

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

—当協会施設での5年間の検証(第2報)—

菅原 隆*1*3 坂野 みどり*1*3 堀 真須子*1*3
 加藤 ちづ代*1*3 宮川 潤*1*3 杉本 直子*1*3
 吉田 明*2 龍 美沙*2 木村 昭裕*2
 藏本 博行*1*2

はじめに

乳がん検診を実施している当施設では、臨床的に明らかに悪性と判断される場合には治療病院へ紹介し、残りは必要に応じて二次検診で穿刺吸引細胞診(FNA)を実施している。検診の普及とともに早期の癌が発見される機会が高くなって、リスクの少ないFNAは二次検診実施施設にとっては有用で、その精度管理の必要性が増している。そこで、当施設での過去5年間のFNA実施成績を検証し、精度向上に努めることにした。これまでに“検体不適正”と“正常あるいは良性”にしぼって解析したので¹⁾、本稿では“鑑別困難”、“悪性の疑い”、“悪性”を中心に検証した。

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、2012年～2016年の5年間に実施されたFNA616例で平均年齢は51.5歳であった。うち、“鑑別困難”以上に判定されたのは218例で、組織診断の結果が得られた157例(72.0%)を検証対象とした。これらの内訳は“鑑別困難”61例、“悪性の疑い”40例、“悪性”56例であった。

2. 方法

(1) 細胞処理

当施設では2006年7月より液状化細胞診である

Liqui-PREP法(LGM International Inc.,U.S.A.)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-STAINER(白井松器械株式会社製)を用いてPapanicolaou染色した。

(2) 細胞診断

判定基準は日本乳癌学会分類に従った²⁾。

(3) 細胞診の精度

細胞診判定で適正評価のうち、“鑑別困難”、“悪性の疑い”ならびに“悪性”にしたものを陽性として感度、特異度、ならびに適中率を算出した。

(4) 組織診断との比較

細胞診判定“鑑別困難”、“悪性の疑い”ならびに“悪性”を組織診断の結果と比較した。また、“悪性”群での推定病変と組織診の結果を比較した。なお、癌の組織分類は旧分類を用いた。

(5) “鑑別困難”の再検討

1) 組織診の結果の得られた“鑑別困難”61例のうち鏡検可能であった55例について、自施設の細胞検査士6名、細胞診専門医1名、計7名で再判定した。

2) 細胞診再判定の集計結果を、組織診断での結果から良性例と悪性例に分けて分析した。その判定結果から、良性例での“正常あるいは良性”とした適中率と、悪性例での“悪性の疑い”以上とした適中率を求めた。

3) “鑑別困難”55例を再判定した補正結果を、当初の結果と比較した。

*1 神奈川県予防医学協会 細胞診センター
 *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 臨床検査部

3. 結果

(1) 細胞診判定結果

FNA616例中、“検体不適正” 18.0% (111例) で不適正を除いたFNA505例中の判定頻度は、“正常あるいは良性” 56.8% (287例)、“鑑別困難” 17.0% (86例)、“悪性の疑い” 10.1% (51例)、“悪性” 16.0% (81例) だった(表1)。

(2) 細胞診の精度

細胞診“正常あるいは良性”で治療病院に紹介とならず、組織診断を実施しなかったものを悪性でないとすると、全体的感度(細胞診検体が適正で、組織診が悪性だ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だった症例の割合)は93.2% (123/132)、特異度は89.1% (278/312)、陽性反応適中度78.3% (123/157)、陰性反応適中度96.9% (278/287) だった。

(3) 組織診断との比較

1) 細胞診“鑑別困難”での検証

“鑑別困難”は86例で、うち組織診の結果が得られたのは61例で良性47.5% (29/61)、悪性52.5% (32/61) だった。悪性病変のうちDCIS/LCISは15.6% (5/32) だった。浸潤癌は84.4% (27/32) で、このうち硬癌が40.7% (11/27) と最も多かった。良性病変は線維腺腫10例、乳腺症9例、葉状腫瘍4例、乳頭腫2例の順で、これらは86.2% (25/29) を占めていた。

2) 細胞診“悪性の疑い”での検証

“悪性の疑い”は51例で、組織診の結果の得られた40例のうち悪性は87.5% (35/40) で、悪性病変のうちDCIS/LCIS5.7% (2/35) で、浸潤癌は94.3%

