

研 究

膵・胆道系細胞診における各細胞採取法の有用性について

小原 勇貴<sup>1)</sup>, 萩生田 美穂<sup>1)</sup>, 笹生 俊一<sup>2)</sup>, 春日井 聡<sup>3)</sup>

八戸赤十字病院 検査技術課<sup>1)</sup>, 八戸赤十字病院 病理診断科<sup>2)</sup>, 岩手医科大学 内科学講座消化器内科消化管分野<sup>3)</sup>

Comparison of each method of collecting cells for pancreatic  
and biliary tract cytology

Yuki Obara<sup>1)</sup>, Miho Hagioita<sup>1)</sup>, Shunichi Sasou<sup>2)</sup>, Satoshi Kasugai<sup>3)</sup>

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Hachinohe Red Cross Hospital<sup>1)</sup>

Department of Pathology, Hachinohe Red Cross Hospital<sup>2)</sup>

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Iwate Medical University<sup>3)</sup>

*Key words : Pancreas, Biliary tract, Bile cytology, Pancreatic juice cytology,  
Brush cytology of pancreatic duct and bile duct,  
Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA).*

内容抄録

目 的 : 八戸赤十字病院における膵・胆道系細胞診を集計し, 各細胞採取法の有用性について検討した。

対 象 : 膵細胞診検査例 229 例 (膵液 298 件, 膵管擦過 64 件, EUS-FNA 96 件 : 計 458 件) と胆道系細胞診検査例 780 例 (胆汁 1,319 件, 胆管擦過 576 件 : 計 1,895 件)。

方 法 : ①各細胞採取法の細胞診成績, ②膵腫瘍例と胆道癌例における細胞診施行回数と感度, ③膵腫瘍例のそれぞれの組織型について, 腫瘍細胞を認めた細胞採取法, ④細胞診の胆道癌正診率について検討した。

結 果 : ①膵細胞診では, EUS-FNA が最も陽性率が高く (71.9 %), 不適正率が低かった (4.2 %)。胆道系細胞診では, 胆管擦過が胆汁よりも陽性率が高く (43.4 %), 不適正率が低かった (0.5 %)。②膵腫瘍例について施行された膵細胞診は, EUS-FNA が最も少なく, 最も感度が高かった (87.5 %)。胆道癌例について, 肝内胆管癌例, 胆嚢癌例で胆汁細胞診が胆管擦過細胞診に比べ, 有意に多く施行された。感度は胆管擦過のほうが胆汁よりも高かった。③IPMN 例は膵液あるいは膵管擦過で, 腺房細胞癌例, 神経内分泌癌例は EUS-FNA で腫瘍細胞を認めた。④胆汁・胆管擦過細胞診の併用で, 82.5 % の胆道癌例を正診できた。

結 論 : 膵細胞診では, EUS-FNA の感度が最も高く, 膵管と交通のない病変にも有用であったが, IPMN 例では膵液・膵管擦過細胞診が有

用であった。

胆道系細胞診では、胆管擦過細胞診のほうが胆汁細胞診よりも感度が高かったが、擦過の難しい症例には繰り返し検査の可能な胆汁細胞診が有用であり、両者を併用することで82.5%の胆道癌例を正診できた。

## I. 緒言

八戸赤十字病院（以下、当院）で細胞診業務を開始して12年が経過した。当院では細胞診業務を開始した2009年から胆汁・胆管擦過細胞診、膵液・膵管擦過細胞診を施行しており、2011年から超音波内視鏡下穿刺吸引法

(endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration; EUS-FNA)を施行している。今回、膵・胆道系細胞診における各細胞採取法の比較を行い、それぞれの有用性について検討した。

## II. 対象と方法

### 1. 対象

当院で2009年1月から2020年12月に施行された膵細胞診検査例229例（膵液298件、膵管擦過64件、EUS-FNA96件：計458件）と胆道系細胞診検査例780例（胆汁1,319件、胆管擦過576件：計1,895件）を対象とした。

