原 著

肺門部早期扁平上皮癌の擦過細胞所見

——上皮内癌と微小浸潤癌の細胞像を中心に——

北海道大学医学部第1内科

阿部 庄作 大崎 饒 永井 達夫
常田 育宏 川上 義和

北海道大学医学部附属病院病理部

遠藤 隆志 荒川三紀雄

手術による摘出標本の病理組織学的検索により確診した肺門部早期扁平上皮癌のうち、術前、気管支鏡下病巣直接擦過法により検索しうるに十分の細胞が得られている上皮内癌2例、微小浸潤癌4例の細胞形態学的所見を検討し、あわせて、その病理組織像と対比した。

上皮内癌細胞は比較的小型で細胞、核とも大小不同が少なく、核形も類円形が多く、核クロマチンは細顆粒状が主体で不均一性がみられず、ほぼ一様のパターンを示した。微小浸潤癌細胞は細胞、核ともに大小不同がみられ、核形も類円、楕円と一様でなかった。核クロマチンは細顆粒状と粗顆粒状が混在し、不均一なパターンを示した。これらの所見は病理組織でみられる細胞形態像とほぼ同様の所見であった。微小浸潤癌細胞は癌細胞と判断することに困難さはなかったが上皮内癌細胞は非常に異型性に乏しく、癌細胞と判定するのに容易でなかった。上皮内癌細胞の判定は細胞診上慎重な観察が要求される。

Key words : Early lung cancer — Carcinoma in situ — Microinvasive carcinoma —
Brushing — Cytomorphology

1. はじめに

早期肺癌発見のための精力的な集団検診により、肺門部早期肺癌に遭遇する機会も多くなってきた。肺門部早

Comparative studies on cytomorphological features of carcinoma in situ and microinvasive carcinoma of the lung

Shosaku ABE, M.D., Yutaka OHSAKI, M.D., Tatsuo NAGAI, M.D., Yasuhiro TSUNETSU, M.D. and Yoshikazu KAWAKAMI, M.D.

1st Dept. of Medicine, Hokkaido University
Takashi ENDO, C.T., I.A.C. and Mikio ARAKAWA, C.T., I.A.C.

Dept. of Pathology, Hokkaido University Hospital
論文別刷請求先 ☎060 札幌市北区北15条西7丁目 北海道大学医学部第1内科
昭和58年1月12日受付

期扁平上皮癌の病理組織学的検討が進むとともに、早期癌病巣より剝離されたと考えられる“いわゆる早期癌細胞”の細胞形態学的所見についての報告もみられるようになって^{2,4,5,7,9)}。しかし、これらの報告は喀痰中にみられる剝離細胞の形態学的所見についての報告であり、必ずしも、早期癌病巣のうち、上皮内癌病巣か浸潤癌病巣より剝離されたものか断定し得ず、さらに高度異型扁平上皮化生細胞との鑑別も容易ではない。

今回、われわれは手術による摘出材料の病理組織学的検討により、早期扁平上皮癌と確認された症例の手術前に施行された病巣直接擦過細胞の形態学的所見について、特に上皮内癌と微小な浸潤癌の細胞形態学的所見の差異について、また、それぞれの病理組織像と擦過細胞像を対比検討したので報告する。

表 1 肺門部早期扁平上皮癌症例

症例	性	年齢	局在部位	組織学的所見
1 I. H.	男	45	左 B ¹⁺²	上皮内癌
2 Y. S.	男	59	左 B ³	上皮内癌
3 S. H.	男	45	左 B ⁸	微小浸潤癌
4 F. S.	男	73	右 B ³	微小浸潤癌
5 I. I.	男	69	右 B ²	微小浸潤癌
6 I. T.	男	54	右 B ³	微小浸潤癌

写真 1 上皮内癌の擦過細胞（症例 1）（パパニコロ染色，×400）

写真 2 上皮内癌の擦過細胞（症例 1）（パパニコロ染色，×1,000）

2. 対象，方法

対象とした症例の内訳は表 1 に示した。全例，病理組織学的検索により癌浸潤の最深部が気管支周囲鞘を越えず，原発巣が肺門部に限局した肺癌で肺門部早期肺癌の定義³⁾を満たしている。このうち症例 1，2 の 2 例は癌病巣が基底膜を越えない上皮内癌であった。検討した細胞は手術前に気管支鏡下に病巣より直接擦過して得られ

