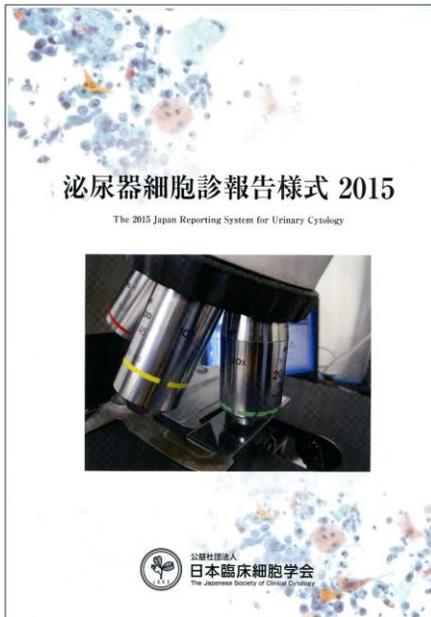


第75回細胞検査士ワークショップ

泌尿器細胞診新報告様式における スコア化判定の提案



大阪労災病院 中央検査部
三村 明弘、岡部 美由紀、金田 香央里、
小倉 啓介、浦芝 敬、谷口 一磨
同 病理診断科
森 秀夫、三輪 秀明



泌尿器細胞診報告様式2015が
日本臨床細胞学会より発刊



泌尿器細胞診報告様式とは

- ・ 目的は泌尿器細胞診報告様式の標準化。
泌尿器科からの検体だけでなく内科等からの検体にも利用できる。
細胞診で判る癌は、悪性と報告する。
- ・ 実地臨床に有用である。
The Paris System for Reporting Urinary Cytologyとの読み替えが容易である。
- ・ 高異型度尿路上皮癌 (HGUC)の診断を最優先する。
異型度の判定が困難な症例、尿路上皮系以外の異型細胞にも対応できる。
- ・ 尿中に剥離した細胞を診断する剥離細胞診であるため、
出現細胞の形態像の良, 不良の状態(質)
出現細胞数(量)が診断に影響を与える。
診断プロセスとして、①5段階に篩い分けを行う。
②推定組織型を記載(2-step reporting system)
③コメントを述べる

(泌尿器細胞診報告様式 解説書 より)



本邦報告様式の診断カテゴリー

日本語表記	英語表記(略語)	HGUCの リスク*	臨床管理の例
不適正	Inadequate (Inadequate)	不明	再検査
陰性	Negative for malignancy (Negative)	~5%	精査不要
異型細胞	Atypical cells (Atypical)	15%程度	再検査または経過観察
悪性疑い	Suspicious for malignancy (Suspicious)	70~95%程 度	再検査と膀胱鏡を含めた 精査
悪性	Malignant (Malignant)	95%~	膀胱鏡検査を含めた精査

* 今後の検証を要する



a) 不適正 (Inadequate)

- ・高度血尿，膿尿，結晶による出現細胞のマスク。
- ・標本の破損，高度の細胞変性（細胞形態不良）等。

標本中に判定可能な尿路上皮細胞がほとんど見られない場合に限定される。

尿路上皮細胞数が極端に少ない場合は，陰性と判定してコメントにその旨を記載する。

・健常人で尿中に上皮細胞がほとんど見られないのは正常であり，これを不適正としてはならない。

・尿路上皮細胞数が極端に少ない場合は，技師記載欄の口細胞数稀少の項目をチェックして，臨床医にその情報を提供することで対応する。

・尿量も技師記載欄に記入する。検体量不足の有無を併せて提供することで再検査の必要性の総合的判断を臨床医に委ねる。

・HGUCが存在するにもかかわらず，高度血尿によりガラス標本上に異型細胞がのらないことは稀ではないので，高度血尿，膿尿等により尿路上皮細胞がほとんどみられない一群は，不適正として尿細胞診の再検が求められる。

・高度血尿の際は溶血処理が推奨される。 (泌尿器細胞診報告様式 解説書 より)



b) 陰性 (Negative for malignancy)

・「陰性」は，良性と考えられる細胞からなり，悪性を示唆する細胞がみられない場合。

・異型細胞が出現していても，デコイ(decoy)細胞，反応性尿路上皮細胞，反応性尿細管上皮細胞，あるいはBCG等の治療による良性細胞の形態変化として矛盾しないものはこのカテゴリーに含まれる。

・BCG療法，化学療法，放射線療法が細胞形態に与える影響は無視できない。

(泌尿器細胞診報告様式 解説書 より)



c) 異型細胞 (Atypical cells)

「異型細胞」は、異型細胞が出現しているが悪性疑い以上に診断できず、かつ、陰性とも断定できない場合である。

断定できない理由としては、

- 異型細胞数が極めて少ない、
- 異型細胞の細胞形態が不良(細胞変性)、
- 細胞異型が弱い等が含まれ、
- その旨をコメントに記載する。

決して、wastebasketのカテゴリーにしてはいけない。

HGUC細胞以外の異型細胞、例えば低異型度尿路上皮癌(LGUC)細胞の可能性のある異型尿路上皮細胞、異型扁平上皮細胞等もこのカテゴリーに含まれる

(泌尿器細胞診報告様式 解説書 より)



d) 悪性疑い (Suspicious for malignancy)

- ・「悪性疑い」は、悪性が疑われる細胞が出現しているが、異型の程度、出現細胞数や細胞変性(形態不良)等により悪性と断定できないものが含まれる。
- ・HGUC以外の悪性腫瘍が疑われる場合、例えばLGUC疑い、小細胞癌疑い等もこのカテゴリーに含まれる。

(泌尿器細胞診報告様式 解説書 より)



e) 悪性 (Malignant)