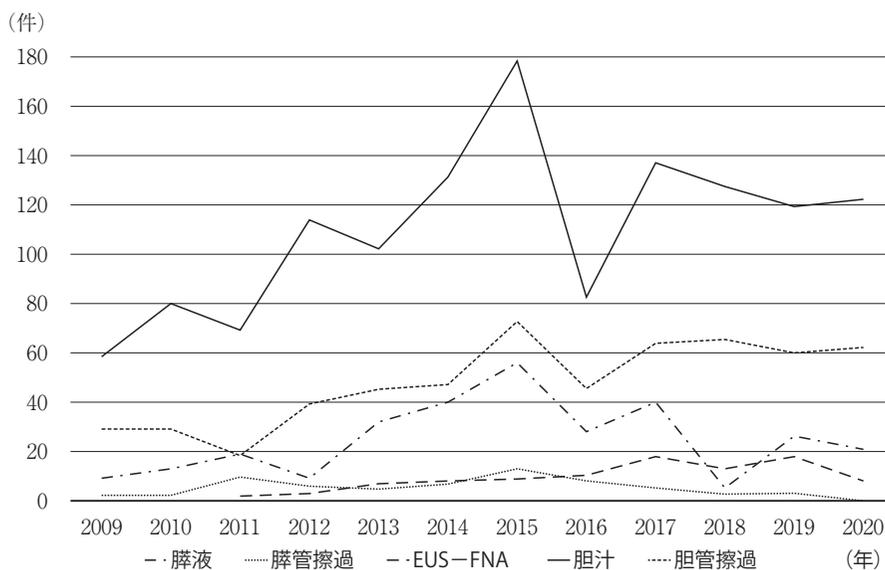


図1：膵・胆道系細胞診の件数の年次推移。

	膵細胞診			胆道系細胞診	
	膵液	膵管擦過	EUS-FNA	胆汁	胆管擦過
陰性	115(38.6%)	25(39.1%)	13(13.5%)	631(47.8%)	240(41.7%)
疑陽性	51(17.1%)	14(21.9%)	10(10.4%)	98(7.4%)	83(14.4%)
陽性	46(15.4%)	21(32.8%)	69(71.9%)	361(27.4%)	250(43.4%)
不適正	86(28.9%)	4(6.2%)	4(4.2%)	229(17.4%)	3(0.5%)
合計	298(100.0%)	64(100.0%)	96(100.0%)	1,319(100.0%)	576(100.0%)

表1：各細胞採取法の細胞診成績一覧。

※件数（割合）

## 2. 方法

細胞診標本はいずれも直接塗抹法と集細胞法により作製した。細胞診判定は、陰性・疑陽性・陽性・不適正に区分した。

### 【検討項目】

- ①各細胞採取法の件数の年次推移と細胞診成績を比較した。
- ②組織学的に確認できた膵腫瘍例と胆道癌例について、細胞診検査の施行回数と感度を求めた。胆道癌例については胆道の病変部位ごとに、細胞診検査の施行回数と感度を求めた。
- ③膵腫瘍のそれぞれの組織型について、腫瘍細胞を認めた細胞採取法を確認した。
- ④胆汁・胆管擦過細胞診が併用された胆道癌例について、細胞診検査の胆道癌正診率を求めた。

## Ⅲ. 結 果

### 【検討項目①の結果】

いずれの細胞診検体も件数の増減はあるものの、年々増加傾向にあり、細胞診業務を開始した2009年の件数に比べ、2020年の件数は約2倍に増加した(図1)。

各細胞採取法の細胞診成績を表1に示した。膵細胞診について、陽性率は膵液15.4%、膵管

擦過32.8%、EUS-FNA 71.9%であり、EUS-FNAの陽性率が最も高かった。不適正率は、膵液28.9%、膵管擦過6.2%、EUS-FNA 4.2%であり、EUS-FNAの不適正率が最も低かった(表1)。

胆道系細胞診について、陽性率は胆汁27.4%、胆管擦過43.4%であり、胆管擦過のほうが高かった。不適正率は胆汁17.4%、胆管擦過0.5%であり、胆管擦過のほうが低かった(表1)。

### 【検討項目②の結果】

膵細胞診が施行された229例について、組織学的に確認された膵腫瘍例は29例あった。29例の組織診断結果一覧を表2に示した。最も多い組織型は浸潤性膵管癌(膵管内乳頭粘液性腺癌 intraductal papillary mucinous carcinoma; IPMC 併発例1例を含む)であり、その数は17例であった。残りは漿液性嚢胞腺腫1例、膵管内乳頭粘液性腺腫 intraductal papillary mucinous adenoma; IPMA 3例、IPMC 5例、腺房細胞癌1例、神経内分泌癌2例であった(表2)。これらの膵腫瘍29例について行われた膵細胞診は、膵液51回、膵管擦過12回、EUS-FNA 8回で、EUS-FNAが最も少なかった。感度は膵液52.9%、膵管擦過75.0%、EUS-FNA 87.5%であり、EUS-FNAの感度が最も高かった(表4)。

