

胃癌手術時の腹腔内洗浄液の細胞診所見と予後

山口大学第1外科

平岡 博 森田耕一郎 中原 泰生 守田 信義
宮下 洋 鳥枝 道雄 江里 健輔 毛利 平

同 臨床検査部外科病理
平岡 美美子

CYTOLOGICAL OBSERVATIONS OF INTRAPERITONEAL WASHINGS OBTAINED DURING GASTRIC CANCER RESECTION

Hiroshi HIRAOKA, Kohichiroh MORITA, Yasuo NAKAHARA
Nobuyoshi MORITA, Hiroshi MIYASHITA, Michio TORIEDA
Kensuke ESATO, Hitoshi MOHRI and Fumiko HIRAOKA*

The 1st Department of Surgery and Surgical Pathology of Clinical Laboratory*
Yamaguchi University School of Medicine

胃癌手術症例に、術中腹腔内洗浄細胞診（以下術中細胞診と略す）を施行した。細胞診陽性率は、肉眼的腹膜播種、腹水の有無、胃壁深達度および癌腫の大きさに強い関連を認めた。肉眼的腹膜播種陰性例25例中3例に細胞診陽性例を認め、潜在性の播種あるいは腹腔内癌細胞の存在を強く疑わせた。Stage IV 症例では、細胞診陰性群、陽性群間で、累積生存率に明らかな差を認めた。また非治療切除ながら、細胞診陰性例中には、比較的長期間の生存例を認めた。

索引用語：胃癌，術中腹腔内細胞診

はじめに

胃癌術後再発のうち、腹膜播種は最も多い再発形式の1つである¹⁾²⁾。腹腔内洗浄細胞診は潜在的腹膜播種、あるいは腹腔内遊離細胞の有無を知るために有用で、予後の推定、治療への応用が試みられている³⁾⁴⁾。

今回われわれは、昭和56年1月から、昭和58年3月までに経験した胃癌手術89例を対象に、術中細胞診を施行し、細胞診所見に關与する因子、および細胞診所見と予後との関連について検討したので若干の文献的考察を加えて報告する。

対象および方法

昭和56年1月より昭和58年3月までに当科で施行した胃癌手術症例中、術中細胞診を施行した89例を対象とした。その内訳は、男性72例、女性17例で、平均年齢59歳であった。細胞診は、開腹時 Douglass 窩を50~100mlの生理食塩水で洗浄した後、できうるかぎ

り洗浄液を回収した。採取した洗浄液の約1/10量のクエン酸ナトリウムを洗浄液に加え、2,000rpmで約5分間遠沈し、上澄を取り除いた後、スライドグラスに塗布し、Papanicolaou 染色、Gimza 染色、PAS 染色をそれぞれに行った。Papanicolaou ClassIV・Vをそれぞれ陽性と判断した。

結 果

細胞診陽性例は、89例中13例で陽性率16%であった。以下各因子と陽性率について述べる。

1. 肉眼的、組織学的進行度との関連

肉眼的および組織学的な進行度を組み合わせたStage分類と、細胞診陽性率との関連では、陽性例はStage IV 症例に多く12/18(43%)が陽性であった(表1)。

2. 肉眼的腹膜播種との関連

表2に示すごとく、細胞診陽性率は、P₂ 6/8(75%)、P₃ 4/5(80%)と、播種の進行にともない高くなった。しかし、肉眼的に播種なしと判断した75例中3例(4%)が、細胞診陽性であった。一方、肉眼的播種陽性と判

表1 進展度と陽性率

Stage	陽性例/症例数	陽性率(%)
I	0/35	0
II	0/11	0
III	1/15	7
IV	12/28	43

表2 肉眼的P因子と陽性率

P	陽性例/症例数	陽性率(%)
P ₀	3/75	4
P ₁	0/ 1	0
P ₂	6/ 8	75
P ₃	4/ 5	80
P ₁ ~P ₃	10/14	71

表3 腹水の有無と陽性率

腹水	陽性例/症例数	陽性率(%)
(+)	8/10	80
(-)	5/79	6

断した14例中4例(29%)は細胞診陰性であった。

3. 腹水の有無との関連

開腹時、腹水を10例に認めたが、そのうち8例(80%)が細胞診陽性であった。一方、腹水を認めなかった79

表4 肉眼的S因子と陽性率

S	陽性例/症例数	陽性率(%)
S ₀	0/41	0
S ₁	0/ 7	0
S ₂	4/28	14
S ₃	9/13	69

表5 組織学的深達度と陽性率

深達度	陽性例/症例数	陽性率(%)
m*sm	0/32	0
pm	0/ 8	0
ss	0/14	0
se	2/14	14
sei	1/ 3	33
si	10/18	56

