胃癌手術における腹腔洗浄細胞診の意義

近畿大学第1外科

田中 晃 奥野 清隆 中嶋 一三 渡辺 勉
藤井 良憲 白山 泰明 安富 正幸

胃癌手術の開腹直後に腹腔洗浄細胞診を施行した682例を対象とし、胃癌原発巣の病理組織所見と細胞診との関係について検討し、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考察した。682例の11.1%、切除例の7.2%、治癒切除例の2.7%に遊離癌細胞が陽性であった。細胞診陽性率はS₂ ; 14.8%, S₃ ; 28.8%, 壁深達度ではm・smに陽性例はなく、漿膜面因子 (ps) 陰性 ; 0.9%, 陽性 ; 15.2%であり、漿膜面浸潤と関係が深かった。肉眼型、組織型、浸潤増殖様式と細胞診の関係では、3型・4型、未分化型、浸潤性増殖 (INF γ) に高率であり、さらにstage IVは22.5%と高率であった。肉眼的に治癒切除でも細胞診が陽性であれば、10年生存例を除き3年以内に腹膜再発で死亡し2年累積生存率は24.2%であり、肉眼的腹膜播種陽性例の2年生存率8.5%と有意差なく予後は不良であった。術中洗浄細胞診は正確な病期診断に有用であり、とくにS₂, S₃およびps (+) 例では有意義である。

Key words : peritoneal lavage cytology, intraperitoneal free cancer cell, prognosis of gastric cancer

はじめに

胃癌の術後再発形式では腹膜播種が最も多く¹⁾、腹膜再発に対する有効な治療法はほとんどないため、胃癌の治療成績向上の重要な鍵を握っているといえることができる。

腹膜播種の成立機序として、胃漿膜面やリンパ節転移巣あるいは肝転移巣から癌細胞が腹腔内へ遊離し、遠隔腹膜面に着床・増殖する過程が考えられている²⁾³⁾。この遊離癌細胞の早期発見のために私達の教室では開腹時に腹腔洗浄細胞診を行ってきた。今回われわれは、腹腔内遊離癌細胞と胃癌原発巣の病理組織所見との関係および腹腔内遊離癌細胞陽性例の予後について検討し、腹腔洗浄細胞診 (以下細胞診) の意義について考察を加えた。

対象と方法

1980年1月から1990年12月までに胃癌の開腹時に細胞診を施行した698例中、Pap IIIと判定された16例を除く682例を対象とした。切除は639例、治癒切除は487例であり、非切除は43例であった。開腹直後に微温生理食塩水100mlを病巣付近に散布し軽く洗浄した後、左横隔膜下より吸引回収した。抗凝固剤 (ヘパリンナトリ

ウムまたはアングロット2滴)を加え、Papanicolau染色を行った。Papanicolau分類 (Pap I~V) の判定を行いpap I・IIを陰性、pap IV・Vを陽性とした。

臨床および病理組織所見の記載は胃癌取り扱い規約⁴⁾に従い、生存率はKaplan-Meier法で算出し、生存率の有意差はCox-Mantel法により検定した。また統計学的処理は χ^2 検定による。

成 績

1. 細胞診陽性率

対象682例の細胞診陽性率は11.1%で、切除例に限定すると7.2%、非切除例では69.8%であった。さらに切除例のうち治癒切除は2.7%、非治癒切除は21.7%であった。治癒切除例のうち予後の漿膜面因子 (ps) 陰性では0.6%、陽性では6.4%であった (Table 1)。

2. 癌の進行度と細胞診

切除された639例を対象とすると、細胞診陽性率はstage I ; 0.4%, II ; 1.1%, III ; 4.8%, IV ; 22.5%であり、stage IVの陽性率はIからIIIと比べて有意に高率であった (Table 2)。

3. 治癒切除例の再発形式

細胞診施行例のうち治癒切除である487例を対象とし、予後の漿膜面因子 (ps) と組織型による再発形式について検討した。ps (-) では未分化型に比べ分化型に再発例が多く、ps (+) では再発は組織型には関

