

[癌検診のエビデンス]  
**肺癌検診の有効性評価に  
かかわる現況**  
—エビデンスと論争点

佐川元保, 中山富雄, 遠藤千顕, 相川広一, 薄田勝男, 佐久間勉

## 癌検診のエビデンス

# 肺癌検診の有効性評価にかかわる 現況—エビデンスと論争点

佐川元保<sup>1</sup> 金沢医科大学呼吸器外科  
Sagawa Motoyasu

中山富雄<sup>2</sup> 大阪府立成人病センター調査部  
Nakayama Tomio

遠藤千顕<sup>3</sup> 東北大学加齢医学研究所呼吸器再建研究分野  
Endo Chiaki

相川広一<sup>4</sup>, 薄田勝男<sup>5</sup>, 佐久間勉<sup>6</sup> 金沢医科大学呼吸器外科  
Aikawa Hirokazu Usuda Katsuo Sakuma Tsutomu

### Point

- 「癌検診が有効である」ということとは、「検診を受けたほうが、検診を受けないよりも、当該癌では死ににくい」ということであるが、バイアスの存在のために、それを証明することは容易ではない。
- 1970～80年代に行われた欧米での無作為化比較試験（RCT）では肺癌検診の死亡減少効果を証明できなかったが、最近のわが国での症例対照研究の結果で、現行検診受診により肺癌死亡リスクが30～60%減少することが報告された。
- 米国では約15万人規模で新たなRCTが進行中であり、2015年頃に結果が報告される予定である。
- 現在わが国では、癌検診に関するガイドラインを継続してアップデートするような枠組みがつけられつつある。
- 胸部CTによる肺癌検診の癌発見率や発見肺癌患者の生存率は驚異的に高い。しかし、バイアスの可能性は無視できず、真の有効性を評価するために、RCTを施行すべきである。

「エビデンス」という言葉は、現在必ずしも常に適切な意味で使用されているとはいえない。本来、さまざまな事実をその信頼性の高さで比較するのに用いられるべきであるが、「ある」「ない」と二元論化するような論調も散見される。癌検診のエビデンスでは、当然のことながら最も重要なものは、「ある検診方法における有効性の有無」すなわち「ある検診を導入することにより当該癌の死亡率を低下させるか否か」である。そこで「（特定の条件においては）有効性がある」ということが判明した後はじめて、「対象集団」「受診間隔」「検査法の詳細」「精密検査方法」「フォローアップの方法」などのエビデンスが意味をもちえる。本稿では、肺癌検診の有効性の有無に関するエビデンス

とそれに関わる論争点を中心に述べる。

### 癌検診の有効性にかかわる バイアスと有効性評価の手法

この特集のほかの稿と若干重複するかもしれないが、検診の有効性評価に関する疫学的な手法になじみのない読者のために若干の説明を加えておく。「癌検診が有効である」ということとは、「検診を受けたほうが、検診を受けないよりも、当該癌では死ににくい」ということであるが、それを証明することは容易ではない。単純に考えれば、検診発見例と症状発見例を集めてきて「検診で発見された癌患者は、症状で発見された癌患者よりも長生きする」ことを証明すれば十分そうに思え

る。事実そのような研究はこれまで数多くなされてきており、その多くは検診発見群の予後が有意差をもって良好であることを示すものであった。しかし、それでは有効性の証明にはまったくならないことがわかっている。それは、検診発見群と症状発見群の予後を比較する際に、多くのバイアスが存在しているからである。

たとえば、検診で発見された癌（「検診発見群」）は、症状が出現する前に発見されたのであるから、症状が出現してから診断される「症状発見群」に比較して、症状が発現するまでの期間分長生きするのは当然である（lead time bias）。例をあげるなら、症状が出現してから1年で死亡した人が、仮に検診で症状が出る2年前に発見されたとすると、検診による救命効果も延命効果も存在しなくとも、「症状群は診断後1年で死亡」「検診群は診断後3年で死亡」となり、生存率には見かけ上大きな差異が生じることになる。

また、検診で発見される癌は、検診の時期まで症状が出現しないような癌であり、もし、もっと速い速度で増大するような場合は、検診の合間に症状で発見されることになる。したがって、検診ではゆっくり増大する癌が多く発見され、そのため発見後の進行の速度も比較的ゆっくりなため、見かけ上、検診発見群は症状発見群よりも長生きする（length bias）。たとえば、毎年検診を受けていても症状で発見される人がいるが、このような人は毎年検診を受けていたのであるから、検診の益はまったくなかったわけである。しかし、生存率の比較では、このような人を「症状発見群」に入れてしまうことになり、結果として検診に有利なバイアスがかかることになる。

もう一つ重要なものとしては、self-selection biasがあげられる。これは、検診を受診するような人は、生活習慣上も健康に留意しており、その結果当該疾患に罹患あるいは死亡する確率が低い、すなわち集検受診者の死亡率が低くてもそれは集検の効果とはいえない、というもので、ほか

のバイアスが主に生存率に関係するのに比べて、このバイアスは死亡率にも関係する。

これらのバイアスのために、単純な生存率の比較だけでは、効果の有無をうんぬんすることは不可能である。現在、検診の有効性を評価する際に信頼されている方法としては、ある集団における肺癌死亡率の変化を比較する方法、とりわけ、無作為化比較試験（randomized controlled trial: RCT）（Level 1）、症例対照研究（Level 3）、コホート研究（Level 3）が主なものである。

RCTとは、集団を無作為に2群に分け、一方の群には検診を受けるように勧め、他方には勧めないで、一定期間の後に当該癌での死亡率を比較するものである。この方法は有効性を評価するうえで最も妥当な方法と考えられているが、検診を勧めたが受けない人が多かったり（complianceが悪い）、検診を勧めていないのに類似の検査を受けてしまう人が多かったり（contaminationが多い）すると、結果の解釈に問題が生じうる。

症例対照研究（case-control study）とは、当該癌で一定期間内に死亡した人と、その一人ひとりとよく類似した人（年齢、性別、地域など）で同時期に当該癌で死亡しなかった人を無作為に選定し、その両者の検診受診歴を比較することにより、検診を多く受診する人が死亡しにくいのかどうかを調べるものであるが、前述したself-selection biasを完全に回避することは難しい。

コホート研究は、ある集団の全員を把握し、その検診受診行動と癌死亡を比較するものであるが、検診のように定期的に行われるものの場合、受けたり受けなかったりということがあり、単純に2つの群にすることは難しく、それをどのように処理するかに関する疫学的理論も、いまだ確立しているとはいえない。

### 肺癌検診の有効性評価にかかわる これまでのエビデンス

まず、現在行われている胸部X線写真、および

高危険群に対する喀痰細胞診に関して述べる。なお、喀痰細胞診は高喫煙者のみに多い肺門部の早期癌を発見するために行うものである。非高危険群に対しては無効と考えられている。以下の文章で「喀痰細胞診（併用）」と述べるときは「高危険群に対する喀痰細胞診（併用）」という意味である。

