

2016.1.31 第24回愛媛県臨床細胞学会総会

# 子宮内膜液状化検体細胞診の普及を目指して

奈良県立医科大学附属病院 病理部  
西川 武

利益相反の有無：無  
※この演題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません

Liquid based cytology(LBC)の必要性

子宮内膜LBC標本における細胞像

OSG式子宮内膜判定票を用いた細胞診断成績

## Liquid based cytology(LBC)の必要性

子宮内膜LBC標本における細胞像

OSG式子宮内膜判定票を用いた細胞診断成績

## PAP Scandal

1987年 米国The Wall Street Journal紙

Lax Laboratories: The Pap Test Misses Much Cervical Cancer Through Labs' Errors. Nov. 2, 1987, at A: 1, Column 6.

Physicians' Carelessness with Pap Tests is Cited in Procedure's High Failure Rate. Dec. 29, 1987, at A:17, Column 4.

婦人科癌検診における細胞診の精度管理が問題視

1988年にベセスダシステム（TBS）が発案公表され、子宮頸部細胞診報告様式および標本品質評価の基準

直接塗抹法；偽陰性を生じる原因  
サンプリングエラー及びスクリーニングエラーに大別

サンプリングエラー

- ・異常細胞が採取されなかった
- ・採取された異常細胞が標本上に塗抹されなかった
- ・塗抹時の乾燥や変性などによる細胞の保存不良

2/3

スクリーニングエラー

- ・異常細胞の見逃し
- ・細胞同定の誤り

1/3

そのほとんどは標本作製過程に起因

## 1990年 LBC Technique

採取器具

採取細胞の液状化  
作製標本の均霑化

➡ 薄層 (Thin layer) 標本

直接法に比し、不適正な標本作製の軽減や標本作製の標準化の点で有用性が高く、高い診断鋭敏度を有する多数の報告

### 当院におけるBD SurePath<sup>TM</sup>法の運用状況

#### 完全液化化

- ・ 婦人科 ・ 泌尿器科
- ・ EUS-FNA（膵腫瘍、胃粘膜下腫瘍、腹腔内リンパ節など）
- ・ EBUS-FNA（縦隔腫瘍、縦隔・肺門リンパ節など）

#### 従来法と併用（その他すべての細胞診）

- ・ 擦過ブラシ洗浄液：気管支、胆管、膵管
- ・ 穿刺針洗浄液：乳腺、甲状腺、唾液腺、頸部腫瘤など
- ・ 液状検体（ギムザ染色との併用）
- ・ 喀痰（直接法と併用：検討中）

1. 当院における子宮切除断端細胞診の従来法とBD SurePath<sup>TM</sup>法の比較検討。  
日本臨床細胞学会誌2013 52巻3号 Page218-223
2. 当院における子宮頸部、子宮切除断端細胞診の従来法とLBC(SurePath)法との比較検討。  
第50回日本臨床細胞学会総会 2011
3. 原細胞診標本作製法における引込ガラス法とLBC法の比較検討。  
第50回日本臨床細胞学会秋期大会 2011
4. LBC法における原中好球の有用性。  
第26回日本臨床細胞学会後援支部学術集会 2011
5. 当院におけるBD Sure Path法導入後の運用方法とその有用性について  
BD7セミナー
6. 当院におけるBD Sure Path法導入後の運用方法とその有用性について  
平成26年 日本臨床細胞学会後援支部総会 第27回生活習慣学病検診細胞診従事者研修会ランチセミナー
7. 乳腺手術材料のLBC (BD Sure Path<sup>TM</sup>) 検体と組織検体における免疫組織化学染色の比較検討。  
第52回日本臨床細胞学会秋期大会 2013
8. 原細胞診 Suspiciousの取扱い  
第55回日本臨床細胞学会総会（春期大会）2014
9. EUS-FNA細胞診におけるLBCの有効性の検討  
2014.6 第55回日本臨床細胞学会総会（春期大会）
10. 乳腺手術材料を用いたLBC検体と組織検体における免疫組織化学染色の比較検討  
第2回日本乳癌学会学術集会 2014
11. 切除検体から採取したLBC法および直接塗抹法による細胞診の比較検討  
第55回日本肺癌学会総会 2014
12. 当院における経気管支肺動脈細胞診の細胞診検体取扱いについて、ワークショップ2：肺癌細胞診と遺伝子検索-検体材料の取扱いを中心に-  
第41回日本臨床細胞学会近畿連合会学術集会2015.9
13. 肺腺癌切除検体から採取したLBC法の有用性  
第56回日本臨床細胞学会総会（春期大会）2015.6
14. 7-マ指定課題：1各施設におけるLBC法導入メリットと従来法と比べた細胞診の見方捉え方①、呼吸器  
第41回日本臨床細胞学会近畿連合会学術集会2015.9
15. Diagnostic efficacy of liquid-based cytology in EUS-FNA of pancreatic lesions.  
The 90th Congress of JGES at JDDW 2015
16. Cytorch Redを用いた喉頭LBC標本の作製方法とその有用性。  
第54回日本臨床細胞学会（秋期大会）、2015.11
17. 乳腺穿刺吸引細胞診における液状検体を用いた免疫染色の有用性。  
第54回日本臨床細胞学会（秋期大会）、2015.11
18. 肺腺癌と肺動脈細胞診における抗腫瘍抽出について-LBCの有効性。  
第30回日本臨床細胞学会奈良支部総会・学術集会、2015.12

### 婦人科領域

対象 : H22.10~11月に当院婦人科外来を受診した患者  
 標本 : 子宮頸部 318例 断端 115例  
 標本作製法 : スプリットサンプル法  
 細胞判定 : マッチドペア・盲検試験法  
 Bethesda System 2001に準拠し5名のCTにて判定した

