原 著

閉塞性黄疸における胆汁細胞診の意義

鳥取大学医学部第1外科

飯塚 保夫 鎌迫 陽 喜安 佳人
工藤 浩史 古賀 成昌

閉塞性黄疸にて、各種減黄措置がなされた計25例の患者に対し、これら減黄療(主としてPTCD)より、胆汁細胞診および同減黄療の洗浄細胞診を施行し、おもに原疾患との関係よりその成績を検討した。その結果、胆管癌では12例中9例(75%)、膵癌5例中1例(20%)、胆嚢癌4例中2例(50%)に癌細胞を認めたが、胃癌再発例、後腹膜腫瘍例では悪性細胞を認めなかった。胆汁採取方法別成績では、PTCD胆汁細胞診では14例中8例に、PTCD洗浄細胞診では9例中4例に癌細胞を認めたが胆管内Tチューブ洗浄、胆嚢外瘻胆汁細胞診にては癌細胞を認めなかった。細胞診の回数と成績との関係では、1回目で癌細胞を認めた症例は12例中7例、2回目以降に認めた症例は12例中5例であった。減黄療先端と病巣との位置関係からみた成績は、病巣に比較的近い例では、17例中9例に、比較的遠い例では6例中3例に癌細胞を認めた。

Key words : Biliary-tract—Cytology—Bilejuice—Obstructive-jaundice

I. はじめに

閉塞性黄疸の場合、胆管閉塞の原因に対する術前の質的診断は必ずしも容易ではなく、種々の検査法が行われているが、いずれも十分な成績は得られていない。このため減黄療からの胆汁細胞診により、胆管閉塞の原因が胆管外にあるのか、胆管内にあるのか、さらに原疾患が良性か悪性かの判定ができれば、診断、治療上きわめて有用であろう。今回、各種減黄措置が行われている患者に対し、胆汁細胞診を施行し、主として原疾患の鑑別、胆汁採取方法、疾患部位と細胞診の結果との関係につき検討したので報告する。

II. 検索症例、方法

対象症例は昭和50年10月より、昭和55年6月までの間に、黄疸を主訴としてわれわれの教室へ入院し、治療が行われた症例のうち、胆汁細胞診が施行された25症例である。これら25症例の臨床診断別内わけは、胆管癌12例、膵癌5例、胆嚢癌4例、胃癌再発2例、総胆管粘膜下腫瘍、後腹膜腫瘍のおのおの1例ずつである。患者の年齢は44歳から74歳で、男性15例、女性10例である。細胞の採取方法としては、14症例に対しPTCD胆汁細胞診を、9症例にPTCDからの洗浄細胞診を、その他のおのおの1症例ずつに胆管内Tチューブ洗浄細胞診、胆嚢外瘻胆汁細胞診を施行した。PTCD胆汁細胞診では、PTCDチューブよりの自然流出胆汁を周囲を氷で冷却した試験管内に10~15ml採取し、直ちに2,500rpm, 5分間遠沈、沈渣をスライドグラス上に塗布、エーテル、エタノール等量混合液にて固定した。染色としては、Giemsa染色とPapanicolaou染色を行い検鏡した。PTCD洗浄細胞診では、10~20mlの生理食塩水で、PTCDチューブをゆっくりとパンピングし、できる限り多くの生食水、胆汁混合液を回収し、以下同様に

Significance of Bile juice Cytology in Obstructive Jaundice

Yasuo IITSUKA, M.D., M.I.A.C., Akira KAMASAKO, M.D., M.I.A.C., Yoshito KIYASU, M.D., M.I.A.C., Hirofumi KUDO, M.D., M.I.A.C. and Shigemasa KOGA, M.D., M.I.A.C.