例中では5例(6%)のみが細胞診陽性であった(表3)。

4. 肉眼的漿膜面浸潤度との関連

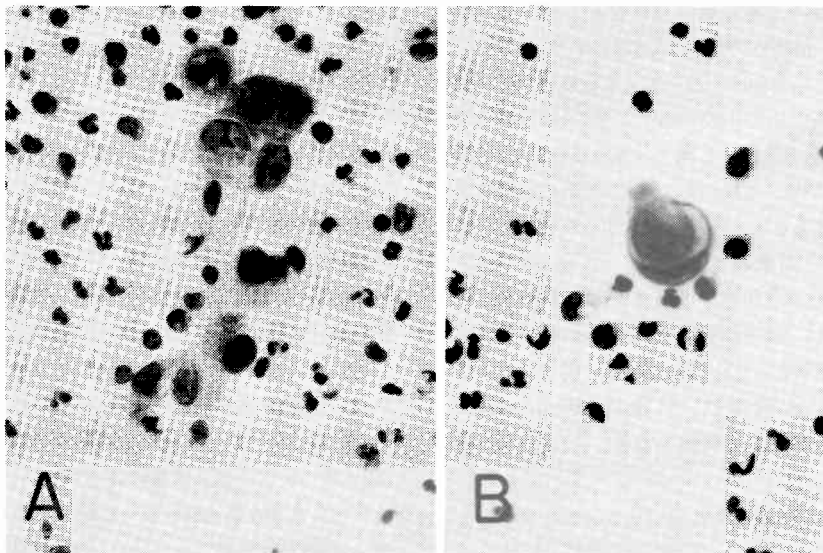
肉眼的漿膜面浸潤度と陽性率ではS₂ 4/28(14%)、S₃ 9/13(69%)と強い関連を認めた(表4)。

5. 組織学的深達度との関連

表5に示すごとく、陽性例はすべてSe以上への浸潤例であった。なお、開腹術に終わった11例は、すべてSiと判断した。m*sm群で、非常に判定困難な1症

図1-A 核・細胞比が大きく、偏在性の核を有し、クロマチン粗な細胞が認められる。

図1-B 相互封入像と思われ、上皮性結合を示唆する。



例を経験した。症例は60歳男性で、前庭部後壁に、4.0×3.5cm大のIIc早期胃癌を認めた。術中肉眼所見はP₀N₀S₀H₀ Stage Iで遠位胃切除術(R₁)を施行した。組織学的にはtub₂, m, v₀, ly₀であり、1群リンパ節の範囲内に転移は認められなかった。細胞診所見は多数の好中球を背景に、核小体明瞭な偏在性の核を有する細胞が、偏在性、弧在性に認められた。核・細胞比が大きく、クロマチン粗な細胞や、相互封入像と考えられる像もあり、上皮性結合を示し、悪性所見を強く疑わせた。一方、偏在性の核・集団が少なく平面的であること、全体的にクロマチン増量が比較的軽度にとどまることなどは、腹膜中皮細胞に特徴的な所見であった¹³⁾¹⁴⁾¹⁸⁾(図1)。結局 Papanicolaou 染色のみでは判定困難と考えられ、PAS 染色 Alcian blue 染色で粘液産生を認めなかったことなどを総合的に判断し細胞診陰性とした。なお、術後2年目にイレウスで同患者を再開腹し、細胞診を行った結果前回同様の細胞を認めたが、肉眼的に再発播種などは認められなかった。

6. 肉眼型分類との関連

肉眼型分類上 Borrman III 型25例中10例(40%)が細胞診陽性で最も多く、次いでIV型11例中2例(18%)Borrman II 型6例中1例(17%)が陽性であった(表6)。

7. 組織型分類との関連

細胞診陽性率を組織型分類別に見ると、有意な差は認められなかった。しかし、tub₁ および muc 例ではそ

表6 肉眼型分類と陽性率

肉眼型	陽性例/症例数	陽性率(%)
早期	0/31	0
Borr I	0/1	0
Borr II	1/6	17
Borr III	10/25	40
Borr IV	2/11	18
Borr V	0/15	0

表7 組織型分類と陽性率

組織型	陽性例/症例数	陽性率(%)
pap	1/3	33
tub ₁	0/12	0
tub ₂	6/37	16
por	2/12	17
muc	0/2	0
sig	2/21	10
不明	2/2	100

