

平成23年8月6日(土)


平成23年度 千葉県臨床検査技師会

第1回 病理・細胞診検査研究班合同研修会

講演4

# CytoPrep21 LBC使用経験

(直接塗抹法との細胞像比較)

 株式会社 京浜予防医学研究所  
診断病理センター  
森 裕二



# 京浜予防医学研究所

Keihin Medical Group

京浜メディカルグループ

## 健康づくりをトータルに考える

京浜メディカルグループは「安心と快適」を合い言葉に、トータルヘルスケアを目指し、地域医療及び福祉社会に貢献します。

### 医療法人社団愛成会京浜総合病院

Keihin General Hospital

▶ 地域医療を担うメディカルセンター

〒211-0044  
神奈川県川崎市中原区新城1-2-5  
TEL.044-777-3251(代表)  
FAX.044-777-7319  
<http://www.keihin-ghp.or.jp>

### 株式会社京浜予防医学研究所

Keihin Medical Laboratory

▶ 関東地域の臨床検査受託業務

〒211-0042  
神奈川県川崎市中原区下新城1-13-15  
TEL.044-777-3254  
FAX.044-766-6712  
<http://www.kml-net.co.jp>

### 財団法人京浜保健衛生協会

Keihin Health & Science Association

▶ 健康診断実施機関

〒213-0034  
神奈川県川崎市高津区上作延811-1  
TEL.044-330-4567  
FAX.044-330-4560  
<http://www.keihin.or.jp>

### 株式会社ジャパンメディカル

Japan Medical

▶ 甲信地区の臨床検査受託業務

〒409-3812  
山梨県中央市乙黒354-11  
TEL.055-220-4155(代表)  
FAX.055-220-4156  
<http://www.jp-m.co.jp>

### 株式会社ハートメディカル

Heart Medical

▶ 医療廃棄物の収集運搬業務

〒400-0043  
山梨県甲府市国母1-12-3  
TEL.055-222-1126  
FAX.055-222-1184  
<http://www.heart-m.co.jp/>

### 株式会社ホスピア

Hospia

▶ 医療品販売及び医療周辺業務

〒211-0043  
川崎市中原区新城町16-14しらかばポイント1  
101号-2  
TEL.044-788-5441(代表) FAX.044-788-9122  
<http://www.keihin.or.jp/hospia.html>



# 京浜予防医学研究所

## 病理学検査(細胞診／病理組織)

受託検体数推移						
	細胞診			病理組織		
	検体数	前年比	5年前比	検体数	前年比	5年前比
H18	44,416			25,320		
H19	50,273	5,857		26,717	1,397	
H20	54,395	4,122		29,261	2,544	
H21	58,979	4,584		29,941	680	
H22	60,066	1,087	15,650	32,098	2,157	6,778
臨床検査技師	2名			非常勤細胞診専門医	3名	
細胞検査士	5名			非常勤病理専門医	16名	
非常勤細胞検査士	14名(3名/day)					

# 弊社のLBC検討事情

## 1. 精度管理の向上(直接塗抹標本における)

### 1.1 塗抹過多、過少及び乾燥標本の改善

(2009年4月 **ベセスダシステム報告様式移行** 周知: 標本適正／不適正、移行帯細胞の±判定、弊社は7月より導入)

### 1.2 見落とし対策

## 2. 人材不足(細胞検査士内部職員); 鏡検時間の短縮 検体数増加対策

# 婦人科LBC法の需要分布

- 全国的な需要は、西高東低
- 九州、西日本では多く支持されている。  
一方、関東以北ではあまり支持されていない。

(ベセスダ導入前、後もほとんど変わらず)

## (当初)ベセスダ対応準備として

### 『LBC』

#### 市場が高まる気配(LBC依頼増加)

- ルチン業務(作業合理化)でのLBC法導入を見据え、弊社運用に合った標準化LBC法を抽出する必要があった
- LBC法における細胞像の把握を要した

# 液状処理細胞診の種類

SurePath – BD , USA(日本代理店:日本BD社)

ThinPrep Pap Test – Hologic, USA(日本代理店:オリンパス社)

Liqui-Prep – LGM International, USA (日本代理店:ベリタス社)

TACAS – MBL 医学生物学研究所、日本

CytoPrep21 – 武藤化学株式会社、日本

CellPrep - Biodyne, Korea

PapSpin – ThermoShandon, UK

EasyPrep/Turbitech – LaboNord, France

CytoScreen – Seroa, France

Diacyte Line – DIAPATH

Menarini – Menarini, Italy

MonoPrep – MonoGen, USA

3T – CellPrint, Germany



# LBC製品の比較



	A社	B社	C社	CytoPrep21
機器価格	★★★	★★★★★★	★★★★★★	★
ランニングコスト	★★★★★★	★★★★	★★★	★★
処理能力	★★★	★★★★	★★★★★★	★★★★
作製原理	フィルター法	密度勾配法	重力接着法	フィルター法
検体前処理	不要	必要	必要	不要
塗抹面積(直径)	19mm	13mm	13mm	20mm
細胞像	従来法に類似	3次元構造	3次元構造	従来法に類似

# 武藤化学 サイトコレクト液、 CytoPrep21

- 標本作製が簡便（前処理不要）
- 低ランニングコスト
- コンパクトな機器スペース
- 他細胞診分野で各保存液固定液を展開している  
信頼性
- 検討に際し、検体数 5件～30件／日を想定した  
場合の処理能力をもって選定（実運用を想定）



# サイトコレクト液、CytoPrep21 性能評価対象

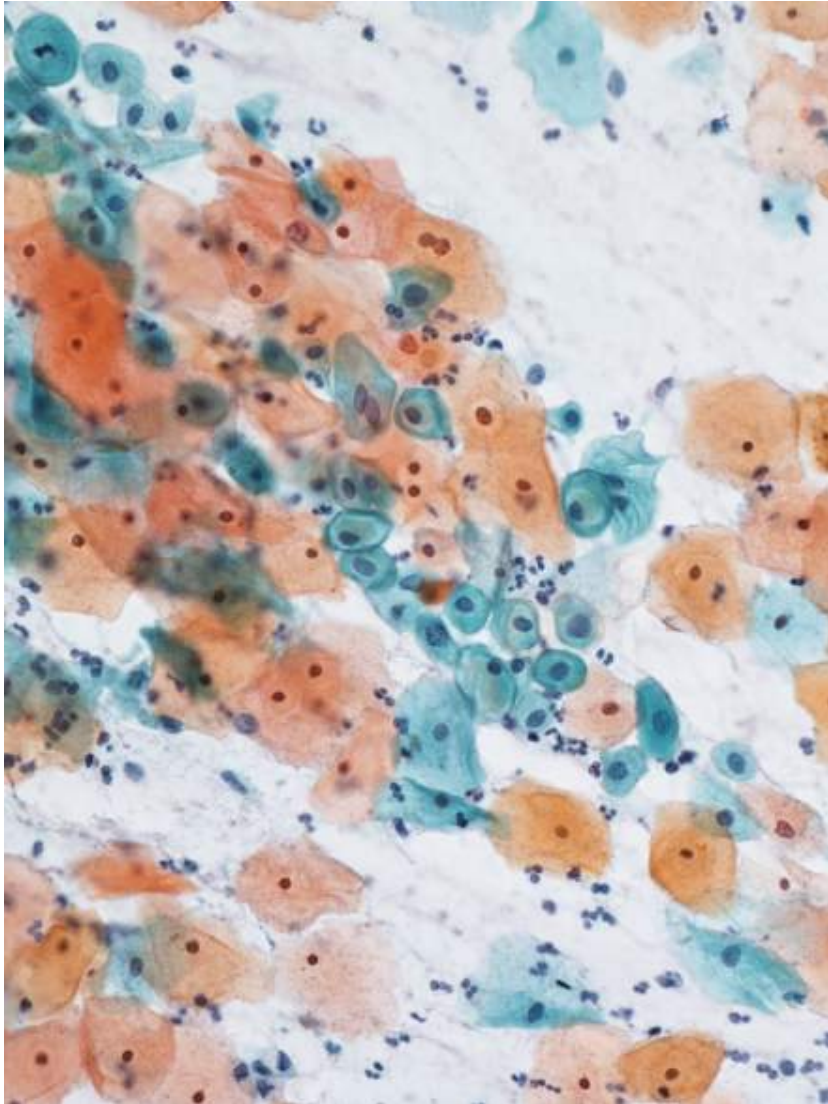


- 背景の見え方
- 表層～頸管細胞、混入する内膜細胞を直接塗沫法と比較
- 感染症の見え方
- 異型細胞所見

以後、LBC法＝CytoPrep21作製標本にて提示

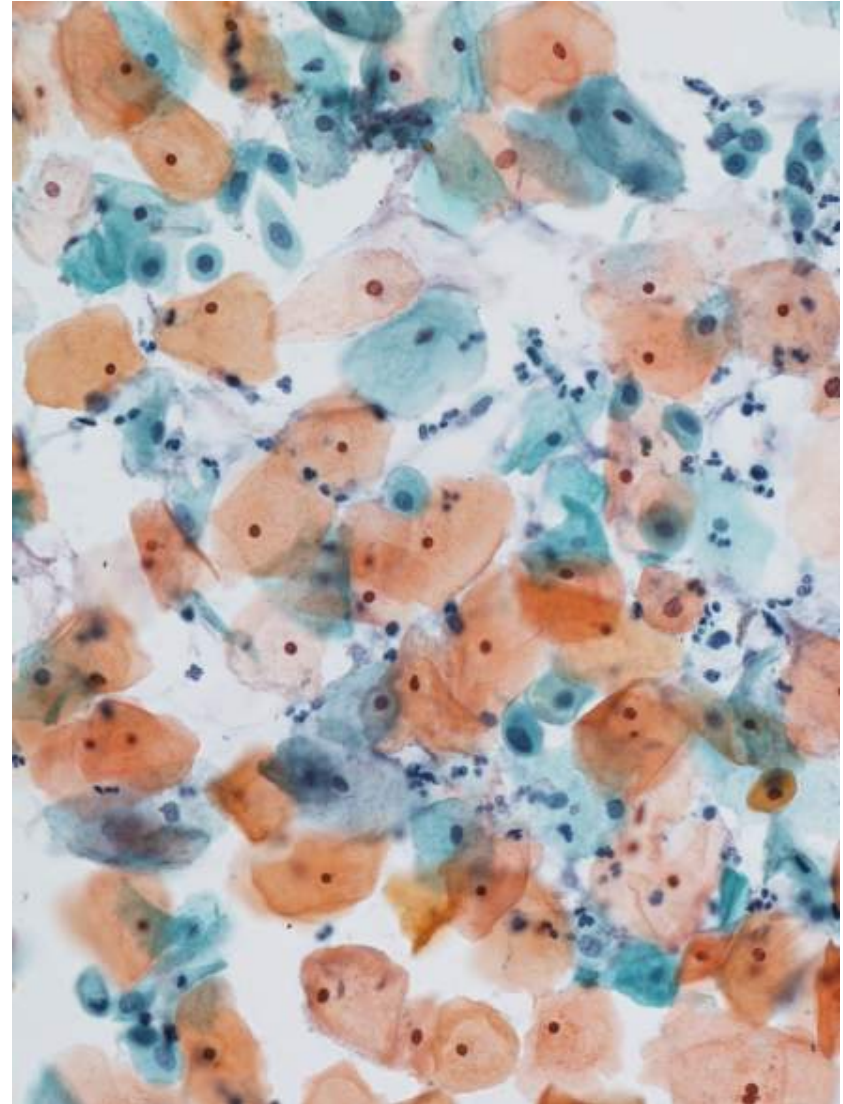
直接塗沫法 × 20

表層～傍基底、  
化生細胞像



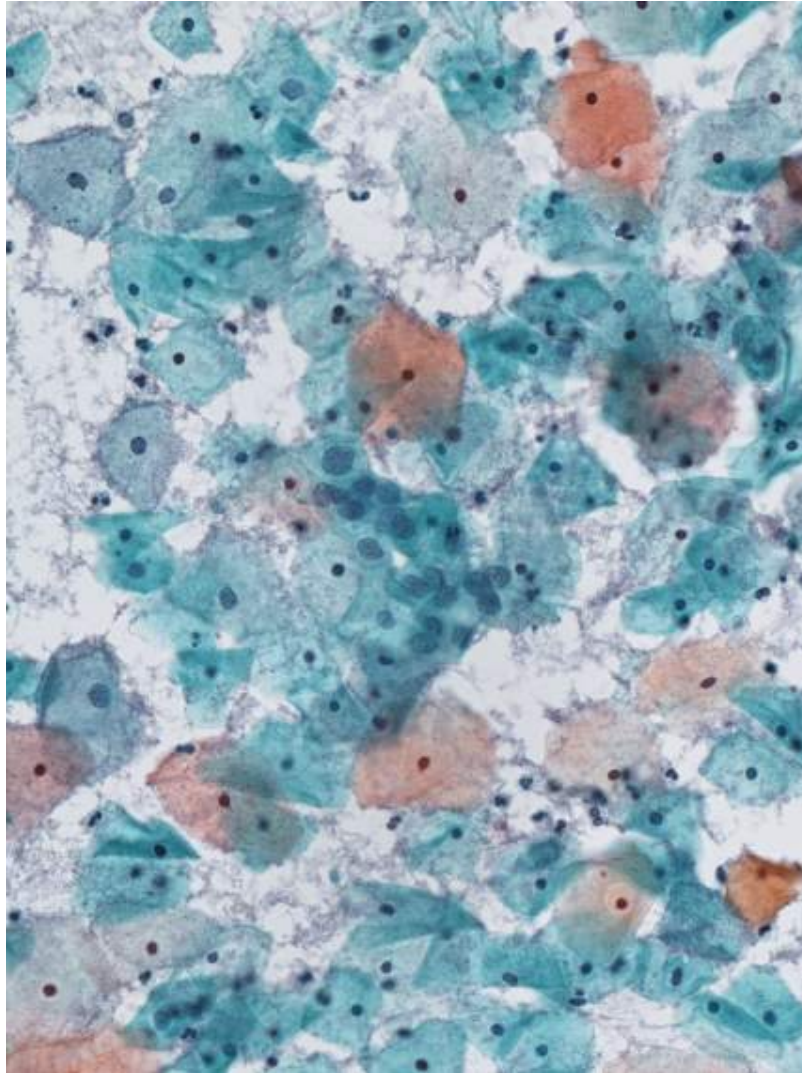
LBC法 × 20

全体的な染色性に  
変化なし

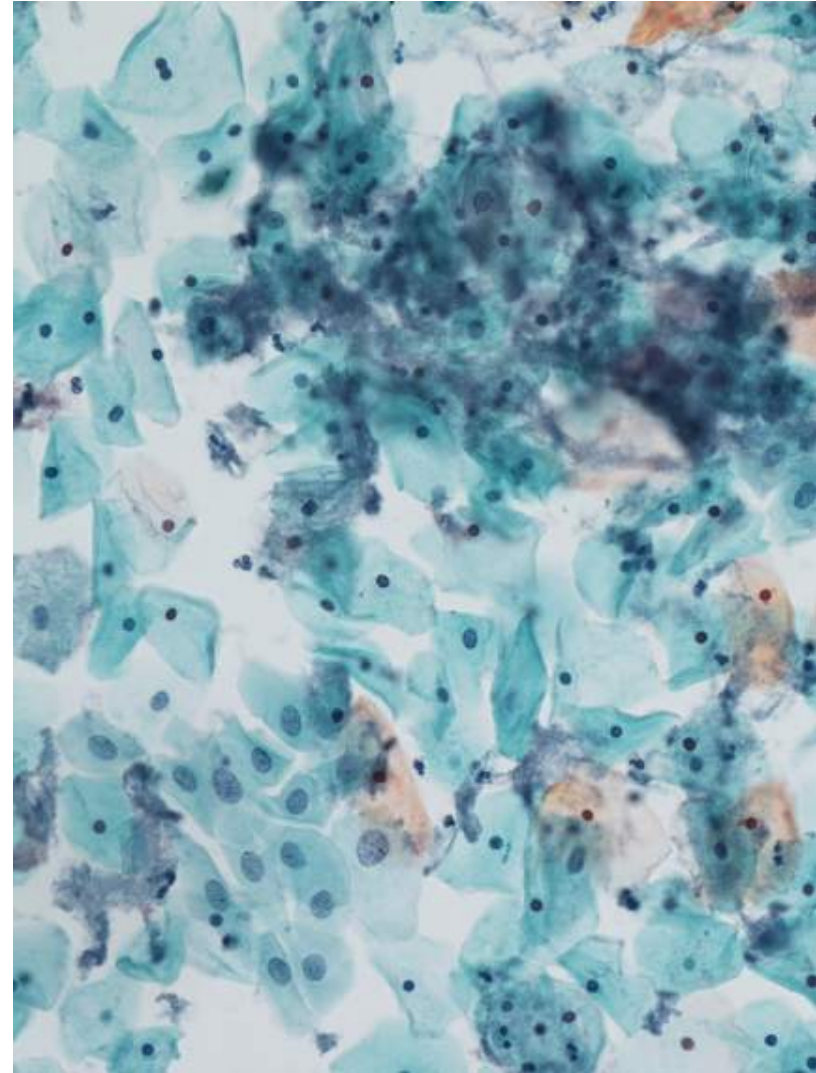




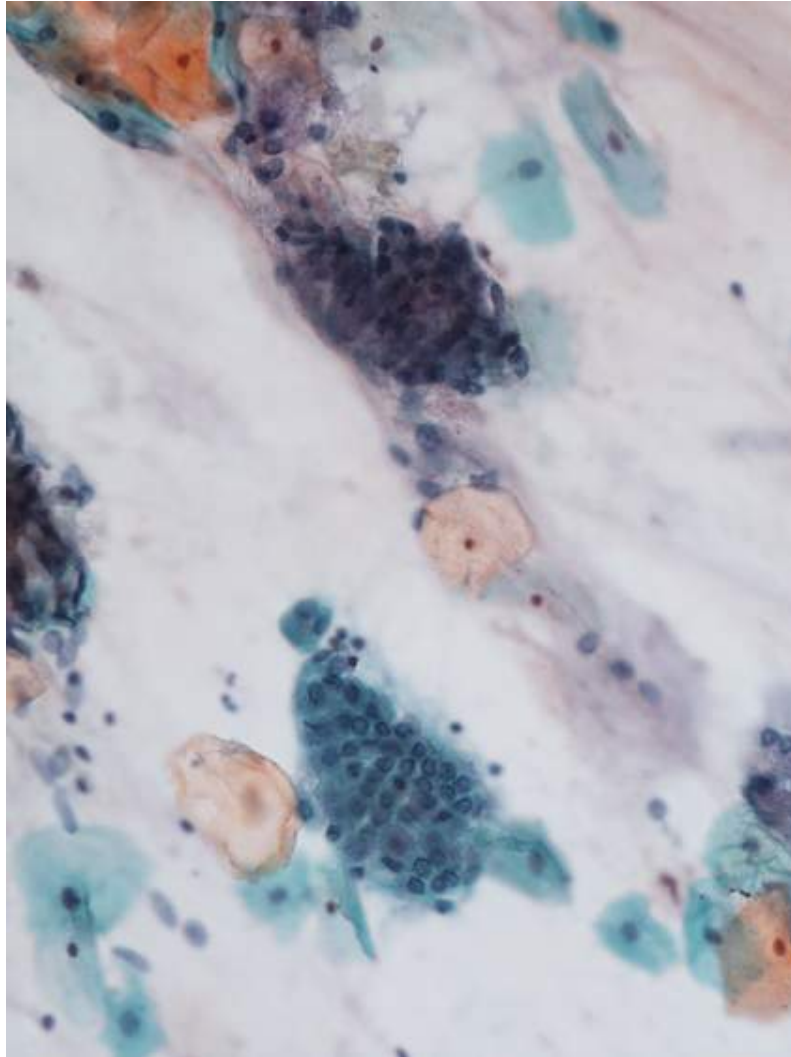
直接塗沫法 × 20 背景全体に細菌を認める



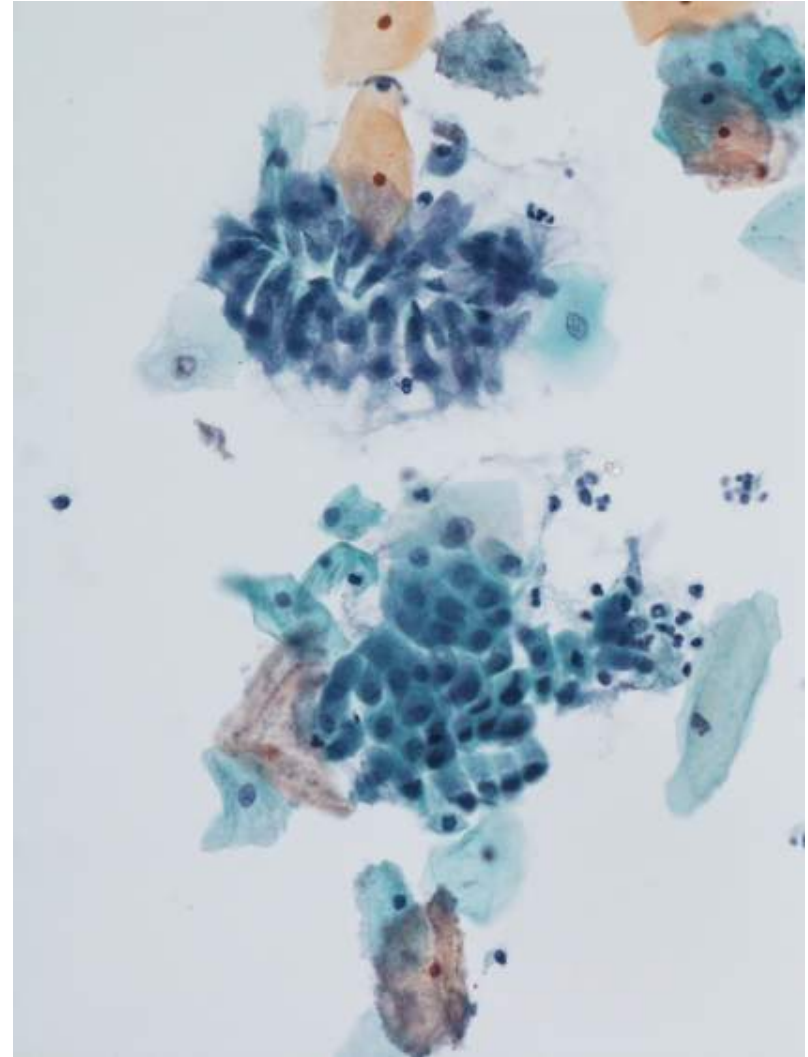
LBC法 × 20 背景の細菌が部分的に凝集、胞体はクリア (ポア径による影響?)