- 「悪性」は，悪性と断定できる細胞が出現している場合であり，**少なくとも10個以上悪性**と考えられる細胞がみられることが望ましい。
- 例外的に，治療前に悪性と診断した細胞と同じ形態的特徴を示す細胞が，治療後に10個未満出現しているような場合は，10個未満であっても悪性と断定することが可能である。
- 初回の腎盂尿では，10個以上悪性と考えられる細胞がみられても，細胞量が少なめの場合は慎重な態度が要求される。
- HGUC以外の悪性腫瘍も含まれる。

(泌尿器細胞診報告様式 解説書 より)



細胞所見の見方

検鏡する際の基本的手順は，

- a) パターン認識とスクリーニング
- b) 異型細胞の診断

(2-step cytodiagnosis)

異型細胞だけで診断すると多くのpitfallsが待ち構えている。

もちろん，臨床情報や採取法の確認も忘れてはならない。

(泌尿器細胞診報告様式 解説書 より)



a) パターン認識とスクリーニング

背景所見と上皮細胞の出現パターンをチェックすると同時に、細胞形態の保持の状態(細胞変性の程度)と正常細胞の形態、特に核クロマチン(異型細胞と対比するため)を確認しておく。

- * 壊死性背景や多数の細胞断片が背景にみられ、孤在性異型細胞が目立つパターンの場合はHGUCをまず念頭におく。
- * 比較的きれいな背景に孤在性の大型異型細胞がみられる場合は、CISかポリーマウイルス感染をまず考える。
- * 円柱や顆粒状物質が目立つ背景にhobnail細胞の小集塊がみられれば、腎疾患による血尿をまず考慮する。
- * 血性あるいは好中球を背景に、強い結合性を示す辺縁滑らかな上皮細胞集塊がみられれば結石を第一に考える。
- * 高齢者の高度血尿で異型細胞がごく少数しか見られない場合は、まずHGUCによる高度血尿を考え、結石を除外する。もちろん、HGUCと結石が合併することもある。
- * 膀胱注入療法(BCG等)後はHGUCをまず念頭におく。
- * 膀胱癌は通常 高齢・男性に発生する。
- * 細胞集塊内に炎症細胞が混入しているものは良性の可能性を念頭におく。

(泌尿器細胞診報告様式 解説書 より)



判定基準となる細胞所見

- ①核クロマチン増量(または核濃染),
- ②核形不整,
- ③N/C比大,
- ④核偏在,
- ⑤核腫大

特に、核クロマチンの増量(または核濃染)はHGUCの必須所見である。

これらの所見が幾つ、どの組合せで、かつ、どの程度(質及び量)みられるか、によって「異型細胞」か「悪性疑い」に篩い分けられるかが決められる。

(泌尿器細胞診報告様式 解説書 より)

泌尿器細胞診報告様式作成委員会(細胞検査士)

九州 1名
 近畿 1名
 中部 1名
 関東 1名
 東北 1名

あなたの思う
 高異型度尿路上皮癌の判定に
 必要な細胞所見は？

共通

- ①核クロマチン増量(核濃染)
- ②核形不整
- ③N/C比大
- ④核偏在
- ⑤核腫大

その他

- ・細胞質異常
- ・核小体
- ・多形性
- ・クロマチン不均等分布
- ・核の大小不同

所見	正常尿路上皮		非浸潤性乳頭状尿路上皮癌	
	低異型度	高異型度	低異型度	高異型度
構造異型				
表層細胞の有無	細胞集塊からの細胞のほつれ 存在	多くは消失	消失	消失
核の極性	配列の不整・不規則重積・核偏在 存在	不均等	不均等	不均一
核の分布	一定	やや不均一	不均一	不均一
上皮成分の厚さ				
細胞異型				
N/C比	N/C比大	低い	高い	高い
核腫大	核腫大	軽度	高度	高度
長径/短径比減少	円形核	軽度	高度	高度
核溝	核溝消失	時に存在	消失	消失
核縁不整	核形不整(立体)	軽度	高度	高度
クロマチン増量	クロマチン増量	軽度	高度	高度
クロマチンパターン	クロマチン不均等分布	粗造	粗造	粗造
胞体の濃染	細胞質の均質化	軽度	高度	高度



(1) 核クロマチン増量(または核濃染)

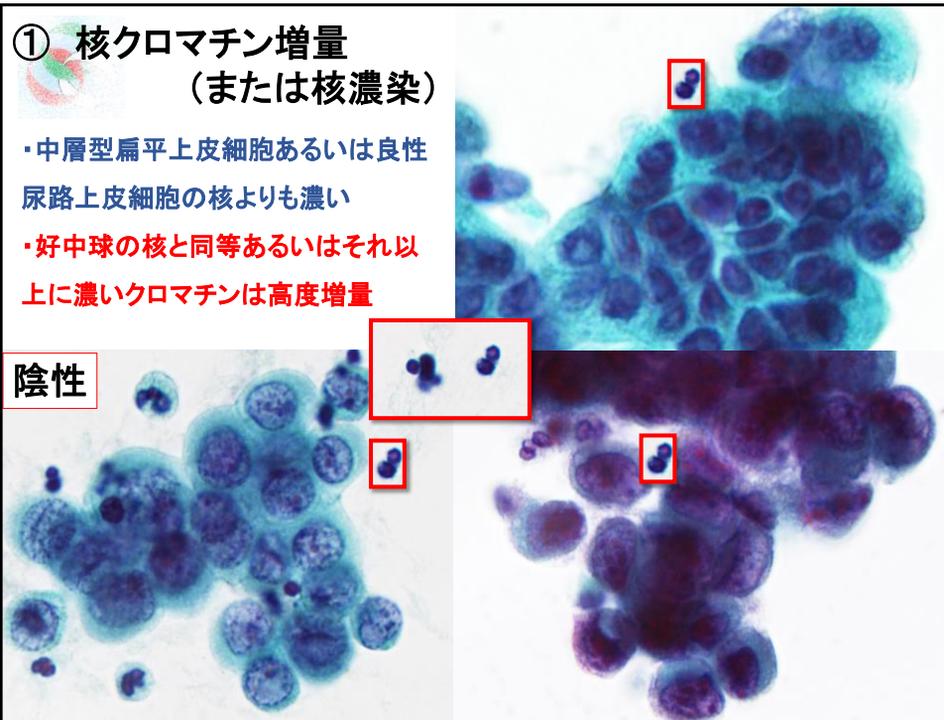
- 核クロマチン増量(または核濃染)は、一般に、中層型扁平上皮細胞あるいは良性尿路上皮細胞の核よりも濃いものとして認識される。さらに濃染し、好中球の核と同等あるいはそれ以上に濃いクロマチンは高度増量(または高度核濃染)とする。
- クロマチンが増量しているのかが不明瞭であっても核が濃く染まることもあり、この場合は「核濃染」と記載し、クロマチン増量が明らかな場合のみ「クロマチン増量」と記す。euchromatinが増量する場合は核の濃染がみられないことがあり、この場合も「クロマチン増量」と記載する。核濃縮等による核の濃染でクロマチン増量がないと断定できる場合は含まない。クロマチンの性状は、標本作製法や細胞保存状態の影響を受けやすく、主観的評価になりがちなので注意する。

