原 著

喀痰細胞診にて発見された肺癌例の既応標本の検討

東北大学加齢医学研究所外科¹⁾, 仙台厚生病院²⁾, 宮城県対がん協会³⁾佐藤 雅美¹⁾ 斎藤 泰紀¹⁾ 中嶋隆太郎³⁾ 相川 広一¹⁾桜田 晃¹⁾ 遠藤 千顕¹⁾ 薄田 勝男²⁾ 白鳥まゆみ³⁾佐藤 博俊³⁾ 藤村 重文¹⁾

1983年度から1989年度まで、肺癌検診時の喀痰細胞診で要精査とされ、肺癌が確定した症例のうち、過去に喀痰細胞診を受診していた76例のべ137件を対象として、過去の細胞像を検討した。その結果、胸部X線無所見肺扁平上皮癌に限定した場合、1年前には44例中2例がE判定、21例がD判定、7例がC判定と再判定された。同様に、2年前では27例中E判定が1例、D判定が9例、C判定が6例、3年前では15例中5例がD判定、3例がC判定、4年前には6例中2例がD判定と再判定された。D判定の細胞像が1年前には約1/2の症例に、2年以前では約1/3の症例にみられ、D判定とする細胞所見の重要性が示唆された。したがって、D判定の細胞像に注目してスクリーニングや診断を行うことが肺癌早期発見の一助となると考えられた。また、本検討により、従来、見逃していたり、要精査としていなかった細胞所見を知ることができ、より正確な診断基準の確立につながると考えられた。

また、全肺癌例で検討した場合、見逃しと再判定された症例は7例あった。しかし、いずれも経年受診しており、全例切除が施行された。うち5例は0~I期であり、経年受診の重要性が示唆された。

Key words : Sputum cytology—Lung cancer—Mass survey—Early squamous cell carcinoma

I. はじめに

Re-evaluation of "past" sputum cytology in lung cancer patients detected by sputum cytology in mass screening

Masami SATO¹⁾, M.D., M.I.A.C., Yasuki SAITO¹⁾, M.D., F.I.A.C., Ryutaroh NAKAJIMA³⁾, C.T., Hirokazu AIKAWA¹⁾, M.D., Akira SAKURADA¹⁾, M.D., Chiaki ENDO¹⁾, M.D., Katsuo USUDA²⁾, M.D., Mayumi SHIRATORI³⁾, C.T., Hiro-toshi SATO³⁾, M.D., Shigefumi FUJIMURA¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Thoracic Surgery, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

²⁾Sendai Kohsei Hospital

³⁾Miyagi Cancer Society

論文別刷請求先 ☎ 980 仙台市青葉区星陵町4の1 東北大学加齢医学研究所外科 佐藤雅美

平成6年9月6日受付

平成6年12月17日受理

早期肺扁平上皮癌を喀痰細胞診で発見するためには、従来の進行扁平上皮癌とは異なり、異型の軽度な細胞で要精査とすることがある^{1,2)}。これらの細胞像を把握するためには、癌発見例の診断時の細胞像を詳細に検討することが有用であるが、一方、より早期の段階で、あるいは、前癌病変の段階で発見するためには、癌発見例の過去の喀痰細胞像を検討することが有用と考えられる。現在まで、早期肺扁平上皮癌の細胞像について論じた文献^{3~5)}は多々あるが、過去の細胞像について検討した報告はほとんどみられない⁶⁾。今回、集検時喀痰細胞診で発見された肺癌症例の過去の

細胞像を検討したので報告する。

II. 対象および方法

1983年から1989年度まで、宮城県肺癌検診⁷⁾時の喀痰細胞診により肺癌が確定した症例のなかで、過去に喀痰細胞診を受診していた76例のべ137件を対象とした。その組織型は、肺癌が8例、大細胞癌が2例で他は扁平上皮癌であった。76例中55例は胸部X線無所見の肺扁平上皮癌であった。喀痰細胞診の判定の記載法は日本肺癌学会の指導区分^{8,9)}によった。ただし、E判定のうち、細胞異型の軽度なものをE-1とし、異型の高度なものをE-2とした。

集検時の喀痰細胞診は、集細胞法による粘液震盪融解法⁷⁾で行い、2枚の標本を作製、2名のスクリーナーが独立して、スクリーニングした。スクリーニングの段階で、C判定以上の場合はさらに、4枚標本を追加染色し、スクリーニングの後、2名の指導医が独立して判定し、判定の高い方を最終判定とした。

