

胃癌手術における脾摘の免疫学的意義とその問題点

京都府立医科大学第2外科

内藤 和世 田中 承男 山岸 久一
稲葉征四郎 小林 雅夫 中山 直治
土屋 邦之 西本 知二 岡 隆宏

IMMUNOLOGICAL EVALUATION OF SPLENECTOMY FOR GASTRIC CANCER PATIENTS

**Kazuyo NAITO, Tsuguo TANAKA, Hisakazu YAMAGISHI,
Seishiro INABA, Masao KOBAYASHI, Naoharu NAKAYAMA,
Kuniyuki TSUCHIYA, Tomoji NISHIMOTO
and Takahiro OKA**

Second Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

胃全摘, または噴門側胃切除を行った胃癌患者を非脾摘群 (97例) と脾摘群 (90例) にわけ, Stage別に遠隔生存率を検討した. stage I, II, III の5年生存率では両群間に差を認めなかったが, stage IV の3年累積生存率は非脾摘群 (38例) 6.3%, 脾摘群 (47例) 20.8%となり, 脾摘群の予後が有意に良好であった. さらに, stage IV P(-), H(-) 症例の3生率は非脾摘群 (14例) 14.3%, 脾摘群 (17例) 37.2%と, その予後に明かな差がみられた ($p < 0.05$). ところが, 脾摘群では術後早期の細胞性免疫能の低下がみられ, 胃癌における脾摘の適応となる症例は進行癌でもごく限られたものであることが示唆された.

索引用語: 胃癌術後遠隔成績, 脾摘, 免疫パラメーター

はじめに

最近の腫瘍免疫学の進歩により, 担癌宿主における脾臓の役割について多くの事実が明らかになってきた. 実験的に担癌早期および担癌晩期に脾摘をすると腫瘍増殖が抑制されるという報告がみられ^{1)~3)}, また一方で, 脾には免疫抑制的に働くTリンパ球やマクロファージが局在するという事実が明らかにされている⁴⁾. 担癌宿主においては, 脾が blocking factor の主要な産生の場と考えられ, このような癌の免疫逃避機構を除去するという立場から癌患者における脾摘の意義が考えられる.

胃癌手術において脾摘を行うのは脾門部リンパ節の郭清のためであることはいうまでもないが, 合併脾摘にはリンパ節郭清のほかにこのような免疫学的意味が

成立するかどうか議論の多いところである. 1979年第14回日本消化器外科学会シンポジウムに続き, 1983年日本外科学会総会においても脾摘の癌治療における意義について検討されているが, 脾摘が予後を良好にするという意見と, かえって脾摘をしない方が成績が良いとする全く相反する見解とが交錯しているのが現状であり, 目下のところ結論はみられていない. そこで, 本稿では著者らの経験した胃癌手術例を脾摘群と非脾摘群にわけ, stage毎の遠隔予後について解析し, あわせて非特異的免疫パラメーターの変化についても述べる.

対象および方法

京都府立医科大学第2外科において, 昭和42年から昭和55年末までに手術を行った胃癌症例のうち, 胃全摘あるいは噴門側胃切除をうけた187症例を対象とした. このうち, 脾摘を行わなかったものは97例, 脾摘をあわせ行ったものは90例であった. 表1にこれらの

表1 対象症例

	非脾摘群	脾摘群	計
stage I	21	8	29
II	15	5	20
III	23	30	53
IV	38	47	85
計	97	90	187

症例の stage 別内分けを示した。stage は胃癌取扱い規約⁹⁾に従い、組織学的進行度分類である。症例の比較はすべて historical control 法によるものであり、randomized controlled study は行っていない。そこで、背景因子として、性、年齢、腫瘍の占居部位、腫瘍の大きさ、肉眼型、組織型、壁深達度、リンパ節転移の程度、腹膜播種の有無、肝転移の有無、手術法、根治度、補助療法などの項目について、m×n 分割表による χ^2 検定で検討した。生存率はすべて累積生存率であらわし、stage I~III は 5 年、stage IV は 3 年生存率で比較し、有意差の検定は Mantel-Haenszel χ^2 test (補正值) によった。