1st Department of Surgery, Tottori University School of Medicine, Yonago

Reprint request ☎683 米子市西町86 鳥取大学医学部第1外科

昭和55年9月27日受付

表 1 疾患別胆汁細胞診成績

臨床診断	症 例	細胞診陽性例	%
胆 管 癌	12	9	75
膵 癌	5	1	20
胆 嚢 癌	4	2	50
胃 癌 再 発	2	0	0
総胆管粘膜下腫瘍	1	0	0
後 腹 膜 腫 瘍	1	0	0
計	25	12	48

表 2 細胞採取方法と細胞診陽性率

方 法	胆管癌	膵癌	胆嚢癌	胃癌再発・他	陽性率
PTCD 胆 汁	$\frac{6}{8}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{2}{2}$	$\frac{0}{3}$	$\frac{8}{14}$
PTCD 洗 浄	$\frac{3}{3}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{0}{2}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{4}{9}$
胆管内 Tチューブ洗浄	$\frac{0}{1}$	—	—	—	$\frac{0}{1}$
胆嚢外瘻胆汁	—	$\frac{0}{1}$	—	—	$\frac{0}{1}$

固定、染色した。胆管内 Tチューブ 洗浄 細胞診および胆嚢外瘻胆汁細胞診も同様にを行った。

III. 結 果

25 症例のうち 12 例 (48%), 38 検体中 14 検体 (38%) が細胞診陽性であった。これら 25 症例の臨床診断別細胞診陽性率は表 1 のごとくで、胆管癌では 12 例中 9 例 (75%), 膵癌では 5 例中 1 例 (20%), 胆嚢癌では 4 例中 2 例 (50%) に癌細胞を認めた。これに対し、胃癌再発例、後腹膜腫瘍例では悪性細胞は証明されなかった。これら臨床診断は主として手術時の肉眼所見に基づいてなされたが、25 症例中 10 例は組織学的に、残り 15 例中 5 例は剖検によって確定診断がなされた。

癌による閉塞性黄疸患者における細胞の採取方法と陽性率との関係は、表 2 のごとくで、PTCD 胆汁細胞診では 14 例中 8 例 (57%), PTCD の洗浄細胞診では 9 例中 4 例 (44%) に癌細胞を認めた。これを胆管内への癌浸潤を伴うと考えられる症例に限れば、PTCD 胆汁細胞診および同洗浄細胞診にて計 18 例中 12 例 (67%) に癌細胞を認めたことになる。

PTCD 洗浄細胞診は、胆汁による剝離細胞の変性を防ぎ、さらに新しい癌細胞の剝離を誘発する目的で行われた。その結果、PTCD チューブの先端が適切な部位にあり、胆管の拡張も著明な例では、十分な洗浄液の回収

図 1 PTCD 胆汁中の癌細胞 (Pap. 染色, ×400)

核小体が著明で、核縁の肥厚を有するが、比較的異型性の低い細胞が散在性に配列している。核胞体比はあまり大きくなく、細胞は多少縮小傾向にある。

図 2 PTCD 洗浄液中の癌細胞 (Pap. 染色, ×400)

図 1 と同一症例の細胞像であるが、細胞は集塊状で、大小不同が著明。胞体内空胞が目立ち、全体的に膨化傾向がみられる。

が可能であったが、不完全閉塞例および胆管拡張の著明でない症例では、洗浄液の回収が不十分のものもあった。また胆道感染のある患者では、洗浄によると考えられる発熱がみられた。

洗浄により回収された細胞形態を胆汁中のものと比較すると、胆汁中の癌細胞は若干縮小傾向を示すのに対し、洗浄液中の癌細胞は膨化傾向を示すものが多かった。図 1 は PTCD 胆汁中の癌細胞集団を、図 2 は同一症例における PTCD 洗浄液中の癌細胞集団を示したのである。

細胞診の施行回数と陽性率との関係は、表 3 のごとくで、いずれの癌でも 2 回以上の細胞診により癌細胞の認められる率は高く、胆管癌では 12 例中 3 例が、膵癌では 5 例中 1 例が、胆嚢癌では 4 例中 1 例がそれぞれ 2 回目以降の細胞診で癌細胞が認められた。また、陰性とされた症例のなかには、細胞診が 1 回しか施行されていな

表 3 細胞診施行回数と陽性率

臨床診断	1回目陽性	2回目以降陽性	計	%
胆管癌	$\frac{6}{12}$	$\frac{3}{12}$	$\frac{9}{12}$	75
膵癌	$\frac{0}{5}$	$\frac{1}{5}$	$\frac{1}{5}$	20
胆嚢癌	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{2}{4}$	50
胃癌再発・他	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{4}$	$\frac{0}{4}$	0

