Cell Block 法による喀痰細胞診

新 部 英 男 境 野 宏 治

群馬大学医学部放射線医学教室 (主任 戸部龍夫教授)

I 緒 言

喀痰細胞診の歴史は、1843年に Walsch¹⁵⁾が喀痰中に腫瘍細胞を発見したことに始まり、100年後の1943年に Papanicolaou, Trant⁸⁾ によって細胞診断基準が確立された。その後は、幾多の研究者によって報告がなされ、今日のように肺癌の診断上不可欠なものとなるに至った。喀痰採取不能例については、坪井¹³⁾の病巣擦過法、服部⁹⁾のTV-ブラシ法など気管分泌物の検査を合せ行なうことによって、細胞診の価値は更に増大し早期肺癌の確定診断も可能とした。

喀痰細胞診の意義は、肺癌の確定診断を行なうことのみならず、組織型の推定も可能となし、その結果、治療指針の決定や予後の判定も大きな意義を有している。更に、放射線や化学療法の治療効果の判定¹⁰⁾も可能となった。

喀痰細胞診の方法には、大別して、塗抹法と Cell Block 法がある。塗抹法は Papanicolaou 法が代表的なものである。Cell Block 法は、喀痰を固定化して組織標本と同様に薄切標本作製するもので、1896年 Bahrenberg¹⁾に緒を発し、今日、本邦において広く用いられている方法は、1954年石川、竹内⁵⁾によって Bouin 固定液を用いた Cell Block 法として考案されたものである。Cell Block 法の特徴は、悪性細胞を腫瘍塊として発見することが多く、従って、信頼度が高いことにあり、石川、竹内の最初の報告で、塗抹法での陽性率50%、Cell Block 法では90%と、Cell Block 法の有用性が述べられている。その後、福島、大橋ら²⁾も喀痰その他について塗抹法と Cell Block 法を比較して、Cell Block 法がより信頼度の高いことを述べている。

われわれは、1965年4月以降、Cell Block 法を用いて喀痰細胞診を行ない原発性肺癌患者70名中67名の陽性を得、非癌患者53名については1例の誤陽性例も認めず、本法の信頼度の高いことを認めたので報告する。

II 研究対象

昭和40年4月から昭和43年10月の間に当科を受診し

た原発性肺癌70名、転移性肺癌28名、頸胸部など隣接臓器腫瘍22名、炎症性肺疾患31名を対象とした。

各々の症例は、剖検、生検、気管支鏡、気管支撮影などによって明確に診断がなされたものを選んだ。

III 当科で行なっているCell Block法

ピクリン酸飽和水溶液および中性ホルマリンと酢酸の混合液を別々の容器に入れて、採痰前夜に患者に渡し、早朝去痰時に両液を混合した広口ビンに採痰、そのまま病室に2時間静置して喀痰を固定化する。その後は、一般の組織標本作製手技と同様にして、自動包埋器を用いて型のごとくパラフィン包埋を行ない、2～3μ厚の切片を20～30μ間隔にて数枚薄切しH.E染色を行ない検鏡する。必要あらば各種の特殊染色を施すことも一般の組織標本と同様に行なう。

採痰後診断が確定するまでに要する時間は、緊急な場合は6時間前後で可能であるが、日常の作業では採痰翌日の正午までに行なうようにしている。

IV 診断区分

細胞診における診断区分は、個々の細胞の異型度およびその多寡によって分類されることが多く、その代表的なものが Papanicolaou の分類で一般に広く採用されている。

Papanicolaou の分類

- Class 1 : 異型細胞の認められないもの
- Class 2 : 異型細胞を認めるが悪性の疑いのないもの
- Class 3 : 悪性の疑いのある異型細胞を認めるが悪性と判定し得ないもの
- Class 4 : 悪性の疑い極めて濃厚な異型細胞を認めるもの
- Class 5 : 悪性と断定できる異型細胞を認めるもの

細胞診において最も問題になるのは Class 3 の扱いであって、臨床家にとっては常に悩まされるものである。元来、細胞診は、組織診とは異なり確定診断として用いるものではなく、総合診断の一助となすべきものであると割切るならば話は別であるが、臨床的には

レ線診断その他の臨床検査で確診できぬものを喀痰細胞診に求めているのである。特に、治療医にとっては、治療を行なうか、行なわないか、2つに1つを選ばねばならず細胞診に期待するものは大である。

Cell Block 法は、細胞診と組織診の中間に位置するもので、塗抹法による細胞診とは異なり、組織構築を知ることも可能な場合が多く、あるいは、出血、壊死組織、反応細胞など腫瘍に由来する二次変化の所見と異型細胞との関連を察知することも可能なことが多い。

