

## 肺癌の剝離細胞診に関する研究

金沢大学医学部第二病理学教室(主任 石川 大刀雄教授)

国立東京第一病院研究検査科病理室(主任 大橋成一博士)

福 島 範 子

(昭和34年10月9日受付)

Papanicolaou 法による細胞学的診断は、1919 年 Papanicolaou 及び Stockard<sup>1)</sup> が動物の性週期の細胞学的観察にエーテル、アルコール固定による湿潤固定法を発表したのに始まり、次いで1943年 Papanicolaou 及び Traut<sup>2)</sup> が子宮癌患者の腔塗抹標本による癌細胞の判定も可能であると述べて以来、悪性腫瘍の細胞診断に用いられ来たが、肺癌に関しては 1946 年 Papanicolaou<sup>3)</sup> が喀痰中に癌細胞を発見したと述べている。もつとも Papanicolaou 法以前にも喀痰の湿潤固定法は 1913 年 Bezancon<sup>4)</sup> によるクローム酸固定法、1927 年 Dudgeon<sup>5)</sup> によるシャウジン液固定法等が試みられ、その成績も発表されているが、今日の如く細胞学的診断の盛んな普及がなされたのは Papanicolaou 法によるものであろう。我が国においても近年、悪性腫瘍殊に肺癌は増加の傾向にあり、その早期発見が叫ばれているが、臓器の性質上、腫瘍の組織学的診断のための手術的試験切除術は、子宮や腹腔諸臓器程容易でなく、又癌に特異的反応もない今日、喀痰、気管枝分泌物、胸水等の剝脱細胞診は、腫瘍そのものに由来する簡便で唯一の診断法といえるであろう。国立東京第一病院研究検査科病理室においても昭和22年以来 Papanicolaou 法を採り入れ、主としてヘマトキシリン・エオジン染色による変法で悪性腫瘍の細胞学的診断が行われて来た。私は昭和28年9月より昭和30年2月に至る1年6カ月に亘り、癌細胞一般の判定基準(Criteria)の出現頻度及び肺癌例癌細胞の組織学的所見との関連の分析を試み、引続き昭和33年9月に至る約5年間に亘り、喀痰、腔塗抹物を始め、各種穿刺液材料約5000件の細胞学的診断を行つて来た。ここに腫瘍癌に関する喀痰を主とした各種材料の細胞学的観察結果と、各症例の臨床病理組織学的所見とを比較考察し、若干の知見を得たので報告する。

### 研究 方 法

喀痰の単純塗抹法を主としたが、胸水、気管枝分泌物、骨、肝臓、肺臓、淋巴腺等の穿刺塗抹標本の他に、喀痰の切片法も併用した。

#### I. 材料の採取

喀痰は原則として早朝痰を用いたが、検査開始時間との“ずれ”を考え必ずしもこれにこだわらず、新鮮な材料の蒐集に努めた。特定の防水加工紙製小型シャーレを用いて乾燥を防ぎ、乾燥したり余り時間の経過した材料は不相当として検査を中止した。連続6日の検査を原則としたが、種々の事情で必ずしも徹底しなかった。

胸水は1500回転3～5分の遠心沈渣物を用い、気管枝分泌物は直接塗抹の生理的食塩水の洗滌液の遠心沈渣物を併用した。

骨、肝臓、肺臓、淋巴腺穿刺液等は、その場で直接塗抹を行つた。

喀痰の切片法では予め純アルコール、7乃至10倍ホルマリン溶液、ブアン溶液等の容器を渡し、直接1日分の喀痰を喀出せしめ。

遠方の場合には喀痰の切片法を用いるが、医師、技術者等の協力のある場合は、塗抹固定後、ポリエチレン製の袋に入れ、乾燥を防いで運搬した。

#### II. 標本の作製

1例につき、喀痰では必ず3枚以上、胸水、気管枝分泌物の洗滌液は4枚以上、骨、肝臓、肺臓、淋巴腺等の穿刺液は材料のある限り枚数の標本を塗抹した。

##### a. 固 定

Papanicolaou の原法<sup>2)</sup>に従い、純エタノール、エーテルの等分液で30分以上行つた。

喀痰の切片法は主として石川等<sup>6)</sup>の方法に従い、ブアン固定液を用いたが、7～10倍ホルマリン、純アル

Studies on cytological diagnosis of exfoliative lung cancer cells. Noriko Fukushima, Department of Pathology (Director: Prof. T. Ishikawa), School of Medicine, University of Kanazawa. Pathological Laboratory (Directed by Dr. S. Ohashi), The 1st Tokyo National Hospital.

コール等も使用した。何れも固定液の容器中に痰を1日分喀出せしめ、翌日回収して90%テルコール、純アルコール、キシロールを経て脱水、透徹後、パラフィン包埋を行つた。切片は同時に6〜7枚作製し、陰性又は疑わしい所見の場合は10数枚追加した。

#### b. 染色

肺癌例においては長期に亘る観察を必要とし、標本保存の永続性及び組織学的所見との対比の便利な点から、ヘマトキシリン・エオジン重染色による変法を主

とし、対照として1枚はEA 50又は36によるPapanicolaou原法を多少簡便化して行つた。その染色方法は第1表に示す如くである。必要に応じ、鉄、van Gieson, Elastica, PAS染色等を併用した。

#### Ⅲ. 鏡検方法

12×10倍弱拡大で標本の一端から他端へ順次通覧し、必要に応じ12×40倍強拡大及び12×100倍油浸装置を用いた。喀痰の場合は粘液の流れに沿つて見直しを行い、又白血球や核破片の多い紛らわしい標本では

第1表 染色方法

	ヘマトキシリン・エオジン変法		Papanicolaou 原注の便法	
固定	30分以上		30分以上	
前処置	純アルコール	10回	純アルコール	10回
	70%アルコール	10回	70%アルコール	10回
	水道水	10回	水道水	10回
核染色	P. Mayer ヘマトキシリン	10分	P. Mayer ヘマトキシリン	10分
	流水水洗	5回	Harris ヘマトキシリン	5分
	水道水(蒸溜水)	10分	流水水洗	5回
細胞形質染色	0.2% エオジン水溶液	2〜5分	水道水(蒸溜水)	10分
	水道水	1〜2回	50% アルコール	5回
			普通アルコール	5回
分別及び脱水透徹	純アルコール	2〜3分	純アルコール	5回
	クレオソートキシロール	各々5回	Orange G 6	1〜2½分
	キシロール	5分	純アルコール	5回
封入	カナダバルサム		純アルコール	5回
			純アルコール	5回
			純アルコール	5回
封入	カナダバルサム		キシロール	10回
			キシロール	5分
			カナダバルサム	

#### 染色液

色素及び試薬	EA 36	EA 50
Light green S. F. Yellowish 95% アルコール溶液	0.5% 45cc	Ortho 製同量
Bismark Brown 95% アルコール溶液	0.5% 10cc	濃度 不明.
Eosin yellowish 95% アルコール溶液	0.5% 45cc	色素は同じ.
燐タングステン酸	0.200g	
飽和炭酸リチウム	1 滴	

全視野12×40倍強拡大の通覧を行つた。細胞が腫瘍細胞に類似した形態を呈し、甚だ見分け難い場合は、主観による誤りを防ぐため、時間を置いて再度見直しを行い、又肺腫瘍例で陰性に終つた例では後に全標本の見直しを行つた。

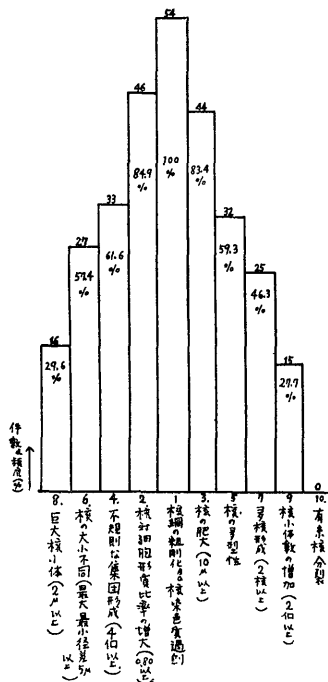
## 研究成績

### I. 判定基準による成績

#### a. 癌細胞一般の成績

腫瘍細胞判定の基準については成書<sup>7)8)14)16)</sup>にいい古されており、何れも大差はないが、実際に即し如何なる基準 Criteria が最も多く現われ、又如何なる数値を示すか、下記する10の基準を設け、昭和28年9月より昭和30年2月迄の1年6カ月間に亘り検査を行い、昭和30年4月小括して日本病理学会総会に発表した<sup>9)</sup>。即ち癌細胞の一般的特質を見るため、組織学的分類の如何にかかわらず、癌が確かめられ、且つ細胞像の明らかな40例、54件の標本152枚中に見出された癌細胞414個について判定を行つた。核の大きさ、大小不同の差、核対細胞形質の比率、核小体の大きさ、等については接眼 Micrometer で測定し、その他の項目に関しては、件数別頻度を取つた。その頻度に関しては第2表の如き結果であつた。以下頻度の高いものから順に述べる。

第2表 癌細胞の基準による頻度表



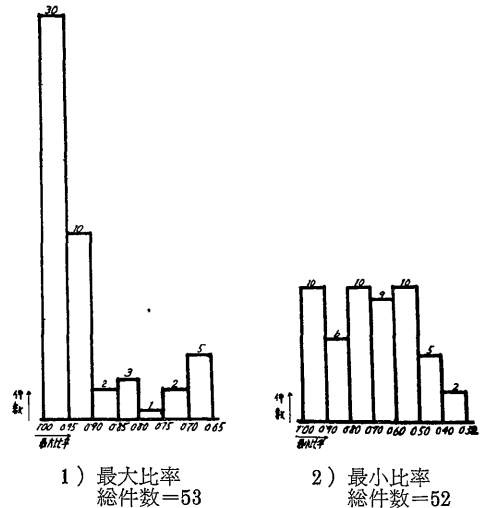
#### 1. 核菌の粗剛化及び核染色質過剰

54件中、核網の粗剛化は全件100%において見られ、その中明瞭な粗剛化を示すもの 74.1%、稍々軽度の粗剛化は 25.1%で、正常細胞の如き繊細な核網はなかつた。核染色質の量による明調度は非常に濃厚で完全に不透明なもの 22.2%、中間型 38.9%、比較的明るいもの 38.9%であつた。核膜辺縁に染色質過剰性を示すものは、54件中25件 46.3%に認め、その著明なもの44%、部分的なもの56%であつた。

#### 2. 核対細胞形質比率の増大

各件数毎に実測による最大比率及び最小比率を取り、最大比率 0.8 以上の45件を増大と認め頻度表に採用した。その最大比率及び最小比率は第3表の如くである。

第3表 核対原形質比



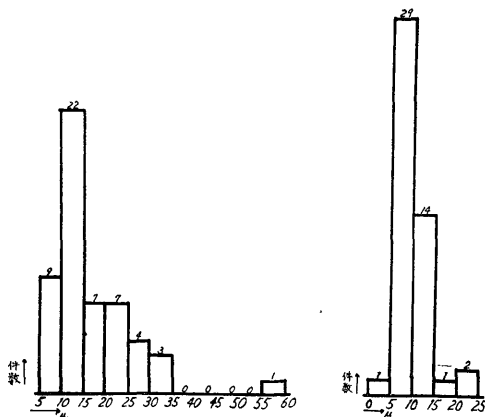
即ち最大比率 0.8 以上は 84.9%で、7件 16.1%は 0.665~0.79 の間にあつた。これらの比較的小比率を示した細胞の核は、13~23μ、細胞形質は 18~34μで、核、細胞形質共に比較的大きい細胞が多かつた。比率 0.80~0.89 の6件中5件は核が 10~12μで比較的小型の細胞が多かつた。比率 0.90~0.94 の10件中5件は、8.5~11μの小型核細胞で、5件は 13~20μの中型核細胞であつた。最大比率 1.0 の30件は裸核細胞で、4~8μ、10~14μ、20~31μ各10件で、かなり大型核にもこれが認められた。最小比率を測定した52件中、0.32~0.39 の正常細胞範囲の小比率を示したものは、核 28μ及び 10μ、細胞形質 90μ及び 30μの何れも大型細胞であつた。最小比率 0.40~0.49 の比較的小比率を示す細胞は、核 7~10μ、細胞形質 15~23μの細胞であつた。最小比率でも 0.5 以上のものは

45件 86.5%を占めたが、0.49 以下 0.32 の細胞 13.5%を認めた。最小比率も 1.0 を示す 6 件は裸核のみしか認めぬものであつた。

### 3. 核の肥大

各件毎に最大径を測定し、 $10\mu$  以上の核を大きい核と判定し、53件中44件、83.4%に認めた。最大径の実測結果は第 4 表に示す如くである。

第 4 表 核の大きさ



即ち最大径でも  $5\sim 9\mu$  の小型核の細胞を 53 件中 9 件、17.0%に認めた。10~14 $\mu$  は最も多く 41.7%で、15~29 $\mu$  は 26.4%、30 $\mu$  以上は 14.9%であつた。最大の核は 56 $\mu$  であつた。

### 4. 不規則な集団形成

細胞の極性の乱れた不規則な集団形成は、4 個以上の集団を示すものを採用し、54件中33件、61.1%に認めた。2~3 個の集団形成を示すものは 20.3%、集団形成を示さぬもの 18.1%を認めた。

### 5. 核の多型性

核型が細胞相互に著しく不規則で、歪みが弱く、不定の切込みや分葉状を示すもの等、多型性の著しいものは54件中32件、59.3%であつた。比較的揃つた核型を呈したもの 40.7%を認めた。

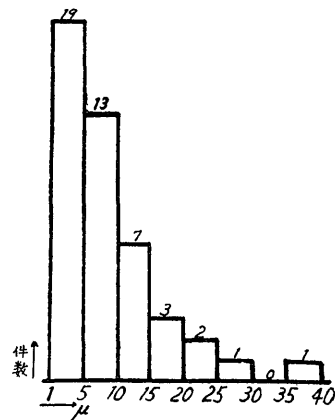
### 6. 核の大小不同

1 件についての核径の最大、最小差が  $5\mu$  以上のものを大小不同のあるものと認め、47件中27件、57.4%を示し、4.9 $\mu$  以下の差のもの 42.6%を認めた。その実測結果は第 5 表に示す如くで、 $10\mu$  以上の著しい差を示すもの 29.8%を認め、その中、最大差は 39 $\mu$  であつた。

### 7. 多核形成

2 核以上の核を多核とすると、54件中25件、46.3%にこれを認めた。2 核のものが最多数で72%、3 核以上は28%で、最多核は 5 核であつた。

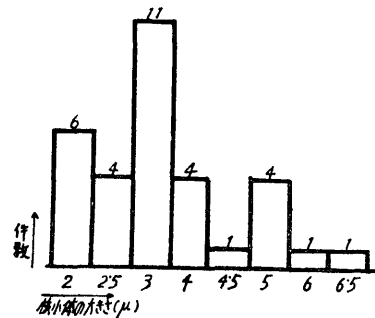
第 5 表 核の大小の差 ( $\mu$ ) 総件数=47



### 8. 巨大な核小体

長径  $2\mu$  以上の核小体を巨大核小体と認め、54件中 16件、29.6%を示した。2 $\mu$  以上の核小体 32 個を無選択に測定した結果は第 6 表に示す如くで、径 3 $\mu$  のものが 34.3%を占め、最大は 6.5 $\mu$  であつた。

第 6 表 核小体の大きさ (巨大核小体32を無選択に測つたもの)



### 9. 核小体数の増加

2 個以上の核小体を増加とみなすと、54件中15件、27.7%にこれが見られた。2 個が多く 86.7%を占め、最多数は 3 個で、13.7%を示した。

### 10. 有糸核分裂

この統計を行つた時期においては有糸核分裂像の明瞭なものは認めなかつた。

爾後の検査においても以上の基準に基いて鏡検し、明らかな腫瘍細胞 (+), を極めて腫瘍細胞の疑いの濃厚なものを (+?), とし、腫瘍細胞を認めぬものを (-), とした。

#### d. 肺癌例癌細胞の測定成績

上記の癌細胞測定検査の症例中から、肺癌例の 12 例、18件について、143 個の癌細胞を選択し、その剖



第7表 判定基準 (Criteria) による肺癌細胞の測定成績  
12例 18件 細胞 143 個

組織学的診断	剖検及びProbe番号	材料	核網粗剛化及び染色質過剰	核膜辺縁肥厚	核対細胞形質比重		核の大きさ (μ)		核の大小差	核の多型性	集団形成	多核形成核数	巨大核小体数	核小体数増加数	細胞形質染色性
					最大	最小	最大	最小							
扁平上皮	S. No 784	喀痰	稍粗	—	1.0	~0.71	17~	6	9	著明	+	5	—	—	強酸性
	739	〃	著明粗	軽度+	1.0	~0.47	18~	6	8	〃	+	3	—	—	〃
	767	〃	〃	—	0.92	~0.65	13~	6	7	〃	+	2	—	—	〃
腺癌	727	喀痰	著明粗	—	0.92	~0.58	11~	7	4	稍粗著明	+	—	—	—	弱塩基
	681	〃	稍粗	—	1.0	~0.57	10~	7	3	大体揃う	—	—	—	—	弱酸性
	724	胸水	〃	+	0.80	~0.45	16~	10	6	〃	—	2	4~5	2	弱塩基
	734	喀痰	著明粗	+	1.0	~0.44	15~	7	8	稍粗著明	+	—	3~5	—	弱酸性
	649	〃	〃	—	1.0	~0.71	26~	7	19	著明	—	3	2~5	—	〃
	770	胸水	稍粗	+	0.83	~0.48	10~	9	1	大体揃う	—	—	2~3	—	〃
未分化癌 燕麦細胞癌 〃	Pr. 7300	喀痰	著明粗	軽度+	1.0	~0.5	14~	4	10	稍粗著明	+	—	2~3	2~3	弱塩基
	S. No 643	〃	稍粗	—	1.0	~0.82	9~	65	3.5	大体揃う	+	—	—	—	不明
	「16	〃	〃	—	1.0	~1.0	7~	4	3	〃	—	—	—	—	〃

