

胃癌手術時における腹腔内洗浄細胞診の意義に関する検討 —Cox の比例ハザードモデルを用いた予後規定因子としての検討—

国家公務員等共済組合連合会舞鶴共済病院外科

坂東 悦郎 竹下八洲男 吉本 勝博
湊屋 剛 吉光 裕 磯部 芳彰

胃癌手術の開腹直後に腹腔内洗浄細胞診を施行した557例を対象とし、洗浄細胞診と臨床病理学的因子との関係および腹腔内洗浄細胞診の予後規定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76例(13.6%)であった。深達度 m, sm, mp では、細胞診陽性例は無く、深達度 ss, se, si の細胞診陽性率はそれぞれ、11.8%, 29.8%, 45.0%であった。また細胞診陽性 P₀症例の予後は、P₁症例より有意に予後不良であった(p=0.017)。また進行癌症例(n=288)において、Cox の比例ハザードモデルを用いた多変量解析の結果、腹腔内洗浄細胞診は、リンパ節転移および深達度(p<0.001)とともに独立した予後規定因子であった(p=0.012)。また死亡例の再発形式を検討すると細胞診陽性例の腹膜再発率は有意に高率であった(p<0.001)。以上より腹腔内洗浄細胞診は、胃癌の腹膜再発の予知因子として、また予後規定因子として重要な指標であることが示された。

Key words: gastric cancer, peritoneal lavage cytology, peritoneal recurrence, prognostic factor of gastric cancer

はじめに

胃癌の腹膜播種は術後再発形式の中で最も多く¹⁾、その予後は極めて不良であり²⁾、治療は難渋を極めてしているのが現状である。術中肉眼的に腹膜播種が認められなくても腹膜再発をおこす症例はしばしばみられ、胃癌の治療成績を向上させるためには腹膜再発の治療法を開発するとともに、再発を予知し、防止する対策を講じることが重要な課題である。胃癌の潜在的腹膜播種を把握するための手段である術中腹腔内洗浄細胞診の結果と臨床病理学的因子との関係、さらに予後規定因子としての意義をCox 比例ハザードモデルによる多変量解析を用いて検討した。

対象と方法

1. 対象

1985年4月から1996年7月までに当科で開腹術を行った胃癌症例604例中、術中腹腔内洗浄細胞診を施行した557例を対象とした。切除例は531例(95.4%)、非切除例は26例(4.6%)であり、肉眼的に腹膜播種を認めた症例は111例(19.9%)であった。切除例531例を

根治度別にみると、根治度Aが319例(60.0%)、根治度Bが81例(15.3%)、根治度Cが131例(24.7%)であった。

2. 方法

開腹直後に胃小彎側を生理食塩水約200mlで洗浄し、その洗浄液約100mlを回収後遠沈塗抹し、Giemsa, Alcian-blue, Papanicolaou, PAS, の各染色を施して検鏡し、Class IV, V を細胞診陽性とした。胃癌の臨床病理学的事項は胃癌取扱い規約第12版に従い記載した³⁾。集計結果の統計学的検討は、X²検定を用い、5%未満を有意差ありと判定した。生存率はKaplan-Meier法にて算出し、logrank法で生存率の差を検定した。また予後規定因子としての検討をCox の比例ハザードモデルを用いた多変量解析にて検定した。

結果

細胞診陽性例は、対象557例中76例(13.6%)であり、このうち肉眼的漿膜浸潤陽性例の細胞診陽性率は26.1%(76/291)であった。

腹膜播種と洗浄細胞診との関係をみると、細胞診陽性率は腹膜播種陽性群では43.2%(48/111)であり、陰性群の陽性率6.3%(28/446)に対して有意に陽性率が高かった(p<0.001)。腹膜播種の程度別には、P₁が

<1997年12月3日受理>別刷請求先: 坂東 悦郎
〒920-0934 金沢市宝町13-1 金沢大学医学部第2
外科

27.8% (15/54), P₂が50.0% (11/22), P₃が62.9% (22/35) であった (Table 1).

