 総 説

乳腺細胞診の新しい報告様式

日本乳癌学会「細胞診及び生検材料検討小委員会」¹⁾、日本医科大学附属病院病理部²⁾、
 癌研究会研究所病理部³⁾、広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学⁴⁾、松阪中央総合病院臨床病理科⁵⁾、
 八戸市立市民病院臨床検査科⁶⁾、東海大学医学部基盤診療学系病理診断学⁷⁾、防衛医科大学校病理学第二講座⁸⁾、
 東北大学医学部附属病院病理部⁹⁾、癌研究会附属病院細胞診断部¹⁰⁾、昭和大学藤が丘病院中央検査部¹¹⁾、
 東海大学医学部附属病院病理診断科¹²⁾

土屋 眞一^{1,2)} 秋山 太^{1,3)} 井内 康輝^{1,4)} 石原 明德^{1,5)}
 方山 揚誠^{1,6)} 梅村しのぶ^{1,7)} 津田 均^{1,8)} 森谷 卓也^{1,9)}
 都竹 正文^{1,10)} 北村 隆司^{1,11)} 伊藤 仁^{1,12)}

日本乳癌学会規約委員会「細胞診及び生検材料検討小委員会」では、乳腺細胞診における新たな報告様式を設定した。この報告様式は「判定区分」と「所見」から構成され、「判定区分」は、さらに「検体不適正」、「検体適正」の2つに大別、「検体適正」は“正常あるいは良性”、“鑑別困難”、“悪性の疑い”、“悪性”の4項目に細分されている。「所見」については、細胞像のほかに推定される組織型を可能な限り記述することを明記した。また、報告様式設定に当たって解析した細胞診3,439例によって、「検体不適正」は総症例の10%以下、“鑑別困難”は検体適正症例の10%以下、さらに“悪性の疑い”はその後の組織学的検索で悪性と診断された症例が90%以上を占めることを付帯事項（努力目標）として定めた。上記報告様式は針生検の報告様式とともに、乳癌取扱規約（第15版）に掲載されるが、時代の変遷とともに新たな修正、変更の必要性が生じてくると思われる。その折には本報告様式で行ったようにevidenceの元に改訂していただくことを望んでいる。

Key words : Breast — Fine needle aspiration cytology — New reporting form

New reporting form for breast cytology

Shin-ichi TSUCHIYA^{1,2)}, M.D., Futoshi AKIYAMA^{1,3)}, M.D.,
 Kouki INAI^{1,4)}, M.D., Akinori ISHIHARA^{1,5)}, M.D., Yosei KATAYAMA^{1,6)}, M.D., F.I.A.C., Shinobu MEMMURA^{1,7)}, M.D., Hitoshi TSUDA^{1,8)}, M.D., Takuya MORIYA^{1,9)}, M.D., M.I.A.C., Masafumi TSUZUKU^{1,10)}, C.T., I.A.C., Takashi KITAMURA^{1,11)}, C.T.,
 I.A.C., Hitoshi ITOH^{1,12)}, C.T., I.A.C.

¹⁾Subcommittee on Cytology and Core Needle Biopsy on Japanese Breast Cancer Society

²⁾Department of Surgical Pathology, Nippon Medical School Hospital

³⁾Department of Pathology, Cancer Institute

⁴⁾Department of Pathology, Graduate School of Biomedical Science, Hiroshima University

⁵⁾Department of Clinical Pathology, Matsusaka Chuo Hospital

⁶⁾Department of Pathology, Hachinohe City Hospital

⁷⁾Department of Pathology, Tokai University School of Medicine

⁸⁾Department of Pathology II, National Defence Medical College

⁹⁾Department of Pathology, Tohoku University Hospital

¹⁰⁾Department of Cytology, Cancer Institute Hospital

¹¹⁾Department of Central Clinical Laboratory, Shouwa University Fujigaoka Hospital