(泌尿器細胞診報告様式 解説書 より)

① 核クロマチン増量 (または核濃染)

- 中層型扁平上皮細胞あるいは良性尿路上皮細胞の核よりも濃い
- 好中球の核と同等あるいはそれ以上に濃いクロマチンは高度増量

陰性





(2) 核形不整

核形不整は、辺縁が滑らかで丸い形を呈する正常の核からの逸脱所見であり、核の辺縁が軽度凹凸不整、切れ込みを呈するものから核が歪な形を示すものまで様々な形態異常が含まれる。核の立体不整(フォーカスを変えたときに核形態が変わるもの)は高度の核形不整に含まれる。

(3) N/C比大

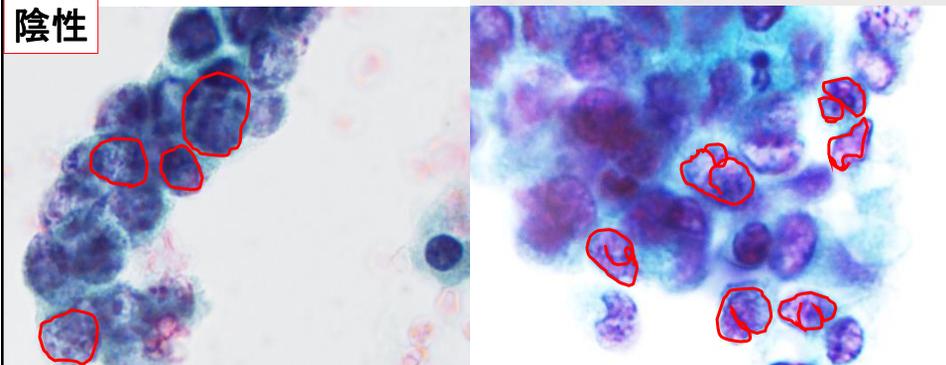
N/C比は、細胞質(細胞)全体の面積と核面積の比である。一般に50%以上あればN/C比が高いとされる。N/C比70~75%以上は、高度のN/C比大である。

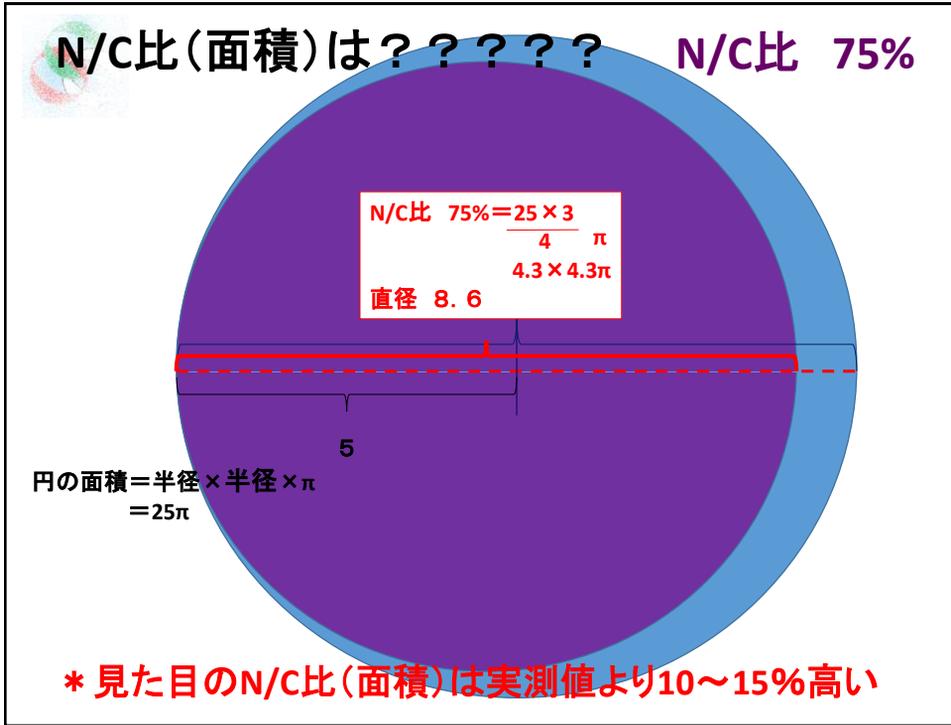
(泌尿器細胞診報告様式 解説書 より)

② 核型不整

- ・核の辺縁が軽度凹凸不整
切れ込みを呈する
核が歪な形を示す
- ・核の立体不整は高度核型不整とする

陰性





③ N/C比大の定義

N/C比大	50%以上
高度N/C比大	70~75%以上

41% 30% 42% 49%

48% 61% 陰性

27% 59% 64% 77% 61% 65%

76% 81% HGUC



(4) 核偏在

核が細胞膜に接している場合を核偏在とする。細胞質内空胞により偏在している場合は核偏在とはしない。核突出(核偏在により、核が本来の細胞膜の輪郭から外方に突出しているように見えるもの)は高度の核偏在である。