直接塗沫法 × 20 頸管腺細胞集塊、  
粘液

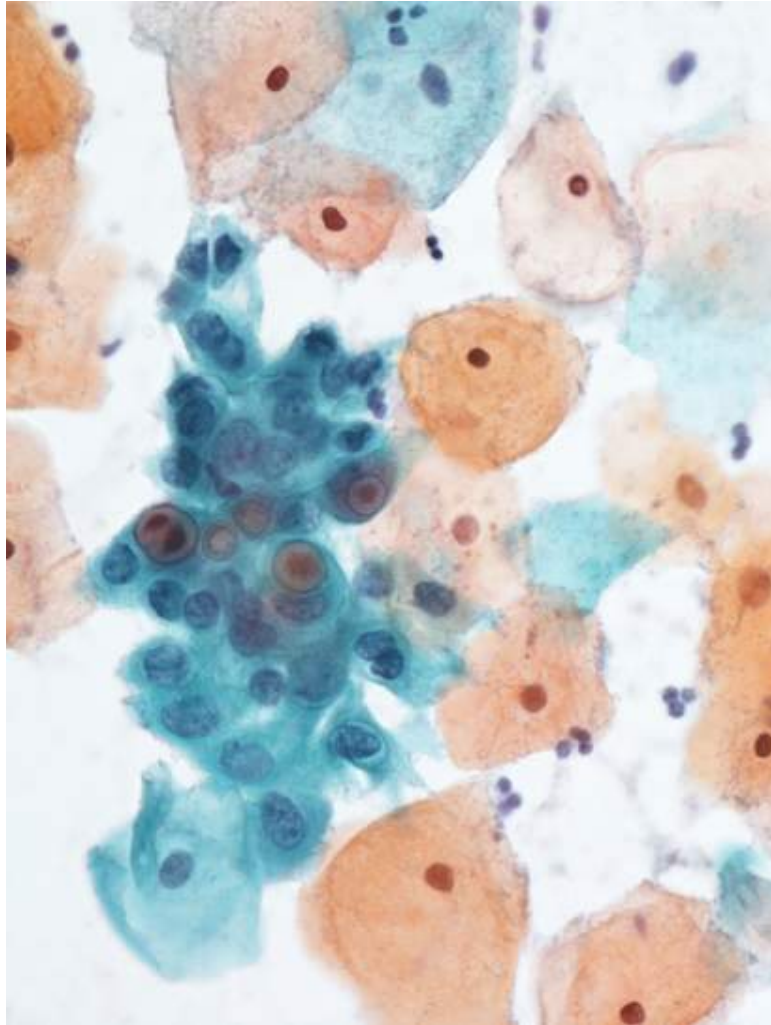


LBC法 × 20 細胞結合の低下  
バラケ傾向



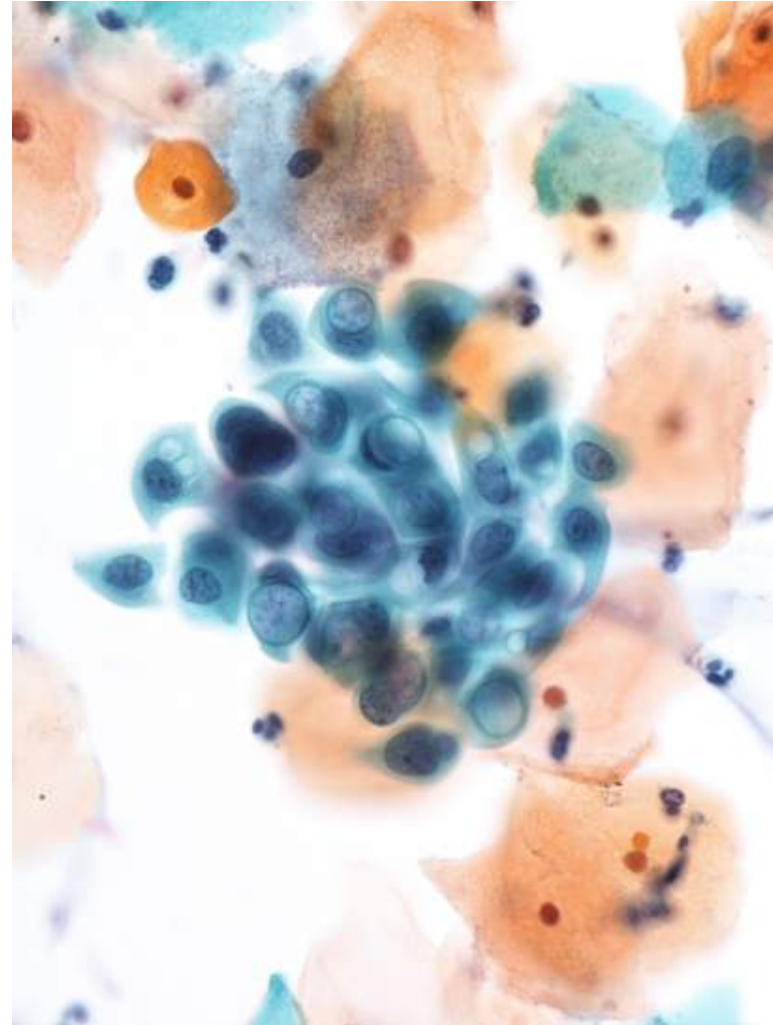


直接塗沫法 × 40 未熟型化生細胞

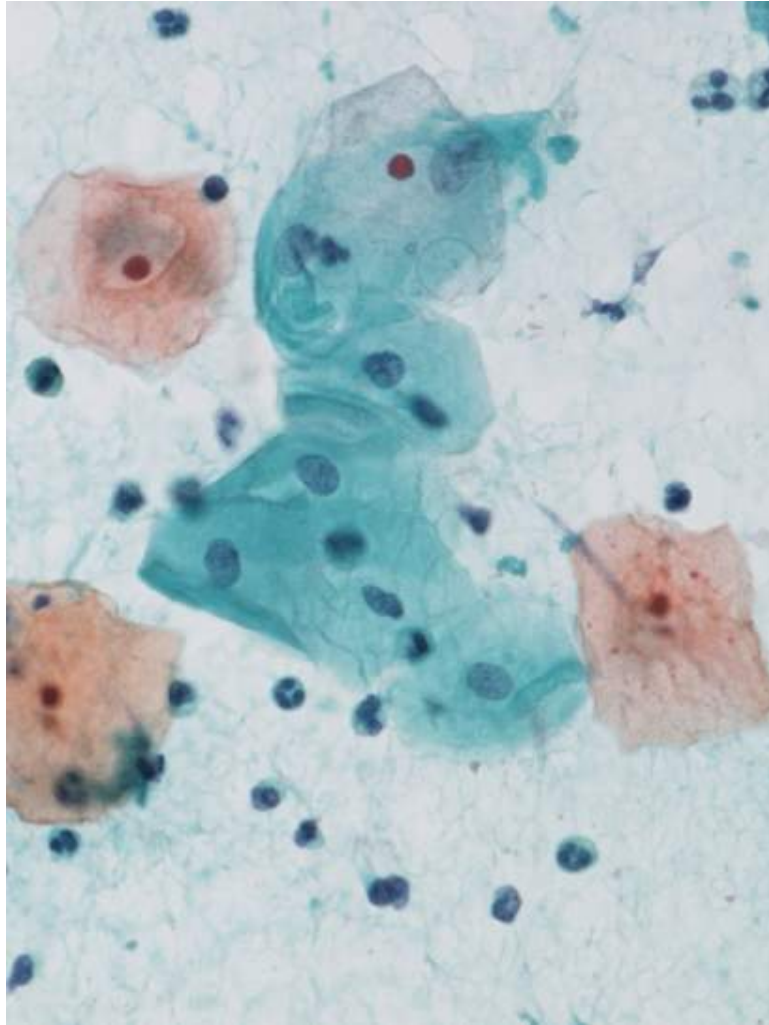


LBC法 × 40

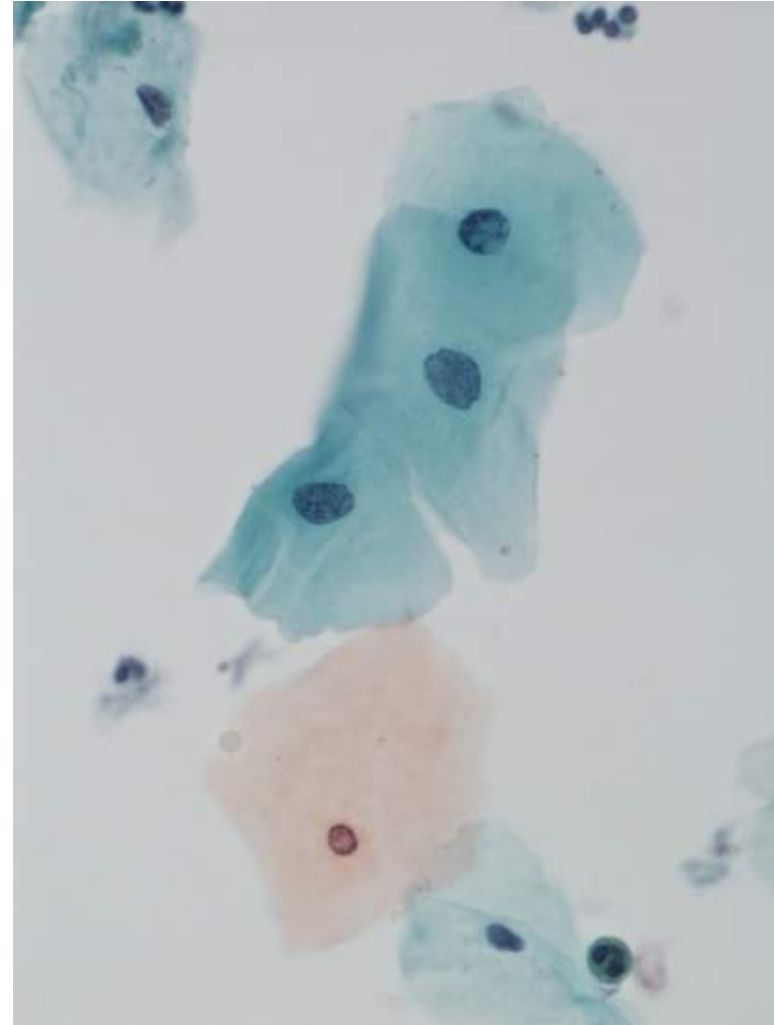
粘液貯溜物;青色  
膨化、バラケ傾向



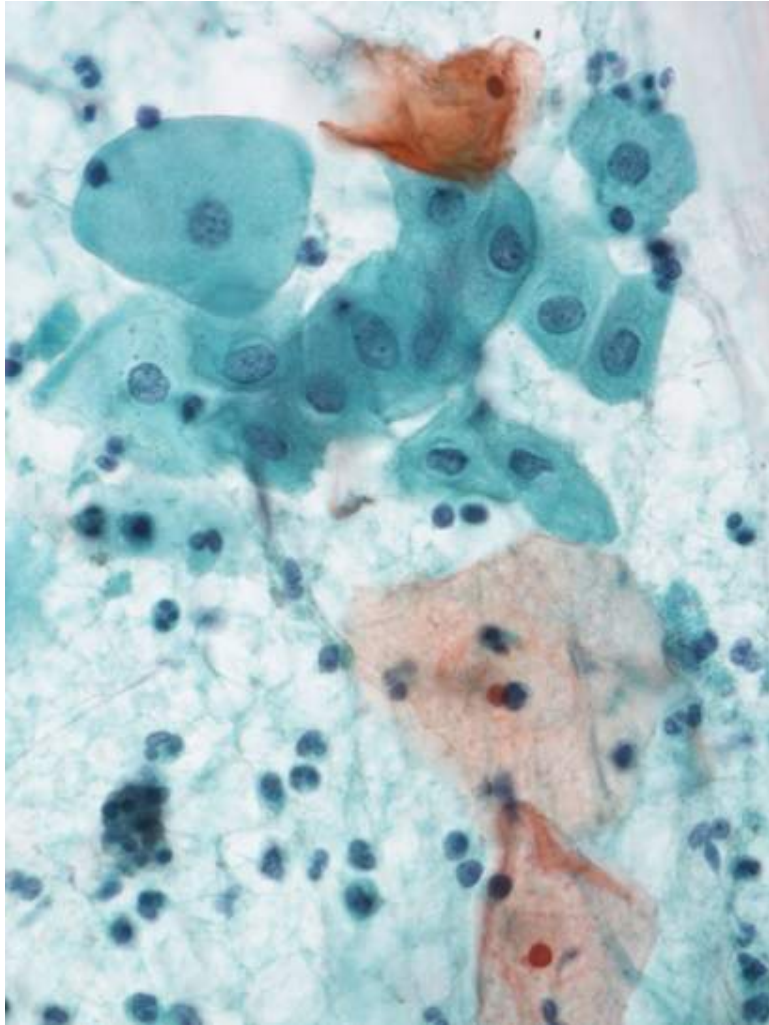
直接塗沫法 × 40 表層、中層細胞



LBC法 × 40 核径膨化、  
胞体膨化傾向

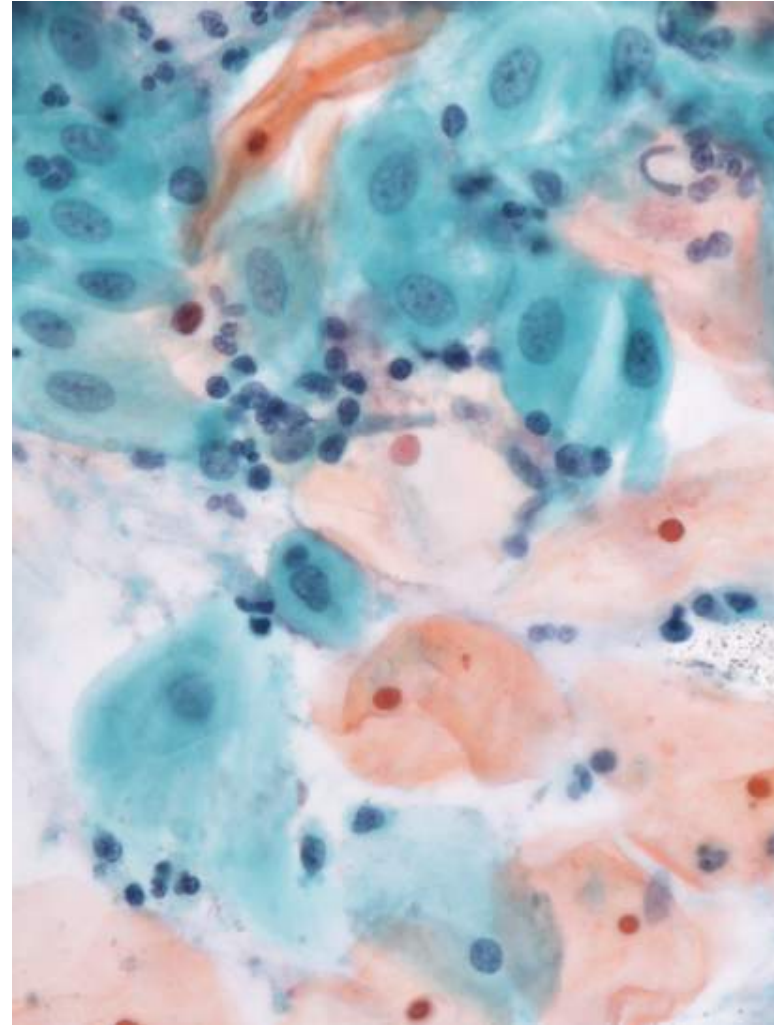


直接塗沫法 × 40 化生細胞



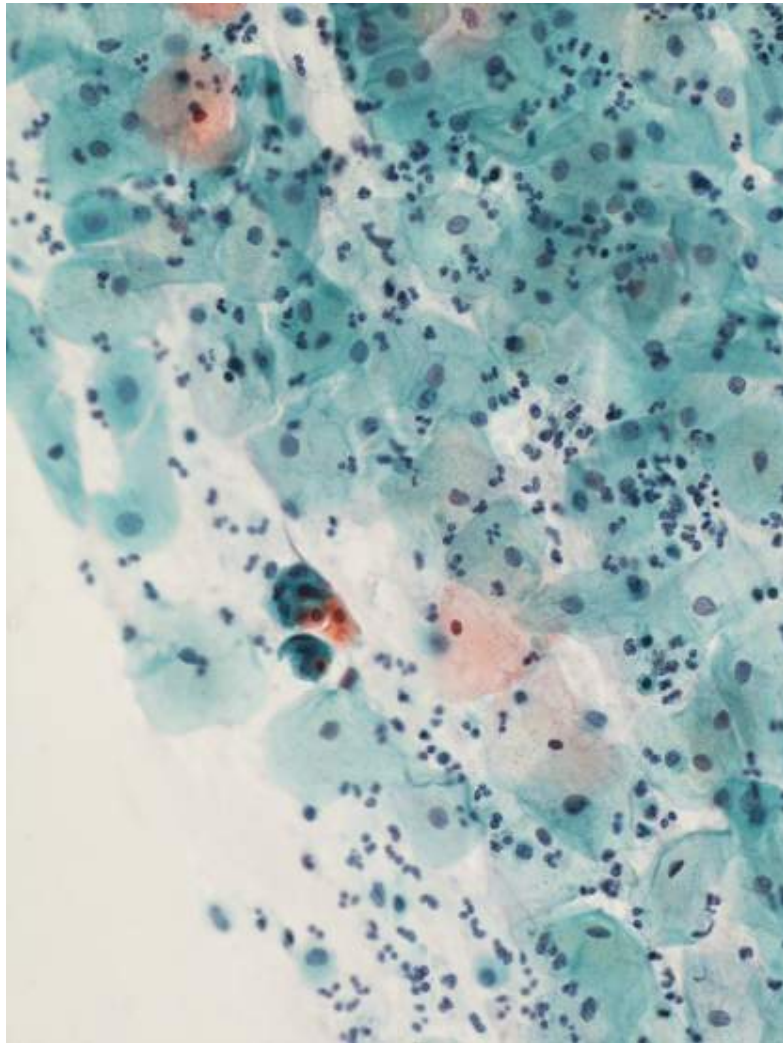
LBC法 × 40

核径膨化及び  
胞体膨化傾向  
(平面的)