肺癌確定例の過去の喀痰細胞像は、宮城県対がん協会にて保管中の標本を入念に癌発見時と類似する細胞の有無に留意して再スクリーニングし、写真用スライ

ドに撮影し、2名のスクリーナーと2名の指導医が判定した。

III. 結 果

喀痰細胞診により発見された原発性肺癌例の癌発見年度および以前の集検時喀痰細胞診判定を表1に示す。76例中、1年前の喀痰の検討が可能であった症例は59例、同様に2年前36例、3年前24例、4年前11例、5年前7例であった。これら検診時の喀痰細胞診の原判定は癌発見年度ではD判定18例、E-1判定36例、E-2判定22例であった。癌発見の1年前にD判定が1例、1年前、2年前、3年前に各1例ずつC判定がみられたが、他はすべてB判定と判定されていた。

これらの症例の喀痰標本を再スクリーニングしたうえで再判定した結果を表2に示す。癌発見の1年前の喀痰の再判定結果は、B判定19例、C判定9例、D判定25例、E-1判定6例であった。同様に2年前の喀痰の再判定結果はB判定18例、C判定7例、D判定10例、E-1判定1例であった。3年前では、B判定15例、C判定3例、D判定6例で、4年前ではB

表1 喀痰発見肺癌例の判定結果の推移

原判定区分	喀痰発見肺癌例の原判定内訳					
	5年前	4年前	3年前	2年前	1年前	発見時
B*	7	11	23	35	57	—
C*			1	1	1	—
D*					1	18
E-1*						36
E-2*						22
合計	7	11	24	36	59	76

*：判定区分は日本肺癌学会肺癌取り扱い規約によった。ただし、E判定のうち異型軽度なものをE-1に、異型高度なものをE-2に細分した。

表2 喀痰発見肺癌例の再判定結果の推移

再判定区分	発見肺癌例の再評価による再判定内訳					
	5年前	4年前	3年前	2年前	1年前	発見時
B*	5	7	15	18	19	—
C*	1	1	3	7	9	—
D*	1	3	6	10	25	20
E-1*				1	6	38
E-2*						18
合計	7	11	24	36	59	76

*：判定区分は日本肺癌学会肺癌取り扱い規約によった。ただし、E判定のうち異型軽度なものをE-1に、異型高度なものをE-2に細分した。

表3 胸部X線写真無所見扁平上皮癌例の判定結果の推移

原判定区分	喀痰発見肺癌例の原判定内訳					
	5年前	4年前	3年前	2年前	1年前	発見時
B*	3	6	14	27	42	—
C*			1		1	—
D*					1	16
E-1*						31
E-2*						8
合計	3	6	15	27	44	55

*：判定区分は日本肺癌学会肺癌取り扱い規約によった。ただし、E判定のうち異型軽度なものをE-1に、異型高度なものをE-2に細分した。

表4 胸部X線写真無所見扁平上皮癌例の再判定結果の推移

再判定区分	胸部X線写真無所見扁平上皮癌例の再評価による再判定内訳					
	5年前	4年前	3年前	2年前	1年前	発見時
B*	2	4	7	11	14	—
C*	1		3	6	7	—
D*		2	5	9	21	18
E-1*				1	2	33
E-2*						4
合計	3	6	15	27	44	55

*：判定区分は日本肺癌学会肺癌取り扱い規約によった。ただし、E判定のうち異型軽度なものをE-1に、異型高度なものをE-2に細分した。

判定7例、C判定1例、D判定3例で、さらに5年前ではB判定5例、C判定1例、D判定1例であった。

同様の検討を胸部X線無所見肺癌に限定した場合の結果を表3、4に示す。再判定の結果、癌発見の1年前には44例中2例がE-1、21例がD判定、7例がC判定と判定された。同様に、2年前では、27例中E-1判定が1例、D判定が9例、C判定が6例、3年前では15例中5例がD判定、3例がC判定、4年前には6例中2例がD判定と再判定された。

過去の喀痰細胞像が検討可能であったのべ95検体のうち、E-1判定が3件(3.2%)、D判定が37件(38.9%)、C判定が17件(17.9%)、B判定が38件(40%)であった。なお、再判定の結果E判定とされた7例はすべて切除が施行された。その病理病期は0～I期が5例、II期およびIII A期が各1例であった。

また、再判定の結果、D判定とされた症例では、大細胞癌の1例が診断時、IV期と診断されたが、他はすべて胸部X線写真無所見の段階で発見された。

代表的な症例3例を示す。

症例1：62歳男性、喫煙指数840

1987年度の喀痰細胞診(写真1)でD判定とされた。このときの喀痰細胞診では、細胞質に光輝性を有

する異型細胞の集団が複数みられた。核クロマチンの増量がみられなかったため、D判定とされた。精査の結果、右B2aに扁平上皮癌が確認された。切除標本では、長軸進展距離8mm、気管支壁浸潤1.6mmの気管支平滑筋層外までに浸潤が留まる早期癌であった。この症例の1年前の喀痰細胞像を写真2に示す。癌発見時にみられたのと同様の細胞集団が1個のみみられた。再判定ではD判定と判断した。