また臨床病期別にみると, Stage Ia ; 0% (0/225), Stage Ib ; 1.9% (1/52), Stage II ; 3.1% (2/64), Stage IIIa ; 11.9% (5/42), Stage IIIb ; 10.5% (2/19), Stage IVa ; 28.6% (12/42), Stage IVb ; 47.3% (52/110) であった (Table 2).

切除例において, 病理組織学的深達度と細胞診の関係を見ると, 深達度 m, sm, mp においては細胞診陽性例は無く (0/287), 深達度 ss 以上において細胞診陽性率はそれぞれ, ss ; 11.8% (13/110), se ; 29.8% (34/114), si ; 45.0% (9/20) であった (Table 3).

進行癌症例において病理組織学的には未分化型 (por, sig, muc) 169例中41例 (24.3%) が細胞診陽性であり, 分化型 (pap, tub1, tub2) 119例中15例 (12.6%) の細胞診陽性に対して陽性率が有意に高かった (p = 0.024) (Table 4). また他の病理組織学的因子と洗浄細胞診との関係を比較すると, 進行癌症例において腹腔内洗浄細胞診は, 腫瘍径(6cmを境界), リンパ節転移, 浸潤増殖様式, リンパ管侵襲と有意な相関を示した (p < 0.001, p < 0.001, p = 0.007, p = 0.004) (Table 5).

Table 1 Correlation between peritoneal dissemination and peritoneal lavage cytology in gastric cancer

Grade of peritoneal dissemination	No. of cases	Cytology		P value
		Negative	Positive	
Negative	446	418 (93.7%)	28 (6.3%)] < 0.001
Positive	111	63 (56.8%)	48 (43.2%)	
P ₁	54	39 (72.2%)	15 (27.8%)	
P ₂	22	11 (50.0%)	11 (50.0%)	
P ₃	35	13 (37.1%)	22 (62.9%)	

Table 2 Correlation between peritoneal lavage cytology and clinical stage

Clinical stage	No. of cases	Cytology	
		Negative	Positive
Ia	225	225 (100%)	0 (0%)
Ib	52	51 (98.1%)	1 (1.9%)
II	64	62 (96.9%)	2 (3.1%)
IIIa	42	37 (88.1%)	5 (11.9%)
IIIb	19	17 (89.5%)	2 (10.5%)
IVa	42	30 (71.4%)	12 (28.6%)
IVb	110	58 (52.7%)	52 (47.3%)

Table 3 Correlation between peritoneal lavage cytology and depth of invasion

Depth of invasion	Cytology	
	Negative	Positive
m	147 (100%)	0 (0%)
sm	96 (100%)	0 (0%)
mp	44 (100%)	0 (0%)
ss	97 (88.2%)	13 (11.8%)
se	80 (70.2%)	34 (29.8%)
si	11 (55.0%)	9 (45.0%)

Table 4 Correlation between histopathological findings and peritoneal lavage cytology in patients with advanced gastric cancer underwent gastrectomy

Histologic type	No. of cases	Cytology		P value
		Negative	Positive	
Differentiated	119	104 (87.4%)	15 (12.6%)] 0.041
pap	25	22 (88.0%)	3 (12.0%)	
tub1	22	18 (81.8%)	4 (18.2%)	
tub2	72	64 (88.9%)	8 (11.1%)	
Undifferentiated	169	128 (75.7%)	41 (24.3%)	
por	152	114 (75.0%)	38 (25.0%)	
sig	9	7 (77.8%)	2 (22.2%)	
muc	8	7 (87.5%)	1 (12.5%)	

Table 5 Correlation between clinicopathologic parameters and peritoneal lavage cytology in patients with advanced gastric cancer underwent gastrectomy