小関久恵、西川武ほか  
 当院における子宮切除断端細胞診の従来法とBD SurePath<sup>TM</sup>法の比較検討。  
 日本臨床細胞学会誌2013 52巻3号 Page218-223

### 作製法による不適正標本の割合



	従来法	LBC法	P
子宮頸部の不適正率(318件)	17.3% (55件)	6.0% (19件)	<0.001
断端の不適正率(115件)	28.7% (33件)	9.6% (11件)	<0.001

### 子宮頸部における一致率(318件)

一致率	不一致率
98.1% (312件)	1.9% (6件)
LSIL以上の判定率	
従来法	LBC法
7.5% (24件)	8.8% (28件)

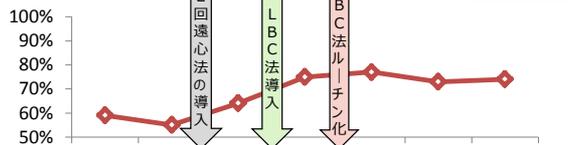
- ・ HSIL以上では不一致例は見られず、NILM、LSIL、ASC-US、ASC-Hの中での不一致であった。これは従来の報告と同じであった。
- ・ LSIL以上では、LBC法で判定率が上がった。

### 断端における一致率(115件)

一致率	不一致率
97.4% (112件)	2.6% (3件)
LSIL以上の判定率	
従来法	LBC法
1.7% (2件)	1.7% (2件)

断端においても、NILM、ASC-US、LSILでの不一致であった。判定率は同等。

泌尿器科領域 引きガラス法 vs LBC



	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	年
陽性・偽陽性	59%	55%	64%	75%	77%	73%	74%	



	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
High grade UC	78%	79%	81%	87%	84%	83%	
Low grade UC	0%	32%	59%	60%	54%	55%	

小括  
LBCによる細胞診標本作製

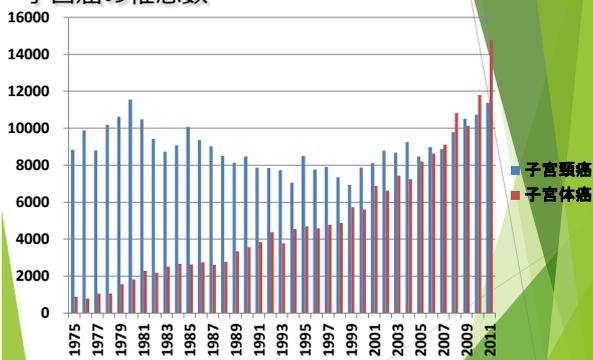
- 標本作製の均霏化
- 不適性標本の減少
- 細胞採集率の向上
- 診断精度の向上

Liquid based cytology(LBC)の必要性

子宮内膜LBC標本における細胞像

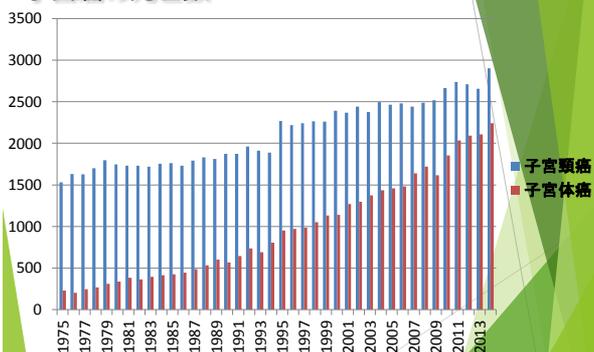
OSG式子宮内膜判定票を用いた細胞診断成績

子宮癌の罹患数



出典：国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録-統計」  
①国立がん研究センターがん情報サービスホームページより作成

子宮癌の死亡数



出典：国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録-統計」  
①国立がん研究センターがん情報サービスホームページより作成

子宮頸癌 vs 子宮体癌

罹患数（2011年）  
子宮頸癌・・約1万人の女性が発症している（CISを除く）。  
子宮体癌・・約1万4千人の女性が発症している。

死亡数（2014年）  
子宮頸癌・・約2900人。減少が予想されている。  
子宮体癌・・約2200人。横ばいが予想されている。  
(厚生労働省疾病統計局推計値)

検診体制  
子宮頸癌・・1982年から実施。受診率向上の取り組み。  
子宮体癌・・1987年から実施。希望者のみ。検診のチャンスを残す。

日本産婦人科医学会第74回記者懇談会  
平成26年3月12日

忘れていませんか？子宮体癌

- 子宮体癌患者が年々増加している。
- 早期発見が重要であるにもかかわらず、子宮体癌検診は行われていない。
- 閉経後は、侵襲性のない超音波検査でスクリーニングをし、5mm以上の内膜肥厚症例には子宮内膜細胞診を必ず行う必要がある。

日本産婦人科医学会報2015年6月号

日本における内膜細胞診の標準的報告様式

⇨「記述式子宮内膜細胞診報告様式」

上記報告様式に対する日本産婦人科医学会の対応は？

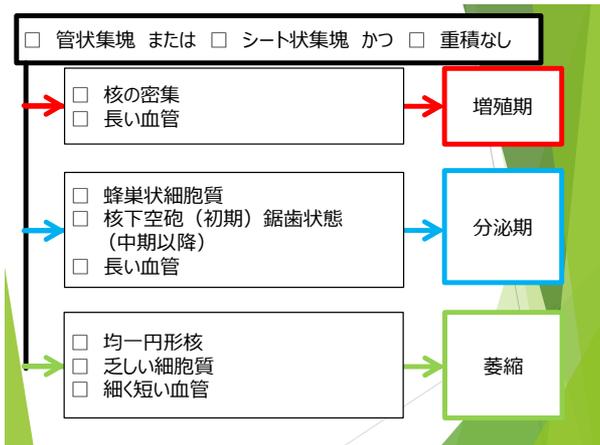
⇨新たな子宮内膜細胞診報告様式と医会主導の臨床試験「子宮内膜液状化検体細胞診(LBC)を用いた子宮体癌スクリーニング多施設共同試験」がスタート