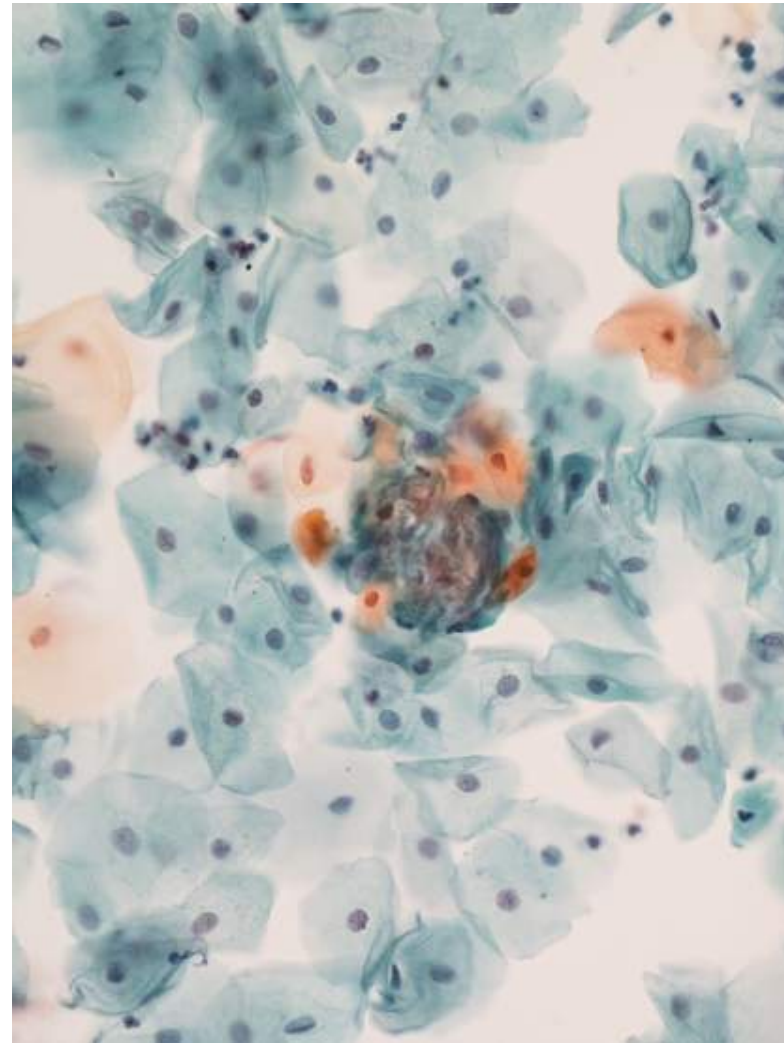




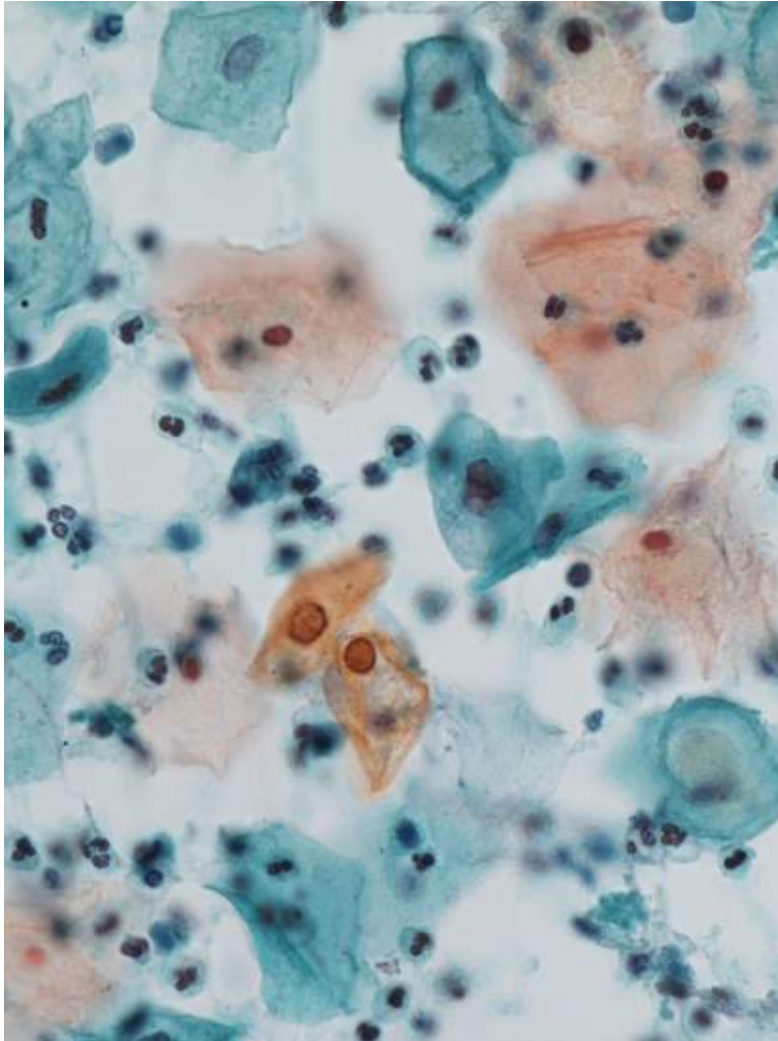
直接塗沫法 × 20 Parakeratocyte



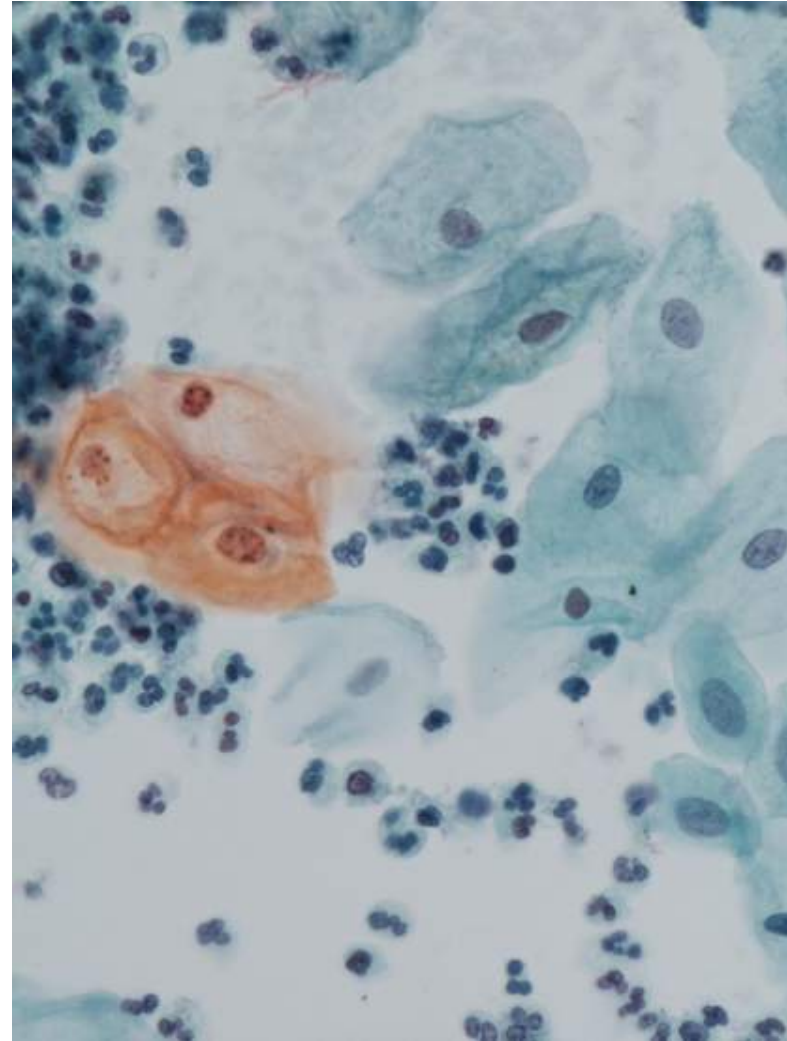
LBC法 × 20 Parakeratocyte



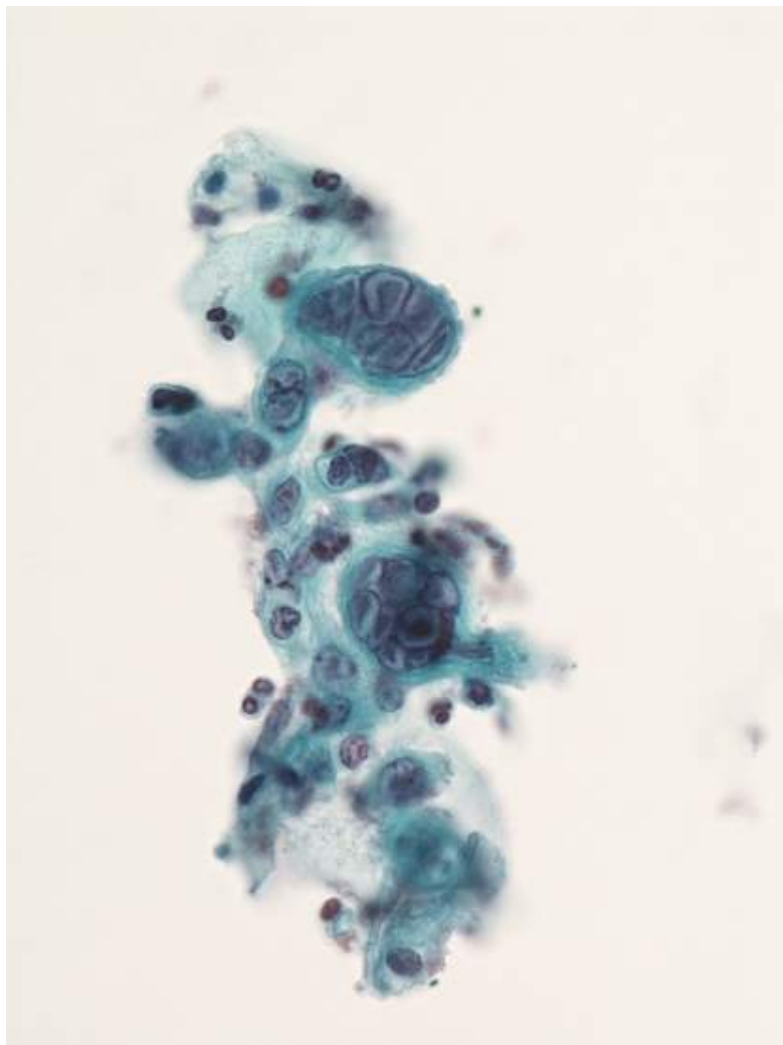
直接塗沫法 ×40 Parakeratocyte?  
変性?



LBC法 ×40 Parakeratocyte?  
変性?  
Koilocyte?

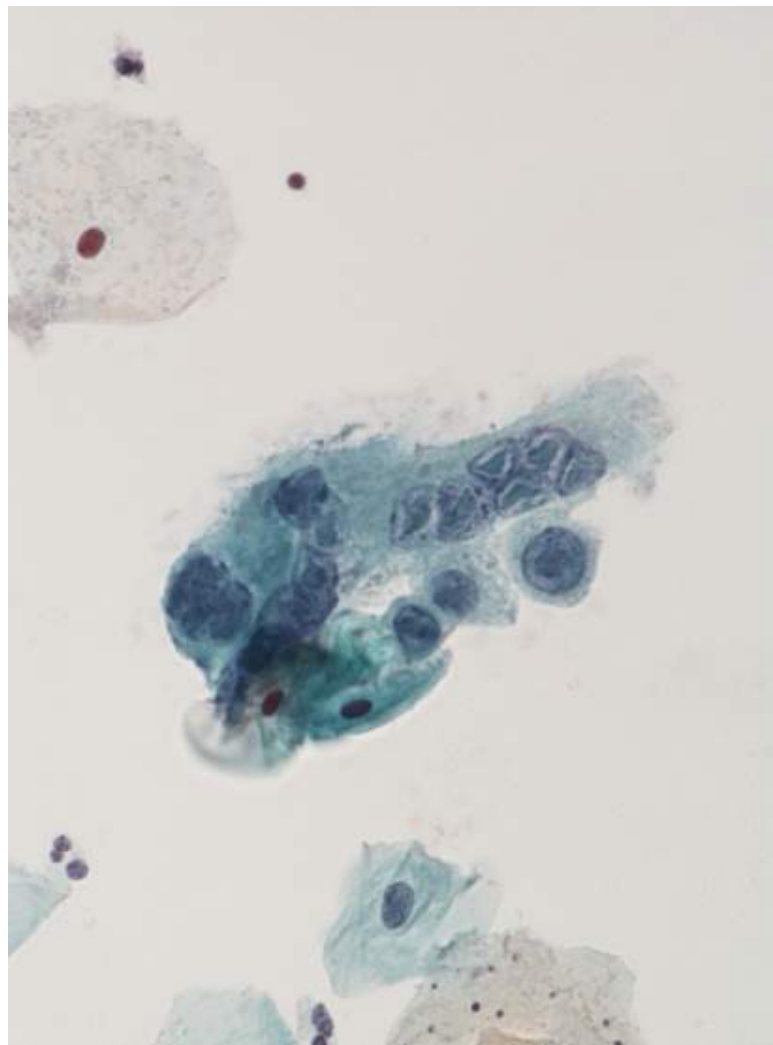


直接塗沫法 × 40 ヘルペス感染細胞



LBC法 × 40

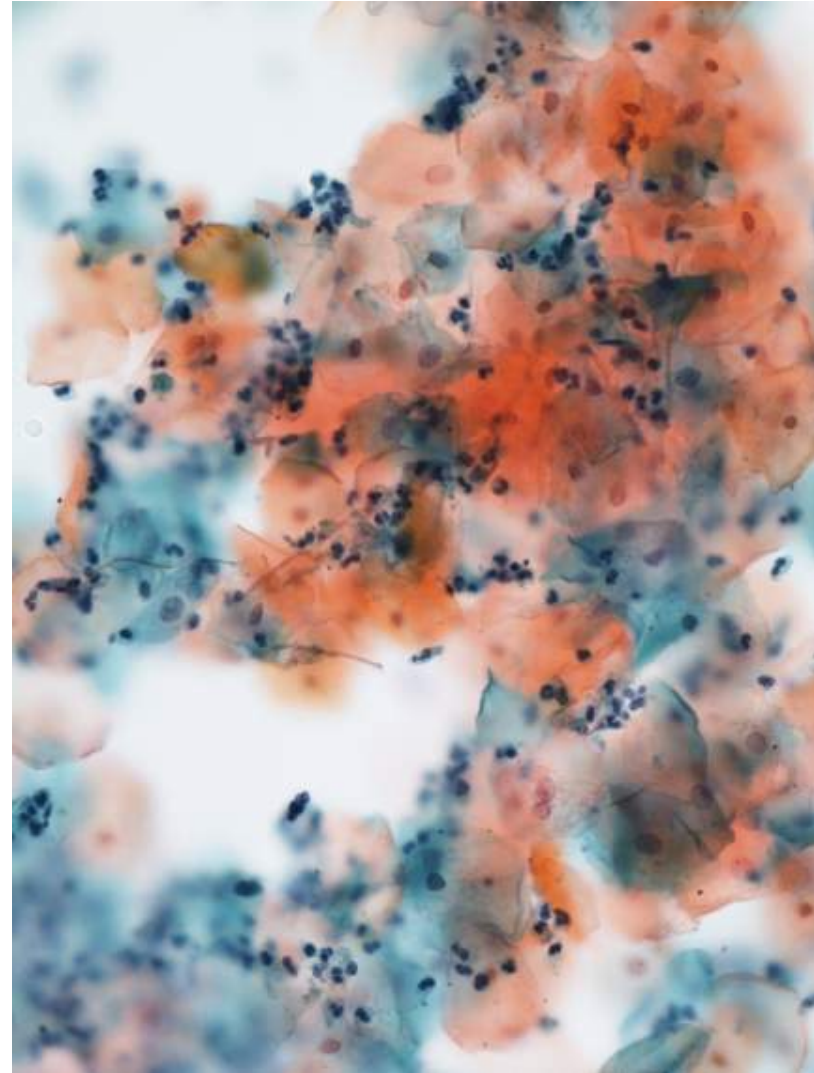
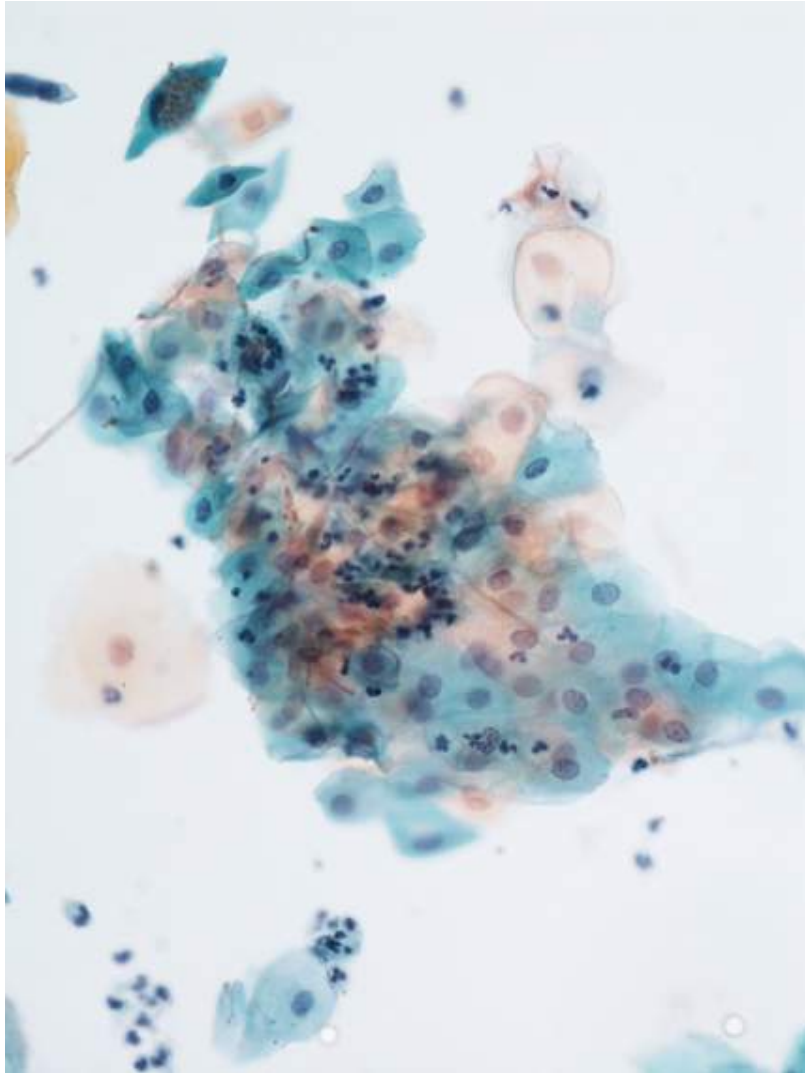
スリガラス状核、核縁  
凝集像がやや不明瞭  
(平面的)





