

超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診の成績と解析

中村 厚志¹⁾, 野崎 正行¹⁾, 村田 恵¹⁾, 小熊 貴光¹⁾, 吉澤 明希¹⁾,
高橋 佳奈¹⁾, 片平 淳子¹⁾, 村上 将大¹⁾, 渡邊 綾子¹⁾, 加賀 幸斗¹⁾,
伊藤 律子¹⁾, 石井 保志²⁾, 柳内 充²⁾, 辻 隆裕²⁾, 深澤雄一郎²⁾

要 旨

超音波内視鏡下穿刺吸引法 (Endoscopic Ultrasonography-guided Fine Needle Aspiration 以下EUS-FNA) は、患者への侵襲性が少なく、高い診断精度を実現する検査方法で、膵腫瘍や消化管粘膜下腫瘍の診断などに用いられている。当院も2008年から実施し、症例数も年々増加している。今回、当院で経験した症例について代表的な細胞像・組織像を提示し、超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診の成績と解析について報告する。

当院で2008年7月から2015年4月までに提出されたEUS-FNA検体153件を対象とした。臓器別では膵臓89件、胃27件、リンパ節22件で全体の約90%を占め、その他の臓器は15件であった。細胞診検査判定では「正常・良性」25%、「鑑別困難」25%、「悪性疑い」6%、「悪性」39%、「判定保留」5%であった。いずれの臓器・採取法であっても正確な細胞診判定のためには、変性の少ない細胞を充分確保することが大切であり、今回の検討で検体採取不良による「判定保留」は5% (8例) と低かった。その要因として検査技師が現場に出向いて検体処理を実施しており、その効果が診断精度向上に繋がっていると考えられた。

キーワード：EUS-FNA、細胞診、検体処理

はじめに

超音波内視鏡下穿刺吸引法 (Endoscopic Ultrasonography-guided Fine Needle Aspiration 以下EUS-FNA) は、患者への侵襲性が少なく、高い診断精度を実現する検査方法で、膵腫瘍や消化管粘膜下腫瘍の診断などに用いられている。当院も2008年からEUS-FNAを導入し、膵疾患だけではなく消化管粘膜下腫瘍、リンパ節腫大など様々な病変に対し実施してきた。EUS-FNAは安全で確実に患者の治療方針決定に大きく寄与する検査法と位置付けている。今回、当院で経験した症例について代表的な細胞像・組織像を提示

し、当院の超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診の成績と解析について報告する。

対象と方法

2008年7月～2015年4月までにEUS-FNAで採取、提出された細胞診検体153件を対象とした (男82件・女71件、26歳から89歳 平均68.9歳)。また、病理組織検査が行われている104件で細胞診判定と病理組織診断との比較検討を行った。

1) 市立札幌病院 検査部

2) 同 病理診断科

結 果

2008年7月～2015年4月までにEUS-FNAで採取、提出された細胞診検体は153件であった。EUS-FNA検体は年々増加しており年度別提出件数を図1に示した。採取臓器別に見てみると膵臓89件（58%）、胃27件（18%）、リンパ節22件（14%）の順であった、その他の臓器としては肝臓、十二指腸、食道脾臓、縦隔であった（図2）。

EUS-FNA検体の細胞診判定は、甲状腺や乳腺の穿刺吸引細胞診報告様式を使用している。判定別では「正常・良性」38件（25%）、「鑑別困難」39件（25%）、「悪性疑い」9件（6%）、悪性59件（39%）、検体採取不良による「判定保留」8件（5%）であり検体採取率は95%であった（図3）。

臓器別で判定区分をみると膵臓89件中「正常・良性」16件（18%）、「鑑別困難」19件（21%）、「悪性疑い」6件（7%）、悪性44件（49%）、「判定保留」4件（5%）であり（図4）、胃27件中「正常・良性」4件（15%）、「鑑別困難」17件（63%）、「悪性疑い」0件（0%）、悪性3件（11%）、「判定保留」3件（11%）であった（図5）。リンパ節22件中「正常・良性」6件（27%）、「鑑別困難」2件（9%）、「悪性疑い」2件（9%）、悪性11件（50%）、判定保留1件（4%）であった（図6）。臓器の違いにより細胞診判定割合に違いが見られた。特に胃のEUS-FNA検体では細胞診判定「鑑別困難」が60%を超えていたが、胃17件中13件で観察される細胞所見から推定病変にGIST（Gastrointestinal stromal tumor：消化管間質腫瘍）を挙げて報告した。

