

# 胃癌細胞診の計量化に関する研究

菅 田 毅

岡山大学医学部第二外科教室 (指導: 砂田輝武教授)

川崎医科大学病理学教室 (指導: 中川定明教授)

[昭和46年6月30日受稿]

## 目 次

I 緒 言	(3)判別函数法による判定
II 研究材料および研究方法	(4)12項目の細胞所見による判定
III 成 績	a 細胞所見数による判定
1 細胞相互間の所見について	b 尤度法による判定
2 細胞個々の所見について	c 判別函数法による判定
3 計量診断に用いる細胞所見の検討	(5)細胞所見の組合せによる判定
4 計量的方法による細胞判定	(6)誤診例の検討
(1)細胞所見数による判定	IV 考 按
(2)尤度法による判定	V 結 語

## I 緒 言

1941年, Papanicolaou およびTraut<sup>63)</sup>によって子宮癌の細胞学的診断法が発表され, さらにこの方法が胃癌の診断に応用されると, 顕微鏡レベルでの診断法であるところから, 従来肉眼レベルの診断方法に頼るところが多かった臨床医家に非常な信頼感をもって迎えられた。

当初の空腹時胃液吸引法<sup>64)</sup>が行なわれた頃は細胞変性などの原因で, 良好な成績が得られなかった。ついで胃内腔を洗浄することによって, できるだけ新鮮な細胞を剥離させようとする生理的食塩水洗浄法<sup>65)</sup>が行なわれ, さらにPapain,<sup>66)</sup> Chymotrypsin<sup>70)</sup>などの蛋白融解酵素液を用いて, 癌細胞間の結合性を酵素によって解離しやすくして, 細胞を採取しようとする蛋白融解酵素液洗浄法が行なわれた。

ほぼ同じ時期に, 胃内腔を物理的に擦過して癌細胞が胃内壁に露出している部から直接細胞を採取しようとするAbrasive balloon 法<sup>69)</sup> Gastric brush 法<sup>6)</sup> Zelltupfsonde 法<sup>17)</sup>などの装置が考案されて,

次第に高率の癌例陽性率が得られるようになってきた。しかし, これらが盲目的採取法であったのに対して, 胃鏡の発達に助けられて, 直視下で病巣部から細胞を採取しようとする胃鏡法<sup>70)</sup>が行なわれた。さらに近年Fiberscopeの開発によって, 直視下擦過法<sup>80)</sup>直視下洗浄法<sup>79)</sup>が行なわれるようになって, より良い成績が得られ, 現在では胃癌特に早期胃癌の診断にはX線, 内視鏡とともに欠くことのできない方法となった。

ところで, 細胞診が普及するにつれて, 検体は著しく増加し, これにたずさわる医療関係者は多忙になってきた。とくに細胞診の判定には, 少数の専門の細胞学者だけではまかないきれないためにCytoscreenerの養成が急務となっている現況である。

一方, 細胞診の判定には, Papanicolaou,<sup>68)</sup> Panico<sup>69)</sup>らによって提唱された悪性細胞判定基準が用いられてきたが, 上述したように, Fiberscopeを用いた直視下洗 法, 直視下擦過法, 生検法と塗抹細胞診の併用などによって新鮮な細胞が多数えられるようになると, 従来から悪性細胞の特徴といわれていた

形態学的所見に乏しく、殊に早期胃癌は進行胃癌に較べて所見に乏しいといわれるようになってきた。

また、Giemsa 法, Hematoxylin Eosin 法, Papanicolaou 法などの細胞染色法で形態的差異があることも知られてきた。続いて、Acridin orange などを用いる蛍光顕微鏡法や、位相差顕微鏡法、超生体染色法などによって新鮮な状態での細胞の観察が可能になり、電子顕微鏡の発達普及によって細胞の微細構造も明らかになってきたが、まだ癌細胞にだけ特有な形態学的細胞所見は認められていない。

中川は早くから(1963年)<sup>50)</sup>細胞診を経験と勘に頼って行っていたのでは確実なデータが出せず、Cytoscreener の指導もできないことを反省し、1) どのような細胞学的所見をどの程度の信頼度で悪性細胞と判定できるか。2) クラス I から V までのクラス分けをどういう基準で行なうか、の2点で、腫スミア細胞診の客観化への試みを開始した。そして1966年、Congress of International Academy of Pathology で X<sup>2</sup> 検定法による婦人科領域細胞診の数量化と客観化を発表し<sup>51)</sup>、その後は、胃癌細胞診の客観化への数次にわたる基礎的検討を、著者と共に試みた<sup>52), 53), 27)</sup>。

一般に病気の診断を経験と直観を中心として推し進めようとするこれまでの診断学に対して、症候や検査成績の有効性を吟味し、それについての統計量と多変量の数学理論とを基礎として、診断を客観性の高い科学的推理として体系づけるころみとなされているが、高橋<sup>60)</sup>は科学的推理の条件として、偏りのない正しい結果がえられる真実性、誰がやっても同じ結果がえられる客観性、何回やっても同じ結果がえられる再現性、それに従えば最も効率よく目的が達せられる有効性を挙げている。

ところが、現在、悪性細胞判定基準として用いられている細胞所見には、その中に含まれている情報の質と量とが必ずしも明らかにされていない。そして、ほとんど役に立たないような低質の情報しか含まないものが批判されないまま数多く記載されていて、また、同一種類の基本情報を含んだ多数のものが十分よく整理されないまま冗長に記載され、細胞所見間の相関関係が定量的に与えられていないため、実際にはどのような組合せがどのくらいの頻度で起るか具体的に知ることができない。

以上のことを考慮し、既往の基礎的検討を踏まえた上で、胃剝離細胞の形態を統計的にさらに詳しく吟味して、それをもとに計量的な胃癌細胞診の判定

基準の設定をこころみたのである。

## II 研究材料および研究方法

### 1 研究材料

昭和42年2月から昭和45年9月までの間に、川崎病院外科で切除された胃疾患の一部である330例を用いた。その内訳は、胃癌140例、胃潰瘍140例、胃ポリープ20例、胃炎30例で、すべて病理組織学的に確診されたものである。

癌例を胃癌研究会の胃癌取扱い規約<sup>20)</sup>によって分類すると(第1表)、乳頭腺癌21例(うちCAT I 1例, CAT II 12例, CAT III 8例)、腺管腺癌95例(うちCAT I 1例, CAT II 16例, CAT III 78例)、腺類癌2例(すべてCAT III)、単純癌22例(すべてCAT III)となる。一方、進行癌は115例、早期癌は25例であった。

表1 胃癌症例の組織分類

	CAT I	CAT II	CAT III	計
乳頭腺癌	1	12(3)	8	21(3)
腺管腺癌	1(1)	16(7)	78(10)	95(18)
腺類癌	0	0	2	2
単純癌	0	0	22(4)	22(4)
計	2(1)	28(10)	110(14)	140(25)

( ) 早期癌例

手術胃の可及的新鮮な胃粘膜面を生理的食塩水で軽く洗浄し、ガーゼで拭った後、病巣部を小ブラシで1回あるいは数回擦過し、ブラシについた細胞をスライドグラスに薄く塗抹した。小病巣では病巣の全体を、大病巣のうち隆起性病変では隆起の尖端部、陥凹性病変では陥凹辺縁からそれぞれ3枚の塗抹標本を作り、Cytospray, Cellfixなどで固定し、Papanicolaou染色を施し、染色後、キシロールで透徹してピオライトで封入、鏡検した。なお、一部はGiemsa染色、PAS染色を施した。

### 2 研究方法

各標本について、光学顕微鏡を用いて形態学的に観察したが、従来から悪性細胞の判定基準とされている細胞所見をもとに、悪性もしくは最も異型的とみられる細胞集団を観察の対象とした。少なくとも10個の細胞からなる集団をねらい、400倍の拡大で観察し、適宜1,000倍の拡大を用いた。計測には顕微鏡用マイクロメーターを使用した。

それぞれの細胞集団で、次の項目の細胞所見について観察した。

- A 細胞相互間の所見
- 1, 細胞および核の密集
  - 2, 著明な細胞重積
  - 3, 細胞配列の不規則性
  - 4, 核の大小不同
  - 5, 核の多形性
  - 6, 核小体の大小不同
  - 7, 核小体の多形性
  - 8, 細胞境界の不明瞭化
  - 9, 細胞の染色の不同性
  - 10, 細胞内細胞封入

a 長径 2.5 $\mu$  以上

b 長径 3 $\mu$  以上

c 長径 5 $\mu$  以上

(12) 核小体の増加

a 3 個以上

b 4 個以上

(13) 核小体の形の不整

次に以上の細胞像を組織像と対比しながら、細胞所見の出現頻度を統計的に処理した。

### III 成 績

#### 1 細胞相互間の所見について

癌群に高率にみられた所見は、核の多形性、核の大小不同、細胞および核の密集、核小体の大小不同、細胞境界の不明瞭化、細胞配列の不規則性などで、いずれも90%以上の症例にみられた。一方、良性病変群にも、細胞境界の不明瞭化、核小体の大小不同、核小体の多形性などの所見は多く、50%以上の症例にみられた。

これらの細胞所見が、良性病変群と癌群で出現頻度の差に統計学的有意性があるか否かについて $\chi^2$ 検定を行なった。(第2表)

統計学的に最高度の有意差(危険率 0.1%)がある細胞所見は、核の多形性、配列の不規則性、核の大小不同、細胞および核の密集、細胞の重積、核小体の大小不同、細胞境界の不明瞭化、核小体の多形性であり、そのうち、核の多形性、細胞配列の不規則性、核の大小不同、細胞および核の密集の4項目は、特にその差が有意であった。

#### 2 細胞個々の所見について

癌群で高率にみられた所見は、細胞の変性、胞体の小空胞形成、核の優勢、核輪郭の不規則性、核小体の 2.5 $\mu$  あるいは 3 $\mu$  以上の増大、核小体の 3 個以上の増加などで、これらは90%以上の症例にみられた。

一方、良性病変群でも、細胞の変性、胞体の小空胞形成、胞体の小円形細胞封入、核小体の 2.5 $\mu$  以上の増大、核小体・核比の増大は50%以上の症例にみられた。

$\chi^2$ 検定によって、統計学的に最高度の有意差がある細胞所見は、核の優勢、胞体の減量、核の肥大(長径15 $\mu$ 以上)、胞体の大空胞、核輪郭の不規則性、核の陥凹形成、核小体の増加(3個以上)、クロマチンの凝集、核膜の肥厚、クロマチンの増量、核小体の増大(長径3 $\mu$ 以上)、分葉核形成、核の皺襞形成、

#### B 細胞個々の所見

- 1, 細胞の変性
- 2, 胞体の変化
  - (1) 胞体の減量
  - (2) 空胞形成
    - a 大空胞(長径10 $\mu$ 以上)
    - b 小空胞(長径10 $\mu$ 未満)
  - (3) 白血球封入
    - a 小円形細胞
    - b 多核白血球
  - (4) 異物片封入
- 3, 核の変化
  - (1) 核の肥大
    - a 長径15 $\mu$ 以上
    - b 長径20 $\mu$ 以上
  - (2) 核の優勢
  - (3) 核形の異常
    - a 輪郭の不規則性
    - b 突起形成
    - c 陥凹形成
    - d 皺襞形成
  - (4) 分葉核形成
  - (5) 多核形成
  - (6) 核分裂像
  - (7) 核膜の異常
    - a 核膜の肥厚
    - b 核膜の厚さの不同
  - (8) 核の空胞形成
  - (9) クロマチンの異常
    - a クロマチンの増量
    - b クロマチンの凝集
    - c クロマチンの分布不同
  - (10) 核小体・核比の増大
  - (11) 核小体の増大