## NCIのRCT以前

肺癌の早期発見・早期治療を目的として無症状の成人を対象に胸部X線写真を撮影することの効果の評価するために、1960～70年代にいくつかの介入研究が行われたが、その結果は死亡率減少効果に関して否定的であった<sup>1,2)</sup>。

## NCIおよびチェコでのRCTおよび東ドイツでの症例対照研究

喀痰細胞診で肺癌が早期発見できることが判明したことを踏まえて、1970～80年代初頭に米国NCIは、無症状の高喫煙男性に対して、胸部X線写真単独よりも胸部X線写真+喀痰細胞診を行うことが肺癌死亡率減少に寄与しうるかどうかを評価するために、Johns Hopkins Medical Institutions<sup>3)</sup>とMemorial Sloan-Kettering Cancer Center<sup>4)</sup>にてRCTを行った。その結果は、死亡率はやや低下するものの有意差はなかった。さらにMayo Clinic<sup>5,6)</sup>では、無検診と胸部X線写真+喀痰細胞診を比べたRCTが行われたが、やはり肺癌死亡率の減少効果を証明することはできず、長期フォローアップの後にも結果は変わらなかった<sup>7)</sup>。同時期にチェコで行われた無検診と胸部X線写真+喀痰細胞診を比べたRCT<sup>8)</sup>や東ドイツでの無検診と胸部X線写真を比べた症例対照研究<sup>9,10)</sup>の結果でも、死亡率減少効果は証明できなかった。

## 厚生省成毛班・金子班での症例対照研究

わが国では、以前から結核予防法が施行されており、それにより撮影された胸部X線写真を利用

する形で肺癌検診が始まった。喀痰細胞診の導入もなされ、早期肺癌が續々と発見されるようになってきたが、その時期に欧米から前述したRCTで肺癌検診の死亡率減少効果に否定的な結果が報告され、それを受けてわが国における研究が計画された。結核予防法により「検診を受けない群」を設定できないことから、RCTはわが国では不可能であったため、大規模な症例対照研究が厚生省成毛班で行われた。

全国13県にまたがる50市町村（一部胸部X線のみ地域あり）から273セットの症例および対照の集積があり、オッズ比は0.72と算出された。これは集検を受診した人の肺癌で死亡する確率が、受診していない人に比較して0.72倍であることを意味する。すなわち、28%が集検で救命されていると考えられた。有意差にはわずかに足りなかったが（ $p=0.07$ ）、死亡減少効果を示唆する結果であった<sup>11)</sup>。

成毛班の研究に続いて、金子班において個別検診（胸部X線+喀痰細胞診）に関する症例対照研究が行われた。その結果はオッズ比0.531というもので、有意な死亡率減少効果を示した<sup>12)</sup>。これらの研究はいずれも1980年代から90年代初頭の検診を評価したものであった。

## 厚生省藤村班での症例対照研究

成毛班・金子班の結果が出た後も、時代はより確実なエビデンスを求めるようになり、1997年から厚生省藤村班が組織され、胸部X線+喀痰細胞診を行っていた岡山、新潟、宮城、および胸部X線のみを行っていた群馬の4地区において同時に症例対照研究が遂行された<sup>13-16)</sup>。それぞれの地区では、ケース121～412例、コントロール536～3,490例、総数7,748例の調査を行い、診断の12か月前以内に検診受診することの肺癌死亡に関するオッズ比はおおむね0.4～0.7前後で、岡山、新潟、宮城では有意な死亡リスクの減少効果を示した。このことは、現行の方法でも肺癌検診受診に

より 30~60 % 肺癌死亡リスクが減少しうることを示している。

### そのほかの研究

喀痰細胞診の上乗せ効果に関しては、前述した NCI での 2 つの RCT<sup>3,4)</sup> 以外に、研究デザインには難があるが、わが国から 1 つの症例対照研究が報告されている<sup>17)</sup>。その結果は、オッズ比は低下するものの有意差は認めなかった。

そのほかいくつかの研究をまとめて解析した研究があるが、いわゆるメタアナリシスとよばれる範疇のものではない。また、2 つの地域相関研究があるが、有意差はなかった。

### これらのエビデンスの評価と各種ガイドラインでの記述

NCI の研究以後の研究を研究方法別および喀痰細胞診の有無別にまとめると、①、②のようになる。これらの結果から、肺癌検診の評価をまとめるということになる。

RCT は症例対照研究よりもエビデンスレベルが高く、より信頼性が高いと考えられている。しかし、前述したように検診の RCT の場合には、検診を勧めたが受けない人が多かったり、検診を勧め

ていないのに類似の検査を受けてしまう人が多かったりすると、結果の解釈に問題が生じうる。事実 Mayo Lung Project では、研究期間の最後のほうでは検診群に割り付けられた人の受診率は 75 % まで低下し、一方対照群に割り付けられた人の 73 % が 2 年に一度以上胸部 X 線を受けていたことが判明している<sup>6)</sup>。このことは、どちらの群も 7 割強の人が受診していたことになり、受診頻度の差をみているだけになるかもしれない。研究の評価の根幹をおびやかすものである。それ以上の問題として、①に示したように、これらの研究において検診の期間は 1970 年代から 1980 年代初頭にかけてのものである。臨床的な面では、当時は胸部 CT が臨床に使用されはじめたかどうかという時期にあたり、現代とは診療技術上大きな違いがあるといわざるをえない。事実、チェコの研究では、検診発見例の切除率が 33 % (現代のわが国では 50~60 %)、手術後 30 日以内死亡率が 9 % (同 1 % 以下) と報告されており<sup>8)</sup>、その違いは明白である。いうまでもなく、癌検診とはスクリーニングすることのみではなく、その後の精密検査・治療まで含めた総合的な医療技術によって癌死亡を減少させることができるのであって、以前と現代でスクリーニングの手法は類似しているが、その後

① 胸部 X 線検査と高危険群に対する喀痰細胞診併用法に関する RCT (祖父江班報告書より改変)

研究名	報告年	検診年	文献No	症例数	対照数	対象	比較した検診法	結果	有意差
Mayo Lung Project	1986	1971~83	5~7	4,618	4,593	45歳以上 男性高喫煙者	(直接胸部 X 線+喀痰細胞診) 年3回 vs なし	肺癌死亡率* 検診群 3.2, 対照群 3.0	なし
Czechoslovakian Study	1990	1976~80	8	3,171	3,174	40歳以上 男性高喫煙者	(70~110 mm 間接胸部 X 線+喀痰細胞診) 年2回 vs なし	肺癌死亡率* 検診群 3.6, 対照群 2.6	なし
Johns Hopkins Lung Project	1986	1974~82	3	5,226	5,161	45歳以上 男性高喫煙者	直接胸部 X 線年1回+ 喀痰細胞診年3回 vs 直接胸部 X 線年1回	肺癌死亡率* 喀痰併用群 3.4, X線単独群 3.8	なし
Memorial Sloan-Kettering Study	1987	1974~82	4	4,968	5,072	45歳以上 男性高喫煙者	直接胸部 X 線年1回+ 喀痰細胞診年3回 vs 直接胸部 X 線年1回	肺癌死亡数 喀痰併用群 74, X線単独群 82	なし

