

縦隔鏡生検による肺癌リンパ節転移診断における細胞診の有用性

Imprint cytology for detecting metastasis of lung cancer in mediastinal lymph nodes

大久保憲一¹・加藤達雄²・岡寄 勲³・可児泰正³・宮本信宏¹・岡本俊宏¹・倉橋康典¹・吉見直己⁴

要旨：肺癌の縦隔リンパ節転移診断における細胞診の有用性について検討した。縦隔鏡生検 50 例 140 stations のリンパ節への転移の有無を捺印細胞診および組織診にて行った。両方の結果を得た後、同一病理医にて最終診断し、細胞診・組織診の診断能を判定した。細胞診では 14 例 22 stations で転移陽性で、組織診では 12 例 18 stations で転移陽性であった。組織診陽性例はすべて細胞診陽性であり、細胞診陽性例がすべて最終的に転移陽性と判断された。細胞診の sensitivity, accuracy はともに 100% で、組織診のそれは 81.8%, 97.1% であった。縦隔鏡リンパ節生検における細胞診の sensitivity, accuracy は高く、その診断能は組織診と同等かそれ以上と考えられた。

〔肺癌 40(2): 107~110, 2000, JJLC 40: 107~110, 2000〕

Key words : Cytodiagnosis, Lung cancer, Lymph node, Mediastinoscopy, Biopsy

はじめに

画像診断による縦隔リンパ節転移の質的評価は不正確である現在、肺癌の病期決定において縦隔鏡検査¹⁾の必要性が指摘されている。細胞診は組織固定のできないような小さな検体の顕微鏡診断に有用であり、またその簡便性といった特長を有している²⁾。肺癌の縦隔鏡生検リンパ節転移診断における細胞診の有用性について検討した。

対象および方法

1997 年 4 月より 99 年 5 月に国立療養所岐阜病院で肺癌病期の決定のために行われた縦隔鏡リンパ節生検症例は 53 例 154 stations であり、これは同期間肺癌切除手術 131 例中の 40.4% であった。このうち生検リンパ節の細胞診と組織診が両方行われたのは 50 例 140 stations で、これを検討の対象とした。内訳は男性 42 例、女性 8 例で、平均年齢 65.1 ± 8.3 歳 (34 ~ 78 歳)、組織型は扁平上皮癌 22 例、腺癌 24 例、大細胞癌 3 例、小細胞癌 1 例であった。縦隔鏡にて生検を行ったリンパ節は、#1(上縦隔上部) 3 例、#2(気管傍) 13 例、#3(気管前) 46 例、#4(気管気管支) 31 例、#7(気管分岐部) 37 例、対側 #2 2 例、対側 #4 9 例であった。生検により採取されたリンパ節は、即座に 2 分割した断面をスライドグラスに捺印し、95% エタノール固定の後、パパニコロウ染

色にて細胞診の判定を行った。複数小片となる場合は、個々の小片の各断面を 1 station につきスライドグラス 1 枚に捺印した。残りの組織をホルマリン固定し、パラフィン包埋後ヘマトキシリンエオジン染色にて、組織学的に転移の有無を判定した。パラフィン包埋は station 単位とし、包埋後の最大径となる 1 スライス面での検索とした。この両方の結果を得てから、同一病理医により、リンパ節転移の有無を病理組織学的に最終判定した。最終判定の結果に基づいて、細胞診・組織診の感受性・特異性・精度を測定した。

結 果

50 例 140 stations のうち、細胞診でリンパ節転移陽性とされたものは 14 例 22 stations で、組織診で転移陽性とされたものは 12 例 18 stations であった。組織診陽性のリンパ節はすべて細胞診陽性であり、4 例 4 stations で細胞診のみ陽性と判定された。細胞診陽性リンパ節がすべて最終的に転移陽性と判断された。細胞診と組織診で乖離が見られた症例を Table 1 に示し、細胞診・組織診とも陽性、細胞診のみ陽性の代表的症例を Fig. 1 ~ 3 に示した。

細胞診の sensitivity は 100% で、組織診のそれは 81.8% であった。specificity は細胞診・組織診とも 100% で、accuracy は細胞診で 100%、組織診で 97.1% であった。

