

## 末梢性肺野病変に対する呼吸器細胞診の意義

中山富雄<sup>1</sup>・鈴木隆一郎<sup>1</sup>・竹中明美<sup>1</sup>・  
南雲サチ子<sup>1</sup>・内田純二<sup>1</sup>・今村文生<sup>1</sup>

**要旨**—— **目的.** 末梢性肺野病変に対する呼吸器細胞診の意義を明らかにする. **方法.** 医療判断学の立場から, 末梢性肺野病変の治療方針決定の流れの中での, 画像診断と, 術前病理細胞診断の意義を検討した. **結果.** 高分解能 CT で, スリガラス状陰影を呈する場合, がんである事前確率は高いため, 術前病理細胞診断が陽性に出ても, 事後確率はあまり上昇しない. また病巣への命中の確認が非客観的であるため陰性という結果も信頼性が乏しく, 臨床医は術前細胞組織診断の正否に関わらず, 患者への切除を勧めている. 一方高分解能 CT で充実性病変を呈する場合は, がんである事前確率が低いため, 術前診断での陽性結果は, 事後確率を大幅に向上させる. **結論.** スリガラス状陰影を呈する病変への, 術前細胞組織診断の意義は乏しい. 臨床医は画像診断や臨床情報を適切に判断しながら診断のステップを選択すべきであり, また内視鏡医は少なくとも細胞診や組織診の適切な標本作製の手技を理解する必要がある. (肺癌, 2006;46:75-78)

**索引用語** —— 細胞診断, 呼吸器, 医療判断学

## The Meaning of Diagnostic Cytopathology for Peripheral Lung Lesions

Tomio Nakayama<sup>1</sup>; Takaichiro Suzuki<sup>1</sup>; Akemi Takenaka<sup>1</sup>;  
Sachiko Nagumo<sup>1</sup>; Junji Uchida<sup>1</sup>; Fumio Imamura<sup>1</sup>

**ABSTRACT** —— **Objective.** To examine the meaning of preoperative cytopathology in the diagnosis of peripheral lung lesions. **Method.** We examined the meaning of diagnostic imaging and the diagnostic cytopathology by constructing a flowchart for the diagnosis of peripheral lung lesions from the viewpoint of medical decision making. **Result.** When a ground glass opacity (GGO) is seen on high-resolution CT (HRCT), the posttest probability of a positive test result does not increase much even if the cytopathologic diagnosis yields a positive result, because the pretest probability is high. If a negative result is obtained, the result lacks reliability because the lack of confirmation of accurate access to the lesion. Almost all clinicians recommend resection of suspicious lesions regardless of the result of cytopathological diagnosis. On the other hand, when a solid nodule is shown on HRCT, because the pretest probability of a positive test is low, the positive result of the cytopathologic diagnosis greatly improves the posttest probability. **Conclusion.** Diagnostic cytopathology is a poor method for the diagnosis of the GGO lesion. The clinician should select the method of diagnosis by appropriately judging a diagnostic imaging and clinical information. The endoscopy technician should also understand the appropriate method for the preparation of cytopathology. (*JJLC*. 2006;46:75-78)

**KEY WORDS** —— Cytopathology, Respiratory, Decision-making

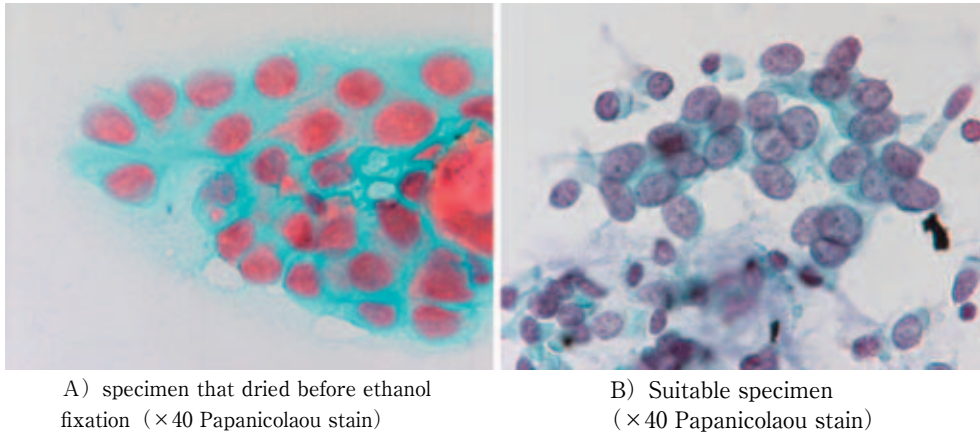
<sup>1</sup>大阪府立成人病センター.

