

大腸癌患者における術中腹腔細胞診の検討

愛知県がんセンター外科第3部

加藤 知行 近藤 三隆 安井 健三
加藤 王千

耳原総合病院外科

落 合 英 一

FREE CANCER CELLS IN THE ABDOMINAL CAVITY IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

Tomoyuki KATOH, Mitsutaka KONDOH, Kenzoh YASUI
and Kimiyuki KATOH

Third Department of Surgery, Aichi Cancer Center Hospital

Eiichi OCHIAI

Department of Surgery, Mimihara Hospital

腹腔内に腫瘍が存在する大腸癌症例147例について開腹直後に洗浄細胞診を行った。その結果癌細胞の陽性率は腹膜播種（以後Pと略す）・腹水ともに(+)100%, P(+）・腹水(-)58.3%, P(-)・姑息手術18.2%, P(-)・治癒手術5.5%で進行したもののほどその陽性率は高かった。細胞診の結果と予後との関係を見ると、姑息手術例の細胞診陽性例では53.3%に癌性腹膜炎の増悪をみたが細胞診陰性例では4.5%に癌性腹膜炎の進展をみたのみだった。治癒切除例では細胞診陰性例に腹膜再発はなく、陽性例では3例中1例ではあるが腹膜再発をみている。したがって細胞診陽性例では、姑息手術例ではその後の癌性腹膜炎が増悪し、治癒切除例では腹膜再発の危険性が高いものと考えられた。

索引用語：大腸癌の腹膜再発，大腸癌の癌性腹膜炎，腹腔内洗浄細胞診

はじめに

結腸癌治癒切除後の腹膜再発¹⁾や、S状結腸癌や上部直腸癌に対して行われた直腸切断術後の会陰部再発²⁾、さらには同部の癌に対する前方切除後の吻合部再発³⁾など主病巣の漿膜面から腹腔内へ剝離脱落した癌細胞が着床・増殖しておきた再発と思われるものが少なからずある。消化器癌について主病巣から剝落した癌細胞についての研究は、本邦では胃癌について管腔外、腹腔内へ脱落した癌細胞について多くの研究があり、一方欧米では大腸癌で主病巣から管腔内へ脱落した癌細胞の病態についての研究があるが、大腸癌の管腔外、腹腔内へ剝落した遊離癌細胞の病態についての研究は少ない。そこで今回、腹腔内に病巣の存在する

大腸癌症例について遊離癌細胞を検索し、その臨床的意義について検討した。

対象および方法

検索症例は1978年10月から1983年12月までの大腸癌手術例のうち、癌腫が腹腔内に存在して検査を行った147例で、その内訳は表1に示した。

これらの症例に対し、開腹直後腹腔内操作に移る前に、腹水のあるものは腹水を採取し、腹水のないものは腹腔内を微温生理食塩水100mlで洗浄（以後これを洗浄細胞診と呼ぶ）し、洗浄液を回収、1,500rpmで5分間遠沈して有核細胞層をスライドグラスに塗布して、Papanicolaou染色を2枚、May-Giemsa染色、Peroxidase染色、PAS染色、Alcian blue染色を各1枚の計6枚のスライド標本を作製し、癌細胞の有無について検討した。判定は以上の染色で1枚でも癌細胞が証明されれば陽性(+)とし、癌細胞の疑いの強いも

<1984年7月11日受理>別刷請求先：加藤 知行
〒464 名古屋市千種区田代町鹿子殿81-1159 愛知県がんセンター外科第3部

表1 対象

1978, 10—1983, 12				
部位	治癒切除	非治癒切除	非切除	計
C	2	1	1	79
A	9	6	3	
T	7	2		
D	3	1		
S	35	7	2	
<hr/>				
Rs	18	4	1	63
Ra	23	7	1	
Rb	9			
<hr/>				
多発	3	1	1	5
<hr/>				
計	109	29	9	147

Rb 症例は腫瘍の一部が Ra にも存在する RbRa 症例である

表3 非治癒切除例の細胞診陽性率

開腹時所見	細胞診			陽性率		
	-	±	+			
P(+)	腹水(+) 0例			60%		
	腹水(-) 10例	P ₁	2		1	3
		P ₂	2			2
P ₃						
P(-)	腹水(+) 1例	1		15.8%		
	腹水(-) 18例	15	1		2	

