

2015年9月9日(水)
第90回記者懇談会

日本発、海外普及が期待される
液状化検体細胞診(LBC)を用いた
子宮体癌スクリーニング法新規開発の現況

公益社団法人日本産婦人科医会 がん部会 がん対策委員会
副委員長 平井康夫

(東京女子医科大学 産婦人科学教室教授)

新しい子宮体がん検診(スクリーニング)の実際

子宮体癌早期発見を目指す子宮内膜細胞診の役割と課題

1. 液状化検体細胞診(LBC)の応用
2. スクリーニングに適した細胞診採取器具の進歩
3. 実用的標準的な内膜細胞診報告様式の確立

1. 液状化検体細胞診(LBC)の応用

LBCの製品(日本で使用できる製品)



ThinPrep®
ホロジックジャパン株式会社
(販売元・オリンパス株式会社)



TACAS™
株式会社医学生物学研究所



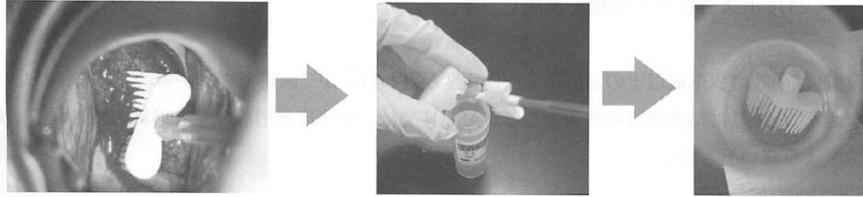
SurePath™
日本BD株式会社



LBC PERP™
武藤化学株式会社

液状化検体細胞診LBCの 採取用器具





ブラシで子宮頸部を時計回りに約5回充分に擦過する。
 ブラシの先端は、容器の蓋ではさむと容易に保存液へ回収できる。

図7 液状化検体細胞診における細胞採取から保存までのながれ

Among them, we highly recommend “HONEST SUPER BRUSH”

▶ オネストブラッシュシリーズ (婦人科用細胞採取器具)

新製品 オネストスーパーブラッシュ

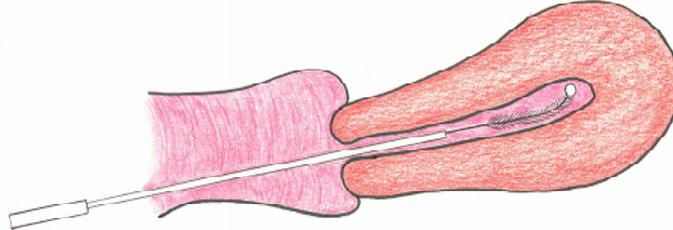


細さ、2.30!!、採取部のブラシが子宮底の部分まで届くよう十分毛足を長くし、従来の製品よりも約20%細くすることに成功いたしました。

その細さにプラスし、ソング同様の硬さと屈曲性を持たせることにより挿入率が更に良くなりました。挿入時に痛みがなく、高齢者や未産婦等への挿入も簡単にでき、採取部の毛足を長くすることにより確実に子宮腔内そして今まで困難だった子宮底の細胞も採取できます。

We highly recommend “Honest blush super” among them.

This is an image of the use of “Honest blush super”



This is a very fine, plastically bendable wired soft blush with almost painless at the insertion and collection



2. 子宮内膜細胞診のための最適なLBCは？

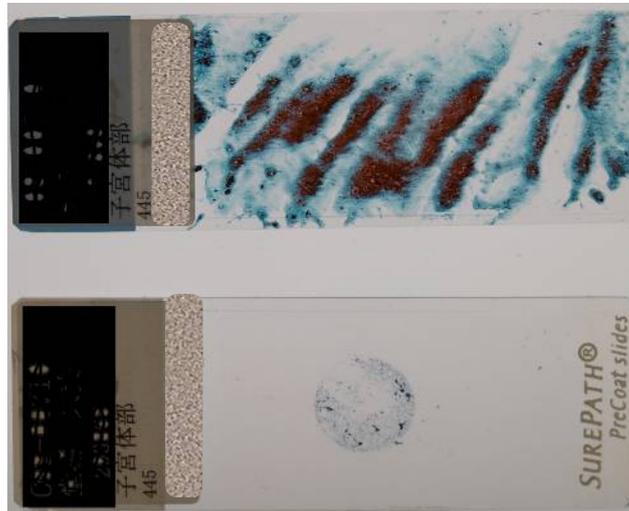


沈降法であること
分離剤処理工程が入っている



(I) Specimen type

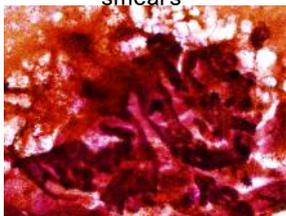
Conventional method
Liquid-based method



2010.5/18 workshop 18 CYTOLOGY 2010

Comparison with conventional EM-smear in endometrial glandular and stromal breakdown seen at anovulatory menstruation (no malignancy)

