

肺癌の臨床細胞診断の現状

中山富雄¹・竹中明美¹・内田純二¹・
今村文生¹・東山聖彦¹・児玉 憲¹

要旨—— **目的.** 末梢性小型肺野病変は、画像診断の進歩により病理細胞学的な診断を得ずに切除されることが多くなってきた。我々は迅速細胞診のテクニックを用い、術前診断能の向上と術中予後情報の提供を行っている。**方法と結果.** 気管支鏡検査の際には、検査場で1分間で染色できる迅速シヨール染色変法を行い、陰性であれば極細径気管支鏡下の4回生検を行っている。このことにより2 cm以下肺癌例の診断率は64%から92%に向上した。また2 cm以下腺癌の術中捺印細胞診を5型に分類し、予後との関連性を明らかにした。今後術中に迅速報告することにより、縮小手術の術中適応の補助診断に応用可能か検討中である。**結論.** 呼吸器細胞診は、適切な標本作製さえ行えば、様々な情報を速やかに提供することが可能である。(肺癌, 2007;47:941-943)

索引用語—— 肺癌, 細胞診, 迅速細胞診

Present Status of Clinical Cytopathology of Respiratory Organs

Tomio Nakayama¹; Akemi Takenaka¹; Junji Uchida¹;
Fumio Imamura¹; Masahiko Higashiyama¹; Ken Kodama¹

ABSTRACT—— **Objective.** Small sized peripheral lung lesions are often resected without obtaining cytopathological diagnosis based on the result of advanced imaging technique. We have improved the preoperative diagnostic accuracy and provided information on prognosis by using the technique of a rapid cytological diagnosis. **Method and Result.** We used modified rapid Shorr stain as a rapid cytology test, by which we could immediately report cytological diagnosis in about one minute. In bronchoscopy, when rapid cytology test yielded no diagnosis, additional bronchoscopic examinations were performed. The integration of rapid cytology test into bronchoscopic examination improved diagnostic sensitivity of lung cancer of 2 cm or less from 64% to 92%. Moreover, the tumor stamp cytology of resected adenocarcinoma of 2 cm or less was classified into 5 types, and relationship with the prognosis was clarified. The prospective study to verify whether this classification adds to the decision for limited operation is ongoing. **Conclusion.** The cytopathology of respiratory organ can promptly offer various information as long as an appropriate specimen is obtained. (JJLC. 2007;47:941-943)

KEY WORDS—— Lung cancer, Cytopathology, Rapid staining

はじめに

呼吸器領域では、胃・大腸などの管腔臓器と異なり、

病理診断に十分な大きさの検体を術前に採取することが困難な場合が多いことから、細胞診断が重要視されてきた。胸部 X 線検査で発見困難な肺門部早期肺癌を発見し

¹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)。

¹Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Japan.

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

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. New Classification of Stamp Cytology of Lung Adenocarcinoma Smaller Than 2 cm

	Group I	Group II	Group III	Group IV	Group V
Cellularity	poor	moderate	hyper	hyper	hyper
Size of cluster	10-30 cells	slight large cluster	small to large cluster	single to large cluster	single to large cluster
Shape of cluster	sheet like appearance	mainly sheet like appearance, partially overlapping	irregular overlapping	scattered isolated cells to irregular overlapping	scattered isolated cells to irregular overlapping
Size of cells	small	small to medium	small to large	large	large
Dyskaryosis	none	slight	often	often	marked
Size of nucleus	small & uniform size	small to medium & anisokaryosis	small to large & anisokaryosis	large & anisokaryosis	large & anisokaryosis
Chromatin pattern	thick, fine and granular chromatin with regular distribution	thick to sparse and fine, granular chromatin	fine granular chromatin with irregular distribution	fine granular chromatin with irregular distribution	fine to coarse, granular chromatin with irregular distribution
Distance of internucleus	slight irregular	slight irregular	irregular	irregular	irregular
Correlation of Noguchi classification	type A or B		type C	type D, E or F	

うる喀痰細胞診は、広く普及したものの、肺門部扁平上皮癌自体の頻度が減少し、肺癌の発生部位が末梢へとシフトしたことから、その価値は薄れてきている。¹ 一方画像診断の進歩により、末梢の小型肺腺癌が経験されることが多くなり、術前に細胞・組織診断を得ることなく、切除されることが多くなってきた。我々は、術前細胞診断に迅速染色法を用いることで術前診断の診断率の向上に努めるとともに、術中細胞診断として、術中穿刺細胞診・洗浄細胞診・捺印細胞診などを行い、迅速診断で、外科医に情報を提供してきた。これらの試みについて述べる。

1. 気管支鏡検体を用いた迅速細胞染色

気管支鏡検査は、術者の“手応え”だけを頼りに検査が行われてきた。すなわち病巣に鉗子が到達しているのか否かは、病巣が鉗子と一緒に動いているかどうかを透視で確認しているだけであった。しかしこれは不正確な方法であり、到達している“手応え”があっても、実際は癌細胞が採取されていない場合が多く、再検査を要し、確定診断への日数を費やす原因となっていた。苦痛の多い気管支鏡検査を頻回に行うことを防ぐために、我々は2002年から、約1分で染色できる迅速ショール染色変法を開発した。本法は現場で標本作製・染色・スクリーニングを行い、その結果が陽性であれば検査を終了し、陰性であれば極細径気管支鏡による4回生検を行うことに

