

会長講演

胃癌外科治療のあゆみ

東京女子医科大学消化器病センター

鈴木 博 孝

当施設における1968~1993年の原発単発胃癌切除例6,088例を検討し、胃癌外科治療の進歩とD₄郭清の適応について報告した。前期、後期別治療成績の検討から後期治療成績が良好であることが確認され、胃癌外科治療は進歩したと考えた。また、胃癌外科治療成績向上の要因は早期胃癌の増加、進行癌における根治度A、Bの増加、さらに、進行癌におけるリンパ節郭清範囲の拡大と考えられた。D₄郭清の適応はD₄郭清例とD₂郭清例の治療成績の比較より、現時点ではmp-ssn₂, sen₁, sen₂と考えられた。今後はprospectiveな検討により拡大リンパ節郭清の適応を検討する必要があると思われる。

Key words: gastric cancer, para-aortic lymphnode dissection, prognosis

はじめに

胃癌外科治療の歴史は1981年Billrothによる胃癌幽門側胃切除術の成功に始まる。以来、百余年にわたる歴史のなかで胃癌外科治療はどのように経過したのか。初期における外科治療の問題は主に縫合不全であり、さらには幽門側胃切除から胃全摘、多臓器合併切除の実行に移行した。手術にともなう術後障害の解決のため様々な検討と工夫が多く、多くの外科医により行われた。手術が比較的安全に行われる様になるとともに胃癌原発病巣を完全に切除し、さらに根治手術を成功させるために転移リンパ節郭清を実行するという、患者を胃癌という疾患から完全に解放するための真の外科治療が検討されつつ現在に至っている。私が東京女子医科大学消化器病センターに赴任した1967年における胃癌外科治療は胃切除が比較的安全に行われるようになり、D₂郭清が全国的に行われるようになった時期であった。また、胃癌の診断に対し内視鏡検査、生検をはじめ診断部門が急速に進歩し始めた時代であった。

したがって、私は先に述べたように根治治療としての胃癌外科治療を主に検討し、そのリンパ節転移に対する治療として1981年からは大動脈周囲リンパ節郭清(以下、D₄郭清)をおこなってきた。しかし、胃癌拡大リンパ節郭清の功罪は現在も学会で盛んに検討される

ところであり、その適応はまだ検討の必要がある。そこで、今回、消化器外科学会総会の会長講演を期に私が消化器病センターで経験させていただいた胃癌症例を再度検討し、胃癌外科治療の進歩とD₄郭清の適応について報告し、今後どのような検討が必要になるかを述べる。

対象と方法

対象は1968年から1993年の26年間に東京女子医科大学消化器病センターにおいて切除した原発単発胃癌6,088例である。臨床病理学的因子の表記は胃癌取扱い規約12版¹⁾に従い、生存率はKaplan-Meier法により算出、単変量解析における有意差検定は一般化Wilcoxon法により行い、多変量解析はSASシステム、Cox比例ハザードモデルにより行った。

結 果

1. 胃癌外科治療の進歩

1) 胃癌外科治療の変遷

26年間を1968~1972年、1973~1977年、1978~1982年、1983~1987年、1988~1993年の5期に分類し、胃癌外科治療の変遷をみた。

(a) 深達度別胃癌症例の推移

1968~1972年における早期胃癌の頻度は21.0%にすぎなかった。徐々に早期胃癌の頻度は増え、1988~1993年で45.8%を占めるようになった(Fig. 1)。これは、検診の啓蒙とX線二重造影法、内視鏡診断および超音波検査の進歩によるものと考えられる。

(b) 進行胃癌における胃切除範囲の推移

※第51回日消外学会総会

<1998年6月10日受理>別刷請求先:鈴木 博孝

〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科大学消化器病センター

1968～1972年において29.0%を占めていた噴門側胃切除術は術中、術後管理、経静脈的中心静脈栄養法の実施に伴い、徐々に減少し、1983～1993年においては進行癌に対し、ほとんど行われなくなった(Fig. 2)。