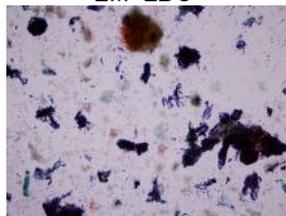
Conventional direct smears



対物×4

観察しにくい、血液やフィブリンと共に断片化した内膜腺と内膜間質細胞凝集塊を認める。

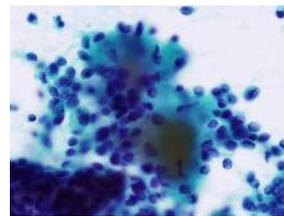
EM-LBC



対物×4

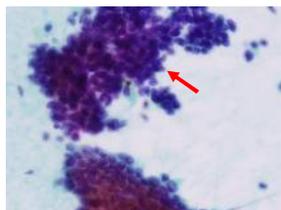
血液やフィブリンが大幅に取り除かれた背景を示し、断片化した増殖期像を示す内膜腺と内膜間質細胞凝集塊が散在してみられる。

EM-LBC

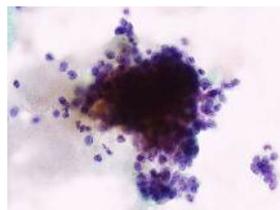


対物×40

ライトグリーン体⁶⁾
ライトグリーンに染まった厚ぼったい顆粒状や繊維状物質。(血小板/フィブリン血栓) 内膜間質細胞の付着を多く認める。



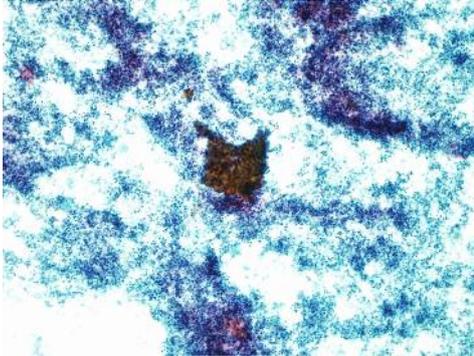
対物×40



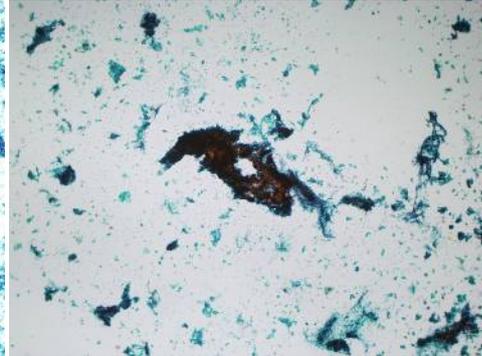
対物×40

内膜間質細胞凝集塊 (矢印)
濃染核を有し、細胞質の乏しい内膜間質細胞が変性凝集し集塊で出現したもの。上皮細胞と比べて核型は楕円形・類円形・腎形と多彩である。直接塗抹法よりもLBC法の方がやや明瞭に観察できる。