われわれは、単に細胞異型度のみによる分類ではなくして、喀痰を一つの組織と考え、組織診に準じて分類し、更に、他の臨床所見との診断上の価値の高低を考慮した診断区分を試みている。ただし、この診断区分は漸定的なもので今後症例を重ねて検討を加えたい。

診断区分

- A 組織診とほぼ同等の価値で癌と断定し得るもので臨床所見を考慮する必要のない場合。
- B 異型細胞とともに壊死、出血などがあり癌以外の疾患を考え難いが、異型細胞の組織構築像が乏しいか、あるいは、異型細胞に変性像があり、そのため組織診と対比するには、やや価値が低いがほぼ癌と断定し得るもの。ただし臨床所見に全く癌を疑う余地がない場合には再検の要を認める場合。
- C 組織構築像の全く認められない異型細胞を認め、出血、壊死など二次変化像を伴い癌の疑いの極めて濃厚なもの。しかし癌とは断定し難く、臨床所見を参考にする必要性を認める場合。
- D 異型細胞あるいは二次変化所見が、いずれか一方のみで癌との関連を明らかにできない異常所見を認めるもの。臨床所見に加算する価値はほとんど認め難い場合。ただし、胸部に癌ではなくとも何らかの疾病の存在を示唆する場合。
- E 異常所見を全く認めない場合。
- F 上気道からの分泌物など資料として不適当な場合。

上記の診断区分とともに扁平上皮型、腺型、大細胞型、小細胞型など悪性異型細胞の型を併記して用いている。

V 成 績

原疾患と診断区分にて成績をまとめたものが表1である。

原発性肺癌では、Aが最も多く39/70、次いでBが16/70、Cが12/70でD、Eはわずかに3例にすぎない。これに対して、転移性肺癌では、Aが1/28、Bが5/28、Cが10/28と少なくD、Eがそれぞれ8/28、10/28で原発性肺癌と全く逆の関係になっている。

炎症性肺疾患および頸胸部腫瘍など非肺癌患者においては、A、B、Cは1例もなく、全てD、Eであった。

表1. 喀痰細胞診成績 (昭40.4.~43.10. 群大放)

疾患名	患者数	A	B	C	D	E	F
原 発 性 肺 癌	70	39	16	12	2	1	
転 移 性 肺 癌	28	1	5	4	8	10	
炎症性肺疾患	31			0	5	25	1
頸 胸 部 腫 瘍	22			0	4	15	3
計	151						

次に、A、B、Cを陽性、D、E、Fを陰性としてまとめたものが表2である。

表2. 喀痰細胞診成績 (昭40.4~43.10)

疾患名	患者数	陽	性
原 発 性 肺 癌	70	67	96%
転 移 性 肺 癌	28	10	36%
炎症性肺疾患	31		0%
頸 胸 部 腫 瘍	22		0%
計	151		

原発性肺癌では67/70 (96%) が陽性であった。陰性の3例はいずれも1~2回の検査しか出来なかったものである。転移性肺癌は、陽性率10/28 (36%) にすぎない。しかも、これらの多くは、肺野に広範な転移巣を形成したもので、頻回の検査にて始めて診断がついたものである。特に、Aと診断した1例は、死亡直前に11回目の検査で確定したものであり、一般に転移性肺癌の初期の診断には本法の価値は低いものと言わねばならない。

一方、非肺癌患者53名については、陽性率0%、陰

性率 100%で誤陽性率 0%となり, 本法の信頼度を実証したとも言えよう。

細胞診による細胞型分類と組織診とを対比してみると表3のごとくなり, ほぼ一致をみた。

表3. 細胞診と組織診の対比

		組 織 診			
		腺癌	扁平上皮癌	小細胞癌	単純癌
細胞診	腺型	4	0	0	0
	扁平上皮型	①	9	0	0
	小細胞型	0	0	2	0
	不明	1	1	0	2

1例のみ扁平上皮型と診断したものが剖検の結果, 腺癌であった。この標本を再検してみると, 多数の悪性細胞が, 特定の細胞配列を示すことなく壊死組織中に散在していた。個々の悪性細胞の胞体は, 広く, 好酸性に濃染し, 扁平上皮型を思わせる。しかし, 薄い核膜, 微細なクロマチン網, 1個の大きな核小体など核は明らかに腺型を呈していた。誤診の原因は, 腺癌例では細胞集団として認められることが多いという, 先入観にとらわれて, 胞体の所見によって, 細胞同定を行なったことにある。細胞の同定は, あくまでも核の所見によって決めるべきであることを再認識した1例であった。

VI 考 按

喀痰細胞診の成績は各報告者(表4)によってまちまちであるが, それらと比較して, われわれの成績は

表4. 喀痰細胞診成績

報 告 者	症例数	陽性率
Jennings ⁶⁾	286	84%
Sabour ⁹⁾	509	41%
von Haam ¹⁴⁾	445	91%
Koss ⁷⁾	149	77%
Takahashi ¹¹⁾	75	86%
立 石 ¹²⁾	125	84%
服 部 ⁴⁾	596	74%
新 部	70	96%