別刷請求先: 中山富雄, 大阪府立成人病センター調査部疫学課,  
〒537-8511 大阪市東成区中道 1-3-3 (e-mail: nakayama-to@mc.  
pref.osaka.jp).

Osaka Medical Center for Cancer & Cardiovascular Diseases, Ja-  
pan.

Reprints: Tomio Nakayama, Division of Epidemiology, Depart-  
ment of Cancer Control & Statistics, Osaka Medical Center for  
Cancer & Cardiovascular Diseases, 3-3 Nakamichi 1-chome,  
Higashinari-ku, Osaka 537-8511, Japan (e-mail: nakayama-to@mc.  
pref.osaka.jp).

© 2006 The Japan Lung Cancer Society



**Figure 1.** The influence on cell appearance by the time until fixation

Figure 1A indicates a case where ten seconds elapsed from the collection to ethanol fixation. Because the staining solution did not infiltrate the swelling cells, the evaluation of the nucleus is impossible. Figure 1B indicates a case where the specimen was fixed by ethanol immediately after collection. The internal structure of the nucleus can be evaluated.

呼吸器領域では、他の臓器と異なり、術前に組織診断に十分な検体を採取しがたいため、細胞診が術前診断法として重要視されてきた。採取にあたって特別な技術を要さない喀痰細胞診は、便利なスクリーニングモダリティとして普及し、肺癌診断に対して大きなウエイトを占めてきた。また気管支ファイバースコープが普及した現在、ブラシやキュレット法により採取された細胞像により、良悪の診断から組織型の推定等が可能<sup>1</sup>であり、肺癌診断に重要な位置を占めてきた。しかし近年の画像診断の急速な発展に伴い、術前の確定診断を行わず、切除を行う場合が増えてきている。このような変化の中で、呼吸器細胞診の方法を改めて紹介するとともに、その果たす役割について検討した。

## 1. 適切な細胞診標本の作製

細胞診での正しい診断のためには、良好な標本作製する必要がある。標本の作製には、①細胞塗抹、②固定、③染色の三つの工程からなる。ブラシや穿刺の場合、標本の採取から固定まで5秒以内で済ませることが必要である (Figure 1)。

①細胞塗抹：細胞を薄く均等に塗抹することが基本であり、スライドガラス全体に塗抹する必要はない。ブラシの場合は、ガラス上を1~1.5往復させるだけでよく、また最高4枚が限度である。塗抹時間を長くするほど、乾燥し不良標本の元になる。また穿刺の場合は、穿刺液をガラス上に落とし、マッチ棒で塗抹する。血液が混入したり液体量が多い場合は、もう一枚のプレパラートとすり合わせを行う。

