

大腸癌における術中腹腔洗浄細胞診の検討

栃木県立がんセンター外科

那須 二郎 固武健二郎 小山 靖夫 清水 秀昭
菱沼 正一 稲田 高男 松井 淳一 尾沢 巖
安藤 二郎 尾形 佳郎

腹腔内の遊離癌細胞を証明することが大腸癌の腹膜再発の予知因子として有用であるかを知るために、大腸進行癌188例を対象として術中腹腔細胞診を行い臨床病理学的に検討した。

腹膜播種例 (P (+)) の細胞診陽性率は53.3% (8/15例) であった。腹膜播種のない例 (P (-)) の細胞診陽性率は5.8% (10/173例) であり、深達度別の陽性率は se, si が15.5% (7/45例), ss が2.6% (3/117例) で mp には陽性例はなかった。細胞診陽性例の組織型では分化型腺癌が8例、粘液癌が2例であった。腹膜再発は細胞診陽性例の40% (4/10例) に認め、陰性例の1.8% (3/163例) よりも有意に高率であり ($p < 0.01$)、累積5年生存率も細胞診陽性例が有意に不良であった。

以上の結果から腹腔細胞診は腹膜播種再発の予知因子として臨床的に有用なパラメーターであると考えられた。

Key words: colorectal cancer, cytology, peritoneal dissemination, peritoneal recurrence

はじめに

大腸癌の腹膜再発は、肝臓、肺、局所再発とならび頻度の高い再発形式である¹⁾。近年、大腸再発癌のなかには外科手術により比較的良好な遠隔成績が得られる例が報告されるようになってきた²⁾³⁾。しかし、腹膜再発に対してはいまだ有効な治療法が見いだされておらず、癌の終末期状態として姑息的ないし対症療法に終始せざるをえないのが現状であり、腹膜再発の治療法を確立するとともに、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。そこで、われわれは腹腔内遊離癌細胞の証明が腹膜再発の予知因子として有用であるかを知るために、大腸進行癌症例の手術に際し腹腔細胞診を行い、その意義を臨床病理学的に検討した。

対象と方法

1986年9月から1994年12月までに、栃木県立がんセンターで手術を施行した初発進行大腸癌で、肉眼的に腹膜播種を認めた15例および腹膜播種のない173例が対象である。肉眼的腹膜播種のない173例はいずれも癌占居部位が腹膜反転部より口側で、肉眼的深達度がSS以上と診断された例である (以下、P (-) 群)、腹腔

内洗浄細胞診は、手術開始直後に腫瘍部を生食水50mlないし100mlで洗浄し、その洗浄水を採取して施行した。肉眼的に腹膜播種を認めた15例 (以下、P (+) 群) では、腹水貯留を認めた9例は腹水をそのまま採取し、ほかはP (-) 群と同様に洗浄して検体を採取した。採取した検体は遠沈してスメアとし、Papanicolaou染色およびGiemsa染色標本を作製して癌細胞の有無を判定した。大腸癌の臨床病理学的事項は大腸癌取扱規約 (改訂第5版)⁴⁾に従い記載した。集計結果の統計学的検討は χ^2 検定を用い危険率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log-rank法で生存率の差を検定した。

結 果

1) 腹膜播種と腹腔細胞診

細胞診陽性率はP (+) 群では53.3% (8/15例) であり、腹膜播種の程度別には、P₁が2/5例 (46%)、P₂が1/5例 (20%)、P₃が5/5例 (100%) であった。一方、P (-) 群173例の細胞診陽性率は5.8% (10/173例) であった (Table 1)。

2) P (-) 群における腹腔細胞診

P (-) 群における細胞診陽性群10例 (以下、cy (+) 群) と陰性群163例 (以下、cy (-) 群) の背景因子を示した。両群の性別、年齢分布には差がなく、癌占居部位は両群とも結腸が多かった。リンパ節転移率はcy

