原 著

病変の深達度別にみた気管支原発早期扁平上皮癌 および境界病変の喀痰細胞像の検討

東北大学抗酸菌病研究所外科¹⁾, 静岡県立中央病院呼吸器外科²⁾, 青森県立中央病院呼吸器外科³⁾

太田総合病院呼吸器外科⁴⁾, 仙台厚生病院⁵⁾, 宮城県対がん協会⁶⁾

佐藤 雅美¹⁾ 斎藤 泰紀¹⁾ 永元 則義¹⁾ 太田伸一郎²⁾
今井 督³⁾ 須田 秀一⁴⁾ 仲田 祐⁵⁾ 中嶋隆太郎⁶⁾
佐藤 博俊⁶⁾ 藤村 重文¹⁾

早期肺癌および境界病変において喀痰中に出現する境界領域の異型細胞の特徴を明らかにし、さらに胸部X線無所見肺癌の喀痰像を病変の深達度別に検討することにより、深達度推定が可能かを検討する目的で、喀痰細胞像を病変の深達度別に検討し、以下の結論を得た。①境界病変と上皮内癌では、細胞面積、核面積ともに浸潤例より有意に小さく、境界病変では核は有意に円に近かった。②癌と断定できない所見を呈する場合でも、多核細胞の出現や明るく輝くレモンイエローの染色性を示す細胞の出現、さらには全体としての多様性から、要精査例を選別し、上皮内癌を含む早期病変を発見することができた。③病変の深達度が増すにつれ、核形不整の程度が増し、粗顆粒状のクロマチンパターンを示すものも増えていた。④これらの所見を総合した喀痰細胞診判定は、その各症例の深達度との関連から臨床的に以下の意義を有していた。すなわち、Class IIIとした症例には境界病変もしくは上皮内癌例が多く、Class IVとした症例には胸部X線無所見肺癌が大部分を占め、Class Vとした症例には胸部X線有所見肺癌または壁外浸潤の非早期癌が大部分を占めていた。このように喀痰細胞診によりほぼ胸部X線無所見肺癌であることは推定可能である一方で、さらに詳細な深達度の推定までは困難であった。

Key words : Sputum cytology—Roentgenographically occult lung cancer—Depth of cancer invasion

A quantitative study of sputum cytology of bronchogenic early squamous cell carcinoma and dysplasia

Masami SATO¹⁾, M.D., Yasuki SAITO¹⁾, M.D., Noriyoshi NAGAMOTO¹⁾, M.D., Shin-ichiro OHTA²⁾, M.D., Tadashi IMAI³⁾, M.D., Hideichi SUDA⁴⁾, M.D., Tasuku NAKADA⁵⁾, M.D., Ryutarou NAKAJIMA⁶⁾, C.T., Hirotoishi SATO⁶⁾, M.D., Shigefumi FUJIMURA¹⁾, M.D.,

¹⁾Department of Surgery, The Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University. ²⁾Department of Thoracic Surgery, Shizuoka Prefectural Center Hospital. ³⁾Department of Thoracic Surgery, Aomori Prefectural Center Hospital. ⁴⁾Department of Thoracic Surgery, Ohta General Hospital. ⁵⁾Sendai Kosei Hospital. ⁶⁾Miyagi Cancer Society

論文別刷請求先 ☎ 980 仙台市青葉区星陵町4の1 東北大学抗酸菌病研究所外科部門 佐藤雅美

平成4年2月18日受付

平成4年6月19日受理

I. はじめに

喀痰細胞診^{8,10)}が大規模に集団検診に導入された今日、喀痰細胞診の精度を向上させることは治癒可能な早期肺癌の発見につながり、実地臨床にきわめて重要である。特に気管支壁内に限局する早期癌において出現する異型細胞は、従来の進行癌にみられた癌細胞よりも細胞異型に乏しく、新たな観点から喀痰細胞像を把えなおす必要がある。一方、気管支原発早期扁平上皮癌の治療法選択には、病変の深達度が重要な因子と考えられるようになってきた。しかし、現在まで喀痰細胞診や擦過細胞診、生検組織診による病変の深達度