<1991年9月4日受理>別刷請求先: 田中 晃
〒589 大阪狭山市大野東377-2 近畿大学医学部第1外科

Table 1 Positive rate of peritoneal lavage cytology at operation of gastric cancer

Total cases	76/682 (11.1 %)
Resected cases	46/639 (7.2 %)
Curative resection	2/314 (0.6 %)
ps(-)	11/173 (6.4 %)
Non-curative resection	33/152 (21.7 %)
Non-resected cases	30/43 (69.8 %)

* ps: Prognostic factor of serosal invasion

Table 2 Histological staging of the cancer and positive rate of peritoneal lavage cytology

Histological staging	No. of cases	No. of positive cases	Positive rate (%)
I	251	1	0.4
II	93	1	1.1
III	126	6	4.8
IV	169	38	22.5

* p<0.01

Table 3 Pattern of recurrence in cases after curative resection

	* ps(-) (n=314)		ps (+) (n=173)	
	well-dif. type (n=176)	Poorly-dif. type (n=138)	Well-dif. type (n=83)	Poorly-dif. type (n=90)
No. of recurrent cases	14 (8.0)	5 (3.6)	34 (41.0)	37 (41.1)
Peritoneal dissemination	7 (41.2)	2 (40.0)	26 (60.5)	33 (75.0)
Liver metastasis	4 (23.5)	1 (20.0)	5 (11.6)	2 (4.5)
Lymph node metastasis	4 (23.5)	2 (40.0)	6 (14.0)	5 (11.4)
Local recurrence	1 (5.9)		2 (4.7)	3 (6.8)
Distant metastasis	1 (5.9)		4 (9.3)	1 (2.3)
Total	17 (100.0)	5 (100.0)	43 (100.0)	44 (100.0)

* ps: Prognostic factor of serosal invasion

係なく ps (-) と比べ再発率は高かった。再発形式は ps (-) は腹膜播種・肝転移・リンパ節転移が同率であったが, ps (+) では腹膜播種が分化型の60.5%, 未分化型の75.0%を占めた (Table 3)。

4. 肉眼的漿膜面浸潤と細胞診

S₀とS₁の細胞診陽性率は0.8%, 0.0%であり明らかに漿膜面に出ているS₂, 他臓器に浸潤しているS₃ではそれぞれ14.8%, 28.8%でS₀・S₁と比べ有意に高率であった (Table 4)。

5. 壁深達度と細胞診

切除された639例を対象とすると, m・sm; 0.0%, pm; 2.2%, ssα・β; 1.9%, ssγ; 11.1%, se; 16.7%, si・sei; 25.8%の陽性率であり, 予後的漿膜面因子(ps)ではps(-); 0.9%, ps(+); 15.2%であり, 漿膜面因子の有無により陽性率に有意差を認めた (Table 5)。

6. 肉眼型と細胞診

細胞診陽性率は早期癌である0型; 0.5%で1型; 5.3%, 2型; 4.2%, 3型; 17.7%, 4型; 39.2%, 5型; 4.0%であり, 浸潤型である3型と4型は他の肉眼型と比べ有意に高率であった (Table 6)。

Table 4 Macroscopic serosal invasion of the cancer and positive rate of peritoneal lavage cytology

Serosal invasion	No. of cases	No. of positive cases	Positive rate (%)
S ₀	265	2	0.8
S ₁	60	0	0.0
S ₂	203	30	14.8
S ₃	154	44	28.8

* p<0.01

Table 5 The depth of wall invasion of the cancer and positive rate of peritoneal lavage cytology

Depth wall invasion	No. of cases	No. of positive cases	Positive rate (%)
m・sm	205	0	0.0
pm	89	2	2.2
ssα・β	52	1	1.9
ssγ	126	14	11.1
se	126	21	16.7
si・sei	31	8	25.8