非特異的免疫パラメーターとしては、末梢血リンパ球数、PPD 皮膚反応、末梢血リンパ球の PHA 幼若化率について、術前、術後 1 週間、術後 1 カ月、6 カ月の経時的変化について検討した。PPD 皮膚反応は PPD 0.5 μ g/ml, 0.1ml を前腕皮内に注射し、48 時間後の紅斑の最大径で判定した。リンパ球 PHA 幼若化率は、ヘパリン採血した末梢血からリンパ球を Ficoll-conray 400 で分離し、これを 10% 牛胎児血清加 RPMI 1640 に浮遊させ、microtest plate (Falcon #3040) の各ウェルに 2×10^5 個を分注し、PHA-P を 15 μ g/ml の濃度になるように加え、72 時間培養、培養終了 8 時間前に 3 H-thymidine 1 μ Ci/ml の濃度になるように加え、セルハーベスター (MASH II) でリンパ球を回収し、液体シンチレーション法で 3 H-thymidine の取り込みを測定した。cpm を求め、PHA を加えない control 値との比から、Stimulation Index (S.I.) を求めた。これらのパラメーター値の有意差は Student の t test によった。

結 果

(1) stage 別遠隔生存率からみた脾摘の効果

図 1 から図 4 に stage I~III の 5 年累積生存率の変化、stage IV の 3 年累積生存率の変化を示した。stage I では有意差はみられなかったが全期間を通じて脾摘群の子後が良い傾向がみられ、5 年生存率は非脾摘群

63.3%、脾摘群 72.3% であった。Stage II の 5 年生存率は非脾摘群 50.7%、脾摘群 80.0% であったが、脾摘群が 5 例のみであり、脾摘の効果論を論ずることはできなかった。stage III はほぼ比較に耐える症例数があるが、全期間を通じて有意の差はみられず、脾摘の有無

