

BIO EVALUATOR[®] が EUS-FNA を変える!



邂逅

Encounter



超音波内視鏡を初めて目にしたのは、愛知県がんセンターでの計画研修生時代のこと。指導医の越川卓先生に連れられて向かった検査室。まだ駆け出しの私は、そばでただ見学することしかできなかったのを今も憶えている。初めて見る緊迫した臨床の現場。超音波内視鏡の手技を勉強に訪れた多くの消化器内科医。飛び交う専門用語。検査室の前は溢れんばかりの人ばかりだ。私もなんとか隙間から検査風景を見学した。終始手際よくおこなわれる検査の手技。検体の採取が完了したと見るや、助手の Doctor がこちらの用意したワゴンに穿刺針を差し出す。スタイルットで押し出された検体は出張細胞診用のワゴン上にある時計皿の上に吐出され、越川先生によって手際よくピンセットでサンプリングされる。擦り合せ塗抹してディフ・クイック染色を行ない、その場で検鏡。「うん。PK（膵癌）でいいと思いますよ。」——越川先生によってすぐに診断、報告された。

当時の出張細胞診用ワゴンには検体識別用の時計皿、検体観察のための拡大鏡、染色液、顕微鏡などが搭載されていた。指導医の越川先生からは「赤いところ以外の部位からサンプリングを行うんだよ。うん。」と検体識別のやり方を教えられた。「赤いところ以外の部位」——その時はなぜなのか、全く疑問にも思わなかった。検鏡すると確かにそこには目的とする膵臓癌の細胞が、ほとんど細胞変性もなく採取されていた。それは研修中に驚愕した出来事の一つであった。これをきっかけに、私はその後も進んで検査に立ち会うよ

うになっていった。6年後、この出来事が私に大きく関わることになるとは知るよしもなく。

確信

Conviction

岡山大学病院に赴任して6年目の、ある夏の日の午後。「超音波内視鏡下膵穿刺組織診ではなぜ検体不適合が多いのか？ 確実に固形物が採取されているのに診断できないのはなぜなのか？」と消化器内科の先生から相談された。確かに、超音波画像のもとで間違いなく穿刺針は病巣へと届いている。穿刺針からはそれなりの量の検体が採取されてくる。にもかかわらず、なぜかそれらは確定的な診断材料とは言い難い場合が多い。

瞬間、6年前のあの検査風景が私の脳裏に蘇った。検査に立ち会ってみよう。全てはそこから始まるような気がする。次回の検査から立ち会うことに決めた。

患者は70歳代女性で膵頭部に腫瘍があり、画像上では膵癌を疑う症例であった。出張細胞診を行なうには準備不十分であったが、あの当時を思い出しながら準備したシャーレに検体を吐出してもらおう。赤いところ以外を注意深くピンセットでサンプリングし、スライドガラスに塗抹した。1回目の穿刺で診断に十分な検体が採取されたような気がしたが、不安であったためにあと2回、合計3回穿刺を行ってもらった。内視鏡室には染色液、顕微鏡がなく、病理検査室に持ち帰ってから染色・検鏡した。そこには確かに、あの6年前に経験した時と同じように細胞変性のない大型の癌細胞が、いた。

筆者

岡山大学病院/医療技術部

井上 博文

連絡先

〒700-8558
岡山市北区鹿田町 2-5-1

Tel: 086-235-7760

Mail:
me7242@hp.okayama-u.ac.jp

試作

Trial

サンプリングされた検体を穿刺針から時計皿に吐出する。時計皿は中心に向かって窪んでいるため、液状成分は中心へと集まる。つまり、検体は乾燥しにくい。愛知県がんセンターではかなり大型のサイズの時計皿を使っていたが、岡山大学病院では細胞診立ち会いを開始した当初より小さなサイズ（直径6 cm）のものを使用している。

なぜなら、まずは安価であり disposable で使用できること、また、それによりコンタミネーションがなく、衛生的に扱えるからである。小さいとはいえ、検体の採取量から考えれば、吐出に十分なスペースはある。問題は、その形状だ。シャーレと違い底面に丸みがあるため、平らな作業台の上ではバランスが悪かった。そこでスライドガラスの空き箱の上部を時計皿の直径よりやや小さめに丸くり抜き、時計皿を置いてみた。さらに、吐出された検体の性状を観察しやすいよう、箱の底部に黒いゴム板を敷いた。すべて検査室内で調達できるものを工夫して使用した（写真1）。

