

2015 年度外部精度評価

結果報告書

(免疫染色・バーチャルスライドによるフォトサーベイ)

2016 年 3 月 31 日

実施項目

前期：消化管 c-kit 免疫染色サーベイ

後期：胃がん HER2 および消化管 c-kit 免疫染色フォトサーベイ

特定非営利活動法人 日本病理精度保証機構

目 次

1. 総評	
A) 前期 消化管 c-kit 免疫染色サーベイ	P. 3
B) 後期 消化管 c-kit 免疫染色フォトサーベイ	P. 4
C) 後期 胃癌 HER2 免疫染色フォトサーベイ	P. 5
2. 報告書の見方	
A) 前期 消化管 c-kit 免疫染色サーベイ	P. 6
B) 後期 消化管 c-kit 免疫染色フォトサーベイ	P. 7
C) 後期 胃癌 HER2 免疫染色フォトサーベイ	P. 7
3. 集計資料	
A) 前期 消化管 c-kit 免疫染色サーベイ	P. 9～P. 14
B) 後期 消化管 c-kit 免疫染色フォトサーベイ	P. 15～P. 16
C) 後期 胃癌 HER2 免疫染色フォトサーベイ	P. 18～P. 28
4. 謝辞	P. 29

2015 年度前期染色サーベイ（消化管 c-kit 免疫染色）報告書 総評

前期染色サーベイは、以下の手順で行われました。

1. 参加 183 施設に対して、7 症例（消化管腫瘍）を含む未染標本（tissue microarray）を配布
2. 各施設にて、c-kit 免疫染色を施行
3. 染色標本上の 7 症例（腫瘍組織）における KIT タンパク質発現を 4 段階（陰性、弱陽性、中等度陽性、強陽性）で判定
4. 各施設の染色条件等も、上記判定用紙に記入
5. 各施設で染色された標本・判定用紙を NPO 機構に返送
6. NPO 機構にて、染色標本の染色性ならびに KIT タンパク質発現性を評価
7. 各施設での評価と、NPO 機構における評価（中央判定）との差をスコア化

判定方法は、判定結果報告書と判定評価表に記載されているような方法で行われました。(1) c-kit 染色性自体の評価として、陰性症例内の mast cells を陽性内部コントロールとして評価しました。さらに各症例の染色性（背景の陰性部）についても評価しました。(2) 次に、腫瘍組織における KIT タンパク質発現を 4 段階（陰性、弱陽性、中等度陽性、強陽性）にて判定しました。(3) 4 段階をスコア化（陰性 0、弱陽性 1、中等度陽性 2、強陽性 3）して、各施設での判定スコアと、中央判定スコアの差（絶対値）を算出し、評価点（スコア）を求めました。施設判定と中央判定との差が無い場合には、評価点（スコア）3 となります。施設判定と中央判定との差（絶対値）が 3 の場合には、評価点（スコア）0 となります。

以上の項目が、2015 年度前期外部精度評価表にまとめられています。染色性自体の評価は、mast cells 染色性(M), core 1~7 の腫瘍組織(T)および背景(B) の計 15 項目です。各項目で、評価点（スコア）0~3 がつきますので、15 項目での満点は 45 点となります。183 施設の内訳では、173 施設（94.5%）は 38 点以上を獲得しており、このうちの 92 施設（50.3%）が 44~45 点と高い評価点でした。

一方、染色された標本に対する判定評価は、core 1~7 の腫瘍組織(T)で行いましたので計 7 項目です。各項目で、評価点（スコア）0~3 がつきますので、7 項目での満点は 21 点となります。138 施設（75.4%）が評価点（スコア）19 点以上の「適正」とであると判断され、42 施設（23.0%）が 14~18 点の「許容範囲」と判断されました。

2015 年度後期染色フォトサーベイ（消化管 c-kit 免疫染色）報告書 総評

後期の消化管 c-kit 免疫染色フォトサーベイは、後述の胃癌 HER2 フォトサーベイと並行して行われました。

1. 前期に作成された 7 症例（消化管腫瘍）を含む未染標本（tissue microarray）を、兵庫医大（廣田誠一教授）にて、c-kit 免疫染色を施行
2. バーチャルスライド化して、7 症例（腫瘍組織）における KIT タンパク質発現を 4 段階（陰性、弱陽性、中等度陽性、強陽性）で判定
3. 各施設での評価と、中央判定との差をスコア化

判定方法は、前期の腫瘍組織における判定と同様の方法で行われました。(1) 各施設にて、バーチャルスライドの腫瘍組織における KIT タンパク質発現を 4 段階（陰性、弱陽性、中等度陽性、強陽性）にて判定してもらいました。(2) 4 段階をスコア化（陰性 0、弱陽性 1、中等度陽性 2、強陽性 3）して、各施設での判定スコアと、中央判定スコアの差（絶対値）を算出し、評価点（スコア）を求めました。施設判定と中央判定との差が無い場合には、評価点（スコア）3 となります。施設判定と中央判定との差（絶対値）が 3 の場合には、評価点（スコア）0 となります。

以上の項目が、2015 年度後期外部精度評価表にまとめられています。判定評価は、core 1～7 の腫瘍組織(T)で行いましたので計 7 項目です。各項目で、評価点（スコア）0～3 がつきますので、7 項目での満点は 21 点となります。

後期は、178 施設より回答が寄せられました。155 施設（87.1%）が評価点（スコア）19 点以上の「適正」と判断され、23 施設（12.9%）が 14～18 点の「許容範囲」と判断されました。前期染色サーベイに比べて、「適正」の施設が増加したとともに、「不適正」の施設はありませんでした。これは、c-kit 免疫染色が適切に行われれば、各施設とも「適正」な判定評価がなされることを意味しています。

2015 年度後期フォトサーベイ(胃癌 HER2)報告書 総評

判定方法は、判定結果報告書と判定評価表に記載されているような方法で行われました。

試料（標本）毎に、施設判定値と当該メーカーの中央判定値の間で、判定スコアの差が 0 点なら評価点 3 点、判定スコアの差が 1 点なら評価点 2 点、判定スコアの差が 2 点なら評価点 1 点、判定スコアの差が 3 点なら評価点 0 点となります。各項目において、5 つの試料の評価点の合計は 15 点満点で、評価点合計が 13 点以上を「適正」、11～12 点を「許容範囲内」、10 点以下を「不適正」と判定いたしました。

平均点数と点数の上限、下限は以下の通りです。

全体 平均 13.63 点、最高点 15 点、最低 7 点

報告書の見方

2015 年度前期外部精度評価判定評価表 (c-kit 免疫染色サーベイ)

NPO法人日本病理精度保証機構 2015年度前期外部精度評価

精度保証機構
中央判定値

貴施設判定値

「中央判定値」と
「貴施設判定値」
の差となります
中央判定と貴施設
判定の差が多
いほどスコアは
低くなります

施設番号
施設名

染色評価

	M	1		2		3		4		5		6		7	
		T	B	T	B	T	B	T	B	T	B	T	B	T	B
中央染色 (中央判定)	2	3	0	1	0	2	0	0	0	3	0	1	0	1	0
施設染色 (中央判定)	1	3	0	1	0	2	0	0	0	3	0	1	0	1	0
差	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
スコア	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
スコア合計															44

