

## ●原 著

## 気管支鏡迅速細胞診における判読トレーニングプログラムの 構築およびその効果検証

田島 寛之<sup>a,b</sup> 石綿 司<sup>b</sup> 三枝 文恵<sup>c</sup> 笠井 大<sup>b</sup> 寺田 二郎<sup>a,b</sup>  
塩谷 優<sup>a</sup> 鹿野 幸平<sup>b</sup> 巽 浩一郎<sup>b</sup> 池田純一郎<sup>d</sup> 鈴木 拓児<sup>b</sup>

**要旨：**気管支鏡迅速細胞診を呼吸器科医が自ら判読できる可能性が指摘されているが、確立されたトレーニング手法はない。千葉大学医学部附属病院の迅速細胞診判読トレーニングを受講した呼吸器科医15人に、トレーニングに関するアンケート、テストによる効果検証を行った。その結果、トレーニング前後で判読の成績が向上した。トレーニングの満足度は高く、判読の自信も向上した。呼吸器科医は迅速細胞診判読に関心がある一方、判読する自信は低いことが示唆された。本トレーニングは呼吸器科医の迅速細胞診に対する学習意欲や精度の向上に有用である。

**キーワード：**気管支鏡検査, 細胞診, トレーニング, 迅速細胞診

Bronchoscopy, Cytology, Training, Rapid on-site evaluation (ROSE)

### 緒 言

近年、進行期肺癌を中心に組織型の判別や遺伝子検査の重要性が増しており、気管支鏡検査による確実かつ十分な量の検体採取が求められている<sup>1)</sup>。迅速細胞診 (rapid on-site evaluation : ROSE) は、検体採取の場で癌細胞や肉芽腫の有無を判断する手法であるが、超音波気管支鏡ガイド下針生検 (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration : EBUS-TBNA) 時のROSEは、穿刺回数の減少や気管支鏡検査の合併症の減少に寄与することが示されている<sup>2)</sup>。

ROSEには細胞診に関する高度な専門知識と判読技術が必要と考えられているが、わが国では細胞検査士や細胞診専門医の人的資源の問題もあり、気管支鏡検査を行うすべての症例でROSEを実施するのは現状では困難である。しかしながら、トレーニングを積み重ねれば呼吸器科医でも病理医に劣らず細胞診検体を診断することができるとの報告もある<sup>3)4)</sup>。しかし、そのトレーニング方法について確立された手法はまだない。

千葉大学医学部附属病院では2018年より呼吸器科医に対しROSEの判読についてトレーニングを開始し、ROSE技能の向上を図っている。今回我々は、ROSE判読トレーニングプログラムの効果を検討するため、トレーニング前後の判読テストの正答率を後ろ向きに比較した。また、プログラムへの満足度や受講者の特徴を検討するため、アンケートによる横断的研究を実施した。

### 研究対象, 方法

#### 1. 対象

2019年4月から2021年3月の間に、千葉大学医学部附属病院でROSE判読トレーニングプログラムを受講した呼吸器科医15人を対象とした。なお、いずれの医師も過去にROSE判読のトレーニングは受けたことはなかった。

#### 2. トレーニングプログラムの内容

トレーニングは2週間に1回、1回あたり1時間、合計6回で構成されている。トレーニングで講師を担当するのは日本臨床細胞学会認定の細胞検査士であり、呼吸器内視鏡検査でのROSEについて20年間の経験がある。症例は全6回に対して20例が用意されており、これらはすべての受講者に共通である。このほか、トレーニング期間中に実臨床において細胞検査士が有用と考える症例があった場合、前述の用意された症例とは別に追加される場合もある。受講者は毎回、細胞検査士よりDiff-Quik<sup>®</sup>染色された検体の写真を事前に受け取る (図1)。本染色法はGiemsa染色の迅速簡易法である。スメア標本を風

連絡先：田島 寛之

〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1<sup>b</sup>

<sup>a</sup> 国際医療福祉大学成田病院呼吸器内科

<sup>b</sup> 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

<sup>c</sup> 千葉大学医学部附属病院内視鏡センター

<sup>d</sup> 千葉大学大学院医学研究院診断病理学

(E-mail: htajima@chiba-u.jp)

(Received 22 Sep 2021/Accepted 28 Dec 2021)

