾臓合併
⑩，⑪(-) { n(-)~n <sub>1</sub> (+) n <sub>2</sub> (+)	94/128(73.4)	137/218(62.8)
	11/26(42.3)	31/102(30.4)
⑩，⑪(+) n <sub>2</sub> (+)	0/5(0)	34/124(27.4)

表4 ⑩，⑪リンパ節と周辺リンパ節の転移の有無についての関連性(転移頻度 p<0.001)

		⑩ or ⑪	
		(+)	(-)
②	(+)	51(%)	49(%)
	(-)	8	92
③	(+)	20	80
	(-)	4	96
④	(+)	25	75
	(-)	8	92
⑨	(+)	24	76
	(-)	10	90

4) ⑩⑪リンパ節への転移の予測

以上の結果を小括すると，n(-) 症例では脾臓合併は予後に無関係であり，n<sub>1</sub>(+) 症例では脾臓合併をしない方が予後が良好であった。また n<sub>2</sub>(+) 症例でも⑩⑪リンパ節に転移がない場合には脾温存の方が良好な予後を示した。n<sub>2</sub>(+)，S<sub>2</sub> 症例または⑩⑪に転移を認めた群では脾臓合併群の予後が良好であった。このことから脾臓合併の適応は治療的郭清の場合に限り，予防的郭清時の脾臓合併は意味がないと思われる。しかし術中に⑩⑪リンパ節に転移があるか否か把握ないし推定する方法がなければ，上述の retrospective study から得た脾臓合併の適応も用をなさい。そこで⑩⑪の直接の Biopsy 法の他に，周辺リンパ節への転移状態から⑩⑪リンパ節への転移が推定しうるか否か検討した。周辺リンパ節としてはC，M癌では必ず郭清される①②③④⑦⑧⑨の各リンパ節を取上げ，⑩⑪リンパ節への転移の有無との相関性を  $\chi^2$  テストで検討した。このうちきわだって高い相関を示したのは②③④⑨の各リンパ節(表4)であった。これらのリンパ節に転移がない場合は⑩⑪にも転移がない可能性がきわめて高かった。

II. 漿膜浸潤度からみた脾臓合併と予後

リンパ節転移の状態と無関係に漿膜浸潤度と脾臓合併

表5 漿膜浸潤と脾臓合切かみらた5生率

	脾温存	脾臓合切
$S_{0-1}$	94/120(78.3)	133/239(55.6)
$S_2$	11/39(28.2)	69/205(33.7)
計	105/159(66.5)	202/444(45.5)

(%)

切の有無別に予後を検討した(表5)。 $S_{0-1}$  症例では脾温存群の5生率は78.3%、脾臓合切群のそれは55.6%で、前者の成績がきわだって良好であった( $P < 0.01$ )。  $S_2$  症例では反対に脾温存群の5生率は28.2%、脾臓合切群のそれは33.7%と、後者の成績がよかった(非有意差)。

### 考 察

#### 1) 癌進展と予後からみた脾臓合切の適応

従来脾臓合切の適応に関する報告、および今回の著者らの検討結果をみると、脾温存群と脾臓合切群の予後はつねに前者の方が良好である。このことから脾を温存することを支持する説<sup>3)~5)</sup>が生じたものと思われる。しかし脾温存による予後の相違が生物学的な根拠を有するのか、単なる予後要因の偏りによるものかは慎重に検討する必要がある。すなわち control study でないかぎり、stage をそろえて予後を比較しても、脾温存は比較的軽い症例に行われたのではないかという疑問が残る。そこで著者らは retrospective study ながら、n, s 要因ごとに対象を細分化して背景要因の偏りを極力除外して検討したが、脾を温存した方が良い症例があることが判明した。すなわち脾臓合切による延命効果は  $n_2, S_2$  の症例または⑩、⑪のいずれかに転移を認めた症例であり、これ以外は脾温存群の成績がよい。⑩⑪への転移の有無は②③④⑨リンパ節への転移の有無により、ある程度推定が可能であるから、脾臓合切の適応はおよそ表6のごとくまとめることができる。すなわち絶対的適応と考えられるのは  $n_2, S_2$  症例と⑩、⑪のいずれかに転移を認めた場合である。相対的適応は  $S_{0-1}$  症例で②③④⑨リンパ節のいずれかに転移がある場合である。これらの場合には⑩⑪リンパ節への転移が半数以上に認められるので、⑩⑪の完全郭清を要する。このため脾臓合切が必要であることは多くの外科医の認める所である<sup>9)~12)</sup>。また脾および脾動静脈合切、脾温存でも完全郭清が可能であると主張するものもある<sup>13)14)</sup>。いずれにせよ脾摘を含む脾動静脈の一括切除が必要である。今回のわれわれの検討でも⑩⑪に転移があって脾を温存した症例に5生例はな

表6 上・中部癌における脾臓合切の適応条件

	$S_{0-1}$	$S_2$
$n_0$	(-)	(-)
$n_1$	(±)*	(±)*
$n_2$	(±)*	(+)