Inflammatory background



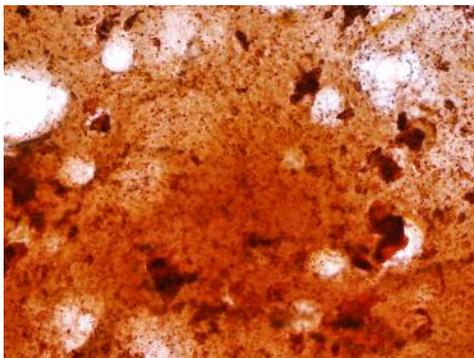
conventional × 10



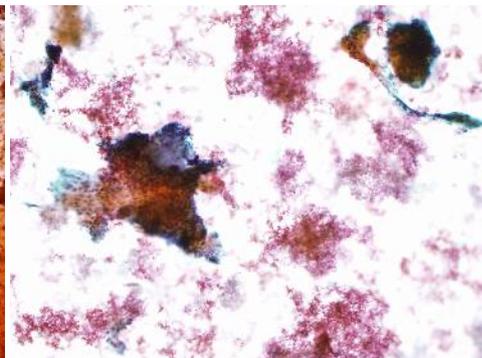
LBC × 10

2010.5/18 workshop 18 CYTOLOGY 2010

Bloody background



conventional × 10



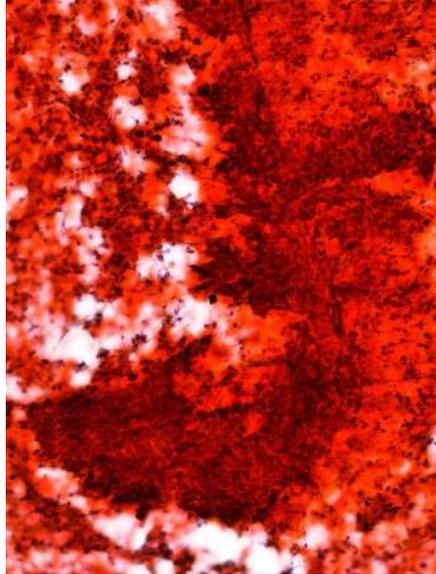
LBC × 10

2010.5/18 workshop 18 CYTOLOGY 2010

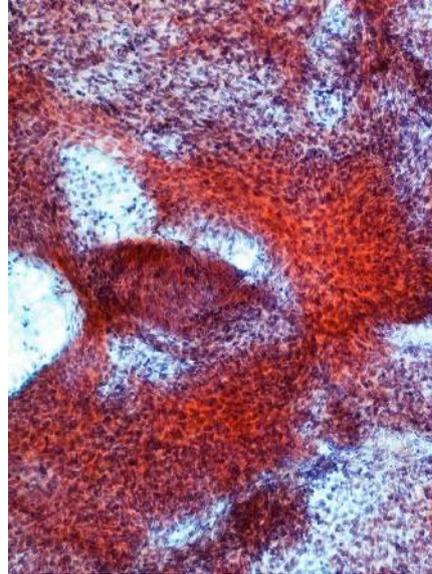
distortion of cell and/or cell cluster

Endosearch, direct printing method

Uterobrush, pressed and rubbed method



(× 10)

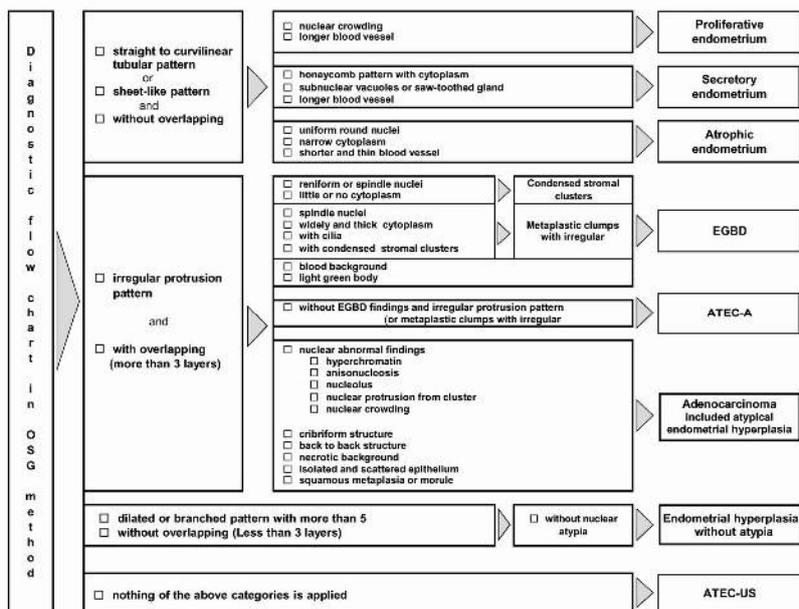


(× 10)

2010.5/18 workshop 18 CYTOLOGY 2010

ICC in Paris, 29th May 2013

◆ Diagnostic flow chart in OSG method



精度算出方法

2011年11月から2014年5月の期間で不正性器出血を主訴とし、
研究同意を得て細胞診および組織診を施行した患者 1,097例

除外例 (168例)

- ・ 卵巣癌 (10例)、卵管癌 (3例)、子宮頸癌 (5例)
- ・ 新たな適正基準案による
検体不適正 (105例)
検体不合格 (40例)
- ・ その他 (5例、内膜組織診検体不良)

