原 著

胆嚢病変に対する胆汁細胞診の陽性率
に關与する因子について

自治医科大学病理学教室

川井 俊郎 藤井 丈士 石田 晶子 浦崎 晃司
久保野幸子 鈴木 智子 本望 一昌 斎藤 建

胆嚢病変に対する胆汁細胞診の陽性率に關与する因子を知ることを目的に、胆嚢病変 265 例、検査回数 1245 回を対象とし、検査回数や採取方法の差異が陽性率に与える影響を検討し、さらに切除例 25 例においては、病理学的因子と陽性率の相関を検索し以下の結果を得た。

1. 胆嚢癌に対する胆汁細胞診の陽性率は 67.3% であり、手術的切除例の陽性率は 57.7% であった。
2. 検査回数が多いほど陽性率は高くなったが、検査回数にもかかわらず細胞診が陽性とならない腫瘍側の因子が示唆された。
3. 偽陰性の検査回数は陽性例のそれに比べ少なかった。
4. 胆嚢癌症例において 1 回の検査での陽性率は 38.1% であった。
5. 採取方法別の陽性率では、ENBD 法 66.7%, PTBD 法 64.2%, PTGBD 法 76.0% であった。
6. 高分化型乳頭腺癌の陽性率は低かった。

Key words : Gallbladder—Bile cytology—Significant factors influencing the accuracy

I. はじめに

PTCD (Percutaneous Transhepatic Cholangiography and Drainage) は、閉塞性黄疸の治療を主な目的として施行される。このとき、いわば副産物とし

て得られる胆汁を検体とする PTCD 胆汁細胞診は、胆道病変の診断に大きな役割を果たしている。

この PTCD 胆汁細胞診の対象となる病変の部位は胆道であり、著者らはこれまで胆管病変・膵癌に対して、PTCD 胆汁細胞診の陽性率に關与する因子を検討し、本雑誌に報告してきた^{1,2)}。

残る胆道病変として重要な臓器は胆嚢であり、胆嚢病変に対する PTCD 胆汁細胞診の成績を検討する必要がある。しかしながら、近年では、胆汁を採取する方法として PTCD のみならず、胆嚢を直接穿刺する方法が開発されてきた。ゆえに胆嚢病変に対する胆汁細胞診の成績を検討するためには、他の検査方法の成績を加え、あるいは採取方法の比較も行われなければならない。

他方、閉塞性黄疸に対する胆汁細胞診の成績はこれまでも報告されている^{3,4)}が、胆道病変すべてが含

Significant factors influencing the accuracy of bile cytology for gallbladder lesions

Toshiro KAWAI, M.D., M.I.A.C., Takeshi FUJII, M.D., Akiko ISHIDA, M.D., Kouji URASAKI, M.D., Sachiko KUBONO, C.T., I.A.C., Tomoko SUZUKI, C.T., I.A.C., Kazumasa HONMOU, M.T., Ken SAITO, M.D.

Department of Pathology, Jichi Medical School

論文別刷請求先 〒329-0431 栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311 の 1 自治医科大学病理学教室 川井俊郎

平成 11 年 1 月 7 日受付

平成 11 年 4 月 16 日受理

まれており、胆嚢に焦点を当て検討した報告は少なく、またどのような病変が対象となったかについては述べられていない。

今回われわれは、胆嚢病変に対する胆汁細胞診の陽性率に関与する因子を知ることが目的に、これまでの細胞診の成績を再検討し、特に腫瘍側の諸因子が十分に把握できる切除例に対しては病理学的因子を検索し、各因子と陽性率を比較検討したので報告する。

II. 材料と方法

1977年から1996年までの20年間に、胆嚢病変に対して胆汁が検体として提出された症例を対象とした。胆管から胆汁が得られた症例、つまりPTCないしPTCD胆汁をPTBD (Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage) とし、胆嚢から直接胆汁を穿刺吸引して検体を得たものをPTGBD (Percutaneous Transhepatic gallbladder drainage) と一括し、経口的には、内視鏡の経鼻胆管ドレナージ (ENBD: Endoscopic nasobiliary drainage) により得られた胆汁を材料とした。なお超音波誘導下に胆嚢病変を直接穿刺しようとした症例においても、胆汁が採取された場合には、PTGBD胆汁細胞診として扱った。