検組織学的所見で分類、一括すると第7表の如くであった。

#### 1) 扁平上皮癌

核網の粗剛化は一般に著しく著明で、染色質過剰性も強く、完全不透明を呈する細胞も多いが、特別に核辺縁肥厚の著しいものを認めなかつた。核の大きさは、最大径 18~13μ でかなり大きい細胞を認る一方、最小は 6μ を示し、大小の差は 7~9μ、何れも 2:1 以上の著しい差を示した。しかし核体細胞形質比は、最大比率 1.0~0.92 を示す一方、最小比率 0.71~0.47 で、0.5 以下の正常細胞に近い小比率しか示さぬものも認めた。比率の小さい細胞は核径 13~7μ に対し、細胞形質が 20~15μ を示し、核自体はかなり大きい、細胞形質も豊かな細胞にこの傾向を認め、又比率の 1.0 に近い細胞は、核径 17~11μ で相当大型の裸核細胞も混在した。核形は著しい多型性を示し、辺縁が角ばつて、岩石の固まりを見る如き硬い感を受けるものが多かつた。集団形成の傾向が強く、又多核細胞も各例 2~5 核細胞を認め、その傾向は著明であつた。核小体は核染色質過剰を示す細胞が多いためか、明らかなものを認め得なかつた。細胞形質は、一般に酸好性が強く、エオジンに強染し、原注染色で褐色調を帯びる角化細胞も少数認められた。

以上の如き特徴を以て、扁平上皮癌由来の細胞は比較的容易に見分け得た。

#### 2) 腺癌

核網は中等度の粗剛化を示すものから稍粗軽度のもの迄あるが、扁平上皮癌よりは幾分粗剛化の度は軽度で、又染色質過剰が高度で完全不透明に見えるものは比較的少なかつた。核の明調度は比較的明るいものから中間型もあり、核辺縁の肥厚が約半数例に認められた。核の大きさは、最大径 26~10μ、最小径 7~10μ で、相当の巨核細胞を認める一方、比較的小型核のものも多く、大小の差は 6~1μ で 2:1 以下の比を示すものが多かつたが、中には 19~8μ の差を示し、その比も 3:1 乃至 2:1 以上を示すものが少数例あつた。核対細胞形質比は、最大比率 1.0~0.83 で裸核乃至はそれに近い比率のものがあ一方、最小比率 0.71~0.44 で 0.5 以下を示すものを約半数例に認めた。この比率の小さいものは殊に胸水中に多かつた。核の多核性は、著しく著明な少数例もあつたが、大体は類円形の揃つた形態を呈するものが多く、その辺縁は比較的滑らかで、切込んで来る場合も腎臓型乃至緩い分葉状を示すものが多かつた。集団形成の傾向は余り示さず、2~3 個宛集合する場合が多く。多核形成の傾向は、1% の例において 3~2 核細胞を認めるのみで特に著明ではなかつた。巨大核小体 2~5μ のものを約 1% の例に認め、扁平上皮癌と対照的所見を呈した。しかし核小体数の増加は、6 例中 1 例に認めたのみであつた。細胞形質は著明な酸好性を示すものではなく、弱酸性乃至弱塩基性染色傾向と空泡化、印環細胞化を認めた。

以上腺癌例では、核対細胞形質比率の増大細胞を認めぬ場合には、核形や核染色質網の変化は扁平上皮癌程明瞭ではなく、殊に喀痰中では集団形成の傾向も弱いので、全視野に散在する細胞の総合比較を行う要を認めた。

### 3) 燕麦細胞癌及び単純癌

燕麦細胞癌の核網は、稍粗剛化を示すものが多く、又一般に核染色質が多く明調度は低かつたが、完全不透明像を呈するものは少なく、核辺縁肥厚も目立たなかつた。核の大きさは最大  $9\sim 7\mu$ 、最小  $6.5\sim 4\mu$  で、その差も  $3.5\mu\sim 3\mu$  にとどまり、 $2:1$  以下の大小差しか示さなかつた。核対細胞形質比率は最大  $1.0$ 、最小  $0.82$  で殆んど全細胞が裸核状を呈した。核の多型性は、他の組織像を示す癌細胞に比し余り著しくなく、少し歪んだ小型類円形を呈したが、燕麦粒様に一方が稍細まつた形を示すものが混在して見られた。集団形成傾向は著明な例と、 $2\sim 3$  個素团しか示さぬ例とあつた。多核形成は認めず、又核小体に著変もなかつた。細胞形質染色性は不明であつた。

以上燕麦細胞癌、扁平上皮癌、腺癌細胞とは著しく異つた所見を呈するが、一方では血液単核細胞や気管枝線毛上皮と類似点が多かつた。

単純癌の 1 例は試験切除片のみで正確な組織像を分離出来なかつたが、喀痰中癌細胞は、核網の粗剛化著明で、核染色質過剰の著しい完全不透明核を混じえ、核径は  $14\sim 4\mu$  で、その差は  $3:1$  以上を示し、核対細胞形質比も  $1.0\sim 0.5$  で比較的大増大を認めた。核形は稍角ばつた多型性の著しい核で、集団を形成し、多核形成はなかつたが、 $2\sim 3\mu$  の巨大核小体を認め、その数も  $2\sim 3$  ケと増加を示した。細胞形質は弱塩基性を示した。

以上単純癌例では、扁平上皮癌、腺癌、燕麦細胞癌の何れの癌細胞特徴にも一致しなかつた。

### II. 喀痰全検査例の腫瘍細胞陽性率

昭和28年10月より昭和33年9月迄約5年間に亘り、644例、1200件の喀痰について Papanicolaou 法による腫瘍細胞の診断を行つた。これらを当初の臨床診断を基にして、肺腫瘍例、肺腫瘍疑いの例、及び肺腫瘍を疑わぬ例の3群に分類し、これらの細胞学的診断とその剖検並びに手術材料の病理組織学的所見及び臨床経過との対比を行つた。その結果は第8表の如くである。なお原発性肺癌、転移性肺腫瘍並びに細胞学的診断を誤つた例に関しては別項を設け記載した。

#### a) 臨床診断別の対比

肺腫瘍と診断されて提出された喀痰材料は45例、149件で、その中18例、34件に明らかな腫瘍細胞を認

め、7例、18件には腫瘍細胞の極めて疑わしい異型細胞を認めた。この中13例は剖検により、6例は手術的に原発性肺癌であることを確認し、2例は臨床的に確実に肺癌と診断されたが、剖検し得なかつた。その他子宮癌、巨細胞肉腫及び肝臓癌1例宛、合計3例の肺転移を剖検で確認した。従つて腫瘍細胞と思われた25例はすべて肺腫瘍例であつた。臨床診断肺腫瘍例で、喀痰の腫瘍細胞陰性例が20例、97件あり、この中剖検による原発性肺癌8例、転移性肺腫瘍4例の合計12例は肺腫瘍例であつた。又1例は剖検上胸部大動脈瘤で、1例は臨床上前肺結核と診断され、他の6例は退院後の臨床経過不明で確定出来なかつた。その陽性率は第8表の如くである。

小括：臨床的に肺腫瘍と診断された45例、149件中、腫瘍細胞陽性例は25例、52例で、臨床診断を基にした陽性率は例数別で55.5%、例数別では34.9%であつた。剖検、手術的所見並びに臨床経過上確認された原発性及び転移性肺腫瘍例は37例で、その中腫瘍細胞陽性例は25例、67.6%の陽性率であつた。

#### 2. 臨床診断上肺腫瘍疑いの例

肺腫瘍を疑つて提出された喀痰は153例、535例で、この中31例、80例に明らかな腫瘍細胞を認め、17例、37例には「腫瘍細胞の極めて疑わしい細胞を認めた。従つて合計48例、117件に腫瘍細胞と思われるものを認めた。この中剖検による原発性肺癌は29例、臨床的に確実に肺癌と診断された症例8例、及び剖検上食道癌2例、悪性脈絡膜上皮腫1例の肺転移を認め、合計48例中40例は肺腫瘍で、5例は退院乃至は剖検不能で確認し得ず、3例は腫瘍細胞が疑われたが剖検並びに手術所見上肺腫瘍を認め得なかつた。腫瘍細胞陰性例は105例、418件で、この中に剖検による原発性肺癌の4例及び転移性肺腫瘍11例を認めた。剖検上肺腫瘍を認めない15例及び臨床上前肺腫瘍を否定される34例は真の陰性例で、その他の46例は退院乃至は剖検不能で確認し得なかつた。

その陽性率は第8表の如くである。

小括：臨床的に肺腫瘍を疑われた153例、535件中、腫瘍細胞陽性例は48例、117件で、臨床診断を基にした陽性率は例数別では31.4%、件数別では21.9%であつた。剖検及び臨床経過上、原発性肺腫瘍と診断された症例は50例で、腫瘍細胞陽性例は40例、80%の陽性率であつた。又剖検並びに肺摘出所見上、肺に腫瘍を認めぬ例は18例で、その内訳は肋膜の転移性乃至原発性腫瘍5例、肺膿瘍4例、胸部大動脈瘤3例、肺結核2例、胸腺腫、肺炎、心嚢炎、気管枝拡張症夫々1例宛であつた。この中、胸部大動脈瘤、気管枝拡張

第8表 喀痰全検査例の腫瘍細胞陽性率表（臨床診断例）  
（ ）内数字は件数を現わす。

臨床診断		肺腫瘍			肺腫瘍の疑い			肺腫瘍以外			合計		
臨床診断別		45 (149)			153 (535)			446 (516)			644 (1200)		
細胞診断		+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-
細胞診断別		18(34)	7(18)	20(97)	31(80)	17(37)	105(418)			446 (516)	49(114)	24(55)	571(1031)
原発性肺癌	解剖及び手術例	13	3	8	21	8	3			1	57		74
	手術的確認例 臨床的に確実な肺癌	2	3 1		6	2	3				3 14		(362)
転移性肺腫瘍	子宮癌	1									1		
	食道癌				2						2		
	肝臓癌	1									1		14
	悪性脈絡腫			1		1	1				3		(32)
	副腎腫瘍			1			2				3		
肺腫瘍を認めぬ例	筋肉腫			1			1				2		
	その他	1		1			1				2		
	動脈瘤			1		1	2				4		
	肋膜炎						1				1		
	腫瘍性肋膜炎						4				4		
臨床的	肺結核			1			20			1	22		
	縦隔腫瘍						5			1	6		478
	肺炎、肺膿瘍						4				4		
	その他						5						
	その他									263(ドック) 178	446		
経過中又は経過不明例				6(18)	2(17)	3(4)	46(80)				57(109)		57(109)
陽性率(%)	例	25/ 45—55.1			48/153—31.4						73/ 644—11.1		
	例	52/149—34.9			117/535—21.9						169/1200—14.1		

張症及び肺膿瘍の3例は腫瘍細胞が疑われたが誤診であつた。臨床経過上肺腫瘍を否定される例は肺結核20例、肺炎及び肺膿瘍4例、縦隔腫瘍2例、動脈瘤、Hodgkin氏病、胸腺腫夫々1例、その他5例の合計34例で、51例は経過不明である。

### 3. 臨床上肺腫瘍を疑わぬ例

臨床上肺腫瘍を疑わなかつたが、念のため喀痰を提出された例は446例、516件であつた。この中に腫瘍細胞陽性例は皆無であつたが、臨床で、肺炎と診断された1例は剖検上、原発性肺癌例で、その他に剖検で2例の腫瘍を認めぬ例があつた。ドック入院患者乃至

健康診断例は263例で、うち2例のみにごく軽度の異型性を示す細胞が見られ、再検して腫瘍細胞でないことを確かめた。その他の178例もその後の臨床経過上、腫瘍の疑われる者を認めていない。

### b) 例数及び件数別の対比

喀痰の全検査数を例数及び件数別とし、陽性率並びに誤診率を中心として総括すると、第9表の如くである。即ち

1. 全検査数 644 例では腫瘍細胞陽性例は73例、11.1%の陽性率であつた。
2. 肺腫瘍例。当初の臨床診断肺腫瘍例198例では

第9表 喀痰全検査数の例数及び件数別の陽性率並びに誤診率

全 検 査 数	例 数 別			件 数 別		
	例 数	陽性例数	陽 性 率 (%)	件 数	陽性件数	陽 性 率 (%)
全 検 査 数	644	73	11.1	1200	169	14.1
臨 床 診 断 肺 腫 瘍	198	73	36.9	689	169	23.7
確実な肺癌	74	59	79.7	362	147	40.6
(剖検 47, 手術 13, 臨床 14)	14	6	42.9	32	10	31.3
転 移 肺 腫 瘍 (剖検)	88	65	73.9	394	157	39.8
原 発 及 び 転 移 肺 腫 瘍						
全検査数(経過不明例を除く)	例 数	誤診例数	誤 診 率 (%)	件 数	誤診件数	誤 診 率 (%)
	587	3	0.51	1091	3	0.18

第10表 肺腫瘍の喀痰細胞診断例数別陽性率

		例数	細胞診断		陽 性 率 (%)			
			+	-				
原 発 性 肺 癌	解 剖 例	47	38	9	80.9	78		
	肺 切 除 例	10	7	3	70			
	肺切除不能手術例	3	3	0	100	80		
	臨床的に確実な肺癌例	14	11	3	78.6	79.7		
転移性肺腫瘍 (解剖例)		14	6	8	42.9	73.9		
合 計		88	65	23				

第11表 肺腫瘍例の各種材料の検査数及び陽性率

		喀 痰			胸 水			気管支分泌物			穿 刺 液 (淋 巴 腺 胃, 肝, 肺)			喀痰の 切片法			総合判定		陽性数 (%)	
		総 数	陽 性	陰 性	総 数	陽 性	陰 性	総 数	陽 性	陰 性	総 数	陽 性	陰 性	総 数	陽 性	陰 性	陽 性	陰 性		
原 発 性 肺 癌	解 剖 例	47	38	9	16	12	4	22	9	13	3	3		3	2	1	42	5	89.4	
	手 術 例	13	10	3	5	4	1	8	4	4	1	1					10	3	86.7	
	臨床診断 例	14	11	3	4	2	2	5	4	1	1		1	2	2		12	2	86.5	
転移性肺癌 (剖検)		14	6	8	2		2										6	8		
合 計		88	65	23	27	18	9	35	17	18	5	4	1	5	4	1	70	18		
陽性率(%)		73.9	* 14/17...82.4					48.6			80.0			80.0					79.5	

\* 胸水の例数は組織学的に癌浸潤の確認されたもののみを示す。

腫瘍細胞陽性例は73例、36.9%の陽性率で、この 689 件に対しては 169 件、23.7%の陽性率であつた。剖検、手術所見及び臨床で確実な 原発性肺癌例 74 例では、59例、79.7%の陽性率で、この 362 件に対しては 147 件、40.6%の陽性率であつた。剖検で確かめられた転移性肺腫瘍例14例では6例、42.9%の陽性率で、この32件に対しては10件、31.3%の陽性率であつた。原発及び転移性肺腫瘍を合わせた88例では65例、73.9

%の陽性率で、これに対する 394 件では 157 件、39.8 %の陽性率であつた。

3. 誤診例。非腫瘍例の細胞を腫瘍細胞が疑わしいと判定した誤診例は3例で、臨床経過不明の57例を除く 587 例では 0.51%、これに対する 1091 件では 3 件、0.18%の誤診率であつた。

4. 肺腫瘍を認めぬ例。剖検並びに手術所見及び臨床経過上、肺腫瘍を認めぬ例は 508 例で、喀痰全検査

例の 78.9%を占め、この 697 件は 58.1%を占めていた。この適中率は、例数別には 99.2%、件数別には 99.7%であった。剖検上肺腫瘍を認めぬ例は21例で、動脈瘤、腫瘍性肋膜炎（転移性で肺腫瘍のない例）、肺膿瘍の各々 4 例、肺結核 3 例、原発性肋膜腫瘍、縦隔腫瘍、肺炎、心嚢炎、肋膜炎、再生不良性貧血、各々 1 例であった。臨床上、肺腫瘍を否定される例は 478 例、ドック入院患者 263 例及びその他 183 例であった。

### Ⅲ. 原発性肺癌の検討

#### a) 陽性率

原発性肺癌の剖検例47例、手術的肺切除例10例、肺

切除不能手術例 3 例の合計60例に関する腫瘍細胞陽性率は、喀痰のみを対象とした場合は第10表に示す如くである。

即ち解剖例 47 例では 80.9%、手術例を加えた60例では80%で、これに臨的に確実な肺癌例14例を加えた 74 例に関しては 79.7%の陽性率であった。又各種材料の総合判定によると第11表に示す如くで剖検例47例では 89.4%、手術例を加えた60例では 86.7%、臨床例を加えた 74 例では 86.5%であった。これを延べ件数で見ると、第 12 表の如く解剖、手術の60例、256 件では41%、臨床例を加えた74例、309 件では 40.6%の陽性率であった。

第12表 肺腫瘍の喀痰細胞診断件数別陽性率

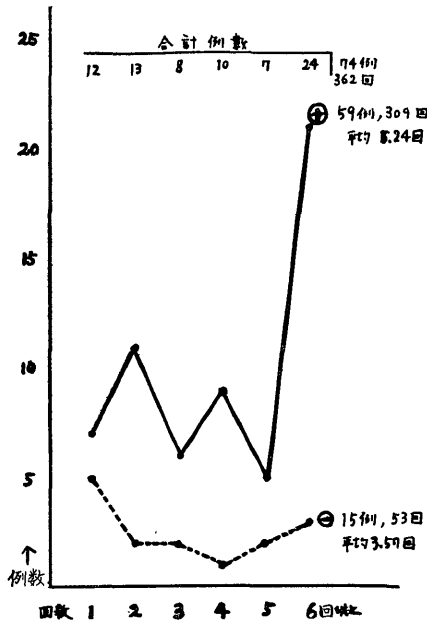
		陽 性 例				陰性例	合 計	陽 性 率			
		件数	+	-	陽性率						
原発性肺癌	解剖及び手術例	246	116	130	46	34	280	41.4	41		
	手術的確認例	10	3	7	30	0	10	30			
	臨床的に確実な肺癌	53	28	25	52.8	19	72	38.8	40.6		
転 移 性 肺 腫 瘍		13	10	3	76.9	19	32	31.3			
合 計		322	157	165	48.7	72	394		39.8		

第13表 原発性肺癌例の喀痰の腫瘍細胞陰性例の各種材料による検査成績  
(表中分母は検査件数、分子は陽性件数を示す)

