症 例

喀痰集団検診により発見した肺門部 初期扁平上皮癌の1例*

獨協医科大学病理**, 胸部外科***
栃木県がん検診センター細胞診****

山田 喬***, **** 増渕 秀子**** 岩谷 靖央**** 福永 義一****
松村 公人*** 島田晃一郎*** 堀江 昌平***

1. はじめに

自覚症状はもちろんのこと、X線所見でも異常のない状態の肺癌を発見しなければ肺の初期癌ないし微小浸潤癌を手術的に切除出来ないことは定石である。そのためには喀痰による集団検診を行う必要があることはいうまでもない。

しかし、喀痰による集団検診についていうのは容易であるが、それを実行するとなると、あまりにも、それに要する山のような努力と経費の莫大さに誰もが、たじろぐのが現状であろう。

世界的傾向のみならず、わが国でも、着実に肺癌は増加している。日常の細胞診検査でも、肺癌の細胞診を行う頻度は驚くほど増えており、10年以前と比べると正に隔世の感がある。

けれど悲しいことに、その早期発見に多くの努力が払われているにもかかわらず、現在肺癌患者の永久活癒率はその割に向上しているとは思えない。肺癌切除率は獨協医大胸部外科学教室で過去5年間ににおいては43.4%で

あり、また一般の報告でも50%を超えることはないのが現状であろう。永久治癒率は、かつての胃癌のそれのごとく30%を超える施設は例外であり、多くの施設ではそれ以下であろう。人の生命を救うことを目的とする臨床細胞診断学の立場からみると、このような現状では、通常の喀痰細胞診の内容は虚ろにみえてくるのが本音であろう。

最近ようやく肺癌を早期に発見しようという掛声は大きくなり、個人ないし限られた人々の努力のみならず、国そして多くの都道府県の行政当局が多額の経費を支出して、この問題に対決するようになってきた。

栃木県がん検診センターも、この線に沿って昭和53年1月より、プロジェクトチームを編成し、肺癌の集団検診を開始した。その集団検診の一環として、2年2ヵ月の間に合計2,377例の喀痰細胞診を施行してきた。その結果、半米粒大の気管支内隆起性の肺門型初期扁平上皮癌を発見し、それを完全に切除することが出来た。

この症例について報告したい。早期癌については少なからず報告があるが、このような初期肺癌についての報告は少なく、しかも栃木県がん検診センターという比較的小規模な施設で、主として農村地帯の集団検診を行い、比較的对象を限定し得ない状況においても、このような癌を発見し得るという1つの証左として報告し、細胞診による肺癌早期診断の今後の展望について論じてみたい。

2. われわれの喀痰集団検診の手順と、 本症例を発見するまでの経過

昭和53年1月より以下の方式に従い、喀痰集団検診を開始。まず栃木県各市町村に「肺がん集団検診依頼書」を検査1週間前に配布し、検診希望者について1回

A Case of in Situ Carcinoma of the Hilus of Lung
Detected by Mass Sputum Cytology

* 本報告は第19回日本臨床細胞学会秋期大会に発表の予定
Takashi YAMADA****, M.D., F.I.A.C., Hideko
MASUBUCHI****, C.T., I.A.C., Yasuo IWAYA****,
C.T., I.A.C., Yoshikazu FUKUNAGA****, C.T., I.A.C.,
Kimito MATSUMURA***, M.D., Kouichiro SHIMA-
DA***, M.D. and Shyohei HORIE****, M.D.

Dept. of **Path. and ***Thorac. Surg., Dokkyo
University School of Medicine

Dept. of ****Cytodiag., Tochigi Cancer Detection
Center

Reprint request ☎ 321-02 栃木県下都賀郡壬生町大字
北小林 880 獨協医科大学病理
昭和55年8月8日受付

図1 初回の喀痰中に認められた中層型 dyskaryotic cells (Pap. 染色 ×400)

50名を限度として検診。X線検診車にて、各地区へ赴き、胸部X線間接撮影を行い、同時に喀痰採取（特別の刺激剤の処置はしていない）。採取後一括して夕方、栃木がんセンターに持帰り各人2枚の標本を作り固定。Pap. 染色施行。標本のスクリーニングは1名のスクリーナー（増渕）が専門に行った。