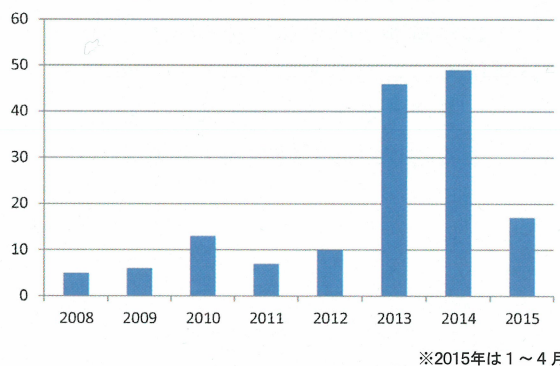


図1 超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診提出件数

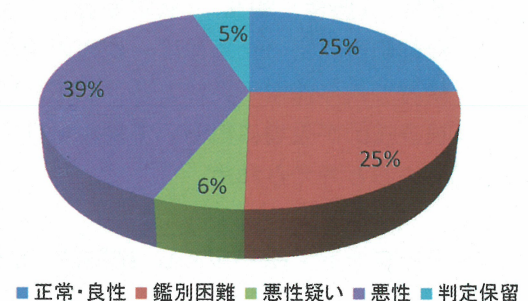


図3 超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診判定

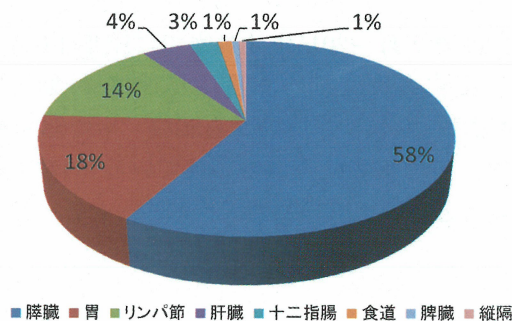


図2 超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診臓器別件数

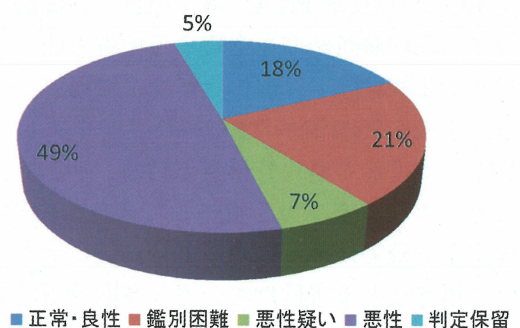


図4 膵臓 超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診判定

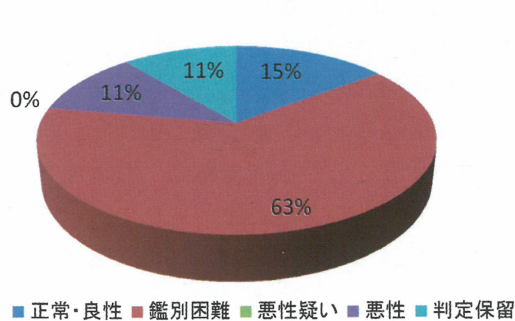


図5 胃 超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診判定

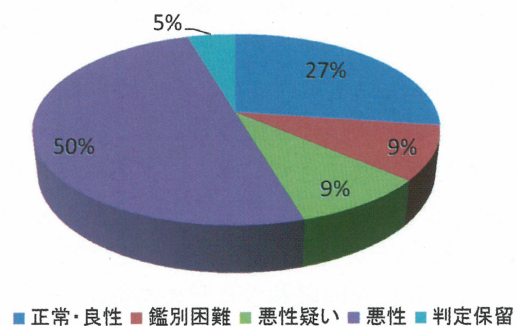


図6 リンパ節 超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診判定

次に、病理組織検査（生検・手術）を実施している104件について細胞診判定結果を基に検討した。病理組織診検査では17件（16%）で材料が十分に採取されておらず、病理診断には至らなかった。また同一患者でEUS-FNA検査を2回実施した症例（6症例）は1件として扱った。その結果81件について細胞診と病理組織の結果を検討した。病理組織診断は「特記すべき組織所見がない」「良性診断」「悪性診断」とした。細胞診判定で「悪性疑い」は、今回の検討で「悪性」枠に入れた。結果は表1に示した。なお、胃粘膜化腫瘍で病理組織診断GISTは「悪性診断」とは別に分類

した。

臓器別に病理組織診断結果を見てみると脾臓検体で細胞診検査「悪性」と判定した25件中、病理組織検査で悪性と診断された件数は19件（76%）で（表2）、胃では「鑑別困難」判定した15件中、病理組織診断で「GIST」の診断が13例（86%）であった（表3）。

同じくリンパ節では「悪性」と判定した11例中10例（90%）が病理組織診で悪性との診断であった（表4）。

表1 細胞診判定と病理組織診断

		病理組織診断			
		所見なし	良性	悪性	計
細胞診判定	全症例				
	良性・正常	7	1	3	11
	鑑別困難	3	0	23	26
