 原 著

乳がん検診における乳腺穿刺細胞診の有用性

香川県立がん検診センター検査科¹⁾, 同 外科²⁾

山本 洋介¹⁾ 岡根 倫代¹⁾ 安毛 直美¹⁾ 辻 厚子¹⁾
 詫間 敦子¹⁾ 香川恵美子¹⁾ 武部 晃司²⁾ 伊達 学²⁾

1990年8月から1996年12月までの6年5ヵ月に超音波検査を併用した乳がん検診において、3,698症例の4,129病変に乳腺穿刺細胞診が行われた。細胞診判定はclass I, IIが73.4%, class IIIa 3.1%, class III 0.7%, class IIIb 0.9%, class IV, V 8.7%, 判定不能13.2%であった。穿刺細胞診, 組織診がともに行われたのは689病変で、乳癌は297病変(43.1%) (非浸潤癌48, 浸潤癌249)であった。非浸潤癌は全乳癌の16.2%にも及ぶ高い頻度であった。腫瘍径が10 mm以下の小さい癌が全乳癌の30.1%を占め、非浸潤癌の中では46.8%にも達した。非浸潤癌の正診率は64.6%, 浸潤癌は92.8%で、大きな差がみられた。乳頭腫は57病変(組織診された689病変の8.3%)と多数みつけられ、その正診率は82.5%で良性病変の中では診断がややむずかしかった。穿刺細胞診全体の感度は約88%, 特異度は約90%と計算された。乳癌に対する細胞診の陽性率(89%)は超音波を使用した臨床の陽性率(73%)よりかなり高く、穿刺細胞診が有用であった。Class I, IIと診断したなかの2~3%は見落とし、class IV, Vのなかの4~5%が過剰診断であった。誤陽性を減少させることが今後の課題と考えられた。

Key words : Breast cancer—Mass screening—Ultrasonography—Aspiration cytology

I. はじめに

当施設では開設以来、乳がん検診に超音波検査を併用し、みつけられた微小な病変に対し積極的に穿刺吸引細胞診を行っており、その細胞診成績について検討を行った。

II. 材料と方法

超音波検査でみつけられた乳腺病変に対して、超音波ガイドにて23ゲージのカテラン針を用い通常2回穿刺吸引し細胞を採取した。ただちにスプレー式固定剤(サイトフィクサー)にて固定後、95%アルコールにて追加固定し、かたのごとくパパニコロウ染色標本を作成した。細胞の読み方は土屋ら¹⁾の提唱する細胞集塊の形態・構造およびその出現パターンを中心に診断し、個々の細胞所見を参考とした。1990年(平成2年)8月1日から1996年(平成8年)12月末までの6年5ヵ月に、のべ3,698症例の4,129病変に対して穿刺細胞診が行われ、784症例に組織診(乳房切除術, 乳房温存手術, 腫瘍摘出術など)が行われた。このうち772症例(98%)は当施設において組織学的検討が行われ、残る12症例は他施設で手術が行われ

Aspiration cytology of mass screening for breast cancer
 Yosuke YAMAMOTO¹⁾, M.D., Michiyo OKANE¹⁾, C.T., J.S.C., Naomi YASUMO¹⁾, C.T., J.S.C., Atsuko TSUJI¹⁾, C.T., I.A.C., Atsuko TAKUMA¹⁾, M.T., Emiko KAGAWA¹⁾, M.T., Koji TAKEBE²⁾, M.D., Manabu DATE²⁾, M.D.,

¹⁾Division of Clinical Pathology, ²⁾Division of Surgery, Kagawa Prefectural Cancer Detection Center

論文別刷請求先 ☎ 761-8031 高松市郷東町 587 の 1 香川県立がん検診センター検査科 山本洋介

平成9年10月3日受付

平成9年12月20日受理

組織診断の報告を受けている。小さな乳癌や非浸潤癌の治療目的などで行われた乳房温存手術や腫瘍摘出術では、手術材料のすべてを切り出して検索しており、そのブロック数は平均で21.4ブロックであった。

III. 結 果

検体別の細胞診症例数を表1に示す。なお、開所(1990年8月1日)から1992年12月末まではコンピューターが導入されていなかったため検体別の分類ができていないので、この2年5ヵ月間の18,425症例については表に加えていない。最近は年間約12,000症例に細胞診が行われ、婦人科症例がもっとも多く全体の約3/4を占め、乳腺穿刺症例は第3位で年間約700症例で、全体の5~6%を占めている。乳汁細胞診のみが行われた症例は合計387症例であったが、これは“その他”の項目に含めている。

