症 例

肺癌検診において、喀痰細胞診陽性にて発見された 末梢型肺腺癌の1例

結核予防会大阪府支部臨床検査部¹⁾, 国立療養所刀根山病院病理²⁾,
阪大微生物病研究会臨床検査部病理細胞診³⁾

田路奈津子¹⁾ 西村 博美¹⁾ 橋本 泰吉²⁾ 松田 実³⁾

結核予防会大阪府支部では、平成5年度の老人保健法に基づく肺癌検診で、6,464件の喀痰細胞診が実施された。その結果、Eと判定された症例8例中、胸部X線像に異常陰影なしと判定されていた症例は6例あり、そのうち5例は喀痰細胞診で扁平上皮癌と判定されており、残りの1例が本症例で、腺癌と判定された。本症例は58歳の女性で、検診1ヵ月後に精密検査が行われた。他院で撮影されたCTでは左肺尖部に小結節陰影が認められたが、肺結核の既往歴があったためそれによる陰影と診断された。同時に行われた喀痰細胞診がやはり陽性であったため、左上葉の気管支擦過細胞診および気管支肺泡洗浄細胞診が施行されたがいずれも陰性であった。その後、喀痰細胞診は、ほぼ毎月施行されたが陰性が続いた。検診から1年7ヵ月後、喀痰細胞診が再び陽性と判定されたのでCTが施行され、左肺尖部の病巣は肺癌が疑われた。気管支擦過細胞診は陽性であり、手術の結果、組織学的に高分化乳頭型腺癌と診断された。組織標本における腫瘍径は15×12 mm、術後病期はpT1N0M0であった。本症例は、術後16ヵ月の現在も再発の徴候はなく生存中である。本症例は腺癌の早期発見でも喀痰細胞診が有用であることを示した症例といえる。

Key words: Peripheral adenocarcinoma of the lung—Sputum cytology—A case report

I. はじめに

肺癌検診で、胸部X線像に異常陰影のみられない肺

癌が、喀痰細胞診により発見される場合があるが、発見された肺癌の多くは、区域気管支より中枢側に発生した肺門部扁平上皮癌である。当施設では平成5年度の老人保健法に基づく肺癌検診で、6,464件の喀痰細胞診が実施された。その結果、Eと判定された8例中、胸部X線像に異常陰影なしと判定されていた症例は6例あり、そのうち5例は喀痰細胞診で扁平上皮癌と判定されており、残りの1例が本症例で腺癌と判定された。本症例は、喀痰細胞診でEと判定されたが、その後陰性が続き、検診から1年7ヵ月後に喀痰細胞診が再び陽性となり、1年8ヵ月後に肺癌と確診され翌月切除された。肺癌検診において喀痰細胞診のみで発見された肺野末梢部の腺癌の報告は比較的少ないため、本症例の臨床所見、細胞所見および組織所見について報告する。

A case of peripheral adenocarcinoma of the lung detected by sputum cytology only in a lung cancer screening program
Natsuko TOJI¹⁾, C.T., I.A.C., Hiromi NISHIMURA¹⁾, M.T., Yasuyoshi HASHIMOTO²⁾, C.T., I.A.C., Minoru MATSUDA³⁾, M.D., F.I.A.C.

¹⁾Clinical Laboratory, The Japan Antituberculosis Association, Osaka Branch

²⁾Department of Pathology, National Sanatorium, Toneyama Hospital

³⁾Clinical Pathology Laboratory, Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University

論文別刷請求先 ☎ 541 大阪市中央区道修町4の6の5 結核予防会大阪府支部臨床検査部細胞診 田路奈津子

平成8年12月3日受付

平成9年4月11日受理

II. 症 例

症 例：58歳，女性

既往歴：肺結核症

喫煙指数：300

現病歴：患者は，平成5年10月，老人保健法に基づく肺癌検診を初めて受診した。胸部間接X線像に異常所見ありとは判定されなかった（写真1）。喀痰細胞診はE，腺癌と判定された。

患者は精密検査を指示され，平成5年11月，当診療所を受診し，胸部単純X線写真で異常なしと判定されたため，他院で全肺CT（10mm厚）が施行され，左肺尖部に2個連続した小結節陰影がみられた（写真2）。しかし，患者は過去に肺結核症に罹患しており，肺癌としての特徴的な所見がみられなかったことから，CT上陳旧性肺結核と診断された。同時に行われた喀痰細胞診では，やはり陽性と判定されたため，同年12月この部位を目標として，左B¹⁺²気管支の擦過および洗浄細胞診が行われた。その結果，いずれも陰性と判定され，CTで肺腫瘍が否定されたため，他院で耳鼻科領域の精査も行われたが，異常所見は認められなかった。