表2 異型的細胞所見の出現頻度とX<sup>2</sup>検定

	良性病変		癌		X <sup>2</sup> 検定
	例	%	例	%	
細胞の密集	37	19.5	132	94.3	177.580
細胞の重積	5	2.6	46	32.9	54.070
配列の不規則性	18	9.5	130	92.9	223.222
核の大小不同	41	21.6	134	95.7	174.895
核の多形性	21	11.1	140	100.0	251.693
核小体の大小不同	116	61.1	131	93.6	43.567
核小体の多形性	98	51.6	101	72.1	14.239
細胞の境界不明瞭	133	70.0	131	93.6	26.537
細胞の染色不同	36	18.9	36	25.7	2.164
細胞内細胞封入	0	0	7	5.0	7.447
細胞の変性	169	88.9	138	98.6	10.078
胞体の減量	35	18.4	123	87.9	155.733
胞体の大空胞	24	12.6	107	76.4	137.048
胞体の小空胞	162	85.3	138	98.6	15.701
白血球封入	130	68.4	125	89.3	19.981
小円形細胞封入	121	63.7	116	82.9	14.640
多核白血球封入	32	16.8	36	25.7	3.878
異物片封入	56	29.5	56	40.0	3.984
核の肥大15μ以上	33	17.4	122	87.1	157.550
核の優勢	39	20.5	138	98.6	194.308
核の肥大20μ以上	0	0	29	20.7	40.603
核輪郭の不規則性	67	35.3	134	95.7	121.188
突起形成	12	6.3	31	22.2	17.817
陥凹形成	34	17.9	107	76.4	112.857
皺襞形成	35	18.9	71	50.7	38.554
核の分葉	2	1.1	36	25.7	45.724
多核形成	0	0	15	10.7	18.929
核分裂像	4	2.1	27	19.3	25.971
核膜の肥厚	62	32.6	114	81.4	77.117
核膜の厚さの不同	18	9.5	46	32.9	28.194
核の空胞形成	26	13.7	24	17.1	0.750
クロマチンの増量	70	36.8	117	83.6	71.680
クロマチンの凝集	42	22.1	104	74.3	88.969
クロマチンの分布異常	34	17.9	70	50.0	38.495
核小体核比の増大	98	51.6	118	84.3	38.134
核小体の径2.5μ以上	115	60.5	137	97.9	60.184
3μ以上	91	47.9	130	92.9	71.649
5μ以上	7	3.7	43	30.7	43.732
核小体の数3ヶ以上	77	40.5	128	91.4	88.758
4ヶ以上	25	13.2	54	38.6	28.591
核小体の形の不整	76	40.0	95	67.9	25.054

X<sup>2</sup>(1, 0.05) = 3.841, X<sup>2</sup>(1, 0.01) = 6.635,  
X<sup>2</sup>(1, 0.001) = 10.827

クロマチンの分布異常, 核膜の厚さの不同, 核分裂像, 核小体の形の不整, 多核形成, 核の突起形成などであった. これらのうち, 核の優勢, 胞体の減量, 核の肥大(長径15μ以上), 胞体の大空胞, 核輪郭の不規則性, 核の陥凹形成の6項目は特にその差が有意であった.

従来から悪性細胞の特徴といわれている所見は癌群にだけ特異的なものではなく, 良性病変群にもみ

られるところから, 単一の所見によって細胞の判定を行なうことは不可能である. そこで, いくつかの所見にもとづいて計量的方法による細胞判定を行なうことを試みた.

### 3 計量診断に用いる細胞所見の検討

計量診断に用いるために, 次の15項目の所見を選んだ(第3表). 選択の基準は, 良性病変群の出現頻

表3 重要な細胞所見の出現頻度とX<sup>2</sup>検定

	悪性		X <sup>2</sup> 検定
	例	%	
細胞の密集	37	19.5	177.58
配列の不規則性	18	9.5	223.22
核の大小不同	41	21.6	174.90
核の多形性	21	11.1	251.69
胞体の大空胞	24	12.6	137.05
核の肥大	33	17.4	157.55
核の優勢	39	20.5	194.31
核輪郭の不規則性	67	35.3	121.19
核膜の肥厚	62	32.6	77.12
クロマチンの凝集	74	22.1	88.97
核小体の増大	92	47.9	71.65
核小体の増加	91	40.5	88.76
核の分葉	2	1.1	45.72
多核形成	0	0	18.93
核分裂像	4	2.1	25.97

度と, 統計学的に最高度の有意差があつて, 比較的独立した所見で, 癌群に高率にみられた12項目の所見と, 癌群での出現頻度は高くはないが, 良性病変群ではそれがきわめて低い核の分葉形成, 多核形成, 核分裂像の3項目を加えた.

- 1, 細胞および核の密集
- 2, 細胞配列の不規則性
- 3, 核の大小不同
- 4, 核の多形性
- 5, 胞体の大空胞
- 6, 核の肥大
- 7, 核の優勢
- 8, 核輪郭の不整
- 9, 核膜の肥厚
- 10, クロマチンの凝集
- 11, 核小体の増大
- 12, 核小体の増加
- 13, 核の分葉形成
- 14, 多核形成
- 15, 核分裂像

これらの所見を, 良性病変群では胃潰瘍, 胃ポリープ, 胃炎について, 癌群では胃癌研究会の胃癌取

扱い規約による組織分類, 細胞異型度, 深達度について検討を加えた。

#### (1) 細胞および核の密集

細胞が集団となり, 核間の距離が短縮し, 互に相接するか相重なっているものを細胞および核の密集とすると, 良性病変群の37例(19.5%)と癌群の132例(94.3%)にみられた。また, 良性病変群のうち, 胃潰瘍では30例(21.4%)に, 胃ポリープでは2例(10.0%)に, 胃炎では5例(16.7%)にみられた。

一方, 癌群について組織分類でみると, 乳頭腺癌では全例に, 腺管腺癌では90例(94.7%)に, 単純癌では19例(86.4%)にみられた。

癌の細胞異型度でみると, CAT I, IIの癌(大部分はCAT IIである, 以下同じ)では全例に, CAT IIIの癌では102例(92.7%)にみられた。

癌の深達度でみると, 早期癌では24例(96.0%)に, 進行癌では108例(93.9%)にみられた。

#### (2) 細胞配列の不規則性

細胞ごとに核の配列が乱れていて, 核間の距離の異なるものを細胞配列の不規則性として, 良性病変群の18例(9.5%)と癌群の130例(92.9%)にみられた。

良性病変群のうち, 胃潰瘍では15例(10.7%)に, 胃ポリープでは1例(5.0%)に, 胃炎では2例(6.7%)にみられ, 癌群のうち, 乳頭腺癌では全例に, 腺管腺癌では90例(94.7%)に, 単純癌では17例(77.3%)にみられた。さらにCAT別にみると, CAT I, IIの癌では全例に, CAT IIIの癌では100例(90.9%)にみられ, また早期癌では24例(96.0%)に, 進行癌では106例(92.2%)にみられた。

#### (3) 核の大小不同

核の最大のものと最小のものとの間に, 長径で $\frac{1}{2}$ 以上の差があるものを核の大小不同とすると, 良性病変群の41例(21.6%)と癌群の134例(95.7%)にみられた。

良性病変群のうち, 胃潰瘍では32例(22.9%)に, 胃ポリープでは3例(15.0%)に, 胃炎では6例(20.0%)にみられ, 癌群のうち, 乳頭腺癌では全例に, 腺管腺癌では92例(96.8%)に, 単純癌では19例(86.4%)にみられた。また, CAT I, IIの癌では29例(96.7%)に, CAT IIIの癌では105例(95.5%)にみられ, 早期癌では22例(88.0%)に, 進行癌では112例(97.4%)にみられた。

#### (4) 核の多形性

核形の異常のあるものが, 種々混在しているもの

を核の多形性として, 良性病変群の21例(11.1%)と癌群の全例にみられた。良性病変群のうち, 胃潰瘍では15例(10.7%)に, 胃ポリープでは4例(20.0%)に, 胃炎では2例(6.7%)にみられた。

#### (5) 胞体の大空胞

胞体の空胞形成は多数の症例にみられたが, 長径 $10\mu$ 以上を大空胞とすると, 良性病変群の24例(12.6%)と癌群の107例(76.4%)にみられた。

良性病変群のうち, 胃潰瘍では16例(11.4%)に, 胃ポリープでは2例(10.0%)に, 胃炎では6例(20.0%)にみられ, 癌群のうち乳頭腺癌では16例(76.2%)に, 腺管腺癌では76例(80.0%)に, 単純癌では13例(59.1%)にみられた。また, CAT I, IIの癌では22例(73.3%)に, CAT IIIの癌では85例(77.3%)にみられ, 早期癌では19例(76.0%)に, 進行癌では88例(76.5%)にみられた。

#### (6) 核の肥大

核の長径が $15\mu$ 以上あるものを核の肥大とすると, 良性病変群の33例(17.4%)と癌群の122例(87.1%)にみられた。

良性病変群のうち, 胃潰瘍では26例(18.6%)に, 胃ポリープでは3例(15.0%)に, 胃炎では4例(13.3%)にみられ, 癌群のうち乳頭腺癌では全例に, 腺管腺癌では85例(89.5%)に, 単純癌では14例(63.6%)にみられた。また, CAT I, IIの癌では全例に, CAT I, IIIの癌では92例(83.6%)にみられ, 早期癌では21例(84.0%)に, 進行癌では101例(87.8%)にみられた。

#### (7) 核の優勢

核の長径が細胞の長径の70%以上を占めるとき核の優勢があるとすると, 良性病変群の39例(20.5%)と癌群の138例(98.6%)にみられた。

良性病変群のうち, 胃潰瘍では28例(20.0%)に, 胃ポリープでは6例(30.0%)に, 胃炎では5例(16.7%)にみられ, 癌群のうち, 乳頭腺癌, 腺管腺癌では全例に, 単純癌では20例(90.9%)にみられた。また, CAT I, IIの癌では全例に, CAT IIIの癌では108例(98.2%)にみられ, 早期癌では全例に, 進行癌では113例(98.3%)にみられた。

#### (8) 核輪郭の不規則性

核の辺縁に陥凹, 突起, 皺襞などが明らかなき核輪郭の不規則性があるとすると, 良性病変群の67例(35.3%)と癌群の134例(95.7%)にみられた。

良性病変群のうち, 胃潰瘍では43例(30.7%)に, 胃ポリープでは13例(65.0%)に, 胃炎では11例(36.7%)にみられた。

%)にみられ、癌群のうち、乳頭腺癌では全例に、腺管腺癌では90例(94.7%)に、単純癌では21例(95.5%)にみられた。また、CAT I, IIの癌では29例(96.7%)に、CAT IIIの癌では105例(95.5%)にみられ、早期癌では23例(92.0%)に、進行癌では111例(96.5%)にみられた。

#### (9) 核膜の肥厚

同一ピント上で、核縁が太線状に明瞭に見えるものを核膜の肥厚とすると、良性病変群の62例(32.6%)と癌群の114例(81.4%)にみられた。

良性病変群のうち、胃潰瘍では47例(33.6%)に、胃ポリープでは7例(35.0%)に、胃炎では8例(26.7%)にみられ、癌群のうち、乳頭腺癌では20例(95.2%)に、腺管腺癌では72例(75.8%)に、単純癌では20例(90.9%)にみられた。

また、CAT I, IIの癌では24例(80.0%)に、CAT IIIの癌では90例(81.8%)にみられ、早期癌では19例(76.0%)に、進行癌では95例(82.6%)にみられた。

#### (10) クロマチンの凝集

クロマチンの構造が粗網状、粗顆粒状、不規則塊状のものをクロマチンの凝集とすると、良性病変群の42例(22.1%)と癌群の104例(74.3%)にみられた。

良性病変群のうち、胃潰瘍では35例(25.0%)に、胃ポリープでは2例(10.0%)に、胃炎では5例(16.7%)にみられ、癌群のうち、乳頭腺癌では18例(85.7%)に、腺管腺癌では68例(71.6%)に、単純癌では16例(72.7%)にみられた。

また、CAT I, IIの癌では25例(83.3%)に、CAT IIIの癌では79例(71.8%)にみられ、早期癌では16例(64.0%)に、進行癌では88例(76.5%)にみられた。

#### (11) 核小体の増大

核小体の長径が3 $\mu$ 以上あるとき、核小体の増大とすると、良性病変群の91例(47.9%)と癌群の130例(92.9%)にみられた。

良性病変群のうち、胃潰瘍では74例(52.9%)に、胃ポリープでは5例(25.0%)に、胃炎では12例(40.0%)にみられ、癌群のうち、乳頭腺癌では19例(90.5%)に、腺管腺癌では89例(93.7%)に、単純癌では20例(90.9%)にみられた。

また、CAT I, IIの癌では27例(90.0%)に、CAT IIIの癌では103例(93.6%)にみられ、早期癌では21例(84.0%)に、進行癌では109例(94.8%)にみられた。

#### (12) 核小体の増加

核小体の数が3ヶ以上あるものを核小体の増加とすると、良性病変群の77例(40.5%)に、癌群の128例(91.4%)にみられた。

良性病変群のうち、胃潰瘍では60例(42.9%)に、胃ポリープでは9例(45.0%)に、胃炎では8例(26.7%)にみられ、癌群のうち、乳頭腺癌では20例(95.2%)に、腺管腺癌では86例(90.5%)に、単純癌では20例(90.9%)にみられた。

また、CAT I, IIの癌では29例(96.7%)に、CAT IIIの癌では99例(90.0%)にみられ、早期癌では23例(92.0%)に、進行癌では105例(91.3%)にみられた。

#### (13) 核の分葉形成

核の分葉形成は、良性病変群の2例(1.1%)と癌群の36例(25.7%)にみられた。

良性病変群のうち、胃潰瘍では1例(1.4%)に、胃炎では1例(3.3%)にみられ、癌群のうち、乳頭腺癌では9例(42.9%)に、腺管腺癌では24例(25.3%)に、単純癌では3例(13.6%)にみられた。