(認めるだけでなく) 医会の事業として、普及に向けた有用性の検証を行っている



OSG式子宮内膜細胞診判定様式  
BD SurePath™ Liquid based cytology  
(SP-LBC; BD Diagnostics, Franklin, NJ)

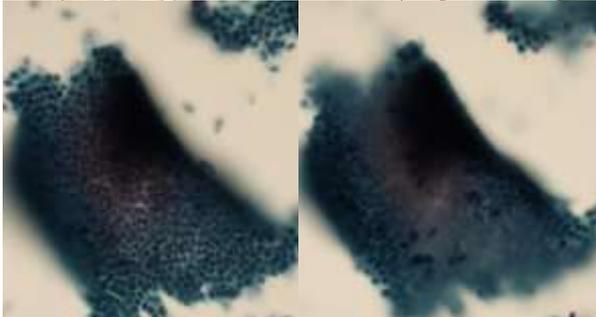
Yanoh K, Nishimura M, Yamamoto T, Nakamura Y, Murata T, Kobayashi TK, Hirai Y. Evaluation of endometrial cytology prepared with the Becton Dickinson SurePath™ method: a pilot study by the Osaka Study Group. Acta Cytol. 2014;58(2):153-61.



管状集塊 または  シート状集塊 かつ  重積なし

核の密集  
 長い血管

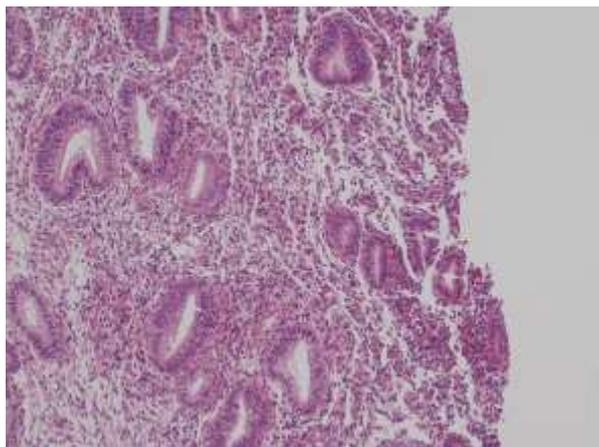
→ 増殖期



管状集塊 または  シート状集塊 かつ  重積なし

核の密集  
 長い血管

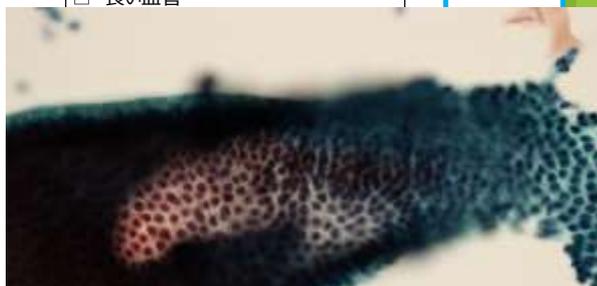
→ 増殖期

管状集塊 または  シート状集塊 かつ  重積なし

蜂巢状細胞質  
 核下空砲 (初期) 鋸歯状態 (中期以降)  
 長い血管

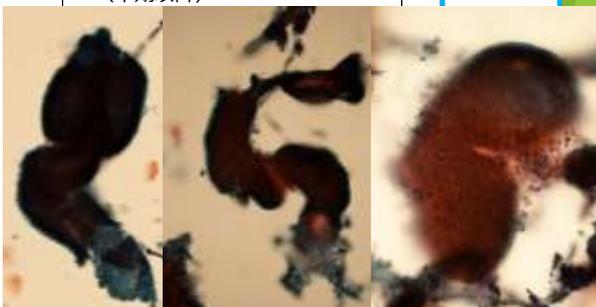
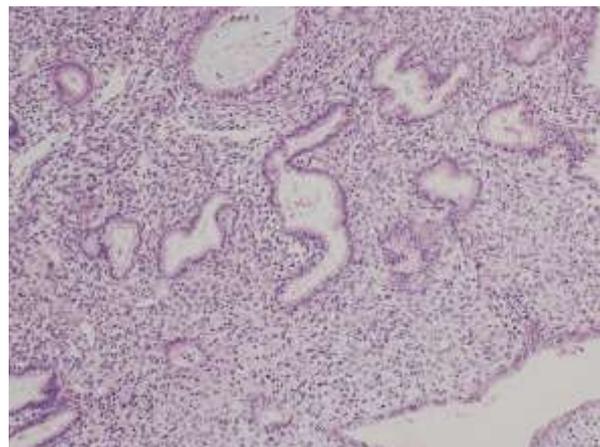
→ 分泌期



管状集塊 または  シート状集塊 かつ  重積なし

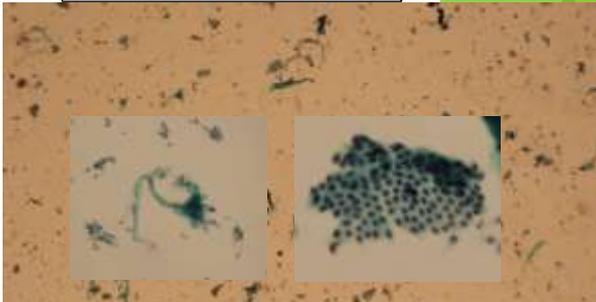
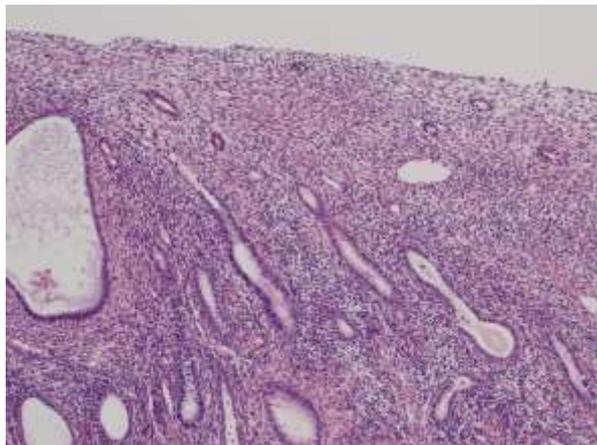
蜂巢状細胞質  
 核下空砲 (初期) 鋸歯状態 (中期以降)