検体適正基準案による適正検体と判定された 929例

新適性基準案を適用した場合の診断精度

感度	95.1%	(77/81)
特異度	99.1%	(840/848)
陽性的中率	90.6%	(77/85)
陰性的中率	99.5%	(840/844)
不適正検体率	10.2%	(105/1,034)

(花田ら 液状化検体細胞診(LBC)における診断精度と内膜異型細胞(ATEC)の
細胞像の検討 第54回日本臨床細胞学会秋期大会ワークショップ発表予定)

◆ A pilot study of diagnostic evaluation by OSG methods

Performance Characteristics of Endometrial Cytology (n=118)

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
SP-LBC	27/28	90/90	27/27	90/91
No.(%)	(96.4)	(100)	(100)	(98.9)
Conventional*	328/415	7996/8021	328/353	7996/8083
No.(%)	(79.0)	(99.7)	(92.9)	(98.9)

- PPV ; indicates positive predictive value
- NPV; negative predictive value; NA, not applicable
- “Malignant tumor”, “Atypical endometrial hyperplasia” and “ATEC-A” interpretations were considered positive as evidence of malignancy

*Yanoh K et al. New terminology for intrauterine endometrial samples: a group study by the Japanese Society of Clinical Cytology. Acta Cytol. 2012;56:233-241.

Accuracy to detect endometrial carcinoma by various methods

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
東京女子医大内膜細胞診(従来法)(蔵本等による)	84.20%	99.60%	79.10%	99.70%
<i>Acta cytologica paper</i>	79.00%	99.70%	92.90%	98.90%
不正出血症例における子宮内膜細胞診従来法	69.40%	92.80%	69.40%	92.80%
不正出血症例における子宮内膜生検組織診	95.30%	100%	100%	98.90%
不正出血症例における閉経前女性の子宮内膜肥厚測定20mm以上	16.70%	90.30%	16.70%	90.30%
Postmenopausal women with over 5mm thick EM	83.30%	36.10%	43.00%	78.90%
<i>Biopsy with Pippet IV</i>	66.00%	100.00%	100.00%	96.10%
<i>EM-LBC (Conventional)</i>	61.4%(59.1)	98.1%(98.1)	69.2%(68.4)	97.3%(97.2)

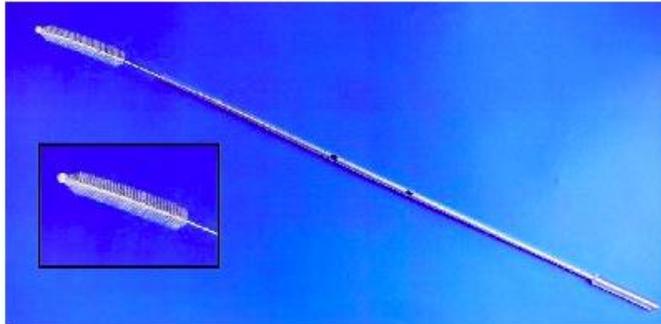
* “Malignant tumor”, “Atypical endometrial hyperplasia” and “ATEC-A” interpretations were considered positive as evidence of malignancy

2. スクリーニングに適した細胞診採取器具の進歩

Among them, we highly recommend “HONEST SUPER BRUSH”

▶ オネストブラッシュシリーズ (婦人科用細胞採取器具)