れぞれ0/12, 0/2と両者には陽性例がなかった(表7)。

8. 腫瘍の大きさとの関連

腫瘍の大きさを最大径で、0cm以上5cm未満、5cm以上10cm未満、10cm以上の3段階に分けて検討した。10cm以上では21例中11例(52%)と、10cm未満の68例中2例(3%)に比べ有意に高い陽性率を示した(表8)。

9. 占拠部位との関連

占拠部位のうち、壁在についてみると、全周性のものが11例中6例(55%)と高い陽性率を示したが、ほかの部位別間に差を認めなかった(表9-1)。次いで、胃を縦軸方向で、上・中・下に分け、さらに1/2以上にまたがるものは1/2以上として検討した。1/2以上を占める症例が12例中5例(42%)と高い陽性率を示したが、ほかは有意差がなかった(表9-2)。

10. 治癒・非治癒切除との関連

表8 腫瘍の大きさと陽性率

大きさ(cm)	陽性例/症例数	陽性率(%)
0~5	0/45	0
5~10	2/23	9
10~	11/21	52

表9-1 部位別(壁在)

壁在	陽性例/症例数	陽性率(%)
前壁	0/7	0
後壁	0/15	0
小弯	7/44	16
大弯	0/12	0
全周	6/11	55

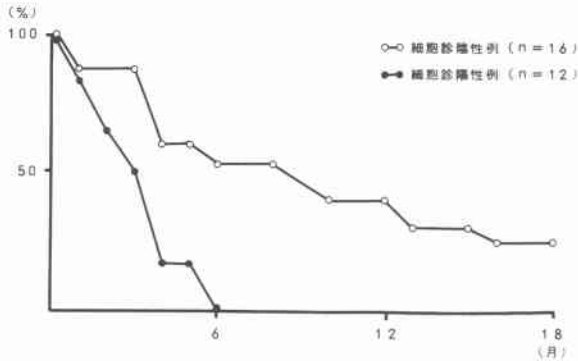
表9-2 部位別(上・下)

部位	陽性例/症例数	陽性率(%)
上部	3/14	21
中部	3/39	8
下部	2/24	8
1/2以上	5/12	42

表10 治癒・非治癒切除別陽性率

術式	陽性例/症例数	陽性率(%)
治癒切除	2/65	3
非治癒切除	4/16	25
開腹術	7/8	88

図2 累積生存率 (Stage IV)



開腹術のみの症例の陽性率が7/8 (88%) と最も高かったが、規約上の治癒切除例にも陽性例2/65 (3%) を認めた (表10)。

11. 予後との関連 (Stage IV 症例)

Stage IV 症例を細胞診陽性群12例、陰性群16例に分け、累積生存率を検討した。細胞診陽性群では、6カ月以上の生存例はなく、細胞診陰性群の1年生存率は40%であった (図2)。

考 察

胃癌に関する術中腹腔内細胞診陽性率は18~48%^{9)~7)}と報告されているが、われわれの過去2年間の症例では15%と、これらに比べ低値であった。この理由の1つは、全症例89例中の35例 (39%) が Stage I であり、そのうちの26例 (74%) が早期癌であったことによると考えられる。また癌病巣周囲の洗浄を避け Douglas 窩のみの洗浄を施行したことも、もう1つの要因といえよう。

今回検討したさまざまな因子で、細胞診陽性率と最も関連の強かった因子は、① 肉眼的腹膜播種陽性、② 腹水貯溜、③ 漿膜浸潤度 (肉眼的には S₃ 以上、組織学的には Se 以上) ④ 腫瘍の大きさおよび浸潤範囲 (最大径10cm 以上、全周性、長軸方向に1/2以上の浸潤) の4つであった。この4因子は、それぞれ0.5%以下の危険率で、それ以外のものに比べ有意に細胞診陽性率が高かった。

まず、肉眼的腹膜播種と細胞診との関連では、腹膜ファクターの進行にともない、高い陽性率を示すのは当然と考えられるが、肉眼的腹膜播種なしと判断したものの中にも細胞診陽性例が75例中3例 (4%) あり、この3例はすべて6カ月以内に腹膜播種で死亡した。潜在的な腹膜播種あるいは遊離癌細胞の存在を強く示唆する所見であった。一方、肉眼的腹膜播種陽性とし