→ 分泌期

管状集塊 または  シート状集塊  かつ  重積なし  
 均一円形核  
 乏しい細胞質  
 細く短い血管

萎縮

不整形突出集塊  かつ  重積あり(三層以上)

腎形核・紡錘形核  
 細胞質なし

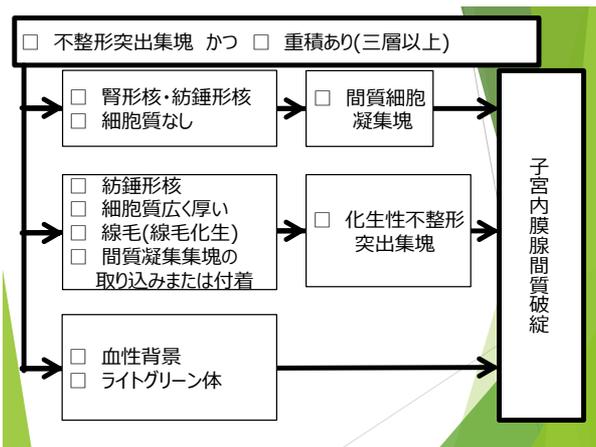
間質細胞凝集塊

紡錘形核  
 細胞質広く厚い  
 線毛(線毛化生)  
 間質凝集塊の取り込みまたは付着

化生性不整形突出集塊

血性背景  
 ライトグリーン体

子宮内膜腺間質破綻

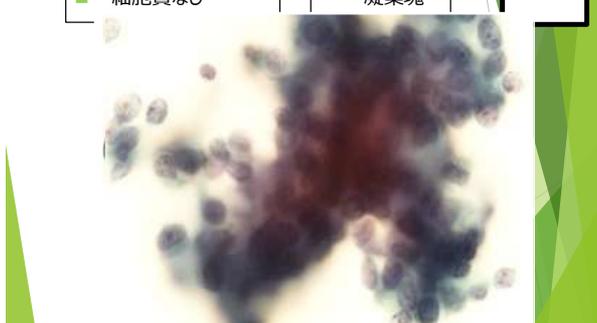


不整形突出集塊  かつ  重積あり(三層以上)

腎形核・紡錘形核  
 細胞質なし

間質細胞凝集塊

EGBD

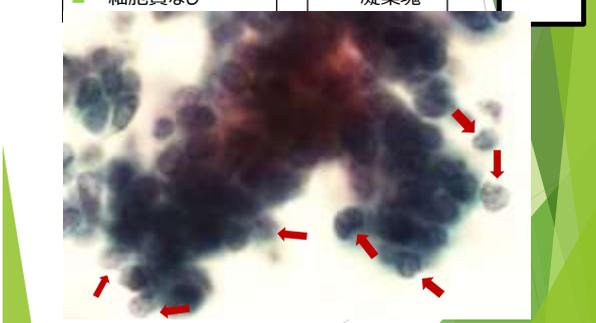


不整形突出集塊  かつ  重積あり(三層以上)

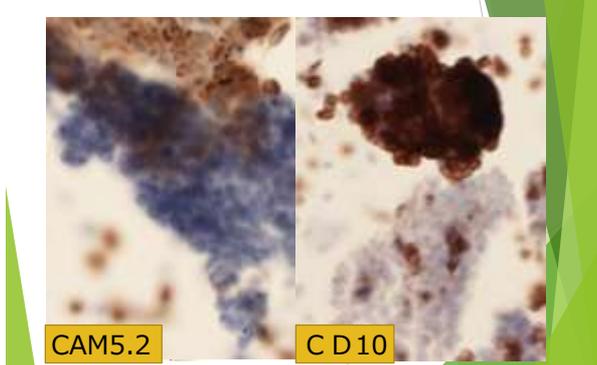
腎形核・紡錘形核  
 細胞質なし

間質細胞凝集塊

EGBD



間質細胞凝集塊



CAM5.2      CD10

不整形突出集塊 かつ  重積あり(三層以上)

- 紡錘形核
- 細胞質広く厚い
- 線毛(線毛化生)
- 間質細胞凝集塊の取り込みまたは付着

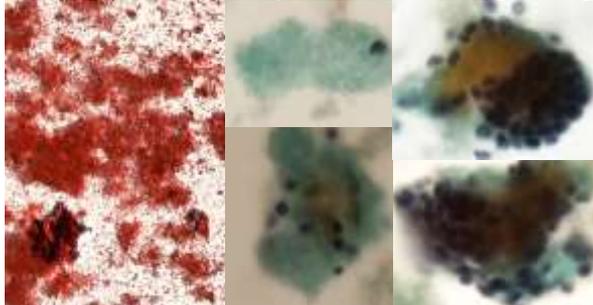
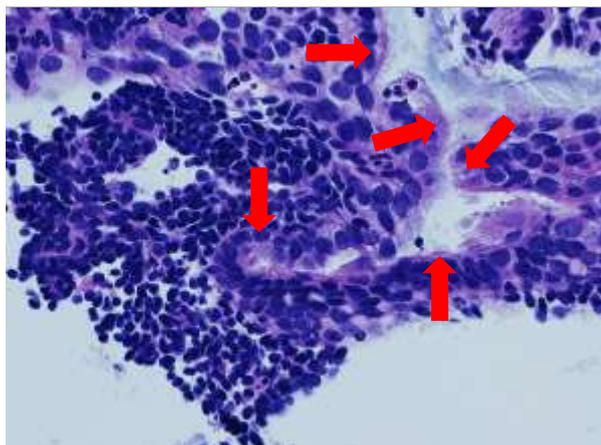
化生性不整形突出集塊 → EGBD