(c) 進行胃癌におけるリンパ節郭清の程度の推移

1960年代から1970年代にD₂郭清が全国的に定着し全期間を通じD₂郭清が最も多く行われている。D₃郭清、D₄郭清などの拡大郭清は1968～1993年にわずか9.3%であったが徐々に増加し、1988～1993年には28.6%を占めるようになった(Fig. 3)。なお、当施設では1981年からD₄郭清を始めている。

(d) 進行胃癌における脾あるいは膵脾合併切除の推移

1968～1972年において19.6%にすぎなかった脾あるいは膵脾合併切除は5年ごとに30.8%、37.0%、38.5%と増加し、1988～1993年には42.0%を占めるようになった。これは以前、膵臓あるいは脾臓に直接浸潤を有す症例は手術不能と判断されたが積極的に切除するようになったことと、リンパ節郭清範囲拡大の結果と

考える。

(e) 進行癌における総合的根治度の推移

1968～1972年において44.9%が根治度Cであったのに対し、5年ごとに34.2%、36.8%、30.7%となり、1988～1993年では28.1%と減少した(Fig. 4)。これは前述と同様に胃切除範囲の拡大、他臓器合併切除の増加、リンパ節郭清範囲拡大によるものと考えられる。

(f) 進行胃癌の直死率の推移

全期間を通じ約1.5%前後であり、術式の拡大にかかわらず、直死率は高くはなっていない。

2) 胃癌外科治療成績の推移

26年間の胃癌外科治療の評価の為、1968～1980年の13年間に切除した2,942例を前期症例、1981～1993年の13年間に切除した3,164例を後期症例と分類し、生存率を検討した。

(a) 前期、後期別治療成績

前期症例の5年生存率が52.6%であるのに対し、後期症例の5年生存率は69.0%であり、0.1%未満の危険率で有意に後期症例の治療成績が良好であった。

(b) 前期、後期における早期、進行別治療成績

Fig. 1 Proportion of early and advanced gastric cancer by term (1968, 1～1993, 12)

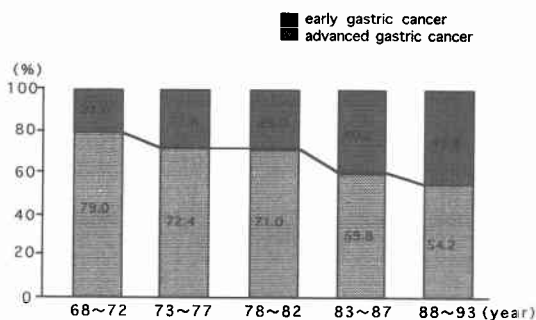


Fig. 2 Change of gastrectomy in advanced gastric cancer (1968, 1～1993, 12)

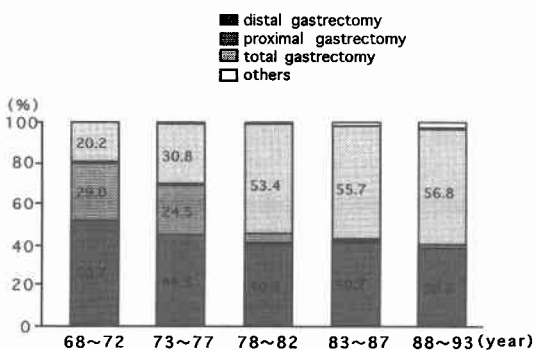


Fig. 3 Change of lymph node dissection for advanced gastric cancer (1968, 1～1993, 12)

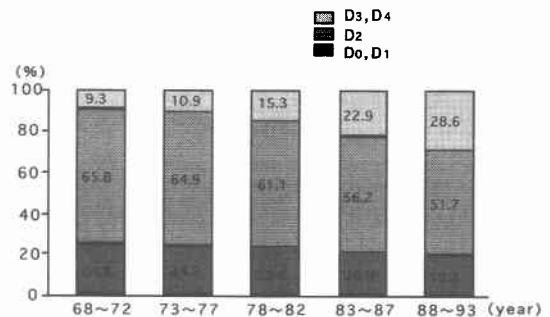
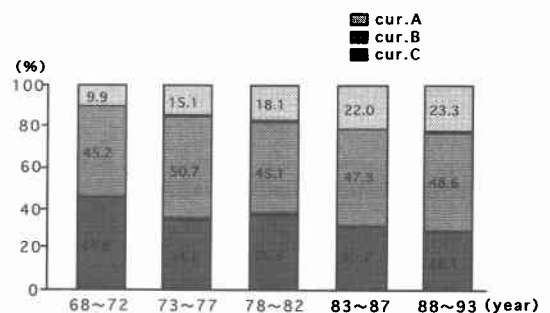