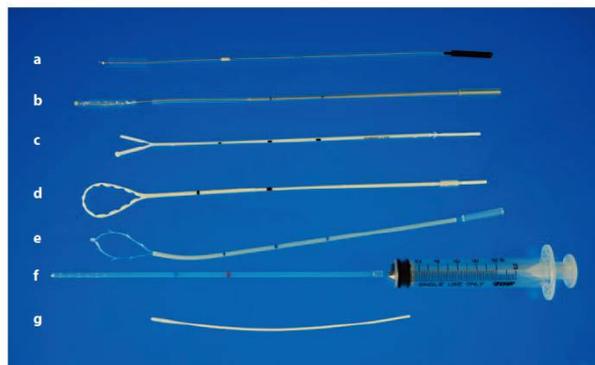
新製品 オネストスーパーブラッシュ

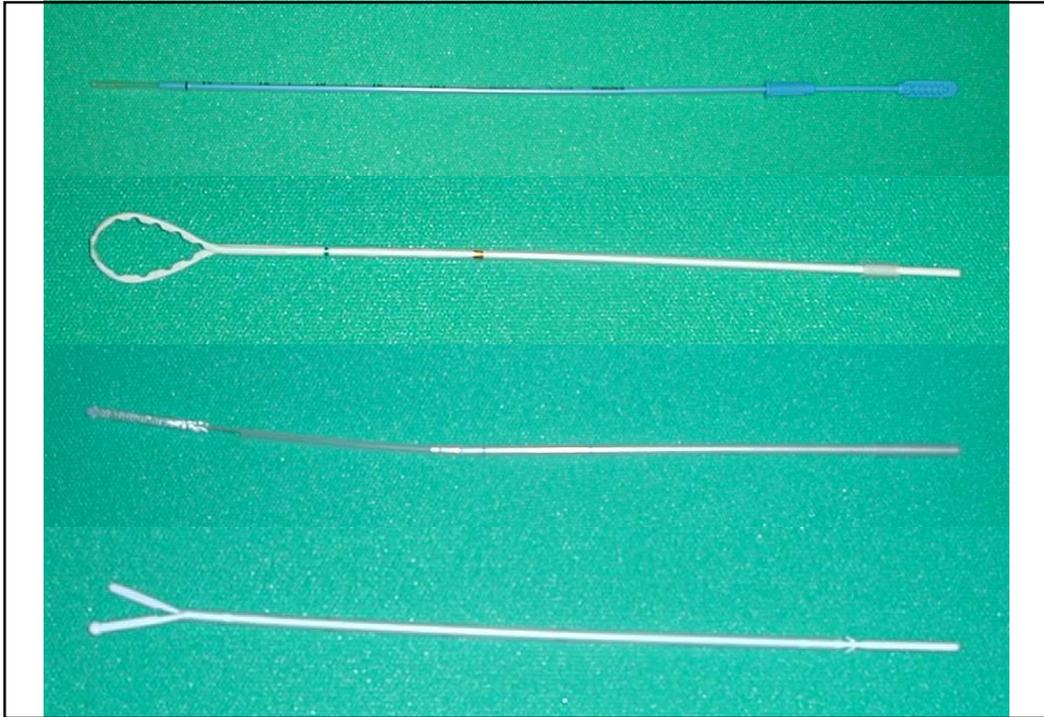


細さ、2.30!!、採取部のブラシが子宮底の部分まで届くよう十分毛足を長くし、従来の製品よりも約20%細くすることに成功いたしました。

その細さにプラスし、ソング同様の硬さと屈曲性を持たせることにより挿入率が更に良くなりました。挿入時に痛みがなく、高齢者や未産婦等への挿入も簡単にでき、採取部の毛足を長くすることにより確実に子宮腔内そして今まで困難だった子宮底の細胞も採取できます。

Fig. 7. Uterine endometrial cell samplers. a Uterobrush (Cooper Surgical, Trumbull, Conn., USA; ASKA Pharmaceutical Co. Ltd., Tokyo, Japan). b Honest Uterine Brush N (Honest Medical Co. Ltd., Tokyo, Japan). c Endocyte (Laboratoire CCD, Paris, France). d Endosearch (Matsunami Glass Ind. Ltd., Osaka, Japan). e Soft Cyto (Soft Medical Co. Ltd., Tokyo, Japan). f Tube (Matsuda Ika Co. Ltd., Tokyo, Japan). g Cotton swab (JCB Industry Ltd., Tokyo, Japan).







MedGyn

Pipette IV

メドジン・ピペットIV

子宮内膜組織採取器具



先端径4mm
(挿入部径4mm)

メドジンピペットは麻酔不要で外来やクリニックでも使用できる子宮内膜吸引方式採取器具です。

特 長

採取標本は細胞診・組織診共にご利用頂けます。

標本採取がしやすい先端4mmで子宮内膜吸引方式です。

ピペット抜き前に標本を採取するので、顕微鏡による汚染(コンタミネーション)を防止します。

やや強めで先端ターナー加工された3.1mmピペットは挿入が簡単で、穿孔の可能性を最小にします。

柔軟性に富んでいるので子宮内膜腔などを含め全エリアからのサンプル採取がしやすく、ピペットの屈曲にくい部位からも採取できます。

子宮頸管ブロック及び拡張用ダイレーター、指示鉗が不必要。



HARADA

Pipette IV
メドリン・ピペット型



使用方法

- 子宮ノド等で子宮腔の深さや方向をチェックした後、子宮頸部を経由してピペットを子宮腔基底まで挿入させます。
- 片手で子宮腔に固定し、ピストンが引けなくなるまで途中で止めることなく最後までスムーズに引きます。
- ピペットをやさしく360°回転させ、サンプルをピペット内に吸引します。
- 腫瘍からピペットを抜きます。ピペット内のサンプルを確認できます。ピペットを根本コンテナ上で保持し、ピペット内から試料をコンテナ中の保存液へピストンで押し出します。