(33/35) で、うち、組織詳細不明の浸潤性乳管癌12例、硬癌10例、乳頭腺管癌5例、充実腺管癌1例、浸潤性小葉癌2例、アポクリン癌1例、管状癌1例、浸潤性微小乳頭癌1例だった。良性は5例で腺筋上皮腫1例、線維腺腫1例、乳腺症1例、papillary proliferative lesion 1例、異常なし1例だった。

3) 細胞診“悪性”での検証

“悪性”は81例で、組織診の結果の得られた56例はすべて悪性で、DCIS/LCIS12.5% (7/56)、浸潤性乳管癌21.4% (12/56)、硬癌33.9% (19/56)、乳頭腺管癌16.1% (9/56)、充実腺管癌8.9% (5/56)、浸潤性小葉癌とアポクリン癌3.6% (2/56) だった。

浸潤癌のうち硬癌、乳頭腺管癌、充実腺管癌の組織推定率はそれぞれ66.7% (6/9)、19.0% (4/21)、13.6% (3/22) だった。組織像不明のIDCを除くと、それぞれ85.7%、22.2%、17.6%となる。

(4) 再判定した“鑑別困難”群の検証

1) “鑑別困難”群の再検討

7名による鏡検可能であった“鑑別困難”55例の細胞診判定の延べ数は385例で、うち“正常あるいは良性”は37.4% (144/385)、“悪性の疑い”は15.3% (59/385)、“悪性”は9.1% (35/385) となり、“鑑別困難”に止まったのは38.2% (147/385) だった(表2)。

2) 再判定後の細胞診補正結果

“鑑別困難”の再検討後に、当初の判定区分に割り当てて補正した判定結果は“検体不適正” 18.0% (111例)、“正常あるいは良性” 60.9% (307.6例)、“鑑別困難” 10.3% (52例)、“悪性の疑い” 11.8% (59.4例)、“悪性” 17.0% (86例) となった。再判定後の補正結果では“鑑別困難”の判定頻度が10.3%に低下したが、悪性頻度は57.7%で推奨頻度よりな

表1 2012年～2016年 乳腺細胞診結果

判定区分	数	判定頻度	***推奨頻度	**悪性頻度	***悪性推奨頻度
判定不能(検体不適正)	111	(*18.0%)	≤10%	23.40%	
正常あるいは良性	287	56.8%(*46.6%)		3.1% (9/287)	6.70%
鑑別困難	86	17.0%(*14.0%)	≤10%	52.5% (32/61)	40%
悪性の疑い	51	10.1% (*8.3%)		87.5% (35/40)	≥90%
悪性	81	16.0%(*13.1%)		100.0% (56/56)	100%
計	616				
適正検体数	505	100%			

*総検体数616に対する頻度

**組織診の結果に対する悪性症例数(組織診断n=157)

***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

お高かった(表3)。

3) 組織診断良性例の検証

“鑑別困難” 55例のうち、組織診断が良性だったのは28例で、7名による細胞診判定の延べ数196例の内訳は“正常あるいは良性”は53.1% (104/196)、“鑑別困難”に止まったのは37.2% (73/196)で、“悪性の疑い”は6.1% (12/196)、“悪性”は3.6% (7/196)となった。

適中率が100%だったのは3例で乳腺症1例、脂

肪の疑い1例、葉状腫瘍1例だった。適中率が50%以上を示したのは良性例の半数14例で、線維腺腫5例、葉状腫瘍3例、乳腺症4例、脂肪の疑い1例、異常なし1例だった。適中率が30%未満は7例だった。線維腺腫2例、乳管内乳頭腫2例、乳腺症1例、乳腺線維症1例、乳腺炎1例だった(表4)。症例24の乳腺線維症例では、筋上皮細胞を有する集塊または不明瞭な集塊で、重積性があり、核濃染、核腫大がみられたため良性とは判定し難かった(写真1)。症例25の乳管内乳頭腫例では、筋上皮細胞を有する集塊が見られる中、篩状で重積性ある集塊がみられた(写真2)。症例27の線維腺腫例では、乳頭腺管癌(篩状型)に類似する集塊がみられた(写真3)。症例28の乳管内乳頭腫例では、細胞量が多く、重積性著明な集塊がみられた(表4)。

表2 有資格者7名による“鑑別困難”55例の再判定の結果

判定区分	合計判定数	平均判定頻度	%
正常あるいは良性	144	20.6	37.4
鑑別困難	147	21	38.2
悪性の疑い	59	8.4	15.3
悪性	35	5	9.1
計	616	*55	100