写真 3 上皮内癌の擦過細胞（症例 2）（パパニコロ染色，×400）

写真 4 上皮内癌の擦過細胞（症例 2）（パパニコロ染色，×1,000）

た細胞のパパニコロ染色標本である。

3. 成 績

1) 上皮内癌の擦過細胞所見

病理組織学的に上皮内癌と診断された症例 1，2 より得られた病巣直接擦過細胞を写真 1～4 に示した。写真 1，2 に示した症例 1 の細胞は平面的な配列で，細胞質はライトグリーンに淡染し，辺縁は不明瞭である。核は類円形で中心性である。核縁はうすく均一で，核形の大小不同がごく軽度みられる。核・細胞質比は中等度である。核クロマチンは細顆粒状で密であるが，一様のパターンを示している。核小体は不明瞭な細胞が多いが，小さく明瞭な核小体を有する細胞もみられる。写真 3，4 に示した症例 2 の細胞も症例 1 の細胞とほぼ同様の細胞形態を示している。症例 2 の細胞は症例 1 の細胞に比して核小体の明瞭な細胞が多くみられる。以上の所見より，上皮内癌の病巣直接擦過細胞の形態学的所見は細胞，核

写真 5 上皮内癌の病理組織像 (症例1) (H-E, ×200)

写真 6 上皮内癌の病理組織像 (症例2) (H-E, ×200)

とも大小不同が少なく, 核クロマチンも細顆粒状で一樣のパターンを示していた. 細胞は異型性に乏しく, 容易に癌細胞と断定しがたい細胞形態であった.

2) 上皮内癌の病理組織所見

症例1の上皮内癌の病理組織像を写真5に示す. 細胞の配列は不規則であるが, 核形は類円形で大小不同はほとんどみられない. 核クロマチンは細顆粒状でパターンは一樣である. 核小体は不明瞭な細胞が多い. 写真1,

写真 7 微小浸潤癌の擦過細胞 (症例4) (パピニコロ染色, ×400)

写真 8 微小浸潤癌の擦過細胞 (症例5) (パピニコロ染色, ×400)

2に示した擦過細胞とほぼ同様の細胞形態を示している. 写真6は症例2の上皮内癌の病理組織像である. 細胞の配列は不規則であるが, 核形は類円形で大小不同はほとんどみられない. 核クロマチンは細顆粒状で一樣のパターンを示している. 核小体は明瞭な細胞が多い. 写真3, 4に示した擦過細胞とほぼ同様の細胞形態を示している. 以上のように, われわれが検討材料とした擦過細胞の形態は病理組織中にみられる細胞とほぼ一致しており, 擦過細胞は上皮内癌の病巣より正確に採取されていることは明らかである.

3) 微小浸潤癌の擦過細胞所見

病理組織学的検索により, 癌病巣が基底膜下に浸潤しているが気管支周囲鞘を越えない早期扁平上皮癌の病巣直接擦過細胞を写真7 (症例4), 写真8 (症例5)に示す. 写真7にみられるように細胞は平面的配列であるが, 一部集合しているところもある. 細胞の大小不同が著しい. 細胞質はライトグリーンに一部濃染している. 細胞辺縁は比較的明瞭である. 核は中心性で核・細胞質

写真 9 微小浸潤癌の病理組織像（症例 4）（H-E, ×200）

写真 10 微小浸潤癌の病理組織像（症例 5）（H-E, ×200）

比は比較的大きい。核形は類円形であるが、大小不同が著しい。核縁はうすく均等である。核クロマチンは細顆粒状の細胞が多いが、粗顆粒状の細胞もみられ一様のパターンではない。核小体は不明な細胞が多い。このような細胞形態学的所見は、症例 5（写真 8）の擦過細胞もほぼ同様の所見であった。微小な浸潤癌の擦過細胞は、上皮内癌の擦過細胞に比して癌細胞と判定することは容易であった。

4) 微小浸潤癌の病理組織所見

写真 9（症例 4）、写真 10（症例 5）に微小浸潤癌の病理組織像を示した。核形は類円形が多いが楕円形の細胞もみられ、大小不同が著しい。核クロマチンは細顆粒状から粗顆粒状の細胞が混在している。擦過細胞とほぼ同様の細胞形態を示していた。

以上の成績から、上皮内癌と微小浸潤癌の病巣直接擦過細胞の細胞学的所見について表 2 に表した。上皮内癌の擦過細胞は細胞形、核形、核クロマチンがほぼ同一のパターンを示しているのに反し、微小な浸潤癌の擦過細胞は細胞、核ともに大小不同が著しくみられ、核クロマ

表 2 上皮内癌と微小浸潤癌の擦過細胞所見

		上皮内癌	微小浸潤癌
細胞	配列	平面的	平面的
	辺縁	不明瞭	不明瞭～明瞭
	染色性	淡 R.G.	淡 R.G.
	N/C 比	中	中～大
核	位置	中心	中心
	形	類円	類円～楕円
	大小不同	軽度	中等度
	クロマチン	細顆 均等	細顆～粗顆 均等～不均等
	辺縁	うすく均等	うすく均等
	核小体	不明～明(小)	不明