¹²⁾Division of Diagnostic Pathology, Tokai University Hospital

論文別刷請求先 〒113-8603 東京都文京区千駄木1の1の5
 日本医科大学附属病院病理部 土屋眞一（前長野県がん検診・救急センター検査部）

平成15年1月9日受付

平成15年2月28日受理

I. はじめに

わが国の乳腺細胞診報告様式は、ながらく Papanicolaou 分類 (Pap 分類と略記) が使われてきているが、すでに国際細胞学会機関誌の投稿規定には、Pap 分類を用いた論文は掲載しないと告示されている¹⁾。このような状況を踏まえて 1990 年代に入ってから、乳腺細胞診に関するいくつかの報告様式が欧米から発信され²⁻⁴⁾、わが国でも実情にあわせた報告様式の設定が望まれていた^{5,6)}。

これを受けて、日本乳癌学会では 2000 年から当規約委員会のなかに「細胞診及び生検材料検討小委員会」が設置され、細胞診の取扱い規約への掲載 (第 15 版) に向けて検討を重ねてきた⁷⁾。この検討に当たっては、各委員 (11 名) から提出された総数 3,400 例余りの細胞診症例を解析し、新報告様式設定に当たっての evidence とした。また、試案の段階で乳癌学会評議員の一部 (外科医、細胞診指導医) にそれぞれアンケートを送付し、小委員会のずれを調整してきた。

本稿では乳癌取扱い規約 (第 15 版) 発刊に先立ち、乳腺細胞診の新報告様式の説明と、その設定に当たって用いた 3,400 例余の検討結果を概説したい。

II. 現在の乳腺細胞診報告様式の諸問題とその対策

乳腺細胞診のほとんどは穿刺吸引材料である。この穿刺細胞診を施行する前提としては、患者側にすでに腫瘤という病変が存在している点で、“病変の有無”を検査する子宮頸部擦過細胞診とその役目はおのずから異なっている。病名 (組織推定) を直接同定できる穿刺吸引細胞診には、従来の Pap 分類はいかにも不適当で、このような観点からも国際細胞学会機関誌ではすでに顧みられていないのであろう。以上の点を踏まえ、新報告様式設定に当たって、現在汎用されている Pap 分類の問題点の洗い出しを小委員会でも再度行った。その結果、以下のような問題点があげられた。1) 標本適否の記載項目がないこと、2) 細胞判定基準が明確でないこと、3) 組織型推定の概念が盛り込まれていないこと、の 3 点である。また、臨床側から検査側への患者の医療情報の必要性についても検討することとした。

1) の標本の適否は細胞診の精度管理には欠かせないものである。子宮癌ではベセスダシステムによって

すでに明確化されているが、Pap 分類にはその項目がなく、各医療機関によって随意に記載されているのが現状である。たとえば、Class I の判定区分に検体不適正を入れている施設も少なからず見受けられる。もう一つの解決すべき問題点は、検体不適正例が総細胞診症例に占める割合は、どの程度までが許容範囲であるのかという点を十分な証拠をもって検証することである。

2) の判定基準に対しては、Pap 分類の Class I ~ V を詳細に検討すると“malignancy”という用語が II ~ V にみられるが、何を根拠にして“malignancy”とするかという evidence が全く記載されていない¹⁾。そこで新報告様式には各判定区分ごとに含まれる病変を掲載することとした。さらに、今までの Class III の範疇には「異形成」(追跡調査すると癌の発見につながる頻度が高い)、「境界病変」(組織・細胞学における真の意味での“境界病変”)、「鑑別困難」(現在の自己診断能力では良悪性の判定ができない)といったいくつかの内容を含有しており、判定者や医療機関によってバラツキがみられ、その意味するものが異なっていたが、新報告様式では「鑑別困難」を Class III に替えることとした。