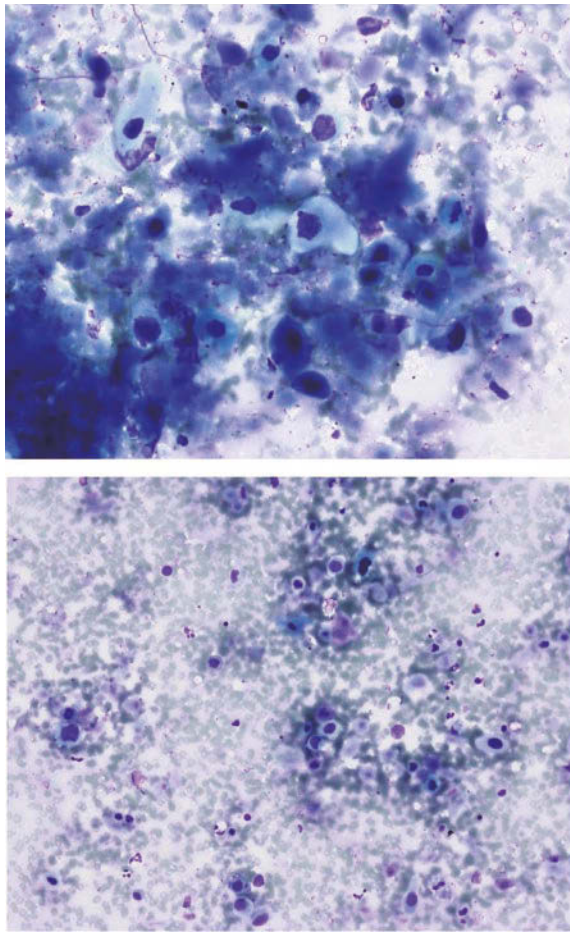
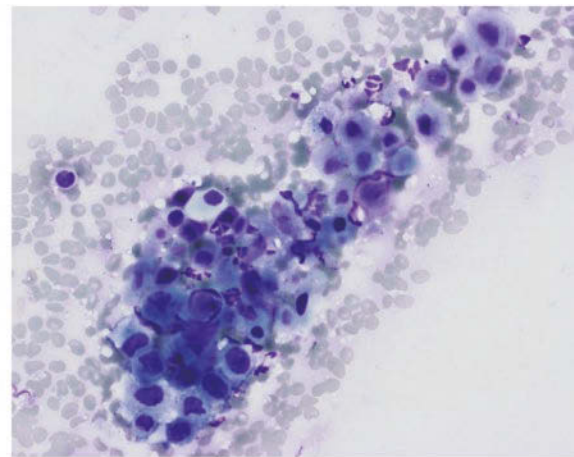


図1 トレーニングの事前配布資料と当日の解説内容の1例。



推定診断名:Squamous cell carcinoma

細胞所見:変性物質(ghost cell, 核と細胞質がバラバラになってしまっている)を背景に核腫大(増殖), 核型不整, 核濃染(悪性を示唆する所見)を呈する異型細胞が孤立散在状~集塊状(結合ルーズになっているが上皮性由来である)に出現しています. 角化(扁平上皮由来)を示す異型細胞も多数認めます. 扁平上皮癌を考える細胞像です.

〈見どころ〉

角化, 胞体の厚み, 核の尖り, 核位置, ghost cell の形成に至る核が抜けかけた細胞など…

乾した後にDiff-Quik®固定液で短時間固定し, 染色後に核形や核内構造を観察する<sup>5)</sup>. 写真は1症例あたり弱拡大・強拡大を含む2~6枚程度で, 肺癌, 肺結核, 悪性リンパ腫といった気管支鏡検査で遭遇する代表的な症例から選択されている. それぞれに採取した手法と部位が示されており, 事前に細胞所見を回答する. トレーニングでは, 細胞検査士は各々の症例について, 特徴的な所見を中心に解説を行う(図2A). また, 顕微鏡が受講者1人につき1台割り当てられており, 受講者が実際に顕微鏡でDiff-Quik®染色, もしくはPapanicolaou染色されたプレパラートを鏡検する時間も設けられている(図2B). 鏡検後には細胞検査士より細胞所見の取り方についてマンツーマンでフィードバックを受けることができるほか, 細胞検査士が全体に共有した方が良いと判断した場合には, モニター付きの顕微鏡を使って画像を共有しながら説明する場合もある(図2C).

### 3. 事前テスト・事後テスト

トレーニングの効果を評価するため, トレーニングプログラム開始前後に事前テストおよび事後テストを行った.

