原 著

早期気管支扁平上皮癌剝離細胞中に認められる 角化型異型細胞

筑波大学臨床医学系外科¹⁾, 筑波大学附属病院呼吸器外科²⁾日立製作所水戸総合病院外科³⁾, 日立製作所日立総合病院外科⁴⁾

赤荻 栄一¹⁾ 村山 史雄¹⁾ 三井 清文¹⁾ 遠藤 俊輔²⁾
 神山 幸一²⁾ 山部 克己²⁾ 塚田 博²⁾ 船越 尚哉²⁾
 小川 功²⁾ 石川 成美²⁾ 森田理一郎²⁾ 中川 晴夫³⁾
 鬼塚 正孝⁴⁾

11例の早期気管支扁平上皮癌を対象にして、特に腫瘍の最表層の組織像と擦過細胞像を比較検討した。

全例角化型扁平上皮癌で、腫瘍の表層は核濃縮した角化型の癌細胞で覆われていた。

この細胞の擦過細胞像は、核濃縮傾向があり OG 好性の細胞質をもつことが特徴で、その核は小型で核縁が肥厚し不整形のものが多かった。

腫瘍の最表層を覆う角化型異型細胞は、喀痰中に最も剝離しやすい細胞であると思われるので、早期気管支扁平上皮癌の喀痰細胞診によるスクリーニングにおいては、この核形不整のある濃縮核をもつ角化型細胞に注意することが重要であると思われた。

Key words: Early lung cancer—Cytology of lung cancer—Keratinizing atypical cells

I. はじめに

喀痰細胞診による気管支扁平上皮癌のスクリーニング

Keratinizing atypical cells in exfoliative cytology of bronchogenic early squamous cell carcinoma

Eiichi AKAOGI¹⁾, M.D., Fumio MURAYAMA¹⁾, M.D., Kiyohumi MITSU¹⁾, M.D., Shunsuke ENDO²⁾, M.D., Kouichi KAMIYAMA²⁾, M.D., Katsumi YAMABE²⁾, M.D., Hiroshi TSUKADA, M.D., Naoya FUNAKOSHI²⁾, M.D., Isao OGAWA²⁾, M.D., Shigemi ISHIKAWA²⁾, M.D., Riichirou MORITA²⁾, M.D., Haruo NAKAGAWA³⁾, M.D., Masataka ONIZUKA⁴⁾, M.D.

¹⁾The Department of Surgery, Institute of Clinical Medicine, the University of Tsukuba

²⁾The University of Tsukuba Hospital

³⁾Hitachi Seisakusyo Mito General Hospital

⁴⁾Hitachi Seisakusyo Hitachi General Hospital

論文別刷請求先 ㊟305 つくば市天王台1の1の1 筑波大学臨床医学系外科 赤荻栄一

昭和62年9月3日受付

昭和63年2月26日受理

では角化型異型細胞のチェックが重要であるが、高分化な角化扁平上皮癌細胞は扁平上皮化生細胞³⁾との鑑別がしばしば困難であり⁴⁾、それが早期癌見落としの原因となりうる。したがって、早期気管支扁平上皮癌の病巣から剝離する角化型異型細胞を検討することはきわめて意義あることである。

II. 対象と方法

喀痰集検で発見され、当施設および関連病院で切除した早期気管支扁平上皮癌 11例を対象とし、組織標本で、最表層の数層の細胞の核所見を検討した。すなわち、腫瘍の最表層を400倍で数視野ずつ観察し、癌細胞の核所見によって、核径4~8 μ の濃縮核をもつ細胞を小型濃縮核細胞、核径10 μ 前後のものを中型核細胞、15 μ を越える核を有するものを大型核細胞、および二核の細胞に分類して、症例ごとにその種類別出現頻度を算出した。

表 1 早期気管支扁平上皮癌切除例

症例	性	年齢	B.I.	喀痰細胞診	原発部	最大径	肉眼所見	浸 潤
1	男	72	900	Ⅳ	右 B ₇	3 mm	小結節	粘膜下
2	男	67	1,000	Ⅳ	左 B ₁₊₂	4	小結節	粘膜下
3	男	74	1,000	Ⅴ	右 B ₃	7	分岐部肥厚	粘膜下
4	男	73	1,000	Ⅴ	右 B ₆	7	不整狭窄	粘膜下
5	男	78	750	Ⅳ	右 B ₃	8	小腫瘤	気管支軟骨外
6	男	65	660	Ⅴ	左 B ₃	9	不整狭窄	粘膜下
7	男	64	800	Ⅴ	右 B ₆	12	小腫瘤	粘膜下
8	男	69	1,500	Ⅳ	左 B ₁₊₂	13	小腫瘤	粘膜下
9	男	63	800	Ⅴ	左上区支	15	粘膜不整	粘膜下
10	男	71	800	Ⅴ	左 B ₁₊₂	22	不整狭窄	気管支軟骨外
11	男	67	1,200	Ⅴ	左 B ₃	32	不整狭窄	気管支軟骨外