\*②、③、④、⑨に転移があれば(+)なければ(-)とする。

かった。

他方早期癌でも  $R_2$  を標準術式とすべきであると考ええるものは多い<sup>15)16)</sup>。このためM, C領域の早期癌に対して予防郭清の一環として脾臓合切が行われることがあるが、今回の検討ではn(-)症例では脾臓合切は意味がなく、 $n_1, n_2$  で  $S_{0-1}$  症例では合切群の予後が不良であった。したがって②③④⑨リンパ節に転移がないかぎり、これら症例に対する合切は控えるべきである。 $R_2$  を確保するためにはすだれ状郭清で充分であろう。比較的癌進展の軽度な症例において脾を温存することが生物学的に如何なる意義を有しているであろうか。脾の担癌生体における免疫学的意義について若干の文献的考察を試みた。

#### 2) 担癌生体における脾の免疫学的意義

動物実験の結果をみると、脾は生体の抗腫瘍機序に対し抑制的に作用していることを示唆している場合が多い。すなわちあらかじめ脾摘をしておいて発癌剤を投与したり<sup>17)</sup>、腫瘍を移植してやると<sup>18~21)</sup>、発癌率の低下や生存期間の延長が認められた。これは脾の suppressor T cell の抑制作用が脾摘により解除されるためと説明されている。しかし使用された動物や移植腫瘍によって、異なった結果も報告されている。すなわち腫瘍細胞数が少ないと脾は抗腫瘍的に働き、多い場合には免疫抑制的に作用すると報告したものもあり<sup>22)</sup>、脾は腫瘍細胞の貯留場所であり、脾摘をすると発病時期、生存期間とも短縮するという見解もある<sup>23)</sup>。このように臨床成績を支持するような基礎実験の結果がひとしく得られているわけではない。

他方臨床における脾摘の免疫学的意義についても諸説があり、確立した見解はない。すなわち脾摘にともなう各種免疫指標の動向をみると、全く変化しないというもの<sup>24)~26)</sup>、細胞性免疫能を低下させる<sup>27)</sup>、または液性免疫能を低下させる<sup>28)~31)</sup>、あるいはその両者を抑制すると報告するもの<sup>32)</sup>もあって、一致点を求めがたい。また使用された免疫指標はいずれも腫瘍特異的で

はなく、得られた結果が脾摘の抗腫瘍性の有無を示唆するものでもない。脾摘と術後免疫療法の効果との関係については、脾摘群では免疫療法（レバミゾール）による延命効果はなく、脾温存群では胃癌 stage III で有効、stage IV では逆効果であったという<sup>33)</sup>。このことは担癌状態における脾機能の多様性を示唆するものであり、一部の動物実験の結果とも一致している。

以上より担癌の比較的初期において脾は抗腫瘍的に作用するという確証は得られていないが、免疫的機序とは別に脾摘により血小板が増加することが観察されている<sup>16)</sup>。吉野<sup>16)</sup>らは血小板中に細胞増殖促進因子が存在するという基礎的知見<sup>34)</sup>を引用して、脾摘が遺残腫瘍にとって有利に作用すると考えている。さらに腫瘍細胞の膜による血小板を凝集させる活性物質があることが知られており<sup>35)</sup>、転移巣の形成に血小板が重大な関与をしていることを示唆している。こうした脾摘による生体への影響については今後さらに検討がなされるべきであるが、臨床的にも⑩⑪リンパ節郭清にもなる脾脾合併の適応について今後 prospective controlled study が必要であろう。しかし現時点では脾脾合併は⑩⑪の治療的郭清時に適応となり、予防的郭清時には慎重な配慮が必要であると考えている。

#### 文 献

- 1) 梶谷 鑑, 久野敬二郎, 西 満正: 胃癌の手術. 現代外科学大系35B, 中山書店, 東京, 1971, p173-205
- 2) 高木国夫, 大橋一郎, 太田博俊: 進行胃癌における他臓器合併切除の意義. 消外 3: 45-53, 1980
- 3) 吉野 肇, 春山克郎, 中村修三ほか: 生存率からみた脾摘の意義—胃癌手術における脾摘の意義と問題点. 日消外会誌 12: 944-949, 1979
- 4) Sugimachi K, Kodama Y, Kumashiro R, et al: Critical evaluation of prophylactic splenectomy in total gastrectomy for the stomach cancer. Gann 71: 704-709, 1980
- 5) 児玉好史, 杉町圭蔵, 倉重誠二ほか: 進行胃癌の術後生存率からみた脾摘の問題. 外科診療 19: 555-559, 1981
- 6) 金井 弘: 胃癌に対する脾体尾部切除脾脾合併手術の意義. 日癌治療会誌 2: 328-338, 1967
- 7) 大橋一郎, 高木国夫, 太田博俊ほか: 進行胃癌における脾脾合併切除の意義—とくにリンパ節転移について—. 日消外会誌 12: 993-999, 1979
- 8) 岩本宏之, 田中公晴, 前田迪郎ほか: 胃全摘および噴門側胃切除における脾または脾脾合併切除の検討. 日消外会誌 12: 971-975, 1975
- 9) 藤本 茂, 高橋 誠, 南智仁ほか: 進行胃癌における脾合併切除の検討—とくに免疫学的検討—. 日

