

2018 年度外部精度評価 結果報告書



特定非営利活動法人 日本病理精度保証機構

〒150-0032 東京都渋谷区鶯谷町 7-3 トミーリージェンシー101

目 次

1. 2018 年度前期染色サーベイ

- A) はじめに P. 1～P. 2
- B) 精度管理概要 P. 3～P. 14
- C) 前期染色サーベイの結果と考察 P. 15～P. 27

2. 後期フォトサーベイ

- A) 問題用紙 P. 28～P. 30
- B) 後期フォトサーベイ回答結果内訳 P. 31
- C) 後期フォトサーベイの結果と考察 P. 32～P. 46

3. 謝辞

P. 47

2018 年度前期染色サーベイ

(Chromogranin A , Synaptophysin)

A) はじめに

特定非営利活動法人日本病理精度保証機構（ Japan Pathology Quality Assurance System:JPQAS ）は、病理診断の精度管理の向上を目指して 2014 年（平成 26 年）3 月に設立されました。

本機構の活動には、正会員として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、一般社団法人日本乳癌学会、一般社団法人日本胃癌学会、特定非営利活動法人日本肺癌学会、一般社団法人日本リンパ網内系学会（平成 31 年 3 月現在、順不同）等が団体として加わっており、機構の活動が有効的かつ効率的に行えるよう体制を整えています。

「病理診断」は最終診断として大きな役割を果たしておりますが、診断の精度の確保は勿論のこと、病理診断のために供される病理組織標本の精度管理についても 1) 正確度、 2) 精密度、 3) 再現性の三つの要素が保たれていなくてはなりません。

日本病理精度保証機構が行う外部精度管理調査は、前期調査におきましては、ご施設で通常行っている方法で染色を施して頂いた標本で評価・判定を行った結果と、同一の標本で当方の外部評価委員が同じ基準で評価・判定した際の一致率で比較する他、ご施設の染色標本の完成度をあらゆる側面から評価した上で、総合評価しています。また、後期調査では、WSI (whole slide imaging) 装置によりデジタル病理画像とした症例を用いてフォトサーベイを行っています。

平成 26 年度より開始した精度管理調査におきましては、初年度は後期調査のみ、フォトサーベイを行いました。以降、毎年回を重ね平成 27 年度（第 2 回）は前期「消化管間葉系腫瘍（ GIST ）の c-kit (CD117) 免疫染色」・後期「胃がん HER2 免疫染色、および消化管間質腫瘍(GIST)のフォトサーベイ」、平成 28 年度（第 3 回）は前期「悪性リンパ腫免疫染色サーベイ (CD30)」・後期「悪性リンパ腫フォトサーベイ」、平成 29 年度（第 4 回）は前期「肺癌免疫染色サーベイ (TTF-1、p40、ALK)」・後期「肺癌フォトサ

ーベイ」と継続してまいりました。

平成 30 年度（第 5 回）は、前期調査として「呼吸器神経内分泌腫瘍免疫染色サーベイ」を実施しました。肺腫瘍における神経内分泌分化は、免疫組織化学染色や電子顕微鏡などで検索されますが、特に高悪性度である大細胞神経内分泌癌の診断では、免疫組織化学染色などで確認する必要があり、chromogranin A, synaptophysin, CD56 (NCAM) の検索が推奨されています（肺癌取扱い規約 第 8 版 日本肺癌学会・編）。以前は、カルチノイドなどの神経内分泌細胞腫瘍の同定には、Glimelius 染色や、Masson-Fontana 染色などの特殊染色が用いられていましたが、不安定な染色であり精度管理が難しいために、現在では免疫組織化学染色が広く用いられています。本調査では、抗クロモグラニン抗体と抗シナプトフィジン抗体を用いた免疫組織化学染色について、各施設の染色性と結果判定およびその合計から総合評価を行いました。

