

肺癌検診における喀痰細胞診

宝来 威^{1,2}・中山富雄^{1,3}・楠 洋子^{1,3}・鈴木隆一郎^{1,4}

要旨 **目的**．大阪肺癌集検研究班が担当してきた肺癌集検での喀痰細胞診の成績を検討した．**対象と方法**．大阪府下 8 市町の一般住民を対象として，1981 年より胸部 X 線間接撮影と喀痰細胞診による肺癌検診を行ってきた．喀痰細胞診は 40 歳以上で喫煙指数 400 以上の者，および血痰の自覚症状を有する者(高危険群)を対象とした．**成績**．1981 年から 2000 年の 20 年間の受診者総数は 297,628 人で，この中から 235 人の肺癌を発見した．喀痰細胞診を行った高危険群からは，130 人の肺癌が発見され扁平上皮癌は 64 人であった．そのうち 36 人が肺門部扁平上皮癌で喀痰による発見は 34 人であった．喀痰細胞診で発見された扁平上皮癌は 10 万対 110 と 20 年間で変わらないが，肺門部扁平上皮癌が 1996 年以降では約 1/2 に低下した．**結論**．喀痰細胞診は，肺門部早期扁平上皮癌の発見に不可欠な検査で，肺癌発見率を上昇させるためには高危険群特に 50 歳以上の男性の多い集団を対象とした検診を行うべきである．さらに十分な精度管理のもとに喀痰細胞診の精度を高めることが必要である．(肺癌．2003;43:993-997)

索引用語 喀痰細胞診，肺癌早期発見，集団検診，精度管理

Mass Screening for Lung Cancer by Sputum Cytology

Takeshi Horai^{1,2}; Tomio Nakayama^{1,3}; Yoko Kusunoki^{1,3}; Takaichiro Suzuki^{1,4}

ABSTRACT **Objective.** The effectiveness of sputum cytology screening for detection of lung cancer in Osaka Lung Project was studied. **Methods.** Participants who were 40 years of age or older and with a cigarette index of 400 or more were screened annually by both sputum cytology and chest X-ray for the early detection of lung cancer in 8 local communities in Osaka since 1981. **Results.** In the Osaka Lung Project, during the 20 year period from 1981-2000, 235 cases of lung cancer were detected among 297,628 participants. Lung cancers were detected in 130 high-risk persons. Of the 130 cases, 64 cases were squamous cell carcinoma. Thirty-six of these 64 persons were central-type squamous cell carcinoma. Out of the 36 cases 34 were detected by sputum cytology. The detection rate of central-type squamous cell carcinoma by sputum cytology for recent 5 years since 1996 decreased to about a half of the previous 15 years. **Conclusion.** Sputum cytology is the most effective method for detection of central type early lung cancer in high-risk group. To improve the detection rate of lung cancer by sputum cytology, it is important to screen the high risk group of over 50 years old men and to control the quality of sputum cytology. (JLCC. 2003;43:993-997)

KEY WORDS Sputum cytology, Early lung cancer detection, Mass screening, Quality control

はじめに

増加する肺癌対策として，禁煙などによる一次予防と，

検診による早期発見・早期治療の 2 次予防が，肺癌の死亡率を低下させるための効果的な手段である．わが国では 1987 年から老人保健法により，各市町村で肺癌検診が

¹ 大阪肺癌集検研究班；² 癌研究会附属病院呼吸器内科；³ 大阪府立成人病センター 調査部疫学課，⁴ 同 研究所．

別刷請求先：宝来 威，癌研究会附属病院呼吸器内科，〒170-8455 東京都豊島区上池袋 1-37-1 (e-mail: thorai@jfc.or.jp)．

¹Osaka Lung Project; ²Dept. of Respiratory Medicine, Cancer Institute Hospital, Japanese foundation of Cancer Research; Dept of

³Cancer Control and Statistics, ⁴Research Institute, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Japan.