チンも細顆粒状、粗顆粒状を呈し、パターンが一様でない。微小な浸潤癌の擦過細胞中にも上皮内癌の擦過細胞と区別しがたい細胞もみられるが、明らかに癌細胞と判定しうる細胞が混在しており、上皮内癌と微小浸潤癌の擦過細胞の形態には明らかな差異を認めた。

4. 考 按

肺門部早期肺癌発見のために喀痰細胞診を中心とした検討がなされ、胸部 X 線写真では異常陰影を見出し得ない Radiographically occult lung cancer が発見されるようになってきている。このような肺癌をより効率的に発見するには、上皮内癌を含めた早期肺癌の細胞形態学的所見を明確にすることが必要である。上皮内癌に関して病理組織学的には明白となっているが、細胞形態についてはいまだ明白とはなっていない。子宮頸部の上皮内癌の細胞形態学的所見はほぼ確立されており、上皮内癌の細胞は初期浸潤癌、進行癌の細胞と形態学的に異なり、これらの細胞は比較的容易に区別しうるとされている。一方、肺癌では上皮内癌の状態で発見されることが非常にまれな現状にあり、上皮内癌に関する細胞形態学的検討に乏しい。Saccomanno⁷⁾、Nasiell⁵⁾、加藤⁴⁾らは核異型を有する扁平上皮化生細胞と上皮内癌細胞に関して、喀痰中にみられる剝離細胞の形態学的特徴について報告している。橋本²⁾、山田⁹⁾らは肺門部早期肺癌にみられた剝離細胞の形態学的所見について述べている。Saccomanno らによると、高度異型扁平上皮化生細胞と

上皮内癌細胞の形態学的差異は上皮内癌細胞がやや大きく、核形は均一性で多形性に乏しいというのみで、ほとんど差異を認められないとしている。このような上皮内癌細胞は、肺癌細胞型分類の扁平上皮癌の判定基準⁹⁾を満たす細胞ではない。Nasiell, 加藤らの成績もほぼ同様である。橋本らは微小浸潤癌（早期肺癌）でも喀痰中に扁平上皮癌の細胞判定基準を満たさない細胞が多数みられ、このような細胞を非癌細胞として見落さないように注意している。このような報告から検討すると、上皮内癌細胞は細胞形態学的には浸潤性の扁平上皮癌細胞と非常に異なっており、高度異型扁平上皮化生細胞に近似している。このことは細胞形態学的面からのみ考慮すると上皮内癌を“癌”と判定することは非常に困難となる。最近、WHOの肺腫瘍の組織分類が改訂され、異形成、上皮内癌の項目が肺腫瘍の中に新たに設けられた⁸⁾。それによっても、上皮内癌は上皮内扁平上皮癌とされているが、組織学的には扁平上皮癌（浸潤性）より異形成に近似している。いずれにしても、細胞形態学的には上皮内癌は異形成に類似して、浸潤癌とは異なることが示されている。この点について、細胞化学的面より検討したNasiellら⁹⁾は、核内DNA量のヒストグラムからみても上皮内癌と高度異型扁平上皮化生細胞の間に差を見出し得なかった。

われわれは同様の検討を行い¹⁾、高度異型扁平上皮化生細胞の核内DNA量のヒストグラムパターンに2種類みられ、一方は上皮内癌に、他方は中等度異型扁平上皮化生細胞に近似していることを見出したが、この差異を細胞形態学的には判別し得なかった。今後、超微形態学的検討が必要となろう。現在までの検討は喀痰中にみられた剝離細胞についてであり、直接病巣擦過細胞についての知見はほとんどみられない。上皮内癌の擦過細胞所見に関する検討は、子宮頸部扁平上皮癌で詳細になされている¹⁰⁾。それによると、上皮内癌から初期浸潤癌（間質内浸潤5mm以内）、浸潤癌に進展するにつれて、細胞の核クロマチンの不均等分布が多くなり、細顆粒状より粗顆粒状のクロマチン形態を示す細胞が高率にみられるようになるとされている。さらに、間質内浸潤が1mm程度の初期浸潤癌でさえ、上皮内癌細胞に比して核クロマチンの不均等分布が多くなり、細胞の大小不同もみられ、上皮内癌細胞とは形態学的に明らかな差異を認めるとしている。喀痰細胞診で検討した現在までの報告では早期扁平上皮癌（初期浸潤癌）の細胞は浸潤性の扁平上皮癌細胞と異なり、核異型も少なく、従来の肺癌細胞型分類の扁平上皮癌の判定基準に合致しない胞形態を示しているとされているが、今回の検討から、微