のを疑陽性(±), 癌細胞の検出されなかったものを陰性(-)とし, 陽性率については(+)例と(±)例を合せて算出した。以上の操作のうち, 細胞診検査は当院臨床検査部において行われた。

成績

1. 細胞診の陽性率

非切除例では(表2), 肉眼的に腹膜播種(P)が認められた症例のうち, 腹水が貯留していた4例はすべて細胞診(+)だったが, P(+)でありながら腹水がなく洗浄細胞診を行ったものは2例中1例のみが細胞診(+)だった。P₀例では3例中1例が細胞診(+)だった。

非治癒切除例では(表3), P(+)例10例とも腹水は認めず, 洗浄細胞診を行って5例が(+), 1例が(±)で陽性率は60%であり非切除例のP(+)・腹水(-)の陽性率50%と近似している。P₀例では1例に腹水を認めたが細胞診(-)で, 結局P₀の19例中2例が細胞診(+), 1例が(±)で陽性率は15.8%であり非

表2 非切除例の細胞診陽性率

開腹時所見	細胞診			陽性率	
	-	±	+		
P(+)	腹水(+) 4例	P ₁		2	100%
		P ₂		2	
P(+)	腹水(-) 2例	P ₁	1		50%
		P ₂		1	
		P ₃			
P(-)	腹水(-) 3例	2		1	33.3%

表4 治癒切除例の細胞診陽性率

症例	細胞診	陽性率			
		-	±	+	
全例 109例	103	3	3	5.5%	
m	2	2		0	
sm	9	9			
pm	15	15			
ss・a ₁	16	14	1	1	7.2%
s	67	63	2	2	

切除例の33.3%より低い。

治癒切除例109例では(表4), 細胞診の結果は(+)3例, (±)3例で陽性率は5.5%である。深達度別にみるとpm癌までに(+)および(±)例はなくssまたはa₁例より進行したもので陽性例が出現している。ss・a₁以上にかぎるとその陽性率は83例中6例7.2%となるが非切除, 非治癒切除のP₀例よりもその陽性率は低い。

そこで治癒切除例のうちss・a₁以上の83例と非治癒切除でP₀の19例(全例ss・a₁以上だった)について各予後因子と細胞診の陽性率の関係をみた。表5に示すように, 全体としてみるとリンパ節転移, 脈管侵襲, 浸潤度ともそれぞれn(+), 脈管侵襲(+), INF γ の所謂予後不良要因をもつものの陽性率が高い傾向がある。とくに非治癒切除例では細胞診陽性例はすべてn(+), 脈管侵襲(+), INF γ と各カテゴリーで予後不良要因をもつものばかりだったが, 治癒切除例ではリンパ節転移についてn(+), 例の方が陽性率が高い傾向があるものの, 脈管侵襲とINFについては予後不良要因の方に陽性率が高いという結果は得られなかった。組織型別では, 高分化腺癌と中分化腺癌の間に差はなく, 低分化型と粘液癌での陽性率は高いがともに

表5 予後因子と細胞診陽性率

	ss・a ₁ 以上例 陽性例/全例		
	治癒切除	非治癒切除 P ₀	計
全例	6/83(7.2%)	3/19(15.8%)	9/102(8.8%)
n(+)	3/24(12.5%)	3/14(21.4%)	6/38(15.8%)
(-)	3/59(5.1%)	0/5	3/64(4.7%)
脈管侵襲(+)	1/16(6.3%)	3/13(23.1%)	4/29(13.8%)
(-)	5/66(7.6%)	0/5	5/71(7.0%)
INF γ	1/28(3.6%)	3/12(25.0%)	4/40(10.0%)
β	5/54(9.3%)	0/5	5/59(8.5%)
α			
高分化腺癌	2/26(7.7%)	0/3	2/28(7.1%)
中分化腺癌	3/49(6.1%)	2/13(15.4%)	5/62(8.1%)
低分化腺癌	0/3	1/2(50.0%)	1/5(20.0%)
粘液癌	1/5(20.0%)	0/1	1/6(16.7%)

症例数は少なく何ともいえない。

以上細胞診の陽性率はP(+)[・]腹水(+)[・]は4例全例100%, P(+)[・]腹水(-)[・]は12例中7例で58.3%, P₀[・]非切除と非治癒切除は22例中4例18.2%, 治癒切除(ss・a₁以上)83例中6例で7.2%となり, P(+)[・]例の陽性率が高い(p=0.01)がP(+)[・]例でも腹水のないものでは約半数に陰性例があることが注目された。P₀例では治癒切除例よりも姑息手術例での陽性率が高いが, 両者の間には推計学的な差はない。

