乳がん二次検診での穿刺吸引細胞診(FNA)の精度向上に向けて —最近5年間の検証—

坂野 みどり*¹
宮川 潤*¹
有田 英二*²
藏本 博行*^{2*3}

掘菅 真須子*¹
原田 隆*¹
吉田 明*²

加藤 ちづ代*¹
杉本 直子*¹
龍 美沙*²

はじめに

神奈川県予防医学協会のがん検診では、臨床的に明らかに悪性と判断され針生検が必要な場合は治療病院へと紹介し、残りの有所見者に二次検診として必要に応じて穿刺吸引細胞診(FNA)を実施している。

一般に乳腺FNAの実施数は減少傾向にあると報告されている。しかし、検診の普及と画像診断の発達により早期がんが発見される機会が多くなり、受診者への負担が少ないFNAは、検診施設の二次検診においては有用な検査方法と考えられる。

そこで、今後の精度向上のため、過去5年間の判定結果を検証したので報告する。

1. 対象・方法

(1) 対象

検証対象は当協会婦人検診部乳腺二次検診外来で、平成24(2012)年～28(2016)年の5年間に実施された穿刺吸引細胞診616例である。

(2) 細胞処理

当施設では平成18(2006)年7月より液状化細胞診であるLequi-PREP法を用いて検体処理している。

指定の方法で作製されたスライド標本はHI-STAIN ER(白井松器械社製)を用いてPapanicolaou染色した。

(3) 細胞診断

判定基準は日本乳癌学会分類に従った。¹⁾⁻³⁾

なお、当施設の判定不能(検体不適正)基準は以下のとおりである。

- 1) 細胞成分を認めない
- 2) 乳管上皮5個以上の集塊が3個未満
- 3) 乾燥・炎症があり鏡検可能細胞が10%以下
- 4) 非上皮成分、背景物質がある場合は記載する

(4) 細胞集塊の算定

乳管上皮集塊数の算定は、乳管上皮5個以上からなる細胞集塊を1個とし、標本上のすべての集塊を算定した。

正常細胞集塊の出現頻度の比較にFisher's exact testを用い、Excel Statistics2010(SSRI、東京)で有意差計算した。

(5) MMGならびにUSとの比較

細胞診「判定不能」や「正常あるいは良性」群の細胞所見と、乳腺X線撮影(MMG)ならびに乳腺超音波撮影(US)の画像所見と、特にこれらの腫瘍の有無、サイズと比較した。撮影機器として、MMGにはLORAD Selenia™(日立社製、東京)あるいはInspiration(シーメンス社製、東京)、USにはARIETTA70あるいはRreirus(いずれもHITACH-ALOKA社製、東京)を用いた。

2. 結果

(1) 通常業務での細胞診判定結果

616例中、「検体不適正」111例(18.0%)、「正常あるいは良性」287例(56.8%)、「鑑別困難」86例(17.0%)、

*1 神奈川県予防医学協会 臨床検査部
*2 神奈川県予防医学協会 婦人検診部
*3 神奈川県予防医学協会 細胞診センター

「悪性の疑い」51例(10.1%)、「悪性」81例(16.0%)であった(表-1)。

なお、検体不適の理由は、細胞を認めないか乳管上皮細胞数過少によるものだった。

(2) 各判定区分からの悪性頻度

616例中、その後組織学的検査の結果が判明しているのは220例で、鑑別困難以上の症例における精検結果判明率は72.0%(157/218)である。

各判定区分の悪性頻度は「判定不能(検体不適正)」111例中26例23.4%、「正常あるいは良性」287例中9例3.1%、「鑑別困難」61例(精検結果不明の24例を除いた症例数)中、32例52.5%、「悪性の疑い」40例(同11例を除く)中、35例87.5%、「悪性」では56例(同25