図 1 stage I 胃癌症例の術後 5 年累積生存率

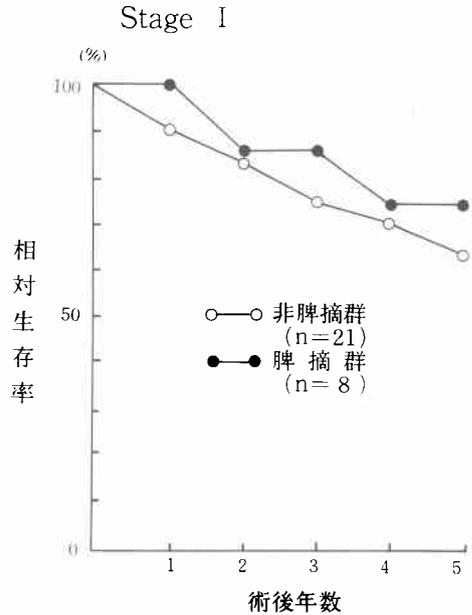


図 2 stage II 胃癌症例の術後 5 年累積生存率

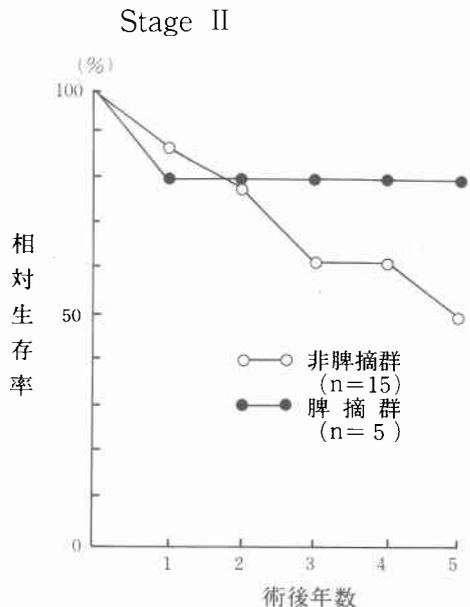


図3 stage III 胃癌症例の術後5年累積生存率

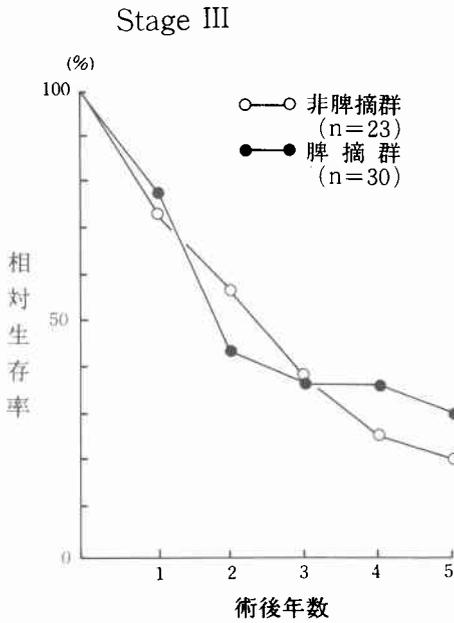
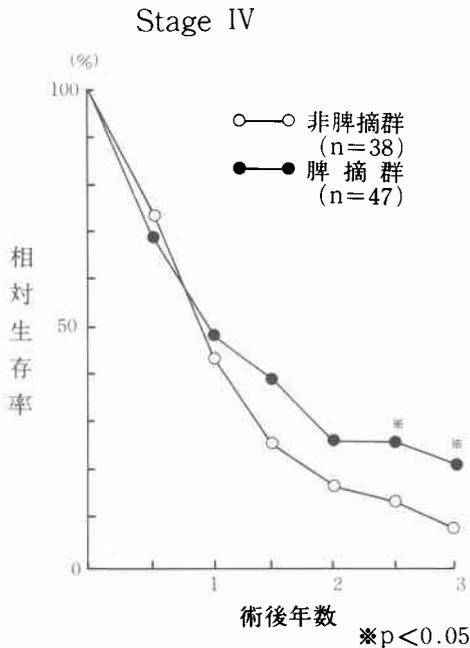


図4 stage IV 胃癌症例の術後3年累積生存率



による生存率の変化はみられなかった。stage IV の3年累積生存率は非脾摘群6.3%、脾摘群20.8%であり、 $p < 0.05$ の危険率で有意に脾摘群の予後が良好であった。以上のように stage 別にみると stage IV の3年累

積生存率で脾摘群の予後が良いという結果が得られた。

(2) 背景因子の検討

脾摘例が極端に少ない stage II を除き、各 stage 別に背景因子を検討した。その項目は、性別、年齢、手術法、占居部位、大きさ、肉眼的形態、壁深達度、組織型、リンパ節転移、腹膜播種、肝転移、手術根治度、

表2 stage III症例の背景因子別分布

	非脾摘群 (23例)	脾摘群 (30例)	χ^2
1. 性			
男	15	20	0.0122
女	8	10	
2. 年齢			
50歳未満	14	23	1.5416
50歳以上	9	7	
3. 手術法			
全摘	18	19	1.3765
噴切	5	11	
4. 腫瘍の占居部位			
C	5	17	9.8294 $P < 0.05$
M	14	13	
A	4	0	
5. 腫瘍の大きさ			
5 cm <	12	11	1.8790
5 cm ~ 10 cm	9	13	
> 10 cm	2	6	
6. 肉眼的形態 (Borrmann)			
I	1	1	1.1274
II	4	8	
III	15	16	
IV	2	4	
V	1	1	
7. 壁深達度			
pm 以下	0	3	3.7407
ss	3	7	
se	20	20	
8. 組織型			
tub	11	14	0.9253
por	8	11	
muc	2	4	
others	2	1	
9. リンパ節転移			
n ₀	2	4	1.6834
n ₁	11	18	
n ₂	10	8	
10. 術後補助療法			
なし	16	12	4.6511
化学療法	4	9	
免疫化学療法	3	9	

