

当科における 肺癌胸腔内洗浄細胞診陽性症例の検討

山梨医科大学第2外科

喜納五月 高橋 渉 井上秀範 横須賀哲哉 松原寛知 保坂 茂
鈴木章司 大沢 宏 明石興彦 吉井新平 多田祐輔

要 旨

胸腔内洗浄細胞診(Pleural Lavage Cytology,以下 PLC)は現行の staging factor には含まれていないが、陽性例と陰性例を比較すると陽性例は予後不良とされる。今回 PLC 陽性例の潜在的悪性度を把握し、本法の意義を検討した。対象は 1992 年 3 月以降原発性肺癌手術開胸時、肉眼的に胸水が認められない症例に対し PLC を施行した 181 症例中陽性例 10 例(5.5%)である。組織型は全例腺癌であり、このうち 5 例はリンパ節転移を認めない I 期であった。2 例に癌性胸膜炎による再発が認められた。PLC 陽性例はハイリスクグループであり T4 に up stage するのが妥当との報告が散見されるが、なかには長期生存例もある。今回の検討では 5 年生存率は 45.7%であった。PLC 陽性症例は癌性胸膜炎の再発が比較的高いことからその初期像と捉える考え方もあるが、予後の推測においては T4(ⅢB)とするほど予後は悪くなく、T を 1 つ上げる程度が妥当と考えられる。

Key words: 原発性肺癌, 胸腔内洗浄細胞診, PLC, 蒸留水浸透療法

はじめに

悪性胸水の認められる症例は規約上 T4 とされ、一般的には手術適応外とされる。一方開胸時に肉眼的胸水を認めない症例における PLC 陽性例も存在し、それらの予後や病期分類、治療方針などは未だ統一の見解がみられない。今回われわれは PLC 陽性の 10 症例をまとめ本法の意義を検討した。

対 象

1992 年 3 月～2001 年 3 月までに当科において原発性肺癌の手術を施行した 194 症例のうち PLC を施行した 181 症例を対象とした。

方 法

開胸時に肉眼的に胸水が認められない症例に対し、ヘパリン加生理食塩水 100ml で胸腔内を洗浄し、その洗浄液を 70ml 以上回収し細胞診に提出。細胞診にて class IV、V を陽性とし、胸腔内に高度の癒着がある場合は除外した。

PLC 陽性 10 症例についてその臨床像、転帰につき検討した。また病期、組織型、病理所見につき PLC 陰性例との比較検討を行った。なお有意差検定は Fisher's test を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

PLC を施行した 181 症例中、PLC 陽性は 10 例 (5.5%) であった。年齢は 52 才から 78 才、平均 68.2 才であった。その臨床像を表 1 に示す。組織型は全て腺癌であった。p-factor では p1, p2 で 7 例 (70%) を占め、v-factor, ly-factor では v1, ly1 は 5 例 (50%) を占めた。臨床病期では全て I 期であり、病理病期では 5 例 (50%) が I 期であった。

表 1 PLC 陽性例の臨床像

性別	男性	3	原発巣	右上葉	2
	女性	7		右中葉	0
年齢 (平均)	男性	69		右下葉	3
	女性	67.9		左上葉	4
	範囲	52-78		左下葉	1
組織型	腺癌	10	c-stage	IA	5
	分化度 低分化	0		IB	5
	中分化	5	p-stage	IA	2
	高分化	5		IB	3
p-factor	p0	3		IIA	2
	p1	2		IIB	0
	p2	5		IIIA	3
v-factor	v0	4	pm-factor	pm0	9
	v1	4		不明	1
	不明	2	術式	葉切	9
ly-factor	ly0	3		部切	1
	ly1	3	根治度	絶対治癒	6
	不明	4		相対治癒	3
				相対非治癒	1

PLC 陽性 10 症例の転帰と各因子を表 2 に示す。再発死亡例は術後 6 ヶ月で癌性胸膜

炎を発症。担癌生存例は術後3ヶ月後に癌性胸膜炎を発症しさらに乳腺転移も合併した。
非担癌生存例は観察期間が短い症例もあるが、6例あった。

表2 PLC陽性10症例の転帰と各因子

	性別	年齢	c-stage	p-stage	ly	v	p	P	転帰
再発死亡例	M	76	T2N0	T2N1			2	1	21M dead
他病死亡例	M	76	T2N0	T2N2		1	1	1	10M dead
	F	78	T2N0	T2N0		0	2	0	45M dead
担癌生存例	F	52	T2N0	T2N2	1	1	2	1	12M alive
非担癌生存例	F	61	T1N0	T1N1	1	1	1	1	60M alive
	M	55	T2N0	T2N0	1	0	2	1	54M alive
	F	69	T1N0	T1N0	0	0	0	2	31M alive
	F	76	T1N0	T1N2			0	0	5M alive
	F	65	T1N0	T1N0	0	0	0	0	4M alive
	F	74	T1N0	T2N0	0	1	2	1	2M alive