Clinicopathologic parameters	No. of cases	Cytology		P value
		Negative	Positive	
Tumor size				< 0.001
≤ 6cm	108	99 (91.7%)	9 (8.3%)	
> 6cm	180	133 (73.9%)	47 (26.1%)	
Lymph node status				< 0.001
Negative	51	50 (98.1%)	1 (1.9%)	
Positive	237	182 (76.8%)	55 (23.2%)	
INF				0.007
α	34	31 (91.2%)	3 (8.8%)	
β	127	109 (85.8%)	18 (14.2%)	
γ	127	92 (72.4%)	35 (27.6%)	
Lymphatic invasion				0.004
Negative	74	68 (91.9%)	6 (8.1%)	
Positive	214	164 (76.6%)	50 (23.4%)	
Venous invasion				0.396
Negative	112	93 (83.0%)	19 (17.0%)	
Positive	174	139 (78.7%)	37 (21.3%)	

H₀P₀でかつ深達度 ss の細胞診陽性例 (n=7) の2年生存率は14%であり、陰性例 (n=74) の2年生存率74%に対して有意に予後不良であった (p<0.001) (Fig. 1)。同様に H₀P₀でかつ深達度 se においても細胞診陽性例 (n=12) の2年生存率は0%であり、陰性例 (n=42) の2年生存率40%に対して有意に予後不良であった (p<0.001) (Fig. 2)。

深達度 ss 以上の切除例において、腹膜播種陰性・細胞診陽性症例の2年生存率は5%であり、P₁症例の2年生存率18%に対して有意に予後不良であり、P_{2,3}症例とはほぼ同様の生存曲線を示した (Fig. 3)。

また進行癌288例において、単変量解析にて有意な予後規定因子とされた8つの臨床病理学的因子を共変量として、Coxの比例ハザードモデルを用いて多変量解析を施行した結果、腹腔内洗浄細胞診はリンパ節転移、深達度 (p<0.001, p<0.001) とともに独立した予後

Fig. 1 Cumulative survival curves of the patients with gastric cancer (H₀P₀) in which tumor invasion was subserosa (ss) according to peritoneal lavage cytology (Kaplan-Meier's Method)

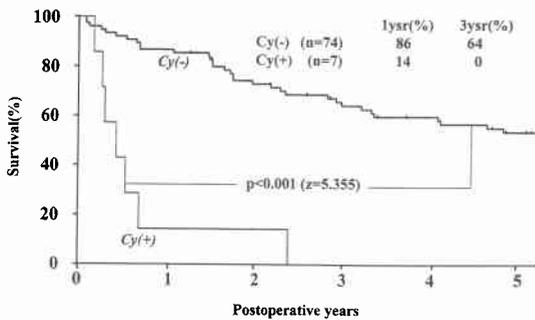


Fig. 2 Cumulative survival curves of the patients with gastric cancer (H₀P₀) in which tumor invasion was serosa-exposed (se) according to peritoneal lavage cytology (Kaplan-Meier's Method)

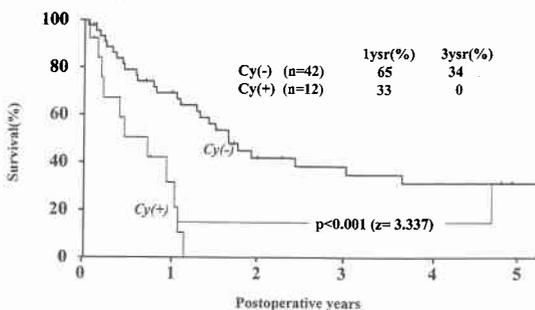
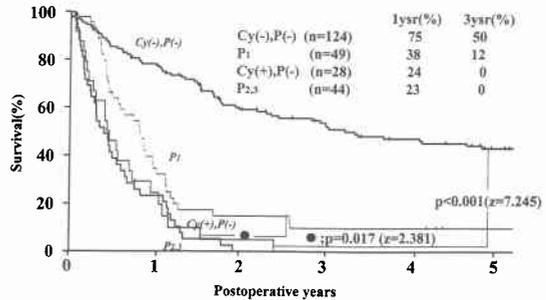