Fig. 4 Change of conclusive curability in advanced gastric cancer (1968, 1～1993, 12)



早期胃癌の5年生存率は前期97.0%, 後期98.5%であり, 有意差はなかった。一方, 進行胃癌では前期36.5%, 後期48.3%であり, 0.1%未満の危険率で有意に後期治療成績が良好であった (Fig. 5)。

(c) 前期, 後期治療成績の多変量解析

前期, 後期では単変量解析にて治療成績に影響をおよぼす腫瘍側因子, すなわち深達度, 腫瘍最大径, リンパ節転移の程度など多くの因子の頻度が異なるため前期と後期の比較には多変量解析が必要である。そこで腫瘍側因子を Table 1 のように分類し, SAS システム, Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析をおこなった。結果は Table 2 のごとく前期治療の Relative Hazard を1.00としたとき後期治療は0.59であり, 0.01%の危険率で有意に後期治療成績が良好となった。したがって, 腫瘍側因子をそろえても後期の外科治療が進歩したことが明らかとなった。

(d) 前期, 後期リンパ節郭清効果

リンパ節転移の程度 (n) とリンパ節郭清の程度 (D) について, 進行胃癌の根治度 A, B における $n < D$ と $n \geq D$ の治療成績を前期と後期別に検討した。 $n \geq D$ の治療成績が前期と後期間に有意差がないのに対し,

$n < D$ では前期5年生存率64.6%, 後期74.9%と0.1%未満の危険率で有意に後期治療成績が良好であった。これは同じ $n < D$ であってもその内容が異なることを示し, より拡大したリンパ節郭清が胃癌の治療成績向上に寄与することを示唆すると思われる (Fig. 6)。

2. D₂郭清とD₄郭清の治療成績の比較

D₄郭清の意義を検討するため, D₄郭清を始めた1981~1993年までの13年間における M₀P₀H₀胃癌, D₂郭清例 (1.652例) とD₄郭清例 (206例) を対象に検討した。深達度とリンパ節転移の程度別D₂郭清例とD₄郭清例の症例分布は Table 3 の通りである。なお, リンパ節転移の程度はnで表したが, 郭清法としては Fig. 7 のごとく3層層別郭清を想定し実行した。

1) 深達度別治療成績

Fig. 8 に mp-ss, se における D₂郭清例とD₄郭清例の生存率曲線を示す。この他いずれの深達度においてもD₂郭清例とD₄郭清例の治療成績の間に有意差はなかった。

2) リンパ節転移の程度別治療成績

n₁, n₂, n₃+n₄群におけるD₂郭清例とD₄郭清例の生存率曲線を比較したが, いずれにおいてもD₄郭清例の治療成績がやや良好なものの有意差はなかった (Fig. 9)。

3) 総合的進行程度別治療成績

stage Ia, Ib, II, IVa, IVb にはD₂郭清例とD₄郭清例の治療成績に有意差はなかった。しかし, Fig. 10 に示すように stage IIIa および IIIb では0.05未満の危険率で有意にD₄郭清例の治療成績が良好であった。

4) D₂郭清例とD₄郭清例の多変量解析

単変量解析においてD₂郭清例とD₄郭清例の治療成績に有意差のあった stage IIIa と IIIb のうち極めてD₄郭清例の少ない n₃群および si 症例を除いた mp-

Fig. 5 Survival curves of early and advanced gastric cancer by term (1968, 1~1993, 12)