また、CAT I, IIの癌では12例(40.0%)に、CAT IIIの癌では24例(21.8%)にみられ、早期癌では4例(16.0%)に、進行癌では32例(27.8%)にみられた。

#### (14) 多核形成

多核形成のみられる細胞は良性病変群にはなく、癌群の15例(10.7%)にみられた。

癌群のうち、乳頭腺癌では2例(9.5%)に、腺管腺癌では11例(11.6%)に、単純癌では2例(9.1%)にみられ、CAT I, IIの癌では6例(20.0%)に、CAT IIIの癌では9例(8.2%)にみられ、早期癌では4例(16.0%)に、進行癌では11例(9.6%)にみられた。

#### (15) 核分裂像

核分裂のみられる細胞は、良性病変群の4例(2.1%)に、癌群の27例(19.3%)にみられた。良性病変群のうち、胃潰瘍では3例(2.1%)に、胃炎では1例(3.3%)にみられ、癌群のうち、乳頭腺癌では6例(28.6%)に、腺管腺癌では17例(17.9%)に、単純癌では2例(9.1%)にみられた。

また、CAT I, IIの癌では7例(23.3%)に、CAT IIIの癌では20例(18.2%)にみられ、早期癌では4例(16.0%)に、進行癌では23例(20.0%)にみられた。

さて、以上に記した15項目の細胞所見が、癌群の

組織型、細胞異型度、深達度によって、あるいは良性病変群で出現頻度に統計学的な差をあらわすかを見るために、癌群では (1)分化癌 (乳頭腺癌、腺管腺癌、腺類癌) と未分化癌 (単純癌)、(2)乳頭腺癌と腺管腺癌、(3)CAT I, IIの癌とCAT IIIの癌、(4)早期癌と進行癌との相互間について、良性病変群では(1)胃潰瘍と胃ポリープ、(2)胃潰瘍と胃炎、(3)胃ポリープと胃炎との相互間について $\chi^2$ 検定を行った。

分化癌と未分化癌の間には、細胞配列の不規則性、核の肥大、核の優勢の3項目の所見に有意の差(危険率5%)があり、これらの所見は分化癌に多くみられた。なお分化癌のうち、乳頭腺癌と腺管腺癌との間には、有意の差がある所見はみられなかった。

CAT I, IIの癌とCAT IIIの癌の間には、核の肥大と核の分葉形成との2項目の所見に有意差があり、これらはCAT I, IIの癌に多くみられた。

早期癌と進行癌の間には、有意の差がある所見はみられなかった。(写真1, 2, 3, 4)

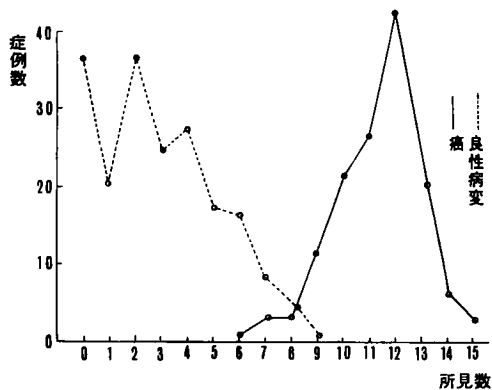
良性病変群のうち、胃潰瘍と胃ポリープの間には、核輪郭の不規則性と核小体の増大との2項目の所見に有意の差があり、前者は胃ポリープに、後者は胃潰瘍に多くみられた。なお胃潰瘍と胃炎、胃ポリープと胃炎の間には、有意の差がある所見はみられなかった。

4 計量的方法による細胞判定

(1) 細胞所見数による判定

各症例ごとに15項目の細胞所見がいくつあるかをみると(第1図)、所見数が5項目以下のものはすべて良性病変群であり、6項目から9項目の間に良性病変群と癌群とが混在し、10項目以上のものはすべて

図1 15項目の所見による判定の実際  
——細胞所見数——



で癌群であった。すなわち、良性病変群の所見数は0から9項目までであって、平均 $2.94 \pm 2.25$ 項目であった。癌群の所見数は6から15項目までで、平均 $11.36 \pm 1.69$ 項目であって、良性病変群の平均値との間に有意の差をみとめた。良性病変群のうち、胃潰瘍の平均所見数は、 $3.04 \pm 2.35$ 項目、胃ポリープは $2.85 \pm 1.49$ 項目、胃炎は $2.53 \pm 2.14$ 項目であり、3者の間には有意の差はみられなかった。

癌群のうち、分化癌の平均所見数は $11.55 \pm 1.55$ 項目、未分化癌は $10.36 \pm 1.94$ 項目であり、分化癌のうち、乳頭腺癌は $12.24 \pm 1.29$ 項目、腺管腺癌は $11.37 \pm 1.53$ 項目であった。

CAT I, IIの癌は $12.0 \pm 1.37$ 項目、CAT IIIの癌は $11.19 \pm 1.70$ 項目であり、早期癌は $10.96 \pm 1.84$ 項目、進行癌は $11.45 \pm 1.62$ 項目であり、癌群の組織型、細胞異型度、深達度の相違に有意の差はみられなかった。

細胞判定の境界線を設定するために、まず所見数が6項目以上あるときを悪性、5項目以下のときを良性とすると、偽陰性はなくなるが、偽陽性が30例(15.8%)と多くなる。7項目以上を悪性とするとき、偽陰性は1例(0.7%)、偽陽性は14例(7.4%)となり、8項目以上を悪性とするとき、偽陰性は4例(2.9%)、偽陽性は6例(3.2%)となる。同様に9項目以上を悪性とするとき、偽陰性7例(5.0%)、偽陽性1例(0.5%)となり、10項目以上を悪性とするとき、偽陰性はなくなるが、偽陽性は18例(12.9%)と増加してくる。

このように、細胞の判定は相対的なものであって、偽陰性を少くしようとすれば偽陽性がまし、偽陽性を少くしようとすれば偽陰性がましてくる。単純に正診率からみれば、所見数9項目以上あるときを悪性とした場合にそれが97.6%となって最もよいが、癌を見おとすことが大きい点を考慮に加えると、偽陰性を出すことの少ない所見数8項目以上を悪性と判定するのが妥当と考えられる。

(2) 尤度法による判定

細胞所見には、それぞれ出現率に相違があるが、細胞所見数による判定ではこの点が考慮されない。尤度法は各所見の出現率を利用しているため、この意味で有利と考えられる。一般に尤度法では対数が用いられているが、計算を容易にするために、各所見の出現率の常用対数に1を加えたものを10倍して、小数点以下を四捨五入して計数表(第4表)を製作した。

表4 15項目の所見による細胞判定計数表

	悪 性		良 性	
	+	-	+	-
核 の 密 集	10	-2	3	9
配列の不規則性	10	-1	0	10
核の大小不同	10	-4	3	9
核の多形性	10	-10	0	9
胞体の大空胞	9	4	1	9
核の肥大	9	1	2	9
核の優勢	10	-9	3	9
核輪郭の不規則性	10	-4	5	8
核膜の肥厚	9	3	5	8
クロマチンの凝集	9	4	3	9
核小体の増大	10	-1	7	7
核小体の増加	10	-1	6	8
核の分葉	4	9	-10	10
多核形成	0	10	-10	10
核分裂像	3	9	-7	10

この表による判定の方法は、細胞所見があれば(+)の項、所見がなければ(-)の項の数値を、良性、悪性それぞれについて加え、総計の大きい方に判定をくだすのである。

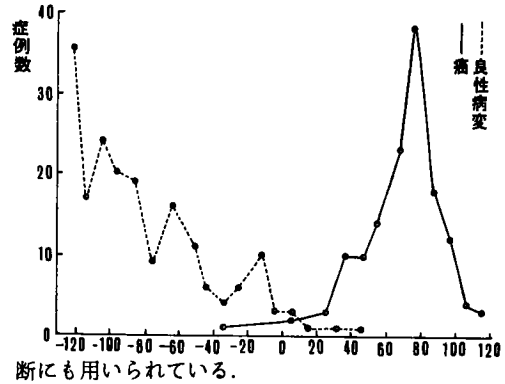
各所見について、(+)の項の悪性と良性との点数のひらき大きいものは、その所見があるとき悪性としての点数が高くなり、これには核の分葉形成、細胞配列の不規則性、核の多形性、多核形成、核分裂像などの所見が相当する。一方、(-)の項の良性と悪性の点数のひらき大きいものは、その所見がないとき良性としての点数が高くなり、核の多形性、核の優勢、核の大小不同、核輪郭の不規則性、細胞配列の不規則性、細胞および核の密集などの所見が相当する。ついで、(+)の項の悪性と良性との点数のひらきと、(-)の項の良性と悪性との点数のひらきとの差が大きいものは、細胞の判定により役立つものであり、核の多形性、核の優勢、細胞配列の不規則性、核の大小不同、細胞および核の密集などの所見は差が大きく、核膜の肥厚、多核形成、核分裂像、クロマチンの凝集、核小体の増大などの所見は差が小さい。

このようにして判定を行なったところ(第2図)、偽陰性は1例(0.7%)であり、その所見数は6項目であった。偽陽性は6例(3.2%)で、所見数7項目の症例が1例、8項目のものが4例、9項目のものが1例であり、全体の誤診率は2.1%となった。

(3) 判別函数法による判定

数量で表わされたデータの判別分析法ではFisher<sup>12)</sup>の判別函数によるものがある名であり、疾病の計量診

図2 15項目の所見による判定の実際  
—尤度法—



断にも用いられている。

一方、数量で表わされていない定性的なデータの場合は、それを数量的に変換するか、あるいは適当な仮定のもとで数量的なデータの場合と同様な分析を行なって、近似的な結論をえている。

林<sup>14)</sup>の数量化理論は、数量的に表現されていないものを適当な方法で数量化して、ある種の最適性をもたせる解析の方法である。この方法には変量の分布について何らの仮定もなく、変量間の関係が非線形である場合もとりあつかうことができるといわれている。

この方法によると、細胞判定のように外的基準がある2群の判別の場合、 $l$ 番目の個体についての $k$ 個の要因  $X_{li}$  ( $i=1,2,\dots,k$ ) によって生ずる結果  $Y_l$  は、

$$Y_l = A_1 X_{l1} + A_2 X_{l2} + \dots + A_k X_{lk}$$

で表わされる。 $k$ 個の要因にそれぞれ適当なウェイト ( $A_1, A_2, \dots, A_k$ ) を与えることによって、2群がよく判別されるという。実際には  $X_{li}$  のウ

表5 15項目の細胞所見の判別係数 ウェイト付実現値を、

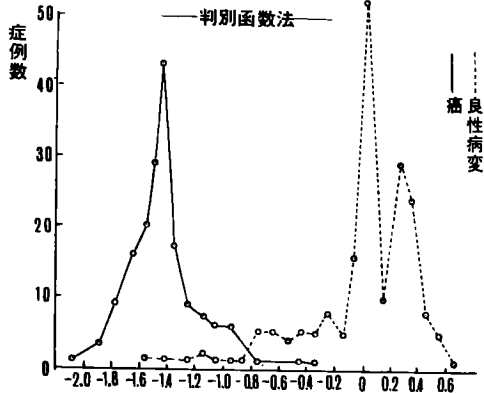
細胞の密集	0.058	$a_j x_j$ で表わし、
配列の不規則性	-0.568	$a_j x_j$ の $Y_l$ に対
核の大小不同	0.083	する回帰式
核の多形性	-0.920	$y_l = \mu + a_1 x_{1l}$
胞体の大空胞	-0.296	$+ a_2 x_{2l} + \dots +$
核の肥大	-0.093	$a_k x_{kl}$ を推
核の優勢	-0.174	定し、 $Y_l$ と $y_l$ の
核輪郭の不規則性	0.212	相関係数が最大とな
核膜の肥厚	0.030	るようにという条件
クロマチンの凝集	-0.107	で、一般平均 $\mu$ 、回
核小体の増大	0.254	帰係数 $a_j$ を求めれ
核小体の増加	0.064	ばよいという。
核の分葉	-0.181	
多核形成	-0.119	
核分裂像	-0.103	

この理論にもとづ



いて、15項目の細胞所見の係数を求めたところ（第5表）、核の多形性、細胞配列の不規則性、胞体の大空胞、核の分葉形成、核の優勢などの所見には高いウェイトが与えられ、核小体の増大、核輪郭の不規則性、核の大小不同、核小体の増加、細胞および核の密集などの所見のウェイトは低くなった。