い症例も含まれている。

細胞の回収部位が細胞診の結果に与える影響をみる目的にて、PTCD チューブ先端と病巣（胆管閉塞部）との位置関係から陽性率を検討した。その結果、表4のごとく胆管癌ではチューブ先端が多少離れていても3例中3例と癌細胞はよく証明されたが、一般には PTCD チューブ先端は病巣に近いほど高率に癌細胞が認められる傾向にあった。

なお、細胞診陽性例における治療術式は、表5のごとくで、いわゆる根治術が施行された症例は、陽性例12例中1例(8%)にすぎなかった。しかし全症例についても、25例中3例(うち1例は良性疾患)と根治術施行例は少なかった。

IV. 考 察

閉塞性黄疸をきたす原疾患としては、胆管、胆嚢、膵臓、十二指腸乳頭部の悪性疾患がその大部分を占める。これらの術前診断として種々の検査法が試みられているものの、その診断には困難な場合がある。そのなかで細胞診による形態学的診断法も数多く試みられている。すなわち、Melzer-Lyon 法、パンクレオザイミン・セクレチン法、ERCP 法、腹腔鏡直視下胆管穿刺法¹¹⁾等による胆管、膵管、十二指腸の剝離細胞診が、さらに超音波誘導下直接穿刺法による標的臓器からの直接細胞採取による細胞診が行われている。このなかで Melzer-Lyon 法^{8,9)}は一般に検出率が低く現在ではあまり行われていない。パンクレオザイミン・セクレチン法は主として膵癌の診断に用いられており、乾⁹⁾によれば、膵頭部癌で23例中12例、膵体尾部癌では15例中5例に癌細胞を検出し得たとされ、多賀須¹³⁾によれば、膵頭部癌8例中5例、膵体尾部癌で8例中2例に癌細胞を認めたとされている。ERCP 法では、松沢⁷⁾によれば膵癌で16例中12例に癌細胞を認め、胆道癌でも13例中6例に癌

表 4 ドレナージ部位と細胞診陽性率

臨床診断	PTCD チューブ先端		胆管内 Tチューブ	胆嚢 外胆汁瘻
	近 く	遠 く		
胆管癌	$\frac{6}{8}$	$\frac{3}{3}$	$\frac{0}{1}$	—
膵癌	$\frac{1}{4}$	—	—	$\frac{0}{1}$
胆嚢癌	$\frac{2}{3}$	$\frac{0}{1}$	—	—
胃癌再発・他	$\frac{0}{2}$	$\frac{0}{2}$	—	—

表 5 細胞診の成績と治療術式

臨床診断	根治術	姑息術	化学療法	計
胆管癌	2 (1)	8 (6)	2 (2)	12 (9)
膵癌	0	5 (1)	0	5 (1)
胆嚢癌	0	3 (2)	1 (0)	4 (2)
胃癌再発・他	1 (0)	1 (0)	2 (0)	4 (0)

(): 細胞診陽性例

細胞を認めたとされている。また春日井⁴⁾は、膵癌20例中10例に癌細胞を認めたとしている。超音波誘導下の穿刺吸引細胞診については、Hancke ら²⁾が、膵癌21例中17例に癌細胞を証明したとしている。しかしこの ERCP 法や超音波誘導下穿刺吸引細胞診は、それぞれかなりの技術を必要とし、また患者の負担もそう軽いとはいえない。

閉塞性黄疸が存在する場合には、まず減黄術が行われるのが普通であり、そのなかでは PTCD が最も多く、まれには胆嚢外瘻術等が行われることがある。これら減黄術からの胆汁細胞診は手技も比較的簡単であり、また患者の負担も軽度であるところより、特に胆道系の悪性腫瘍の診断には有用であると考えられる。すなわち、閉塞性黄疸時の胆汁細胞診で胆汁中に癌細胞が証明されれば、病巣が胆管内へ露出していることを示すものと考えられ、一方、癌細胞が証明されない場合には、良性疾患あるいは胆管外からの圧迫によるものと考えられることができる。しかし現在まで減黄術の代表ともいえる PTCD 胆汁による細胞診に関する報告はそう多くはない。そのなかで赤司¹⁾は、PTC の際に積極的に胆管洗浄を行い胆嚢癌4例中3例、胆管癌9例中7例に癌細胞を認めたとされている。また、小塚、式内²⁾は PTC の際吸収した胆汁を直ちに冷却した生食水のなかへ入れることにより、胆汁中の細胞変性を防止し、胆汁細胞診の成績が向上したとし、胆管癌5例全例、胆嚢癌3例中2例、膵頭部癌3例中2例、乳頭部癌2例中0例に癌細胞を認めたとし