3) の組織型推定に関しては、報告書にその記載がなされてはじめて有用な医療情報としての“細胞診断”が存在するわけであるが、現在、わが国で組織型推定の記載可能な報告様式は子宮頸部細胞診の日本母性保護医協会 (日母) 分類と日本肺癌学会の喀痰細胞診 (集団検診) のみである。乳腺疾患の画像診断にはマンモグラフィ、超音波検査、CT、MRI などが用いられ、そのすべてに推定組織型が記載されているのが現状である。細胞診が組織型推定を伴わない良・悪性診断のみでは、種々の術前診断を参考にして外科医が下す総合診断には役目を十分に果たすことができない。それではどの程度、細胞診は組織型推定が可能であろうか？ 小委員会での解析では、良性疾患での線維腺腫は 93%、乳腺症は 81%、乳管内乳頭腫では 92% が、癌では乳頭腺癌が 74%、充実腺癌では 75%、硬癌では 72%、粘液癌は 85%、やや下がって小葉癌が 50%、非浸潤癌が 23% の結果であり、細胞診断においても画像診断に匹敵あるいはそれ以上の精度をもって組織型推定が可能であることが判明している。

次に、臨床側から検査側への医療情報不足は、以前から問題とされていた点である。これは臨床側が、細胞診を診断確定のための“補助診断”として認識して

いたことに負うところが多い。前述のごとく、乳腺細胞診の多くを占める穿刺吸引細胞診は腫瘤を直接刺し、細胞を採取してくることから、かなりの病変は穿刺吸引細胞診によって確定的な意味付けがなされる可能性が高い。確定診断とされる組織診断にはその依頼書に臨床側から少なからざる患者の医療情報が提供されるのが通常である。“確定診断”の一翼を担うであろう穿刺吸引細胞診においても、臨床側へ画像診断を含めた医療情報を積極的に求める必要があろうし、そのことが一層の診断精度向上に寄与するものと考えられる。的確な細胞診断のために、この点を取扱い規約に掲載することとした。

III. 新報告様式の解説

この骨子は、新報告様式が「判定区分」とその「所見」より構成 (Fig.1) されていること、「判定区分」はまず、その標本を「検体適正」と「検体不適正」に大別し、「検体適正」は“正常あるいは良性”、“鑑別困難”、“悪性の疑い”、“悪性”の4項目に分けていることである。おのおのの判定区分に対してPap分類で

1. 判定区分
 - 検体不適正 (inadequate)
 - 検体適正 (adequate)
 - 正常あるいは良性 (normal or benign)
 - 鑑別困難 (indeterminate)
 - 悪性の疑い (suspicious for malignancy)
 - 悪性 (malignant)
2. 所見
 - (1) 判定した根拠を具体的に記載する。
 - (2) 乳癌取扱い規約組織分類に基づき可能な限り推定される組織型を記載する。

- ・本様式はパパンニコロウのクラス分類に代わる判定区分およびその診断基準である。
- ・報告書は判定区分とその所見より構成される。
- ・判定区分は検体不適正、適正に大別し、適正の場合はさらに4区分に分類する。

Fig. 1 New reporting form of breast cytology

用いられている Class I～V のような番号を付けるか否かについては、小委員会での検討では賛否同数、評議員によるアンケートからは60%が必要と答えていたが、最終的にPap分類との訣別を前提に本報告様式が策定された経緯を踏まえ、今回番号化は見送ることとした。ただし、番号化については各医療機関で必要に応じて採用することに関しては否定するものではない。「所見」については、判定した根拠 (細胞形態) と可能な限り乳癌取扱い規約組織分類に基づき推定される組織型を記載することである。

小委員会がこの報告様式策定に当たって検討した細胞診症例は3,439例で、すべて組織診断がなされているが、これらを本報告様式の判定区分に従って分類すると Table 1 のごとくとなる (Table 1)。