後期調査としては「原発不明がんフォトサーベイ」を実施しました。通常の臨床的検索では原発巣が特定できない転移性腫瘍を「原発不明がん」といい、悪性腫瘍診断の 3 ～ 5 % を占めています。原発不明がんにおける病理診断の目的は、組織型の決定と原発巣の決定または推定にあります。HE 染色による形態学的評価だけでは診断が困難な場合、免疫組織化学染色による分化マーカーや臓器特異的マーカーの検索が組織型や原発巣の決定に役立ち、病理診断の精度向上に繋がります。一般には上皮性腫瘍 (AE1/AE3 抗体、CAM5.2 抗体など)、悪性リンパ腫 (LCA, CD45)、悪性黒色腫 (S100, HMB45)、胚細胞腫瘍 (PLAP) のマーカーを組み合わせ、癌であるかどうか一次検索を行った後に、組織型の絞り込みを行って、さらに免疫組織化学マーカーや、パネルを用いてより詳細な二次検索を行っていくこととなります。

本調査では、5 例について HE 及び各種免疫染色をデジタル病理画像として提示し、それぞれ最も適切と思われる病理診断名や判定結果を回答していただきました。回答は正解または不正解で評価し、その合計で総合評価を行いました。

この機会に病理診断における精度管理・標準化について見直すきっかけにして頂ければ幸いです。

B) 精度管理概要

平成 30 年度（2018 年度）精度管理調査を図 1 のように実施しました。参加施設数は全国 47 都道府県 311 施設（抗体毎に一部不参加施設あり）にのぼり、前年度より 86 施設増となっています。

【参加募集】

当機構ホームページに案内を掲載するほか、前回調査参加施設および日本病理学会の認定・登録施設を中心に書面で案内を送付しました。

【調査方法】

1. 試料発送と参加施設による染色（施設染色）と評価（施設判定）

当機構より 2 種類の TMA 組織標本、判定記入用紙および染色法等のアンケートを参加希望施設に郵送し、JPQAS ホームページからもダウンロードできるようご案内しました。免疫染色は各施設で日常実施している方法を施行して頂いた後、それぞれの抗体、コア毎に評価していただきました。この参加施設の自己評価は「施設判定」と位置付けました。染色標本および判定記入用紙およびアンケート用紙を当機構事務局に返送して頂きました。

2. 主要企業による標本作製

アンケート結果から今回の調査対象一次抗体である抗 Chromogranin A 抗体、抗 Synaptophysin 抗体は、参加施設の多くが国内販売 4 社（Roche、Leica、Agilent、ニチレイ）の製品を用いているおり、この 4 社が販売する抗体については、それぞれの企業に推奨染色法による「企業染色標本」の作製を依頼し、これを標準対照標本として位置づけました。

3. 当機構による評価（中央判定）と総合評価

当機構による評価は、日本病理学会の精度管理委員会委員等の見識ある病理医と、日本臨床衛生検査技師会の精度管理や標準化に携わる認定病理検査技師によって構成される外部精度評価委員会および評価判定小委員会が行いました。

Chromogranin A の評価

1. 腫瘍細胞の判定を、陽性、陰性で評価。
2. 腫瘍細胞の染色強度を、企業染色と比較して 10%未満の陽性率であれば score -2、10%から 50%の陽性率であれば score -1、過染傾向であれば score +1、明らかに過染であれば score +2、これ以外を score 0 として評価。

Synaptophysin の評価

1. 腫瘍細胞の判定を、陽性、陰性で評価。
TMA コア⑤に腫瘍がない標本があったため、全施設のコア⑤を評価対象外とした。
2. 腫瘍細胞の染色強度を、企業染色と比較して 10%未満の陽性率であれば score -2、10%から 50%の陽性率であれば score -1、過染傾向であれば score +1、明らかに過染であれば score +2、これ以外を score 0 として評価。

総合評価

腫瘍細胞の陽性・陰性判定を対象とした 2 つの判定値（施設染色施設判定、施設染色中央判定）から算出した「判定評価点数」と、染色強度について評価した染色性乖離値との「合計点数」により決定しています。