推定は系統的にはなされていない。胸部X線無所見肺癌には内視鏡的に無所見のTX症例も含まれ、そのような症例では、生検は不可能なことが多く、たとえ擦過細胞診による部位診断がなされても病変の深達度推定に必要な数の細胞集団を得ることが不可能なことも多い。そこで著者は、まず、喀痰細胞診による深達度推定の可能性を知る目的で、気管支原発早期扁平上皮癌と境界病変の喀痰細胞像を病変の深達度別に可能な範囲で定量的に比較検討したので、その結果を報告する。

II. 対象と方法

喀痰細胞診の検討対象とした肺癌症例は、主として宮城県内の肺癌検診⁹⁾の喀痰細胞診で要精査とされ、精査の結果気管支原発の扁平上皮癌と確定し、さらに切除により病変の深達度が確認された症例94例である。(非扁平上皮癌系の異型細胞が出現した場合は今回の検討から除外した。) また、生検などで境界病変とした症例23例、集検時喀痰細胞診陽性でかつ胸部X線所見を有する扁平上皮癌17例も、対比として同様の検討を行った。なお、喀痰細胞診の判定は東北大学抗酸菌病研究所外科、斎藤らによる診断基準⁹⁾によった。ここでClass IIIとは日本肺癌学会集検時喀痰細胞診判定基準のD判定に相当し、E判定はClass IV、Vに相当する。Class IVはE判定でも細胞異型が軽度なものとし、Class VはE判定のなかでも細胞異型が高度なものとしている。

境界病変の定義は、気管支内の部位が特定されている上皮内病変で、癌に類似するが癌とは特定できない病変とし、組織学的定義はWHOのそれに準じた¹⁵⁾。

また、気管支原発扁平上皮癌の深達度の検索は、抗研外科永元の方法により行った⁹⁾。すなわち気管支を各2mmのブロックとして切り出す連続ブロック法を用い、深達度を以下の5群、すなわち、上皮内癌、粘膜固有層内浸潤、平滑筋層外浸潤(軟骨を越えない)、軟骨外浸潤(気管支外膜を越えない)、気管支壁外浸潤に分類した。なお、同一症例に複数の病変がみられた場合には、より深達度の著明な部位をもって、その症例の喀痰判定における深達度とした。喀痰細胞像の検討対象とした細胞はClass III(境界異型)以上の異型を呈する細胞で、その検討項目は、①細胞質面積、②細胞質の不整の程度、③細胞質の染色性、④核

面積、⑤核形不整の程度、⑥細胞1個あたりの核数、多核細胞の比率、2核細胞の比率、⑦核クロマチンパターン、⑧核クロマチン分布、⑨N/C比である。これらのうち、①、②、④、⑤、⑨の検討は対物油浸レンズ100倍で撮影したカラスライドをもとにライツ社製図形解析装置によった。なお、細胞質および核形の不整の程度は、おのおの、 $4\pi \times$ 細胞面積/細胞周囲長²、 $4\pi \times$ 核面積/核周囲長²で算出した。また、細胞質の染色性の検討に際しては、日常臨床の判定時に特に注目しているレモンイエローを示す細胞の比率についても検討した。各深達度別の検討例数および計測細胞数は、上皮内癌例16例315細胞、粘膜固有層内浸潤例15例353細胞、平滑筋層外浸潤例36例800細胞、軟骨外浸潤例12例243細胞、気管支壁外浸潤例15例327細胞で、境界病変23例407細胞、胸部X線有所見肺扁平上皮癌例17例372細胞を加えると総計134症例2817細胞1例平均21.0個の細胞であった。

