

肋膜生検並びに胸水の細胞学的研究

癌性肋膜炎に於ける胸水中の腫瘍細胞及び
胸壁肋膜生検を中心として

昭和37年9月20日 受付

信州大学医学部戸塚内科学教室

(指導: 戸塚忠政教授)

金 子 晃

Cytological Studies on Pleural Biopsy and Pleural Effusion

Observations on Tumor Cells in Pleural Effusion and
Pleural Biopsy of Cancerous Pleurisy

Akira Kaneko

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine

Shinshu University

(Director: Prof. T. Tozuka)

緒 言

塗抹標本による悪性腫瘍細胞の記載は Beale^①, Lucke 及び Klebs^②等による論文にみられ、漿膜腔滲出液に於ける悪性腫瘍細胞の検索については、Quincke^③が胸腔及び腹腔の滲出液の塗抹標本による研究により、貯留液中に腫瘍細胞が存在することを始めて指摘したが、病理学者によつて否定され、実用的価値を認めるに至らなかった。実際に臨床診断上用いられたのは、Bahrenberg^④, Mandlebaum^⑤, Zemansky^⑥等による滲出液の沈渣を用うるパラフィンブロック切片染色法の導入以来であり、日数はかかるが組織像と一面類似しているため、しばしば用いられて来た。然るに1941年 Papanicolaou^⑦が固定染色法の創始により、子宮癌に対する腔塗抹標本の細胞診の研究を完成してより、塗抹標本による悪性腫瘍細胞の診断は注目される所となり、更にこの方法は漿膜腔滲出液中の悪性腫瘍細胞の研究へと進み、多くの研究が報告された^{⑧-⑫}。近年更に固定染色法に加うるに超生体染色、墨汁貪喰能による生体観察法が行われ、腫瘍細胞の検索は比較的容易となつた。

肋膜生検に関する研究は比較的新しく、最初は胸腔鏡検査又は病変部の診査と共に行われ、もつぱら開胸術と共に病変部の一部を手術の際採取して研究されたが、次第に閉鎖的に行われる様になつた。最初に之を行つたのは De Francis^⑬であり、胸水を有する肋膜炎患者に、Vim-Silverman 生検針を用いて胸壁肋膜生検を行つた報告があり、近年欧米に於て諸種の肋膜

炎患者に針生検法^{⑭-⑱}が試みられている。特に癌性肋膜炎と結核性肋膜炎の診断確定方法として注目されて来ているが、本邦に於ける報告例は極めて少い^{⑲-⑳}。私は胸水を有する癌性肋膜炎患者につき、肋膜穿刺及び肋膜生検を行い、胸水中の腫瘍細胞並びに生検切片の腫瘍組織につき検討し、二三の知見を得たので報告する。

研究対象

昭和34年9月より当科に入院した肺癌11例、胃癌1例、乳癌1例、計13例で何れも癌性肋膜炎を起したものである。年齢は24才より65才に亘り、男8例、女5例である。

研究方法

1) 胸 水 (胸腔穿刺による)

各症例につき有核細胞数、色調、比重、蛋白量、リバルタ反応、及び出現細胞の百分率につき観察した。有核細胞数は白血球算出用のメランジュールとチルク氏液を使用し、トーマーの計算盤により1mm³中の細胞数を算出し、色調は採取液を試験管に入れ、その外観により判定した。比重は尿比重計を使用し、蛋白量は日立の蛋白計により測定した。リバルタ反応は型の如く長さ20cmの硝子円筒中に水を入れ、氷醋酸3滴を混じた中に採取液を滴下して観察した。細胞の染色には穿刺液を直ちに1000回転5分間遠沈し、Giemsa, Papanicolaou, Hämatoxylin-Eosin 染色、ヤーヌスグリーン、ノイトラロートの超生体染色及び墨汁貪

喰能により観察した。

2) 肋膜生検

肋膜生検には Vim-Silverman 生検針を使用して、De Francis¹⁹⁾の吸引生検法による。胸壁肋膜の一部を含む切片はホルマリン固定後 Hämatoxylin-Eosin 染色により鏡検した。

胸水中に出現する種々の細胞の特徴

a) 腫瘍細胞の特徴

腫瘍細胞の特徴は採取材料、採取時期、染色法等により多少の相違点が見られるが、古くから Ouensel²¹⁾, Zadek²²⁾, Mac Carty²³⁾等の報告があり、又近くは Farber¹²⁾, Hauptman⁹⁾, Graham²⁵⁾, Papanicolaou²⁶⁾, 天木²⁷⁾, 武田²⁸⁾, 湯川²⁹⁾, 高木³⁰⁾, 千田³¹⁾等によつて特徴が述べられている。胸水中に出現する種々の細胞の中、特に腫瘍細胞と鑑別を要する細胞は、漿膜細胞及び組織球性細胞であり、固定染色、超生体染色、墨汁貪喰能により観察した腫瘍細胞の特徴は次の如くである。

(1) 固定染色による特徴

i) 核の変化：核の優勢、核の不整、多核、裸核、核膜の肥厚、クロマチン過剰性、染色の不均一等。

ii) 核小体の変化：核小体の肥大、核小体の増加、核小体の変形等。

iii) 胞体の変化：胞体の肥大、染色性の異常、胞体の不整形、胞体の欠如、胞体の空胞形成等。

iv) 細胞全体の所見：細胞の密集、腺様配列、成熟度の不均一、核分裂像の増加等である。

(2) 貪喰能は腫瘍細胞には認められないが、一部微細な顆粒が、少数核膜の表面に附着するのを認めるに過ぎない。これは組織球性細胞との大きな相違である。

(3) ヤーマスグリーン染色では、各症例により可成り相違が認められるが、通常は顆粒を核膜に接した部分に無数に認め、特に核の切れ込みの部分に多く集合している。

(4) ノイトラルロート染色では顆粒は粗大で、極少数が不規則に核膜の周囲に散在しているのが認められるが、症例により中性赤空胞を有するものがある。

b) 組織球性細胞

胸水中に組織球類似の細胞が認められ、その本態に関しては、長年多くの学者により研究されて来たが、現在なお所属が一定していない。私はこれを組織球性細胞として分類した。大きさは20~40μの大きなものが多数であり、形は円形乃至は橢円形で核の辺在したものが多数を占めている。核膜は薄く、核網は繊細に淡染し核網の染色度は一般に胸水中で最も淡い。稀に核

分裂像が認められるが、この細胞の有するアズール顆粒により組織球性細胞であることが判明する。墨汁貪喰能は極めて強く、高度の場合は胞体の殆んどを満している。この他に赤血球、好中球、淋巴球、漿膜細胞、腫瘍細胞、細菌、異物等を貪喰した例が認められる。ヤーマスグリーン染色では微細な顆粒が核の周囲に集合し、又は核の切れ込みに沿つて配列している。これを腫瘍細胞と比較すると、ヤーマスグリーンの顆粒の大きさは両者は大体同じであるが、顆粒の数は組織球性細胞の方がはるかに多い。ノイトラルロート染色では、ヤーマスグリーン染色よりも顆粒が大きく、黄褐色に染る空胞は核の陥凹部に集合し、いわゆる花冠状配列を示すものが多い。

c) 漿膜細胞

本細胞は上皮性の細胞であり、上与那原が人漿膜腔液細胞を用いて、試験管内超生体染色を行つて臨床的に確認したものである。大きさは15~25μのものが大部分で核は胞体と比較して割合小さく、円形の定形的なものが多く、胞体の大体中央に位している。核は1個のものが多く、時に核を2個又は3個有するものも認められる。胞体の辺縁は明瞭で微細鋸歯状であるが、時に不定形の小突起を出しているものもある。核膜は薄く、核は微細網目状であり、単離性又は数個集合している。墨汁貪喰能は陰性で、これは腫瘍細胞と同様であるが、粗大な顆粒が核の周囲に少数附着して認められる。

ヤーマスグリーン染色では、顆粒は粗大粒状乃至短桿状で大きく、核の周囲に不規則に集合しているのが認められ、腫瘍細胞の微細顆粒と性格が異つて両者の鑑別に役立つ。ノイトラルロート染色の顆粒も粗大であるが、極めて少数が核の周囲に散在して認められる。

