原 著

卵巣癌の second look operation 時の 腹腔内洗浄細胞診について

札幌医科大学産婦人科学講座¹⁾, 斗南病院産婦人科, 同 病理²⁾藤井 美穂¹⁾ 工藤 隆一¹⁾ 森若 治¹⁾高階 俊光²⁾ 木村 滋子²⁾ 小田由起子²⁾

卵巣癌症例 37 例中 29 例に対し second look operation (以下 SLO) を施行し, SLO 時の腹腔内洗浄細胞診の意義について検討した. SLO 時残存腫瘍がみられたのは 18 例 (62.1%) で, 5 年生存率は 5.5% (1/18) であった. 肉眼のおよび組織学的に癌組織を認めなかった 11 例 (37.9%) の腹腔内洗浄細胞診成績は, 陰性例 9 例, 陽性例 2 例であった. 陰性例 9 例の 5 年生存率は 77.7% (7/9) であり, 陽性例は 2 例とも 5 年以内に死亡した. 抗癌剤有効例では抗癌剤投与前は腹水細胞診において多数の細胞集団が観察されたが, シスプラチン腹腔内投与後は細胞集団が著明に減少するとともに細胞集塊は小型化し, 集積性はやや弱まり平面的になった. さらに癌細胞は変性所見を示唆させる形態学的変化を示し, SLO 時残存腫瘍はなく, 腹腔内洗浄細胞診でも陰性であり予後は良好であった. 癌細胞の早期の減少は抗癌剤の反応および予後を判断する上での重要な指標と考えられるとともに, SLO 時の腹腔内洗浄細胞診は残存腫瘍のない場合, その症例の予後をみる上で非常に有用であると推測された.

Key words : Ovarial cancer—Second look operation—Peritoneal washing cytology

I. 緒 言

卵巣癌は早期発見が困難で, 発見時にはすでに腹腔内に転移している場合が多く, 予後が悪い. 卵巣内限局例の stage I 期でも 5 年生存率は 60~80% 前後と他臓器癌に比較して悪い. 近年化学療法剤としてシスプラチン

が登場し, その投与が卵巣癌に試みられ, 効果をあげている. これらの化学療法の発達によって second look operation (SLO) の機会が増え, 残存腫瘍の摘出, 化学療法の効果判定などのために行われるようになった. 今回著者らは卵巣癌における SLO 時の腹腔内洗浄細胞診の意義について検討し, 興味ある知見を得たので報告する.

Peritoneal washing cytology at second look operation in ovarian cancer

Miho FUJII¹⁾, Ryuichi KUDO¹⁾, M.D., Osamu MORIWAKA¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Sapporo Medical college.

Toshimitsu TAKASHINA²⁾, M.D., Shigeko KIMURA²⁾, C.T., Yukiko ODA²⁾, C.T.

²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Pathology, Tonan hospital.

論文別刷請求先 ☎060 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目 札幌医科大学産婦人科学講座 藤井美穂

昭和 62 年 7 月 4 日受付

昭和 63 年 8 月 26 日受理

II. 検索対象および方法

対象は当教室および関連病院において, 手術を施行した卵巣癌症例の 37 例である. 組織型は漿液性嚢胞腺癌 19 例, ムチン性嚢胞腺癌 8 例, 類中腎癌 5 例, 類内膜癌 4 例および yolk sac tumor (embryonal carcinoma) 1 例である (表 1). 37 例のうちで SLO を行ったのは 29 例である. 閉腹時に腹腔内にドレーンを装着して, 術後 7~10 日目より腹腔内にシスプラチン 75~100 mg を 1~5 クール投与し, その後末梢よりシスプラチンを中心

表 1 対象症例の組織型

組織型	例数
漿液性嚢胞腺癌	19
ムチン性嚢胞腺癌	8
類中腎癌	5
類内膜癌	4
yolk sac tumor	1
	37

表 2 臨床期別の 5 年生存率

臨床進行期	例数	5 年生存率 (%)
stage I	14	78.6 (11/14)
II	8	37.5 (3/8)
III	13	15.4 (2/13)
IV	2	0 (0/2)
total	37	(16/37)

