

胃癌手術例における腹腔洗浄細胞診

—多変量解析を用いた予後規定因子としての意義に関する検討—

防衛医科大学第1外科 (*現・自衛隊中央病院外科)

藤野 啓一* 市倉 隆 長谷 和生*
富松 聡一 上藤 和彦 玉熊 正悦

胃癌手術の開腹直後に腹腔洗浄細胞診を施行した201例を対象とし、病理組織所見と細胞診との関係、さらに腹腔洗浄細胞診の予後因子としての意義について検討した。洗浄細胞診陽性例は対象の17.9%にみられ、癌の進行にともない陽性率は増加した。細胞診陽性率は S_0 , S_1 で0%, S_2 , S_3 で38.7%, 漿膜下層癌浸潤径4cm以上で38.9%, 4cm未満で10.5%と漿膜面浸潤との関連が示唆された。また浸潤増殖様式 $INF\gamma$ で細胞診陽性例が高率であった。深達度別に検討すると、細胞診陽性例の生存率は陰性例に比べて低く、再発率、腹膜再発率ともに高かった。 $H_0 \cdot P_0$ の進行癌症例に対し、根治度AまたはBの手術を施行した88例におけるCoxの比例ハザードモデルによる多変量解析の結果、リンパ節転移程度と腹腔洗浄細胞診が有意な予後因子として選択され、深達度がこれに次いでいた。以上より腹腔洗浄細胞診は胃癌の腹膜播種・予後予測の重要な指標であることが示された。

Key words: gastric cancer, peritoneal lavage cytology, prognosis of gastric cancer

I. はじめに

胃癌の腹膜播種性転移は術後再発形式の中で最も多く、その予後はきわめて不良である¹⁾。術中、肉眼的に播種が認められなくても腹膜播種再発をおこす症例はしばしばみられ、潜在的腹膜播種を術中に的確に把握し、その対策を立てることが胃癌の治療成績向上につながると思われる。この手段の一つとして腹腔洗浄細胞診が用いられ、洗浄細胞診の結果は予後と関連すると報告されている¹⁾²⁾。今回われわれは術中腹腔洗浄細胞診陽性例の臨床病理学的特徴を明らかにするとともに、予後規定因子としての意義について多変量解析を用いて検討した。

II. 対象と方法

1985年10月から1987年9月までの2年間に経験した初回胃癌切除例220例のうち術中腹腔洗浄細胞診を施行した201例を対象とした。開腹直後に癌腫占居部を中心とした腹腔内を生理食塩水100mlで洗浄し、その洗浄液を左横隔膜下より回収後遠沈、塗抹しPapanicolaou, PAS, Alcian-blue, Giemsaの各染色を施して検鏡し、Class IV, Vを細胞診陽性とし、病

理組織所見との関連について検討した。また t_3 , t_4 の87例のうち56例について、既報のごとく腫瘍最大断面の漿膜下層における癌浸潤径を計測し³⁾、細胞診との関連を検討した。さらに根治度AまたはBの手術を施行した $H_0 \cdot P_0$ の進行癌症例88例を対象として、Coxの比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。予後因子として用いた臨床病理学的所見のうち、カテゴリデータは数値化した(Table 1)。対象症例のうち進行癌に関してはMitomycin C (MMC)の静注療法後に5-Fluorouracil系の抗悪性腫瘍薬が術後補助化学療法として経口投与されていた。放射線療法や温熱療法など化学療法以外の補助療法は行われていない。予後の追跡は1993年11月1日に行い、外来通院が中止されていた症例の生死および死因は本人、または家人に書面ないしは電話で確認した。再発に関しては、触診などの理学的所見、画像診断、血中腫瘍マーカーの上昇、生検や再手術の所見で判断し、再発部位が確認されたものについてはこれも集計し検討した。臨床病理学的因子の記載は胃癌取扱い規約第12版⁴⁾に従い、あわせて漿膜面浸潤の程度に関して規約第11版のS分類の検討も行った。数値の平均はMean±SDであらわし、統計学的有意差検定にはStudent's t-test法、 χ^2 検定を用いた。また生存率はKaplan-Meier法により