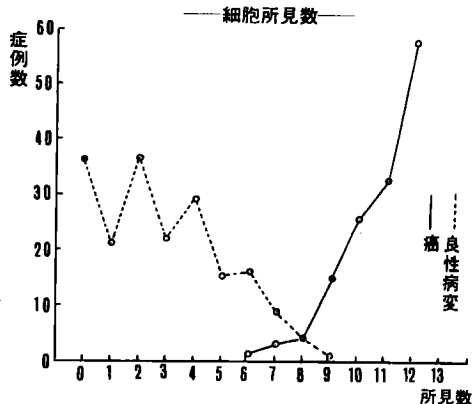
図3 15項目の所見による判定の実際



一般平均を省くと（第3図）、良性病変群は-1.520から0.644まであり、平均-0.011、分散0.146、標準偏差0.382であった。癌群は-0.324から-2.009まであり、平均-1.428、分散0.061、標準偏差0.246であり、-0.850を判別境界線にとると、偽陰性3例（2.1%）、偽陽性7例（3.7%）となり、全体の誤診率は3.0%になる。偽陰性3例のうち、所見数10項目と8項目の各1例は尤度法によって悪性と判定され、6項目の1例は良性と判定されていた。偽陽性7例のうち、所見数8項目、9項目のものが各1例ずつあり、尤度法で悪性と判定され、残りの5例は所見数7項目以下で良性と判定されていた。

次に15項目の細胞所見を用いた判定では、細胞所見数、尤度法および判別函数法による誤診率はそれ

図4 12項目の所見による判定の実際



ぞれ3.0%、2.4%、3.0%で、ほぼ同様であるが、偽陰性率をみると、それぞれ2.9%、0.7%、2.1%で尤度法によるものが最も小さい。つぎに偽陰性例のうち、3つの方法とも陰性と判定したものは1例だけであり、偽陽性例のうち、3つの方法とも陽性と判定したものは2例であった。

(4) 12項目の細胞所見による判定

上記した15項目の細胞所見のうちでは出現率が低い核の分葉形成、多核形成、核分裂像の3項目は、 $\chi^2$ 検定を行なっても他の所見よりは良性病変群との間に統計的な差が著しくないため、念のためこれらを除いた12項目の所見を用いて細胞の判定を試みた。

a 細胞所見数による判定（第4図）

良性病変群の所見数は0から9項目までであり、平均 $2.91 \pm 2.24$ 項目であった。癌群の所見数は6から12項目まであり、平均 $10.81 \pm 1.34$ 項目であった。

良性病変群のうち、胃潰瘍の平均所見数は $3.01 \pm 2.34$ 項目、胃ポリープは、 $2.85 \pm 1.49$ 項目、胃炎は $2.47 \pm 2.13$ 項目であった。

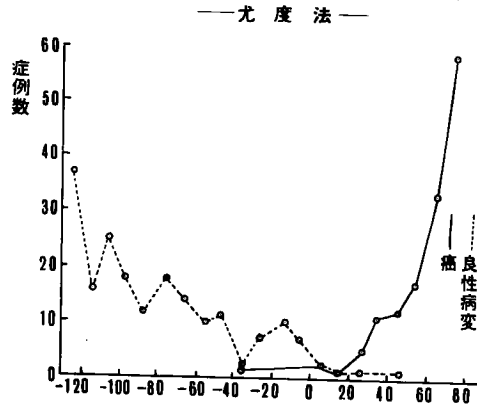
癌群のうち、分化癌の平均所見数は $10.95 \pm 1.18$ 項目、未分化癌は $10.05 \pm 1.77$ 項目であり、分化癌のうち、乳頭腺癌は $11.43 \pm 0.84$ 項目、腺管腺癌は $10.82 \pm 1.21$ 項目であった。

CAT I、IIの癌の平均所見数は $11.17 \pm 0.93$ 項目、CAT IIIの癌は $10.71 \pm 1.40$ 項目であり、早期癌は $10.48 \pm 1.45$ 項目、進行癌は $10.88 \pm 1.30$ 項目であった。

平均所見数で、良性病変群と癌群の間には統計学的に有意の差があるが、良性病変相互間あるいは癌群の組織型、細胞異型度、深達度の相違には有意の差がみられなかった。

所見数が8項目以上あるものを悪性、7項目以下

図5 12項目の所見による判定の実際



のものを良性と判定すると、偽陰性4例(2.9%),偽陽性5例(2.6%)となり、全体の誤診率は2.7%となった。

b 尤度法による判定(第5図)

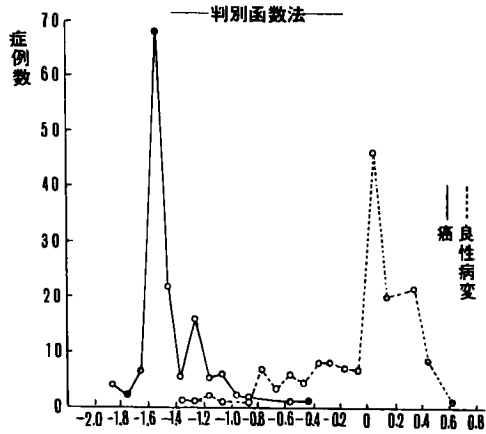
12項目の各所見の計数は、15項目によるときと同じ計数である。

これによると、偽陰性は1例(0.7%),偽陽性6例(3.2%)となり全体の誤診率は2.1%であった。

c 判別函数法による判定(第6図)

各所見の係数のうちウエイトの高いものをあげる

図6 12項目の所見による判定の実際



と、核の多形性、細胞配列の不規則性、胞体の大空胞、核の優勢、核の肥大の順になり、ウエイトの低いものは、核小体の増大、核輪郭の不規則性、核の大小不同、核小体の増加の順になった。(第6表)

良性病変群は-1.532から0.554までであり、平均

表6 12項目の細胞所見の判別係数 -0.024, 分散0.154,

細胞の密集	0.073	標準偏差 0.392であ
配列の不規則性	-0.600	った。癌群は-0.521
核の大小不同	0.092	から-1.803までで
核の多形性	-0.936	あり、平均-1.434,
胞体の大空胞	-0.302	分散0.05, 標準偏差
核の肥大	-0.136	0.223となり-0.850
核の優勢	-0.161	を判別境界線にとる
核輪郭の不規則性	0.198	と、偽陰性3例(2.1
核膜の肥厚	0.015	%),偽陽性8例(4.2
クロマチンの凝集	-0.118	%)となり、全体の
核小体の増大	0.248	誤診率は3.3%にな
核小体の増加	0.071	

った。

(5) 細胞所見の組合せによる判定

細胞相互間の所見である細胞および核の密集、細胞配列の不規則性、核の大小不同、核の多形性の4項目の中で2項目の組合せ、細胞個々の所見8項目

の中で2項目の組合せ、および細胞相互間の所見と細胞個々の所見の中から1項目ずつを選んだ組合せを行なって判定した。例えば、核の大小不同と核の多形性、核の肥大と核の優勢、核の多形性と核輪郭の不規則性などの組合せの出現率をみると、癌群に

表7 2項目の組合せによる細胞所見の出現頻度とX<sup>2</sup>検定

	良性病変		X <sup>2</sup> 検定
	%	%	
細胞の密集と配列の不規則性	6.8	92.1	239.252
核の大小不同	8.4	90.7	222.303
核の多形性	3.7	94.3	267.702
胞体の大空胞	2.1	72.1	179.044
核の肥大	6.3	82.9	198.896
核の優勢	9.5	93.6	226.814
核輪郭の不規則性	7.4	90.0	225.323
核膜の肥厚	6.8	77.9	174.451
クロマチンの凝集	5.8	69.3	147.610
核小体の増大	12.1	87.1	184.253
核小体の増加	9.5	85.7	192.570
配列の不規則性と核の大小不同	6.3	89.3	228.538
核の多形性	3.2	92.9	264.001
胞体の大空胞	0.5	70.7	184.707
核の肥大	3.7	82.1	209.585
核の優勢	5.3	92.9	249.626
核輪郭の不規則性	4.2	88.6	235.520
核膜の肥厚	2.1	75.7	193.238
クロマチンの凝集	3.2	67.9	155.837
核小体の増大	7.4	85.7	205.148
核小体の増加	4.7	85.0	215.342
核の大小不同と核の多形性	5.8	95.7	260.977
胞体の大空胞	0.5	70.7	184.707
核の肥大	3.7	82.1	209.585
核の優勢	5.3	92.9	249.626
核輪郭の不規則性	4.2	88.6	235.520
核膜の肥厚	2.1	75.7	193.238
クロマチンの凝集	3.2	67.9	155.837
核小体の増大	7.4	85.7	205.148
核小体の増加	4.7	85.0	215.342
核の多形性と胞体の大空胞	2.1	72.1	179.044
核の肥大	6.3	82.9	198.896
核の優勢	4.2	98.6	287.131
核輪郭の不規則性	7.9	95.7	247.489
核膜の肥厚	2.6	81.4	213.659
クロマチンの凝集	1.1	74.3	194.925
核小体の増大	4.2	92.9	256.709
核小体の増加	5.3	91.4	242.441
胞体の大空胞と核の肥大	1.1	67.9	170.128
核の優勢	1.6	76.4	199.862
核輪郭の不規則性	3.2	74.3	180.323
核膜の肥厚	5.8	63.6	127.424
クロマチンの凝集	3.7	58.6	120.520
核小体の増大	6.8	72.1	152.010
核小体の増加	4.7	70.0	153.726
核の肥大と核の優勢	14.7	87.1	170.444
核輪郭の不規則性	8.9	83.6	186.120
核膜の肥厚	4.2	71.4	162.382
クロマチンの凝集	4.2	66.4	144.002
核小体の増大	12.6	81.4	156.803
核小体の増加	10.0	80.0	164.994
核の優勢と核輪郭の不規則性	11.6	94.3	218.225
核膜の肥厚	5.3	80.0	190.021
クロマチンの凝集	4.2	72.8	167.855
核小体の増大	13.1	91.4	198.577
核小体の増加	11.1	90.0	203.377
核輪郭の不規則性と核膜の肥厚	10.0	78.6	159.183
クロマチンの凝集	6.3	72.1	155.120
核小体の増大	17.4	88.6	163.850
核小体の増加	17.9	87.9	158.190
核膜の肥厚とクロマチンの凝集	15.8	67.1	90.624
核小体の増大	20.0	77.1	106.696
核小体の増加	17.9	75.0	107.820
クロマチンの凝集と核小体の増大	14.7	70.0	104.296
核小体の増加	12.1	69.3	113.891
核小体の増大と核小体の増加	30.5	85.0	96.251

だけ特有な組合せはみられなかった。

良性病変群で15%以上の症例にみられた組合せは7組あって、そのうち核小体の増大と核小体の増加の組合せが30.5%の症例にみられた。一方、癌群だけについてみると、癌群の90%以上に出現した組合せが18組あって、これらの癌群と良性病変群の出現頻度との間には、 $\chi^2$ 検定によればいずれも最高度の有意差をみとめた。(第7表)

なかでも、細胞相互間の所見である細胞および核の密集、細胞配列の不規則性、核の大小不同、核の多形性の組合せには、細胞個々の所見相互の組合せよりも著しい有意差をみとめたことは特に強調しておきたい。

細胞および核の密集、細胞配列の不規則性、核の大小不同、核の多形性の4項目の所見がすべてみとめられた症例は良性病変群では2例(1.1%)にすぎないが、これに対して癌群では124例(88.6%)に達した。また、4項目のうち3項目だけがみられた症例は良性病変群で12例(6.3%)、癌群で9例(6.4%)あった。さらに、4項目のうち2項目がみられた症例は、良性病変群で17例(8.9%)、癌群で6例(4.3%)あり、4項目のうち1項目だけがみられた症例は、良性病変群で39例(20.5%)、癌群で1例(0.7%)あり、4項目のどの所見もみられない症例は癌群にはなく、良性病変群では120例(63.2%)であった。

細胞相互間の所見4項目による判定では、4項目すべての所見があるものを悪性と判定すると、偽陰性16例(11.4%)、偽陽性2例(1.7%)となり、4項目のうち3項目以上あるものを悪性と判定すると、偽陰性7例(5.0%)、偽陽性14例(7.4%)となった。

なお念のため、2項目の所見の組合せによる判定を試みたところ、細胞および核の密集と核の多形性の組合せが、良性病変群との有意差が最も大きい組合せであった。そこで、この組合せがあるものを悪性と判定すると、偽陰性8例(5.7%)、偽陽性7例(3.7%)となった。ついで差の大きい、細胞配列の不規則性と核の多形性の組合せで判定すると、偽陰性10例(7.1%)、偽陽性6例(3.2%)となった。