検査成績

I 胸水中の腫瘍細胞

表1は癌性肋膜炎13例に於ける胸水中の腫瘍細胞の検索結果を示す。各症例に1回又はそれ以上の肋膜穿刺を行い13例中7例53.8%に腫瘍細胞を認めた。原発

表 1. 癌性肋膜炎に於ける胸水中の腫瘍細胞の出現率

| 原発臓器 | 例数 | 胸水中に於ける腫瘍細胞 | 百分率 |
|------|----|-------------|-------|
| 肺 | 11 | 6 | 54.5% |
| 胃 | 1 | 0 | 0 |
| 乳 腺 | 1 | 1 | 100% |
| 合 計 | 13 | 7 | 53.8% |

臓器が肺のもの11例中6例、乳房が原発の1例に腫瘍細胞を検出したが、原発臓器が胃の1例には腫瘍細胞は認めなかつた。

表2は13例の胸水の性状を示す。特に胸水中に出現する各種の細胞を分類したが、腫瘍細胞を検出した症例に於ける腫瘍細胞の百分率は症例7の27.8%から症例1, 13の1.2%まであり、腫瘍細胞出現例の中でも各症例により可成りの差が認められた。症例4, 7, 8に見られる様に、初回の肋膜穿刺による腫瘍細胞の百分率と或日数を経過した後に採取した胸水中の腫瘍細胞の百分率とを比較すると、後者に於て何れも減少傾

向が認められた。

表3は癌性肋膜炎に於ける胸水中の腫瘍細胞の検出結果と、剖検による癌組織の分類の関係を示した。胸水中に腫瘍細胞を検出した7例中、剖検時の組織診断が腺癌であつた例が3例、扁平上皮癌3例、未分化癌1例であり、胸水中に腫瘍細胞を認めない6例の組織所見は、腺癌2例、扁平上皮癌3例、未分化癌1例であつた。胸水中に検出した腫瘍細胞は組織像により三種類に大別した何れの癌の種類の時にも検出し、癌の種類と胸水中の腫瘍細胞検出率との間には、判然たる差異は認めなかつた。

表 2. 胸 水 の 性 状

| 症 例 | 氏 名 | 年 令 | 性 | 原 発 臓 器 | 穿 刺 時 期 | 有 核 細胞 数 | 色 調 | 比 重 | 蛋 白 量 | リ バ ル タ 反 応 | 好 中 球 | 好 酸 球 | 好 塩 基 球 | リン パ 球 | 組織 球 性 細胞 | 漿 膜 細胞 | 印 環 細胞 | 腫 瘍 細胞 |
|--------|--------|--------|---|------------------|------------------|-------------------|------------|--------------|-------------|----------------------------|--------------|--------------|------------------|--------------|--------------------|--------------|--------------|--------------|
| 1 | H. K | 24 | ♂ | 肺 | 初 回 12日後 | 3700 3600 | 血 性 血 性 | 1018 1020 | 3.6 3.2 | — — | 35.0 54.4 | 4.2 0.6 | 0 0 | 49.6 39.2 | 6.4 3.8 | 3.6 2.0 | 0 0 | 1.2 0 |
| 2 | S. K | 47 | ♀ | 肺 | 初 回 10日後 | 300 300 | 血 性 血 性 | 1016 1020 | 4.0 4.2 | — — | 7.6 3.6 | 18.8 21.2 | 0 0 | 50.6 36.4 | 12.2 17.6 | 10.8 19.6 | 0 0 | 0 1.6 |
| 3 | T. A | 30 | ♂ | 肺 | 初 回 — | 2600 — | 淡黄色 — | 1020 — | 2.8 — | — — | 24.6 — | 0 — | 0 — | 50.8 — | 18.4 — | 6.2 — | 0 — | 0 — |
| 4 | Y. T | 35 | ♀ | 肺 | 初 回 12日後 | 2600 1600 | 血 性 血 性 | 1026 1020 | 4.8 5.4 | — — | 2.8 4.6 | 0 0 | 0 0 | 38.4 43.4 | 29.0 28.2 | 17.4 14.8 | 0 2.6 | 12.4 6.4 |
| 5 | E. O | 52 | ♂ | 肺 | 初 回 14日後 | 1100 900 | 淡黄色 淡黄色 | 1018 1020 | 2.8 3.0 | — — | 7.2 10.2 | 0 0 | 0 0 | 61.4 67.4 | 12.6 9.8 | 18.8 12.6 | 0 0 | 0 0 |
| 6 | S. M | 58 | ♀ | 肺 | 初 回 10日後 | 600 400 | 淡黄色 黄褐色 | 1020 1016 | 3.2 2.0 | — — | 2.4 11.2 | 0 0 | 0 0 | 74.0 59.4 | 16.2 10.4 | 7.4 19.0 | 0 0 | 0 0 |
| 7 | T. H | 43 | ♂ | 肺 | 初 回 12日後 | 1200 800 | 血 性 血 性 | 1024 1024 | 4.1 4.2 | — — | 2.6 1.2 | 2.2 1.4 | 0 0 | 51.2 63.6 | 6.4 6.8 | 9.8 9.4 | 0 0 | 27.8 17.6 |
| 8 | T. N | 57 | ♂ | 肺 | 初 回 17日後 | 600 800 | 血 性 黄褐色 | 1020 1020 | 4.0 4.0 | — — | 13.6 42.6 | 0 2.8 | 0 0 | 23.2 32.6 | 21.8 4.0 | 16.6 8.2 | 0 3.4 | 24.8 6.4 |
| 9 | N. N | 38 | ♂ | 肺 | 初 回 7日後 | 1200 900 | 血 性 血 性 | 1018 1018 | 3.4 3.2 | — — | 11.2 8.4 | 0 0 | 0 0 | 66.2 63.2 | 10.4 13.8 | 12.2 14.6 | 0 0 | 0 0 |
| 10 | Y. M | 65 | ♂ | 肺 | 初 回 — | 200 — | 淡黄色 — | 1016 — | 2.2 — | — — | 10.2 — | 0 — | 0 — | 60.4 — | 14.6 — | 14.8 — | 0 — | 0 — |
| 11 | T. S | 62 | ♀ | 肺 | 初 回 33日後 | 800 700 | 血 性 血 性 | 1020 1020 | 3.2 3.0 | — — | 13.2 8.8 | 0 0 | 0 0 | 48.6 46.8 | 22.0 16.8 | 13.6 21.4 | 2.6 4.4 | 0 1.8 |
| 12 | S. H | 64 | ♂ | 胃 | 初 回 14日後 | 800 400 | 淡黄色 淡黄色 | 1020 1018 | 3.0 2.6 | — — | 6.8 10.2 | 0 0 | 0 0 | 75.8 64.2 | 12.8 16.2 | 4.6 9.4 | 0 0 | 0 0 |
| 13 | M. K | 45 | ♀ | 乳 腺 | 初 回 19日後 | 3800 1700 | 淡黄色 淡黄色 | 1022 1026 | 4.4 4.2 | — — | 13.2 4.8 | 0 0 | 0 0 | 67.2 73.4 | 6.2 7.6 | 12.2 14.2 | 0 0 | 1.2 0 |

表4は胸水中の腫瘍細胞の出現時期を示した。胸水中腫瘍細胞を検出した7例中5例は初回の肋膜穿刺により認められ、症例2は第2回目の肋膜穿刺により検出され、症例11は第4回目の肋膜穿刺により始めて検出された。症例1は入院約1ヶ月前から、又症例2は入院約2週間前から夫々胸水を認めた例であつた。

癌性肋膜炎に於て胸水中に出現する腫瘍細胞は、胸水貯溜の比較的早期に於て認められることが多く、初期に於て認められたものでも末期になると7例中6例に腫瘍細胞が認められなかつた。

症例の観察

胸水の塗抹標本による腫瘍細胞は、その細胞の特徴により、癌の組織学的分類の推定が可能と言われている。我々も胸水貯溜の初期に於て2例に腺癌を推定し得た。

(1) 症例7. 43才、男、公務員：昭和35年12月上旬より右前胸部痛があり、肋間神経痛として加療され、当時赤沈値は1時間60mmで疼痛は漸次軽快した。昭和36年9月下旬に至り乾咳と右前胸部痛が現われ、