この検診対象は、本来、日本対ガン協会の「肺癌集検の指針」による喀痰集検の規準に従って選択する予定であった。すなわち、

- 1) 重喫煙者（20年間1日20本以上の喫煙を継続している者——Brinkmann Index 400以上）
- 2) 自覚症状のある者（咳、痰、胸痛が1ヵ月以上継続する者および血痰のある者）
- 3) 三親等以内の家族にがん歴のある者
- 4) 有害業務に従事している者（放射性物質、ニッケル、カルボニル、3酸化砒素、重クロム酸、石綿、コールタール、ピッチなどのほか、特定化学物質第1類の物質を取り扱う業務）に該当する者である。

しかし実際は希望者の検査のために必ずしも、この規準には該当しない者も検査の対象とせざるを得なかった。

すなわち、これまでの検索2,377例中 Brinkmann Index 400以下の者が1,032/2,377=40%もあり、年齢40歳以下の者が247/2377=10.4%に含まれている。とくに問題な点は、40歳以下の女性が57例、そしてそれらの40歳以下の女性で Brinkmann Index 400以下が18例もあり、態率の上からいうと必ずしも理想的な肺癌 high risk group の選択的検診とはいえない難い対象であった。

けれど検診を約1年続け、1,000例ほどの検索を終了した時点で、1名の喀痰中に肺腺癌細胞を見出した。しかしこの例は既にかかなり進展した肺癌例で、X線的にも

図2 図1の強拡大 (Pap. 染色 ×1,000)

確認され、根治手術は出来なかった。

そして開始してから2年2ヵ月後に、本報告例を発見した。

3. 症 例

68歳、男、栃木県K町（農村地帯）に在住。無職。従来発癌に関係ある物質に曝露された経験はまったくない。

重喫煙者（たばこを1日40本、40年間継続して喫煙——Brinkmann Index 1,600）。

従来とくに重症な疾患の既往歴なく、20年前に慢性気管支炎を患った。以後、咳痰が2週間以上続いたことはあるが、とくに受診時に自覚症状はまったくない。血痰、胸痛等の出現も従来まったくない。体重54kg、身長173cm。

X線間接撮影所見：胸部X線上に胸膜の胼胝と、肺野に古い石灰巣を認めるも、それ以外にはまったく病理学的所見なし。

喀痰細胞所見：初回スクリーニング検査；喀痰中には炎症性細胞に混じて、ごく少数の異型の扁平上皮細胞を発見。中層型の dyskaryosis を示しており、1ヵ所にそれらの集塊を発見（図1）。大部分の細胞には核小体は目立たないが、クロマチン顆粒がやや増大し、とくに核型の異常さと、その入りこみに異常を感じた（図2）。悪性との診断は下せず。しかしその dyskaryotic cell に何か不気味な気配を感じ。

class 3——念のために再検と診断した。

そこで本人を呼び出し連続3回の検索を行ったところ、その最後の喀痰に明らかに肺扁平上皮癌を思わせる多数の異型細胞を見出した。

図3 最終回の喀痰中に認められた扁平上皮癌由来と考えられる異型細胞 (Pap. 染色 $\times 400$)

図4 最終回の喀痰中に認められた角化の著明な異型細胞の強拡大像 (Pap. 染色 $\times 1,000$)

最終検査；今回の喀痰中には多数の異型細胞が出現 (図3～5)，とくに初回見出された dyskaryotic な異型細胞より，さらに角化傾向は著明で，核クロマチンの増量，核型の異常を伴い，一部にはオタマジャクシ型の高度角化細胞 (図3左上) が見出され，また多核の異型扁平上皮細胞も認めた。これに加えて図3の下および図5にみられるような非角化型の相互封入を示す著明な異型の扁平上皮細胞も見出された。これらの所見より扁平上皮癌を確信するに至った。

class 5——悪性 (扁平上皮癌)