ている。また、森、佐藤⁸⁾は38例にPTCD胆汁細胞診を施行し、うち13例に癌細胞を検出したとし、疾患別では、膵頭部癌9例中6例、胆道癌9例中6例、乳頭部癌1例中1例が細胞診陽性であったとしている。さらに、佐藤、庵原¹²⁾はPTCDから生食水で胆管洗浄を行い、悪性腫瘍18例中6例が細胞診陽性であったとし、胆道癌例では6例中2例、膵癌例では9例中4例、膨大部領域癌では3例中0例の正診率であったとしている。これらの報告に対し、われわれの症例では、PTCD胆汁細胞診およびPTCD洗浄細胞診の結果を総合したものであるが、胆管癌では12例中9例、胆嚢癌では4例中2例、膵癌5例中1例に癌細胞を認めた。膵癌症例で陽性率が低かったのは、胆汁中に癌細胞が存在したにもかかわらず発見されなかったというよりも、たまたま検索症例中には胆管浸潤を伴う例が少なかったためと考えられる。

以前より胆汁中の細胞、特にうっ滞した胆汁中の細胞は変性が高度であるとされている¹⁴⁾ところより、これら胆汁中の細胞変性を防ぐ意味で種々の方法が工夫されている。われわれの場合には、PTCDからの胆汁は周囲を氷で冷却した試験管内へ採取し、さらにPTCDより生理食塩水による洗浄を行った。この胆汁中の癌細胞形態と、洗浄液中のそれとの違いについても述べたが、小林⁵⁾も胆汁中の浮遊細胞は新鮮塗抹細胞に比し、一般に小型化し、円型あるいは類円形を呈し、核縁の肥厚が増し、細胞の重積性も高度であったと述べている。われわれの場合も前述のごとく、胆汁中の癌細胞は全体に小型化し、重積性をもって観察されたのに対し、洗浄液中の癌細胞集団は全体的に膨化して観察された。細胞診の成績からみると、PTCD胆汁細胞診での陽性率は14例中8例、57%、PTCD洗浄によるものでは9例中4例、44%と予想に反した結果であったが、症例を重ねればPTCD洗浄細胞診の成績はさらに向上するものと考えられる。

このPTCD洗浄の目的はただ単に細胞の変性を防止することのみでなく、洗浄水の圧力を利用し、新たな細胞を病巣より剝離させ、細胞成分を多くすることにある。しかしながら、この洗浄操作は胆道感染が存在する時は相対的禁忌とも考えられ、この場合は洗浄の際、圧を強く加えることは極力避けるべきである。

胆汁細胞診の成績を直接に左右するのは、採取された胆汁中に目的とする細胞が存在するか否かにかかるわけであるが、ただ1回のみの胆汁細胞診では、胆汁中の細胞成分がきわめて少ない場合が多く¹⁾、先に述べたごとく、洗浄を加えて細胞成分を増すとともに、細胞診をく

り返し行うことが大切と思われる。われわれの症例でも、2回目以後の細胞診にて初めて陽性と判定された例が25例中5例あり、また陰性とされた症例のなかには、1回のみの細胞診にて陰性と判定された症例も含まれ、これらのうちには細胞診をくり返せばさらに陽性となった例もあると思われる。

PTCDチューブ先端の位置が細胞診に与える影響については、佐藤、庵原¹²⁾が述べているごとく、チューブ先端が病巣に近いほど、癌細胞はよく検出されると考えられるが、われわれの症例でも同様の傾向であったが、胆管癌では、多少離れていても癌細胞はよく検出された。

胆汁細胞診の成績と治療法との関係について、中西らは¹⁰⁾、PTCD胆汁細胞診陽性例6例中3例に根治手術が可能であったと報告しているが、一般には根治術可能症例は少なく、われわれの症例では根治術施行例はわずか1例であった。さらに今回対象とした閉塞性黄疸全症例からみても、悪性疾患に対する根治術施行例は2例にすぎず、この領域の悪性腫瘍の早期発見の困難性を示しており、今後胆汁細胞診の改良を初めとして、さらに早期発見に寄与することのできる検査法の開発が望まれる。