* p<0.01

7. 組織型と細胞診

細胞診陽性率は, 乳頭腺癌(pap)には陽性例はなく, 高分化管状腺癌 (tub₁); 3.0%, 中分化管状腺癌 (tub₂); 5.2%, 印環細胞癌(sig); 7.7%, 低分化腺癌

Table 6 Macroscopic type of the cancer and positive rate of peritoneal lavage cytology

Macroscopic type	No. of cases	No. of positive cases	Positive rate (%)
0	206	1	0.5
1	19	1	5.3
2	118	5	4.2
3	215	38	17.7
4	74	29	39.2
5	50	2	4.0

* $p < 0.01$ **Table 7** Histological type of the cancer and positive rate of peritoneal lavage cytology

Histological type	No. of cases	No. of positive cases	Positive rate (%)
pap	18	0	0.0
tub ₁	134	4	3.0
tub ₂	155	8	5.2
sig	39	3	7.7
por	238	24	10.1
ud	23	4	17.4
muc	32	3	9.4

* $p < 0.01$ **Table 8** Lymph node involvement and positive rate of peritoneal lavage cytology

Lymph node metastasis	No. of cases	No. of positive cases	Positive rate (%)
n(-)	307	3	1.0
n ₁	121	11	9.1
n ₂	112	16	14.3
n ₃	65	20	30.8
n ₄	77	26	33.8

* $p < 0.01$

(por); 10.1%, 未分化腺癌 (ud); 17.4%, 膠様腺癌 (muc); 9.4%であり, 未分化型は分化型と比べ有意に高率であった (Table 7).

8. リンパ節転移と細胞診

非切除例43例は触診によるNを用い, 682例を対象として検討した。細胞診陽性率はn(-); 1.0%, n₁(+); 9.1%, n₂(+); 14.3%, n₃(+); 30.8%, n₄(+); 33.8%と, リンパ節転移が高度になるに従い高率となった。またリンパ節転移陽性例は陰性例と比べ有意に高率であった (Table 8)。

9. 浸潤増殖様式と細胞診

切除例639例を対象とすると, 癌の浸潤様式ごとの細胞診陽性率はINF α ; 1.9%, β ; 4.7%, γ ; 10.5%であり, 癌巢が浸潤性の増殖を示すINF γ は, 膨張性増殖を示すINF α とその中間型であるINF β と比べ有意に高率であった (Table 9)。

Table 9 Infiltrating pattern of cancer cell and positive rate of peritoneal lavage cytology

Infiltrating pattern	No. of cases	No. of positive cases	Positive rate (%)
α	103	2	1.8
β	213	10	4.7
γ	323	34	10.5

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ **Table 10** Macroscopic peritoneal dissemination and peritoneal lavage cytology

Peritoneal dissemination	No. of cases	No. of positive cases	Positive rate (%)
P ₀	570	26	4.6
P ₁	29	6	20.7
P ₂	42	15	35.7
P ₃	41	29	70.7

* $p < 0.01$

10. 肉眼的腹膜播種転移と細胞診

P因子が高度になるに従い細胞診陽性率は高くなり, P₁以上の陽性率は44.6%であり, P₀と比べ有意に高率であり, 腹膜播種転移の高度例P₃では70.7%と高率であった。逆に細胞診陽性で腹膜播種転移陽性例は65.8%であった。しかし腹膜播種転移のないP₀でも26例(4.6%)が細胞診陽性であった (Table 10)。

11. 肉眼的治療切除例における細胞診陽性例

肉眼的には腹膜播種転移を認めないが, 細胞診により組織学的に陽性であった26例のうち, 治療切除例13例について検討した。非治療因子はリンパ節転移8例, 肝転移3例, 他臓器浸潤2例であった。