と診断した (しかしこの所見より初期癌ないし境界領域の細胞^{8,14)}と判定したわけではない)。

内視鏡および生検所見；ただちに内視鏡検査を施行したところ，右側の B-6 の気管支の分枝 B-6-a に著明な狭窄が見出された。しかしこの狭窄により癌そのものは観察出来ず，また肉芽様な組織もまた発赤，浮腫等も

図5 最終回の喀痰中の未分化な異型細胞の強拡大像：図3の下の写真の強大 (Pap. 染色 $\times 1,000$)

図6 気管支カメラ所見

B-6 の気管支から，その分枝の B-6-a が狭窄しているのがみえる。

図7 経気管支的に採取した生検組織標本所見：扁平上皮癌 ($\times 100$)

B-6-a の入口にはみられなかった (図6)。B-6-a から生検組織を採取。図7に示すごとく，扁平上皮癌があり，角化傾向は少なく，この生検組織の部分では初期癌が覗われた。癌組織周囲の間質にはリンパ球の集簇著明。

以上の所見より，患者は獨協医科大学胸部外科に送られ，手術が行われた。

手術所見；右 B₆ 気管支周囲の肺門部には腫瘤をふれず，気管分岐下リンパ節に親指大1個，右上葉気管支周囲に小指頭大，中葉分岐部に小指頭大のそれぞれリンパ

図8 初期肺癌の立体分布: 連続切片を製作して, その構築を推定. 黒色と斜線の部分全体が上皮内癌 (×3)

節を触れる. いずれも炭粉沈着強く反応性肥大と思われた.

右肺下葉を切除し, 上記リンパ節摘出.

病理, 組織学的所見; 気管支 B₆-a に直角に約 1 mm の step section 14 個製作し検索したところ, 肺門側より No. 5, No. 6 と No. 4, No. 7 のごとく一部にわたってまっばら気管上皮内に限局して増殖した初期扁平上皮期癌があり, B₆-a の第1分岐部の両方にまたがっている前記の摘出リンパ節には癌の転移をまったく認めず, 炭粉沈着の著明なむしろ線維性反応の強いリンパ節であった.

さらに No. 5, 6 の癌巢の中心部を全部と残りの No. 4, No. 7 の癌のあるところまでをすべて連続切片を製作. この癌巢の立体的構造と, その進展の拡がりを検索したところ, 次のごとき所見が明らかになった (図8).

1) 癌はすべて上皮内に伸展発育しており, 数カ所で気管支粘膜直下の附属腺組織の導管に伸展している (その一部の端が横断されたために検索当初, 微小癌浸潤があるかに思われたが, その部分の連続組織片を追って行くと上記付属腺への伸展した癌組織の一部と完全に連続していることが判明した). すなわち完全に上皮内癌である.

2) B₆-a の第1分岐部から 2 mm ほど中心側で, 気管支粘膜上皮内に伸展した癌が隆起して蛇行し乳頭状に盛りあがり, 半米粒大の塊りを形成し, 気管支内腔をほとんど塞いでいる (図9). それより末梢部で第1分岐部の間は拡張し, その部分はほとんど全周にわたり平坦な上皮内癌により置換されており, 第1分岐部より末梢は一方の気管支粘膜上皮内へより, 展伸している.

3) 上皮内癌の構成は図10に示すごとく, やや大型

図 9 気管支内に乳頭状に突出した初期癌：上方は標本製作の際に上皮直下の間質と若干はなれているが、本来は接していたものと思われる（図 8 の内腔へ隆起した部分の一部の強拡大像 ×40）

図 10 気管支上皮内を完全に置換性に癌が発育伸展している初期癌（×400）

の過クロマチン核を示す未分化癌細胞の増殖よりなり、その表層では若干の角化への分化を示すが、全体としては分化傾向が少ない。しかし肺門側では、一部にかなり著明な角化傾向があり（図 11）、この部分から図 3 の上半と図 4 の強拡大の異型細胞が剝離したものと思われる。図 3 の下半と図 5 の強拡大図は、図 9, 10 のより未分化な癌部分より剝離したものと思われる。

4) この上皮内癌と直接隣接部にはまったく扁平上皮化生はないが、それより中心部には図 12 のごとく多層化し、扁平上皮化生を起こしているところがあり、この部分より、スクリーニングで発見した図 1, 2 の異型の dyskaryotic cell が剝離したものと思われる。

