日消外会誌　30（11）：2140～2145，1997年

胃癌の腹膜播種性転移に及ぼす転移陽性リンパ節の影響
―腹腔洗浄細胞診による検討―

岐阜大学第２外科，同　臨床検査医学*

辻　恭嗣　国枝　克行　須原　貴志　加藤　元久
杉山　保幸　梅本　敬夫　深田　代造　宮　喜一
佐治　重豊　下川　邦泰*

胃癌開腹時に施行した洗浄細胞診218例を対象に，腹膜転移に及ぼす転移陽性リンパ節の影響を検討した．1）細胞診陽性率は肉眼的腹膜転移（P）陰性例で10.9％，陽性例で71.0％で，組織学的リンパ節転移（n）程度と共に有意に増加し，壁深達度（t）がt_3，t_4症例ではｎ程度が進むにつれ有意の高値を示した．2）t_3，t_4症例の70例とt_2症例で細胞診陽性４例を合わせた74例での検討で，細胞診陽性率は転移陽性リンパ節個数が８個以上群は未満群に比べ，漿膜浸潤面積が20cm²以上群は未満群に比べ有意の高値を示した．また，浸潤面積が20cm²未満群37例での検討では，細胞診陽性率は転移陽性リンパ節個数８個以上群が56.3％と未満群の23.8％に比べ有意に高率であった．以上の結果，腹膜転移における漿膜浸潤面よりの癌細胞遊離以外に，転移陽性リンパ節からの癌細胞遊離の可能性が示唆された．

Key words： gastric cancer，peritoneal metastasis，lavage cytology，lymph node metastasis

はじめに

胃癌の腹膜播種性転移（以下，腹膜転移）は，最も重要な転移形式の１つであるが，現時点では有効な治療法はなく，早期診断・早期治療あるいは高度危険群に対する予防的治療が重要である．腹膜転移の早期診断法としては開腹時の腹腔内洗浄細胞診が有用で，一般臨床でも普及し汎用されつつある．

従来，腹膜転移は漿膜面に露出した癌細胞が腹腔内に遊離して成立するとの考えから，壁深達度や漿膜浸潤面積などの漿膜因子との関連で注目されてきた[1)~5)]．しかし，漿膜面非露出症例（t_2以下）でも腹膜転移をきたす症例が少数例存在し，原発巣以外の転移巣などからの２次的な癌細胞遊離による可能性が指摘されている．そこで，洗浄細胞診施行例について，転移陽性リンパ節が腹膜転移に及ぼす影響をリンパ節転移程度と転移リンパ節個数から検討し，若干の知見を得たのでその概要を報告する．

対象と方法

対象は1988年１月から1995年４月までの間に胃癌のため当科で開腹した490例中，腹腔内洗浄細胞診（以下，細胞診）を施行した218例である．年齢は23歳から87歳，平均60.5歳．性別は男性132例，女性86例．総合的病期進行程度はstage Ia＋Ibが53例，IIが23例，IIIa＋IIIbが50例，IVa＋IVbが89例，不明が３例．

細胞診の方法は，開腹直後に左横隔膜下腔内のダグラス窩腔内にそれぞれ約50mlの生理食塩水を注入・洗浄し，回収洗浄液を1,500rpmで５分間遠心分離後，パパニコロ染色した．

判定はパパニコロ分類に従いclass IV，Ｖを細胞診陽性と判定し，細胞診陽性率とリンパ節転移程度，転移陽性リンパ節個数，漿膜面浸潤面積との関連を比較検討し，腹膜転移に及ぼす転移陽性リンパ節の影響を推察した．また，転移陽性リンパ節による腹膜転移の可能性を詳細に検索する目的で，肝転移陰性で組織学的リンパ節転移程度と深達度が判明している179例，転移リンパ節個数と漿膜浸潤面積が判明している74例，および漿膜面浸潤面積が20cm²未満の37例に亜分類し，同様に比較検討した．

