進行胃癌切除例に対する摘脾と免疫化学療法

三 輪 恕 昭・鶴 身 孝 文・小 島 啓 明

飯 島 崇 史・折 田 薫 三

**Effect of splenectomy and immunochemotherapy on the cell-mediated immunity
and survival rate of advanced gastric cancer patients with gastrectomy**

Hiroaki Miwa, Takafumi Tsurumi, Keimei Kojima,
Takashi Iijima and Kunzo Orita

1st Department of Surgery, Okayama University Medical School, Okayama 700

【Summary】

The present series consisted of patients with gastric cancer who underwent gastrectomy in our Department of Surgery between January 1965 and December 1980. Comparing the cell-mediated immunity before and one month after operation, splenectomy increased lymphocyte PHA blasttransformation rate, peripheral lymphocyte count, thrombocyte count and PPD skin reaction, but did not increase the PHA skin reaction. Immunochemotherapy with levamisole and splenectomy in the cases of advanced gastric cancer gave greater increase in the post-operative cell-mediated immunity. Comparing the cumulative survival rates for 90 cases of upper and middle gastric cancer stage III (34 had splenectomy combined with gastrectomy; 33 cases did not) and stage IV (18 cases had splenectomy combined with gastrectomy; 5 cases did not), the rates in the non-splenectomy group were always higher than those in the splenectomy group. When the survival rates were calculated by limiting the cases to stage IV, the values in the splenectomy group were always higher than those of the non-splenectomy group.

Key words : advanced gastric cancer
splenectomy
immunochemotherapy
cell-mediated immunity
survival rate

【概 要】

昭和40年1月より昭和55年12月までに岡大第1外科で胃切除をうけた胃癌例を対象とした。

摘脾の効果を免疫学的パラメーターの手術前後での変動についてみた。その結果では、摘脾はリンパ球 PHA 幼若化率、末梢リンパ球数、血小板数、PPD 皮膚反応を増強させたが、PHA 皮膚反応を増強させなかった。レバミゾールを

用いる免疫化学療法と摘脾は、進行胃癌例に術後の細胞性免疫能の増強をもたらした。

上中部胃癌 stage III, IV例で胃全摘をうけた stage III 67例 (摘脾群: 34例, 非摘脾群: 33例), stage IV 23例 (摘脾群: 18例, 非摘脾群: 5例) の累積生存率は非摘脾群の方が高かった。しかし, stage IVに限定して生存率をみると, 摘脾群の生存率の方が常に非摘脾群の生存率より高かった。

I. はじめに

胃癌手術時に摘脾を併用すべきか否かについては定説がない。摘脾併用の目的には2つあり, 1つは胃癌の進展による局所のリンパ節を郭清する^{1,2)}目的と, もう1つは純粋な免疫学的観点より, 脾臓が抗体産生³⁾の場であり³⁾, また, suppressor T-cell の貯蔵所である⁴⁾がゆえに担癌体にとって不利な脾臓を併せ摘出してしまおうという目的である。

われわれは以前に, 前期の stage I, II 胃癌に摘脾も併用すると術後の生存率が上昇する⁵⁾ことを報告した。今回, 進行癌の増加に伴い脾臓を合併切除することが多くなってきているため, 主として進行胃癌 stage III, IV例について摘脾の効果をみたところ, 最も進行した stage IV 胃癌に摘脾が生存率上昇をもたらす興味ある結果を得たので報告する。

II. 対象および方法

対象は, 昭和40年1月より昭和55年12月までに岡大第1外科に入院して胃切除をうけた胃癌例とした。免疫学的パラメーターの検索には, そのうち昭和51年1月より昭和55年12月までの stage I よりIVまでの206例を用いた。うち非摘脾群は151例, 摘脾群は55例であり, 胃全摘例は65例, その中の非摘脾群は23例, 摘脾群は42例であった。stage III, IV例に限ると対象例は114例であり, 化学療法のみを行なったのは87例で, 非摘脾群が66例, 摘脾群が21例であり, 免疫化学療法を行なったのは105例で, 非摘脾群は74例, 摘脾群が31例であった。生存率を求める対象は, そのうちで上中部胃癌で胃全摘術をうけた PS (+) 例の92例であり, そのうちの非摘脾群は40例, 摘脾群は52例で, stage IV例は前者が5例, 後者が18例であった。

