

胃癌の漿膜面における肉眼的広がりと予後との相関

鹿児島大学第1外科

徳重 正弘 愛甲 孝 高尾 尊身
帆北 修一 島津 久明

A CORRELATION BETWEEN THE EXTENT OF GROSS SEROSAL INVASION AND THE PROGNOSIS IN GASTRIC CANCER

Masahiro TOKUSHIGE, Takashi AIKOU, Sonshin TAKAO,
Shuichi HOKITA and Hisaaki SHIMAZU

The 1st Department of Surgery, Kagoshima University School of Medicine

教室における S₂胃癌130例の、漿膜露出範囲を長径と短径で測定し、その相乗平均値をもとに1cm ごとに症例を区分し、各グループの50%生存期間を求めたところ、3cm 未満の群で有意に良好で、3cm 以上の群との間に明らかな差異が認められた。そこで胃癌取扱規約で定める他の予後因子、P, H, N の構成を2群間で検討したが、両群間に有意の差を認めなかった。組織学的深達度については、3cm 以上の群で se 症例の比率が有意に高かったが、se 症例においても、3cm を境にした両群間の生存曲線に有意差が認められた。以上より、漿膜露出面の広がりとは比較的独立した因子として予後に影響を及ぼしているものと考えられた。

索引用語：漿膜露出胃癌，漿膜浸潤面，肉眼的広がり，腹膜播種，胃癌治療成績

はじめに

近年、早期癌発見頻度の増加や外科治療における系統的リンパ節郭清の普及などによって、胃癌の治療成績は着実な向上を示すようになってきている。しかし一方では、相当に進行した状態で発見される胃癌もなお決して少なくなく、漿膜露出胃癌はその代表的なものの1つである¹⁾²⁾。この予後不良の大きな要因は、癌細胞の漿膜露出面から腹腔内への遊離による腹膜再発である³⁾⁴⁾。したがって、これらの漿膜露出胃癌の治療成績向上のためには、合理的な手術術式の適用と同時に、術直後からの強力な化学療法の必要性が示唆される。術中の胃漿膜面における癌の広がりとは予後との相関を検討することは、この点を裏付けるうに重要な意義をもつものと思われる。今回、われわれはこの問題に関して、他の予後因子との関連を含めて臨床病理学的に検討したので、その成績を報告する。

I. 対象および方法

1972年10月から1986年12月までの当科における胃癌

<1989年5月8日受理>別刷請求先：徳重 正弘
〒890 鹿児島市宇宿町1208-1 鹿児島大学医学部
第1外科

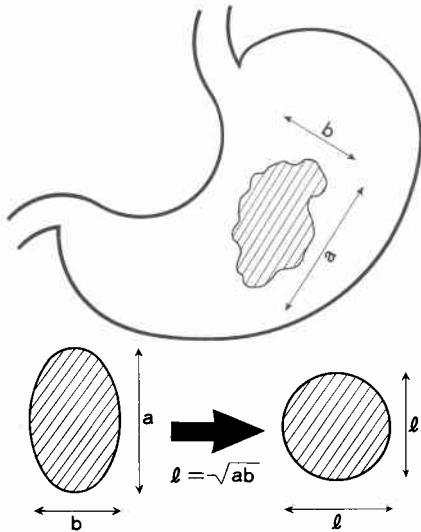
手術症例665例のうち、重複癌、残胃の癌、直死および他病死を除いた漿膜露出胃癌は308例であった。このうち、S₂ (S₃は除く)で、切除直後の標本において肉眼的漿膜露出範囲の長径とこれに直交する短径の測定を行った130例を検索対象とした。肉眼的漿膜露出面の広さを表わす指標として、長径と短径の相乗平均値、 $l = \sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$ を用い、以下の点について検討を行った。

- ① l と予後との関係。
 - ② l とH因子、P因子、N因子との関係。
 - ③ l と組織学的深達度との関係。
 - ④ l と肉眼型との関係。
 - ⑤ l と組織型との関係。
 - ⑥ 漿膜露出部位(前壁、後壁の別)と予後の関係。
- 有意差検定には χ^2 検定を用い、また生存曲線はKaplan-Meier法により求め、検定はgeneralized-Wilcoxon testで行った。