事前テストは, プログラムの受講前に20問のROSEスライドを判読するものであり, トレーニング中に提示する, すべての受講者に共通の症例から出題される. 出題例を図3に示す. テストは同定問題の形式をとり, 各問題は「正常あるいは良悪性の判別」「組織型など詳細の判別」の2連問形式で, 満点は40点とした. 出題されるスライドは「正常」2例, 「炎症のみ」3例, 「肺腺癌」4例, 「肺扁平上皮癌」2例, 「肺小細胞癌」3例, 「悪性リンパ腫」3例, 「肉芽腫(結核, サルコイドーシス)」3例で構成されていた. 採取方法はEBUS-TBNA 8例, ブラシ擦過4例, 経気管支肺生検5例, CTガイド下肺生検, 超音波内視鏡下穿刺吸引法, 経気管支吸引細胞診がそれぞれ1例であった. 出題される組織型の内容は受講者には事前に伝えられていなかった. 事後テストは事前テストの問題番号をランダムに入れ替えたものであり, 同じく20問・40点満点であった.

### 4. 事前アンケート, 事後アンケート

対象の受講者に, 表1の内容で無記名でのアンケート調査を実施した.



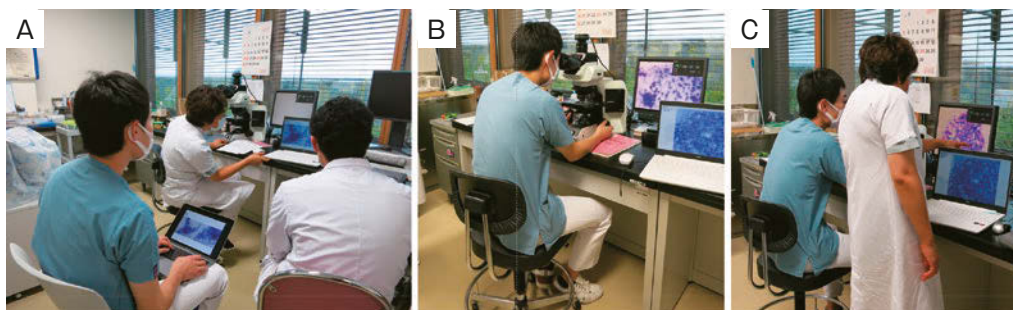
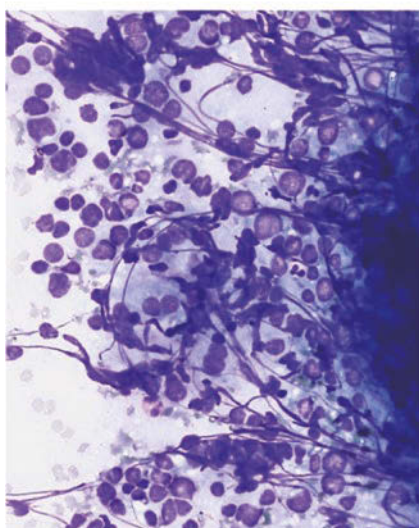


図2 トレーニングの流れ。(A) 細胞検査士は各々の症例について、特徴的な所見を中心に解説を行う。(B) 受講者は実際に顕微鏡でDiff-Quik®染色、もしくはPapanicolaou染色されたプレパラートを鏡検することができる。(C) 鏡検後には細胞検査士より細胞所見の取り方についてフィードバックを受けることができる。

EBUS-TBNA (縦隔リンパ節#4R)



問題1. この画像の良悪性は？

【選択肢】

- ・悪性
- ・良性（炎症，肉芽腫）
- ・正常
- ・判別できない

問題2. 想定される組織型・疾患は？

（前問で「正常」を選択した場合は「正常」を選択）

【選択肢】

- ・腺癌
- ・扁平上皮癌
- ・小細胞癌
- ・悪性リンパ腫
- ・その他（サルコイドーシス，感染症など）
- ・正常
- ・判別できない

図3 同定問題の出題例. EBUS-TBNA：endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration.

事前アンケートでは医師年数，気管支鏡経験年数，気管支鏡専門医・指導医を含めた所持している資格，トレーニングに参加したきっかけ，トレーニングでの達成目標（良悪性の判別，組織型の推定，リンパ腫や肉芽腫性疾患を含めた鑑別），ROSEを判読する自信（7件法），ROSEを呼吸器科医が判読できることはどの程度有用か（7件法）について受講者の特徴を調査した。

事後アンケートでは，参加回数，トレーニングで達成できたこと（良悪性の判別，組織型の推定，リンパ腫や肉芽腫性疾患を含めた鑑別），トレーニングの評価（回数，1回あたりの時間，細胞検査士の説明やテストの難易度，判読の対象疾患の多少，各5件法），トレーニング後におけるROSEを判読する自信（7件法），トレーニングへの満足度（7件法および自由記載），他の人へ勧めるか（7件法）について調査した。