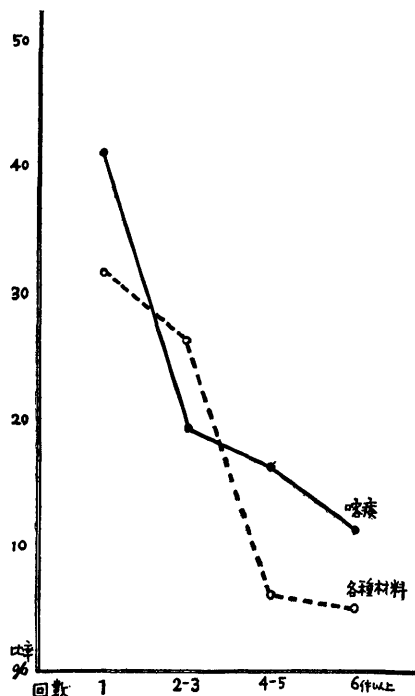
		年齢性別		組織学○診断		喀 痰 (唾液回数)		胸 水		気管枝分泌物		脊椎穿刺液		総合判定	
						例 件		例 件		例 件		例 件		例 件	
解剖及び手術例	Pr	770	44 ♂	腺 癌	—	0/3	+	4/8					+	4/11	
		694	60 ♂	〃	—	0/1	—	0/2	—	0/1			—	0/3	
		724	51 ♂	〃	—	0/1	+	4/4					+	4/6	
		1108	79 ♀	〃	—	(1) 0/6	+	1/1	—	0/2	+	2/2	+	1/7	
		1318	66 ♂	〃	—	(4) 0/8							+	2/12	
		1271	60 ♀	〃	—	(4) 0/5							—	0/5	
		8941	58 ♀	〃	—	(1) 0/3							—	0/3	
		1117	62 ♂	扁平上皮癌	—	(1) 0/1							—	0/1	
		6924	61 ♂	〃	—	0/1			—	0/1			—	0/1	
		561	72 ♂	燕麦細胞癌	—	0/2							—	0/3	
臨による診断	池 中 八	973	53 ♂	〃	—	(1) 0/2			—	0/1			—	0/2	
		7451	26 ♀	胎児性癌	—	0/1							—	0/2	
		64	♂		—	(2) 0/4	+	2/3	—	0/1			+	2/8	
	57	♂		—	(1) 0/5	—	0/3					—	0/8		
	65	♂		—	0/10			—	0/1			—	0/11		
合 計 1 5 例					0/15	(15) 0/53	4/6	11/21	0/6	0/7	1/1	2/2	5/15	13/83	
陽 性 率 (%)							66.7	52.4				100	100	33.3	15.7

b) 原発性肺癌の喀痰の腫瘍細胞，陰性例の検討  
74例の原発性肺癌のうちに15例の喀痰陰性例を認め，その詳細は第13表の如くであつた。

第14表 原発性肺癌74例の喀痰検査回数と陽性例及び陰性例の分布表



第15表 喀痰及び各種材料の検査回数別の陰性例の比率



### 1. 検査回数に関して

これら15例中の喀痰検査回数と陽性例及び陰性例の分布を見ると第14表の如く，1回の検査しか行われなかつた症例は全陰性例15例中5例で，その $\frac{1}{3}$ を占めた。74例の肺癌例中1回のみの検査で終つた症例は12例で，うち5例，41.7%が陰性で2回以上の検査症例62例で10例，16.2%を示したのと著しい差を認めた。1例当りの検査回数は陽性例，5.24回に対し陰性例，3.57回であつた。これを更に検査回数別の陰性例の比率を見ると第15表の如くで，回数の増加に逆比例して陰性率は減少した。4回以上検査が行われた41例では14.6%が陰性を示すのみで喀痰だけの検査でも85.4%の陽性率を示した。

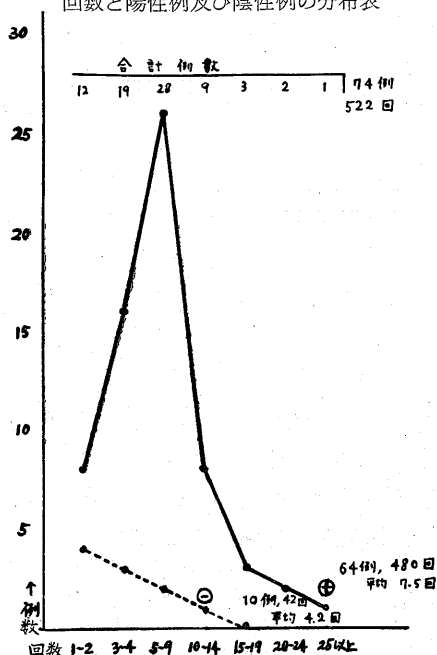
### 2. 材料の適否に関して

喀痰は子宮腔塗抹材料や種々の穿刺材料と異なり，患者自身の喀出にまつ材料であるため，検査に必ずしも適当しない材料が提出される場合が往々にして認められる。その最も多いものは唾液で，私の症例でも気管枝粘膜上皮，組織球，大喰細胞等を全く含まず，口腔の表層扁平上皮，食物残渣，少数の白血球しか認めぬ単なる唾液の提出された症例が，第13表の如く陰性例15例，53件中に8例，15件あつた。即ち約半数例において，又提出された喀痰件数の $\frac{1}{2}$ 弱(28.2%)が不適当な材料であり，うち1例は1回の検査しか行われなかつたので診断の機会を逸したと考えられた。又喀痰陰性例で4回以上適当な喀痰材料について検査が行われた症例は，4例しか認められず，うち2例のみが各種材料との総合判定でも陰性に終つた。

### 3) 喀痰以外の材料の腫瘍細胞診を併用した場合

肺腫瘍例では喀痰の単純塗抹材料以外に，胸水，気管枝分泌物，肺，骨，肝臓及び淋巴腺の穿刺液，喀痰の切片法等の細胞診断を併用したが，胸水では6例中4例に腫瘍細胞を認め，更に脊椎骨髓穿刺液にのみ癌細胞陽性の1例を加え，それら5例は喀痰以外の材料で癌細胞陽性であつた。気管枝分泌物は6例全部が陰性に終つた。結局，癌例に関するすべての材料の腫瘍細胞診断を参照としても陰性に終つた例は74例中10例でその陰性率は第11表で読み取れる如く剖検例47例では14.5%で，喀痰のみの陰性率より6.8%下降を見た。各種材料を含めた検査回数別の陽性例と陰性例の分布を見ると第16表の如くで，1例当り平均検査回数は，陽性例7.5回に対して陰性例4.2回で，陽性例では喀痰以外に平均2.36回の検査が行われたのに対し陰性例では0.63回しか行われず総合的にも陰性例では追及され方が少なかつた。又この検査回数別の陰性率の比率を見ると第15表の如くで回数の増加に逆比

第16表 原発性肺癌74例の各種材料検査回数と陽性例及び陰性例の分布表



例して陰性率は減少し、喀痰のみの場合よりその差は一層著しかった。

#### 4. 組織学的所見との対比

原発性肺癌で組織学的検索の行われた解剖例47例及び手術例10例の合計57例について、喀痰の癌細胞陰性例は12例で第13表の如くであった。その組織学的分類は腺癌7例、扁平上皮癌2例、燕麦細胞癌2例及び胎児性癌1例であった。腺癌7例中4例は癌の肋膜転移を認め、その中3例は胸水中に陽性で、他の1例は脊椎穿刺液に癌細胞を認め診断の助けとなった。以下簡単に陰性例について臨床病理学的に問題となつた事項を解析し、症例を追つて述べる。

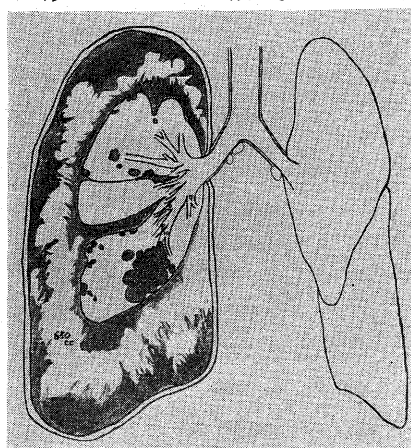
##### a: 広汎な癌性肋膜炎を併発した腺癌2例

症例1 (S. No. 770): 高度の癌性肋膜炎を併発し喀痰陰性で胸水陽性を示した例であるが、症例2 (S. No. 694) と殆んど同様な病理解剖学的な拡がりを見せていた。即ち、癌は左上葉 S<sub>3</sub> 水平枝域内で肋膜下に局限した拇指頭大主腫瘍とその周囲の豌豆大迄2~3個の娘腫瘍を見るのみで、左側肋膜は所謂内皮腫様の著しい肥厚を示し、その表面には壊死性癌組織が厚く絨毛状に進展して、約 1000cc の血清、壊死塊を混じえる胸水を容れ、左肺は均等に高度の無気肺状萎縮を示し、肺門に手拳大に圧縮されている。組織学的には比較的良好分化した乳嘴状腺癌で、肋膜面進展が甚だ高度でその表層は高度壊死状であった。右肺は底汎

な気管枝肺炎を生じ、気管内に膿性分泌状の時溜を見た。生前頑固な咳嗽が持続したが、喀痰の咯出は少なく、血痰も認めなかつた。3回の喀痰検査が行われたが、何れにも癌細胞を認めず、胸水では写真第1の如き印環細胞や、異型核分裂を認める大量の癌細胞が、8回中4回に証明されたが、後半では Nitromin, Azan 等の抗癌剤注入も関係してか、癌細胞を認めなくなつて来た。

症例2 (S. No. 694): 第1図に示す如く主腫瘍は

第1図 腺癌例で広汎な癌性肋膜炎を併発し、原発部癌巣は小さく、高度の無気肺状萎縮を生じ、癌細胞は胸水中に証明容易で喀痰中に発見困難な形。S. No. 694. 60歳。♂



右下葉 S<sub>10</sub>、外側枝域の肋膜直下に小くみだに認められ、その他にも右下葉及び上葉に小豆大迄各々数個の小転移を認めた。肋膜は壁側、器側共に肝臓状肥厚を示し、その表面は著しい絨毛状發育を示す壊死状の腫瘍で覆われ、650cc の血性胸水を認めた。右肺はそのため、強度無気肺状萎縮に陥り肺門に圧縮されている。組織学的には囊腫状に拡大した腺腔を囲む腺癌で、細胞は多型性を示し巨細胞を屢々認める。肋膜面腫瘍の表層は著しい壊死に陥り、厚い層を形成して癌組織は認め難くなっている。本例は喀痰1回、胸水2回の検査が行われたが、喀痰には細胞成分が少なく、少数の担血鉄素細胞や気管枝上皮を見たが癌細胞は認めず、又胸水も大量の赤血球と壊死物質、核破片、多核球等を見るのみで、癌細胞を証明しなかつた。生前喀痰の咯出は少なく、胸水は Nitromin の胸腔内注入後漸次採取困難となつた。

以上2例の如く癌の肺内分布が極めて小範囲で、主腫瘍が第一次気管枝の末梢或いは第二次気管枝の分布区域に局限して肋膜直下に存在し、転移も少数で小さ

く、これに反して肋膜面進展が広汎、高度で内皮腫様外観を呈し、大量の胸水貯溜を伴い、腫瘍側肺の著しい無気肺状萎縮例では、生前喀痰の喀出も少なく、客易に腫瘍細胞を含む喀痰を得られなかつた。がしかし 1 例 (S. No. 770) は胸水に大量の癌細胞を証明したが、他の 1 例 (S. No. 694) は肋膜面腫瘍の壊死が高度で胸水にも癌細胞は証明されなかつた。このような高度の肺萎縮を生じた癌性肋膜炎でしかも肋膜腔壊死が著しい例は、胸水、喀痰共に癌細胞証明の最も困難な例と思われた。腺癌例 27 例中で胸水の検査された例は 13 例で何れも肋膜の癌転移を示し、10 例に胸水中に癌細胞も認めたが、9 例迄は胸水の方が証明率が高く (33 件、72.7%)、喀痰ではその発見が仲々困難であつた (53 件、24.5%)。即ち癌性肋膜炎を併発した腺癌例では癌細胞を含んだ真の喀痰の喀出が悪いためか喀痰中に癌細胞発見が困難となる傾向を認め、その程度は原発癌が小さく肺萎縮が著明な程高度で、肺内分布が拡大し、肺萎縮の受け方が少なくなる程影響も少ないが、肋膜転移を認めない 9 例の喀痰 43 件では、62.8% の陽性率を示すのに比し、相当その証明は困難であつた。

#### b : 肺胞上皮癌例 1 例

症例 3 (S. No. 724) : 肺胞上皮癌例は 3 例あるが本例は喀痰陰性で胸水に写真第 2 の如き癌細胞陽性の例であつた。この形の肺癌は他の 2 例中 1 例 (S. No. 1322) も喀痰中からは頻回の検査で漸く癌細胞を見出したのに反し、胸水からは毎回容易にそれを証明し得た。又他の 1 例 (S. No. 846) は胸水、喀痰は (写真第 3) 気管枝分泌物共に癌細胞を容易に見出した。組織学的所見からは肺胞壁に林立する癌細胞群や、肺胞腔に多数の剝離癌細胞群を認め、気管枝に狭窄も破壊もなく、喀痰中にも大量の癌細胞集団が証明され易そうに見られるに反し、かなり検出困難な場合があり、胸水では却つて容易に証明し得た。3 例の肺胞上皮癌を比較すると、各例とも両側肺に粟粒大乃至豌豆大癌巣を均等に認め、1 例は癌性肋膜炎による、かなり高度の圧迫萎縮を受けているが、他側は比較的圧迫を受けていない。その剖検並びに組織学的所見からは 3 例に著変はなかつた。何故本例は喀痰中に癌細胞を証明せず、他の 1 例にその発見が仲々困難で、その他の 1 例は比較的容易であつたが不明であるが、この形の肺癌では癌が主として肺胞内に限局して發育する特性があり、又癌性肋膜炎を併発し易い末梢型で、臨床的にも喀痰が極めて粘調で排出困難なことで何らかの因果関係があり、癌細胞検出に不適当な条件に傾き易いと考えられた。

#### c : 瘢痕癌の腺癌例 1 例

症例 4 (S. No. 1318) : 6 年半の経過を辿つた左上葉 S<sup>4b</sup> 域の拇指頭大硬化性結核巣に一致して生じた腺癌例であるが、8 回の連続検査と 2 回の気管枝分泌物検査に拘らず終始陰性であつた。ただ脊椎骨転移部の穿刺物のみは 2 回とも写真第 4 の如き明瞭な癌細胞集団を認めた。癌は結核性硬化竈に相当し、S<sup>4a</sup> の分布域で一部 S<sup>5b</sup> 域に及び肋膜下に近く瘢痕性萎縮と強度の炭粉沈着を伴い、同部の気管枝腔内にも浸潤を認めるが、組織学的には写真第 5 の如き硝子化膠原線維の著しい増殖と、石灰沈着を伴う結核性瘢痕中に包埋された形で、腺癌の不規則な小胞巣が散在性に浸潤し、他の肺癌例の如く髄様で直接気管枝腔に露出した癌浸潤の形とは甚だ異なる型を呈した。病理組織学的には特異な 1 例であるが、喀痰内への腫瘍細胞出現に関して、有意義な所見を提供していると思われた。

#### d : 壊死空洞形成例 2 例

症例 5 (S. No. 1271) : 本例は喀痰以外の検査材料が採取されておらず、剖検上は右下葉の手拳大癌で、中央に 3 倍拇指頭大で粘調な内容を認める壊死軟化空洞を形成し、S<sup>8</sup> 気管枝に交通していたが、喀痰に癌細胞を認めなかつた。この例は全経過中、咳嗽、喀痰を殆んど認めず、提出された 5 回の喀痰中 4 回は単なる唾液で、残る 1 回にも見直しても癌細胞を認め得ず、大量の粘液に混る壊死物質と少数の球菌巣を見るのみであつた。組織学的には多型性の著明な乳嘴状腺癌で粘液分泌と壊死が高度で、広汎な壊死巣には癌細胞陰影も留めていない。このような粘液分泌の盛んな癌細胞が著明な壊死に陥る場合は、細胞の形も非常に見分け難い変形を受けるであろうが、この例では喀痰自体が出難い状態にあつたことがより重要な癌細胞陰性の原因と考えられた。

症例 6 (Pr. No. 7451) : 本例は 26 歳女子の若年者肺腫瘍例で、右下葉 S<sup>6</sup> 域に手拳大髄瘍腫瘍を作り、全般に細小壊死竈が混在する他、中央は軟化空洞を形成していた。組織学的には未分化な単純癌の形を示す胎児性癌で、広汎な壊死巣中に少数の癌巣が残存して見られる。癌細胞は類円形大きな核で、核網は明るく、明瞭な核小体を認めるが比較的多型性は示さず、細胞形質は淡明で少量認められる。壊死巣に接する部で細胞は急激に崩壊、濃縮を示し、癌細胞原形は一樣に認め難くなる。喀痰と気管枝分泌物が 1 回ずつ検査され、喀痰中には担血鉄素細胞を多数認め、稍々多量の多核球、核破片等壊死物質を見るが、癌細胞は認めなかつた。手術後経過良好で約 4 年を経ているので転移は少なかつたものと考えられる。検査回数も少な



つたが、壊死高度で染色性の良好な癌細胞は仲々喀出され難い状態であろうと推察された。

e : 脳転移例 1 例

症例 7 (S. No. 1117) : 入院時既に高度の意識障碍と発熱を伴い、脳軟化及び肺炎と診断され、1 回の喀痰検査が行われたが、これも唾液に過ぎず、診断出来なかった。剖検上は右下葉 S<sup>8</sup> 域に局限した小鶏卵大癌で、嚥下性肺炎を伴い、左側側頭葉、前及び後中心廻転から後頭葉に至る鷲卵大脳転移を見た。組織学的にはかなり未分化な類上皮癌であつた。このような意識障碍の高度な例では肺に大きな腫瘍を形成し、病理組織学的には癌細胞排出の比較的容易と思われるにも拘わらず深奥部からの癌細胞を含む真の喀痰の喀出が困難で、細胞学的診断に適さず、むしろ胸水その他の穿刺液による方が確実と思われた。

f : 検査不能と思われた例 2 例

症例 8 (S. No. 8941) : 喀痰以外の検査材料は採られず 3 回の喀痰検査が行われた。右上葉肺摘出術が行われ、S<sup>2</sup> 水平枝域の手拳大癌で、同部気管枝粘膜の癌浸潤も高度で、組織学的には部分的に中等度の壊死を認めるが気管枝壁には乳嘴状腺癌が著しい壊死も受けずに露出しており、喀痰中に癌細胞は排出され易い状態にあつたと思われるが、3 回の検査を行い手術が施行され、うち 1 回は唾液で、残る 2 回にも癌細胞を認めず、診断の機会を逸した。喀痰が癌細胞を含む率はかなり不安定で、相当根気強い繰返し検査の必要を痛感させられた例である。唯、本例では肋骨転移を認めていたので、この部の穿刺材料が採取されたならば、確実に癌細胞を証明出来たであろう。

