

口腔細胞診の病理検査としての意義：臨床統計的検討

鈴木 誠^{1),2)}, 朔 敬²⁾

¹⁾新潟大学歯学部附属病院臨床検査室 (室長：中島民雄教授)

²⁾新潟大学歯学部口腔病理学講座 (主任：朔 敬教授)

(受付：平成9年6月2日；受理：平成9年6月6日)

Diagnostic Significance of Oral Cytology: Clinicostatistic Analysis

Makoto Suzuki^{1),2)} and Takashi Saku²⁾

¹⁾Laboratory for Clinical Investigation, Niigata University Dental Hospital
(Chief: Prof. Tamio Nakajima)

²⁾Department of Pathology, School of Dentistry, Niigata University
(Chief: Prof. Takashi Saku)

(Received on June 2, 1997; Accepted on June 6, 1997)

Key words: oral cytology (口腔細胞診), oral cancer (口腔癌), Papanicolaou's classification (パパニコロウ分類)

Abstract: A series of 863 cases of cytologic examinations of the oral and maxillofacial regions, which had been performed during 6 years from 1990 through 1995, were reviewed, and efficacy of this method was assessed. Cytologic examination was applied mainly to the patients who were clinically suspected of malignancy at the initial stage of diagnosis, or those who were under course of anti-tumor therapy or post-therapeutic observation.

The sensitivity for detecting malignancy was 74.8% and the specificity to diagnose non-malignant change was 79.8%. Overall accuracy was 63.6%. False negative rate was 34.8% and false positive rate was 13.8%. False diagnoses were mostly attributed to inadequate sampling. Careful attentions should be paid to sampling in order to eliminate false negativity.

In the Papanicolaou's class III group, varieties of lesions were identified histologically. Class III should be applied only to the true borderline cytologic morphology. When the cytologic features are suggestive of a specific histologic criterion, the use of the histologic diagnosis is more recommendable than that of the Papanicolaou's classification.

抄録：新潟大学歯学部附属病院で1990年から1995年までの6年間に行われた細胞診検査863件の結果を解析し、細胞診の有用性と検査上の問題点を検討した。細胞診検査の対象となったのは主として臨床的に腫瘍が疑われる患者で、その初診段階の診断や、治療経過中および予後の診査のために細胞診が行われた。

細胞診と組織診が併用された305例について、良悪性の判定のための鋭敏性は74.8%、特異性は79.8%であり、全体の正診率は63.6%であった。偽陰性率は34.8%、偽陽性率は13.8%であり、これらを生じる理由として不適切な検体採取が注目された。したがって、検体採取から標本固定までの段階の処理を注意深く行うことにより、とくに偽陰性の頻度は減少させることができると考えられた。パパニコロウ分類クラスIIIと判定された症例には組織学的には各種の病変が含まれていた。しかし、クラスIIIは本来、真の意味の良悪性境界病変と考えられる細胞変化に限って用いられるべきものであり、それ以外の要因により判定困難な場合はクラス判定は避けたほうがよいと考えられた。したがって、細胞診の所見から特定の組織学的診断名が確定される場合には組織学的診断名を用いて表現することを提案した。

緒 言

細胞診は組織診と並んで重要な病理検査であり、主として腫瘍性病変の早期診断や経過観察のためによく用いられる。細胞診は、検体採取の簡便性、診断の迅速性、個々の細胞における形態変化の同定など組織診にない利点があり、とくに歯科口腔外科領域では有効に利用される価値があるが、わが国では広く行われているとはいえない状況である。新潟大学歯学部附属病院では開設以来、主として口腔外科患者について細胞診がよく行われ、多数症例の蓄積がある。今回、当院における近年の細胞診の検査状況を調査し、口腔細胞診の診断的意義と検査上の問題点について検討を加えた。

材料・方法

新潟大学歯学部附属病院で行われた病理検査のうち、1990年から1995年までの6年間の細胞診について、臨床診断、細胞診断、組織診併用例の病理診断等を調べ、細胞診の病理検査に占める割合、クラス分類による症例内訳の検討、標本採取の方法、固定および染色の方法、病理組織診との対応性、検査結果から考えられる口腔細胞診の問題点とその対処法、クラス分類の適用の可否等について検討した。