(5) 核腫大

核腫大とは、好中球、正常の尿路上皮細胞、及び中層型扁平上皮細胞の核の大きさを基準とし、それよりも大きいものである。好中球の2倍以上の核は高度腫大とする。

上記の代表的な5所見の他に、細胞質異常、核小体、多形性、クロマチン不均等分布等の所見も参考になる。HGUCを示唆する細胞集塊の特徴としては、集塊形の不整、辺縁の凹凸不整、核のとび出し、緩い細胞結合性、核重積性、集塊内の核片(アポトーシス小体)等が挙げられる。

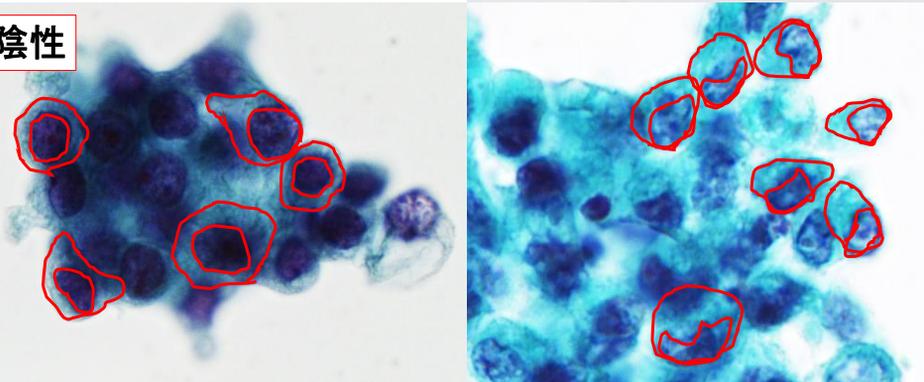
(泌尿器細胞診報告様式 解説書 より)

④ 核偏在



- ・核が細胞膜に接している
- ・核突出は高度の核偏在とする

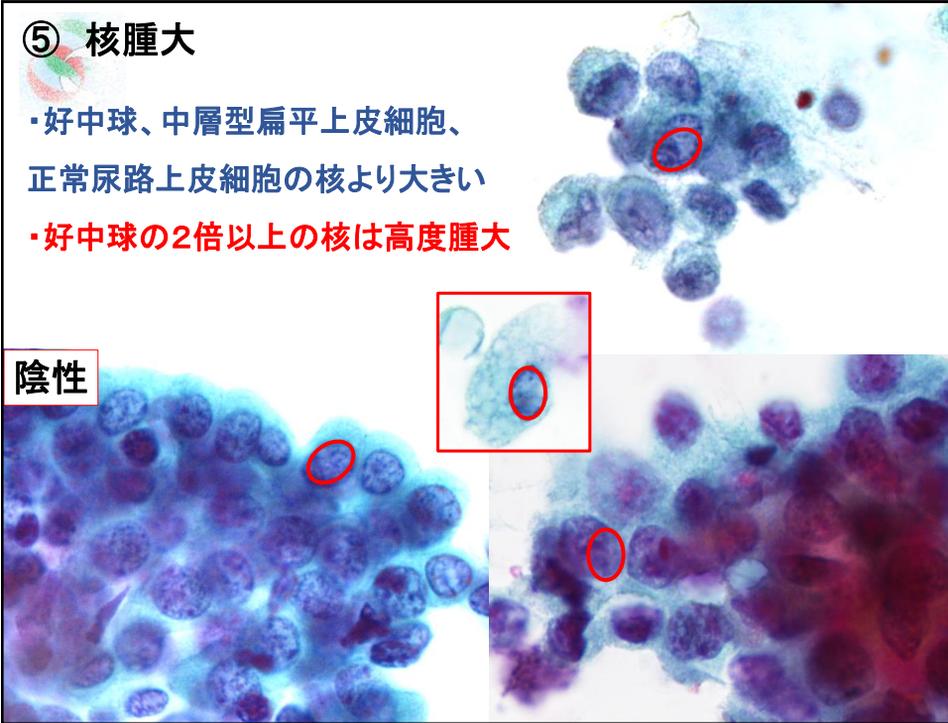
陰性



⑤ 核腫大

- ・好中球、中層型扁平上皮細胞、正常尿路上皮細胞の核より大きい
- ・好中球の2倍以上の核は高度腫大

陰性



診断基準のまとめ

HGUCの主要な細胞診断基準	軽度	高度
1. 核クロマチン増量または核濃染 (Hyperchromasia)	正常尿路上皮細胞の核よりも濃い	好中球の核と同じかそれよりも濃い
2. 核形不整・立体不整 (Irregular nuclear shape)	不整がある	高度の不整 立体不整
3. N/C比大 (High nuclear/cytoplasmic ratio)	≥50%	≥70-75%
4. 核偏在・突出 (Eccentric nuclei)	核が細胞膜に接する	核突出
5. 核腫大 (Enlarged nuclei)	好中球よりも大きい	好中球の2倍以上

⑥ その他の所見

- * 細胞質異常
- * 核小体小体
- * 多形性多形性
- * クロマチン不均等分布クロマチン不均等分布
- * 細胞集塊 (HGUCを示唆する)
 - * 集塊形の不整
 - * 集塊辺縁の凹凸不整
 - * 核の突出
 - * 緩い細胞結合性
 - * 核重積性
 - * 集塊内の核片 (アポトーシス小体)
 - * 血管結合織を持つ集塊





