原 著

皮下埋め込み式リザーバーを用いた腹腔洗浄細胞診による
卵巣癌の術後管理香川医科大学母子科学教室¹⁾, 香川県立がん検診センター婦人科²⁾大野 正文¹⁾ 五十嵐達也¹⁾ 塩田 敦子²⁾ 黒瀬 高明¹⁾半藤 保¹⁾

卵巣癌術後の再発を早期に発見する目的で、初回手術後定期的に施行した腹腔洗浄細胞診により、CT、MRI、USGなどの各種画像診断法や、各種血清腫瘍マーカー値が陽性所見を示す前に、細胞診断学的にとらえることのできた2症例を報告した。腹腔洗浄細胞診は、術後腹腔内化学療法を施行するために設置した皮下埋め込み式リザーバーを介して行ったもので、リザーバーが卵巣癌術後管理の細胞採取経路としても有用であることを示した。このような方法で得られた細胞標本の採取細胞量は十分あり、細胞学的鑑別診断は比較的容易と判断された。

Key words : Ovarian cancer—Peritoneal cytology—Subcutaneously implanted Infuse-A-Port—Recurrence—Early detection

I. はじめに

卵巣癌は腹腔内播種を容易にきたす予後不良な悪性腫瘍で、その術後管理上、再発の早期発見は重要である。そのための手段は内外診に加え、第1にCT、MRI、USGなどの画像診断法と第2に各種血清腫瘍マーカーが臨床上有用であり広く応用されている。腹腔鏡による術後管理は症例によりきわめて高い価値を有するが、その侵襲性のためにまだ広く普及するに

たっていない。腹水あるいはculdocentesisによる腹腔細胞診は、卵巣癌の術前診断に際し補助診断法としてしばしば用いられてきたが、卵巣癌の術後管理においては、これまで細胞採取が困難なこともあってその応用は多量の腹水貯留を示す症例に限られてきた。しかしながら皮下埋め込み式リザーバー（以下リザーバー）が卵巣癌術後の腹腔内化学療法に応用されるようになってから¹⁾、このリザーバーを通して腹水あるいは腹腔洗浄液を採取できるようになり、これを細胞診断に応用する第3の非侵襲的方法が可能となった。われわれは腹腔洗浄細胞診が画像診断や腫瘍マーカーによる診断法に先んじて、卵巣癌再発の早期発見に役立った2症例を経験し、腹腔洗浄細胞診による卵巣癌の術後管理について検討したので報告する。

II. 対象と方法

対象は手術時にリザーバーを腹腔皮下に設置し、回復して腹腔洗浄細胞診あるいは腹水細胞診を施行された卵巣癌患者7例で、その一覧を表1に示した。臨床進行期はいずれもIc期以上の腹腔内に悪性細胞の播

A new follow up method for ovarian cancer using serial peritoneal washing cytology from a subcutaneously implanted Infuse-A-Port

Msayuki OHNO¹⁾, M.D., Tatsuya IGARASHI¹⁾, M.D., Atsuko SHIOTA²⁾, M.D., Takaaki KUROSE¹⁾, M.D., Tamotsu HANDO¹⁾, M.D., F.I.A.C.

¹⁾Department of Perinato-Gynecology, Kagawa Medical School

²⁾Kagawa Prefectural Cancer Detection Center

論文別刷請求先：☎761-07 香川県木出郡三木町池戸1750の1 香川医科大学母子科学教室 大野正文

平成5年7月30日受付

平成5年9月3日受理

表1 卵巣癌管理における腹腔洗浄細胞診症例一覧

case	age	stage	histological diag	ascites	image diag ¹	tumr marker	peritoneal cytology	compatibility ²
1. S.K.	49	IV	mucinous adenoca	—	NED ³	negative	negative	Yes
2. K.Y.	38	Ic	serous pap. adenoca	—	NED	negative	negative	Yes
3. M.M.	60	IIIC	serous cystadenoca	+	cancer	positive	positive	Yes
4. K.M.	57	Ic	serous cystadenoca	—	NED	negative	positive	No
5. K.F.	56	IIIC	serous pap. adenoca	+	cancer	positive	positive	Yes
6. K.I.	16	Ic	mucinous cystadenoca	—	cancer	positive	positive	Yes
7. R.M.	37	IIc	serous pap. adenoca	—	NED	negative	positive	No

1. findings by CT, MRI, USG, 2. compatibility of clinical findings and peritoneal cytology, 3. no evidence of disease

種を認める症例で、組織診断は5例が漿液性嚢胞腺癌、2例が粘液性嚢胞腺癌であった。リザーバー設置後の臨床経過中に腹水を認めた症例が2例（症例3および5）、認めなかった症例が5例であった。画像診断としてCT, MRI, USGが施行され、癌の再発または再燃と診断すべき腫瘍が3例に描出された。腫瘍マーカーは初回手術前に異常高値を示し、治療後に一旦下降した後、再上昇を示す場合を再発の指標とした。腹腔細胞診の材料には、腹水の貯留を認めない症例では生食液を用いた腹腔洗浄液を供した。