不整形突出集塊 かつ  重積あり(三層以上)

- 血性背景
- ライトグリーン体

→ EGBD

不整形突出集塊 かつ  重積あり(三層以上)

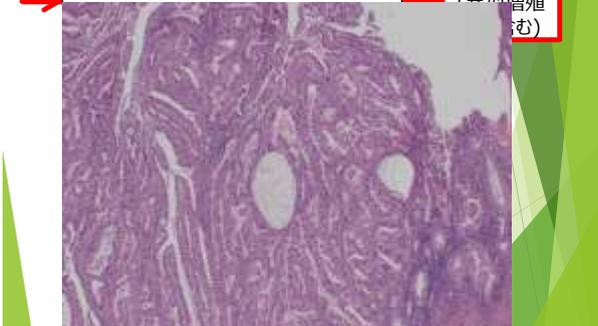
- EGBDの所見なし かつ 不整形突出集塊のみ出現 (注: 化生性的場合もあり) → ATEC-A
- 核の異常所見
  - 核小体  最外層核突出
  - 重畳性  クロマチン増量
  - 核大小不同
- 篩状
  - back to back
  - 壊死性背景
  - 扁平上皮化生 or morule

→ 癌 (異型増殖症も含む)

不整形突出集塊 かつ  重積あり(三層以上)

- 篩状
- back to back

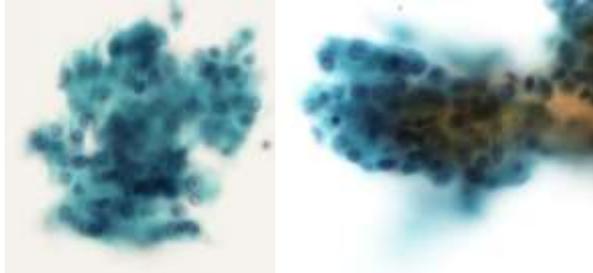
→ 癌 (異型増殖症も含む)



不整形突出集塊 かつ  重積あり(三層以上)

- 核の異常所見
  - 核小体  最外層核突出
  - 重畳性  クロマチン増量
  - 核大小不同

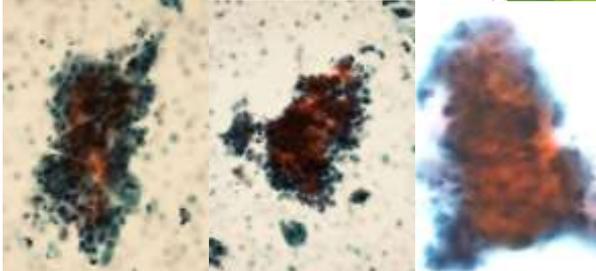
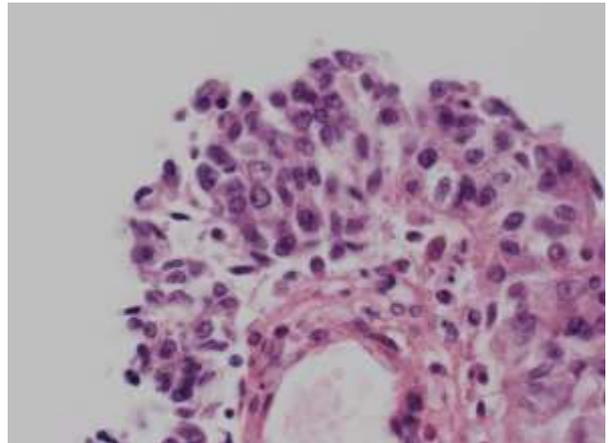
→ 癌 (異型増殖症も含む)



■ 不整形突出集塊 かつ ■ 重積あり(三層以上)

- 篩状
- back to back
- 壊死性背景
- 扁平上皮化生 or morule

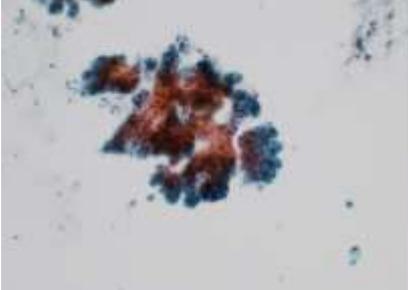
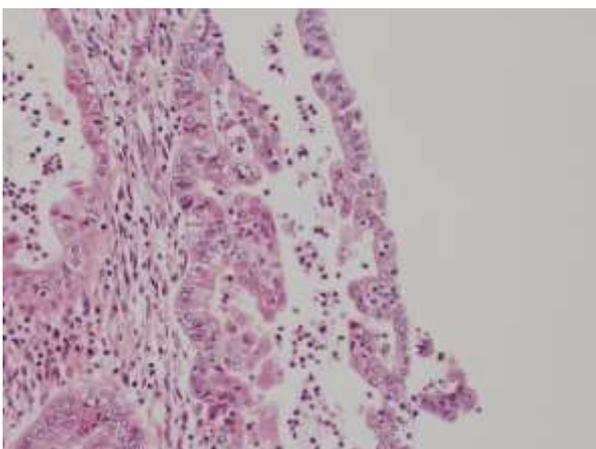
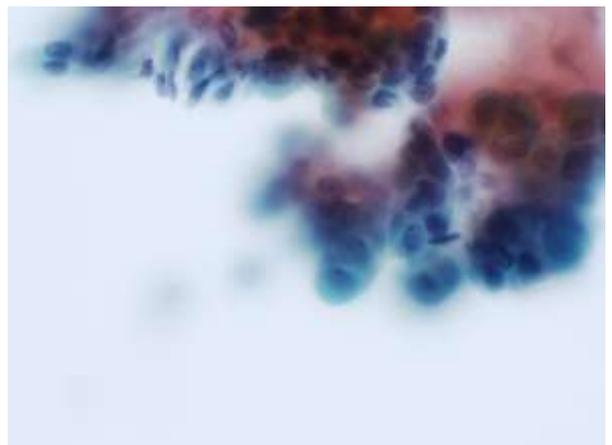
癌 (異型増殖症も含む)