表 2 早期気管支扁平上皮癌腫瘍表層の組織像における角化型細胞

症例	表層角化	小型濃縮核細胞		中型核細胞		大型核・ 二核細胞
		類円形核	不整形核	類円形核	不整形核	
1	中	±	≡	+	+	±
2	軽	+	≡	±	≡	—
3	軽	±	+	+	≡	±
4	高	+	≡	+	+	±
5	中	±	≡	±	≡	±
6	中	+	+	+	≡	—
7	高	+	+	+	≡	—
8	中	±	≡	±	≡	±
9	中	±	≡	±	≡	—
10	中	±	+	±	≡	±
11	高	±	≡	±	≡	—

±: 1~9%, +: 10~29%, ≡: 30~49%, ≡: 50%~

次に、その病巣からの擦過によって得た細胞標本に認められる角化型異型細胞の細胞所見を組織像と比較検討した。

III. 結 果

対象とした 11 例の臨床像と組織学的浸潤度をまとめると表 1 のとおりで、平均年齢は 69.4 歳であり、通常の肺癌切除例よりもやや高齢であった。第 9 例は同時性重複肺癌で、気管支粘膜下に浸潤が留まる早期癌以外に気管支壁外へわずかに浸潤した扁平上皮癌を同一肺葉内に認めた。

各症例の組織像における最表層部の角化の程度と角化型異型細胞の種類別頻度をまとめたものが表 2 である。角化型異型細胞の種類別頻度をみると、角化の程度とは関係なく、ほとんどの症例で悪性の診断が可能な核形不整のある中型核細胞を最も多く認めたが、いずれの症例にも小型濃縮核、特に不整形核をもつ細胞を数多く認めた。また、異型が軽度で扁平上皮化生細胞との鑑別がき

わめて難しい類円形核をもつ細胞も、すべての症例に少数ながら認められた。

1. 小型濃縮核細胞の細胞所見 (写真 3, 6)

4~8 μ の大きさの濃縮核であり、核縁は肥厚し、核小体は不明瞭であった。また、くびれや切れ込み、およびゆがみなどの核形不整を認めるものが多いのが特徴であった。細胞質はオレンジ G (OG) に好染し、やや扁平で不整形ないし類円形のものが多かった。少数ながら、小型類円形で核形不整のない濃縮核をもつ細胞があり、これは扁平上皮化生細胞との鑑別は困難で、核濃縮の割に核は大きさを保ち細胞質にやや厚みがあった。

症例 5 :

組織像は、粘膜下への浸潤に留まる早期癌で (写真 1)、中等度の角化傾向を示し、表層は長円形、類円形および不整形をした小型濃縮核をもつ扁平な角化型細胞で覆われていた (写真 2)。

その擦過標本には、核形不整の小型濃縮核をもつ角化型異型細胞を多く認めた (写真 3-左)。またわずかながら、組織像に一致して、核形不整のない類円形の小型濃

写真1 症例5. 組織像. 浸潤は気管支軟骨には達していない (H-E 染色, $\times 40$)

写真4 症例10. 組織像. 表層進展型の早期癌 (H-E 染色, $\times 40$)

写真2 症例5. 写真1の強拡大像. 腫瘍の表層は小型の濃縮核をもつ角化型細胞で覆われている (H-E 染色, $\times 400$)

写真5 症例10. 写真4の強拡大像. 細胞間橋の形成が著明で核形不整の濃縮核細胞が表層を覆っている (H-E 染色, $\times 400$)

縮核をもつ細胞があった. これを癌細胞と認識することは困難であるが, 細胞質にやや厚みがあった (写真3-右).

症例10:

表層進展型の早期癌 (写真4) で, 細胞間橋形成が著しく, 表層の角化は高度であった (写真5). その擦過標本上には, 不整形の小型濃縮核をもつ, 扁平な角化型癌細胞が多く認められた (写真6).

2. 中型核細胞の細胞所見 (写真9, 10, 13)

核径 10μ 前後の角化型細胞で, 悪性と判断しうるものが多かった. そのうち $8\sim 10\mu$ のやや小型の核には濃縮傾向を認めるものが多かったが, クロマチンパターンの認識は可能で, 核縁は肥厚し明らかな核形不整を認めた. 核濃縮傾向のない核は核径 10μ 以上やや大型で, クロマチンの増量や核縁の肥厚を認め, やはり核形不整があり, しばしば核小体を認めた. いずれも細胞質は扁平で, 形は不整形のものや類円形のものなどさまざまであった. また, 細胞質に層状構造があり, 明らかに厚みの増しているものも多かった.