表3 stage IV症例の背景因子別分布

	非脾摘群 (38例)	脾摘群 (47例)	χ^2
1. 性			
男	23	32	0.5257
女	15	15	
2. 年齢			
50歳未満	14	15	0.2269
50歳以上	24	32	
3. 手術法			
全摘	32	44	1.9638
噴切	6	3	
4. 腫瘍の占居部位			
C	12	13	0.1828
M	5	5	
A	2	3	
3領域以上	20	26	
5. 腫瘍の大きさ			
5 cm<	5	4	0.4844
5 cm~10cm	22	29	
>10cm	11	14	
6. 肉眼的形態 (Borrmann)			
I	1	0	1.3377
II	2	3	
III	18	22	
IV	16	21	
V	1	1	
7. 壁深達度			
ss以下	0	3	2.7457
se	7	10	
sei	31	34	
8. 組織型			
tub	18	22	0.0870
por	12	15	
muc	3	4	
others	4	6	
9. リンパ節転移			
n ₀	2	6	6.7608
n ₁	12	5	
n ₂	17	28	
n ₃ 以上	7	8	
10. 腹膜播種			
あり	23	28	0.0079
なし	15	19	
11. 肝転移			
あり	5	7	0.0522
なし	33	40	
12. stage IVとなった因子			
1 因子	1	4	2.3343
2	13	15	
3	19	25	
4	5	3	
13. 手術の根治度			
non-curative	30	37	0.0006
relative-curative	8	10	
14. 術後補助療法			
なし	12	19	1.8344
化学療法	14	19	
免疫化学療法	12	9	

術後補助療法などである。stage I, IV においてはいずれの項目についても有意差はみられなかったが、stage III 症例の占居部位の項目で両群間の分布に差がみられた(表2, 3)。stage III では脾摘群にC領域の症例が多かったためと考えられるが、非脾摘群の5生率はC領域で20.0%、M領域で21.4%であり、一方、脾摘群の5生率はC領域で31.3%、M領域で21.9%であり、両群間に有意の差は認められず、stage III 症例の生存率曲線を左右する因子とはなりえなかった。

stage IV 胃癌の予後を左右する最大の因子は肝転移(H)であり、それに次いで腹膜播種であることが知られているが、著者らの症例でもH(+)症例12例、P(+)症例51例があった。脾摘の有無にかかわらず、H(+)であれば、その平均生存月数は6~7カ月であり、P(+)であれば10~11カ月であった(表4)。そこで、P(+), H(+) 症例を除いた31例について脾摘の効果を検討した。図5に示すようにP(-)H(-)のstage IV 症例の3年累積生存率は非脾摘群14.3%、脾摘群37.2%であり、有意の差を認めた(p<0.05)。一方、seiの因子を有する症例の予後をみると、3生率で約10%の差がみられ、脾摘群の予後が良い傾向がみられた。ところが、n₂以上の症例の予後では、両者の間に2年以降の生存率でほとんど差はみられなかった(図6)。

脾摘に関連して最も問題となる脾門部リンパ節についてみると、非脾摘群 stage IV 38例中いわゆるスダレ状郭清をしたものも含め4例(10.5%)に転移を証明し得たのみであったが、脾摘群では stage IV 47例中10例(21.3%)とほぼ2倍の転移率を示した。諸家の報告でも、脾摘群で脾門部リンパ節転移が高率にみられるが、その予後になると、脾摘群の予後が良いという結果は得られず、必ずしも脾門部リンパ節転移の有無だけでその予後を説明することは難しいようである。

