日消外会誌　22（7）：1755～1760，1989年

肉眼的漿膜浸潤胃癌における外科治療の限界
―治癒切除例からの検討―

関西医科大学外科
中根　恭司　今林　伸康　岡本　真司
笠松　　聡　朴　　常秀　大草　世雄
広実　伸郎　日置紘士郎　山本　政勝

PROGNOSTIC EVALUATION FOR GASTRIC CANCER WITH SEROSAL INVASION
—A STATISTICAL ANALYSIS OF CURATIVELY—RESECTED CASES

Yasushi NAKANE, Nobuyasu IMABAYASHI, Masashi OKAMOTO, Satoshi KASAMATSU, Tsunehide BOKU, Tokio OKUSA, Noburo HIROZANE, Koshiro HIOKI and Masakatsu YAMAMOTO
Department of Surgery Kansai Medical University

治癒切除521例を対象とし，肉眼的漿膜浸潤程度（S）と遠隔成績，腹腔細胞診，転移リンパ節浸潤様式との関係について調べ，S陽性胃癌外科治療の限界について検討した．漿膜浸潤程度の増強とともに遠隔成績は不良で，特にS陽性例では低分化型に不良傾向がみられた．腹腔細胞診陽性率はS因子とともに増加し，$S_{2,3}$に限ってみると分化型13.2%，低分化型30%と低分化型に高頻度であった．陽性例の予後は1生率35%，2生率26%でP(＋)例と同様に極めて不良であった．転移リンパ節浸潤様式に関しては粘膜，粘膜下層，筋層と深達度が増すほどI型（辺縁洞型）は少なくなりII型（髄内洞型），III型（全域型）が増加し，S（＋）例はIV型（周辺浸潤型）が18.3%と著明に増加した．以上よりS陽性胃癌ではいかに治癒切除を徹底しても遠隔成績の向上には一定の限界があるものと考えられ効果的な補助療法の確立が急務である．

索引用語：S因子陽性胃癌，腹腔内洗浄細胞診，転移リンパ節浸潤様式，S因子陽性胃癌の外科治療

はじめに

近年胃癌の診断，治療の進歩によりその治療成績は向上してきているものの，一方では依然として進行癌が多く，その多くは術後再発をまぬがれ得ないのが現状である．なかでも漿膜面浸潤（以下S因子と略す）陽性胃癌は治癒切除例であっても術後早期に再発をみることはまれでなく，その再発形式としては腹膜播種性転移が最も多い．現在これに対する有効な治療法がないところからその予後は極めて不良である．このようにS因子陽性胃癌の多くは腹膜播種の危険性をもっているものと考えられ，外科治療および治癒判定の面より重要な問題を含んでいると思われる．

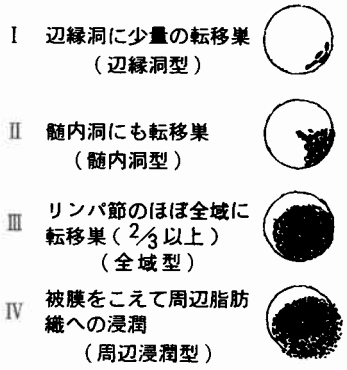
今回われわれは組織学的治癒切除例におけるS因子陽性例の遠隔成績を検討するとともにS因子と腹腔内洗浄細胞診，リンパ節転移率および転移リンパ節浸潤様式との関係について検討し，S因子陽性胃癌における外科治療の限界について検討を加えた．

対象と方法

S因子別生存率については昭和50～61年までの胃癌切除症例820例のうち，手術死亡および記載不十分な症例を除く組織学的治癒切除521例（絶対治癒切除385例，相対治癒切除136例）を対象とし累積生存率を用いた．対象症例の内訳はS_0 283例，S_1 78例，S_2 125例，S_3 35