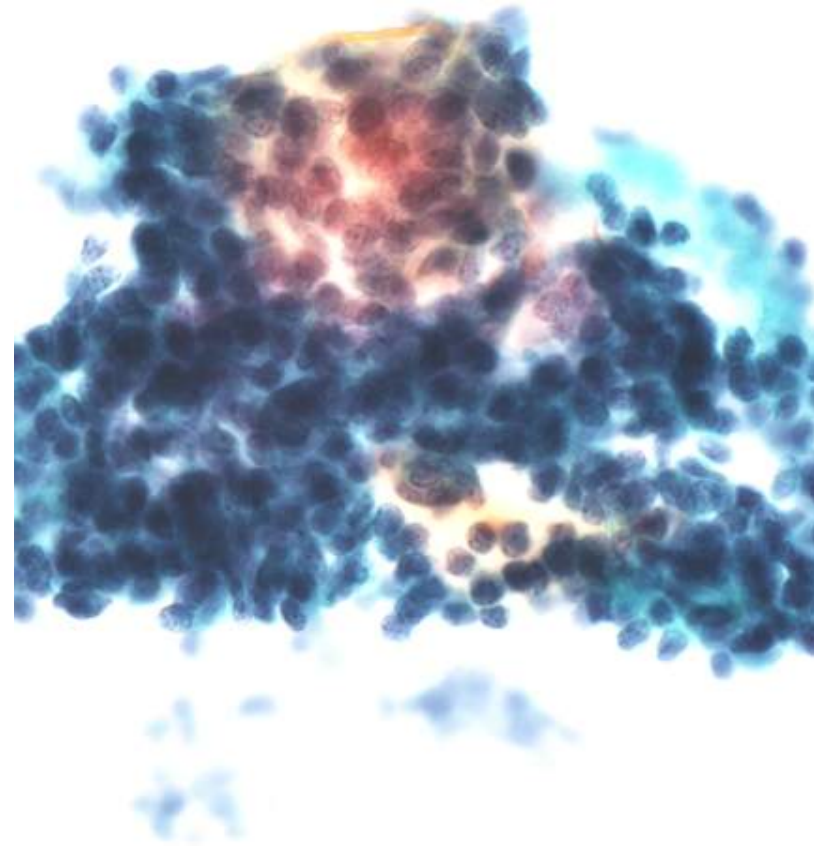
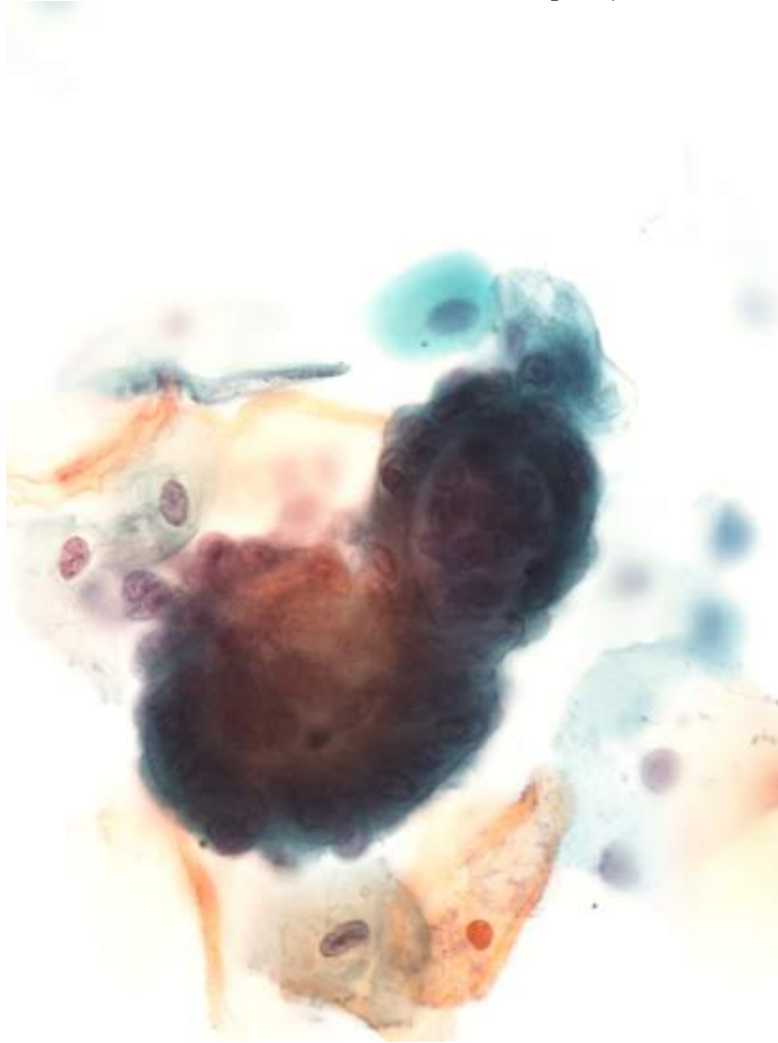
LBC法 (右、左)×20

カンジダ菌糸は直接塗沫法同様に扁平上皮の  
集簇した中に確認された



LBC法 (右、左)×20

子宮内膜細胞の混入像;ドーナツcell や核濃縮変性像は  
直接塗沫法標本と同様であった(元々変性している  
為?)



# CytoPrep21による細胞所見 結果

- 核径、細胞径：膨化傾向
- 細胞接合の低下：バラケ傾向
- 全体的な染色性の違いはないが、粘液色調の変化(青色調)あり
- 背景所見(細菌、粘液等)がクリアになる

# CytoPrep21

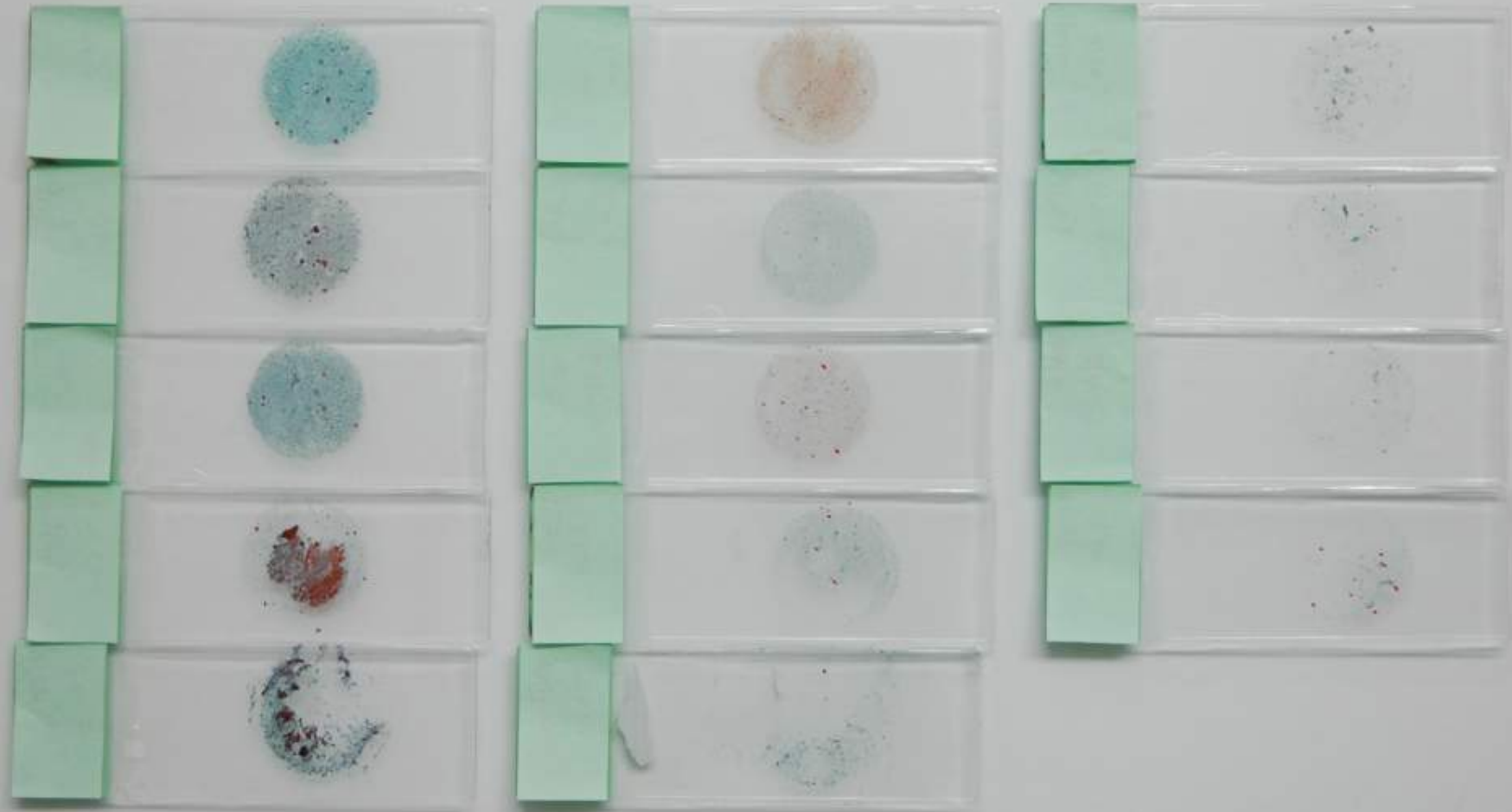
## 『利点』

- 適正標本の向上;施設及び担当者、又は採取器具による塗抹のバラツキ(乾燥、厚、薄、縦塗、横塗、斜め塗等)抑制
- 染色性良く、サイトコレクト液は細胞保存性能に優れていた
- スクリーニング(鏡検)時間の短縮 = 1枚2分

## 『欠点』

- 手技的細胞転写による塗抹ムラ(標準化?)及び細胞圧排、平面的変化(膨化様)を招く
- 1検体毎に機器へのLBC検体及びフィルターセット、取り外し → 細胞転写、固定液へ浸没作業の手間  
(1検体あたりの塗抹作業時間 2分)  
\* 非全自動塗抹 = 常時作業員が必要

# CytoPrep21 塗抹標本



塗抹量比較、一部に塗沫ムラあり

# 鏡検判定結果の相関

直接塗抹法

n 150

サイトプレップ21法

	UNS	NILM	ASC-US	LSIL	ASC-H	HSIL	CA	Total	%
UNS								0	0.0%
NILM		95						95	63.3%
ASC-US		27	9					36	24.0%
LSIL			4	11				15	10.0%
ASC-H					2			2	1.3%
HSIL					2			2	1.3%
CA								0	0.0%
Total	0	122	13	11	4	0	0	150	
%	0.0%	81.3%	8.7%	7.3%	2.7%	0.0%	0.0%		

- ASC判定が高率に示された(直接:11.4%、LBC:25.3%)



# ベセスダASC判定基準(弊社)

## ASCUS

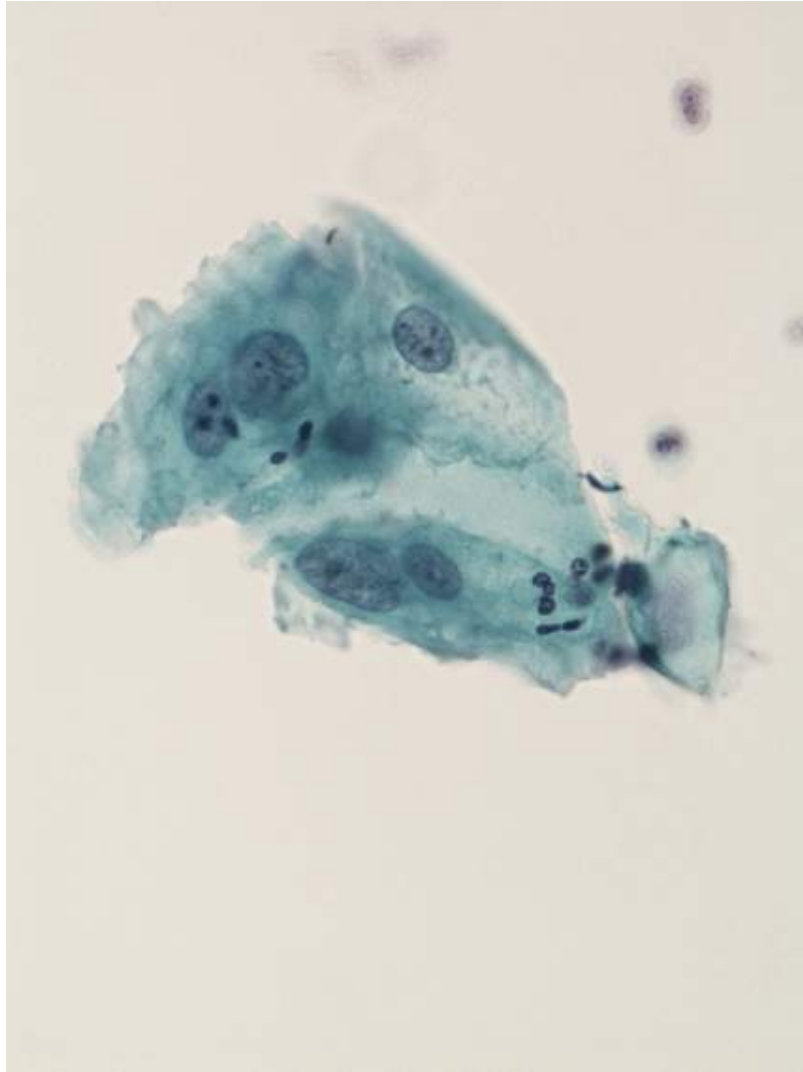
- LSILを否定できない核腫大扁平上皮、  
成熟型異型化生細胞(中層型)
- LSILを否定できないParakeratocyte、  
Koilocyte 様の存在
- 多核・核腫大細胞の存在

## ASCH

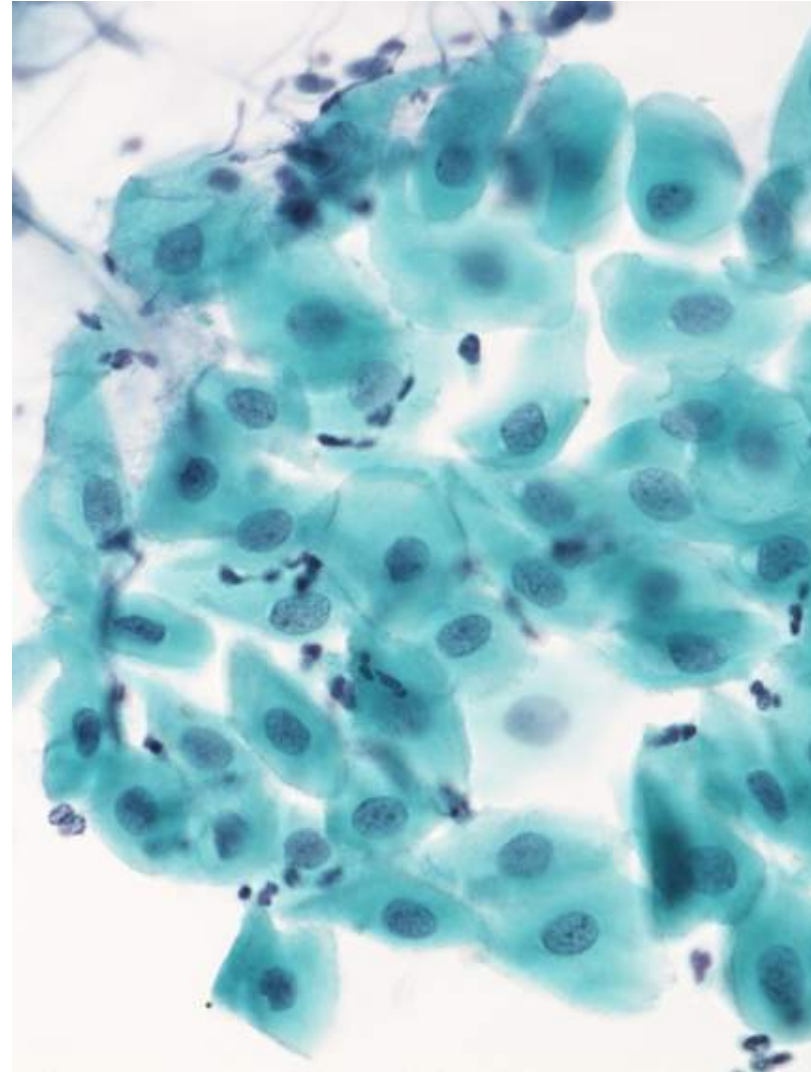
- HSILを除外できない核腫大扁平上皮、  
未熟型異型化生細胞(傍基底型)