2. 細胞診の結果と予後

細胞診の結果別に術後の経過をみた。観察期間は3ヵ月から5年である。

姑息手術例では癌の再燃形式を中心に検討した。非切除例では(表6), P(+)[・]腹水(+)[・]の4例全例は細胞診(+)[・]であり癌性腹膜炎が進展して死亡してい

表6 非切除例の予後

症例	細胞診	癌性腹膜炎の進展したもの	死亡	死亡例の中央値
P(+)	腹水(+)	(+)4例	4例	2月
		(±)0		
		(-)0		
	腹水(-)	(+)1	1	1月
(±)0				
(-)0				
P(-)	腹水(+)	0	1	2月
		(+)1		
		(±)0		
		(-)2		

るがP(+)[・]腹水(-)[・]の1例とP₀[・]腹水(-)[・]の3例中1例は細胞診(+)[・]であったにもかかわらず腹水の貯留, 癌性腹膜炎の進行は明らかでなかった。

非治癒切除例では(表7), P(+)[・]細胞診(+)[・]の5例中3例とP₀[・]細胞診(+)[・]の2例中1例が癌性腹膜炎が進展して死亡している。P(+)[・]でも細胞診(-)[・]だったものでは4例中1例のみに癌性腹膜炎の進展を認めたとせず, P₀[・]細胞診(-)[・]では16例中9例が死亡しているが癌性腹膜炎が進展して死亡した症例は1例もなかった。

すなわち姑息手術例について肉眼所見と細胞診結果から術後の経過をみると, P(+)[・]で腹水のあるものはすべて細胞診(+)[・]であり術後癌性腹膜炎で死亡する。P(+)[・]で腹水のないものでは, 細胞診陽性例では半数が癌性腹膜炎の進展をみるが, 細胞診陰性例では1/4が癌性腹膜炎が進展するのみであり, これはP(-)[・]例で細胞診陽性だったものがその後癌性腹膜炎をおこす率とほぼ等しく, P₀[・]細胞診(-)[・]例では術後の癌性腹膜炎の進展は著明ではないという結果になった。肉眼所見を考慮せずに細胞診のみで術後経過をみると, (+[・]±)例15例中8例53.3%が癌性腹膜炎が進展しており(-)[・]例の22例中1例4.5%と比べてその頻度は高い(p=0.01)。

表7 非治癒切除例の予後

症例	細胞診	癌性腹膜炎の進展したもの	死亡	死亡例の中央値
P(+)	(+)5例 (±)1 (-)4	3	4	6月
			2	2年2月
		1		
P(-)	(±)2 (±)1 (-)16	1	3	6月
			9	7月

全例腹水(-)

表8 治癒切除例の再発形式

再発形式	観察期間 3ヵ月-5年		
	細胞診		
	(-)	(±)	(+)
~pm ss~ 26 83	3	3	
腹膜			1
肝・骨 局所	4 2		
CEA上昇	4		

治癒切除例の再発形式(表8)をみると、細胞診(-)例ではpm例までに再発はなく、ss・a₁以上例で6例の再発と4例にCEA値の上昇を認めているものの、腹膜再発をおこしたものはない。一方、細胞診(+)例は3例中1例に腹膜再発をおこしており、細胞診(+)例での腹膜再発の危険性が高い(p=0.035)。

考 察

結腸癌の再発¹⁾は血行性転移が主であり腹膜再発の頻度は約5%であって、胃癌では腹膜再発が主要な再発形式であるのと比べて多い再発形式ではない。しかしそのほかにも主病巣から剝離落着いた癌細胞が原因と思われる再発にしばしば遭遇する。腹腔内に存在する遊離癌細胞の運命については、主病巣から腹腔内へ脱落した癌細胞は腹腔内で常在する腹水の吸収され易いところへ、または重力に従って腹腔内の深部へ移動し停滞する。ここでhost側の腹膜の条件や癌細胞による腹膜の変化などが加味して癌細胞は腹膜に着床し、増殖すると考えられる。そこで今回は、どのような状態の大腸癌で腹腔内に癌細胞が撒布され、その撒布された癌細胞はその後の臨床経過上どのような意味をもつかという点について考察したい。