判定値

- 施設染色施設判定：参加施設が自施設の標本を評価した値
- 施設染色中央判定：参加施設の標本を当機構が評価した値
- 染色性乖離値：企業染色標本を基準に、染色強度の過不足を当機構が評価した値

評価点数

- 判定評価点数（絶対値） | 判定評価点数 | = 施設染色中央判定 - 施設染色施設判定
- 染色評価点数（絶対値） | 染色評価点数 | = 染色性乖離値

総合評価

合計点数 = | 判定評価点数 | + | 染色評価点数 |

図 1 平成 30 年度 JPQAS 精度管理調査スケジュール表

特定非営利活動法人日本病理精度保証機構 2018年度 外部精度評価スケジュール

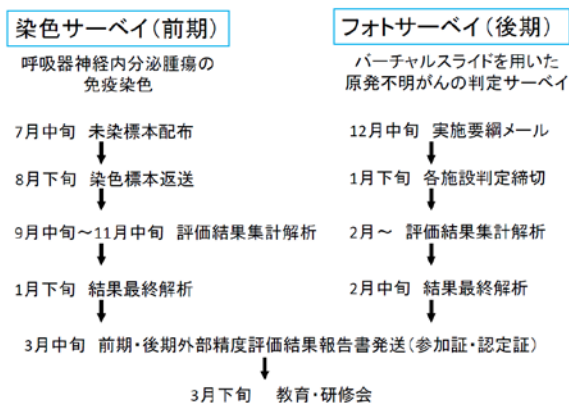


図 2 各施設に配布した TMA 標本



Synaptophysin TMA標本	コア1(陽性)	コア2(陽性)	コア3(陽性)
	肺神経内分泌腫瘍	肺神経内分泌腫瘍	肺神経内分泌腫瘍
	コア4(陰性)	コア5(陰性)	
	肺腺癌	肺腺癌 ※判定評価対象外	

Chromogranin A TMA標本	コア1(陽性)	コア2(陽性)	コア3(陽性)
	肺神経内分泌腫瘍	肺神経内分泌腫瘍	肺神経内分泌腫瘍
	コア4(陰性)	コア5(陰性)	
	肺腺癌	肺腺癌	

【結果概要】

1. 参加施設の使用抗体

a) 抗 Synaptophysin 抗体 (n=308)

1 次抗体	メーカー
27G12	NICHIREI
	Leica / Novocastra
MRQ-40	ROCH / VENTANA
DAK-SYN	Agilent / DAKO
SP11	Diagnostic BioSystems
	Lab Vision / Thermo
	ROCH / VENTANA
	funakoshi
	Spring bioscience
SY38	Agilent / DAKO
	Abcam
Snp88	BioGenex
polyclonal	Agilent / DAKO
	Gene Tex

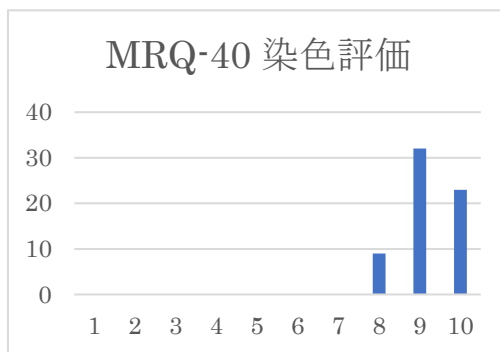
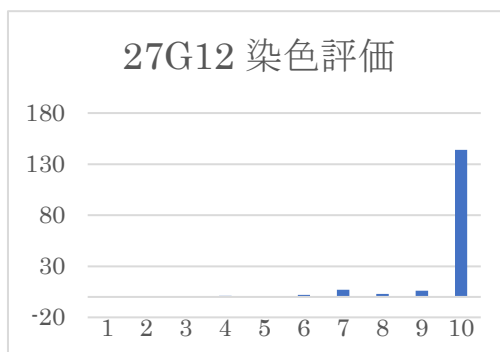
b) 抗 Chromogranin A 抗体 (n=309)