小な浸潤癌（早期肺癌）細胞は、浸潤性の扁平上皮癌細胞とほぼ同様の細胞形態を示していたのに反し、上皮内癌の擦過細胞は細胞、核の大小不同もほとんどなく、核クロマチンも細顆粒状で一様のパターンを示し、微小な浸潤癌（早期肺癌）の擦過細胞とは明らかな差異を認めた。このような細胞形態学的所見は病理組織像でも同様であり、擦過細胞の形態は組織像でもうらづけられた。われわれの成績は子宮頸部扁平上皮癌の上皮内癌、初期浸潤癌細胞所見とほぼ同様の細胞形態を示していた。われわれは高度異型扁平上皮化生細胞にも核内DNA量ヒストグラムパターンに2種類あることを認めているが、この両者の形態学的差異と上皮内癌細胞との関係を超微形態学的に検討中である。

5. 結 語

肺門部早期扁平上皮癌のうち、病理組織学的に確診した上皮内癌2例、微小浸潤癌4例の病巣直接擦過細胞の細胞形態学的所見について検討し、あわせて病理組織像と対比した。

1) 上皮内癌病巣より得られた細胞は大小不同がほとんどなく、細胞質はライトグリーンに淡染し、辺縁は不明瞭であった。核形は類円で大小不同はみられなかった。核クロマチンは細顆粒状がほとんどで一様のパターンを示していた。

2) 微小浸潤癌病巣より得られた細胞は大小不同が著しく、核形も類円・楕円などを示していた。核クロマチンは細顆粒状と粗顆粒状が混在しており、不均一なパターンを示していた。

3) 微小浸潤癌細胞は癌細胞と容易に判断しうる細胞形態であるが、上皮内癌細胞は癌細胞と判定するのに極めて困難な細胞形態を示していた。

4) 上皮内癌細胞と微小浸潤癌細胞には明らかに形態学的差異を認めた。この差異は病理組織像でもうらづけられた。

本論文の要旨は昭和57年5月、第23回日本臨床細胞学会総会（大阪）で発表した。

Summary

Bronchial brushing cytology was performed in six patients 2 with carcinoma in situ and 4 with microinvasive carcinoma. All cases were localized by bronchoscopy and had been verified histologically.

The cytomorphological features in the cases of carcinoma

in situ and microinvasive carcinoma were summarized as follows:

- 1) The cells of carcinoma in situ tended to be small and usually appeared singly or in loose groups. The nuclei were round in shape and relatively uniform. The chromatin pattern was usually finely granular and nucleoli were present, but were small.
- 2) The cells of microinvasive carcinoma were usually larger than carcinoma in situ, were very pleomorphic and bizarre and usually appeared in clusters. The nuclei were round or ovoid, varied in size with marked nuclear pleomorphism. The chromatin pattern usually appeared coarsely granular. The nuclear membrane appeared slightly irregular and the nucleoli were usually inconspicuous.

文 献

- 1) 阿部庄作・他：気管支異型扁平上皮化生細胞の核内 Feulgen DNA 量の分析，癌の臨床，26：781～786，1980.
- 2) 橋本武志・他：集検における喀痰細胞診の隘路——喀痰細胞診による肺癌の早期発見へのアプローチ，肺癌，21：27～35，1981.
- 3) 池田茂人：肺門部早期肺癌図譜，2-3，医学書院，東京，1976.
- 4) 加藤治文・他：扁平上皮化生と肺扁平上皮がん，治療，61：11～18，1979.
- 5) Nasiell M., et al. : Cytomorphological grading and Feulgen DNA-analysis of metaplastic and neoplastic bronchial cell, Cancer, 41 : 1511～1521, 1978.
- 6) 日本肺癌学会編：肺癌取扱い規約，第2版，金原出版，東京，1982.
- 7) Saccomanno G., et al. : Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells, Cancer, 33 : 256～270, 1974.
- 8) 世界保健機関 (WHO) : 肺腫瘍の組織型分類，癌の臨床，28 : 391～410，1982.
- 9) 山田 喬・他：喀痰集団検診により発見した肺門部初期扁平上皮癌の一例，日臨細胞誌，19 : 566～573，1980.
- 10) 矢嶋 聡・他：子宮頸部における上皮内癌，初期浸潤癌および進行癌の細胞診所見，——特に癌の進展に伴う細胞像の推移について——，産婦人科の世界，25 : 61～67，1973.