## 5. 統計学的手法

テストの正答率の比較にはWilcoxon符号付き順位検定を用いた。p値が5%未満の場合に有意差ありとした。なお，データの要約の表記は，テスト結果については中央値，四分位を使用し，アンケート結果では便宜的に平均値±標準偏差を使用した。解析にはJMP 14.0 software (Cary, NC, USA)を使用した。

## 6. 倫理的配慮

本研究を実施するにあたり，千葉大学倫理委員会の承認（承認番号：4106）を受けた。調査結果の取り扱いに関して口頭で説明を行い，口頭および調査への回答で同意を得た。得られたデータは個人識別情報を除き，個人情報保護法を遵守し，プライバシーおよび情報漏洩についても配慮した。

表1 事前および事後アンケートの項目と選択肢

(1) 事前アンケート	
1. 医師何年目ですか？	
2. 気管支鏡経験は何年間ですか？	
3. 所持している専門医資格はありますか？	日本呼吸器内視鏡学会気管支鏡専門医 日本呼吸器内視鏡学会気管支鏡指導医 日本内科学会認定内科医 日本内科学会総合内科専門医 日本内科学会総合内科指導医 日本呼吸器学会呼吸器専門医 日本呼吸器学会呼吸器指導医
4. 今回参加したきっかけは？	肺癌診療で必要性を感じたから 誰かに勧められたから トレーニングの存在を知り興味を持ったから 周りが参加していたから
5. 現時点で迅速細胞診を読む自信はどのくらいありますか？	7件法 (1:まったくない~7:とてもある)
6. 呼吸器科医が迅速細胞診を判読できることは有用だと思いますか？	7件法 (1:まったく有用でない~7:非常に有用である)
7. どこまでできるようになりたいと思いますか？ (複数回答可)	良悪性 (negative or positive) の判別 組織型の推定 リンパ腫や肉芽腫性疾患を含めた鑑別
(2) 事後アンケート	
1. 現時点で迅速細胞診を読む自信はどのくらいありますか？	7件法 (1:まったくない~7:とてもある)
2. どこまでできるようになったと思いますか？ (複数回答可)	良悪性 (negative or positive) の判別 組織型の推定 リンパ腫や肉芽腫性疾患を含めた鑑別
3. トレーニングに何回参加しましたか？	
4. トレーニングの回数はどうでしたか？ (多すぎる/ちょうど良い/少なすぎる)	
5. 1回あたりの時間はどうでしたか？ (長すぎる/ちょうど良い/短すぎる)	
6. 細胞検査士の説明はどうでしたか？ (難しすぎる/ちょうど良い/易すぎる)	
7. テスト問題はどうでしたか？ (難しすぎる/ちょうど良い/易すぎる)	
8. 判読の対象疾患は適切でしたか？ (多すぎる/ちょうど良い/少なすぎる)	
9. トレーニング全体の満足度は？	7件法 (1:大変不満である~7:大変満足している)
10. 前問の理由は？ (自由記載)	
11. このトレーニングを他の人に勧めますか？ (7件法)	7件法 (1:まったく勧めない~7:絶対に勧める)

## 結 果

### 1. 受講者の背景と事前アンケート結果

受講者の平均医師年数は $8.3 \pm 3.1$ 年、気管支鏡経験年数は $6.0 \pm 2.9$ 年であった。所持している資格は認定内科医が15人、総合内科専門医3人、総合内科指導医1人、呼吸器専門医3人、呼吸器指導医2人であった。また、気管支鏡専門医が4人、気管支鏡指導医が1人含まれていた。日本臨床細胞学会細胞診専門医を所持している受講者は

いなかった。参加の動機は「肺癌診療で必要性を感じたから」が6人 (40.0%)、「トレーニングの存在を知り興味を持ったから」が13人 (86.7%)であった。「誰かに勧められたから」「周りが参加していたから」と答えた受講者はいなかった。ROSEを呼吸器科医が判読できることの有用性は、 $6.2 \pm 1.0$ と高いニーズが示された。一方、トレーニング前時点での判読に対する自信は $1.6 \pm 1.1$ であった。トレーニングへのニーズとしては「良悪性の判別ができる」が9人 (60.0%)、「組織型の推定ができる」