なお，肉眼的漿膜浸潤面積は新鮮標本で長径×短径の積（cm²）で表し，臨床病理学的所見の記載は胃癌取扱い規約（改訂第12版[6)]）に準じて行った．また，統計

＜1997年６月11日受理＞別刷請求先：辻　恭嗣
〒500　岐阜市司町40　岐阜大学第２外科

Table 1 Relationship between stage grouping and positive rate of lavage cytology

stage grouping	No. of cases	No. of positive cytology
Ia+Ib	53	0(0)
II	23	0(0)
IIIa+IIIb	50	8(16.0)
IVa+IVb	89	51(57.3)
unknown	3	2(−)
	218	61(28.0)

( ) : positive rate(%)

Table 2 Relationship between macroscopic peritoneal metastases and positive rate of lavage cytology

Peritoneal metastasis	No. of cases	No. of positive cytology
P_0	156	17(10.9)
P_1	19	12(63.2)
P_2	30	20(66.7)
P_3	13	12(92.3)
	218	61(28.0)

( ) : positive rate(%) P_0 vs $P_{1\sim3}$: $p<0.0001$

学的検索は χ^2検定にて行い，5％未満を有意差ありと判定した．

結　果

1．全検索対象例での細胞診陽性率

細胞診陽性率：218例中61例（28.1％）が陽性で，総合的進行程度別ではstage Ia+IbとIIには陽性例はみられなかったが，IIIa+IIIbで50例中8例（16％），IVa+IVbで89例中51例（57.3％）が陽性で，病期進行程度とともに陽性率が増加した（**Table 1**）．

肉眼的腹膜転移（以下，P）程度との関連：細胞診陽性率は，P_0が10.9％と低値であったが，P_1は63.2％，P_2は66.7％，P_3は92.3％と漸増した．また，P(+)例はP（−）例に比べ陽性頻度が有意に高かった（$p<0.0001$）．なお，P（+）例の62例とP（−）で細胞診陽性の17例を加えた79例が腹膜転移陽性例（陽性率36.2％）と考えられるが，本稿では細胞診陽性の61例（陽性率28.0％）を腹膜転移陽性例として以下の検索に用いた（**Table 2**）．

組織学的をリンパ節転移（以下，n）程度との関連：リンパ節郭清程度が不十分であった24例を除く194例での検討で，細胞診陽性率は，n_0が2.7％，n_1が17.5％，n_2が27.3％，n_3が46.7％，n_4が81.8％とnの程度が進むにつれてそれぞれ有意に増加した（**Table 3**）．

Table 3 Relationship between lymph node metastases and positive rate of lavage cytology

Lymph node metastasis	No. of cases	No. of positive cytology
n_0	73	2(2.7)[a]
n_1	40	7(17.5)[b]
n_2	44	12(27.3)[c]
n_3	15	7(46.7)[d]
n_4	22	18(81.8)[e]
	194	46(23.7)

( ) : positive rate(%)

a)-b), c)-e) : $p<0.05$
a)-c), a)-e) : $p<0.001$
b)-e) : $p<0.01$

Table 4 Relationship between histological depth of invasion and positive rate of lavage cytology

Depth of tumor invasion	No. of cases	No. of positive cytology
t_1(m, sm)	39	0(0)
t_2(mp, ss)	80	10(12.5)
t_3(se)	70	35(50.0)
t_4(si)	28	15(53.6)
unknown	1	1
	218	61(28.0)

( ) : positive rate(%) t_1, t_2 vs t_3, t_4 : $p<0.0001$

組織学的深達度との関連：細胞診陽性率は，m，smが0％，mpが10.5％，ssが13.1％，seが50.0％，siが53.6％と深達度とともに増加し，se以上例はss以下例に比べ有意の高値を示した（$p<0.0001$）（**Table 4**）．

組織学的リンパ節転移と深達度との関連：194例の細胞診陽性率は，漿膜浸潤陰性（t_1，t_2）例ではn_0が1.6％，n_1が5.0％，n_2が0％，n_3が16.7％，n_4が100％で，漿膜浸潤陽性（t_3，t_4）例ではn_0が9.1％，n_1が30.0％，n_2例が50.0％，n_3例が66.7％，n_4例が76.5％と，陽性例でリンパ節転移程度が進むにつれて高値を示した（**Table 5**）．なお，t_2，n_0例での細胞診陽性例は，肝漿膜面に露出した転移を伴っていた．