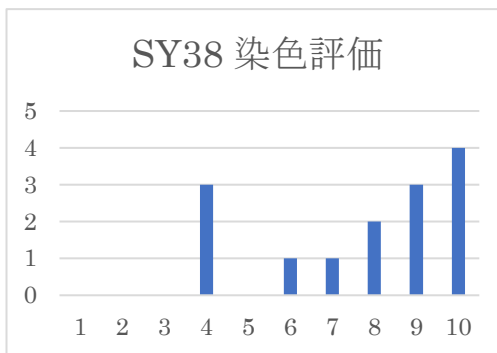
1 次抗体	メーカー
DAK-A3	Agilent / DAKO
LK2H10	ROCH / VENTANA
	Agilent / DAKO
	Diagnostic BioSystems
	SHANDON
	BioGenex
	cell marque
5H7	Leica / Novocastra
SP12	Lab Vision / Thermo
LK2H10+PHE5	Lab Vision / Thermo
polyclonal	NICHIREI
	Agilent / DAKO
	Abcam
	Diagnostic BioSystems

2. 各判定結果および総合評価

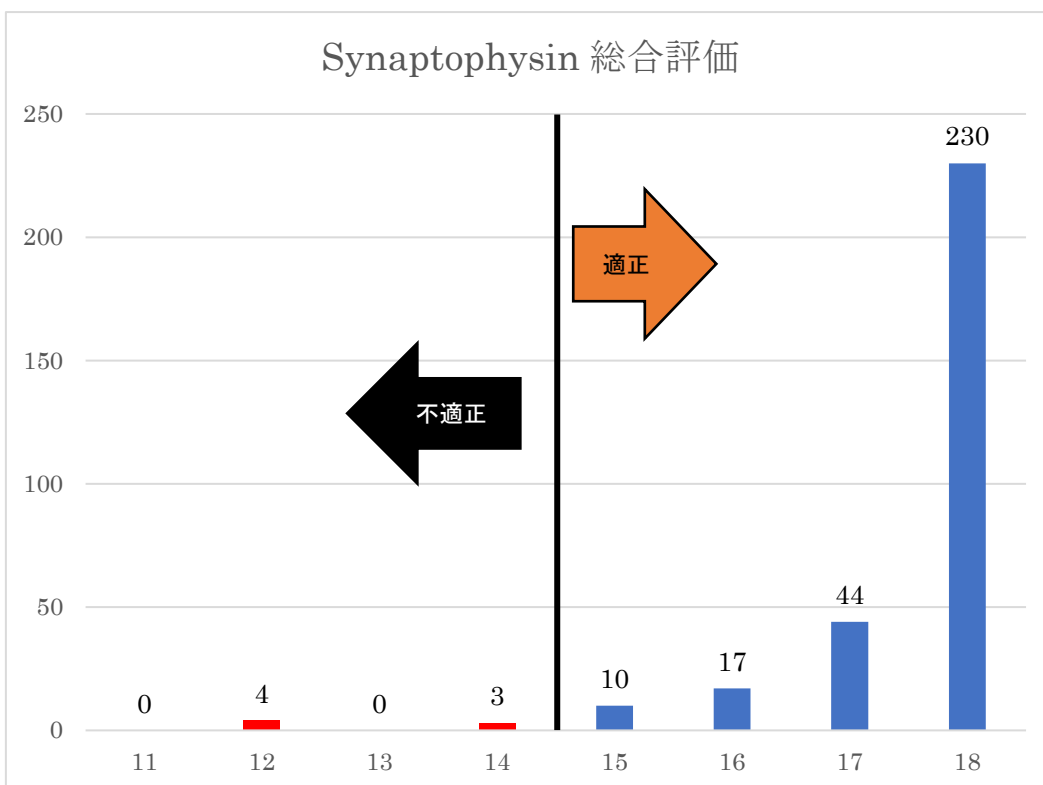
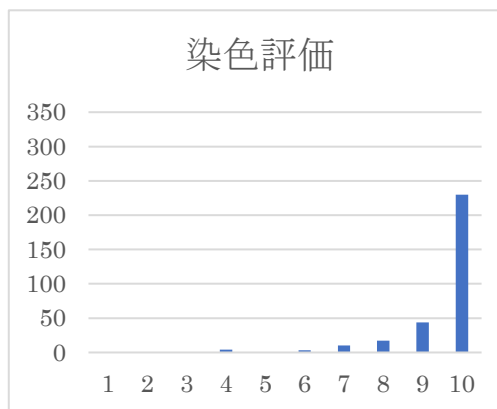
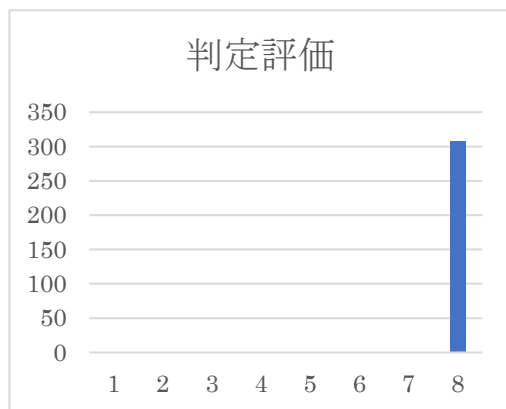
a) 抗 Synaptophysin 抗体について