<1995年6月14日受理>別刷請求先: 那須 二郎
〒320 宇都宮市陽南4-9-13 栃木県立がんセンター外科

Table 1 Peritoneal lavage cytology and peritoneal dissemination

Grade of peritoneal dissemination	No. of patients	No. of patients with positive cytology	%
P(-)	173	10	5.8
P(+)	15	8	53.3
P ₁	5	2	40.0
P ₂	5	1	20.0
P ₃	5	5	100

Table 2 Characteristics of the patients with colorectal cancer according to peritoneal cytology

	cy(+)	cy(-)	
No. of patients	10	163	
Male	4	100	N.S.
Female	6	63	
Age (mean±SD)	65.1±12.7	62.9±10.6	N.S.
Colon	7	113	N.S.
Rectum	3	50	
Lymph node metastasis			
Positive	9	76	p<0.05
Negative	1	87	

N.S.: not significant

Table 3 Peritoneal lavage cytology and histological depth of invasion

Depth of invasion	Peritoneal lavage cytology				
	cy(+)	(%)	cy(-)	(%)	% cytology positive
mp	0	(0)	11	(6.7)	0
ss	3	(30)	114	(69.9)	2.6
se+si	7	(70)	38	(23.4)	15.5
Total	10		163		5.8

(+) 群は90%であり, cy(-) 群の46.6%より有意に高かった (p<0.05) (Table 2).

組織学的深達度別には cy(+) 群では mp 0例, ss が3例 (30%), se, si が7例 (70%), cy(-) 群ではそれぞれ, 11例 (6.7%), 114例 (69.9%), 38例 (23.4%)であった. 各深達度別の細胞診陽性率は, mp 例には陽性例がなく, ss が2.6%(3/117例), se, si が15.5% (7/45例)であった (Table 3).

組織型別の細胞診陽性率は, 高・中分化腺癌4.9%(8/163例), 低分化腺癌0%(0/2例), 粘液癌25%(2/8例)であり, 粘液癌の陽性率が高い傾向にあった (Table 4).

Table 4 Peritoneal lavage cytology and histology

Histology	Peritoneal lavage cytology				
	cy(+)	(%)	cy(-)	(%)	% positive cytology
well/mod	8	(80)	155	(94)	4.9
por	0	(0)	2	(1.1)	0
muc	2	(20)	6	(4.9)	25
Total	10		163		5.8

well: well differentiated adenocarcinoma

mod: moderately differentiated adenocarcinoma

por: poorly differentiated adenocarcinoma

muc: mucinous carcinoma

Table 5 Peritoneal lavage cytology and peritoneal recurrence

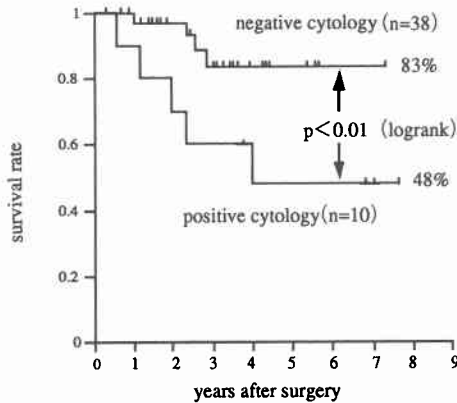
	Peritoneal lavage cytology	
	cy(+)	cy(-)
Peritoneal recurrence (+)	4(40%)	3(1.8%)
Peritoneal recurrence (-)	6(60%)	160(98.2%)
Total	10	163

3) 腹膜再発と予後

初回再発形式が腹膜再発であった症例の頻度を示した. cy(+) 群では10例中4例 (40%) に腹膜再発がみられた. 残りの6例中3例に遠隔再発 (肺2例, 肝臓1例) が認められ, 他の3例は術後観察期間3年7か月から7年6か月健存中である. cy(-) 群では163例中再発を認めたものは32例 (22%) であるが腹膜再発は3例 (1.8%) のみであった. 腹膜再発に対する細胞診の感度は40% (4/10例), 特異性は98.2% (160/163例), 正診率 (164/173例) は94.8%であった (Table 5).

cy(+) 群と, cy(-) 群のうち深達度 se 以上の38例の累積5年生存率は, それぞれ48%, 83%であり, cy(+) 群の予後が有意に不良であった (p<0.01) (Fig. 1).