＜1989年3月8日受理＞別刷請求先：中根　恭司
〒570　守口市文園町1　関西医科大学外科

図1　転移リンパ節の浸潤様式分類



例であった．

腹腔内洗浄細胞診は昭和59～62年までの間に検索し得た肉眼的腹膜播種性転移陰性（P_0）例の切除症例192例を対象とした．開腹直後に生理食塩水（37℃）100mlにてダグラス窩を洗浄し，その洗浄液をできるだけ吸引回収した後1/10量のクエン酸ナトリウムを加えて1,500rpm，5分間遠沈後，有核層をとり出し塗抹標本を作成した．Papanicolaou 染色，Giemsa 染色を行い，細胞診の判定は class IV，V を陽性とした．

転移リンパ節浸潤様式については昭和57～62年までのS因子陽性(se，si，sei)，治癒切除例27例，転移リンパ節数252個を対象としたが，これと対比するため昭和54年～62年までの早期胃癌27例，転移リンパ節数66個および pm 癌36例，転移リンパ節数190個を対照とした．

リンパ節は長軸方向の中心切片にて組織学的に検索を行い，転移リンパ節の浸潤様式は図1に示すごとく進展度にしたがってI～IV型に分類[1]し比較検討した．すなわち辺縁洞に少量の転移巣を認めるものをI型(辺縁洞型)，髄内洞にも転移巣を認めるものをII型(髄内洞型)，リンパ節のほぼ全域(2/3以上)に転移巣を認めるものをIII型(全域型)，さらに被膜を越えて周辺脂肪織への浸潤もみられるものをIV型(周辺浸潤型)とした．なお，胃癌の病理は胃癌取扱い規約[2]に従い統計学的検討は generalized Wilcoxon test，χ^2検定を用いて行った．

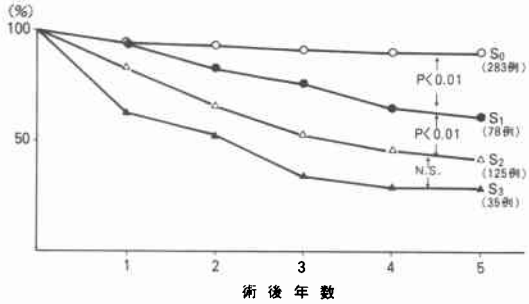
成　績

1）S因子と生存率

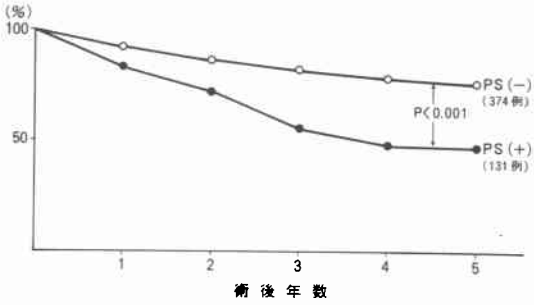
治癒切除例でのS因子別5年累積生存率（以下5生率と略す）についてみると，S_0 89.6%，S_1 61.3%，S_2 42.1%，S_3 28.9%となりS因子の程度が強くなるほど遠隔成績は不良であった．しかしS_2とS_3との間には統計学的有意差はみられなかった．

図　2

漿膜浸潤度別累積生存率（治癒切除例）



組織深達度別累積生存率（治癒切除例）



組織学的深達度をPS（−）とPS（+）の2群に分けその5生率を比較すると，それぞれ75.9%，47.1%となり同様に深達度が深いほど遠隔成績は不良であった（図2）．

次に組織型を分化度別に分化型（pap, tub, muc）と低分化型（por, sig）の2群に分け，各S因子別の5生率に差があるかどうかを検討した．S_0では分化型88.7%，低分化型92.8%と低分化型に良好であったが，S因子陽性例ではS_1（分化型65.2%，低分化型58.9%），S_2（49.3，37.7%），S_3（30.8%，27.3%）となり，有意差はみられないが低分化型に遠隔成績が不良の傾向がみられた（図3）．