CytoPrep21  
ASCUS / ASCH  
判定例

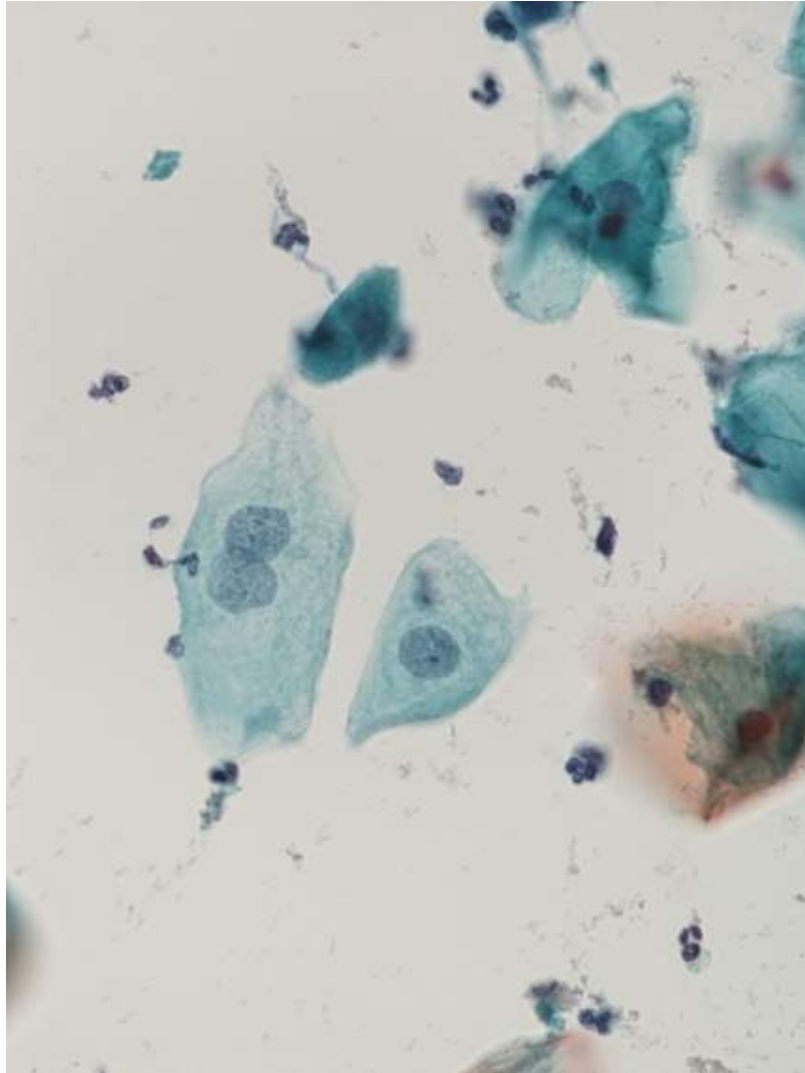
x 40 ASCUS 中層型細胞に大小不同の核腫大異型をみる



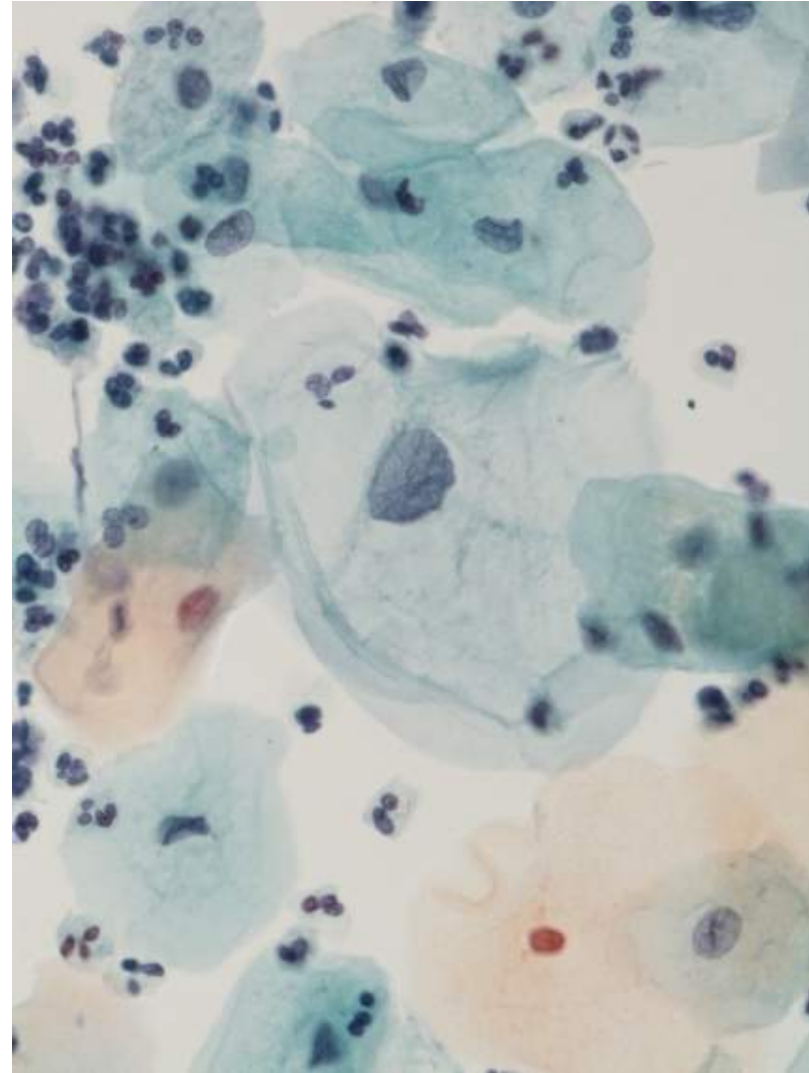
x 40 ASCUS 化生細胞に核腫大異型をみる



× 40 ASCUS 中層型細胞に軽度核腫大と二核化をみる

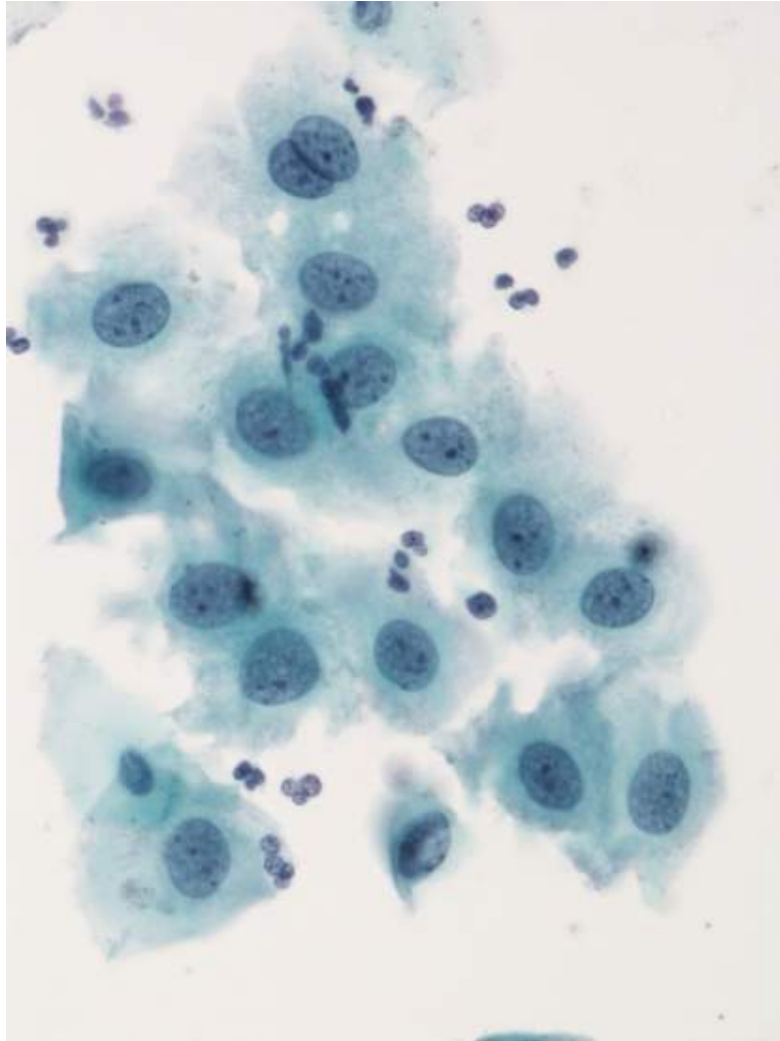


× 40 ASCUS Giant cell 様の核腫大細胞

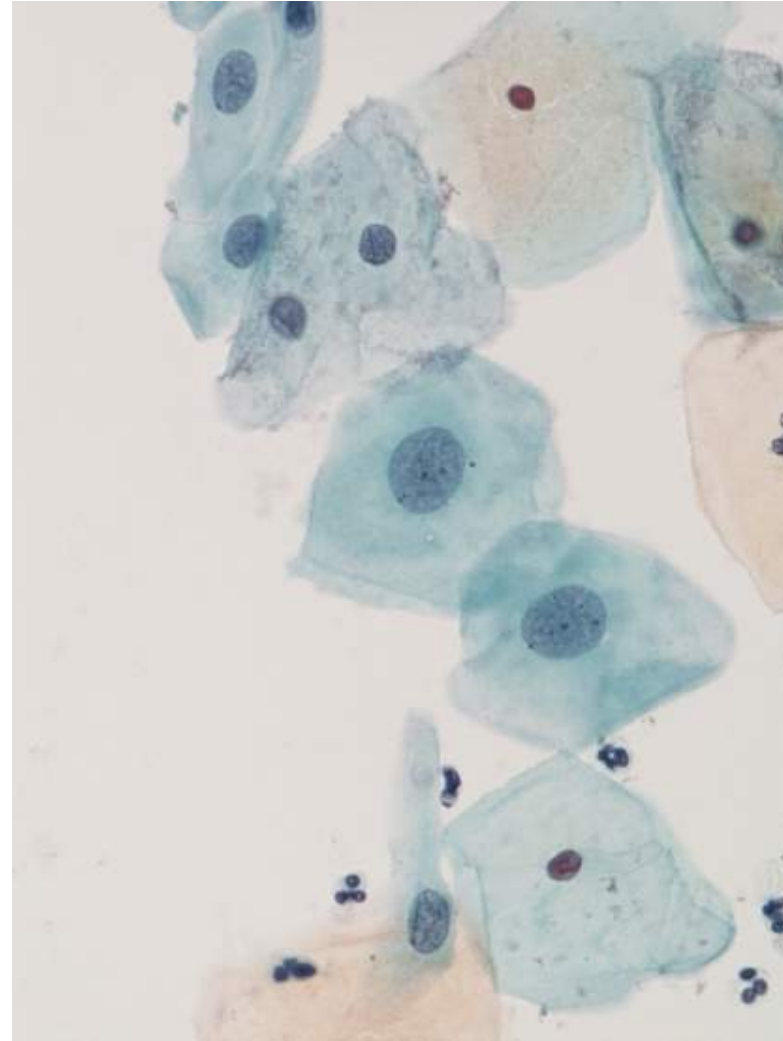


x 40 ASCUS

中層型細胞に核腫大と一部に二核化をみる  
(異型化生?)

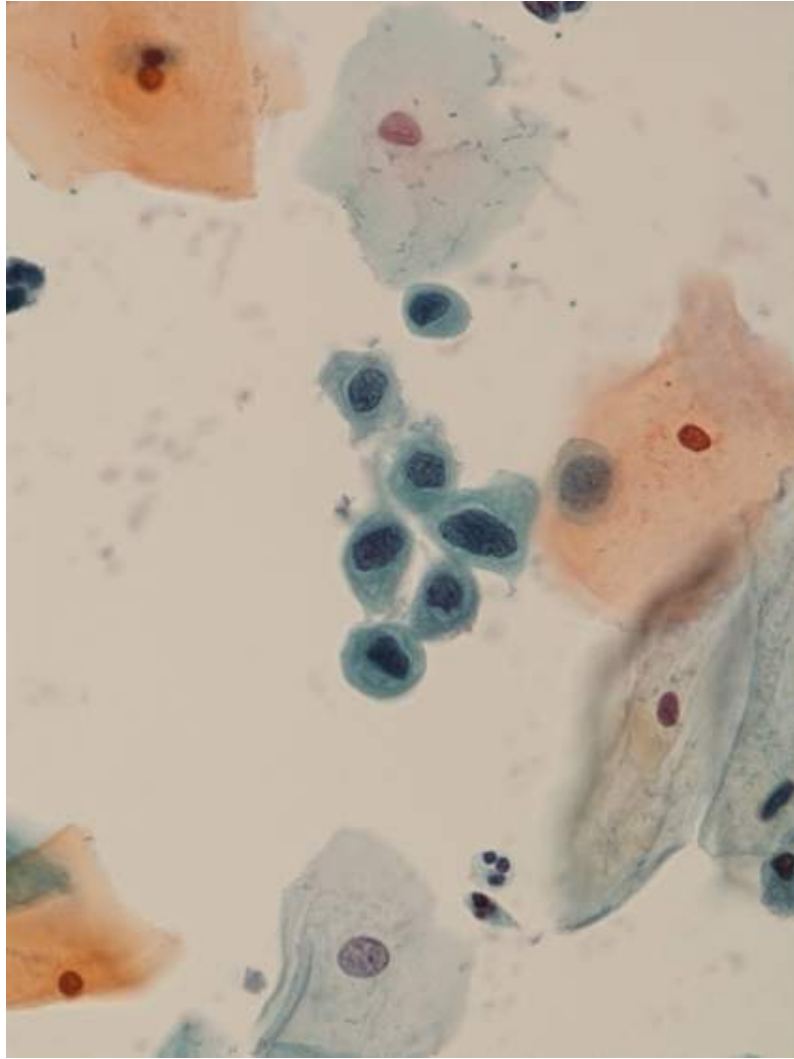


x 40 ASCUS 中層型細胞に核腫大をみる



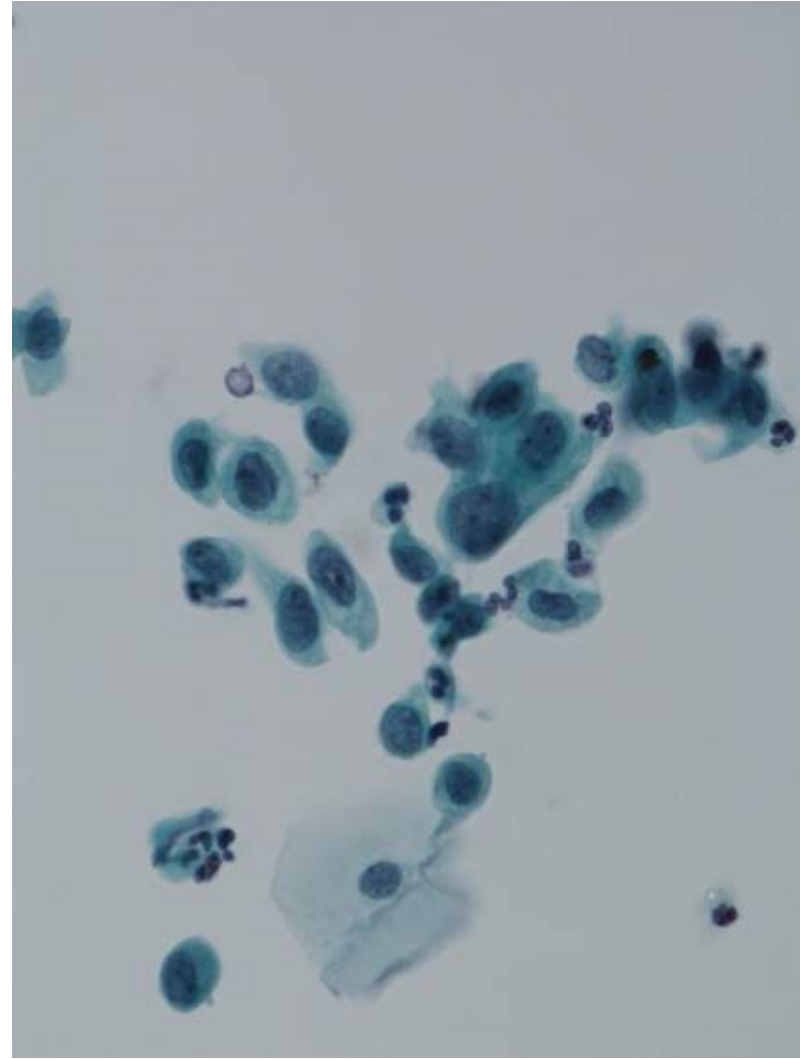
x 40 ASCH

クロマチン増量感ある大小  
不同を伴う核腫大、不整な  
傍基底型異型細胞をみる



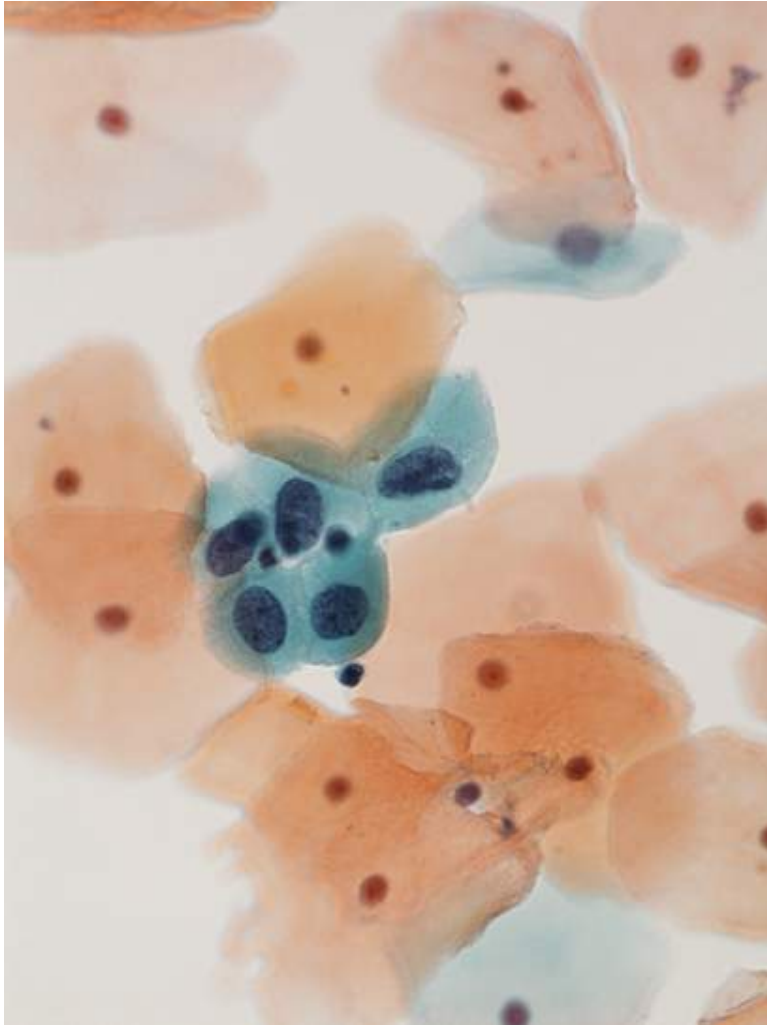
x 40 ASCH

傍基底型細胞に核腫大を  
みる(化生由来を思わせる)

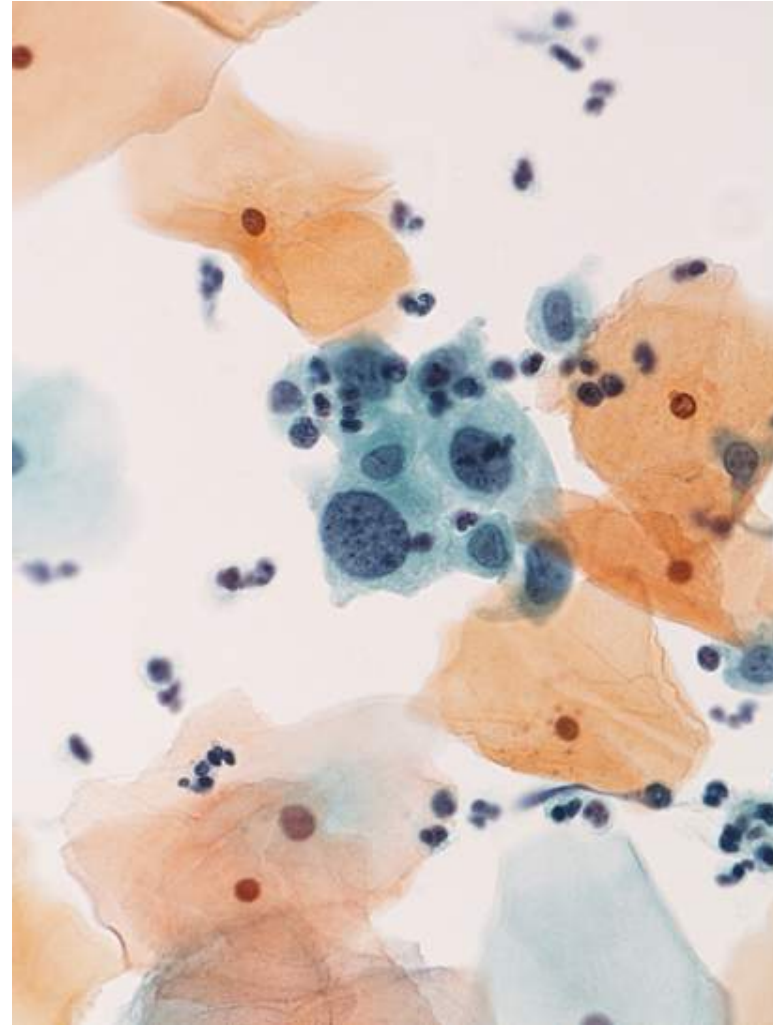




x 40 ASCH 傍基底型細胞に核腫大を  
みる



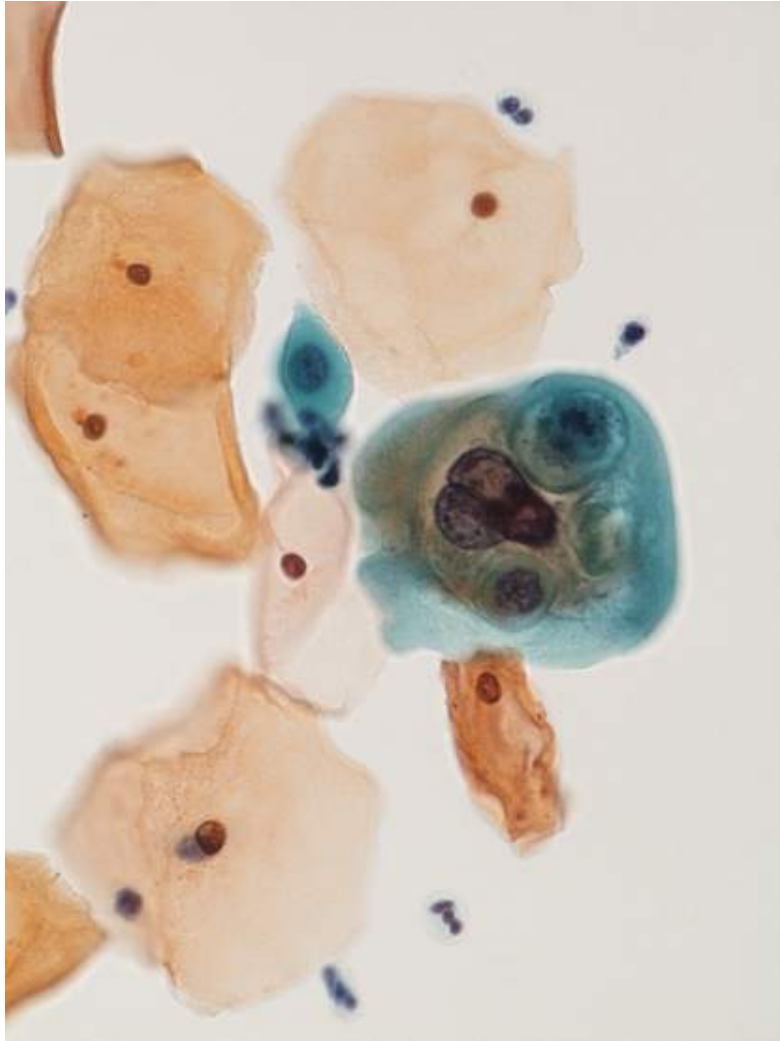
x 40 ASCH 傍基底型細胞に大小不同  
性の核腫大をみる  
(化生由来を思わせる)



