

画像解析により明らかになった胆道癌細胞診の特徴

平川栄一郎*, 山本康子

香川県立医療短期大学臨床検査学科

Cytologic Morphometric Study of Biliary Tract Carcinoma

Eiichiro Hirakawa*, Yasuko Yamamoto

Department of Medical Technology, Kagawa Prefectural College of Health Sciences

Abstract

Cytological study on biliary tract is very important to diagnose whether it caused by neoplasm or not. The pathological and clinical diagnoses are often difficult in cases with inflammatory disease. We assessed the nuclear morphometry in bile cytology in 7 cases with adenocarcinoma of the gall bladder, 7 cases with adenocarcinoma of the bile duct and in negative 10 cases. Mean nuclear area (NA), and coefficient of variation of NA (NACV) and perimeter of adenocarcinoma of biliary tract were significantly increased than those of negative cases. NA and perimeter of gallbladder carcinoma were significantly increased than those of bile duct carcinoma. Circular rate of gallbladder carcinoma was significantly lower than that of bile duct carcinoma. We conclude that these nuclear parameters are useful in cytodiagnosis of biliary tract cytology.

Key words : 胆汁 (biliary tract)
核形態計測 (nuclear morphometry)
細胞診 (cytology)

*連絡先：〒761-0123 香川県木田郡牟礼町大字原281-1 香川県立医療短期大学臨床検査学科

*Corresponding address : Department of Medical Technology, Kagawa Prefectural College of Health Sciences, 281-1 Hara, Mure-cho, Kita-gun, Kagawa 761-0123, Japan

はじめに

胆道に発生する悪性腫瘍の多くは総胆管、胆嚢粘膜上皮由来の腺癌である。これらは解剖学的な部位の特徴から生検が困難であり、また症状が発現してくるのが遅く、かなり進行しないと発現しない場合もあり、確定診断に苦慮することが多い。生検が困難な為、診断や閉塞性黄疸の治療目的に用いられる内視鏡的逆行性胆膵管造影（以下ERCP）や経皮経肝胆管造影ドレナージ（以下PTCD）、内視鏡的経鼻胆管ドレナージ（以下ENBD）から得られる胆汁細胞診は重要な役割を担う。しかしながら、そうして得られる胆汁中の細胞は胆汁や膵液に含まれる消化酵素により変性壊死が加わり、また炎症による再生異型が加わるために、判定に苦慮し、診断は必ずしも容易ではない¹⁾。そこで今回、細胞診材料を用いた核形態計測による良悪性の鑑別が可能かどうか比較検討を行ったので報告する。

対象と方法

対象は、過去4年間にERCP、PTCDあるいはENBDにより得られた胆汁細胞診材料で、細胞診陽性の腺癌14例（胆嚢癌7例、胆管癌7例）（Table 1）と、陰性対照として同様にして得られた細胞診陰性例10例を用いた。悪性症例は、病理組織学的に悪性

Table 1. Summary of obtaining method of bile and histological type.

症例	採取法	組織型
胆嚢癌		
1	PTCD	tub 2
2	ENBD	pap
3	PTCD	tub 2
4	ENBD	tub 1
5	PTCD	pap
6	PTCD	tub 2
7	PTCD	pap
胆管癌		
1	ENBD	tub 2
2	PTCD	tub 2
3	PTCD	tub 1
4	PTCD	pap
5	PTCD	tub 2
6	ERCP	tub 1
7	ERCP	tub 1

PTCD, Percutaneous transhepatic cholangiography and drainage; ENBD, Endoscopic nasobiliary drainage; ERCP, Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography; tub 1, tubular adenocarcinoma, well differentiated; tub 2, tubular adenocarcinoma, moderately differentiated; pap, papillary adenocarcinoma.