例を除く)中、56例100%だった(表-2)。

(3) 精検結果の内訳；細胞診断との比較

精検結果が判明している220例中、悪性が158例で、71.8%を占め、このうち17例(17/158・10.8%)は非浸潤癌(DCIS/LCIS)だった。浸潤癌で組織型が判明しているのは98例で、このうち硬癌が53例(54.1%)と最も多く、次いで乳頭腺管癌が24.5%だった(表-3)。

精検結果が良性であった62例の細胞診判定結果ごとの内訳は、「検体不適正」3例(4.8%)、「正常あるいは良性」25例(40.3%)、「鑑別困難」29例(46.8%)、「悪性の疑い」5例(8.1%)、悪性は0だった。これらの良性のうち線維腺腫が25例(40.3%)で最も多く、次いで乳腺症が19例(30.6%)だった(表-3)。

表-1 平成24年～28年 乳腺細胞診結果

判定区分	症例数	判定頻度	推奨頻度
判定不能(検体不適正)	111	*18.0%	10%以下
正常あるいは良性	287	56.8%(*46.6%)	
鑑別困難	86	17.0%(*14.0%)	10%以下
悪性の疑い	51	10.1%(*8.3%)	
悪性	81	16.0%(13.1%)	
計	616	100%	

適正検体数 505

*総検体数616に対する頻度

表-2 各判定区分の悪性頻度

細胞判定区分	精検結果	症例数	悪性頻度	***小委員会 検討結果	推奨頻度
判定不能(検体不適正) (111例)	悪性	26	23.4%	23.7%	
	良性	3	(26/111)		
正常あるいは良性 (287例)	悪性	9	3.1%	6.7%	
	良性	**25	(9/287)		
鑑別困難 (*61例・70.9%)	悪性	32	52.5%	43.6%	
	良性	**29	(32/61)		
悪性の疑い (*40例・78.4%)	悪性	35	87.5%	92.6%	≥90%
	良性	5	(35/40)		
悪性 (*56例・69.1%)	悪性	56	100%	99.7%	100%
	良性	0	(56/56)		

*精検結果が判明している症例数・精検率(%)

**葉状腫瘍境界病変を含む

***細胞診および生検材料検討小委員会3,439例の検討結果より

(4) 細胞診「悪性」の推定病変と精検結果の内訳 ている56例の推定組織型の中率は、硬癌66.7%、乳頭細胞診で「悪性」と判定し、病理診断結果の得られ 腺管癌19.0%、充実腺管癌13.6%だった(表-4)。

表-3 精検結果内訳

	検体不適正 (検体不適正)	正常ある いは良性	鑑別 困難	悪性の 疑い	悪性	計	%
浸潤癌 (IDC)	10	2	6	12	12	42	26.6%
微小浸潤癌			1			1	0.6%
乳頭腺管癌	4	1	5	5	9	24	24.5% (24/98)
硬癌	9	4	11	10	19	53	
充実腺管癌	2			1	5	8	5.1%
浸潤性小葉癌			3	2	2	7	4.4%
浸潤性微小乳管癌				1		1	
粘液癌			1			1	0.6%
アポクリン癌				1	2	3	
管状癌				1		1	0.6%
非浸潤癌 (DCIS/LCIS)	1	2	5	2	7	17	
悪性小計 (悪性158例に対する頻度・%)	26 (16.5)	9 (5.7)	32 (20.3)	35 (22.2)	56 (31.4)	158 (71.8%) 158/220	100%
乳管腺腫		1	1			2	3.2%
乳管内乳頭腫			2			2	3.2%
腺筋上皮腫				1		1	1.6%
葉状腫瘍		3	4			7	11.3%
線維腺腫		14	10	1		25	40.3%
乳腺症	3	6	9	1		19	30.6%
乳腺炎			1			1	1.6%
papillary proliferative lesion				1		1	1.6%
脂肪の疑い			1			1	1.6%
no malignancy		1	1	1		3	4.8%
良性小計 (良性62例に対する頻度・%)	3 (4.8)	25 (40.3)	29 (46.8)	5 (8.1)	0 (0.0)	62 (28.2%) 62/220	100%
総計	29	34	61	40	56	220	