■ 不整形突出集塊 かつ ■ 重積あり(三層以上)

■ EGBDの所見なし かつ 不整形突出集塊のみ出現 (注: 化生性の場合もあり)

ATEC-A

■ 不整形突出集塊 かつ ■ 重積あり(三層以上)

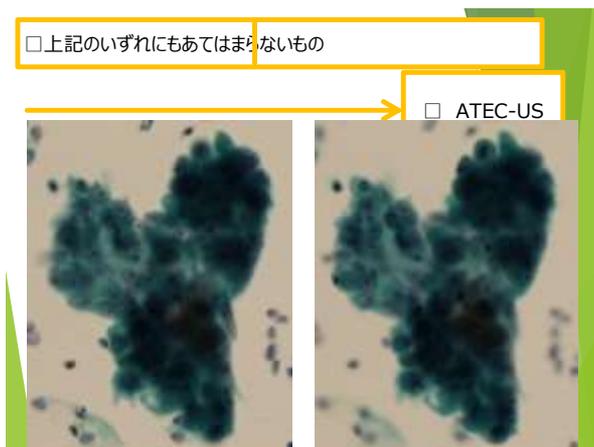
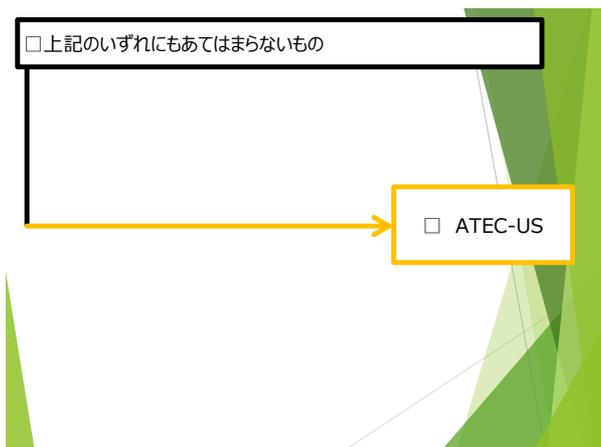
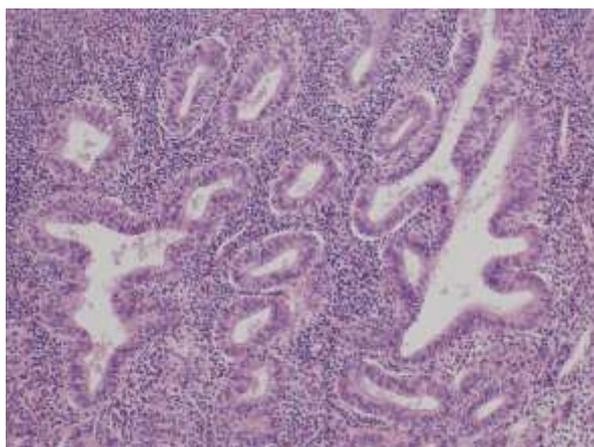
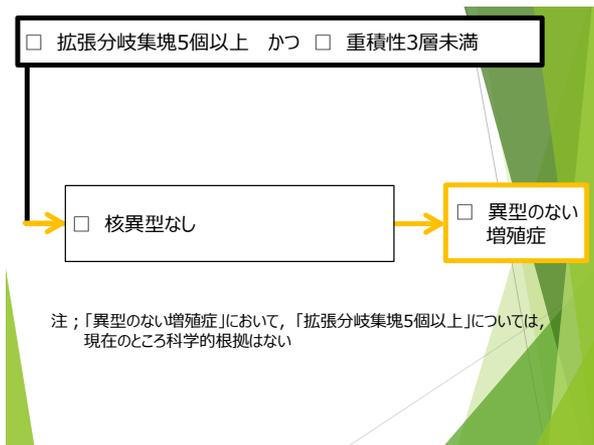
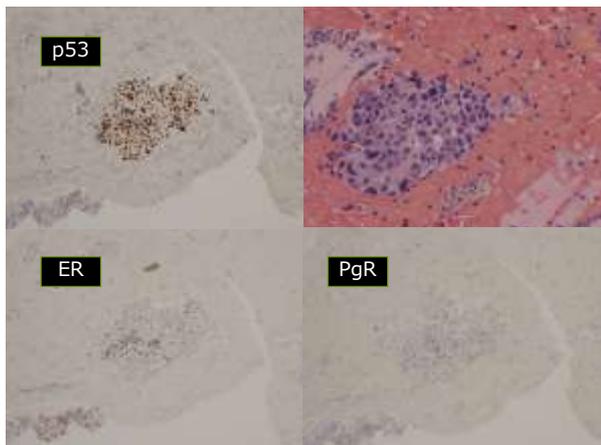
■ 核の異常所見