治療切除例13例のstageはI; 1例, II; 1例, III; 6例, IV; 5例。壁深達度はpm; 1例, ss β ; 1例, ss γ ; 3例, se; 4例, si-sei; 4例。リンパ節転移はn(-); 1例, n₁(+); 6例, n₂(+); 5例, n₃(+); 1例。組織型は分化型; 6例, 未分化型; 6例, 膠様腺癌; 1例。浸潤増殖様式 (INF) は β ; 3例, γ ; 10例。肉眼型は3型, 4型が多く, 腫瘍最大長径が5cm以上の大きな症例が多かった。以上より, 腹腔内への癌細胞の遊離は治療切除の場合には組織型とは関係なく, 浸潤増殖様式が浸潤性であり腫瘍径が大きいほど高率となる傾向を認めた。また予後は, 他病死した2例と10年生存中の1例を除く全例が腹膜再発により3年以内に死亡しており, 最短は144日で平均生存期間は715.3日であった (Table 11)。

12. 細胞診と予後

Table 11 Positive cases of peritoneal lavage cytology in cases after curative resection

Case	Stage	Depth of wall invasion	Size	Location	INF	ly	v	n	Histological type	Curability	Survival time (day)
1.	I	pm	2.5×1.5	M	γ	1	0	0	ud	A.*	335
2.	II	ss β	4.5×2.8	AM	γ	3	0	1	tub ₂	R.**	3238 Alive
3.	III	ss γ	6.5×3.5	MAC	γ	2	2	2	por	R.	305
4.	III	ss γ	7.5×4.5	C	γ	2	0	2	por	A.	582
5.	III	ss γ	15.0×11.0	AMC	γ	1	0	2	sig	A.	665
6.	III	se	5.0×2.0	A	β	1	0	1	tub ₂	R.	903
7.	III	se	5.8×4.5	AM	β	2	1	1	tub ₂	A.	810 Lung ca.
8.	III	se	7.6×5.4	CE	γ	3	3	1	tub ₂	A.	95 Pneumonia
9.	IV	se	7.8×4.8	A	γ	3	1	3	tub ₁	R.	522
10.	IV	si	6.4×3.6	A	γ	0	0	2	por	R.	144
11.	IV	si	17.5×8.0	AMC	γ	0	0	2	ud	R.	240
12.	IV	sei	7.8×6.6	AM	β	1	0	1	tub ₁	A.	555
13.	IV	sei	10.6×7.9	AM	γ	3	0	1	muc	A.	379

* Absolute curative resection

** Relative curative resection

Fig. 1 Prognosis due to peritoneal dissemination and peritoneal lavage cytology

腹膜播種と細胞診による予後は、**Fig. 1**の closed circle は false positive である26例を示し、2年累積生存率は24.2%で、open circle で示した P 症例は8.5%であり、両者間に有意差なく予後は不良であった。

予後的漿膜面因子 (ps) と細胞診による2年累積生存率は、ps (-), 細胞診 (-) は86.2%, ps (-), 細胞診 (+) は3例であり Fig から省略したが、1例は10年生存しているが2例は1年以内に腹膜再発で死亡した。ps (+), 細胞診 (-) は45.0%, ps (+), 細胞診 (+) は9.2%であり、漿膜面因子と細胞診とも陽性である症例は、有意に予後不良であり、腹膜播種例の8.5%とほぼ同率であった (**Fig. 2**)。

Fig. 2 Prognosis due to the prognostic factor of serosal invasion and peritoneal lavage cytology

考 察

胃癌手術後の再発形成として、最も多いのは腹膜播種であり¹⁾、早期胃癌の治療成績は向上しているにもかかわらず、進行胃癌の予後がいまだに不良である最大の因子が腹膜再発である。開腹時の腹腔洗浄細胞診陽性率はわれわれの結果は全症例で11.1%で進行癌では15.9%であり、治癒切除例では2.7%であった治癒切除例の諸家らの報告と比べると、峰ら⁵⁾の28%、中島ら⁶⁾の15.4%、黒須ら⁷⁾の13%、大森ら⁸⁾の13.3%に比べ低率であったが、飯塚ら⁹⁾の8.5%、弘野ら¹⁰⁾の5%、三輪ら³⁾の2.0%に近似し低率であった。このような差は対象および洗浄・採取の方法などの違いによるもの