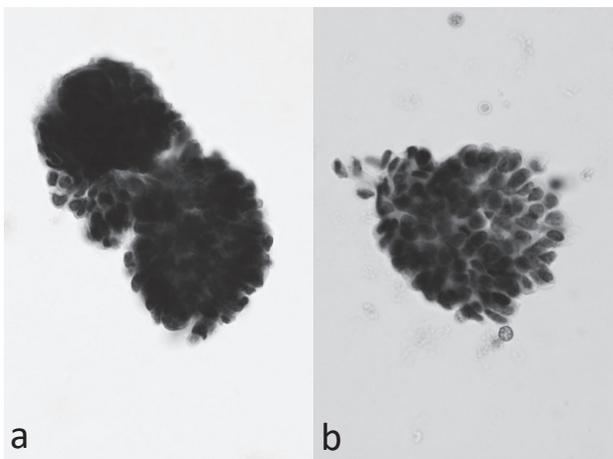
*385 ÷ 7 = 55

表3 “鑑別困難” 55例の再判定後の細胞診補正結果

判定区分	数	判定頻度	***推奨頻度	**悪性頻度	***悪性推奨頻度
判定不能(検体不適正)	111	(*18.0%)	≤10%	23.40%	
正常あるいは良性	307.6	60.9% (*49.9%)		4.8% (14.71/307.57)	6.70%
鑑別困難	52	10.3% (*8.4%)	≤10%	57.7% (15.57/27)	40%
悪性の疑い	59.4	11.8% (*9.6%)		86.1% (41.71/48.42)	≥90%
悪性	86	17.0% (*14.0%)		98.4% (60/61)	100%
計	616				
適正検体数	505	100%			

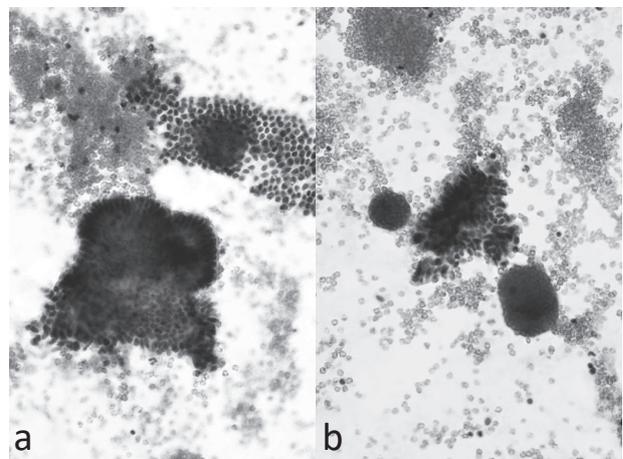
*総検体数616に対する頻度
 **組織診の結果に対する悪性症例数(組織診断n=157)
 ***細胞診および生検材料検討小委員会3,439例の検討結果より

写真1 適中率の低い良性例(症例24)



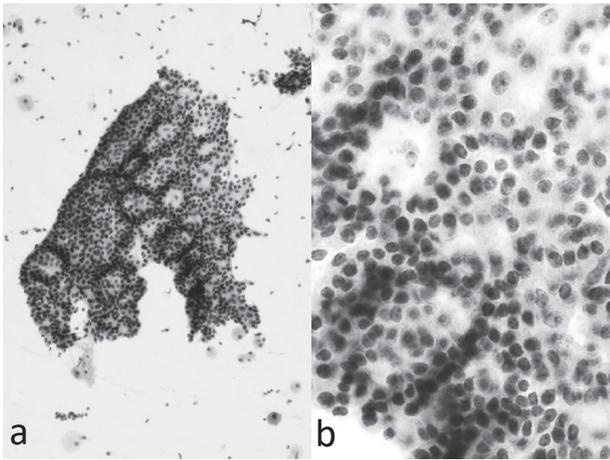
核濃染、核腫大を認め、筋上皮細胞が不明瞭な集塊で陰性とは診断できなかった(a、b)。(Pap染色 a: 対物40倍、b: 対物40倍)
 組織診断: 乳腺線維症

写真2 適中率の低い良性例(症例25)



篩状構造をみる集塊(a)や重積性を認め(a、b)、陰性にできなかった。a、b: Pap染色 対物20倍
 組織診断: 乳管内乳頭腫

写真3 適中率の低い良性例(症例27)