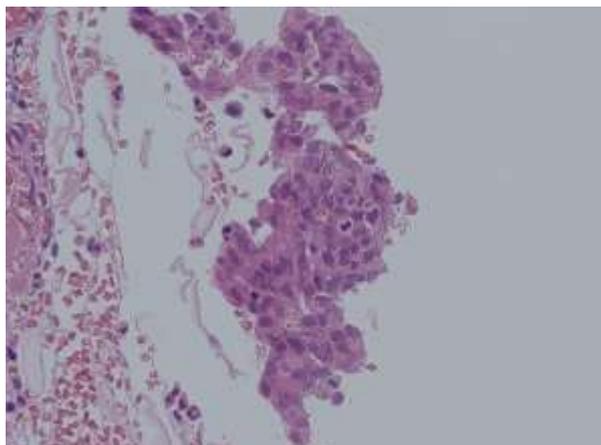
- 核小体
- 重畳性
- 核大小不同
- 最外層核突出
- クロマチン増量

癌 (異型増殖症も含む)

p53







Liquid based cytology(LBC)の必要性

子宮内膜LBC標本における細胞像

OSG式子宮内膜判定票を用いた細胞診断成績

### 直接法とSP-LBCの比較

対象；2013年10月から2014年1月の期間、  
子宮内膜細胞診を行った220件の  
うち、不適正判定を除いた211件。

内膜採取器具； ソフトサイト

標本作製法；スプリットサンプル法

細胞判定；マッチドペア・盲検試験法

OSG式判定様式に準拠し4名のCTにて判定した

### 判定の一致率

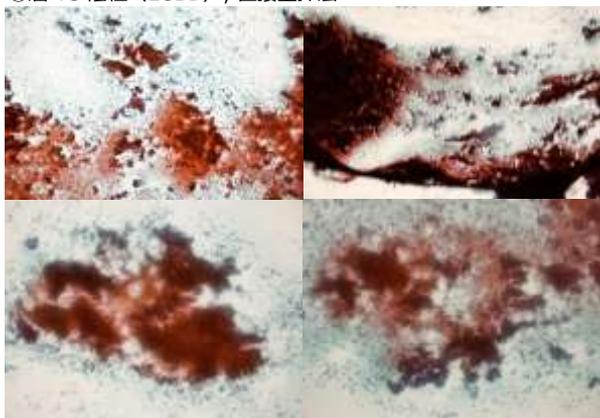
直接塗抹法とSP-LBC法での判定結果の一致が見られた症例は207例（98%）であった。

4症例で不一致が見られた。

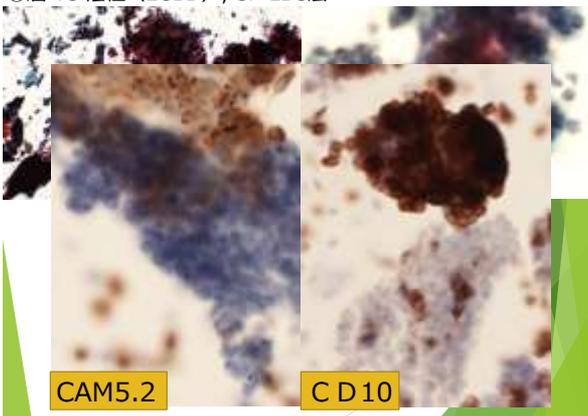
#### 不一致の内訳

	直接塗抹法	SP法
①	癌	陰性（EGBD）
②	ATEC-A	陰性
③	ATEC-US	ATEC-A
④	ATEC-A	陰性（EGBD）

①癌 VS 陰性（EGBD）；直接塗抹法



①癌 VS 陰性（EGBD）；SP-LBC法



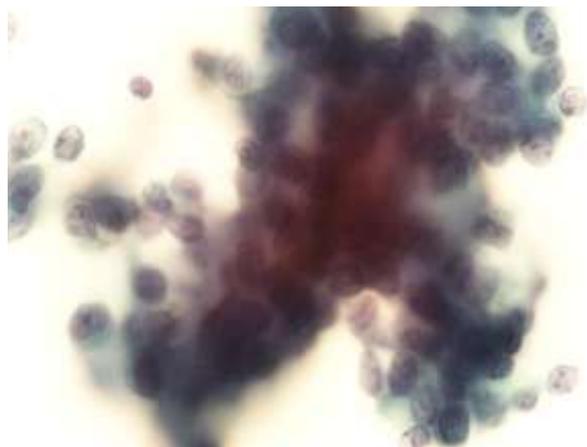
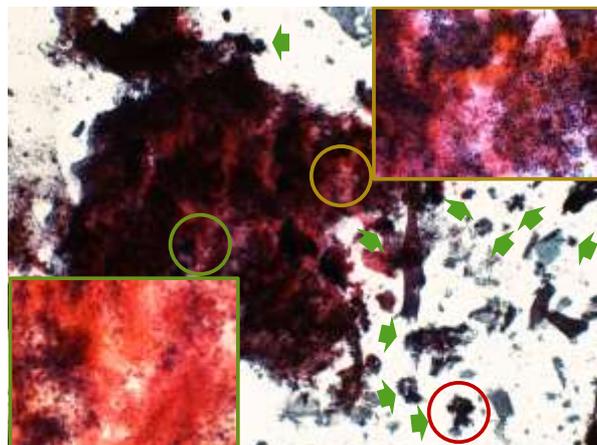
## SP法における間質細胞凝集塊の特徴

◆間質細胞が変性凝集して密な集団を形成する◆

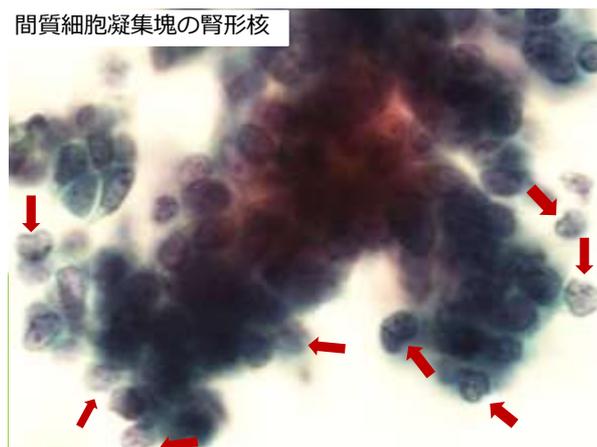
- ・濃染性核
- ・核は紡錘・類円・腎形と多彩であり、腎形核の出現が特徴
- ・乏しい細胞質
- ・不整形集塊で、核は極性が乱れ重積性を示す