2年11ヶ月間にわたってこの箱を使いながら、立ち会い細胞診を続けた。検体処理が楽になった。そして判定不能標本が激減し、診断成績は格段に高くなった。

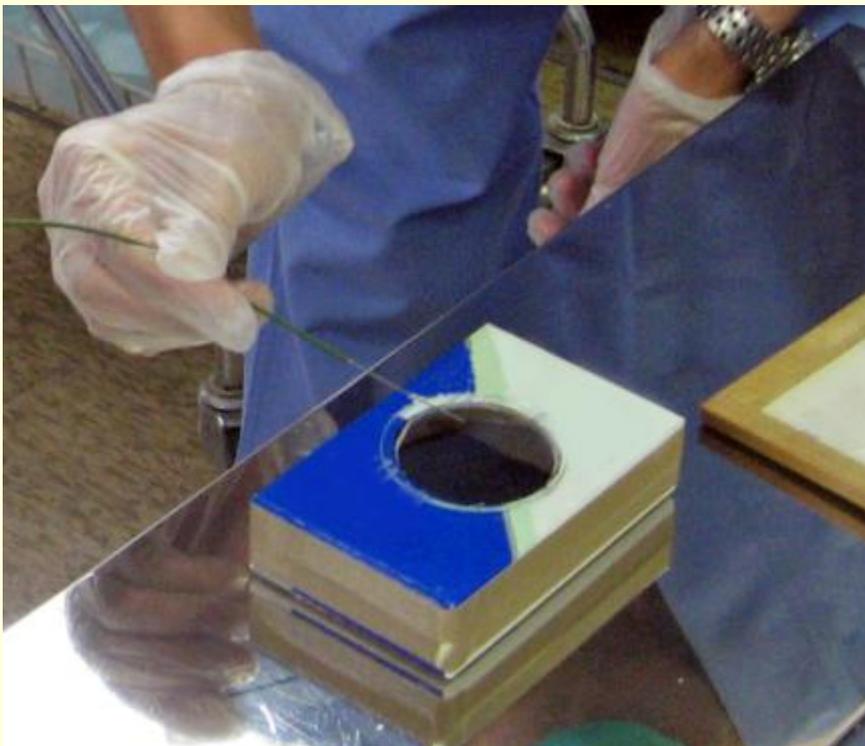


写真1 スライドガラスの空き箱を利用して作った検体サンプリング台

立ち会い細胞診を開始して1年後の診断精度を表に示す（表1）。

検体数	160 件
検体不適	3 件
感度	91.6%
特異度	100%
診断精度	93.4%

表1 開始1年後の診断精度集計

この集計結果を意気揚々と県内の学会で報告した。期待したほどの反響がない。なぜだろう。それにはおそらく、2つの理由があったのだろうと考えられた。一点目に、超音波内視鏡検査自体が一部の大病院のみでしか行われていなかったこと、二点目に、採取されたわずかな組織検体の一部を数ミリ角でサンプリングすれば細胞診に適用でき、しかも組織診断に匹敵する精度が得られるという発想がなかったこと。しかし、1年間で得られた成績は、その有用性の高さを間違いなく示している。確信を持った私は、その後も学会報告を続けた。数値に加えて、その細胞像の明瞭さについても報告した。少しずつ、少しずつ、岡山下にこの方法は浸透していった。

誕生

Birth

あらゆる道具は、使い込んでいくうちにその欠点が気になりはじめるものである。かつて越川先生に言われた言葉がよみがえる——「赤いところ以外の部位からサンプリングを行うんだよ。穿刺針から出された検体には「白い部分」があり「透明な部分」があることは分かっていた。けれど、よく観察しなければ識別は難しい。空き箱を利用したサンプリング台に工夫を加えて、サンプリングの精度を高められないか。箱の底に敷いているゴム板の色を変えてみたらどうだろう？ もっと拡大して見る方法はないだろうか？ 試してみることは山のようにあった。

ある日、自分が担当した立ち会い細胞診検査で、液状物ばかりが採取される検体に遭遇した。固形物は含まれていないのか。無意識に、検体の吐出された時計皿を手を持ち、検査室の白い床にかざしていた。床はゴム板より明るく、透化した光が液状物の中にわずかに浮かぶ断片を浮び上がらせた。これだ。顕微鏡のように下から照らせば、検体性状をより見えやすくできるかもしれない。どんなふうに工夫すればこれが可能になるだろうか。検査室にあるものをうまく利用して安価に製作できないだろうか。考える日が続いた。解決の糸口は、なかなか見つかりそうになかった。