大腸癌における腹腔内遊離癌細胞の陽性率はP(+・腹水(+))100%、P(+・腹水(-))58.3%、P(-・姑息手術)18.2%、治癒手術のss・a₁以上7.2%、治癒手術のpm以下0%であり病期の進行したもの程陽性率は高く、P(+例)でも細胞診(-)例があるもののわれわれの常識に合う結果になった。結腸癌についてMooreら⁴⁾は77例中18例23%、桃井⁵⁾は29例中9例31%と高い頻度の陽性率を報告しているが、この頻度の差は対象のちがいが、原発巣へ意図して直接洗浄をするか、腹腔内に貯留した洗浄液を攪拌するかなどの洗浄法の違い、採取液の処理中のエラー、さらには良性腫瘍での細胞診でも悪性細胞と判定されることがある⁴⁾⁶⁾ように判定上の問題などによると思われる。一方、本邦において多く行われている胃癌治癒切除例での遊離癌細胞の陽性率は1.6%⁷⁾や4.8%⁸⁾と低い報告もあるが、大体15~38%^{9)~13)}と大腸癌と比べて高頻度であり、Mooreら⁴⁾は腹腔内諸臓器の癌について検討して胃癌と卵巣癌で陽性率が高いとしている。同じ管腔臓器で胃癌が結腸癌より剝落癌細胞の頻度が多い理由としては、胃癌では後述する漿膜面へ露出した範囲が広いこと⁶⁾¹²⁾¹⁴⁾や、細胞相互間の結合力が弱く剝離し易い低分化癌や未分化癌⁵⁾⁹⁾¹²⁾¹³⁾が胃癌に多いことが考えられる。

P₀例について陽性率を左右する因子としては、pm以下例では陽性例がみられなかったように壁深達度が最も重要な要因であり、他のリンパ節転移、脈管侵襲、浸潤度などはそれ程重要な因子ではない。胃癌における洗浄細胞診の検討では陽性率を左右する因子として壁深達度、さらには癌の漿膜面への露出度を重要な因子としてとり上げているが今回の検討では大腸癌の漿膜面への露出面積と陽性率との検討までは行えなかった。漿膜面に露出した癌の面積が広ければそれだけ剝落癌細胞の頻度が増すであろうことは想像できるが、しかしss・a₁例の陽性率が16例中2例12.5%に対しs例の陽性率が67例中4例6.0%とかえって低いことから、癌細胞の剝離脱落については唯露出面積のみではなく他の要因が関連しているものと考えられる。癌が漿膜を穿破していないss例でも腹膜再発があることについて、西¹⁵⁾は「漿膜面に露出した部分を組織学的に確認することはかなり困難」であり実際にどこかでsに出ているものでありながら組織標本ではssと診断される場合や「漿膜直下に達した癌細胞が漿膜層をすり抜けて腹腔内に遊離する」場合を述べている。さらには主病巣はssでありながら転移リンパ節などで漿膜を破っている場合も考慮されなくてはならないが、自験例の2例はともにn₀症例だった。したがって深達度がss以上のものでは腹膜再発の危険性があることを考慮しなくてはならない。

主病巣から剝落した癌細胞が転移・再発をひきおこすには癌細胞側の条件と着床・増殖する腹膜側の条件とがあろうが、癌細胞について考えると、腹腔内に浮遊する癌細胞はすべてが生存し着床・増殖するわけではなく死滅するものも少なくないと考えられ、再発に関連するviable cellの頻度が問題となる。Rosenberg¹⁶⁾は管腔内へ剝落した結腸癌の癌細胞のviabilityを色素のとり込み、酵素活性、Thymidine uptake、組織培養などから検討してviabilityはないとした。しかし漿膜面から腹腔内へ剝落した癌細胞については胃癌症例で³H-Thymidineのとり込み⁷⁾⁹⁾¹⁷⁾¹⁸⁾、組織培養⁵⁾¹¹⁾、酵素染色¹⁷⁾¹⁸⁾などでかなり高頻度にviabilityが証明されており、腹腔内へ剝落した癌細胞については結腸癌でも同様のことが推測できる。ちなみに今回の治癒切除例の細胞診陽性率が5.5%であったのに対し、結腸癌治癒切除後の腹膜再発は4.7%¹⁾であり、陽性例がすべて腹膜再発をおこし、また陰性例は全く腹膜再発をおこさないとは考えないが、その頻度が近似していることは興味がある。実際