とした化学療法を 3~6 クール行った。腹腔内投与と末梢からの投与は合わせて 6 クールとした。化学療法の副作用が消失した約 1 ヶ月後に残存腫瘍の摘出および化学療法の効果判定をみるために SLO を行った。開腹前残存腫瘍のない症例に血液の混入を避けて、ダグラス窩、上行および下行結腸腸間膜外側および横隔膜下にそれぞれ生食 100 ml を注入して洗浄し、細胞材料を採取した。回収した生食水を 1,500 rpm 5 分間遠沈し、沈査を採取して 5 枚の塗抹標本を作製し、Papanicolaou 染色、PAS 染色および Giemza 染色を施行し、スクリーニングして細胞診指導医が診断した。その悪性判定には Papanicolaou のクラス分類を用いた。腹水中の癌細胞の観察は 200 倍の顕微鏡で行った。さらに抗癌剤投与による癌細胞の形態学的変化をみるために抗癌剤の治療効果の判定に、腫瘍の大きさの変化、臨床検査成績そして臨床症状の推移を指標とし、これらと対比して化学療法の著効例の腹水中の癌細胞の変化を観察した。

III. 化学療法が著効し、5 年生存している 7 症例の臨床経過 (表 3)

症例 1 は漿液性嚢胞腺癌 stage III で腹水が著明なため、術前にシスプラチン 100 mg を 2 週間ごとに 2 回腹腔内に投与し、定期的に腹水を採取し、腹水が減少した後開腹術を行った。癌病巣を可及的に摘出したが一部腹膜に粟粒大の播種が認められた。術後化学療法を行い、SLO を行った。その腹腔内所見は肉眼的、組織学的に転移巣はなく、腹腔内洗浄細胞診でも陰性であり、現在までに 5 年以上生存している。

表 3 SLO 時肉眼的および組織学的に癌組織を認めなかった症例

症例	組織型	年齢	stage	腹腔内洗浄細胞診	予後
1	漿液性嚢胞腺癌	58	III	陰性	生存
2	類中腎癌	62	III	陰性	生存
3	漿液性嚢胞腺癌	35	II c	陰性	生存
4	類内膜癌	66	I c	陰性	生存
5	ムチン性嚢胞腺癌	55	I c	陰性	生存
6	漿液性嚢胞腺癌	48	I c	陰性	生存
7	yolk sac tumor	23	I c	陰性	生存
8	漿液性嚢胞腺癌	35	II c	陽性	死亡
9	漿液性嚢胞腺癌	63	III	陽性	死亡
10	漿液性嚢胞腺癌	43	III	陰性	死亡
11	ムチン性嚢胞腺癌	57	III	陰性	死亡

表 4 残存腫瘍のなかった症例の臨床期と 5 年生存率

臨床進行期	5 年生存率 (%)
stage I	100 (4/4)
II	50 (1/2)
III	40 (2/5)

症例 2 は類中腎癌 stage III で成人頭大の腫瘍がみられ、また大網に一部転移がみられた。腹水は約 100 ml 貯留していた。

症例 3 は漿液性嚢胞腺癌 stage II c であり、腹水は約 200 ml 貯留し、新生児頭大の腫瘍がみられたが、肉眼的にすべて摘出できた。

症例 4~7 はそれぞれ類内膜癌、ムチン性嚢胞腺癌、漿液性嚢胞腺癌、yolk sac tumor であり、4 症例とも stage I c であった。肉眼的にすべて摘出した。この中で yolk sac tumor の症例は腹水のため腹部膨満が著しく、術前の血清 α -fetoprotein 値は 10,518 ng/ml であった。しかしながら開腹時所見では癌病巣は左卵巣に局限しており、すべて摘出できた。化学療法後の SLO 時の腹腔内所見では癌病巣はなく、その後 α -fetoprotein 値も再上昇することなく 5 年以上生存している。

IV. 成績

1. 臨床期別の 5 年生存率

今回対象とした 37 例において、臨床進行度は stage I で 14 例、stage II で 8 例、stage III で 13 例そして stage IV で 2 例であった。それぞれの 5 年生存率は stage I で 78.6% (11/14)、stage II で 37.5% (3/8)、stage III で 15.4% (2/13)、stage IV で 0% (0/0) であった (表 2)。14 例の stage I のうち stage I c は 8 例であり、その 5

写真 1 化学療法後細胞像 (Pap. 染色, ×400)

写真 2 化学療法後細胞像 (Pap. 染色, ×400)