なお、アンケート結果では新報告様式の設置、必要性については98%の評議員から賛同を得ている。

1. 判定区分について

1) 「検体不適正」について

この診断基準は標本の作製不良、細胞数の過少により診断が著しく困難な症例と定めた。欧米の報告様式には細胞集塊が何個以下の場合を検体不適正とするという数量基準がみられるが、たとえば細胞が数個であってもそれが線状パターン (配列異常) を呈しているときは、硬癌あるいは浸潤性小葉癌が疑われる症例もあることから、あえて細胞集塊数、細胞数には言及しないこととした。

検体不適正症例は検討症例3,439例中371例あり、その占める割合は10.8%であったことから、検体不適正の細胞診総数に占める割合は10%以下が望ましいとの付帯事項 (努力目標) を診断基準のなかに加えた (Table 2)。これは検体不適正の比率が高くなると、臨床側が検体を検査側に提出する意義が減じるからである。不適正の要因については穿刺技術、標本作製方法等、臨床・検査側いずれにもその原因が求められるが、10%を超えた場合には速やかに両者間での検討が必要であろう。なお、この検体不適正のなかには、後の組織学的検査で悪性と診断された症例が88例

Table 1 Diagnostic results according to the new reporting form

	Normal or benign	Indeterminate	Susp. for malignancy	Malignant	Inadequate	Total
Benign	1179	133	7	5	283	1607
Malignant	85	103	87	1469	88	1832
Total (cases)	1264	236	94	1474	371	3439

Table 2 Analytical result of "Inadequate" cases

Inadequate	No. of cases (%)	Histological diagnosis	
		Benign (%)	Malignant (%)
n=3439	371 (10.8)	283 (76.3)	88 (23.7)

Table 4 Analytical result of "Indeterminate" cases

Indeterminate	No. of cases (%)	Histological diagnosis	
		Benign (%)	Malignant (%)
n=3068	236 (7.7)	133 (56.4)	103 (43.6)

(23.7%) も認められたことから, 不適正例を可及的速やかに減じていく努力を怠ってはならない。

アンケートの結果, 「検体適正」, 「不適正」設置の妥当性と, 「検体適正」の4区分設置についてはおのおの98%, 90%の賛同を得ている。

2) 「正常あるいは良性」について

本区分には, 検体不適正例を除いた3,068例中, 1,264例(41%)が含まれていた。なお, 細胞学的に正常とされる細胞像にはどのようなものが相当するのかが議論の余地があるが, 腫瘍周辺の正常乳腺組織を穿刺することも考慮して, あえて良性判定区分のなかに付け加えた。この区分には正常乳管上皮に加え, 線維腺腫の大部分, 乳腺症の一部, 乳管内乳頭腫, 良性葉状腫瘍, 嚢胞それに炎症性病変等の組織型が含まれると定めた。

正常あるいは良性とされた症例の85例(6.7%)に癌が認められたが, 再検鏡の結果でも癌細胞は観察されず, 見落としてはなく穿刺方法や技術の問題と考えられた(Table 3)。卒前教育, 研修医教育の段階から臨床側は的確な穿刺技術の習得に努める必要があり, 教官側の指導方法改善も望まれるところである。

3) 「鑑別困難」について

本区分に含まれる症例は「良・悪性の細胞判定が困難な病変」と定めた。乳頭状病変, 上皮増生病変, 上皮結合組織増生病変などが本区分に含まれる。これらの病変は組織学的にも良・悪性鑑別がしばしば問題とされるが, 細胞診においてもほぼ同様である。

付帯事項として, 検体適正数(3,068例)のなかで本区分が含まれる比率を10%以下にすることを努力目標とした。これは小委員会で鑑別困難とされた236例(7.7%)から導き出された結果である(Table 4)。

Table 3 Analytical result of "Normal or benign" cases

Normal or benign	No. of cases (%)	Histological diagnosis	
		Benign (%)	Malignant (%)
n=3068	1264 (41.2)	1179 (93.3)	85 (8.7)