使用上の注意と有害事象

全ての手順による子宮内感染の危険性及び手順で以下の有害事象が文献で報告されています。

- 少量の子宮出血
- 一過的な子宮痙攣
- 子宮穿孔

注意を行う場合は十分に注意してください。十分な組織量が採取出来なかった場合、複数のサンプルング器具を使い採取試料を回収してください。

使用目的

メドリン・ピペット型は腫瘍前、増殖後の女性の子宮内腫瘍組織の採取または腫瘍組織を用いた子宮腔内容物サンプルングに使用いただけます。

禁忌

メドリン・ピペット型は次の事が判明又は疑われる場合は使用しないでください。

- 妊娠
- 子宮感染
- 癌
- 骨髄炎
- 骨髄炎

製品仕様

商品コード	38921-000	パッケージ	10個装
標準小売価格	1箱 ¥15,000(税別)		
全長	23.5cm	外径	3.1mm
材質	1本:滅菌済	2本:滅菌済	

JANコード: 493183903417

Pipette IV - 取扱説明書 最終改訂版番号: 2781-K00021000005

原田産業株式会社



原田産業株式会社 | 〒214-8588 神奈川県横浜市中区磯子1-1-1
TEL: 045-854-0019 FAX: 045-854-0877
http://medical.haradacorp.co.jp/

3. 実用的標準的な内膜細胞診報告様式の確立

新報告様式の認知は途上にある



Letter to the Editor/Reply

Acta Cytologica 2013;57:113-114
DOI: [10.1159/000342510](https://doi.org/10.1159/000342510)

Received: July 12, 2012
Accepted after revision: July 31, 2012
Published online: December 6, 2012

New Terminology for Intrauterine Endometrial Samples: A Group Study by the Japanese Society of Cytology

Matías Jiménez-Ayala
Instituto Jiménez-Ayala, Madrid, Spain

最近、諸外国でも認められるようになり、
ガイドラインにも掲載されたばかり



Q: 新報告様式に対する日本産婦人科医会の対応は？

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

6
月号

子宮体癌スクリーニングにおいて子宮内膜細胞診の有用性は広く知られていますが、頭部細胞診と比較して不適正検体が多いことも、統一した診断基準が確立されていないこと等の課題がありました。最近、日本臨床細胞学会編による細胞診ガイドラインが出版されました。今後このガイドラインによる「記述式子宮内膜細胞診報告様式」(表)が日本における内膜細胞診の標準的報告様式になり、これにより精度管理の向上が期待されています。

また一方で、液状化検体細胞診(LBC)による子宮内膜細胞診(内膜LBC法)の研究が進んできました。内膜LBC法は従来の塗抹法に比べ、不適正検体が少なく、組織診と比べても劣らない高い診断精度が期待されていま

す。そこで、本会ががん対策委員会提案の、本会主導の臨床試験「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」が大学病院、検診センターを中心とした約20施設においてスタートしました。

この臨床試験の内容と進捗状況の詳細については、9月に行われる記者懇談会において発表され、新たな報告様式の解説も含めて医会報10月号に掲載される予定です。ベセスダシステムとLBCによる子宮頸癌スクリーニングと同様に、内膜LBC法による精度の高い子宮体癌スクリーニング法の確立を目指しています。

(がん対策委員会副委員長・平井 康夫)
常務理事・鈴木 光明

表

細胞診ガイドラインが推奨する結果報告	記述式子宮内膜細胞診報告様式	臨床対応方法	
陽性/悪性ではない	陰性 クラス I, II	異常なし	
内膜異型細胞 (ATEC)	意義不明 (ATEC-US)	疑陽性 クラス III, IV	細胞診を用いた経過観察もしくは内鏡生検
	異型増殖度以上を除外できない (ATEC-A)	疑陽性 クラス III, IV	
子宮内膜増殖症	疑陽性 クラス III	内鏡組織診断の確定	
子宮内膜異型増殖症	疑陽性 クラス III, IV		
悪性腫瘍	陽性 クラス V, VI		

ATEC-US(エーテックユーエス): Atypical endometrial cells, of undetermined significance
ATEC-A(エーテックエー): Atypical endometrial cells, cannot exclude atypical endometrial hyperplasia or more