われわれの細胞診判定は臨床側と相談のうえ、class I, II, IIIa, III, IIIb, IV, V, 判定不能, に分類しており、その判定基準を表2に示す。したがって判定のすべてが組織推定に対応しているわけではない。また、3段階分類に準じるとすればclass I, II, IIIaが陰性、class III, IIIbが疑陽性、class IV, Vが

表1 細胞診症例数の推移

	婦人科	喀痰	乳腺	尿	甲状腺	その他	合計
1993年	8,198	2,212	606	425	148	328	11,917
1994年	8,685	2,173	661	394	113	176	12,202
1995年	9,352	1,695	699	426	154	167	12,493
1996年	9,503	1,515	672	409	113	166	12,378
合計	35,738	7,595	2,638	1,654	528	837	48,990
%	72.9%	15.5%	5.4%	3.4%	1.1%	1.7%	100%

コンピューターが導入される以前の'90年8月から'92年12月までの2年5ヵ月間の18,425症例は検体別の分類ができていないため表に加えていない

陽性に相当すると考えている。

この判定に基づいた病変数を表3に示す。同時に2ヵ所以上穿刺されることがあるため、3,698症例に対して4,129病変に穿刺が行われている。なお、表を簡素化するためclass Iとclass II, class IVとclass Vを一つの項目にまとめている。その結果はclass I, IIが73.4%, class IIIa 3.1%, class III 0.7%, class IIIb 0.9%, class IV, Vが8.7%, 判定不能が13.2%となっている。

細胞診、組織診がともに行われた病変の組織診断別の判定分布を表4に示す。この表ではclass I, II, IIIaを陰性、class III, IIIbを疑陽性、class IV, Vを

表3 乳腺穿刺細胞診の判定分布(病変数)

class I, II	class IIIa	class III	class IIIb	class IV, V	判定不能	合計
3,031	128	27	37	359	547	4,129
73.4%	3.1%	0.7%	0.9%	8.7%	13.2%	100%

3,698症例に対してのべ4,129病変が穿刺された

表4 組織診断別の細胞診判定の分布(判定不能は除く)

	陰性	疑陽性	陽性	合計	正診と考える割合
乳腺症・他	105	6	2	113	92.9%(105/113)
線維腺腫	184	13	5	202	91.1%(184/202)
乳頭腫	47	5	5	57	82.5%(47/57)
境界病変	9	7	4	20	—
非浸潤癌	10	7	31	48	64.6%(31/48)
浸潤癌	8	10	231	249	92.8%(231/249)
合計	363	48	278	689	

陰性: class I, II, IIIa 疑陽性: class III, IIIb

陽性: class IV, V

特異度: $(105+184+47) \div (113+202+57) \approx 90.3\%$

感度: $(31+231) \div (48+249) \approx 88.2\%$

乳腺症・他: 乳腺症の他に石灰沈着や著変のない乳腺組織などを含む

境界病変: mucoccele-like tumor (9例), phyllodes tumor (7例), atypical ductal hyperplasia (4例)

表2 乳腺細胞診の判定

class I	正常と思われる細胞像	陰性
class II	良性病変と思われる異型の乏しい細胞像	
class IIIa	良性病変と思われるが上皮増生の強い細胞像	
class III	良性とも悪性とも判定困難な細胞像	疑陽性
class IIIb	どちらかといえば悪性が疑われるが、所見が十分でない	
class IV	悪性と思われるが細胞量が少ないか、細胞異型が弱い	陽性
class V	悪性と思われる細胞像	
判定不能	細胞がみられないかきわめて少ない、または乾燥している	

表 5 非浸潤癌, 浸潤癌の腫瘍径別の症例数

	5 mm 以下	6～ 10 mm	11～ 20 mm	21 mm 以上	合計
非浸潤癌	9	13	21	4	47(17.3%)
浸潤癌	11	49	78	87	225(82.3%)
合計	20	62	99	91	272
%	7.4%	22.8%	36.4%	33.5%	100%

表 6 クラス別の悪性病変を含む割合

	病変数	組織診され た病変数	悪性 病変数	悪性病変を 含む割合
class I, II	3,031	276	11	4.0%(11/276)
class IIIa	128	87	7	8.0%(7/87)
class III	27	20	1	5.0%(1/20)
class IIIb	37	28	16	57.1%(16/28)
class IV, V	359	278	262	94.2%(262/278)
合計	3,582	689	297	