以上の所見より、本例は B₆-a に発生した初期癌（上

皮内癌）であり、半米粒大の隆起と、その周囲末梢に主として上皮内進展した扁平上皮癌であると最終診断した。

患者は術後順調に経過し、全治退院。

4. 考 察

初期肺門部扁平上皮癌の報告は、1951 年 Papanicolaou と Koprowska¹²⁾ の初めての報告以来、決して珍しくはない^{5,10,14,16-18)}。以来早期癌（気管支壁に局限した癌）とともに報告されることが多いが^{4,9,11,15)}、既に Woolner ら (1970)¹⁸⁾ は 28 例について、Melamed ら (1977)¹⁰⁾ は 7 例の、そして Saccomanno ら (1974)¹³⁾

図 11 中心側の初期癌表層の角化傾向の著しい部分
(× 100)

は20例の詳細な報告を行っている。わが国でも国立がんセンターグループを初めとしていくらかの施設で発表している。しかし初期癌に限ってみると、Saccomannoの20例は別格として、Woolner らでも28例中4例であり、Melamed らでも4例にすぎず、調べた範囲では上記 Papanicolaou と Koprowska¹²⁾ 1例 (1951), Umiker と Storey¹⁶⁾ 1例 (1952), Valaitis¹⁷⁾ ら2例 (1969), Hu ら⁶⁾ 数例 (1979), 林⁵⁾ 1例 (1980) 等が見出されるにすぎない。このほかにも、なお報告例はあるかもしれないが、初期癌についての記載が不十分であったり、あるいは、肉眼的型の分類が中心であったりして、その病理組織学的記載が必ずしも十分ではない。

診断の背景が違う：これらの過去の発表例をみると、われわれの症例にくらべてその診断的背景が著しく異なるように思う。Woolner らは Mayo クリニックという大病院で23年間の間に上記の初期癌を発見しており、Melamed の場合は Mayo クリニック、John Hopkins 大学、Sloan-Kettering 研究所等の大規模な病院からの症例を集積している。わが国でも、国立がんセンター^{4,15)}を初めとする大病院や大きな施設で多数の関係者が従事する検索によるものが大部分か、あるいは長年肺癌発見に最大の努力を傾けた医師団により発見された肺初期癌の報告が大部分であろう。しかも、重喫煙者を対象とした能率よい high risk group の患者の検診による場合や、またウラニウム鉱夫 (Saccomanno ら) やクロム酸塩製造工場の従業員 (阿部ら) という特殊な環境の人々のなかから、このような微小の肺癌を発見しているからである。

われわれの場合は、次の点異なる。検索対象の多くが、ほとんど大気汚染のない農村地域の住民である。しかも小規模な集団検診プロジェクトにより、必ずしも、前記に示したごとく high risk group の人々の検診ではない。この症例が発見されるまでは、むしろくりかえ

図 12 初期癌より中心側の B₆ の入口付近の粘膜上皮：多層化して異型の扁平上皮化生を起こしている (×200)

し high risk group に検診対象をしぼるよう行政当局へ依頼した経過さえある (希望者の検診である以上、これは聞き入れられなかった)。そして、この2,337例の細胞診スクリーニングは1名のスクリーナーがほとんど全部を行ったもので、正にこの結果は汗と脂の結晶ともいえよう。

このような背景の差をどのように理解したら良いであろうか。Papanicolaou と Koprowska の最初の発見¹²⁾のごとく、まったく偶然の機運な結果であると片づけられないような気がする。むしろ、肺癌が急角度で増加していることの産物であると思わざるを得ない。

本症例は重喫煙者であったが、決して重喫煙者のみをスクリーニングしたわけではない。それ故、わが国の現状では、今後とくに大気汚染地域でなくとも、また特に重喫煙者のみを選択しなくとも、まして特殊な職業の人々を対象としなくとも、われわれのプロジェクトのごとき小規模な集団検診により、本例のごとき微小な肺癌が続々と発見されるかもしれない。その意味で、本例は検診対象をしぼらない (あるいはしぼりきれない) 集団の中から発見された初期癌の魁の症例となるかもしれないと密かに期待している。