症例 9 (Pr. No. 6924) : 本例は左上葉の鷲卵大癌で、肺門浸潤のため手術的切除不能で、大動脈弓との癒着部より試験組織片を採るに止まつたので、その拡がりや腫瘍性状の詳細は不明であるが、組織学的には分化した扁平上皮癌であつた。術前 1 回の喀痰検査が行われたのみで、これには癌細胞の疑われるものではなく、喀痰陰性を示した関係は不明であつたが、絶対的に検査の追及が不足であつた。

g : 癌細胞を見落された症例 3 例

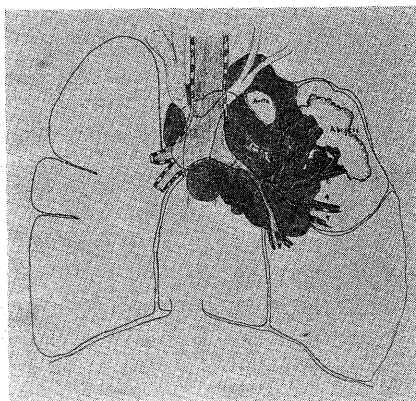
剖検後塗抹標本の再鏡検により喀痰中の癌細胞の見落されていた例は、組織像の明らかな 57 例の肺癌例中 3 例、5.78% にあり、喀痰のみの陽性率 79.7%、諸材料を含めた陽性率 86.5% に対して 相当大きな割合を示していた。

症例 10 (S. No. 1108) : 本例は初回検査時に相当多量性の著しい大型の定型的癌細胞の組織片状大集団を認め、管腔構造は認め難かつたが、明瞭な癌細胞と思

われた。しかし同時に鏡検した 3 枚の標本でも、他に散在する癌細胞を認めず、余りにかけ離れた感があり、他の検体の組織片の附着を疑い次回以下の検査に待つたところ、Tespa 等の抗癌剤の使用も影響してか、以後 5 回の検査で遂に喀痰中からは癌細胞を証明されずに終り、見落された例であるが、肋膜転移があり、胸水からは証明された。剖検上は左側上葉肺門部の小児頭大癌で、上下葉主気管分枝部で癌が露出し、喀痰中に非常に排出され易い状態であつた。組織学的には相当髄様な腺癌で、小腺腔形成を明らかに認めた。残る 5 回の陰性標本は再三見直しを行つたが癌細胞を含まず、初回に見落された例である。

症例 11 (S. No. 561) : 第 2 図に示す如く左側下葉肺門部に大腫瘍塊を形成し、主気管枝及び上下葉第一

第 2 図 燕麦細胞癌で、末梢に肺膿瘍を形成し、膿瘍内容と癌細胞が混在して見落された形。  
S. No. 561. 72 歳. ♂



次気管枝は、癌性浸潤により高度の狭窄を示し、そのため左側 S<sup>0+2 a b c</sup> 枝の末梢に小鶏卵大膿瘍を形成している。主気管枝では囲周淋巴節より写真第 6 の如き燕麦細胞癌の粘膜下浸潤も加わり、著しく狭小となつているが粘膜の癌性潰瘍は殆んど認められない。喀痰には大量の多核白血球と核破片が集簇して見られ、剖検後 400 倍拡大で再三見直しだが癌細胞を発見出来ず、膿瘍腔内容のみかと思われた。しかし組織標本と対比して更に追加鏡検を行い、写真第 7 の如く大量の多核白血球群の中に極めて紛らわしい小型円形の壊死状燕麦細胞の小群が混在するのを認めた。

症例 12 (S. No. 973) : 本例は左側上葉縦隔側の手拳大癌で、他の上葉肺組織は無気肺状圧迫萎縮を受け、右側主気管枝粘膜の癌性破壊を生じているが、癌組織の壊死高度で組織学的にも気管枝腔の剝離細胞は壊死化を受け、淋巴球様の小型円形の燕麦細胞は数個

ずつの集団を作り、大量の壊死物質や多核白血球群と混在して極めて見分け難い状態にある。しかし剖検後組織像を参照して見直すと、癌細胞集団を鑑別し得

た。燕麦細胞癌はその細胞の性質上、見誤られ易いとは衆知の事実で、喀痰の鏡検を行う場合このことには常時注意したが、喀痰陰性の2例共に見落された。

第17表 原発性肺癌例の喀痰の腫瘍細胞陽性例の各種材料による検査成績  
表中分母は検査件数、分子は陽性件数を示す。Ly. P. は淋巴腺穿刺液 Sp. St. は喀痰切片法

	組織像	剖検及び Pr. 番号	年齢性別	喀痰(唾液回数)		胸 水		気管枝分泌物		そ の 他		総合判定	
				細胞診	件	細胞診	件	細胞診	件	細胞診	件	細胞診	件
解剖及び び	腺癌	649	65 ♂	+	4/4			+	1/2			+	5/6
		681	66 ♂	+	1/1							+	1/1
		727	70 ♂	+	1/2	—	0/1					+	1/3
		846	69 ♀	+	1/1	+	1/1	+	2/3			+	4/5
		856	48 ♀	+	1/1			+	1/1			+	2/2
		866	51 ♂	+	(1) 2/3			+	2/2			+	4/5
		1007	58 ♂	+	(3) 4/10	—	0/1	+	1/1			+	5/12
		1089	59 ♂	+	(1) 2/7	+	3/4	—	0/1			+	5/12
		1105	65 ♀	+	(6) 2/15	+	1/1	—	0/4	Ly. P. +	2/2	+	5/22
		1116	76 ♂	+	(3) 3/10							+	3/10
		1148	48 ♂	+	4/5					Sp. St. +	1/1	+	5/6
		1163	52 ♂	+	1/1			+	1/1			+	2/2
		1189	57 ♂	+	8/9					Sp. St. +	1/1	+	9/10
		1209	54 ♀	+	(1) 5/10	+	4/4	—	0/2	Sp. St. —	0/1	+	10/17
		1217	54 ♂	+	3/4			+	1/1			+	4/5
		1220	57 ♂	+	(1) 1/2	+	2/2					+	3/4
		1285	60 ♂	+	1/1	+	3/7					+	4/8
		1322	47 ♂	+	2/8	+	2/4					+	4/12
		1378	56 ♂	+	1/1							+	1/1
		Pr. 13036	61 ♂	+	(2) 4/8			—	0/1			+	4/9
手術例	扁平上皮癌	計	20 例		20/20	(18) 55/140	7/9	16/25	7/11	9/19	3/4	4/5	84/189
		734	72 ♂	+	2/4							+	2/4
		739	52 ♂	+	3/5							+	3/5
		767	76 ♀	+	2/8			—	0/1			+	2/9
		784	66 ♂	+	1/3			—	0/1			+	1/4
		814	54 ♂	+	(1) 1/2			—	0/1			+	1/3
		919	56 ♂	+	8/9							+	8/9
		998	51 ♂	+	3/3							+	3/3
		1214	51 ♂	+	1/2			+	1/1			+	2/3
		1333	64 ♂	+	(1) 3/7							+	3/7
		1353	61 ♂	+	(1) 1/2							+	1/2
		Pr. 9067	58 ♂	+	(1) 8/10			+	1/1			+	9/11
		Pr. 9431	67 ♂	+	1/5			—	0/1			+	1/6
		Pr. 10715	66 ♀	+	3/9							+	3/9
		Pr. 12950	63 ♂	+	4/5	+	1/2	+	1/1			+	6/8
		Pr. 6447	♂	+	1/2			—	0/1			+	1/3
		計	15 例		15/15	(4) 42/80	1/1	1/2	3/8	3/8			46/88

解 解 及 び 手 術 例	燕 麦 細 胞 癌	610	54 ♂	+	2/4							+	2/4
		643	73 ♂	+	2/2							+	2/2
		716	65 ♂	+	1/3							+	1/3
		970	59 ♀	+	2/7			—	0/1			+	2/8
		1098	59 ♂	+	(1) 3/5					Ly. P. +	1/1	+	4/6
1111		67 ♂	+	2/9							+	2/9	
1124		51 ♂	+	(2) 1/4							+	1/4	
1213		34 ♀	+	(1) 2/6	+	2/2					+	4/8	
1367		55 ♂	+	5/5			+	1/2	1/1		+	6/7	
單純 癌	Pr. 7300	40 ♂	+	2/7	+	2/7					+	4/14	
計	10 例		10/10	(4) 22/56	2/2	4/9	1/2	1/31	1/1	1/1		28/72	
手 術 不 能 例 除 肺 切	尾 高 押	○	65 ♂	+	1/3							+	1/3
		○	56 ♂	+	1/4			+	1/1			+	2/5
		○	62 ♂	+	1/3			+	1/1			+	2/4
	計	3 例		3/3	3/10			2/2	2/2				5/12
臨 床 的 に 確 実 な 肺 癌 例	磯 横 石 魚 鈴 羽 横 伊 藤 松 相	○	52 ♂	+	3/4							+	3/4
		○	35 ♀	+	3/3							+	3/3
		○	60 ♀	+	1/2			—	0/1			+	1/3
		○	68 ♀	+	10/16	—	0/1					+	10/17
		○	79 ♀	+	1/2							+	1/2
		○	69 ♀	+	2/7							+	2/7
		○	57 ♂	+	4/13	+	4/13	—	0/1	Lung-Punkt —	0/1	+	8/28
		○	64 ♀	+	1/2							+	1/2
		○	50 ♂	+	1/1							+	1/1
		○	65 ♂	+	1/2			+	2/5			+	3/7
		○	70 ♂	+	1/1							+	1/1
		計	11 例		11/11	28/53	1/2	4/14	1/3	2/7	0/1	0/1	
	合 計	59 例		59/59	(25) 147/309	11/14	25/50	14/26	17/39	4/6	5/7		194/405

本例では殊に 1 例は末梢に肺膿瘍を形成し、1 例は高度の壊死化を伴ったため、大量の多核球群に覆われ集団形成の傾向も弱く、極めて見逃され易い条件を備えたものと思う。

### C. 原発性肺癌の喀痰の腫瘍細胞、陽性例の検討

原発性肺癌74例中陽性例59例の組織像及び検査事項に関しては第17表に示す如くである。

#### 1. 検査回数について

喀痰の腫瘍細胞陰性例の項で述べた如く、単に検査回数のみについても、その増加と共に著明な陽性例の増加を来すことは明らかであった。殊に 1 回の検査しか行われない場合には診断の機会を逸する場合が多く、陽性率 58.9%しか示さぬのに対し、2 回以上の症例では 83.8%、適当な材料で 4 回以上検査された症例では 85.4%と陽性率は次第に上昇を示した。又喀痰の陽性例59例では平均 5.24 件の検査が行われた

のに対し、陰性例15例では平均件 3.57 で、陽性例の方が喀痰のみについてもよく追及されていた。

#### 2. 検査材料の適否に関して

喀痰には検査に適合せぬ単なる唾液も相当な件数含まれていることは陰性例の項でも述べたが、陽性例59例、309 件中にも15例、26件の不適当な材料が見られた。即ち約 1/4 例において、又全件数の 8.7%が不適当な材料でこれらを除く 283 件中、癌細胞陽性標本は 147 件で全検査件数の 36.5%は陽性例でも喀痰中に癌細胞が排出されていない材料であった。

#### 3. 喀痰以外の検査材料に関して

肺癌に関する検査材料では陽性例では喀痰以外の検査材料が追及されたものが多く、第17表に示す如くで、これら諸材料から腫瘍細胞を頻回に見出したが、総合的判定が陽性の64例中59例迄は喀痰に腫瘍細胞が見出されており、残る 5 例中 4 例は胸水で陽性で、1

例のみは骨穿刺材料によつて診断され、その他の材料では総合判定に影響したものを認めなかつた。

a : 胸水に関する検討 (第11参照)

47例の肺癌例中胸水の検査されたものは25例であるが、その中組織学的に癌の肋膜浸潤の確かめられた17例に関しては14例、82.4%が陽性であつた。陰性例3例中1例は右上葉の殆んど大部分を占める未分化な腺癌例で (S. No. 1007), 右上葉と壁側肋膜との硬固な癌性癒着を来とし、癌転移のない下葉の肋膜腔に胸水貯溜を来した例である。他の2例 (腺癌2例 (S. No. 694, S. No. 727)) は広汎な肋膜面癌転移を示し、大量の壊死塊と数100ccの胸水貯溜を見たが、組織学的には、肋膜腔面は線維素を混じえた高度の壊死物質で厚く覆われ、癌細胞は陰影化していた。

b : 気管枝分泌物の検討 (第11表参照)

74例の肺癌例中、気管枝分泌物の検査されたものは35例あるが、癌細胞陽性例は17例、48.6%の陽性率しか示さず、喀痰の79.7%、胸水の82.4%に比し極めて低い陽性率であつた。これは喀痰が検査術式上患者に与える侵害が少なく頻回の検査に耐え、著明な無気肺を呈さない限り、肺全般の剝縮細胞を集め得るので、何回かの検査の中には癌細胞を含む材料を得るのに比し、気管枝鏡検査下に材料を採取する場合は精々2回の検査が行われたのみで、特定の気管枝分泌物をSondeの達する範囲内で集め得るに止ることに関係があると思われる。勿論、気管枝腔の洗滌液も同時に採取された場合が多いが、直接塗抹法よりも更によい成績は得られず、却つて洗滌液の遠心沈澱による細胞変形を蒙つた場合が多かつた。又喀痰でも頻回の検査で辛うじて腫瘍肺胞を見出すようなかなり証明困難な6例では、例外なく気管枝分泌物でも陰性であり、又気管枝分泌物検査の併用された喀痰陰性例5例中にも陽性例はなく、比較的容易に癌細胞を見出し得た26例中9例も陰性に終つた。

c : 淋巴腺、骨、肝臓及び肺穿刺液に関して

淋巴腺は2例、骨は1例、肝臓は1例について穿刺材料が検査されたが、何れも腫瘍細胞を認め、写真第

4及び第8に示す如くその細胞像も明瞭で併用するのに確實でよい方法と思われた。肺穿刺は1例に行われたのみであるが成功しなかつた。

d : 喀痰の切片法

喀痰の切片法は原発性肺癌74例では5例に行われたのみであるが、うち4例は1乃至2回の検査で写真第9の如き腫瘍細胞集団を認めた。

喀痰以外の検査材料は陽性例では平均2.26件行われ陰性例の0.63件の3倍以上多かつた。

4. 病理組織学的所見との対比

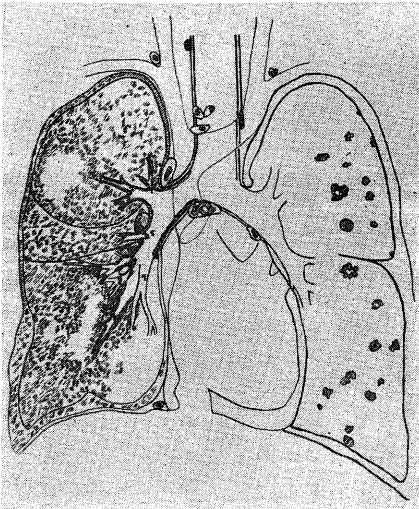
組織像の明らかな肺癌例57例に関しては第18表に示す如くで、腺癌27例、扁平上皮癌17例、未分化癌13例で、この中喀痰のみの陽性率は扁平上皮癌88.2%、未分化癌78.9%、腺癌74.1%の順で、扁平上皮癌が最も陽性率が高く、腺癌で最も低かつた。これを各種材料を含めた総合判定結果で見ると、腺癌88.9%、扁平上皮癌88.2%、未分化癌76.9%で、腺癌が最も陽性率が高かつた。これは喀痰の腫瘍細胞陰性例の項でも述べた如く、腺癌例中には癌性肋膜炎による強度の無気肺状萎縮のために喀痰中の癌細胞陰性で胸水では陽性の4例と、骨転移部のみで癌細胞を証明した癒瘍癌の1例を見るためで、扁平上皮癌及び未分化癌にはこのような例を見なかつた。腺癌例中の喀痰で陽性例の中にもかなり頻回の検査によらなければ発見困難な例が6例あり、これらは何れも胸水中からは容易に癌細胞が見出され、1例の肺胞上皮癌例を除き、何れも癌性肋膜炎併発による肺萎縮を来した例であつた。試みに喀痰の全検査件数についての陽性率を見ると扁平上皮癌では52.5%、腺癌及び未分化癌では39.3%で腺癌例では喀痰中に癌細胞を含め割合が高く、未分化癌では癌細胞があつても診断困難で見逃され易い。それに反し扁平上皮癌では比較的癌細胞を含む喀痰が採取され易く、又細胞の形態学的性質上その発見も容易であつた。腺癌例でも癌性肋膜炎による無気肺上萎縮や、高度の壊死化を来さない場合は、1例の癒瘍癌を除き、写真第10の如き喀痰中の癌細胞発見は比較的容易であつた。その剖検所見は第3図に示す如

第18表 癌の組織像別の陽性率表

		腺 癌		扁平上皮癌		未 分 化 癌		合 計	
		陽 性	陽性率	陽 性	陽性率	陽 性	陽性率	陽 性	陽性率
喀 痰	例数	20/27	74.1	15/17	88.2	10/13	76.9	45/57	79.7
	件数	55/140	39.3	42/80	52.5	22/56	39.3	119/276	43.2
全 材 料 を含めて	例数	24/27	88.9	15.17	88.2	10/13	76.9	49	86.0
	件数	92/199	46.2	46.88	52.3	28/72	38.9	166/359	46.2