Table 5 Analytical result of "Suspicious for Malignancy" cases

Suspicious for malignancy	No. of cases (%)	Histological diagnosis	
		Benign (%)	Malignant (%)
n=3068	94 (3.1)	7 (7.4)	87 (92.6)

10%と定めた付帯事項に関してのアンケート結果は61%に賛同を得た。この数値は厳しすぎるとの意見もあったが, この鑑別困難比率が仮に20~30%以上となると細胞診断としての有用性が減じることから, 今回の規約では10%と定めた。各検査室で10%以下にするための研鑽が望まれるところである。なお, この236例の内訳は良性病変が133例(56.4%), 悪性病変が103例(43.6%)であり, ほぼ6:4の比率で良性病変が多かった。良性病変133例を解析すると, 線維腺腫が51例, 乳腺症が42例, 乳管内乳頭腫が13例みられ, この3型で良性病変の80%を占めていた。悪性病変103例では硬癌48例で約半数を占め, ついで非浸潤性乳管癌18例, 乳頭腺管癌13例, 浸潤性小葉癌9例の順であった。

4) 「悪性の疑い」について

この区分には「主として異型の少ない非浸潤癌や小葉癌などが含まれる」と定めた。付帯事項として, その後の組織学的検索で「悪性の疑い」の総数の90%以上が悪性であることが望ましいとの努力目標を掲げた。この数値は「悪性の疑い」94例中, 87例(92.6%)が悪性病変であったevidenceに基づいている(Table 5)。90%という数値に関してのアンケートの結果は64%が肯定的であった。「悪性の疑い」に含まれた良性病変の内訳は乳腺症3例, 線維腺腫2例, 乳頭部腺腫1例, Ductal adenoma 1例であった。特に乳頭部腺腫とDuctal adenomaは臨床的, 画像, 組織学的にもしばしば悪性と過剰診断されやすい病変である。

従来 Pap 分類を用いた乳腺の発表, 論文をみると, その統計処理には Class IV と V を一緒のカテゴリーとして解析している報告がみられる。最近,

Table 6 Analytical result of "Malignant" cases

Malignant	No. of cases (%)	Histological diagnosis	
		Benign (%)	Malignant (%)
n=3068	1474 (48.0)	5 (0.3)	1469 (99.7)

Class IVで乳房切除し、訴訟となっている事例が見受けられるが、これも Class IVとVをほぼ同意語として捉えていた結果と思われる。これを踏まえて、本報告様式では「悪性の疑い」には、その10%に良性病変が含まれることを明記し、臨床側には手術に当たって十分に留意する必要があることを本区分では喚起したつもりである。

5) 「悪性」について

本区分は悪性腫瘍を指し、乳癌（原発、転移性）および非上皮性悪性腫瘍などが含まれる。組織診断においても程度の差こそあれ、ごく少数ではあるが misdiagnosis は存在することは事実である。今回の「悪性」と細胞診断された1,474例にも5例（0.3%）の良性病変が認められた（Table 6）。幸い不幸な結果には至らなかったが、この割合をいかにして少なくするかが、われわれ医療に携わるものの使命と考える。

2. 所見について

細胞診断報告様式の原点は「組織型推定」とそれに付随する「所見」の記載であることは論を待たない。標本の状態が良好である場合、前述のⅡ項3)：組織型推定で述べたごとく、良・悪性病変いずれもある程度の精度をもって推定される組織像を明らかにすることが可能である。ともすれば細胞判定には良・悪性診断にその力点がおかれることが多いが、細胞像から組織型を推定することによって、その病変の良・悪性診断はおのずから付随してくると考えられる。したがって、本報告様式には可能な限り組織型推定を記載する旨を取り上げることとした。

「所見」の項に含まれるものには上記以外に、臨床側に対する suggestion がある。これに関して、評議員によるアンケート結果と小委員会での検討結果に大きな乖離がみられた。前者は60%がその必要性を認めているのに対し、後者では30%にとどまっていた。suggestion を肯定する側にも、臨床・細胞診側お互いに十分な意思疎通がなされており、かつ乳腺疾患にある程度以上の知識を持っていることが前提となるという意見がみられた。さらに、報告書は公文書であるこ