結 果

上記の6年間の新潟大学歯学部附属病院における剖検を除く病理検査件数は4842件で、その内訳は、組織診3979件、細胞診863件であり(表1)、細胞診は病理検査全体のほぼ18%を占めていた。その多くは初診時に臨床的に腫瘍が疑われる症例、または腫瘍の経過中ないし予後観察中の症例であったが、炎症その他の腫瘍以外の症例も含まれていた。

検体採取の方法(表2)は病変部の擦過によるものもっとも多く、543例(62.9%)を占め、主として口腔粘膜面や病巣表面からの検体採取時によく用いられ、綿球や歯科用鋭匙によることが多かった。次いで病巣からの穿刺ないし吸引(119例)および切除検体を用いた捺印法(112例)がほぼ同数であった。穿刺・吸引例の中には肺転移が考えられる腫瘍の患者で、胸腔穿刺により胸水を得たものが少数(10例)あった。直接塗抹は病巣部浸出液、嚢胞内容物、カニューレやカテーテルへの付着物、喀痰、鼻汁等をそのまま塗抹するもので、77例で行われた。液状検体は遠心濃縮後、塗抹される場合もあった。

標本は通常、メタノール、ジエチルエーテル等量混合液で30分以上固定されたが、少数例では固定に95%エタ

表1 新潟大学歯学部附属病院における病理検査件数の推移と細胞診の割合

年	検査件数	組織診	細胞診(%)
1990	704	587	117 (16.6)
1991	762	616	146 (19.2)
1992	812	673	139 (17.1)
1993	738	612	126 (17.1)
1994	960	756	204 (21.3)
1995	866	735	131 (15.1)
合計	4842	3979	863 (17.8)

表2 採取方法別症例数内訳

採取方法	症例数
擦 過	543
穿 刺・吸 引	119
捺 印 法	112
直 接 塗 抹	77
不 明	10
合 計	863

表3 新潟大学歯学部附属病院細胞診-パパニコロウクラス別症例数の比較

年	パパニコロウクラス					判定なし
	V	IV	III	II	I	
1990	18	13	16	37	29	4
1991	8	20	13	49	39	17
1992	12	21	6	47	25	28
1993	5	11	2	78	7	23
1994	13	26	10	123	11	21
1995	4	17	6	71	9	24
合計	60	108	53	405	120	117

ノールが用いられていた。染色は病理検査室において、原則として検体提出後数時間以内、遅くとも3日以内に行った。染色法はパパニコロウ染色を基本とし、一部の症例で必要に応じてPAS染色やHE染色等が併用された。細胞判定はパパニコロウの5段階法¹⁾によった。各年の細胞診の判定結果のクラス別の頻度は表3のとおりである。

この結果からはクラスIからクラスVまでと判定された症例のうち、クラスIIがもっとも多く、また、クラスIVとクラスVの合計は19.5%、クラスIとIIの合計は60.8%であった。

口腔の悪性腫瘍の大部分を占める扁平上皮癌の判定にとくに重要な項目²⁾は、①核細胞質比の増大を伴う核肥大、②核の大小不同、③核輪郭の不整、④核小体の肥大

または増加, ⑤核縁肥厚, ⑥核染色質の増加・粗剛化であった。しかし, 癌の場合にこれらの項目が常に明瞭に認められるとは限らないことはもちろんで, 特定の項目が常に悪性の指標となることもなかった。たとえば核形不整が目立たず, ほぼ均一の大きさの球状核をもつ細胞からなる例や, 核縁の肥厚がとくに明らかでない例も多く, また, 核染色質が正常核と類似した微細顆粒状を呈することも珍しくなかった。

一部の症例でクラス判定がなされなかった理由は, 細胞数が不足する場合, 検体の大部分が炎症性細胞やマクロファージ, 壊死物等である場合, 塗抹不良その他によるアーティファクトのため細胞判定が困難である場合等であった。

初診の段階で細胞診と同時または近接した時点で組織診が行われた症例について細胞診と組織診との対応の結果を表4-1に示す。

クラス I, II と判定された115例の中で47例が悪性腫瘍であり, 偽陰性率は40.5%と高かった。クラス判定のなされた例について, 悪性病変をクラスIII以上と判定する割合(鋭敏性 specificity)は70.4%であった。一方, 非悪性病変をクラス I または II と判定する割合(特異性 specificity)は73.4%であった。また, 全体の正診率は59.3%であった。なお, クラス I, II とされた症例またはクラス判定がなされなかった症例で短時日後に細胞診が再施行され, クラスIII以上と判定されたものは10例あった。

