日消外会誌　25（1）：14～18，1992年

胃癌における術前腹腔内生理的食塩水注入による回収液細胞診とcancer antigen 125測定に関する研究

国立療養所敦賀病院外科
加藤　真史*　沢　敏治　木下　一夫
中野　泰治　北林　一男　吉光　外宏
（*現　金沢医科大学一般消化器外科）

触指診および超音波検査，CTで腹水，腹膜腫瘤を認めなかった胃癌54例を対象として，生理的食塩水を腹腔内に注入し，その回収液の細胞診（以下，術前腹腔細胞診）とCA125の測定を行った．腹膜播種診断における術前腹腔細胞診のsensitivityは60%，specificityは95.5%，accuracyは88.9%であり，術中腹腔洗浄細胞診と同等の成績であった．腹膜播種例における回収液CA125値は血清CA125値と高い相関を示した．また，血清CA125値は，予後的漿膜面因子陽性（以下，ps（＋））例と同陰性（以下，ps（－））例で差を認めなかったが，回収液CA125値はps（＋）例：$10^{1.61\pm0.46}$U/ml，ps（－）例：$10^{1.33\pm0.25}$U/mlで，ps（＋）例において有意に高値を示した．なお，この検査による合併症は全く認めなかった．以上より，術前腹腔細胞診と回収液CA125の測定は腹膜播種の術前診断法として非常に有用であると考えられた．

Key words：gastric cancer，peritoneal dissemination，preoperative peritoneal cytology，cancer antigen 125

はじめに

腹部悪性腫瘍において腹膜播種の有無を診断することは，治療方針を決定する上できわめて重要である．しかし，画像診断の進歩した今日でも腹膜播種とくに腹水のない症例の術前診断は困難であるといわざるをえない．われわれは腹水のない症例においても，術前に腹腔内の遊離癌細胞の証明ができないかという発想から，生理的食塩水注入による術前腹腔細胞診（preoperative peritoneal cytology，以下PPC）を考案し，その有用性をすでに報告した[1]．今回は胃癌症例におけるPPCの意義とその回収液中のcancer antigen 125（以下CA125）値について検討したので報告する．

対象と方法

1989年10月より1991年4月までに当院で経験した胃癌症例のうち，広範な腹腔内癒着が疑われる既往がなくしかも触指診および術前ルーチン検査である超音波検査（ultrasonography 以下US），computed tomography（以下CT）にて腹水や腹膜腫瘤を指摘できなかった54例を対象とした．その内訳は男性33例，女性21例で年齢は30～86歳，平均63.2歳であった．

手術の約1週間前にArgyle社製トロッカーアスピレーションキット（8Fr）を用いて，右Monro-Richter線上外1/3の部位で局所麻酔下に腹腔を穿刺，微温生理的食塩水1,000mlを点滴注入し，軽い圧迫による腹部マッサージと左右の体位変換を5～10分間行った後，できるだけ回収し，細胞診およびCA125の測定を行った．また，PPC施行前に血清CA125の測定を行い，開腹時には生理的食塩水200mlによる腹腔内洗浄細胞診（以下術中細胞診）も行った．回収液は2,000r.p.m.で10分間遠心し有核層をスライドグラスに塗布し，Papanicolaou染色を行った．細胞診の判定はPapanicolaou分類のclass I，IIを陰性，class IV，Vを陽性とした．CA125の測定はCentocor社のCA125 RIAキットを用いて行った．測定結果はMean±S.D.で表し，有意差検定はStudent's t-testを，相関の検定には単回帰分析を行った．また，胃癌に関する用語はすべて胃癌取扱い規約[2]に従った．

＜1991年10月9日受理＞別刷請求先：加藤　真史
〒920-02　石川県河北郡内灘町大学1－1　金沢医科大学一般消化器外科

成　績

1）主癌巣の背景因子

胃癌の肉眼的は規約0型17例，1型2例，2型11例，3型10例，4型8例，5型6例であり，組織型はpap 3例，tub_1 15例，tub_2 9例，muc 2例，por 23例，sig 2例であった．また，組織学的深達度はm・sm 17例，pm 6例，ssα・β 5例，ssγ 13例，se 8例，si・sei 5例であった．