以下PLC陽性、陰性別に各項目の分布をみた。

臨床病期、病理病期の分布を表3,4に示す。臨床病期では全てⅠ期であったが、病理病期では半数がⅠ期であり、N0の半数は偽陰性であった。

表3 PLCと臨床病期

clinical stage	PLC	
	positive	negative
ⅠA	5	71
ⅠB	5	47
ⅡA		2
ⅡB		16
ⅢA		25
ⅢB		1

表4 PLCと病理病期

pathological stage	PLC	
	positive	negative
ⅠA	2	54
ⅠB	3	44
ⅡA		6
ⅡB	2	22
ⅢA	3	37
ⅢB		7

組織型の分布を表5に示す。PLC陽性症例全てが腺癌であり、腺癌全体の9.6%を占めた。ly,v,p,P-factorの分布を表6,7,8に示す。ly,v-factorではPLC陰性症例に比べPLC陽性症例では positive の割合が高く半数を占めていた。胸膜浸潤に関してはPLC陽性症例で p1,p2 もしくは P1,P2 が70%を占めていた。これらly,v,p,P-factorの中でPLC陽性と陰性で有意差があったのはp-factorのみであった。(p=0.0348)

表5 PLCと組織型

cell type	PLC	
	positive	negative
adenoca.	10	94
squamous cell ca.		63
carcinoid		5
small cell ca.		5
large cell ca.		2
adenoid cystic ca.		2

表6 PLCとly,v-factor

ly,v-factor	PLC	
	positive	negative
ly positive	3	39
ly negative	3	80
v positive	4	55
v negative	4	92

表7 PLCとP-factor(術中)

P-factor	PLC		total
	positive	negative	
P0	3	99	102
P1,2,3	7	72	79
total	10	171	181

表8 PLCとp-factor(病理)

p-factor	PLC		total
	positive	negative	
p0	3	113	116
p1,2,3	7	56	63
total	10	169	179

考 察

PLCの陽性率は報告により差があるが、本邦では4.1～9.0%と報告^{1),2),3)}されている。本検討でも5.5%であり、10症例全て腺癌であった。文献でも組織型は腺癌が圧倒的に多かった。これは腺癌は末梢発生が多く、胸膜浸潤を起こしそこから癌細胞がこぼれ落ちるためと考えられている。PLC陽性10例中 p1とp2 で7例(70%)を占めており、PLC陰性例(33%)と比べると有意に高かった(表8)。p0症例は3例あった。p0に関しては標本の one slice のみで浸潤度を決定しているため 偽陰性が生じるとも考えられる。P0 (術中診断) 症例も3例存在した。このうちp0かつP0の症例が2例あったが(表2)、これに関しては slice の問題というよりはKondo¹⁾らが述べているように胸膜直下のリンパ流に癌細胞が流入し胸腔内に流出したことによると考えられる。とするとリンパ管侵襲に反映されると考えられるが、2例中1例はly-negativeで1例は不明であった。PLC陽性となる機序は単一ではなくまだまだ説明のつかない部分がある。

ly,v 因子に関してはPLC陽性の10例のうち negative,positive 同数であり(表6)、PLC陰性例と比べると ly,v-positive は多いものの、有意差はでなかった。

当科では術中 P1,P2,P3 と判断した症例には閉胸前に胸腔内に蒸留水を満たし約3分間浸透させている。この操作に関しては竹尾ら⁴⁾が、癌細胞の膨化を引き起こすことを証明し有効な結果が得られたと報告している。ところがPLC陽性は癌の局所浸潤と考えるよりもmicro metastasisと考えるべき予後不良因子であり、局所療法は有効で