採取方法は腹水の貯留を認める症例では経皮的に21Gの翼状針でリザーバーを穿刺し、20mlのシリンジにてゆっくり吸引採取し、腹水の貯留を認めない症例では穿刺針より200～500mlの生食液を20mlのシリンジで加圧注入することで生ずる水流によって洗浄した後、ゆっくり吸引採取した。採取時期は化学療法剤の腹腔内投与時に施行し、十分量の洗浄液を採取した後に薬剤を投与した。

III. 結 果

表1に示すように、理学的所見に加え、臨床的再発徴候としての腹水の貯留、画像診断による再発所見の有無、腫瘍マーカーの再上昇の有無を総合的に判断して、再発なしと診断すべき症例は4例であった。その4例中、腹腔洗浄細胞診が陰性のものは2例で、陽性が2例（症例4および7）認められた。临床上、再発ありと判断された3例（症例3, 5および6）は、すべて細胞診が陽性であった。したがって、臨床所見と細胞診との一致は7例中5例で、不一致は2例（症例4および7）に認められた。この不一致の症例4は腹腔洗浄細胞診の再検査で陽性であったため手術を施行し、大網、腸間膜に直径2cm以下の播種性腫瘍が認められ、組織学的にも卵巣癌の再発が確認された。こ

写真1 洗浄細胞診、中皮細胞に囲まれた癌細胞を認める (Pap. 染色, ×200)

の症例を以下に報告する。

症 例

初回治療開始時の年齢は57歳で、臨床進行期はIc期、組織診断は漿液性嚢胞腺癌であった。平成4年5月19日に両側付属器切除、骨盤リンパ節廓清術およびリザーバー設置術を施行した。子宮はすでに子宮筋腫にて摘出されており、完全手術例であった。手術時にダグラス窩より採取した洗浄細胞診で悪性細胞を認めた（写真1）。手術後リザーバーよりカルボプラチン（以下CBDCA）を腹腔内投与した。術前の血清CA125は72U/mlであったが、術後の化学療法を2コース施行後に正常値に下降し、再上昇を認めなかった。腹腔洗浄細胞診（平成4年6月）はCBDCA投与による変性を認め（写真2）、8月および9月には陰性となった。外来化学療法の通院時にリザーバー直上の皮膚を穿刺して生食液で洗浄細胞診を施行した。平成5年1月class IV, 平成5年5月class V（写真3）となり、平成5年6月施行の腹腔洗浄細胞診でもclass Vであった。平成5年6月再開腹術を施行した。再開腹時、腹水を認めず大網に直径0.5～2.0cmの腫瘍を数個、回盲部の腸間膜に直径2cmの腫瘍を1

写真 2 洗浄細胞診。抗癌剤による癌細胞の変性傾向を認める (Pap. 染色, ×200)

写真 3 洗浄細胞診。腺構造を示す癌細胞集塊を認める (Pap. 染色, ×200)

図 1 臨床経過 (case 4)

個認めた。そのため大網切除術、腫瘍摘出術を施行した。組織学的に卵巢癌の転移病巣と診断された。本症例の臨床経過を図 1 に示した。

IV. 考 察

一般的に卵巢癌は、症状がでにくいこともあって、手術摘出材料に対する病理組織学的確認の行われる数ヵ月～数年前に腹腔内に癌細胞を剥離、落下していることが多く、腹腔細胞診あるいは経卵管性に移動する癌細胞を子宮頸腔部細胞診で拾いあげ、確認することができる²⁾。事実、古くから腹腔への直接的アクセス経路としての culdocentesis が行われ、細胞診による早期、無症候性の卵巢癌検診が試みられた^{3,4)}。また、子宮癌検診を目的とした細胞診で、卵巢癌発見の端緒をなしたという報告も散見される。しかし、これらの方法を日常臨床に応用するには、その手技の困難さ、感度などが卵巢癌検診に向かないこと、不適標本が多

いこと、発見される卵巢癌は必ずしも目的とする早期、無症候性のものでないことなどのため、細胞診による卵巢癌の診断法は広く普及するにいたらなかった。

しかしながら、今回、われわれが示したように腹壁皮下に設置したリザーバーを穿刺し、生食液を注入して得られる洗浄細胞診は、定期的に反復して実施することで卵巢癌術後の管理、特に再発の早期発見上、量的、質的に適当な標本を得ることができる簡便な方法である。リザーバーは本来卵巢癌化学療法の内投与ルートとして考案されたものであるが、腹水の吸引排液はもとより、本稿で示すように腹腔洗浄細胞診による卵巢癌再発の早期発見に、もっと応用されてよいといえよう。さらに、化学療法の効果を腫瘍細胞の変性の有無を細胞診断学的に評価することで使用薬剤の抗癌効果判定にも応用しようと判断された。実際、抗癌剤の効果により写真 2 に示したように腫瘍細胞は変性し、vivid な腫瘍細胞を認めなかった。