2）PPCの結果

腹腔穿刺による合併症は1例も認めず，全例において生理的食塩水の回収（平均150ml）が可能であった．また，穿刺から回収まで約30分間で終了するため患者への負担も軽微であった．

PPCの結果は陽性8例（class IV 1例，class V 7例）で，陽性率は14.8%（8/54）であった．術中の肉眼的腹膜播種（P）は10例に認められ，その肉眼型は規約3型3例，4型4例と多く，組織型ではpor 5例，tub_2 4例とその多くを占めていた．Pの程度とPPC陽性率の関係はP_0 4.5%（2/44），P_1 100%（1/1），P_2 42.9%(3/7)，P_3 100%(2/2)で，P診断におけるPPCのsensitivityは60%(6/10)，specificityは95.5%(42/44)で，accuracyは88.9%(48/54)であった．組織学的深達度とPPCの結果を検討すると，PPC陽性例の深達度はすべてssγ以上であり，予後的漿膜面因子（以下ps）(−)例ではPPC陽性は1例もなくすべて陰性であった（**Table 1**）．

術中細胞診の結果は陽性7例（すべてclass V），陰性47例で，陽性率は13.0%（7/54）であった．これとPPCの結果を比較すると，ともに陰性44例，ともに陽性5例でその一致率は90.7%(49/54)であった（**Table 2**）．PPC陽性で術中細胞診陰性の3例はP_0，P_1，P_2が各1例ずつであったが，P(+)の2例は術前化学療法施行例であった．術中肉眼所見ではこの2例ともに腹膜播種結節には明らかな変性が見られ，組織学的にもGrade 2の効果が認められた．逆に，PPC陰性で術中細胞診陽性の2例は，ともにP_2で組織学的深達度はssγ，seであった．

3）回収液および血清CA125値

Pの有無と回収液および血清CA125値の関係を検討すると，P(+)例における回収液CA125値$10^{1.95\pm0.45}$ U/ml（n=10），血清CA125値$10^{1.43\pm0.45}$U/ml（n=10）であり，P(−)例の回収液CA125値$10^{1.36\pm0.28}$U/ml(n=43)，血清CA125値$10^{1.06\pm0.19}$U/ml(n=34)と比較して回収液，血清ともに有意に高値であった（$p<0.001$）（**Fig. 1**）．

組織学的深達度と回収液および血清CA125値の関係を検討すると，ps（+）例における回収液CA125値

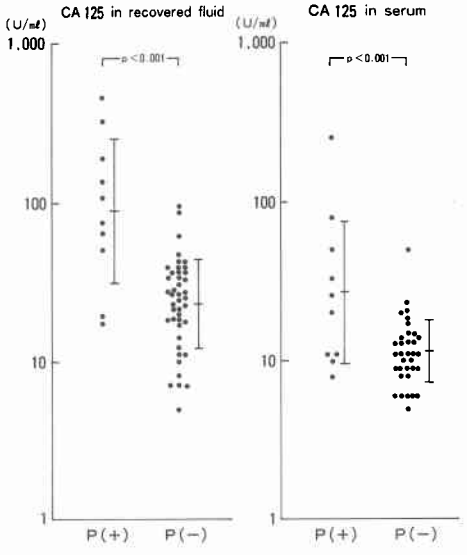
Table 1 Depth of wall invasion and findings of preoperative peritoneal cytology (PPC)

Depth of invasion	Positive PPC	Negative PPC	Total
ps(−)	0	28	28
ssγ	3	10	13
se	1	7	8
si	2	1	3
sei	2	0	2
Total	8	46	54

Table 2 Comparison between findings of preoperative peritoneal cytology (PPC) and peritoneal lavage cytology (PLC)

	Positive PLC	Negative PLC	Total
Positive PPC	5	3	8
Negative PPC	2	44	46
Total	7	47	54

Fig. 1 CA125 levels in recovered fluid and in serum—comparison between P (+) patients and P (−) patients—



は$10^{1.61\pm0.46}$U/ml(n=26)であり，ps(−)例の$10^{1.33\pm0.25}$U/ml (n=27) に比較して有意に高値を示したが (p<0.01)，ps(+)例における血清 CA125値は$10^{1.21\pm0.39}$U/ml (n=21) で ps (−) 例の$10^{1.07\pm0.20}$U/ml (n=22) の間に有意差を認めなかった (**Fig. 2**).