\*: 1,000 人年当たりの肺癌死亡率

② 胸部X線検査および胸部X線検査と高危険群に対する喀痰細胞診併用法に関する症例対照研究(祖父江班報告書より改変)

研究名	報告年	検診年*	文献No	症例数	対照数	対象	検討した検診法	結果(OR)	有意差
胸部X線検査および胸部X線検査と高危険群に対する喀痰細胞診併用法を評価した研究									
成毛班の研究	1992	1977~88	11	273	1,269	40~74歳 男女	100 mmの間接胸部X線+高危険群に喀痰細胞診, 1年に1回	0.72 (喫煙補正)	なし
金子班の研究	1999	1984~93	12	193	579	40~74歳 男女	直接胸部X線+高危険群に喀痰細胞診, 1年に1回	0.535 (喫煙補正)	あり
宮城の研究	2001	1990~94	15	328	1,886	40~79歳 男女	100 mmの間接胸部X線+高危険群に喀痰細胞診, 1年に1回	0.54 (喫煙補正)	あり
新潟の研究	2001	1990~97	14	174	801	40~79歳 男女	100 mmの間接胸部X線+高危険群に喀痰細胞診, 1年に1回	0.40 (喫煙補正)	あり
岡山の研究	2001	1991~96	13	412	3,490	40~79歳 男女	100 mmの間接胸部X線+高危険群に喀痰細胞診, 1年に1回	0.59 (喫煙補正)	あり
胸部X線検査単独の効果を評価した研究									
GDR-1	1987	1974(?) ~85	9	130	A:260, B:260	70歳未満 男性	70 mmの間接胸部X線, 2年に1回	A:0.88, B:1.09	なし
GDR-2	1990	1974(?) ~87	10	278	967	60歳未満 男女	70 mmの間接胸部X線, 2年に1回	0.93 (喫煙補正)	なし
群馬の研究	2002	1991~96	16	121	536	40~79歳 男女	100 mmの間接胸部X線, 1年に1回	0.68 (喫煙補正)	なし
高危険群に対する喀痰細胞診の上乗せ効果を評価した研究									
宮城喀痰	2003	1990~94	17	49	243	40~79歳 男性高喫煙者	100 mmの間接胸部X線1年1回に喀痰細胞診の上乗せ効果	0.63 (喫煙補正)	なし

OR=odds ratio, 検診年\*:メインの評価対象となった検診の行われた年

の診断・治療方法に大きな差異があるとすれば、以前の研究の結果は、必ずしも現代の検診の評価を反映していないことを認識する必要がある。

症例対照研究は死亡率の比較を基にしているの  
でバイアスの多くは制御できているが、前述した  
self-selection biasは完全には回避できない。わが  
国から報告された症例対照研究ではその問題は認  
識されており、多変量解析、喫煙歴の有無でのマ  
ッチング、さらにいくつかの研究では基本集団を  
検診受診者とするなどの手法により、ある程度の  
制御は行われたと考えられる。特にわが国での検

診の評価という観点でみた場合、欧米とは人種の  
差による違いもあることから、さまざまな問題を  
有している欧米での過去のRCTを重要視するか、  
エビデンスレベルは劣るが最近のわが国での症例  
対照研究を重要視するかは、「best available evi-  
denceとはなにか?」という問題にもかかわって  
くる。

RCTのみが解析に値する、という立場に立つ  
と、①のみが解析の対象となり、その結果、胸部  
X線写真や喀痰細胞診は肺癌死亡率減少効果が認  
められていないので「有効ではない」という結論に

なる。このような立場に立つのが Cochrane Review で、NCI よりさらに以前の研究（気管支ファイバースコープもなかったころ）を含めて解析を行っているが、そのような解析をそのまま現代での検診の評価に当てはめてよいと認定することには若干の無理があるといわざるをえない。カナダの CTFPHC (Canadian Task Force on Preventive Health Care) も、日本での症例対照研究の結果を低くみて、検診は効果がないと判定している。

一方、わが国のガイドラインとしては、厚生省久道班の一連の報告書がある。最初のもは 1998 年に上梓されたが、当時はわが国の症例対照研究も成毛班のものが 1 つしかなく、その研究では前述したように有意差に足りなかったため、胸部 X 線検査・喀痰細胞診の死亡率減少効果にはむしろ否定的であったが<sup>18)</sup>、2001 年の版では、わが国からの複数の症例対照研究の結果を受けて、わが国においては精度の高い検診を行えば死亡率減少効果に寄与するとした<sup>19)</sup>。近々、厚生労働省祖父江班のガイドラインが上梓されるが、そのなかでも胸部 X 線検査+喀痰細胞診の死亡率減少効果には肯定的である。

米国の USPSTF (US Preventive Service Task Force) では、以前は胸部 X 線検査・喀痰細胞診の死亡率減少効果に対して否定的な見解を示していたが、最近のわが国からの症例対照研究の報告を受けて、2004 年には、断言できない、と推奨レベルを一段引き上げた。

### 低線量 CT による肺癌検診

わが国において胸部 CT の検診目的への応用が研究され、低線量での撮影により健康上問題ないレベルまで被曝量を軽減することが可能となったために実用化への道が大きく進んだ（なお、通常線量の CT を健常人に検診として用いることは、被曝による悪影響が無視できないため祖父江班のガイドラインなどでも行わないよう言及されてい

る）。胸部 CT 検診での高い肺癌発見率と発見肺癌症例の生存率は、まさに驚異的であり、今後の肺癌検診のツールとして大きな可能性を有している<sup>20~22)</sup>。しかし、前述したバイアスなどがより大きくかかってきている可能性があるため、有効性の有無に関してはそれだけでは判定できない。たとえば、剖検例を検討した報告のなかで、187 剖検例中 28 例に胸部 CT で小陰影が存在し、そのうち 2 例が死亡前には診断されなかった原発性肺癌であった<sup>23)</sup>。187 例中 2 例が未診断の肺癌ということであると、10 万対比 1.069 となる。したがって、その程度の死亡に関係しない肺癌 (overdiagnosis bias) が隠れている、胸部 CT 検診ではそれらを余分に発見している可能性を否定できない。胸部 CT 検診での肺癌発見率は 10 万対数百のレベルであることを鑑みると、overdiagnosis bias は胸部 CT 検診の結果に重大な影響を与えている可能性がある、といわざるをえない。