であると報告されている³⁾⁹⁾。

進行度と細胞診の関係は、stage IとIIに1例ずつ認め、III；4.8%，IV；22.5%であり、飯塚ら⁹⁾のIII；17%，IV；58%，平岡ら¹¹⁾のIII；7%，IV；43%と比べ陽性率は低いもののstage IVで高率であった。治癒切除487例について、壁深達度・組織型と再発率の関係について検討すると、ps(－)では分化型の再発率は8.0%で、未分化型の3.6%に比べ高く、再発形式では腹膜播種と肝転移が高率であるが、ps(＋)では分化型41.0%，未分化型41.1%とそれぞれ高率であり、さらに再発形式の60.5%，75.0%が腹膜播種であった。

そこで漿膜浸潤と細胞診の関係について検討すると、漿膜浸潤のないS₀で0.8%，S₁には陽性例はなかった。漿膜浸潤の明らかなS₂では14.8%，S₃では28.8%とS₀・S₁に比べ有意に高率であった。切除例の組織学的壁深達度でみると、ss α ・ β までのps(－)では0.9%と低率であるが、ss γ ；11.1%，se；16.7%，si・sei；25.8%とps(＋)はps(－)に比べ有意に高率であった。三輪ら³⁾はps(－)；3.8%，ps(＋)；28.0%，中島ら⁶⁾はss；4.8%，se；25.2%，si・sei；45.2%，飯塚ら¹²⁾はps(－)；2.3%，ps(＋)；15.2%，羽生ら¹³⁾はps(－)；0.0%，ps(＋)；26.0%と報告しており、われわれの報告とはほぼ一致した。このことからps(＋)例における遊離細胞診としての意義がある。S₀のpm；2例，ss α ・ β ；1例はいずれもn(＋)例であり、三輪ら³⁾の報告にもあるようにリンパ節転移巣から癌細胞が遊離したものであろう。事実、リンパ節転移と細胞診の関係で、n因子が進むにつれて陽性率は高くなり、n(＋)例はn(－)例に比べ有意に高率であった。

癌の肉眼型と細胞診の関係では、浸潤型は限局型に比べて陽性率が高いと報告³⁾⁶⁾され、組織型と細胞診の関係では、未分化型は分化型に比べて陽性率が高いと報告³⁾⁶⁾されているが、われわれの結果でも浸潤型および未分化型が有意に高率であった。また癌の浸潤増殖様式と細胞診の関係について述べた報告はみあたらないが、陽性率はINF γ は α ・ β と比べ有意に高く、浸潤性に増殖するINF γ で細胞診陽性率が高くなる特徴を認めた。

腹膜播種と細胞診の関係では、P₀；4.6%，P₁；20.7%，P₂；35.7%，P₃；70.7%とP因子が進むにつれて陽性率は高くなり、P₁₋₃はP₀と比べて有意に高率であった。この結果は諸家の報告³⁾⁶⁾¹⁴⁾と一致した。

細胞診陽性例は、術後1年以内に腹膜再発をきたす

といわれており⁹⁾、予後は不良である¹⁵⁾。われわれの成績でも、腹膜播種のない細胞診陽性例の2年累積生存率は24.2%，予後的漿膜面因子(ps)陽性で細胞診陽性例では9.2%であり、腹膜播種例の8.5%と有意差はなかった。治癒切除例でも細胞診陽性であれば、10年生存1例を除くと全例3年以内に腹膜再発で死亡している。すなわち細胞診陽性例はミクロレベルの腹膜播種¹⁶⁾¹⁷⁾であるから規約上の治癒切除からは除外されるべきであり、予後のうえからも組織学的腹膜播種として取り扱う必要がある。