なお、この l は漿膜露出面を楕円形とみなして算出される面積と同等の面積をもつ円の直径に相当することになる(図1)。

また、対象とした130例の性別および平均年齢は、男

図1 漿膜露出面の測定法 (単位 cm)



性83例 (63歳) 女性47例 (56歳) であった。化学療法は5-Fluorouracil (5-FU) 系薬剤の経口投与が全例になされていた。

II. 結 果

(1) 肉眼的漿膜露出面の広がり と 予後

1cm 間隔で分けた l の大きさと50%生存期間との関係を見ると、 l が1cm 未満では50%生存期間は51か月、1cm 以上2cm 未満では76か月、2cm 以上3cm 未満では49か月であった。しかし、3cm を越えると50%生存期間は30か月以下と大きく低下した (図2)。

漿膜露出面の広さ以外の予後因子を可能な限り排除するために、対象を S_2 で治癒切除の92例に限り同様の関係を見ると、 l が3cm 未満では50%生存期間は70か月以上であるが、 l が3cm を越えると30か月以下となり、3cm を境にした50%生存期間の差異はより顕著であった (図3)。この92例について、 l が3cm 未満と3cm 以上の2群間の生存曲線を比較すると、0.1%の危険率で有意差が認められ、5年生存率はおのおの67%と28%と両群間に大きな開きが認められた (図4)。

(2) 肉眼的漿膜露出面の広がり と P, H, N 因子との関係

l の3cm を境にした生存率の差異に、胃癌取扱い規約⁶⁾で定める手術時の他の因子がどのようにかわるかについて検討した。表1~3に示すごとく、3cm 以上の群において、P, H, N 各因子ともその grade は

図2 漿膜露出面の広がり と 50%生存期間 (S_2 : 130例)

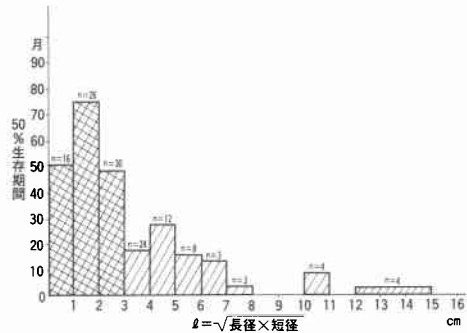


図3 漿膜露出面の広がり と 50%生存期間 (S_2 , 治癒切除 : 92例)

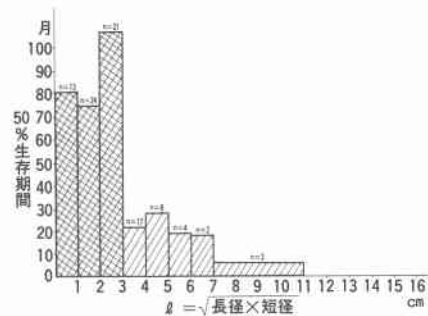


図4 漿膜露出面の広がり と 遠隔成績 (S_2 , 治癒切除 : 92例)

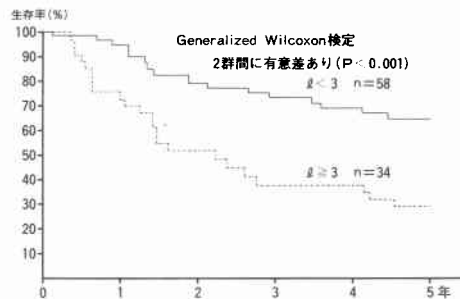


表1 l と P 因子別症例数

	$l < 3$ (cm)	$l \geq 3$ (cm)
P_0	65 (90.2)	49 (84.5)
P_1	1 (1.4)	2 (3.4)
P_2	2 (2.8)	4 (6.9)
P_3	4 (5.6)	3 (5.2)
計	72 (100%)	58 (100%)