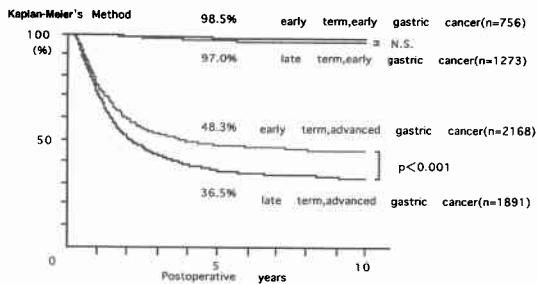


Table 1 Clinicopathological factors for multivariate analysis

Age	≤44, 45~49, 60~74, ≥75
Sex	male, female
Tumor Location	lower, middle, upper, esophageal invasion
Macroscopic Types	Type 0, Type 1, 2, Type 3, Type 4
Tumor size	<4.0cm, 4.0cm~8.0cm, ≥8.0cm
Depth of invasion	m, sm, mp, ss, se, si
Lymph node metastasis	n ₀ , n ₁ , n ₂ , n ₃ +n ₄
Peritoneal metastasis	P ₀ , P ₁ , P ₂ +P ₃
Liver metastasis	H ₀ , H ₁ +H ₂ +H ₃
Histologic type	Differentiated, Undifferentiated
Lymphatic invasion	ly ₀ , ly ₁ , ly ₂ +ly ₃
Venous invasion	v ₀ , v ₁ +v ₂ +v ₃

Table 2 Multivariant analysis of treatment by Cox proportional hazard model by term

Therapy	Relative Hazard	95%Confidence Interval	P-Value
Early term	1.00		
Late term	0.59	0.55-0.65	P=0.0001

Fig. 6 Survival curves by curability and/or term in advanced cancer (1968, 1~1993, 12, cur. A, B)

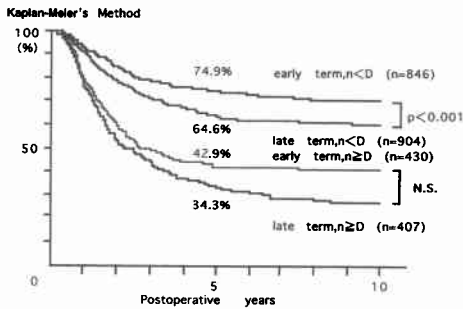


Table 3 Patient number of D₂ and D₄ by tumor depth and lymph node metastasis

(1981, 1~1993, 12 M0P0H0)

		n ₀	n ₁	n ₂	n ₃	n ₄
m, sm	D ₂	739	45	22	0	2
	D ₄	11	2	0	1	0
mp, ss	D ₂	190	85	57	8	0
	D ₄	18	19	7	2	7
se	D ₂	99	133	197	22	6
	D ₄	11	30	28	15	34
si	D ₂	7	9	25	1	5
	D ₄	1	3	6	3	8

ssn₂, sen₁, sen₂症例について、その腫瘍側因子のばらつきを補正するために多変量解析を行った。対象症例はD₂郭清376例、D₄郭清64例である。腫瘍側因子はTable 4のように分類した。Table 5に多変量解析の結果を示す。D₂郭清例のRelative Hazardを1.00としたときにD₄郭清例は0.48であり、0.1%の危険率で有意にD₄郭清例の治療成績が良好であった。したがって少なくともmp-ssn₂, sen₁, sen₂に分類される症例においてはD₂郭清よりD₄郭清の治療効果が高く、D₄郭清の適応があると考えられた。

考 察

胃癌外科治療が始まって百余年の間にその治療法は

Fig. 7 Layers of lymphatic chain in gastric cancer

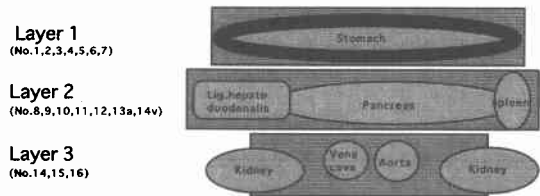


Fig. 8 Survival curve of D₂ and D₄ by tumor depth (M₀P₀H₀; mp+ss, se; 1981, 1~1993, 12)