が11人(73.3%)、「リンパ腫や肉芽腫性疾患を含めた鑑別」が5人(33.3%)であった。

## 2. トレーニングプログラムの効果と事後アンケート結果

良悪性の判別および組織型の判別における正答数を図4,5に示す。いずれの判別においても全体の正答数においてトレーニングプログラム後で有意に向上していた[前後比較：良悪性判別, 11問(四分位点9~14) vs. 16問(四分位点15~18),  $p < 0.01$ ; 組織型判別, 15問(四分位点13~21) vs. 30問(四分位点26~34),  $p < 0.01$ ]。事後テストにおいて、肺癌や悪性リンパ腫の設問では80%以上の高い正答率がみられた。その一方、正常や炎症細胞の浸潤のみといった、悪性所見のない設問では正答率が60%を下回るものもあった。

事後アンケートでは判読に対する自信は $3.9 \pm 1.3$ と向上していた。できるようになったと感じる項目では、「良悪性の判別」が15人(100%)、「組織型の推定」が9人(60.0%)であった一方で、「リンパ腫や肉芽腫性疾患を含めた鑑別」は1人(6.7%)であった。トレーニングへの参加回数は $5.7 \pm 0.7$ (全6回)であった。全員がトレーニングの回数、1回あたりの時間、細胞検査士による説明の難易度、テスト問題の難易度について「ちょうど良い」と回答していた。判読の対象疾患については、1人が「少なすぎる」と回答していた。本トレーニングへの満足度については $6.7 \pm 0.5$ 、他の人へ勧めるかについては $6.6 \pm 0.5$ とともに高い値であった。満足度の理由についての自由記載では「予備知識のない状態で一から判読を学ぶことができた」「実際の鏡検があり、写真だけでなく実物のイメージをみられたのが実践的でよかった」「細胞検査士の説明がポイントを押さえていて理解しやすかった」「病理カンファレンスの経験はあったが、細胞自体の読み方へのレクチャーは今までなかった」といった意見があった。

## 考 察

本研究はROSEを学ぶ呼吸器科医の特徴を調査し、細胞検査士によるトレーニングプログラムが判読能力の向上に寄与しているかを検証したものである。本トレーニングプログラムへの受講者の満足度は高く、ROSE判読の能力が向上する可能性が示された。また、呼吸器科医は自身でROSEを判読することに興味を持っている一方で、トレーニング前は判読への自信および正答率は低いことがわかった。

EBUS-TBNAにおいて細胞検査士のDiff-Quik®染色を用いたROSEでの正診率は77~90%前後と報告されている<sup>6)7)</sup>。トレーニングプログラムにおいて、良悪性の判別に関する事後テストの正答率は79.7%であり、おおむね

同等とすることができる。今回の判読テストにおいて、炎症性変化や肉芽腫性変化ではトレーニングプログラム前後で正答率が腫瘍性疾患に比べて低いままであった。これは細胞診が細胞の形態で判断するため病変全体が把握しにくいこと、さらに今回の判読テストでは症例の臨床情報がないため実臨床に比較して鑑別疾患を絞りやすいことが影響していると考えられる。実臨床でのROSEの意義は「検体が適切かどうか」「病変を示唆する細胞が存在するかどうか」にある<sup>6)</sup>。前者についてはたとえば縦隔リンパ節へのEBUS-TBNAにおいてリンパ節を適切に穿刺できたか、壊死病変が多い場合に採取場所を変えるべきかどうかを知る指標となる。後者は不必要な穿刺による合併症の防止や検査時間の短縮に有用とされる。今後はトレーニングを受けた呼吸器科医が実際にROSEを実施し、病理診断との一致率や検査時間、合併症の発生について検証していくことで、トレーニングのさらなる効果検証を図る必要がある。

ROSEが気管支鏡の診断精度を高める可能性が既報でも指摘されていた<sup>8)</sup>が、いずれも診断は細胞検査士や細胞診専門医によってなされていた<sup>9)10)</sup>。一方で、人材の制約などにより気管支鏡を行うすべての施設で細胞検査士や病理医がROSEに関わることは困難である。わが国で日本臨床細胞学会が認定する細胞検査士は2018年時点で4,734人とされている<sup>11)</sup>が、日々の鏡検に加えて標本作成技術の改良や開発を担うなど、その業務は多岐にわたっており、やはり人材が潤沢であるとは言い難い。これまでもEBUS-TBNAで得られた検体に対するROSE診断では、トレーニングを受けた呼吸器科医と病理医の間で同様の診断精度を実現できる可能性が指摘されており<sup>3)12)</sup>、ROSEを実施する人材不足解消や合議によるさらなる診断精度向上も期待され、呼吸器科医が細胞診に関わる意義は大きいと考えられる。医師と細胞検査士双方の業務量に鑑みて適切な範囲の負担でなければ、本プログラムのようなトレーニングを持続的に行っていくことは難しいが、本研究から少なくとも今回参加した医師は1回1時間程度のトレーニングを負担とは感じていないことがわかった。今後症例の解説をe-learning化することで、講師である細胞検査士の負担軽減にもつながる可能性があるが、実地で細胞検査士の指導下で鏡検を行うことが学習効果を高めているとも考えられるので、負担のバランスについてはさらなる検討が必要である。