考 察

呼吸器科領域では細胞診は大きな役割を果たしており、喀痰細胞診、気管支鏡での擦過・洗浄細胞診³⁾、胸水細胞診や胸水洗浄細胞診⁴⁾、経皮肺穿刺⁵⁾あるいは腫瘍直

1. 国立療養所岐阜病院呼吸器外科

2. 同 呼吸器内科

3. 同 検査科

4. 岐阜大学第一病理

Fig. 1. A) Imprint cytology of LN#3. A cell cluster showing cohesiveness and glandular formation. A high nucleus/cytoplasm ratio and coarse granular chromatin with large nucleolei corresponded to papillary adenocarcinoma. (Papanicolaou stain $\times 400$) B) Histological specimen of the same node showing adenocarcinoma in the sinus area of the node(H&E stain $\times 100$)

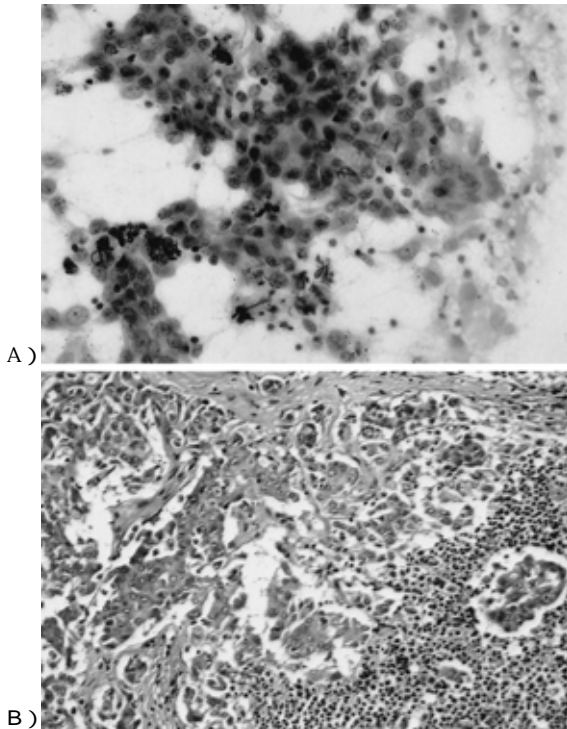


Fig. 2. Imprint cytology of LN#7. A cluster of giant cells with round to oval, hyper chromatic nuclei and orange stained cytoplasm shows a sheet-like appearance of squamous cell carcinoma. (Papanicolaou stain $\times 400$) The histological specimen failed to show malignant cells.

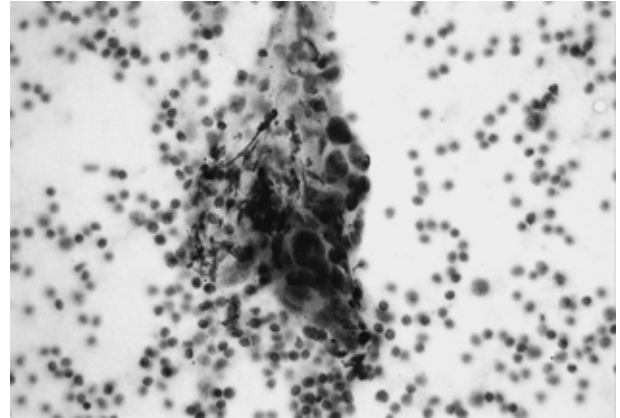
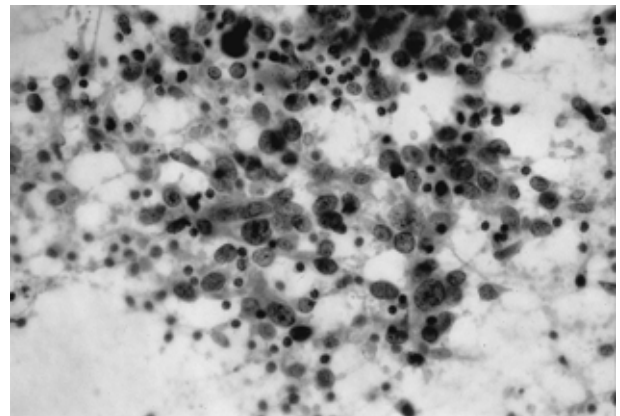


Fig. 3. Imprint cytology of LN#7. A cluster of round cells with large nuclei and irregular nuclear margin with coarse chromatin corresponds to adenocarcinoma. (Papanicolaou stain $\times 400$) The histological specimen failed to show malignant cells.