写真7 症例2. 組織像. 浸潤は粘膜下に留まる最大径 4 mm の早期癌 (H-E 染色, $\times 40$)

症例2:

最大径 4 mm で, 気管支粘膜下に浸潤が留まる早期癌であった (写真7). 表層の角化はわずかで, 不整形小型濃縮核および不整形中型核をもつ細胞が混在していた (写真8).

その擦過細胞像では, 核濃縮傾向があり, 核形不整の

写真 8 症例 2. 写真 7 の強拡大像. 分化の程度は高くないが表層には不整形の小型核濃縮細胞が多い (H-E 染色, $\times 400$)

写真 11 症例 3. 組織像, 最大径 7 mm の早期癌で, 気管支粘膜の基底膜は大部分保たれている (H-E 染色, $\times 40$)

写真 12 症例 3. 写真 11 の強拡大像. 角化傾向は少ないが, 表層は核濃縮した扁平な角化型細胞で覆われている (H-E 染色, $\times 400$)

中型核をもつ角化型細胞や, 核濃縮傾向は少ないが核形の不整は明らかで, 癌細胞と容易に判定のできる角化型細胞が多く認められた (写真 9, 10).

症例 3 :

7 mm の大きさで, 気管支粘膜基底膜下にわずかに浸潤する早期癌であった (写真 11). 角化傾向は軽度で, 全体にやや濃縮傾向のある多形性の中型核を有する細胞からなり, 表層の細胞はわずかに扁平化するのみであった (写真 12).

その擦過標本上, 核の濃縮傾向があり, 核形不整な角化型細胞や, 核形不整は軽度だがクロマチンの増量した細胞が多数認められた (写真 13).

3. 大型核細胞および二核細胞

核径 15μ 以上の核をもつ癌細胞を大型核細胞とした. これらの細胞は 6 例にわずかに認められたのみであった.

IV. 考 察

Koss²⁾ は, 子宮頸部の角化型上皮内癌の組織像に注目し, その表層は今回の検討例に認められたと同様の, 核濃縮した成熟角化型細胞で覆われていることを示し, 剝離細胞中にはその組織像に一致する“悪性細胞の診断基準を必ずしも満たさない異型細胞”が認められることを示した.

気管支扁平上皮癌では, 上皮内癌の報告例はいまだ少ないため, 上皮内癌での表層角化の様相については不明だが, 早期気管支扁平上皮癌においては, 佐藤ら⁵⁾によって呈示された最も多数の早期扁平上皮癌例や Woolner⁷⁾による呈示例においても, その組織像をみると, 症例によって出現頻度に違いはあるが, すべて表層の大部分は核濃縮傾向のある成熟した角化型癌細胞で覆われている.

今回検討の対象とした早期気管支扁平上皮癌もすべて角化型で, 程度の差はあるが, やはり全例ともその表層は角化型の扁平上皮癌細胞で覆われていた. この最表層の細胞が喀痰のなかに最もよく剝離する細胞であるから, この表層の組織像と表層から擦過剝離した細胞を比較検討することによって, 早期癌の喀痰細胞診によるスクリーニングにおいてチェックすべき細胞像を明らかにすることができる.

この腫瘍の最表層に認められる核濃縮細胞あるいは悪性の診断基準を満たさない細胞については, 現在まで喀痰細胞診標本で報告されているのみであり, その由来と形態について詳しく検討した報告はない. Tao ら⁸⁾はその由来を病巣そのものではなく, 並存する異型性上皮であろうと推定した. 一方, 橋本ら⁹⁾は, 喀痰中に出現する早期癌細胞を表層型と旁基型とにわけ, 特に旁基型細胞に注目すべきだと報告したが, むしろその報告で

は重視されなかった表層型細胞が今回報告した核形不整のある核濃縮角化型異型細胞に相当すると思われ、したがって、その細胞は腫瘍組織に由来するということになる。また斎藤⁴⁾も、核濃縮していることが早期癌に特徴的なことではないとしながらも、それら核異型に乏しい細胞は癌組織に由来するとの考えを示している。

今回の検討で、早期扁平上皮癌例の喀痰中に認められる異型の乏しい細胞は、細胞が最も剝離しやすい、角化した表層部に由来するものであることが明らかとなり、この表層の角化型異型細胞をチェックすることが、早期扁平上皮癌の喀痰細胞診によるスクリーニングにおいて重要であることが知られた。

その細胞像の特徴は、OG 好性の細胞質と不整形の濃縮核をもつことである。核濃縮によりクロマチンパターンが不明瞭になり、さらに核縁は肥厚し、くびれや切れ込みなどの核形不整を認めることが特徴である。