染色性判定表

染色性	スコア
強陽性	3
中等度	2
弱陽性	1
陰性	0

スコア表

差	スコア
0	3
1	2
2	1
3	0

判定評価

	M	1		2		3		4		5		6		7	
		T	S	T	S	T	S	T	S	T	S	T	S		
施設染色 (中央判定)		3		1		2		0		3		1		1	
施設染色 (施設判定)		3		1		2		0		3		1		1	
差		0		0		0		0		0		0		0	
スコア		3		3		3		3		3		3		3	
スコア合計															21

染色性判定表

染色性	スコア
強陽性	3
中等度	2
弱陽性	1
陰性	0

スコア表

差	スコア
0	3
1	2
2	1
3	0

スコア判定表

スコアの範囲	判定
19以上	適正
14~18	許容範囲
14以下	不適正

スコア合計
21

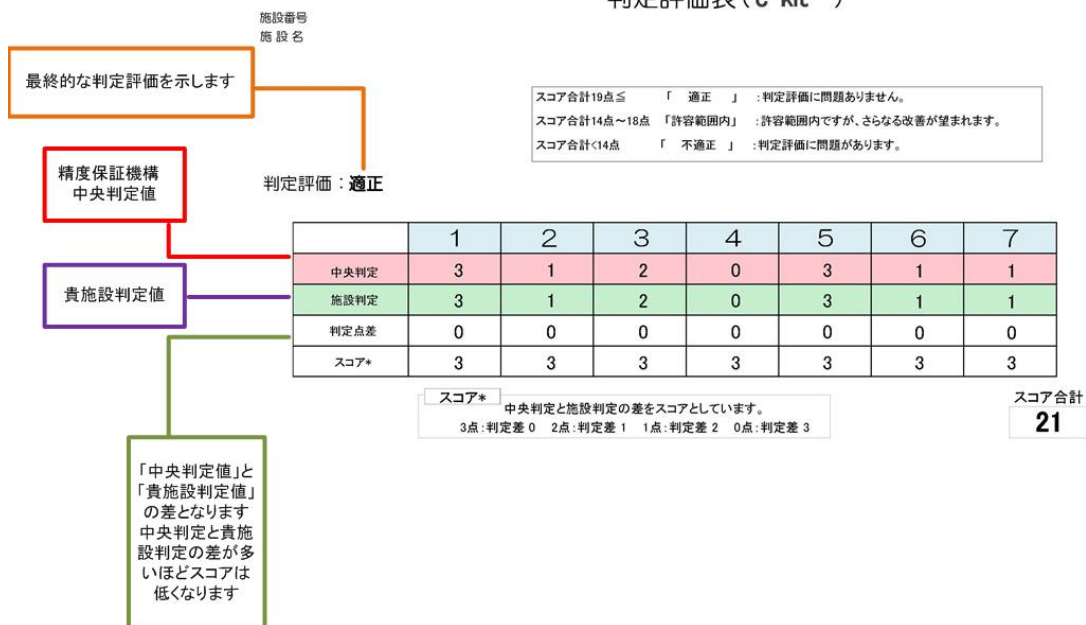
判定評価
適正

最終的な判定評価を示します。
貴施設で行ないました染色で、どの程度正確に
「判定」が出来ているかを基準に「判定評価」を出
しております。

2015 年度後期外部精度評価表（c-kit 免疫染色フォトサーベイ）

NPO法人日本病理精度保証機構 2015年度後期外部精度評価

判定評価表（c-kit）



2015 年度後期外部精度評価表（HER2 免疫染色フォトサーベイ）

NPO法人日本病理精度保証機構 2015年度後期外部精度評価

判定評価表（HER2）



【集計資料 消化管 c-kit 免疫染色サーベイ】

（前期）

前期 c-kit 免疫染色サーベイアンケート結果

配布標本（tissue microarray）の c-kit 免疫染色

代表的な c-kit 免疫染色（陰性）

代表的な c-kit 免疫染色（強陽性）

代表的な c-kit 免疫染色（中等度陽性）

代表的な c-kit 免疫染色（弱陽性）

前期 c-kit 免疫染色サーベイ評価表

前期 c-kit 免疫染色サーベイの染色性スコア分布

（後期）

後期フォトサーベイの c-kit 免疫染色

後期 c-kit 免疫染色フォトサーベイの判定評価スコア分布

前期 c-kit 免疫染色サーベイアンケート結果

1. 使用抗体

DAKO ポリクローナル抗体	109 (59.6%)
ニチレイポリクローナル抗体	37 (20.2%)
その他	37 (20.2%)

2. 染色法

DAKO 自動免疫染色装置	28 (15.3%)
ロッシュ（ベンタナ）自動免疫染色装置	84 (45.9%)
ニチレイ自動免疫装置	22 (12.0%)
ライカ自動免疫装置	34 (18.6%)
用手（手染め）	14 (7.7%)
その他	1 (0.5%)

3. 染色プロトコール

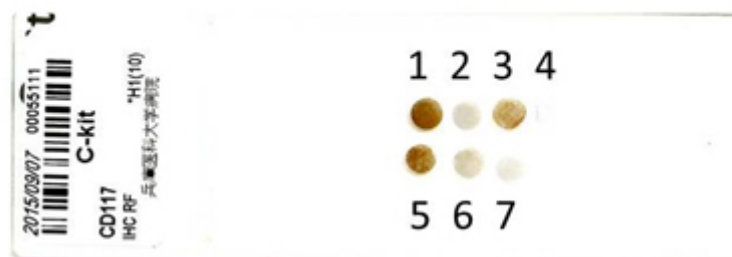
抗体提供元推奨	63 (34.4%)
抗体提供元推奨を一部改変	78 (42.6%)
自施設独自	32 (17.5%)
その他	10 (5.5%)

4. 抗原賦活化

自動免疫装置で賦活	121 (66.1%)
自動免疫装置とは別途に賦活	51 (27.9%)
賦活しない	11 (6.0%)

参加 183 施設においては、DAKO ポリクローナル抗体が最も多く使用されていました。多くの施設（168 施設, 91.8%）では、自動免疫染色装置を用いて c-kit 染色が行われていました。染色プロトコールについては、抗体提供元推奨もしくはそれを一部改変したものが多く用いられていました。

配布標本（tissue microarray）の c-kit 免疫染色



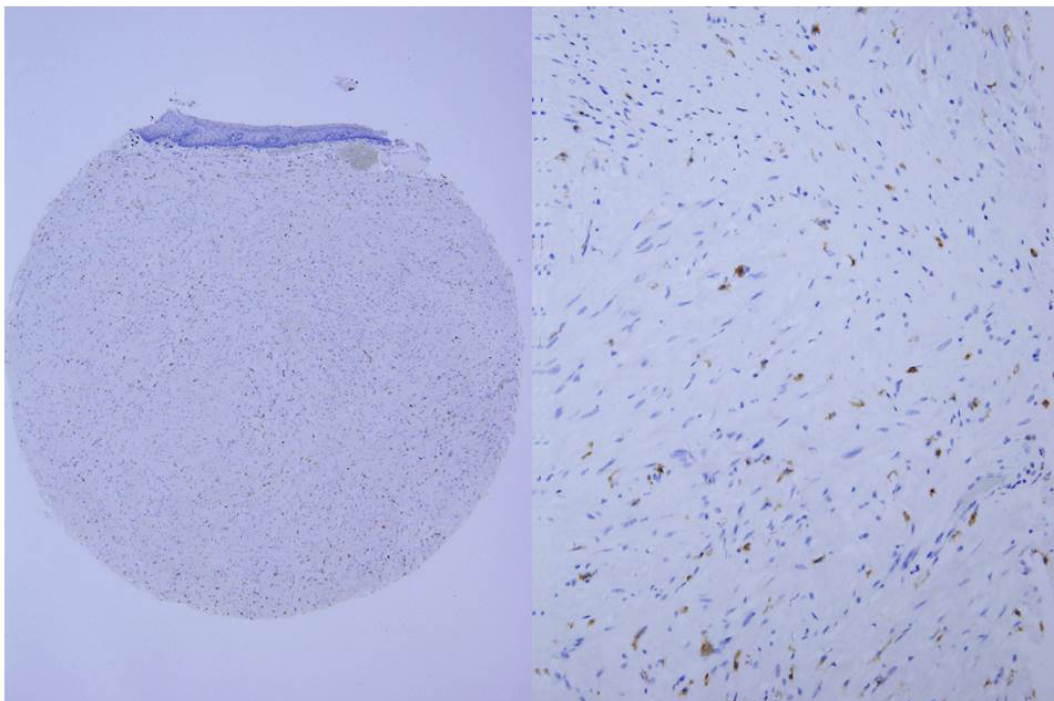
4段階の染色性評価(0～3 スコア化)