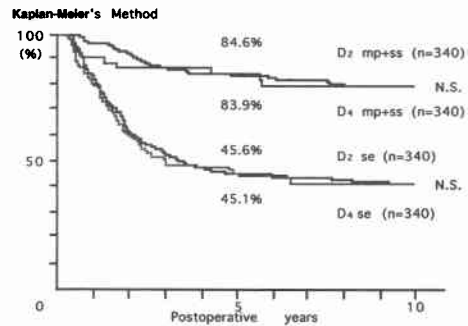
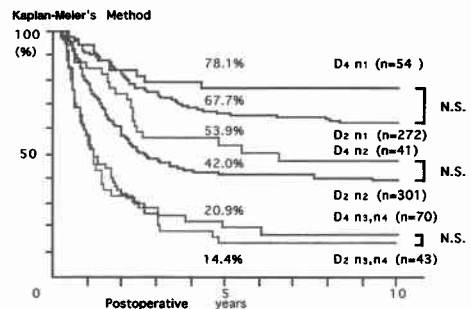


Fig. 9 Survival curve of D₂ and D₄ by lymph node metastasis (1981, 1~1993, 12, M₀P₀H₀)



急速な進歩をとげた。外科治療の進歩は常にそれまでの治療の分析を行い、反省すべき点を改善してきたことによる。それは胃切除という術式が比較的安全に行

われるようになった現在でも同様である。胃癌の治療については現在まで外科的治療の他、有効な治療法がないことから転移リンパ節に対しては積極的なリンパ節郭清がおこなわれてきた²⁾³⁾。リンパ節郭清の程度はD₂郭清が標準郭清程度とされ、確かに諸外国より良好な治療成績をあげてきた。しかし、近年では治療成績が極めて良好な早期胃癌に対しては内視鏡的粘膜切除術や腹腔鏡下手術など生体侵襲の小さい縮小手術が行われ、D₂郭清でもなお治療成績が不良な症例に対しては腹腔における終末リンパ節と考えられる大動脈周囲リンパ節まで徹底的に郭清をおこなうD₄郭清があるというように外科治療法も多岐にわたっている。いずれの治療法も現在さかんにその適応が検討されている⁴⁾。私は1976年大橋、梶谷による大動脈周囲リンパ節郭清による大動脈周囲リンパ節転移5年生存例の報告⁵⁾を読み、1981年より当施設においてD₄郭清をおこ

なってきた。初期にはまだ十分な検討がなかったためリンパ節転移を有すると判断した早期胃癌や腹膜転移を有する症例などにもD₄郭清を行う一方、リンパ流に対する検討も平行して行った。幸いにも直死例は極めてまれであったが術後のリンパ漏などにより血漿製剤を多量に必要としたり、難治性の下痢により入院期間が長期となった症例は多く、その適応は厳重に検討する必要があると考えている。

胃癌外科治療の進歩をどこでとらえるかはいろいろと議論のあるところである。外科治療の基本は安全性、根治性そして術後障害の予防という3段階からなると考えられる。胃癌についてはその安全性はほぼ確認されていることから根治性、つまり生存率の向上がその進歩を表していると考えてよいと思う。

胃癌症例全体でみれば明らかにその治療成績は向上している。今回の26年間の検討でも前期、後期の間に明らかな有意差があり、それは明白である。しかし、それがはたして外科治療の進歩によってもたらされたのかあるいは早期胃癌の増加によってもたらされたのかは不明であった。したがって、胃癌外科治療成績を検討するためには腫瘍側因子のばらつきを除く必要がある。そのためには多変量解析を行う必要がある。今回の多変量解析の結果、明らかに有意に後期外科治療成績が良好であり、26年間に外科治療が進歩したことが明らかとなった。では、どこに外科治療の進歩があったのであろうか。胃癌症例を早期胃癌と進行胃癌とに分類し検討すると早期胃癌の治療成績は前期と後期に

Fig. 10 Survival curve of D₂ and D₄ by stage (1981. 1~1993. 12, M₀P₀H₀ stage IIIa, IIIb)