視下の穿刺細胞診、経気管支穿刺細胞診⁹⁾や捺印細胞診が行われている。細胞診は組織から剥離した細胞を判定する剥離(擦過)細胞診と、組織に針等を刺入して採取する穿刺・吸引細胞診がある。一般に、検診などのスクリーニングとして行われるのは、喀痰や膈などのスミアによる剥離細胞診で、異常が検出されたときに引き続き精査される。これに対し、穿刺・吸引細胞診や捺印細胞診、気管支鏡下擦過細胞診などは疾患の病名推定・確定診断目的として行われている⁷⁾。

細胞診は大小の検体から得られた細胞の大小不同、細胞質の性状、核の形・不整やクロマチン、核小体、N/C比等の細胞個々の外観で悪性度を判定する⁸⁾。これに対して、組織診は一定以上の大きさの検体を必要とし、検鏡までの工程がやや複雑であるが、組織構造や周囲への浸潤性の判定が可能である⁹⁾。組織診で判定するのは、連続する細胞集団の一スライス面である。細胞診と組織診には一長一短があり、実際の臨床では両方が有効に用いられている。腫瘍組織のような均一な検体の診断には連続した細胞が構成する組織診の方が有効であろうが、リンパ節内への転移の有無といった不均一に広がる悪性細

胞の有無の判定には細胞診も有用であろう。本報告では、細胞診陽性例がすべて最終的に転移陽性と判断され、細胞診の有用性が示された。細胞診陽性・組織診陰性となった理由として、採取した検体を最初に捺印して細胞診に提供しているのが、捺印がなければ組織診で検出した可能性は否定できないが、micrometastasisは顕微鏡標本中の一視野にしかみられないことは常に想定され、細胞診によりこれを有効に検出したと考えられる。

Table1に示した細胞診と組織診で乖離のみられた症例をみると、症例1,2では組織診では縦隔リンパ節に転移はみられなかったが、細胞診で#7リンパ節に転移が検出され、肺癌病期はN2でstage IIIAと診断された。症

Table 1. Patients who showed discrepancy in cytological and histological examinations

Patient	Age/Sex	Histology	Biopsy	Positive nodes - Cytology	Positive nodes - Histology	TNM-Stage
1	70M	Sq	#3, 4, 7	#7	-	T2N2M0 (A)
2	73M	Ad	#3, 4, 7	#7	-	T2N2M0 (A)
3	45M	Ad	#3, 7	#3, 7	#3	T1N2M0 (A)
4	78M	Ad	#2, 3, 4, 7, contra 4	#3, 4, contra 4	#3, 4	T2N3M0 (B)

例 3 は組織診で #3 リンパ節が陽性であり, 細胞診でこれに加えて #7 も陽性とされた . 症例 4 は組織診で #3, 4 リンパ節に転移がみられ, 細胞診で対側 #4 リンパ節も転移陽性となり, 病期は組織診のみによる N2, stage IIIA から細胞診も加えた N3, stage IIIB と診断された . N2 肺癌の治療方針として induction therapy が採用されつつある今日¹⁰⁾¹¹⁾, 縦隔鏡生検の精度は重要である . 症例 1, 2 では細胞診の結果により治療方針が大きく変更された . 症例 4 は高齢であり, N2 病変ならば外科切除を行わない方針であったので, 症例 3, 4 では細胞診結果による治療方針の変更はなかった .

我々の施設では frozen section が利用できないところから本研究を始めたが, これまでにリンパ節転移に対する細胞診の有用性を検討した報告は少なく¹²⁾, 縦隔鏡生

検標本に対する検討はみられない . 細胞診は簡便で短時間で診断がえられ, その精度は組織診に劣るものでないことが示された . 特にリンパ節への転移の有無といった不均一組織内での悪性細胞診断において有用であると考えられ, このことはさらなる症例の積み重ねによって検証されるだろう .