Reprints: Takeshi Horai, Cancer Institute Hospital, 1-37-1 Kamiikebukuro, toshima-ku, 170-8455 Tokyo, Japan (e-mail: fhorai@jfc.or.jp)

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

導入された。検診では、自覚症状などにより医療機関で発見される肺癌に比べ、早期の肺癌の発見される割合が多い¹。なかでも喀痰細胞診は中心型肺癌の早期発見を期待しうる唯一の手段で、精度管理が良好な地域での肺癌検診では喀痰細胞診によって多数の胸部 X 線写真無所見の早期扁平上皮癌が発見されている。

しかしながら、米国で行われた肺癌検診の無作為化比較試験^{2,4}で、検診群で肺癌死亡の低減効果が認められなかったことから、検診の意義が疑問視された。また、わが国では 1998 年に癌検診がすでに地域の行政サービスとして同化・定着したという国の見解に基づき、老人保健法から外れて一般財源化されたことも、集団検診に対する批判になっている。

本稿では、われわれが 20 年間にわたって担当してきた肺癌住民検診における喀痰細胞診の成績を検討した。

対象と方法

大阪府立成人病センターと大阪府立羽曳野病院では大阪肺癌集検研究班を組織し、府下 8 市町の一般住民を対象として、1981 年より胸部 X 線間接撮影と喀痰細胞診による肺癌検診を行ってきた。喀痰細胞診は 40 歳以上で喫煙指数 400 以上の者、および血痰の自覚症状を有する者（高危険群）を対象とし、この高危険群の設定は検診開始当時の規定に従ったもので、住民サービスの立場から現在も変更していない。

喀痰細胞診は 1986 年まではサコマノ法⁵を、1987 年以後はわれわれの開発した喀痰融解法（ポストサンブラー）⁷で行った。細胞塗抹標本は 2 枚作製し、かつ残りの細胞成分は後日改めて標本作成が必要な場合のために、サコマノ液を加え保存した。標本は 2 名の細胞検査士がそれぞれ 1 枚ずつスクリーニングし、それぞれ 2 名の呼吸器細胞診指導医が診断した。細胞のスクリーニングと判定にあたっては、日本肺癌学会の集団検診における喀痰細胞診の判定基準と指導区分⁸に従いながら、早期癌を見逃さないようにするためにわれわれが作成したスクリーニングのための判定基準⁹によった。この判定基準は、b-1：異型細胞を認めないか、認めても全く悪性の疑いのないもの（B 相当）、b-2：良性の異型細胞である

が指導医の判定が望ましいもの（B 相当）、c：癌細胞の可能性も疑われ再検や追跡を必要とするもの（C 相当）、d：癌、非癌の鑑別が困難なもの（D 相当）、e：早期癌を含む癌細胞（E）とした。b-2 以上の標本は指導医 2 人がそれぞれ判定し、判定が異なる場合は高い方を最終報告とした。

胸部 X 線写真は、100 ミリミラーカメラによる間接撮影を行った。読影は 2 人の医師によるダブルチェックで、所見を認めた場合は可能な限り前回フィルムと比較した。また 1996 年より一部の地域で車載 CT を検診に導入し、CT によるスクリーニングを開始した¹⁰。この対象は、喀痰細胞診の対象となる高危険者をリクルートした密度の高い集団で、年齢的には 60 歳代にピークがあり、男女比は 1.5 : 1、また 80 歳以上の人はほとんど受けていない。

成績

1981 年から 2000 年の 20 年間の受診者総数は 297,628 人（男 93,071 人、女 204,557 人、男女比 0.45）で、この中から 235 例（10 万対 79）の肺癌を発見し、男 10 万対 160、女 10 万対 42 であった（Table 1）。発見肺癌を組織型別に臨床病期を Table 2 に示す。I 期の肺癌は 235 例中 122 例で 52%、扁平上皮癌では 57%、腺癌では 56% であった。

喀痰細胞診提出者は 60,900 人（20%）で、喀痰細胞診

Table 1. Number of screening by chest X-ray film and sputum cytology in Osaka Lung Project (1981-2000)

total number of screened cases	297,628
male	93,071
female	204,557
chest film	297,367
chest CT*	3,667
sputum cytology	60,900
number of detected lung cancer	235 (79/10 ⁵) †
male	149 (160/10 ⁵) †
female	86 (42/10 ⁵) †

*initial screening since 1996 † per 100,000 population

Table 2. Detected lung cancer cases classified by cell type and clinical stage (1981-2000)

