

健康文化

細胞診と組織診

横井 豊治

健康文化の読者の皆さんで、これまでに細胞診や生検組織診（以下、組織診）という検査を受けた経験のある方は少なくないでしょう。そしてこれらが顕微鏡で標本を観察して癌などの診断をする検査である、という認識もまた多くの方がお持ちであろうと思います。それでは、細胞診と組織診の違いをご存じでしょうか。少々強引ですが、細胞診は単純X線写真に、組織診はCTに相当すると言えるかも知れません。簡便性、感受性に秀でる細胞診はスクリーニングとしての役割が大きく検診などにも多用されます。一方、組織診は特異性に優れているため、いわゆる“精密検査”として行われ最終診断になることが多いと言えます。歴史的なことを言えば、CTは単純X線写真よりも新しい技術ですが、細胞診と組織診はいずれも歴史が古くそれぞれ独自に発展してきました。実は両者の間には少なからず確執もあったのですが、ここでは詳述する余裕がありません。現在では、単純X線写真とCTがそうであるように、医療機関の病理部門では細胞診と組織診が病理診断の車の両輪としてうまく併用されています。

組織診をCTに例えましたが、このことは原理的にも妥当です。臓器組織という立体構造を持った検体をパラフィン（ろうそくのろうとほぼ同じ）に埋め、それから4 μ m程度の薄い切片を作って染色しそれを顕微鏡で観察します。つまり立体の断面の2次元像を見ているわけです。ただし、コンピューターにより精細な画像が短時間で得られるCTに比べて、組織診の標本作製は時間のかかる手作業で、臨床検査技師の熟練した技術を要します。一方、この点で細胞診を単純X線写真に例えることはやや無理があります。というのは、細胞診では基本的にバラバラの細胞をスライドガラスに塗って染色しますから、生体内での立体構築はほとんど失われてしまうからです。とはいえ顕微鏡レベルで細胞の重なりがあるという点などは、単純X線写真で前後方向の構造が重なって見えることと共通性があると考えることはできます。

細胞診と組織診の違いを、ある先輩病理医が実にうまく表現しています。細胞をニワトリの卵（ウズラでもダチョウでもかまいませんが）に例えるのです。細胞質が白身で核が黄身です。そうすると、細胞をガラスに塗って標本を作る

細胞診は“目玉焼き”であり、シャープな刃で薄い切片の標本を作る組織診は、スライスした“ゆで卵”ということになります。ゆで卵のスライスより目玉焼きの方が平面的に広がった分、黄身も白身も大きく見えますよね。細胞診と組織診でもまさにそうで、細胞診の方が核も細胞質も大きく見えます。ただ、この例えも実態を完全には反映していません。実際には一回の検査で多数の細胞、あるいは細胞の塊である組織が採取されますから、組織診を卵で表現しようとしたら、たくさんのゆで卵をぎっしり詰めた状態でスライスするということになり、これはなかなかありえない状況でしょう。一方、細胞診は、焼きそばなどに使う広い鉄板の上でたくさんの目玉焼きを一度に作るという感じで、まだイメージしやすいかも知れません。

さて、細胞診、組織診が放射線の画像診断技術と根本的に違うのは、全身を、あるいは対象の臓器全体を見るができないというところです。もちろん病理解剖では全身を検索しますが、患者さんの生前に診断のため、治療方針決定のために臓器全体を病理学的に検査することはできません。それゆえ、画像所見と病理所見を総合的に評価することが常に求められます。細胞診、組織診は多くの疾患の診断・病態評価に用いられますが、最大の対象は何といても癌です。宿主に固有の細胞が周囲との調和を破って自律増殖した結果生じた病変である癌は、細胞や組織構築の異常を特徴としますから、顕微鏡で観察する細胞診、組織診の格好のターゲットとなります。しかも、癌は同じような細胞が無数に増殖していますから、ごく一部の組織、少数の細胞から全体像を推測することが比較的容易で、診断も可能なことが多いわけです。もちろん一つの癌の中でも多様な組織像を呈することはありますから、内視鏡などによる生検組織診での診断と手術材料の診断とでずれが生ずることは珍しくありません。

では具体的にどの臓器でこれらの検査を行うのでしょうか。細胞診が古くから行われているのは、子宮頸癌、肺癌、膀胱癌などで、これらは自然に脱落してきた癌細胞を膺スミア、喀痰、尿を検査して発見するもので、剥離細胞診と言います。これらの検査で癌が見つかる、または癌の疑いがある、ということになると大抵は組織診で確認します。その時には子宮頸部ならパンチ生検、肺では気管支内視鏡による生検か経皮針生検、膀胱では膀胱鏡による生検で、いずれもmm単位の小さい組織を採取します。一方、乳腺や甲状腺などでは針で病変部を刺して細胞を採取する穿刺吸引細胞診が行われます。こちらは剥離細胞診に比べて診断の特異度が高く、組織診を行うことなしに治療方針が決定されることもあります。また、通常は組織診だけで診断するのは、胃・大腸などの消化管、前立腺などです。これ以外にもほとんど全身諸臓器が細胞診・組織診