標本は通常の方法で作製され、ほとんどバパニコロウ染色にて検鏡された。細胞診断は6段階に分けられ、Class 0 (細胞成分なし)・Class I・IIを陰性、Class IIIを疑陽性、Class IV・Vを陽性とした。

症例は臨床的、生検、剖検、手術的切除により最終的に判断され、切除例においては、原則的に胆道癌取り扱い規約⁹⁾に沿って検索した。組織型では、乳頭腺

癌と診断されてもその細胞異型にはかなり幅があり、腺腫に近い症例と細胞異型が強く遊離しやすいと考えられる症例が含まれるので、細胞異型から高分化型乳頭腺癌と低分化型乳頭腺癌に亜分類した。

III. 結 果

1. 全体の結果 (Table 1)

症例数は265例、検査回数は1245回、平均4.7回であった。症例としての成績は疑陽性例を除外すると真の陽性 (True positive: TP 以下同様) 66例、偽陽性 (False positive: FP) 1例、真の陰性 (True negative: TN) 136例、偽陰性 (False negative: FN) 24例で、感度 (TP/TP+FN) 73.3%、特異度 (TN/TN+FP) 99.3%、正診率 (TP+TN/TP+FP+TN+FN) 89.0%であった。疑陽性例中、最終的に悪性と判断された8例を陽性と診断できなかった、つまり疑陽性を陰性として計算した場合の感度 (一般的な意味での陽性率) は67.3%、正診率は86.0%であった。同様に計算した切除例のみの感度は57.7%であった。

2. 陰性例の結果 (Table 1)

陰性160例中、真の陰性 (正診) とされたのは136例、検査回数469回、平均3.4回であった。このうち16例が生検、78例が切除にて確診された。切除例中51例に胆嚢結石が認められた。偽陰性は24例で、検査回数は69回、平均2.9回であった。10例が臨床的、4例が生検、10例が切除にて確診された。

3. 疑陽性例の結果 (Table 1)

疑陽性38例は最終的に30例の良性例と、8例の悪性例に分けられた。悪性例は4例が臨床的に、1例が

Table 1 Final results of bile cytology for gallbladder lesions

	Cases	Class 0	Class I	Class II	Class III	Class IV	Class V	Total
Negative	160							
True negative	136	192	193	84	0	0	0	469
False negative	24	29	34	6	0	0	0	69
Suspicious	38							
Benign*	30	50	49	40	44	0	0	183
Malignant*	8	6	11	7	11	0	0	35
Positive	67							
True positive	66	80	125	27	31	46	158	467
False positive	1	0	7	2	7	6	0	22
Total	265	357	419	166	93	52	158	1245

*Results after reexamination

生検, 2例が剖検, 1例が切除により確診された。

4. 陽性例の結果 (Table 1)

真の陽性は66例で, 検査回数は467回, 平均7.1回であった。31例は臨床的に, 13例は剖検, 7例は生検, 15例が切除にて確診された。

偽陽性例は1例で, Class III 7回, Class IV 6回で Class V はなかった。この症例は経皮経肝胆囊鏡による観察と, 22ヵ所からの生検にても悪性像は得られなかった。その細胞像を Photo. 1 に示す。重積のある細胞集団の核の位置は不規則で, 明瞭な核小体を有していた。この例は Class III・IV が計 13 回も出ているが, その多くは反応性でも理解できる細胞像であった。

陽性例の個々の細胞診の結果からみると, 陽性例で Class IV・V の陽性が出たのは467回中204回, 43.7%で, 偽陰性を含めた胆癌患者90例での1回の検査が陽性となる確率は38.1%であった。

5. 検査回数と陽性率 (Table 2~4)

陰性例 (正診) の検査回数 3.4 ± 4.3 (平均 $\pm$ 標準偏差: 以下同じ) と偽陰性例 2.9 ± 3.2 は, 陽性例 7.1 ± 5.0 に対し, いずれも統計学上有意の差を示した。

陽性例と偽陰性例を組み合わせた胆癌患者90例の検査回数と, 症例としての陽性率の関係を Table 2 に示す。検査が1回のみの症例の陽性率は40.0%で,

回数の増加とともに陽性率は向上する傾向を示したが, 回数が多いにもかかわらず陽性とならない症例が含まれた。

次に偽陰性例の検査回数を Table 3 に示す。ほとんどは検査回数3回以下であるが, 7回以上検査を行った症例が4例含まれた。

Table 4 に陽性が最初に出た検査回数と累積陽性率を示す。陽性例において1回目に陽性がでたのは45.5%であった。仮に検査を3回までとすると, その累積陽性率は81.8%で, 残り12例は偽陰性と判断されたこととなる。