<1996年4月3日受理>別刷請求先: 藤野 啓一
〒359 所沢市並木3-2 防衛医科大学第1外科

Table 1 Clinicopathologic factors and their categorization used in a multivariate analysis by the Cox's proportional hazard model

Prognostic factor	Quantification	
Histological classification	dif. : 1(40)	undif. : 2(48)
Depth of invasion	mp : 1(14) ss : 2(27) se : 3(44) si : 4(3)	
Nodal stage	n0 : 1(19) n1 : 2(32) n2 : 3(34) n3,4 : 4(3)	
Lymphatic invasion	ly0 : 1(12) ly1 : 2(24) ly2 : 3(42) ly3 : 4(10)	
Venous invasion	v0 : 1(40) v1 : 2(32) v2 : 3(13) v3 : 4(3)	
Stroma	med. : 1(17) inter. : 2(39) sci. : 3(32)	
INF	α : 1(6) β : 2(38) γ : 3(44)	
Diameter of subserosal invasion	(cm)	
Peritoneal lavage cytology (cy)	cy(-) : 1(74)	cy(+) : 2(14)

dif: differentiated adenocarcinoma, undif.: undifferentiated adenocarcinoma, med.: medullary, inter.: intermediate, sci.: scirrhus (number of cases)

Table 2 The relationship between the peritoneal lavage cytology and peritoneal dissemination

Peritoneal dissemination	No. of cases	No. of cases with positive cytology	%
P0	178	20	11.2
P(+)	23	16	69.6
P1	2	1	50.0
P2	7	3	42.9
P3	14	12	85.7

*p<0.01(χ^2 test)

算出し、一般化 Wilcoxon 法で生存率の差を検定した。危険率 5%未満を有意差ありと判定した。

III. 結 果

1. 腹腔洗浄細胞診と病理組織所見

細胞診陽性例は対象201例中36例で、陽性率は17.9%であった。癌の進行度と細胞診陽性率の関係をみると、stage Ia ; 0%, stage Ib ; 5.3% (1/19), stage II ; 12.5% (2/16), stage IIIa ; 18.8% (5/26), stage IIIb ; 34.5% (9/26), stage IV ; 61.1% (19/31) であり、進行度とともに陽性率は上昇した。腹膜播種が認められた症例の陽性率は69.6%と、認められなかった症例の11.2%に比べ有意に高率で(p<0.01)、とくに P₃症例では85.7%と高率であった (Table 2)。

漿膜面浸潤との関係では、S₀, S₁症例に細胞診陽性例はなく、S₂症例の31.5%, S₃症例の48.7%に陽性であった。壁深達度をみると、mp までに陽性例はなく、ss 以深では深達度が進むにつれ陽性率が上昇した。ss 症例での細胞診陽性例 3 例は、いずれも肉眼的漿膜面浸潤 S₂と判定されており、リンパ節転移も陽性であつ

Table 3 The relationship between the peritoneal lavage cytology and serosal invasion of the tumor

	No. of cases	No. of cases with positive cytology (%)
Grade of serosal invasion		
S0, S1	108	0(0)
S2	54	17(31.5)
S3	39	19(48.7)
Depth of invasion		
m~mp	84	0(0)
ss	30	3(10.0)
se	63	20(31.7)
si	24	13(54.2)
Diameter of subserosal invasion***		
0~4cm	38	4(10.5)
4cm~	18	7(38.9)

*p<0.05 **p<0.01(χ^2 test) ***t3 and t4 patients

た。漿膜下層癌浸潤径4cm以上の症例ではこれ以下の症例に比べて有意に細胞診陽性例が多く (p<0.05) (Table 3)。また細胞診陰性例の漿膜下層癌浸潤径の平均は2.7±1.9cmであるのに対し、陽性例では平均5.6±2.7cmと有意に長かった (p<0.01)。