3) 免疫学的パラメーターの経時的変化

遠隔成績の面で差のあった stage IV P(-), H(-) 症例の免疫パラメーターの変化を経時的に検討した。末梢血リンパ球数の変化をみると、術前ほとんど変わ

表4 P(+)H(+)症例の予後(平均生存月数)

	非脾摘群	脾摘群
P(+)	10.9±1.6 (n=23)	11.7±2.5 (n=28)
H(+)	7.6±1.5 (n=5)	6.5±1.2 (n=7)

図5 stage IV 胃癌 P(-), H(-) 症例の術後3年累積生存率

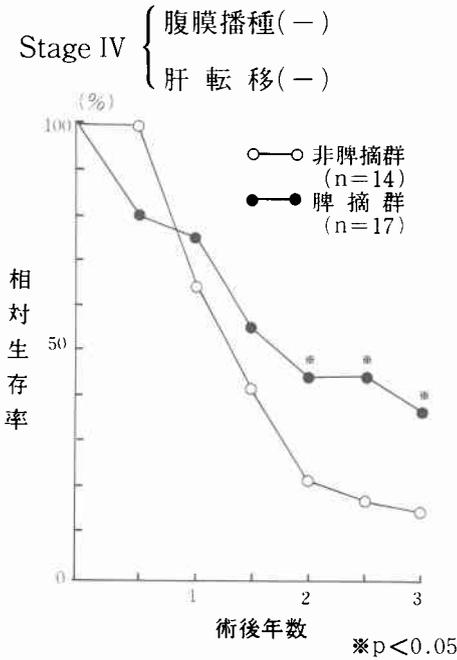


図6 stage IV 胃癌の壁深達速度, リンパ節転移からみた予後

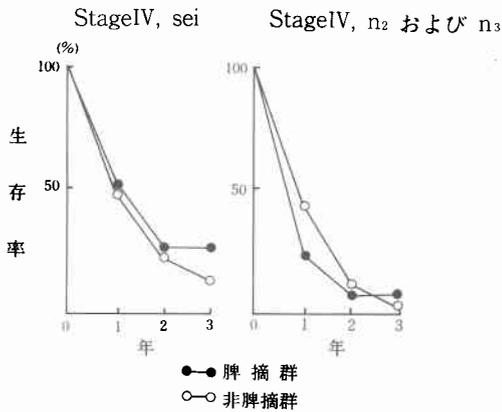


図7 末梢血リンパ球数の経時的变化

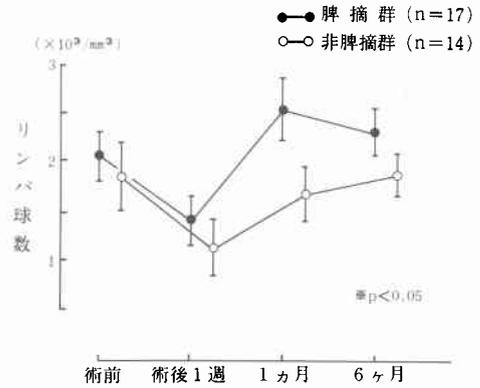


図8 PPD皮膚反応の術前後の変化

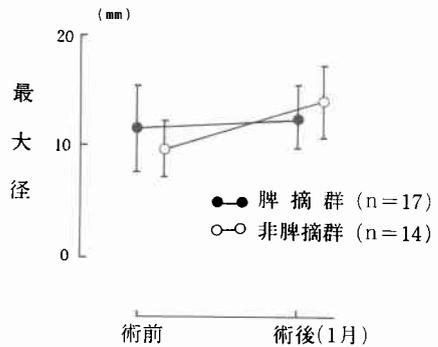
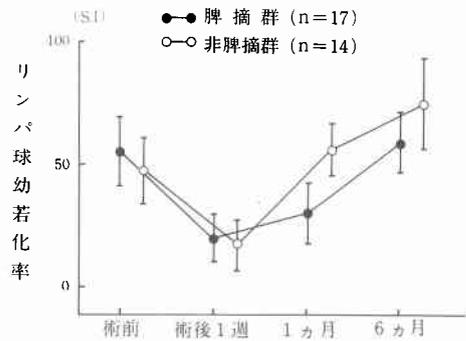