低線量 CT による肺癌検診にかかわるこれまでのほとんどの研究は、発見率や発見肺癌の分析、生存率などを検討しているのみであり、肺癌死亡率減少を評価指標とした RCT および症例対照研究は存在しない。つい先立って New England Journal of Medicine に掲載された論文<sup>24)</sup>も、基本的にはまったく同じレベルのものである。この雑誌のエビデンスレベルの記載法では、ケースシリーズに対応する Level 4 になるかのように思われるが、実際には「死亡率」で評価していないために、有効性評価という意味合いからは Level 4 よりもはるかに低いレベルの研究ということになる。そのなかで、小規模な前向きコホート研究の結果を、前述した 30 年前の Mayo Lung Project の受診者の条件とある程度そろえて死亡率を比較した報告が 1 つ存在する<sup>25)</sup>。その結果では、CT 検診群の肺癌死亡率は 2.8/1,000 人年、対照群のそれは 2.0/1,000 人年となり、両者に有意差を認めなかった。これらの事実から、欧米およびわが国のガイドラインのすべてにおいて、低線量 CT によ

る肺癌検診は、効果の有無を検討できる研究がいまだ存在しないので評価できない、と判断されている。

### 有効性評価に関する今後の研究

胸部 X 線検査に関しては他臓器の癌検診も同時に比較した PLCO とよばれる大規模な RCT が、現在米国で行われている。2001 年までに受検者 155,000 人の登録が終了し、結果は 2015 年ごろに報告される予定である。CT 検診に関しては、厚生労働省の鈴木班で大規模なコホート研究が動き始めたところであり、現在登録を終了して予後の追跡と解析を行っているところである。結果が確定するのは数年後になると思われるが、有効性に関する大きなエビデンスの一つとなるであろう。また、CT 検診の RCT も現在欧米で始められている。筆者らは以前より、新しい検診を行政の施策

として税金を投入して行う前には RCT により有効性を確認すべきと訴え、具体的に胸部 CT による肺癌検診の RCT を低予算で行う計画<sup>26)</sup> も報告しているが、これまで予算化されるには至っていない。有効である証拠がないままわが国で胸部 CT 検診が中途半端に広まって収拾がつかなくなる前に、世界中からの評価に耐える研究を行う必要がある。

現行の胸部 X 線と喀痰細胞診による肺癌検診、および胸部 CT 検診に関して、有効性評価の面から現在の存在するエビデンスと論争点に関して概括した。PET による検診は本稿では取り上げなかったが、現在のところ死亡率減少効果を評価できる研究はまったく存在しない。わが国では科学的な根拠のないまま期待感だけで新しい検診法が広まる傾向があり、冷静な対応が必要である。

#### ●文献

1. Brett GZ. The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs. *Thorax* 1968; 23: 414-20.
2. Wilde J. A 10 year follow-up of semi-annual screening for early detection of lung cancer in the Erfurt County, GDR. *Eur Respir J* 1989; 2: 656-62.
3. Tockman MS, Levin ML, Frost JK, et al. Screening and detection of lung cancer. In: Aisner J, editor. *Lung cancer, contemporary issues in clinical oncology*. Vol.3. New York: Churchill Livingstone; 1985. p.25-40.
4. Melamed MR, Fiehringer BJ, Zaman MB, et al. Screening for early lung cancer: results of the Memorial Sloan-Kettering Study in New York. *Chest* 1984; 86: 44-53.
5. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986; 28: 746-50.
6. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Screening for lung cancer: a critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991; 67: 1155-64.
7. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1308-16.
8. Kubik A, Parkin DM, Khlát M, et al. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990; 45: 26-33.
9. Ebeling K, Nischan P. Screening for lung cancer: results from a case-control study. *Int J Cancer* 1987; 40: 141-4.
10. Berndt R, Nischan P, Ebeling K. Screening for lung cancer in the middle-aged. *Int J Cancer* 1990; 45: 229-30.
11. Sobue T, Suzuki T, Naruke T, et al. A case control study for evaluating lung cancer screening in Japan. *Int J Cancer* 1992; 50: 230-7.
12. Okamoto T, Suzuki T, Hasegawa H, et al. Evaluation of a clinic-based screening program for lung cancer with a case-control design in Kanagawa, Japan. *Lung Cancer* 1999; 25: 77-85.
13. Nishii K, Ueoka H, Kiura K, et al. A case-control study of lung cancer screening in Okayama



- Prefecture, Japan. *Lung Cancer* 2001; 34: 325-32.
14. Tsukada H, Kurita Y, Yokoyama A, et al. An evaluation of screening for lung cancer in Niigata Prefecture, Japan: a population-based case-control study. *Brit J Cancer* 2001; 85: 1326-31.
  15. Sagawa M, Tsubono Y, Saito Y, et al. A case-control study for evaluating the efficacy of mass screening program for lung cancer in Miyagi Prefecture, Japan. *Cancer* 2001; 92: 588-94.
  16. Nakayama T, Baba T, Suzuki T, et al. An evaluation of chest X-ray screening for lung cancer in Gunma Prefecture, Japan: a population-based case-control study. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1380-7.
  17. Sagawa M, Saito Y, Sato M, et al. The efficacy of sputum cytology in mass screening program for early detection of lung cancer. *Anticancer Res* 2003; 23: 597-600.
  18. 久道 茂編. がん検診の有効性評価に関する研究班報告書. 日本公衆衛生協会 : 1998. p.217-59.
  19. 久道 茂編. 新たながん検診手法の有効性の評価報告書. 日本公衆衛生協会 : 2001. p.277-304.
  20. Sone S, Li F, Yang ZG, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Brit J Cancer* 2001; 84: 25-32.
  21. Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, et al. Computed tomography screening for lung carcinoma in Japan. *Cancer* 2000; 89: 2485-8.
  22. Henschke CI. Early lung cancer action project—overall design and findings from baseline screening. *Cancer* 2000; 89: 2474-82.
  23. Dammas S, Patz EF, Goodman PC. Identification of small lung nodules at autopsy: implications for lung cancer screening and overdiagnosis bias. *Lung Cancer* 2001; 33: 11-6.
  24. The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355: 1763-71.
  25. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005; 235: 259-65.
  26. 佐川元保, 杉田 真, 佐久間勉. 胸部 CT による肺がん検診の有効性評価に関する無作為化比較試験. *胸部CT検診* 2002 : 9 : 82-7.

---

## 肺癌の臨床細胞診断の現状

---

中山富雄<sup>1</sup>・竹中明美<sup>1</sup>・内田純二<sup>1</sup>・  
今村文生<sup>1</sup>・東山聖彦<sup>1</sup>・児玉 憲<sup>1</sup>

<sup>1</sup>大阪府立成人病センター

*Japanese Journal of Lung Cancer*

**肺 癌** 第47巻 第7号 2007年12月

## 肺癌の臨床細胞診断の現状

中山富雄<sup>1</sup>・竹中明美<sup>1</sup>・内田純二<sup>1</sup>・  
今村文生<sup>1</sup>・東山聖彦<sup>1</sup>・児玉 憲<sup>1</sup>

**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ョ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以下肺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 Nakayama<sup>1</sup>; Akemi Takenaka<sup>1</sup>; Junji Uchida<sup>1</sup>;  
Fumio Imamura<sup>1</sup>; Masahiko Higashiyama<sup>1</sup>; Ken Kodama<sup>1</sup>

**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. (JLCC. 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

<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)。

<sup>1</sup>Osaka 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。<sup>1</sup> 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。<sup>2</sup> その結果2cm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<sup>3,4</sup>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。<sup>5</sup>

#### 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。<sup>6</sup> 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.