他の組織学的所見との関連をみると、リンパ節転移陽性例は陰性例に比べ、また脈管侵襲陽性例は陰性例に比べ有意に細胞診陽性例が多かった (p<0.01)。リンパ節転移個数は細胞診陰性例の平均4.0±7.0個に対し、陽性例では平均15.8±12.0個と有意に多かった (p<0.01)。また浸潤増殖様式 INF γ で有意に陽性例が多かった (p<0.05) (Table 4)。

2. 腹腔洗浄細胞診と予後

Table 4 The relationship between the peritoneal lavage cytology and pathologic findings

Microscopic findings	No. of cases	No. of cases with positive cytology (%)
histologic type		
dif.	101	14 (13.9)
undif.	100	22 (22.0)
lymph node metastasis		
n0	80	3 (3.8)
n1-4	121	33 (27.3)
lymphatic invasion		
ly0	70	3 (4.3)
ly1-3	131	33 (25.2)
venous invasion		
v0	121	8 (6.6)
v1-3	80	28 (35.0)
INF		
α	26	0 (0)
β	75	12 (16.0)
γ	67	24 (35.8)

*p<0.05, **p<0.01 (χ^2 test)

dif: differentiated adenocarcinoma

undif.: undifferentiated adenocarcinoma

細胞診陽性例の生存率は陰性例に比べて有意に低く、5生率はそれぞれ18%、74%であった(p<0.001)。深達度別にみると、t₂において細胞診陽性例の5生率は33%と、陰性例の67%に比し低い傾向を示し、t₃においては陽性例の生存率は陰性例に比べて有意に低く(p<0.001)、5生率はそれぞれ15%、36%であった

Table 5 The site of recurrence in 88 patients with advanced gastric cancer undergoing curative resection

	cy (+) (n=14)	cy (-) (n=65)
Recurrence*	10 (71.4%)	25 (38.5%)
Site of recurrence		
Peritoneum**	7	6
Liver	1	8
Lymph node	1	7

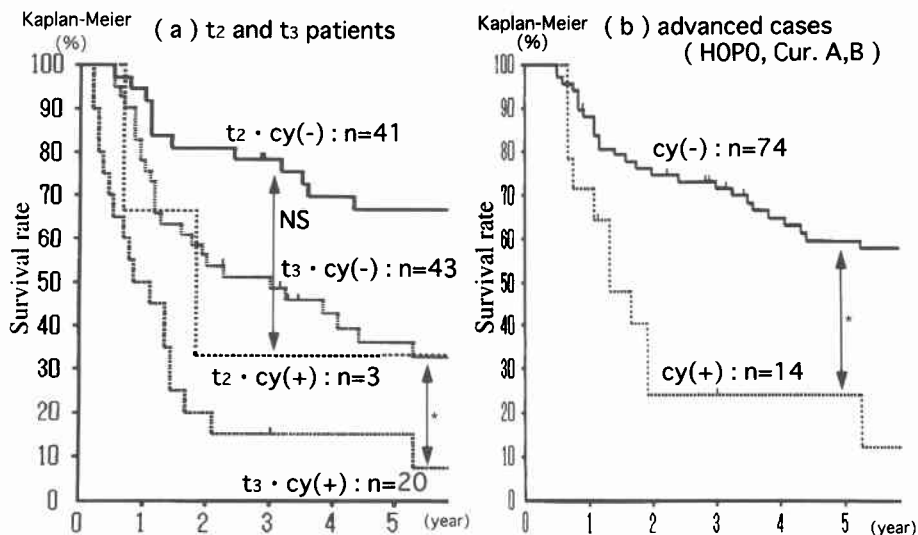
*p<0.05, **p<0.01 (χ^2 test)

(Fig. 1a).