CytoPrep21  $\geq$  LSIL  
判定例

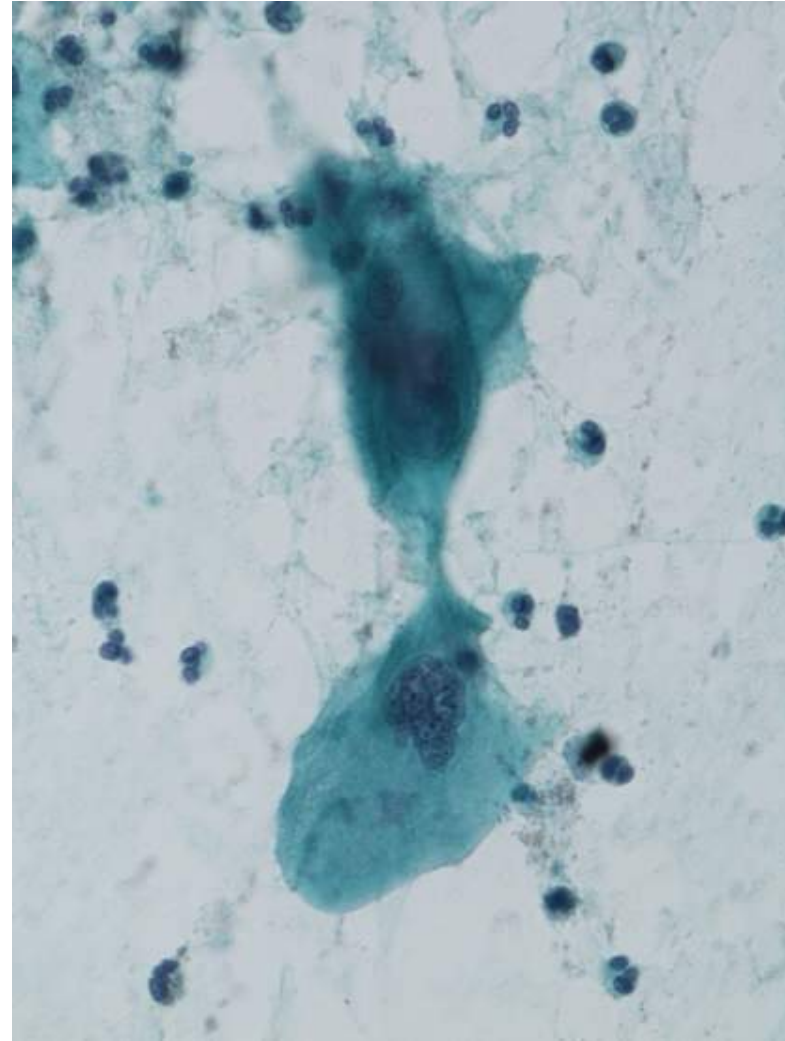
× 40 LSIL

多核化Smudge様  
dyskaryotic cell



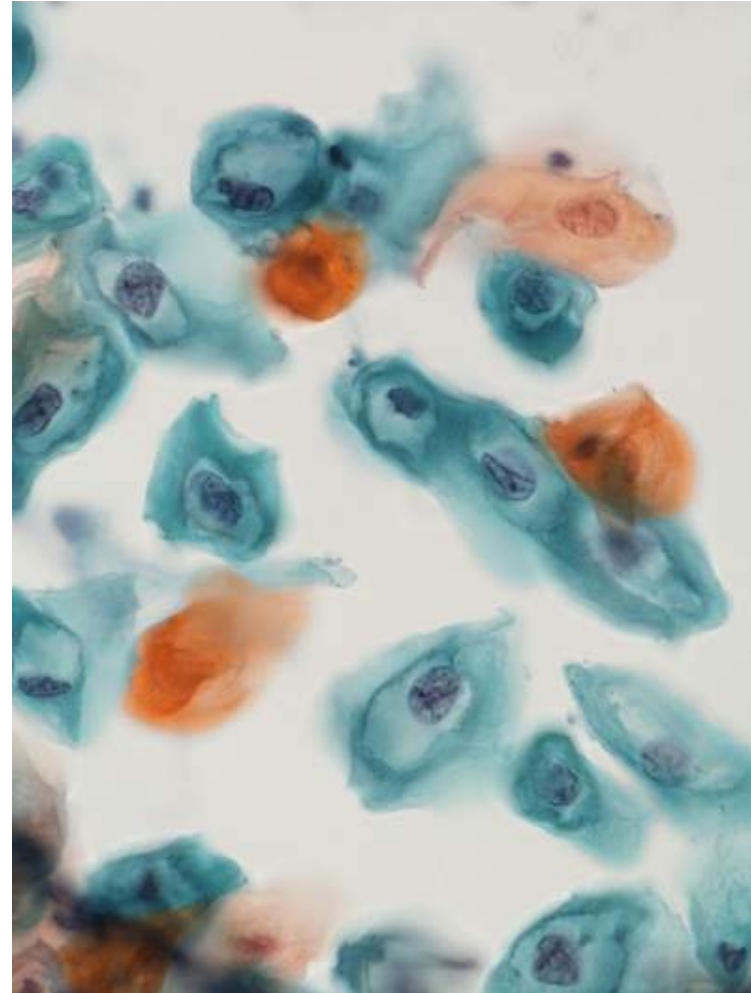
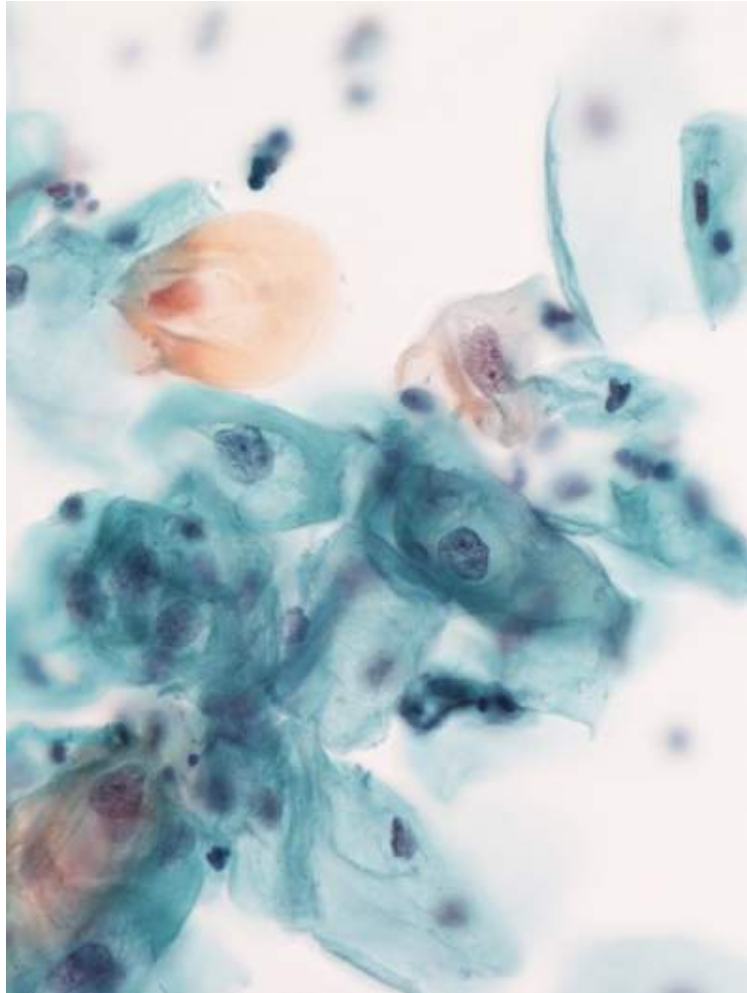
× 40 LSIL

多核化dyskaryotic cell



× 40 LSIL(左右)

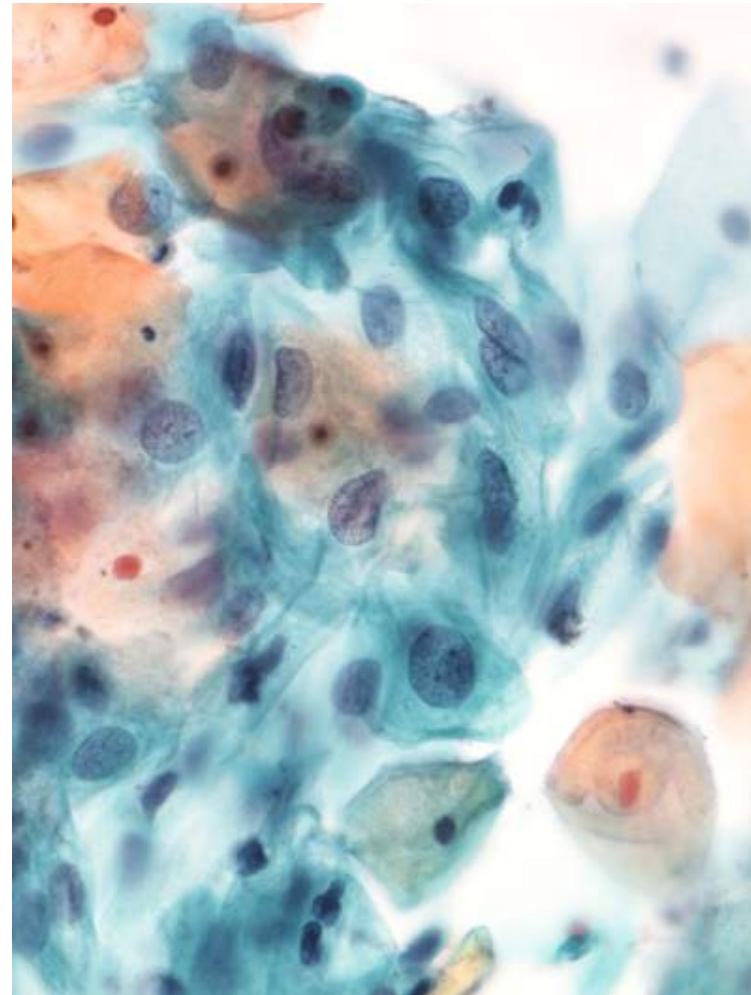
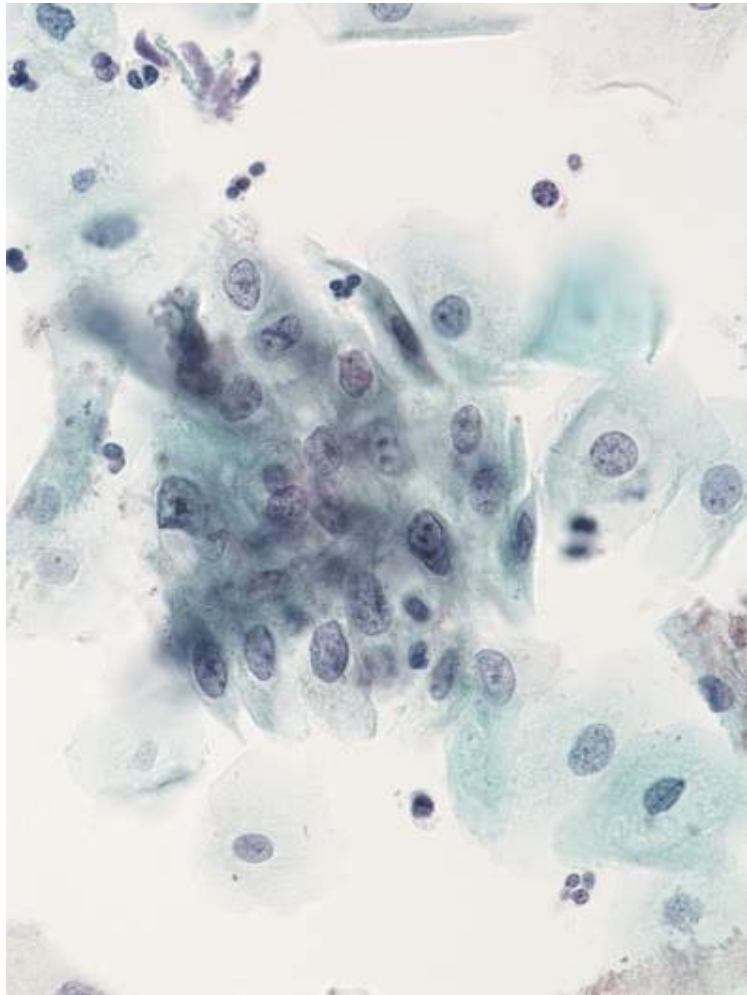
表層～中層型 Koilocyte atypia



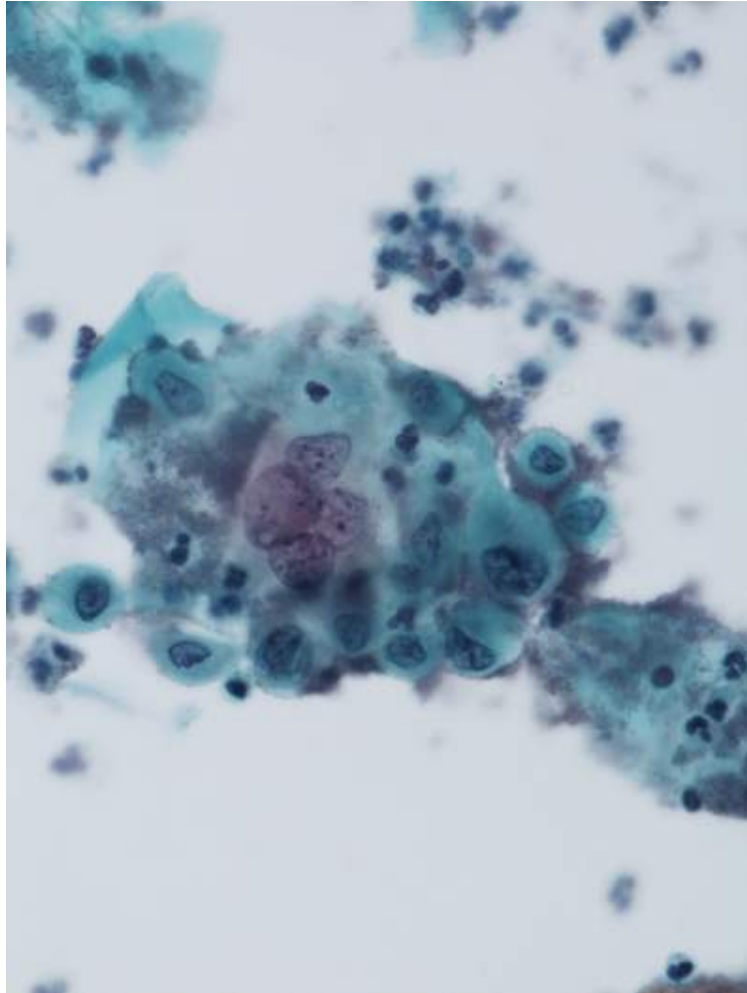


× 40 LSIL(左右)

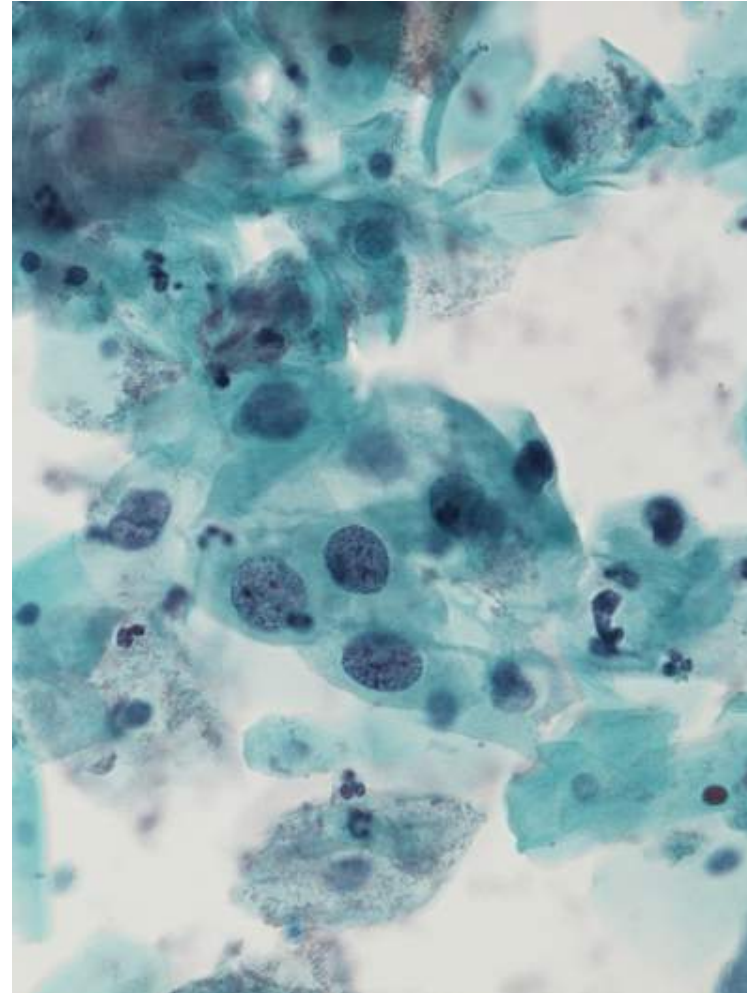
表層～中層型 dyskaryotic cell



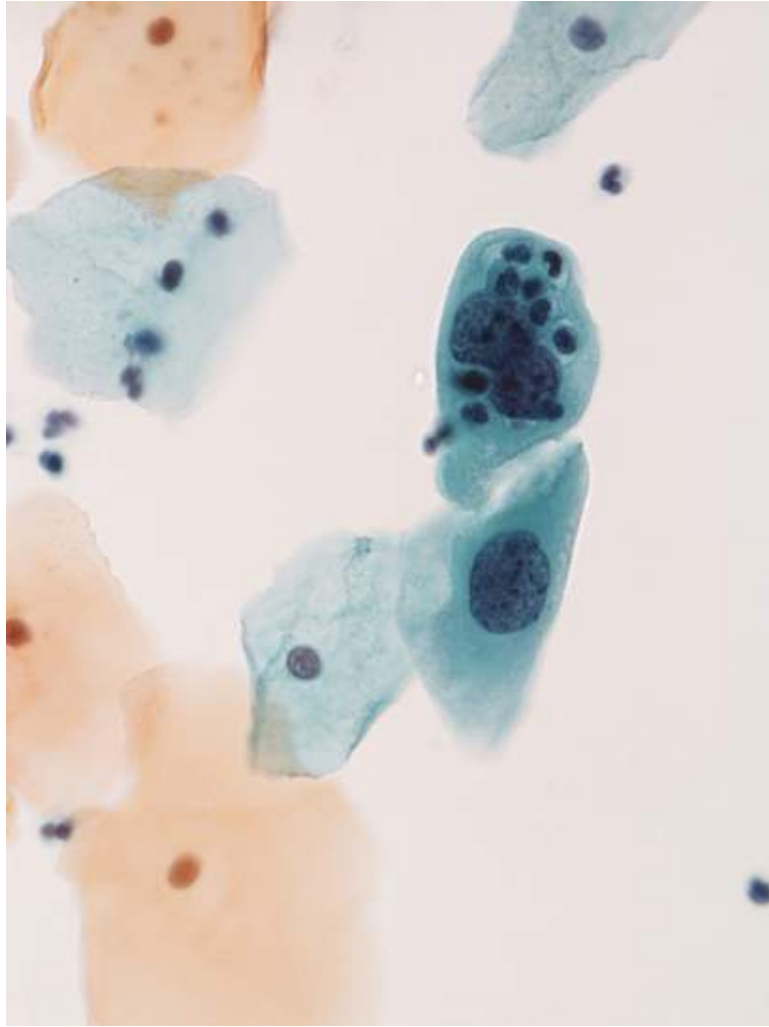
x 40 HSIL 中層(多核化)~傍基底型  
dyskaryotic cell