年生存率は 62.5% (5/8) であった。

2. SLO 時の腹腔内洗浄細胞診と 5 年生存率

SLO を行った 29 例において、残存腫瘍がみられたのは 18 例 62.1% であった。これらの 5 年生存率は 5.5% (1/18) であった。肉眼的および組織学的に癌組織を認めなかったのは 11 例であった (表 3)。これら 11 例の腹腔内洗浄細胞診の成績は、陰性例 9 例、陽性例 2 例であった。9 例の 5 年生存率は 77.7% (7/9) であった。陽性例は 2 例とも 5 年以内に死亡している。陰性例で死亡した 2 例の組織型は 1 例が漿液性嚢胞腺癌、1 例がムチン性嚢胞腺癌であった。残存腫瘍のなかった 11 例の進行度と 5 年生存率を検討すると、stage I は 100% (4/4)、stage II は 50% (1/2)、stage III は 40% (2/5) であった (表 4)。

3. 抗癌剤の腹腔内投与前および手術時の腹水細胞診の所見

症例 1, 3 および 6 の腹水細胞診の所見は以下のごとくである。すなわち背景は組織球、好中球、中皮細胞などがみられ、tumor diathesis を呈していた。腺癌細胞は大小さまざまな集塊状、マリモ状、乳頭状の細胞集団として認められた。また個々の癌細胞が多数散在して観察された。癌細胞の N/C 比は中～大であり、細胞質は cyanophilic であった。核はおおむね類円形で、直径 7～20 μ と大小不同が著しかった。クロマチンは細顆粒状から粗大顆粒状であり、核膜は明瞭で、核小体が目立つ細胞を多数認めた。また分裂像を示す癌細胞もしばしば観察された。

症例 2 の類中腎癌の所見は一般に散在性が主体で、集団性出現は少ない。細胞診上 2 種類の腫瘍細胞が観察された。すなわち clear cell type と hobnail cell type である。clear cell は細胞型が類円形、細胞質は豊富で小空胞状、グリーンに染色され、辺縁は明瞭であった。N/C

比は中～小、核は類円形でわずかに偏在傾向を示していた。核縁は肥厚なく平滑で、クロマチンは細顆粒状で、核小体は目立たないこともあった。hobnail cell は主に孤立散在性で、細胞型が類円形～不正形、細胞質は乏しいが辺縁は比較的明瞭であった。N/C 比は大きく、核は類円形～不正形で大小不同は著しかった。クロマチンは時に粗大顆粒状をしていた。

症例 4 の類中腎癌の所見は腺癌細胞の細胞型は類円形、円柱状、細胞質はライトグリーンで泡沫状であった。空胞変性し、数多くの白血球を取り込んでいる細胞も多数みられた。N/C 比は中等度、核は軽度の偏在性で、卵円形、不正形を呈していた。核の大小不同は中等度、核径は比較的小型で、クロマチンは一般に細顆粒状、核小体はあまり目立たなかった。

症例 5 のムチン性嚢胞腺癌の所見は腫瘍細胞が集団性に出現する場合はシート状、敷石状、柵状およびマスカット状配列であった。細胞型は一般に類円形、時に高円柱状であった。N/C 比は中等度、細胞質は分厚く、グリーンを呈していた。核はおおむね偏在性で、長楕円形が目立った。大小不同は顕著ではなかった。クロマチンは細顆粒状で均等に分布していた。核小体は一般には目立たなかった。

症例 7 の yolk sac tumor の所見は背景は赤血球で占められていた。腫瘍細胞の出現様式は集団性をなすものが主体で、散在性のものは少数であった。核の偏在する細胞、また空胞形成を呈している細胞も時に散見された。核は類円形、不正形、クロマチンは細顆粒状、核縁は菲薄であるが、明瞭であった。核小体は一般に目立たなかった。

4. 抗癌剤著効例における腹水細胞診および腹腔内洗浄細胞診の所見

最も著明な変化は壊死状背景がみられなくなったこと

と、個々の細胞標本における癌細胞数の著しい減少であった。

漿液性嚢胞腺癌の症例1と3では抗癌剤投与前はそれぞれ1標本に約130個、約90個の細胞集団が観察されたが、第1回目のシスプラチンの腹腔内投与の標本ではそれぞれ十数個、約20個の癌細胞の集団が認められた。第2回目のシスプラチン投与後では、ともに癌細胞の集団は1標本に数個または全く認められない標本もあった。細胞集塊は小型化し重積性はやや弱まり、平面的になった。細胞そのものは腫大膨化したものが多く、また細胞質内には大小さまざまな大きさの空胞が認められた(写真1, 2)。核は腫大し、クロマチンの構造の不鮮明化のためにスリガラス状のものも多く認められた。核膜の不明瞭な細胞、核小体の腫大した細胞も散見された。