Fig. 3 Cumulative survival curves of the patients with gastric cancer in which tumor invasion was subserosa (ss), serosa-exposed (se), or serosa-infiltrating (si) subdivided into four groups according to both peritoneal lavage cytology and the grade of peritoneal dissemination (Kaplan-Meier's Method)



規定因子であった (p=0.012) (Table 6)。

さらに H₀P₀でかつ深達度 ss もしくは se 症例の死亡例の再発形式を検討すると、細胞診陽性例では腹膜再発が19例中12例 (63.1%) を占めていたのに対し陰性例の腹膜再発は60例中13例 (21.7%) と有意に低率であった (p<0.001) (Table 7)。

考 察

腹膜播種性転移は、胃癌の再発形式の中で最も高く、胃癌の治療成績を向上させるためには、これをいかに予防し治療するかが重要な鍵といえよう。腹膜播種は、癌が漿膜へ露出し癌細胞が腹腔内へ露出することから始まる。腹腔内に遊離した癌細胞がいかんして腹膜に着床し、播種巣を形成、増殖するかについてはいまだ明らかでないが、胃癌においても腹膜播種の初期段階には癌性腹水に比べ増殖活性は低いものの、ある程度の活性をもった遊離細胞が腹腔内に存在すると報告されている⁴⁾⁵⁾。

本研究では、腹腔内遊離癌細胞の検出率は全症例の13.6%、肉眼的漿膜浸潤陽性例では26.1%であった。諸家の報告では、洗浄細胞診の陽性率は11%~36%^{6)~9)}とばらつきがみられ、陽性率を左右する因子としては、検体を採取する部位²⁾、あるいは術中における採取時期¹⁰⁾などが報告されている。また腹膜播種が存在するにもかかわらず、腹腔内洗浄細胞診陰性が56.8%みられた。この理由としては回収した洗浄液中での癌細胞の量に影響されるものと考えられ、腹膜播種の程度が進むにつれて、陽性率が高くなるのは当然の帰結であろう。その他の理由としては、洗浄液中で

Table 6 Clinicopathologic factors and peritoneal lavage cytology as prognostic parameters in 288 advanced gastric cancer patients

Clinicopathologic factors	Code	Univariate		Multivariate	
		Z value	P value	Z value	P value
Tumor size					
≤6cm	1	5.608	<0.001	0.791	0.374
>6cm	2				
Lymph node metastasis					
Negative	1	3.921	<0.001	4.082	<0.001
Positive	2				
Histologic type					
Differentiated	1	1.969	0.048	0.561	0.454
Undifferentiated	2				
Depth of invasion					
t2(mp, ss)	1				
t3(se)	2	7.824	<0.001	5.945	<0.001
t4(si)	3				
INF					
α	1				
β	2	2.278	0.021	1.777	0.076
γ	3				
Venous Invasion					
Negative	1	5.696	<0.001	0.219	0.826
Positive	2				
Lymphatic Invasion					
Negative	1	4.506	<0.001	0.524	0.448
Positive	2				
Peritoneal lavage cytology					
Negative	1	8.317	<0.001	2.989	0.012
Positive	2				

Table 7 Recurrent sites according to peritoneal lavage cytology in 79 modal patients in which tumor invasion was subserosa (ss) or serosa-exposed (se) and liver metastasis and peritoneal dissemination had not been observed in operation

	No. of cases	Recurrent sites			
		Liver	Peritoneum	Lymph node	Bone
Positive cytology	19	3(15.8%)	12(63.1%)	4(21.1%)	0(0%)
Negative cytology	60	15(25.0%)	13(21.7%)	30(50.0%)	2(3.3%)