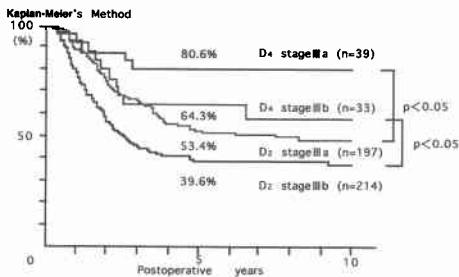


Table 4 Clinicopathological factors for Multivariate analysis

Age	≤44, 45~59, 60~74, ≥75
Sex	male, female
Tumor Location	lower, middle, upper, esophageal invasion
Macroscopic Types	Type 1, 2 Type 0, 3, Type 4
Tumor size	<4.0cm, 4.0cm~8.0cm, ≥8.0cm
Depth of invasion	mp+ss, se
Lymph node metastasis	n ₁ , n ₂
Histologic type	Differentiated, Undifferentiated
Lymphatic invasion	ly ₀ +ly ₁ , ly ₂ +ly ₃
Venous invasion	v ₀ , v ₁ +v ₂ +v ₃

Table 5 Multivariate analysis by Cox proportional hazard model for D₂ and D₄

Dissection	Relative Hazard	95%Confidence Interval	P-Value
D ₂	1.00		
D ₄	0.48	0.31-0.74	P=0.001

において有意差がなく良好であるのに対し、進行胃癌では後期治療成績が有意に良好であった。早期胃癌頻度の増加とともに進行胃癌の治療成績向上が胃癌治療成績向上の要因と考えられた。進行胃癌外科治療成績の変遷をみると噴門側胃切除が減少し、リンパ節郭清の程度が高くなり、合併切除が増加し、その結果、根治度 A または B 症例が増加していた。このことから進行胃癌外科治療成績向上の第 1 の理由は根治度 A または B 症例の増加と考えられた。さらに、リンパ節郭清効果を検討するため根治度 A または B 症例において $n < D$ 症例と $n \geq D$ 症例を検討すると、 $n \geq D$ 症例の治療成績が前期、後期の間に有意差がないのに対し、 $n < D$ 症例では有意に後期症例の治療成績が良好であった。これはより拡大したリンパ節郭清が治療成績を良好にしたと考えられ、進行胃癌外科治療成績向上の第 2 の理由はリンパ節郭清範囲拡大によるものと考えられた。先に述べたように早期胃癌の治療成績は前期、後期ともに良好であり、早期胃癌に対してはその進歩は根治性と共に術後障害の予防をいかに行うかで評価、検討しなければならないのかもしれない。

D_4 郭清の適応については現在も多く論議がかわされている。大動脈周囲リンパ節転移長期生存例の報告⁶⁾も徐々に増えていることから、そのような症例は Retrospective に適応があったことは間違いない、しかし、いまだに D_4 郭清例が少なく、十分な検討ができないのが現状である。 D_4 郭清の適応を明らかにするためにはまず、多くの施設で標準術式とされる D_2 郭清例と比較検討し、治療成績において明らかに有効な症例を選択することが必要である。今回の検討ではいずれの深達度、いずれのリンパ節転移の程度にも単一因子では D_4 郭清が有効な症例は認められなかったが、深達度とリンパ節転移の程度により規定される stage 分類においては stage IIIa と IIIb において有意に D_4 郭清の治療成績が良好であった。しかし、Retrospective な検討では D_4 郭清を選択した時点においてなんらかの選択があった可能性が否定できないためその評価には多変量解析が必要となる。そこで、stage IIIa と IIIb において D_4 郭清例の少ない n_3 群と si 症例を除いた $mp-ssn_2$, sen_1 , sen_2 症例について多変量解析をおこない、有意に D_4 郭清例の治療成績が良好であるとの結論を得た。現在 $mp-ssn_2$, sen_1 , sen_2 症例は D_4 郭清の適応対象と考えている。今後は Prospective な検討においても同様の結果が得られることを確かめる必要があると考えている。