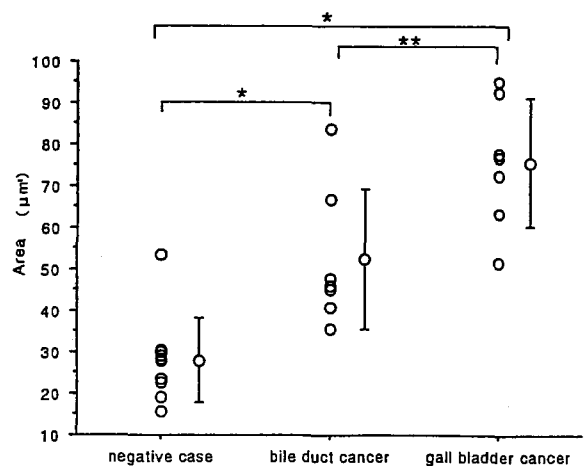
であることを確認したものを用いた。腺癌、陰性症例の各パパニコロウ染色標本より画像解析装置（Image-Pro Plus, Media Cybernetics）を用い、Baakら²⁾の論文に従い各症例から少なくとも25個以上の腺癌細胞あるいは陰性細胞の核形態計測を行った。計測は平均核面積、楕円長短比、周囲長、円形度、核面積変異係数³⁾（以下NACV）の5項目について行い、胆嚢癌、胆管癌、陰性例の各平均値と標準偏差を求め、*t*検定を行った。

結 果

1. 核の形態計測

画像解析装置で検討した陰性例、胆管癌と胆嚢癌の平均核面積は、それぞれ $28.0\mu\text{m}^2$ と $52.4\mu\text{m}^2$ 、 $75.8\mu\text{m}^2$ であった（Fig. 1）。楕円長短比は陰性例が1.44、胆管癌が1.51、胆嚢癌が1.41であった（Fig. 2）。周囲長は陰性例が $18.9\mu\text{m}$ 、胆管癌が $26.5\mu\text{m}$ 、胆嚢癌が $31.1\mu\text{m}$ であった（Fig. 3）。円形度は陰性例が1.06、胆管癌が1.12、胆嚢癌が1.07であった（Fig. 4）。NACVは陰性例が24.1、胆管癌が29.9、胆嚢癌が43.6であった（Fig. 5）。胆管癌、胆嚢癌は陰性例と比較して平均核面積と周囲長が有意に増加した（ $P<0.01$ ）。胆嚢癌は胆管癌と比較して平均核面積、周囲長が有意に増加し、円形度は逆に減少した（ $P<0.05$ ）。またNACVは陰性例と胆管癌（ $P<0.05$ ）、陰性例と胆嚢癌（ $P<0.01$ ）、胆管癌と胆嚢癌（ $P<0.01$ ）との

Area



* $p<0.01$

** $p<0.05$

Fig. 1 Nuclear area in negative case, bile duct cancer and gall bladder cancer.

Aspect

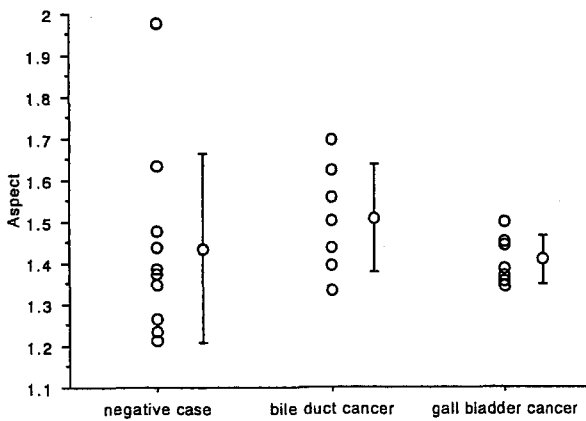
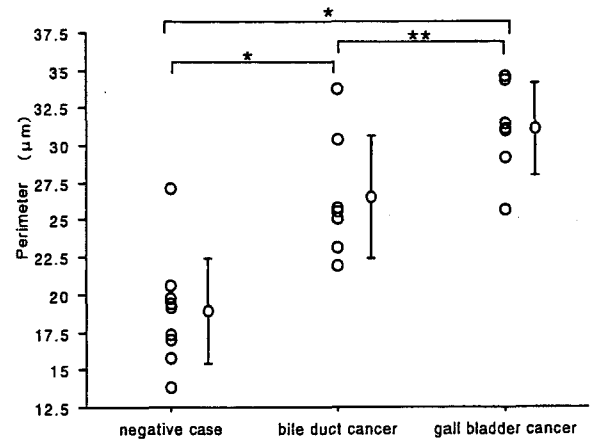


Fig. 2 Aspect ratio of negative case, bile duct cancer and gall bladder cancer.