第3図 腺癌例で各肺葉に広汎、瀰漫性浸潤を示し、壁側肋膜と硬固な癒着を生じ、喀痰中に癌細胞の証明し易い形。

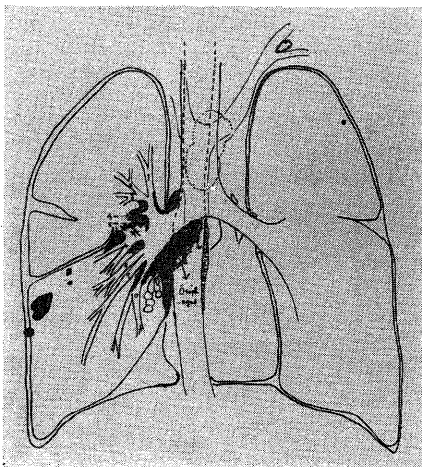
S. No. 1163. 52歳, ♂



く、癌の拡がりが気管枝の一局部に限局せず、多数の気管枝の分布域に及び、2肺葉乃至3肺葉以上のものも多く、1肺葉の場合でも瀰漫性浸潤を来したものが多かった。又肋膜浸潤乃至転移を示した場合でも、限局性小範囲で広汎な癌性肋膜炎を示すものはなかった。壁側肋膜との硬固な癌性癒着を生じた例は患側肺の著しい萎縮を起し難いので、喀痰中に癌細胞の排出を妨げないように思われた。扁平上皮癌では第4図の如く、肺門付近で主気管枝を破壊したものが多く、又

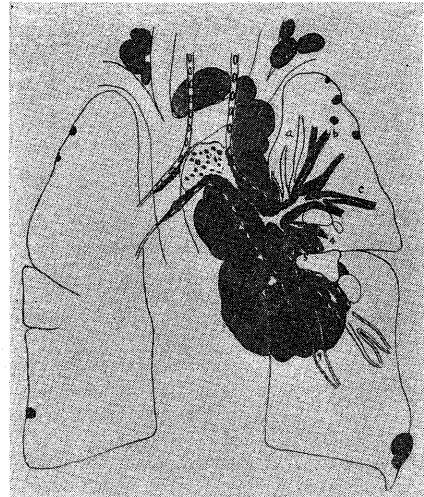
第4図 扁平上皮癌で肺門部主気管枝の癌性破壊を示し、喀痰中に癌細胞の証明し易い形、

S. No. 998. 51歳, ♂



広汎な癌性肋膜炎による肺萎縮を来した例は1例も認めなかった。従つてこの形ではその細胞の性質上からも、写真第11の如く特徴的大型細胞で喀痰中に比較的容易に癌細胞を証明し得るものと思われた。燕麦細胞癌では第5図の如く、肺門部に拡がった癌が肺門淋

第5図 燕麦細胞癌で肺門部癌浸潤が著しく喀痰中に比較的細胞を証明し易い形、  
S. No. 643. 73歳, ♂



巴腺と一塊となり、主気管枝壁を強く浸潤破壊した例が多く、第2図の如き末梢部肺膿瘍形成のない場合には写真第12の如く小型円型の癌細胞が上皮性配列を保つたまま喀出され、注意して見れば比較的容易にこれを見分け得たが、写真第13の如く癌細胞が壊死に陥り、核破片や多核球と混在して、数個の集団しか示さぬ場合には、相当に見分け難く、又このような例の方が多いと思われた。

#### D. 転移性肺癌例の検討

Papanicolaou 検査の材料となつた転移性肺腫瘍の剖検例は14例で第8表に示す如くである。その内訳は悪性脈絡膜上皮腫、副腎腫各々3例、食道癌、筋肉腫各々2例、肝癌、子宮体部癌、唾液腺癌、巨細胞肉腫各々1例であつた。この14例中、腫瘍細胞陽性例は6例のみで42.9%の陽性率しか示さず、原発性肺癌に比し極めて低い成績であつた。これを腫瘍別に分けると、子宮癌、食道癌、肝癌では何れも癌細胞が証明され、件数別陽性率も8件中7件、87.5%であつた。耳下腺癌のみは4件の検査で1件も陽性に出なかつた。悪性脈絡膜上皮腫、副腎腫及び筋肉腫では極めて陽性率が低くこれらの8例中、悪性脈絡膜上皮腫の3例中1例に極めて壊死の高度な紛らわしい腫瘍細胞を見た

のみで、陽性率は 12.5%，検査件数別に見ても 19 件中 2 件で 10.2%の陽性率を示すのみであつた。巨細胞肉腫の 1 例は左下葉に小児手拳大腫瘍を形成し、写真 14 の如き明らかな腫瘍細胞の排出を見た。子宮癌例は臨床的に潜伏した体部癌で生前、喀痰中に写真第 15 の如き癌細胞の証明により肺癌を疑われたが、剖検上は広汎な両側気管枝粘膜の癌転移を認めた。食道癌例は 1 例は気管穿孔例であり、1 例は左下葉鶏卵大癌浸潤巣を認めた。肝癌例は下空静脈腫瘍血栓を生じているが、一方横隔膜より右下葉に手拳大癌浸潤を示し、肺実質を大きく破壊している。耳下腺癌の 1 例は肺の剖検所見上は殆んど原発癌と変らぬ所見を呈したが、2 年前、耳下腺の腺腫切除を受けており、これの悪性化したものと考えられた。組織学的には比較的小型類円形細胞が充実性胞巣を作る単純癌の形で、燕麦細胞癌に類似し、喀痰中には癌細胞を見分け難かつた。これらの例に比し悪性脈絡膜上皮腫、副腎腫、筋肉腫の例では極めて腫瘍細胞発現が困難であつたが、これらは何れも血行性転移を示し、肉眼上は播種性多数の転移を認めたが、組織学的には腫瘍血栓の形で、肺泡乃至は気管枝壁破壊を認めないため、喀痰中に腫瘍細胞を証明し得難いものと思われた。悪性脈絡膜上皮腫でもその転移が小児頭大腫瘍塊を形成し、腫瘍血栓に止らず肺泡及び気管枝壁破壊のあつた 1 例では腫瘍細胞を見出したが、この喀痰も細胞形質は変形破壊が著しく、塩基好性壊死組織片状となり、その診断はかなり躊躇された。

#### E. 誤診例の検討

644 例、1200 件の喀痰検査中に 3 例 3 件に腫瘍細胞のかなり疑わしいと思われる異型細胞を認め誤診した。従つて解剖組織学的所見の明らかな 95 例については 3.16%，臨床経過の明らかな症例を含めた 587 例については 0.51%，これらの延べ件数 1091 件については 0.27%の誤診率であつた。次にこの 3 例を検討すると、

##### 1) 気管枝拡張症例 (Pr. No. 8891)

7 カ月に亘る血痰を主訴とし、気管枝拡張所見で右側中葉 S<sub>4,5</sub> の気管枝開口部に浮腫状腫脹を認め、喀痰 6 回、気管枝分泌物 2 回、胸水 1 回の検査が行われたが、そのうち喀痰及び気管枝分泌物の各 1 回にかなり腫瘍細胞が疑わしいと思われる異型細胞も認めた。気管枝分泌物中細胞は写真第 16 の如く、細胞形質に対する核の比率のかなり大きい不正楕円形の核で、核形は不揃いで大小不同もあり、核網は一般に過染性を示し稍粗である。比較的少量の Eosin 染色性細胞形質を認め、10 数個の細胞集団を作るが、細胞の配

列はかなり乱れ、一部には管腔形成を疑わせる所見がある。同様な集団を他部にも数カ所認めた。又喀痰では写真第 17 に示す如き僅かに歪んだ巨大な核で、核網は核辺縁及び中央で稍粗剛化し、核小体の明瞭な巨細胞を 2, 3 認め、又 20 核前後の多核巨細胞も多数認められた。写真で示した如き細胞は、癌細胞と診断は出来ないが、かなり疑わしいものと考えていた。しかし本例は肺切除所見上、腫瘍を認めず中葉前縁に稍粗硬度の増加した無氣肺状部分と、その中を走る著明に拡大した気管枝拡張症を認めたのみであつた。組織学的には気管枝粘膜下の強い慢性炎症があり、粘膜上皮は所々で剝離し、軽度の乳嘴状再生像や、扁平上皮化生像が認められた。気管枝腫には大量の多核球やモニリア菌糸塊が充満し、喀痰中の細胞と類似した化生上皮の剝離を認めた。周囲肺組織は無氣肺硬化を示し、肺泡上皮の立方上皮化が著明で、多核巨細胞形成も認められた。結局、気管枝粘膜の化生剝離上皮が、軽度の変性を受けた集団であろうと推察された。3 例の誤診例中では最も紛らわしい所見を呈した例である。

2) 核結性空洞内に大動脈瘤を生じた例 (S. No. 601) 約 9 カ月の咳嗽、血痰の経過と、左下葉の腫瘍状陰影のため肺癌が疑われ、Papanicolaou 法による喀痰 6 回、気管枝分泌物 1 回の検査が行われ、うち喀痰 1 回、気管枝分泌物 1 回に腫瘍細胞の疑わしい細胞集団を認め、その旨臨床家に報告した。即ち細胞は裸核状で淋巴球の 2～3 倍の稍粗大小不同性を示し、核網にも軽度の粗剛化があり、所々で小集団を形成していた。腫瘍細胞と断定は出来なかつたが全く否定も出来ない如くに見えた。しかし剖検上は左下葉 S<sub>6</sub> 域のくるみ大空洞中に下行大動脈の径 2.3cm 大の動脈瘤が陥入し、この穿孔のため急性出血死を遂げたもので、組織学的には S<sub>6</sub> の Rm. Superior に連なる結核性空洞の他に左下葉及び右側各葉に細葉結節性乃至一部小葉滲出性結核竈が多数散在し、動脈瘤壁にも類上皮細胞の集簇した結核性肉芽形成を見、結核性胸部大動脈瘤と考えられた。これらの所見から、喀痰中に見出された異型細胞群は慢性結核性変化による気管枝上皮、殊にその基底細胞が再生による核の肥大を示したものを誤診した例と考えられた。気管枝上皮はその多列構造のため、剝離細胞の小集団を細胞の底辺より見る位置にある場合は、裸核状で淋巴球より大きく、上皮性配列があり、核の位置が上下するため、不規則な立体的集団を形成する小型円形上皮細胞の集団の如く見え、燕麦細胞癌が疑わしいような錯覚を起しがちで、殊に細胞が再生過程にあり核の肥大や核網の軽度

の粗剛化を伴うと一層混乱を覚えるように思われた。このような細胞集団を入念に追いかけて、線毛の有無を確かめればよいが、喀痰ではこれも失われる場合が多いので極めて見分け難い所見を呈する場合がある。

### 3) 肺膿瘍例

6回の喀痰検査が行われたが、喀痰中には多層の多核白血球及び核破片を混じ、極めて見分け難い状態にあった。淋巴球の約2倍大の裸核細胞が染色性稍々不鮮明な壊死状となり数個ずつの集団を作つて認められた。核網は軽度過染性を示し、大小不同は著明でなく極めて紛らわしいと思われたが、燕麦細胞癌では時としてこのような細胞集団が見られるので、腫瘍細胞を否定出来ず、その旨臨床家に報告したところ、開胸術が行われた。しかし腫瘍塊を認めず、肝膿瘍と連なる右下葉の肺膿瘍であつた。この例も手術後再鏡検を行うと、気管枝基底細胞が変性剝離し、壊死状となると共に稍々膨化し、裸核状となつて不集団を作つたものと考えられる。

### 総括並びに考按

5年間に亘り約5000件の各種材料の Papanicolaou 法による腫瘍細胞の観察を行つて来たが、始めの1年6カ月に40例の組織像の明らかな癌細胞について腫瘍細胞一般の特徴を確かめ、肺癌例12例の組織像による癌細胞の特徴の分類を試みた。後に喀痰644例、1200件及び肺腫瘍診断に関係した各種材料の55例、155件の細胞学的観察を行い、原発性肺癌57例、転移性肺腫瘍14例、誤診例2例の解剖及び手術例に関しては病理解剖組織学的所見との対比を行つたのでこれを一括して上に述べた。

肺腫瘍の診断に対して喀痰その他の塗抹標本検査は重要な診断法であり、私の行つた統計的観察、陰性例、陽性例の検討により本法の実施上示唆に富む点も又少なくない。従来を参照にして以下、各項について考察する。

#### A. 検査方法

##### a. 固定

Papanicolaou の原法を用い出来るだけ新鮮材料の蒐集及び迅速な固定に心掛けたが、材料運搬の都合上、多少の時間経過は止むを得なかつた。しかし振返つてこの成績を見ると、堂野前<sup>10)</sup>、鈴木<sup>11)</sup>、竹内<sup>12)</sup>等の臨床諸家の成績と比較して稍々陽性率の低い感があるのは、臨床家の扱う材料の新鮮度と、検査室に運ばれる材料の差も要因の一つと考えられ、橋本<sup>13)</sup>の強調する如く、新鮮な材料による検査がその成績に及ぼす影響が如何に大であり又常時大量の検体を扱う検査

室業務で、如何に困難事であるかを痛感せしめられた。特に材料蒐集の困難な例や、変質を受け易い夏期等は多少操作の複雑化や、検査時間を要する難点もあるが、最初から固定液中に痰を喀出せしむる喀痰切片法が適すると考えられた。

##### b. 染色

長期保存に耐え、操作も簡単で、組織学的所見と対比に便利なため、主として H-E 重染色による変法を用いたが、腫瘍細胞診断に原法より不便な点は何ら無いものと認めた。但し染色には細心の注意を要し、核及び細胞形質染色の分別は十分に行い、殊に脱水、透徹の完全を期さなければ、原法の如く染色液をアルコール溶性とし、大量の高濃度アルコールで分別する方法に比し、透明度において劣る場合を認めた。対照として EA<sub>60</sub> 或いは36による原法を併用したが、これらの染色では透明度がよいこと、核の染色調が稍々明瞭であることの他に出血性材料では赤血球色調と上皮細胞染色調が対照的に異なるので、見易い利点も認めたが、操作が複雑で、永久標本とならず、又組織所見との対比に不便な欠点もあり、一般には H-E 染色の方が便利であつた。

##### c. 塗抹法以外の検査方法

##### 1. 喀痰の切片法

組織学的検査を行い得る施設では方法も容易で、固定が迅速に行われるので細胞変性も少なく、陽性率も高く、癌細胞が、組織学的配列を示すので、塗抹細胞診で認め得ない多くの利点を持つと考えられた。しかし Farber<sup>14)</sup> がいう如く喀痰中の癌の疑わしい部分から肉眼的に細胞を塗抹し得ず、ブロック全部を標本にせねばならぬの如き感を受けるが、竹内<sup>12)</sup>等は統計的に陽性例では10枚、陽性例では30枚切片があれば、診断は十分出来ると述べており、私の少数例の経験でも6〜7枚の切片で比較的良好に癌細胞を証明し得た。然し一方、喀痰中に癌細胞を排出し難いと考えられる症例でも、喀痰の単純塗抹以上により陽性率を示すか否かは、更に今後の追及に待たねば不明で、私の成績では喀痰塗抹標本陽性例にのみ証明し得た。固定液は遠方から持参する場合の固定液の変質や細胞収縮も考慮し7〜10倍ホルマリン溶液を使用した。喀痰が集塊を形成せず操作は稍々不便で、細胞像も収縮が少ない代り稍々不明瞭であり、又純アルコール固定は時間も早くその後の操作も簡単であるが、細胞収縮の傾向が強く、細胞所見上からは石川等のいう Bouin 溶液が最も優れていた。しかし何れにしても湿潤固定法に比し細胞収縮程度は強く、又切片とするため必ずしも1個宛の細胞全貌を現わさず、又散在する細胞も少

ないので、Micrometer による細胞測定には適さないであろう。

2. 喀痰からの腫瘍細胞集合方法はここに括めた症例以後、清水<sup>15)</sup>の方法に従い6例に行つたのみであつたが、スプレーゼによる粘液溶解操作で既に細胞は変性し、アラビアゴム比重液で分離集合後には口腔扁平上皮しか残さぬ例もあり、又腫瘍細胞も集め得た例も著しい変性膨化を受け、単純塗抹標本の方が明瞭な像を得た。一つは喀痰の新鮮度にもよるであろうが、喀痰中に出る腫瘍細胞そのものが、自然に剥脱する変性段階の細胞で、これが更に気道を経て喀出される迄には時間を経過しており、何らかの変性を受けぬ細胞は殆んど無いものと考えられ、この細胞に上記の操作を行うこと自体に問題があると考えられる。