	悪性	7	0	33	40
	判定保留	1	0	3	4
計		18	1	62	81

表3 胃 細胞診判定と病理組織診断

		病理組織診断				
		所見なし	良性	悪性	GIST	計
細胞診判定	胃					
	良性・正常	2	0	0	0	2
	鑑別困難	2	0	0	13	15
	悪性	0	0	2	0	2
	判定保留	0	0	1	2	3
計		4	0	3	15	22

表2 脾臓 細胞診判定と病理組織診断

		病理組織診断			
		所見なし	良性	悪性	計
細胞診判定	脾臓				
	良性・正常	3	1	2	6
	鑑別困難	2	0	8	10
	悪性	6	0	19	25
	判定保留	1	0	0	1
計		12	1	29	42

表4 リンパ節 細胞診判定と病理組織診断

		病理組織診断			
		所見なし	良性	悪性	計
細胞診判定	リンパ節				
	良性・正常	1	0	0	1
	鑑別困難	0	0	2	2
	悪性	1	0	10	11
	判定保留	0	0	0	0
計		2	0	12	14

考 察

EUS-FNAは主に膵腫瘍、リンパ節腫大、消化管粘膜下腫瘍の良悪性の鑑別診断、組織型や病型診断に応用されてきた。さらに最近では後縦隔、直腸周囲、胆道病変、副腎など消化管壁内、壁外病変まで、その適応範囲を広げている。また、2010年4月に保険収載されたのを機に全国に急速に普及しており、当院でも年々増加傾向にある^{1) 2)}。

今回の細胞診結果と病理組織診断との分析では良好な結果が得られた。細胞診で悪性と判定し、病理組織診断で悪性であった症例は40件中33件(82.5%)、細胞診で「良性・正常」と判定し、病理組織診断で「良性・所見なし」は11件中8件(72.7%)であった。細胞診で「鑑別困難」と判定した39例中、膵臓検体が19件、胃の検体17件、リンパ節検体3件であり、胃検体の17件中15件で出現する細胞集団所見よりGIST由来の細胞を推定している。GISTは特徴ある所見を示すことが多くあり、その形態を観察することで推定病変は可能である(写真1)。膵臓でも出現する細胞所見より内分泌細胞性腫瘍(Endocrine cell tumor NET)(写真2)、Solid-pseudopapillary tumor (SPT)(写真3)、膵管内乳頭状粘液性腺腫(Intraductal papillary mucinous adenoma

IPMA)(写真4)、悪性リンパ腫(写真5)などは推定病変を判定報告時に記載しており、実施された病理組織診断結果とも一致していた。その為には採取された材料を的確に処理し、迅速な標本作製を行うことが大切であり、標本を詳細に観察することで特徴ある細胞所見を見つけることが出来れば組織型の推定は充分可能である^{3) 4) 5) 6)}。