今回, 再検鏡を行ったところ, 同じくクラス I, II と判定された悪性例は40例となり, 明らかに診断時の見落としと考えられるものが7例あった(表4-2)。したがって, 真の偽陽性は40例となった。誤って陰性を生じた7例で異型像が見落とされた要因は, 塗抹細胞数が少ないこと(5例), 細胞の重なり(4例), 目的とする細胞の血液による被覆(1例), 標本の乾燥(1例)等であり, 適切な試料採取がなされていないことに起因することが判明した。再検査の結果, 偽陰性率は34.8%となった。

クラスIVまたはVと判定された症例の内訳は大部分が腫瘍であり, クラスVは全例が悪性腫瘍であった。クラスIII以上と判定された例のうち, 組織学的非悪性例は当初の判定では25例で, 偽陽性率は18.0%であったが, 再判定により19例(13.8%)となった。すなわち, 誤って陽性となった6例は, 炎症巣から得られた上皮細胞の反応性の腫大を過大評価したもの(1例)のほか, 変性した上皮深部の細胞(1例)・腫大したマクロファージまたは線維芽細胞(3例)・副鼻腔粘膜上皮(1例)等を腫瘍細胞と誤認したもので, これらの例では標本の乾燥のために細胞の変形が加わったものが含まれていた(2例)。乾燥した標本では線維芽細胞やマクロファージは膨化し

て細胞質の均質化を来しており, 扁平上皮細胞との鑑別が困難であった。偽陽性例の組織学的診断の内訳は異型上皮, 良性腫瘍(唾液腺腫瘍, 歯源性腫瘍等), 歯源性嚢胞, 過形成上皮, 炎症等であった。

表4-2の結果より, 再判定後の鋭敏性は74.8%, 特異性は79.8%, また, 全体の正診率は63.6%となった。

クラスIIIとされた症例の細胞診検査前の臨床診断の内訳は表5のとおりで, 40例(83.3%)は腫瘍または異型上皮の診断であり, 他の8例は主として炎症性疾患であった。クラスIIIの症例で, 組織診が併用された例の組織学的診断を表6に示す。クラスIIIと判定された症例の組織学的診断は, 悪性腫瘍, 異型上皮, 良性腫瘍, 嚢胞, 過形成上皮, 炎症等多岐にわたっていた。良性腫瘍は8例であったが, このうち唾液腺腫瘍と歯源性腫瘍は細胞診の段階で組織学的診断名がある程度推定でき, 診断報告書の所見欄にコメントし, 良悪性境界病変としてのクラスIIIではないことを明記していた。

考 察

細胞診は組織診に比べると検査に要する時間が短く, 検体の採取が比較的容易であり, 採取時の患者への侵襲も軽度である。また, 病変内の複数の個所から同時に検体を採取したり, 同一病変から反復して検体を採取することも可能である。顕微鏡観察に際しては細胞内構造について組織診よりも詳細に観察できることが多い。細胞診では得られる情報量には限度があり, それのみでは確定診断に至らないこともあるが, 上記の利点があることからとくに腫瘍の診断にしばしば利用される。

口腔領域の細胞診は1950年代から盛んに行われるよう

表4-1 初診段階で細胞診と組織診が併用された症例の診断結果の対応

組 織 診 分 類	細 胞 診 ク ラ ス				
	V	IV	III	II + I	判定なし
悪 性	39	63	10	47	11
異 型 上 皮	0	0	2	11	2
良 性	0	2	7	4	3
非 腫 瘍	0	7	7	54	36

表4-2 再検鏡により修正した診断結果の対応

組 織 診 分 類	細 胞 診 ク ラ ス				
	V	IV	III	II + I	判定なし
悪 性	40	64	15	40	11
異 型 上 皮	0	0	2	11	2
良 性	0	2	7	4	3
非 腫 瘍	0	3	5	60	36