ヒントは、ふいに現れた。検査室の片付けの途中、目にとまった顕微鏡。それは、ずいぶん前に故障して埃をかぶったままになっていた実体顕微鏡だった。注目したのは、取り外しのできる光源部分だ。この構造は、使える可能性がある。すぐに自分のデスクに戻り顕微鏡のカタログを取り出した。いろいろな種類の実体顕微鏡用光源があった。いける。この光源のパーツがあれば、問題は解決する。

購入した光源は、LED をサークル状に配置した薄型の実体顕微鏡用光源だった。これを採用した理由は3つ。1つは、LED 光源部が発熱しないこと。それにより、発熱による検体の乾燥変性を防止することができた。次に大きさ。光源はサークル状で、これまで使用してきた時計皿の形状、サイズにぴったりと合った。最後に厚み。試作に使用しているスライドガラスの空き箱に

入る薄さだった。

この光源を入れ込んで、光源内臓型の試作品が完成した（写真2）。

見た目は粗雑な印象だが性能は抜群であった。直接、光源部分からの光が視界に入らないように配置し、箱の底面に反射させた適度な明るさの間接光を通して検体を観察できるように設計した。時計皿に載せられた検体は、光に透けて見えた。さらに拡大鏡も取り付け、明瞭にその性状を観察することが可能になった。



写真2 光源を入れた試作2号機

試作2号を導入してからの診断精度は表2に示すとおりである。

検体数	208 件
検体不適	3 件
感度	93.0%
特異度	100%
診断精度	94.6%

表2 試作2号導入後の診断精度集計

この光源内臓タイプになって大きく恩恵を受けたのは、検体処理や判定を行う細胞検査士だけではなかった。普段、検体の性状をほとんど観察することのない臨床医も容易にその性状を判別できた。検体採取段階で、材料の良否がわかる。結果的に穿刺回数を減らすことができ、高額な穿刺針の節約につながる経済効果もあった。検査時間が短縮された。それは、何よりも被検者である患者に大きな利益をもたらした。後にこのサンプリング台は、村角工業株式会社（大阪）協力のもと、光源の位置や光源内部構造、素材の改良を加えて製品化された。

「BIO EVALUATOR®」の誕生であった。

申請

Application

超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診に立ち会うようになり、多くの症例が集まった。細胞検査士自らが検体処理にあたることで、我々自身、検体処理の不備による不良標本から解放された。希少症例の症例報告、検体処理法と診断成績の考察など、全国学会をはじめ各地で発表する機会が増えていった。去る第50回日本臨床細胞学会秋期大会（土屋眞一会長）でのワークショップ「脾臓細胞診による質的診断向上への試み」で、自施設 EUS-FNA の取り扱いと診断成績を紹介させていただいた。「BIO EVALUATOR®」についてとくに詳しく紹介したわけではなかったが、この発表が終わるやそこに質問が集中した。「BIO EVALUATOR®」が関係者に認識され、私にとっては一步前進したことを実感できた epoch-making な出来事であった。

その後、職場上司の勧めもあり、大学内の知的財産本部で弁理士に相談して、特許を出願することになった。

進化

Evolution

特許出願後、さらに改良を加え、「BIO EVALUATOR®」は第2世代を経て、さらなる進化を遂げた（写真3）。

現在のタイプでは、特殊な LED により白色調を基本とした直接光を用いて照度をさらに強くし、血液成分や液状成分が多い検体でもより明瞭な観察が可能となった。光源が変わったことで、これまで血液成分のみと考えられた「赤色部分」にも診断に有効な成分

が含まれていることがわかってきた（写真4 A領域）。

経験的に、C領域の白色調部位により多くの細胞成分が含まれることはわかっていた。これまで、検体採取量が少ないときは、これらを全て細胞診用標本としてサンプリングしてきた。新世代の「BIO EVALUATOR®」により、主に血液成分が含まれるのみと思われていた赤色調部位（A領域）からも診断に有効な成分を拾い出すことができ、さらに組織診に不向きな断片化した部位（B領域）からも細胞診材料を得ることが可能となった。そのおかげで、C領域のような組織片を豊富に含む部位は組織診材料として利用できるようになった。