2）S因子と腹腔内洗浄細胞診

術中P_0と判断された切除症例のダグラス窩洗浄細胞診陽性率についてみると，S_0 0%，S_1 3.3%，S_2 15.7%，S_3 34.8%となりS因子の程度が強くなるほど陽性率が増加した．このうち$S_{2,3}$に限って組織分化度別に比較すると，分化型で13.2%，低分化型で30%と低分化型に陽性率が増加した（表1）．次にこれら$S_{2,3}$の切除症例を腹腔内洗浄細胞診陽性20例，陰性52例お

図3　組織分化度別累積生存率（治癒切除例）

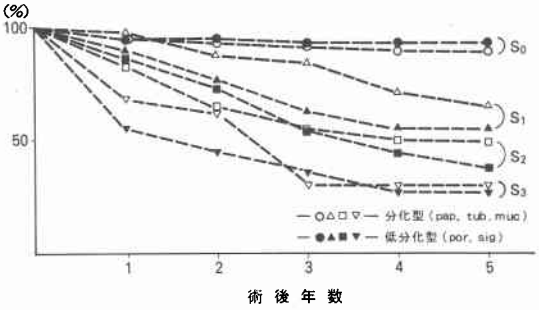


表1　術中ダグラス窩洗浄細胞診陽性率（P_0，切除症例）

漿膜浸潤度	症例数	陽性例	(%)
S_0	69	0	(0)
S_1	30	1	(3.3)
S_2	70	11	(15.7)[a]
S_3	23	8	(34.8)[b]

a：P<0.01（vs S_0）
b：P<0.01（vs S_0）

組織型（S_2, S_3）	症例数	陽性例	(%)
分化型（pap, tub, muc）	53	7	(13.2)
低分化型（por, sig）	40	12	(30.0)*

＊P<0.05（vs 分化型）
（S.59.1～62.12）

よびP(＋)13例の3群に分け，その1，2，3年生存率を比較した．図4に示すごとくP_0症例であっても細胞診陽性群ではP（＋）群とほぼ同様に，1生率35%，2生率26%と極めて不良であり陰性群との間に有意な差がみられた．

3）S因子とリンパ節転移率および転移リンパ節浸潤様式

S因子別にリンパ節転移率を比較すると，S_0 18.2%，S_1 53.4%，S_2 80.0%，S_3 91.4%となり漿膜浸潤程度の増強とともに増加した（図5）．

次に転移リンパ節浸潤様式の検討として，n（＋）早期癌27例，転移リンパ節数66個およびn（＋）pm癌37例，転移リンパ節数190個を対照とし，治癒切除例のs（＋）（se，si，sei）27例，252個の転移リンパ節を図1の分類に従いⅠ～Ⅳ型に分類した．m，sm，pmと深達度が増すほどⅠ型は70%，51.8%，28.4%と少なくなりⅡ，Ⅲ型の占める割合が増加した．s（＋）例ではさらにⅠ型の割合は低率となり逆にⅣ型の占める割合は18.3%と著明に増加した（表2）．リンパ節転移程度別に浸潤様式を比較すると，n_1（＋）症例とn_2（＋）以上症例との間には差はみられなかった（表3）．