特に、核径が 8μ 以下の小型濃縮核をもつ細胞が多数認められ、これらは扁平上皮化生細胞³⁾との鑑別が問題だが、やはりこれらも、核縁は肥厚し核形に不整のあることが特徴で、その核所見に注目することによって扁平上皮癌を疑うことができるものである。

この小型濃縮核細胞は、組織像と擦過細胞像をみると、かなりの頻度で認められるものであるから、喀痰中にも相当数認められるはずである。この濃縮核細胞は早期癌に特徴的な細胞とは限らず、一般に角化傾向が進むほど出現頻度が高くなるものと思われるが、早期癌では角化は腫瘍の表層に向かって進み、最表層は角化型細胞が多くを占めるので、喀痰細胞診による早期癌のスクリーニング上、これらの濃縮傾向のある角化型細胞に注目することが重要であると思われる。この小型濃縮核細胞を単なる扁平上皮化生細胞と判断して、早期癌を見逃すことのないよう注意が必要である。

つまり、これらの核濃縮細胞そのものを注意深く観察することによっても、悪性を疑うことは十分に可能であるが、これらの細胞があれば、ほかに明らかな癌細胞と判断しうる細胞が必ずあると思われ、少なくともこれらの核濃縮細胞は、たとえそれのみで癌と診断はし得なくとも、ほかに明らかな悪性細胞あるいは悪性を十分に疑わせる細胞をみつけたす努力のきっかけとなるべき細胞であり、スクリーニング上最も重要な細胞であると思われる。

本研究中、病理学的検討を行うにあたりご協力を頂きました筑波大学附属病院病理部（部長：小形岳三郎教授）の方々に深

謝致します。

本論文の要旨は第28回日本臨床細胞学会総会（1987年5月、大阪）で発表した。

Summary

In 11 resected cases of the early bronchogenic squamous cell carcinoma, especially the histological findings of the superficial layers of their tumors and the cytological findings of their brushing specimens were examined and compared respectively.

All of them were keratinizing squamous cell carcinoma. And the superficial layers of all the tumors were covered with matured keratinizing cancer cells with pyknotic nuclei.

The keratinizing atypical cells obtained by bronchial brushing were also characterized by the pyknotic nuclei and the eosinophilic cytoplasm. Many of the pyknotic nuclei with thickened chromatinic rim were small and irregular-shaped.

It is thought that the keratinizing cancer cells covering the tumors are most likely to exfoliate into sputum. Therefore, in the screening of the early bronchogenic squamous cell carcinoma by sputum cytology, it is very important to take notice of the keratinizing atypical cells with irregular-shaped pyknotic nuclei.

文 献

- 1) 橋本武志・他：集検における喀痰細胞診の隘路，喀痰細胞診による早期発見のアプローチ，肺癌，21：27～35，1981.
- 2) Koss, L.G. : Diagnostic cytology and its histopathologic bases, Third ed., pp. 350～357, J.B. Lippincott, Philadelphia, 1978.
- 3) 日本肺癌学会集団検診委員会：喀痰細胞診における扁平上皮化生細胞の判定基準，肺癌集団検診の手びき，肺癌，27：225～237，1987.
- 4) 斎藤泰紀・他：気管支原発早期扁平上皮癌の細胞診断学的検討，日臨細胞誌，24：686～698，1985.
- 5) 佐藤博俊，斎藤泰紀，橋本邦久：早期肺癌カラーアトラス，pp. 31～154，金原出版，東京，1985.
- 6) Tao, L.C., et al. : Cytologic diagnosis of radiographically occult squamous cell carcinoma of the lung, Cancer, 50：1580～1586，1982.
- 7) Woolner, L.B. : Pathology of cancers detected cytologically, Atlas of Early Lung Cancer, pp. 107～213, Igakusyoin, New York, Tokyo, 1983.

写真 3 症例 5. 気管支擦過細胞像. 左: 核にゆがみのある小型濃縮核細胞. 扁平上皮化生細胞との鑑別は難しい. 右: 小型類円形の濃縮核で, 扁平上皮化生細胞との鑑別はさらに困難である (Pap. 染色, $\times 1,000$)

写真 10 症例 2. 気管支擦過細胞像. 上方は核形不整のある角化型癌細胞で核小体が目立つ. 下方は核濃縮傾向のある角化型癌細胞 (Pap. 染色, $\times 1,000$)

写真 6 症例 10. 気管支擦過細胞像. 核形不整の小型濃縮核が特徴的な角化型癌細胞 (Pap. 染色, $\times 1,000$)

写真 13 症例 3. 気管支擦過細胞像. クロマチン増量した角化型癌細胞. 右上はやや核濃縮した二核の癌細胞 (Pap. 染色, $\times 1,000$)

写真 9 症例 2. 気管支擦過細胞像. 核形不整でクロマチン増量した中型核の角化型癌細胞 (Pap. 染色, $\times 1,000$)