- 0 陰性
- 1 弱陽性
- 2 中等度陽性
- 3 強陽性

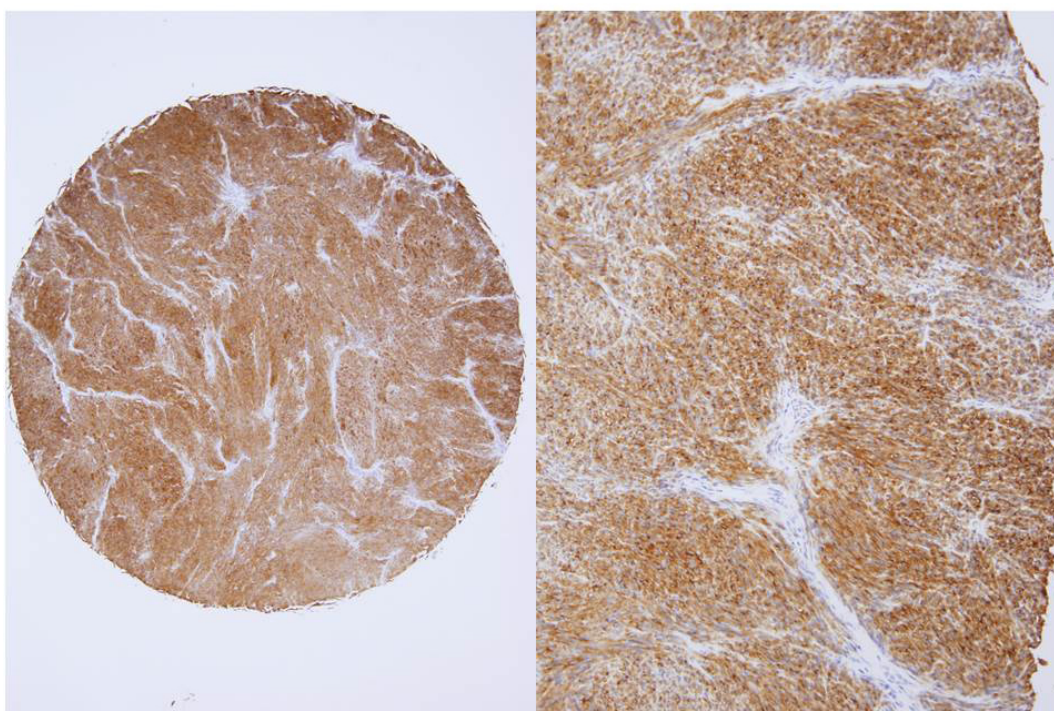
前期染色サーベイでは、各施設が c-kit 免疫染色を行った後に、7 症例（Core 1～7）において 4 段階で染色性の評価を行いました。その 4 段階をスコア化（陰性 0、弱陽性 1、中等度陽性 2、強陽性 3）することで、評価点（スコア）を求めます。

染色性を 4 段階評価していない施設も少なくなく、サーベイ期間中には、「どのような基準で 4 段階評価を行うのか」「なぜ 4 段階評価なのか」といった質問も寄せられました。今回の c-kit 免疫染色は、消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) などの診断に不可欠である一方で、染色性の評価基準は確立されていません。そこで、今回の多施設サーベイ結果を全国集計し、適切な解析を加えて、今後の標準化・評価判定基準の確立に向けて、検討してゆく予定です。

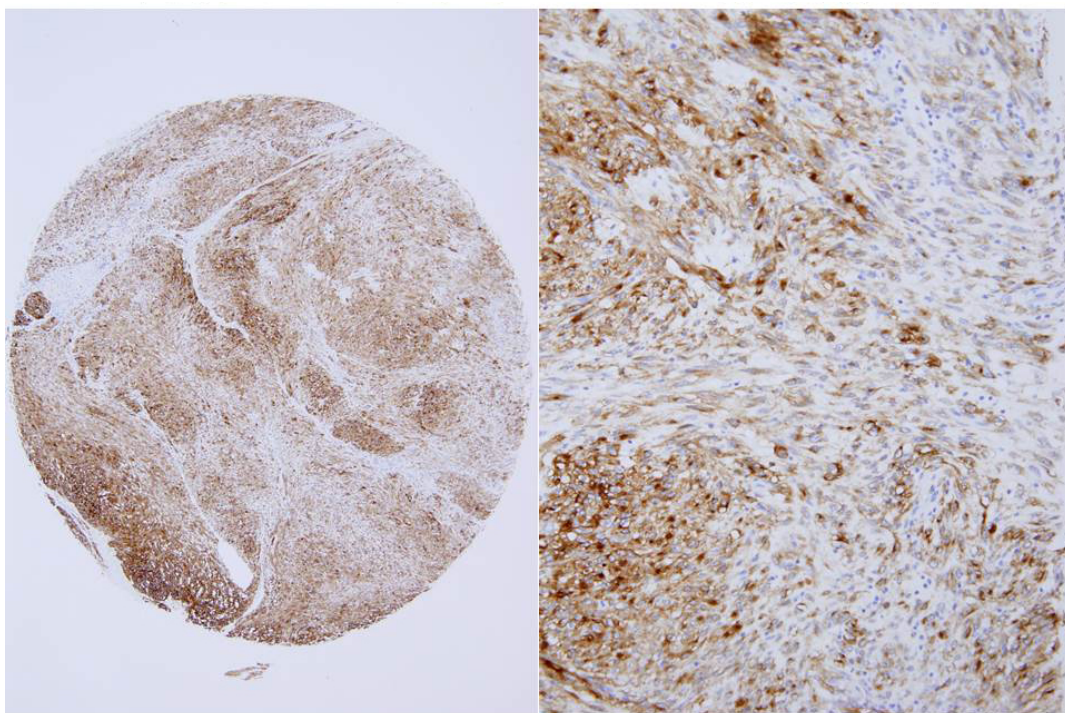
代表的な c-kit 免疫染色（陰性）：腫瘍組織が「陰性」と判断された症例（Core 4）です。組織内のマスト細胞が「陽性」であり、内部コントロールとして染色性の適正が示されています。