図4　P因子の有無別S陽性胃癌の累積生存率（切除症例昭和59年1月～62年12月）

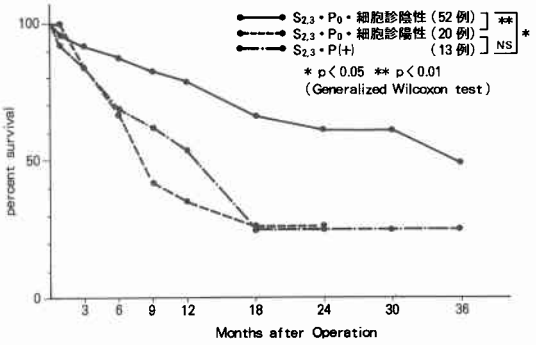


図5　漿膜浸潤度別リンパ節転移率（治癒切除例）（昭和50～61年）

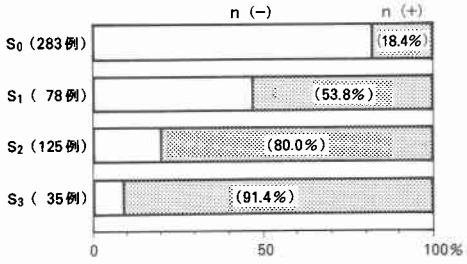


表2　深達度別転移リンパ節浸潤様式

	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	計
m（6例）	7 (70.0)	0	2 (20.0)	1 (10.0)	10
sm（21例）	29 (51.8)	11 (19.6)	15 (26.8)	1 (1.8)	56
m, sm（27例）	36 (54.5)	11 (16.7)	17 (25.8)	2 (3.0)	66 (100)
pm（37例）	54 (28.4)	67 (35.3)	64 (33.7)	5 (2.6)	190 (100)
se, si, sei（27例）	59 (23.4)	105 (41.7)	42 (16.7)	46* (18.3)	252 (100)

＊P<0.01（vs m, sm, pm）（　）%

考　察

まず肉眼的漿膜浸潤度（S）と組織学的深達度（s）との一致率であるが，諸家の報告[3)~5)]でも指摘されているように自験例でもS_1およびS_3に不一致例が比較

表3　リンパ節転移度別リンパ節浸潤様式(se, si, sei 27例)

	I	II	III	IV	計
n_1 (+) (13例)	18 (25.0)	25 (34.7)	17 (23.6)	12 (16.7)	72 (100)
n_2 (+) 以上 (14例)	41 (22.8)	80 (44.4)	25 (13.9)	34 (18.9)	180 (100)

( )%

的多くみられた．また組織型別では分化型はS因子を過大判定，逆に低分化型は過小判定される傾向がみられた．石川ら[6]はBorrmann分類におけるSとsのくいちがいの関係をみているが，2型ではSがsより重く判定され，4型ではSがsより軽く判定される傾向があったと述べている．このように胃癌取扱い規約におけるS因子判定の基準には若干の問題があるものと思われるが，肉眼的および組織学的判定のいずれが真実を正しく物語っているかは難しい問題である．しかし生存率で比較すると，S因子の増強とともにその5生率は不良となりS因子の肉眼的判定は臨床上重要な意義をもつものと考えられた．またS因子陽性胃癌の術後再発形式をみると，たとえ治癒切除例であってもほとんどは腹膜再発であり，その多くは術後2年以内に死亡していた．

胃癌治癒切除例の予後は漿膜面浸潤度とリンパ節転移の有無により左右されるが，一般にはS因子陽性胃癌では$N_{(n)}$因子よりも$S_{(s)}$因子の方が遠隔成績に与える影響が強いと考えられている[3)5)7)~9)]．この理由としては癌細胞（特に低分化型癌）が漿膜に浸潤露出すると，肉眼的に腹膜播種性転移がみられなくてもその多くは腹膜播種の危険性をもっていると考えられるからである．われわれの施設での肉眼的に腹膜播種のみられない症例における腹腔内洗浄細胞診陽性率をみてもS_0 0%，S_1 3.3%，S_2 15.7%，S_3 34.8%と漿膜面浸潤程度が増すほど高頻度であった．また組織型との関係では低分化型にその頻度が高率であった．

腹膜播種の成因としては，1）漿膜浸潤面からの波及，2）リンパ節，肝など転移巣からの2次的波及，3）その他(脈管外通液路[10]など)が挙げられているが，主には漿膜浸潤面からの播種と考えられている．すなわち癌細胞が漿膜に浸潤露出すると腹腔内に脱落し，腹膜面に着床，増殖することによって播種性転移が成立する．遊離癌細胞の着床，増殖については宿主側の抵抗性，腹膜の形態，機能および癌細胞自身のviabilityなどにより左右されるといわれている[11)12)]．