B領域に示す材料は、液状物とごく小さい断片が混在しており、診断に有効な成分は含まれるものの、しばしばピンセットでの検体採取が困難である。これらは、LBC用の固定液と混和してスポイトで回収し、Cell block 標本として利用した。

組織診、細胞診、Cell block 標本と3パターンの標本を並行して作製することで、何れかの標本が不適であっても、他の標本で確実に組織または細胞所見を臨床側へと返答できるようになった。

工夫

Laborer

立ち会い細胞診の最大の目的は、採取された検体の適、不適をその場で臨床医に伝えることである。適正な検体であることを確認できれば、検体採取は完了する。細胞検査士の技量が試される瞬間だ。けっして広いとはいえない

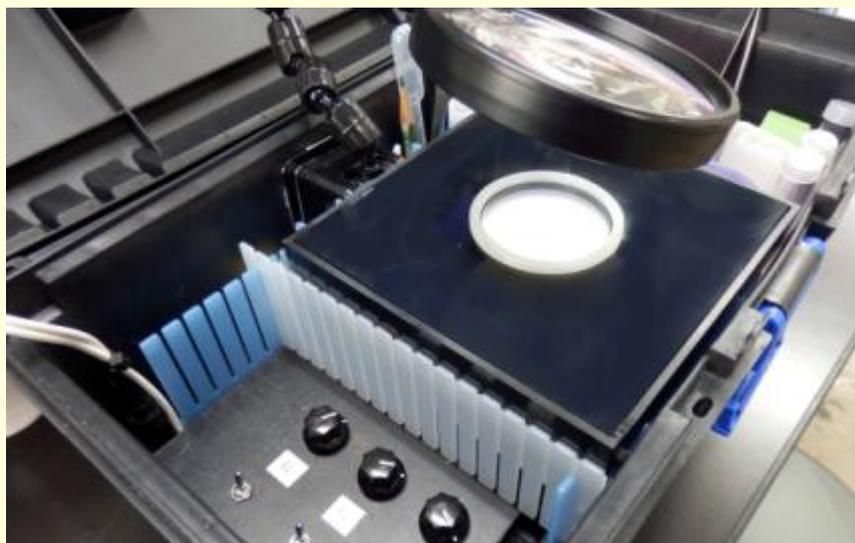


写真3 キャリーケースに組み込んで、拡大鏡を付設した現在の「BIO EVALUATOR®」

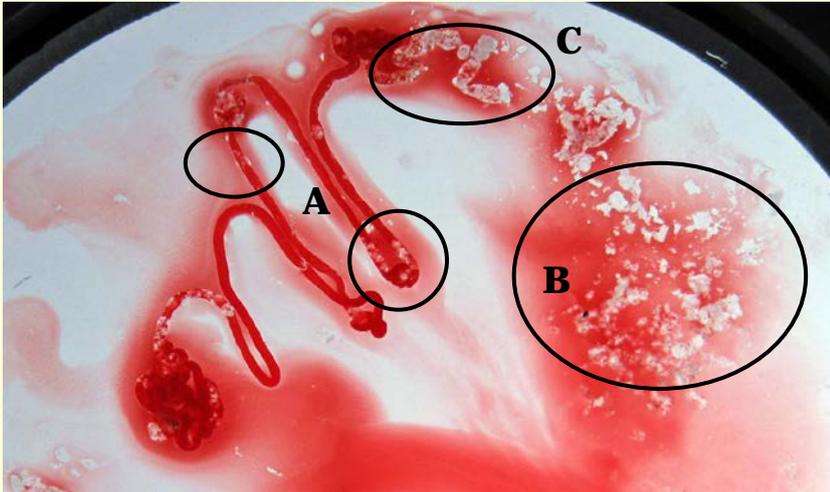


写真4 「BIO EVALUATOR®」による様々な検体性状の肉眼像

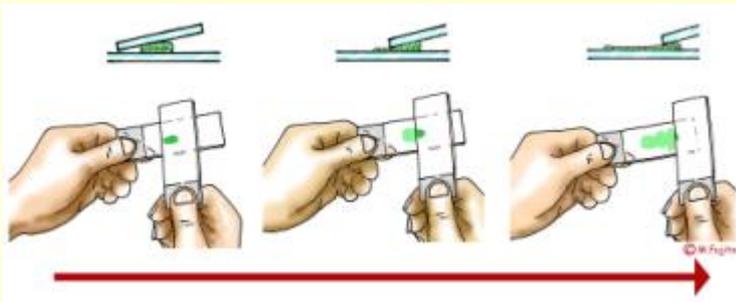
い場所で、あらゆる所見の材料を、ごく短時間で迅速に処理判断する。それをサポートする強い味方として「BIO EVALUATOR®」を開発した。