結 語

肺癌患者の縦隔リンパ節の転移診断に細胞診・組織診を行い, 細胞診の有効性を検討した . 組織診陽性例ではすべて細胞診陽性であり, 細胞診のみ陽性が 4 例 4 stations にみられ, 最終的に細胞診陽性例が転移陽性と判断された . リンパ節生検の細胞診の感受性・精度は高く, その診断能力は組織診と同等かそれ以上と考えられた .

文 献

- 1) Patterson GA, Ginsberg RJ, Poon PY, et al : A prospective evaluation of magnet resonance imaging, computed tomography, and mediastinoscopy in the preoperative assessment of mediastinal node status in bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94 : 679-684, 1987
- 2) 後藤一博 : 術中迅速細胞診 . *日外会誌* 73 : 424-439, 1972
- 3) Arroliga AC, Matthay R : The role of bronchoscopy in lung cancer. *Clin Chest Med* 14 : 87-99, 1993
- 4) Buhr J, Berghauer KH, Morr H, et al : Tumor cells in intraoperative pleural lavage - an indicator for the poor prognosis of bronchogenic carcinoma. *Cancer* 65 : 1801-1804, 1991
- 5) Khouri NF, Stitik FP, Erozan YS, et al : Transthoracic needle aspiration biopsy of benign and malignant lung lesions. *AJR Am J Roentgenol* 144 : 281-288, 1985
- 6) Harrow EM, Oldenburg FA, Lingenfelter MS, et al : Tranbronchial needle aspiration in clinical practice. *Chest* 96 : 1268-1272, 1989
- 7) 坂本彦彦 : 細胞診断学の基礎 . *臨床細胞診断学アトラス*, 文光堂, 東京, 1-13 頁, 1993
- 8) 日本肺癌学会編 : 臨床・病理 肺癌取り扱い規約 . 金原出版, 東京, 1999
- 9) 沢田勤也 : 術中細胞診 . *肺癌の細胞診*, 医学書院, 東京, 19-20 頁, 1985
- 10) Kirn DH, Lynch TJ, Mentzer SJ, et al : Multimodality therapy of patients with stage IIIA, N2 non-small cell lung carcinoma with mediastinal lymph node metastases (N2M0). *J Thorac Cardiovasc Surg* 106 : 696-702, 1993
- 11) Mathisen DJ, Wain JC, Wright CD, et al : Assessment of preoperative accelerated radiotherapy and chemotherapy in stage IIIa (N2) non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111 : 123-133, 1996
- 12) 塚田博, 赤荻栄一, 小川功, 他 : 摘出リンパ節断面からの塗抹細胞診による肺癌リンパ節転移の診断 . *日胸疾会誌* 30 : 91-94, 1992

Imprint cytology for detecting metastasis of lung cancer in mediastinal lymph nodes

*Kenichi Okubo¹, Tatsuo Kato², Isao Okazaki³, Yasumasa Kani³, Nobuhiro Miyamoto¹,
Toshihiro Okamoto¹, Yasunori Kurahashi¹, Naoki Yoshimi⁴*

1 . General Thoracic Surgery, Gifu National Hospital

2 . Pulmonary Medicine, Gifu National Hospital

3 . Department of Laboratory Medicine, Gifu National Hospital

4 . First Department of Pathology, School of Medicine, Gifu University

Objective : We studied the effectiveness of cytological diagnosis for detecting metastasis of lung cancer in mediastinal lymph nodes.

Methods : One hundred forty stations of mediastinal nodes in 50 patients with lung cancer were excised through mediastinoscopy. Each specimen was examined for metastasis with imprint cytology and hematoxylin-eosin stained histology. Sensitivity and accuracy were compared between cytological and histological examinations.

Results : Cytological examination showed 22 positive stations in 14 patients, while histological examination showed 18 positive stations in 12 patients. All histological positive stations were positive cytologically and the final diagnosis was identical with cytological examination. The sensitivity and accuracy of cytological examination were 100% and 100%, while those of histological examination were 81.8% and 97.1%.

Conclusion : Imprint cytology for detecting metastasis in mediastinal lymph nodes showed high sensitivity and accuracy, and was no less effective than histological examination.

[JJLC 40 : 107 ~ 110, 2000]