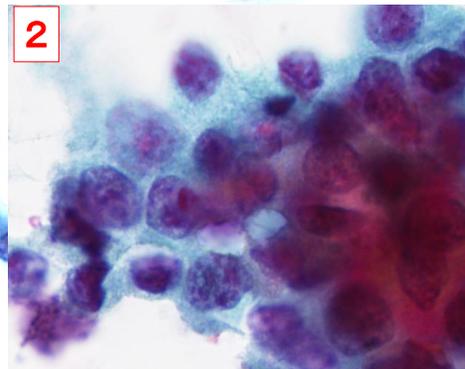
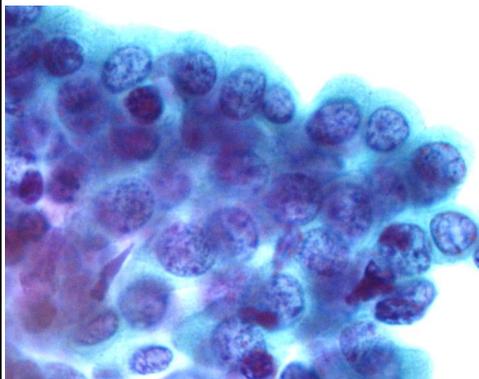
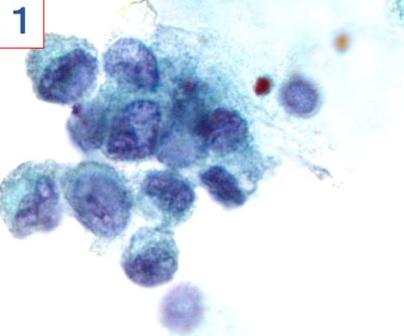
細胞所見のスコア化の提案

スコア	核腫大	N/C	核 クロマチン	核形不整	核 偏在性
0	核腫大なし	50%未満	正常尿路上皮 中層扁平上皮の 核と同様	円形核	中心核
1	正常尿路上皮 中層扁平上皮の 核より大きい	50%以上	正常尿路上皮 中層扁平上皮の 核より濃い	核縁の軽度凹凸 不整、切れ込み 核の歪な形	核が細胞膜 に付着
2	好中球の 2倍以上の核	70~75% 以上	好中球の核と 同等あるいは それ以上	立体不整	核突出

⑤ 核腫大

スコア1: 好中球、中層型扁平上皮細胞、正常尿路上皮細胞の核より大きい

スコア2: 好中球の2倍以上の核は高度腫大



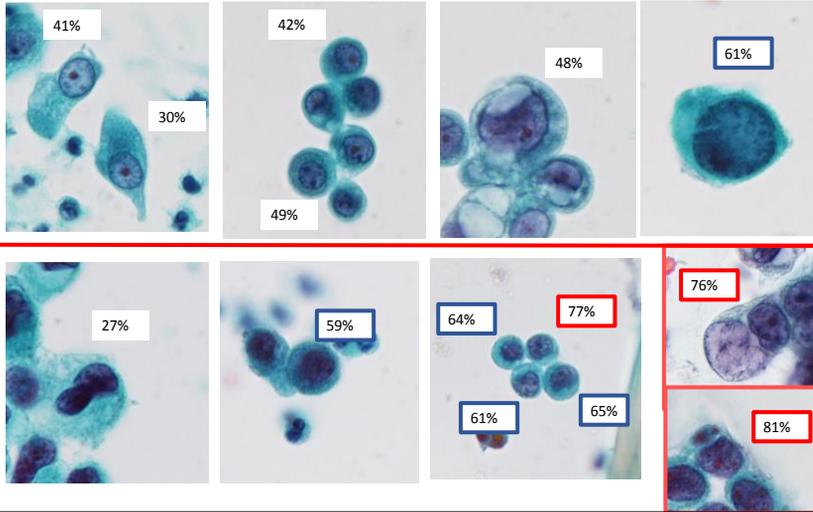
③ N/C比大の定義

スコア1: N/C比大

50%以上

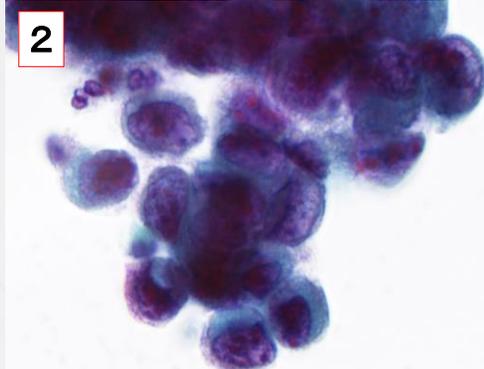
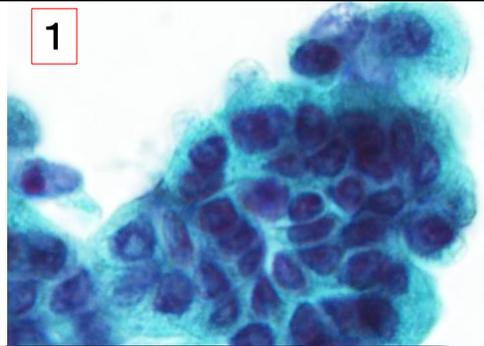
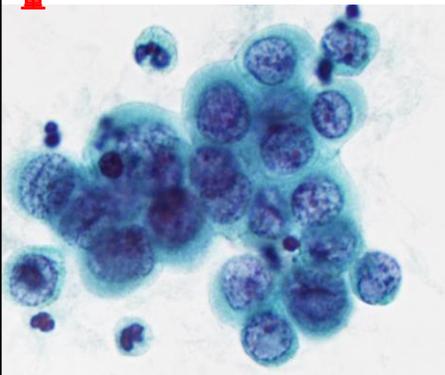
スコア2: 高度N/C比大

70~75%以上



① 核クロマチン増量 (または核濃染)