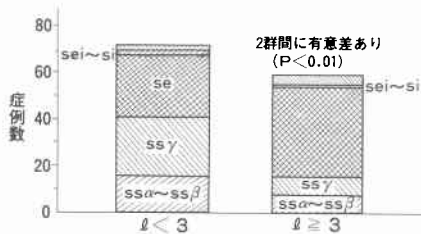
表2 l と H 因子別症例数

	l < 3 (cm)	l ≥ 3 (cm)
H ₀	68 (94.4)	53 (91.4)
H ₁	0 (0.0)	2 (3.4)
H ₂	2 (2.8)	0 (0.0)
H ₃	2 (2.8)	3 (5.2)
計	72 (100%)	58 (100%)

表3 l と N 因子別症例数

	l < 3 (cm)	l ≥ 3 (cm)
N ₀	7 (9.7)	3 (5.2)
N ₁	33 (45.8)	16 (27.6)
N ₂	20 (27.8)	24 (41.4)
N ₃	9 (12.5)	7 (12.1)
N ₄	3 (4.2)	8 (13.8)
計	72 (100%)	58 (100%)

図5 漿膜露出面の広がりとの組織学的深達度



やや高くなる傾向は認められたが、2群間に統計学的有意差は認められなかった。

(3) 肉眼的漿膜露出面の広がりとの組織学的深達度

lの3cm未満と3cm以上の群で、ssγの占める比率はそれぞれ34.7%と13.8%、seのそれは37.5%と65.5%であり、ssγおよびseのおおの占める比率に1%の危険率で有意差が認められた(図5)。

そこでse症例65例について、両群間の生存曲線を比較してみると、やはり5%の危険率でlが3cm未満の群に有意に良好な成績が認められた(図6)。

(4) 肉眼的漿膜露出面の広がりとの肉眼型

lの3cm未満と3cm以上の2群間の肉眼型を比較したのが表4である。Borr 4型の占める比率が14.1%と32.2%で、両群間に5%の有意差をもって差が認められた。

(5) 肉眼的漿膜露出面の広がりとの組織型

図6 漿膜露出面の広がりとの遠隔成績 (S₂, se: 65例)

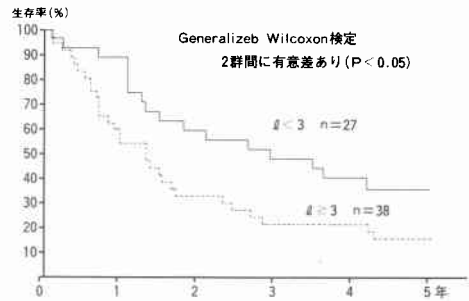


表4 l と肉眼型別症例数

肉眼型	l < 3 (cm)	l ≥ 3 (cm)
Borr 1	1 (1.4)	0 (0.0)
Borr 2	11 (15.3)	9 (15.5)
Borr 3	45 (62.5)	27 (46.5)
Borr 4	10 (13.9)	19 (32.8)
Borr 5	5 (6.9)	3 (5.2)
計	72 (100%)	58 (100%)

表5 l と組織型別症例数

組織型	l < 3 (cm)	l ≥ 3 (cm)
tub ₁	16 (22.2)	10 (17.2)
tub ₂	16 (22.2)	11 (19.1)
por-sig	37 (51.4)	35 (60.3)
muc	3 (4.2)	2 (3.4)
計	72 (100%)	58 (100%)

lの3cm未満と3cm以上の2群間の組織型を比較したのが表5である。両群のなかで分化型(47.1%, 37.5%)、および低分化型(52.9%, 62.5%)の占める比率に有意の差は認められなかった。

(6) 漿膜露出部位(前壁、後壁の別)との予後の関係
 主な漿膜露出部位が前壁か後壁の別で、その生存曲線をlの3cm未満の群(図7)と3cm以上の群(図8)の別に分けて比較したが、前後壁での局在による差異は全く認められなかった。

III. 考 察

肉眼的に明らかな漿膜浸潤の認められたS₂胃癌の予後は、たとえ治癒切除が施行されても、S₀、S₁に比べてきわめて不良で、その再発様式としては腹膜播種が最も多い⁶⁾⁷⁾。腹膜播種の成立転機は、漿膜露出面から脱落した腹腔内遊離癌細胞が大きな要因と考えられており、癌の漿膜露出面積は予後に大きく関与するこ

図7 漿膜露出面の前壁，後壁の局在と遠隔成績($L < 3\text{cm}$)