本症例の発見率は $1/2,377=0.0421\%$ であり、これまでの報告の発見率と著しく違わない。たとえば、Melamed は8,000例中4例、Valaitis らは3,123例中2例、林は4,844例中1例の初期肺癌を見出しているからである。

細胞診断率の向上はどうしたら得られるか：もちろん検査対象の選択や、X線検査によるスクリーニングの向上が第一であるが、ここではそれを論じない。むしろ喀痰の細胞診のみについて考えてみる。従来、咳嗽発作の誘起操作、検体処理の改善 (とくに Saccomanno 法) 等が報告されている。しかし、われわれのプロジェクトのように人手が少ない場合は、たとえそれが良いと思っ

でも実行は容易ではない。しかし、Saccomanno の集細胞法は、細胞変性を起こしやすく必ずしも良い方法とは思えず、手数がかかり、実際には行い難い（われわれも行っていない）。細胞塗抹標本数を増やすこともスクリーニングの対象数が多くなるとなかなか実行出来ない。しかも婦人科の集団検診のための標本とは異なり、標本内にみられる細胞数があまりにも多いため、スクリーナーの目の疲労が著しいことは、一度経験されれば、ただちに理解出来ることであろう。同じスクリーニングでも、喀痰の細胞標本のスクリーニング以上に miserable な仕事はないであろう。とすると、残された問題は、疑わしい細胞を拾いあげる優れたスクリーナーの目と、その最終判定すべき医師の読解力いかんとなる。

われわれはいまだ、このプロジェクトでは2例の肺癌しか発見していないので、断定的なことはもちろん言えないが、しかし本例の発見の経過をふり返ってみると、初回のスクリーニングの標本で、dyskaryotic cell をみた時に、再検を決定したことが本例発見の重要な鍵となった（もちろん、やたらに再検するだけが能ではない。われわれの例では2,377例中24例しか再検を求めている）。

この dyskaryotic cell の形態から、とくにその陰に癌があり得るという疑いを持った理由は、ある程度の形態学的判断によることはいうまでもない。しかしそのみではない。それに加えて長年の一般の細胞診判定の経験に基づいた予感のごときものが再検を決定させたということが出来る。これは細胞診のみならず、病理組織診全般にもいえることであるが、ある程度の合理的判断に上乗せした、嗅覚的な経験に基づく予測が形態学的判断には必要であることを物語っている。

肺癌の集団検診にも実はこのことが大変重要であるように思われる。何故なら、現状の診断成績からみると、1例の癌を見落すと、約1,000例の検索が無駄になるという計算になるからである。そのためには、優れたスクリーナーの養成とともに、然るべき判断力のある臨床細胞学者の養成が早期肺癌の細胞診にも不可欠になるであろう。でないと、労多くして効少ない miserable な集団検診になりかねない。

本当に初期癌か：肺癌に限らず、初期癌の判定は必ずしも容易ではない。可及的に多くの切片を観察することにより、その癌が上皮内に限局していることを確認する必要があるからであり、その意味では大変労多い仕事の量を必要とする。肺門部気管支上皮の癌の場合には、この作業のうち、とくに注意しなければならないのは粘膜付属腺への進展の正しい認識であろう。このことはいく

つかの報告でも指摘されているが、その進展部の切れ方によっては微小浸潤癌にみえるからである。われわれの例でも、前記のごとく気管支粘膜の複雑な彎入と、加えて粘膜付属腺の導管への進展があり、診断の当初は浸潤像があるのではないかと疑ったが、それは連続切片による立体構造の検索により否定出来た。したがって、初期癌の決定にはどうしてもある程度の連続切片による観察が今後とも必要であると考ええる。

本考察は肺門部の扁平上皮癌に関することであり、肺末梢野の癌についてはこの限りでないことを最後におこわりたい。

5. ま と め

喀痰集団検診により、X線上まったく病的変化のない68歳の男子の肺門部初期癌（B-6-aに発生）を発見した。その症例を報告するとともに、とくにその診断的背景について論じた。

おわりに当たり、このプロジェクトを推進し、たゆみない暖かいご指導、ご鞭撻を戴いた栃木県がん検診センター所長小平正先生に心からお礼申し上げます。また、同センター外科部長畠山忠信先生を始めとするこのプロジェクトに関して、ご協力頂いた多くの方々に晴やかにお礼申し上げます。

Summary

This is a case report of radiologically occult *in situ* squamous cancer of the right-sided pulmonary hilus, which had been detected among 2,377 persons by mass sputum cytology as a lung cancer detection program of Tochigi Cancer Detection Center.