乳癌で見られる篩状構造が目立ち陰性とは診断できなかった。
 (Pap染色 a:対物10倍、b:対物40倍、b:aの拡大)
 組織診断:線維腺腫

4) 組織診断悪性例の検証

組織診断が悪性だったのは27例で、7名による細胞診判定の延べ数189例の内訳は、“正常あるいは良性”は21.2%(40/189)、“鑑別困難”は39.2%(74/189)、“悪性の疑い”は24.9%(4/189)、“悪性”は14.8%(28/189)となった。悪性の疑い以上を適中とすると、100%となったのは3例で、乳頭腺管癌、硬癌、DCISがそれぞれ1例だった。50%以上を越える適中率だったのは10例で悪性例の約1/3だった。適中率15%未満は10例で、硬癌5例、浸潤癌と乳頭腺管癌がそれぞれ2例、DCIS1例だった(表5)。その原因として、細胞は過少でまた強い出血のため判定し難い症例だった。

表4 “鑑別困難”で組織診の結果、良性例における再判定適中率

症例	年齢	正常あるいは良性 (数)	鑑別困難 (数)	悪性の疑い (数)	悪性 (数)	組織診の結果	良性とした 適中率 (%)
症例1	60	7				乳腺症	100
症例2	43	7				脂肪の疑い	100
症例3	35	7				葉状腫瘍	100
症例4	57	6	1			乳腺症	85.7
症例5	50	5	2			腺症	71.4
症例6	39	5	2			葉状腫瘍	71.4
症例7	69	5	1		1	線維腺腫	71.4
症例8	42	5	1	1		線維腺腫	71.4
症例9	40	5	2			線維腺腫	71.4
症例10	55	4	3			乳腺症	57.1
症例11	53	4	3			悪性なし	57.1
症例12	54	4	3			葉状腫瘍	57.1
症例13	39	4	2		1	線維腺腫	57.1
症例14	31	4	3			線維腺腫	57.1
症例15	42	3	2	2		乳腺症	42.9
症例16	40	3	4			乳腺症	42.9
症例17	44	3	4			嚢胞	42.9
症例18	50	3	3	1		乳管腺腫	42.9
症例19	43	3	4			葉状腫瘍疑い	42.9
症例20	42	3	3	1		線維腺腫	42.9
症例21	41	3	4			線維腺腫	42.9
症例22	59	2	5			乳腺症	28.6
症例23	44	2	4	1		乳腺炎	28.6
症例24	43	2	4	1		乳腺線維症	28.6
症例25	68	2	4		1	乳管内乳頭腫	28.6
症例26	46	2	5			線維腺腫	28.6
症例27	42	1	1	3	2	線維腺腫	14.3
症例28	31		3	2	2	乳管内乳頭腫	0
細胞診判定合計		104	73	12	7	総数196(28症例×7名)	
%		53.1%	37.2%	6.1%	3.6%	100.0%	

表5 “鑑別困難”で組織診の結果、悪性例における再判定適中

症例	年齢	正常あるいは良性 (数)	鑑別困難 (数)	悪性の 疑い (数)	悪性 (数)	組織診の結果	悪性疑い以上 とした適中率 (%)
症例29	67			5	2	乳頭腺管癌	100
症例30	47			4	3	硬癌	100
症例31	70			5	2	DCIS	100
症例32	38		1	3	3	硬癌	85.7
症例33	73		2	3	2	粘液癌	71.4
症例34	68		2	2	3	DCIS	71.4
症例35	65		3	1	3	硬癌	57.1
症例36	34		3	2	2	浸潤癌	57.1
症例37	42		3	2	2	右乳癌	57.1
症例38	38		3	2	2	DCISとLCIS	57.1
症例39	75	1	3	3		乳癌	42.9
症例40	46		4	3		粘液癌	42.9
症例41	55	3	2	2		浸潤性小葉癌	28.6
症例42	53	1	4	1	1	乳頭腺管癌	28.6
症例43	67	2	3	2		硬癌	28.6
症例44	54	1	4	1	1	浸潤癌	28.6
症例45	72		5	2		DCIS	28.6
症例46	84	4	2	1		浸潤癌	14.3
症例47	80	4	2	1		乳頭腺管癌	14.3
症例48	61	2	4		1	硬癌	14.3
症例49	46	1	5	1		硬癌	14.3
症例50	44	1	5	1		左乳癌	14.3
症例51	72	3	3		1	アポクリンDCIS	14.3
症例52	47	4	3			硬癌	0
症例53	49	3	4			硬癌	0
症例54	63	6	1			硬癌	0
症例55	53	4	3			左乳癌	0
細胞診判定合計		40	74	47	28	総数189(27症例×7名)	
%		21.2%	39.2%	24.9%	14.8%	100.0%	