陽性として表をまとめている。細胞診が判定不能であった病変は除き、同一病変に2回以上穿刺細胞診が行われている場合は、最も高い判定を採用している。“正診と考える割合”の項目では、境界病変は正診可否かの判断がむずかしいため計算をしていない。以上よりわれわれの乳腺穿刺細胞診の感度は約88%, 特異度は約90%と計算される。乳頭腫が全手術症例の8.3%, また非浸潤癌が全乳癌の16.2%と高い。

非浸潤癌, 浸潤癌の大きさ別の症例数を表5に示す。なお, 腫瘍の大きさは超音波ガイドにて穿刺が行われた時の超音波測定値を用いている。触診ではみつけにくいと考えられる10 mm以下の小さい腫瘍が全乳癌の30.1%を占め, 非浸潤癌においては46.8%の高頻度となっている。

乳癌に対する細胞診の陽性率と臨床診断の陽性率の比較を腫瘍の大きさ別にして図1に示す。なお, 臨床診断は超音波所見だけでなく, 視・触診や乳房撮影なども診断根拠としている。全乳癌に対する細胞診の陽性率は89%, 臨床診断の陽性率は73%で, 細胞診の陽性率の方がかなり高い。腫瘍の大きさ別に比較しても, 5 mm以下が65%対35%, 6から10 mmで87%対55%, 11から20 mmで87%対76%, 21 mm以上で97%対91%, とすべて細胞診の陽性率の方が高く, 腫瘍径が小さいほどその差が大きくなっている。

細胞診判定別に悪性病変を含む割合を表6に示す。class I, IIと判定されているにもかかわらず組織診が行われた276例のうち11例(4.0%)が悪性であっ

図 1 乳癌の腫瘍径別の陽性率の比較

た。逆に class IV, V と判定され組織診が行われた278例のうち16例(5.8%)に癌がみつけれなかった。

IV. 考 察

当施設では細胞診症例のうち乳腺穿刺症例の占める割合は5~6%にすぎないが, 乳がん検診においては最終診断ともなりうるこの方法の重要性はきわめて高い。早期診断・早期治療のために迅速で的確な細胞診断が求められている。

乳腺の細胞診判定には陰性・疑陽性・陽性の3段階分類²⁻⁵⁾, パパニコロウ分類に準じる5分類⁶⁻¹²⁾, 6分類¹³⁾, 当施設と同様の7分類¹⁴⁾などさまざまな分類が用いられており, その方法は一定していない。臨床との緊密な関係のもとに判定が行われ, 臨床診断や治療方に反映されることが望ましく, おのずからその施設に適した分類が確立されていくと考えている。

穿刺細胞診判定の分布(表3)ではclass I, IIが73.4%, class IV, Vが8.7%となっており, これは穿刺対象の大部分が良性病変であることを示している。すなわち超音波を用いて1次スクリーニングされた症例の中には悪性病変とともに多数の良性病変が混在していることを意味しており, 当施設が“検診センター”であるという現状—すなわち無症状の人を対象としている—ことを反映しているといえよう。対象が異なると思われる大学病院のデータ¹¹⁾ではclass I, IIが58.8%となっている。

判定不能の割合は13.2%で, 今までの報告の6.2%¹⁴⁾, 29.3%¹¹⁾と比べてやや高いかもしれない。

これは穿刺技術の問題とともに当施設の特徴でもある腫瘍として認識しにくい小さい腫瘍や非浸潤癌が多いことと関係していると思われる。実際、非浸潤癌は全乳癌の16.2%にも達しており、報告の0.5~6.9%, 平均4.0%^{2~5,7,9,11~13,15,16}に比べて数倍高い。また10 mm以下の腫瘍の割合については7.7~12.9%, 平均9.8%^{2,7,8,10,11}と報告されており、当施設の30.1%はきわめて高い数字といえる。これは超音波を用いて乳がん検診を行っていることによると考えられるが、このように進行初期の小さな病変を対象に穿刺を行っていることも判定不能を多くしている一因と考えている。ちなみに10 mm以下の腫瘍の陽性率は81.7% (表5と図1より計算)であり、他施設の71.4~86.0%, 平均77.3%^{2,5,7,8,10}とほぼ同様である。