10月上旬胸部レ線により、右下肺野に小指頭大の淡い陰影を認め、気管支肺炎と診断され抗生剤の投与を受けた。後に肺結核を疑われ、抗結核剤の投与を行つたが、胸痛咳嗽は軽快せず12月6日入院。入院時喀痰は粘液性で結核菌陰性、腫瘍細胞を認めない。気管支鏡、気管支造影では特に異常所見は認められないが、胸部正面レ線で右下肺野に比較的広汎な雲絮状陰影を認めた。患者は次第に咳嗽が増強し入院12日目に右胸腔内に滲出液を認め、右後腋窩線上第8肋間で穿刺を行つた。胸水中より図1の様に腫瘍細胞が多数認められ、核縁は鮮鋭、核の変動は形より大きさに於て著しく、果積する傾向があり、密集した群を作り、胞体は密接して境界は不明瞭全体として密集した群を作り、腺様配列を形成し、腺癌を推定した。直ちに抗癌剤を使用したが発血が増強し、呼吸困難を訴え、全身状態が悪化し入院3ヶ月で死亡した。剖検により右肺に原発した癌で癌性肋膜炎を伴い、肝臓、腎臓、大網、骨髓等に広汎な転移が認められ、組織学的に腺癌であることが確認された。

表 3. 胸水中腫瘍細胞の検出と剖検組織所見との関係

| 症例 | 氏 名 | 年令 | 性 | 原発臓器 | 胸水中の腫瘍細胞 | 胸水貯溜期間 | 剖検組織所見 |
|----|------|----|---|------|----------|--------|---------|
| 1 | H. K | 24 | ♂ | 肺 | + | 40 日 | 未 分 化 癌 |
| 2 | S. K | 47 | ♀ | 肺 | + | 7 ヶ月 | 扁平上皮癌 |
| 3 | T. A | 30 | ♂ | 肺 | — | 20 日 | 扁平上皮癌 |
| 4 | Y. T | 35 | ♀ | 肺 | + | 3 ヶ月 | 腺 癌 |
| 5 | E. O | 52 | ♂ | 肺 | — | 20 日 | 扁平上皮癌 |
| 6 | S. M | 58 | ♀ | 肺 | — | 1 ヶ月 | 扁平上皮癌 |
| 7 | T. H | 43 | ♂ | 肺 | + | 3 ヶ月 | 腺 癌 |
| 8 | T. N | 57 | ♂ | 肺 | + | 50 日 | 腺 癌 |
| 9 | N. N | 38 | ♂ | 肺 | — | 1 ヶ月 | 未 分 化 癌 |
| 10 | Y. M | 65 | ♂ | 肺 | — | 25 日 | 腺 癌 |
| 11 | T. S | 62 | ♀ | 肺 | + | 25 日 | 扁平上皮癌 |
| 12 | S. H | 64 | ♂ | 胃 | — | 18 日 | 腺 癌 |
| 13 | M. K | 45 | ♀ | 乳 腺 | + | 11ヶ月 | 扁平上皮癌 |

表 4. 癌性肋膜炎に於ける胸水中の腫瘍細胞の推移

| 症例 | 氏 名 | 年令 | 性 | 原発臓器 | 初回 | 日数 | 2 回 | 日数 | 3 回 | 日数 | 4 回 | 日数 | 末期 |
|----|------|----|---|------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| 1 | H. K | 24 | ♂ | 肺 | + | 6 日 | — | 10日 | — | 12日 | — | — | — |
| 2 | S. K | 47 | ♀ | 肺 | — | 10日 | + | 22日 | — | 31日 | — | 7ヶ月 | — |
| 4 | Y. T | 35 | ♀ | 肺 | + | 12日 | + | 20日 | — | 36日 | — | 50日 | — |
| 7 | T. H | 43 | ♂ | 肺 | + | 9 日 | + | 23日 | — | 29日 | — | 3ヶ月 | — |
| 8 | T. N | 57 | ♂ | 肺 | + | 7 日 | + | 17日 | + | 29日 | — | 40日 | — |
| 11 | T. S | 62 | ♀ | 肺 | — | 7 日 | — | 21日 | — | 33日 | + | 40日 | + |
| 13 | M. K | 45 | ♀ | 乳 腺 | + | 12日 | + | 19日 | + | 35日 | — | 1ヶ年 | — |

(註 日数は初回穿刺後の日数を表わす)

(2) 症例 8. 57才, 男, 農夫: 昭和36年11月下旬より感冒様となり, 咳嗽が強く漸次歩行時に息切れを覚え, 胸部レ線により左下肺野に異常陰影を指摘された。12月中旬に至り嘔声となり喀痰も増加した。昭和37年1月左前胸部, 左上肢の鈍痛が現われ, 1月9日入院。入院時喀痰は粘液性で結核菌, 腫瘍細胞共陰性。気管支造影で左上葉枝の狭窄性中断像を認め, 胸部正面レ線像では, 左上肺野に胡桃大のやゝ不正形の異常陰影が認められた。患者は咳嗽が強く, 入院3週間後に左肋膜腔に液の貯溜を認め, 左後腋窩線上第8肋間で穿刺した。図2, 3の様に腫瘍細胞の出現が認められ, 核の重積, 腺様配列, 胞体の空胞形成, 核縁の鮮鋭等より腺癌を推定した。患者は呼吸困難を訴え, 抗癌剤, レ線照射等を行つたが次第に全身状態が悪化し, 入院約50日で死亡した。剖検により左肺に原発した癌で, 左肋膜の漿膜面には多数の白色の腫瘍結節が認められ, 組織学的にも腺癌の所見であつた。

II 肋膜生検

胸水を有する癌性肋膜炎13例の全例に胸壁肋膜生検を行つた。生検回数は各症例につき1回より最高3回施行した。生検時期は表5の如く, 胸水を認めてから

表 5. 肋膜生検の時期と癌組織の採取率との関係

| 胸水貯溜より生検までの期間 | 2週間以内 | 1ヶ月以内 | 2ヶ月以内 |
|-----------------|-------|-------|-------|
| 例数 | 3 | 6 | 4 |
| 初回の生検による癌組織の証明例 | 1 | 3 | 4 |
| 百分率 | 33.3% | 50.0% | 100% |

2週間以内に施行した例が3例, 1ヶ月以内のもの6例, 2ヶ月以内のもの4例である。初回の生検により癌組織が認められたものは, 胸水貯溜より2週間以内に行つた3例中1例, 1ヶ月以内に行つた6例中3例, 2ヶ月以内に行つた例は4例の中全例に認められた。胸水貯溜期間の長い例程検出率は高かつた。

初回の生検により癌組織を認めなかつた5例中1例は第2回目の生検により癌組織が証明され, 1例は第3回目の生検により癌組織を認めた。表6は癌性肋膜炎を起した症例に於ける原発臓器と, 肋膜生検による癌組織の出現率との関係を示す。原発性肺癌11例中8例, 胃癌1例, 及び乳癌1例に腫瘍組織を認めた。採取した肋膜腫瘍組織は小切片であるが, 組織学的に癌の分類を試み, 多くの病理学者の分類に従つて腺癌, 扁平上皮癌, 未分化癌の3種類に大別した。

表 6. 肋膜生検による癌組織の出現率

| 原発臓器 | 例数 | 癌組織出現例数 | 百分率 |
|------|----|---------|-------|
| 肺 | 11 | 8 | 72.7% |
| 胃 | 1 | 1 | 100% |
| 乳 腺 | 1 | 1 | 100% |
| 合 計 | 13 | 10 | 76.9% |

表7は癌性肋膜炎13例の肋膜生検による癌組織の分類と, 剖検による組織像所見との関係を示す。肋膜生検により癌組織を認めた10例中4例は腺癌, 3例は扁平上皮癌, 1例は未分化の小細胞癌であり, これ等は何れも剖検組織所見像と一致していた。2例は癌組織