とから記載には十分な留意を望んで欲しいとも述べられている。したがって、suggestion 記述の是非はともかく、安易な suggestion に対する危惧が臨床側にあることを認識しておく必要があろう。

IV. ま と め

乳腺細胞診に関する新報告様式について解説した。この骨子はPap分類からの脱却を目指して策定されたもので、(1) 検体の適正、不適正の設定、(2) 診断基準の明確化、(3) 推定される組織型の記載、(4) 検体不適正比率、鑑別困難比率、悪性の疑いでの組織学的悪性比率を付帯事項（努力目標）として設定、がその細目である。

乳腺細胞診は穿刺吸引細胞診が主体を占めているが、もう1つの検査法である乳頭分泌物細胞診においては若干、検体不適正率が上昇することが予想されるものの、穿刺同様、この報告様式は採用可能であると思われる。

2002年秋、日本臨床細胞学会雑誌に、乳腺と全く同様な甲状腺細胞診報告様式（総説）が発表された⁸⁾。臓器とそれに含まれる病変が異なることから、細かな取扱い方法、判定基準に相違が認められるが、われわれの意図しているものはお互いに共通である。乳腺、甲状腺にとどまらず、穿刺吸引細胞診が施行される他の臓器にも採用されることを期待している。

最後に、本報告様式は遅くとも2004年秋には乳癌取扱規約（第15版）に掲載されるが、時代の変遷とともに見直し、修正の必要性が当然のことながらでてくると考えられる。その折には十分な evidence をもとに変更、修正案を作っていただきたいと念じている。

Abstract

New reporting form of fine-needle aspiration cytology of the breast was performed by Japanese Breast Cancer Society. At first, this reporting form divided into "Diagnostic category" and the "Cytological findings" greatly. "Diagnostic category" is classified roughly into 2 of "Inadequate" and "Adequate". "Adequate" is divided into four items of "Normal or benign", "Indeterminate", "Suspicious for malignancy", and "Malignant". In the cytological findings, expected histological type should be included. "Inadequate" was less than 10% of all cytological cases, "Indeterminate" established less than 10% of all adequate cases. The cases considered to be "Suspicious for malignancy"

provided that it was desirable that more than 90% were malignant histologically by the later histological diagnosis.

文 献

- 1) 田嶋基男 (編集). II. 細胞分類は必要か? 細胞診の基本 上巻総論. 東京: 武藤化学, 1998: 97~106.
 - 2) The uniform approach to breast fine needle aspiration biopsy. The final version. *Breast J.* 1997; 3: 149~168.
 - 3) Page, D.L., Johnson, J.E., Dupont, W.D. Probabilistic approach to the reporting of fine-needle aspiration cytology of the breast. *Cancer (Cytopathology)* 1997; 81: 6~9.
 - 4) Cytology Sub-Group of the National Coordinating Committee for Breast Screening Pathology. Guidelines for cytology procedures and reporting in breast cancer screening. Sheffield: National Health Service Breast Screening Programme Publications, 1993.
 - 5) 土屋眞一 (監修). カラーアトラス乳腺細胞診. 東京: 医療科学社, 2000: 27~30.
 - 6) 市原 周. 乳腺病理学 (細胞・組織・画像). 名古屋: 名古屋大学出版会, 2000: 10~15.
 - 7) 日本乳癌学会 (編集). 乳癌取扱い規約 第 14 版, 東京: 金原出版, 2000.
 - 8) 越川 卓, 鳥屋城男, 広川満良, 加藤良平, 石原明夫, 覚道健一・ほか. 甲状腺濾胞性腫瘍の細胞診断における問題点—新しい報告様式の提唱—. *日臨細胞誌* 2002; 41: 360~367.
-