2．肝転移陰性例での検討結果

肝転移陰性179例中細胞診陽性例は，t_1，t_2の105例中ではn_0，n_1，n_2，n_3症例には1例もみられず，n_4の4例が全例（100％）陽性であった．一方，t_3，t_4の74例中ではn_0が9.1％，n_1が27.8％，n_2が52.2％，n_3が62.5％，n_4例が71.4％と，リンパ節転移程度が進むにつれて陽性率が増加した（**Table 6**）．

3．転移リンパ節個数と漿膜浸潤面積との関連

Table 5 Positive rate of lavage cytology in relation to serosal invasion and lymph node metastasis

	n_0	n_1	n_2	n_3	n_4	Total
t_1, t_2	1*/62[a] (1.6)	1/20[b] (5.0)	0/20[c] (0)	1/6[d] (16.7)	5/5[e] (100)	8/113 (7.1)
t_3, t_4	1/11 (9.1)[f]	6/20 (30.0)[g]	12/24 (50.0)[h]	6/9 (66.7)[i]	13/17 (76.5)[j]	38/81 (46.9)

( ) : positive rate(%)　　(a+b+c+d) vs e : $p<0.0001$

*: t_2, n_0, H_2, P_0, M_0　　f-h, f-i : $p<0.05$, f-j, g-j : $p<0.01$

Table 6 Positive rate of lavage cytology in relation to serosal invasion and lymph node metastasis in the group without liver metastases

	n_0	n_1	n_2	n_3	n_4	Total
t_1, t_2	0/61 (0)	0/18 (0)	0/19 (0)	0/3 (0)	4/4 (100)	4/105 (3.8)
t_3, t_4	1/11 (9.1)[a]	5/18 (27.8)[b]	12/23 (52.2)[c]	5/8 (62.5)[d]	10/14 (71.4)[e]	33/74 (44.6)

( ) : positive rate(%)　　a-c, a-d : $p<0.05$, a-e, b-e : $p<0.01$

Table 7 Relationship between area of seroal exposure and positive rate of lavage cytology

No. of metastatic lymph nodes	No. of cases	No. of positive cytology
0～3	20	5(25.0)
4～7	12	1(8.3)
8～11	6	3(50.0)
12～15	10	6(60.0)
16～	26	22(84.6)
	74	37(50.0)

( ) : positive rate(%)

less than 8 vs 8 or more : $p<0.0001$

Table 8 Relationship between number of lymph node metastases and positive rate of lavage cytology

Area of serosal exposure(cm²)	No. of cases	No. of positive cytology
<10	26	9(34.6)
10≦ <20	11	3(27.3)
20≦ <30	10	6(60.0)
30≦ <40	9	6(66.7)
40≦	18	13(72.2)
	74	37(50.0)

( ) : positive rate(%)

less than 20cm² vs 20cm² or larger : $p<0.05$

転移陽性リンパ節個数と漿膜浸潤面積が判明している t_3, t_4の70例に，t_1, t_2で細胞診陽性の n_4 4例を加えた74例につき検討した．その結果，細胞診陽性率は転移リンパ節個数が3個以下群では25.0%，4～7個群で8.3%，8～11個群で50.0%，12～15個群で60.0%，16個以上群で84.6%と，8個以上群は8個未満群に比べ有意に高値を示した（$p<0.0001$）(**Table 7**).

漿膜浸潤面積との関連では，細胞診陽性率は10cm²未満群が34.6%，10～19cm²群が27.3%，20～29cm²群が60.0%，30～39cm²群が66.7%，40cm²以上群が72.2%と，20cm²以上群は20cm²未満群に比べ有意に高値を示した（$p<0.05$）(**Table 8**).