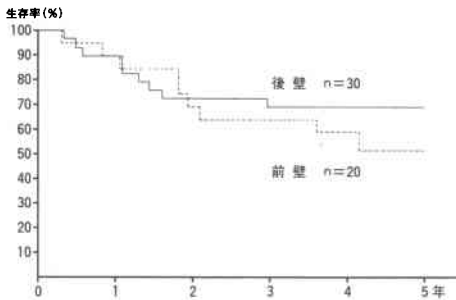
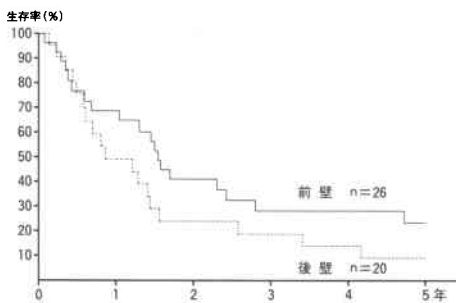


図8 漿膜露出面の前壁，後壁の局在と遠隔成績($L \geq 3\text{cm}$)



とが推測される。中島ら⁸⁾は、癌腫の粘膜面での大きさよりもむしろ漿膜面での広がりの方が予後に重要な影響を及ぼすと述べている。その根拠としては、腹腔内遊離癌細胞の出現が漿膜面での癌の広がりとの密接な関係があるためとしている。癌の漿膜面における広がりとの問題については、第51回胃癌研究会でも主題として取り上げられ、その意義が各方面から検討された。

飯塚ら⁹⁾は切除標本の漿膜露出面積をプラニメーターを用いて算出し、漿膜露出面積と予後との関係について報告している。今回われわれは、比較的簡便な測定法として、漿膜露出面の広がりとの長径と短径の相乗平均値を用いた。この方法は術中でも施行可能であり、漿膜露出面を楕円形とみなして長径と短径から面積を求めた際に、それと同一面積の円の直径に相乗平均値が一致するため、直感的に把握しやすいという利点がある。

この相乗平均値と予後との関係を検討した結果、3cmを境に予後に大きな差異が認められることが明らかになった。S₂症例については治癒切除といえども3cmを越えると5年生存率は28%と不良であり、3cm未満の67%との間に大きな隔たりがあった。

この3cmを境にした予後の差にかかわる他の因子を検討するために、胃癌取扱規約で定めるP因子、H因子、N因子、おのおのの組合せにおいて両群間に差異が認められるか否かについて検討したが、有意差は認められなかった。組織学的深達度についてみると、3cm以上の群ではseの占める割合が有意に高く、肉眼的深達度と組織学的深達度の一致率が上昇した。そこでse症例に限って、3cm未満と3cm以上でその生存曲線を検討したが、同様に有意の差が認められた。

以上より、漿膜露出面の広がりには単に組織学的深達度を正確に反映するのみでなく、比較的独立した因子として予後に影響していることが明らかにされた。

肉眼型との関係については有意の差をもって3cm以上の群にBorr 4型が多かった。スキルス胃癌の予後不良の最も大きな原因が漿膜浸潤および腹膜播種である点をよく反映しているといえる。

S因子と組織型との関係については、深達度が進むほど低分化型が増加するといわれている⁷⁾¹⁰⁾。しかし、今回の漿膜露出面の広がりとの関係でみると、確かに低分化型の比率は増加していたが、3cmを境にした2群間では有意の差は認められなかった。

漿膜露出部位の中心を前壁と後壁に分けてその予後を検討したが、両者の間に全く差は認められなかった。腹腔内遊離癌細胞陽性率についても、漿膜浸潤部位による差はほとんどないとされている⁹⁾¹¹⁾。

このように漿膜露出面の広がりの方が比較的独立した因子として予後にかかわっているのは、漿膜露出面の広がり腹腔内遊離癌細胞と緊密な関係にあるためと思われる。雷ら¹²⁾は漿膜露出面積が5cm²以下の際のダグラス窩における遊離癌細胞の陽性率は0%、5~10cm²で10.5%、10~20cm²で0%、20cm²以上では33.3%と報告している。一方、飯塚ら⁹⁾は、20cm²以下では20%であるが、20cm²を越えると69%に増加し、その再発形式はほとんど腹膜再発であったと報告している。漿膜露出面積がある程度以上になると、腹腔内遊離癌細胞が急激に増加し、腹膜再発の危険性が増すという機序が推定される。われわれの検討で得られた3cmを境にした予後の大きな差も、このような背景から生じてきたものと思われる。