表 7. 肋膜生検による腫瘍組織と剖検組織像の比較

| 症例 | 氏名 | 年令 | 性 | 原発臓器 | 肋 膜 生 検 | | 剖 検 組 織 像 |
|----|------|----|---|------|---------|-------|-----------|
| | | | | | 腫瘍組織 | 分 類 | |
| 1 | H. K | 24 | ♂ | 肺 | + | 未分化癌 | 未分化癌 |
| 2 | S. K | 47 | ♀ | 肺 | — | — | 扁平上皮癌 |
| 3 | T. A | 30 | ♂ | 肺 | + | 扁平上皮癌 | 扁平上皮癌 |
| 4 | Y. T | 35 | ♀ | 肺 | + | 腺 癌 | 腺 癌 |
| 5 | E. O | 52 | ♂ | 肺 | + | 分類不能 | 扁平上皮癌 |
| 6 | S. M | 58 | ♀ | 肺 | + | 分類不能 | 扁平上皮癌 |
| 7 | T. H | 43 | ♂ | 肺 | + | 腺 癌 | 腺 癌 |
| 8 | T. N | 57 | ♂ | 肺 | + | 腺 癌 | 腺 癌 |
| 9 | N. N | 38 | ♂ | 肺 | — | — | 未分化癌 |
| 10 | Y. M | 65 | ♂ | 肺 | — | — | 腺 癌 |
| 11 | T. S | 62 | ♀ | 肺 | + | 扁平上皮癌 | 扁平上皮癌 |
| 12 | S. H | 64 | ♂ | 胃 | + | 腺 癌 | 腺 癌 |
| 13 | M. K | 45 | ♀ | 乳 腺 | + | 扁平上皮癌 | 扁平上皮癌 |

の部分が多く分類不能であつたが、剖検所見では扁平上皮癌であつた。肋膜生検により癌組織を認めない3例は、剖検による組織像により腺癌1例、扁平上皮癌1例、未分化癌1例であり、生検による癌組織の出現率と癌組織の種類との間には、特に差異を認めなかつた。

症例の観察

(1) 症例 1. 24才, 男, 会社員: 生来健康であつたが、昭和36年6月健康診断により右湿性肋膜炎と言われ某病院に入院し、当時咳嗽、喀痰が極く軽度に認められる他に自覚症状はなく、赤沈値は1時間値8mmであり、肋膜穿刺液は結核菌陰性で、7月4日より抗結核剤及びPrednisoloneの使用により一時胸水が減少し、小康を得たが、7月中旬再び胸水が増加し、血痰を少量認め、8月上旬当科へ入院した。入院2日目に右肋膜腔穿刺を行い、液は血性で細胞は核小体が大きく核の大小不同、染色性の不均一等の腫瘍細胞を認めた。入院6日目に右後腋窩腺上、第8肋間で胸壁肋膜生検を行つた。図10, 13の如く肋膜の下層の結合組織の軽度増生の中に錯走する拡張したリンパ管があり、その中に腫瘍細胞が認められた。腫瘍細胞は小型非定形的で多形性に富み、特定の細胞配列を示さない未分化の小細胞癌であつた。剖検では右肋膜腔全体が密に腫瘍組織で覆われ、組織学的に未分化癌の所見であつた。

(2) 症例 4. 35才, 女, 家婦: 昭和36年1月上旬鼻汁、軽度の咳嗽があり1月下旬左肩胛部に神経痛様の疼痛が出現し、咳嗽も次第に増強して来た。3月下旬喀痰の中に血液を少量混じ左湿性肋膜炎と診断され、当時赤沈値は1時間値45mmで、肋膜腔試験穿刺により血性の胸水が証明され、抗結核剤を投与され自宅加療をしていた。4月上旬左胸部の圧迫感が増強し、胸水の増加が著明のため4月下旬当科へ入院した。入院3日目に左肋膜腔穿刺を行つた。液は血性で細胞は核の異型性が著明で且、核小体を2~3個有する比較的大きな細胞が4~5個集合し腫瘍細胞の特徴を備えた群が所々認められた。入院16日目に左後腋窩腺上第8肋間で肋膜生検を行つた。図11の如く肋膜の表面に乳嚢状に發育した腫瘍が認められ、核小体の大きい大型の核を持つ円柱状又は、立方状の腫瘍細胞が一層所により数層出現し、一つの腔を囲む様に周囲に向つて増生し腺癌の所見を示した。肋膜組織は軽度肥厚して少数のリンパ球が浸潤し、又線維成分も比較的細く結締組織細胞が多数認められた。入院54日目の肋膜生検では図12の様に肋膜の表層には腫瘍組織は認められなく、肋膜は硝子様に可成り肥厚し、その深層には大小に拡張

したリンパ間隙があり、その内腔を満す様に腫瘍細胞が發育していた。核は胞体に比較して大きく、やゝ暗く核小体は1~2個を有し腺癌の所見を示した。この時期の胸水には腫瘍細胞は認めなかつた。剖検では左肋膜は1.5cm程全般にわたつて肥厚し、肺は上葉、下葉共著明に萎縮していた。組織学的にも腺癌の所見であつた。

考 按

胸腔内貯溜液の原因が、他臓器からの転移を含めた悪性腫瘍によるものか否かに関し、胸水中より腫瘍細胞の発見、肋膜生検による癌組織の証明は、個体内悪性腫瘍存在の最初の形態学的証明であることが多く、診断治療の決定、予後の判定、従つて手術不能又は開胸不必要の方針を与え、臨床的にも極めて意義ある検査手段である。不幸にして癌であることが判明すれば現在の医学では悲観的予後の宣告となるが誤つた治療を避け、治療の適応に役立ち得る。

癌性肋膜炎に於ける胸水中の腫瘍細胞の出現率については多くの報告があり、山田^②は50~60%、高木^③は45%、Zemansky^④は47%、Foot^⑤は66.5%、石川^⑥は66%、Honigman^⑦は58.2%、Schlinger^⑧は58.3%、菅野^⑨は46%と何れも約半数例に腫瘍細胞を証明している。私の例でも肋膜穿刺による検索により53.8%に腫瘍細胞が認められ、漿膜腔貯溜液の細胞学的検索は、漿膜細胞を被う上皮に起源する少数例の原発性悪性腫瘍を除外すれば、多くの場合転移癌が問題となり、早期癌の発見に役立つことは少いが、他に癌を確認し得る資料が得られない場合には重要な診断法となり、井上^⑩等は胸水中より癌細胞を発見することによつて初めて診断し得た肺癌を、山田^②は同様にして診断し得た2例の胸部腫瘍を報告し、戸塚^⑪等は胸水中より腫瘍細胞を証明することによつて、始めて診断し得た胃癌の例を報告している。Honigman^⑦は原発臓器と胸水中の腫瘍細胞の出現頻度との関係につき追求し、原発臓器が乳腺の場合の胸水中の腫瘍細胞の出現率は72.7%、肺の場合21.4%、胃の場合100%に腫瘍細胞を認めたと報告し、又高木^③は原発臓器が肺の場合31例中21例、乳腺の場合12例中10例、胃の場合9例の全部に胸水中から腫瘍細胞を認めたと報告し、原発臓器が乳腺、胃である場合に特に胸水中の腫瘍細胞の出現率が高いと述べている。私の例では原発臓器が肺の場合11例中6例、乳腺の1例に腫瘍細胞を認めたが、胃に原発の1例では胸水中に腫瘍細胞を認めなかつた。Hauptman^⑫は剝離細胞の形態学的特徴につき組織像との関係を、人癌組織の細胞浮遊液を作

