〈特集〉 細胞診の自動化—現状と将来— II. 本邦における細胞診自動化の方向性

検査センターにおける細胞診自動化の現状と将来像について

BML 病理・細胞診センター (PCL)¹⁾, (株)ニコン ACS 推進室²⁾上野喜三郎¹⁾ 長谷部鏡子¹⁾ 大塚 重則¹⁾ 山内 一弘¹⁾田中 昇¹⁾ 西田 浩²⁾

目的: コンピューター技術の急速な進歩に伴い画像解析技術が進み、細胞診の自動スクリーニング装置が開発されてきている。自動スクリーニング装置の導入目的として、「精度の向上」と「省力化」が求められる。わが国においては2000年に日本臨床細胞学会から陰性標本の10%以上のダブルチェックの必要性和署名の励行について見解が表明されたが、われわれの施設は1993年にCollege of American Pathologists (CAP) の認定を得たためCAPの精度管理基準に従っている。その精度管理基準により婦人科の陰性標本の10%以上を再検することが義務づけられている。そこでわれわれは、1995年米国Food and Drug Administration (FDA) により認可された婦人科細胞診自動スクリーニング装置 (AutoPap) を導入し1998年から精度管理を目的としたrescreening用としてroutineに使用し成果を上げている。さらに同装置は1998年に一次スクリーニング用として75%の再検必要率値の条件でFood and Drug Administration (FDA) に承認された。その一次スクリーニング用としての可能性も求め検討してきたので報告する。

Key words: Automation in cytology—Primary screening—AutoPap—PapNavi system

I. はじめに

コンピューター技術の急速な進歩に伴い画像解析技術が進み、米国を中心に自動化装置が開発されてきている。われわれの施設においても、1998年2月に精度管理を目的として米国のNeoPath社製 (現Tripath社) AutoPapを導入し精度管理用として成

果を挙げてきた。

さらに1998年5月に一次スクリーニング用としてFood and Drug Administration (FDA) の認可を受けたのを契機に、当施設においても一次スクリーニング用としての可能性について検討してきたので報告する¹⁻⁴⁾。

II. Quality Control (QC) 用としての成績

1998年2月にAutoPapを導入し現在に至るまで細胞検査士が陰性と判定した56,674例をReview rate (再検必要率値) 20%に設定し測定した結果26例 (0.05%)のFalse negativeが発見された。10 W grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) 22例, high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) 4例で、異常細胞の出現はきわめて少数であった (Table 1)⁵⁾。

Automation cytology trends in commercial laboratories
Kisaburou UENO¹⁾, C.T., I.A.C., Kyoko HASEBE¹⁾, C.T., I.A.C., Shigenori OHTUKA¹⁾, C.T., I.A.C., Kazuhiro YAMAUCHI¹⁾, M.D., F.I.A.C., Noboru TANAKA¹⁾, M.D., D.D.S., F.I.A.C., Hiroshi NISHIDA²⁾

¹⁾Biomedical Laboratories Pathology & Cytology Center
²⁾Nikon Corporation

論文別刷請求先 〒350-1101 川越市市場1361の1 BML
病理・細胞診センター 上野喜三郎

平成12年10月30日受付

平成13年1月19日受理

Table 1 AutoPap results for quality control (Fed. 1998)

56,674 cases (RR 20%)	NFR	38,306
	QC review	11,399
	PR	6,969
	Rescreening	
	False negative	26 (0.05%)

Table 2 AutoPap results for primary screening

24,796 cases (negative 24,428. Positive/Suspicious 368)	Review rate 75%
NFR	4,564 cases (18.4%)
Review	16,824 cases (67.8%)
PR	3,408 cases (13.7%)

Table 3 AutoPap result system in 368 suspicious and positive cases

	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	Sq.Ca	Ad.Ca	Total
RR Rank 1 (15%)	30	7	111	48	6	4	206 (56.0%)
2 (30%)	15	3	28	7	1	2	56 (15.2%)
3 (45%)	9	3	21	2	1	2	38 (10.3%)
4 (60%)	3	0	13	3	0	1	20 (5.4%)
5 (75%)	2	1	12	2	0	0	17 (4.6%)
PR	6	1	12	8	3	1	31 (8.5%)
NFR	0	0	0	0	0	0	0 (0.0%)
Total	65	15	197	70	11	10	368 (100%)

ASCUS : atypical squamous cells of undetermined significance, AGUS : atypical glandular cells of undetermined significance, LSIL : low grade squamous intraepithelial lesion, HSIL : high grade squamous intraepithelial lesion, Sq. ca : squamous cell carcinoma, Ad. ca : adenocarcinoma