● : p<0.001

の癌細胞の変性, リンパ管を介する腹膜転移¹¹⁾などの別経路の転移の存在などが挙げられる。

深達度 mp までの症例では, 洗浄細胞診陽性例は皆無であり, この結果は諸家の結果と一致した⁸⁾⁹⁾。また臨床病理学的病期が進行するほど, 細胞診陽性率は高率であった。組織型との関連性については, 関係があまり無いとする報告¹²⁾¹³⁾もあるが, 雷ら²⁾は分化度の低い癌に細胞診陽性例がやや多い傾向がみられたとして

おり, また三輪ら¹⁴⁾は ps (+) 症例で未分化型胃癌に細胞診陽性率が高い報告している。今回の結果は進行癌症例において未分化型の細胞診陽性率は24.3%であり, 分化型に比べて有意に高率であった。

国枝ら¹²⁾は, 腹膜播種陰性・腹腔内洗浄細胞診陽性の予後は腹膜播種陽性の予後と近似していると報告している。本研究での結果は腹膜播種陰性・細胞診陽性症例の予後は P_{2,3}症例の予後とほぼ同等であり P₁症例

よりもむしろ予後不良であった。これは細胞診陽性症例の場合、腹腔内全体に浮遊した癌細胞が存在し、広範囲に腹膜に着床していると考えられることから限局性の腹膜播種症例よりも予後不良となったものと考えられる。

同じ病期でも細胞診陽性例は、陰性例に対して予後が悪いことが報告されている¹⁵⁾。本研究では、深達度をそろえ、非治癒因子（肝転移、腹膜播種）を除いた場合で検討したが細胞診陽性例の予後は不良であった。

また、細胞診陽性例の腹膜再発率66%~100%と報告されており²⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾、本研究では細胞診陽性例の腹膜再発率は63%であった。

また、藤野ら⁹⁾は H₂O₂ の根治手術症例において Cox の比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行い、リンパ節転移の程度とともに腹腔内洗浄細胞診が独立した予後規定因子であることを報告している。本研究では進行癌症例を対象とし、単変量解析にて有意に生存率と相関が認められた8つの因子のみを共変量としてのCoxの比例ハザードモデルを用いて解析したが、腹腔内洗浄細胞診はリンパ節転移および深達度とともに独立した予後規定因子であった。

以上、腹腔内洗浄細胞診の意義に関しては、さらに検討を要するが、少なくとも本研究での方法は腹膜再発および予後の予知因子であることが明らかとなった。1993年改訂の胃癌取り扱い規約第12版においては、新たに腹腔内洗浄細胞診の記載が盛り込まれている。本研究では細胞診陽性例の予後は P_{2,3} 症例、すなわち Stage IVb 症例とほぼ一致した。細胞診はすべての施設で施行されていないという問題はあるものの、細胞診陽性の場合には病期を進行させて記載するか、もしくは根治度 C 症例として扱うことを提唱したい。今後、腹膜播種の成立機序を明らかにし、さらに細胞診の精度を高めるとともに多くの施設からの症例を集積し、細胞診の病期分類への意義が確立されることを期待したい。