表-4 乳腺細胞診「悪性」の推定病変と精検結果の内訳

精検結果	細胞診での推定病変						合計
	I D C	乳 頭 腺 管 癌	充 実 腺 管 癌	硬 癌	浸 潤 性 小 葉 癌	ア ポ ク リ ン 癌	
非浸潤癌 (DCIS/LCIS)		3	4				7
浸潤性乳管癌 (IDC)		3	5	2	1	1	11
硬癌		7	5	6	1		19
乳頭腺管癌		4	4	1			9
充実腺管癌		2	3				5
浸潤性小葉癌		1	1				2
アポクリン癌	1	1					2
合計	1	21	22	9	2	1	56
悪性における 推定組織型の中率		19.0% (4/21)	13.6% (3/22)	66.7% (6/9)			

表-5 細胞診の精度

細胞 \ 組織診	悪 性	良 性	計
悪性	56	0	157 (a+c)
悪性の疑い	35	5	
鑑別困難	32	29	
正常あるいは良性	9 (b)	278 (d)	287(b+d)
計	132 (a+b)	312 (c+d)	444

- ・ 感度 $a/(a+b) \times 100$ 93.2%
- ・ 特異度 $d/(c+d) \times 100$ 89.1%
- ・ 陽性反応の中率 $a/(a+c)$ 78.3%
- ・ 陰性反応の中率 $d/(b+d)$ 96.9%

表-6 細胞診“判定不能”からがん例

Case No.	MMG							US					FNA			組織診断							
	categ	腫瘍				calc	FAD	dist	categ	腫瘍				細胞集塊数	乳管細胞(-)	間質成分	組織型	硬癌	乳頭腺管癌	充実腺管癌	その他		
		≥2cm	1~1cm	<0.5cm	腫瘍(-)					≥2cm	1~1cm	<1cm	<0.5cm									低腫瘍(-)	
4	5		1					4	1					1	1	乳頭腺管癌		1					
5	4		1					3	1					1		硬癌	1						
6	1			1				3		1				1		硬癌	1						
7	5				1	1		無し					小2個	1	1	充実腺管癌			1				
8	5			1				4		1				1	1	硬癌	1						
9	3				1	1		4		1			二相性小1個	1	1	硬癌	1						
10	5				1	1		3				1		1	1	IDC化療後				1			
11	3			1				3		1				1		硬癌	1						
12	3				1	1	1	2		1			二相性小1個	1	1	充実腺			1				
13	4				1		1	4		1				1		硬癌	1						
14	3				1	1		3				1		1	1	microinv.				1			
15	3				1		1	3				1		1		Ca, signet				1			
16	*3			1			1(15×15)	**4		1				1	1	充実腺管癌			1				
17	5				1			4				1		1	1	IDC				1			
18	5	1						5		1				1	1	硬癌	1						
19	5				1	1		4		1				1	1	IDC				1			
20	5	1						5	1					1	1	乳頭腺管癌		1					
21	4	1						4			1			1	1	硬癌	1						
22	2				1			5	1					1	1	乳頭腺管癌		1					
23	3				1		1	3			1			1	1	硬癌	1						
24	4				1	1		4			1		散在性数個	1	1	DCIS				1			
25	4		1					4		1				1	1	乳頭腺管癌		1					
26	5		1					4			1			1	1	乳頭腺管癌		1					
合計 %	(n=23)	3 13.0	4 17.4	3 4.3	13 56.5	8	4	2	(n=22)	2 9.1	6 27.3	10 45.5	0 0.0	4 18.2	(n=23)	4 17.4	19 82.6	18 78.3	(n=23)	9 39.1	5 21.7	3 8.7	6 26.1

除外：症例1, 2, 3(手書きカルテ廃棄)

症例16：*;15.4.15, **;17.7.31(2年後にがん診断)