極めて優れたものであると言えよう。高成績をもたらした理由としては, われわれの扱った患者の多くが進行癌であったこと, および, Cell Block 法を採用したことによるものと考えられる。

喀痰細胞診を実施する際に注意する点, および, Cell Block 法の特徴を Papanicolaou に代表される塗抹法と対比しつつ2~3考按を加えたい。

採痰法として注意することは, 早朝初回の喀痰を採取することが診断的価値が最も高いことである。Cell Block 法を用いる場合には, 固型化することが必要であり, ころっとした早朝痰は標本作製上からも価値が大である。固型化する際に最も注意を要することは, 固定液中に喀出された痰を2時間静置することである。この際用いる固定液としては, プアン液が好んで用いられているが, 細胞内の微細構造を明瞭に示現するとともに, ピクリン酸によって組織が黄染するため, パラフィン包埋された資料の位置が明らかにでき, 薄切に便利であることによる。しかし, 粘液染色を施す必要のある場合には, アルコール固定液(カルノア液)がより有利であると考えられる。

採痰回数については, 頻回施行する必要がある, 服部ら⁹⁾は5日間連続検痰することを推奨している。原発性肺癌についてのわれわれの成績で, 3例の陰性例をみたが, いずれも3回未満のものであった。原発性肺癌で確診(AまたはB)がついた55例についての検査回数を調べてみると表5に示すごとくで1回で55%

表5. 原発性肺癌の確診(A, B)までの採痰数

確診までの回数	1	2	3	4	5	6	計
患者数 (人)	30	11	6	4	3	1	55
比 率 (%)	55	75	85	93	98	100	

3回で85%, 5回で98%となり, 5回施行すれば充分であると考えられる。従って, 現在われわれの教室では, 月曜から金曜日までの5日間連続採痰を行なっている。

喀痰細胞診にて, 組織診を行なうことは, 検査の技術上の問題および肺癌の組織像の多様性などから考えて慎重な態度が必要である。しかし, 治療医, 特に放射線医にとっては, 治療方針を決定する際に組織像は欠くべからざるものであり, 生検の容易でない肺腫瘍については喀痰細胞診が簡便かつ貴重な情報であり, 敢えて組織診との対比を行なっている。その点,

Cell Block 法を用いると組織塊として腫瘍細胞を認める機会が多く有利である。しかし、喀痰細胞診による組織型は、あくまでも可能性を論ずるものであり、胸部X線の所見、気管支鏡の所見と合せて総合的に判断する必要がある。更に、照射開始後の腫瘍の縮小速度も組織型を再考する重要な資料となりうる。一般に小細胞癌は、1000R～2000Rで著明な縮小を示し、大細胞癌(多くは腺癌由来)や扁平上皮癌は2000R～4000Rで縮小傾向を示す。これに対して分化型腺癌は縮小速度が遅く、5000R以上照射して初めて縮小を示す例も稀でない。

一方、胸部X-Pで認められる腫瘍陰影は、照射効果とは直接関係のない壊死組織や線維組織を含んでいるものであるから、組織型の明らかな腫瘍(Aと診断したもの)が、照射されても期待通りの縮小を示さぬ場合は、壊死組織や線維組織などが多量に含まれた腫瘍ではないかなどと腫瘍の構築をも知りうる場合もある。

次に塗抹法とCell Block法の長短について考えてみる。採痰、標本作製の面では、特別の施設や技術を要さない塗抹法が優れているが、同一標本での特殊染色、保存などはCell Block法でなくてはならない。また、検鏡に要する時間も塗抹法では数十分を要するが、Cell Block法では数分で充分であり、組織塊として認められる場合も多く信頼度の点でも優れている。しかし、喀痰の喀出のない患者に去痰剤を使用する場合には、痰がサラサラになることが多く、固型化を要するCell Block法は不利と云えよう。

Cell Block法を用いた場合には、副所見として肺化膿症など癌以外の所見の発見が可能なこともある。すなわち、塗抹法では多量の炎症細胞を認めても上気道からの混入を否定することが困難であるが、一塊として喀出されるCell Block法では、鑑別が比較的容易であることによる。

以上のことから、喀痰細胞診としては、採痰および標本作製手技の点で塗抹法が簡便ではあるが、信頼度が問題であり、可能な施設においては、主としてCell Block法を用いるべきではないかと考えられる。しかし、喀痰採取不能例に去痰剤を使用した場合や病巣擦過法など積極的に気管支分泌物を採取する場合には塗抹法が有利であろう。従って、肺癌の細胞診を行なう施設においては、Cell Block法および塗抹法がいつでもできるように準備を整え、各症例によっ