A: (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

日本産婦人科医会報

2015年6月号

- 7 -

日本産婦人科医会
(がん対策委員会)

臨床試験

「子宮内膜液状化検体細胞診を用いた子宮体癌スクリーニング多施設共同試験」

の概要および実施手順

2014.10.2一部改訂

2014.12.5一部改訂

閉経前

子宮内膜厚測定所見の得られた207例

生検結果	Negative for cancer	hyperplasia simplex	hyperplasia complex	Atypical hyperplasia	carcinoma
閉経前(N= 207)	106	69	6	14	13
子宮内膜厚	9.3mm (1.5-35)	10.2mm (1.9 - 25)	8.5mm (3 - 16)	9.3mm (1.9 - 18)	14.7mm (8.3 - 32)

閉経前 N=207	Negative for cancer Hyperplasia,simplex Hyperplasia,complex	Atypical hyperplasia carcinoma
子宮内膜厚		
10mm未満(N=131)	119	12 (9.1%)
10mm以上20mm未満(N=76)	68	8 (10.5%)
20mm以上(N=24)	20	4 (16.7%)

閉経後

子宮内膜厚測定所見の得られた131例

生検結果	Negative for cancer	hyperplasia simplex	hyperplasia Complex	Atypical hyperplasia	carcinoma
閉経後(N=131)	64	13	2	10	42
子宮内膜厚	7.3mm (1.3-28)	10.0mm (1 - 30)	4.6mm (4.6 - 4.7)	14.25mm (3 - 42)	22.7mm (2 - 60)

閉経後 N=131	Negative for cancer Hyperplasia,simplex Hyperplasia,complex	Atypical hyperplasia carcinoma
子宮内膜厚		
4mm未満(n=27)	22	5 (18.5%)
4mm以上5mm未満(n=11)	8	3 (27.3%)
5mm以上8mm未満(n=18)	10	8 (44.4%)
8mm以上(n=75)	43	32 (42.7%)

本研究は、以下の部会で策定された

第1回LBC内膜細胞診を用いた子宮体癌スクリーニング多施設共同試験のプロ
トコール作成部会 平成26年2月19日(水)18:30~

部会長: 平井 康夫 先生(日本産婦人科医会がん対策委員会副委員長
東京女子医科大学 産婦人科学教室)

部会員:

河西 十九三先生(日本産婦人科医会理事
財団法人ちば県民保健予防財団)
木原 真紀 先生(東京女子医科大学 産婦人科学教室)
高野 政志 先生(防衛医科大学校教育部 産婦人科)
錦見 恭子 先生(千葉大学医学部 産婦人科)
藤原 寛行 先生(自治医科大学 産婦人科)
則松 良明 先生(愛媛県立医療技術大学教授・内膜LBC技術専門家)

顧問: 鈴木 光明 先生(日本産婦人科医会常務理事
自治医科大学 産婦人科)

オブザーバー:

栗林 靖 先生(日本産婦人科医会 幹事長
杉山産婦人科 丸の内)
関根 憲 先生(日本産婦人科医会 幹事
関根ウィメンズクリニック)

研究課題名:

子宮内膜液状化検体細胞診を用いた子宮体癌スクリーニング多施設共同試験

研究目的と概要:

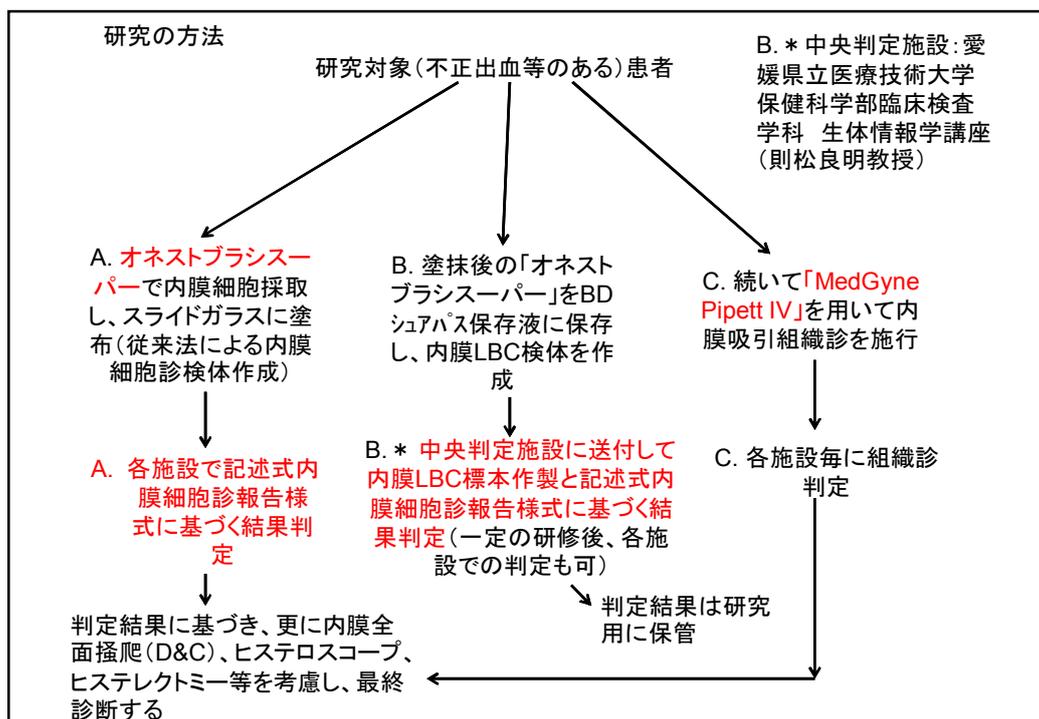
子宮体癌ハイリスクグループを対象にした子宮内膜液状化検体細胞診(内膜LBC)を用いた体癌スクリーニングの性能評価のための多施設共同前向き観察研究

採取された細胞を直接スライドガラス板上に塗抹する方法で作製されていた従来の子宮内膜細胞診標本に代わって、液状化検体細胞診(Liquid-Based Cytology; LBC)システムを用いた内膜細胞診を確立し、異型内膜増殖症を含む子宮体がんの発見に於ける性能を「内膜吸引組織生検」の性能と比較することにより評価することを目的とする。

期待される成果:

内膜LBC細胞診は「吸引内膜組織診」法に較べて、感度、特異度共に優ることはあっても、大きく劣ることはない。

内膜LBC細胞診は、体癌疑いの患者へのファーストスクリーニング法として最も有用性が高いことを内外に示したい



本研究についての問い合わせ窓口

東京女子医科大学産婦人科

平井 康夫

〒162-8666東京都新宿区河田町8番1号

Tel 03-3353-8111代 内PHS 29449

直通(携帯) 080-3121-7028 Fax 03-5269-7350

Email: yhirai-ind@umin.ac.jp

日本産婦人科医会側窓口:

公益社団法人 日本産婦人科医会 がん部会

〒162-0844 新宿区市谷八幡町14番地

Tel 03-3269-4739 Fax03-3269-4730

1. スクリーニングに適した採取器具
—オネストスーパーブラシを使用—
2. 最適な内膜液状化検体細胞診(内膜LBC)による検体作成
—シュアパス内膜LBCを使用—
3. ベセスダシステムに準拠した実用的標準的な子宮体部細胞診
報告様式と標準的診断アルゴリズムの確立
—記述式子宮体部細胞診報告様式とOSG診断票を使用—

結果は
インパクトファクターの高い英文論文として世界に発信し、
日本発の内膜液状化検体細胞診(LBC)の普及を図りたい

まとめ

- 子宮内膜細胞診の標準検体作製法は今のところ直接法であるため、子宮頸部細胞診と同様サンプリングエラーやスクリーニングエラーが起こりやすく、問題となってきた。
- LBCによる子宮内膜細胞診では、塗抹面積が直接法より小さいにもかかわらず、背景は清明で観察対象の細胞数は多く、立体構築も保持されることが明らかになってきた。
- 直接法では、採取器具毎に相応な塗抹技術を要することから、均質な内膜細胞標本を得ることは至難であり、不適性検体も高率にみられた。
- LBCによる子宮内膜細胞診では、不適性検体が直接法に比較して激減することが期待される。
- 直接法では、採取器具によっても集塊の大きさがまちまちで、重積性の判定も多様な見方を要した。LBC法による内膜細胞診では、液状化することで立体構造を保った均一な大きさの集塊がみられる標準的検体が得られる。そのため、判定方式も単純、平易な標準的方式を導入できるようになり、精度向上が期待できる。
- LBCによる子宮内膜細胞診検査の細胞採取・標本作製・細胞判定・診断報告を標準化して、子宮体癌発見の正確な精度と体癌スクリーニングとしての有用性を確立することが可能となり、産婦人科医会が主導する臨床治験が進行中である