各深達度間の統計学的解析は医療用統計プログラム“STAX”³⁾を用い、有意水準は5%に設定した。対比群を含め、各深達度別の7群間について、おのおの統計処理を行った。(その検定結果を図表に記入すると、きわめて複雑となるため、有意なものは本文中に記載した。) なお、深達度別に結果を記載するにあたり、早期浸潤癌とは粘膜固有層内浸潤、平滑筋層外浸潤、軟骨外浸潤を一括して表すものとし、これに上皮内癌を加えたものを気管支壁内限局癌とした。胸部X線無所見肺癌とはこれに気管支壁外浸潤をふくむ群として記載した。なお、胸部X線有所見肺癌はリンパ節転移の有無にかかわらず、気管支壁外に浸潤し、胸部X線写真上所見を有した症例とした。

ついで、喀痰細胞診の判定結果と病変の深達度との関連を検討した。喀痰細胞診の判定は、①病変の深達度が不明の時点で行われた判定と、②retrospectiveに再評価を行ったものの、の2つで深達度との関連を検討した。

III. 結 果

各深達度別の測定結果を表1~3、および図1~5に示す。表では上段が平均値で下段がS.Eである。

①細胞面積(図1)。

細胞面積は境界病変で $208.2 \pm 16.1 \mu\text{m}^2$ 、上皮内癌で $201.5 \pm 16.9 \mu\text{m}^2$ 、早期浸潤癌では $238.7 \sim 263.8$

μm^2 , 気管支壁外浸潤では $229.6 \pm 15.8 \mu\text{m}^2$, X線有所見肺癌では $294.6 \pm 23.0 \mu\text{m}^2$ であった。境界病変と上皮内癌間には有意差はなく, また浸潤を有する場合, 各群間に有意差はなかった。一方, 境界病変, 上皮内癌はおのおの浸潤を有する各群より有意に小さかった。

② 細胞形の不整の程度 (図2)。

細胞形の不整の程度を ($4\pi \times \text{細胞面積} / \text{細胞周囲長}^2$) で算出すると, 境界病変では 0.750, 上皮内癌では 0.697, 早期浸潤癌では 0.712~0.724, 気管支壁外浸潤では 0.704, X線有所見肺癌では 0.724 であった。各群間に有意差はなかった。

③ 細胞質の染色性 (表1)。

細胞質の染色性では, 境界病変は壁内限局および壁外浸潤癌の各群に比べ有意に好塩基性の染色性を示すものが多かった。壁内限局および壁外浸潤癌の各深達度別の比較では, 各群間に有意差はなかった。しかし, X線有所見肺癌は, 各深達度別の胸部X線無所見肺癌と比較し, 有意に好塩基性の染色性を示すものが多かった。特に注目したレモンイエローの染色性を示す細胞の比率は, 境界病変および壁外浸潤までの各群間に差はなかった。しかし, X線有所見肺癌は, 有意にレモンイエローの細胞質を呈するものが少なかった。

図1 細胞面積と壁深達度 (喀痰細胞所見)

* $4\pi \times \text{細胞面積} / \text{細胞周囲長}^2$

図2 細胞形の不整度と壁深達度 (喀痰細胞所見)

表 1 細胞質の染色性と病変の壁深達度^{*1}

	境界病変	上皮内癌	粘膜固有層内浸潤	平滑筋層外浸潤	軟骨外浸潤	気管支壁外浸潤	X線有所見肺癌
好酸性 %	58.7 (4.9)	73.3 (5.8)	74.2 (5.5)	67.9 (3.8)	71.3 (5.8)	76.2 (4.8)	47.5 (7.4)
多染性 %	15.9 (2.7)	15.2 (2.7)	12.0 (2.2)	14.9 (1.8)	16.8 (3.1)	16.9 (4.1)	18.9 (3.6)
好塩基性 %	25.3 (5.5)	13.4 (5.1)	14.5 (4.4)	17.5 (3.8)	11.9 (4.6)	16.9 (2.5)	33.5 (9.3)
レモンイエロー % ^{*2}	28.2 (4.2)	23.1 (5.3)	32.9 (5.8)	30.1 (2.9)	25.7 (6.1)	26.4 (5.2)	12.3 (3.0)

* 1 上段に平均値, 下段 () 内に S.E. を示す

* 2 全体に占めるレモンイエローの染色性を示す細胞の割合をしめす

図 3 核面積と壁深達度 (略痰細胞所見)

④ 核面積 (図 3).