Fig. 1 Cumulative survival rates (Kaplan-Meier)



考 察

腹膜播種は癌が漿膜へ露出し癌細胞が腹腔内へ遊離することから始まる。腹腔内に遊離した癌細胞が播種巣を形成するに至る過程は、いまだ十分には明らかにされていないが、大腸癌においても腹膜播種の初期段階には不可視な遊離癌細胞が腹腔内に存在することが基礎的研究により報告されている⁵⁾。

本研究ではP(+)群における洗浄細胞診による腹腔内遊離癌細胞の検出率は53%であったが、同じく大腸癌で亀山ら⁶⁾は63%、胃癌においては40~60%程度と報告されており⁷⁻¹⁰⁾必ずしも高いものではない。この場合、陽性率を左右する要因としては、検体中の癌細胞数の多寡と細胞診の精度が挙げられる。胃癌を対象とした研究からは検体を採取する部位により陽性率に差があることが報告されている⁷⁾。また、術中における採取時期によっても陽性率に差があることが報告され¹¹⁾、手術操作による病巣からの癌細胞の逸脱の問題も関与するであろうが、これらは陽性率が癌細胞の量にも影響されることを示唆するものと考えられる。腹膜播種の程度により陽性率に差があることは当然であろうが、本研究においてもP₃例は全例陽性であった。一方、腹膜の中皮細胞は癌細胞と誤られやすいことはしばしば経験されることであり、このような場合、癌細胞に特異性の高い免疫組織染色が有用とされる¹¹⁾。他方、細胞診の精度に関しては、本研究では漿膜浸潤がないmp癌には陽性例がなく、false positiveとなる例は多くないことが推察される。

次に癌の組織型との関係であるが、胃癌においては粘液癌や印環細胞癌に細胞診陽性例が多いことが報告⁷⁻¹⁰⁾されている。大腸癌¹²⁾¹³⁾でも粘液癌に頻度が高

いことが示されており、本研究でも症例数は少ないが、粘液癌に陽性率が高い傾向がみられた。

本研究では深達度がssと判定された症例にも低頻度ながら細胞診陽性例がみられた。同様な結果は胃癌を対象とした研究でも報告されている⁷⁾⁸⁾。これは、ssと判定された症例の中にも実際には通常の病理学的検索ではとらえられなかった漿膜浸潤部位があるのか、あるいはリンパ節転移部など原発巣以外に漿膜浸潤があることによるものなのか、さらには漿膜下の病巣より癌細胞が遊出するようなことがあるのかは不明であるが、更なる検討を要する問題である。しかし、腹膜再発のリスク因子としてss例の細胞診陽性がどの程度重みを持つかは重要な検討課題であろう。

自験例では細胞診陽性例の腹膜再発率は40%であった。胃癌を対象とした研究⁷⁻¹⁰⁾では、細胞診陽性例の腹膜再発率は66%から100%と報告されており、この差は胃癌細胞と大腸癌細胞の腹膜転移形成能の差すなわち癌の生物学的特性の差によることが推察されるが、前述のように癌細胞量という要素を加味した検討も必要であると思われる。細胞診陽性例で無再発生存例は3例であった。症例数が少ないこともあり、これら3例と再発7例には臨床病理学的に明らかな差はみられなかった。無再発例がcytologyのfalse positiveによるかあるいは癌細胞の播種性転移能の差によるかなどは今後の検討課題である。