免疫化学療法としては LMS と mitomycin C, FT-207 を用い, LMS は 150 mg/日, 連続3日間投与, 後11日休薬のスケジュールを可能なかぎりの長期にわたって継続し, 化学療法としての mitomycin C は 4 mg×2/週で計 40 mg まで, FT-207 は 600~800 mg/日で術後2週目より可能なかぎり投与した。

免疫学的検査としては, 末梢血リンパ球の phyto-

hemagglutinin (PHA)-M に対する幼若化率⁶⁾ (幼若化率), 末梢血リンパ球数, PPD および PHA 皮膚反応を, 術前は入院翌日と術後は手術1ヵ月後に, 既報のような方法^{7,8)}で検索した。なお, 生存率は累積生存率で求めた。

III. 結果

1. 摘脾と免疫学的パラメーター

1) 摘脾と幼若化率

摘脾による手術前後の幼若化率の変動をその差でみると, 図1のようになった。正の値は, 術後の幼若化率が術前値より上昇したことを意味した。胃癌 stage I~IV⁹⁾についてみると, 術前後の幼若化率の差は非摘脾群で $10.1 \pm 12.2\%$, 摘脾群で $12.2 \pm 14.7\%$ と, 摘脾群の方が術後に幼若化率が上昇する傾向にあったが, 胃全摘例に限ると非摘脾群では $7.9 \pm 13.3\%$, 摘脾群では $6.0 \pm 17.8\%$ と, その傾向は消失した。stage III, IV例に限ると, 化学療法例では非摘脾群で $2.1 \pm 18.3\%$, 摘脾群で $5.8 \pm 20.0\%$ と摘脾群の方でやや高く, 免疫化学療法例では非摘脾群で $7.7 \pm 14.6\%$, 摘脾群で $11.0 \pm 16.3\%$ と摘脾で幼若化率が上昇した。

2) 摘脾とリンパ球数

手術前後での末梢血リンパ球数の差をみると, stage I~IV の全症例では非摘脾群で $-306 \pm 869/\text{mm}^3$, 摘脾群で $184 \pm 946/\text{mm}^3$ と, 摘脾群で術後のリンパ球数が増加し, 胃全摘例でも非摘脾群で $-509 \pm 921/\text{mm}^3$, 摘脾群で $321 \pm 876/\text{mm}^3$ と摘脾群で術後にリンパ球数が増加する傾向が一層顕著であった。stage III, IV例に限った場合でも, 化学療法例では非摘脾群で $-488 \pm 1099/\text{mm}^3$, 摘脾群で $-399 \pm 767/\text{mm}^3$ と, また免疫化学療法例では非摘脾群で $-300 \pm 846/\text{mm}^3$, 摘脾群で $111 \pm 1035/\text{mm}^3$ と, 摘脾群で術後のリンパ球数が増加した (図2)。

3) 摘脾と血小板数

血小板数の手術前後の変動は stage III, IV例のみでみた。血小板数の術前後の差は, 非摘脾群では $-3.5 \pm 16.0 \times 10^4/\text{mm}^3$, 摘脾群では $0.8 \pm 20.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ とあまり差がなかったが, 術後値の方が術前値より上昇したのは, 非摘脾群では45例中15例 (33.3%) であったが, 摘脾群では27例中16例 (59.3%) と高率となった (図

図 1 胃癌症例における摘脾の有無と手術前後のリンパ球幼若化率の変動

図 2 胃癌症例における摘脾の有無と手術前後のリンパ球数の変動

3).

4) 摘脾と PPD 皮膚反応

遅延型皮膚反応の手術前後の変動をみると, stage I~IV の全症例では非摘脾群でも -3 ± 20 mm, 摘脾群で 2 ± 15 mm, 胃全摘でも非摘脾群でも -6 ± 11 mm, 摘脾群では 2 ± 11 mm と, 摘脾群で術後の PPD 皮膚反応が上昇した. stage III, IV 例での検討でも, 免疫化学療法例では非摘脾群で -3 ± 13 mm, 摘脾群で 6 ± 14 mm と摘脾群での術後の PPD 反応が増強した (図 4).