As a first clue for the detection, dyskaryotic squamous cells were firstly found in the sputum of a 68-years-old patient. Thrice re-examination of the sputum revealed various kinds of keratotic atypical cells, suggesting a squamous cell carcinoma. Stenosis of B-6-a was disclosed by a bronchoscopic examination. By detailed histologic examination of the bronchial tree in resected specimens, it was found squamous cell carcinoma confined to the bronchial epithelial layer of B-6-a, with about half rice-corn sized elevation and extending into the epitheliums of B6-a-i & ii in small parts. As a total, this *in situ* cancer was less than several millimeter in diameter.

文 献

- 1) 阿部庄作・他：肺癌の早期発見に関する検討（II）——喀痰細胞診を中心に——日胸, 38: 129~135, 1979.
- 2) Carter, D., et al.: Relationships of morphology to clinical presentation in ten cases of early squamous cell carcinoma of the lung, *Cancer*, 37: 1389~1396, 1976.
- 3) Fontana, R. S., et al.: The Mayo lung project for early detection and localization of bronchogenic carcinoma——A status report——, *Chest*, 67: 511~522, 1975.
- 4) 池田茂人：早期肺癌の臨床, 肺と心, 23: 1~9, 1976.
- 5) 林 寛村：喀痰細胞診により中心型早期扁平上皮癌の発見, 肺癌, 20: 37~46, 1980.
- 6) Hu, Y., et al.: A pathologic study of early lung cancer——Clinical analysis of 33 cases——, *Chin. Med. J. (Eng.)*, 92: 729~735, 1979.
- 7) 香月秀雄, 嶋田晃一郎：早期肺癌の診断, 外科診療, 18: 1135~1143, 1976.
- 8) Koprowska, I., et al.: Cytological of developing bronchogenic carcinoma, *Acta Cytol.*, 9: 424~430, 1965.
- 9) 松田 実：肺門部早期肺癌発見へのアプローチ——細胞診断を中心として——, 気食会報, 26: 190~195, 1975.
- 10) Melamed, M. R., et al.: Radiologically occult in situ and incipient invasive epidermoid lung cancer——Detection by sputum cytology in a survey of asymptomatic cigarette smokers——, *Am. J. Surg. Path.*, 1: 5~16, 1977.
- 11) 於保健吉・他：早期肺門型肺癌の臨床と病態, 臨床科学, 13: 1215~1225, 1977.
- 12) Papanicolaou, G. N. and Koprowska, I.: Carcinoma in situ of right lower bronchus——Case report——, *Cancer*, 4: 141~146, 1951.
- 13) Saccomanno, G., et al.: Cancer of the lung——The cytology of sputum prior to the development of carcinoma——, *Acta Cytol.*, 9: 413~423, 1965.
- 14) Saccomanno, G.: Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliative cell, *Cancer*, 33: 256~270, 1974.
- 15) 下里幸雄, 雨宮隆太：肺門部早期扁平上皮癌の進展の様相, 臨放, 21: 987~998, 1976.
- 16) Umiker, W. and Storey, C.: Bronchogenic carcinoma in situ——Report of a case with positive biopsy, cytological examination and lobectomy——, *Cancer*, 5: 369~374, 1952.
- 17) Valaitis, J., et al.: Bronchogenic carcinoma in situ in asymptomatic high-risk population of smokers, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 57: 325~332, 1969.
- 18) Woolner, L. B., David, E., Fontana, R. S., Anderson, H. A. and Bernatz, P. E.: In situ and early invasive bronchogenic carcinoma——Report of 28 cases with postoperative survival data——, *J. Thorac. Cardiv. Surg.*, 60: 275~290, 1970.