4. 考察

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²⁾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、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、乾燥以外では細胞を認めないか細胞数の過少がその理由となった。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、2010年以降は20%以下に抑えられている(未発表、内部成績)。しかし、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。

一方、日本臨床細胞学会の研究班による大規模調査の結果⁵⁾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。

日本臨床細胞学会の研究班による大規模調査の結果⁵⁾、FNAの全体的感度は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。感度は少し低かったが、特異度は少し高い値を示した。

“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医からのFNAによる細胞診への信頼性が低下するので、できる限り頻度を推奨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」^{2)~4)}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、診断精度をあげていくことが第一と考える。

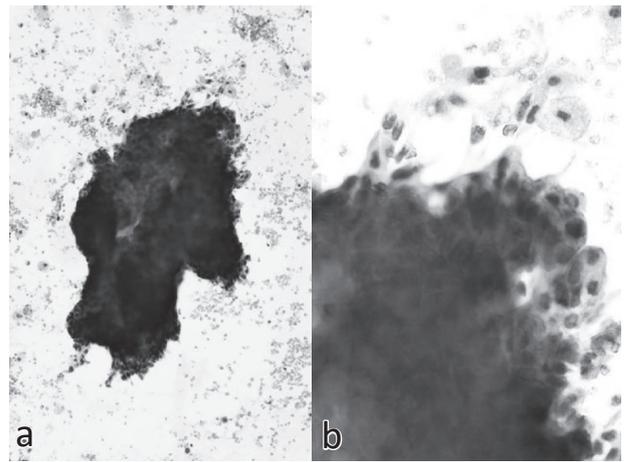
細胞診“悪性の疑い”、“悪性”の判定頻度は、それぞれ10.1%、16.0%で、また、これらの組織診断における悪性頻度は、それぞれ87.5%、100%だった。悪性頻度は「細胞診および生検材料検討小委員会」^{2)~4)}で行われた3,439例の検討結果とほぼ同等である。

DCIS/LCISの頻度は10.8% (17/158)だった。判定区分別にその頻度をみると“検体不適正”、“正常あるいは良性”、“鑑別困難”、“悪性の疑い”、“悪性”はそれぞれ22.2% (2/9)、3.8% (1/26)、15.6% (5/32)、5.7% (2/35)、12.5% (7/56)で明らかな傾向はなかった。

細胞診“悪性”で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。「細胞診および生検材料検討小委員会」^{2)~4)}の解析では、硬癌72%、乳頭腺管癌74%、充実腺管癌75%で、それと比べると低い結果となった。組織診の結果が詳細な分類までいらず浸潤性乳管癌までの報告とされた例を除くと、硬癌85.7%、乳頭腺管癌22.2%、充実腺管癌17.6%となり、硬癌については小委員会の結果を上回っていた。

“鑑別困難”の再検討では“鑑別困難”例を見直した結果、判定頻度は10.3%に低下した。一方、悪性頻度は57.7%に上昇した。良性例の中で適中率が低かったものに乳管内乳頭腫(写真2・4)、線維腺腫(写真3)、乳腺線維症(写真1)があった。乳頭状集塊や篩状構造、重積性集塊などの所見のため良悪性の鑑別に困難な所見だった。悪性例の中では核異

写真4 適中率の低い良性例(症例28)



集塊辺縁不整な大型の乳頭状集塊で陰性とは診断できなかった。Pap染色 a：対物10倍、b：対物40倍、b：aの拡大
組織診断：乳管内乳頭腫

型が弱い細胞量が多いものに適中率が高い傾向があり、乳頭腺管癌や広義の硬癌の症例が含まれていた。一方、適中率の低かった中には、出血性背景で細胞変性が著しいものや、細胞量が少なかった乳癌の症例や硬癌が含まれていた。これらは細胞量が少なく癌病巣を的確に穿刺されてない可能性が高いと思われる。細胞量が少ないときには硬癌を念頭に入れた鏡検が必要であると考えられる。