核面積は境界病変で $40.8 \pm 3.1 \mu\text{m}^2$, 上皮内癌で $35.8 \pm 1.8 \mu\text{m}^2$, 早期浸潤癌で $46.5 \sim 55.5 \mu\text{m}^2$, 気管支壁外浸潤で $47.1 \pm 2.8 \mu\text{m}^2$, X線有所見肺癌で $52.2 \pm 3.5 \mu\text{m}^2$ であった。境界病変と上皮内癌間には有意差はなく, また, 浸潤を有する各群間にも有意差はなかった。一方, 境界病変, 上皮内癌はおおの浸潤を有する各群より有意に小さかった。

⑤ 核形不整の程度 (図 4).

核形不整の程度は, 境界病変で 0.766, 上皮内癌で 0.727, 早期浸潤癌で 0.713~0.742, 気管支壁外浸潤で 0.706, X線有所見肺癌で 0.707 であった。境界病変は, 上皮内癌を含む各扁平上皮癌より有意に円形に近かった。また, 浸潤の程度が進むにつれ不整の程度が増していた。

⑥ 細胞 1 個あたりの核数 (表 2).

細胞 1 個あたりの核数, 多核および 2 核細胞の比率

は各深達度間には差はなかった。

⑦ 核クロマチンパターン (表 3).

境界病変および壁外浸潤までの各深達度別には差はみられなかったが X線有所見肺癌では有意に粗顆粒状のクロマチンパターンを示すものが増大していた。

⑧ 核クロマチン分布 (表 3).

核クロマチンの分布は, 浸潤の程度が増すにつれ均一に分布する比率が低下していた。各群間の統計処理結果では, 境界病変は上皮内癌, 粘膜固有層内浸潤と有意差なく, 平滑筋層外浸潤より高度な浸潤を有する群との間に有意差がみられた。上皮内癌は, 境界病変, 粘膜固有層内浸潤と有意差なく, 平滑筋層外浸潤より高度な浸潤を有する群との間に有意差がみられた。粘膜固有層内浸潤は, 境界病変, 壁内限局および壁外浸潤癌の各群と有意差なく, X線有所見肺癌との間に有意差がみられた。平滑筋層外浸潤では軟骨外浸潤, 気管支壁外浸潤との間には有意差はみられなかつ

図4 核形不整と壁深達度(略痰細胞所見)

表2 細胞1個あたりの核数と病変の壁深達度*1

	境界病変	上皮内癌	粘膜固有層内浸潤	平滑筋層外浸潤	軟骨外浸潤	気管支壁外浸潤	X線有所見肺癌
核数	1.37	1.36	1.47	1.35	1.33	1.39	1.44
個/細胞	(0.05)	(0.07)	(0.05)	(0.04)	(0.07)	(0.08)	(0.08)
多核の比率	26.9	25.3	34.8	25.6	25.9	24.5	30.1
%	(3.0)	(4.2)	(3.4)	(2.5)	(4.4)	(3.8)	(3.7)
2核の比率	20.1	17.3	25.5	19.4	21.7	19.6	21.4
%	(2.2)	(2.8)	(2.9)	(2.0)	(4.1)	(3.3)	(2.9)