しかし、肺腫瘍の喀痰腫瘍細胞陰性例は今後何らかの方法例えば少数の癌細胞を集めるとか、回数を増す等の面で、方法の改良の余地が多いと考えている。

## B. 検査成績

### a. 判定基準による検査成績

#### 1. 癌細胞一般の検査成績

私の設けた10の判定基準による40例、54件中の414個の細胞についての検査成績では、核網の粗剛化及び核染色質過剰性は程度の差はあるが100%に認められて最も頻度が高く、核対細胞形質比率の増大、核の肥大はこれに次ぎ80%以上の頻度に見られた。不規則な集団形成及び核の多型性、核の大小不同はこれに次ぎ60%前後の頻度を示した。多核形成も30%弱の頻度であるが、巨大核小体、及び核小体数の増加は30%以下で必ずしも大多数の例に認められるとは限らず、有糸核分裂像は全く認められなかつた。これらの癌細胞判定基準は多くの成書に挙げられているが、如何なる基準が如何なる頻度で現われるかは明記されておらず比較し得ない。しかし私は100~60%前後の頻度に出現して来る核網の粗剛化及び、核染色質の過剰性、核対細胞形質比率の増大、核の肥大、不規則な集団形成、核の多型性、及び核の大小不同、等が大多数の例に認め得る頻度の高い基準と目すべきもので、これらの所見に基いて判定すれば大体誤りはないものと思う。しかし勿論これらの基準が決して個々に現われるものではなく、種々の異常が、種々の程度に同時に現われて来ることが腫瘍細胞の特徴で、その組合せの多少の差が第2表の頻度表に示されている。例えば、

a : 核網の粗剛化は、多少とも全細胞に認め得る。しかし

b : 核対細胞形質比率の増大は、全細胞に必発の所見ではなく、最大でも0.65、最少では0.32で、

核、細胞形質共に大きい細胞では比率の小さい傾向がある。

c : 核の肥大も、燕麦細胞癌では最大6 $\mu$ 最小4 $\mu$ の小型核しか見られぬ例があるが、核対細胞形質比は1.0に近い増大を示している。これはFarber<sup>14)</sup>のいう「核が10 $\mu$ 以下の場合には少量の原形質であるからと云つて悪性質を有する証拠と見なしてはならない」という警告には相当しなかつた。又、

d : 核の大小の差も、1~4 $\mu$ の差で同じ標本中の直径の比が2:1を出ない細胞が、全検査件数の42.6%に認められ、これもFarber<sup>14)</sup>の「癌細胞の大小の差が、3:1となれば悪性質の指標となり、又正常気管枝上皮では比率が2:1を越えない」という規定からは外れていた。従つて上記した規準の他に更に、

e : 核の多型性、集団形成の状態の異常等を加え総合的に判定されねばならぬものと思う。

f : 多核形成や核小体の異常も、この所見を認める場合は大いに診断の助けとなるであろうが、その出現率は半数以下乃至1/4強で、率は低い方であつた。

g : 有糸核分裂像はこの成績を括めた時期には認められず、その後の少数の症例で見出されているが、その頻度に最も低いものであろう。殊に喀痰では、その他の腫瘍塗抹材料や穿刺材料と異なり剥脱後更に変性を受け易いためこの像を見る頻度は極めて低いものと思われる。Farber<sup>14)</sup>が肺癌の細胞学的診断に関して、「有糸核分裂像は機能亢進性新生物の証明としての価値は余り無い」と述べているのも、このようなこととの関係が考えられる。しかし一方このような条件でなおこの像を明瞭に認めるならばその診断的価値は相当大きいと考えられる。

## 2. 肺癌例癌細胞の判定基準による成績

### 組織像別の肺癌例の喀痰中癌細胞は

a : 扁平上皮癌は核網の粗剛化、核染色質過剰性が腺癌や未分化癌よりも著しく、反面これらの変化のため、核辺縁肥厚や核小体の異常を見ぬものが多い。核の大きさは中等度の肥大を見る一方かなり小さいものがあり大小不同差は各種癌組織像中最も著しい傾向にあり、核対細胞形質比率も細胞個々に著明な動揺を示した。又核の形は辺縁が角ばつて、硬い感じがあり、集団形成、細胞形質の著明な酸好性と共にかなり特徴的であつた。

これらは大体Graham<sup>16)</sup>、堂野前等の指摘した特徴と一致しているが、核小体に関してはGraham, Farber共に扁平上皮癌でその異常を認めており、私はこの所見を認めなかつた。

b : 腺癌例は核網の粗剛化は扁平上皮癌より幾分



軽度で核染色質過剰の甚だしいものは少なく、これに反し核辺縁肥厚や巨大核小体、核小体数の増加の傾向が著明である。核の大きさは巨核から比較的小型迄あるが、大小の差は 2:1 以下のものが多く、核対細胞形質比率も比較的小さいものがあり、核形は類円形で揃う傾向にあり少数のみが著しい多型性を示したがこれらの特徴は弱かった。集団形成の傾向は少なく、又細胞形質は弱酸性或いは弱塩基性で、著明な好酸性を示すものはなかった。

腺癌例に関する所見の見方は報告者によりかなり区々で、各々最も異型の強く現われた所見を記載しているようである。例えば腺癌細胞の集団形成を指摘している Graham, Farber, 堂野前等の所見は勿論、私の例にも少数見られ、腺腔形成等も示したが、一般にその傾向が、弱いものと思われた。

c: 未分化癌中、燕麦細胞癌は核網粗剛化は中等度で、核は暗調を示し、核辺縁肥厚は目立たず核小体は小型 1 個で著変がなかった。又核の大きさは 9~4μ 間にある小型細胞で、大小の差も 2:1 迄は示さず、多型性は最も少ない。大部分は核対細胞形質比率が 1 に近い裸核状を呈し、又特有な燕麦状細胞の混在が特徴で、集団形成傾向は一定でなかった。

単純癌例は 1 例のみで正確な特徴は不明であるが、核網の粗剛、核染色質過剰性、著しい大小不同、核対細胞形質比率の著明な増大、集団形成傾向等は扁平上皮癌のそれと類似の所見を呈し、一方核小体数の増

加、巨大核小体の出現、細胞形質の弱塩基性染色性等は腺癌類似の所見で、特徴的な点が少なかった。

燕麦細胞癌の特徴は諸家の記載と一致すると思われる、単純癌に関しては症例が少なく断定的な所見を述べ難い。これら癌細胞に関する諸家の記載は細胞の実測値を示しておらず、その程度の差を正確に比較することは出来なかった。

#### b. 喀痰全検査数に対する腫瘍細胞陽性率

喀痰の全検査数に対する腫瘍細胞陽性率は 644 例中 11.1%、この 1200 件に対しては 14.1%で、臨床診断肺癌例 45 例に対しては 55.5%、この 149 件に対して 34.9%、臨床診断肺癌疑いの 153 例では 31.4%、この 535 件に対しては 21.9%の陽性率で臨床診断による場合は意外に低かった。又又実験にこれらのうちには 54 例の非癌例が含まれていた。臨床診断上肺癌を疑わぬ 446 例、516 件中に 1 例、1 件の肺癌を認めた、がこれは不適当な材料で診断し得なかった。ドック患者 263 例中には陽性例はなく、又その後の経過中にも癌発生例を見でない。集団検診による肺癌発見率が Guiss<sup>17)</sup> の 10 万人対 9.7 人、Scamman<sup>18)</sup> の 10 万人対 14.2 人 Overhart<sup>19)</sup> の 10 万人対 10 人、我が国、樽林<sup>20)</sup> の 10 万人対 3 人、鈴木<sup>11)</sup> の 10 万人対 30 人、堂野前<sup>10)</sup> 等の 10 万人対 4.22 人 (昭和 30 年) 等から考えても 263 例のドック患者では当然の結果かと考えられた。又検査時の臨床診断による分類は他の報告を見なかつたので、比較し得ないが、意外に陽性例は少な

第19表 諸家の肺癌に関する細胞診断陽性率表

報 告 者	発表年次	肺癌例数	細胞診 陽性例数	陽性率	材 料 及 び 方 法	
Dudgeon, Wrigley <sup>21)</sup>	1935	58	35	68%	喀痰 Dudgeon 法	
Gowar <sup>22)</sup>	1943	65	36	64	〃 Dudgeon 法	
Wandall <sup>24)</sup>	1944	100	84	84	〃 Dudgeon 法	
Herbut, Clear <sup>23)</sup>	1946	57	47	82	気管枝分泌物 Pap. 法	
Papanicolaou <sup>8)</sup>	1946	25	18	72	喀痰 Pap. 法	
Woolner, McDonnald <sup>25)</sup>	1947	200	112	60.5	喀痰, 気管枝分泌物 Pap. 法	
McKay et al. <sup>26)</sup>	1948	54	40	74	気管枝分泌物 Pap. 法	
Farder et al. <sup>14)</sup>	1950	197	108	55	喀痰, 気管枝分泌物 Pap. 法	
Koss, Simon <sup>27)</sup>	1955	232	96	41	喀痰 Pap. 法	
樽 林 <sup>28)</sup>	1953	15	9	60	喀痰, 気管枝分泌物 Pap. 法	
栗 田 口 <sup>29)</sup>	1955	10	7	70	気管枝分泌物 biopsy	
鈴 木 他 <sup>11)</sup>	1957	41	37	90.2	気管枝洗滌液 Pap. 法	
竹 内 <sup>12)</sup>	1957	50	42	84	喀痰, 切片法	
堂 野 前 他 <sup>10)</sup>	1958	60	53	88.3	喀痰	
自 験 例 解 剖 例 手 術 例 臨 床 診 断 例	47 13 14	1959	74	64	86.5	喀痰, 各種材料 Pap. 法
				59	79.7	喀痰のみ Pap. 法

く、又その中に肺腫瘍でない例も多く含まれているであろうと思われる。

### c. 原発性肺癌

#### 1. 陽性率

喀痰の陽性率に関しては第10表、第11表に示す如くで74例中喀痰のみでは79.7%、各種材料を総合した場合86.5%で、又第19表<sup>21)22)23)24)3)25)26)14)28)29)10)11)12)</sup>に示す如く、欧米諸家の肺癌細胞診の陽性率と比し、むしろ高率を示したが、我が国、臨床家の報告でかなりよい成績のものが、材料の新鮮度の低下及び検査追及の不足が大きく関係したと考えられた。検査回数と陽性率増加が正比例することは想像に難くないが、私の症例でも大体平行関係にあつた。殊に陰性例では痰のみならずその他の各種材料でも平均検査件数が著明に少なく、このことはその例に対する追及の不足が診断率低下と密接な関係を有することが了解される。それは数の上に明瞭に示されている。

原発性肺癌の延べ検査件数の陽性率が40.6%しか示さず、平均して1.7回に1回は癌細胞を含んでいなかったことから、最低4回の検査を必要とすると考えられた。又、喀痰腫瘍細胞陰性例では陽性例では8.7%28.2%が不適当な材料で、陽性例でも全検査件数に対する陽性率が47.8%を示すのみで、不適当材料を除くと63.5%、と上昇し、約5回に3回以上の癌細胞証明を見た。このことは、不適当な材料が陽性率低下に及ぼす影響の意外に大きいものと考えられた。不適当材料を除き4回以上検査の行われた症例では喀痰のみでも85.4%の陽性率を示した。又喀痰のみに限らず各種材料で総合判定が行われると6.8%の陽性率向上が見られたことは喀痰のみが検査対象として追及される場合は、かなり綿密な検査が行われても、必ず何%かの陰性例は残存するのではないかと考えられ、これは病理組織学的所見との対比からも肯定された。

#### 喀痰以外の検査材料

肺癌に関しては喀痰検査が最も普遍的に行われており、私もこの材料が最も多かつた。しかし喀痰のみに頼らず胸水貯溜のある場合は必ずこの検査が行われるべきで、喀痰中には極めて証明され難い肺癌の形があると考えられた。癌細胞陽性例64例中4例は喀痰陰性で胸水で診断された。又淋巴腺、骨、肝臓等の穿刺物検査は胸水と同様、肺癌の早期診断の立場からは既に不適当であるが、他に診断法のない場合は簡単且つ確実であり、組織学的診断に次ぐ有意義なものと考えられた。癌細胞陽性例の64例の1例は脊椎穿刺液にのみ癌細胞が見出された。

肺癌については気管枝分泌物が重視されているが、

私の症例では74例の肺癌中35例に行われ、16例42.7%の陽性率しか示さず、又喀痰陰性例はすべて陰性に終り、その価値は喀痰や胸水より高いとは考え難かつた。Herbut及びClear<sup>23)</sup>の57例中82%、McKay<sup>26)</sup>の54例中74%、鈴木等<sup>11)</sup>の洗滌液による41例中90.2%等はかなり高い陽性率を報告しているが、一方Koss<sup>27)</sup>の51例中気管枝分泌物塗抹のみ陽性12%。Farber<sup>14)</sup>の92例中38%という成績もあり、陽性率は報告者により著しく区々である。これには材料採取家の熟練度や、吸引管その他の特別な装置使用等の条件も左右するものと思うが、検査術式上、頻回の検査に耐えないことが、最大の原因と考えられた。鈴木等は洗滌液が直接塗抹材料より成績がよい(95%に対し55%)と述べているが、私の場合は何れにも大差はなく、却つて洗滌液では細胞が変形を受け、診断に困難を来した。

喀痰切片法は検査の後半期において、原発性肺癌の5例に行い、4例、80%の陽性率であつたが何れも喀痰中の癌細胞陽性例で総合的成績に影響したものはない。竹内<sup>12)</sup>等は切片法では50例中80%陽性で、塗抹50%陽性と述べ、Koss<sup>27)</sup>等は232例の喀痰検査で塗抹のみでは41%、両者併用すると46%で5%陽性率が高いと述べている。私もこの方法はかなり価値があり、殊に喀痰陰性例にはその他の材料の追及と同時に併用すべき方法と思われた。

### 3. 病理組織学的所見との対比

#### a. 喀痰の腫瘍細胞陰性例

組織像の明らかな肺癌例57例中、12例の喀痰腫瘍細胞陰性例を認めた。それは広汎な癌性肋膜炎を併発した腺癌例2例、肺胞上皮癌1例、瘢痕癌の腺癌1例、壊死空洞形成例2例、脳転移例1例、検査不足と思われた2例及び見落しの3例の計12例である。肋膜炎による高度の無気肺状萎縮を示し、しかも原発部腫瘍が拇指頭大前後の小腫瘍しか作らぬ、末梢気管枝域のものが2例あり、何れも腺癌例であつた。その他の腺癌例にも癌性肋膜炎による多少の肺萎縮を示す例が9例ある。これらは肋膜炎併発のない6例において喀痰中癌細胞陽性率が、件数別では72.2%を示すのに対し24.5%の陽性率しか示さない。これは喀痰の喀出困難で、癌細胞が排出され難い状態になると推察された。肺胞上皮癌は3例ありそのうち、1例は喀痰中癌細胞陰性で1例は頻回の検査で漸く認め、他の1例はその証明はかなり容易であつた。しかし3例とも胸水中の方がその証明は容易であつた。肺腔内を充填して発育するこの形の肺癌は喀痰は粘調で排出が悪、むしろ癌細胞証明が困難な傾向を示し、肋膜転移の頻発する

末梢型であるため、却って胸水の方が証明し易い肺癌型と考えられた。扁平上皮癌及び燕麦細胞癌ではこのような症例を見ず、腺癌に特徴的所見と思われた。

高度の壊死軟化空洞形成例は、腺癌 1 例、胎児性癌 1 例で喀痰内の癌細胞陰性であった。癌の軟化崩壊により癌細胞証明の容易となる場合がある一方、この 2 例の如く壊死化が高度で粘液分泌の盛んな例では反対に極めてその証明が困難となる場合がある。これは細胞の壊死融解と同時に喀痰が著しく粘調化し、喀出され難くなることも影響するものと考えられた。その他特殊な 1 例で古い結核巣に発生した瘢痕癌例は、高度の瘢痕中に少数の腺癌小胞巣の浸潤を示す組織学的構造からも喀痰中の癌細胞証明は困難な例と考えられた。この例では骨転移があり同部穿刺液中に癌細胞を証明し得た。又、脳転移による意識障害の高度な例は検査回数も不足であったが、深部からの喀痰喀出が困難で不適当な材料しか得られず、胸水その他の検査材料による診断が心要と考えられた。これらの他に病理組織学的所見からは癌細胞が喀痰中に排出され易い状態でありながら検査不足が原因したと思われる陰性例が 2 例あった。又、癌細胞が出ていても見落された例が 3 例あった。1 例は初回検査時に他の組織片の附着したものと考えて見落された腺癌例である。他の 2 例は燕麦細胞癌で、癌の末梢肺域に腫瘍を形成し、厚く塗抹された標本でその内容と癌細胞が見分け難かつたものと、癌組織の壊死が高度で、散在性に出現した壊死化癌細胞が見分け難かつた例である。燕麦細胞癌は集団を形成する場合は比較の見落されないが、腫瘍内容に混在したり、壊死化が著しく、散在性に出現する場合は極めて見落され易いものと考えられた。これら喀痰中癌細胞陰性例に関しては、Farber<sup>30)</sup>が腫瘍が原発気管枝を閉塞する以前に診断されない時は腫瘍の通路を塞がれる。といっており、喀痰が喀出されても癌細胞を含まぬ場合があることを示唆している。又、Ackerman<sup>31)</sup>は末期に却って癌細胞証明の困難なことを述べ、竹内<sup>12)</sup>も腫瘍壊死と無気肺、混合感染の合併は明瞭な癌細胞排出を減少せしめると述べている。しかし腺癌例の胸水貯溜による影響、瘢痕癌例等については諸家の報告を見なかつた。

見落された例は組織像の明らかな 57 例に対して 5.78 %で、喀痰のみの陽性率 79.7%、諸材料による 86.5 %に対して相当大きな比率を示した。

#### b. 喀痰の腫瘍細胞陽性例

57 例の肺癌の癌細胞陽性率は平均 79.7%で組織像別の喀痰中からの癌細胞陽性率は扁平上皮癌が最も高く 88.2%で、未分化癌がこれに次ぎ 76.9%、腺癌が

74.1%で最も低かつた。これは検査件数についても同様で全検査件数中、扁平上皮癌は 52.4%、未分化癌、腺癌は 39.3%の証明率を示した。これは病理解剖所見上からも、更に又各癌形が示す癌細胞の特徴からも理解される成績である。即ち扁平上皮癌は最も癌細胞の出易い腫瘍の拡がりを示し、しかも細胞は最も判別容易である。未分化癌 13 例中 12 例を占め燕麦細胞癌は、癌細胞排出のかかなり容易と思われる剖検所見を呈していても、見落される率は他の組織像の癌例より多い。又腺癌例は喀痰中には最も出難い形で、その細胞学的判別も相当困難な像を呈する場合があるに考えられた。

喀痰の他に胸水、気管枝分泌物、骨、肝臓、淋巴腺、肺臓等の各種の穿刺材料を含めた陽性率は 57 例で平均 86.5%である。これを組織像別に見ると腺癌が 88.9%で最も高く、扁平上皮癌、未分化癌では各々 88.2%、76.9%で喀痰の陽性率と変らなかつた。

即ち腺癌例は喀痰中に癌細胞証明が困難でも、胸水その他の穿刺材料から証明され、扁平上皮癌、未分化癌は喀痰によるのが、最も適当と考えられた。Farber<sup>14)</sup>は腺癌 70%、類上皮癌 66%、未分化癌 30%、型不明の癌 40%の陽性率を示しているが、これは気管枝分泌物、胸水等を含めた陽性率と思われる、私の成績とその順位は同様であつた。