図9 末梢血リンパ球PHA幼若化率の経時的变化



らなかったものが、術後早期より脾摘群で増加がみられ、術後1ヵ月目の値では有意差がみられた ($p < 0.05$)。脾摘群のリンパ球数はその後6ヵ月目でやや低下した。これに対し、非脾摘群では術後減少したリンパ球は1ヵ月目まででは低下した状態を示したが、その後時日の経過とともに回復し、6ヵ月目では脾摘群とほぼ同数に達した(図7)。PPD皮膚反応は術後1ヵ月目の値でみると、非脾摘群で陽性率が高まる傾向を

示したが、両群間に有意の差は認めなかった(図8)。末梢血リンパ球のPHA幼稚化率をみると、そのS.I.値は術後両群ともに著明に低下するが、非脾摘群では比較的早期に回復し、術後1ヵ月目では術前値を上回り、6ヵ月目ではさらに上昇した。一方、脾摘群ではその回復が遅延し、6ヵ月目ではじめて上昇傾向を示した。両群間で統計的有意差はみられなかったが、術

後は一貫して、非脾摘群で高いS.I.値がみられた(図9)。

考 察

脾摘が腫瘍の増殖を抑制したり、転移を抑えるという実験事実は数多くみられる。C₃H/HeJ マウスにメチルコラントレン誘発肉腫細胞移植前12日より移植後12日までの各時期に脾摘をして腫瘍の増大速度を検討すると、移植後3日の担癌早期に脾摘した群に腫瘍増殖の抑制がみられる¹⁾。同様な結果はOritaら⁹⁾によっても報告されており、DDS マウス皮下にエールリッヒ腹水癌細胞を移植し、移植後5日に脾摘を行った群で抗腫瘍効果がみられたと報告し、同時に胃癌症例のうちstage I, IIの比較的早い時期の例で脾摘の効果が期待されるとしている。一方、藤本⁴⁾はマウスにおいては、脾に抑制性Tリンパ球や抑制性マクロファージが局在することを報告しており、担癌早期の脾摘で腫瘍増殖が抑えられるのは、このような tumor enhancing cell を除去することによるものと考えられている。担癌晩期の脾摘の効果を論じた報告はいまだに少ないが^{2),3)}、脾に存在する抑制性免疫担当細胞の消長もさることながら、液性因子、とくに blocking factor の関与が大きいものと考えられる。事実、メチルコラントレン誘発肉腫を用いた実験では移植後20日に脾摘をすると腫瘍増殖の抑制がみられる。

一方、腫瘍細胞の多少(tumor load)によって、脾は腫瘍増殖の促進性にも抑制性にも働くことが指摘されている。Nordlundら⁷⁾はDBA/2マウスにおけるメラノーマ細胞の実験系で、少量の腫瘍細胞の移植をした場合、脾の存在が抗腫瘍性に働き腫瘍増殖を抑えるが、多量では脾の存在がかえって腫瘍の増殖を促進させると述べている。また、神代ら⁸⁾もBalb/cマウスでのMeth I腫瘍移植実験で、大量(1×10⁷個)では腫瘍発育の促進がみられimmuno-suppression 効果を発現し、少量(5×10⁵個)では腫瘍増殖の抑制、すなわちimmunoreaction の効果を持ち、脾は抗原量によって相反する二相性の役割を担うと述べている。

このような実験事実は、脾が腫瘍増殖と深い関わりを持っており、脾摘によってある場合には腫瘍増殖の抑制効果があることを示している。脾摘には癌の免疫逃避機構を除去するという意味があるが、その時期や腫瘍(抗原)量が問題であろう⁹⁾。