遊離癌細胞の活性に関しては槇ら[13]は癌細胞の培養を試み細胞の増殖がみられたとし，飯塚[14]は酵素染色法および^{3}H-thymidineによるautoradiographyを用いて高い活性を有していることを証明している．したがって腹腔内に脱落した癌細胞がすべて着床，増殖するとは限らないが，癌細胞の漿膜面への浸潤露出は腹膜播種の第1段階であると考えられる．この点に関しては従来より多くの研究成果が報告[15)~19)]されている．癌細胞が脱落しやすい原発巣漿膜面の特徴を列挙すると，漿膜浸潤程度の強いもの，大きさが大なるもの，肉眼形態では苔状，微細顆粒状，腱状，膠状を呈するもの，肉眼癌型では浸潤型，組織型では未分化型であるものなどである．ところで腹腔細胞診は腹膜播種の出発点としての癌細胞が漿膜面から脱落しているか否かを調べる方法として重要であるが，細胞診陽性例は陰性例および肉眼的腹膜播種陽性例と予後の面からみてどのような差がみられるか興味のもたれるところである．

大森ら[16]は細胞診陽性例ではそのほとんどは1年以内に死亡したとし，中島ら[18]はS陽性治癒切除例で細胞診陰性と陽性での3年生存率についてみているが，68.3%に対し39.0%と極めて不良であったと述べている．飯塚ら[20]も同様に遊離癌細胞が認められた例では生存率は有意に低かったと述べている．一方肉眼的播種陽性例との比較では，平塚ら[21]はP_0，細胞診陽性治癒切除とP(+)相対非治癒切除例の遠隔成績について検討しているが，5生率は16.7%と不良でP(+)と差がなくP(+)と同等に扱うべきであるとしている．自験例の検討でもP_0，細胞診陽性群はP(+)群とほぼ同様に極めて予後不良であり，陰性群との間に有意な差がみられた．また再発形式に関しては諸家の報告と同様にほとんどが腹膜再発であった．

このようにS因子陽性胃癌ではいかに治癒切除を徹底しても相当数の症例はすでに手術ではいかんともしがたいところに組織学的転移陽性を起こしていることが容易に想像され，リンパ節郭清による遠隔成績の向上には一定の限界があるものと考えられる．

次に腹膜播種の第2の成因としてリンパ節転移巣からの2次的波及が考えられる．

諸家の報告[16)19)22)23)]にもみられるごとく，自験例でもまれではあるがps(−)であっても播種性転移がみられることがあり，これらはリンパ節転移巣からの2次的波及による可能性が十分考えられる．今田ら[23]によれば胃癌リンパ節転移陽性例151例中68例(45%)に

転移巣がリンパ節の被膜を破り周囲に浸潤していたと述べ，さらに深達度別では ps（－）18.9%，ps（＋）53.5%と ps（＋）で有意に高値を示したと報告している．また西ら[24]も同様に脾門および脾動脈幹リンパ節転移陽性例のうち，約20%は被膜を破って周辺脂肪織に浸潤していたと述べている．そこで著者らもS因子別にリンパ節転移率および転移リンパ節の浸潤様式にどのような差がみられるかについて検討した．

当然のことながらS因子の増強とともにリンパ節転移は増加した．

転移リンパ節における癌細胞の浸潤様式に関しては，武藤ら[25]は転移リンパ節の組織像を1）転移の程度，2）転移癌細胞の増殖状態，3）癌増殖に対する反応としての結合織増殖状態より4型に分類しているが著者らは主に転移癌細胞の進展度に従ってⅠ～Ⅳ型に分類し観察した．深達度別にみると m，sm，pm と深達度が増すにつれてⅠ型が少なくなり，Ⅱ，Ⅲ型の占める割合が多くみられた．s（＋）（se，si，sei）例ではさらにⅠ型の割合は低率となり，逆にⅣ型の割合は18.3%と著明に増加した．さらにこれらの症例をリンパ節転移度別に比較したが，n_1（＋）および n_2（＋）以上症例との間に差はみられなかった．すなわち重要なことはたとえ治癒切除例であってもリンパ節の被膜を越えて周辺脂肪織に浸潤増殖している組織像が多くみられたということである．