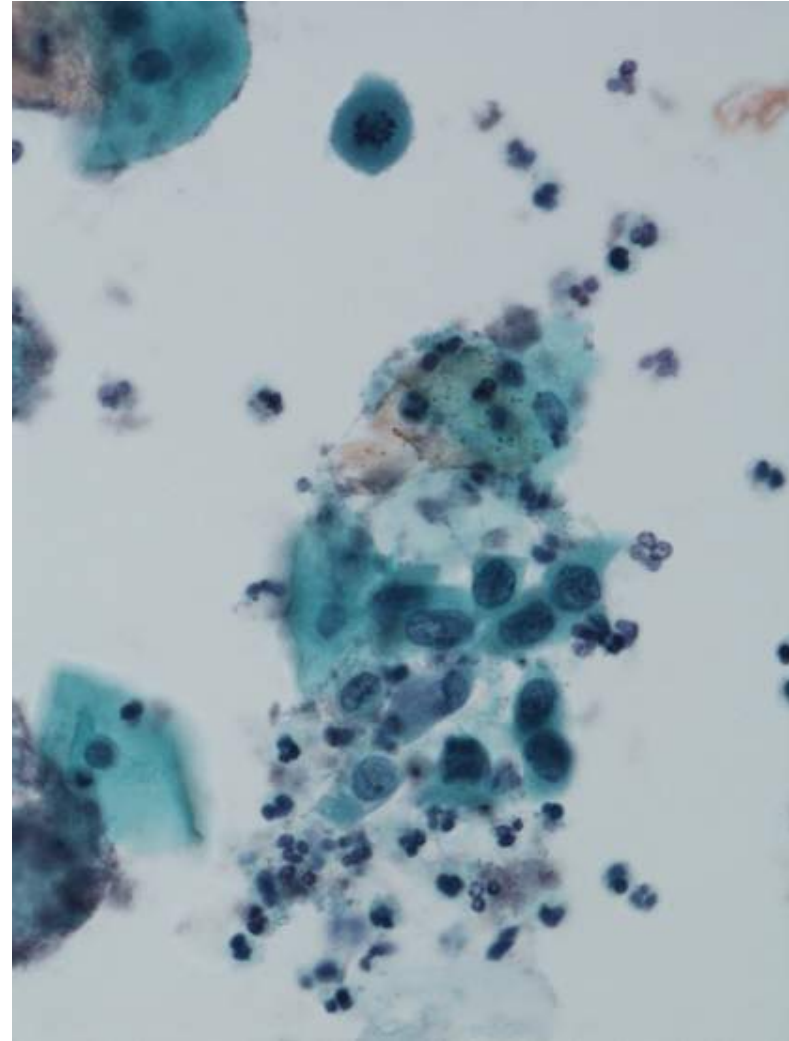
x 40 HSIL 中層型 dyskaryotic cell



x 40 HSIL 中層型 dyskaryotic cell



x 40 HSIL 傍基底型 dyskaryotic cell



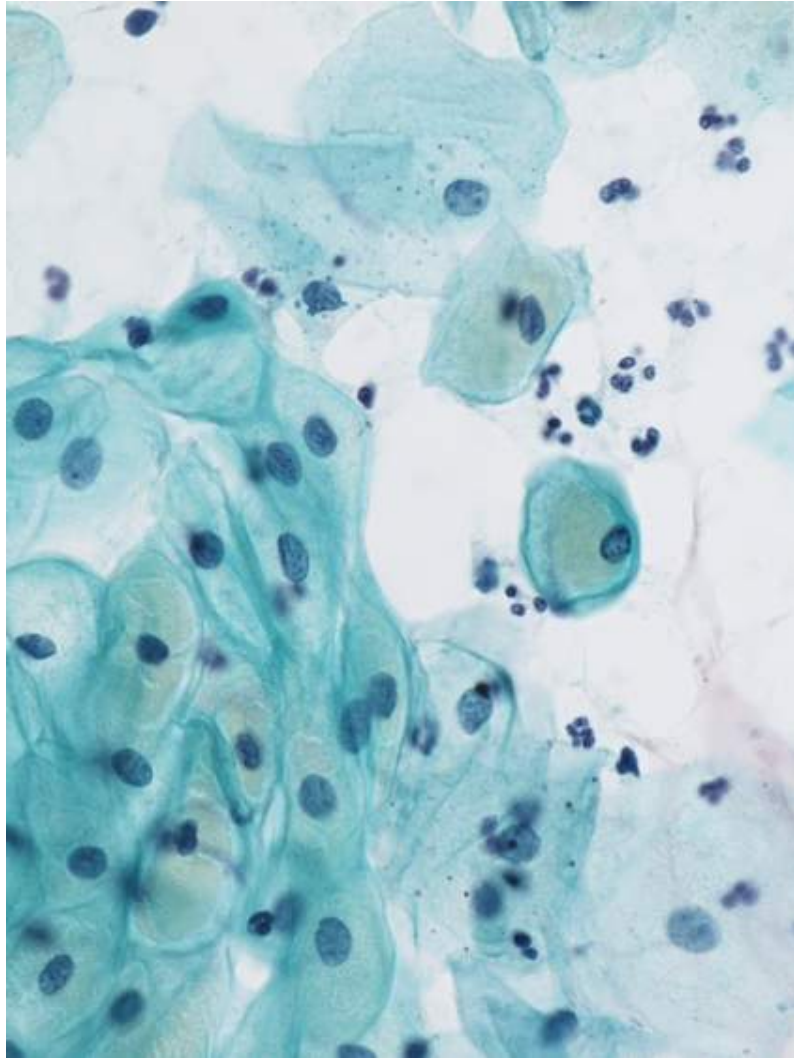
# CytoPrep21 ASC 再判定へ

- 当初の検討では、CytoPrep21法における細胞膨化傾向を把握できず、判定に至っていた為、非腫瘍性所見である扁平上皮の軽度核肥大様変化や化生細胞所見等をASCと判定していた。  
→直接塗沫法標本とLBC標本における細胞変性を考慮のうえ再鏡検し、判定の修正を試みた。  
(ASC判定高率？の検証)



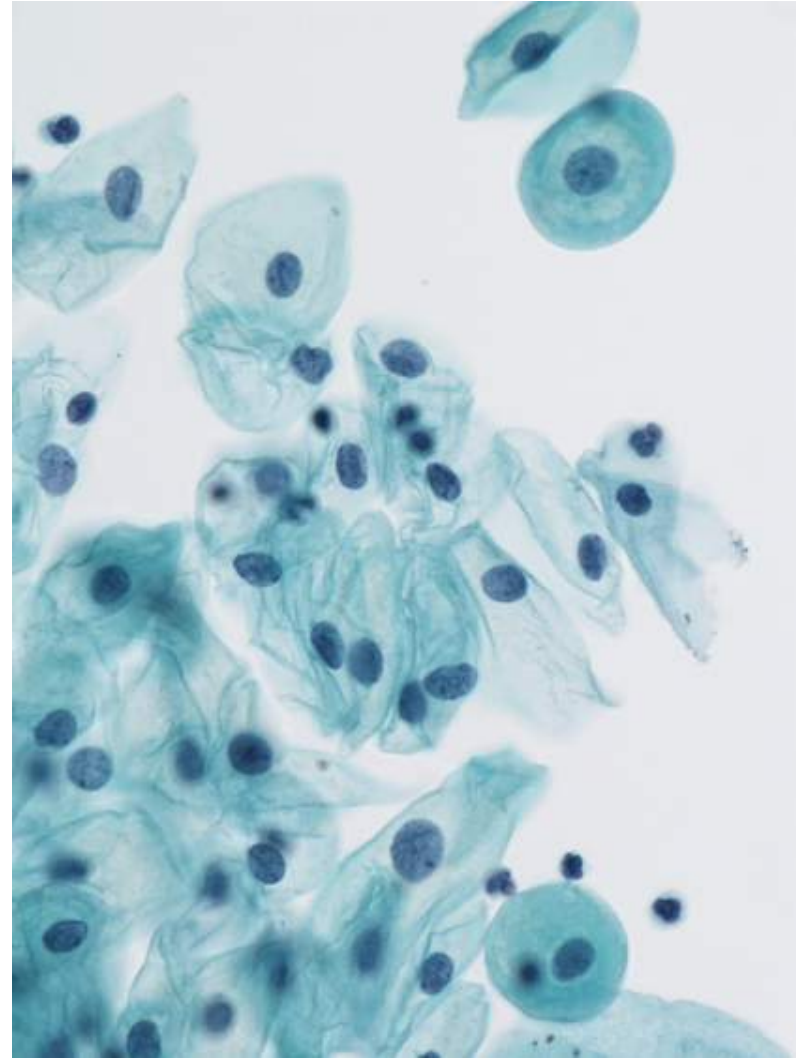
直接塗沫法 × 40

Glycogen含有  
舟状細胞

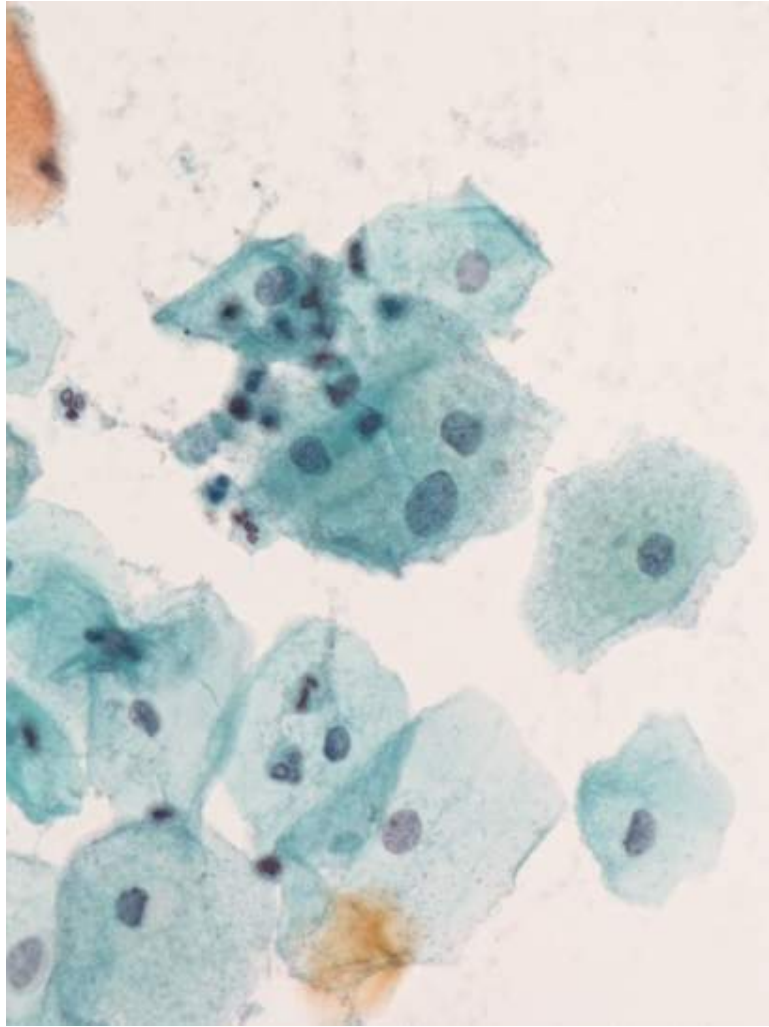


LBC法 × 40

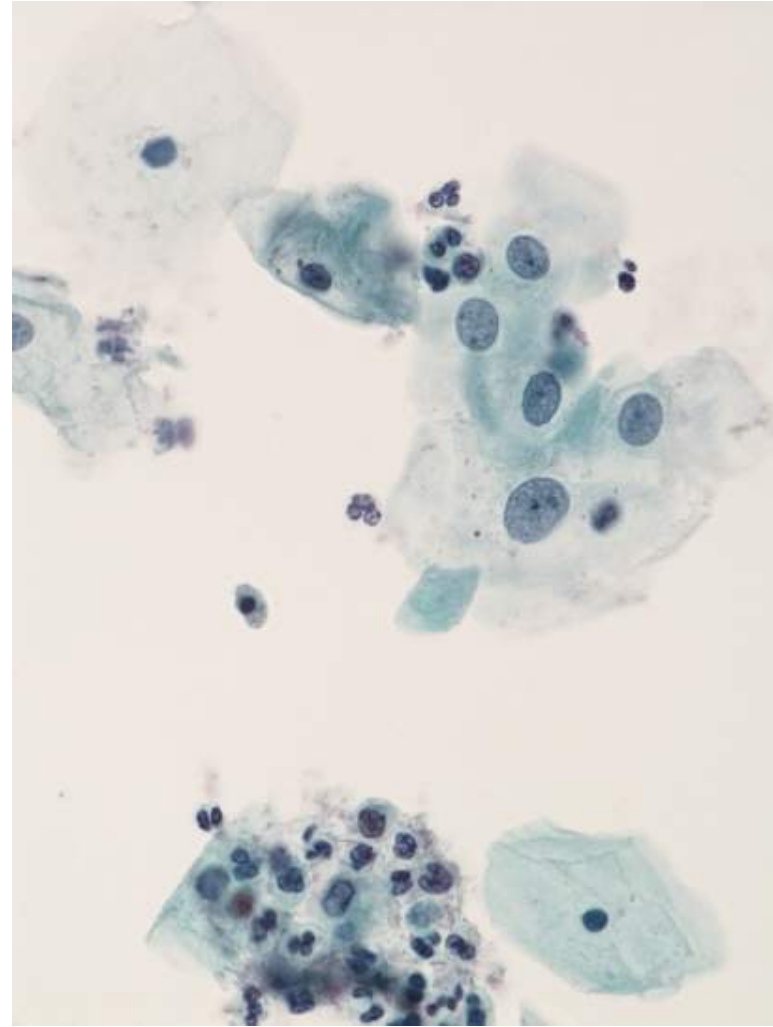
胞体のglycogenが抜け、  
核腫大ASCUS?



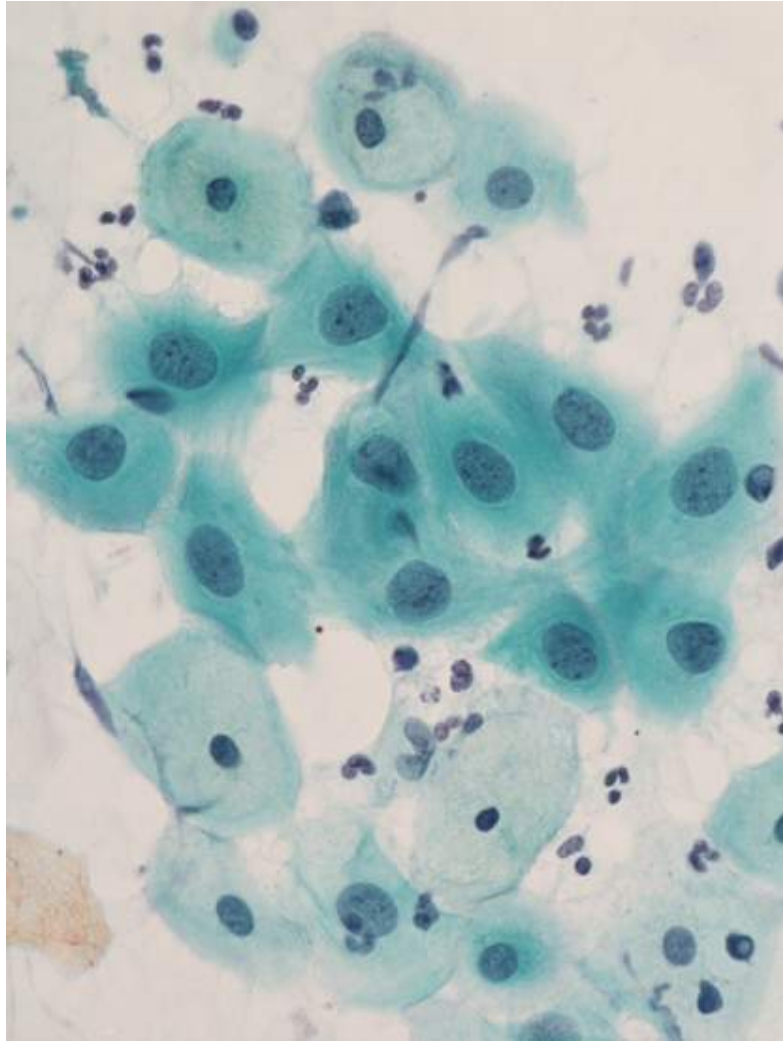
直接塗沫法 × 40 中層細胞の軽度核腫大  
(glycogen含有細胞)



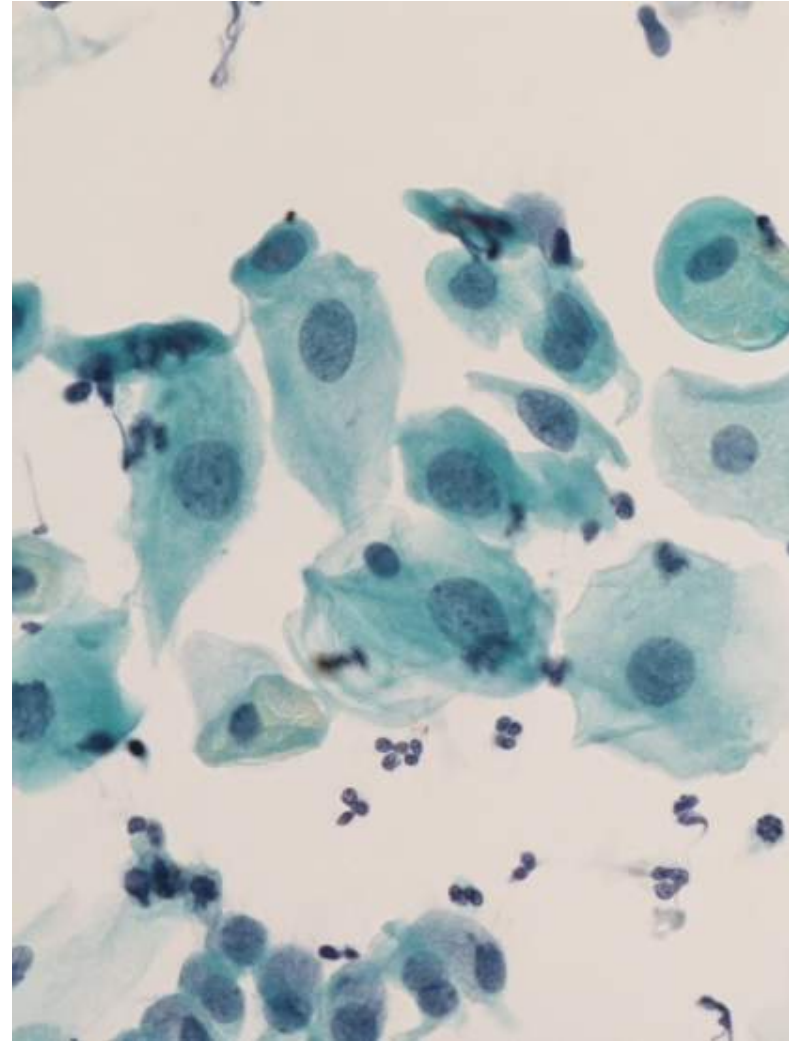
LBC法 × 40 核腫大ASCUS?  
Koilocyte様変性?