表5 クラスIII症例の臨床診断

臨床診断	症例数
口腔癌	17
口腔癌の肺転移	2
腫瘍	19
紅板症	1
異型上皮	2
エナメル上皮腫	2
潰瘍	2
歯肉炎	1
歯肉出血	1
骨髓炎	2
歯槽骨炎	1
歯原性嚢胞	1
不明	1
合計	52

表6 クラスIII症例の病理診断別内訳

分類	組織学的診断	症例数
悪性腫瘍	扁平上皮癌	14
	疣贅癌	4
	腺様嚢胞癌	2
	多形型低悪性腺癌	2
	粘表皮癌	1
異型上皮	異型上皮	2
	扁平上皮乳頭腫	1
良性腫瘍	エナメル上皮腫	2
	多形性腺腫	3
	血管腫	2
嚢胞	歯根嚢胞	1
	原始性嚢胞	1
過形成炎症	疣贅型黄色腫	1
	骨髓炎	2
	慢性歯周炎	1
	肉芽組織・慢性炎症	4
その他	組織診なし	9
合計		52

になり^{2,3)}, その有用性が強調された⁴⁾。口腔癌の細胞診検査が普及するにしたがって正診率も次第に向上した。Shklar⁵⁾は多数の口腔癌症例について細胞診と組織診との結果から細胞診で85.4%の正診率をみている。白板症等の前悪性病変では細胞診による正確な診断は困難とされたが^{6,7)}, 口腔粘膜上皮でも注意深い細胞所見の観察により, 異型上皮, 上皮内癌, 浸潤癌等がある程度判定できると考えられるようになった⁸⁾。

当院では以前より細胞診がよく行われてきて^{9,10)}, 最近では年間の病理検査件数の15ないし20%を占めている。検体採取は擦過法によることが多く, 口腔粘膜病変が細胞

診の好対象となっていることが明らかであるが, このほかの採取法も少なくなく, 顎口腔領域の細胞診が各部位の各種病変に広く応用されていることを示している。しかし, この国の歯科臨床の場で細胞診は必ずしも十分に活用されているとはいえないようである。その理由として, 表在性の口腔病変は直視直達が可能で, 切除生検が比較的容易であるため, 初期の診断に関してはとくに細胞診を行うメリットがないと考えられ易いこともあろうが, 何よりも口腔病変の細胞診の診断基準が普遍的なものとして確立されていないこと, また, 歯学教育課程の中で細胞診の理論と技術に関して必ずしも十分なトレーニングがなされていないこと等が具体的理由でありそうである。細胞診を行うのは, ①とくに腫瘍患者の初診の段階で組織診以前に少なくとも悪性の判定を得て治療方針を早期に決定することが望まれる場合, ②臨床的に非悪性病変で, 生検の必要性はないと考えられるが, 万一の腫瘍の可能性を否定したい場合, ③悪性腫瘍の予後観察のため, 処置部について繰り返し検査したい場合, ④生検による患者への侵襲を避けたい場合, ⑤その他何らかの理由で組織生検が困難な場合等である。クラス判定の結果(表3)は, 偽陽性例を含むものの, クラスIまたはクラスII, すなわち, 非悪性とされた例が多い。これは上記の②, ③, ④等の場合が少なくないことを示唆する。しかし, 細胞診を行ってもその診断結果が常に臨床的対応の指針となるような的確な情報をもたらしているとは限らない。その原因としては, 不適切な検体採取のほか, 口腔の細胞診の判定基準や判定者の能力の個人差等が考えられたが, 前者がもっとも多いと思われたので, 細胞を採取する臨床医に対する技術的指導の重要性が痛感された。

検体採取については粘膜の擦過細胞診では採取の深さに注意を要する。口腔粘膜の癌は子宮頸部の場合とは異なって分化型のものが多いため, 綿球による軽度の擦過では表層の正常細胞に近似した錯角化細胞しか得られないことも多く, 本来のクラスより低く判定される恐れがある^{11,12,13)}。したがって, 鋭匙等によりある程度の深さまで採取しないと正しい判定ができないことも多い。口腔粘膜の擦過にはブラシの使用が効果的であるという報告がある¹⁴⁾。歯科臨床の場では歯間ブラシが利用できよう。また, 病変の表面が血液, 粘液, 壊死物等で覆われている場合, これらの混入により, 標本面で目的とする細胞がマスクされて判定困難となることもある。擦過前に病巣表面を拭き, これらの混入を可及的に避けるべきである。塗抹細胞の数が不足する原因としては塗抹前または塗抹中のスライドガラスの著しい濡れによる場合と, 検体が粘性の低い液状のものである場合があり, 後者では検体を遠心, 濃縮後塗抹するのがよい。綿球による採取では擦過された細胞が綿球内に吸収されてしまい, 十分