症例2：64歳男性、喫煙指数1050

1984年度の喀痰細胞診でE-2判定とされた(写真3)。重厚な細胞質と核クロマチンの高度の増量を伴う癌細胞がみられる。精査および切除の結果、左B1+2bに長軸進展距離16mm、気管支壁浸潤2.5mmの気管支壁外浸潤を有する扁平上皮癌が確認された。

この症例の癌発見の1年前の細胞を写真4に示す。癌発見時ほどではないが、細胞質には厚みがみられ、その染色性は光輝性を有している。核クロマチンに増量はみられないが、核の腫大、核形の不整を伴っており、再判定でD判定と判定された。

症例3：72歳、男性、喫煙指数800

1986年度の喀痰細胞診でE-2判定と診断された

写真 1 症例 1 の癌発見年度の喀痰細胞像。D 判定と診断された。切除標本では、長軸進展 8 mm の早期扁平上皮癌が確認された (パパニコロー染色, ×対物 100 倍)

写真 2 症例 1 の癌発見の 1 年前の喀痰細胞像。一部に写真 1 と同様の細胞集団がみられる。再判定では D 判定と診断した (パパニコロー染色, ×対物 100 倍)

写真 3 症例 2 の癌発見年度の喀痰細胞像。E 判定と診断された。切除標本では長軸進展 16 mm の扁平上皮癌が確認された (パパニコロー染色, ×対物 100 倍)

写真 4 症例 2 の癌発見の 1 年前の喀痰細胞像。クロマチンの増量はみられないが、癌発見時に類似する形態の細胞がみられる。D 判定と再判定した (パパニコロー染色, ×対物 100 倍)

写真 5 症例 3 の癌発見年度の喀痰細胞像。E 判定と診断された。切除標本では長軸進展 18 mm の早期扁平上皮癌が確認された (パパニコロー染色, ×対物 100 倍)

写真 6 症例 3 の癌発見の 1 年前の喀痰細胞像。再判定では D 判定と診断した (パパニコロー染色, ×対物 100 倍)

(写真 5)。精査の結果、右 B1 に長軸進展距離 18 mm で気管支軟骨外まで浸潤する早期扁平上皮癌が確

認された。この症例の 1 年前の喀痰像を写真 6 に示す。明らかなクロマチンの増量はみられないが、細胞

質の光輝性や細胞形に不整がみられた。再判定ではD判定と診断した。

IV. 考 察

癌検診は単にこれを施行するのみではなく、つねに、精度管理を行いながら、施行することが肝要である。精度管理の観点から、肺癌検診において、検討すべき項目は多々存在するが、本稿も、その一部になりうると考えられる。すなわち、本検討により、以下の点を明らかにすることが可能である。

1) より早期の段階の肺癌や前癌病変の喀痰細胞像を知ることができる。このことは、従来、見逃したり、要精査としていなかった細胞所見を知る機会を得ることになり、より正確な診断基準の確立につながる。同時に従来の基準でも判定しえた症例に対しては、より正確に診断する責務を認識する機会となる。

本稿の検討結果では、D判定の細胞像が1年前には約1/2の症例に、2年以前では約1/3の症例にみられた。したがって、D判定の細胞像に注目して、スクリーニングや診断を行うことが早期発見の一助となると考えられた。

2) 過去の診断基準の妥当性を検証する機会を得ることができる。たとえば、過去の標本を再検討することにより、癌発見例の大多数において、D判定、あるいはC判定の細胞がみられる場合には、本来、E判定あるいはD判定として、精査すべき細胞を過小評価していた可能性がある。このような観点から、自らの施設の診断基準の妥当性を自己検証可能である。

現在、日本全国で喀痰細胞診を併用した肺癌検診が行われている一方で、その診断基準は施設や診断者により、一定していないのが現状である。このような診断基準のばらつきを補正するには、他の施設との診断成績の比較も有用であるが、自施設内においても、本稿と同様の検討を行えば、自己の診断基準の妥当性がある程度、自己検証することが可能である。

一方、本検討をもってしても肺癌検診の喀痰細胞診において、どの程度の見落としが存在するのかを、厳密に知ることは困難である。すべての見逃し例をチェックするためには、地域癌登録から全肺癌罹患を把握し、その集検喀痰細胞診受診歴を調査し、再度スクリーニングを行う必要がある。さらに、見落としの範囲をE判定のみにするか、D判定およびE判定にすべきかなど、意見の統一が得られていないのが現状であ