胆道系細胞診が施行された780例について、組織学的に確認された胆道癌例は59例あった(重複癌例や他臓器癌転移例は除外した)。59例の組織診断結果一覧を表3に示した。胆道癌59例の内訳は、肝内胆管癌6例、肝外胆管癌32例、胆嚢癌10例、乳頭部癌11例であり、これらの組織型はすべて腺癌であった(表3)。これらの胆道癌59例について行われた胆道系細胞診は、胆汁131回、胆管擦過49回であり、感度は胆汁58.8%、胆管擦過79.6%であった(表4)。病変部別にみると、肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌例で、胆汁細胞診が胆管擦過細胞診に比べて、有意に多く施行された。肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌のいずれ

組織学的に確認された膵腫瘍 29例	症例数
漿液性嚢胞腺腫	1
浸潤性膵管癌	16
浸潤性膵管癌+ IPMC	1
IPMA	3
IPMC	5
腺房細胞癌	1
神経内分泌癌	2
合計	29

表2：膵腫瘍例の組織診断結果一覧。

も,胆管擦過細胞診の感度が胆汁細胞診に比べ,高かった(表5).

#### 【検討項目③の結果】

組織学的に確認された膵腫瘍 29 例のうち,細胞診で腫瘍細胞を認めた症例は 23 例あった.組織型ごとに,腫瘍細胞を認めた細胞採取法を表 6 に示した.浸潤性膵管癌(IPMC 併発例を含む)は,2 例が膵液のみ,3 例が膵管擦過のみ,5 例が膵液と膵管擦過両方,5 例が EUS-FNA で腫瘍細胞を認めた.IPMA 1 例および IPMC 4 例はいずれも膵液あるいは膵管擦過で腫瘍細胞を認めており,EUS-FNA は施行されなかった.腺房細胞癌 1 例および神経内分泌癌 2 例はいずれも EUS-FNA で腫瘍細胞を認め,膵液・膵管擦過細胞診は施行されなかった(表 6).

#### 【検討項目④の結果】

胆汁・胆管擦過細胞診が併用された胆道癌例は 40 例あった.そのうち胆汁細胞診のみで陽性と診断できた症例は 25 例(62.5%),胆管擦過細胞診のみで陽性と診断できた症例は 32 例(80.0%),両者のいずれかで陽性と診断できた

症例は 33 例(82.5%)であった(図 2).

#### IV. 考 察

膵細胞診について,膵液,膵管擦過,EUS-FNA の 3 種の採取法の細胞診成績を比較したところ,EUS-FNA の陽性率が最も高く(71.9%),不適正率は最も低かった(4.2%).膵腫瘍 29 例について行われた膵細胞診では,EUS-FNA が最も施行回数が少なかったが,感度は最も高かった(87.5%).すなわち,膵細胞診の中で,EUS-FNA は少ない検査回数で正確な診断を下すことができ,正診率の高い細胞採取法であった.EUS-FNA は,超音波内視鏡により消化管内腔から病変を観察し,穿刺吸引することで新鮮な細胞を多く採取でき<sup>1)</sup>,膵管病変だけでなく,腺房細胞癌や神経内分泌腫瘍,転移性膵腫瘍など,膵管と交通のない膵腫瘤にも適応される<sup>2)</sup>.今回の検討でも,腺房細胞癌 1 例,神経内分泌癌 2 例のいずれも EUS-FNA で腫瘍細胞を認めた.当院における EUS-FNA の件数は年々増加傾向にあり,今後もその正診率の高さから,EUS-FNA の件数は増加していくと考えられた.

一方,膵液細胞診は,膵細胞診の中で,最も不適正率が高く,細胞診感度が低かった.膵液細胞診は,膵液内に剥離した細胞をみる剥離細胞診のため<sup>3)</sup>,得られる細胞量が少なく,膵液に含まれる消化酵素の影響による細胞変性が強い<sup>3)4)</sup>.そのため,診断に有用な細胞が得られにくいと考えられた.ブラシを用いて病変部の細胞を集める膵管擦過細胞診は変性の少ない細胞を多く集めることができるため<sup>4)</sup>,膵液細胞診に比べると不適正率は低く,感度も高かった.

組織学的に確認された胆道癌 59 例	症例数
肝内胆管癌	6
肝外胆管癌	32
胆嚢癌	10
乳頭部癌	11
合計	59

※組織型は 59 例全て腺癌

表 3 : 胆道癌例の組織診断結果一覧.

	膵細胞診			胆道系細胞診	
	膵液	膵管擦過	EUS-FNA	胆汁	胆管擦過
合計施行回数	51	12	8	131	49
細胞診感度(%)	52.9	75.0	87.5	58.8	79.6

表 4 : 膵腫瘍例と胆道癌例における各細胞診検査の施行回数および感度.