な数の細胞が塗抹できないことがある。また、綿球によりスライドガラス面につよく塗抹すると細胞の挫滅をきたすので、注意を要する。塗抹後に起こりがちなのは標本の乾燥であり、細胞の膨化と染色性の低下をきたし、しばしば細胞判定が著しく困難となる。乾燥を避けるために塗抹はできるだけ短時間で行うべきである。塗抹はスライドガラスの全面に行う必用はなく、検体を少量ずつ複数のスライドガラスに塗抹するほうが乾燥の危険が少ない。

固定までの段階でこれらの点に留意すれば細胞形態が明瞭に観察できる標本が期待できる。組織診の場合と異なって細胞診では標本の複製ができないため、染色標本が臨床医に届けられることがない。したがって、臨床医は自分の行った塗抹や固定の状態を確かめる機会があまりない。細胞診の検体を提出した臨床医が必要に応じて病理医とともに標本を観察し、その塗抹状態を確認する機会をつくる必要がある。

クラスIIIは明らかな良性腫瘍の判定のために暫定的に使われてきた経緯があり、各種の病理学的変化が含まれる結果になった。しかし、クラスIIIの判定は原則として良悪性境界の細胞変化に限って行うべきであろう。クラスIIIに限らず、細胞像から特定の組織学的診断名が考えられる場合は、それを診断名として用い、クラス分類は必要ないと思われる。クラス分類および偽陽性・偽陰性の判定に関する問題点については別稿で検討したい。

細胞診組織診併用例の診断結果の分析では、鋭敏性と特異性は十分満足すべき高値とは言い難い。検体採取およびその処理法の改善はとくに鋭敏性の向上のために重要である。特異性については同様に技術的な問題もあるが、また、本検索ではクラスIIIに良性腫瘍が含まれるため、一般的な算出法による特異性の値としては低値となったものである。

細胞診が組織診の完全な代用として機能することを期待してはならないが^{3,15)}、少なくとも細胞診で組織学的診断名がかなりの確度で推定できる症例があることや、生検困難な場合に細胞診で診断後、事前の組織診なしに手術を行い、必要に応じて術中迅速診断で組織像を確認するという処置法もとられることがあり、細胞診の果たす役割は小さくない。近年、細胞診には新しい技術の導入が図られ、口腔領域の病変の診断にも応用されている。定量的検査法として cytophotometry があり、これにより多数の細胞の核細胞質比を測定して、悪性化の傾向を客観的に評価しようとする試みがある¹⁶⁾。最近とくに普及のめざましい fine needle aspiration¹⁷⁾によれば粘膜深部の病変や唾液腺、リンパ節等も容易に細胞診の対象となる。染色では免疫細胞化学的検査¹⁸⁾により腫瘍の由来が同定されることがある。

病理検査以前の段階の各種の診断技術、とくに画像診

断の進歩により、多くの症例で少なくとも良悪性の判定のみならず、しばしば疾患名の推定が可能になりつつある現在、細胞診の結果が単に良悪性の程度の表示にとどまるのではあまり意味がない。細胞診の診断結果が臨床的対応の指針として意味をもつものとなるためには、臨床的諸検査の結果を超える診断、すなわちできるだけ病理組織学的診断名またはそれに近い診断をつけることを目指す必要がある。そのためには口腔粘膜をはじめとする顎口腔領域の代表的な病変の細胞所見を整理し、疾患別に細胞診断の基準を確立することが肝要である。