稿を終えるにあたり、本論文の御校閲を頂きました金沢大学第2外科米村 豊講師ならびに藤村 隆博士に深謝する。

本論文の要旨は第235回北陸外科学会（福井）および第160回近畿外科学会（大阪）にて発表した。

文 献

- 1) 北村正次, 栗根康行, 荒井邦佳ほか: 再発胃癌に対する病理組織学的検討並びに集学的治療の効果. 日消外会誌 21: 1030-1036, 1988

- 2) 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
- 3) 胃癌研究会編: 胃癌取り扱い規約. 第12版. 金原出版, 東京, 1993
- 4) Iitsuka Y, Kaneshima S, Tanida O et al: Intraperitoneal free cancer cells and their viability in gastric cancer. Cancer 44: 1476, 1979
- 5) 米村 豊: 大網転移のメカニズム. 米村 豊編. 腹膜播種. へるす出版, 東京, 1996, p7-16
- 6) 田中 晃, 奥野清隆, 中嶋一三ほか: 胃癌手術時における腹腔洗浄細胞診の意義. 日消外会誌 24: 2900-2905, 1991
- 7) 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. 日臨外会誌 51: 461-465, 1990
- 8) 北村正次, 荒井邦佳, 岩崎善毅ほか: 胃癌の術中腹腔内洗浄細胞診の実態とその臨床的意義. 癌の臨 40: 302-306, 1994
- 9) 藤野啓一, 一倉 隆, 長谷川和生ほか: 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—. 日消外会誌 29: 1741-1745, 1996
- 10) Leather AJM, Kocjan G, Savage F: Detection of free malignant cells in peritoneal cavity before and after resection of colorectal cancer. Dis Colon Rectum 37: 814-819, 1994
- 11) Sampson JA: Implantation peritoneal carcinomatosis of ovarian origin. Am J Pathol 7: 423-443, 1931
- 12) 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—特に漿膜面浸潤面積および漿膜面肉眼分類との関係—. 日臨外医会誌 54: 1167-1172, 1993
- 13) 平岡 博, 森田耕一郎, 中原泰生ほか: 胃癌手術時の腹腔内洗浄液の細胞所見と予後. 日消外会誌 17: 713-718, 1984
- 14) 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細胞の意義. 日癌治療会誌 15: 1131-1136, 1980
- 15) Nakajima T, Harashima S, Hirata M et al: Prognostic and therapeutic values of peritoneal cytology in gastric cancer. Acta Cytol 22: 225, 1978
- 16) 柴田 浩, 吉住 豊, 島 伸吾ほか: 胃癌手術時のダグラス窩洗浄細胞診の検討. 埼玉医会誌 25: 332-334, 1990
- 17) 下間正隆, 白数積雄, 佐久間陽ほか: 腹膜播種転移の予知とその対策—大網乳斑に潜む微小転移と術後腹膜再発の予防. 日消外会誌 27: 983-986, 1994

**Evaluation of Peritoneal Lavage Cytology in Gastric Cancer Operation
—A Study on the Prognostic Significance Analyzed by
Cox Proportional Hazard Model—**

Etsuro Bando, Yasuo Takeshita, Katsuhiko Yoshimoro, Go Minatoya,
Yutaka Yoshimitsu and Yoshiaki Isobe
Department of Surgery, Maizuru Kyousai Hospital

Cytological examination of lavaged peritoneal fluid taken from 557 gastric cancer patients was performed to determine the relationship between positive cytology, several clinicopathologic parameters, and prognosis. The incidence of positive cytology was 13.6%, and no positive cytological findings were revealed in the groups in which tumor invasion was confined to the mucosa, submucosa, or the muscularis propria. The rates of positive cytology in patients in which depth of invasion was subserosa, serosa-exposed, and serosa-infiltrating were 11.8%, 29.8%, and 45.0%, respectively. The prognosis of the patients, having no peritoneal metastasis, but with positive cytology, was significantly poorer than that of the patients with grade P₁ dissemination ($p=0.017$). Prognostic factors were determined in 288 patients with advanced gastric cancer by multivariate analysis using Cox's proportional hazard model. The tumor invasion was the strongest prognostic variable ($p<0.001$), and the peritoneal cytological examination ($p=0.012$). Peritoneal lavage cytology was judged to be an independent prognostic factor. The patients with positive lavage cytology had a significantly higher rate of recurrence in the peritoneum ($p<0.001$). These results indicate that peritoneal lavage cytology may be a positive method in determining the potential of the recurrence in the peritoneum, or the prognosis of patients with gastric cancer.

Reprint requests: Etsuro Bando Second Department of Surgery, School of Medicine, Kanazawa University
13-1 Takara-machi, Kanazawa, Ishikawa 920-0934 JAPAN