図 1. 症例 7. 入院12病日

核小体は大きく核縁は鮮鋭で核の
大小不同があり、胞体は密接して
境界は不明瞭である。
全体として密集した群を作り腺様
配列を形成している。

Papanicolaou 染色 40×10×4

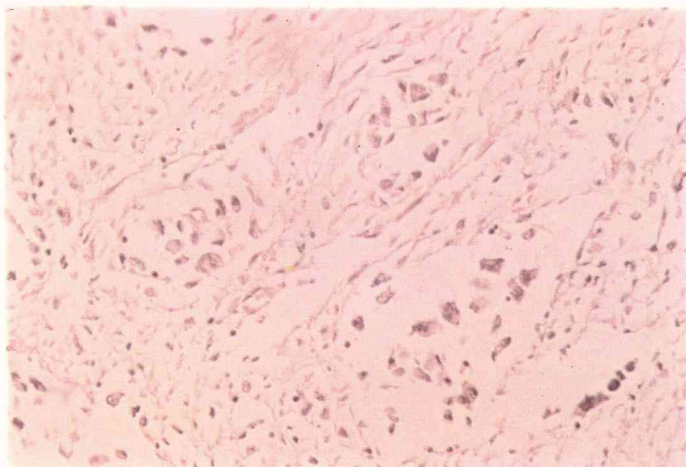


図 2. 症例 8. 入院21病日

核の異型，染色性の不均一，核の
累積，胞体の空胞形成が著明であ
る。

Papanicolaou 染色 40×10×4

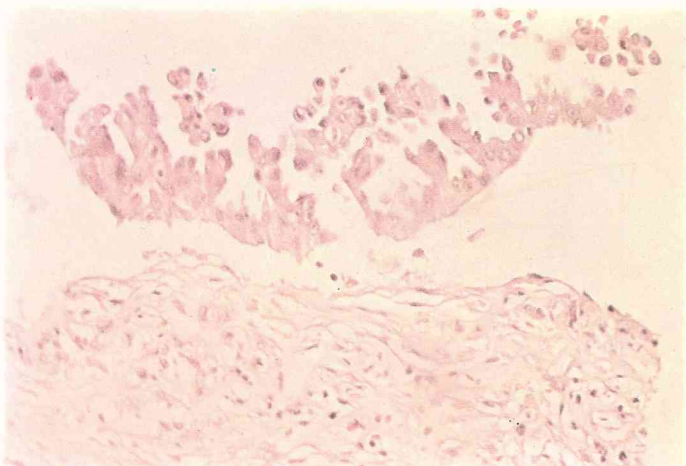


図 3. 同 上.

核は偏在して異型性が著明であ
る。
大きな空胞を形成した囲りに腺様
に配列している。

Papanicolaou 染色 40×10×4

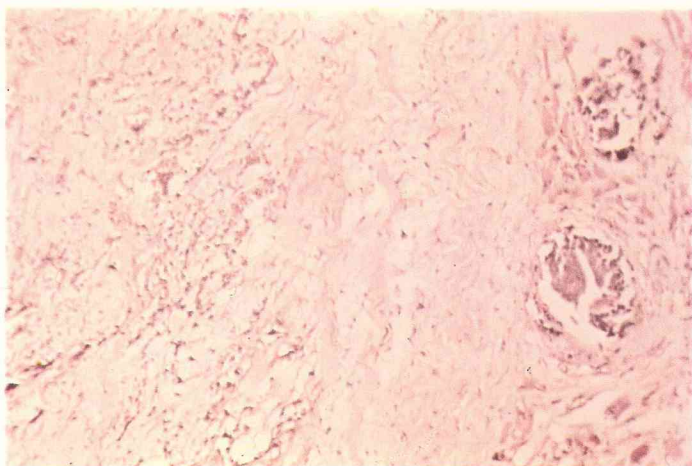


図 4. 症例 2. 入院24病日

核の優勢，核輪郭の不鮮明，核の
大小不同細胞の集結等が著明であ
る。

Papanicolaou 染色 40×10×4

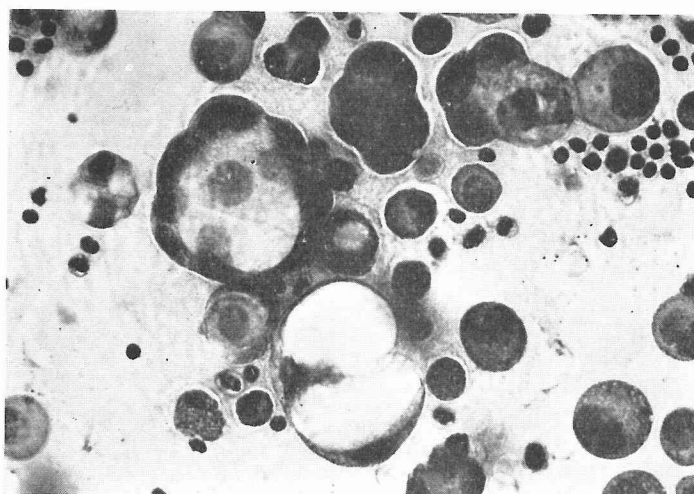


図 5. 同 上.

核小体が増加し3~4個認められ、
核はクロマチン過剰性で核膜肥厚
し、胞体は空胞状で境界は不鮮明
である。

Papanicolaou 染色 90×10×4

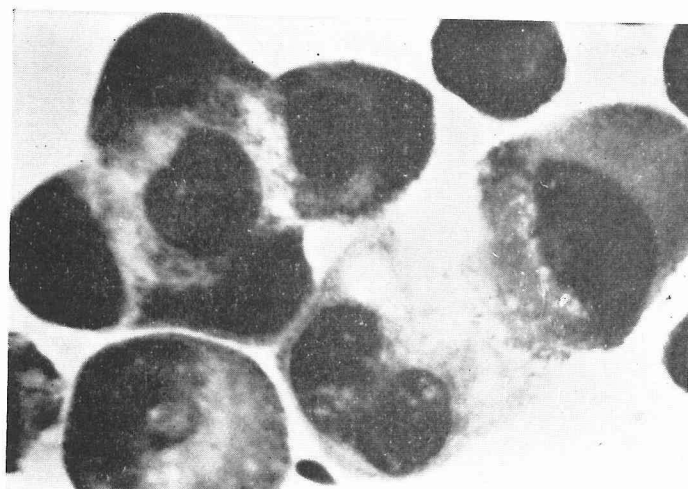
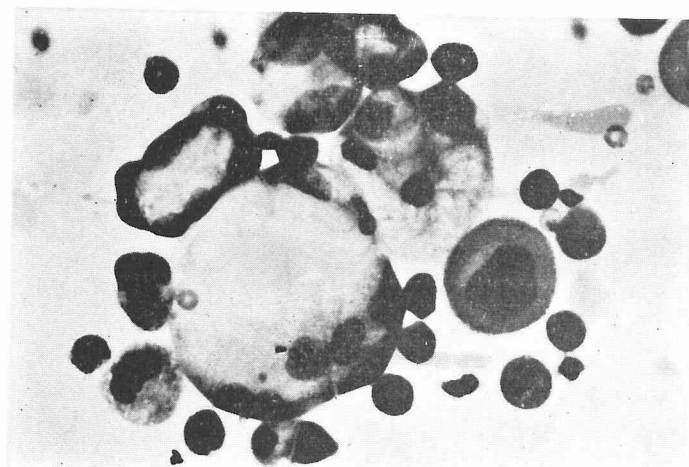