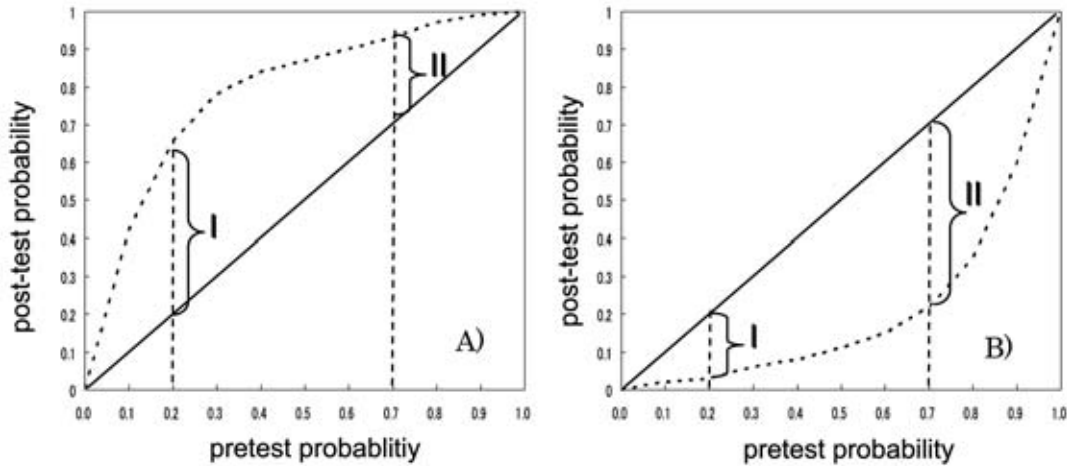
②固定：細胞は生体から剥離した瞬間から変性を始め

る。これを停止させて一定の状態におくことが固定である。呼吸器細胞診では主に湿固定が用いられる。固定には95%エタノール液が通常用いられる。塗抹されたスライドガラスは直ちに固定液に浸す (瞬間的に浸すことで表面が固定され、ガラス面からの剥離を防ぐ)。穿刺法で液体成分が多くガラスからの剥離が予想される場合は、スプレー式のcoating固定 (イソプロピルアルコール・ポリエチレングリコール) を用いる。なお手技的な問題等で採取から湿固定まで時間を要する場合 (生検鉗子から組織片をとり、その後細胞診標本作製する場合など) は、乾燥固定のままとし、検査室で再水和する方法も行われている。<sup>2</sup>

③主にパパニコロウ (Papanicolaou) 染色が用いられる。オレンジG、エオジン、ライトグリーンの3種類の色素で細胞質を染め分ける。これは主に扁平上皮型の観察に優れているが、腺型では細胞質はライトグリーンにのみ染まる。リンパ腫が疑われる場合はギムザ染色 (乾燥固定法のみ) を併用するが、ルーチン化する必要はない。染色前であれば免疫染色は可能であるが、核蛋白の陽性率は組織に比べて低い。

## 2. 迅速細胞診

核染色であるShorr染色や、Papanicolaou染色の変法等を用いて、採取から数分以内に検鏡する方法が開発されている。<sup>3,4</sup> これらは、主に気管支鏡やCTガイド下生検で、病巣に命中しているか否か (すなわち良悪) の判定に用いられ、悪性細胞が観察されれば、その後の処置を終了することができる。保険収載されていないこと、熟練した細胞検査士を要するため、普及には至らないが、



**Figure 2.** Relationship between pretest probability and posttest probability of disease  
**A.** When the pretest probability is low (I), a positive test result has a large effect. When the pretest probability is high (II), a positive test has little effect. **B.** When the pretest probability is low (I), a negative test has little effect. When the pretest probability is high (II), a negative test has a considerable effect.

検査数が多い施設では導入を検討すべき技術である。

### 3. 細胞診の長所と短所

術前の気管支擦過や気管支洗浄細胞診と、鉗子生検とを比較した場合、諸家の報告によれば、細胞診の方が15~20%程度陽性率が高いとされている。<sup>5,7</sup> また組織型の推定の正確度についても、細胞診の方が圧倒的に高い。生検の場合小さな検体では組織構築を推定できないことも多く、特に腺癌の診断が困難とされているが、細胞診の場合は、細胞数が少なくても診断は可能であり、その点では有利と考えられる。一方細胞診の場合、誤陽性が時に起こりうる。これは間質性肺炎や肺結核などの場合に、気管支上皮細胞・肺胞上皮細胞などの再生・過形成像は、組織では問題となることは少ないが、細胞診では癌細胞ときわめて類似する。臨床的にこれらの疾患を疑っていて細胞診のみ陽性の場合には注意を要する。

また細胞像による予後の推定は可能であり、野口分類の組織亜型の推定も可能である。<sup>8</sup> しかし術前細胞診では生検と同様に、腺癌のヘテロな腫瘍全体から検体を採取することができないため、正確度には限界がある。

### 4. 末梢性肺癌に対しての術前確定診断法の意義

従来肺癌の治療には、細胞診や組織診による確定診断を必須としていたが、近年画像診断の進歩により、内視鏡で検体を採取することが困難な場合は、画像のみで切除するケースが増えてきた。このような肺癌診断体系の変遷の中で、術前の確定診断（細胞診に限らず）はどうあるべきであろうか？

そもそも、診断という行為は、疾病が疑われる患者に対して、何らかの検査を重ねていく中で、その疾病に本当に罹患しているのか否かを明らかにしていく行為である。癌の診断の場合、もっとも正確な診断（gold standard）は、病理解剖であり、術前の組織診断や、細胞診はあくまでも病理解剖の代替として、確信度を高める検査の一つにすぎない。このような検査法の意義を評価する場合、事前確率（pretest probability）\*と事後確率（posttest probability）との差が大きければ、診断の流れの中で検査結果の影響は大きく、逆に両者の差が小さければ、検査結果の影響が小さく重要ではない検査となる。<sup>9,10</sup> 検査法が陽性に出た場合に事前確率と事後確率の差が大きいのは、事前確率が低い時（検査を行う前は、癌をあまり疑っていない場合）であり、一方検査法が陰性に出た場合に、両者の差が大きいのは、事前確率が高いとき（検査を行う前に癌を強く疑っている場合）である（Figure 2）。