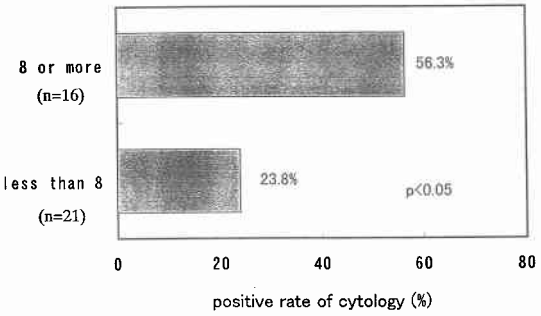
そこで，漿膜面浸潤面積が20cm²未満の37例について，転移リンパ節個数との関連をみると，細胞診陽性率は8個以上群が56.3%と8個未満群の23.8%に比べ有意の高値を示した（$p<0.05$）(**Fig. 1**).

考　察

各種画像診断を含めた診断法の進歩に伴い早期胃癌症例が増加し，治療成績が向上している．しかし，進行胃癌，とくに漿膜面露出症例の生存率は1950年代と1980年代の比較でも10%程度の向上をみるに過ぎず，漿膜面露出症例に対する腹膜播種性転移の予防や治療法の開発が急務である[7].

腹膜転移の治療法としては抗癌剤の全身投与や腹腔内投与が一般的で，これに温熱療法[8]の組み合せ，あるいは活性炭やリポゾーム[9]と抗癌剤を結合させる剤型工夫が試みられている．しかし肉眼的に腹膜転移が完

Fig. 1 Positive cases of lavage cytology in relation to number of lymph node metastases and area of seroal exposure



成した時点で治療を開始しても効果は期待困難で，P(−)で顕微鏡レベルで癌細胞が検出可能な潜在的腹膜転移例を抽出して積極的な治療が試みられている．

腹膜転移の早期診断法として腹腔内洗浄細胞診が期待され，胃癌取扱い規約改訂12版[6]でも進行度には関係しないが，施行時には結果を付記することが義務づけられている．著者らの今回の検索ではP(−)156例中17例，10.9%が早期腹膜転移例と診断されたが，P(+)の62例では44例，71.0%が細胞診陽性で，P(+)の読み過ぎ，あるいは細胞診の精度の問題が推察されるので，現在種々の改良を重ねている[10]．なお，胃癌取扱い規約上の各因子との関連では，細胞診陽性率は病期の進行に伴い，リンパ節転移程度や壁深達度が進むにつれ有意の高値を示し，諸家の報告と比べ遜色のない結果を得た．

ところで，細胞診施行例での臨床病理学的所見との関連は，主に漿膜面浸潤程度との関係で言及し報告されたものが多い[1)~5)]．すなわち，陽性率は漿膜浸潤面積が16cm²以上例[2]や20cm²以上例[4]，漿膜浸潤肉眼型が顆粒状，苔状，腱状を示す症例で高いとする報告が多い[5]．教室の国枝ら[3]も漿膜浸潤面積と漿膜肉眼型の検討から，浸潤面積が10cm²以上で顆粒型，苔状型，腱状型，あるいは浸潤面積25cm²以上で瘢痕型を示す症例の細胞診陽性率が有意に高く，腹膜転移の高危険群とすべきであると述べている．

腹膜転移の成立要因は，癌細胞の原発巣漿膜面からの遊離が主であるが，他に転移リンパ節や肝転移巣などからの癌細胞腹腔内遊離の可能性が推察される[11]．すなわち，漿膜面非露出例での細胞診陽性例の存在は，原発巣以外の転移陽性リンパ節や肝転移巣漿膜面よりの癌細胞腹腔内遊離を示唆する実例と推察される[12)13)]．著者らの検討でも漿膜面非露出癌(t_1, t_2)113症例中8例，7.8%が細胞診陽性であった．この内，n_0, n_1, n_2, n_3症例の3例は共に肝転移陽性で，n_0症例でも漿膜面に露出した肝転移巣が観察され，同部からの癌細胞遊離が推察された．一方，n_4の5症例は全例肝転移陰性で，転移陽性リンパ節からの癌細胞遊離例と推察している．しかし，村上ら[14]はINF-γの進展様式を示す腫瘍では，検索切片で癌露出が陰性でも詳細に検索すれば露出の可能性が高く，漿膜面非露出例でも転移リンパ節由来と断言することは早計と述べている．

