

原著論文

尿細胞診における従来法とLBC導入後の比較検討

大和高田市立病院臨床技術科 橋 郁真(CT)、南 加奈子(CT)、岡 彰子(CT)、西浦 宏和(CT)
奈良県立医科大学病理診断学講座 内山 智子(MD)
市立奈良病院病理診断科 高野 将人(MD)
済生会中和病院病理診断科 堤 雅弘(MD)

1. 内容抄録

【はじめに】

尿細胞診では細胞剥離が起りやすく判定に影響することが多い。当院では従来、引きガラス法と二回遠心法を併用して標本作製していたが、2016年3月からLBCを導入し、引きガラス法と併用している。今回はLBC導入前後の細胞診成績を比較検討した。

【方法】

2014年3月から2018年3月までに当院において行った尿細胞診は4502例であった。そのうち組織診断がなされた332例について、二回遠心法とLBC法(BD シュアパス™)との細胞診成績の比較検討を行った。

【結果】

LBC導入前に比べ導入後で有意な差がみられたものは、細胞診でclass IIと判定された症例のうち組織診でInvasive urothelial carcinomaと診断された症例と検体不適正例であった。感度・特異度・正診率を比較した結果では、感度と正診率は上昇したが、特異度は大きく低下していたことが分かった。

【考察】

LBC導入により感度が上昇した要因として、細胞剥離の減少が考えられる。しかし、より多くの細胞を保持できる反面、変性したわずかな尿路上皮細胞を拾い上げてしまっていることが特異度の低下につながったと考えられる。

Keywords : 自然尿 細胞診 LBC法

2. 本文

緒言

尿細胞診は尿路腫瘍の発見や診断に必要な不可欠な検査法である。しかし、尿は蛋白含有量が少ないため細胞剥離が起りやすく、尿細胞診の判定に影響することが多い¹⁾。当院では従来、引きガラス法と二回遠心法を併用して標本作製していたが、この方法では集細胞性に欠け、炎症細胞等によるマスキングも多く、均一な標本作製を行うことが困難であった。そのため2016年3月1日よりLBC法としてBD シュアパス™、ベクトンディッキンソン株式会社を導入し、引きガラス法と併用して標本作製を行っている。今回はLBC導入前とLBC導入後における尿細胞診の成績を比較検討した。

材料および方法

LBC導入前後2年間(2014年3月～2018年3月)に当院で行った自然尿での尿細胞診は4502例あり、そのうち組織診断がなされたものは332例であった。今回は、2年間の尿細胞診4502例中の検体不適正例の割合と、332例中の細胞診と組織診の判定結果を比較検討した。組織採取までに複数回尿細胞診が行われている場合は、組織採取日より最も近い日に行った尿細胞診の判定結果を用いた。尿細胞診の標本作製方法は、検体を引きガラス法でスライドガラスに塗抹した後、従来法では沈査にウリキープ5D(武藤化学株式会社)を加

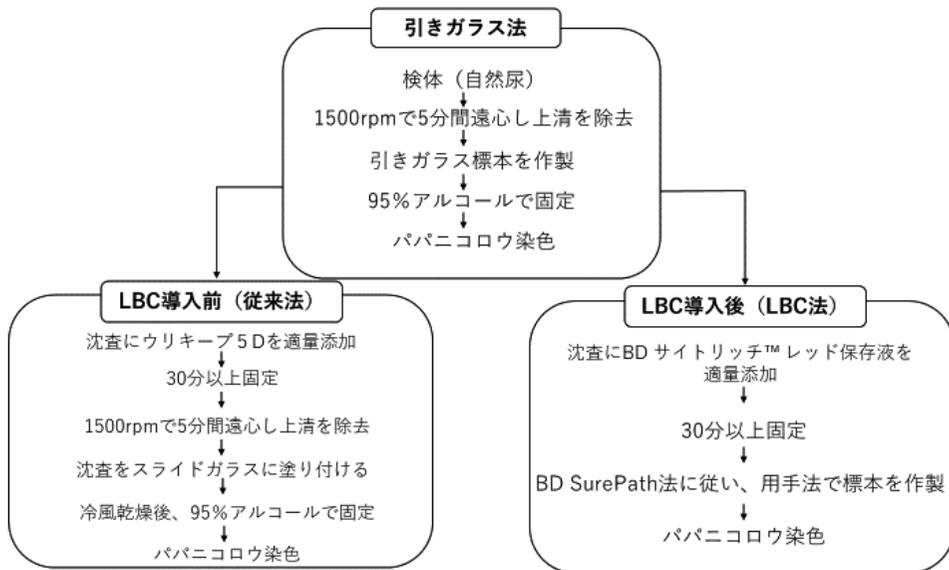


図 1. LBC 導入前後の尿細胞診標本作製方法

え二回遠心法で標本作製を行った。LBC 法では、沈査に BD サイトリッチ™ レッド保存液を加え、BD サイトリッチ標本作製手順/非婦人科材料用手法ⁱⁱにて標本作製を行った（図 1）。