近年の肺癌診療においてはドライバー遺伝子変異の重要性が高まっており、正確かつ十分量の検体採取が不可欠である。さらに検査時間の短縮や、合併症など患者負担の減少などの観点から、呼吸器科医がROSEの重要性に触れる機会は多い。その一方で今回参加した医師はROSE判読に関するトレーニングを受けたことがなく、



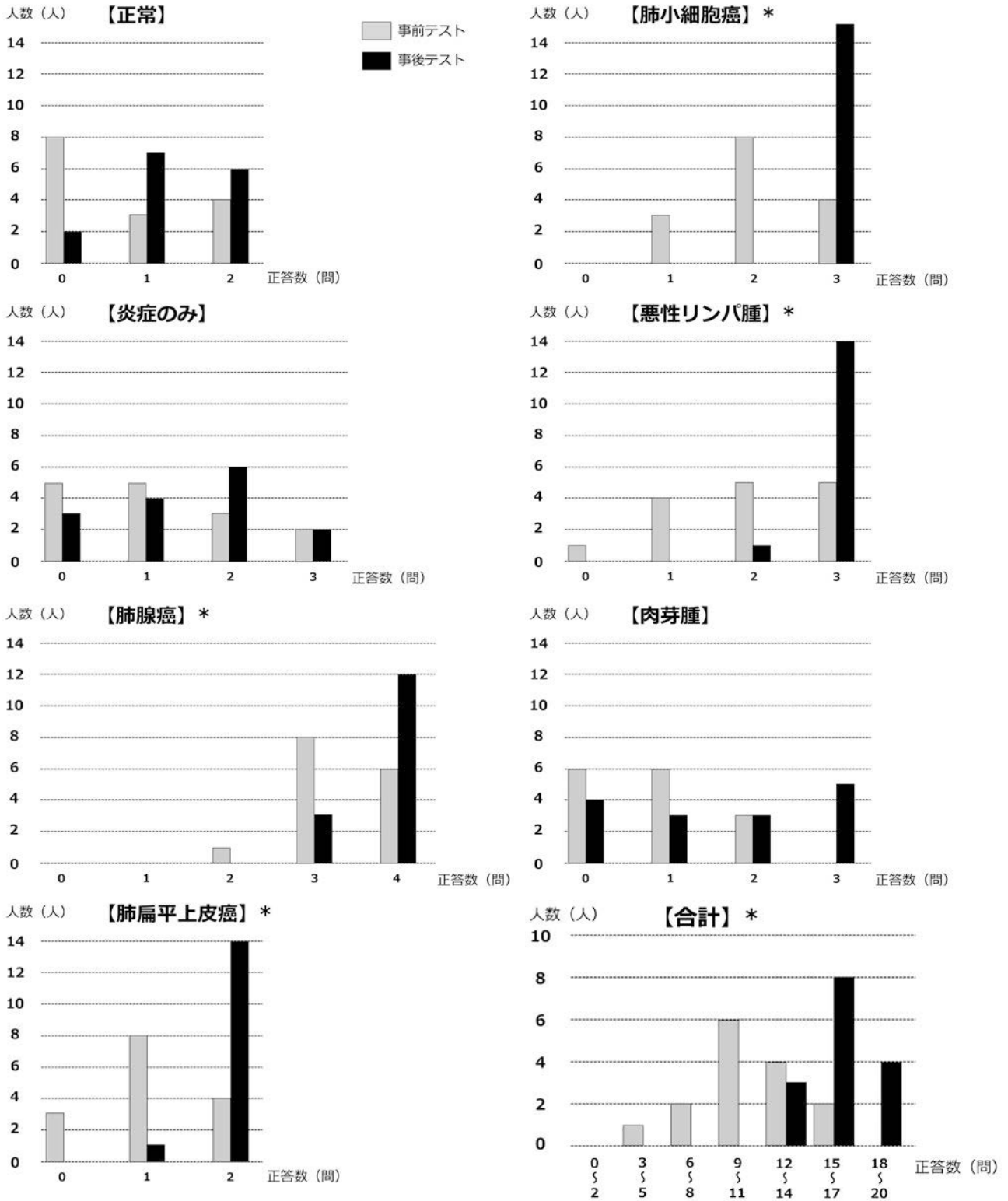


図4 良悪性の判別に関する事前および事後テストの正答数 (n=15). \*:  $p < 0.05$ .