て手技の選択を行なうことが必要であろう。

Ⅶ 結 語

1 昭和40年4月から43年10月までに当科を受診した151名の患者についてCell Block法を用いて喀痰細胞診を行ない、原発性肺癌患者70例中67例、96%の陽性率をえた。転移性肺癌については、28例中10例、36%の陽性率であった。炎症性肺疾患、頸胸部腫瘍など非癌患者53名については1例の誤陽性患者もなく、Cell Block法の信頼度の高いことが確認された。

2 20例の細胞診陽性患者について組織診との対比を試み19例に一致をみた。

3 原発性肺癌の確診をうるまでの検痰回数は、5回で98%となり、連続5日間検痰を行なうことが望ましい。

4 Cell Block法と塗抹法の長短について考察を加え、可能な施設においてはCell Block法を行なうべきであること、しかし、特殊な場合には塗抹法も併用すべきであることを述べた。

5 Cell Block法を用いた臨床医の立場から、従来のPapanicolaonの分類とは異なる、新しい診断区分を試みた。

(本研究の要旨は第15回北関東医学会総会において発表した)

稿を終るに当たって、御校閲を賜った戸部龍夫教授、Cell Block法を推奨され懇切な御指導を賜った静岡済生会病院病理部長星昭二博士並びに検索材料の供与とともに種々御教示頂いた川合貞郎教授(第一病理)立石武助教授(第一内科)遠山博助教授(第一外科)に深甚なる謝意を表します。なお、喀痰蒐集に御協力頂いた放射線医学教室の医師並びに看護婦の諸兄姉、標本作製に御協力頂いた勝山巖技官に深謝いたします。

文 献

- 1) Bahrenberg, L.H.B: (癌の細胞診断, 医学書房, 大阪 1965) から引用
- 2) 福島範子, 大橋成一他: 日病会誌 56: 140, 1967
- 3) 服部正次: 成人病 5: 1, 1965
- 4) 服部正次: 第17回日本医学会総会会誌 50, 1967
- 5) 石川七郎, 竹内慶治: 結核研究の進歩 8: 97, 1967

- 6) Jennings, R.C. and Shaw, K.M : Thorax : 223, 1966
8 : 288, 1953
- 7) Koss, L.G. et al. : Acta Cytol.,
8 : 104, 1964
- 8) Papanicolaou, G.N. and Traut, H.F : The
commonwealth Fund. New York, 1943
- 9) Sabour, M., S. et al. : Dis. Chest,
41 : 530, 1962
- 10) 柴田偉雄ら : 第25回日本癌学会総会記事
- 11) Takashi, M. et al. : 2nd International Congr. of Exfol Cytol., Paris, 1965
- 12) 立石 武 : 北関東医 16 : 143, 1966
- 13) 坪井榮孝ら : 日本医事新報 2057 : 37, 1963
- 14) von Haam, E. : Acta Cytol., 6 : 508, 1962
- 15) Walshe, W.H. : (高橋正宜 : 癌の細胞診断, 医学書房, 大阪 1965) から引用

CYTOLOGY OF SPUTUM BY CELL BLOCK METHOD

HIDEO NIIBE and KOHJI SAKAINO

Department of Radiology, School of Medicine,

Gunma University, Maebashi, Japan.

(Director : Prof. Tatsuo Tobe)

1 Cytology of sputum was performed by cell block method with 151 patients who visited this department from April 1965 through November 1968. The cytological diagnoses were positive in 67 of 70 patients with primary lung cancer (positivity rate 96%) , and in 10 of 28 patients with metastatic lung cancer (36%) . And out of 53 patients with non-cancerous diseases such as inflammatory pulmonary disease, and neck and breast tumor, none gave false positive results, demonstrating high reliability of cell block method.

2 With 20 patients of positive cytologically, autopsy or biopsy was also performed, and in 19 of them, there was agreement between cyrological and histological diagnoses.

3 For the exact diagnosis of primary lung cancer, it is desirous to make sputum test for 5 consecutive days, since the positivity rate becamc 95%, when the test was repeated 5 times.

4 Cell block method was compared with smear method concerning their advantages and disadvantages. And it is concluded that the former is preferable where possible. Under Particular conditions, however, smear method should be used jointly.

5 From the view point of a clinician who had practicised cell block method, a new diagnostic classification, different from the generally used one of papanicolaou was attempted.

小細胞癌 (燕麦細胞癌)(A)

大細胞癌 (腺癌由来)(A)

角化扁平上皮癌 (A)

同左強拡大 (A)

非角化扁平上皮癌 (A) 核分裂像 (+)

腺 癌 (A)

異 型 細 胞 (C)

壊死組織左図と合わせて (B)