Cell type	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	unknown	total
Squamous cell ca.	41	7	14	9	1	72
Adenoca.	74	5	34	15	4	132
Large cell ca.	1	0	2	4	0	7
Small cell ca	6	0	13	5	0	24
Total	122 (52%)	12 (5%)	63 (27%)	33 (14%)	5	235

Table 3. Result of screening by sputum cytology (1981-2000)

class	A	B	C	D	E	total
number of cases	655 (1.1%)	54,585 (95.9%)	1,446 (2.5%)	170 (0.3%)	55 (0.1%)	56,911
lung cancer	0	65	9	24	32	130
squamous cell ca	0	15	5	24	20	64
central-type squamous cell ca	0	0	2	17	17	36

Table 4. Detected lung cancer screened by both sputum cytology and chest XP in the high-risk group

	Group A	Group B	Group C
	XP + Sputum until 1995	XP + Sputum since 1996	CT + sputum since 1996
number of screened cases	40,497	14,351	2,063
detected lung cancer	83(205)	35(243)	12(582)
positive cytology	40	12	4
squamous cell ca	46(110)	15(105)	3(145)
positive cytology	34	8	2
central type squamous cell ca	30(74)	5(34)	1(48)
positive cytology	28	5	1

(per 100,000 population)

の判定別に肺癌発見数を Table 3 に示す。喀痰細胞診を行った群からは、130 例の肺癌が発見され、喀痰による発見は 56 例で、発見率は 10 万対 92 となった。なお喀痰細胞診のみによる発見は 32 例であった。

喀痰細胞診を行った対象（高危険群）を、A 群：1995 年までの間接 X 線撮影と喀痰細胞診を行った群、B 群：1996 年以降従来通りの間接 X 線撮影と喀痰細胞診を行った群、C 群：1996 年以降間接撮影をせず CT によるスクリーニングと喀痰細胞診を行った群、の 3 群に分けて肺門部扁平上皮癌の発見率について解析した (Table 4)。B 群では一次精検に CT 撮影を行った。A 群と B 群を比べると、喀痰細胞診で発見された扁平上皮癌の発見率は A 群 10 万対 110、B 群 10 万対 105 でほぼ同じであるが、肺門部扁平上皮癌の発見率が A 群 74 に対して B 群 34 と低下している。また 1996 年以降の間接 X 線群および CT 群の合計でも、発見肺癌は 47 人 (10 万対 286)、扁平上皮癌 18 人 (10 万対 110)、肺門部扁平上皮癌 6 人 (10 万対 37) で、肺門部扁平上皮癌の発見率が低下している。

考 察

20 年間の住民を対象とした肺癌集団検診で 297,628 人の受診者の中から 10 万対 79 の肺癌を発見した。また、喀痰細胞診を行った群（高危険群）での発見率は 10 万対 92 であった。われわれがすでに報告した 1981~90 年ま

での肺癌検診の成績^{11,12} と比較すると、肺癌発見率は、1981~90 年の 10 年間で全体で 10 万対 106 (高危険群 10 万対 146) に対して 2000 年までの 20 年間では 10 万対 79 (高危険群 10 万対 92) と、年の経過とともに減少した。これは検診開始当時に比べ、最近では経年受診者が増加したことが最大の要因と考えられる。特に発見率の高い喀痰細胞診で低下しているが、初回受診者の多い集団では早期発見される癌のみならず進行癌も存在するので、癌発見率は高くなる。しかし精度の高い検診を毎年行くと、進行癌は発見されなくなり、癌発見率は低下する。斎藤は¹³ 宮城県での喀痰細胞診による肺癌発見率が半減したことの原因として、肺門部早期扁平上皮癌の前臨床期間が検診期間の 1 年より長いことを指摘している。