う。

このように、見落とし率を算出することは、容易ではないが、われわれは、別の指標として喀痰細胞診のみの肺癌に対する感度と特異度を別稿¹⁰⁾で算出した。それによれば、肺癌全体の感度は53.8%、扁平上皮癌に限定した場合は77.8%であり、比較的良好な成績であったと考えている。しかし、見落としは皆無ではなく、改善に向けた努力は必要であると痛感した。結果的に見落としであった症例のほとんどは、詳細に再スクリーニングした結果、きわめて少数の癌細胞がみられた場合であった。

このようにきわめて少数の癌細胞のみしか標本中に存在しないことが、結果的に見落としに通じる可能性が大きいため、経年受診を徹底することが肝要と思われる。今回の再検討では、7例がE判定とされ、見落としと判断した。しかし、全例、喀痰細胞診を経年受診しており、7例中5例は0～I期のうちに治療可能であった。経年受診の重要性を示すと考えられた。

最後に、このような検討の結果、肺癌特に扁平上皮癌の生物学的動態をある程度、把握可能と思われる。喀痰細胞診による診断のため、部位診断やD判定における癌、非癌の区別などに問題が残るが、病変が長期間にわたって、前癌病変、あるいは上皮内癌や早期扁平上皮癌のままでありつづける可能性や癌が存在しても、胸部X線陽性になるまでに年単位の時間を要する可能性などを知ることができると考えられた。

貴重な標本をお貸しいただいた宮城県対がん協会、および再スクリーニングにご協力いただいた宮城県対がん協会の諸氏に深謝いたします。

本研究の一部は厚生省がん研究助成金小野班6-14 および金子班5-38 によった。

Summary

We re-evaluated sputum cytology in cases before lung cancer was detected by sputum cytology in mass screening. One hundred thirty-seven specimens in 76 cases were available for this study. Of the 76 cases, eight were adenocarcinoma, 2 were large cell carcinoma, and the others were squamous cell carcinoma, including 55 roentgenographically occult cases of lung cancer.

Among the roentgenographically occult squamous cell carcinomas, 2 were judged to be positive (category E), 21 to be markedly atypical squamous cells (category D), and 7 to

be moderately atypical squamous cells (category C) in 44 sputum specimens taken one year before.

In 27 specimens taken two years before, one was diagnosed as category E, 9 as category D and 6 as category C. In 15 specimens taken three years before, 5 were diagnosed as category D and 3 as category C. In 6 specimens taken four years before, 2 were diagnosed as category D. Thus, the cells of category D were the most frequent. It is recommended that we pay close attention to these cells of category D in the screening and diagnosis of sputum cytology. This would lead to early detection of both lung cancer and precancerous lesions in mass screening.

Of the 76 cases, 7 were mis-diagnosed as cancer-free despite the existence of cancer. However, sputum cytology was performed annually in all 7 cases, and operations were performed. Five of the 7 cases were Stage 0 or I. Thus, annual examination is effective in picking up false negative cases.

文 献

- 1) 斎藤泰紀, 今井 督, 薄田勝男, 管間敬治, 佐川元保, 佐藤雅美・ほか. 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 1985; 24: 686~698.
- 2) 佐藤雅美, 斎藤泰紀, 永元則義, 太田伸一郎, 今井督, 須田秀一・ほか. 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. 日臨細胞誌 1992; 31: 887~896.
- 3) Tao, L.C., Chamberlain, D.W., Delarue, N.C., Peason, F.G., Donat, E.E. Cytologic diagnosis of radiographically occult squamous cell carcinoma of the lung. Cancer 1982; 50: 1580~1586.
- 4) Erozan, Y.S., Pressman, N.J., Donovan, P.A., Gupta, P.K., Frost, J.K.. A comparative cytopathologic study of noninvasive and invasive squamous cell carcinoma of the lung. Analytic Quanti Cytol. 1979; 1: 50~56.
- 5) Koss, L.G.. Diagnostic cytopathology and its histopathologic basis. thirded. Philadelphia: J.B. Lippincot, 1978: 285~393.
- 6) Saccomanno, G., Archer, V.E., Auerbach, O., Saunders, R.P., Brennan, L.M.. Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells. Cancer 1974; 33: 256~270.
- 7) 宮城県肺癌対策協議会編. 肺癌集検マニュアル. 東京: 金原出版: 1987.
- 8) 日本肺癌学会編. 肺癌取り扱い規約 (改定第3版). 東京: 金原出版, 1987: 142.
- 9) 日本肺癌学会肺癌取り扱い規約委員会. 肺癌取り扱い規約の一部改定 (案) について. 肺癌 1992; 32: 153~161.
- 10) 佐藤雅美, 斎藤泰紀, 佐川元保, 高橋里美, 管間敬治, 藤村重文・ほか. 宮城県肺癌検診高危険群における喀痰細胞診の感度と特異度の検討. 日臨細胞誌 1994; 33: 448~451.