判読への自信は低かった。既報においてもトレーニングされた呼吸器科医がROSEに関わる有用性を見いだす一方、具体的なトレーニング方法についての言及は限られている<sup>3)12)</sup>。本研究では興味をきっかけにプログラムに参

加した受講者は多く (86.7%)、受講者の判読に対する自信も向上していた。確立されたトレーニングプログラムが、ROSEに関心を持つ呼吸器科医の学習意欲を高めるきっかけになり得ると考える。

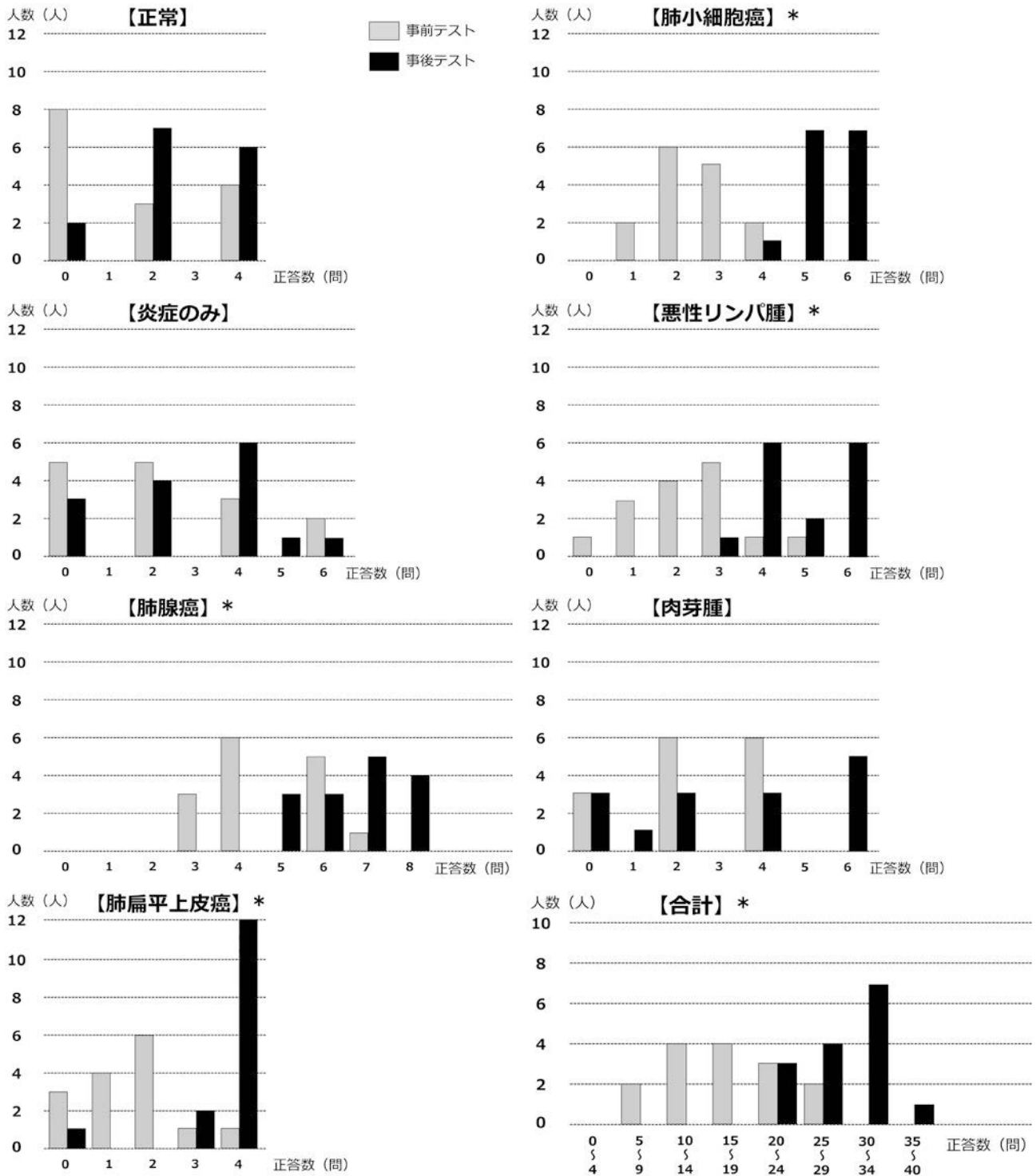


図5 組織型の判別に関する事前および事後テストの正答数 (n=15). \*: p<0.05.