H₀・P₀の進行癌症例に対し、根治度AまたはBの手術を施行した88例について累積生存率をみると、細胞診陽性例の5生率は24%、陰性例では59%で、陽性例の方が有意に低い生存率を示した(p<0.001) (Fig. 1b)。再発を検討すると、細胞診陽性例の再発率は71.4%と陰性例の38.5%に比べ高率であった(p<0.05)。再発形式をみると、細胞診陽性例では再発10例中7例、70%を腹膜再発が占めていたのに対し、陰性例の腹膜再発は25例中6例、24%と低率であった(p<0.01) (Table 5)。

Coxの比例ハザードモデルによる多変量解析の結果、リンパ節転移程度(p=0.008)および腹腔洗浄細胞診(p=0.023)が独立した有意な予後因子として選択され、深達度がこれに次いでいた(p=0.07) (Table

Fig. 1 Cumulative survival rates



* p<0.001 (generalized Wilcoxon test)

Table 6 Result of multivariate analysis using Cox's proportional hazard model in 88 patients with advanced gastric cancer undergoing curative resection

Prognostic factor	Coefficient	Standard error	P value
Nodal stage	0.723	0.273	0.008
Peritoneal lavage cytology	1.082	0.475	0.023
Depth of invasion	0.493	0.268	0.066
Histological classification	0.383	0.365	0.293
Diameter of subserosal invasion	0.009	0.009	0.305
Venous invasion	-0.205	0.228	0.370
Lymphatic invasion	0.146	0.249	0.559
INF	-0.150	0.261	0.567
Stroma	0.110	0.306	0.720

6).

IV. 考 察

腹腔洗浄細胞診は全症例の17.9%、進行癌では27.4%に陽性であった。諸家の報告では、11~36%と差がみられ²⁾⁵⁾、検索対象および洗浄・採取の方法などの違いによるものと考えられる。洗浄部位としては胃周囲やダグラス窩が選ばれることが多いが、この2か所を比較した検討では差がないと報告されている¹⁾。腹膜播種を認めない症例における腹腔洗浄細胞診陽性例の頻度は11%であった。過去の報告でも4.6%~16%と報告されており¹⁾²⁾⁶⁾、これらと今回の結果はほぼ一致する。癌細胞が胃漿膜面から腹腔内へ遊離し、腹膜に着床・増殖して播種性転移を形成する過程には、腫瘍細胞の活性が関与すると考えられるが⁶⁾、飯塚はサイミジンを用いて洗浄液中の癌細胞活性を検討し、癌性腹水の細胞に比べ活性が低いものの、ある程度の活性をもっていると述べている⁷⁾。一方腹膜播種が存在するにもかかわらず腹腔洗浄細胞診陰性の症例が約30%みられた。この理由としては、回収した洗浄液中での細胞変性、細胞回収量が少ない場合、癌細胞と腹膜中皮細胞との鑑別が困難な症例、癌細胞が肉芽組織で被覆されている場合などが考えられ、また腹膜下リンパ管を介した腹膜転移の存在もあると思われる⁸⁾。

深達度 se 以上の症例で検討すると、漿膜下層での癌浸潤径が4cm 以上の症例ではこれ以下の症例に比べて有意に細胞診陽性率が高かった。われわれは深達度 ss・se の症例において漿膜下層癌浸潤径4cm を境に予後および腹膜再発の頻度に差がみられることを報告したが³⁾、漿膜下層癌浸潤径が大きい症例ほど癌細胞が

腹腔内に遊離しやすく、予後が悪いものと推測される。

同じ stage の症例でも細胞診陽性例は予後が悪いことが報告されており、われわれの深達度をそろえた検討でも細胞診陽性例の予後は不良で、その多くは腹膜再発をきたしていた。胃癌取扱い規約第12版には新たに腹腔洗浄細胞診検査の記載が盛り込まれているものの、洗浄細胞診の予後規定因子としての重要性を多変量解析により分析した報告はみられない。今回われわれは H₀・P₀ の進行癌根治術症例において、Cox の比例ハザードモデルによる多変量解析を行い、リンパ節転移程度について、洗浄細胞診が有意な予後因子であるという結果を得た。したがって肝転移、腹膜播種、深達度、リンパ節転移に加えて洗浄細胞診の結果を用いることにより、さらに正確な予後予測ができると思われる。今後多くの施設からの症例を集積し分析することによって洗浄細胞診の意義が確立されることが望まれる。またわれわれの洗浄細胞診の診断は術後に行っているが、術中に洗浄細胞診を迅速診断⁹⁾¹⁰⁾すれば、術中の持続温熱化学療法¹¹⁾や、活性炭吸着 MMC の腹腔内投与¹²⁾など腹膜播種対策の適応を決めるのにも有用であろう。