結果

検体不適正は従来法 1.3%（27 件/2142 件）、LBC 法 0.08%（2 件/2360 件）となり、LBC 導入後では有意に低下（ $p < 0.05$ ）したことが分かった。

細胞診で class II、組織で Invasive urothelial carcinoma と診断された症例の割合は、21.2%（10 件/47 件）から 4.4%（2 件/45 件）と有意に減少した。

次に細胞診判定結果を比較した。当院では院内システムの都合上、尿細胞診の判定基準として 5 段階のクラス分類を使用しており、class II を陰性、class III 以上を陽性とわけたときの割合は LBC 導入前で陰性 42%、陽性 58%、導入後で陰性 30%、陽性 70% となった。LBC 導入後では陽性判定が有意に増加していることがわかった。

組織診を基準とし、感度、特異度、正診率を算出した。細胞診では class II を陰性、class III 以上

を陽性とした。その結果、感度は 66% から 74% に上昇し、特異度は 74% から 58% に低下した。正診率は 68% から 72% に上昇した。感度と正診率は上昇したが、特異度は大きく低下していたことがわかった。

そこで、LBC 導入後での細胞診において偽陽性（組織陰性、細胞診 class III 以上）となった全 8 症例を再鏡検した。一部の症例の細胞像と組織像を以下に提示する（図 2、図 3）。

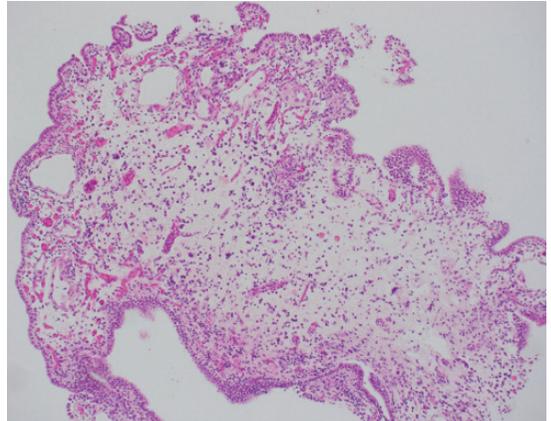
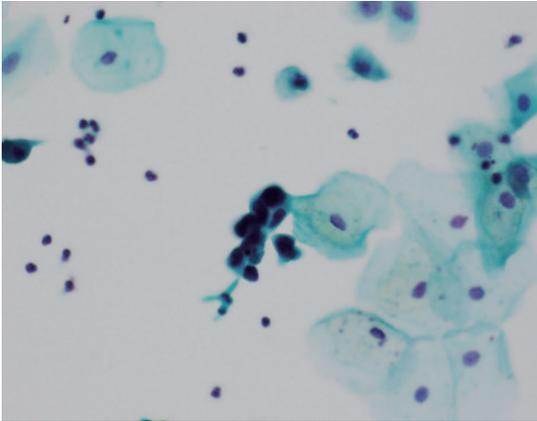


図2 症例1

(左) 良悪鑑別困難のためclass IIIと報告したLBC標本細胞像 Pap染色 対物40倍
炎症性背景にN/C比が高くクロマチンが濃染した尿路上皮細胞集塊を認めた