なお細胞および核の密集、細胞配列の不規則性と核の多形性の3項目の所見がある症例は良性病変群に3例(1.6%)みられた。

細胞個々の所見である8項目の所見の組合せのうち、良性病変群との有意差の最も大きいものは、核の優勢と核輪郭の不整との組合せであり、これを用

いて判定すると、偽陰性8例(5.7%)、偽陽性22例(11.6%)となった。ついで差の大きい核の優勢と核小体の増加の組合せを用いると、偽陰性14例(10.0%)、偽陽性21例(11.1%)となった。

なお、核の優勢、核輪郭の不整、核小体の増加の3項目の所見がある症例は良性病変群に14例(7.4%)、癌群に120例(85.7%)みられた。

さらに、細胞相互間の所見である核の多形性と、細胞個々の所見である核の優勢との組合せには、細胞所見の組合せの中で最高の有意差をみとめた。これを用いて判定すると、偽陰性2例(1.4%)、偽陽性8例(4.2%)となった。ついで差の大きい核の多形性と核小体の増大の組合せを用いると、偽陰性10例(7.1%)、偽陽性8例(4.2%)となった。

#### (6) 誤診例の検討

判定を誤った症例および判定境界域の症例を組織像と対比しながら検討を加えた。

12項目の細胞所見による判定で、所見数9項目以下の癌群は18例あり、その組織型は、腺管腺癌10例、単純癌8例であって、いずれもCAT IIIの癌であった。それらの深達度は進行癌11例、早期癌7例で、単純癌、早期癌の占める割合が大きい。

硬性癌では一般に細胞採取量が少なく、また採取された細胞が集団となっているものは少ない。単純癌殊に印環細胞癌および粘液産生のつよい癌では、擦過細胞に破壊ないし変性像がつよく、悪性細胞としての所見が失われる傾向がある。また、癌の粘膜表層露出部が1cm未満のものが8例あった。

12項目の細胞所見を用いた3つの方法のいずれかによって陰性と判定された癌群は5例あり、その内訳は腺管腺癌1例、単純癌4例で、深達度は進行癌3例、早期癌2例であり、早期癌の1例を除いた4例はいずれも粘膜露出部が1cm未満であった。5例のうち、細胞所見数が7項目以下で、尤度法、判別函数法のいずれによっても陰性と判定されたものは1例だけであって、この症例は単純癌で、癌の粘膜露出部が1cm未満の進行癌であった。

良性病変群で12項目の細胞所見のうち、7項目以上をみとめたものは14例あり、胃潰瘍13例、胃炎1例であった。潰瘍例はいずれも高度の慢性化生性胃炎を伴っており、そのうち10例には潰瘍辺縁ないし潰瘍近傍の粘膜の一部に、いわゆる異型上皮に似た異型性の強い腺管がみられた。

良性病変群で3つの方法のいずれかで陽性と判定されたのは7例であり、胃潰瘍6例、胃炎1例であ

った。細胞所見数が8項目以上で、尤度法、判別函数法とも陽性と判定されたものが2例あったが、どちらも胃潰瘍例であった。(写真5, 6)

#### IV 考 按

細胞学的に胃癌を診断しようとする試みは、すでに19世紀中葉から行なわれていたが、<sup>7)</sup> 当時は剝離癌細胞の形態学的特徴が明確にされていないため放置されたままになっていた。

しかし1946年 Papanicolaou<sup>64)</sup> が細胞学的診断法を胃癌の診断に導入してから、Graham;<sup>65)</sup> Traut;<sup>66)</sup> Rubin;<sup>67)</sup> Seybolt<sup>77)</sup> らによってこの方法の実用性が評価された。

本邦では、1949年綾部<sup>4)</sup> が初めて胃癌の細胞学的診断法に関する報告をしてから、湯川;<sup>10)</sup> 織田;<sup>7)</sup> 杉本;<sup>2)</sup> 津田;<sup>7)</sup> 阿方<sup>8)</sup> らの報告が続いた。

胃癌の剝離細胞の形態について Papanicolaou<sup>64)</sup> Panico<sup>62)</sup> が報告してから、Graham;<sup>65)</sup> Henning;<sup>68)</sup> Koss;<sup>69)</sup> 本邦では、綾部;<sup>4)</sup> 太田;<sup>5)</sup> 黒川;<sup>6)</sup> 湯川;<sup>10)</sup> 天木;<sup>11)</sup> 辻;<sup>12)</sup> 阪;<sup>13)</sup> 信田<sup>14)</sup> らによって検討されてきた。

ところで、Papanicolaou らの胃細胞診初期にたてられた悪性細胞の判定基準は、胃内に剝離した浮遊変性細胞を対象として設定されたもので、細胞採取法が進歩し、新鮮な細胞が多数えられ、位相差顕微鏡、電子顕微鏡の発達普及によって新しい知見がえられるようになった今日では、再検討をする必要が生じてきた。また、従来の成書や論文にかかげられている悪性細胞の形態的特徴は、整理が十分されていないためにおびただしい数になるが、高橋<sup>27)</sup> は鏡検上実際に必要で十分な直接所見として、それらを10項目にまとめている。

以下、本研究で細胞判定に用いた細胞所見を中心として文献的に考察を加えてみる。細胞個々の所見のうち、核の肥大は Ehrlich<sup>10)</sup> によって古くから悪性の特徴として指摘されていて、綾部<sup>4)</sup> および黒川<sup>6)</sup> らは核の長径 $20\mu$ 以上、辻<sup>12)</sup> は核面積 $300\mu^2$ 以上の細胞はほぼ確実に癌細胞と認められると述べている。また木村<sup>15)</sup> は長径が $20\mu$ 以下であっても、短径が $15\mu$ 以上の核は強く癌細胞を疑わせると報告している。

本研究の対象となったものは、ばらばらに遊離した細胞ではなく、細胞集団であるためか、 $20\mu$ 以上の核を有する症例は癌群で20.7%にすぎず、 $15\mu$ 以上を核の肥大とする方が、統計学上良性との差がより有意であった。

核の増大につれて核・細胞質比は大きくなり、

Johnson,<sup>20)</sup> Reagan<sup>67)</sup> らの指摘したように癌細胞では核の優勢がみられる。

この特徴は単純癌のように、一般に小型の核からなる細胞でもみられ、高橋<sup>27)</sup> は悪性判定基準のうち単独条件として最も有力なものとしている。本研究でも判別函数法、尤度法によって高いウエイトがおかれ、判別上主要なものに入る。

胃癌細胞の核は一般に円形、類円形のものが多いが、核形に著明な陥凹や切れこみがあれば、癌細胞としての可能性が強いとされている。本研究でも核の陥凹、突起、皺襞など核輪郭の不規則性は癌群に多くみられる所見であるが、Ferguson<sup>11)</sup> の指摘したように、細胞核の大きさ、形状などの変化は、変性や炎症性、修復性機転でも出現し、悪性腫瘍に本質的なものではない。

田嶋<sup>24)</sup> は癌細胞を同定する上で、核の大きさとともに核膜の性状を重視して、核縁が同じ厚さで明瞭に円滑な線で認められる細胞は癌でないことが多く、核縁が不均等に肥厚している細胞が半数以上存在すれば、その症例は癌であることが多いと報告している。ただ癌細胞でも核縁が薄く、均等な厚さのものがある程度存在し、とくに新鮮な細胞または生検塗抹癌細胞の $\frac{1}{2}$ 位が肥厚を示さないといわれている。

従来癌細胞では、クロマチンの量の増加とともにクロマチンの形態に特徴があるとされていたが、細胞の採取法によって若干の相違がみられ、渡部<sup>102)</sup> は洗浄法により採取した癌細胞のクロマチン形態は、粗網状が最も多く、細網状、細顆粒状、濃液状の順になり、この頻度は、非癌細胞でもあまり変わらないといい、松本<sup>43)</sup> は Grundmann の分類を適用し、洗浄法により採取した癌細胞のクロマチンは、粗大顆粒型、雲状型、細顆粒型の順になり、この頻度は非癌細胞と著差はないとしている。田嶋<sup>24)</sup> は生検塗抹細胞で、癌細胞のクロマチンは細網状型が半数以上を占め、粗網状型、顆粒状型、無構造型の順になるといい、クロマチン形態のみで、癌と非癌とを判別することは困難だとしている。

光学顕微鏡で一層の膜として観察される核膜は、電子顕微鏡で観察すると<sup>22)</sup> 常にユニット・メンブランからなっており、内側の膜と外側の膜の厚さは $45\sim 65\text{\AA}$ 、2枚の膜の間隔は $200\sim 300\text{\AA}$ でほぼ一定していて、核膜の肥厚ということはない。しかし、核膜の所々にリポゾームの附着が認められ、また染色質が核の辺縁に濃縮して存在しているのがみられることがあって、これらが光顕的に核膜の肥厚

という所見を呈するのである。

田村<sup>38</sup>は新鮮な胃癌細胞の退化変性の過程を位相差顕微鏡によって検討しているが、一見均等無構造にみえる核の部分に、変性が進むにつれて、まず細網構造が現われ、それらが寄り集って粗い網状となり、ついにはかなり太い紐状になるのを観察している。また核縁も初めは薄く均等で、滑らかな弧状にみえるが、その内面に細網の付着がおり、それは始め小さい点状を呈するのが、しだいに集って結節状に肥厚したようにみえるという。このようにクロマチンの凝集、核膜の肥厚という所見はともに細胞の変性過程を表わすもので、本研究では判別函数法、尤度法でのウエイトが比較的低い。

核小体の増大は、MacCarty<sup>45</sup>、Naidu<sup>46</sup>らによって古くから悪性の徴として指摘されているが、木村<sup>39</sup>が核小体染色を行なって観察したところ、5 $\mu$ 以上の核小体は癌細胞である可能性が強いが、潰瘍においても5 $\mu$ 以上のものをかなり認めている。

核小体の数については、Busch<sup>8</sup>の綜説にみられるように種々であって、木村<sup>39</sup>は核小体の数の増加は胃癌細胞の鑑別にはあまり重要な所見でないとしているが、Henning<sup>10</sup>は胃潰瘍の細胞と癌細胞との鑑別は核小体の数によると述べ、大型の核小体で数の多いものは、癌細胞の可能性が強いという。

本研究では、5 $\mu$ 以上の核小体が癌群、良性病変群ともにみられるが、その出現頻度は低く、3 $\mu$ 以上を核小体の増大とすると、統計学的に有意差が最も明らかになった。また核小体の数は3個以上あるとき核小体の増加とすると有意差が最も明らかになった。核小体の増大と増加はいずれも客観的な指標であるが、判別函数法、尤度法でのウエイトは意外に低い。

核分裂像は組織球や漿膜細胞には屢々みられ、悪性細胞にだけ限られる所見ではないが、頻度の高い核分裂像、特に異型の核分裂の存在は悪性を示唆する。

有糸分裂あるいは非有糸分裂性の細胞分裂異常にもとづく分葉核、多核形成は悪性細胞だけでなく良性病変群の細胞にも出現するが、いずれにしても遭遇する頻度が少ないので、実用的価値は乏しいとされている<sup>47</sup>。

本研究でも、核分裂像、核の分葉形成、多核形成の3項目の所見が判定に及ぼす影響は少なかった。

胞体の空胞形成は腺上皮細胞や細胞変性の結果みられる非特異性所見ではあるが、粘液産生型の腺癌

が多い胃癌細胞診では、印環細胞癌の存在ともあわせて有用であった。中村<sup>36</sup>は印環細胞が多数認められる場合は悪性を疑って反復検査の必要性があることをとなえ、城所<sup>37</sup>は印環細胞だけで判定できた粘液細胞性腺癌の症例を報告している。

癌細胞の相互結合性はComan<sup>9</sup>、山田<sup>100</sup>らによって指摘されたように、一般にその母細胞の結合性よりも著しく弱く、容易に剝離されるため、単一細胞として剝離するほかに、数個の細胞群としてあるいは大きな細胞集団として脱落する傾向が強い。

従来細胞診では1個の細胞からでも診断をくだすことが理想とされたため、ややもすると細胞群の特徴を見逃しがちであった。

田嶋<sup>35</sup>は核所見の組合せで細胞の判定を行なったが、Koss<sup>38</sup>は個々の細胞の変化よりもむしろ総合的な所見の組合せに重点をおいて考えなければならぬと述べ、赤倉<sup>31</sup>は細胞相互間の所見を特に重視している。また、中村<sup>36</sup>は個々の細胞からは癌として判定できない症例で、集団として剝離された細胞相互の配列異常、大小不同性に注目することが判定に役立ったと報告した。

本研究では単一細胞で良性・悪性の判定をくだすことは不可能であるという立場に立って、最初から細胞集団だけを対象としたが、癌群では細胞および核の密集、細胞配列の不規則性、核の大小不同、核の多形性の4項目のすべてがみられた症例は癌群の88.6%で、良性病変群ではそれらが1.1%と非常に少なかった。2項目の細胞所見の組合せでは、一般に細胞相互間の所見との組合せが統計学上有意であったが、なかでも核の優勢と細胞相互間の所見である核の多形性との組合せには最高の有意差をみとめている。この組合せは癌群の98.6%の症例にみられるが、良性病変群では4.2%の症例にすぎなかった。