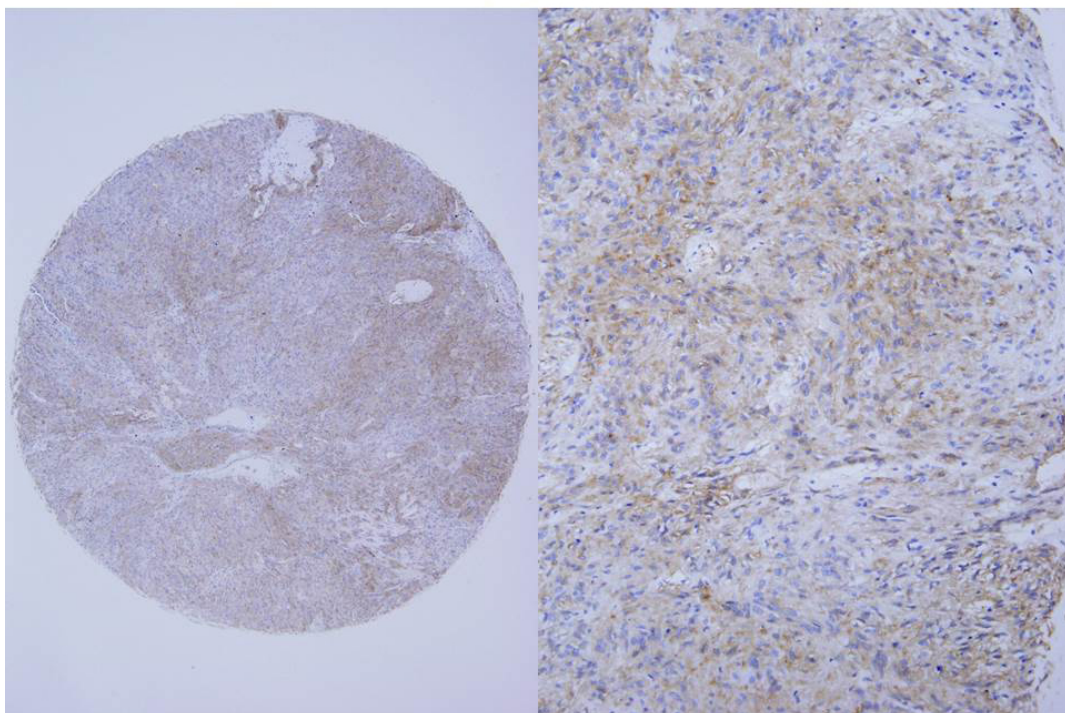
代表的な c-kit 免疫染色（強陽性）：腫瘍細胞の細胞質全体（びまん性）に陽性が認められた症例（Core 1）です。



代表的な c-kit 免疫染色（中等度陽性）：腫瘍細胞に陽性像が認められたが、細胞質内での不均等分布（むら）がみられた症例（Core 3）です。



代表的な c-kit 免疫染色（弱陽性）：腫瘍細胞の細胞質に淡い陽性像が認められた症例（Core 6）です



前期 c-kit 免疫染色サーベイ評価表

免疫染色 (c-kit)
 染色サーベイ(前期)
 評価表(施設別)

染色評価		M	1		2		3		4		5		6		7	
			T	B	T	B	T	B	T	B	T	B	T	B		
中央染色 (中央判定)		2	3	0	1	0	2	0	0	0	3	0	1	0	1	0
施設染色 (中央判定)		2	3	0	1	0	2	0	0	0	3	0	1	0	1	0
差		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
スコア		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

染色性	スコア
強陽性	3
中等度	2
弱陽性	1
陰性	0

差	スコア
0	3
1	2
2	1
3	0

スコアの範囲	判定
19以上	適正
14~18	許容範囲
14以下	不適正

コメント

スコア合計	45
染色評価	

M, Bの欄は技師の判定結果を入力
 Tの欄は医師の判定結果を入力

中央染色と施設染色の差の絶対値
 "1"でも"-1"でも"1"とする

差がゼロなら3、差が2なら1、
 差が1なら2、差が3ならゼロ

判定評価		M	1		2		3		4		5		6		7	
			T	S	T	S	T	S	T	S	T	S	T	S		
施設染色 (中央判定)		3		1		2		0		3		1		1		
施設染色 (施設判定)		3		1		2		0		3		1		1		
差		0		0		0		0		0		0		0		
スコア		3		3		3		3		3		3		3		

染色性	スコア
強陽性	3
中等度	2
弱陽性	1
陰性	0

差	スコア
0	3
1	2
2	1
3	0

スコアの範囲	判定
19以上	適正
14~18	許容範囲
14以下	不適正

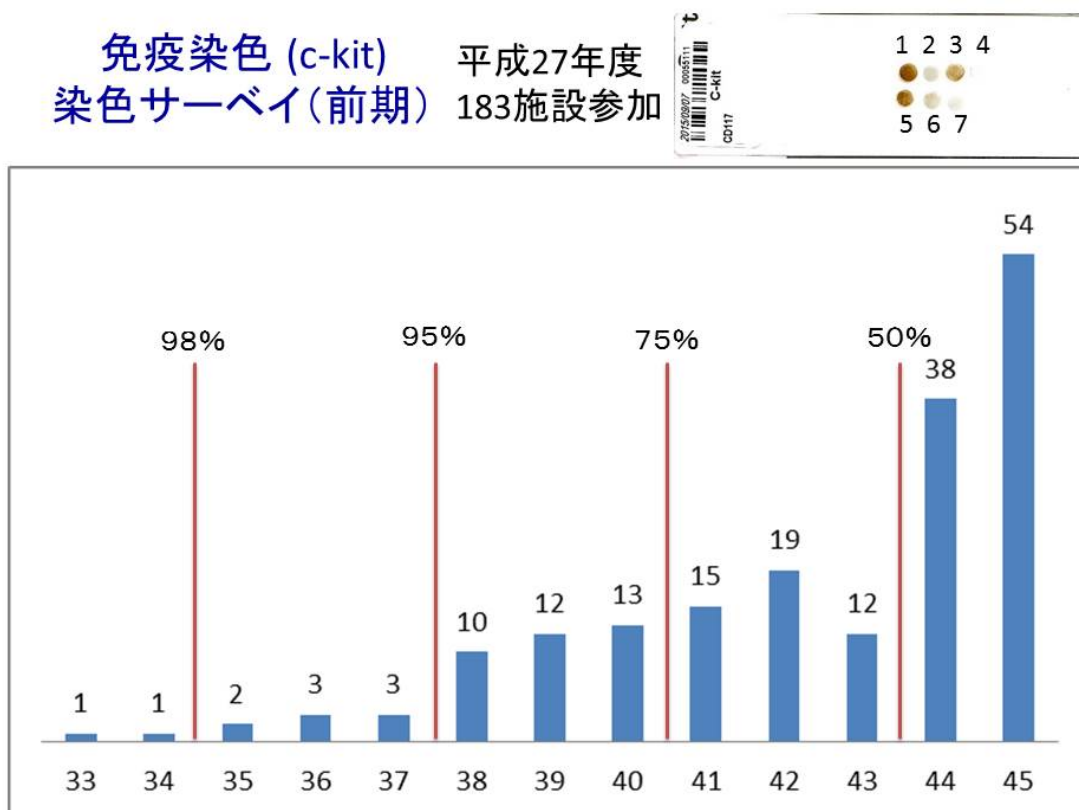
コメント

スコア合計	21
判定評価	適正

判定方法は、判定結果報告書と判定評価表に記載されているような方法で行われました。(1) c-kit 染色性自体の評価として、陰性症例内の mast cells を陽性内部コントロールとして評価しました。さらに各症例の染色性(背景の陰性部)についても評価しました。(2) 次に、腫瘍組織における KIT タンパク質発現を4段階(陰性、弱陽性、中等度陽性、強陽性)にて判定しました。(3) 4段階をスコア化(陰性 0、弱陽性 1、中等度陽性 2、強陽性 3)で、各施設での判定スコアと、中央判定スコアの差(絶対値)を算出し、評価点(スコア)を求めました。施設判定と中央判定との差が無い場合には、評価点(スコア)3となります。施設判定と中央判定との差(絶対値)が3の場合には、評価点(スコア)0となります。