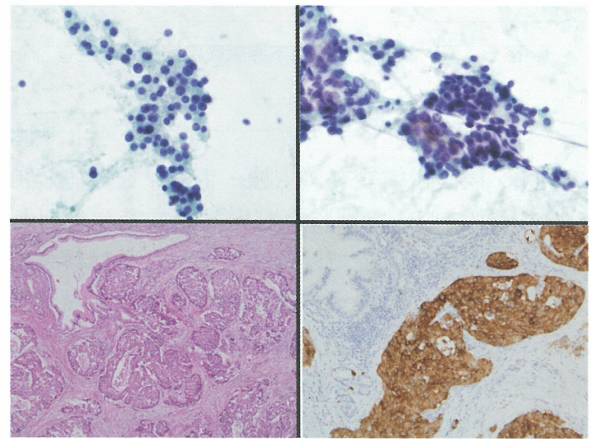


写真2 NET

左上：pap染色×40 右上：pap染色×40
左下：HE染色×4 右下：免疫染色(Synaptophysin)×10
小型類円形細胞で、核はやや中心に位置し円形～類円形を呈している。核クロマチンは細～粗顆粒状、明瞭な細胞質を有している。免疫染色ではシナプトフィジンが陽性を示している。

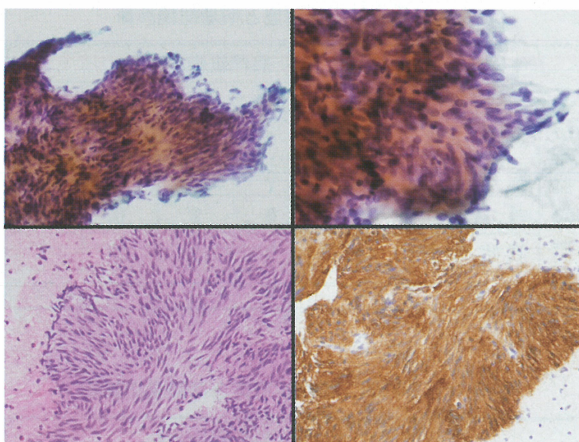


写真1 GIST

左上：pap染色×10
左下：(セルブロック標本) HE染色×20
右上：pap染色×40
右下：免疫染色(C-kit)×20

きれいな背景に紡錘形細胞の高密度な細胞集塊を認める。細胞質はライトグリーンに淡染し、類円形から棍棒状の核を有している。免疫染色ではC-kitが強陽性を示している。

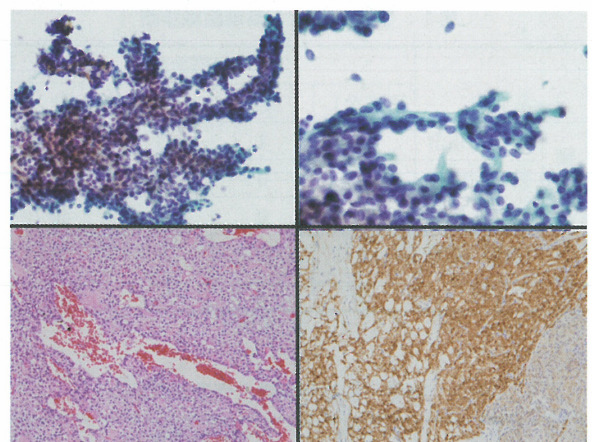


写真3 SPT

左上：pap染色×20 右上：pap染色×40
左下：HE染色×10 右下：免疫染色(β-Catenin)×10
偽乳頭状集塊として出現。血管間質細胞周囲に小型類円形細胞の増殖を認める。核クロマチンは粗顆粒状を呈している。免疫染色ではβ-カテニンが陽性を示している。