(5) 細胞診の精度

細胞診「正常あるいは良性」で精検病院紹介とならず、組織診断を実施しなかったものを疾患なしとすると、全体の感度(細胞診検体が適正で、組織診が悪性

であった症例のうち細胞診が悪性、悪性の疑い、鑑別困難のいずれかであった症例の割合)は93.2%(132例中123例)、特異度は89.1%(312例中278例)、陽性反応的中度78.3%(157例中123例)、陰性反応的中度96.9%

(287例中278例)であった(表-5)。

**(6) 細胞診「判定不能(検体不適正)」からがん例の検討：
画像診断との比較**

がんであった26例のうち、可能であった23例について検討した(表-6)。細胞診では78.3%は間質成分または背景物質を認めたが、82.6%は細胞をまったく認めなかった。また、17.4%は細胞極少数だったため、細胞診結果が判定不能とされていた。

MMGとUSの所見、また組織型と比較検討したところ、MMGで56.5%は腫瘤が認められず、一方2cm以上の腫瘤を認めたのは13%だった。USで18.2%は腫瘤を認めず、一方2cm以上の腫瘤を認めたのは9.1%だった。

組織型は39.1%が硬癌であった。

**(7) 細胞診「正常・良性」からがん例の検討：
画像診断との比較**

悪性であった9例中、分析可能であった8例について検討した(表-7)。細胞診では全例良性の指標である二相性を伴った乳管上皮を認めたので「正常あるいは良性」と判定されたが細胞少数例が、88.9%(8/9)と多かった。

MMGとUSの所見、また組織型を比較検討した。MMGで62.5%は腫瘤を認めず、一方2cm以上の腫瘤を認めるものは25%だった。USではすべて腫瘤を認めたが2cm以上の腫瘤を認めたのは14.3%と少なかった。

組織型は硬癌が50%、非浸潤癌(DCIS)が25%だった(表-7)。

(8) 細胞診上の乳管上皮集塊数の比較

細胞診「正常あるいは良性」からのがん例で、出現細胞数が少ない傾向がみられた。そこで、細胞診「正常あるいは良性」で再鏡検可能であった268例を、精検結果が「正常または良性」であった群(259例)と「がん」であった群(9例)に分けて乳管上皮集塊の出現数を調べ、両者を鑑別できるかを検討した(表-8)。

集塊数≤10、≤50ならびに>100の頻度は正常・良性症例で、それぞれ48.6%、69.1%、21.2%に対し、がん症例ではそれぞれ66.7%、88.9%、11.1%であった。≤10、≤50ではがん症例に高く、>50では低い傾向にあった。しかし、集塊の個数10、50、100ならびに250の区切りで何れも有意な差は認められなかった。(Fisher検定)

表-7 細胞診“正常あるいは良性”からがん例

Case No.	MMG						US				FNA	組織診断										
	categ	腫瘤				calc	FAD	dist	categ	腫瘤				正常細胞集塊数	組織型	硬癌	乳頭腺管癌	充実腺管癌	DCIS	LA**		
		≧2cm	≧1cm	<1cm	<0.5cm					腫瘍(-)		≧2cm	≧1cm								<1cm	<0.5cm
1	3					1	(<1cm) ¹		1				多数	IDC						1		
2	3					1	(2.5x1.5) ¹		無し				小集塊2個、 変性多核細胞散見	DCIS					1			
3	3					1	(2.5x1.5) ¹	1	4			1	上皮小集塊少数	硬癌	1							
*4	4			1		1			4			1	二相性シート状集 団散見50個以下	DCIS					1			
5	5	1 spic							4	1			小集塊4個	乳頭腺 管癌		1						
6	3					1			4			1	小集塊1個	硬癌	1							
7	4	1							3		1		二相性FAの中小 集塊(50個以下)	硬癌	1							
8	3					1			4		1		上皮小集塊少数 (10個以下)	硬癌	1							
合計 (%)	(n=8)	2 25.0	0 0.0	1 12.5	0 0.0	5 62.5	1		4	1	(n=7)	1 14.3	2 28.6	2 28.6	1 14.3	(n=8) 8 100		4 50.0	1 12.5	0 0.0	2 25.0	1 12.5