臨床例についてみると、脾摘が胃癌患者の予後にとって有効か否かについてはさまざまな意見がある。吉野ら¹⁰⁾は治癒切除を行った上中部進行胃癌の5年生

存率をみると、脾温存群61.3%、脾摘群47.6%となり、脾温存群の予後が良好であったと報告している。また、杉町ら¹¹⁾も、胃全摘386例の検討で、脾門リンパ節転移の有無にかかわらず、非脾摘群の予後が良好であり、また術後の重症感染症の発生率が脾摘群で13.9%と高率にみられたと述べ、予防的脾摘を批判する立場をとっている。このように、脾摘群の予後は、リンパ節転移や漿膜浸潤の高度な例が多いために、生存率の面からは非脾摘群よりも悪い成績が多いようであるが、この原因の一つとして背景因子、とりわけ癌の進行度が問題となるであろう。三輪ら¹²⁾はstage III, IV例で脾摘群60例と非脾摘群81例についてみると、3年生存率で、前者は35.4%、後者は52.5%と非脾摘群の予後が良好であったと述べているが、stage IVに限って3年生存率をみると非脾摘群18.2%、脾摘群43.7%と脾摘群に延命効果がみられたと報告している。

さて、脾摘を論ずる場合に必ず問題になる脾門部リンパ節転移については、各報告者とも20%前後の転移率があるとしているが^{10),13)}、実際には脾を温存した場合の脾門部リンパ節の郭清、いわゆるスタレ状郭清が行われた症例数が少ない現在、今後の検討に待つべきであろう。しかしながら、脾門部リンパ節のほぼ完全な郭清を行っている脾摘群よりも、非脾摘群の予後が劣ることなく、むしろ良いという報告があることは興味深いことである。

著者らの症例では、stage IVの3生率で有意に脾摘群の予後が良好であったが、それ以外のstageでは差がみられなかった。さらに、P, H因子のあるstage IV症例を除いたものについて検討すると、脾摘群の予後が一層良好となった。この結果は、三輪らの報告とはほぼ一致するところであり、背景因子をそろえて検索すると脾摘の有効な症例は進行癌のうちの限られた範囲のものに適応があると考えられる。

脾摘後の細胞性免疫能の変動については、報告が少ないが、脾摘後は一過性に細胞性免疫能の低下がみられるようである。藤本ら¹⁴⁾は胃癌症例において、末梢血リンパ球数はreservoirとしての脾の欠落により、脾摘例では早期に増加するが、PHA皮膚反応やPHA幼若化率は術後1~3週に低下し、非脾摘例に比べその回復が遅れると報告している。三輪らもほぼ同様の変化を観察しており、脾摘例ではリンパ球幼若化反応、PPDおよびPHA皮膚反応は1カ月後には低下したが、末梢血リンパ球数はむしろ増加したと述べている。著者らの成績でも、脾摘群において術後早期におこる

リンパ球数の増加と、PHA 幼若化率の S.I. 値の低下の遷延がみられ、術後の細胞性免疫能の低下が示唆された。

手術の補助療法としての免疫療法、あるいは免疫化学療法がその遠隔予後の改善に果たす役割は大きいものと考えられる¹⁵⁾。しかし、主要な免疫活性発現の場としての脾を欠落した場合に、現在用いられているような非特異的免疫賦活剤が十分な効果をもつことができるかどうかはきわめて重要な問題である。この点について、三輪ら¹⁶⁾は Levamisol を用いた臨床例では stage III 症例に効果があるが、その場合、脾臓は免疫活性の状態にあり、脾を温存すべきであるとしている。著者らも、OK-432免疫療法を行う場合、その target organ として脾臓の存在が必要であるという実験結果を得ている¹⁷⁾。