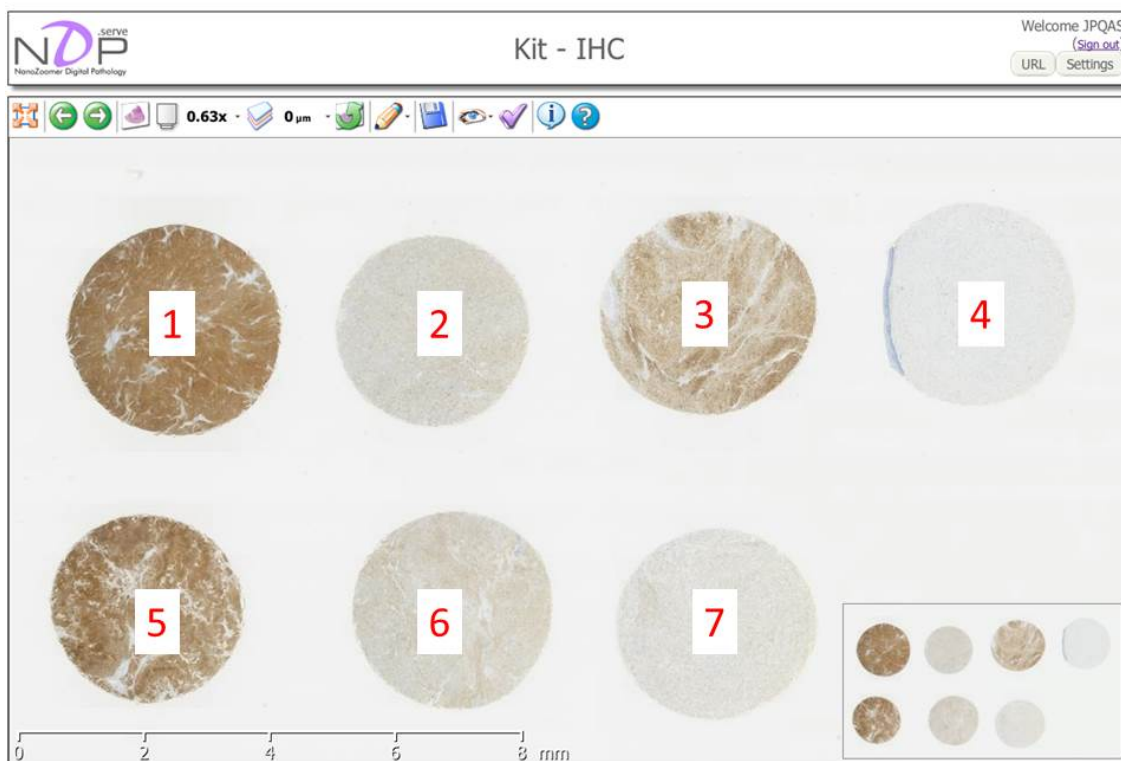
判定評価は、core 1~7の腫瘍組織(T)で行いましたので計7項目です。各項目で、評価点(スコア)0~3がつきますので、7項目での満点は21点となります。138施設(75.4%)が評価点(スコア)19点以上の「適正」と判断され、42施設(23.0%)が14~18点の「許容範囲」と判断されました。

前期 c-kit 免疫染色サーベイの染色性スコア分布



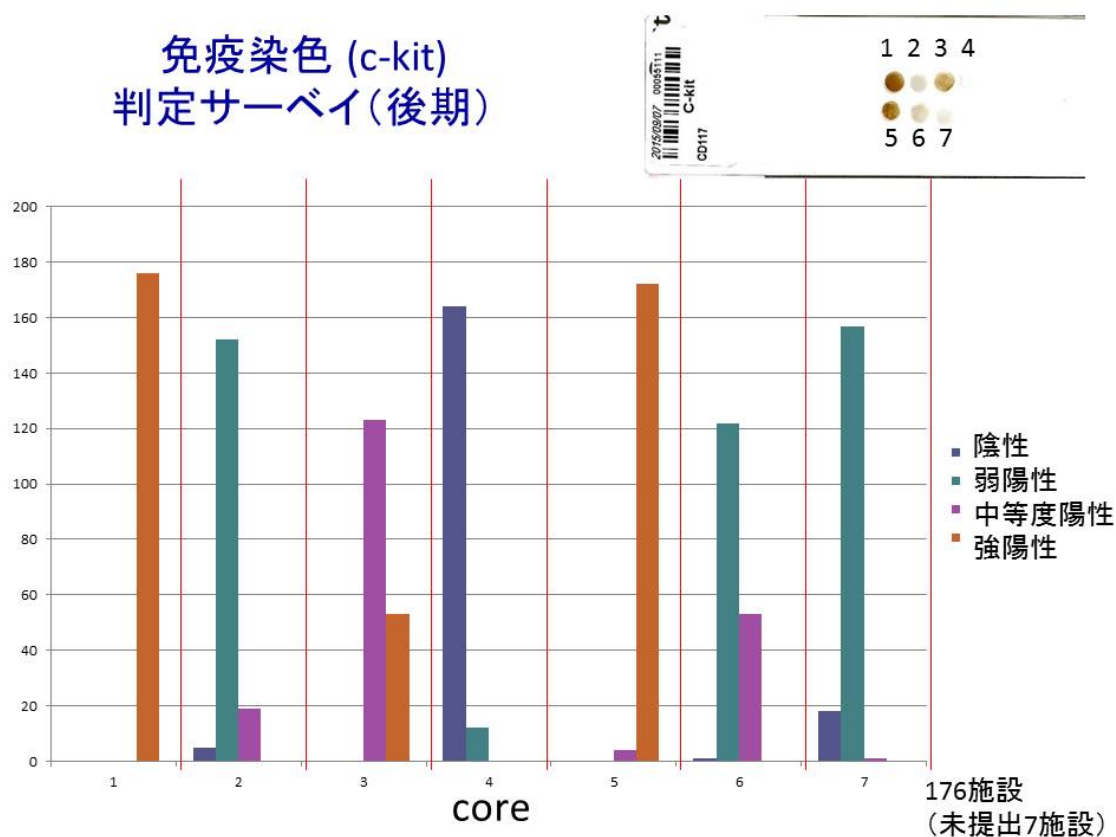
染色性自体の評価は、mast cells 染色性(M), core 1~7 の腫瘍組織(T)および背景(B) の計 15 項目です。各項目で、評価点 (スコア) 0~3 がつきますので、15 項目での満点は 45 点となります。