細胞診の判定には一般にPapanicolaouの分類が用いられていたが、細胞診が普及するとともにその分類の解釈に意見の相違があらわれ<sup>41,46</sup>とくにClass IIIについては、Wied<sup>103</sup>の指摘するように問題点が少くない。

細胞診の所見を正しく臨床的に応用するためには、陽性、疑陽性、陰性だけにわけて、必要があれば細胞学的な見解をつけ加えるのが適当であるというKoss<sup>38</sup>、Graham<sup>104</sup>らの意見もある。

従来から細胞の判定はややもすると主観的にながれがちであったが、次第に客観的に向う傾向にある。一般に医学分野で定性的あるいは定量的な情報を

もとに総合判定すなわち診断する方法は、推計学の一分野である多変量解析で研究されていて、Bayesの定理、Fisherの尤度法、判別数法などが用いられている。

この情報の収集と処理の過程を客観化、機械化することは、電子計算機の発達と普及によって可能になってきた。

1959年、Ledley & Lusted<sup>40)</sup>はBayesの定理を用いた診断法を発表し、Warner<sup>101)</sup>は先天性心疾患の診断に応用した。

本邦では、増山<sup>2)</sup>宮脇<sup>40)</sup>らによって電子計算機の医学への応用が検討されてきた。1952年鳥居<sup>85)</sup>が6種の肝機能検査成績で肝実質障害と胆道閉塞の鑑別診断を行なってから、大島<sup>58)</sup>高橋<sup>55, 86)</sup>らを中心にいわゆる計量診断学への途がひらかれた。判別函数法を用いて、小坂<sup>37, 81)</sup>は肝、胆道疾患の診断を、宮脇<sup>40)</sup>は肺癌の診断を、木村<sup>34)</sup>は心電図の診断に、広門<sup>19)</sup>は胃カメラの所見の診断に応用している。尤度法を用いたものに、佐野<sup>79)</sup>の頭部外傷急性期の診断、四方<sup>80)</sup>の急性腹症の診断などがある。また福田<sup>18)</sup>は胃癌細胞診の判定に尤度法を用いて89.2%の診断率をえている。

本研究では、従来から悪性細胞の判定基準として挙げられている細胞所見を統計学的に吟味して、そのうち12項目の細胞所見を用いて判別函数法、尤度法による細胞判定を行い、誤診率はそれぞれ3.3%、2.1%であった。また各所見にウエイトをつけずに、単に所見の有無によって(1,0)の評点を与えて判定しても誤診率は2.7%にしかならないので充分判定に用いられ、ルチン・ワークとして非常に有用であると信ずる。

Schade<sup>74)</sup>は胃の剝離細胞から癌の病理組織型を診断することは不可能であると述べたが、石岡<sup>23)</sup>は細胞の剝離様式から、重積集合した細胞集団、放射線上配列、樹枝状配列、腺房状配列などを示すものは腺癌に比較的特徴的であると述べた。ただ腺癌ではすべて腺管腺癌の剝離形式をとるため、腺癌の組織表現分類まで区別することは困難である。

本研究では大きな細胞集団として剝離されたなかには、組織診断に近い判定が可能なものもあるが、一般に癌の組織表現分類の区別は困難であった。

分化癌と未分化癌とを比較すると、細胞配列の不規則性、核の肥大、核の優勢の3項目が統計学上有意差があって、分化癌に多くみられたが、分化癌のうち乳頭腺癌と腺管腺癌との比較では有意の差のあ

る所見はなかった。

乳頭腺癌の平均細胞所見数が最も大きく、ついで腺管腺癌、単純癌の順であるが、その差は統計学上有意でなかった。なお細胞の異型度でみると、CAT I, IIの癌とCAT IIIの癌との比較で、有意差のある所見は核の肥大の1項目で、CAT I, IIの癌に多くみられた。

CAT I, IIの癌の平均細胞所見数はCAT IIIの癌より大きい、その差は有意でなかった。

早期癌と進行癌との剝離細胞の形態学的所見の差異の有無について多くの報告があって、城所<sup>28)</sup>は早期癌の異型の程度が進行癌に較べて軽く、早期癌のうち隆起型は陥凹型に較べておとなしいと報告している。石岡<sup>24)</sup>は早期癌と進行癌の間に差があるが、早期癌のうち隆起型と陥凹型との間には差がないと述べ、山田<sup>100)</sup>は早期癌と進行癌との間に本質的には差がないと報告している。

いずれにせよ、春日井<sup>29)</sup>もいうように早期癌と進行癌の細胞を比較すると総合的な数字の上では若干の差異がみられても、あくまで傾向的なもので、一枚のプレパラートの細胞をみて早期癌と診断することは不可能であろう。

本研究でも12項目の細胞所見のうち、出現頻度で早期癌と進行癌とに統計学上有意差のみられた所見はなく、また早期癌の平均細胞所見数は進行癌のそれより少ないが、その差も有意でなかった。

胃癌細胞診での細胞判定の限界について、Umiker<sup>100)</sup>千田<sup>75, 76)</sup>山田<sup>107)</sup>田中<sup>80)</sup>らは剝離細胞の異型度と細胞の量が問題であるとしている。岸上<sup>36)</sup>は剝離細胞の少ない要因として、癌そのものが小さいか、癌巢の表面が偽膜様組織で覆われたり、非癌性上皮を有したりして癌露出部の小さい癌と、細胞の剝離が起りにくい癌、ことに間質が多い硬性癌をあげている。また細胞異型の乏しい癌、粘液細胞性腺癌、および細胞が一般に小型で特異的腺構造をもたない単純癌では剝離細胞の異型度が少ないとされている。

本研究の誤診例および判定境界域の癌群の病理組織像を検討すると、早期癌の占める率が大きい、そのなかには細胞の剝離性の小さい硬性癌や癌露出面積の小さいものが多くみられた。

胃癌細胞診ではclass IIIおよび偽陽性は常に重要な問題であって、Panico<sup>51)</sup>Nieburgs<sup>56)</sup>山田<sup>105)</sup>らは偽陽性の原因である良性異型細胞について報告している。松本<sup>42)</sup>はいわゆる良性異型細胞の組織母地として慢性胃炎で急性シユーブのあとの再生現象にみ

られる分芽形成や異型細胞巣，エロジオン形成後の再生増殖性変化と，印環細胞の剝離が比較的多くみられる腸上皮化生をあげている。城所<sup>30)</sup>は胃の巨大皺襞に異型細胞の出現する例のあることを報告している。山田<sup>10)</sup>は胃ポリープでポリープ自体の細胞の異型化のほか、周囲粘膜の慢性胃炎性変化も良性異型細胞の母地にあげている。崎田<sup>7)</sup>は胃潰瘍でみとめられた異型細胞について報告したが、胃潰瘍では潰瘍部周囲の再生増殖による変化および周囲粘膜の慢性胃炎性変化をあげている。

胃粘膜の生検組織診断法が進歩、普及するにつれて、臨床的ならびに病理組織学的に、異型性の乏しい小胃癌との鑑別が困難な異型上皮巣が多く発見されるようになり、両者の鑑別が問題となってきた。これに対しては病理組織学的に長与<sup>3)</sup>、中村<sup>34)</sup>らによって、また臨床的には高木<sup>34)</sup>によって検討されているが、その剝離細胞像が、早期癌とくに分化型の早期癌と類似しているといわれ、良性異型細胞の発生母地として注目されてきた。異型上皮巣の一般的な定義はまだ必ずしも明確ではないが、長与ら<sup>3)</sup>は胃粘膜上皮の細胞の異型とその腺管の構造の異型とを基調として5群にわけ、Group IIを軽度の異型を示す良性病変、Group IVを強く癌を疑う病変、Group IIIを境界領域病変とした。

Group IIIの異型上皮の細胞像の特徴として、石岡<sup>25)</sup>は細胞配列の異常がなく、核径も小さく、核の大小不同、核の多形性は軽く、クロマチンは微細で核縁の肥厚はあっても軽度であり、核小体は小型で、数の増加もみられないと述べ、月岡<sup>30)</sup>は形態学的には癌と良性病変の間になると報告している。

石岡<sup>25)</sup>はGroup IIIの21例のうち5例が細胞診陽性であったと述べているが、山岡<sup>10)</sup>は胃境界領域病変の細胞診では、positiveと判定するには決定的な所見に欠けることが多く、negativeないしclass IIIと読むことが多いと報告している。

本研究ではいわゆる異型上皮ではないが、潰瘍の辺縁あるいはその近傍の粘膜に、異型上皮にみられる細胞像に類似した細胞像をもたらしたと推定される異型の腺管を病理組織学的にみとめられた症例を経験した。

## V 結 語

剝離細胞診による胃癌の診断法は、細胞採取法の改良によって著しく進歩した。同時に胃癌剝離細胞の形態学的認識も徐々に整理されてきたが、個人の

経験の多寡が問題となる形態学的認識法に依存する限り、客観的な癌細胞の診断は不可能であると考え、本研究を行なった。

胃癌140例、胃良性病変群190例の手術胃を用いて湿潤固定、Papanicolaou染色標本を作製し、剝離細胞の形態学的所見を統計学的に処理し、胃癌細胞診の計量化を試みた。

その結果は次の通りである。

1) 悪性細胞の判定基準として有用な細胞所見は、細胞および核の密集、細胞配列の不規則性、核の大小不同、核の多形性、胞体の大空胞、核の肥大、核の優勢、核輪郭の不規則性、核膜の肥厚、クロマチンの凝集、核小体の増大、核小体の増加の12項目である。

2) 分化癌では未分化癌に較べて、細胞配列の不規則性、核の肥大、核の優勢の所見が多くみられる。CAT I、IIの癌ではCAT IIIの癌に較べて、核の肥大の所見が多くみられる。早期癌と進行癌との間には差のある所見はない。

3) 12項目の細胞所見を用いて計量的に細胞判定を行ったところ、尤度法では誤診率が2.1% (偽陰性0.7%)、判別函数法では誤診率が3.3% (偽陰性2.1%)、細胞所見数による判定では誤診率2.7% (偽陰性2.9%)の結果がえられた。

4) 癌群の平均細胞所見数は10.81±1.34項目で、良性病変群の2.91±2.24項目との差は有意である。良性病変群のうち、胃潰瘍の平均細胞所見数は3.01±2.34項目、胃ポリープは2.85±1.49項目、胃炎は2.47±2.13項目で、良性病変相互の間には有意の差はない。

癌群のうち、乳頭腺癌は11.43±0.84項目、腺管腺癌は10.82±1.21項目、単純癌は10.05±1.77項目である。CAT I、IIの癌は11.17±0.93項目、CAT IIIの癌は10.71±1.40項目であり、早期癌は10.48±1.45項目、進行癌は10.88±1.30項目で、癌群の組織型、細胞異型度、深達度の相違には有意の差はみられない。

5) 細胞所見の組合せによる細胞の判定では、細胞相互の所見である核の多形性と細胞個々の所見である核の優勢の組合せが最も有用で、ついで細胞相互の所見である細胞および核の密集、細胞配列の不規則性、核の大小不同、核の多形性の組合せが有用である。

細胞個々の所見のなかでは、核の優勢と核輪郭の不規則性、ついで核の優勢と核小体の増加との組合

せが比較的有用である。

6) 誤診例および判定境界域の症例には、単純癌、早期癌で露出面積の小さい癌の占める割合が大きい。良性病変群では、胃潰瘍に高度の慢性化生性胃炎を伴うものが殆んどである。

稿を終るに臨み、終始御懇切なる御指導ならびに御校閲を賜った恩師砂田輝武教授、中川定明教授に深甚の謝意を表すると共に、暖かい御支援を頂いた川崎医科大学附属川崎病院荒川雅久副院長、佐野開

三教授に心から感謝の意を表す。さらに本研究にあたり直接、間接に御協力頂いた外科、内科、放射線科、病理検査室、病歴室各位に深謝する。

(本論文の要旨は-----

第27回日本癌学会総会

第28回日本癌学会総会

第10回日本臨床細胞学会総会

第9回日本臨床細胞学会秋季大会シンポジウム

-----において発表した。)