スコア1: 中層型扁平上皮細胞あるいは良性尿路上皮細胞の核よりも濃い
スコア2: 好中球の核と同等あるいはそれ以上に濃いクロマチンは高度増量

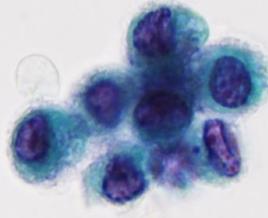


② 核型不整

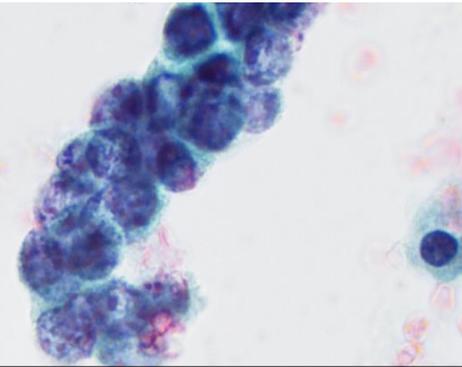
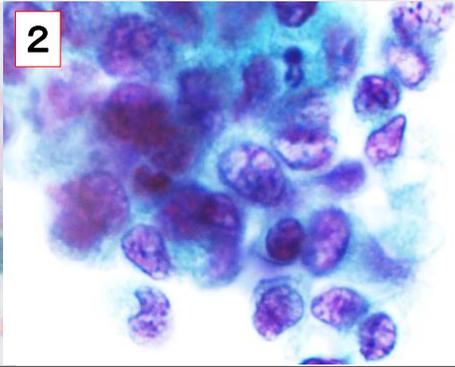
スコア1:核の辺縁が軽度凹凸不
整切れ込みを呈する核が歪な形
を示す

スコア2:核の立体不整は高度核
型不整とする

1



2

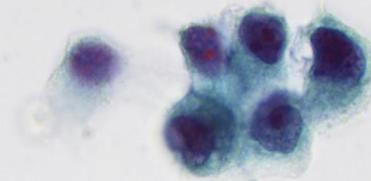


④ 核偏在

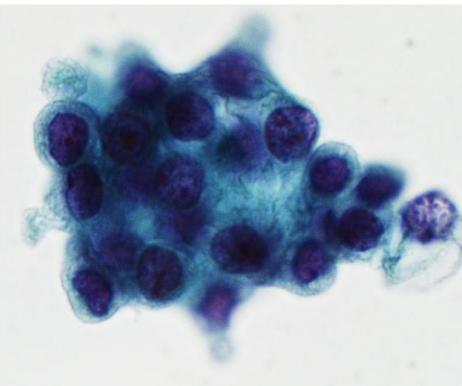
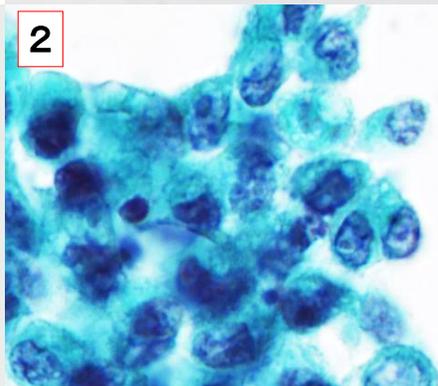
スコア1:核が細胞膜に接している

スコア2:核突出は高度の核偏在
とする

1



2



細胞所見のスコア化の提案

スコア	核腫大	N/C	核クロマチン	核形不整	核偏在性
0	核腫大なし	50%未満	正常尿路上皮 中層扁平上皮の核と同様	円形核	中心核
1	正常尿路上皮 中層扁平上皮の核より大きい	50%以上	正常尿路上皮 中層扁平上皮の核より濃い	核縁の軽度凹凸不整、切れ込み核の歪な形	核が細胞膜に付着
2	好中球の2倍以上の核	70~75%以上	好中球の核と同等あるいはそれ以上	立体不整	核突出

合計スコアを算出 各自のスコアは？

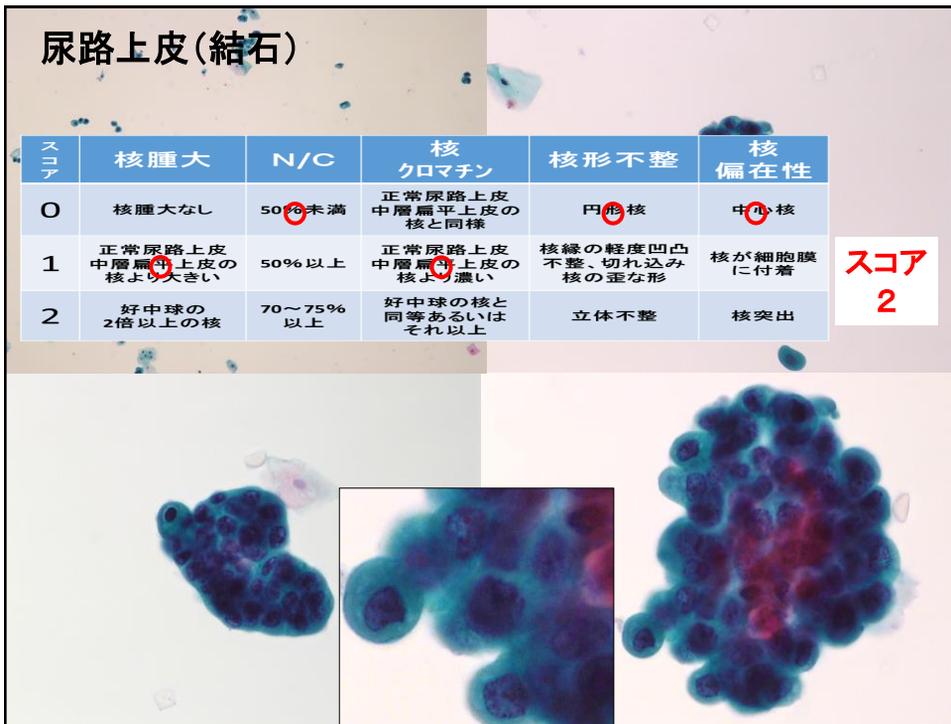
Score
Score

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
陰性		←異型細胞→→？ ←悪性疑い→						悪性		