図 6. 症例 4. 入院3病日

核の大小不同が著しく一部著明な
空胞形成があり、胞体は境界不明
瞭である。

右方に多核性の腫瘍細胞を認め
る。

Papanicolaou 染色 40×10×4



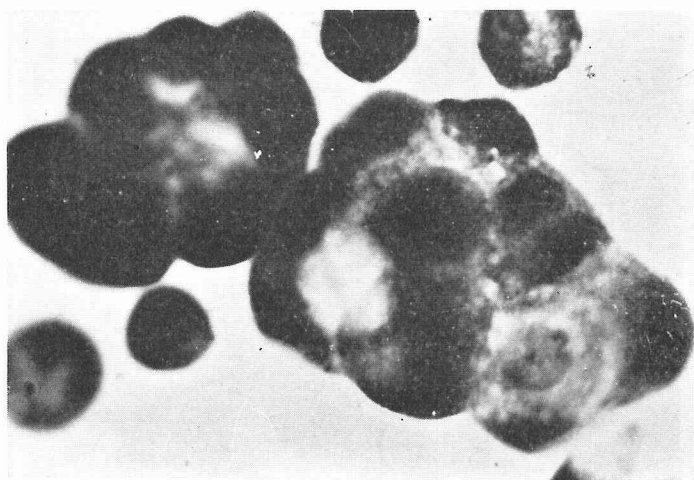


図 7. 症例 4. 入院 3 病日

核は重積し大小不同染色性の不均一が認められ、核優勢で密集している所が多い。

Papanicolaou 染色 90×7×4

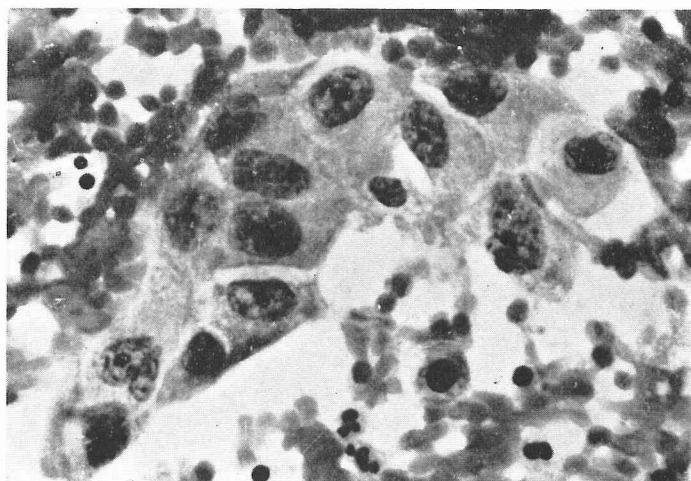


図 8. 症例13. 入院19病日

核は楕円形で異型性が著明で偏在している。核小体は増大して1～3個認められるが、その輪廓は不鮮明である。

Papanicolaou 染色 40×10×4

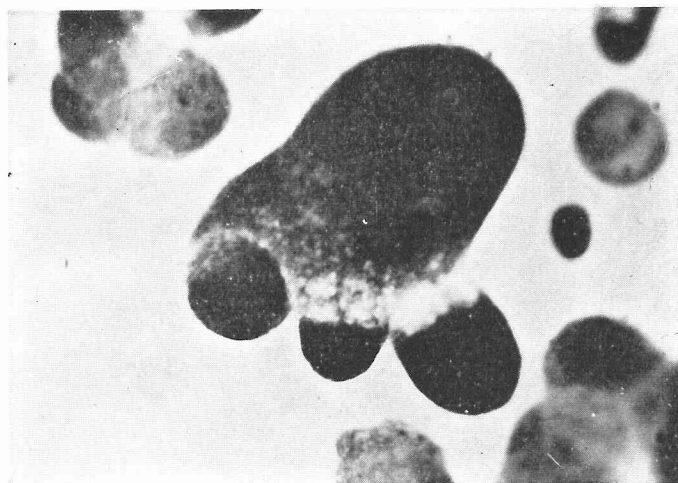


図 9. 同 上.

腫瘍性巨細胞の出現。核優勢で核網は粗糙、核縁は鮮鋭である。核の直径は 50 μ にも達する。

Papanicolaou 染色 90×10×4

図 10. 症例 1. 入院 6 病日

肋膜下の拡張したリンパ管内に於ける未分化型小細胞癌。小型非定形的で多形性に富む。
肋膜結合組織増生は軽度である。
胸水中に腫瘍細胞を認めている。

H. E. 染色 10×10×4



図 11. 症例 4. 入院 16 病日

肋膜表層に乳頭状増殖を示した腺癌。円柱状乃至立方状の腫瘍細胞で大円形核を有し、一層又は数層をなして増生している。
軽度の結合組織増生が見られるが、図 12 に比して著るしくない。
胸水中に腫瘍細胞の出現を認めている。

H. E. 染色 10×10×4

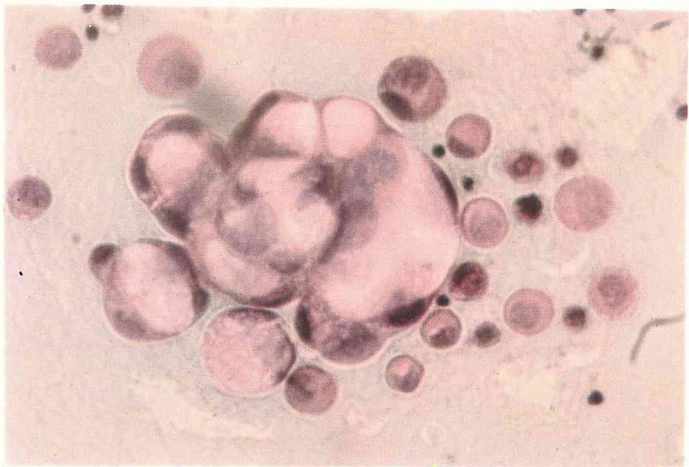


図 12. 同 上. 入院 54 病日

厚い胼胝形成を伴う肋膜下深層に認められたリンパ行性腫瘍転移。核は胞体に比して大きくクロマチンに富む腫瘍細胞で腺様配列を示す。この時期の胸水では腫瘍細胞を認めていない。