の対象になり得ます。

細胞診に携わっていて最近特に感じることは、子宮頸部にヒトパピローマウイルス (human papilloma virus: HPV) の感染した若い女性が増えていることです。20代はもちろん10代でも珍しくありません。子宮頸部の細胞診では癌細胞だけでなくその前段階の異形成の細胞や HPV 感染細胞も検出することができます。HPV は性行為で感染します。そして子宮頸癌のほとんどは HPV 感染が原因です。HPV には多くのタイプがありますが、そのうちのあるものは感染すると子宮頸癌にまで進展する危険性が高いのです。つまり、子宮頸癌は性病なのです。そうするとパートナーの男性にも感染していると考えられますが、陰茎癌は子宮頸癌に比べて極端に少ないし、最近増えているという話も聞きません。おそらく解剖学的な違いに起因するのでしょう。HPV に感染した若い女性が増えているという実感は、統計的に子宮頸癌による死亡率は減少しているという事実が信じられないほどです。結核の罹患率のように再び増加する可能性は充分あるように思います。それを防ぐためには AIDS もそうですが、青少年に対する啓蒙など強力な対策が必要でしょう。

さて、細胞診、組織診はそれを行う職種にもやや違いがあります。組織診は臨床検査技師が標本作製し、病理専門医がそれを顕微鏡で観察して診断します。一方、細胞診は、細胞検査士が標本作製とスクリーニングを、細胞診専門医が最終診断を行います。細胞検査士による「スクリーニング」は顕微鏡での観察によるもので、細胞診専門医が診断することと同様の高度な知的作業です。したがって、日本臨床細胞学会の認定する細胞検査士の試験は臨床検査技師の上位資格の中でも最難関の一つで、豊富な経験と知識が要求されます。細胞診の検査で「悪性細胞がない」という意味の「陰性」判定は細胞検査士だけの判断でなされていることがほとんどです。放射線の診断に関わっておられる方は「異常所見がない」と判定することの大変さはよくご存じのことと思います。細胞検査士が見て異常な細胞があった場合には細胞診専門医がチェックし、「疑陽性」「陽性」などと判定し、さらに、「扁平上皮癌」、「低分化腺癌」など腫瘍の組織型や分化度などにまで踏み込んだ質的診断がなされます。このとき、細胞検査士と細胞診専門医はディスカッション用顕微鏡などで一緒に細胞を見ながら検討し最終診断を行うことが推奨されており、多くの病院ではそうしています。まさに細胞診は細胞検査士と細胞診専門医の共同作業なのです。

私は病理専門医であり且つ細胞診専門医です。診断病理に携わる多くの医師はこの2つの資格を有しています。どちらも20年近く前に試験を受けて取得し4~5年ごとに更新していますが、両分野とも進歩はめざましく患者さんに

対し責任を持った診断をするためには日々精進を積みなければなりません。病理専門医試験の時は常にまわりの先輩病理医に教えを受けていましたし、大学院生として国内留学するなど意識的に勉強したこともあり、さほど労せずとれましたが、細胞診専門医試験はなかなか大変でした。当時はまだ有資格者が少なく良い教科書も今ほど多くなかったこともあり、勉強するのに苦労しました。そういう状況で最も教えを受けたのはベテランの細胞検査士の方々でした。細胞診専門医は以前は「細胞診指導医」という名称でした。私自身、受験前はもちろん細胞診指導医になってからもしばらくは、細胞検査士を指導する医師というよりも「細胞検査士に指導される医師」と揶揄されても仕方がないような状態でした。今でこそ、学生に細胞診を教え、細胞検査士とディスカッションして最終的な判断をするという業務を日常的にこなし、専門医試験の委員を仰せつかるような立場にもなりましたが、これもひとえに細胞検査士の方々を始めとする多くの先達・同輩の皆様のおかげです。

最後に検体の保存について触れます。組織診の検体はパラフィンに包埋した状態で半永久的に保存可能ですから、どこの病院にも膨大なストックがあります。いつでも倉庫から引っ張り出してきて新しい標本を作製することができます。しかも、細胞のタンパク質、DNA、RNAはかなりよく保存されていますから、免疫組織化学染色はもちろん、遺伝子解析にも利用可能です。医学研究を行うものにとって宝の山なのです。一方、細胞診はこの点ではかなり限界があります。基本的に一枚一枚の標本で完結するからです。しかし最近では、細胞をガラスに塗る前の浮遊させた状態で長期保存するシステムが開発され、通常細胞診だけでなく免疫細胞染色、遺伝子解析にも同時に利用できるようになってきています。我々の研究室でもこのあたりに焦点を当てた研究も進めています。

細胞診と組織診についてとりとめもなく書き綴ってきました。他にも遠隔病理細胞診断、自動細胞診断装置などの技術面での話題や、保険点数改訂や医療訴訟の問題、ヒトの検体を用いる研究の倫理的側面など、書きたいことがたくさんありますが、そろそろ紙面も尽きたようです。最後までお読み下さったことに感謝申し上げます。

(名古屋大学医学部教授・保健学科検査技術科学専攻)