文 献

- 1) 西 満正, 中島聰總: 胃癌の予後因子. 外科 34: 1148—1155, 1972
- 2) 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
- 3) 三輪晃一, 山岸 満, 北村秀夫ほか: 胃癌手術例における腹腔洗浄細胞診の意義. 日癌治療会誌 15: 1131—1136, 1980
- 4) 胃癌研究会編: 外科・病理. 胃癌取り扱い規約. 第11版. 金原出版, 東京, 1985
- 5) 峰 勝, 東 昭哉, 田村幸男ほか: 手術操作による腹腔内癌細胞播種の危険性について. 日外会誌 60: 1332—1333, 1959
- 6) 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
- 7) 黒須康彦, 遠藤 潔, 富田涼一ほか: 胃癌開腹時腹腔洗浄細胞診と持続温熱腹膜灌流療法. 日大医誌 48: 481—487, 1989
- 8) 大森幸夫, 斉藤 宏, 山宮克己ほか: 胃癌患者の腹腔内に見られる癌細胞について. 癌の臨 7: 217—224, 1961
- 9) 飯塚保夫, 木村章彦, 鎌迫 陽ほか: 胃癌における腹腔内遊離癌細胞と予後. 癌の臨 27: 1808—1812, 1981.
- 10) 弘野正司, 松木 啓, 中上和彦ほか: 胃がん切除例における開腹時腹腔内細胞診の検討. 癌の臨 27: 1808—1812, 1981
- 11) 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診所見と予後. 日消外会誌 17: 713—718, 1984
- 12) 飯塚保夫, 松井孝夫, 広岡保明ほか: 漿膜癌浸潤部面積からみた胃癌患者の予後. 癌の臨 33: 273—277, 1987
- 13) 羽生 丕, 本田 徹, 斉藤直也ほか: 遠隔成績からみた胃癌治療の問題点と対策. 日消外会誌 21: 1167—1170, 1988
- 14) 雷 哲明, 金森弘明, 東儀公哲ほか: 胃癌手術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

- 15) Moore GE, Sako K, Kondo T: Assessment of the exfoliation of tumor cells into the body cavities. Surg Gynecol Obstet 112: 469-474, 1961
- 16) 弘野正司, 中上和彦, 松木 啓ほか: 胃癌における開腹時腹腔細胞診. 消外 6: 217-222, 1983
- 17) 西土井英昭, 古賀成昌, 木村 修ほか: 胃癌治癒切除後早期再発死亡例の病理組織学的検討. 消外 9: 547-551, 1986

Evaluation of Peritoneal Lavage Cytology in Gastric Cancer Operation

Akira Tanaka, Kiyotaka Okuno, Ichizou Nakajima, Tsutomu Watanabe, Yoshinori Fujii,
Yasuaki Sirayama and Masayuki Yasutomi
First Department of Surgery, Kinki University School of Medicine

Intraoperative peritoneal lavage cytology was performed in 682 patients with gastric cancer to determine the relationship between positive cytology, pathological findings of gastric cancer and prognostic value of positive cytology. The rate of occurrence of free cancer cells was 11.1% in the total 682 cases, 7.2% in resected cases and 2.7% in cases of curative resection. In terms of serosal invasion, the incidence of positive lavage cytology was 14.8% in S₂ and 28.8% in S₃. In terms of depth of wall invasion, it was null in m and sm, 0.9% in ps (-) and 15.2% in ps (+). By macroscopic type, types 3 and 4 of Borrmann's classification, the poorly differentiated type and INF_γ showed intraperitoneal free cancer cells, and 22.5% in stage IV showed a significantly higher rate. In cases of positive lavage cytology, even if cancer was resected curatively, all patients except one who survived more than 10 years had died as a result of peritoneal dissemination within 3 years after operation. The 2 year survival rate of 24.2% for these patients was not significantly difference from the 8.5% rate for those with peritoneal dissemination.

Reprint requests: Akira Tanaka First Department of Surgery, Kinki University School of Medicine
337-2 Ono-Higashi, Osaka-Sayama, 589 JAPAN