後期フォトサーベイの c-kit 免疫染色



判定方法は、前期の腫瘍組織における判定と同様の方法で行われました。(1) 各施設にて、バーチャルスライドの腫瘍組織における KIT タンパク質発現を 4 段階（陰性、弱陽性、中等度陽性、強陽性）にて判定してもらいました。(2) 4 段階をスコア化（陰性 0、弱陽性 1、中等度陽性 2、強陽性 3）て、各施設での判定スコアと、中央判定スコアの差（絶対値）を算出し、評価点（スコア）を求めました。施設判定と中央判定との差が無い場合には、評価点（スコア）3 となります。施設判定と中央判定との差（絶対値）が 3 の場合には、評価点（スコア）0 となります。

後期 c-kit 免疫染色フォトサーベイの判定評価スコア分布



判定評価は、core 1～7の腫瘍組織(T)で行いましたので計7項目です。各項目で、評価点(スコア)0～3がつきますので、7項目での満点は21点となります。

後期は、178施設より回答が寄せられました。155施設(87.1%)が評価点(スコア)19点以上の「適正」と判断され、23施設(12.9%)が14～18点の「許容範囲」と判断されました。前期染色サーベイに比べて、「適正」の施設が増加したとともに、「不適正」の施設はありませんでした。これは、c-kit免疫染色が適切に行われれば、各施設とも「適正」な判定評価がなされることを意味しています。

【集計資料 胃がん HER2】

(後期)

バーチャルスライド選択比率

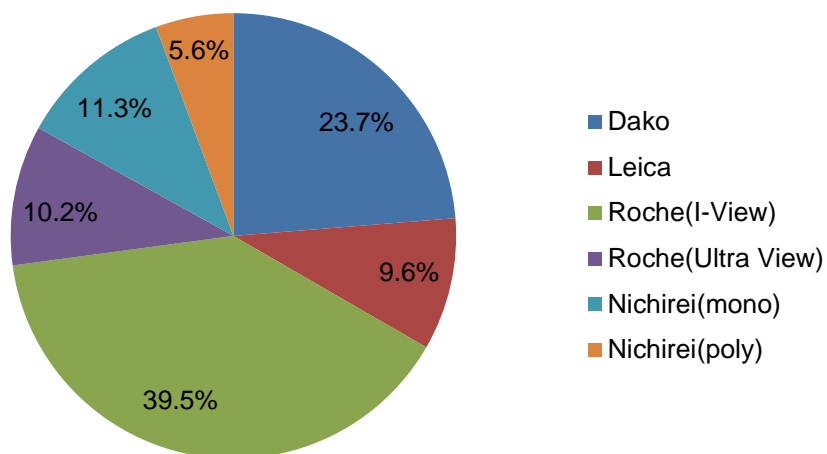
HER2 の判定集計

- HER2 スコア施設判定の平均値・中央判定値全例 (4 社 6 品目)
- ダコ社抗 HER2 抗体
- ライカバイオシステムズ社抗 HER2 抗体
- ロッシュダイアグノスティックス社抗 HER2 抗体 (I-View)
- ロッシュダイアグノスティックス社抗 HER2 抗体 (Ultra View)
- ニチレイバイオサイエンス社抗 HER2 抗体使用施設 (mono)
- ニチレイバイオサイエンス社抗 HER2 抗体使用施設 (poly)

各施設における施設 HER2 スコア判定の度数分布 (抗体毎)

- ダコ社抗 HER2 抗体
- ライカバイオシステムズ社抗 HER2 抗体
- ロッシュダイアグノスティックス社抗 HER2 抗体 (I-View)
- ロッシュダイアグノスティックス社抗 HER2 抗体 (Ultra View)
- ニチレイバイオサイエンス社抗 HER2 抗体使用施設 (mono)
- ニチレイバイオサイエンス社抗 HER2 抗体使用施設 (poly)
- 参考：試料 3 に対する各抗体毎判定分布

バーチャルスライド選択比率



*ニチレイの2抗体について、モノクローナルおよびポリクローナル抗体による染色標本がバーチャルスライド上は逆に提示されていたことが、サーベイの回答集積後に判明した。このため、モノクローナル抗体を使用している施設はポリクローナル抗体での染色標本について回答した（ポリクローナル抗体使用施設はその逆）ことになる。

[HER2 の判定集計]

HER2 スコア施設判定の平均値・中央判定値全例（4社6品目）

試料	判定施設数(n=177)				HER2 スコア 平均値	HER2 スコア 中央値
	HER2 スコア					
	0	1+	2+	3+		
1	174	2	0	1	0.0	0
2	56	108	13	0	0.8	1+
3	18	18	103	38	1.9	2+
4	54	49	74	0	1.1	1+
5	1	1	16	159	2.9	3+

ダコ社抗 HER2 抗体

試料	判定施設数(n=42)				HER2 スコア 平均値	HER2 スコア 中央値
	HER2 スコア					
	0	1+	2+	3+		
1	41	1	0	0	0.0	0
2	9	30	3	0	0.9	1+
3	3	4	33	2	1.8	2+
4	24	16	2	0	0.5	0
5	0	0	7	35	2.8	3+

ライカバイオシステムズ社抗 HER2 抗体

試料	判定施設数(n=17)				HER2 スコア 平均値	HER2 スコア 中央値
	HER2 スコア					
	0	1+	2+	3+		
1	16	0	0	1	0.2	0
2	14	3	0	0	0.2	0
3	8	1	7	1	1.1	0
4	6	10	1	0	0.7	1+
5	1	0	3	13	2.6	3+

ロッシュダイアグノスティックス社抗 HER2 抗体 (I-View)

試料	判定施設数(n=70)				HER2 スコア 平均値	HER2 スコア 中央値
	HER2 スコア					
	0	1+	2+	3+		
1	70	0	0	0	0.0	0
2	16	47	7	0	0.9	1+
3	2	3	39	26	2.3	2+
4	1	13	56	0	1.8	2+
5	0	0	1	69	3.0	3+

ロッシュダイアグノスティックス社抗 HER2 抗体 (Ultra View)

試料	判定施設数(n=18)				HER2 スコア 平均値	HER2 スコア 中央値
	HER2 スコア					
	0	1+	2+	3+		
1	18	0	0	0		0
2	1	15	2	0	1.1	1+
3	1	0	8	9	2.4	2+/3+
4	2	2	14	0	1.7	2+
5	0	0	0	18	3.0	3+

ニチレイバイオサイエンス社抗 HER2 抗体使用施設 (mono): 判定は poly のスライドで実施

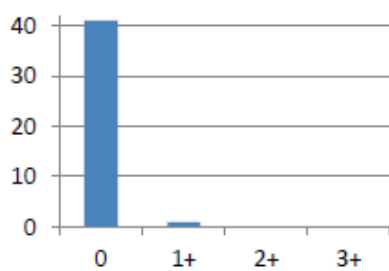
試料	判定施設数(n=20)				HER2 スコア 平均値	HER2 スコア 中央値
	HER2 スコア					
	0	1+	2+	3+		
1	19	1	0	0	0.1	0
2	8	11	1	0	0.7	1+
3	0	5	15	0	1.8	2+
4	11	8	1	0	0.5	0
5	0	0	3	17	2.9	3+