変更した。² その結果2 cm以下の肺癌の1回の気管支鏡検査の陽性率が64%から92%に向上した。

2. 術中迅速細胞診

当院では末梢性肺野病変に対しては、術前診断に必ずしもこだわらず、CT所見を根拠に切除を行うことも多い。この場合、術中に穿刺細胞診を行い、15分以内に手術場に報告することにより、切除範囲の決定につながっている。過去3年間に末梢性肺野病変で、確定診断がつかないまま切除となった376例（悪性病変338例、良性病変38例）に対して術中迅速細胞診（穿刺121例、捺印255例）を実施した。術後永久標本との不一致例は12例（3.2%；偽陽性4例、偽陰性8例）であった。特に問題となっているものは、杯細胞型肺胞上皮癌で、穿刺および捺印とも腫瘍細胞がほとんど認められず、粘液と組織球のみ認められる症例が多く、病変の推定が困難であった。

3. 術中洗浄細胞診

術中胸腔内洗浄細胞診は、胸膜への播種を把握するため1987年より当院の肺癌切除例全例に実施している。開胸時洗浄細胞診で陽性例の予後は陰性例に比べて有意に不良であり、腫瘍細胞の出現様式と再発様式が関連する^{3,4}ことから、現在では複数の施設で実施されている。また1997年より断端洗浄細胞診を実施し、術中に報告することで、手術法の変更を可能としている。⁵

4. 捺印細胞診を用いた予後推定

腫瘍径2 cm以下の末梢性小型肺腺癌に関しては、High Resolution CT (HRCT)の所見と野口分類との対比から、その予後を推定し切除の適否・切除法を決めることが、すでに臨床的に普及している。しかし予後を区分する野口 type Bか type Cかを区分することが必ずしも容易でないことから、切除標本の最大断面の捺印細胞診を用い、予後推定を行っている。事前評価として、1993～2003年までに当院で切除された2 cm以下肺腺癌で、術中捺印細胞診が行われた185例に対して、腺癌細胞の集団性状、細胞・核の大きさ、大小不同性、核クロマチンなどに着目し5群に分類した(Table 1)。病期IA期例はI群39/39(100%)、II群47/56(84%)、III群17/30(57%)、IV群24/37(65%)、V群7/23(30%)であった。切除肺の野口分類と対比すると、各群のType A, B/C/D-Fの分布はI群31/8/0、II群18/35/3、III群2/16/12、IV群1/19/17、V群1/7/15となり、I群ではType A, Bの占める割合が高い一方、V群になるとType D-Fの比率が高くなった。各群の5年生存率は順に100%、93%、68%、70%、68%となり、I～II群は有意に予後良好であった。現在本分類を術中迅速診断することで、縮小手術の術中適応の補助診断に応用可能か検討中である。

5. まとめ

肺癌切除例の予後の改善により、縮小手術が普及し、呼吸器外科医は術前術中にできる限りの予後情報を得ようとしている。呼吸器細胞診は、このような情報を速や

かに提供することが可能であり、単なる診断ツールではない。ただし正確な診断や予後情報を推定するにあたっては、適切な標本作製が必要であることは言うまでもない。⁶ 細胞検査師との密接な連携が不可欠である。

REFERENCES

1. 中山富雄. 末梢性肺癌に対する呼吸器細胞診の意義. 日本臨床細胞学会近畿連合会誌. 2005;13:22-28.
2. Uchida J, Imamura F, Takenaka A, Yoshimura M, Ueno K, Oda K, et al. Improved diagnostic efficacy by rapid cytology test in fluoroscopy-guided bronchoscopy. *J Thorac Oncol.* 2006;1:314-318.
3. Higashiyama M, Doi O, Kodama K, Yokouchi H, Tateishi R, Horai T, et al. Pleural lavage cytology immediately after thoracotomy and before closure of the thoracic cavity for lung cancer without pleural effusion and dissemination: clinicopathologic and prognostic analysis. *Ann Surg Oncol.* 1997;4:409-415.
4. Higashiyama M, Kodama K, Yokouchi H, Takami K, Nakayama T, Horai T. Clinical value of pleural lavage cytological positivity in lung cancer patients without intraoperative malignant pleuritis. Recurrent pattern based on semiquantitative analysis of tumor cells in pleural lavage. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;48:611-617.
5. Higashiyama M, Kodama K, Takami K, Higaki N, Nakayama T, Yokouchi H. Intraoperative lavage cytologic analysis of surgical margins in patients undergoing limited surgery for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:101-107.
6. 中山富雄, 鈴木隆一郎, 竹中明美, 南雲サチ子, 内田純二, 今村文生. 末梢性肺野病変に対する呼吸器細胞診の意義. 肺癌. 2006;46:75-78.