*1 上段に平均値, 下段()内にS.E.を示す

表3 核クロマチンパターンおよびその分布と病変の壁深達度*1

	境界病変	上皮内癌	粘膜固有層内浸潤	平滑筋層外浸潤	軟骨外浸潤	気管支壁外浸潤	X線有所見肺癌
細顆粒状	80.5	81.3	74.1	68.3	72.9	72.3	52.3
%	(3.6)	(3.3)	(4.2)	(2.8)	(4.9)	(4.4)	(5.5)
粗顆粒状	19.5	18.1	20.9	29.1	24.5	25.2	47.4
%	(3.6)	(3.3)	(2.8)	(2.4)	(4.6)	(4.0)	(5.6)
その他	—	0.6	3.9	2.7	2.6	1.9	0.3
%	—	(0.4)	(2.3)	(0.7)	(1.4)	(0.8)	(0.2)
均一分布	65.5	65.3	59.7	57.6	55.3	53.6	45.9
%	(3.7)	(3.9)	(3.3)	(2.2)	(3.6)	(3.3)	(4.9)
不均一分布	34.5	34.7	41.1	42.4	44.8	46.4	54.1
%	(3.7)	(3.9)	(3.3)	(2.2)	(3.6)	(3.3)	(4.9)

*1 上段に平均値, 下段()内にS.E.を示す

たが, X線有所見肺癌との間には有意差がみられた。軟骨外浸潤, 気管支壁外浸潤, X線有所見肺癌の各群間には有意差はみられなかった。

⑨ N/C比(図5)。

N/C比は, 境界病変で平均0.29, 上皮内癌で0.30, 浸潤癌で0.296~0.31で, 浸潤の程度による差はみられなかった。

つぎに略痰細胞診の初回の判定と病変の深達度との

関連を示す(表4)。境界病変23例中17例73.9%がClass IIIと当初判定されており, 上皮内癌16例中8例50%はClass III, 5例31.3%はClass IVと判定されていた。気管支壁外浸潤とX線有所見肺癌を合わせた非早期癌32例では, Class IVと判定されたものは6例18.8%であったが, Class Vは21例65.6%を占めていた。Class III全体では, 境界病変17例35.4%, 上皮内癌8例16.7%で, 両者を合わせると

図 5 N/C 比と壁深達度 (喀痰細胞所見)

表 4 喀痰細胞診の prospective な判定と病変の壁深達度

	境界病変	上皮内癌	粘膜固有層内浸潤	平滑筋層外浸潤	軟骨外浸潤	気管支壁外浸潤	X線有所見肺癌
Class III	17	8	5	12	1	3	2
Class IV	5	5	5	9	8	3	3
Class V	1	3	5	15	3	9	12
総計	23	16	15	36	12	15	17

1982 年から 1988 年 10 月までに発見、診断した境界病変、胸部 X 線有所見扁平上皮癌を含む。ここで、Class III は、日本肺癌学会集検時判定基準の D 判定に、Class IV は E 判定のうち細胞異型の軽度なものに、Class V は E 判定のうち細胞異型の高度なものに相当する

表 5 喀痰細胞診の retrospective な再判定と病変の壁深達度

	境界病変	上皮内癌	粘膜固有層内浸潤	平滑筋層外浸潤	軟骨外浸潤	気管支壁外浸潤	X線有所見肺癌
Class III	21	11	6	14	3	4	1
Class IV	2	5	7	19	9	11	6
Class V	0	0	2	3	0	0	10
総計	23	16	15	36	12	15	17

1982 年から 1988 年 10 月までに発見、診断した境界病変、胸部 X 線有所見扁平上皮癌を含む。ここで、Class III は、日本肺癌学会集検時判定基準の D 判定に、Class IV は E 判定のうち細胞異型の軽度なものに、Class V は E 判定のうち細胞異型の高度なものに相当する

52.1% にのぼっていた。また、Class IV 全体にしめる胸部 X 線無所見肺癌の割合は、38 例中 30 例 78.9% にのぼっていた。これらを再評価した結果、境界病変のほとんどは Class III に、上皮内癌の 2/3 は Class III に、また胸部 X 線有所見肺癌の 2/3 は Class V と再判定された (表 5)。

各深達度別に細胞像を呈示する。

① 境界病変 (写真 1)。

境界病変例では、一般的には小型の細胞が多い。細

胞質の染色性は明るく、やや厚みを帯びたレモンイエローまたは薄いライトグリーンを示す。多核の細胞が多いのが特徴であるが、個々の核は小型で類円形のものが多い。核クロマチンの増量は軽微であるが、上記のような特徴から、要精査例を選別可能である。一般に出現する異型細胞数は少数である。