たものの中に、術中細胞診陰性であったものが14例中4例 (29%) あった。この理由としては、癌病巣周辺を避けた洗浄であることと、採取した洗浄液内の細胞変性などがある。Sampson は⁹⁾腹膜下リンパ管を介した播種、あるいは直接播種でも癌細胞が肉芽組織で被覆された状態では、腹腔内に遊離癌細胞を認めないことがあると述べている。

腹水の存在は、細胞診陽性率に強い関連を有しており諸家の報告^{6)~7)}と一致した。大森ら⁹⁾は開腹時腹水を認めた症例では、開腹、閉腹時にそれぞれ68.9%、60%といずれも高率に癌細胞を検出している。また Moorら⁹⁾は、腹水の細胞培養において、はじめから腹水陽性の症例は、細胞培養の成功率が高いと述べている。腹水陽性例では、既に腹膜播種を来している可能性が高いといえよう。

腹膜播種は、癌細胞が漿膜露出面から腹腔内へ落下して生じると考えるのが自然である。われわれの症例で、すべて肉眼的には S₂ 以上、組織学的には Se 以上の症例に細胞診陽性例を認めたことは、1つの説明となろう。この点に関して金島ら¹⁰⁾は、電顕を用いて、癌細胞が胃漿膜細胞欠損部より露出している様子を詳しく報告している。また、今回われわれの検討には、はいらなかったが、漿膜浸潤面積と細胞診陽性率は密接に関係しているという報告からも^{4)~11)~12)}、漿膜面浸潤度と細胞診陽性率の高い関連性がうかがわれる。しかし、一方、漿膜面へ露出していない pm 症例で、三輪ら⁹⁾は14%、峰ら⁷⁾は42%と高率に細胞診陽性例を認めており、リンパ節転移を介しての腹腔内遊離ではないかとの説明がなされている。また、岩永ら¹³⁾は、早期胃癌再発例12例中5例までが腹膜播種であったと述べ、早期胃癌といども、腹腔内癌細胞出現の可能性がありうることを間接的に示唆している。

腫瘍の大きさでは、10cm 以上の症例がそれ以下のものに比べ高い陽性率を示した。このことは全周性のもの、縦軸方向に1/2以上を占めるものの陽性率が高かったことに関連しよう。つまり、腫瘍の発育とともに、胃壁への癌細胞深達度が増大していくと考えるのが、最も妥当であろう。大森ら⁹⁾も腫瘍最大径9cm 以上の症例では75%と高い陽性率を報告し、中島ら⁹⁾も infiltrating type では9cm 以上で50%の陽性率を示したと報告している。

また、肉眼型において Borrmann III 型がほかの型に比べ高い陽性率を示したが、ほかの型の症例数が少なく、判断を下げなかった。一方、組織型とは特に強

い関連は見だせなかった。その理由として、早期癌31例中14例までが、低分化腺癌、印環細胞癌で占められており、これらに1例も細胞診陽性例がなかったためと考えられた。また、壁在、部位別でも、細胞診陽性率との間に、強い関連を認められなかった。

術式別の検討では、開腹術8例中7例(88%)と最も陽性率が高かったが、治癒切除例65例にも2例(3%)に陽性例を認めた。ほかの報告者も2~28%^{3)~7)}と、治癒切除例中に陽性例を認めている。これを治癒切除と定義するかどうかは問題であろう。

Stage IV 症例においては、細胞診と予後との関連を検討した。follow up 期間は短い、細胞診陰性群が陽性群に比べ、1年生存率40%と明らかに良好な予後を示した。この1年生存者6例中3例は非治癒切除であり、姑息手術としての意義が認められた。われわれの細胞診陽性例では予後は悲感的であったが、三輪⁹⁾は、肉眼的播種、細胞診ともに陽性の症例に姑息手術を施行し、3年間生存中の2例を報告している。これは、癌自体の生物学的態度と考えられた。

以前から同じStage IV 症例中に腹膜播種陽性例と、陰性例とが同等に扱われてきた疑問は今回のわれわれの検討からも明らかである。このことに関して、中島¹⁵⁾は、腹腔内への癌細胞遊離と大きく関わりのある漿膜面浸潤範囲W因子を加えることによって、術後生存曲線の不均等が解消できたと述べている。今後Stage分類に関して、さらに検討の必要があると考えられる。

さて、腹膜播種予防対策として従来、抗癌剤の腹腔内投与、癌組織をガーゼで被覆し術後は頻回の洗浄を行う、健常組織の損傷を極力ひかえる。などの処置が唱えられている。抗癌剤の腹腔内投与が最も期待できるとすれば、Sampson⁸⁾の述べる固着期以前の、腹腔内遊離期においてであろう。抗腫瘍効果についてその直接的な効果は、飯塚⁴⁾、大森⁵⁾、桃井¹⁶⁾らの述べるごとく確認されているが、長期的な効果に関してはその検討を見ない。今後は、この点に関する検討が必要となる。