平成6年1月以降は，喀痰細胞診に異型細胞が出現しなくなり16ヵ月間に10回陰性が続いた。平成6年3月に行われた気管支鏡検査でも異常所見は認められず，左B¹⁺²気管支の擦過細胞診および洗浄細胞診も陰性と判定された。同年6月に施行されたCT（10mm厚）で左肺尖部に小結節が認められたが，平成5年11月に施行されたCTの陰影と比較し変化がなか

写真1 検診時の胸部間接X線写真

ったため，やはり陳旧性肺結核と診断された。

平成7年5月，喀痰細胞診で再び陽性と判定されたため，同年6月，CT（5mm厚）が施行され，左肺尖部の陰影は増大し，notchingやspicularが認められ，肺癌を強く疑う陰影を呈したため（写真3），患者は，同年6月国立療養所刀根山病院へ紹介された。刀根山病院でも気管支鏡検査で異常所見は認められなかったが，擦過細胞診で左B¹⁺²気管支より腺癌細胞が得られ，同年7月左上葉が切除された。

以上の経過を表1に示したが，本症例は全経過を通し胸部単純X線像では異常なしと判定されていた。手術の結果，腫瘍は左S¹⁺²の末梢に局在し，腫瘍径は15×12mmで，組織学的には高分化乳頭型腺癌と診断され，術後病期はpT1N0M0であった。

III. 細胞所見

平成5年10月の検診時には，サコマノ液に保存し

写真2 精密検査時，他院で撮影されたCT。2個連続した小結節陰影がみられたが，陳旧性肺結核と診断された

写真3 検診から20ヵ月後，当診療所にて撮影されたCT。左肺尖部の陰影は増大し，notchingやspicularが認められ，肺癌が疑われた

表 1 検査成績の推移

年 月	1993			1994						1995											
	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6
胸部 X 線像	B ¹⁾	—			—		—		—			—			—				—	—	
胸部 CT 像		※ ²⁾							※ ²⁾												※ ³⁾
喀痰細胞診	E ¹⁾	+	+	—		—	—	—	—	—		—	—		—		—		+		
気管支鏡検査			※ ⁴⁾			※ ⁴⁾															※ ⁴⁾
擦過細胞診		—				—															+
洗浄細胞診			—			—															

1) 肺癌集団検診の手引きによる 2) 陳旧性肺結核 3) 肺癌疑 4) 異常所見なし

写真 4 検診時、サコモノ液に保存された喀痰中に認められた腺癌細胞集団。核縁に不整がみられ、肥大した核小体が認められた (Pap. 染色, ×100)

写真 5 左 B¹⁺² 気管支の擦過細胞像。乳頭状の細胞集団がみられ、N/C 比大、クロマチンは増量し、円形の肥大した核小体が認められた (Pap. 染色, ×40)

写真 6 摘出された腫瘍の組織像。高分化乳頭型腺癌と診断された。肺胞腔内に剝離した腺癌細胞が認められる (H-E 染色, ×20)

た喀痰を用い、2枚のスライドガラスにすり合わせ式にて塗抹した。2枚の標本上に悪性腫瘍細胞と考えられる小型の細胞集団が、わずか1ヵ所認められた (写真4)。個々の細胞の細胞質は淡明、核は類円形で核縁に不整がみられ、クロマチンは増量し、肥大した核小体が認められた。以上の所見より、集団検診におけ

る喀痰細胞診の判定基準に従いEと判定され、腺癌細胞と診断された。癌細胞が1集団のみであったので、保存してある検体の全沈渣を用いてさらに12枚の標本を追加作製した。その結果、写真2に示した腺癌細胞の集団と類似した細胞集団が、2枚の標本に1ヵ所ずつ認められた。

検診から1年8ヵ月後の平成7年6月、刀根山病院で施行された左B¹⁺²気管支擦過細胞診標本には、乳頭状の細胞集団が多数出現していた。N/C比は大きく、核は大部分円形であり、一部に核縁の不整を示すものもみられた。微細顆粒状のクロマチンが増量し、円形の肥大した核小体が認められ、腺癌細胞と診断された (写真5)。