(右) 症例1

生検標本組織像 HE染色 対物4倍
軽度の炎症を認めるが悪性所見は認められなかった

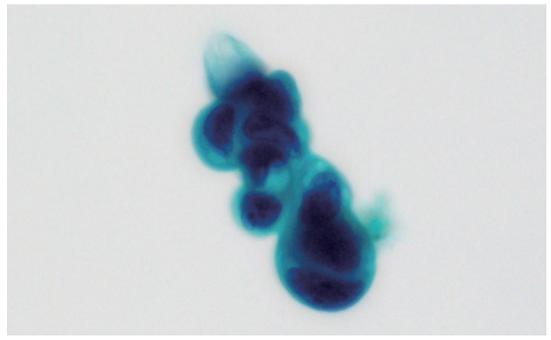
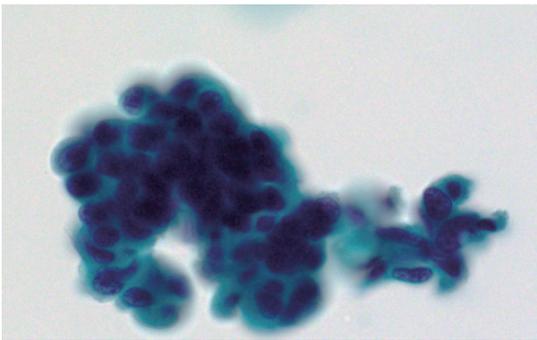


図3 症例2

(左) 悪性を疑いclass Vと報告したLBC標本細胞像 Pap染色 対物40倍
N/C比が高くクロマチンの増量した尿路上皮細胞が結合性の強い集塊でみられた

(右) 同一標本 対物60倍

核の大小不同や相互封入像をみとめた

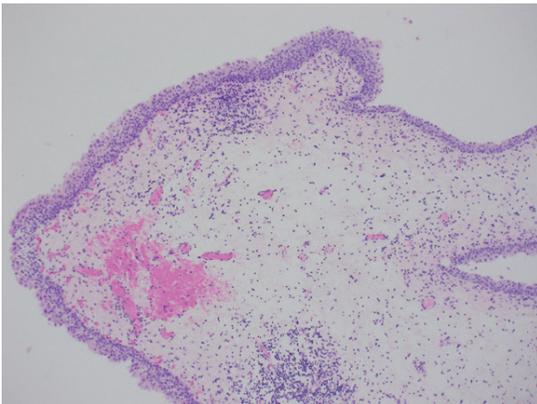


図3 症例2

生検標本組織像 HE染色 対物4倍
高度の炎症や浮腫を認めるのみで、悪性所見は認められなかった

再鏡検後、症例1は悪性を強く疑わないもののN/C比の高さやクロマチンの濃染の程度から良悪鑑別困難としclassⅢと判定した。症例2はN/C比が高くクロマチンの増量した尿路上皮細胞が配列の乱れを伴って出現していることから悪性疑いと判断してclassⅣと判定した。この2症例は再鏡検後もclassⅢ以上の判定結果であったが、そのほかに偽陽性と判定した症例では、尿管上皮やデコイ細胞と思われる細胞がみられ、classⅡと判定した。偽陽性と判定した症例を再鏡検することで、図2、図3で提示したような陰性と判定するにはむずかしい症例もあることがわかった。しかし、多くは陰性と判定することが可能な症例であり、LBC法では従来法に比べ過剰判定をしていた可能性が示唆された。

考察

尿細胞診標本作製に関して、従来から行われている二回遠心法は、標本の作製費用は安価であるが、作製の過程で多くの細胞が脱落してしまうとされⁱⁱⁱ、標本の判定には不利であった。そこで近年、LBCが婦人科細胞診を中心に有用性が報告され^{iv}、最近では婦人科以外の領域にも普及しつつある。尿細胞診においても効率的に細胞収集が可能で、悪性細胞の検出率の向上や診断精度を高めるための有用な方法として期待されている^v。さらにLBCは、細胞の重積が少ない均一な標本が作製でき、作製者による標本の質の差が少ない良好な標本が作製可能である。しかし、導入および標本作製にかかる費用が高く、手技が煩雑なことから、多くの施設ではLBCが導入されていないのが現状である^{vi}。当院では、従来法で尿細胞診標本作製すると検体不適正例がしばしばあったことから、2016年にLBCを尿細胞診へ導入した。

今回の検討で、尿細胞診にLBC導入を導入することにより検体不適正例や偽陰性例が有意に低下し、感度や正診率が上昇した。しかし、特異度は大きく低下していたことがわかった。

BDシュアパス法では、固定時に赤血球は溶血され、細胞は重力により沈降し、陽性荷電のコー

ティングスライド表面に陰性荷電の細胞が強固に結合する。そのため細胞が染色中に剥離することなく、多くの細胞を保持できる^{vii}。これが、検体不適正例や偽陰性例の減少、感度や正診率の上昇につながったと考えられる。