② 上皮内癌 (写真 2)。

上皮内癌の染色性、核所見は境界病変のそれに類似するところが多い。症例によっては奇怪な形の細胞質を有するものや平面的な細胞集団で出現するのみら

写真1 境界病変の喀痰細胞像(対物100倍)

写真2 上皮内癌の喀痰細胞像(対物100倍)

写真3 粘膜固有層内浸潤例の喀痰細胞像(対物100倍)

れる。また、核クロマチンが増量している細胞も出現するが、細胞質は明るいレモンイエローやライトグリーンを呈する傾向にある。出現する異型細胞数は少数で、癌を疑う細胞が1個のみでも上皮内癌が発見された症例も存在した。このような症例では、核クロマチンの増量が軽度なため癌と断定できなくても、前述の染色性を有する細胞や2核の細胞の出現、さらに染色性、細胞形、核形などの多様性が診断上の有力な補助的所見となる。

③ 粘膜固有層内浸潤(写真3)。

浸潤が粘膜固有層内及び症例では、上皮内癌例にみられたと同様の細胞もみられるが、大型の細胞や大型の核、核クロマチンの増量の伴う細胞が出現してくる。しかし、核クロマチンは細顆粒状を示すものが大部分で、粗大顆粒状のものはわずかである。細胞質の厚みも増してくるが、染色性が明るく、早期癌であることは推定可能である。一般に背景はきれいである。

④ 平滑筋層外浸潤、および軟骨外浸潤(写真4, 5)。

浸潤が平滑筋層外に遠く及ぶ早期癌例では、細胞質、核ともに大型のものが多く、全体としてきわめて多様性に富む細胞が出現する。細胞質も厚みを増し、好酸性の染色性を示すものでは、レモンイエローのものが減少し、厚いオレンジGのものが増加する。核クロマチンにも粗大顆粒状のものが増加する。出現する異型細胞数も多く、一部の症例では懐死性背景を示す。しかし、細胞質の染色性は明るいものが多く、全体像から早期癌であることは推定可能である。

⑤ 気管支壁外浸潤(写真6)。

気管支壁外浸潤例では、異型高度な癌細胞が多数出現する。個々の細胞異型はX線有所見肺癌でみられるそれと同等であるが、全体的にみて明るい細胞質が散見されたり、きれいな背景を示す場合にはX線無所見と推定できる。

⑥ X線有所見肺癌(写真7)。

核クロマチンの増量の明らかな癌細胞が多数存在する。懐死性背景も時としてみられ、また、細胞質はきわめて厚い。一部の症例では核クロマチンが変性し、細胞質へにじみでた感じがおり、このため細胞質に“汚い”印象を与える。

IV. 考 察

喀痰細胞診は早期癌発見にきわめて有用な方法であるが、その所見の把握は診断施設、診断者によりまだ一定しておらず、正確な評価が望まれている。早期肺癌の細胞像は異型軽度のものが多く、本研究では定量法的手法を取り入れて、深達度別に喀痰細胞像の検

写真 4 平滑筋層外浸潤例の喀痰細胞像 (対物 100 倍)

写真 5 軟骨外浸潤例の喀痰細胞像 (対物 100 倍)

写真 6 気管支壁外浸潤例の喀痰細胞像 (対物 100 倍)

写真 7 胸部X線写真陽性例の喀痰細胞像 (対物 100 倍)

討を行った。これにより喀痰細胞診による深達度推定の可能性を検討し、また癌診断の境界的領域である境界病変、上皮内癌の細胞像を明らかにすることを目的とした。このことは喀痰細胞診の精度をさらに向上させ、治癒可能な早期肺癌の発見に貢献すると考えたからである。