しかし、直接病変部を穿刺して、細胞を得る EUS-FNA とは異なり、膵管病変部を確実にブラシ擦過するのが難しく、目的とする病巣の細胞が十分に得られにくい場合があるため、EUS-FNA ほど感度は高くなかった。

膵液・膵管擦過細胞診は、EUS-FNA と比較すると感度は低かったが、細胞診で腫瘍細胞を認めた膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm ; IPMN) 例は、すべて膵液細胞診あるいは膵管擦過細胞診で腫瘍細胞を認めた。IPMN などの粘液性嚢胞性病変に EUS-FNA を適応するかどうかは世界各国で大きく異なるが<sup>5)6)</sup>、現在本邦では、穿刺により腹膜播種の危険が高まるため、膵嚢胞性病変に対して EUS-FNA を推奨していない。そのため、臨床的に IPMN を疑う症例は、穿刺せずに腫瘍細胞が得られる膵液細胞診や膵管擦過細胞診が有用と考えられた。

胆道系細胞診では、膵液と膵管擦過細胞診の関係と同様、ブラシ擦過により病変部の新鮮な細胞を多く集めることが可能な胆管擦過細胞診のほうが、自然剥離細胞診である胆汁細胞診よりも陽性率が高く、不適正率は低かった。胆道癌例を対象とした細胞診感度も胆管擦過 79.6%、胆汁 58.8% であり、胆管擦過細胞診の感度のほうが胆汁細胞診よりも約 20% 高かった。一方、細胞診施行回数は胆汁細胞診のほうが胆

管擦過細胞診よりも多かった。特に、肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌例で、胆汁細胞診が胆管擦過細胞診に比べて、有意に多く施行された。これは胆管擦過細胞診が基本的に内視鏡的逆行性胆道膵管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ERCP) 手技中のみ施行されるのに対し、胆汁細胞診はドレナージチューブを留置することで、排液された胆汁により繰り返し検査が可能である利点を反映した結果であった。擦過細胞診が手技的に難しい肝内胆管癌や胆嚢癌例の場合、胆道内の網羅的なスクリーニングが可能で、繰り返し検査が可能な胆汁細胞診が有効で、胆管擦過細胞診よりも重視されているといえた。以上のように、胆汁細胞診と胆管擦過細胞診にはそれぞれの利点と欠点がある。これらを併用することで、それぞれ単体の検査の場合に比べ、正診率が向上し、82.5% の胆道癌例を正診できた。胆汁細胞診・擦過細胞診・胆管生検の併用で 74%<sup>7)</sup>、胆汁細胞診・擦過細胞診・穿刺吸引細胞診・胆管生検の併用で 72.8%<sup>8)</sup> の胆道癌を診断できたとの報告があり、対象症例数の違いはあるものの、当院では胆汁細胞診と胆管擦過細胞診の併用のみで、これらの成績を上回ることができた。これは細胞変性を防ぐために提出された検体は可能な限り早めに処理する、多くの細胞を集めるために直接塗抹標本と集細胞標本をともに作

組織学的に確認された胆道癌 59 例		合計施行回数(回)			感度(%)		
病変部位	症例数	胆汁	胆管擦過	p value	胆汁	胆管擦過	p value
肝内胆管癌	6	19	7	*	26.3	42.9	n.s.
肝外胆管癌	32	70	28	*	77.4	92.9	n.s.
胆嚢癌	10	24	2	*	41.7	100.0	n.s.
乳頭部癌	11	18	12	n.s.	44.4	66.7	n.s.
合計	59	131	49	*	58.8	79.6	*

表 5：胆道の病変部位ごとの細胞診検査施行回数と感度。

\* p<0.05, n.s. : not significant

製する, といった細胞診検体処理・標本作製時の工夫によるものと考えられた.

## V. 結 語

膵細胞診では, EUS-FNA の感度が最も高く, 膵管と交通のない病変にも有用であったが, IPMN 例では膵液・膵管擦過細胞診が有用であった.

胆道系細胞診では, 胆管擦過細胞診の感度が胆汁細胞診よりも高かったが, 擦過の難しい症例には繰り返し検査の可能な胆汁細胞診が有用

であり, 両者を併用することで正診率が向上し, 82.5% の胆道癌例を正診できた.