IV. 病理組織所見

肺胞壁の構造はほぼ保たれており、肺胞壁に沿って立方状の腺癌細胞が一層に配列増殖していた (写真6)。肺胞腔に剝離した腺癌細胞もみられ、組織学的

に高分化乳頭型腺癌と診断された。

V. 考 察

肺癌検診の喀痰細胞診では、限られた材料からより多くの情報を得るために、追加標本作製することがある。本症例は、検診時の喀痰細胞診では癌細胞が1集団しか出現していなかったが、保存していた検体から追加標本作製し、さらに癌細胞を発見することで、より正確に判定することができた。したがって、標本作製後もサコマノ液に喀痰を保存しておくことは、非常に重要であると考えられた。

末梢型肺腺癌の喀痰細胞診陽性率が低い原因として、十分な喀痰が得られない、腫瘍と気管支の交通が欠如しているかわずかである、気管支と交通しても腫瘍細胞の剝離が少ない、腫瘍細胞が喀痰中に出現するまでに変性・破壊してしまうなどの可能性が考えられる¹⁾。

著者らの施設では、事業所検診にて異常陰影が発見され、肺結核治療6ヵ月後も異常陰影が消失しなかったため、喀痰細胞診が行われ、腺癌細胞の3集団を発見した症例を報告した¹⁾。この症例は、右上葉高次末梢に存在し、切除標本による腫瘍径19×18mmの肺癌であり、2回の経気管支擦過細胞診はいずれも陰性であった。しかし、胞巣辺縁部にかなり太い気管支がみられ、これらの気管支が腫瘍と交通していたため、剝離した癌細胞が喀痰中に出現したものと考えられた。

平野ら²⁾は、集団検診における胸部正面間接撮影にて異常を指摘されず、喀痰細胞診陽性であったため精密検査が指示され、精密検査時の側面像で異常陰影の認められた末梢型肺腺癌の2例を報告している。しかし著者らの症例は、精検時の側面像には異常陰影は認められなかった。

鈴木ら³⁾は、検診時の喀痰細胞診にてEと判定され、腺癌と推定できる異型細胞が喀痰中に出現していたが、手術施行まで繰り返し行われた喀痰細胞診および2回施行された気管支洗浄細胞診はすべて陰性であり、胸部CTにて陰影の増大がみられ、経皮肺生検で腺癌が疑われた症例を報告している。喀痰細胞診・洗浄細胞診の結果が繰り返し陰性であったことが、手術までに6ヵ月を要した原因となったと述べている。さらに病理学的検索において、癌細胞が連続性に気管支の粘膜上皮と置換しており、その一部が粘液中に剝離

している所見が認められ、このことが喀痰細胞診で癌細胞を検出し得た理由であろうと考えている。

山本ら⁴⁾は、肺癌検診で発見され確診までに2年を要した胸部X線無所見の細気管支肺胞上皮癌症例を報告している。細気管支肺胞上皮癌は組織学的に癌細胞が肺胞上皮と置換するように発育しており、肺胞内に多数の癌細胞の剝脱している所見がしばしば認められる。このため、喀痰中に癌細胞が排出されやすいのであろうと述べている。また、細気管支肺胞上皮癌はX線検査で明らかな異常が指摘できないような段階でも、喀痰中に癌細胞が排出される可能性を指摘し、喀痰細胞診の重要性を述べている。MartiniおよびMelamed⁵⁾も喀痰細胞診陽性の腺癌5例中4例は細気管支肺胞上皮癌であり、3例は発生部位の同定が遅れたと述べている。著者らの症例は、高分化乳頭型腺癌の組織像を呈していたが、癌細胞が肺胞内に剝脱している所見が認められたことから、喀痰中に癌細胞が排出されやすい状態にあったものと考えられる。佐藤ら⁶⁾は、気管支鏡5回、気管支鏡下擦過細胞診43回、気管支鏡下に吸引採取した分泌物の細胞診を27回施行した右S10^b発生最大の径27mmの末梢のTX腺癌1例を報告している。同地区で行われた肺癌検診で1990年には高橋ら⁷⁾が喀痰細胞診のみにて4例の腺癌を発見したと報告している。著者らが今回経験した症例は、胸部単純X線像では異常なしと判定されたが、後日詳細に観察すれば、左鎖骨に重なって異常陰影があるようにみえる。CTにて陳旧性肺結核と診断されたのは主治医の判断であるが、本症例のような小陰影の診断はきわめて困難であり、喀痰細胞診が陽性でなければ、より診断が遅れた可能性がある。喀痰細胞診が陽性であっても、気管支鏡検査や画像診断などで異常所見が認められなければ、誤陽性例であると診断される可能性がある。本症例のように経過観察中に喀痰中に癌細胞が出現なくなり、X線検査で明らかな異常所見が得られない場合でも、根気強くfollow upを続けることが必要であると考えられる。