# 市販ソフトを用いた Telecytology system の開発

矢羽田一信<sup>1)</sup> 中山 富雄<sup>2)</sup> 楠 洋子<sup>3)</sup>

社団法人大阪府医師会保健医療センター細胞診・病理組織診断科<sup>1)</sup>,

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター調査部疫学課<sup>2)</sup>,

独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター政策医療企画研究部<sup>3)</sup>

日本臨床細胞学会雑誌第46巻第2号別刷

(2007年3月22日発行)

原 著

## 市販ソフトを用いた Telecytology system の開発

矢羽田一信<sup>1)</sup> 中山 富雄<sup>2)</sup> 楠 洋子<sup>3)</sup>社団法人大阪府医師会保健医療センター細胞診・病理組織診断科<sup>1)</sup>,地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター調査部疫学課<sup>2)</sup>,独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター政策医療企画研究部<sup>3)</sup>**Key words** : Telecytology—Adobe Acrobat—PDF—Monitor cytodiagnosis—Pulmonary cytology

**目的** : Adobe Acrobat を Telecytology に用いることが有益であるか検討することを目的とし、転送ファイルを用いたモニター画面による診断 (モニター細胞診断) の成績を通常の顕微鏡診断 (細胞診・生検組織診) と比較した。

**方法** : 呼吸器検体 56 例を対象とした。デジタルカメラで撮影した異型細胞画像と報告書、症例一覧を PDF に変換しコメントを付加後、デジタル ID によるセキュリティを設定し電子メールで送信した。細胞診専門医はモニター細胞診断を行い結果を電子メールで返信した。

**成績** : 診療呼吸器検体で顕微鏡細胞診断陽性 27/30 例をモニター細胞診断でも陽性と診断した。肺がん検診検体で顕微鏡細胞診断 C, D 例は全例モニター細胞診断でも一致した。推定組織型の一致率は腺癌 11/12 例、扁平上皮癌 6/7 例、小細胞癌 3/3 例、大細胞癌 1/1 例、LCNEC1/1 例、尿路上皮癌の肺転移 1/1 例と良好であった。生検組織診との一致率は顕微鏡細胞診断 22/25 例、モニター細胞診断 24/25 例で差を認めなかった。

**結論** : 安価で強力なセキュリティ機能と豊富な注釈機能をもつ Adobe Acrobat を Telecytology に用いることは有用であると考えられる。

## I. はじめに

Telecytology (遠隔細胞診断) とは、通信ネットワークを利用して顕微鏡の細胞画像などを送受信し、遠隔地の細胞

診専門医が診断することができるようにしたシステムのことである。すでに一部の地域で実施されているが<sup>1-7)</sup>、まだまだ普及しているとはいえない。また、Telecytology を行うに当たり、専用の機器やソフトも市販されているが高額で、ただちに一般の施設の予算で購入し運用するのは現実的ではない。そこでわれわれは数万円で購入でき、しかも強力なセキュリティ機能や豊富なコミュニケーション機能をもつ Adobe Acrobat に注目した。Adobe Acrobat で作成した PDF (Portable Document Format) ファイルは異なるプラットフォーム (Windows, Macintosh, UNIX) 間で文書をやり取りするための電子配信用の共通フォーマットのため、幅広い利用ができるだけでなく、共通鍵暗号方式 (40-bit RC4, 128-bit RC4) や公開鍵暗号方式 (1024-bit RSA, 2048-bit RSA) による暗号化に対応していて、安全にデータのやり取りができる。また Adobe Acrobat 6.0 professional (以下 Acrobat) には描画ツール、ノートツール、リンクツ

Development of a Telecytology system by application of commercially available software

Kazunobu YAHATA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Tomio NAKAYAMA<sup>2)</sup>, M. D., Yoko KUSUNOKI<sup>3)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Cytology and Pathology, Osaka Medical Association

<sup>2)</sup>Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

<sup>3)</sup>Department of Policy-Based Medical Service Promotion Clinical Research Center, NHO Kinki-chuo Chest Medical Center

論文別刷請求先 〒543-0011 大阪市天王寺区清水谷町 19 の 14 大阪府医師会保健医療センター細胞診・病理組織診断科 矢羽田一信

平成 18 年 8 月 17 日受付

平成 19 年 1 月 19 日受理

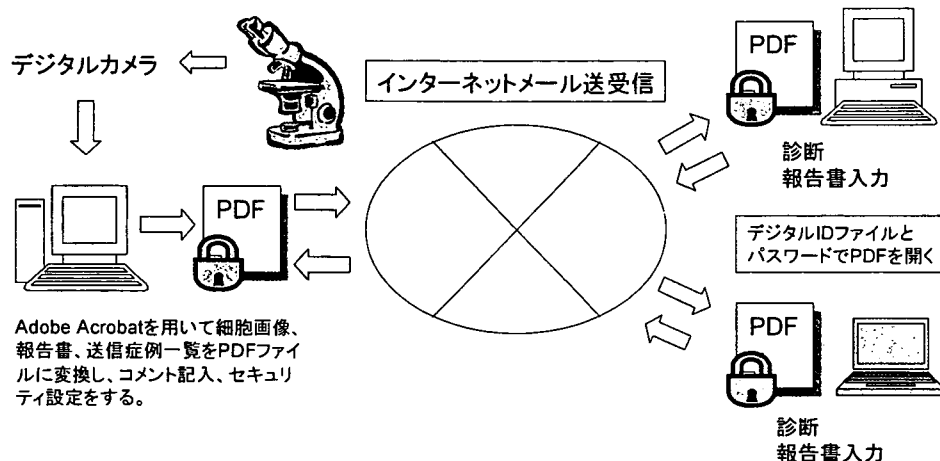


Fig. 1 The system of telecytology that applies Adobe Acrobat software

ル、動画再生ツール、ものさしツールなど豊富なコミュニケーションツールがあり、データを送信する細胞検査士の意見を正確に伝えることができる。さらにフォーム作成機能と電子署名機能を用いることで細胞診専門医の電子署名入りの報告書が作成でき、Telecytologyに有用と考える多くの機能を有している。今回われわれはAcrobatを用いたTelecytologyの操作性とAcrobatを用いて送信されたPDFをモニター画面にて診断する方法（以下モニター細胞診断）と顕微鏡細胞診断および組織診断との一致率について検討したので報告する。