本論文は, 青森県臨床細胞学会雑誌に掲載された小原・萩生田の論文「当院における胆道系(胆汁と胆管擦過)細胞診について」, 「膵細胞診の採取方法の検討 —膵液・膵管擦過・EUS-FNA の比較—」(青森県臨床細胞学会雑誌 2020; 37: 2-6, 7-12) について, 症例数を増やし, 再検討後, 纏めたものである.

細胞診で腫瘍細胞を認めた 膵腫瘍 23 例		腫瘍細胞を認めた 細胞採取法		
組織型	症例数	膵液	膵管擦過	EUS-FNA
浸潤性膵管癌	14	7	7	5
浸潤性膵管癌 + IPMN	1	—	1	—
IPMA	1	1	—	—
IPMC	4	4	1	—
腺房細胞癌	1	—	—	1
神経内分泌癌	2	—	—	2
合計	23	12	9	8

表 6: 膵腫瘍のそれぞれの組織型について, 腫瘍細胞を認めた細胞採取法一覧.

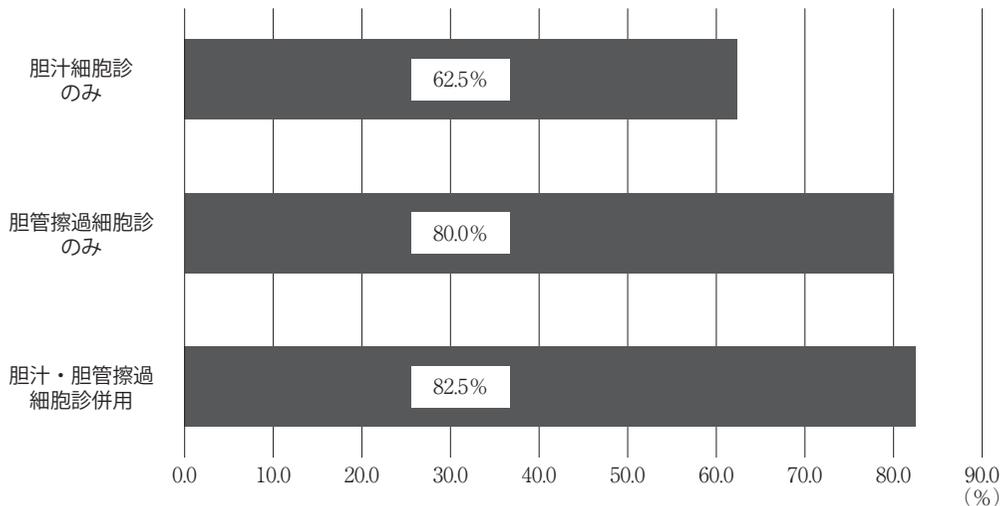


図 2: 胆汁・胆管擦過細胞診が併用された胆道癌例における細胞診検査の正診率.

## 文 献

- 1) 江坂四季音, 松田陽子, 浜島裕理, ほか. 超音波内視鏡下穿刺吸引法における膵管上皮異型細胞の特徴的細胞像とセルブロック検体組織像の検討. 日臨細胞誌 2018 ; 57 : 199-212.
- 2) 大池信之, 野呂瀬智子, 磯邊友秀, ほか. 膵疾患の細胞診と組織診. 昭和学会誌 2017 ; 77 : 22-26.
- 3) 及川正道, 鈴木忠泰, 石川国春, ほか. 膵液, 胆汁の細胞診. 日臨細胞誌 1987 ; 26 : 87-94.
- 4) 櫻井博文, 上垣外明子, 丸山聡, ほか. 胆・膵管擦過細胞診標本における疑陽性例 (Class III) の検討. 日臨細胞誌 2008 ; 47 : 416-419.
- 5) Ngamruengphong,S., Xu,C., Woodward,T.A., et al. Risk of gastric or peritoneal recurrence, and long-term outcomes, following pancreatic cancer resection with preoperative endosonographically guided fine needle aspiration. Endoscopy 2013 ; 45 : 619-626.
- 6) Zhu,H., Jiang,F., Zhu,J., et al. Assessment of morbidity and mortality associated with endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cystic lesions: A systematic review and meta-analysis. Dig Endosc 2017; 29: 667-675.
- 7) 長谷部修,新倉則和,今井康晴,ほか.経乳頭的胆管生検・ブラッシング細胞診・胆汁細胞診の比較と併用の意義. 胆と膵 2003 ; 24 : 403-408.
- 8) Tanaka,H., Matsusaki,S., Baba,Y., et al. Usefulness of endoscopic transpapillary tissue sampling for malignant biliary strictures and predictive factors of diagnostic accuracy. Clin Endosc 2018 ; 51 : 174-180.