したがって腹膜播種の成因としては，漿膜浸潤面はいうまでもなく，リンパ節転移巣からの2次的波及による可能性も十分考慮されるべきであろう．

次に問題となるのは手術操作による癌細胞播種の危険性についてである．

大森[16]，樋口[17]，Moore ら[26]は胃癌手術前後の腹腔洗浄液中の癌細胞を検索しているが，手術操作により癌細胞の陽性率が増加することを認めている．峰ら[22]はリンパ節転移と腹腔内洗浄液中の癌細胞陽性率との関係をみているが，リンパ節転移高度例ほど陽性率が高くなるとし，また郭清したリンパ節を被膜のまま直接塗抹した場合は30%，被膜を損傷した場合は70%，さらにリンパ節割面からの塗抹では90%の高率に癌細胞陽性率を認めたとしており，リンパ節郭清によっても癌細胞播種の危険性が増大することを指摘している．今回の著者らの成績からみても手術操作が腹腔内脱落癌細胞の増加を助長する可能性は容易に想像できる．

もちろん脱落癌細胞がすべて着床し増殖するわけではなく，Crile ら[11]は正常の腹膜は癌細胞に対してある種の抵抗力を有していると述べている．しかし手術操作により健康な腹膜が損傷されたり，宿主の免疫能が低下すると，癌細胞の発育に好適な場が提供され容易に播種性転移を形成してくるものと考えられる．草間ら[7]は漿膜浸潤陽性例に広範な腹膜欠損を伴う手術を行うと，術後に腹膜播種性転移が増強しかえって予後を悪くしたとし，このような手術の適応は漿膜浸潤のない場合に限った方がよいと述べている．

最近のわが国における胃癌の外科治療は治癒切除を目標とし，また高度進行例でもできる限り相対非治癒切除を行うというのが一般的な考え方である．このため左開胸開腹，左上腹部内臓全摘術や大動脈周囲リンパ節（16番）を郭清する手術など超拡大根治手術も行われてきているが，しかしこれらの術式によっても延命効果の得られた症例はそれほど多くないのが現状である．大橋ら[27]は大動脈周囲リンパ節に転移のある症例のうち，肉眼的に癌が取り切れたと思われる74症例について治療成績を検討しているが，6例（8.1%）に5年生存例を得たとし，これらの症例はいずれも S_0 または S_1 の症例であったと述べている．

このように $S_{2,3}$ 胃癌では術中に P_0 と判断しても，すでに腹腔内に遊離癌細胞がみられることが多く，また手術操作によってさらに助長される可能性も十分に考えられる．したがって手術野への播種を防止するため癌巣をタオルで被覆したり，リンパ節郭清はできるだけ en bloc に行うことなどの配慮は当然必要であるが，漿膜浸潤陽性胃癌（$S_{2,3}$）ではいかに広範囲なリンパ節郭清を行い治癒切除を徹底しても遠隔成績の向上には一定の限界があるものと考えられる．

播種性転移に対する効果的な集学的治療の確立が急務である．

結　語

組織学的治癒切除例におけるS因子と遠隔成績，腹腔内洗浄細胞診，リンパ節転移率および転移リンパ節浸潤様式との関係について調べ，S因子陽性胃癌の外科治療における限界について検討し以下の結果を得た．

1）S因子別生存率ではS因子の程度が強くなるほど遠隔成績は不良であった．しかし S_2 と S_3 の間に統計学的有意差はみられなかった．

2）組織分化度別にS因子陽性例の生存率を比較すると，有意差はみられないが低分化型に遠隔成績不良の傾向がみられた．

3）S因子と腹腔内洗浄細胞診陽性率についてはS_0では陽性例はみられなかったが，S因子の増強とともに陽性率は増加し低分化型にその頻度が増加した．

4）腹腔内洗浄細胞診陽性群の予後はP（＋）群とほぼ同様に極めて不良で，陰性群との間に有意な差がみられた．

5）S因子の増強とともにリンパ節転移率は増加した．

6）S因子と転移リンパ節浸潤様式に関してはm, sm, pmと深達度が増すほどI型は少なくなり，II, III型の占める割合が増加した．s（＋）例ではさらにI型は低率となり，逆にIV型の割合が著明に増加した．