宮城県は年間 25 万人の住民検診を行い、X 線による発見肺癌は 10 万対 40 であるが、喀痰細胞診による発見肺癌は 10 万対 163 というすぐれた成績¹³ を報告している。大阪での喀痰細胞診による肺癌発見率が 10 万対 92 と低いのは、受診者の性、年齢分布の違いに一因がある。宮城県では、受診者中の女性の比率が 2% 以下、49 歳以下の比率が 3% 以下¹⁴ であるのに対し、大阪では女性の比率が 24%、40 歳代の男性の比率が 25% を占めていた。¹¹ 性・年齢分布が大阪に類似している岡山 (女性 24%、40 歳代の男性 24%) でも喀痰細胞診の発見肺癌は 10 万対 111 人である。¹⁵ 効率のよい検診を行うには、喀

痰細胞診は50歳以上の男性の多く含まれる集団を対象とすべきである。

しかし、1996年以後に、特にハイリスクグループを対象としてCTによる一次スクリーニングと喀痰細胞診を行った群(C群)では、CTによる発見肺癌はきわめて高いが、喀痰による肺門部扁平上皮癌は10万対48にとどまった。胸部X線と喀痰細胞診を行ったA群(1995年以前)とB群(1996年以降)で比べると、喀痰細胞診のみで発見された扁平上皮癌の発見率はほぼ同じであるが、肺門部扁平上皮癌の発見率がA群よりもB群で低下した。喀痰細胞診を必要とする高危険群では、胸部X線と喀痰細胞診で発見される肺癌の約半数が扁平上皮癌で、かつその半数で喀痰細胞診が発見手段である。1995年までは発見された扁平上皮癌の3分の2が中枢発生であったが、最近では3分の1以下となった。扁平上皮癌の発見率は変わらないが、1996年以降肺門部扁平上皮癌の発見率が低下したのは、扁平上皮癌の首座が肺門から末梢に変化してきている可能性もある。喀痰細胞診で異型扁平上皮細胞が出てくる場合は、従来のように気管支鏡で中枢気管支を観察することに加えて、末梢発生扁平上皮癌の存在も念頭に置いてCTによる精検、追跡も併せて行うべきである。

1970年代に米国では3つの施設で肺癌検診の有効性を確かめるために無作為化比較試験が行われた^{2,4}。高危険群の男性に対して、胸部X線写真と喀痰細胞診を行った検診群でその効果を証明しようとした。詳細なデータは省略するが、早期発見が治療に結びつかず、検診群で肺癌死亡の減少効果を示すことが出来なかった。これらの研究の結果に対していくつかの解釈があり、検診の有効性に対する論争が続いている。また検診特に喀痰細胞診の精度にも問題があり、この結果を直ちにわが国の経年検診の評価にあてはめることには無理がある。わが国では1992年に厚生省成毛班で症例対照研究の手法を用いて肺癌検診の有効性の検証を試み¹⁶、検診により肺癌死亡のリスクが28%減少することが示唆されたが統計学的有意差を証明することが出来なかった。その後厚生省藤村班では岡山、宮城、新潟、群馬の4地区での症例対照研究¹⁷を行い、肺癌検診を毎年受診することにより32~60%の死亡リスク減少効果が認められた。また喀痰細胞診を併用した3地区のオッズ比は0.54(0.46~0.63)で、併用していない群馬の0.68より小さかった。組織型別でも、群馬では扁平上皮癌のオッズ比が高く¹⁸、早期の肺門部早期癌が発見できなかったことが推察される。これらの地域では検診の精度管理が整っているため、肺癌検診が有効というエビデンスが得られた。しかし、これらの精度管理の行き届いている地域で得られた検診の効果が、必ずしも全国で達成できるものではないとの批

判もあり、検診の精度管理の必要性が問われている¹⁹。

喀痰細胞診では進行した扁平上皮癌の場合、標本上に多くの癌細胞が出現し、この癌細胞は異型度が強いいため細胞診断は容易である。しかし、早期扁平上皮癌では、癌細胞の出現数が少なくかつ癌細胞の異型が乏しく、かつ気管支上皮の炎症などに起因する異型扁平上皮化生細胞との鑑別が困難なことがある。肺癌集検での喀痰細胞診は早期癌の発見にあり、臨床材料と異なり出現数の少ない異型に乏しい細胞を識別するという高度の専門的技術が要求される。佐藤ら²⁰は、肺癌集検を担当している施設の細胞検査士、細胞診指導医らに異型細胞の写真を提示し、それぞれの判定を求めた。多くの症例で判定は一致したが、一部の症例ではB判定からE判定にばらついた。異型扁平上皮細胞の判定基準については肺癌取扱い規約⁸に定められているが、各施設間での判定基準は必ずしも一致していないのが現状である。一方、内視鏡などの精検に対する水準も一定でなく、責任病巣を同定できないため、喀痰細胞診の診断に誤った評価が行われて、細胞異型に乏しい早期癌の診断基準に混乱を招くこともある。