各抗体の判定評価および染色評価分布※参加数の少ない抗体は集計に反映していません。



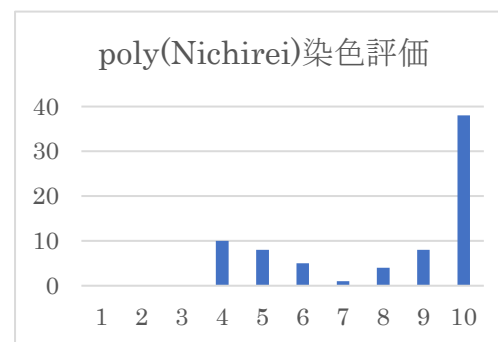
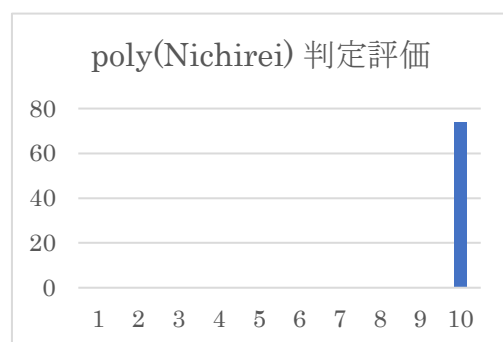
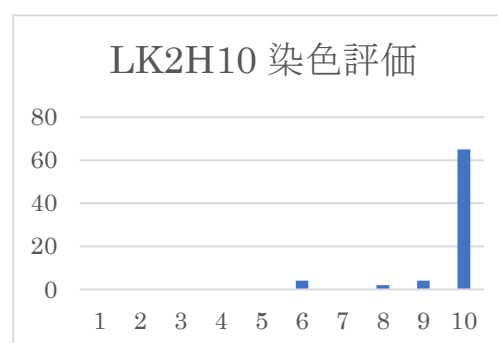
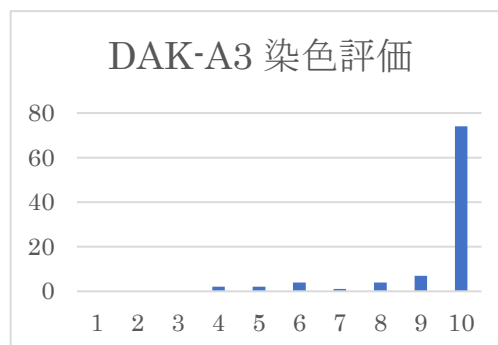