に自験例の予後をみると、姑息手術例ではP(+)例の細胞診陽性例では11例中7例が癌性腹膜炎が増悪したのに、陰性例では4例中1例が増悪したにすぎず、P₀例では陰性例は18例中1例も癌性腹膜炎の出現を臨床的に認めていないこと、治癒切除例では陽性例3例中1例が腹膜再発をおこしているのに陰性例では6例の再発と4例の再発の疑い例があるのに腹膜再発例のないことから考えると細胞診陽性例では癌性腹膜炎の増悪または再発に大きく関与していると考えなくてはならない。胃癌での報告では中島ら¹³⁾は細胞診陽性例では分化型は血行性再発が、未分化型は腹膜再発が多いとしているが、飯塚ら¹⁴⁾や三輪ら⁸⁾は陽性例では腹膜再発が多いとしている。

そこでP₀でありながら洗浄細胞診陽性例の扱いであるが、現行の大腸癌取扱い規約¹⁹⁾では肉眼的に腹膜播種のあるものをP₁₋₃として表し、その肉眼的に腹膜播種を思わせるものが組織学的に証明されたものをp(+)としてともに非治癒例として扱い、P₀であれば治癒手術として扱うことになっていて細胞レベルでのことは触れられていない。また、肉眼的に腹膜播種が認められたP₁₋₃またはp(+)例とP₀・細胞診(+)例とを同列に扱って後者をP₀・p(+)とするには抵抗があり規約上は治癒手術とせざるを得ないが、考え方としては腹膜再発の高危険群として非治癒手術に準じて術後治療および観察を行なうべき症例と考えている。

おわりに

大腸癌手術後の再発と癌進展の機序を検討する目的の一つとして腹腔内洗浄細胞診を行った。大腸癌治癒切除例での陽性率は既に発表されている胃癌での陽性率と比べてわれわれが期待していた程高率ではなかったが、治癒手術、非治癒手術例とも陽性例では術後に癌性腹膜炎が進展する危険性が高く、本検査法が術後の治療方針を決めるのに有力な手段の1つとなりうるものと思われた。まだ術後の観察期間が短かく洗浄細胞診の結果と予後との関係は即断できないので、今後症例を増しながら長期観察をつづけ、とくにP₀・細胞診(+)症例の扱い方について検討するつもりである。

本論文の要旨は、第84回日本外科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 加藤知行, 森本剛史, 安江満悟ほか: 直腸癌の再発の診断. 外科 41: 1327-1336, 1979
- 2) 加藤知行, 森本剛史, 渡辺晃祥ほか: 下部直腸癌の

- 局所再発. 日外会誌 80: 642-650, 1979
- 3) 加藤知行, 森本剛史, 山村義孝ほか: 直腸癌切除後の吻合部再発. 外科 45: 1045-1051, 1983
- 4) Moore GE, Sako K, Kondo T et al: Assessment of the exfoliation of tumor cells into the body cavities. Surg Gynecol Obstet 112: 469-474, 1961
- 5) 桃井能正: 体腔内悪性腫瘍細胞の検索及び制癌剤への影響. 日外会誌 69: 200-212, 1968
- 6) 三戸康郎: 胃癌手術の立場より見た癌細胞の腹腔内撒布について. 癌の臨 8: 719-730, 1962
- 7) 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細胞診の検討. 癌の臨 27: 1111-1117, 1981
- 8) 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
- 9) 飯塚保夫, 佐々木義夫, 金島新一ほか: 胃漿膜癌浸潤と腹腔内遊離癌細胞. 日臨細胞会誌 16: 218-223, 1977
- 10) 大森幸夫, 齊藤 宏, 山宮克己ほか: 胃癌患者の腹腔内にみられる癌細胞について. 癌の臨; 7: 217-224, 1961
- 11) 槇 哲夫, 間島 進, 山口金吾ほか: 胃癌における手術時癌細胞の撒布について. 外科治療 7: 277-284, 1962
- 12) 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就て. 日外会誌 60: 1332-1333, 1959
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) Rosenberg IL, Russell CW, Giles GR: Cell viability studies on the exfoliated colonic cancer cell. Br J Surg 65: 188-190, 1978
- 17) 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
- 18) 谷田 理, 竹内 隆, 金島新一ほか: 胃癌における腹腔内遊離癌細胞の活性について. 癌の臨 25: 101-106, 1979
- 19) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 改訂第2版, 東京, 金原出版, 1980, p5-10