術中腹腔内癌細胞撒布に関して、大森⁵⁾はpmまでの症例で術前は細胞診陰性であったものが、術後13.3%に陽性となったことを取り上げ、細密な注意にも関わらず、術中操作により癌細胞が撒布される可能性を指摘した。この事実は、同時に術後頻回の洗浄が必要なことを示している。

健常な組織の損傷によって同部に癌細胞が固着しや

すくなることはCrile¹⁹⁾が指摘している。とくに、遊離癌細胞が存在する際には、不必要な損傷を避ける必要があろう。

今回の細胞診の検討で、腹膜播種をおこす、あるいはおこしやすいファクターについて確認ができたと考えられる。しかし、この範囲を逸脱して癌細胞の出現を認める症例もあり、今後さらに細胞診を継続し、積極的な治療を行う必要があると考えている。

まとめ

1. 胃癌症例における術中腹腔内洗浄細胞診陽性例はStageの進行とともに高くなり、肉眼的播種、腹水の存在、漿腹への浸潤度、腫瘍の大きさと強い関連性を有した。
2. 潜在的腹膜播種、腹腔内遊離癌細胞の検索に術中細胞診は有効と考えられた。
3. Stage IV 症例では、細胞診陽性群、陰性群間で、予後に明らかな差を認めた。また同Stageにおいて、細胞診陰性群中に、非治癒切除ながら、比較的長期間の生存例を認めた。

文 献

- 1) 西 満正, 中島聡総: 胃癌の予後因子, 外科 34: 1148-1155, 1972
- 2) 山田栄吉: 再発胃癌の臨床像, 最新医 29: 325-332, 1974
- 3) 中島聡総, 及川隆司, 大橋一郎ほか: 進行胃癌における術中腹腔内細胞診の臨床的意義, 癌の臨 23: 27-34, 1977
- 4) 飯塚保夫: 胃癌における腹腔内遊離癌細胞の出現とその活性について, 日外会誌 80: 442-450, 1979
- 5) 峰 勝, 東 昭哉, 田村幸男ほか: 手術操作による腹腔内癌細胞播種の危険性に就て, 日外会誌 60: 1332-1333, 1959
- 6) 大森幸夫, 齊藤 宏, 山宮克己ほか: 胃癌患者の腹腔内にみられる癌細胞について, 癌の臨 7: 217-224, 1961
- 7) 三輪晃一, 山岸 満, 北村秀夫ほか: 胃癌手術における腹腔内遊離癌細胞の意義, 日癌治療会誌 15: 1131-1136, 1980
- 8) Sampson JA: Implantation peritoneal carcinomatosis of ovarian origine. Am J Path 7: 423-443, 1931
- 9) Moor GE, Sako K, Kondo T: Assessment of the exfoliation of tumor cells into the body cavities. Surg Gynecol Obstet 112: 469-474, 1961
- 10) 金島新一, 喜安佳人, 工藤浩史: 胃癌細胞の漿膜露出の走査電顕的観察, 癌の臨 23: 1227-1232,

- 1977
- 11) 村上栄一郎：主として漿膜浸潤の面から。日外会誌 70：587—589, 1969
 - 12) 樋口博保：胃癌における腹膜播種に関する研究。京都府医大誌 78：513—526, 1969
 - 13) Saphir O：Cytologic diagnosis of cancer from pleural and peritoneal fluids. Am J Clin Pathol 19：309—314, 1948
 - 14) 坂井義太郎：胸膜水について。臨病理 21：749—752, 1973
 - 15) 岩永 剛, 古河 洋, 神前五郎：早期胃癌の予後と術後管理。外科治療 34：69—74, 1976
 - 16) 中島聡総, 小鍛治明照, 高木国夫ほか：胃癌取扱い規約における漿膜浸潤度および Stage 分類の問題点。手術 36：539—544, 1982
 - 17) 桃井能正：体腔内悪性腫瘍細胞の検索及び制癌剤の影響。日外会誌 69：200—212, 1968
 - 18) 田中 昇, 金子 仁, 田島基男ほか：細胞診教本—その基礎と実際—。宇宙堂八木書店, 1971, p265—284
 - 19) Crile G Jr：Factors influencing the spread of cancer. Surg Gynecol Obstet 103：342—352, 1956
-