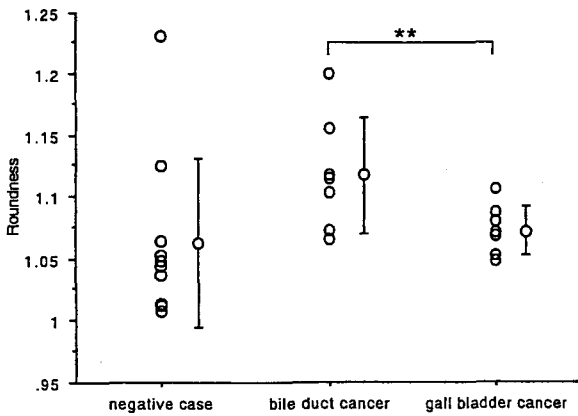
Perimeter



* p<0.01
** p<0.05

Fig. 3 Perimeter of negative case, bile duct cancer and gall bladder cancer.

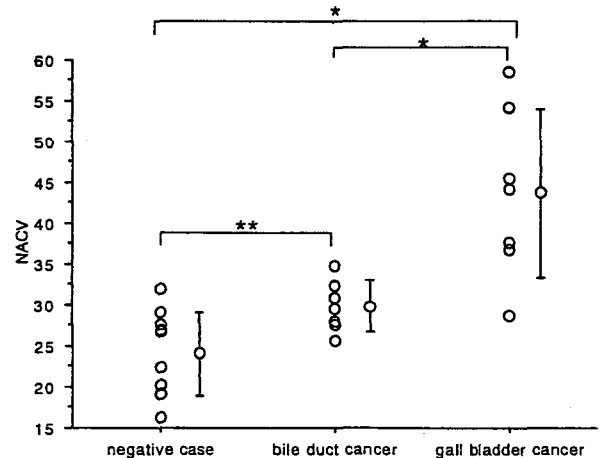
Roundness



** p<0.05

Fig. 4 Roundness of negative case, bile duct cancer and gall bladder cancer.

NACV



* p<0.01
** p<0.05

Fig. 5 NACV of negative case, bile duct cancer and gall bladder cancer.

間に有意差が認められた。

考 察

胆汁細胞診の検体採取法には、減黄術としての治療を兼ねたENBD, PTCD法と画像診断を兼ねたERCP法による採取法がある。PTCD法やENBD法による細胞採取は患者に負担をかけずに繰り返し検体を得ることができる。そのため検査回数を多くすることができ、回数が多いほど細胞診陽性率が高くな

る¹⁻⁶⁾。欠点としては、変性に加わることや採取細胞が少なく、診断に苦慮する場合がある。そこで画像解析装置を用いて、核の形態学的特徴を明らかにしようと試みたわけだが、まず胆管癌、胆嚢癌は陰性例と比較して平均核面積、周囲長が有意に増加することが判った。

胆管癌の平均核面積は陰性例の約1.45倍であり、胆嚢癌は陰性例の約2.7倍であった。つまり他臓器の癌細胞と比較して小型とされる胆道癌であるが¹⁾、癌としての特徴はまず核の大きさにあらわれている