III. 一次スクリーニング用としての検討

陰性標本 24,428 例、子宮頸部腺癌 10 例を含む疑陽性、陽性標本 368 例計 24,796 例を対象に Review rate 75% に設定し測定した (Table 2)。

装置は画像解析によりスライド中の異型細胞を score 化し、異型度の高い順からランク 1~5 に分類する。

Table 3 に疑陽性、陽性 368 例に対する各ランクごとの分布を示している。装置が Review (再検) としたランク 1~5 および Process review (測定不能再検) と判定した中にすべて入っており、装置の False negative は認められなかった。

1. PapNavi (異型細胞位置認識システム)

現在の装置には、異型細胞を認識し表示するシステム PapMap があり、さらに(株)ニコンにより PapMap システムとオートステージを連動した PapNavi システムが開発された。

PapNavi システムとは、自動化装置が標本を測定

した際、異型度の高い順から実寸大のカバーガラス上に細胞の位置を最高 15 個表示し、オートステージを連動し顕微鏡下で細胞を確認、鏡検するシステムである⁶⁾。

このシステムを併用することにより慣れの問題もあるが 1 枚の標本の鏡検時間を約 60% 軽減することが可能である。

2. PapNavi システムを併用した際の人員およびコスト面について

現在、FDA で承認されている PapMap の使用法は、装置が Review (再検) と判定した標本のうち異型細胞の出現率が高いランク 1 は細胞検査士がフルスクリーニングし、ランク 2~5 について PapMap を使用することになっている。

そこで、一日 1000 枚の標本を米国の CAP の基準に基づき陰性標本の 10% を再検した場合と PapNavi システムを併用した場合の比較を行った。

施設により一人当たりの鏡検枚数はそれぞれ異なると思われるが、平均 70 枚/日とすると従来法だと 15.4 人の業務量となる (Table 4)。これに対し Pap-

Navi システムを併用した場合の必要人員は 7.6 人となり約 50% の人員軽減が予想される (Table 5)。

次にコストについての比較であるが, 装置 1 台当たりの年間処理能力を 43,200 枚と想定する。施設により当然差は生じるが, 細胞検査士の年間経費を 500 万円と設定し, 一人当たりの鏡検枚数を 50 件/日とすると 1 件当たりのコストは 417 円となる。細胞検査士が 43,200 件鏡検し, さらに陰性の 10% を再鏡検したとすると 1980 万円のコストがかかる。

この計算式を基に自動化装置の使用料を X 円, Review Rate (再検率) を 75% とし, さらに PapNavi システムを併用することで作業量が 60% 軽減されると想定した。

現在のコストを 0% とし, 自動化装置を使用した場合, さらに PapNavi システムを併用した場合のコストの増減をグラフに示す (Fig. 1)。現在の FDA で承認されている Review rate 75% では約 30% のコストアップになるが, PapNavi システムを併用することで現在のコストよりダウンする。しかし, 日本において現段階で No review を鏡検せず, 鏡検必要検体を PapNavi を用い 15 ポイントのみをみて判定するにはさらに検討を要すると思われる。

3. 当施設における自動化装置の使用 (案)

われわれの施設では次のような方法で装置の特性を生かした使用法を考えている (Table 6)。すなわち No review に関しては PapNavi システムを併用し鏡検。Review (再検) のうちランク 1, 2 については装置のデータを公開し細胞検査士がフルスクリーニング。ランク 3~5 および Proess review については装置のデータを公開せずに細胞検査士がフルスクリーニングし, さらに, 陰性標本のうち 10% を精度管理用

Table 4 Workload comparison (cytotechnologists)

() : persons

Table 5 Workload comparison with PapNavi

() : persons

として再鏡検する．この方法では現在の Review rate 75% で測定した場合約 40% のコストアップになるが、精度面での有用性を考えると現時点ではやむを得ないとする。

IV. 自動化装置導入に伴う今後の問題点

自動化装置の開発により大多数の細胞検査士が不安に思っている職域に関しては、1. 装置が再検不要と

- Slides for further review are not screened using PapNavi. "Review" Slides are manually screened.
- No further review Slides for further review are screened. "Review" and "Process Review" slides are manually screened.
- ×—× Slides for further review are screened. All "Rank 1" slides are manually screened, "Rank 2-5" slides are screened using PapNavi system.