V. ま と め

1. 閉塞性黄疸症例、計25例に対し胆汁細胞診を施行した。
2. 胆管癌12例中9例(75%)、膵癌5例中1例(20%)、胆嚢癌4例中2例(50%)に癌細胞を認めた。胃癌再発例、後腹膜腫瘍例では悪性細胞を認めなかった。
3. PTCD胆汁細胞診施行例は14例で、うち陽性例は8例、PTCD洗浄細胞診施行例は9例のうち陽性例は4例、胆管内Tチューブ洗浄、胆嚢外瘻胆汁細胞診施行例はおのおの1例ずつで、いずれも陰性であった。
4. 胆汁細胞診施行例25例中、1回目陽性例は7例、2回目以降陽性例は5例であった。
5. ドレナージ部位と病巣の位置関係では、PTCDチューブ先端が病巣部に比較的近い例では、17例中9例が細胞診陽性、比較的遠い例では6例中3例が細胞診陽性であった。

Summary

Exfoliative diagnostic cytology of the biliary tract in 25 patients with obstructive jaundice was examined by means of bile juice cytology and bile duct washing

cytology.

Relationship among the primary lesion, cell collecting method and cytological finding was studied.

The results were summarized as follows.

1. Cancer cells were observed in 9 of 12 cases (75%) with choledochal cancer, one of 5 cases (20%) with pancreas cancer and 2 of 4 cases (50%) with gallbladder cancer. No malignant cells were observed in the cases with recurrence of gastric cancer and retroperitoneal tumor.
2. Cytology of bile juice from PTC drainage was performed in 14 cases and cancer cells were observed in 8 cases of them (57%).
Cytology of PTCD washing fluid was performed in 9 cases and 4 cases of them were positive in cytology (44%).
3. In 12 cytological positive cases, 7 cases were diagnosed as positive in the first cytology, and 5 cases were diagnosed as positive in the 2nd or more later cytology.
4. PTCD catheter tip were placed near the lesion in 17 cases, and 9 of them were positive in cytology. In 6 cases the PTCD catheter tip were far from the lesion, and 3 of them were positive in cytology.

文 献

- 1) 赤司光弘・他：胆道系悪性腫瘍確定診断法としての胆汁細胞診，胃と腸，6：1611～1616，1971.
- 2) S. Hancke, M.D., et al.: Ultrasonically Guided Percutaneous Fine Needle Biopsy of the Pancreas, Surg. Gyn. Obst., 140：361～364，1975.
- 3) 乾 純和：膵癌の細胞診—Pancreozymin—Secretin 試験における細胞診に関する研究，日臨細胞誌，12：108～131，1973.
- 4) 春日井達造・他：内視鏡下膵液胆汁直接採取細胞診（第2報），日臨細胞誌，14：243，1975.
- 5) 小林茂樹：胆道系疾患における胆汁細胞診の研究およびその細胞の形態学的検討，日消化器病誌，74：309～319，1977.
- 6) 小塚正雄，武内俊彦：胆汁，十二指腸液の細胞診，日臨細胞誌，11：15～21，1972.
- 7) 松沢良知：十二指腸内視鏡による膵液胆汁細胞診に関する研究，日臨細胞誌，13：18～32，1974.
- 8) 森 三樹雄，佐藤薫隆：胆汁細胞診における過去4年の経験，日臨細胞誌，17：54～58，1978.
- 9) 室久敏三郎・他：剝離細胞診により発見し得た根治手術可能な膵十二指腸膨大部領域癌の2例，日臨細胞誌，12：38～44，1973.
- 10) 中西功夫・他：経皮経肝胆管ドレナージ（PTCD）の胆汁細胞診，日臨細胞誌，19：147～152，1980.
- 11) 佐藤 明，永沼悦夫：第16回日本臨床細胞学会総会シンポジウム“新しい分野での細胞診”，日臨細胞誌，14：50～58，1975.
- 12) 佐藤英樹，庵原昭一：肝・胆道・膵・膨大部領域の細胞診，日臨細胞誌，18：17～28，1979.
- 13) 多賀須幸男・他：膵癌の細胞診，日本臨床，24：139～144，1966.
- 14) 山田 喬・他：膵・胆道・十二指腸癌の細胞診—その剝離細胞像と病理組織学的背景—，日臨細胞誌，14：151～163，1975.