5) 摘脾と PHA 皮膚反応

PHA 皮膚反応の手術前後の変動をみると, stage I~IV の全症例についても, 非摘脾群で -11 ± 17 mm, 摘脾群で -15 ± 12 mm, と, 胃全摘例についても, 非摘脾群

で -6 ± 10 mm, 摘脾群で -16 ± 12 mm とむしろ摘脾群で PHA 皮膚反応値が減弱した. また stage III, IV 例に限ってみても, 化学療法例では非摘脾群で -14 ± 11 mm, 摘脾群で -20 ± 4 mm と, 免疫化学療法例では非摘脾群で -11 ± 20 mm, 摘脾群で -12 ± 14 mm と術後の PHA 皮膚反応は術前値より低くなった (図 5).

2. 摘脾と生存率

胃癌 stage III, IV 全体の生存率を 3 年までにわたって摘脾群, 非摘脾群についてみたのが図 6 である. 非摘脾群と摘脾群の術後 1, 2, 3 年の生存率は, 前者で各 76.9%, 49.9%, 36.1%, 後者で各 58.8%, 41.7%, 31.9% と, 非摘脾群の生存率が常に摘脾群の値より高かつ

たが有意差はなかった。

背景因子をそろえる意味で、胃癌 stage IV, 胃全摘例に限って、非摘脾群・摘脾群の生存率を1, 2, 3年までみてみると、前者では各40.0%, 40.0%, 40.0%, 後者では各54.3%, 47.5%, 47.5%と、摘脾群の生存率の方がわずかに高くなったが有意差はなかった(図7)。

IV. 考 案

癌に対して脾臓摘出が抗腫瘍性に働くか否かについては賛否両論がある。動物実験では脾臓摘出が免疫抑制を

解除する手段として有効であることが知られている¹⁰⁾。

すなわち、脾臓をあらかじめ摘出しておきその後にMC肉腫を移植すると血清中の blocking activity の出現が抑制されることが報告されており、われわれもまた、DDS マウスに Ehrlich 癌細胞を移植する7日前、移植7日後、移植10日後に摘脾し、非摘脾群との間で腫瘍の大きさ、局所リンパ節リンパ球のマクロファージ遊走阻止(MIF)活性を経日的にみているが、腫瘍移植7日前に摘脾した群で、次いで移植5日後摘脾群で腫瘍の完全退縮を含めて腫瘍の増大が抑制され、MIF 活性が長く陽性に保持されている¹¹⁾。また、C₃H マウスに MCA 肉腫細胞を移植する前後に摘脾する群、sham ope 群、無処置群の3群をつくり、腫瘍の大きさを経日的に測定して摘脾の効果をみた結果では、腫瘍移植3日後に摘脾した群に腫瘍増殖の抑制がみられ、その時期の脾臓に tumor enhancing factor (blocking factor) のあるという報告¹²⁾もなされているし、また他にも、dd-マウスに Ehrlich 癌細胞を背部皮内に移植した7日後に、腫瘍摘出群、腫瘍摘出+摘脾群、sham ope 群を作って比較した結果では、手術侵襲による胸腺やリンパ節のリンパ球のDNA合成能の術後値が sham ope 群では術後2週を peak として低下したが、摘脾合併群では腫瘍摘出群に較べて術後の回復が遅れたが28日後には後者の値と差がなくなり、摘脾を併用すると手術侵襲による細胞性免疫能の回復が遅れたという報告もある¹³⁾。

臨床例についてみると、胃癌では脾門部リンパ節(No. 10)や脾動脈周囲リンパ節の郭清のために脾臓を合併切除することがよく行なわれているが、その是非については異論がある。われわれは、胃癌 stage I~IV 例

図3 胃癌症例における摘脾の有無と手術前後の血小板の変動

図4 胃癌症例における摘脾の有無と手術前後のPPD皮膚反応の変動

図 5 胃癌症例における摘脾の有無と手術前後の PHA 皮膚反応の変動

図 6 胃癌 stage III, IV 例における摘脾の有無と生存率

図 7 胃癌 stage IV 胃全摘例における摘脾の有無と生存率

89 例に脾臓を合併切除し、非脾合併切除の 389 例と 5 年までの生存率を stage 別に比較したところ、症例数は少ないが stage I, II 例に脾臓を合併切除すると延命をもたらすことをみている⁵⁾。この結果は、先に述べた動物実験結果とよく一致していた。このような上部胃癌手術時に脾臓を合併切除すべきだとする報告は、脾門部・脾動脈周囲リンパ節の郭清のため必要とするもの^{1,2,4)}、ひいては術後の生存率を高めるとするもの¹⁵⁾、脾摘はか