間質細胞凝集塊は、EGBDでは $23.5 \pm 18.4$ 個（全視野）と多数出現が見られる（SP法の対物10倍での視野数は約30視野）

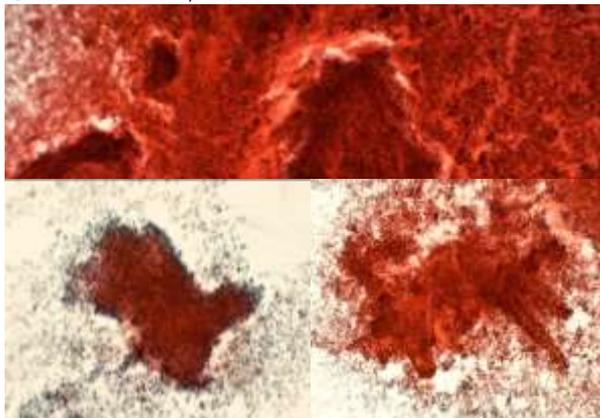
則松良明. 無排卵周期に伴うendometrial glandular and stromal breakdownの細胞像-従来法とLBC法の比較-  
日臨細胞誌 2013 ; 52(2) ; 77~86.



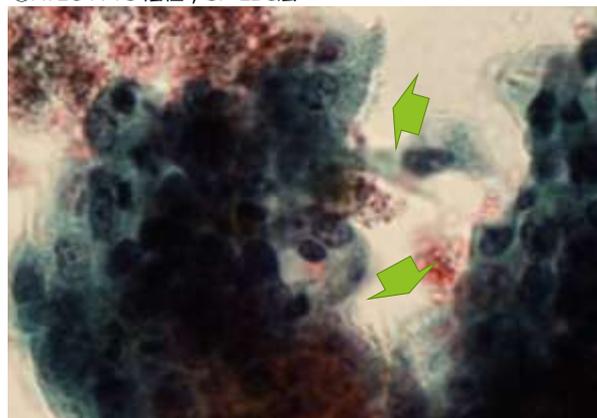
間質細胞凝集塊の腎形核



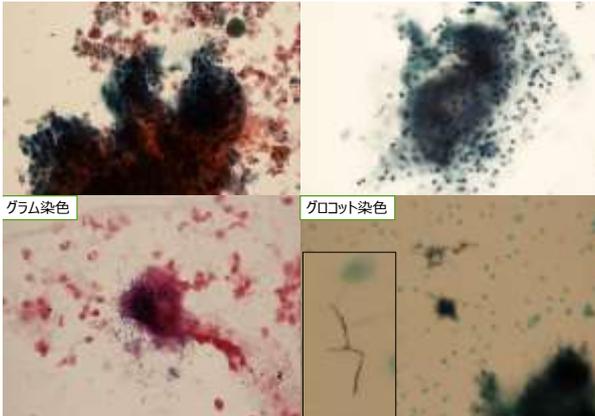
②ATEC-A VS 陰性；直接塗抹法



②ATEC-A VS 陰性；SP-LBC法



## ②Atec-A VS 陰性 ; SP-LBC法



## 組織一致率 ; 2012年度 VS 2014年度

内膜細胞診判定後、3か月以内に内膜組織診で診断が得られた症例

[2012年度; 66件]

陽性・Positive, Suspicious  
(癌が疑われる)

陰性・Negative, Suspicious  
(増殖症が疑われる、意義不明細胞)

[2014年度; 67件]

陽性・Malignancy, Malignancy suspected  
(癌) (Atec-A)

陰性・Indeterminate, Normal or benign  
(Atec-US) (Negative for malignancy)

## 組織一致率 ; 2012年度 VS 2014年度

		2012年度 ; 直接塗抹法 件数66件			2014年度 ; SP-LBC法 件数67件		
		組織診			組織診		
		陽性	陰性		陽性	陰性	
細胞診	陽性	21	2	0.91	14	0	1
	陰性	5	38	0.88	5	47	0.89
	判定不可	1	10		0	3	
		0.81	0.95		0.74	1	

感度 0.81⇒0.74

特異度 0.95⇒1

陽性的中率 0.91⇒1

陰性的中率 0.88⇒0.89

## OSG式運用の判定成績

[対象]

2013年10月から2014年7月の期間、子宮内膜細胞診を行った454件。

内膜採取器具 ; ソフトサイト

[結果]

細胞判定を陰性※、Atec-US, Atec-A, 癌に大別したとき、細胞検査士間の判定結果の完全一致は434症例(96%)であった。

成績表より、κ(Siegel)係数値 = 0.8773であり一致度はExcellentであった。

※ 陰性の内訳は、判定不能、増殖期、分泌期、萎縮、EGBD※※、異型のない増殖症(EH)

※※ endometrial glandular and stromal breakdown

## 直接塗抹法に比しSP-LBC法では以下の利点を有する

- ✓ 均一な標本の作製が可能。
- ✓ 全体像の把握が容易。
- ✓ 背景がより鮮明。
- ✓ 詳細な観察が容易。
- ✓ 特殊染色、免疫染色への応用が容易。

## 子宮内膜液状化検体細胞診の普及を目指して

## OSG判定を運用した成績

- ✓ 直接法に比し精度は同等以上
- ✓ 検査士間での高い判定一致率