結局、脾は免疫増強に作用するにしても、免疫抑制的に働くにしても、免疫活性の場であることは事実であり、これを摘除することは、ある場合には宿主がきわめて不利な立場に立つことも予想される。しかしながら、現段階では、担癌の各時期における脾の態度が正の免疫活性を発現するのか、負の免疫抑制活性をあらわすのか、明確な指標がなく、一定の結論を出すのは困難といわざるを得ない。われわれは今回の historical controlled study の結果をもとに、少なくとも漿膜浸潤のある進行癌で相対的治癒あるいは相対的非治癒切除になるような症例、また、明らかに脾門リンパ節転移を疑われる症例に対しては、脾摘あるいは脾脾合併切除を行っている。しかし、脾の免疫学的意義を考えた場合、可能な限り脾を温存し、適切な免疫療法により宿主免疫能の増強を図りたいと考えている。

おわりに

(1) 胃癌患者について、合併脾摘の遠隔予後におよぼす影響について各 stage ごとに検討した。

(2) その結果、stage IV 胃癌患者では、脾摘が遠隔生存率を良好にし、そのうちでも P(-)、H(-) 例で予後の差が一層明らかになった。

(3) 脾摘後、細胞性免疫能は一時的に低下し、また免疫療法剤によっては脾の存在が有効な場合があり、その適応決定は慎重にすべきであろう。

文 献

1) Yamagishi H, Pellis NR, Kahan BD: Effect of

splenectomy upon tumor growth: Characterization of splenic tumor-enhancing cells in vivo. *Surgery* 87: 655—661, 1980

- 2) 山岸久一, 内藤和世, 田中承男ほか: 摘脾の免疫学的意義に関する実験的検討. *日外会誌* 84: 987—991, 1983
- 3) 佐治董豊, 杉山保幸, 宮 喜一ほか: 担癌生体における脾摘の功罪に関する実験的研究. *日外会誌* 84: 179—185, 1983
- 4) 藤本重義: 担癌生体における抑制性 T 細胞. *代謝* 16: 1853—1861, 1979
- 5) 胃癌研究会: 外科. 病理胃癌取扱い規約(改訂第10版). 金原出版, 東京, 1979
- 6) Orita K, Konaga E, Okada T, et al: Effect of splenectomy in tumor-bearing mice and gastric cancer patients. *Gann* 68: 731—736, 1977
- 7) Nordlund JJ, Gershon RK: Splenic regulation of the clinical appearance of small tumors. *J Immunol* 114: 1486—1490, 1975
- 8) 神代龍之介, 杉町圭蔵, 白石守男ほか: 脾摘術の担癌宿主抵抗性に及ぼす影響—とくにその相反効果について. *日外会誌* 84: 978—981, 1983
- 9) 折田薫三: 摘脾の腫瘍免疫学的意義. *消外* 6: 1837—1843, 1983
- 10) 吉野肇一, 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. 問題点. *日消外会誌* 12: 944—949, 1979
- 11) 杉町圭造, 児玉好史, 岡村 健ほか: 胃全摘における脾摘—予防的脾摘批判の立場から. *手術* 36: 337—343, 1982
- 12) 三輪恕昭, 折田薫三: 進行胃癌全摘例への摘脾と免疫療法. *癌と化療* 9: 336—337, 1982
- 13) 武藤輝一, 川口正樹, 田中己雄ほか: 胃全摘における脾摘—合併脾摘の適応. *手術* 36: 331—336, 1982
- 14) 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
- 15) 田中承男, 内藤和世, 山岸久一ほか: 胃癌の術後遠隔成績に対する長期補助化学療法および免疫化学療法の効果. *日消外会誌* 16: 23—31, 1983
- 16) 三輪恕昭, 小島啓明, 折田薫三ほか: 癌治療における摘脾の腫瘍免疫学的意義. *日外会誌* 84: 970—973, 1983
- 17) 山岸久一, 内藤和世, 田中承男ほか: OK-432免疫尻法における脾臓の役割と誘導される effector 細胞の性格解析. *癌と化療* 10: 1670—1678, 1983