7）s(＋)例でリンパ節転移度別にリンパ節浸潤様式を比較すると，n_1（＋）とn_2（＋）以上症例との間には差はみられなかった．

以上の結果より漿膜浸潤陽性胃癌ではいかに治癒切除を徹底しても遠隔成績の向上には一定の限界があるものと考えられ，効果的な補助療法の確立が急務である．

文　献

1）中根恭司，広実伸郎，岡村成雄ほか：組織型別にみた早期胃癌のリンパ節転移に関する研究．日消外会誌　21：1960—1963，1988

2）胃癌研究会編：胃癌取扱い規約（改訂第11版）．金原出版，東京，1985

3）田中早苗，岡島邦雄，藤井康宏ほか：胃癌拡大根治手術の限界について—S_1以上の症例に対する拡大根治手術R_3はどのような意味をもつか？—．臨外　26：1863—1867，1971

4）菅野久義：胃癌取扱い規約における治癒・非治癒切除判定上の問題点．手術　36：545—548，1982

5）種村廣巳，鷹尾博司，木田　恆ほか：肉眼的漿膜面因子陽性胃癌の臨床的評価—治癒切除例からの検討—．日臨外医会誌　48：1977—1983，1987

6）石川浩一，草間　悟：漿膜侵襲を中心としてみた胃癌の手術成績．日外会誌　70：584—586，1969

7）草間　悟，石川浩一，新井正美ほか：漿膜浸潤の面から胃癌手術成績を検討する．日外会誌　67：1432—1434，1966

8）当間恵三：胃癌のリンパ節転移および漿膜浸潤の臨床病理学的研究．日癌治療会誌　4：482—500，1969

9）紀藤　毅，山田栄吉：進行胃癌に対する手術治療の限界．日外会誌　80：1461—1465，1979

10）山本政勝，福島信子，城戸麻利子ほか：脈管外通液路系による癌の拡がり方．癌の臨　6：445—448，1960

11）Crile G Jr：Factors influencing the spread of cancer. Surg Gynecol Obstet 103：342—352，1956

12）古賀成昌：胃癌の腹膜転移の成立機序とその予防対策．日消外会誌　17：1665—1674，1984

13）槇　哲夫，間島　進，山口金吾ほか：胃癌における手術時癌細胞の撒布について．外科治療　7：277—284，1962

14）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

15）星野智雄：胃癌漿膜面に於ける癌細胞の態度について．日外会誌　59：1921—1940，1959

16）大森幸夫，斉藤　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

17）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

18）中島聰總，及川隆司，大橋一郎ほか：進行胃癌における術中腹腔細胞診の臨床的意義．癌の臨　23：27—34，1977

19）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

20）飯塚保夫，松井孝夫，広岡保明ほか：漿膜癌浸潤部面積から見た胃癌患者の予後．癌の臨　33：273—277，1987

21）平塚正弘，古河　洋，岩永　剛ほか：胃癌の相対非治癒切除—成績とその問題点—．臨外　43：1299—1305，1988

22）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—1334，1960

23）今田敏夫，松本昭彦：腹膜播種性胃癌の成因と対策．西満　正編．胃癌の外科，医学教育出版社，東京，1986，p539—545

24）西満　正，愛甲　孝：胃癌に対する他臓器合併切除とその問題点—特に膵体尾部合併切除を中心に—．外科治療　48：1—8，1983

25）武藤完雄：外科からみた胃癌．金原出版，東京，1963，p55—63

26）Moore GE, Sako K, Kondo T et al：Assessment of the exfoliation of tumor cells into the body cavities. Surg Gynecol Obstet 112：469—474，1961

27）大橋一郎，高木國夫，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