## 文 献

- 1) 赤倉一郎, 久保脩, 大波克夫, 前田芳造, 呂俊彦, 荻原智信, 木村嘉憲: 食道癌および噴門癌の細胞診. 日本臨牀, **24**, 1831~1836, 1966.
- 2) 阿方勉三: パパニコロー氏癌診断法について. 日外会誌, **54**, 939, 1954.
- 3) 天木一太, 原島三郎: 細胞学的検査による早期診断. 癌の臨床, **3**, 204~212, 1957.
- 4) 綾部正大, 太田敏朗: 塗抹法による胃癌の細胞学的診断法. 最新医学, **5**, 294~297, 1950.
- 5) 綾部正大: 胃癌の細胞学的診断. 医学書院, 東京 1957.
- 6) Ayre, J. E., and Oren, B. G.: A new rapid method for stomach-cancer diagnosis, the gastric brush. *Cancer*, **6**, 1177~1181, 1953.
- 7) Brandborg, L. L.: Gastric exfoliative cytology: past, present, and future. *Gastroenterology*, **55**, 632~635, 1968.
- 8) Busch, H., Byvoet, P., and Smetana, K.: The nucleolus of the cancer cell: A review. *Cancer Res.*, **23**, 313~339, 1963.
- 9) Coman, D. R.: Decreased mutual adhesiveness, a property of cells from squamous cell carcinomas. *Cancer Res.*, **4**, 625~629, 1944.
- 10) Ehrlich, W.: Die polymere Kerngröße als Ausdruck der Krebsanaplasie. *Z. Krebsforsch.*, **44**, 308~324, 1936.
- 11) Ferguson, J. H.: Some limitation of cytological diagnosis of malignant tumors. *Cancer*, **2**, 845~852, 1949.
- 12) Fisher, R. A.: The use of multiple measurements in taxonomic problems. *Ann. Eugen., Lond.*, **7**, 179~188, 1936.
- 13) 福田保, 信田重光, 滝田照二, 沢田好明, 高村達, 平沢秀次郎, 早矢仕治邦: 胃細胞診における細胞判定の計量的方法について (第2報). *日臨細胞誌*, **5**, 133, 1966.
- 14) Graham, R. M., Ulfelder, H., and Green, T. H.: The cytologic method as an aid in the Diagnosis of gastric carcinoma. *Surg. Gynec. Obstet.*, **86**, 257~259, 1948.
- 15) Graham, R. M. et Vincent Memorial Hospital Staff.: The cytologic diagnosis of cancer. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1950. (水野潤二訳: 癌の細胞学的診断. 医学書院, 東京, 1954.)
- 16) 林知己夫, 村山考喜: 市場調査の計画と実際. 日刊工業新聞社, 東京, 1964.
- 17) Henning, N., und Witte, S.: Über eine neue Methode zur Zytodiagnostik der Magenkrankheiten. *Dtsch. med. Wschr.*, **77**, 1~4, 1952.
- 18) Henning, N., und Witte, S.: Atlas der gastroenterologischen Zytodiagnostik. George Thieme Verlag, Stuttgart, 1953. (田嶋基男訳: 図説消化器の細胞診. 医学書院, 東京, 1968.)
- 19) 広門一孝: 早期胃癌の胃カメラ診断計量化に関する研究, 数量化による所見の重みづけと総合. *医学研究*, **37**, 316~331, 1967.
- 20) 胃癌研究会編: 外科・病理胃癌取扱い規約.



- 金原出版, 東京, 1968.
- 21) 池田保明: 胃直視下擦過細胞診, 特に採取法を中心として. 日臨細胞誌, **7**, 130~131, 1968.
  - 22) 石川晋次, 太田次郎, 直良博人, 丸尾文治編: 細胞生物学. 共立出版, 東京, 1967.
  - 23) 石岡国春, 鮎沢誉次郎: 剝離胃癌細胞の形態. 日臨細胞誌, **6**, 54~55, 1967.
  - 24) 石岡国春, 山形淳: 早期胃癌の剝離細胞の形態について. 日臨細胞誌, **7**, 49~50, 1968.
  - 25) 石岡国春, 山形 敏一, 山形淳, 小檜山満雄, 上野恒太郎, 入間川久栄: 胃のATPの細胞診. 日臨細胞誌, **9**, 203~204, 1970.
  - 26) Johnston, D. G.: Cytoplasmic:nuclear ratios in the cytological diagnosis of cancer. *Cancer*, **5**, 945~949, 1952.
  - 27) 菅田毅, 中川定明, 吉岡一由: 胃癌細胞診の標準化に関する研究. 第28回日本癌学会総会記事, 201, 1969.
  - 28) 春日井達造, 加藤久, 高瀬達郎, 八木幹郎, 坪内実, 山岡康孝, 小林世美, 吉井由利, 服部外志之: 胃の細胞診の実際と成績, 直視下洗浄法. 日本癌誌, **24**, 1874~1854, 1966.
  - 29) 春日井達造, 山岡康孝: 早期胃癌の剝離細胞の形態, 主に胃生検組織片によるタッチスマアについて. 日臨細胞誌, **7**, 50~51, 1968.
  - 30) Kenamore, B., Scheff, H., and Womack, N. A.: Study of gastric lesions by means of biopsy specimens removed endoscopically. *Arch. Surg.*, **52**, 50~58, 1946.
  - 31) 城所勲, 阪達, 大原順三, 瀬戸律治, 後藤一博, 山川達郎: 胃巨大皺襞の細胞診について. 日臨細胞誌, **3**, 40~41, 1964.
  - 32) 城所勲, 阪達, 瀬戸律治, 後藤一博, 谷合明, 山川達郎: 小さな早期胃癌 (径 2.0cm以下) の細胞診について. 日臨細胞誌, **4**, 31, 1965.
  - 33) 城所勲, 相馬智, 瀬戸律治, 城島嘉昭, 後藤一博, 谷合明, 山川達郎, 片柳照雄, 広瀬淳一郎: 胃癌剝離細胞の形態について, 早期癌と進行癌の対比を中心に. 癌の臨床, **14**, 427~433, 1968.
  - 34) 木村栄一, 蟹江孝之, 林順一, 早川弘一: 電子計算機による心疾患の診断, 殊に数量化理論による左室肥大の診断について. 最新医学, **22**, 738~748, 1967.
  - 35) 木村禧代二, 近田千尋, 柏田直俊, 下山正徳, 北原武志, 田嶋基男, 三国昌喜: 胃癌の細胞診, 核小体所見を中心に. 医学のあゆみ, **59**, 別冊, 292~306, 1966.
  - 36) 岸上義彦, 谷口春生, 田村宏: 胃細胞診の偽陰性例・疑陽性例の検討. 日臨細胞誌, **3**, 148~149, 1964.
  - 37) 小坂淳夫, 島田宜浩, 広田滋, 大崎紘一: 肝・胆道疾患診断における判別函数の応用. 総合臨牀, **17**, 116~122, 1968.
  - 38) Koss, L. G., and Durfee, G. R.: *Diagnostic cytology and its histopathologic bases*. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1961. (太田邦夫, 石東嘉男訳: 細胞診断学, その組織病理学的基础. 医学書院, 東京, 1964.)
  - 39) 黒川利男, 齊藤達雄, 米村広: 胃癌の細胞学的診断. 癌の臨床, **2**, 274~280, 1956.
  - 40) Ledley, R. S., and Lusted, L. B.: Reasoning foundations of medical diagnosis. *Science*, **130**, 3366, 9~21, 1959.
  - 41) MacCarty, W. C.: The value of the macronucleolus in the cancer problem. *Amer. J. Cancer*, **26**, 529~532, 1936.
  - 42) 増山元三郎: 自動診断の統計的基础. 臨床病理, **12**, 7~10, 1964.
  - 43) 松本俊一: 蛋白融解酵素洗浄法による胃癌の細胞診, 特に良性異型細胞の形態とその発生母地について. 日臨細胞誌, **6**, 112~136, 1967.
  - 44) 宮脇一男, 難波和, 岩崎礼三, 中村圭二郎, 志水英二, 崎山敏枝: 電子計算機による鑑別診断の試み. 日本臨牀, **24**, 777~784, 1963.
  - 45) 宮脇一男, 中村正彦, 山村雄一, 石山太朗: 自動診断の一試み, 肺がんを中心とした. 医用電子と生体工学, **3**, 307~315, 1965.
  - 46) 水野潤二: Papanicolaou の分類について. 日本臨牀, **24**, 1782~1785, 1966.
  - 47) 長与健夫: 胃粘膜上皮の異型増殖について. 癌の臨床, **12**, 400~405, 1966.
  - 48) 長与健夫, 望月孝規, 佐野量造, 菅野晴夫: 胃癌診断のための胃生検組織分類試案. 癌の臨床, **15**, 937~952, 1969.
  - 49) Naidu, V. R.: The value of enlarged nucleoli in the diagnosis of malignancy. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, **10**, 356~362, 1935.
  - 50) 中川定明: 腫スマアの悪性細胞判定基準, 病理組織像との対比において. 臨床病理, **11**, 355~359, 1963.

- 51) Nakagawa, S.: Evaluation of malignancy in diagnostic cytology of vaginal smears. 6th International Congress of International Academy of Pathology (Kyoto), 1966.
- 52) 中川定明, 菅田毅, 吉岡一由: 胃癌細胞診の標準化にかんする基礎的検討. 第27回日本癌学会総会記事, 234, 1968.
- 53) 中川定明, 菅田毅, 吉岡一由: 胃癌組織超微構造の経時的变化. 第28回日本癌学会総会記事, 209, 1969.
- 54) 中村恭一, 菅野晴夫, 高木国夫, 熊倉賢二: 胃の異型上皮巢の組織発生, 微小異型上皮巢を中心とした光顕的ならびに電顕的研究. 癌の臨床, **15**, 955~969, 1969.
- 55) 中村義文, 岸上義彦, 田村宏, 中野俊一, 近藤慶一, 谷口春生, 杉野満子, 山本玲子: 判定困難な剝離胃癌細胞と組織所見との比較検討. 日臨細胞誌, **6**, 31~32, 1967.
- 56) Nieburgs, H. E., and Glass, G. B. J.: Gastric-cell maturation disorders in atrophic gastritis, pernicious anemia, and carcinoma, histologic site of origin and diagnostic significans of abnormal cells. Amer. J. dig. Dis., **8**, 135~159, 1963.
- 57) 織田郷一: Papanicolaou 氏塗抹標本法による胃癌診断の價値. 癌, **41**, 81~82, 1950.
- 58) 大島良雄, 高橋暁正, 土肥豊, 佐藤登志郎, 井上喜美雄, 小山昭二, 宮原英夫, 平方義信: 電子計算機による内科疾患の診断, 計量医学序説. 内科, **12**, 86~97, 1963.
- 59) 太田敏朗: 胃癌の細胞学的診断に関する研究, 特に胃内遊離癌細胞の形態に就て. 医学研究, **26**, 1777~1809, 1956.
- 60) Panico, F. G., Papanicolaou, G. N., and Cooper, W. A.: Abrasive balloon for exfoliation of gastric cancer cells. J. A. M. A., **143**, 1308~1311, 1950.
- 61) Panico, F. G.: Cytologic patterns in benign and malignant gastric and esophageal lesions. Surg. Gynec. Obstet., **94**, 733~742, 1952.
- 62) Panico, F. G.: The cytologic criteria of gastric cancer. Surg. Gynec. Obstet., **97**, 233~243, 1953.
- 63) Papanicolaou, G. N., and Traut, H. F.: The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. Amer. J. Obstet. Gynec. **42**, 193~206, 1941.
- 64) Papanicolaou, G. N.: Diagnostic value of exfoliated cells from cancerous tissue. J. A. M. A. **131**, 372~378, 1946.
- 65) Papanicolaou, G. N., and Cooper, W. A.: The cytology of the gastric fluid in the diagnosis of carcinoma of the stomach. J. nat. Cancer Inst. **7**, 357~360, 1947.
- 66) Papanicolaou, G. N.: Atlas of exfoliative cytology. Harvard University Press, Cambridge, 1954.
- 67) Reagan, J. W., Seidemann, I. L., and Saracusa, Y.: The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. Cancer, **6**, 224~235, 1953.
- 68) Rosenthal, M., and Traut, H. F.: The mucolytic action of papain for cell concentration in the diagnosis of gastric cancer. Cancer, **4**, 147~149, 1951.
- 69) Rubin, C. E., Massey, B. W., Kirsner, J. B., Palmer, W. L., and Stonecypher, D. D.: The clinical value of gastrointestinal cytologic diagnosis. Gastroenterology, **25**, 119~138, 1953.
- 70) Rubin, C. E., and Benditt, E. P.: A simplified technique using chymotrypsin lavage for the cytological diagnosis of gastric cancer. Cancer, **8**, 1137~1141, 1955.
- 71) 阪達: 胃癌細胞診を中心とする2, 3の問題について. 日消会誌, **56**, 895~911, 1959.
- 72) 崎田隆夫, 小黒八七郎, 多賀須幸男, 福富久之, 三輪剛, 大塚幸雄, 乾純和, 竹沢久武, 三須良彦, 佐野量造, 渡部庸一, 猪狩咲子: 胃潰瘍に認められる異型細胞について. 日臨細胞誌, **7**, 12, 1968.
- 73) 佐野圭司, 中村紀夫, 山田久, 平川公義: 頭部外傷急性期の鑑別診断, 計数表による推計学的診断. 臨床外科, **20**, 701~712, 1965.
- 74) Schade, R. O. K.: A critical review of gastric cytology. Acta cytol., **3**, 7~14, 1959.
- 75) 千田信行, 田村宏, 岸上義彦, 谷口春生, 近藤