病理組織学的には癌の拡がり、扁平上皮癌は肺門附近の主気管枝を犯したものが多く、燕麦細胞癌も肺門附近で淋巴腺転移と、塊をなし大腫瘍塊を形成するので、喀痰中に証明し易い癌の分布を示した。腺癌例では肺葉の拡がり、2 肺葉以上であるが、1 肺葉でも瀰漫性浸潤を示し、高度の癌性肋膜炎を併発せぬ例が喀痰中の癌細胞証明は容易であつた。肋膜の癌浸潤を示す例も体壁肋膜との癒着が硬固な場合は肺萎縮が起らず、肺内浸潤が広汎な形が多かつたので喀痰中癌細胞陽性率はよいと思われた。これは竹内<sup>12)</sup>等の喀痰の切片法による陽性率でも蜂窩状細胞集団は肺門型が最も高率で、周辺型となるに従い細胞集落が小さくなるという報告と関連ある所見と考えられた。

#### c. 転移性肺腫瘍

転移性肺腫瘍 14 例の陽性率は原発性肺癌の 79.7%に比し 48.6%を示すのみで極めて低かつた。このうち、食道癌 2 例、子宮癌、耳下腺癌、肝臓癌各 1 例の合計 5 例の肺転移例では 80%の陽性率を示した。これに比し、悪性脈絡膜上皮腫、副腎腫の各 3 例、筋肉腫 2 例及び巨細胞肉腫 1 例の合計 9 例では 20%の陽性率しか示さなかつた。これらは各々の腫瘍の転移形式が影響するものと思われた。肝癌は喀痰中癌細胞陽性で

第20表 諸家の喀痰の細胞診断誤診率表

報 告 者	全症例数	肺癌症例数	誤診例数	誤 診 率 (%)	
				全症例に対し	肺癌例に対し
McKay et al.	170	54	3	1.76	5.55
Woolner, McDonald	2000	200	4	2.0	2.0
Farber	1526	197	2	0.13	1.01
堂 野 前 他	203	60	3	1.48	5.0
竹 内	100	50	2	2.0	4.5
鈴 木 他	122	81	13	10.7	13.3
自験例 (経過不明例除く)	587	88	3	0.51	3.41

あつたが、横隔膜を経て肺内に大きな腫瘍浸潤巣を形成したため、又悪性脈絡膜上皮腫の1例及び巨細胞肉腫の1例は血行性転移であるが肺内に巨大腫瘍塊を形成したため夫々陽性を示したと考えられる。その他の悪性脈絡膜上皮腫2例、副腎腫3例、筋肉腫2例では腫瘍血栓の形態を示したので、喀痰中に腫瘍細胞は証明され難かつたものと思われる。しかし私の症例数は少なく、正確な所見といい得ぬ点がある。けれどもFarberの88例の転移性肺腫瘍例の陽性率が26.1%を示すのみで原発性肺癌の50%より低率であることは私の成績と類似すると考えられた。

#### d. 誤 診 例

74例の原発性肺癌に対し3例の誤診例があつたが、この誤診の頻度に関しては第20表に示す如くで、各報告者ともに多少の誤診例を認めており、Koss<sup>32)</sup>は慢性炎症や標本作製上の不手際、又はRöntgen照射の影響を挙げており、Liebow<sup>33)</sup>も扁平上皮様化生上皮が癌細胞に類似した異型性を示すことを述べている。私の場合は気管枝拡張症の扁平上皮様化生細胞を見誤つた1例と、肺膿瘍及び慢性肺結核例の気管枝上皮基底細胞の核肥大及び壊死膨化細胞を見誤つたものである。後の2例は判断の誤診によるものと考えられる。

### 結 語

肺腫瘍の喀痰、胸水等の塗抹細胞診療を行い同時に剖検所見、手術所見と比較検討し、次の如き結論を得た。

1. 喀痰等よりの癌細胞の検出にはPapanicolaou原法よりもH-E染色による変法がより迅速簡便で、永久標本に出来る等の特徴を有している。

2. 癌細胞の診断上の基準の出現頻度については、核網の粗剛化、及び染色質過剰性、核対細胞形質比率の増大、核の肥大、不規則な集団形成、核の多型性、の順であるが、単独の基準のみでは診断困難で、少なくとも核網の粗剛化、核対細胞形質比率の増大、核の

肥大を組合せて総合判定の要である。

3. 原発性肺癌の癌細胞は、扁平上皮癌では核網の粗剛化、核染色質の過剰性、核の大小不同、が著しく、これに反し腺癌では核辺縁肥厚、巨大核小体の出現等の所見が著しい。又燕麦細胞癌は、核対細胞形質比率の増大しているのが特徴で、喀痰の条件如何によつては淋巴球と間違い単なる慢性炎症又は淋巴肉腫と診断する恐れのある点は考慮を要する。

4. 気管枝分泌物、胸水よりの癌細胞陽性率は夫々48.6%、82.4%で、前者は喀痰よりも診断価値は低く、出来得れば胸水検査の併用が望ましい。

5. 喀痰中の癌細胞陽性率に関しては喀痰全検査例644例中11.4%、原発性肺癌74例中、胸水等を含めた成績では86.5%、喀痰のみの場合79.7%である。なお、転移性肺腫瘍14例では42.9%の陽性率を認める。

6. 病理解剖並びに手術所見と、喀痰中癌細胞出現との関連につき57例の症例を中心に考察し、喀痰中癌細胞陰性例には、癌性肋膜炎による高度の無気肺状萎縮例、癌痕瘍例、肺胞上皮癌例、高度の壊死空洞手成例、検査不足例及び見落しの例を認める。

7. 喀痰中癌細胞陽性例の順位は肺門部に癌を形所する扁平上皮癌、燕麦細胞が癌細胞出現率がよいが、後者は見落され易く、腺癌は癌性肋膜炎併発により出現率が低下する。従つて胸水等を含めた総合的診断では腺癌が最も診断率が高く、扁平上皮癌、未分化癌がこれに次いでいる。

8. 細胞診断の誤診例は3例、0.51%にあり、気管枝拡張症例の扁平上皮化生を示す気管枝上皮と肺結核及び肺膿瘍例の気管枝基底上皮の核の肥大した細胞に対するものである。感染症等による化生の併存する例においては腫瘍細胞と化生上皮との鑑別には上述の基準の適用範囲は更に広くし、その組合わせをより多くする要がある。

稿を終るに臨み終始、御懇篤な御指導を賜わり、校閲して下さいました金沢大学教授、石川大刀雄先生、国立東京第一病院研究検査科長、大橋成一博士に深甚なる謝意を表し、又本研究の間、御指導、御便宜を賜わった金沢大学助教授、倉田自章先生、順天堂大学教授、橋本敬祐先生、国立東京第一病院病理室、内藤仁博士に感謝いたします。

# 文 献

- 1) Stockard, C. R. & Papanicolaou, G. N. : Am. J. Anat., 22, 225 (1917). 2) Papanicolaou, G. N. & Traut, H. E. : Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear, New York, Commonwealth Fund, 1943.
- 3) Papanicolaou, G. N. : J. A. M. A., 131, 372 (1946). 4) Bezancon, I. et De Jong, St. : Traite del, examen des crachats, Paris (1913) (cited from Farber, 14)).
- 5) Dudgeon, L. S. & Patrick, C. V. : Brit. J. Surg., 15, 250 (1927). 6) 石川七郎・竹内感治 : 結核研究の進歩, 8, 97 (1954).
- 7) Papanicolaou, G. N. : The Atlas of Exfoliative Cytology, Harvard Univ. Press, 1954.
- 8) Cowdry, E. V. : Arch. Path., 30, 1245 (1940). 9) 福島範子・大橋成一 : 日病会誌, 44, 63 (1955). 10) 堂野前維麻郷・服部正次 : 日本臨床, 16, 27 (1958). 11) 鈴木千賀志・栗田口省吾・金淵一郎 : 最新医学, 13, 114 (1957). 12) 竹内慶治 : 日胸部外会誌, 5, 1 (1957). 13) 橋本敬治 : 臨床病理, 特集 6, 186 (1957). 14) Farber, S. M., Rosenthal, M., Alston, E. F., Benicoff, M. A. & Mc Grath, A. K. : Cytologic Diagnosis of Lung Cancer, Springfield. Ill., Charles C. Thomas, 1950. 15) 清水進 : 日消会誌, 55, 11 (1958). 16)

- Graham, R. M., Rudolf, K. A., Mc Kinney, D. C., Gray, E., Rheault, M. H., Burke, A., Soule, M. H. & Bradford, M. S. : The Cytologic Diagnosis of Cancer, Vincent Memorial Hospital, Saunders Co. Philadelphia, 1950.
- 17) Guiss, L. W. : Cancer Bull., 4, 56 (1954).
- 18) Scamman, C. L. : New Engl. J. M., 244, 541 (1951). 19) Overhort, R. H. : Am. Rev. Tuberc., 62, 491 (1950). 20) 櫛林和之 : 日医事新報, 1793, 35 (1957).
- 21) Dudgeon, L. S. & Wrigley, C. H. : J. Laryngol. Otol., 50, 752 (1935). 22) Gower, F. J. S. : Brit. J. Surg., 30 (1943).
- 23) Herbut, P. & Clerf, L. H. : J. A. M. A., 130, 1006 (1946). 24) Wandall, H. H. : Acta chir. Scandinavica, 91 (1944) (cited from Farber 14)). 25) Woolner L., B. & McDonald, J. R. : J. A. M. A., 139, 497 (1947). 26) Mc Kay, D. G., Ware, P. F., Atwood, D. A. & Harken, D. E. : Cancer, 1, 208 (1948). 27) Richardson, H. L., Koss, L. G. & Simon, T. R. : Cancer, 8, 948 (1955). 28) 櫛林和之 : 治療, 35, 492 (1953). 29) 栗田口省吾 : 日耳鼻会報, 58, 1060 (1955). 30) Farber, S. M. : Lung Cancer, 4, 141 (1951). 31) Tackson, B. A., Bertoli, F. & Ackerman, V. : J. Thor. Surg., 21, 7 (1951). 32) Koss, L. G. & Richardson, H. L. : Cancer, 8, 937 (1955). 33) Liebow, A. A. : Atlas of Tumor Pathology, Section V, Fasc. 17, A. F. I. P. Washington, D. C., 1952.

## Abstract

Cytological study of the tumor cells from the sputa and pleural effusion was performed. Simultaneously the comparative examination was performed between the findings of the smear and those of the pulmonary lesions which were obtained by autopsy and surgical operation.

The results obtained were as follows :

1. As the procedures to detecting malignant cells in the sputa, the modified Papanicolaou technique (H-E stain) was simpler than the original one, and the former has a beneficial point to make an ordinary microscopical preparation.

2. Heavy chromatin network, hyperchromatism, nuclear predominance, nuclear enlargement, irregular cell mass and nuclear pleomorphism are the standard manifestations to diagnose of the tumor cells. Frequency was in the order above. Because of the difficulty to determine the diagnosis of malignancy on the basis of one feature, the diagnosis should be made from two or three standard manifestations.

3. Among the features of the tumor cells which appeared in the sputa from bronchogenic carcinomas, the heavy chromatin network, hyperchromatism and nuclear pleomorphism were rather prominent in squamous cell carcinoma. On the contrary thick nuclear rim, giant nucleoli were characteristic of adenocarcinoma. In cases of the oat cell cancer, the nuclear predominance was the most characteristic, but occasionally the oat cells were diagnosed erroneously as lymphocyte, simple chronic inflammatory cells or lymphosarcoma.

4. Malignant cells were found in 48.6% of bronchial aspiration and 82.4% of pleural effusion. The former seems to have lower diagnostic value than the sputa, hence it is advisable to examine both sputa and pleural effusion in each case.

5. In 11.4% of 644 sputa, the malignant cells were observed and in 86.5% in 74 cases of bronchogenic carcinoma, the malignant cells were found in sputum or pleural effusion or both of them.

In 14 cases of metastatic pulmonary carcinoma, 42.9% positive diagnoses were made.

6. In 57 cases, comparative study between the results of cytological examination and those of autopsy or surgical operation had been done. In retrospect, negative diagnoses were made for some reasons, e. g. remarkable atelectasis due to carcinomatous pleurisy, cicatriciating alveolar cell carcinoma, large necrotising cavity formation, insufficient follow-up and errors in judgement.

7. The malignant cells were found in the sputa in 88.2% of squamous cell carcinoma, in 76.9% of undifferentiated carcinoma and in 74.1% of adenocarcinoma. In the cases of the squamous cell carcinoma and the oat cell cancer which forming tumor mass around the bronchi, the tumor cells appeared rather frequently in the sputa. Although in the cases of adenocarcinoma with carcinomatous pleurisy, the tumor cells were difficult to recognize in the sputa, and controversially easy to be found in the pleural effusion. Among the diagnosis of the sputa, pleural effusion and so on, the positive case was the highest in adenocarcinoma, the next was squamous cell carcinoma, and the third was undifferentiated carcinoma.

8. Three cases (0.51%) were false positive. The misdiagnoses were made of the squamous metaplasia of the bronchial epithelium in the case of the bronchiectasis, hypertrophied nuclei of the bronchial basal cells in the case of the pulmonary tuberculosis and those of the lung abscess. So we need somewhat different criteria and more frequent follow-up about the case of metaplasia due to the inflammation.

---

## 写 真 説 明

写真第 1. 底汎な癌性肋膜炎を生じた腺癌例の胸水中癌細胞集団, 印環細胞や核分裂像を認める. S. No. 770. 40×10.

写真第 2. 肺胞上皮癌例の胸水中に認められた癌細胞 3 個, 核形は類円形で核辺縁肥厚像が認められる. S. No. 724. 90×7.

写真第 3. 肺胞上皮癌例の喀痰中癌細胞, 核は類円形で巨大核小体の出現が見られる. 集団形成は認めない. S. No. 846. 90×7.

写真第 4. 癒痕癌例 (腺癌) の脊椎穿刺液中の癌細胞集団. 管腔を囲む傾向を認める. S. No. 1318. 90×7.

写真第 5. 写真 4 例の左 S<sup>4b</sup> 枝気管枝腔内に浸潤した癒痕中に包埋された腺癌巣. S. No. 1318. 10×7.

写真第 6. 燕麦細胞癌の主気管枝粘膜下癌浸潤部. 癌細胞は濃縮し染色性は不明瞭となっている. S. No. 561. 40×10.

写真第 7. 写真 6 例の膿瘍内容と混在し見落された燕麦細胞癌癌細胞. S. No. 561. 90×7.

写真第 8. 腺癌例の淋巴腺穿刺液中の癌細胞集団. 巨大核小体出現や核辺縁肥厚があり, 有糸分裂像も認められる. S. No. 1105. 90×7.

写真第 9. Alcohol 固定による喀痰切片法標本中の癌細胞集団. 腺癌例で細胞収縮が著しいが腺腔構造が

認められる. S. No. 1189. 40×7.

写真第 10. 腺癌例の喀痰中, 癌細胞, 腺癌細胞の特徴がよく見られる. S. No. 1163. 40×7.

写真第 11. 扁平上皮癌例の喀痰中癌細胞. 核染色質過剰性が著しく辺縁の角ばった硬い感じの核で, 扁平上皮癌細胞の特徴がよく見られる. S. No. 739. 90×7.

写真第 12. 燕麦細胞癌例の喀痰中癌細胞集団. 細胞変性が少なく燕麦細胞癌細胞の特徴がよく見られる. S. No. 643. 100×7.

写真第 13. 燕麦細胞癌例の喀痰中癌細胞集団. 細胞は変性を受け写真 12 に比し不鮮明で見分け難くなっている. S. No. 1213. 100×7.

写真第 14. 巨細胞肉腫例の喀痰中腫瘍性巨細胞. S. No. 1299. 90×7.

写真第 15. 子宮体部癌 (腺癌) 例の喀痰中癌細胞集団. 生前, 原発性肺癌が疑われた. S. No. 866. 90×7.

写真第 16. 気管枝拡張症例の気管枝分泌物中の異型細胞集団. 扁平上皮様化生を示す気管枝上皮であった. Pr. No. 8891. 100×10.

写真第 17. 写真 16 例の喀痰中の巨大核細胞. Pr. No. 8891. 100×10.

写真第 18. 肺膿瘍例の喀痰中の細胞集団. 写真 13 と類似の所見を呈し燕麦細胞癌を疑ったが, 気管枝上皮基底細胞の変性膨化を受けたものであつた. 秋〇例. 70×9.