## II. 対象と方法

肺がん検診検体（喀痰 12 例）と診療呼吸器検体（気管支擦過 21 例，気管支洗浄液 4 例，喀痰 19 例）の計 56 例を対象とした。喀痰材料はすべて喀痰融解法<sup>8)</sup>（松浪ポストサンプラー：松浪硝子）を使用した。診療呼吸器検体は日本肺癌学会の細胞判定基準に従い陰性，疑陽性，陽性に判定した。肺がん検診検体は集団検診における喀痰細胞診の判定基準に従い判定した。標本のスクリーニングおよび画像の撮影は細胞検査士が行い，モニター細胞診断および顕微鏡細胞診断は細胞診専門医が行った。細胞診断は最初にモニター細胞診断を行い，1 ヶ月以上（平均 3 ヶ月）の期間を空け顕微鏡細胞診断を行った。そしてモニター細胞診断と顕微鏡細胞診断の診断成績について比較検討した。また，組織診断とモニター細胞診断，顕微鏡細胞診断との診断成績の一致率について検討した。Acrobat を用いた Telecytology のシステムについては Fig. 1 に示し，操作手順は Fig. 2 に従った。

実施環境として PC-OS：Windows XP（Microsoft 社），電

子メールソフト：Microsoft Outlook Express 6.0（Microsoft 社），通信回線：インターネット回線（光ファイバーのブロードバンド高速回線），顕微鏡：NIKON OPTIPHOTO-2（NIKON 社），Adobe Acrobat：Adobe Acrobat 6.0 professional（Adobe 社），デジタルカメラ：NIKON COOLPICS4500（NIKON 社：400 万画素）を使用した。

Acrobat を用いて Telecytology を行う前にセキュリティの設定と電子署名の設定，デジタルカメラの撮影条件の設定，モニターの選択および設定を行った。

セキュリティの設定は，Acrobat の Self-sign セキュリティによるデジタル ID を用いた。PDF を作成しデータを送信する細胞検査士とデータを受信し閲覧する細胞診専門医の双方で Self-sign セキュリティによりデジタル ID ファイルを作成し，その電子証明書のコピーを交換し，信頼済み証明書として保管した。キーのアルゴリズムは 2048-bit RSA に設定した。注意事項として万一，デジタル ID ファイルや電子証明書のコピーを紛失，破損した場合およびパスワードを忘れた場合は Self-sign セキュリティを設定した PDF は開くことができなくなるので注意が必要である。

細胞診報告書に細胞診専門医の電子署名を記入するために，細胞診専門医の直筆のサインを紙に書きスキャナを使って JPG ファイルとして取り込み，電子署名として登録した。

デジタルカメラの撮影条件は画質モード：FINE（JPEG 圧縮率：約 1/4），画像サイズ：640×480 ピクセルに設定した。

液晶モニターは最大表示色 1677 万色以上，標準解像度 1024 ドット×768 ドットを使用した。そして sRGB プロファイルの設定を行った。sRGB とはプリンタ，スキャナ，デジタルカメラ，ブラウザ等のフォーマットに展開されている IEC（International Electrotechnical Commission）規定



- ① 標本に出現している異型細胞を下記の撮影基準に基づきデジタルカメラで撮影する。
  - ①-1, 対物 10 倍で標本の背景や異型細胞の出現状況が把握できる場所を 1~2 ヶ所撮影する。
  - ①-2, 対物 40 倍で良悪の判定や組織型が推定できる異型細胞を 5 枚撮影する。
  - ①-3, 診断に苦慮する症例では 8~10 枚撮影する。
  - ①-4, 集団検診の症例は出現細胞数が少ないので全て撮影する。
- ② 施設のデータベースから個人情報 (年齢, 性別, 材料, 臨床経過, 臨床診断) を報告書形式で PDF に出力し, 画像と同じフォルダに保存する (プリンタ設定を Adobe PDF にするだけでよい)。
- ③ 撮影画像と細胞診報告書, 一覧表を同じフォルダに入れ全て選択し, マウスの右クリックメニューから「Adobe PDF で結合」を選び PDF に変換する。
- ④ 描画ツールやノートツールを使ってコメントを画像に入力する。また, 症例によりリンクツールを使って, 弱拡大画像 (Photo. 1a) の任意の場所と強拡大画像 (Photo. 1b) とをリンクさせて表示する。
- ⑤ 細胞診専門医が症例画像を見やすいように, しおりを作成する (Photo. 1a, b)。
- ⑥ 報告書に専門医が判定と細胞所見, 電子署名が入力できるようにテキストフィールドツールと電子署名ツールを使ってフィールドを作成した後, デジタル ID によるセキュリティで「ファイルの使用と編集の権限」を担当の細胞検査士と細胞診専門医の両方を設定する。
- ⑦ ツールバー上にある電子メールボタンをクリックして, PDF を細胞診専門医に送信する。
- ⑧ PDF を受け取った細胞診専門医はデジタル ID ファイルとパスワードを使ってファイルを開ける。
- ⑨ 細胞診専門医は個人情報, 画像, コメントを閲覧し, 報告書に判定, コメント, 電子署名を行う。また, 必要に応じ個々の画像に描画ツールなどを使いコメントを記入し細胞検査士との意見交換を行う。
- ⑩ 全ての報告書に記入した後, 電子メールボタンをクリックし, PDF を返信する。
- ⑪ 返信された PDF をデジタル ID ファイルとパスワードを使って開き, 報告書を出力する。

Fig. 2 The operation procedure of telecytology that applies adobe Acrobat software

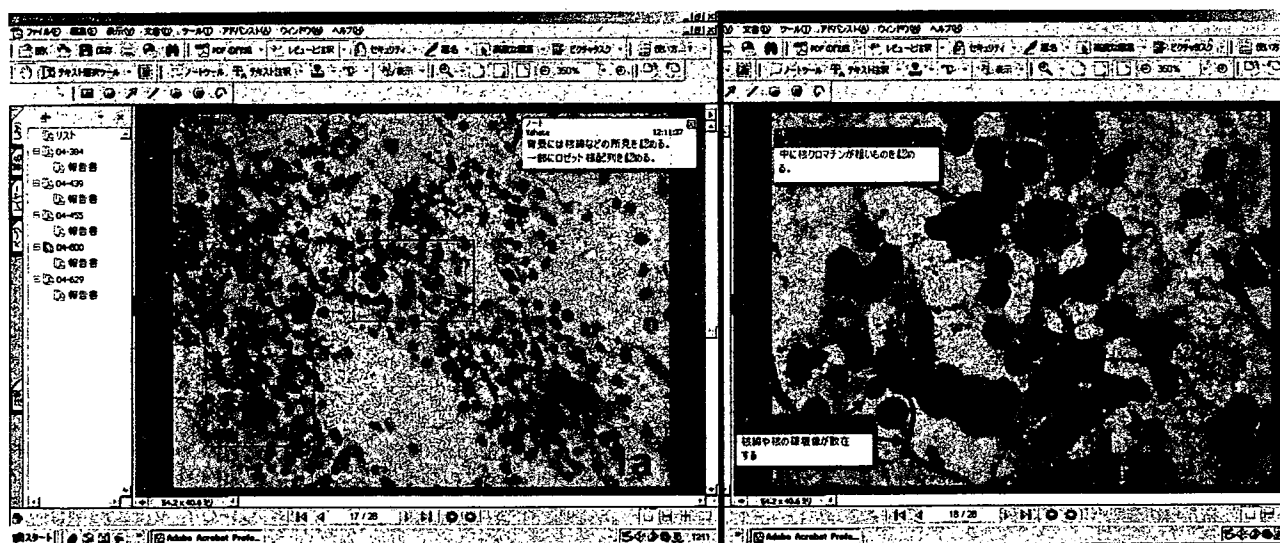


Photo. 1 Comments were inserted by using the arrow and note tools. Low-expansion images (a :  $\times 10$ ) and high-expansion images (b :  $\times 40$ ) are displayed after being linked using the linking tool. A bookmark was created on the left side of the display in order to enhance operability.