尿路上皮(結石)

スコア	核腫大	N/C	核クロマチン	核形不整	核偏在性
0	核腫大なし	50% ○ 未満	正常尿路上皮 中層扁平上皮の核と同様	円形核 ○	中心核 ○
1	正常尿路上皮 中層扁平上皮の核より大きい ○	50%以上	正常尿路上皮 中層扁平上皮の核より濃い ○	核縁の軽度凹凸不整、切れ込み核の歪な形	核が細胞膜に付着
2	好中球の2倍以上の核	70~75%以上	好中球の核と同等あるいはそれ以上	立体不整	核突出

スコア
2



Decoy cell

スコア	核腫大	N/C	核 クロマチン	核形不整	核 偏在性
0	核腫大なし	50%未満	正常尿路上皮 中層扁平上皮の 核と同様	円形核	中心核
1	正常尿路上皮 中層扁平上皮の 核より大きい	50%以上	正常尿路上皮 中層扁平上皮の 核より濃い	核縁の軽度凹凸 不整、切れ込み 核の歪な形	核が細胞膜 に付着
2	好中球の 2倍以上の核	70~75% 以上	好中球の核と 同等あるいは それ以上	立体不整	核突出

**スコア
4**

高異型度尿路上皮癌

スコア	核腫大	N/C	核 クロマチン	核形不整	核 偏在性
0	核腫大なし	50%未満	正常尿路上皮 中層扁平上皮の 核と同様	円形核	中心核
1	正常尿路上皮 中層扁平上皮の 核より大きい	50%以上	正常尿路上皮 中層扁平上皮の 核より濃い	核縁の軽度凹凸 不整、切れ込み 核の歪な形	核が細胞膜 に付着
2	好中球の 2倍以上の核	70~75% 以上	好中球の核と 同等あるいは それ以上	立体不整	核突出

**スコア
9**

浸潤性尿路上皮癌 (微小乳頭型)

直接塗抹 LBC(セルプレップ)

スコア	核腫大	N/C	核クロマチン	核形不整	核偏在性
0	核腫大なし	50%未満	正常尿路上皮中層扁平上皮の核と同様	円形核	中心核
1	正常尿路上皮中層扁平上皮の核より大きい	50%以上	正常尿路上皮中層扁平上皮の核より濃い	核縁の軽度凹凸不整、切れ込み核の歪な形	核が細胞膜に付着
2	好中球の2倍以上の核	70~75%以上	好中球の核と同等あるいはそれ以上	立体不整	核突出

スコア 9

浸潤性尿路上皮癌

直接塗抹 LBC(セルプレップ)

スコア	核腫大	N/C	核クロマチン	核形不整	核偏在性
0	核腫大なし	50%未満	正常尿路上皮中層扁平上皮の核と同様	円形核	中心核
1	正常尿路上皮中層扁平上皮の核より大きい	50%以上	正常尿路上皮中層扁平上皮の核より濃い	核縁の軽度凹凸不整、切れ込み核の歪な形	核が細胞膜に付着
2	好中球の2倍以上の核	70~75%以上	好中球の核と同等あるいはそれ以上	立体不整	核突出

スコア 10



細胞所見の見方

検鏡する際の基本的手順は、

a) パターン認識とスクリーニング

b) 異型細胞の診断

(2-step cytodiagnosis)

異型細胞だけで診断すると多くのpitfallsが待ち構えている。

もちろん、臨床情報や採取法の確認も忘れてはならない。

(泌尿器細胞診報告様式 解説書 より)

尿管上皮(腎炎)

スコア	核腫大	N/C	核 クロマチン	核形不整	核 偏在性
0	核腫大なし	50%未満	正常尿路上皮 中層扁平上皮の 核と同様	円形核	中心核
1	正常尿路上皮 中層扁平上皮の 核より大きい	50%以上	正常尿路上皮 中層扁平上皮の 核より濃い	核縁の軽度凹凸 不整、少し込み 核の歪な形	核が細胞膜 に接着
2	好中球の 2倍以上の核	70~75% 以上	好中球の核と 同等あるいは それ以上	立体不整	核突出

スコア
5

低異型度尿路上皮癌 直接塗抹

LBC(セルプレップ)

スコア	核腫大	N/C	核クロマチン	核形不整	核偏在性
0	核腫大なし	50%未満	正常尿路上皮中層扁平上皮の核と同様	円形核	中心核
1	正常尿路上皮中層扁平上皮の核より大きい	50%以上	正常尿路上皮中層扁平上皮の核より濃い	核縁の軽度凹凸不整、切れ込み核の歪な形	核が細胞膜に付着
2	好中球の2倍以上の核	70~75%以上	好中球の核と同等あるいはそれ以上	立体不整	核突出

スコア 5

反応性尿路上皮(前立腺肥大)

スコア	核腫大	N/C	核クロマチン	核形不整	核偏在性
0	核腫大なし	50%未満	正常尿路上皮中層扁平上皮の核と同様	円形核	中心核
1	正常尿路上皮中層扁平上皮の核より大きい	50%以上	正常尿路上皮中層扁平上皮の核より濃い	核縁の軽度凹凸不整、切れ込み核の歪な形	核が細胞膜に付着
2	好中球の2倍以上の核	70~75%以上	好中球の核と同等あるいはそれ以上	立体不整	核突出