胃癌外科治療の評価には多くの問題がある。拡大リンパ節郭清については先に述べたような検討に対し、郭清を行わなかったリンパ節については転移の有無が不明であり、 D_2 郭清例と比較し、 D_4 郭清例の治療成績が良好となるのは migration によるものとする考え方がある。しかし、 D_2 郭清では治療成績が不良な症例があり、 D_4 郭清により根治しえる症例があることは明らかであり、治療成績が不良な症例に対し、新たな治療法を模索することは外科医の使命と考える。 D_4 郭清の理論的根拠は以前から多くの検討が行われてきた胃リンパ流⁷⁾であり、胃を起源とするリンパ流は腹腔内において大動脈周囲リンパ節を終末とするという考えである。これは当施設における微粒子活性炭あるいは RI リンフォグラフィにおいても確認されている⁸⁾。現在、私はこの検討から胃のリンパ節を胃周囲を中心とした第 1 層、十二指腸、膵臓、脾臓を中心とした第 2 層、大動脈周囲を中心とした第 3 層に分類することが胃癌リンパ節郭清の実行に際し理解しやすくと考えている。すなわち、第 1 層にリンパ節転移を有する症例は micrometastasis および microinvolvement を考え、第 2 層まで郭清すること、第 2 層までリンパ節転移を有する症例は第 3 層まで郭清することが治療成績の向上に役立つという考え方である。今後は第 1 層、第 2 層におけるリンパ節転移状況の新たな検討において第 3 層へのリンパ節転移を予測し D_4 郭清の適応を検討する必要があるのかもしれない。腹腔外へのリンパ流の起源となる乳び槽、胸管の処置についてはなお未解決である。

消化器外科学会総会会長講演にあたり、再度当施設の症例を検討し、胃癌外科治療がこの 26 年間に進歩したことを確認し、主に拡大リンパ節郭清について報告した。

この報告は中山名誉所長をはじめ消化器病センター関係者の協力によるものであり、特に胃グループの諸氏に感謝を捧げる。

文 献

- 1) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約。第 12 版。金原出版、東京、1993
- 2) 梶谷 鑲：胃癌におけるリンパ系統の徹底的郭清法に就いて。日外会誌 54：464—465, 1953
- 3) 和田達雄：胃癌におけるリンパ節の根治的郭清の意義。日消外会誌 13：13—17, 1980
- 4) 磯崎博司、岡島邦雄、藤井敬三ほか：胃癌 D_4 拡大郭清の意義と適応。消外 20：539—550, 1997
- 5) 大橋一郎、高木国夫、小西敏郎ほか：胃癌の大動脈

- 周囲リンパ節転移陽性の5年生存例について. 日消外会誌 9:112-116, 1976
- 6) 宗岡克樹, 梨本 篤, 佐々木壽英: 腹部大動脈周囲リンパ節に26個転移を認める5年生存した進行胃癌の1例. 日消外会誌 28:1938-1942, 1995
- 7) 丸山圭一, 三輪 潔, 河村 讓: 噴門部リンパ流と癌の転移; Lymphographyによる検討. 胃と腸 13:1535-1542, 1978
- 8) 鈴木博孝, 喜多村陽一, 笹川 剛: 胃のリンパ流からみたリンパ節の層別とその郭清. 消外 14:183-196, 1991

Progress of Surgical Treatment in Gastric Cancer

Hiroyoshi Suzuki

Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University

This review describes our progress of surgical treatment in primary gastric cancer and indication of D4 dissection, which were based on our 6088 surgical experience from 1968 to 1993. Patient survival in later term was prolonged significantly than that of former term, which could be the result of increasing proportion of early cancer, surgical improvement of curability in advanced cancer, and extended lymphadenectomy. From the result of multivariate analysis between D2 and D4 dissection, D4 was considered to benefit against patient survival in mp or ss/n2, se/n1 and se/n2 case. We need further prospective study to establish a certain strategies for lymph node dissection in gastric cancer.

Reprint requests: Hiroyoshi Suzuki Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University
8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162-8666 JAPAN