の色再現国際規格のことである。

### III. 結 果

#### 1. 診断成績 (Table 1)

診療呼吸器検体 44 例, 肺がん検診検体 12 例計 56 例の顕微鏡細胞診断とモニター細胞診断の成績を比較すると,

診療呼吸器検体では顕微鏡細胞診断で陽性と診断した 30 例中 27 例 (90%) が一致した。肺がん検診検体では顕微鏡細胞診断が D, C と診断した症例は全例一致した。しかし, 顕微鏡細胞診断「陰性」, モニター細胞診断「陽性」となった症例が 1 例, 顕微鏡細胞診断「B」, モニター細胞診断「D」となった症例が 1 例あり, これらは中等度異型扁平上皮と軽度異型扁平上皮であった。

**Table 1** Comparison of the results of microscopic cytodiagnosis and monitor cytodiagnosis

Clinical samples (44 cases)				
Microscopic cytodiagnosis	Monitor cytodiagnosis			Total
	Positive	Suspicious	Negative	
Positive	27 (90%)	3 (10%)		30 (100%)
Suspicious	4 (67%)	2 (33%)		6 (100%)
Negative	1 (25%)	1 (25%)	6 (75%)	8 (100%)
Lung cancer screening samples (12 cases)				
Microscopic cytodiagnosis	Monitor cytodiagnosis			Total
	B	C	D	
B	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	5 (100%)
C		5 (100%)		5 (100%)
D			2 (100%)	2 (100%)

**Table 2** Comparison of the results for presumptive histologic type by microscopic cytodiagnosis and monitor cytodiagnosis

Microscopic cytodiagnosis	Monitor cytodiagnosis												
	MildASC	Mild-ModASC	ModASC	SevASC	Sq. Ca. susp	Sq. Ca.	Ad. Ca. susp.	Ad. Ca.	Small C Ca.	Large C Ca.	LCNEC	Metastatic UC	Unknown type
MildASC	4 (50%)	1 (12.5%)	2 (25%)		1 (12.5%)								
Mild-ModASC	1 (100%)												
ModASC			7 (78%)	1 (11%)		1 (11%)							
Sq. Ca. susp					4 (67%)	2 (33%)							
Sq. Ca.					1 (14%)	6 (86%)							
Ad. Ca. susp.							1 (20%)	4 (80%)					
Ad. Ca.							1 (8%)	11 (92%)					
Small C Ca.									3 (100%)				
Large C Ca.										1 (100%)			
LCNEC											1 (100%)		
Metastatic UC												1 (100%)	
Unknown type													1 (50%)*

MildASC : Mild Atypical Squamous Cell ModASC : Moderate Atypical Squamous Cell SevASC : Severe Atypical Squamous Cell

Ad. Ca. : Adenocarcinoma Sq. Ca. : Squamous cell carcinoma Small C Ca. : Small cell carcinoma Large C Ca. : Large cell carcinoma Metastatic UC : Metastatic Urothelial Carcinoma

\* Histologic diagnosis was small-cell carcinoma

## 2. 推定組織型の一致率 (Table 2)

顕微鏡細胞診断とモニター細胞診断における推定組織病変の一致率は腺癌 12 例中 11 例 (92%)、扁平上皮癌 7 例中 6 例 (86%)、小細胞癌 3 例中 3 例 (100%)、大細胞癌 1 例中 1 例 (100%)、LCNEC 1 例中 1 例 (100%)、尿路上皮癌の肺転移 1 例中 1 例 (100%) であり、癌を推定した症例の一致率は良好であった。しかし軽度異型扁平上皮 8 例中 4 例 (50%)、中等度異型扁平上皮 9 例中 7 例 (78%) であり、異型扁平上皮はややばらつく傾向にあった。

## 3. 組織診断との一致率 (Table 3)

組織診断がついたものは 56 例中 25 例あり、組織診断との一致率は顕微鏡細胞診断 25 例中 22 例 (88%)、モニター

細胞診断 25 例中 24 例 (96%) と良好で、モニター細胞診断と顕微鏡細胞診断には差を認めなかった。

## IV. 考 察

現在、Telecytology を行っている施設のほとんどがすでに Telepathology を行っており、同じシステムを利用して Telecytology 行っている場合が多い<sup>2,3,6,7</sup>。しかし、新たに Telecytology を行う場合、高額投資が必要である。そのため一般の施設の予算で購入し運用することは現実的ではない。Acrobat は数万円で購入でき、ほかに顕微鏡、デジタルカメラ、パソコン (Windows, Macintosh 使用可)、モニター、イン

Table 3 Comparison between the histological diagnosis of forceps biopsy specimens and the microscopic cytodiagnosis and monitor cytodiagnosis

Histological diagnosis	Monitor cytodiagnosis	Microscopic cytodiagnosis
Adenocarcinoma	12/12 (100%)	12/12 (100%)
Squamous cell carcinoma	6/6 (100%)	5/6 (83%)
Small-cell carcinoma	4/4 (100%)	3/4 (75%)
Large-cell carcinoma	1/1 (100%)	1/1 (100%)
Adeno-squamous cell carcinoma	0/1 (0%)	0/1 (0%)
Metastatic Urothelial carcinoma	1/1 (100%)	1/1 (100%)
Total	24/25 (96%)	22/25 (88%)

ターネット回線があればただちに Telecytology をはじめることができるため一般の施設の予算でも購入し運用が可能であると考えられる。

Telecytology では患者情報の漏洩やデータの改ざんなどの危険性を回避できる方法を選択しなければならない<sup>3)</sup>。Acrobat にはパスワードによるセキュリティとデジタル ID によるセキュリティの 2 種類の方法がある。さらにデジタル ID によるセキュリティは Self-sign セキュリティ、Windows の電子認証セキュリティ、サードパーティ製セキュリティの 3 種類の方法を利用することができる。このうちわれわれは設定が簡易で 2048bit RSA のキーアルゴリズムが利用でき、しかも Macintosh でも利用できる Self-sign セキュリティを利用した。山城ら<sup>1)</sup>が行っている FTP サーバと電子メールを利用する方法の場合、患者情報の漏洩を考慮し、患者を特定できる記述（患者氏名、生年月日、施設名、患者 ID など）を避ける必要があるだけでなく、画像データと電子メールを別に管理する必要がある。しかし Acrobat のデジタル ID によるセキュリティを利用した場合、閲覧する細胞診専門医だけに PDF へのアクセス許可を与えることができる。したがって PDF 内に患者情報や細胞検査士・細胞診専門医のコメント、判定を含めることができるため、データ管理も簡単である。しかし、たとえ PDF へのアクセスが許された細胞診専門医であってもパスワードと自分のデジタル ID ファイルの 2 つが必要でデジタル ID ファイルがないパソコンでは PDF へのアクセスはできない。そのため PDF を紛失したり、送信途中で盗まれたりしたとしても他者が PDF を開くことはできない。以上より Acrobat は患者情報の漏洩を回避できる機能を有していると考えられる。