早期扁平上皮癌および境界病変の喀痰細胞像に関しては、Saccomannoをはじめ従来もいくつかの報告^{1,2,4,12)}がみられる。しかし、従来の早期癌の細胞所見の検討に関しては、以下に述べる問題点が存在すると思われる。① 必ずしも病変が上皮内に限定した症例には限られていない。② 病変が切除されていない症例が含まれ、その深達度やリンパ節転移の有無が明らかでない。③ 喀痰細胞診のみで上皮内癌としている症例がある^{7,12)}。④ 切除例における上皮内癌例の割合が約 50% と、きわめて高く¹⁴⁾、病変の深達度の診断が厳格な基準では必ずしも行われていない可能性がある。⑤ 10% 以上に多発病変がみられる胸部X線無

所見肺癌¹¹⁾の細胞像を論じるにあたって、多発病変の存在を否定したうえで当該病変の喀痰細胞像を論じていない。

そこで、著者は病変の喀痰細胞像を検討するにあたり、肺癌例では対象を病変の深達度が切除により確認された症例とし、病変が複数存在する症例では深達度がより深い病変例として扱った。同様に境界病変症例は、すべて病変の存在が生検または擦過細胞診により確認された症例とした。さらに、最近では治療前に気管支全支擦過法¹¹⁾を、治療後には喀痰細胞診を施行して多発病変の検索に努め、その厳密性をはかった。

その結果、各深達度別に喀痰細胞像を比較すると、境界病変、上皮内癌では浸潤癌と比較し細胞が小型で、核も同様に小型であった。境界病変では核は有意に円に近く、浸潤の程度が増すにつれ、不整形のものが増加していた。同様に、浸潤の程度が増すにつれクロマチンパターンは粗顆粒状の細胞の比率が増大し、またクロマチンの分布も不均一のものが増加してい

た。一方、細胞質の不整の程度、N/C比、多核細胞の比率などには浸潤癌と比べ、有意差はみられなかった。しかし、これらのことは、逆に境界病変において、すでに分裂障害や異常角化など癌細胞と同様の変化が生じている可能性を示唆するものとも考えられる。特に、細胞質の染色性と多核細胞は喀痰で癌と断定できない場合であっても有用な所見であったことを強調したい。すなわち、癌と断定しうる所見を呈さない場合でも、レモンイエローの明るい細胞質を示す細胞がみられたり、多核細胞が散在する場合には、これを要精査とし、積極的に気管支鏡を行うことにより境界病変や上皮内癌など微細な病変の発見が可能となっていた。

喀痰細胞診判定と病変の深達度との関連についての検討から(表4)、喀痰細胞診 Class III のもつ臨床的意義としては、その多くが、境界病変もしくは上皮内癌であり、Class IV の多くは胸部X線無所見肺癌、Class V の多くは胸部X線有所見肺癌または壁外浸潤を有する非早期癌であった。表4には早期病変が推定されながらも Class V とした症例が含まれている。再評価の結果(表5)は、現在の推定水準がさらに向上している可能性を示唆している。しかし、喀痰細胞診により治療法決定に関与しうるほどの確かな深達度推定は困難であった。これは、喀痰細胞診は自然に剝離脱落してくる細胞を判定するため、変性などの影響を受けやすく(病変の存在診断には非常に有用である反面)、このことが病変の深達度推定を困難にする要因と思われた。呼吸器における検査法を婦人科領域での検査法と比較すると、喀痰細胞診は後腔円蓋に自然に貯留した分泌物を検鏡する pool smear¹³⁾に、擦過細胞診は頸部細胞診に類似する。頸部細胞診では、上皮内癌の推定がすでに日常臨床で行われており、同様に、呼吸器における気管支擦過細胞診による病変の深達度推定の可能性を示唆するものと考えられる。この可能性については、別記論文にて詳述予定である。