漿膜露出胃癌には、広範囲のリンパ節郭清あるいは他臓器合併切除といった拡大手術でも対処しえない進展様式を示すものがあり、腹腔内遊離癌細胞に対する何らかの対策が必要とされている。浜副ら¹³⁾は、腹膜播種予防を目的とした持続温熱腹膜還流を臨床に応用し

ており、一定の成果を得ている。高橋ら¹⁴⁾は、腹膜再発高危険群に対して mitomycin C (MMC) の腹腔内大量投与を行い、再発率の低下と再発までの期間の延長がみられたと報告している。われわれの教室では今回の検討で得られた結果をもとに、漿膜露出胃癌に対して、cis-dichlorodiammineplatinum (CDDP) を中心とした抗癌剤の手術時腹腔内投与のプロトコールを作成し、現在臨床的効果を検討中である。

まとめ

教室における S₂胃癌130例の、漿膜露出範囲を長径と短径で測定しその相乗平均値を用いて、予後との関係を検討した。

1. 相乗平均値の1cmごとに症例を区分し、各グループの50%生存期間を求めたところ、3cm未満の群で有意に良好で、3cm以上の群との間に明らかな差異が認められた。

2. H, P, N各因子のそれぞれの構成を2群間で検討したが、両群間に有意差を認めなかった。組織学的深達度については3cm以上の群でse症例の比率が有意に高かった。

3. se症例においても、両群間の生存曲線に有意差が認められた。

4. 2群間で組織型による大きな差は認められなかったが、肉眼型では Borr 4型が3cm以上の群に有意に多かった。

5. 漿膜露出部位の前壁、後壁の差による予後の差異は認められなかった。

以上より、漿膜露出面の広がり比較的独立した因子として予後に影響を及ぼしているものと考えられた。

なお、本論文の要旨は第51回胃癌研究会にて報告した。

文 献

1) 佐伯俊昭, 田中 卓, 西山正彦ほか: 胃癌切除症例

における漿膜面浸潤の検討. 日消外会誌 21: 2542—2547, 1988

- 2) 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. 日臨外医会誌 48: 1977—1983, 1987
- 3) 古賀成昌: 胃癌の腹膜転移の成立機序とその予防対策. 日根外会誌 17: 1665—1674, 1984
- 4) 今田敏夫: 胃癌の腹膜播種性転移の発生機序に関する研究. 日外会誌 87: 593—603, 1986
- 5) 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
- 6) 岡島邦雄, 山田真一, 磯崎博司ほか: 胃癌の根治的治療と予後左右因子. Oncologia 20: 34—41, 1987
- 7) 豊野 充, 田中丈二, 高橋則好ほか: 漿膜面浸潤程度からみた胃癌の術後遠隔成績. 日臨外医会誌 49: 20—24, 1988
- 8) 中島聰總, 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
- 9) 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
- 10) 押淵英晃, 大津哲雄, 池田良一ほか: 胃癌における漿膜面浸潤程度の臨床的評価. 臨外 43: 404—411, 1982
- 11) 平岡 博, 森田耕一郎, 中原泰生ほか: 胃癌手術時の腹腔洗浄液の細胞所見と予後. 日消外会誌 17: 713—718, 1984
- 12) 雷 哲明, 金森弘明, 東儀公哲ほか: 胃癌手術時における胃周囲およびダグラス窩洗浄細胞診の意義. 日消外会誌 18: 2000—2005, 1985
- 13) 浜副隆一, 前田迪郎, 飯塚保夫ほか: 漿膜浸潤陽性胃癌に対する持続温熱腹膜灌流法の腹膜再発防止効果. 日癌治療会誌 21: 697—698, 1986
- 14) 高橋 豊, 上野雅資, 荻野知己ほか: 胃癌の腹膜再発高危険群に対する MMC の腹腔内大量投与の効果. 北陸外会誌 5: 63—65, 1986