ところで，細胞診とリンパ節転移との関連で，リンパ節転移程度が高度になるにつれて陽性率が高くなるとの報告[1)12)]が多い．著者らも同様の印象を得ているが，これら転移リンパ節と腹膜転移との関連を強調した報告は比較的少ない．その中で，Kogaら[15]は根治術後3，4年後に腹膜再発した早期胃癌症例での検討でリンパ経路の関与を示唆し，Maeharaら[16]は893例の漿膜露出胃癌症例の検討から，リンパ節転移と腹膜転移との密接な関係を示し，リンパ経路を介しての腹膜転移の可能性を示唆した．今田[17]は漿膜因子以外による腹膜転移の可能性としてリンパ節転移を挙げ，初期像として癌がリンパ節のカプセルを破り周囲に浸潤している像をとらえ，このような浸潤像がリンパ節転移陽性例の45%に観察されたと報告している．西ら[18]も転移リンパ節から癌細胞が周囲に浸潤する所見に注目しているが，高度リンパ節転移陽性例ではリンパ流が遮断され逆行性に大網や腹膜の乳班から癌細胞が腹腔内へ遊離する可能性も推察されている．

著者らは細胞診陽性率とリンパ節転移との関係を，転移リンパ節の存在部位より転移陽性リンパ節個数を重視した．結果的にはリンパ節個数の増加とともに細胞診陽性率が増加したが，他にリンパ節周囲浸潤程度，リンパ節被膜浸潤程度，輸入・輸出脈管侵襲程度などの検索が必要である．今回は残念ながら予後の判明している過去の症例を用いたため検索不能であるが，著者らはリンパ節浸潤程度を漿膜面浸潤程度分類に準じて4段階分類し現在カルテに付記しているので，今後の検討結果に待ちたい．

一方，漿膜面浸潤面積との関連で，20cm²以上群は37例中25例，67.6%が細胞診陽性で20cm²未満群の37例中12例，32.4%に比べ有意に高率であった．そこで，漿膜面因子の影響が少ない20cm²未満例に限って転移陽性リンパ節個数との関係を検索すると，8個未満群は8個以上群に比べ有意に低率であった．この結果は，

リンパ節転移が腹膜転移に影響を及ぼす可能性を示唆する所見と思われるが，厳密には漿膜面浸潤陰性のt_1，t_2群についての検討が必要である．しかし，t_2以下の症例は細胞診陽性率が8.4%と低率で，ほとんどがn_4症例であり，この面で腹膜転移に及ぼす転移陽性リンパ節の影響が示唆されたが，その程度は漿膜面因子に比べて小さいと推察している．すなわち，n_4(+)症例の細胞診陽性率は81.8%と高率で，t_2症例で細胞診陽性例はいずれもn_4（+）であった．徳田ら[19]は大動脈周囲リンパ節郭清（D_4郭清）施行例の再発形式は，リンパ節再発よりも腹膜転移が多かったと報告しているが，D_4郭清で根治が得られたと判断されても，すでに遊離癌細胞が存在していた可能性は否定できない．著者らは術中洗浄細胞診陽性例は，P(−)症例でも既に潜在性腹膜播種陽性例との判断から，D_4郭清の適応外であると考えているが，この意味からも術中洗浄細胞診はD_4郭清の適応を決定する上で，重要と考えている．