結論として、喀痰細胞診は病変の存在診断としては絶大な力を有していたが、その反面、病変の深達度まで確実に推定することは不可能であった。しかし、特にきわめて早期の肺癌や境界病変では、胸部X線写真が無所見であるばかりか、気管支鏡検査でも無所見であることが多い。そのため、これらの病変の診断は喀痰細胞診の水準にかかっているといっても過言ではない。したがって、喀痰細胞診の診断水準を向上させる不断の努力が必要と思われた。

貴重な喀痰細胞標本をお貸し戴いた宮城県対がん協会、本研究にご協力戴いた仙台厚生病院外科細胞診室、外科病理室、東北大学抗酸菌病研究所外科の諸兄に深謝いたします。

Summary

Abnormal cells in the sputum of *in situ* and of early invasive squamous cell carcinomas were studied quantitatively and compared with borderline cases and frankly invasive squamous cell carcinomas with abnormal roentgenographic findings.

Cells in the sputum of borderline cases and in carcinoma *in situ*, had mean cellular areas and mean nuclear areas which were smaller than cells from the sputum of invasive cases. In some cases, it was very difficult to diagnose cancer, but in such cases, multinucleated cells and cells with acidophilic staining, i.e. lemon yellow, were frequently seen.

Most Class III cases were either borderline cases or CIS cases. Most Class IV cases were roentgenographically occult lung cancer cases, and most Class V cases were advanced cancer. But it is still difficult to correctly ascertain the depth of cancer invasion in each case.

文 献

- 1) Erozan, Y.S., Pressman, N.J., Donovan, P.A., et al.: A comparative cytopathologic study of noninvasive and invasive squamous cell carcinoma of the lung, *Analytical and Quantitative Cytology*, 1: 50~56, 1979.
- 2) 橋本武志, 沢村献児, 古瀬清行・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) 開原成充: マイコンによる医療統計処理, 中山書店, 東京, 1983.
- 4) Koss, L.G.: *Diagnostic cytopathology and its histopathologic bases*, Third ed., pp 285~393, J.B. Lippincott, Philadelphia, 1978.
- 5) 宮城県肺癌対策協議会: 肺癌集検マニュアル, 1, 金原出版, 東京, 1987.
- 6) 永元則義, 斎藤泰紀, 今井 督・他: 胸部X線無所見肺癌の肺切除40例について癌の発生部位と気管支壁深達度, *肺癌*, 26: 609~615, 1986.
- 7) Saccomanno, G., Archer, V.E., Auerbach, O., et al.: Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells, *Cancer*, 33: 256~270, 1974.
- 8) Saccomanno, G., Saunders, R.P., Ellis, H., et al.: Concentration of carcinoma or atypical cells in spu-

- tum. Acta. Cytol., 7 : 305~310, 1963.
- 9) 斎藤泰紀, 今井 督, 薄田勝男・他 : 気管支原発早期扁平上皮癌の細胞診断学的検討, 日本臨床細胞学会雑誌, 24 : 686~698, 1985.
 - 10) 斎藤泰紀, 佐藤雅美, 今井 督・他 : サコマンノ氏集細胞法の抗研式変法, 気管支学, 4 : 289~290, 1982.
 - 11) 佐藤雅美, 斎藤泰紀, 今井 督・他 : 胸部X線無所見肺癌例に対する気管支全支擦過法の検討, 気管支学, 11 : 215~222, 1989.
 - 12) Tao, L.C., Chamberlain, D.W., Delarue, N.C., et al. : Cytologic diagnosis of radio graphically occult squamous cell carcinoma of the lung, Cancer, 50 : 1580~1586, 1982.
 - 13) 手島研作 : 婦人科細胞診における細胞採取法とそのコツ, 産婦人科 MOOK 22, p 19~26, 金原出版, 1982.
 - 14) Woolner, L.B., David, E., Fontana, R.S., et al. : *In situ* and early invasive bronchogenic carcinoma, report of 28 cases with postoperative survival data, J. Thorac. Cardiovasc Surg., 60 : 275~290, 1970.
 - 15) World Health Organization : Histological Typing of Lung Tumors, 2, World Health Organization, Geneva, 1981.
-