腹腔細胞診はときに不満足な標本や偽陰性の成績をもたらすことがあるので、細胞診標本作成に当たっては十分注意する必要がある⁵⁾。腹腔液吸引前に、体位変換により腫瘍細胞を浮遊しやすくすること、洗浄液注入後直ちに吸引しないこと、強い吸引力をかけないことなどに心がけることが大切である。なお、葉ら⁶⁾は、腹水を有する卵巣癌患者6例を対象に腹水および腹水を全量採取後の腹腔洗浄細胞診を比較し、以下のように報告している。すなわち、同時に施行した腹水ならびに腹腔洗浄細胞診は、全例に癌細胞が認められたこと、腹腔洗浄細胞診は、癌細胞以外の細胞が少ないこと、癌細胞集塊が少なく単離癌細胞の比率が高いこと、および癌細胞の細胞質や核所見の判定が容易であることから、組織推定診断に有利である点を指摘し、腹水全量排液後の腹腔洗浄細胞診の有用性を強調した。

卵巣癌の検出を目的とした腹腔細胞診は、ときにいくつかの疾患と細胞診断学的鑑別診断を要する。主要なものは、①異型中皮細胞増殖症 atypical mesothelial proliferation, ②強い炎症性変化, ③mullerian inclusion, ④繊毛をもった卵管円柱上皮, ⑤子宮内膜症病巣から遊離した子宮内膜腺上皮, ⑥卵巣境界悪性表層上皮性・間質性腫瘍に随伴した体腔上皮増殖症などである⁷⁾。しかしながら、患者の年齢、既往歴、臨床所見、ガラス標本に出現する異型細胞の量、細胞集団構造(腺、腺管構造など)、核の異型性などを勘案すれば、卵巣腺癌の細胞診断上の鑑別は必ずしも困難ではない。事実われわれの症例4, 6, 7は、腹腔細胞診に多数の悪性腺癌細胞が出現し、それらは摘出腫瘍の病理組織像によく一致するものであった。

腹腔細胞診に出現する異型細胞を卵巣腺癌と鑑別するために、各種のモノクローナル抗体による免疫染色法を利用する試みがなされているが^{8,9)}、卵巣癌術後管理の目的に行われる腹腔洗浄細胞診でそのような特殊染色を要するものは多くないと考える。

Summary

The early detection of intraperitoneal recurrence in ovarian cancer patients has been achieved by serological assay of tumor markers or radiological (CT, MRI, USG) study. We tried a new follow up method for ovarian car-

cinoma patients using serial peritoneal washing cytology from a subcutaneously implanted Infuse-A-Port.

Two cases of 7 showed no correlation between clinical findings (ascites, serological assay and radiological study) and peritoneal washing cytology. One case had no ascites, a normal serum CA-125 value and no evidence of disease on radiological study, but was found to have intraperitoneal dissemination of ovarian carcinoma on second look laparotomy. This case had malignant cells in the peritoneal cavity on peritoneal washing cytology before normal clinical findings. This suggests that serial peritoneal washing cytology has potential use in the follow up of ovarian cancer patients when the intraperitoneal port is implanted under the skin.

文 献

- 1) 大野正文・他：婦人科癌に対するCBDCA腹腔内投与における薬理動態とその臨床効果、癌と化学療法, 19: 2356~2361, 1992.
- 2) Sears, D., et al.: The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions, *Acta Cytol.*, 31: 85~97, 1987.
- 3) Graham, J.B., et al.: Preclinical detection of ovarian cancer, *Cancer*, 17: 1414~1432, 1964.
- 4) Grillo, D., et al.: Early diagnosis of ovarian carcinoma by culdocentesis, *Obstet. & Gynecol.*, 28: 346~350, 1966.
- 5) Luesley, D.M., et al.: Prospective comparative cytologic study of direct peritoneal smears and lavage fluids in patients with epithelial ovarian cancer and benign gynecologic disease, *Acta Cytol.*, 34: 539~544, 1990.
- 6) 葉 清泉・他：卵巣癌の細胞診 組織推定診断に対する腹腔内洗浄細胞診の有用性について, 日産婦誌, 36: 30~36, 1984.
- 7) Covell, J.L., et al.: Peritoneal washings in ovarian tumors. Potential sources of error in cytologic diagnosis, *Acta Cytol.*, 29: 310~316, 1985.
- 8) Szpak, C.A., et al.: Detection of adeno-carcinoma in peritoneal washings by staining with monoclonal antibody B 72. 3., *Acta Cytol.*, 33: 205~214, 1989.
- 9) Guzman, J., et al.: Malignant ascites of serous papillary ovarian adenocarcinoma. An immunocytochemical study of the tumor cells, *Acta Cytol.*, 32: 519~522, 1988.