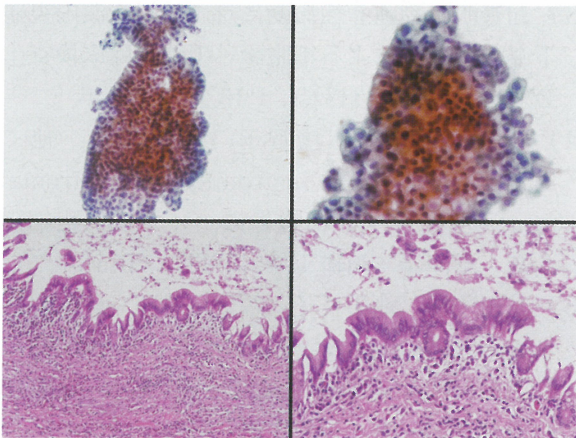


写真4 IPMA

左上：pap染色×20 右上：pap染色×40
左下：HE染色×10 右下：HE染色×20

細胞質内に粘液を有するやや文の高い細胞からなる集塊を認める。核は基底側に位置し配列の乱れは軽度で、核異型も乏しい。

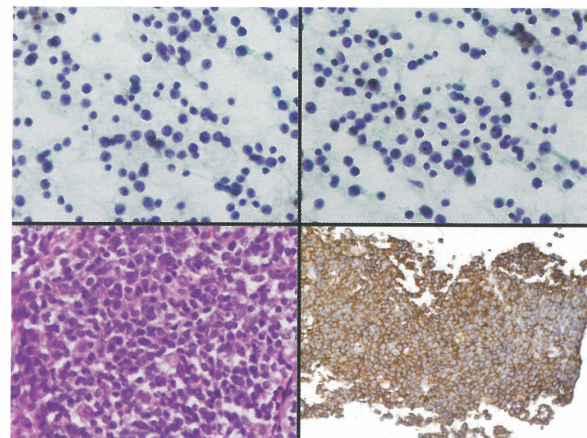


写真5 悪性リンパ腫

左上：pap染色×40 右上：pap染色×40
左下：HE染色×40 右下：免疫染色（CD20）×20

裸核状の円形細胞が孤在性に出現している。核クロマチンは増量し、核小体の目立つ細胞も散見する。免疫染色ではCD20が陽性で、B細胞性悪性リンパ腫の所見である。

ただ、EUS-FNAは高度な熟練技術も必要な検査でもあり、検体採取が不適切なため検体が不良検体となり、時的に的確な診断に支障を来すこともある。当院での153症例中、採取細胞不足（材料不適）による「判定保留」は8例（5%）と少なく、「判定保留」の原因となる標本（細胞）の乾燥や細胞の挫滅等は観察されなかった。当院ではEUS-FNA検査時に事前連絡があり、実施時に技師が採取現場に向かい、その場で検体処理を行っている。持参する器具・容器は、ピンセット、スライドガラス、スピッツ（試験官）、ホルマリン固定液入り瓶、95%アルコール液入り固定バット、細胞保存液（Cyto Rich Red）、生理食塩水などを検体搬送ボックス（中に試験官立てがある）に入れ、現場へ向かっている。

的確な検体採取を行うためにも検査技師が重要なカギを握っている。検査技師が採取された検体

が量的、質的に診断可能な検体か否かを肉眼的に確認している。また、採取前、採取中、採取後での臨床医とのコミュニケーションを円滑にとることは、お互いの技術向上につながる的確な診断向上に貢献できると考える。

また、採取材料からのセルブロック標本作製も有用であり、特殊染色や細胞免疫化学染色が出来、確定診断にいたる可能性も高い。セルブロック標本による免疫組織化学染色の応用例として、表5が挙げられる。

なお、今後の課題として採取現場での的確な検体採取を担保出来る方法や検体処理方法の検討とさらなる技術的工夫が必要である^{7) 8)}。それにより患者負担の軽減、検査時間の短縮、コスト削減にも繋がると考えられる。

表5 免疫組織化学染色に用いられる抗体と組織型

組織型診断名	免疫組織化学染色に用いられる抗体
GIST	C-kit、CD34
膵内分泌腫瘍	クロモグラニンA、シナプトフィジン、CD56、Ki-67
上皮性腫瘍	CK7、CK19、EZH2、Maspin、Claudin4
腺房細胞癌	トリプシン、キモトリプシン
SPN	β -カテニン、CD10、KIT
悪性リンパ腫	CD3、CD20、bcl 6、MUM1