「BIO EVALUATOR®」は、検体の性状を明瞭に浮かび上がらせる。そのおかげで精度の高い検体サンプリングが可能となった。しかし、もう一つ大事なことがあった。標本作製（塗抹）である。よりよい検体を、よりよい塗抹標本に——細胞検査士の技量が要求される、もう一つの場面であった。

1~2mm 角ほどにサンプリングした検体を塗抹するスライドガラス上のせ、もう一枚のスライドガラスを使って、エッジで圧搾するように薄く引き延ばす。引く側のスライドガラスには細胞成分はのらない（下図）。この方法を用いると、乳頭状集塊や不規則重

積性の集塊なども薄く塗抹され、その構造をあたかも側面から見ているかのような標本ができあがる。しばしば簡易染色で発生する細胞集塊への染色液の浸透不良が解消された。また、通常の圧搾法よりも塗抹範囲が狭くなることで、検鏡時間も短縮された。これは愛知県がんセンター研修生時代に越川先生が行っていた手法を真似た塗抹法である。限られた材料を限られた時間で検鏡するためには、実に合理的であった。圧搾擦り合わせ法、と勝手ながら命名させていただいた。

圧搾擦り合せ法には欠点もあった。通常の圧搾法にくらべ、物理的ストレスを細胞に与えるため、挫滅しやすい細胞を含む検体（小細胞癌、悪性リンパ腫例など）では細胞変性を招くことがあるのだ。しかしこの欠点は発想の



今のところ、辞書で「粘稠」を調べると「ねんちゆう」として収載されているが、辞書によっては（ねんちゆうとも読む）と解説されたものもあるようだ。PC入力でも「ねんちゆう」と打ち込んで変換すると「粘稠」が出てくるものもあるかもしれない。ほちほち「ねんちゆう」は市民権を持ち始めている気配である。

言葉は生き物であるから、時代とともに変化して当然だと思う。たとえば「あきばら」が「あきはばら」になったように、「あたらし」が「あたらし」になったように、「無理が通れば道理が引込む」的な感じがしないでもないが、これもまた時代の流れなのかもしれない。でも、もう一度だけ言うておこう。「粘稠」はねんちゆうと読むのが正解なのである。

「粘稠」は「ねんちゆう」と読むのが正しい。ウソではない。ウソだと思ったら辞書を引いてみていただきたい。しかしながら、ほとんどの方が今「ねんちゆう」を使う。へたに「ねんちゆう」と言おうものなら、逆に「あれ？間違ってるんじゃない？」という目で見られる昨今である。

転換で利点へと変えることができる。あえて挫滅するものは挫滅させる。それによりまず疾患予測をして、必要に応じ改めて同じ検体で作製法を変えた挫滅のない標本を作製すればよいのである。

ここでも「BIO EVALUATOR®」が威力を発揮してくれた。検体性状は透過光により明瞭に浮かび上がる。診断に有効な材料の位置が一目でわかる。必要最小量のサンプリングで判定に不足のない標本ができた。なにより、Papanicolaou 染色、特殊染色、免疫染色用標本など複数の塗抹標本作製がその場で可能になった。

結 束

Unity

岡山大学病院ではじめて超音波内視鏡検査室に出張したのは、今から6年前。手探りで始まった立ち会い細胞診。誰もが不安を抱えていた。

そんな不安を「BIO EVALUATOR®」が払拭した。検査に立ち会う我々細胞検査士のストレスが軽減された。それまで検体をじっくり観察したことのない臨床医、看護師、医学生にも、採取検体の適否を明瞭に示すことができるようになった。不安材料が一つ解消され、それは検査室全体の雰囲気を変えた。

疑問に感じるものがあれば、自然に言葉として出る。そこから職種の壁を越えた情報の共有が始まる。考える余裕が生まれ、診断成績が向上し、立ち会い細胞診への共感はチームワークへと姿を変えた。

「BIO EVALUATOR®」は次の世代に向け、これからも進化していくことだろう。ほんの小さな機器の発案が、チーム医療という名の波を起こす。我々のチーム医療は今、始まったばかりである。



「粘稠」の巻