本症例は、術後16ヵ月の現在も再発の徴候はなく生存中で、喀痰細胞診が腺癌の発見に有用であったといえる。しかしながら、喀痰細胞診陽性・胸部X線無所見の末梢型肺腺癌について、MartiniおよびMelamed⁵⁾は治療時には全例が進行癌であったと報告し、鈴木ら³⁾は、腫瘍径が8mmであるにもかかわらず、手術時には癌性胸膜炎の像を呈していた症例を報告している。多彩な組織像を示す腺癌の早期発見に

対する喀痰細胞診の有用性については、なお明らかではない。

稿を終えるにあたり、本症例が確定診断に至るまでご尽力いただいた当診療所副所長 藤本直也先生、病理診断についてご指導たまわった市立豊中病院病理部長 花田正人先生に、厚く感謝いたします。

Summary

In 1993, a total of 6,464 sputum cytologic examinations were performed in the lung cancer screening program by the Japan Antituberculosis Association, Osaka Branch. Of eight specimens identified as category E, five specimens were obtained from roentgenographically occult squamous cell carcinomas of the lung. The one reported here was cytologically diagnosed as adenocarcinoma. This patient was a 58-year-old woman who consulted our clinic for further chest examination. Her plain chest film was interpreted as normal, so chest CT was performed and a small nodule was found in the apex of the left lung. But bronchoscopy, bronchial brushing and bronchial lavage could not detect malignancy. Thereafter, follow-up examinations by sputum cytology were performed almost every month and all of them gave negative results. Nineteen months after the mass screening, sputum cytology again showed a positive result. Furthermore, the nodule in the apex of the left lung was found by chest CT to be enlarged. Cytology of bronchial brushed material revealed adenocarcinoma. After left upper lobectomy, this nodule was histologically confirmed as well-differentiated papillary adenocarcinoma. The tumor was 1.5×1.2 cm in size. The pathological stage of the tumor

was decided as p-T1N0M0. Sixteen months after the operation, she is now disease free. In this case, sputum cytology was useful for detection of lung cancer in the early stage even though it was adenocarcinoma.

文 献

- 1) 松田 実, 松崎幸子, 森本好美, 藤川茂樹. 喀痰細胞診が陽性であった高次末梢型早期肺腺癌. 日臨細胞誌 1989; 28: 986~987.
- 2) 平野 隆, 西宮克明, 奥仲哲弥, 小中千守, 加藤治文, 早田義博・ほか. 喀痰細胞診によって発見された末梢型肺腺癌 Stage I の 2 例. 日臨細胞誌 1986; 25: 779~783.
- 3) 鈴木信夫, 北村 諭. 検診の喀痰細胞診にて発見された径 8 mm の末梢型小型肺腺癌の 1 例. 肺癌 1995; 35: 67~72.
- 4) 山本達生, 赤荻栄一, 三井清文, 塚田 博, 小形岳三郎, 相馬雅行. 喀痰検診で要精査とされ確診まで 2 年を要した“X線無所見”肺腺癌の 1 切除例. 肺癌 1991; 31: 1059~1064.
- 5) Martini, N., Melamed, M.R. Occult carcinoma of the lung. Ann. Thoracic Surg. 1980; 30: 215~223.
- 6) 佐藤雅美, 斎藤泰紀, 今井 督, 永本則義, 薄田勝男, 高橋里美・ほか. 気管支鏡可視範囲外の末梢に局在する TX 肺癌の検討—特に異型細胞の出現様式からみた局在部位診断法に関して—. 日臨細胞誌 1987; 26: 903~913.
- 7) 高橋里美, 薄田勝男, 菅間敬治, 佐川元保, 佐藤雅美, 大田伸一郎・ほか. 宮城県における肺癌集団検診 6 年間の発見成績—特に切除率と病期について—. 肺癌 1990; 30: 863~870.