検診では高い検出率を要求されるため、喀痰細胞診の精度管理が必要である。しかし、ほとんどの標本が陰性である検診では、陰性例の抜き取りによる誤陰性(偽陰性)の検出する精度管理はなじまない。従って、誤陰性(偽陰性)をなくすために、呼吸器専門の細胞検査士を中心に、ある程度多数の検体数を扱い精密検査にも肺癌診療を専門とする施設でスクリーニングすることが望ましい。われわれはスクリーニングの段階で、2枚の標本を異なる細胞検査士、細胞診指導医が検鏡することにより相互の精度管理を行っている。また胸部X線写真発見や検診外発見の肺癌例の喀痰細胞診標本を再検討すること、喀痰細胞診による発見例の過去の標本を再検討することも必要である。集検に携わっている多くの施設との協同で、喀痰細胞診の細胞判定を再評価することにより、喀痰細胞診の精度が高められると考えられる。

喀痰細胞診で形態学的に癌細胞を診断するだけでなく、ある種の遺伝子の発現やバイオマーカーを解析することによって、診断や高危険群を選別し精査を行なう試みが検討されている。Tockmanら²¹はhnRNP A2/B1の免疫染色を喀痰材料に応用し、喀痰細胞診の陽性率21%がこの抗体を用いることにより74%に上昇したと報告している。Sozzi²²は早期癌36例の喀痰中12例(33%)に3pの欠失を認め、同症例の細胞診の感度21%より良好であったと報告している。

癌患者の非癌部位の正常細胞は、非癌患者の正常細胞と光学顕微鏡では形態学的な差は認められないが、コンピュータを用いた細胞画像解析で核の微細構造を検討

するとわずかな差が認められ, Malignancy Associated Changes(MAC)といわれる. このような癌患者に出現する正常細胞を MAC 細胞と呼び, これらの検索で喀痰細胞診の精度向上の試みがある. 池田ら²³ は, 肺癌および非悪性症例の喀痰で MAC 細胞の発現を解析し, その感度は 70%, 特異度は 77% となり, MAC の応用で喀痰による肺癌のスクリーニングの感度が向上することを報告した. また, Payne²⁴ は Mayo Lung Project での癌症例の癌発生以前の喀痰標本(陰性標本)中の MAC 発現率は, 70% で癌発生リスク評価に有益であると報告している. このような新しい技術の応用により, 喀痰からの肺癌発見率の増加に期待がもたれる.

肺癌の集団検診の有効性は, 欧米諸国での批判的な成績に対し, わが国での症例対照研究¹⁷ で毎年検診受診群での肺癌死亡率の低下が示され, 検診の有効性が再評価されている. さらに厚生労働省久道班の報告²⁵ では, 現行の肺癌検診は, 適切に行うならば, 死亡率減少に寄与する可能性が高く, 継続して実施する相応の根拠があると結論された. 喀痰細胞診は, 肺門部早期扁平上皮癌の発見に不可欠な検査である. 肺癌発見率を上昇せしめるために, 高危険群特に 50 歳以上の男性の多い集団に絞った検診を行うべきである. さらに十分な精度管理のもとに喀痰細胞診の精度をより高めることが必要である.

大阪肺癌集検研究班で検診を担当した医師, 細胞検査士, および大阪府立成人病センター調査部疫学課の諸氏の多大なご協力に深謝します.