スコア 5

症例のスコア 高異型度尿路上皮癌でより大切な所見

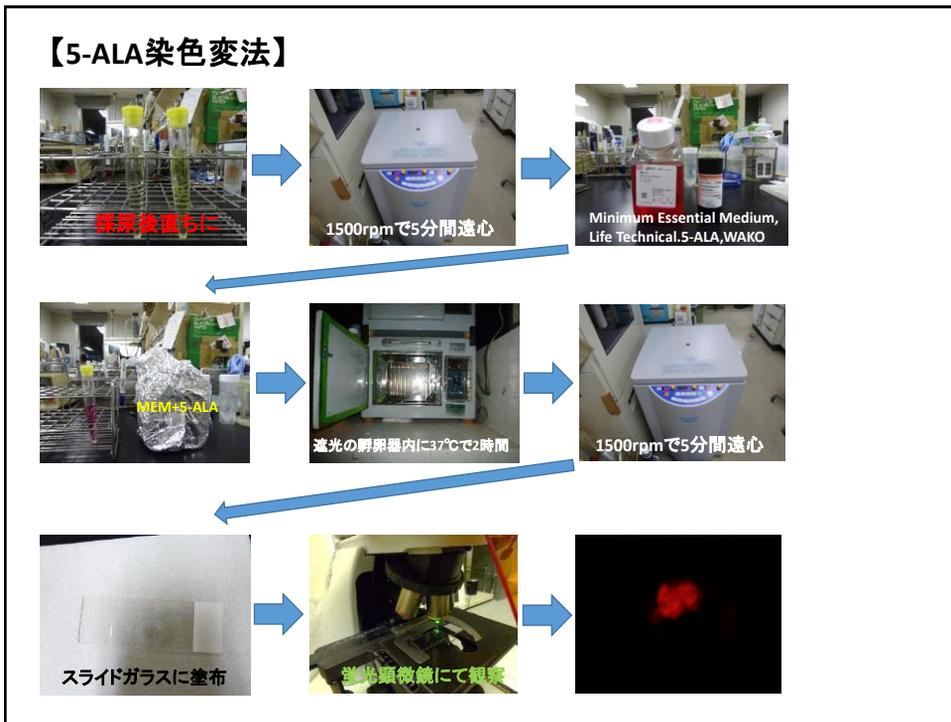
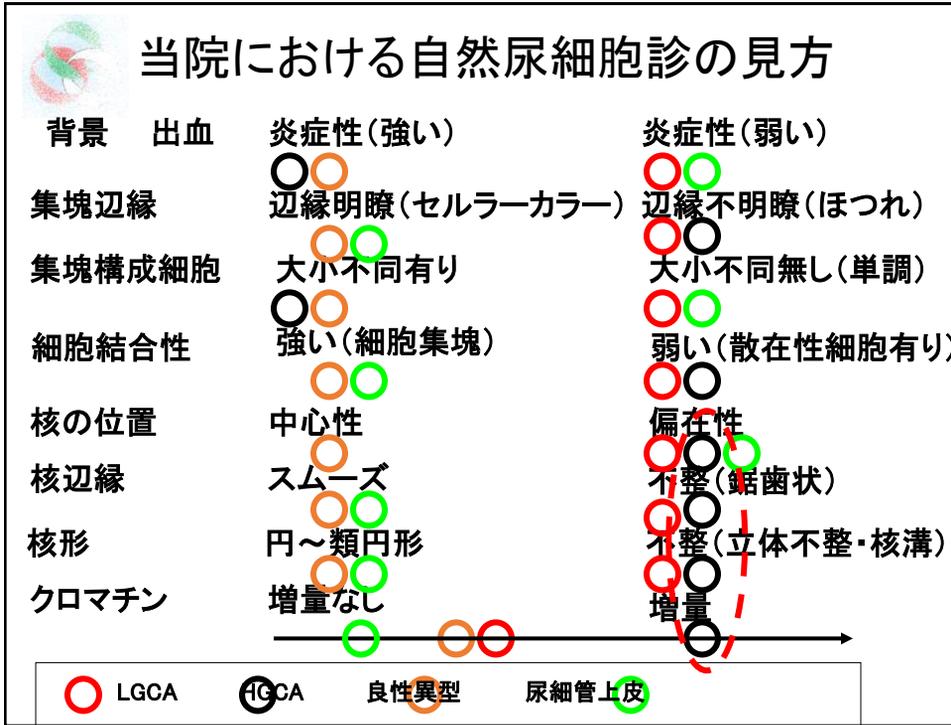
スコア	核腫大	N/C	核 クロマチン	核形不整	核 偏在性
0	核腫大なし	50%未満	正常尿路上皮 中層扁平上皮の 核と同様	圆形核	中心核
1	正常尿路上皮 中層扁平上皮の 核より大きい	50%以上	正常尿路上皮 中層扁平上皮の 核より濃い	核縁の軽度凹凸 不整、切れ込み 核の歪な形	核が細胞膜 に接する
2	好中球の核と 倍以上の核	70-75% 以上	好中球の核と 同等あるいは それ以上	立体不整	核突出

00 陰性 0 LGUC 0 HGUC

症例のスコア 陰性症例でpitfallsになりやすい所見

スコア	核腫大	N/C	核 クロマチン	核形不整	核 偏在性
0	核腫大なし	50%未満	正常尿路上皮 中層扁平上皮の 核と同様	圆形核	中心核
1	正常尿路上皮 中層扁平上皮の 核より大きい	50%以上	正常尿路上皮 中層扁平上皮の 核より濃い	核縁の軽度凹凸 不整、切れ込み 核の歪な形	核が細胞膜 に接する
2	好中球の核と 倍以上の核	70-75% 以上	好中球の核と 同等あるいは それ以上	立体不整	核突出

00 陰性 0 LGUC 0 HGUC





まとめ

泌尿器細胞診における、スコア化による判定の提案を行った。

スコア化は、新報告様式の細胞判定に準じたものであり、高異型度尿路上皮癌については、その有用性が感じられた。

また、判定項目をある程度減少させても、その効果が期待できるとも思われた。

しかし、その効果は完全ではなく、限定的なものであり、今後一層の検討が必要であると思われた。

謝辞

今回 私にこのような場を与えてくださいました、実施委員長の白波瀬先生、座長の労をとってくださいました山口先生に、感謝申し上げます。