類中腎癌の症例2では、腹水中の癌細胞は治療前には1標本約260個の癌細胞の集団がみられたが、腹腔内シスプラチン1クール注入後では十数個の癌細胞集団しか認められなく、2クール終了後では癌細胞は全くみられなかった。1クール終了した時点での癌細胞の所見は、細胞質は膨化し、中には空胞変性を伴っているものも散見された。核も腫大し核クロマチンの構造は不明瞭で、スリガラス状であった。核小体は認められなかった。clear cell type と hobnail cell type の細胞型の鑑別はできなかった。

Stage Ic の症例4~6は腹腔内シスプラチン1クール終了の時点で、癌細胞がみられたのは症例6のみであった。しかし癌細胞は数個であり、その所見は症例1と3の所見と同様であった。yolk sac tumor の症例7では腹腔内シスプラチンと2クール終了時に行った腹腔内洗浄細胞診は陰性であった。

V. 考 察

シスプラチンは Wiltshaw と Kroner により使用され、従来の抗癌剤と異なり、その有効性はすぐれている^{2,4,8,14)}。その婦人科領域におけるシスプラチンの導入は卵巣癌症例の予後の改善、延命効果をもたらしてきたが、シスプラチンの末梢からの投与は副作用も強く投与量も制限される。このためより効果的で副作用の軽微な投与法の1つとしてシスプラチンの腹腔内投与が行われるようになった。著者らは末梢からの投与と直接腹腔内へ投与する2つの方法を組み合わせ、併用して卵巣癌の治療を行っている。特に腹腔内投与は腹腔内の癌組織に直接作用するので効果的であると推定される。著者らの癌性腹膜炎の症例にも著効した症例がある。

SLO 時の腹腔内洗浄細胞診は、残存腫瘍がある場合、必ずしも陽性に出るとは限らないので、残存腫瘍の有無の判定には適していない。しかしながら、初回手術時の各臨床期別の5年生存率と SLO 時肉眼的、組織学的に癌組織を認めなかった症例における各臨床期別の5年生存率を比較した場合、いずれの stage でも後者が上回っている。このようにこれらの予後の判定に SLO 時の腹腔内洗浄細胞診の果たす役割は大きいと推測される。

抗癌剤が著効した症例における腹水中の個々の癌細胞の形態学的変化を要約すると、細胞質の大小の空胞化、核膜の不明瞭化、クロマチン構造の不鮮明化による核のスリガラス状の変化などであり、これらは変性所見を示唆している。これらの所見は従来の報告とほぼ同様である^{1,3,5~7,9~13)}。さらに腹水細胞診において、癌細胞の減少と臨床経過の好転とは必ずしも平行しないこともあるが、今回の検討で早期に癌細胞が減少し消失した症例ではその後腹水の増加も認められなく、SLO 時には肉眼的、組織学的に癌組織はなく、腹腔内洗浄細胞診は陰性であり、結果として5年以上生存している。このため癌細胞の早期の減少は抗癌剤の反応および予後を判断する上での重要な指標と考えられる。岡和田もこのことを指摘しており⁷⁾、癌細胞の減少が著明でない場合は抗癌剤の種類あるいは投与スケジュールについての再検討の必要性もあると述べている⁷⁾。

今回の SLO 時の腹腔内洗浄細胞診について SLO 時に残存腫瘍がみられた場合、5年生存率から初回手術時の stage III 以上の予後に相当するものと推測される。このことは third look operation, fourth look operation と手術の回数が増えたとしても、予後が非常に悪いことを示唆している。このことは当然予想されることであるが、今回の著者らの検討からも明らかになった。肉眼的、組織学的に癌細胞を認めないが、腹腔内洗浄細胞診が陽性の場合、その2症例は全例死亡している。抗癌剤の腹腔内投与による腹水細胞診の所見から、著効例では急激に癌細胞が減少することを考えると、化学療法、特に腹腔内への投与を何度となく行ったにもかかわらず、腹腔内洗浄細胞診陽性ということは、化学療法に抵抗を示していることを意味しており、このために予後が悪かったと推測される。このような症例にはさらに化学療法を追加して再開腹を行い、腹腔内洗浄細胞診が陰性になることを確かめなければ予後の改善は望めないと思われる。肉眼的、組織学的に癌細胞を認めず腹腔内洗浄細胞診も陰性の場合、これは5年生存率からして、初回手術時の stage Ia に相当すると推測される。予後の最も悪い yolk sac tumor の stage Ic の症例で、SLO 時の腹腔内洗浄細胞