P(+)例での血清 CA125陽性率(cut off 値35U/ml)は，P_1 0% (0/1)，P_2 14.3% (1/7)，P_3 100% (2/2) で，全体では30.0% (3/10) であった．また，P (+) 例における回収液 CA125値と血清 CA125値の関係について検討すると，両者には有意の相関を認めた(r=0.814，p<0.005，n=10) (**Fig. 3**).

Fig. 2 CA125 levels in recovered fluid and in serum—comparison between ps (+) patients and ps (−) patients—

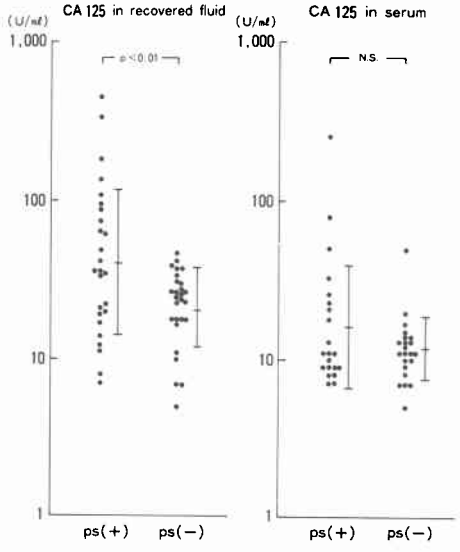
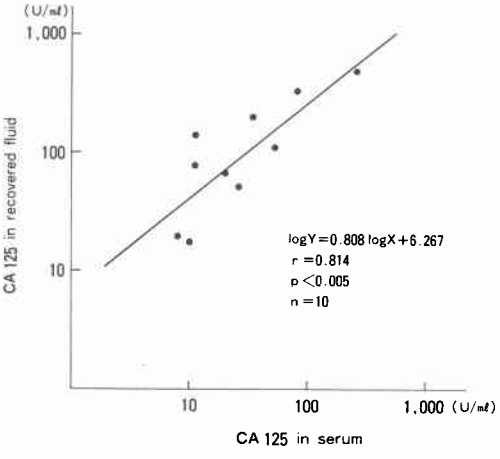


Fig. 3 Correlation of CA125 levels between in recovered fluid and in serum



考　察

胃癌の腹膜播種は初回手術時における非治癒因子として重要であるばかりでなく，治癒切除後の再発形式としても最も頻度の高いものである．したがって，術前に腹膜播種の有無を診断することは，手術適応を含めた治療方針を決定する上で極めて重要である．われわれの施設では，進行胃癌に対する neoadjuvant chemotherapy を積極的に行っており[3]，腹膜播種の存在診断しかも確診を得たいがためにこの PPC を考案したわけである．

現在，腹膜播種の術前診断法としては US，CT，血管造影などの画像診断と腫瘍マーカーCA125の測定などが挙げられる．吉中ら[4]は P 診断における US の sensitivity は66.7% (24/36) であり，P の程度別では P_1 28.6% (2/7)，P_2 45.5% (5/11)，P_3 66.7% (12/18) であったと報告しているが，P_1，P_2症例で腹水のない場合には診断は困難であるとしている．Levitt ら[5]は P (+) の27例のうち18例 (66.7%) において CT で陽性所見が得られたと報告している．また，Mauro ら[6]は条件がよければ CT にて径1cm 以上の腹膜播種結節を描出できると述べている．しかし，一般には US と同様に，腹水を伴わない P_1，P_2といった腹膜播種巣を CT で診断するのは困難であるとされている[7]．血管造影による腹膜播種の診断に関して，沢井ら[8]は515例の検討を行い，sensitivity 75.3% (55/73)，specificity 98.0% (433/442)，accuracy 94.8% (488/515)とすぐれた成績を報告している．われわれは術前のルーチン検査としては血管造影を施行しておらず，また今回の検討には US, CT で腹水や腹膜腫瘤を指摘された症例は含まれていないため，診断能の比較はできないが，PPC は US, CT で false negative となる P (+) 症例を detect する可能性が十分あると考えられる．PPC 陽性の意味するところはとりもなおさず腹腔内遊離癌細胞の存在であり，その意味では他の診断法とは性格を異にする直接的な腹膜播種診断法といえる．