Acrobat のフォーム作成機能と電子署名機能を用いることにより、細胞診専門医の電子署名入りの報告書を作成することができる。日本臨床細胞学会は細胞診精度管理ガイドラインのなかで、「陽性例・疑陽性例判定報告に関しては、細胞診専門医・指導医が必ずチェックし、いかなる理由があろうとも細胞検査士のみ署名では報告しない」として

いる。しかし、Telecytology では報告書に細胞診専門医の署名をすることはできない。そこでわれわれは報告書に細胞診専門医の署名を行う方法として、Acrobat の電子署名機能を利用した。この署名には細胞診専門医の自筆サインをスキャナで取り込み、それを報告書に署名することも可能である。事前に交換した電子証明書のなかに署名する細胞診指導医の情報があるため、正当性を証明することができる。また電子署名機能の「承認」を利用することにより文書内容が改ざんされていないことを証明できる。「承認」は一度しかできないので、すべての入力終了した後に行う。これにより通常の報告書同様、信頼性の高い報告書を作成することができると思われる。

Telecytology では標本の状況をいかに正確に伝えるかが重要である。日常業務において細胞検査士は標本をスクリーニングし、異型細胞にチェックし、細胞診専門医にコメントをつけて提出する。そして必要に応じて異型細胞について議論を行っている。Telecytology の場合、細胞診専門医が直接標本を観察することができないため、細胞検査士はデジタルカメラで撮影した画像と、コメントにより、正確に標本の状態を伝えることが必要となる。そのため使いやすいコミュニケーション方法が必要である。Telepathology, Telecytology において画像にコメントを付加する注釈機能（アノテーション機能）の必要性と重要性が報告されている<sup>3)</sup>。Acrobat にはコミュニケーションツールとして豊富な注釈機能がある。矢印ツールは特定の所見、たとえば腺腔様配列や細胞質内物質などを指しコメントを入れることができる。画像とは別に電子メールを使って、討議する方法<sup>1)</sup>も行われているが、Acrobat の場合、画像に直接コメントを書くことができるため、より密な表現が可能となる。これはディスカッション用の顕微鏡で矢印を使って細胞の説明をするのと同じ効果である。ノートツールは弱拡大などの全体の所見を記入するのに適している。ものさしツールは核間距離を数値で表すことができ、不均等な細胞配列を表現することができる。リンクツールは弱拡大画像と強拡大



**Photo. 2** This lung cancer screening case was diagnosed as D by monitor cytodiagnosis although it was diagnosed as B in microscopic cytodiagnosis (Pap. staining  $\times 40$ ).



**Photo. 3** The clinical case diagnosed as positive by monitor cytodiagnosis although it was diagnosed as negative by microscopic cytodiagnosis (Pap. staining  $\times 40$ ).

画像をリンクすることができるため、顕微鏡で観察しているときと近い操作が可能になる。動画再生ツールはデジタルカメラで撮影した音声入り動画をPDF上で再生する機能で重積性のある細胞集団の状態を伝えるのに適している。このような豊富なツールを送信する細胞検査士と受信する細胞診専門医の双方で利用することにより、細胞画像ごとにより密な意見交換ができる。これにより正確に標本の状態を伝えることができるとともに細胞所見の読み方や判定基準を統一する効果があると考えられる。

以上の機能を利用して行った Telecytology の診断成績は顕微鏡細胞診断の一致率が 90%、組織診断との一致率が 96%と良好であった。山城ら<sup>1)</sup>の呼吸器細胞診を対象とした Telecytology の成績は 90.7%でわれわれと同様の成績であり、呼吸器細胞診は Telecytology に用いやすいと考えられる。

しかし、Telecytology には細胞検査士と細胞診専門医との信頼性と判定基準の一致が重要である<sup>5)</sup>。今回、永年共に仕事してきた細胞診専門医と検討を行ったことも良好な成績を得た一つの原因と考えている。

診断成績は細胞検査士の経験や考え方により左右されることがある<sup>2,5,6)</sup>。顕微鏡細胞診断で疑陽性とした 6 例中 4 例 (67%) がモニター細胞診断で陽性と診断された。これは細胞検査士が所見を強調する場所のみを選んで撮影したことが原因であると考えられた。多数出現している異型細胞から 5~6 ヲ所選別する場合、どうしても所見を強調できる場所を選ぶ傾向があった。今回は組織診断との一致率 96%と良好であったが、細胞検査士の細胞を選択する能力が良い方向に働けば相乗効果で診断率の向上が期待されるが、悪い方向に働けば誤診の原因になる。したがって事前

に細胞診専門医との間で細胞の選択、撮影倍率、必要画像枚数などを協議することや細胞検査士の精度管理が必要と考えられた。

診断成績は細胞検査士の撮影技術に左右されることがある<sup>4)</sup>。今回検討したうち、撮影画像が不十分のため過剰判定となった症例が 2 例あった。1 例目は肺がん検診検体で顕微鏡細胞診断「B」軽度異型扁平上皮をモニター細胞診断「D」扁平上皮癌疑いと過剰判定した (Photo. 2)。これは細胞診専門医がモニター細胞診断に慣れていないこともあるが、小型の細胞はモニターでみると大きさが把握しにくく、強く判定したものと考えられる。これは 1 枚の標本中に出現する異型扁平上皮細胞の数は 3~5 個程度で小型のため対物 10 倍で撮影した画像は役に立たないことが多かった。そのため対物 40 倍の画像が中心になり、小型の細胞の大きさが把握しにくくなったことが原因と考えられた。対策として対物 20 倍で撮影した画像と Acrobat の拡大ツールとを組み合わせることで細胞の大きさの把握に役立つことがわかった。モニター画像を見直した結果「陰性：軽度~中等度異型扁平上皮」に変更された。2 例目は診療呼吸器検体で顕微鏡細胞診断が「陰性」中等度異型扁平上皮をモニター細胞診断で「陽性」扁平上皮癌と過剰判定した (Photo. 3)。これは細胞検査士がコメントとして変性していることを正確に伝えなかったことと露出過剰で細胞質の OG の染色性がより強調されたことが原因と考えられた。対策として NIKON COOLPIX 4500 には自動的に露出をずらしながら 5 コマまたは 3 コマの画像を連続して撮影できる機能 (ブラケットング) があり、今回のような適正な露出補正やホワイトバランスの調整が難しい場合に利用すると役立つことがわかった。モニター画像を見直した結果「中