結 語

口腔領域の細胞診はとくに腫瘍の早期の発見や経過中および予後の観察のためによく用いられ、しばしば組織診との併用により効果的な検査となる。当院の最近6年間の細胞診の検査結果では、初診段階での悪性病変の判定に関わる鋭敏性は74.8%、特異性は79.8%であり、全体の正診率は63.6%であった。鋭敏性と特異性が十分高くない理由は標本の不良、または細胞検査時の判断の誤りにより偽陰性および偽陽性を生じたためと考えられた。検査の精度を改善するためには臨床の場での検体の採取から塗抹、固定までを正しい操作で行うことが求められる。一方、細胞判定時の異型像の評価の個人差も誤判定の一因と考えられるが、口腔領域の病変の細胞診に関して客観的な細胞所見に基づく判定基準がないことが判定の不一致の要因となっていると思われ、この領域の代表的疾患についての普遍的な細胞判定基準の確立が求められる。

本研究の要旨は第6回日本口腔病理学会(1995年、札幌)および第7回同学会(1996年、塩尻)において発表した。

引 用 文 献

- 1) Papanicolaou, G. N.: Atlas of exfoliative cytology. P. 13-21, Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1960.
- 2) Peters, H.: Cytologic smears from the mouth. Cellular changes in disease and after radiation. Amer. J. Clin. Pathol., 29: 219-225, 1958.
- 3) Hopp, E. S.: Cytologic diagnosis and prognosis in carcinoma of the mouth, pharynx and nasopharynx. Laryngoscope, 68: 1281-1287, 1958.
- 4) Cawson, R. A.: The cytological diagnosis of oral cancer. Br. Dent. J., 108: 294-298, 1960.
- 5) Shklar, G., Meyer, I., Cataldo, E. and Taylor, R.:

- Correlated study of oral cytology and histopathology. Report on 2052 oral lesions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 25 : 61-70, 1968.
- 6) Blozis, G. G. : Value of exfoliative cytology in the diagnosis of oral cancer. *Internatl. Dent. J.*, 22 : 481-488, 1972.
 - 7) Banoczy, J. : Exfoliative cytologic changes in oral leukoplakia. *J. Dent. Res.* 48 : 17-21, 1969.
 - 8) Koss, L. G. : Diagnostic cytology and its histopathological bases. P. 687-710, Lippincott, Philadelphia, Toronto, 1979.
 - 9) 川崎建治, 金丸 巧, 新垣 晋, 水谷英守, 樋口生身, 渡辺 徹 : 口腔領域の新鮮材料による扁平上皮癌の細胞診. *日臨細胞誌*, 18 : 163-169, 1979.
 - 10) Kawasaki, T., Kanamaru, T., Shingaki, S., Mizutani, H., Nakajima, T. : Cytologic study of salivary gland tumors. *Int. J. Oral Surg.*, 9 : 68-73, 1980.
 - 11) Rovin, S. : An assessment of the negative oral cytologic diagnosis. *J. Amer. Dent. Assoc.*, 74 : 759-762, 1967.
 - 12) Rovin, S. : Cytology—its value in the diagnosis of oral cancer (using cytology, or how to avoid biopsy). *Dent. Clin. North Amer.*, 15 : 807-815, 1971.
 - 13) Dabelsteen, B., Roed-Petersen, B., Smith, C. J. and Pindborg, J. J. : The limitations of exfoliative cytology for the detection of epithelial atypia in oral leukoplakias. *Br. J. Cancer*, 25 : 21-24, 1971.
 - 14) Ogden, G. R., Cowpe, J. G., Green, M. W. : Cyto-brush and wooden spatula for oral exfoliative cytology. A comparison. *Acta Cytol.* 36 : 706-710, 1987.
 - 15) King, O. H. : Cytology—its value in the diagnosis of oral cancer. *Dent. Clin. North Amer.*, 15 : 817-826, 1971.
 - 16) Cowpe, J. G., Longmore, R. B. and Green, M. W. : Quantitative exfoliative cytology of abnormal oral mucosal smears. *J. Royal Soc. Med.*, 81 : 509-513, 1988.
 - 17) Schelkun, P. M. and Grundy, W. G. : Fine needle aspiration biopsy of head and neck lesions. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 49 : 262-267, 1991.
 - 18) Ogden, G. R., Chisholm, D. M., Adi, M. and Lane, E. B. : Cytokeratin expression in oral cancer and its relationship to tumor differentiation. *J. Oral Pathol. Med.*, 22 : 82-86, 1993.