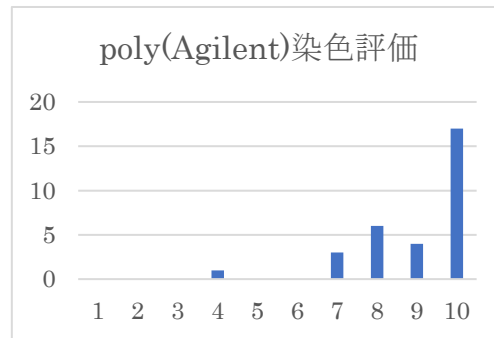
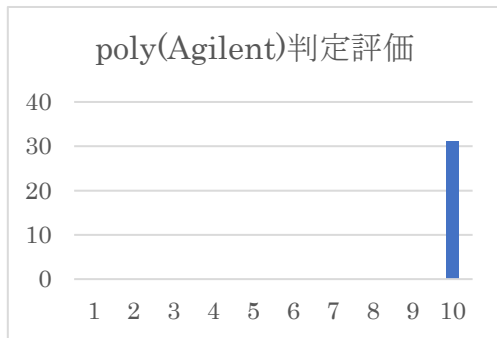
【全抗体の「判定評価」、「染色評価」および「総合評価」の分布】



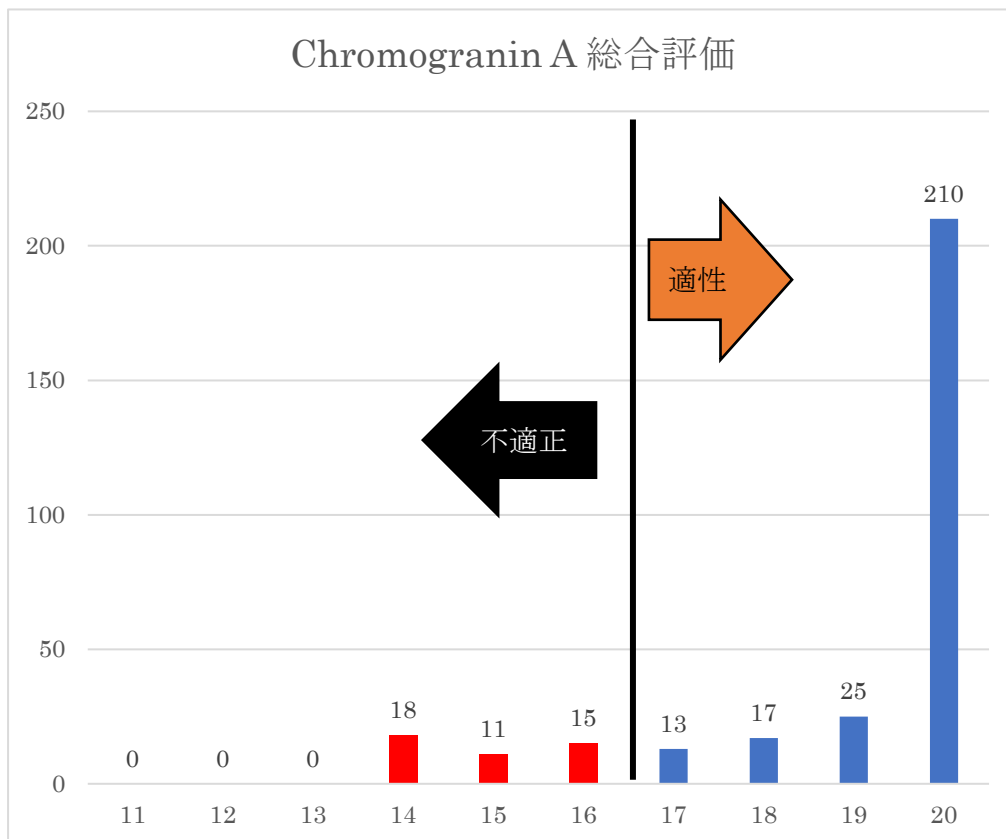
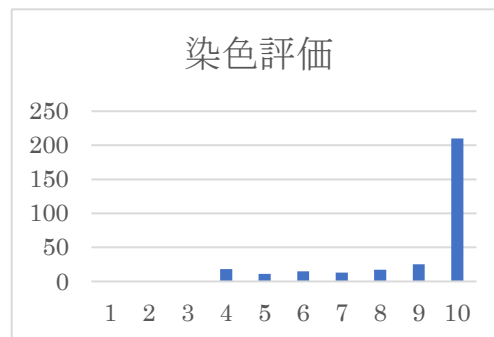
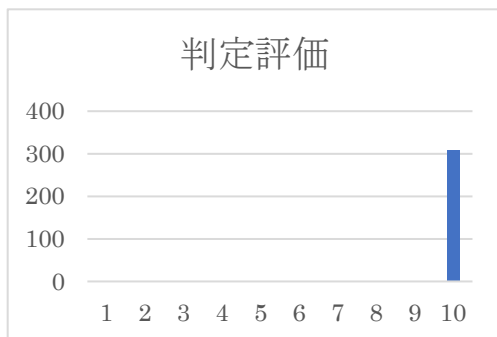
b) 抗 chromogranin A 抗体について