えって術後の生存率を低下させるという報告^{16,17)}があり、一定しない。脾摘の生存率とおよぼす効果はまだ定かでなく、結論を出すにはまだ時間がかかると思われる。しかし、今回のわれわれの結果のように、上中部胃癌例で胃全摘術を行なった PS (+) 例と背景因子を限定する方法をとれば脾摘の効果が認められるという結論が導かれる可能性が強い。今回の成績で脾摘が同じ進行癌でも stage IV 例に生存率上昇効果をもたらすのに、

stage III にはむしろ逆効果になった理由については今後の検討が必要であるが、担癌体における脾臓の suppressor 活性が担癌初期と末期の2相性で高くなり、中期ではむしろ抑制されているからと考えられる。

V. 結 論

昭和40年1月より昭和55年12月までに岡大第1外科に入院し胃切除をうけた胃癌例を対象とした。免疫学的パラメーター検索には、昭和51年1月より昭和55年12月までの症例について検討した。まず脾摘の効果を免疫学的パラメーターの手術前後の変動でみると、脾摘

はリンパ球 PHA 幼若化率、リンパ球数、血小板数、PPD 皮膚反応を増強させたが、PHA 皮膚反応には好効果をもたらさなかった。LMS を用いる免疫化学療法と脾摘との併用はさらに細胞免疫能の増強に効果をもたらした。

上中部進行胃癌 stage III, IV 例で胃全摘をうけた90例 (stage III: 摘脾群34例, 非摘脾群: 33例, stage IV: 摘脾群18例, 非摘脾群5例) の累積3年生存率は非摘脾群の方が高かった。しかし、stage IV に限定してその生存率をみると、症例数が少ないが、摘脾群の生存率の方が常に高かった。

文 献

- 1) 大橋一郎, 他: 進行胃癌における脾臓合併切除の意義—とくにリンパ節転移について. 日消外会誌 12: 993~999, 1979.
- 2) 武藤輝一, 他: 合併脾摘の適応. 日消外会誌 14: 758, 1981.
- 3) Adler, F.L.: Studies on mouse antibodies. I. The response to sheep red cells. J. Immunol. 95, 26~38, 1965.
- 4) Sampson, D. et al.: The human splenic suppressor cell. Transplantation 20, 362~367, 1975.
- 5) 湯村正仁, 他: 癌免疫療法, (2) 脾合併切除を併用した癌免疫療法の可能性について. 日外会誌, 76: 1076~1078, 1975.
- 6) 三輪恕昭, 他: 免疫賦活剤 leuamisol の抗腫瘍効果. 臨床免疫, 12: 491~501, 1980.
- 7) 三輪恕昭, 他: リンパ球幼若化率による消化器癌術後病態の長期検索. 臨床外科, 32, 891~896, 1977.
- 8) 三輪恕昭, 他: 大腸癌例に対する免疫化学療法の効果. 日消外会誌, 42, 388~393, 1981.
- 9) 胃癌研究会: 外科・病理, 胃癌取り扱い規約. 金原出版, 東京, 1979.
- 10) Hellström, I.: Serum mediated inhibition of cellular immunity to methyl-cholanthrene-induced murine sarcomas. Cellular Immunol. 1: 18~30, 1970.
- 11) 岡田 剛: 摘脾の腫瘍増殖と細胞性免疫に及ぼす影響に関する実験的研究. 岡山医会誌, 92: 39~51, 1980.
- 12) 山岸久一, 他: 担癌生体における脾臓の役割, 特に担癌早期の脾臓内 Tumor Enhancing Cell について. 第16回日消外総会記事 p. 701, 1980.
- 13) 藤本 茂, 他: 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.
- 14) 佐藤裕俊, 他: 進行胃癌における脾臓合併切除の意義. 日消外会誌, 12: 989~992, 1979.
- 15) 寺田信国, 他: 脾臓の担癌生体に及ぼす影響に関する研究. 第81回日外総会記事, p. 339, 1981.
- 16) 児玉好史, 他: 進行胃癌の術後生存からみた脾摘の問題. 外科診療, 15: 555~559, 1981.
- 17) 金山博友, 他: 胃癌手術における摘脾の免疫学的検討. 第2回癌の免疫外科研究会抄録集, p. 18, 1981.
- 18) Yu, S. et al.: Effect of cyclophosphamide on mice bearing methylcholanthrene-induced fibrosarcomas. Cancer Res., 40: 2756~2761, 1980.