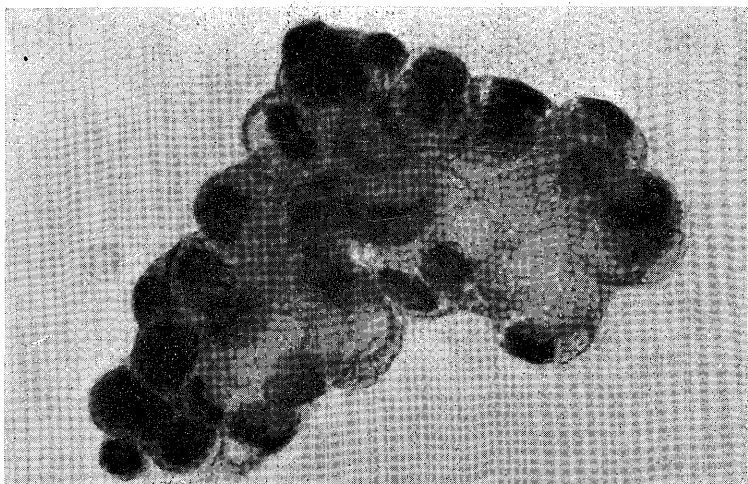


写真 1

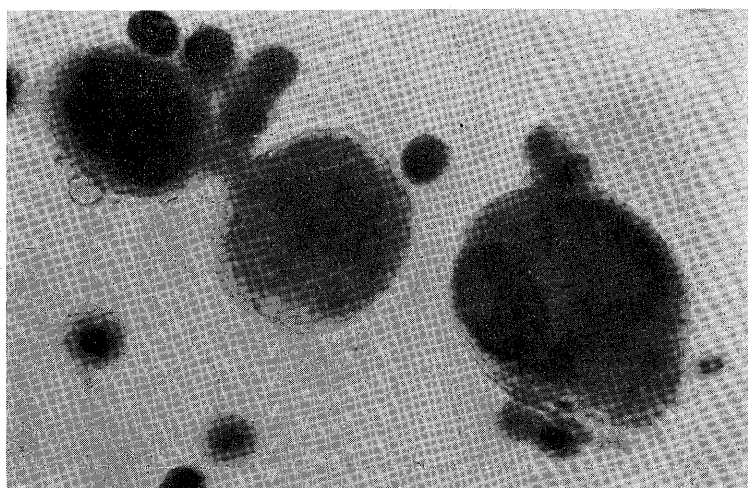


写真 2

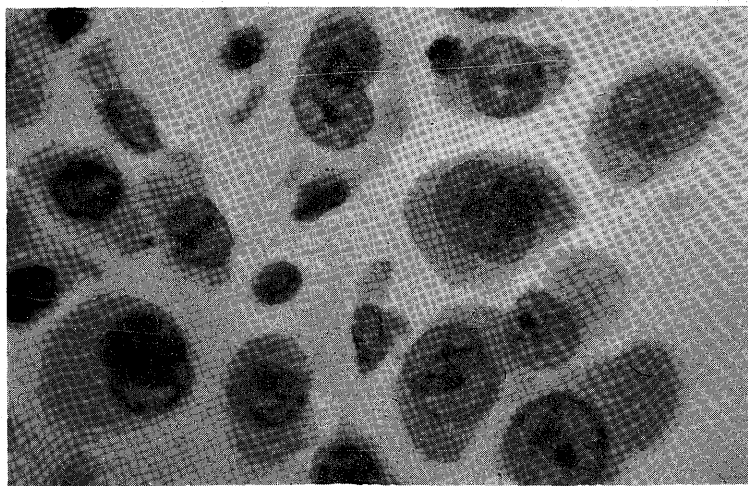


写真 3



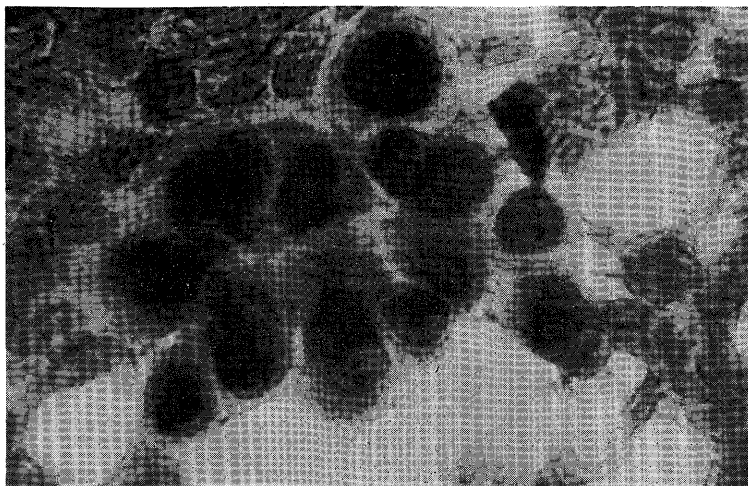


写真 4

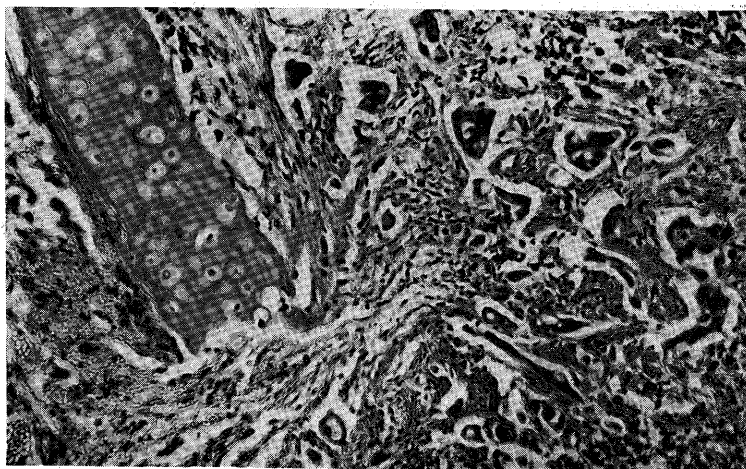


写真 5

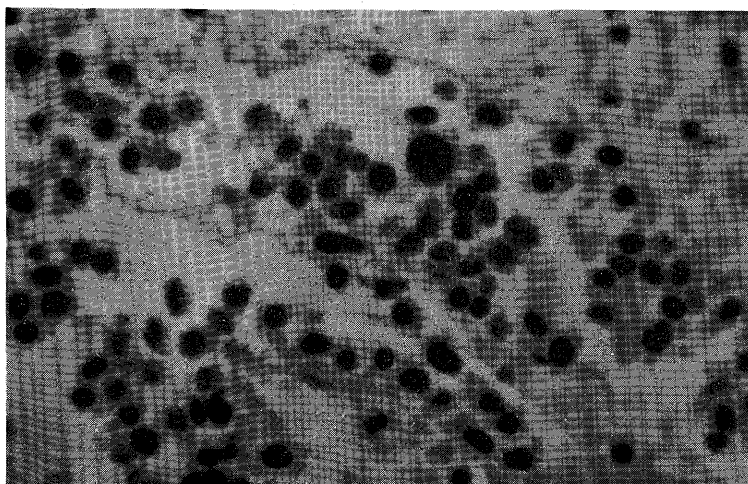
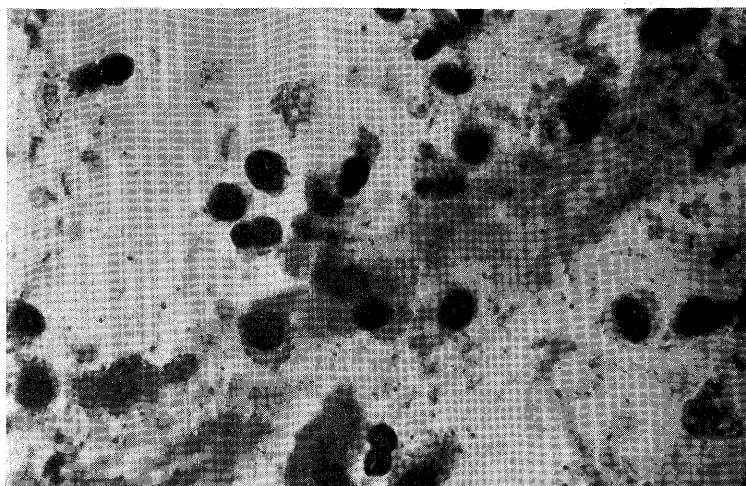
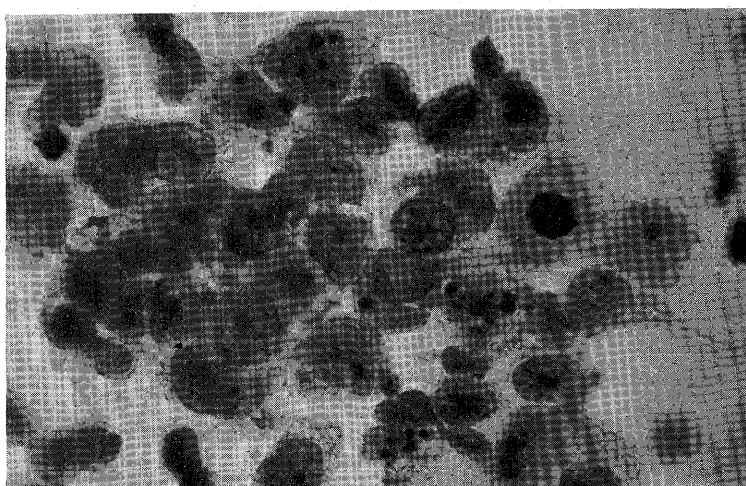


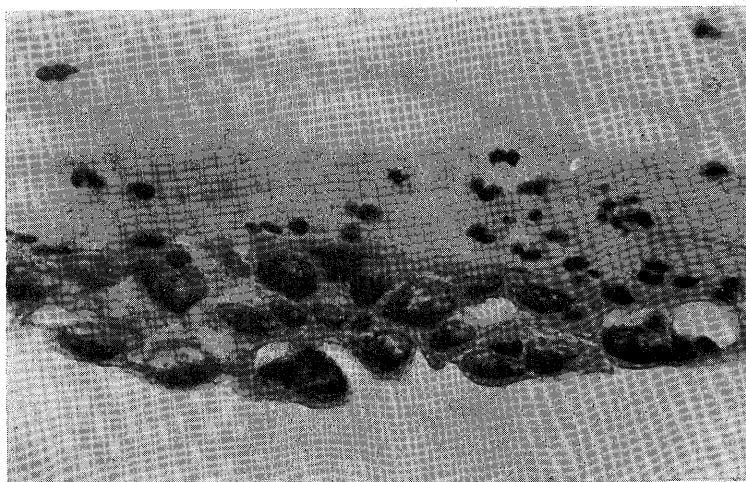
写真 6



写 真 7



写 真 8



写 真 9

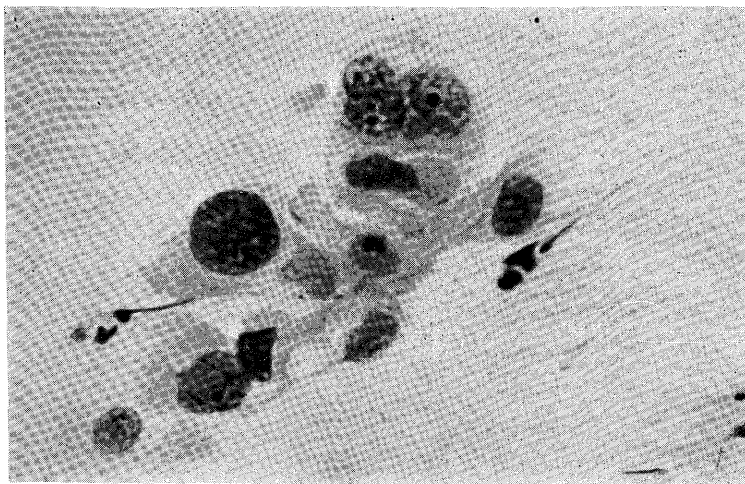


写真 10



写真 11

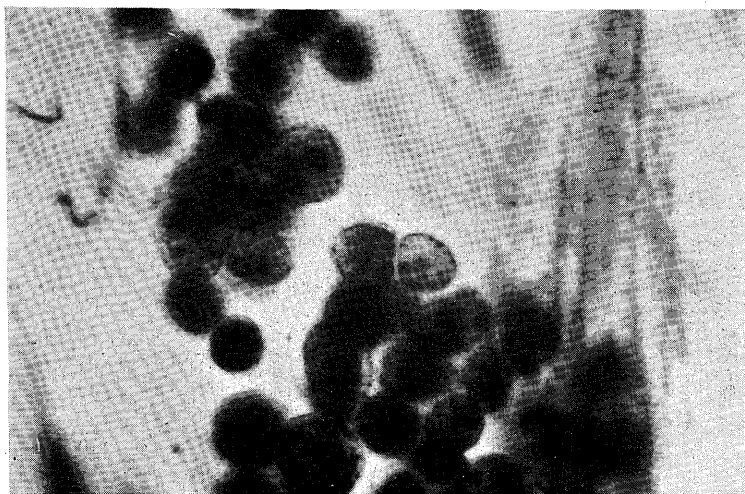


写真 12

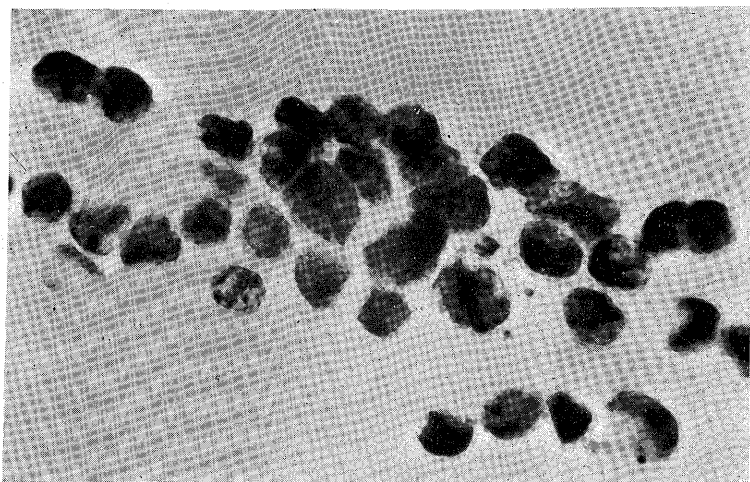


写真 13

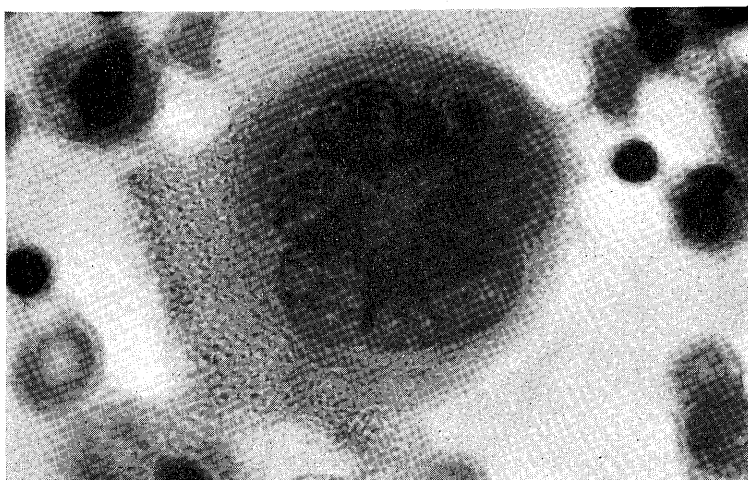


写真 14

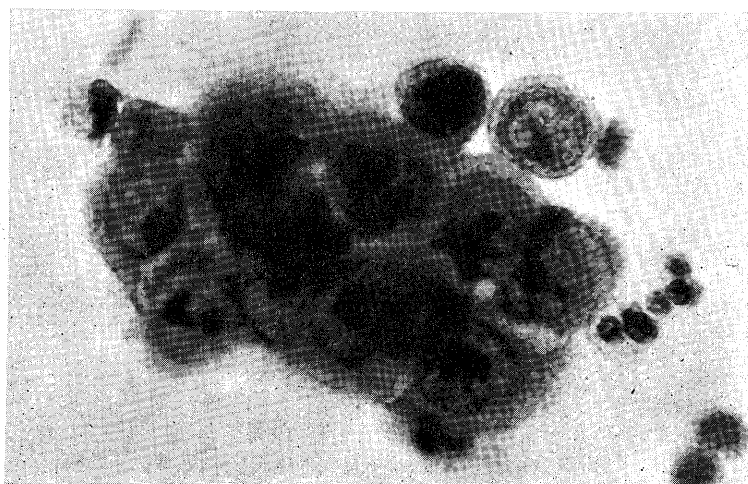


写真 15



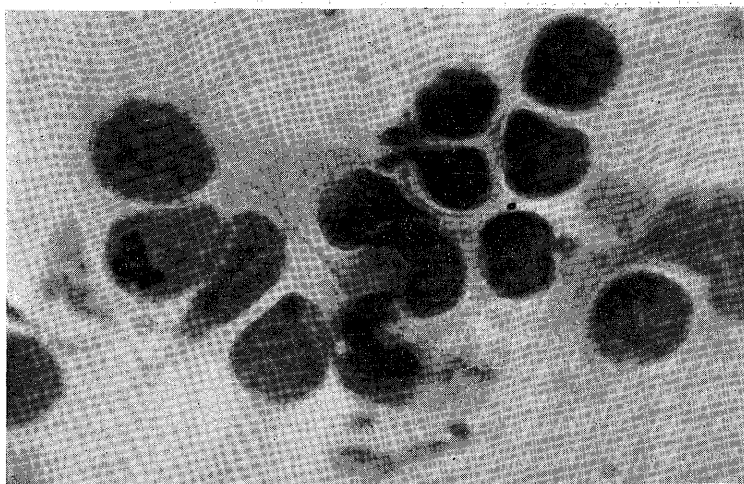


写真 16

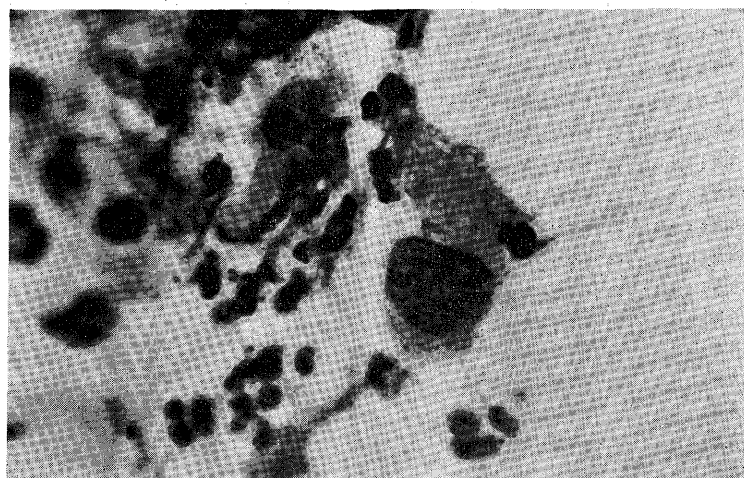


写真 17

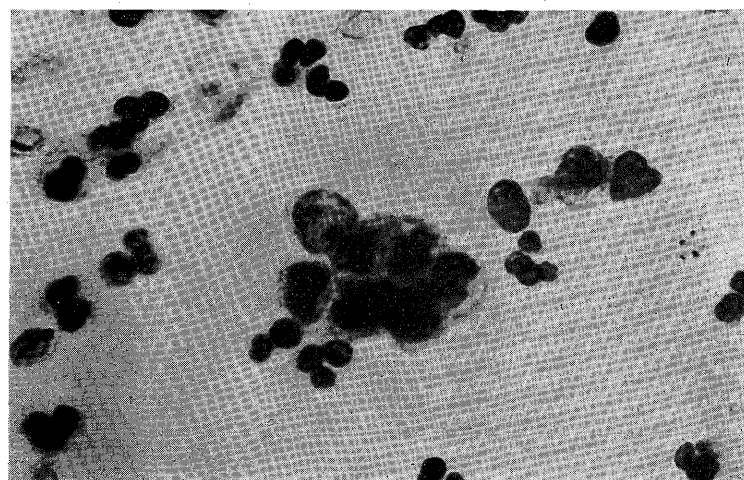


写真 18