これを末梢性肺野病変の診断に適応してみる。HRCTを撮影して、病巣がスリガラス状陰影を呈する場合は、「癌が強く疑われる」(事前確率が高い)ため、気管支鏡などの術前確定診断で陽性という結果がでて、事後確率との差は小さく意味が乏しい。つまり臨床医は、気管支鏡検査の結果にかかわらず、手術を患者に勧めるのである。一方術前確定診断で陰性という結果が出た場合は、意義が大きいはずだが、病巣に命中しているか否かの確認は非客観的であり、生検や細胞診での良性病変（特に非特異的炎症）の診断の信頼性に欠ける。よってHRCTでスリガラス状陰影を呈する病変に対しては術前確定診

断を行う意義は乏しいと考える。

一方 HRCT で充実性病変を呈する場合は、大半が陳旧性結核など治療を必要としない良性病変であり、がんの有病率は低い。すなわち事前確率が低いため、術前気管支鏡検査にて陽性という結果が得られた場合は、臨床的に意義は大きい。

このように、術前確定診断による良悪の判定が診断の流れに与える重みは、画像所見により異なるものであり、何が何でも細胞診や組織診で確定しなければならないというものではない。ましてスリガラス状陰影を呈する病変の自然経過はきわめて緩やかなものが多く、<sup>11</sup> 危険を冒してまで行う必要があるとは考えにくい。画像所見に基づく術前検査の適応を考慮していただきたい。

\*事前確率：検査を行う前に、推定される疾病をもっている確率の予測値

事後確率：検査の結果が出た後の、疾病をもっている確率

## 5. まとめ

細胞診は、適切に行えば、少量の検体で良悪の判定から、組織型の推定、予後の評価が可能である。しかし採取から固定という臨床医が関与する段階で、その正否が大きく左右されており、理解した上で実施しなければならない。

近年の画像診断の進歩から、術前に細胞・病理診断を行わない場合が増えてきたが、画像診断と細胞・病理診断と優劣を競うものではなく、互いの得意分野を理解した上で診療を行うことが重要である。医療過誤を起ささないためにも、臨床医は細胞診や病理のこともよく理解し、画像所見などの臨床情報を共有し、診療していくこ

とが期待されている。

## REFERENCES

1. 中山富雄, 竹中明美, 宝来 威, 他. 2 cm 以下末梢小型肺腺癌の細胞像について. 日本臨床細胞学会誌. 1994;33:1015-1019.
2. 若木純子, 南雲サチ子, 土屋正和. 細胞診標本作製マニュアル (呼吸器). 細胞検査士会; 2003.
3. Wood MD, Huang Y, Bibbo M. Improving recognition of thyroid carcinoma in rapid-consultation specimens. *Acta Cytol.* 2005;49:291-296.
4. Yamamoto S, Ueno K, Imamura F. Usefulness of ultra-thin bronchoscopy in diagnosis of lung cancer. *Lung cancer.* 2004;46:43-48.
5. Edwards SL, Roberts C, McKean ME, et al. Preoperative histological classification of primary lung cancer: accuracy of diagnosis and use of the non-small cell category. *J Clin Pathol.* 2000;53:537-540.
6. Cataluna JJS, Perpina M, Greses JV, et al. Cell type accuracy of bronchial biopsy specimens in primary lung cancer. *Chest.* 1996;109:1199-1203.
7. Payne CR, Hadfield JW, Stovin PG, et al. Diagnostic accuracy of cytology and biopsy in primary bronchial carcinoma. *J Clin Pathol.* 1981;34:773-778.
8. Morishita Y, Fukasawa M, Takeuchi M, et al. Small-sized adenocarcinoma of the lung. Cytologic characteristics and clinical behavior. *Cancer.* 2001;93:124-131.
9. Sox HC Jr. Probability theory in the use of diagnostic tests. *Ann Intern Med.* 1986;104:60-66.
10. 久道 茂. 診断テストの使い方. 医学判断学入門. 東京: 南江堂; 1990:42-66.
11. Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, et al. Natural history of pure ground-glass opacity after long-term follow-up of more than 2 years. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:386-392.