本論文の要旨は第46回日本消化器外科学会総会（1995年7月、福井）にて発表した。

文 献

- 1) 雷 哲朗, 金森弘明, 東儀公哲ほか: 胃癌手術例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
- 2) 田中 晃, 奥野清隆, 中嶋一三ほか: 胃癌手術における腹腔洗浄細胞診の意義. 日消外会誌 24: 2900—2905, 1991
- 3) 藤野啓一: 胃癌におけるリンパ節転移個数および腫瘍最深層浸潤径の予後因子としての意義に関する研究. 埼玉医大誌 22: 163—174, 1995
- 4) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 第12版. 金原出版, 東京, 1993
- 5) 矢川裕一, 小川健治, 勝部隆男ほか: 胃癌手術例における腹腔洗浄細胞診の検討. 日臨外医会誌 51: 461—465, 1990
- 6) 今田敏夫: 胃癌の腹腔播種性転移の発生機序に関する研究. 日外会誌 87: 593—603, 1986
- 7) 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
- 8) Sampson JA: Implantation peritoneal carcinomatosis of ovarian origin. Am J Pathol 7: 423—443, 1931
- 9) 岩永 剛, 古河 洋: 胃癌手術における術中迅速

- 組織診と細胞診, 日外会誌 82: 1059-1062, 1981
- 10) 杉山保幸, 佐治重豊, 国技克行ほか: 再発・転移形式別にみた胃癌治療の工夫. 日消外会誌 27: 2293-2297, 1994
- 11) 浜副隆一, 貝原信明: 癌性腹膜炎に対する腹腔内
- 温熱化学療法. 消外 14: 1481-1488, 1991
- 12) 沢井清司, 高橋俊雄, 小島 治ほか: 進行度に応じた胃癌治療の評価と今後の問題点. 日消外会誌 27: 952-956, 1994

Peritoneal Lavage Cytology in Gastric Cancer Operation —A Study on the Prognostic Value using Multivariate Analysis—

Keiichi Fujino*, Takashi Ichikura, Kazuo Hase*, Soichi Tomimatsu,
Kazuhiko Uefuji and Shoetsu Tamakuma

First Department of Surgery, National Defense Medical College

*Department of Surgery, Self Defense Force Central Hospital

Intraoperative peritoneal lavage cytology was performed in 201 patients with gastric cancer to determine the relationship between positive cytology, pathological findings, and prognosis. The incidence of positive cytology was 17.9% and increased in parallel with cancer progression. In patients with macroscopic serosal invasion the incidence of positive lavage cytology was 0% in S0 and S1, but 38.7% in S2 and S3. The patients in whom the diameter of cancer invasion in the subserosal layer was 4 cm or more had a higher rate (38.9%) than those with a diameter less than 4 cm (10.5%). Patients with infiltrative type γ (INF γ) had a higher incidence of positive cytology. Results according to depth of invasion showed that survival rates in patients with positive lavage cytology were lower than those with negative lavage cytology. Also the patients with positive lavage cytology and a higher recurrence rate, especially peritoneal recurrence. Prognostic factors were determined in 88 patients with curative gastrectomy for advanced cancer by multivariate analysis using Cox's proportional hazard model. The nodal stage ($p=0.008$) and the peritoneal lavage cytology ($p=0.023$) together with depth of invasion were independent prognostic factors. The peritoneal lavage cytology can be an independent predictor for future peritoneal dissemination and prognosis.

Reprint requests: Keiichi Fujino First Department of Surgery, National Defense Medical College
3-2 Namiki, Tokorozawa, 359 JAPAN