REFERENCES

- Naruke T, Kuroishi T, Suzuki T, et al. Comparative study of survival of screen-detected compared with symptom-detected lung cancer cases. *Seminars in Surg Oncol*. 1993;9:80-84.
- Tockman MS, Levin ML, et al. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: the Johns Hopkins study. *Chest*. 1986;89(suppl):325S-326S.
- Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, et al. Memorial Sloan-Kettering Study: Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering Study in New York. *Chest*. 1984;86:44-53.
- Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Screening for Lung Cancer: A Critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991;67:1155-1164.
- Saccomano G, et al. Concentration of carcinoma or atypical cells in sputum. *Acta Cytol*. 1963;7:305.
- 宝来 威. 喀痰細胞診. 加藤治文, 宝来 威, 編集. 早田義博, 監修. 早期肺癌 内視鏡所見を中心に. 東京: 金原出版; 1989:23-31.
- 矢羽田一信, 宝来 威, 他. 喀痰集細胞法(郵送 Dithiothreitol 法) の開発. 日臨細胞会誌. 1987;26:398-403.
- 日本肺癌学会, 編集. 肺癌取扱い規約 改訂第 5 版. 東京: 金原出版; 1999.
- 南雲サチ子, 矢羽田一信, 宝来 威. 集検喀痰細胞診スクリーニングのための異型扁平上皮細胞の判定基準. 日臨細胞会誌. 1991;30:423.
- 中山富雄, 楠 洋子, 鈴木隆一郎, 他. 高速らせん CT 検診車を用いた肺癌一次精検 - 2 年間の成績と問題点. 胸部 CT 検診. 1998;5:104-107.
- 松田 実, 鈴木隆一郎, 祖父江友孝, 他. 大阪肺癌集検研究班による肺癌検診. 肺癌. 1992;32:1007-1015.
- 松田 実, 鈴木隆一郎, 中山典子, 他. 大阪肺癌集検研究班による肺癌検診. 第 2 報 喀痰細胞診の成績. 肺癌. 1995;35:715-725.
- 斎藤泰紀, 菅間敬治, 阿部二郎, 他. 肺癌検診における喀痰細胞診の意義. 日本胸部臨床. 1999;58:S25-31.
- 斎藤泰紀, 佐藤博俊, 今井 督, 他. 宮城県における肺癌集検の喀痰細胞診成績の検討. 肺癌. 1990;30:375-383.
- 西井研治: 肺癌検診に関する研究. 第 2 篇 肺癌における効果的検診方式確立の検討. 岡山医誌. 1990;102:613-622.
- Sobue T, Suzuki T, Naruke T, et al. A case control study for evaluating lung-cancer screening. *Int J Cancer*. 1992; 50:230-237.
- 藤村重文, 編集: 厚生省「肺がん検診の効果の判定とその評価方法に関する研究」班(藤村班)平成 9 ~ 10 年度研究報告書「肺がん検診は有効か?」. 仙台: 東北大学; 1999.
- Nakayama T, Baba T, Suzuki T, et al. An Evaluation of Chest X-ray screening for Lung Cancer in Gunma Prefecture, Japan: Population-based case-control study. *Eur J Cancer*. 2002;38:1380-1387.
- 佐川元保, 中山富雄, 塚田裕子, 他. 肺がん検診の有効性評価: 厚生省藤村班での 4 つの症例対照研究. 肺癌. 2001;41:637-642.
- 佐藤雅美, 斎藤泰紀, 鈴木隆一郎, 他. 肺癌検診喀痰細胞診判定基準に関する検討. 日臨細胞会誌. 1997;36:490-494.
- Tockman M, Gupta P, Myera J, et al. Sensitive and specific monoclonal antibody recognition of human lung antigen on preserved sputum cells: a new approach to early lung cancer detection. *J Clin Oncol*. 1988;6:1685-1695.
- Sozzi G: Major genetic marker of early diagnosis. *IASLC International Workshop-Early Invasive lung cancer(abstract)* 2002:14-17.
- 池田徳彦, 大平達夫, 辻 興, 他. 喀痰細胞診における診断率向上のための工夫. 気管支学. 2002;24:25-26.
- Payne p, Sebo T, Doudkin A, et al. Sputum screening by quantitative microscopy: A reexamination of portion of the National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Study. *Mayo Clinic Proceedings*. 1997;72:694-704.
- 久道 茂, 編集. 厚生労働省「がん検診の適正化に関する調査研究」班(久道班)報告書平成 12 年度「新たながん検診手法の有効性の評価」. 仙台: 東北大学; 2001.