除外：症例9(手書きカルテ破棄)

* : ly1m後にかん診断、**luminal A

表-8 細胞診判定「正常・良性群」で精検結果良性・正常例とがん例での乳管上皮集塊数の比較

	≤10	≤20	≤30	≤40	≤50	>50	>100	>250
正常・良性例 n=259 %(以下割)	126 1* 48.6	152 58.7	167 64.5	176 68	179 2* 69.1	80 3* 30.9	55 4* 21.2	24 5* 9.3
がん例 n=9 %(以下割)	6 1* 66.7				8 2* 88.9	1 3* 11.1	1 4* 11.1	1 5* 11.1

注：泡沫細胞、アポクリン化生細胞のみ12件を除く、1*-5*有意差無し(Fisher検定)
細胞集塊の基準：上皮細胞5個以上のもの

3. 考察

5年間の細胞診断の「検体不適正」と「鑑別困難」の頻度は18%ならびに17%だった。乳癌学会¹⁾の推奨する前者が検体総数の10%以下、後者が適正検体数の10%以下とする基準をそれぞれ上回っていた。検体不適正を減少させる取り組みとして、平成18(2006)年7月から現行の液状化細胞診に変更した。変更後、乾燥による検体不適はゼロになり、それまで25%を超えることもあった検体不適正率は多少の増減を経て、平成22(2010)年以降は20%以下に抑えられている(未発表、内部成績)。推奨の10%以下を達成するには更なる努力と工夫が必要だが、最近エコーガイド下でアプリケーションを用いてFNAを行うようになったこともあり、今後の改善が期待される。

日本臨床細胞学会の研究班による大規模調査の結果⁴⁾では、検体不適正率17.7%、鑑別困難率7.8%と報告されており、検体不適正率は自験例と同程度で、ここからも学会が推奨する検体不適正率10%未満はかなり厳しい数値であることがうかがわれる。

「鑑別困難」の割合は自験例の方が顕著に高い。検診施設であるため疑わしいものは拾い上げる傾向が表れているとも考えられる。「鑑別困難」があまり多くなると臨床にとってFNAの信用度が低下するので、できる限り頻度を推奨時値に近づけることが必要であろう。

各判定区分からの悪性頻度は「細胞診および生検材料検討小委員会」¹⁾⁻³⁾で行われた3,439例の検討結果と比較すると、自験例の「鑑別困難」からの悪性頻度は52.5%で推奨の40%を上回っていた。このことは悪性とすべき症例を「鑑別困難」として、やや低く診断しているものが10%近く含まれている可能性があるこ

とを示している。できる限り悪性は悪性と判断し「鑑別困難」の精度をあげるべきであり、そのためには細胞像を精検結果と照合する検討を繰り返し、経験を積み重ねて診断精度を上げていくことが第一と考える。

なお、「鑑別困難」についての検証結果は別個に発表した。⁶⁾

また、「悪性疑い」「悪性」群についての悪性頻度は小委員会の結果とほぼ同等であった。

日本臨床細胞学会の研究班による大規模調査の結果、⁴⁾FNAの全体的感度(細胞診検体が適正で、組織診が悪性であった症例のうち細胞診が悪性、悪性の疑い、鑑別困難のいずれかであった症例の割合)は96.7%、特異度は84.3%と報告されている。自験例では、それぞれ93.2%、89.1%だった。感度と特異度はともにほぼ同等で、高い水準にあるといえる。

「判定不能」および「正常あるいは良性」群から悪性が35例発見された(表-3)。細胞診でこれらのがんを診断し得なかった理由として、病変が小さく、的確に腫瘍をとらえ難い症例が多かった。また間質成分の多い硬癌が多かったために、十分な細胞が採取されなかったことが考えられる。一方、MMGで腫瘍径2cm以上の症例も「判定不能」群で13.0%(3例)、「正常あるいは良性」群で25%(2例)認めていた。FNAの精度を高めるにはエコーガイド下でアプリケーションを用いるなど、適切な細胞採取技術を向上させる努力も必要であろう。