ニチレイバイオサイエンス社抗 HER2 抗体使用施設 (poly): 判定は mono のスライドで実施

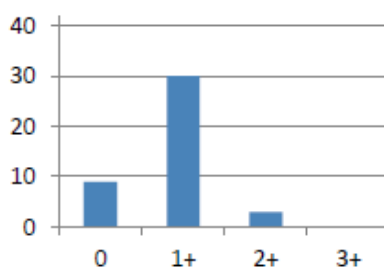
試料	判定施設数(n=10)				HER2 スコア 平均値	HER2 スコア 中央値
	HER2 スコア					
	0	1+	2+	3+		
1	10	0	0	0	0.0	0
2	8	2	0	0	0.2	0
3	4	5	1	0	0.7	1+
4	10	0	0	0	0.0	0
5	0	1	2	7	2.6	3+

各施設における施設 HER2 スコア判定の度数分布（抗体毎）
ダコ社抗 HER2 抗体

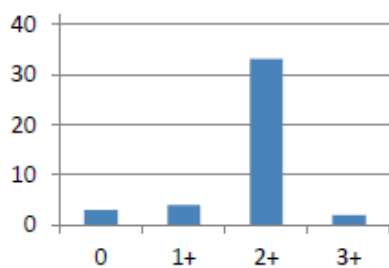
試料1



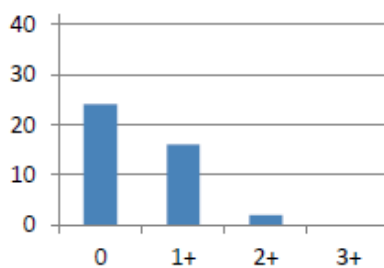
試料2



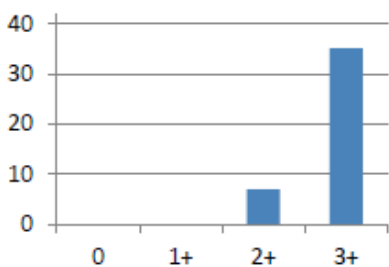
試料3



試料4

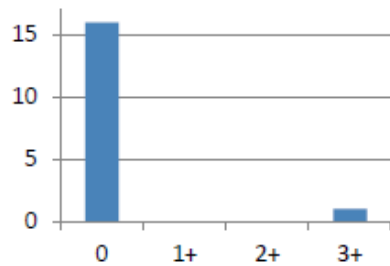


試料5

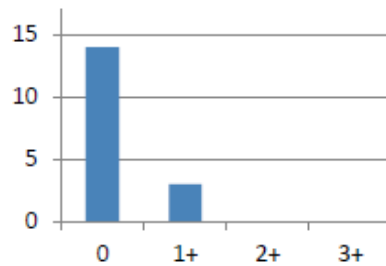


ライカバイオシステムズ社抗 HER2 抗体

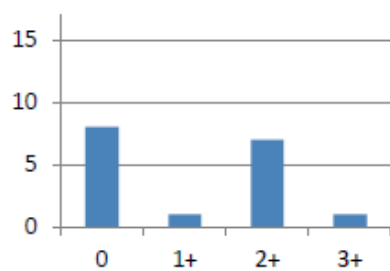
試料1



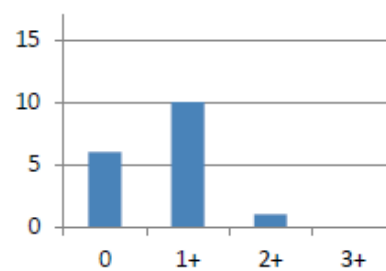
試料2



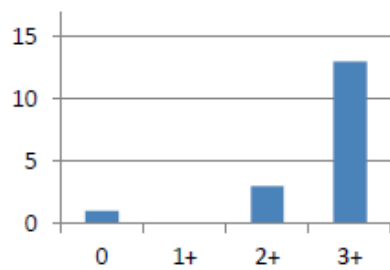
試料3



試料4

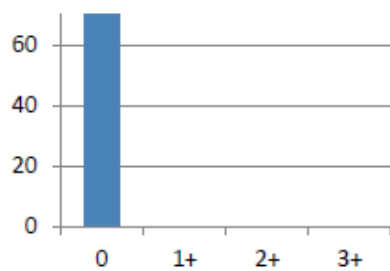


試料5

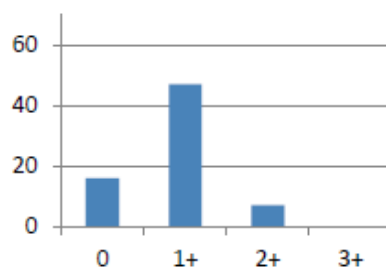


ロッシュダイアグノスティックス社抗 HER2 抗体 (I-View)

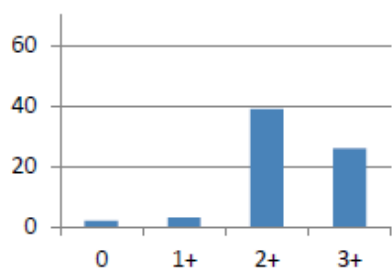
試料1



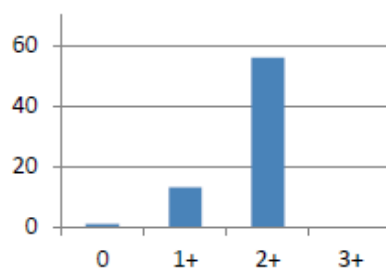
試料2



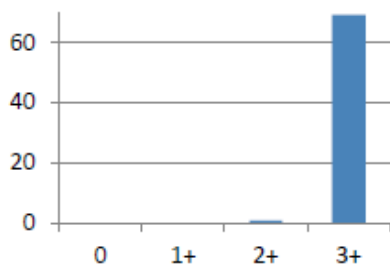
試料3



試料4

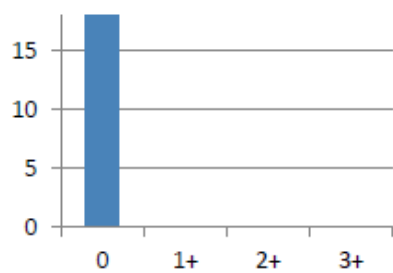


試料5

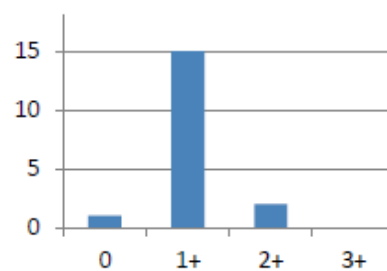


ロッシュダイアグノスティックス社抗 HER2 抗体 (Ultra View)