H. E. 染色 10×10×4

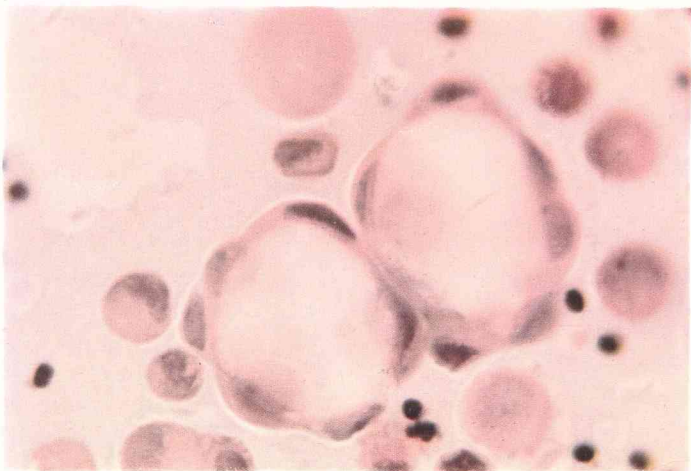


図 13. 症例 1 の強拡大

非定形的で多形性に富む癌細胞
H. E. 染色 40×10×4

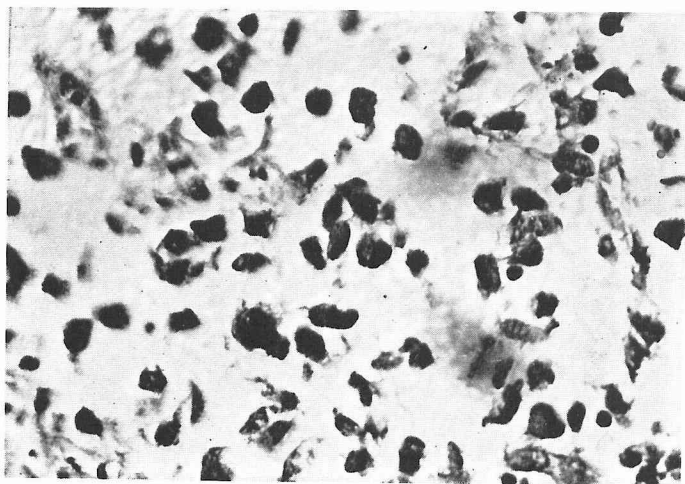


図 14. 症例 7. 入院23病日

肋膜結合織の肥厚増生は認められず、肋膜は瀰慢性乃至島嶼状増殖をした腫瘍組織で置きかえられている。
胸水塗抹標本に腫瘍細胞を認めた。

H. E. 染色 10×10×4

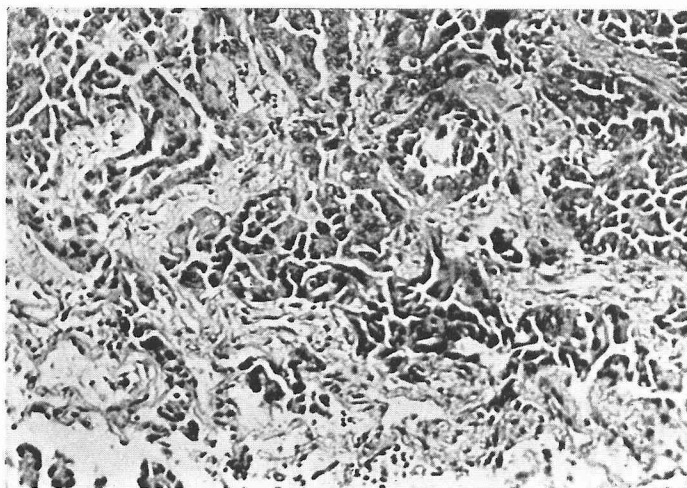
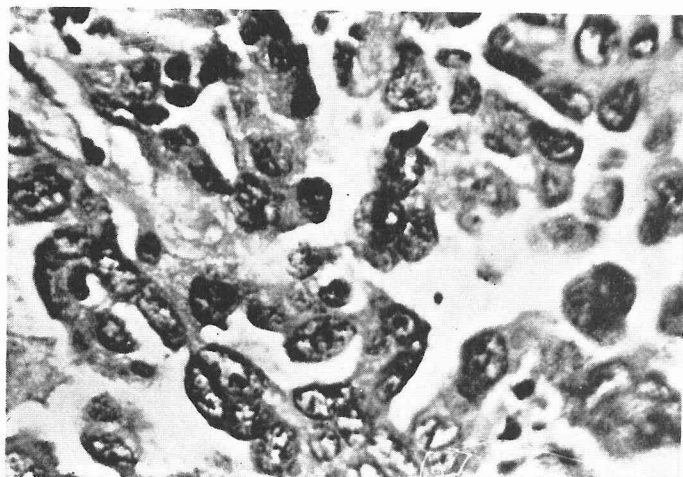


図 15. 同上強拡大

クロマチンに乏しい明性泡状の核を有し、明瞭な核小体を2～4個有する大型腫瘍細胞からなる乳嘴状腺癌。

H. E. 染色 40×10×4



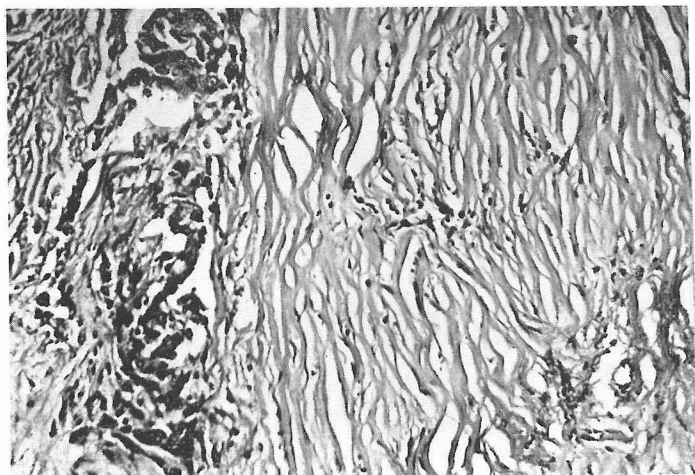


図 16. 症例11. 入院18病日

硝子様肥厚を示す肝臓深層の一部に認められた扁平上皮癌。腫瘍細胞は Stachelfärmig で重積し角化は見られない。浸潤性格が強く組織間隙を縫って浸潤増殖している。

右方は硝子様肝臓。

胸水中腫瘍細胞はこの時期では認められない。

H. E. 染色 10×10×4

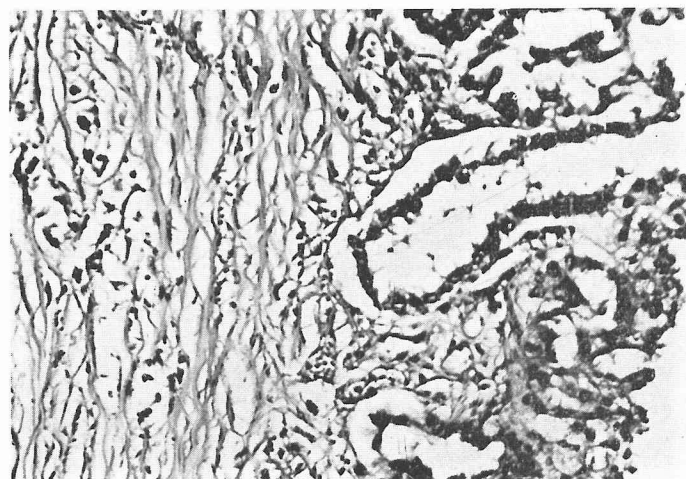


図 17. 症例12. 入院43病日

腺癌。大小不同及び退形成の著しい腫瘍細胞が肋膜表層に沿って排列している。

肋膜は可成り厚く胸水中腫瘍細胞は検出されない。

H. E. 染色 10×10×4

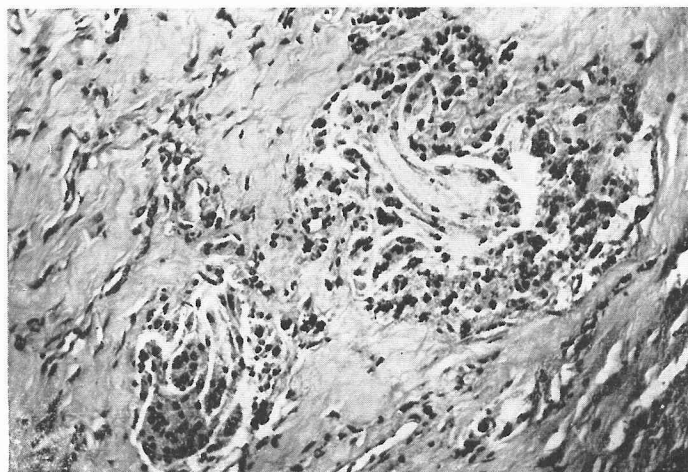


図 18. 症例13. 入院56病日

大部分がエオジンに濃染する肝臓組織で、そのリンパ間隙に増殖した扁平上皮癌が認められる。

この時期では胸水中腫瘍細胞は認められない。

H. E. 染色 10×10×4

り塗抹標本として研究し、重層扁平上皮型、円柱上皮型、円形細胞型、未分化細胞型等に分け、高木^⑩は胸腔内腫瘍細胞の形態と組織像とを対比して、扁平上皮型、腺細胞型、大円形細胞型等に分類して塗抹細胞の特徴より細胞像を推定せんとし、Graham^⑪は胸水中に見出される癌細胞を未分化癌細胞と腺癌細胞とに分け、腺癌は群集し易い傾向が特徴と述べている。私も7例に胸水中腫瘍細胞を検出したが、その中の2例に胞体に明瞭な空胞形成があり、核は染色質の不規則な分布、鮮明な核縁を有する細胞、核の重積腺様配列を示す細胞群を認め腺癌を推定し得た。しかし成熟度の高い腫瘍細胞では細胞の異型が少く、その分類が容易でなく、事実同一症例の腫瘍細胞の経過を追って観察する時、腫瘍細胞の性格は漸次変化して、腺癌としての特徴が失われて分類出来ない例があつた。石川^⑫は悪性腫瘍があつて胸水が併発した場合は、癌性肋膜炎によるものが大多数であり、極めて少数の例外として肺門部病変が原因により発生した無気肺、肺梗塞、心臓、腎臓、肝臓の機能不全、非特異性炎症の合併等を上げているが、更に臨床的にレ線像、喀痰、気管支分泌物の細胞診、気管支鏡等によつて既に診断が下された後の胸水の貯溜は、第一に癌性肋膜炎を考えるのが妥当であるとし、更に胸水より腫瘍細胞の検索、肋膜炎生検による癌細胞の検出に努めるべきであると述べている。