- 慶一, 堂野前崇, 中野俊一, 森陽一: 早期胃癌の細胞診(I), 特に診断の限界について. 日本臨牀, **23**, 495~508, 1965.
- 76) 千田信行, 田村宏, 岸上義彦, 谷口春生, 近藤慶一, 堂野前崇, 中野俊一, 森陽一: 早期胃癌の細胞診 (II・完), 特に診断の限界について. 日本臨牀, **23**, 711~719, 1965.
- 77) Seybolt, J. F., and Papanicolaou, G. N.: The value of cytology in the diagnosis of gastric cancer. *Gastroenterology*, **33**, 369~377, 1957.
- 78) 信田重光: 胃癌の細胞学及び組織学的診断に関する研究, 特に Abrasive Balloon 法及び Gastroscopic Biopsy 法について. 日外会誌, **61**, 40~62, 1960.
- 79) 信田重光: 胃直視下細胞診. 日臨細胞誌, **5**, 150~153, 1966.
- 80) 四方淳一, 黒田慧: 急性腹症の計量診断. 臨床外科, **20**, 1483~1489, 1965.
- 81) 島田宜浩, 広田滋: 肝疾患診断の自動化に関する研究. 肝臓, **7**, 198~204, 1966.
- 82) 杉本雄三: 胃液の細胞学的診断 (殊に癌細胞) に就て. 日本外科寶函, **22**, 302, 1953.
- 83) Swarts, J. M., Ragins, A. B., Bernstein, A., and Meyer, J.: Diagnosis of gastric cancer by cytologic examination of gastric washings. *Gastroenterology*, **14**, 265~274, 1950.
- 84) 高木国夫, 熊倉賢二, 菅野晴夫, 中村恭一: 胃隆起性病変, 良性悪性の境界病変, 異型上皮を中心に. 癌の臨床, **13**, 809~817, 1976.
- 85) 高橋暁正: 自動診断への一步, 計量診断学のための診断の情報処理. 科学, **34**, 358~364, 1964.
- 86) 高橋暁正: 計量診断学. 東京大学出版会, 東京, 1969.
- 87) 高橋正宜: 図説癌の細胞診断, 医学書房, 大阪, 1965.
- 88) 多賀須幸男, 崎田隆夫, 佐野量三, 三須良彦, 十林賢児, 渡部庸一: 直視下法による胃細胞診. 日臨細胞誌, **4**, 47, 1965.
- 89) 田村宏: 剝離胃癌細胞の退行変性, 特に位相差所見と染色所見との対比を中心として. 日臨細胞誌, **8**, 165~167, 1969.
- 90) 田中昇: 細胞診の限界, 病理学の立場から. 医学のあゆみ, **59**, 別冊, 282~291, 1966.
- 91) 田嶋基男: 判定基準の問題, パパニコロー分類の適応に関する私見. 日臨細胞誌, **4**, 135, 1965.
- 92) 田嶋基男, 山岸紀美江, 渡部庸一, 多賀須幸男: クロマチン形態から見た癌細胞の変性, 細胞診断学との関連を中心に. 診断と治療, **56**, 305~316, 1968.
- 93) 田嶋基男: 各種検体における細胞判定の特異性とそれに必要な観察方法. 日臨細胞誌, **7**, 60~64, 1968.
- 94) 田嶋基男: 細胞診特論. 中山書店, 東京, 1970.
- 95) 鳥居敏雄, 高橋暁正, 柏木力: 肝機能検査法の分析と総合, 因子分析法, 判別函数, 棄却楕圓を中心として. 最新医学, **7**, 138~152, 1952.
- 96) Traut, H. F., Rosenthal, M., Harrison, J. T., Farber, S. M., and Grimes, O. F.: Evaluation of cytologic diagnosis of gastric cancer. *Surg. Gynec. Obstet.* **95**, 709~716, 1952.
- 97) 津田一彦, 川中子止善: 胃液の顕微鏡的検査. 臨牀消化器病学, **1**, 393~398, 1953.
- 98) 月岡関夫, 関口利和, 飯塚春太郎, 須藤宏, 樋口次男, 大和田恒夫, 七条小次郎: 生検スタンブ標本による境界領域病変の細胞診. 日臨細胞誌, **9**, 205, 1970.
- 99) 辻照雄: 胃癌細胞診の検討. 日消会誌, **54**, 765~776, 1957.
- 100) Umiker, W. O., Bolt, R. J., Hoekzema, A. D., and Pollard, H. M.: Cytology in the diagnosis of gastric cancer, the significance of location and pathologic type. *Gastroenterology*, **34**, 859~866, 1958.
- 101) Warner, H. R., Toronto, A. F., Veasey, L. G., Stephenson, R.: A mathematical approach to medical diagnosis, application to congenital heart disease. *J. A. M. A.*, **177**, 177~183, 1961.
- 102) 渡部庸一: 生検スタンブ細胞と洗浄細胞との形態学的差異, 胃細胞診スクリーニングにあたって. 臨床検査, **12**, 1103~1106, 1968.
- 103) Wied, G. L.: The meaning of Class 3 of the Papanicolaou classification of specimens from the female genital tract. *Acta cytol.* **8**, 99~101, 1964.
- 104) 山田喬, 三川宏, 松本俊一, 徳山英太郎, 佐藤博, 徳岡淳一, 溝田成, 常松匠, 清野良民:

- 胃ポリープの剝離細胞学的診断, 特に悪性変化の鑑別について. 癌の臨床, **8**, 7~17, 1962.
- 105) 山田喬, 松本俊一, 三川宏: 胃細胞診における良性異型細胞 (benign atypical cell) について. 癌の臨床, **9**, 223~234, 1963.
- 106) 山田喬, 松本俊一, 垣花昌彦, 安藤豊輔, 田林晃: 早期胃癌の細胞診, 早期胃癌からの剝離異型細胞と胃良性異型細胞の組織学的背景. 医療, **18**, 799~808, 1964.
- 107) 山田喬, 垣花昌彦: 胃癌細胞診の実際的価値と限界. 医学のあゆみ, **58**, 1~14, 1966.
- 108) 山田喬: 癌細胞の剝離性と細胞診. 日本臨床, **24**, 1761~1768, 1966.
- 109) 山岡康孝, 春日井達造, 加藤久, 八木幹郎, 伊藤健, 小林世美, 久野信義, 高橋淳子, 青木勲, 木津稔, 須知泰山: 胃境界領域病変の細胞診: 日臨細胞誌, **9**, 206~207, 1970.
- 110) 湯川永洋, 三浦洋, 中川敦弘, 林正也, 土井一雄: 胃癌の細胞学的診断, 特に粘液溶解剤としての酵素の使用. 臨床病理, **3**, 75~76, 1955.
- 111) 湯川永洋, 三浦洋, 中川敦弘, 林正也, 土井一雄: 消化器癌の細胞学的診断 (その一). 日本癌牀, **14**, 1019~1028, 1956.
- 112) 湯川永洋, 三浦洋, 中川敦弘, 林正也, 土井一雄: 消化器癌の細胞学的診断 (その二, 完). 日本臨床, **14**, 1173~1187, 1956.

## Statistical Study on the Cytological Diagnosis of Gastric Cancer

By

Takeshi KANDA

2nd Department of Surgery, Okayama University Medical School

Director : Professor Terutake Sunada, M. D.

Department of Pathology, Kawasaki Medical College

Director : Professor Sadaaki Nakagawa, M. D.

The cytological diagnosis of gastric cancer has been made rapid progress with the improvement of methods of cell collection. The knowledge of morphological characteristics of exfoliative cells in gastric cancer has been analysed in more details, however, the classification of cytodiagnosis depends upon routine morphological findings, which is different in different individual experiences of cytology. This is the reason why the objectivity of classification is required. The present study was aimed to the statistical approach for the purpose of establishment of standardization in cytodiagnosis of gastric cancer.

Materials were obtained from resected stomach of 140 cases of gastric cancer, 140 cases of peptic ulcer, 20 cases of gastric polyp and 30 cases of gastritis. Three smear specimens were made in each case and stained by Papanicolaou's method. In the statistical analysis of morphological findings of exfoliative cells of these cases, the results as follows were obtained.

1 As the criteria of malignancy, following twelve findings were useful and highly significant; crowding of cells and nuclei, irregularity of pattern, anisokaryosis, pleomorphism of nuclei, large cytoplasmic vacuolization, enlargement of nuclei, increase of nucleo-cytoplasmic ratio, irregularity in nuclear outline, thickening of nuclear membrane, chromatin condensation, enlargement of nucleoli, increase of nucleoli.

2 There were no statistically significant cytological findings between early cancer and advanced cancer.

3 Statistically, the difference of mean numbers of cytological findings between cancer group and benign group was significant.

4 When trial statistic diagnosis by the use of above mentioned twelve findings was performed, the frequency of incorrect diagnosis were 2.1% in likelihood method, 3.3% in discriminant function method and 2.7% in simple numbering method of cytological findings, respectively.

5 The most relevant combination of cytological findings was nuclear pleomorphism and increase of nucleo-cytoplasmic ratio.

6 The source of incorrect diagnosis or borderline cases were mainly narrow exposed carcinoma simplex or early cancer. In benign group, on the other side, the main source of incorrect diagnosis was peptic ulcer with high grade metaplastic gastritis.

菅田毅論文附図



写真1 腺管腺癌, × 400  
CAT III, 進行癌

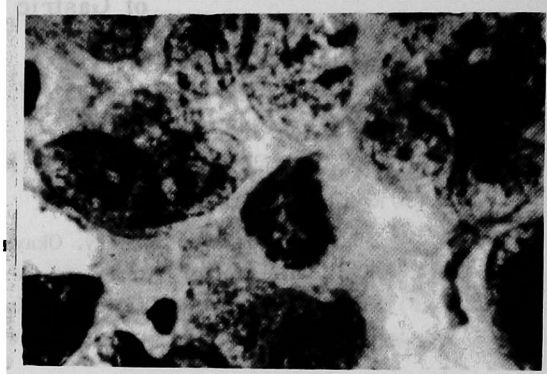


写真2 腺管腺癌, × 1000  
CAT I, 早期癌

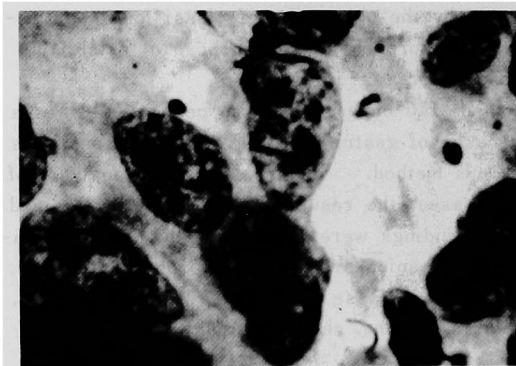


写真3 乳頭腺癌, × 1000  
CAT II, 進行癌

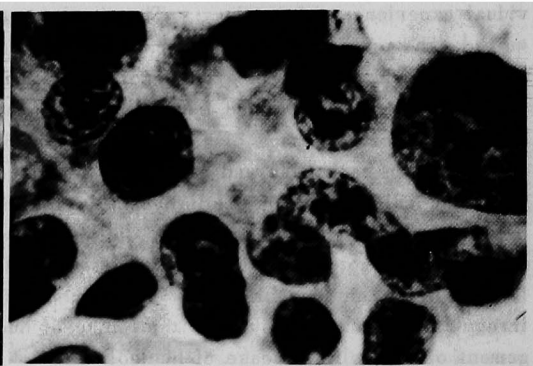


写真4 単純癌, × 1000  
CAT III, 早期癌



写真5 胃潰瘍, × 1000

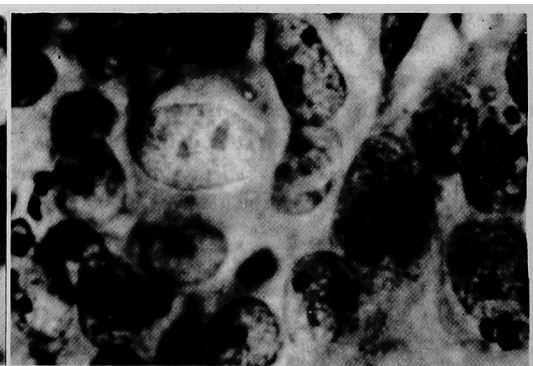


写真6 胃潰瘍, × 1000