と考えられた。核を円形と考えてこれを直径の差であらわすと陰性は $6.02\mu\text{m}$ であり、胆管癌では $8.44\mu\text{m}$ 、胆嚢癌だと $9.90\mu\text{m}$ となる。胆管癌、胆嚢癌のPTCD細胞診89例を検討した佐々木ら⁷⁾によれば、結合性低下、核間距離不整、核縁肥厚、壊死背景、核染色質増加の順に5所見が重要であるが、特に平均核径 $9\mu\text{m}$ を越える細胞は悪性の可能性が高いと報告している。核径に関してはわれわれの結果もほぼこれに一致する結果であった。しかし胆管癌と胆嚢癌では、平均核面積が異なり、明らかに核の大きさが異なることが判明したので、その点に注意して細胞診断を行う必要があると考えられた。また実際には炎症による反応性の変化でも、著明な核腫大を示すものがある。今回検討した陰性例の中にも、胆石症の症例で平均核面積が $50\mu\text{m}^2$ 以上もあり、大きさでは胆管癌と近似するものが認められた。従って、判定に際しては、やはり佐々木らが述べる5所見と合わせた総合的な判断が必要であろう。胆管癌と胆嚢癌では核の大きさが異なる理由については、臓器、部位特異的なものであると考えられる。実際Alpiniら⁸⁾は胆管径と胆管細胞の面積に相関があり、胆管径の太いものほど、その内面を覆う胆管細胞の面積が大きいことを報告している。

次に楕円長短比であるが、陰性例は1.44であり、胆管癌が1.51、胆嚢癌が1.41であった。円形度は胆嚢癌では減少し1に近づいている。円形度は1に近づくほど正円となるので、平均核面積の結果とあわせて考えると、胆管癌の核は胆嚢癌の核と比較して、小型、楕円形であり、胆嚢癌は比較的大型で円形に近い核形であると考えられる。実際に顕微鏡で胆管癌、胆嚢癌の細胞を観察すると胆嚢癌は胆管癌より、より大きく、丸いという印象を受けるが、その点が今回の検討により、あらためて明らかになった。

NACVは陰性例と比較して胆管癌、胆嚢癌で有意に増加したが、特に胆嚢癌でNACVが増加したことはanisokaryosisを反映したものと考えられる。しかし、なぜ胆嚢癌で増加したかについては、病理組織像との比較などによる、今後の検討が必要である。

今回の検討では結合性低下、核間距離不整、核縁肥厚、壊死背景、核染色質増加等の所見は検討して

いないが、これらは数値化することがなかなか困難なパラメーターである。従って、これらの所見に核形態計測のデータを加えて所見をより客観化することは、良悪の鑑別診断、さらには胆管癌、胆嚢癌の鑑別診断に役立つと考えられる。

文 献

- 1) 小林省二, 荻野哲朗, 船本康申, 岸田不二夫, 河野幸治, 沖野毅, 平川栄一郎, ほか (1992) 胆汁細胞診—日常検査における問題点. 臨床検査36: 545-549.
- 2) Baak JPA, Dop H, Kurver PHJ, Hermans J (1985) The value of morphometry to classic prognosticators in breast cancer. *Cancer* 56: 374-382.
- 3) Nagashima T, Suzuki M, Nakajima N (1997) Cytologic morphometric approach for the prediction of lymph node involvement in papillary thyroid cancer. *Analyt Quat Cytol Histol* 19: 49-54.
- 4) 川井俊郎, 藤井文志, 櫻井信司, 鄭子文, 久力権, 海崎泰治, 久保野幸子ほか (1998) 胆管病変に対するPTCD胆汁細胞診の陽性率に関する因子について. 日本臨床細胞学会雑誌 37: 156-161.
- 5) 川井俊郎, 藤井文志, 石田晶子, 浦崎晃司, 久保幸子, 鈴木智子, 本望一昌ほか (1999) 胆嚢病変に対する胆汁細胞診の陽性率に関する因子について. 日本臨床細胞学会雑誌38: 299-304.
- 6) 川井俊郎, 藤井文志, 櫻井信司, 鄭子文, 久力権, 海崎泰治, 久保野幸子ほか (1998) 膵癌に対するPTCD胆汁細胞診の陽性率に関する因子について. 日本臨床細胞学会雑誌 37: 455-459.
- 7) 佐々木陽子, 細谷星一, 谷尾伸司, 中本周 (1993) 経皮胆管ドレナージ細胞診89例の検討. 日本臨床細胞学会雑誌 32: 502-506.
- 8) Alpini G, Roberts S, Kuntz SM, Ueno Y, Gubba S, Podila PV, Lesage G, Larusso NF (1996) Morphological, molecular, and functional heterogeneity of cholangiocytes from normal rat liver. *Gastroenterology* 110: 1636-1643.

受付日 2002年12月2日