6. 採取方法と陽性率

疑陽性の悪性例を偽陰性として計算した胆癌患者98例の採取方法別陽性率は, ENBD 法 66.7%, PTBD 法 64.2%, PTGBD 法 76.0% であった。

ENBD と PTBD を間接的, PTGBD を直接的胆汁採取方法として亜分類し, 切除例を用いて腫瘍の発生部位と採取方法別陽性率を比較すると, 腫瘍が底部に限局した6例の方法別陽性率は ENBD+PTBD 法 25%, PTGBD 法 50% で, 胆嚢管に達しない胆嚢内に存在する胆嚢癌17例では ENBD+PTBD 法 45%, PTGBD 法 67% であった。

7. 腫瘍の肉眼型と陽性率 (Table 5)

乳頭膨張型が25.0%, 乳頭浸潤型71.4%, 結節浸潤型60.0%, 平坦膨張型0%, 平坦浸潤型75.0%であり, 乳頭膨張型の陽性率は低く, 平坦膨張型の1例は粘膜内癌であった。

8. 組織型と陽性率 (Table 6)

高分化型乳頭腺癌25.0%, 低分化型乳頭腺癌66.7%, 高分化型管状腺癌33.3%, 中分化型管状腺癌75.0%, 低分化型腺癌66.7%, 腺扁平上皮癌100%であった。

9. 腫瘍に対する穿刺吸引細胞診の成績

腫瘍を直接穿刺し検体を得た胆嚢癌23例中偽陰性4例, 疑陽性3例, 陽性16例で, この疑陽性3例を

Photo. 1 Cytological findings of bile in the false positive case. Disorderly arranged cells having eccentrically located nuclei with prominent nucleoli (Pap. stain, $\times 100$)

Table 2 Sensitivity in the different number of specimens examined per case

No. of specimens	1	2	3	4	5	6	7	8~	Total
Positive/Case	8/20	6/11	4/7	3/3	9/9	4/4	6/7	26/29	66/90
Positivity	40.0%	54.5%	57.1%	100%	100%	100%	85.7%	89.7%	73.3%

Table 3 Numbers of specimens in false-negative cases

No. of specimens	1	2	3	4	5	6	7	8~	Total
No. of cases	12	5	3	0	0	0	1	3	24

Table 4 Cumulative sensitivity related to numbers of sequenced samples required to establish a diagnosis

Specimen sequence	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	6 th	7 th	8 th~	Total
No. of cases	30	19	5	4	1	0	2	5	66
Cumulative positivity	45.5%	74.2%	81.8%	87.9%	89.4%	89.4%	92.4%	100%	

Table 5 Sensitivity in different macroscopic types

Case	Papillary-ex*	Papillary-inf**	Nodular-inf**	Flat-ex*	Flat-inf**	Total
Positive	1	5	3	0	6	15
Negative	3	2	2	1	2	10
Positivity	25.0%	71.4%	60.0%	0%	75.0%	60.0%

*Expansive

**Infiltrative

Table 6 Sensitivity in different histological types

Histological type (differentiation)	Papillary (Well*)	Papillary (Poor*)	Tubular (Well)	Tubular (Moderate)	Tubular (Poor)	Adeno-squamous	Total
Positive	1	6	1	3	2	2	15
Negative	3	3	2	1	1	0	10
Positivity	25.0%	66.7%	33.3%	75.0%	66.7%	100%	60.0%

*Cytological atypia

偽陰性として計算した陽性率は69.6%であった。偽陰性の原因は細胞が採取されていないこと、疑陽性の原因は、最終的には腫瘍から採取されたと判定されるが、変性、壊死や不良標本によるものであった。

10. 異形成の存在

手術例25例中異形成の変化をともなった症例は19例、76.0%であった。

IV. 考 察

胆嚢病変に対する細胞学的アプローチは、検体採取の方法の進歩とともに変化してきた。及川ら⁶⁾は胆嚢癌の陽性率をCaerulein-Secretinテストの際得られた十二指腸液の細胞診で7例中0例、0%、ERCP法で3例中1例、33%、PTCD法で20例中9例、45%と報告している。以後、PTCないしPTCD法の開発にともない、閉塞性黄疸に対する細胞診の応用として報告されてきた。その主な対象は胆管病変ではあるが、胆嚢癌に対しても飯塚ら³⁾は4例中2例、陽性率50%と報告している。