消外会誌 12: 976-982, 1979

- 10) 愛甲 孝, 西 満正: 進行胃癌における合併切除の意義—とくに脾脾合併切除について—. 日消外会誌 12: 983-988, 1979
- 11) 佐藤裕俊, 佐藤 博, 磯野可一ほか: 進行胃癌における脾脾合併切除の意義. 日消外会誌 12: 989-992, 1979
- 12) 西岡文三, 篠田佳宏, 渡辺信介ほか: 進行胃癌における周囲臓器合併切除の意義—とくに脾また脾脾合併切除の意義について—. 日消外会誌 12: 955-960, 1979
- 13) 岩永 剛, 神前五郎, 青木行俊ほか: 胃癌に対する胃全剝術に際しての脾摘除, 脾尾温存について. 日外会誌 73: 1263-1266, 1972
- 14) 丸山圭一: 脾動肝幹のリンパ節郭清に脾脾合併切除は不可欠であろうか?—脾温存手術の適応と臨床成績—. 日消外会誌 12: 961-965, 1979
- 15) 高橋俊雄, 河野研一, 山口俊晴ほか: 早期胃癌(A, AM, M 領域癌). 日消外会誌 16: 123-126, 1983
- 16) 吉野肇一, 齊藤英雄, 春山克郎ほか: 早期胃癌(主に上部). 日消外会誌 16: 127-131, 1983
- 17) Witting C, Hultsch E: Effect of splenectomy on B- and T-lymphocytes and a benzpyrene-induced murine sarcoma. Z Krebsforsch 92: 267-274, 1978
- 18) Glaser M: Augmentation of splenic immune response against syngeneic SV40-induced tumor-associated antigens by splenectomy. Cell Immunol 45: 230-236, 1979
- 19) Meyer JD, Argyris BF, Meyer JA: Splenectomy, suppressor cell activity and survival in tumor bearing rats. J Surg Res 29: 527-532, 1980
- 20) Slavin S, Morecki S, Weiss L: The role of the spleen in tumor growth of the murine B cell leukemia (BCL1). J Immunol 124: 586-589, 1980
- 21) Hizuta A: Concomitant presence of anti-tumor effector cells and suppressor cells in the spleen of tumor-bearing mice: The nature of suppressor cells. Acta Med Okayama 35: 247-261, 1981
- 22) Nordlund L, Gershon R: Splenic regulation of the clinical appearance of small tumors. J Immunol 114: 1486-1490, 1975
- 23) Faraci RP, Schour L: The role of the spleen and immunity in the metastatic pattern of a murine reticulum cell sarcoma. J Surg Oncol 7: 85-92, 1975
- 24) Wagener DJT, Geestman E, Borgon A, et al: The influence of splenectomy on cellular immunologic parameters in Hodgkin's disease.

- Cancer 37 : 2212—2219, 1976
- 25) Van Rijswijk REN, Sybesma J Ph HB, Kuiper JT, et al: The influence of splenectomy, radiotherapy on the immune response in Hodgkin's disease. Neth J Med 19 : 201—208, 1976
- 26) Björkholm M, Askergren J, Holm G, et al: Long-term influence of splenectomy on immune functions in patients with Hodgkin's disease. Scand J Haematol 24 : 87—94, 1980
- 27) Sutherland RM, McCredie JA, Inch WR: Effect of splenectomy and radiotherapy on lymphocytes in Hodgkin's disease. Clin Oncol 1 : 275—284, 1975
- 28) Hancock BW, Bruce L, Ward AM, et al: Changes in immune status in patients undergoing splenectomy for the staging of Hodgkin's disease. Br Med J 1 : 313—315, 1976
- 29) Hancock BW, Bruce L, Ward AM, et al: The immediate effect of splenectomy, radiotherapy and intensive chemotherapy on the immune status of patients with malignant lymphoma. Clin Oncol 3 : 137—144, 1977
- 30) Wagener DJ Th, Haanen C, Kunst VAJM, et al: The influence of splenectomy on some parameters of humoral immunity in patients with Hodgkin's disease. Neth J Med 22 : 72—76, 1979
- 31) Walzer PD, Armstrong D, Weisman P, et al: Serum immunoglobulin levels in childhood Hodgkin's disease, Effect of splenectomy and long-term follow-up. Cancer 45 : 2084—2089, 1980
- 32) Hancock BW, Bruce L, Dunsmore LR, et al: Follow-up studies on the immune status of patients with Hodgkin's disease after splenectomy and treatment in relapse and remission. Br J Cancer 36 : 347—354, 1977
- 33) 三輪怒昭, 折田薫三: 進行胃癌全摘例への摘脾と免疫療法. 癌と治療 9 : 336—337, 1982
- 34) Hara Y, Steiner M, Baldini MG: Platelets as a source of growth-promoting factors(s) for tumor cells. Cancer Res 40 : 1212—1216, 1980
- 35) Hara Y, Steiner M, Baldini MG: Characterization of the platelet-aggregating activity of tumor cells. Cancer Res 40 : 1217—1222, 1980
-