ま と め

EUS-FNAで得られる材料には、診断に必要な情報が含まれており、その情報を上手に引き出すことは大切であり、体躯深部臓器病変に対する診断法として有用であると考えられた。

多彩な組織型を有する膵腫瘍を理解し、特徴ある細胞所見を見出すことで組織型推定も可能であり、その後の治療方針選択肢へ寄与できると考えられた。

採取する臨床医、病理診断医、そして検体作成を行う臨床検査技師が共に協力し合い、限られた貴重な診断材料を有効、適正に処理することで、診断精度の向上につながると考えられた。

参考文献

- 1) 中村雄太，乾和郎，中澤三郎 他：超音波内視鏡下穿刺吸引における病理診断 消化器 内視鏡 Vol.13 No.3. P271-273 2000年
- 2) 山雄健次，北野雅之，中井陽介 他：特集「消化器疾患における超音波内視鏡検査－現状と将来展望」 最新医学 8号 2013年 東京
- 3) 丸善明：膵腫瘤性病変に対する超音波内視鏡下穿刺吸引法による細胞診 千葉県臨床検査士会雑誌 No.3. 113号 P16-22 2011年
- 4) 安孫子光春，三橋智子，宮越里絵 他：EUS-FNAによるGastrointestinal stromal tumor (GIST)の細胞像について 日臨細胞会誌 第54巻 補冊1号 P167 2015年
- 5) 前田朱美，津田祥子，福田ミヨ子 他：当院における膵超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診(EUS-FNA)の結果と細胞学的検討 日臨細胞会誌 第54巻 補冊1号 P170 2015年
- 6) 日本細胞診断学推進協会細胞検査士会 監修：胆管・膵管細胞診アトラス 武藤化学株式会社 2009年 東京
- 7) 越川卓，山雄健次，大橋計彦 他：採取検体処理－超音波内視鏡下穿刺吸引におけるディフ・クイック染色を用いた迅速細胞診検査 消化器内視鏡 Vol.23. No.3 P275-281 2000年
- 8) 大久保文彦，麻生暁，相島慎一 他：EUS(超音波内視鏡検査)による細胞診の標本作成方法 Medical Technology Vol.41. No.1 P80-86 2013年

Results and Analysis of Cytology using Endoscopic Ultrasonography-guided Fine Needle Aspiration (EUS-FNA) in Sapporo City General Hospital

Atsushi Nakamura¹⁾, Masayuki Nozaki¹⁾, Megumi Murata¹⁾, Takamitsu Oguma¹⁾,
Aki Yoshizawa¹⁾, Kana Takahashi¹⁾, Junko Katahira¹⁾, Masahiro Murakami¹⁾,
Ayako Watanabe¹⁾, Yukito Kaga¹⁾, Ritsuko Itoh¹⁾, Yasushi Ishii²⁾, Mitsuru Yanai²⁾,
Takahiro Tsuji²⁾, Yuichiro Fukasawa²⁾

1) *Department of Clinical Laboratory, Sapporo City General Hospital*

2) *Department of Pathology, Sapporo City General Hospital*

Summary

EUS-FNA is a useful technique which provides a high degree of diagnostic accuracy, as well as, a decrease in damage to the patient, which is now widely used for the diagnosis of pancreas tumors or gastrointestinal stromal tumors (GIST).

In our hospital, we started cytological diagnosis using EUS-FNA in 2008, and since then it has been increasing year by year. As a result, we report the results of cytological diagnosis and their analysis. Moreover, we show cytological and histological features of typical cases.

We have experienced 153 cases of cytology by EUS-FNA from July 2008 to April 2015, and ptumors of the ancreas, stomach and lymph nodes formed the majority of the total (90%).

On diagnosis of cytology, [judgment withheld] it was discovered that the samples for cytological diagnosis were of poor quality. Probably, medical technologists going to the bedside to process the samples had a negative effect on the preparation of the samples.

Keywords: EUS-FNA, cytology, technique of processing the sample