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) 北村正次，荒井邦佳，岩崎善毅：胃癌の術中腹腔内細胞診の実態と腹腔内癌化学療法の検討．癌と化療　22：1523—1526，1995
3) 国枝克行，佐治重豊，辻　恭嗣ほか：胃癌症例における術中腹腔内洗浄細胞診の評価．日臨外医会誌　54：1167—1172，1993
4) 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
5) 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
6) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約．改訂第12版．金原出版，東京，1994
7) 大山繁和，中島聰總，太田恵一朗ほか：遠隔転移を有しない進行胃癌の予後要因．癌と化療　21：1762—1767，1994
8) 貝原信明，前田迪郎，清水法男ほか：漿膜浸潤胃癌の術前腹膜再発防止対策としての持続温熱腹膜灌流法．日消外会誌　22：1001—1004，1989
9) 水野　勇，安井　保，竹山廣光ほか：腹膜播種の治療と防止を目指したLiposome-Carboplatin (Lipo-CBDCA)腹腔内投与の基礎的検討と臨床応用の試み．癌と化療　22：1598—1601，1995
10) 辻　恭嗣，須原貴志，加藤元久ほか：Phosphatidylinositol phospholipase Cを用いたcarcinoembryonic antigen可溶化の試みと腹腔洗浄細胞診への応用．日消外会誌　30：1725—1733，1997
11) 西　満正，大山　満，中島聰總ほか：癌性腹膜炎(播種)の発生病理．外科　35：385—390，1973
12) 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
13) 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
14) 村上栄一郎，永友知英，近藤慶一：胃癌における漿膜侵襲の組織学的判定基準に関する研究．癌の臨　15：866—879，1969
15) Koga S, Kaibara N, Tamura H et al: Cause of late postoperative death in patients with early gastric cancer with special reference to recurrence and the incidence of metachrounous primary cancer in other organs. Surgery 96：511—556，1984
16) Maehara Y, Tomisaki S, Sakaguchi Y et al: Lymphatic advancement to peritoneal dissemination and liver metastasis in gastric cancer patients. Anticancer Res 14：2755—2758，1994
17) 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
18) 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—とくに膵体尾部脾合併切除を中心に—．外科治療　48：1—8，1983
19) 徳田　一，高橋　滋，竹中　温ほか：胃癌超拡大郭清における適応とその限界．日外会誌　89：1528—1530，1988

Influences of the Metastatic Lymph Node for Gastric Cancer Patients with Pritoneal Metastasis —Study on Intraperitoneal Lavage Cytology—

Kyoushi Tsuji, Katsuyuki Kunieda, Takashi Suhara, Motohisa Katoh,
Yasuyuki Sugiyama, Takao Umemoto, Daizuo Fukada, Kiichi Miya,
Shigitoyo Saji and Kuniyasu Shimokawa*
Second Department of Surgery, Department of Laboratory Medicine*,
Gifu University School of Medicine

We studied the influence of lymph node metastasis of peritoneal metastasis of gastric cancer in 218 gastrectomized patients who underwent intraperitoneal lavage cytology at laparotomy. 1) The rate of positive cytology increased according to the extent of lymph node metastasis by dividing the patients into two groups, one without serosal invasion (t1, t2) and the other with serosal invasion (t3, t4), the relationship between lymph node metastasis and the rate of positive lavage cytology was determined. The positive cytology rate was significantly increased according to the extent of lymph node metastasis in the group with serosal invasion. However, all patients except one with metastasis of paraaortic lymph nodes showed a low positive rate in the group without serosal invasion. 2) The correlation between the number of metastatic lymph nodes, the area of serosal invasion and the incidence of peritoneal metastases including micro metastasis was examined in 74 patients including those with serosal invasion (t3, t4) and those with positive cytology without serosal invasion. The incidence of positive cytology in the group with 8 or more metastatic lymph nodes was significantly higher than in the group with 7 or fewer of metastatic lymph nodes. Also, the incidence of positive cytology of the group with a 20 cm^2 or larger area of serosal invasion was significantly higher than the group with an area less than 20 cm^2. In the group with a less than 20 cm^2 area, the incidence of peritoneal metastasis of the group with 8 or more of matastatic lymph nodes, was significantly higher than that of the group with 7 or fewer of matastatic lymph nodes. From the above results, we suspect that lymph node metastasis has some influence on peritoneal metastasis of gastric cancer.

Reprint requests: Kyoushi Tsuji Second Department of Surgery, Gifu University School of Medicine
40 Tsukasa-machi, Gifu-city, 500 JAPAN