従来より行われている術中細胞診の P 診断における成績をその sensitivity，specificity，accuracy でみると，中島ら[9]61.3% (49/80)，71.2% (207/291)，69.0% (256/371)，三輪ら[10]59.0% (36/61)，94.6% (176/186)，85.8% (212/247) である．PPC のそれは，

60.0%，95.5%，88.9%であり，術中細胞診とほぼ同程度の診断能を有している．

PPC陽性で，治癒切除となった症例を2例認めたが，その進行程度はHo Po ssγ n_2（＋），Ho Po sei n_2（＋）であった．治癒切除症例での腹腔細胞診陽性について，中島ら[9]はS（＋）の治癒切除症例の3年生存率を検討し，術中細胞診陰性例68.3%に対して陽性例39.0%ときわめて不良であったと報告している．三輪ら[10]も全例，癌性腹膜炎で再発し2年以内に死亡したと述べている．さらに，今田ら[11]は術中P_0と判定した症例の網膜標本をメチレンブルー・ホルマリン染色法を用いて検索した結果，229例中35例（15.3%）に微小播種巣を証明したとしており，西土井ら[12]も同様の検討を行い537例中34例（6.3%）に顕微鏡的網膜内癌巣（small p）が存在し，small pを伴っている症例の5年生存率は33.4%と同stageでsmall pを伴わない症例の53.7%より有意に低かったと述べている．腹腔細胞診陽性で治癒切除となった症例ではこのような肉眼的に指摘できない潜在的腹膜播種の存在も否定できない．

PPC陽性でneoadjuvant chemotherapyを施行した症例は4例あったが，このうち2例では術中細胞診は陰性となり，腹膜播種に対する化学療法の効果と考えられた．このように術前・術中に腹腔細胞診を行うことによって化学療法の腹膜播種に対する効果の有力な指標となる．

CA125はBastら[13]がヒト卵巣漿液性嚢胞腺癌の腹水培養細胞を免疫原として作成したモノクローナル抗体OC125により認識される癌関連抗原である．今日，血清CA125は卵巣癌だけでなく，消化器悪性腫瘍のマーカーとしてもその有用性が検討されている．上野ら[14]は胃癌の腹膜播種性転移における血清CA125の検討を行い，cut off値35U/mlとした時のP診断におけるsensitivityはP_1 25.0%，P_2 50.0%，P_3 83.3%と腹膜播種の程度に従って高率となり，全体では52.9%であったと報告し，血清CA125の測定は腹膜播種の補助診断として有用であるとしている．しかし，今回の検討ではそのsensitivityは30.0%（3/10）と低率であった．武藤ら[15]によると，腹水を有する症例は腹水のない症例に比べて血清CA125は有意に高値を示すとされ，われわれのsensitivityが低率であった原因として腹水を認めない症例を対象としたことが関与しているのかもしれない．

P（＋）例とP（－）例で血清および回収液CA125値を比較すると，血清値，回収液値ともにP（＋）例ではP（－）例に比べて有意に高値を示した．また，ps（＋）例とps（－）例で比較検討すると，血清CA125は両者で有意差を認めなかったが回収液CA125はps（＋）例でps（－）例に比して有意に高値であった．このことは回収液CA125値が血清値よりも鋭敏な腹膜播種のマーカーとなる可能性を示唆するものである．武藤ら[15]によると，腹水中CA125は血清CA125より高値または同程度の値を示し，両者には有意の相関を認めたとしているが，われわれの検討でもP（＋）例において血清CA125と回収液CA125の間に有意の相関がみられ，腹膜播種症例では腹水の出現する以前の段階ですでに腹腔内にはCA125の産生亢進があるのではないかと推測される．