さらに胆嚢を直接穿刺し胆汁を採取することが可能となり、小塚ら⁷⁾は胆嚢癌28例中18例、64%の成績を報告している。今回の成績は全体で67.3%、胆嚢を直接穿刺するPTGBD法にて76.0%であった。

先ず検査回数について考察する。偽陰性例と陽性例

の間に有意差があり、検査回数が一つの因子となることは胆管病変と同様である。胆嚢患者で1回の検査で陽性となる確率は38.1%で、大まかには3回の検査が必要である。しかし、検査回数からみた陽性率では、1回から漸次陽性率は向上するものの、3回の57.1%は不十分であり、4回以上の検査が必要と思われる。

偽陰性の検査回数からみると3回以下と7回以上に大きく分かれる。7回以上検査したにもかかわらず陰性であった胆嚢癌4例中切除されたのは2例で、1例は硬癌型で腫瘍細胞は粘膜下を広く進展しており、細胞診ではほとんど細胞が得られていなかった。他の1例は隆起型の高分化腺癌であった。

ついで、累積陽性率からみると3回までで81.8%、4回までで87.9%であり、検査回数のみから判断して4回以上の検査が必要と思われる。

次に腫瘍側の因子について考察する前に述べておきたいのは切除症例が少ないことである。同時期20年間に当施設で胆汁細胞診が施行された胆管癌は真の陽性例と偽陰性を合わせて296例¹⁾、胆嚢癌は90例で、そのうち切除例は胆管癌34.6%、胆嚢癌27.8%であり、胆嚢癌の頻度は低く切除率も低い。さらに手術を施行していない剖検例は、胆管癌15例、胆嚢癌13例であり、比率として剖検が多いことから、切除不能な進行癌が多いことが理解できる。

切除率からみると, 偽陰性例は24例中10例, 41.7%, 陽性例は66例中15例, 22.7%であり, 偽陰性例の切除率が高い。このことは進行癌で細胞診が陽性となりやすいこと, 切除された胆嚢に偶然に早期の癌が含まれた症例があることによる。

切除例の症例数は不十分と思われるが, 今回の検索でも, 腫瘍側の因子である肉眼型や組織型と陽性率の関係は胆管病変と同じであり, 分化度の高い隆起型の陽性率は低かった。超音波などの画像診断で検知しやすい隆起性病変の陽性率が低いことには留意する必要がある。

採取方法に関しては, ENBD法66.7%, PTBD法64.2%, PTGBD法76.0%と直接胆嚢を穿刺して胆汁を得る方法の陽性率が高かった。武藤ら⁸⁾はPTBDにて胆嚢癌6例中6例, 100%診断しながら, 胆嚢内に局在する癌にはPTBDによる細胞診の力のおよぶ点ではなかったと述べている。今回の検索では, むしろ, 胆嚢内に限局した胆嚢癌においても, ENBDやPTCD法で陽性となる症例がかなり含まれていたとの印象であり, この因子については切除症例を増やして検討されねばならない。

さて胆嚢病変に対する穿刺吸引細胞診について武藤ら⁹⁾は, 術中に胆汁を採取した101例を報告している。炎症性変化については詳しく述べられているが, 胆嚢癌に対しては4例中1例しか診断できていない。

他方, 小室ら¹⁰⁾は摘出胆嚢を用いて, 粘膜全面から擦過細胞診を施行した717例を報告している。細胞採取方法として質・量ともにこれ以上望めないこの擦過細胞診での結果は, 感度70.0%, 特異度98.1%, 正診率97%であった。彼女らの症例には2例の転移癌が含まれているとはいえ, われわれの胆汁細胞診の結果である感度67.3%, 特異度99.3%, 正診率86.0%は, ほぼ満足すべき水準と考えるべきであろうか。

最後に, 異形成について述べる。今回の胆嚢癌症例においても, 76.0%に異形成の存在が認められた。小室ら¹⁰⁾はその論文の中で, “dysplasiaの問題には触れなかったし, 本論文ではむしろ避けて通った”と述べている。われわれは胆管病変に対して, 多くの症例でClass IIIを経由して陽性としたと述べた。

Oohashiら¹¹⁾はp53蛋白の過剰発現が胆嚢癌と非癌は明瞭に鑑別可能と述べており, 新しい分子遺伝学的手法がこの問題を解決する糸口を与えてくれるかもしれない。

将来胆道癌の発癌過程が解明されるのを待たねばな

らないが, 幸いにも胆嚢は生検可能な臓器となったのであり, 現時点では, 臨床, 画像, 細胞診, 組織診などを合わせて総合的に診断することが重要と思われる。

Abstract

Objective : To identify factors influencing the diagnostic accuracy of bile cytology for gallbladder lesions.