細胞診と組織診がともに行われた病変の解析 (表4) から、非浸潤癌の正診率64.6%が最も低い数字であったが、報告の35.6~80.4%, 平均61%^{2~5,7,9,13}とほぼ同じであった。一方浸潤癌の正診率は92.8%と高く、79.5~92.7%, 平均85.9%^{2~5,7,9,11~13}と報告されている文献データと比べてもやや高いと思われた。診断の難しいといわれている乳頭腫の正診率は82.5%で、報告の53.3~75.0%, 平均69.1%^{2,4,6,9,11}よりかなり良かった。また乳頭腫が全手術例の8.3%という数字も他施設の1.3~7.6%, 平均4.0%^{2,4,6,8,9,11,17}に比べて2倍程度高く、これも当施設の特徴と思われた。以上をまとめると感度は約88%, 特異度は約90%と計算される。この数字は文献にみられる、感度68.5~95.7%, 平均84.4%, 特異度68.2~93.3%, 平均85.7%^{2~11,13,14}、と同等の成績ではあるが、当施設においては判定のむずかしい非浸潤癌や小さい癌、乳頭腫の頻度がきわめて高いことを考慮すれば十分に満足のいく結果と考えている。

乳癌に対して、視・触診、超音波、乳房撮影を用いた臨床診断の陽性率と細胞診の陽性率を比較すると (図1), 細胞診陽性率 (89%)の方が臨床診断陽性率 (73%)より高く、穿刺細胞診が有用であったことがうかがえる。腫瘍径が小さくなるにつれて両者の診断率の開きが大きくなっており、小さな腫瘍ほど細胞診の有用性が高いことがうかがえる。特に10 mm以下では臨床診断50%に対して細胞診81.7%と高い。しかし、非浸潤癌よりは浸潤癌が、腫瘍径の小さいものより大きいものの陽性率が高く、どのような乳癌を対象とするかによりその陽性率は大きく変わってくると思われる。また非浸潤癌との鑑別の困難なことがあ

る乳頭腫の割合が高いか低いかに影響されることが考えられ、各施設の成績はその数字を比較するだけでなく、どのような症例を対象としているかその内容を考慮に入れる必要があると思われた。

細胞診判定別の悪性の割合を示す表6から、class I, IIと診断されたにもかかわらず276病変に組織診断が行われている。これらは、腫瘤にうまく穿刺ができなかった、石灰沈着のみで穿刺すべき腫瘤形成がなかった、良性とは思われるが患者との話し合いで切除や組織診断が行われたものである。このうち11例に悪性病変がみつけれられたが、これらの細胞診の見直しでは、4例は見落としと思われたが、7例は陽性にできなかった。同様にclass IIIaで悪性であった7例の見直しでは、3例は見落とし、4例は陽性にできなかった。Class IV, Vで癌病変のなかった16例の見直しでは、12例は細胞診の過剰診断、4例は組織診断に問題があると思われた。すなわちこの4例は組織診断を癌にすべきであったと今は考えている。いずれにしてもわれわれの乳腺穿刺細胞診では、class I, IIと診断する中にも1~2%の悪性病変を含んでおり、class IV, Vと診断する中の4~5%は過剰診断であったわけで、今後さらに診断精度を高めていく必要があると考えている。特に誤陽性は1%以内が国際的基準になるとの記載¹⁸⁾もみられることから、この点が特に重要と思われた。

なお、本論文の要旨は第38回日本臨床細胞学会総会・学術集会 (高松) において発表した。

Summary

Objective : The authors report the results of aspiration cytology (AC) of mass screening for breast cancer.

Study : We have carried out breast cancer screening, using ultrasonography and AC at Kagawa Prefectural Cancer Detection Center. AC was performed in 4,129 lesions of 3,698 patients during the six years and five months from August 1990 to December 1996.

Results : The cytological diagnosis of class I, II was 73.4%, class IIIa 3.1%, class III 0.7%, class IIIb 0.9%, class IV, V 8.7%, and inadequate specimens 13.2%. Both cytological and histological examinations were performed in 689 lesions. Two hundred and ninety seven breast cancers (noninvasive carcinoma : 48, invasive carcinoma : 249) were detected. The positive rate of noninvasive carcinoma was

64.6% and that of invasive carcinoma 92.8%. The incidence of cancers less than 10 mm in diameter was 30.1% for all tumors and 46.8% for noninvasive carcinomas.

Intraductal papilloma was found in 57 (8.3%) of 689 lesions. The negative rate of intraductal papilloma was 82.5%, which was lowest in the benign lesions. The sensitivity was 88% and specificity 90%. The positive rate of AC (89%) was much higher than that (73%) of ultrasonography. Breast cancer was confirmed in 11 (4.0%) of 276 class I, II lesions histologically. However, in AC specimens of 7 of these 11 lesions, no malignant cells were found. Furthermore, breast cancers were not seen in 16 (5.8%) of 278 class IV, V lesions.