今回の鑑別困難の再検討では7名で判定することで推奨値に近い値になったが、良性例と悪性例で全員一致した症例は少なくFNAによる判定の難しさを示している。また、“鑑別困難”とする公正な基準も確立されているとは言い難い。しかし、乳管内乳頭腫やDCISのように良悪性の判定に苦慮する症例は“鑑別困難”と判定することも重要である。その場合、細胞所見の記載を明確にするなどして、臨床側との情報交換も必要であると考えられる。

まとめ(要旨に代えて)

目的：乳腺穿刺吸引細胞診(FNA)の精度向上に資するため、乳腺二次検診外来での症例を検証した。

方法：対象は2012年から5年間に実施されたFNA616例である。“鑑別困難”以上を組織診断と比較し、鑑別困難を有資格者7名で再鏡検した。

成績：①細胞診判定結果は、“不適正”18.0%、“正常あるいは良性”56.8%、“鑑別困難”17.0%、“悪性の疑い”10.1%、“悪性”16.0%で、②適正

中の悪性頻度はそれぞれ3.1%、52.5%、87.5%、100%だった。③精度は感度93.2%、特異度89.1%、陽性反応適中度78.3%、陰性反応適中度96.9%となる。④“悪性”での組織推定は硬癌85.7%、乳頭腺管癌22.2%、充実腺管癌17.6%だった。⑤“鑑別困難”の再評価では、元に止まったのは38.2%で、“正常あるいは良性”が37.4%、“悪性の疑い”15.3%、“悪性”9.1%に移動した。“鑑別困難”は10.3%に低下したが、悪性頻度は57.7%と高い。

結論：FNAの精度は高く、乳がん二次検診法として有用である。しかし、さらなる精度向上に不適正と鑑別困難を下げ、また組織推定能を高める努力が求められる。

〔参考文献〕

- 1) 坂野みどり、掘真須子、加藤ちづ代、宮川潤、菅原隆、杉本直子、有田英二、吉田明、龍美沙、藏本博行：乳癌二次検診での穿刺吸引細胞診(FNA)の精度向上に向けて 予防医学 第60号(2019.1)
- 2) 日本乳癌学会(編集) 乳癌取扱い規約 第17版、東京；金原出版、2012
- 3) 土屋真一 監修：新版乳腺細胞診カラーアトラス 東京；医療科学社；2007.3~6
- 4) 土屋真一、秋山太、井内康輝、石原明德、方山揚誠、梅村しのぶ、津田均、森谷卓也、都竹正文、北村隆司、伊藤仁：乳腺細胞診の新しい報告様式 日臨細胞誌 2003；42：248-253
- 5) Yamaguchi R, Tsuchiya SI, Koshikawa T, Ishihara A, Masuda S, Maeda I, et al. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration 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. *Oncology reports* 2012;28:1606-1612.

Abstract

Objective: Results of breast fine needle aspiration cytology (FNA) done at our secondary screening were verified in order to improve accuracy of FNA.

Study design: 616 cases of FNA obtained in 2012 to 2016, including “indeterminate”, “suspicious for malignancy” and “malignant” groups were analyzed being compared with histopathology, “Indeterminate” specimens were re-observed and realigned by seven certified cytology professionals. Results: 1) Original incidences of “Inadequate”, “Normal or benign”, “Indeterminate”, “Suspicious for malignancy” and “Malignant” were 18.0%, 56.8%, 17.0%, 10.1% and 16.0%, respectively. 2) Among “Adequate” detection rates of malignancy were 3.1%, 52.5%, 87.5% and 100%, respectively. 3) Sensitivity, specificity, positive

predictive and negative predictive values of FNA were 93.2%, 89.1%, 78.3% and 96.9%, respectively. 4) Histology estimation of scirrhous, papillotubular and solid tubular types in “malignant” was 85.7%, 22.2% and 17.6%, respectively. 5) “Indeterminate” was stable in 38.2%, and the rest was realigned showing “normal”, “suspicious” and “malignant” were 37.4%, 45.3% and 9.1%, respectively. Incidence of “indeterminate” was improved to 10.3%, whereas that of malignancy was higher in 57.7%. Conclusion: Accuracy of FNA is high and useful at the secondary screening for breast cancer. However, lowering the incidence of “inadequate” and “indeterminate” and improving ability of histopathology estimation shall be rest in the future.