Study design : We retrospectively reviewed a series of 1245 cytologic specimens from 265 patients. We investigated the factors affecting the differences in method of obtaining bile. We also evaluated the correlation between the diagnostic accuracy of bile cytology and pathological factors including locations, and both macroscopic and histological types of the lesions in 25 patients who had undergone surgical resection of gallbladder carcinoma.

Results : 1. The overall sensitivity of bile cytology for gallbladder cancer was 67.3%. 2. Increasing numbers of cytologic specimens correlated with a higher rate of positivity although the frequency of cytologic examinations was not the only factor influencing diagnostic accuracy. 3. Numbers of specimens examined in false-negative cases tended to be fewer than those in positive cases. 4. The positive ratio per examination was 38.1% in cancer-bearing patients. 5. Based on method of obtaining bile, the positivity was 66.7% with ENBD, 64.2% with PTBD, and 76.0% with PTGBD. 6. Lower sensitivity was observed in cytologic specimens from macroscopically papillary and histologically well differentiated carcinomas.

Conclusion : In bile cytology for gallbladder lesions, the choice of method for obtaining bile and the number of specimens will affect the results.

文 献

- 1) 川井俊郎, 藤井丈士, 櫻井信司, 鄭 子文, 久力 権, 海崎泰治・ほか. 胆管病変に対するPTCD胆汁細胞診の陽性率に関与する因子について. 日臨細胞誌 1998; 37: 156~161.
- 2) 川井俊郎, 藤井丈士, 櫻井信司, 鄭 子文, 久力 権, 海崎泰治・ほか. 膵癌に対するPTCD胆汁細胞診の陽性率に関与する因子について. 日臨細胞誌 1998; 37: 455~459.
- 3) 飯塚保夫, 鎌迫 陽, 喜安佳人, 工藤浩史, 古賀成昌. 閉塞性黄疸における胆汁細胞診の意義. 日臨細胞誌 1981; 20: 253~257.

- 4) Cobb, C.J., Floyd, W.N. Usefulness of bile cytology in the diagnostic management of patients with biliary tract obstruction. *Acta Cytol.* 1985 ; 29 : 93~99.
 - 5) 日本胆道外科研究会編. 外科・病理. 胆道癌取り扱い規約・東京:金原出版, 1997.
 - 6) 及川正道, 鈴木忠泰, 石岡国春, 三浦ヨウ子, 佐藤泰, 佐藤 明・ほか. 膵液・胆汁の細胞診. *日臨細胞誌* 1987 ; 26 : 87~94.
 - 7) 小塚正雄, 蜂矢 仁, 佐宗克久, 早瀬妙子, 鈴木孝行, 後藤和夫・ほか. 穿刺細胞診による肝, 胆道, 膵癌の診断. *日臨細胞誌* 1993 ; 32 : 378~385.
 - 8) 武藤良弘, 内村正幸, 鯨島恭彦, 室久敏三郎, 岡本一也, 土井久平・ほか. 閉塞性黄疸に対する細胞診の応用. *日臨細胞誌* 1977 ; 16 : 211~217.
 - 9) 武藤良弘, 錦野光浩, 栗田雅史. 胆嚢穿刺吸引細胞診. *日臨細胞誌* 1982 ; 21 : 50~56.
 - 10) 小室邦子, 佐藤郁郎, 武田鐵太郎, 小野寺博義, 大沼真喜子, 植木美幸・ほか. 擦過細胞診による胆嚢癌診断の有用性と適応限界について. *日臨細胞誌* 1996 ; 35 : 401~408.
 - 11) Oohashi, Y., Watanabe, H., Ajioka, Y., Hatakeyama, K. p 53 Immunostaining distinguishes malignant from benign lesions of the gallbladder. *Pathol. International* 1995 ; 45 : 58~65.
-