Conclusion: Several breast cancers were detected by breast cancer screening, using ultrasonography and AC. These methods were extremely useful for identifying noninvasive or very small breast cancers. It is necessary to decrease the false positive rate.

文 献

- 1) 土屋真一, 渡辺達男. 乳腺. 武田鉄太郎編, 腺癌細胞とその周辺. 東京: 武藤化学薬品株式会社発行, 1995: 52~60.
- 2) 小山博記, 野口眞三郎, 山本 仁, 稲治英生, 岩永剛, 松田 実・ほか. 乳癌の穿刺吸引細胞診の現状. 乳癌の臨床 1990; 5: 10~18.
- 3) 大沼眞喜子, 小室邦子, 長谷とみよ, 佐藤裕美子, 武田鉄太郎, 松田 実・ほか. 乳腺非浸潤癌の細胞所見. 日臨細胞誌 1991; 30: 984~989.
- 4) 元井 信, 万代光一, 山上啓太郎, 森脇昭介, 土井原博義, 高嶋成光・ほか. 乳腺の境界病変とその細胞診. 日臨細胞誌 1992; 31: 28~35.
- 5) 松田 実. 穿刺吸引細胞診の意義と限界. 日臨細胞中四会誌 1996; 11: 33~46.
- 6) 小池綏男, 寺井直樹, 土屋真一, 渡辺達男, 高橋洋子, 松山郁生・ほか. 良性乳腺疾患に対する穿刺吸引細胞診. 日臨細胞誌 1992; 31: 905~912.
- 7) 田中礼子, 岡本高宏, 山下共行, 伊藤悠基夫, 泉雄勝, 小原孝男・ほか. 乳癌診断における4検査法(触診, マンモグラフィ, 超音波検査, 穿刺吸引細胞診)の有用性の比較. —とくに穿刺吸引細胞診の意義についての検討—. 乳癌の臨床 1993; 8: 97~101.
- 8) 堀中悦夫, 鈴木正人, 押田正規, 小野木淳, 山本尚人, 中島伸之. 乳腺穿刺吸引細胞診の評価. 日臨細胞誌 1993; 32: 392~398.
- 9) 深沢政勝, 菅間 博, 小杉岳三郎, 植野 映, 田中秀行, 相吉悠治. 乳腺穿刺吸引細胞診における組織診との良・悪判定不一致の要因と疑診(Class III)判定の要因. 日臨細胞誌 1993; 32: 867~875.
- 10) 園尾博司, 森谷卓也, 竹尾智行. 乳腺腫瘍に対する穿刺吸引細胞診, 外来外科生検と術中迅速生検の役割. 外科診療 1994; 36: 687~693.
- 11) 杉島節夫, 神代正道. 乳腺の細胞診と病理形態および画像診断の比較検討. 日臨細胞誌 1994; 33: 1001~1008.
- 12) 小池綏男, 寺井直樹, 若林 透, 土屋真一. 浸潤性乳腺小葉癌の臨床病理学的検討および診断学的検討—その他の浸潤癌と比較して—. 日臨外医会誌 1995; 11: 2273~2278.
- 13) 岡崎 稔, 岡崎 亮, 湯山友一, 佐藤 均, 渡部芳樹, 平田公一・ほか. 穿刺吸引細胞診による非浸潤癌の診断. 乳癌の臨床 1995; 10: 286~287.
- 14) 垣花昌彦, 沢井繁男, 山下俊樹, 浦崎政浩, 野原キクエ, 佐々木陽一・ほか. 乳房細胞診の問題点—(1) 実地臨床と関連した新しい細胞診報告方式の提唱—. 日臨細胞誌 1993; 32: 876~883.
- 15) 坂元吾偉. 乳腺の病理: 悪性腫瘍. 病理と臨床 1989; 7: 435~439.
- 16) 蒔田益次郎, 坂元吾偉, 秋山 太, 菅野春夫, 吉本賢隆, 渡辺 進・ほか. 乳癌の占拠部位の違いからみた性状の臨床病理学的検討. 乳癌の臨床 1995; 5: 117~123.
- 17) 岩瀬拓士, 坂元吾偉, 蒔田益次郎, 秋山 太, 難波清, 菅野春夫・ほか. 年齢から見た乳腺良性疾病—一局麻下生検1,048症例の検討—. 乳癌の臨床 1995; 5: 151~155.
- 18) 田嶋基男. 乳癌細胞診判定の純度を高めるために. 日乳癌検診学会誌 1997; 6: 237~243.