以上、腹腔洗浄細胞診の意義に関してはさらに検討を要する課題があるが、少なくとも本研究で用いた検査法による腹腔細胞診陽性所見は腹膜播種再発の高危険因子と考えられることが明らかとなった。大腸癌研究会では1994年の取扱い規約の改訂により、腹膜播種を認めなくとも細胞診が陽性の場合には根治度を下げ取り扱うことを規定しており、本研究もこの提案を支持する結果であった。今後、腹膜転移の成立機序を多角的に検討すること、および細胞診の精度を高めるための研究が必要であろう。さらに、腹腔細胞診を指標とした腹膜再発の高危険群に対する補助療法が、腹膜再発の防止に有用かどうかを検討することも重要な課題であると思われた。

文 献

- 1) Welch JP, Donaldson GA: The clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. *Ann Surg* 189: 496-502, 1979
- 2) Hemming AW: Repeat resection of recurrent hepatic colorectal metastases. *Br J Surg* 81: 1553-1554, 1994

- 3) Wanebo HJ, Koness RJ, Vererids MP et al: Pelvic resection of recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 220: 586-597, 1994
- 4) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 改訂第5版. 金原出版, 東京, 1994
- 5) Skipper D, Cooper AJ, Marston JE et al: Exfoliated cells and in vitro growth in colorectal cancer. *Br J Surg* 74: 1049-1052, 1987
- 6) 亀山雅男, 福田一郎, 今岡真義ほか: 大腸癌手術時の腹腔細胞診陽性例に対する腹腔内MMC投与の意義. *癌と化療* 11: 1808-1811, 1991
- 7) 雷 哲郎, 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
- 8) 三輪晃一, 北村秀夫, 萩野 茂ほか: 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) 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
- 10) 下間正隆, 白数積雄, 佐久山陽ほか: 腹膜播種性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
- 11) Leather AJM, Kocjan G, Savage F: Detection of free malignant cells in the peritoneal cavity before and after resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 37: 814-819, 1994
- 12) 粟野友太, 奥野和明, 小出義雄ほか: 腹膜播種陽性大腸癌の臨床病理学的検討. *日本大腸肛門病会誌* 46: 756-760, 1993
- 13) 佃 信博, 沢井清司, 谷口弘毅ほか: 結腸癌の腹膜転移に関する臨床病理学的検討. *日本大腸肛門病会誌* 44: 172-176, 1991

Evaluation of Peritoneal Lavage Cytology in Patients with Advanced Colorectal Cancer

Jiro Nasu, Kenjiro Kotake, Yasuo Koyama, Hideaki Shimizu, Shoichi Hishinuma,
Takao Inada, Junichi Matsui, Iwao Ozawa,
Jiro Ando and Yoshiro Ogata
Department of Surgery, Tochigi Cancer Center

To evaluate the efficacy of identification of free cancer cells in the peritoneal cavity for predicting peritoneal recurrence after curative surgery, 188 patients with primary advanced colorectal cancer were studied using intra-operative peritoneal lavage cytology. The rates of positive cytology in patients with and without macroscopic peritoneal dissemination were 53.3% (8/15) and 5.8% (10/173), respectively ($p < 0.01$). Of the latter, 3 had carcinoma invading to the subserosal layer and 7 beyond the serosal surface, 8 had differentiated adenocarcinoma and 2 had mucinous carcinoma. Of the 10 patients who had positive cytology without macroscopic peritoneal dissemination, peritoneal recurrence was observed in 4 (40%), while of the 163 with negative cytology, it occurred in 3 (1.8%). The 5-year survival rates of patients with and without positive cytology were 48% and 83%, respectively ($p < 0.01$). In conclusion, this study suggests that peritoneal lavage cytology may be a useful diagnostic procedure to predict peritoneal recurrence in advanced colorectal cancer.

Reprint requests: Jiro Nasu Department of Surgery, Tochigi Cancer Center
4-9-13 Yohnan, Utsunomiya, 320 JAPAN