Fig. 1 Economical Evaluation of AutoPap procedure (Comparison with current costs)

判定した以外の high risk 標本をみなければならなくなり、現状より鏡検時間が長くなり一人当たりの鏡検枚数の減少が予想される。2. わが国においては米国と比較し婦人科以外の標本の占める割合が高いという現実。3. 今後は、従来の細胞形態のみではなく免疫染色など他のパラメーターを用いさらに診断精度をあげる努力が必要となる。4. No Review 標本に対する対応としてわが国ではクリアカットに鏡検不要とは出来ず炎症性変化、ホルモン異常などの所見の記載が求められている。5. 今後、わが国においても細胞診精度管理基準の整備がなされれば、それに伴う業務量の増加が予想される。

以上のことから日本においては即、自動化に伴い細胞検査士の職域が脅かされることはないと思われる。しかし、今後さらに自動化装置の精度が高まれば必然的に細胞検査士が自然淘汰される時代が来ることも予想され自己研鑽がさらに求められる。それに伴い細胞検査士養成に関しても、今後自動化に伴う需要、供給のバランスを加味した養成制度および、認定試験制度の構築が望まれる。

また、自動化装置を用いる上での経済性については、現在の閾値 (75%) で用いるならば日本の実情からするとコスト面での期待は出来ないが近い将来、画像解析技術の進歩によりさらに改善されると思われる。今後、日本においても医療訴訟が表面化した場合、訴訟費用との兼ね合いから精度を高めリスクを回避する手段として用いるならば利用価値は高まるもの

Table 6 Workflow Plan at our laboratory

と考える。

最後に、装置が再検不要とした標本に対しての報告書のサインの問題があるが、責任の所在を明確にするためにも法律的な面も含め今後慎重に討議すべきと思われる^{7~10)}。

Abstract

Objective : Laboratories are constantly required to increase quality control and cut labor. We used AutoPap for quality control in our laboratory since 1998, with excellent results. After the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved AutoPap for primary screening, we wondered whether it would be possible to introduce this automated cytological device for primary screening in Japanese laboratories. We evaluate its economics compared to manual screening.

Study design : Cytological slides were screened by AutoPap system, which sorted them into no further review (NFR), review, and process review (PR) cases. Cytotechnologists rescreened all slides manually.

Results : We studied 24,796 cases with a 75% review rate (RR), finding 4,564 NFR (18.4%), 16,824 review (67.8%) and 3,408 (13.7%).

Conclusion : Automation cannot yet replace cytotechnologists, but further device improvement should provide cytotechnologists with an invaluable tool in the near future.

文 献

- 1) 田中 昇. 細胞診スクリーニングの自動化について. VITA 1999 ; 16.

- 2) 上野喜三郎, 田中 昇. 細胞診の精度管理 False negative を出さないために—民間細胞検査所における—. 日臨細関東連合誌 1995 ; 9 : 13.
- 3) 上野喜三郎. 細胞診スクリーニング自動化装置の実用化 : AutoPap system rescreeing への導入可能性の検討. VITA 1999 ; 16.
- 4) 田中 昇. 細胞診の自動について, 必要とする背景と現況. 癌と臨床 1996 ; 42~49.
- 5) Wilbur, D.C., Bonfiglio, T.A., Rutkowski, M.A., Atkison, K.M., Richart, R. M., Lee, J. S., et al. : Sensitivity of the AutoPap 300 QC System for Cervical Cytologic Abnormalities. Acta Cytol 1996 ; 40 : 127~132.
- 6) 上野喜三郎. 細胞診スクリーニング自動化装置の実用化 : AutoPap, 細胞の Relocation system PapMap (異型細胞位置認識 system) の検討. VITA 2000 ; 17.
- 7) Wilbur, D.C., Cibas, E.S., Merritt, S., James, L.P., Berger, B.M., Bonfiglio, T.A. ThinPrep Processor clinical trials demonstrate an increased detection rate of abnormal cervical cytologic specimens. Am. J. Clin. Path. 1994 ; 101 : (in press)
- 8) Bonfiglio, T.A. Quality assurance in Cytopathology, Recommendation and ongoing quality assurance activities of the American Society of Clinical Pathologists. Acta Cytol 1989 ; 33 : 431~433.
- 9) Lee, J.S., Wilhelm, P., Kuan, L., Ellison, D.G., Lei, X., Oh, S., et al. AutoPap System Performance in Screening for Low Prevalence and Small Cell Abnormalities. Acta Cytol 1997 ; 41 : 56~64.
- 10) Patten, Jr. S.F., Lee, J.S., Nelson, A.C. NeoPath AutoPap 300 Automatic Pap Screener System. Acta Cytol 1996 ; 40 : 45~52.