稿を終えるにあたり，ご協力をいただきました金沢大学医学部第1病理学教室の松井　裕，木村顕子両先生ならびに当院病理検査部の中西秀俊氏に心から感謝いたします．

なお，本論文の要旨は第56回胃癌研究会，第37回日本消化器外科学会総会，第91回日本外科学会総会において発表した．

文　献

1）加藤真史，木下一夫，沢　敏治ほか：生理的食塩水注入による術前腹腔内細胞診．日消外会誌　23：2313，1990
2）胃癌研究会編：胃癌取扱い規約．改訂第11版．金原出版，東京，1085
3）加藤真史，木下一夫，沢　敏治ほか：高度進行胃癌に対するNeoadjuvant Chemotherapyの検討—PMUE（CDDP, MMC, UFT, Etoposide）による術前化学療法の効果—．癌と化療　17：391—396，1990
4）吉中平次，島津久明，田辺　元ほか：Stage IV胃癌の術前超音波診断—とくに大動脈周囲リンパ節転移の種々像を中心に—．日外会誌　88：41—48，1987
5）Levitt RG, Sagel SS, Stanley RJ：Detection of neoplastic involement of the mesentery and omentum by computed tomography. Am J Roentgenol 131：835—838，1978
6）Mauro MA, Lee JKT, Heiken JP et al：Radiologic staging of gastrointestinal neoplasms. Surg Clin North Am 64：67—85，1984
7）大熊　潔，久　直史，平松京一：CTによる胃癌のstage診断の試み．胃と腸　19：1313—1319，1984
8）沢井清司，徳田　一：アンギオグラフィ．西　満正編．胃癌の外科．医学教育出版社，東京，1986，p108—114
9）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
10）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
11）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
12）西土井英昭，角　賢一，水沢清昭ほか：顕微鏡的網膜内癌巣を伴った胃癌症例の検討．日消外会誌　22：2793—2798，1989
13）Bast RC, Feeney M, Lazarus H et al: Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. J Clin Invest 63：1331—1337，1981
14）上野雅資，高橋　豊，麿伊正義：胃癌の腹膜播種性転移におけるCA125の検討．日外会誌　88：1514，1988
15）武藤弘行，川辺隆夫，平野正憲ほか：腹水患者におけるCA125の検討．日消病会誌　82：2150，1985

Preoperative Cytology and Measurement of Cancer Antigen 125 in Recovered Fluid from Saline Injected Peritoneal Cavity in Gastric Cancer

Masashi Kato, Toshiharu Sawa, Kazuo Kinoshita, Yasuharu Nakano,
Kazuo Kitabayashi and Sotohiro Yoshimitsu
Department of Surgery, National Sanatorium Tsuruga Hospital

We infused physiological saline into the abdominal cavity and performed preoperative peritoneal cytology (PPC) and measurement of CA 125 in the recovered fluid in 54 patients with gastric cancer in whom no peritoneal tumor or ascites was observed by palpation, US, or CT. In the diagnosis of peritoneal dissemination, the sensitivity, specificity and accuracy of PPC were 60%, 95.5% and 88.9%, respectively. These figures were similar to those for peritoneal lavage cytology. The CA 125 level in the recovered fluid correlated well with the serum CA 125 level in P(+) patients. The CA 125 level in the serum did not differ significantly between ps(+) patients and ps(−) patients, but that in the recovered fluid was significantly higher in the ps(+) patients ($10^{1.61 \pm 0.46}$ U/ml) than in the ps(−) patients ($10^{1.33 \pm 0.25}$ U/ml). No complications of this examination were observed. These results suggest that PPC and measurement of CA 125 in recovered fluid are very useful for preoperatively diagnosing peritoneal dissemination.

Reprint requests: Masashi Kato　Department of Surgery II, Kanazawa Medical University
Uchinada-machi, Kahoku-gun, Ishikawa, 920-02 JAPAN