本研究にはいくつかの限界がある。まず、本研究は単施設における少数での検討である。次に、テストはいずれも同定形式であり、実際のROSEで求められる所見を探す能力の判定には難しい点がある。さらに、当院では気管支鏡検査のROSEを細胞検査士が行っており、ト

レーニングを受けた医師が実臨床でそれをどう活かせるのかを検証することができていない。今後さらなる受講者に関するデータの集積を図るとともに、実臨床での鏡検と組み合わせたプログラムの構築を検討する。

## 結 論

呼吸器科医はROSEを自ら判読することに関心を持っている一方で、トレーニング受講前は判読する自信は低いことが示唆された。本トレーニングプログラムは呼吸器科医のROSEに対する学習意欲を高め、ROSEの判定精度を向上させることにより、気管支鏡検査の質的向上と安全性に寄与する可能性がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

## 引用文献

- 1) Folch E, et al. Lung cancer diagnosis and staging in the minimally invasive age with increasing demands for tissue analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4: 392-403.
- 2) Oki M, et al. Rapid on-site cytologic evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosing lung cancer: a randomized study. *Respiration* 2013; 85: 486-92.
- 3) Bonifazi M, et al. The role of the pulmonologist in rapid on-site cytologic evaluation of transbronchial needle aspiration: a prospective study. *Chest* 2014; 145: 60-5.
- 4) Lin CK, et al. Rapid on-site cytologic evaluation by pulmonologist improved diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy. *J Formos Med Assoc* 2021; 120: 1414-5.
- 5) Silverman JF, et al. The use of the Diff-Quik stain in the immediate interpretation of fine-needle aspiration biopsies. *Diagn Cytopathol* 1990; 6: 366-9.
- 6) Trisolini R, et al. Rapid on-site evaluation of transbronchial aspirates in the diagnosis of hilar and mediastinal adenopathy: a randomized trial. *Chest* 2011; 139: 395-401.
- 7) Shikano K, et al. Feasibility and accuracy of rapid on-site evaluation of touch imprint cytology during transbronchial biopsy. *J Thorac Dis* 2020; 12: 3057-64.
- 8) Xu C, et al. Rapid on-site evaluation during radial endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. *Technol Cancer Res Treat* 2020; 19: 1533033820947482.
- 9) Izumo T, et al. Utility of rapid on-site cytologic evaluation during endobronchial ultrasound with a guide sheath for peripheral pulmonary lesions. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47: 221-5.
- 10) Steinfort DP, et al. Diagnostic utility and accuracy of rapid on-site evaluation of bronchoscopic brushings. *Eur Respir J* 2015; 45: 1653-60.
- 11) 日本臨床細胞学会. 2018年施設年報集計. 2019; 1-6.
- 12) Natali F, et al. A trained pulmonologist can reliably assess endosonography-derived lymph node samples during rapid on-site evaluation. *Respiration* 2019; 97: 540-7.



**Abstract****Creation and validation of a training program in the interpretation of rapid on-site evaluation during bronchoscopy**

Hiroshi Tajima<sup>a,b</sup>, Tsukasa Ishiwata<sup>b</sup>, Fumie Saegusa<sup>c</sup>, Hajime Kasai<sup>b</sup>, Jiro Terada<sup>a,b</sup>, Yu Shionoya<sup>a</sup>, Kohei Shikano<sup>b</sup>, Koichiro Tatsumi<sup>b</sup>, Junichiro Ikeda<sup>d</sup> and Takuji Suzuki<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Pulmonology, International University of Health and Welfare Narita Hospital

<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine

<sup>c</sup>Department of Endoscopy Center, Chiba University Hospital

<sup>d</sup>Department of Pathology, Chiba University Graduate School of Medicine

Although pulmonologists might be able to interpret the results of rapid on-site evaluation on their own, there is no established training method for the process. This study included 15 pulmonologists who joined a diagnosis and interpretation training program in rapid-on-site evaluation at our hospital between April 2019 and March 2021. We conducted a questionnaire about the training and we also carried out an examination to verify the effectiveness of the training in improving diagnostic accuracy. Interpretation performance improved after the training. Levels of participant satisfaction indicated that the training program met participant expectations. Self-evaluation of their diagnostic ability improved after the training. While pulmonologists recognize the importance of cytological interpretation, they are less confident about using the results for diagnosis. This training program may motivate them to improve their diagnostic ability when using rapid on-site evaluation during bronchoscopy.