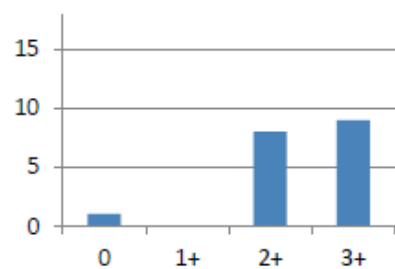
試料1



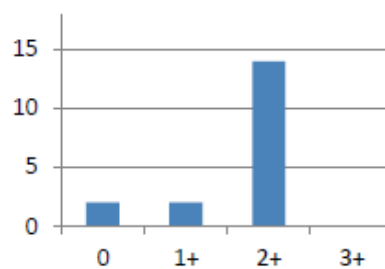
試料2



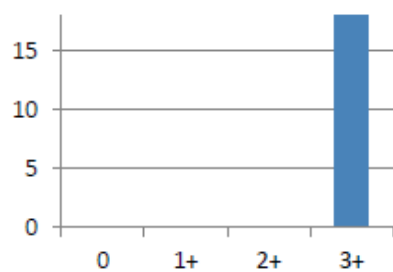
試料3



試料4

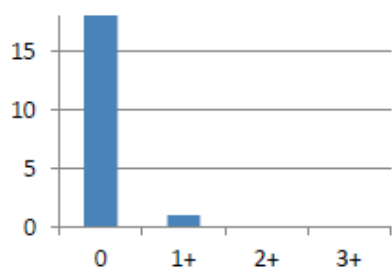


試料5

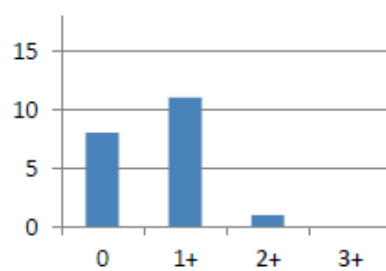


ニチレイバイオサイエンス社抗 HER2 抗体使用施設 (mono): 判定に使用した
VS は poly

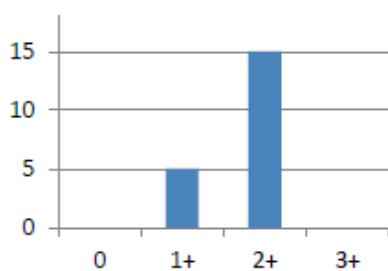
試料1



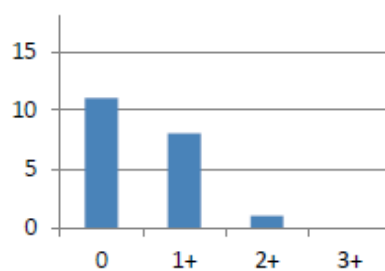
試料2



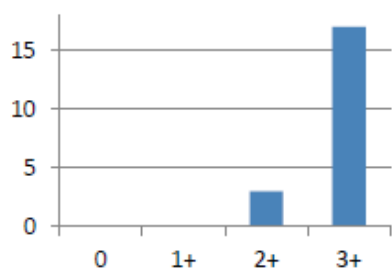
試料3



試料4

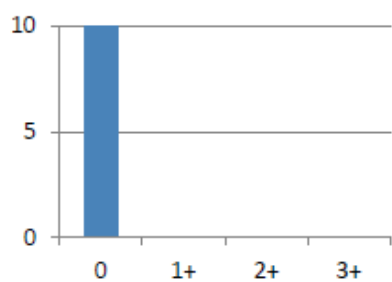


試料5

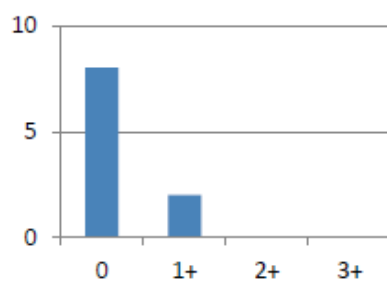


ニチレイバイオサイエンス社抗 HER2 抗体使用施設 (poly): 判定に使用した VS
は mono

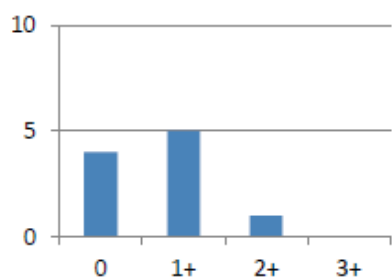
試料1



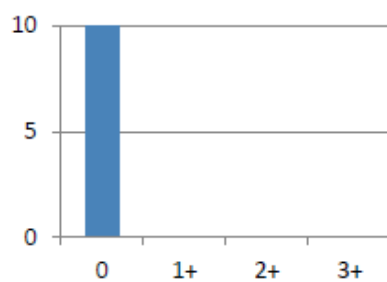
試料2



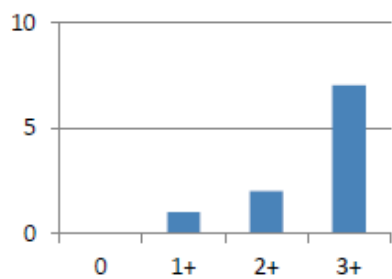
試料3



試料4

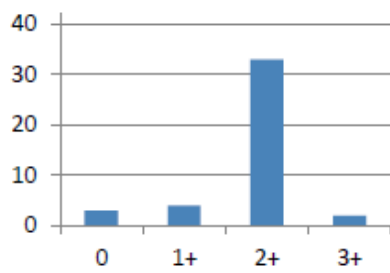


試料5

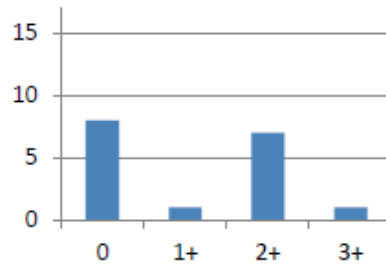


参考) 試料3に対する各抗体毎判定分布

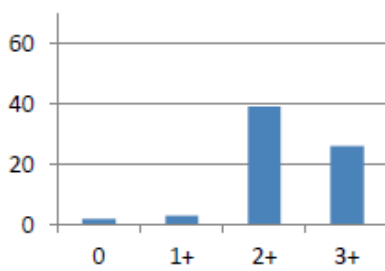
D社



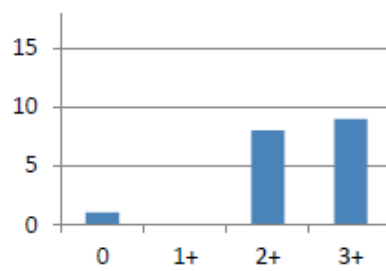
L社



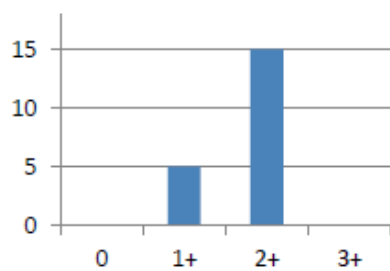
R社(I)



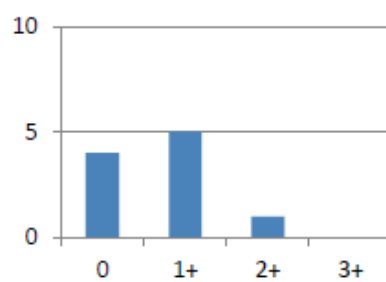
R社(U)



N社(p): mのユーザーによる判定



N社(m): pのユーザーによる判定



謝辞

今回の前期・後期外部精度評価にご協力頂きました企業、団体の関係者の皆様に
深謝申し上げます。(順不同)

- ・ダコジャパン株式会社
- ・ニチレイバイオサイエンス株式会社
- ・浜松ホトニクス株式会社
- ・ライカマイクロシステムズ株式会社
- ・ロシュダイアグノスティックス株式会社
- ・一般社団法人日本病理学会
- ・一般社団法人日本臨床衛生検査技師会
- ・日本大学
- ・兵庫医科大学
- ・公益財団法人 がん研究会有明病院

資料作成者

特定非営利活動法人 日本病理精度保証機構 外部精度評価委員会

お問い合わせ先

〒113-0034

東京都文京区湯島 1-2-5 聖堂前ビル 7 階

特定非営利活動法人 日本病理精度保証機構

TEL:03-3496-6950 FAX:03-3496-2150

E-mail : info@jppqas.jp