ないとの報告もある^{5),6)}が、局所からこぼれおちてまだ生着していない段階では充分有効な操作と考えられる。10例中観察期間が短い症例もあるが癌性胸膜炎の再発は現時点では2例であった。当科での蒸留水浸透療法の有効性を証明するにはさらなる症例の蓄積と経過観察が必要であるが、腺癌においては104例中10例(9.6%)でPLC陽性を示し(表5)、またPLC陽性10例中3例は術中P0と判断したことを考慮すると術中の所見に関わらず腺癌の場合は蒸留水浸透療法を施行することによりさらに予後を改善できる可能性があると思われる。また術中温熱化学療法や術後化学療法の有効性を報告している施設もある⁷⁾。これら術中術後の加療が予後の改善につながる可能性があるが、コンセンサスの得られた治療はまだ確立されていない。

PLC陽性は癌性胸膜炎の初期像と考え、T4に上げるのが妥当という報告もある^{8),9)}が、今回の検討では5年生存率はKaplan-Meier法にて45.7%であり、10例中5例はI期であり(表4)、うち4例は平均観察期間が22.8ヶ月と短いものの再発徴候なく生存中である。さらなる症例の蓄積と経過観察が必要であることはいうまでもないが明らかにII期以上の5例と比較して予後が良いと思われる。なお東山ら^{7),8)}はPLC陽性をさらに細胞集塊の数で分類しその再発率の違いを述べているがこれを staging に組み込むには複雑になってしまうという欠点がある。

以上の結果からPLC陽性例を一律T4 (stageⅢB)まで上げるほど予後は悪くなく、高橋ら¹⁰⁾が述べているように予後の推測においてはTを1つ上げる程度もしくはstageを1つ上げる程度にとどめた方が妥当と思われた。

結 語

PLC陽性例は10例全てが組織型は腺癌で c-stage はI期であった。p-stageでも半数はリンパ節転移が認められないI期であり、早期でもPLC陽性になりうる。

PLC陽性と陰性別に各因子の分布をみると ly,v,p,P-factorのなかで有意差が認められたのはp-factorのみであった。

PLCは clinical stage に反映できないことは問題であるが、癌性胸膜炎の初期像とも考えられ、予後因子として有用である。よってPLC陽性例はハイリスクグループであるが、5年生存率は45.7%あり、予後の推測においてはTを1つ上げる程度が妥当と思われた。

PLC陽性症例は術中もしくは術後の有効な加療で予後が改善される可能性が残されていると思われる。

文 献

- 1) Kondo H, Asamura H, Suemasu K, et al. : Prognostic significance of pleural lavage cytology immediately after thoracotomy in patients with lung cancer. J Thorac Cardiovas Surg 106:1092-1097,1993.
- 2) 岡田守人,坪田紀明,吉村雅裕,他:原発性肺癌手術症例の開胸時における胸水と胸腔洗浄液の検討. 肺癌 32: 45-52,1992.
- 3) Okumura M, Ohshima S, Kotake Y, et al. : Intraoperative pleural lavage cytology in lung cancer patients. Ann Thorac Surg 51 : 599-604,1991.
- 4) 竹尾貞徳,安田学,薪本好史,他:開胸時胸腔内洗浄細胞診陽性E0(+),D0肺癌切除症例の対策及び基礎的研究. 日呼外会誌 12:354,1998.
- 5) 石和直樹,前原孝光,中山治彦,他:原発性肺癌治癒切除例における開胸時胸腔内洗浄細胞診の検討.日呼外会誌 14:9-15,2000.
- 6) Buhr J, Berghäuser K H, Gonner S, et al.:The prognostic significance of tumor cell detection in intraoperative pleural lavage and lung tissue cultures for patients with lung cancer. J Thorac Cardiovas Surg113:683-690,1997.
- 7) Higashiyama M, Kodama K, Yokouchi H, et al. :Clinical value of pleural lavage cytological positivity in lung cancer patients without intraoperative malignant pleuritis. JJTCVS 48:611-617,2000.
- 8) 東山聖彦,児玉憲,横内秀起,他:D0E0開胸時胸腔内洗浄細胞診の癌細胞塊数半定量化に基づいた潜在的局所進行肺癌の選別の治療戦略. JJTCVS 47:supplement119, 1999.
- 9) Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, et al. : Role of pleural lavage cytology before resection for primary lung carcinoma. Annals of Surgery 229:579-584,1999.
- 10) 高橋 渉,奥脇英人,鈴木章司,他:肺癌手術症例に対する術中胸腔内洗浄細胞診の意義. 山梨肺癌研究会会誌 8:6-9,1995.