なお、乳癌診療ガイドライン疫学・診断編⁵⁾によればFNAは安価であり、非触知石灰化病変に対する診断精度は低い、腫瘤に対する診断精度は比較的高く、特にバイオマーカー検索が不要な良性腫瘍において診断価値が高いと記載されている。

「正常あるいは良性」群でがんであった症例では出

現細胞数が少ない傾向が見られたので、実際に細胞集塊数を数えてみた。その結果、がん例が少数例だったこともあり「正常あるいは良性」群との間に有意な差はみられなかった。

4. まとめ(要旨に代えて)

- 1) 5年間616例の細胞診判定結果は「判定不能(検体不適正)」と「鑑別困難」の頻度は、それぞれ18.0%、17.0%で乳癌学会推奨の10%以下を上回っていた。
- 2) 各判定区分からの悪性頻度について、「鑑別困難」からの悪性頻度は52.5%で推奨の40%^{1)~3)}を上回っていた。「悪性の疑い」と「悪性」判定群からの悪性頻度はそれぞれ87.5%、100%で順当だった。
- 3) 組織診断が悪性であった158例中の組織型は硬癌が53例で最も多かった。非浸潤癌の頻度は10.8%だった。細胞診「悪性」での推定し得た組織型は硬癌66.7%、乳頭腺管癌19.0%、充実腺管癌13.6%だった。
- 4) 「判定不能(検体不適正)」あるいは「正常あるいは良性」と判定された中から発見されたがん例は35例あったが、細胞診では悪性細胞は認められない、あるいは細胞量の少ないものが多かった。
- 5) 画像診断との比較では、MMGで腫瘍を認めない例が過半数で、あっても2cm以下の小さな腫瘍が多かった。組織型は硬癌が主体である。
- 6) 「正常あるいは良性」群を正常細胞集塊数でがん例

と非がん例に分ける根拠は得られなかった。

おわりに

乳がん二次検診では簡便で侵襲の少ないFNAは有用であることを指摘したい。さらなる有用性を高めるために検体不適正と鑑別困難の頻度を下げ、また組織推定能を高める努力が必要であろう。

〔本稿の要旨は第59回日本臨床細胞学会春季大会(2018年6月、札幌市)で発表した。〕

〔参考文献〕

- 1) 乳癌取り扱い規約 日本乳癌学会 金原出版
- 2) 土屋眞一監修：新版乳腺細胞診カラーアトラス医療科学社
- 3) Shin-ichi TSUCHIYA, M.D., Futoshi AKIYAMA, M.D., Kouki INAIL, M.D., Akinori ISHIHARA, M.D., Yosei KATAYAMAL, M.D., F.L.A.C., Shinobu UMEMURAI, M.D., Hitoshi TSUDA, M.D., Takuya MORIYA 1, M.D., M.I.A.C., Masafumi TSUZUKUI C.T., I.A.C., Takashi KITAMURAL C, .T., I.A.C., Hitoshi ITOH 1.1, C.T., I.A.C.J. Jpn. Soc. Clin. Cytol .2003; 42 (3): 248~253.
- 4) Yamaguchi R, TsuchiyaSI, KoshikawaT, Ishihara A, Masuda S, Maeda I, et al. Diagnostic accuracy of fineneedleaspiration of the breast in Japan:report from the Working group on the Accuracy of Breast Fine-Needle Aspiration Cytology of the Japanese Society of Clinical Cytology Rep. 2012;(5):1606-12.
- 5) 乳癌診療ガイドライン 疫学・診療編2018年版 日本乳癌学会 金原出版
- 6) 第57回日本臨床細胞学会秋期大会 (2018年11月、横浜)