特異度が低下した理由としては、LBC標本に対する細胞検査士の経験が浅く、標本中に出現した変性尿路上皮細胞を過剰判定した可能性が考えられる。

中津らはTUR後や尿路結石等、機械的刺激により正常の尿路上皮細胞が剥がれた後に再生してくる反応性尿路上皮細胞を異型細胞と誤認することは多く^{viii}、佐伯らは再生過程にある上皮細胞は、核と核小体の腫大など異型細胞に類似する形態学的特徴を示すため偽陽性の原因となる^{ix}と報告している。つまり、TUR後や尿路結石でみられる尿路上皮癌と鑑別が必要な反応性尿路上皮細胞が、標本中にみられた場合は偽陽性と判定してしまう可能性があり、慎重に細胞判定を行う必要がある。図2、図3で提示した2症例は尿を採取する以前にTURを行っており、これらの標本中に出現した細胞は異型細胞に類似する変性尿路上皮細胞であると考えられる。

BDシュアパス法による標本作製では、自然沈降法で細胞をスライドガラスに塗抹するため、塗抹時の機械的刺激がなく、引きガラス法に比べ細胞に立体感があり小さく見える^x。さらに、固定液(BDサイトリッチTMレッド)にはホルマリンと低濃度のエタノール緩衝液が含まれているため^{xi}、95%アルコール固定に比べ、細胞の収縮や核縁不整、核クロマチン顆粒の粗大化がみられる場合がある^{xii}。したがってLBC標本で細胞判定を行う際は、LBC標本に出現する細胞の特徴を熟知している必要があると考える。

当院における尿細胞診へのLBCの導入は、従来法に比べ良質な標本作製や診断成績の向上に有用であることがわかった。LBC導入後3年目にあたる2018年4月～2018年12月31日までの尿細胞診の成績は、感度81%、特異度78%、正診率80%となっていた。有意差は認められないものの特異度が

上昇しており、徐々にLBC標本を用いた細胞判定に慣れてきた結果であると考えられる。LBC法を用いた尿細胞診の判定では、臨床所見を踏まえたうえでLBC標本の特徴的な細胞像に注意しながら慎重に判定を行うことが重要であると考ええる。

文献

- i 日本臨床細胞学会泌尿器細胞診報告様式検討ワーキンググループ。泌尿器細胞診報告様式2015,公益社団法人日本臨床細胞学会。2016
- ii BD サイトリッチ™ 標本作製手順／非婦人科材料用手法
<https://www.bdj.co.jp/cytology/support/hkdqj2000008d9jg.html>
- iii 小山芳徳、石田康生。症例から学ぶ細胞診のポイント3) 泌尿器。Medical Technology。2014;42:686-692
- iv 平井康夫,古田則行,荒井祐司他。子宮頸部病変検出における液状化検体細胞診の精度と有用性評価のための前方視的検討。日臨細胞会誌。2010;49:237-241
- v Laucirica R, Bentz JS, Souers RJ, et al. Do liquidbased preparations of urinary cytology perform differently than classically prepared cases? Observations from the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Nongynecologic Cytology. Arch Pathol Lab Med 2010;134:19-22
- vi 南口早智子。LBCの利点と問題点。臨床検査。2014;58:670
- vii 畠栄、則松良明、亀井敏昭他。液状化検体細胞診断マニュアル。篠原出版新社。2016
- viii 中津裕臣、正井基之、岡野達弥他。尿路結石症における尿細胞診。日本泌尿器科学会雑誌。1991;82:1281-1285
- ix 佐伯勇輔、大崎博之、此上武典他。反応性尿路上皮細胞と尿路上皮癌細胞の鑑別におけるvimentinの有用性について。医学検査。2017;66: 1 - 7
- x 畠栄、則松良明、亀井敏昭他。液状化検体細胞診断マニュアル。篠原出版新社。2016
- xi 川西なみ紀、則松良明、大崎博之他。BD液状化検体細胞診用保存液における血液の影響に関する基礎的検討。医学検査。2016;64:475-482
- xii 畠栄、則松良明、亀井敏昭他。液状化検体細胞診断マニュアル。篠原出版新社。2016
- xiii 松並平晋、細根勝。細胞診検査を取り巻く環境変化—ベセスダシステムと液状化検体細胞診(LBC)—。モダンメディア。2016;62:398