胞診は陰性であり, 5 年以上生存していることは SLO 時の腹腔内洗浄細胞診の重要性を示す症例であると思われる。しかしながら stage III での 5 年生存率は 40% であり, 開腹時には腹腔内全体を綿密に観察しなければならぬことを示唆している。

以上のように SLO 時の腹腔内洗浄細胞診は残存腫瘍のない場合に, その症例の予後をみるうえで非常に有用であると推測された。

Summary

Second look operations were performed in 29 of 37 patients with ovarian cancer who had treated with anticancer agents. The association of cytologic findings on abdominal washings with their 5-year survival rates was assessed to evaluate their diagnostic value.

The exploratory operations revealed remaining tumors in 18 (62.1%) of the 29 cases. Their 5-year survival rate was 5.5% (1/18). In the rest or 11 (37.9%) patients, any cancerous tissue was not demonstrated grossly or histologically. Cytology of the intraperitoneal washings was negative in 9 of the 11 patients, and positive in 2. The 5-year survival rate was 77.7% (7/9) with negative cytology, while 2 with positive cytology both died within 5 years.

In patients who responded well to cancer chemotherapy with intraperitoneal cis-platinum, pretherapeutic cytologic examination had revealed about 130 clusters of tumor cells per field. After treatment, the cell clusters markedly decreased both in number and size, and flattened, indicating that tumor cells were losing the tendency to cluster together. In addition, the tumor cells revealed morphologic changes suggestive of degeneration. Second look operations revealed no tumors in their peritoneal cavity, nor did intraperitoneal washings obtained for cytology contain cancer cells. Their clinical outcomes were excellent.

An early decrease in number of cancer cells in the ascitic fluid is the important index of a response to cancer chemotherapy and an excellent prognosis. The absence of cancer

cells in intraperitoneal washings coupled with the absence of tumors in the peritoneal cavity is a sign of excellent prognoses.

文 献

- 1) 甘糟 仁・他：制癌剤投与による癌性胸腹水の細胞像の変化, 日臨細胞誌, 23 : 547~553, 1984.
- 2) Briscoe, K.E., et al. : Cis Dichlorodiammineplatinum (II) and Adriamycin. Treatment of Advanced Ovarian Cancer, Cancer Treat. Rep., 62 : 2027~2030, 1978.
- 3) 蜂屋祥一・他：腹水細胞診について, 産と婦, 46 : 1021~1026, 1979.
- 4) Hall, D.J., et al. : Cis-platinum in gynecologic cancer, Am. J. Obstet. Gynecol., 141 : 299~304, 1981.
- 5) 小山善之：新抗がん剤の臨床応用とその科学的評価に関する研究, 昭和 54 年度厚生省がん研究助成金による研究報告集, 上 : 164~169, 1979.
- 6) 本山悌一・他：制癌剤の効果判定に関する基礎的研究, 日臨細胞誌, 21 : 15~25, 1982.
- 7) 岡和田昌弘・他：抗癌剤投与による腹水細胞の形態学的変化, 日臨細胞誌, 26 : 134~140, 1987.
- 8) 杉田道夫・他：化学療法の効果判定における腹水細胞診及び Flow cytometry の応用, 日臨細胞誌, 22 : 9~17, 1983.
- 9) 高相和彦・他：癌性胸腹水の制癌剤による細胞学的変化と臨床, 日臨細胞誌, 13 : 160~164, 1974.
- 10) 竹内 隆：制癌剤の腹腔内投与に関する細胞学及び臨床的研究, 米子医誌, 24 : 137~174, 1973.
- 11) 谷田 秀：癌性腹水中出現する各種細胞の変性に関する研究, 米子医誌, 20 : 486~504, 1969.
- 12) 安田 充・他：卵巣癌腹水細胞の抗癌剤による形態的变化, 日臨細胞誌, 20 : 268~274, 1981.
- 13) 山岸紀美江・他：癌性胸膜炎における細胞所見と予後との関係 (制癌剤の投与をめぐって), 日臨細胞誌, 10 : 200~218, 1971.
- 14) Wiltshaw, E. and Kroner, T. : Phase II study of Cis-Dichlorodiammineplatinum (II) (NSC-119875) advanced adenocarcinoma of the ovary, Cancer Treat. Rep., 60 : 55~60, 1976.