癌性肋膜炎の経過に於て、肋膜腔内の腫瘍細胞の消長と、肋膜壁の組織学的変化の検索についての記載は見られないが、胸腔内腫瘍細胞の出現時期について、我々の例では胸水貯溜の比較的早期に認められた例が多く、経過と共に腫瘍細胞は減少し、末期には1例を除いて胸水中に腫瘍細胞を認めなかつた。この事実は癌の進行と共に当然胸水中に腫瘍細胞が増加するであろうとする考えと矛盾するのであるが、肋膜炎生検により癌性肋膜炎の経過を追究した例によると、初回の胸壁肋膜炎生検像では肋膜は比較的薄く、漿膜面に転移したと思われる癌組織を認めた例に於て、2ヶ月後の同一症例の肋膜炎生検像では、肋膜は厚く線維性に肥厚し、癌細胞は肋膜下リンパ腔に認められた。このことはリンパ行性癌転移を考えるのは当然の事として、生検によつて認められたこの結合織の肥厚は Stromalreaktion の問題はともかくとして、癌細胞の肋膜腔への遊離に対して或る程度抑制的に働き、このことが胸水中の腫瘍細胞が経過と共に減少乃至は消失する事実につながるものと思われる。

胸壁肋膜炎生検による癌組織の検索について Heller^⑬は症例の50%、Weiss^⑭は72%、Leggat^⑮は60

%、Mestitz^⑯は60%、中尾^⑰は6例中5例に夫々癌組織を認めたと報告し、De Francis^⑱、Heller^⑲は吸引法による肋膜炎生検が、早期に胸水貯溜の鑑別に役立つことを強調している。Donohue^⑳は臨床的に腫瘍による胸水出現と思われる19例に肋膜炎生検を行い、初回の生検により10例に癌組織を認めたことを報告し、Weiss^㉑は結核性肋膜炎の場合に肋膜炎生検は最も早い診断方法であるが、癌性肋膜炎による生検では、胸水中の腫瘍細胞の検索によつて診断が下されるので生検の価値は少々減じると述べている。私の例では初回の肋膜炎生検により、13例中8例の高率に癌組織を認め、胸水中の腫瘍細胞は初回の肋膜炎生検により13例中5例に認められ、肋膜炎生検と肋膜炎生検の施行時期にずれはあつたが、生検の価値は注目し得る。

肋膜炎生検に於ける腫瘍組織の分類についての報告は少く^⑲私は小切片であつたが、三種類に分類を試み、剖検による組織像と比較したが、同一症例でも採取部位により幾分組織像に相違が認められたが、剖検組織所見の分類とよく一致していた。生検による肋膜炎組織の採取不能例の多くは胸水貯溜の極く初期の生検で、肋膜炎は極めて薄い場合であり、採取組織は骨格筋が多く認められた。胸水貯溜が2ヶ月以上経過して肋膜炎生検を施行し、肋膜炎は採取されたが腫瘍細胞の認められない例では剖検により、肋膜炎が硝子様に著明に肥厚し、腫瘍が島状に散在性に認められた。このような例では生検による腫瘍組織採取の成功率は低く、部位を変えて頻回の肋膜炎生検を試みるべきであつた。

肋膜炎生検による副作用として稀に軽度の肺気腫が報告されているが^{⑲⑳}、私の例では認められなかつた。

結 語

(1) 癌性肋膜炎の胸水中の腫瘍細胞を検索して13例中7例53.8%に腫瘍細胞を認めた。

(2) 胸水中の腫瘍細胞は、胸水貯溜の比較的初期に於て検出率がよく、胸水貯溜期間の長くなるに従つて腫瘍細胞の検出率は低下乃至消失例が多い。

(3) 7例中2例に於て胸水の塗抹標本による腫瘍細胞の性格より癌の分類が推定され、死後剖検病理組織による癌の分類と一致した。

(4) 胸水中に出現した腫瘍細胞は組織像が腺癌、扁平上皮癌、未分化癌の何れの種類の時にも認められ、特定の癌にのみ出現し易い傾向は認められなかつた。

(5) 胸壁肋膜炎生検では13例中10例76.9%に腫瘍組織が認められ、10例中8例は組織学的に癌の分類が可能であつた。

(6) 肋膜生検では、胸水貯溜期間の長い例程腫瘍組織の検出率が高い傾向が認められた。

(7) 胸水中の腫瘍細胞の検索、肋膜生検の両者併用により、癌性肋膜炎13例中11例84.6%の高率に癌確診を得た。

(8) 肋膜生検の副作用は特に認められず、原因不明の胸水貯溜例の鑑別診断には、極めて有意義であつた。

終りに臨み、御懇切なる御指導と御校閲を賜りたる恩師戸塚忠政教授ならびに種々御教示頂いた松岡正俊助教授、中村雅男博士に心からなる謝意を捧げる。

なお、本論文の要旨は第30回日本内科学会信越地方会に於て発表した。

文 献

- ①Beale, L. S.: Arch. Med., 2: 44, 1860.
- ②Lucke u. Klebs: Arch. Path. u. Phys. Klin. Med., 41: 1, 1867. ③Quincke, H.: Dtsch. Arch. Klin. Med., 16: 121, 1875. ④Bahrenberg, L. P. H.: Cleveland M. Gaz., 11: 274, 1895.
- ⑤Mandlebaum, F. S.: J. Lob. Klin. Med., 2: 580, 1917. ⑥Zemansky, A. P.: Am. J. M. Sc., 175: 489, 1928. ⑦Papanicolaou, G. N.: Am. J. Obst. Gynec., 42: 193, 1941. ⑧Hauptman: Am. J. Path., 24: 1199, 1948. ⑨Saphir: Surg. Gynec. Obst., 81: 309, 1954. ⑩Foot, N. C.: Am. J. Path., 30: 661, 1954. ⑪Foot, N. C.: Poy Wold Mener Academy, New York, 324, 1956.
- ⑫Farber, S. M.: Cytologic Diagnosis of Lung Cancer, 小野譲訳, 1952. ⑬De Francis, N.: New Engl. J. Med., 252: 948, 1955. ⑭Welsh, J. D.: Arch. Int. Med., 101: 718, 1958.
- ⑮Leggat, P. O.: Brit. Med. J., 5150: 478, 1959.
- ⑯Mestitz, P.: Lancet, 273: 30, 1958. ⑰Abrams, L. D.: Lancet, 273: 30, 1958. ⑱Cope, C.: J. A. M. A., 167: 1107, 1958. ⑲中尾耕一・他: 日内会誌, 48: 50, 1960. ⑳塩田憲三・他: 結核, 37: 58, 1962. ㉑Quensel, U.: Acta. Med. Scand., 68: 427, 1928. ㉒Zadek: Acta. Med. Scand., 80: 78, 1933. ㉓Mac Carty: Cancer Res., 13: 167, 1929. ㉔Mac Carty: J. Am. Med. Ass., 107: 844, 1936. ㉕Graham, R. M.: The Cytologic Diagnosis of Cancer, 水野潤二訳, 医学書院, 1954. ㉖Papanicolaou, G. N.: Atlas of Exfoliative Cytologie, Cambridge, Mass, 1954. ㉗天木一太: Tohoku, J. Exper. Med. 58: 353, 1953.
- ㉘武田 進: 腫瘍細胞, 永井書店, 1956. ㉙湯川永洋: 日本臨床, 14: 1019, 1956. ㉚Takagi, F.: Am. J. Klin. Path., 24: 663, 1954. ㉛千田信行・他: 日本臨床, 13: 687, 1955. ㉜山田 光・他: 日内会誌, 41: 6, 1954. ㉝Foot, N. C.: Am. J. Path., 13: 1, 1937. ㉞石川七郎・他: 胸部疾患, 6: 758, 1962. ㉟Honigman: Surg. Gynec. Obst., 81: 295, 1945. ㊱Schlinger: Arch. Path., 28: 283, 1939. ㊲菅 野: 日内会誌, 41: 6, 1952. ㊳井上日出男: 臨床と研究, 31: 792, 1954. ㊴戸塚忠政・他: 診断と治療, 43: 1049, 1955. ㊵高木文一: 臨床組織病理学(宮地徹編), 508, 1956. ㊶Heller, P.: New Engl. J. Med., 255: 684, 1956.
- ㊷Weiss: Am. Rev. Tuber., 78: 17, 1958.
- ㊸Donohae, R. F.: Ann. Int. Med., 48: 344, 1958.
- ㊹Samuels: Cancer, 11: 980, 1958.