直接塗沫法 × 40 軽度核腫大化生細胞

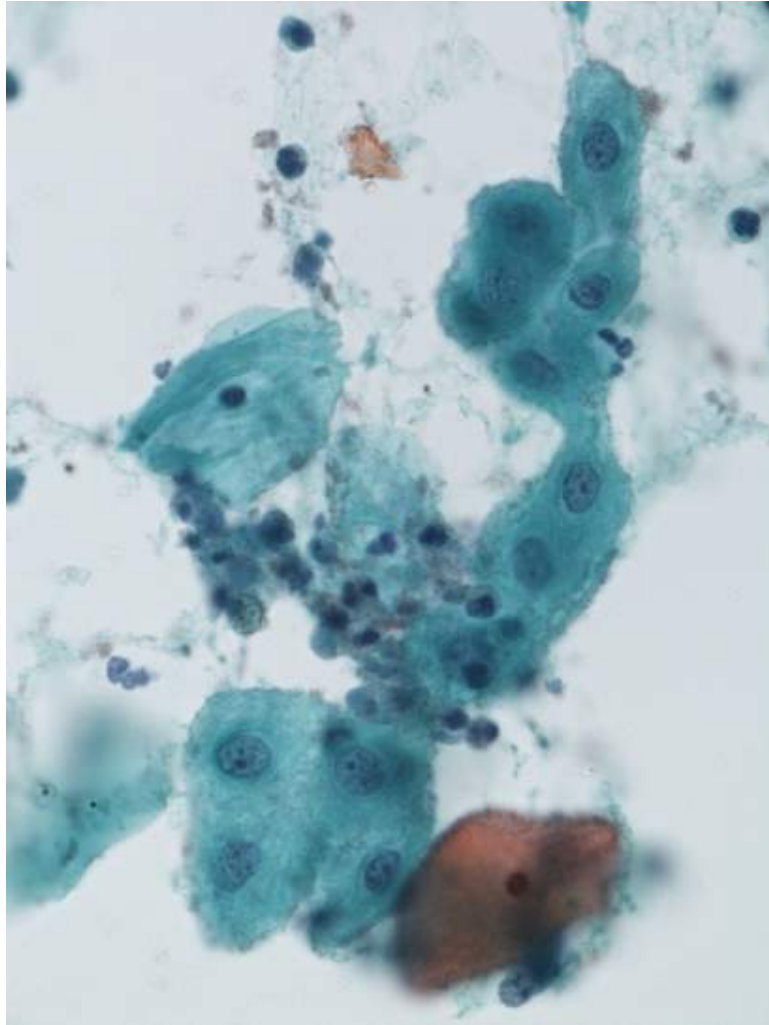


LBC法 × 40 核腫大ASCUS?  
タコ足状の結合が低下し  
細胞が単離化



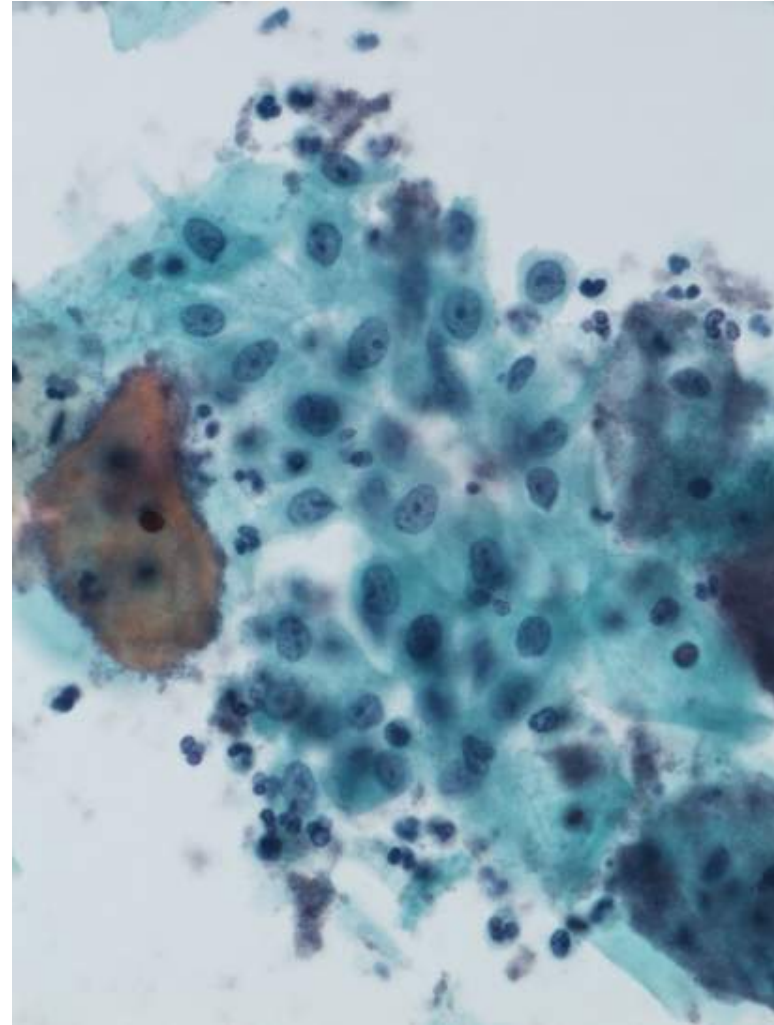


直接塗沫法 × 40 化生細胞小集塊



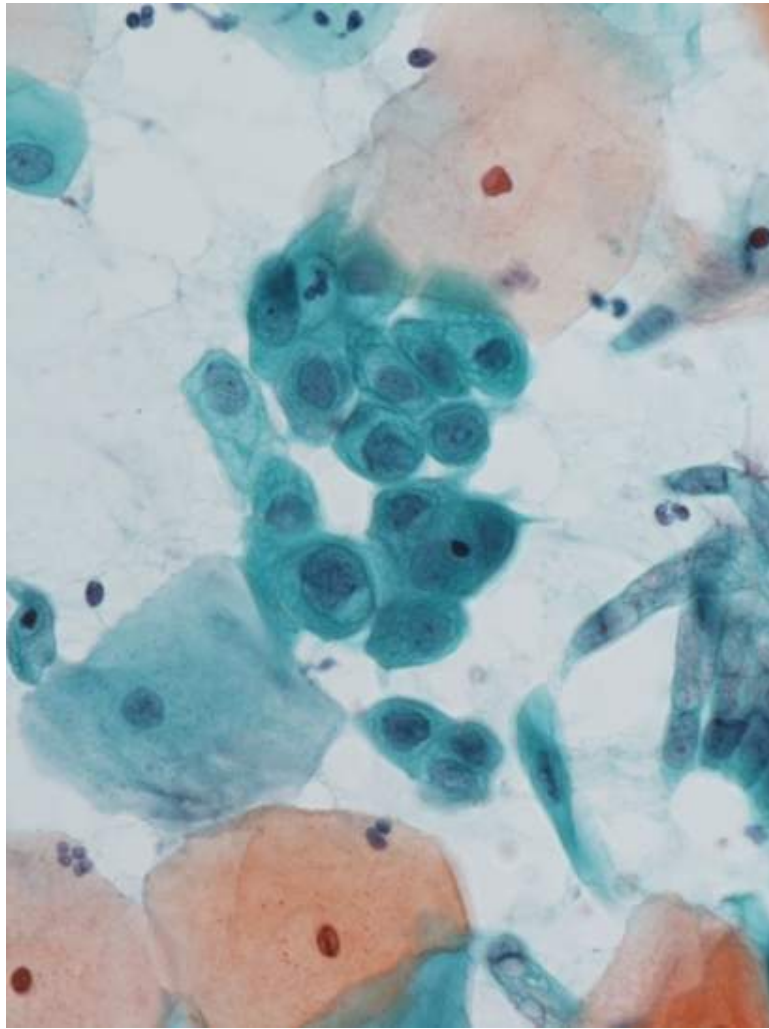
LBC法 × 40

核腫大ASCUS?  
結合性が低下(バラケ)

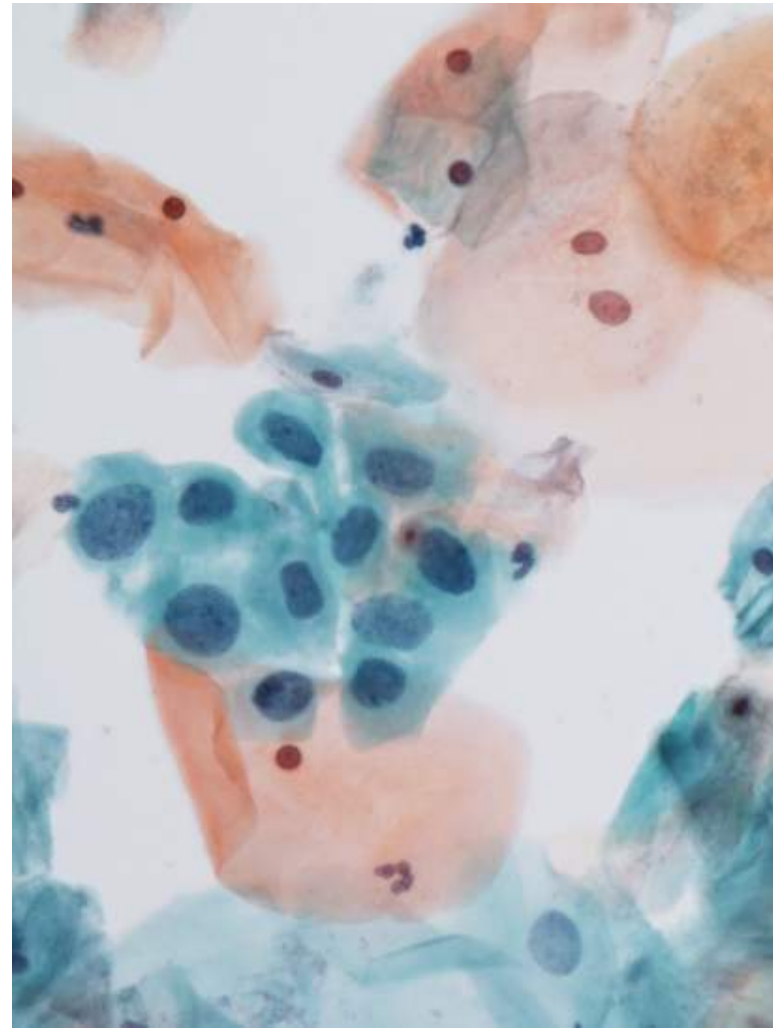




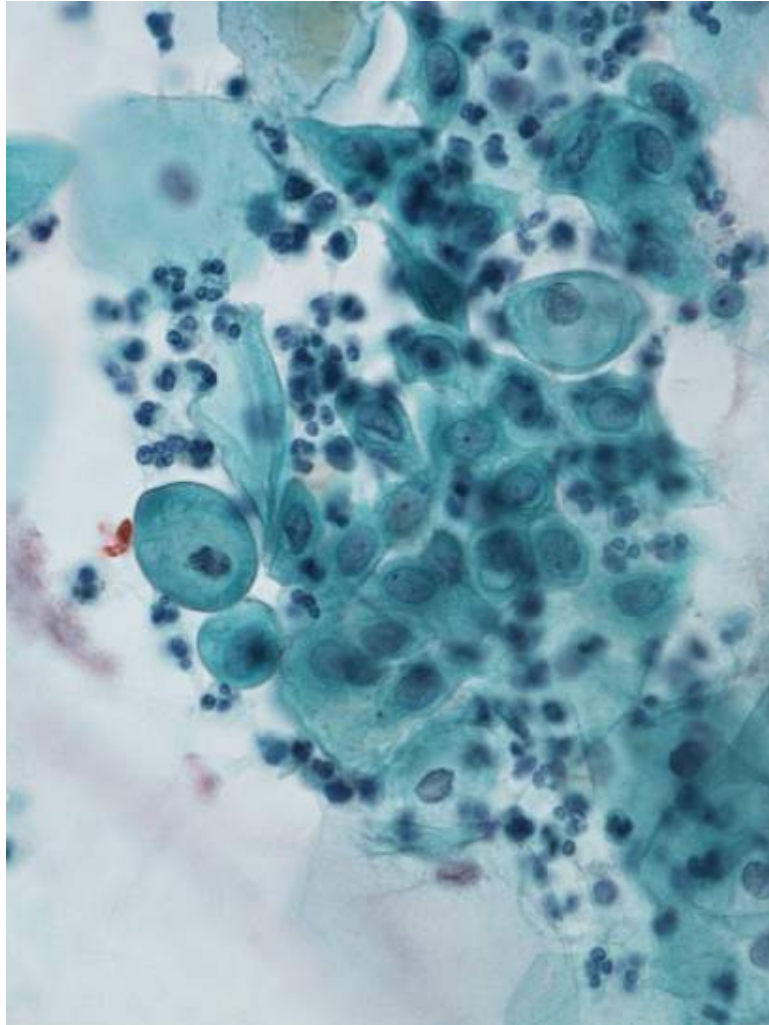
直接塗沫法 × 40 未熟型化生細胞



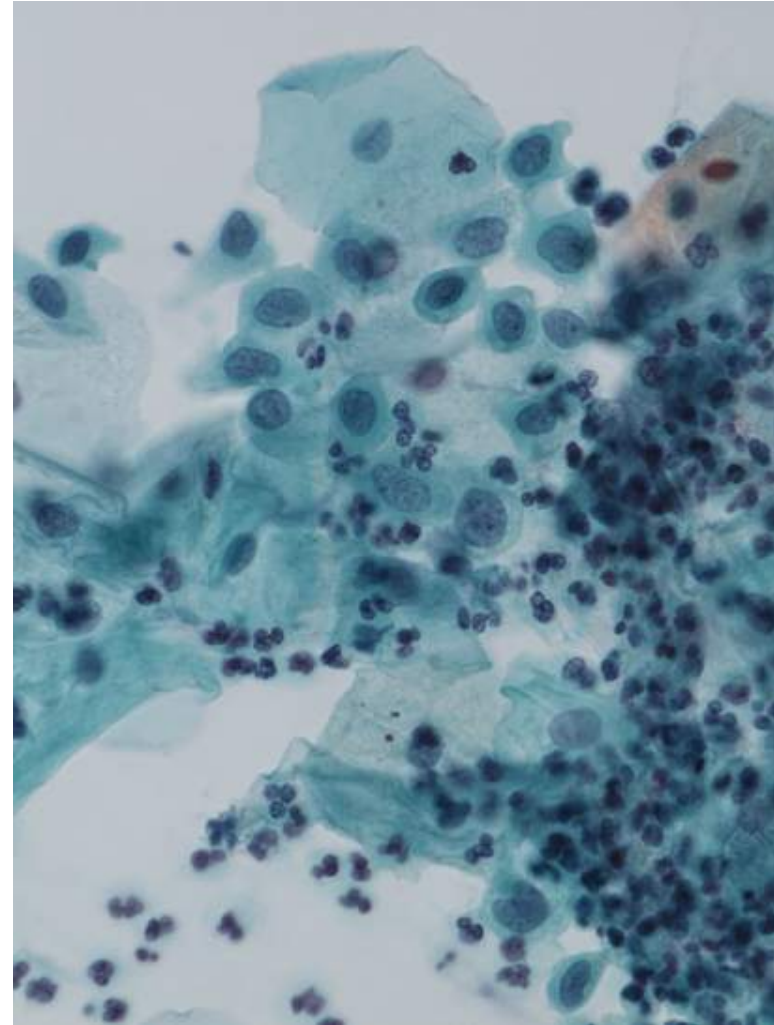
LBC法 × 40 核腫大ASCH?  
核・胞体ともに平面的に変化、  
N/C比が増大?



直接塗沫法 × 40 未熟型化生細胞

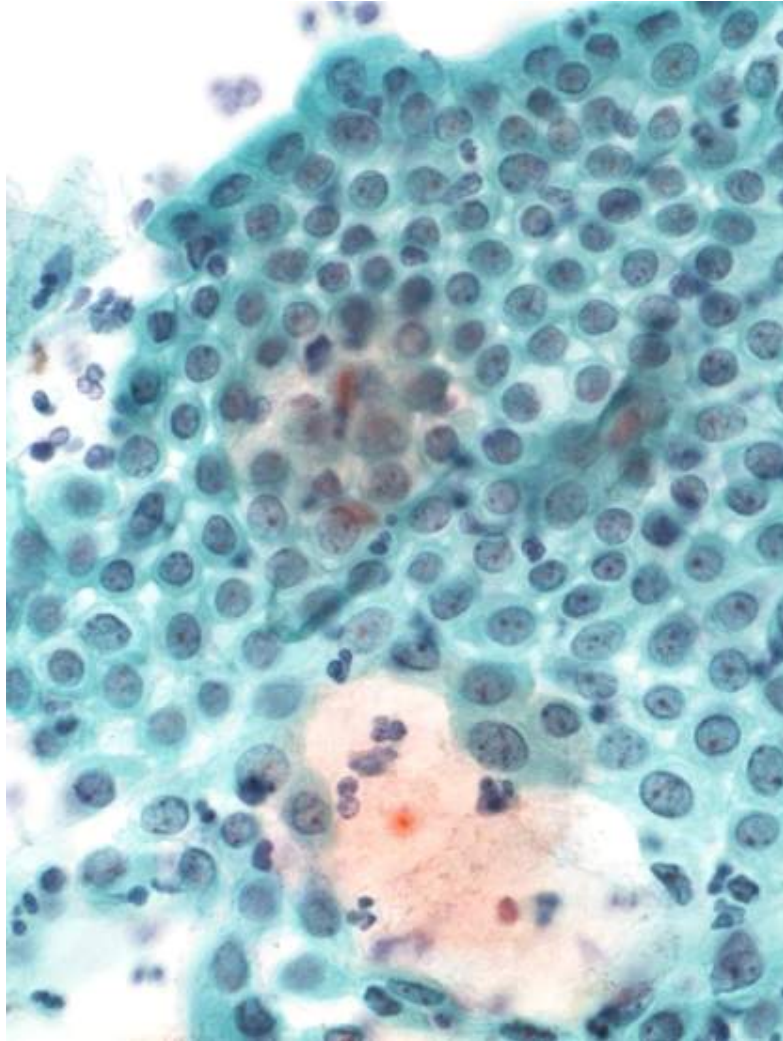


LBC法 × 40 核腫大ASCH?  
核・胞体ともに平面的に変化  
N/C比が増大?



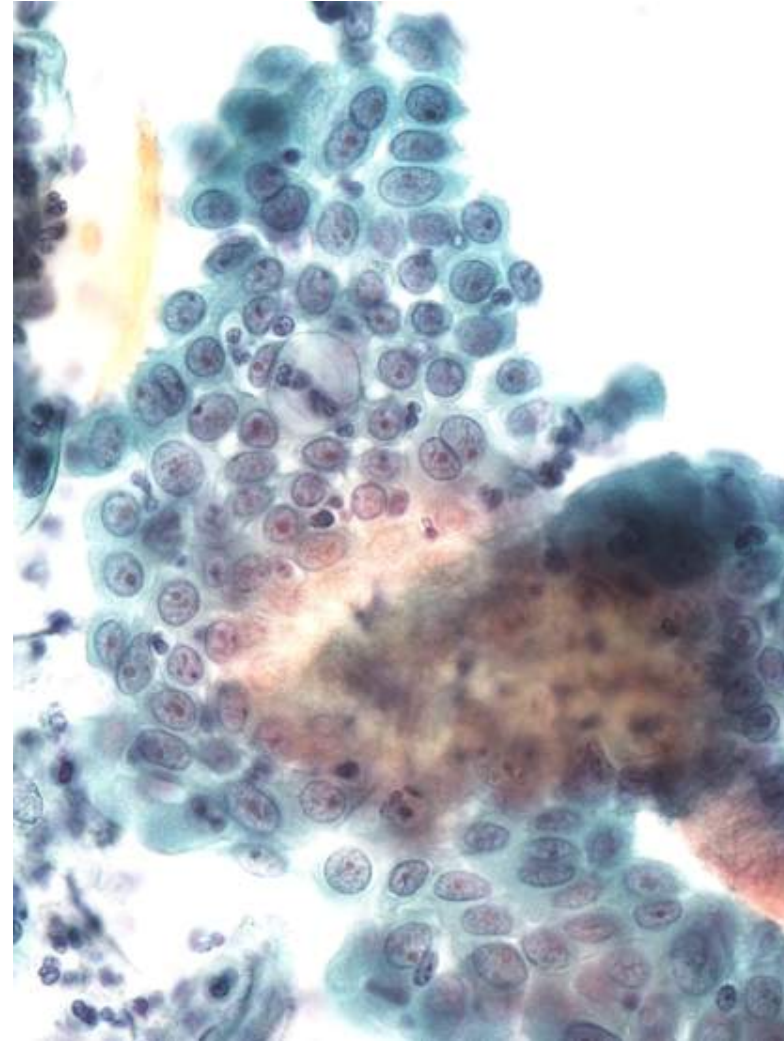


直接塗沫法 x 40 未熟型化生細胞



LBC法 x 40

核腫大ASCH?  
核が平面的膨化?  
N/C比が増大?



# CytoPrep21標本再判定結果

- ASCUS 24.0% → 12.7% (直接:8.7%)
- ASCH 2.7% 変わらず

- \* 検体提供施設の地域性(歓楽街近隣)により、ASC比率が高い結果が得られたものと考えられた
- \* 弊社全体の直接塗沫法ASC判定比率は 2.4%(191/7985、施設数220)

→再判定においても若干の細胞膨化がもたらす異型様所見を除外できないものがあった  
(但し直接塗沫標本では異型を除外できうる)



# CytoPrep21 LBC評価

細胞診検査におけるCytoPrep21法 LBCにて作製された標本において、若干の細胞膨化、細胞結合性の低下(バラケ)等がみられるものの、各種LBC法標本にみる細胞変性の範疇であり、鏡検術の習得にて対応可能と考えます。また全体の細胞染色性では直接塗沫法とほぼ同等であり、細胞固定保存液であるサイトコレクト液の高い性能が証明された。

# まとめ

CytoPrep21に限らず、各種LBC法では特有の細胞変性が生ずるものと思われ、これらを目視にて補正し、診断に至るには少なからず、その種に合ったLBC細胞像習得訓練が必要であり、かつ鏡検面積は少なくなるものの出現細胞数も少なくなる為、精度管理的にも慎重なスクリーニングが要求されるものと考えます(縦読み、横読みの併用)。しかし、その上でも直接塗沫法とは若干の判定誤差も避けられないものと思われた。

# 『LBC法への要望』

1. 複数検体がラック処理可能な全自動化工程  
(ごく一部の機種にて実現済み)

⇒機器オペレータ人員の削減

2. LBC市場の拡大

- LBC法初期投資に見合う検査依頼数

- 直接法とLBC法両標本作製運用の回避

⇒婦人科子宮頸部検体の LBC法単一化処理

(信頼できる標準化データの提供)

- **LBC専用保険点数収載の実現**

# 『LBC』

- ベセスダ2001報告様式による標本適正化
- HPV test 需要拡大(細胞診同時施行)
- 婦人科細胞診検体数増加(行政;760万人検診無料対策実施、子宮がんゼロプロジェクト2008)
- 細胞検査士数と精度管理

これらの対策にLBC法は必須なアイテムである。  
しかし、LBC法のコスト、手間(非全自動)、精度保証、  
また保険点数未収載等に関して、問題の解決を期待する。