各抗体の判定評価および染色評価分布※参加数の少ない抗体は集計に反映していません。





【全抗体の「判定評価」、「染色評価」および「総合評価」の分布】



3. 結果報告書

提出頂きました標本及び施設解答についての評価・判定結果を結果報告書として、ご参加頂いた抗体毎にお送りいたしました。報告書の見方については、後述いたします。また、それぞれの抗体毎の詳細な解説も後述しておりますのでご参考ください。

NPO 日本病理精度保証機構 2018 年度外部精度評価事業
前期染色サーベイ 結果報告書 (Synaptophysin)

貴施設染色 中央判定値
(企業染色)

企業染色を実施し、
各クローン毎の染色性を考慮

施設標本の陽性/陰性の中央判定値

施設名：

施設番号：

Synaptophysin スライド番号：

判定評価 (陽性・陰性)	コア①	コア②	コア③	コア④	コア⑤ 採点対象外
施設染色施設判定	陽	陽	陽	陰	陰
施設染色中央判定	陽	陽	陽	陰	陰
点 数	2	2	2	2	2

判定評価点数 (8 点満点)
8

貴施設染色 施設判定値

貴施設にて実施した染色判定です

染色評価 (染色強度)	コア①	コア②	コア③	コア④	コア⑤
染色性乖離値 (-: 不足・0: 適正・+: 過剰)	0	-1	0	0	0
点 数	2	1	2	2	2

染色評価点数 (10 点満点)
9

染色性乖離値

企業染色と比較して下記を判定

10%未満の陽性率: -2
10%から50%の陽性率: -1
過染傾向: +1
明らかに過染: +2
適正: 0

点数

乖離値 0: 2点、
乖離値 -1/+1: 1点
乖離値 -2/+2: 0点 として点数化

コメント	気になった点があった場合のみ記載を入れております
コア①	
コア②	
コア③	
コア④	
コア⑤	

合計点数 (18 点満点)
17

総合評価
適正

コメント

貴施設の標本を判定した際の特記事項を記載しております
「総合評価」の対象とは
していません

総合評価

貴施設の染色を基にした判定評価と
染色性乖離値の合計点として
「総合評価」を出しております

適正 : 15点～
不適正 : ～14点

NPO 日本病理精度保証機構 2018 年度外部精度評価事業
前期染色サーベイ 結果報告書 (Chromogranin A)

貴施設染色 中央判定値
(企業染色)

企業染色を実施し、
各クローン毎の染色性を考慮

施設標本の陽性/陰性の中央判定値

施設名：

施設番号：

Chromogranin A スライド番号：

判定評価 (陽性・陰性)	コア①	コア②	コア③	コア④	コア⑤
施設染色中央判定	陽	陽	陽	陰	陰
施設染色施設判定	陽	陽	陽	陰	陰
点 数	2	2	2	2	2

判定評価点数
(10 点満点)

10

貴施設染色 施設判定値

貴施設にて実施した染色判定です

染色評価 (染色強度)	コア①	コア②	コア③	コア④	コア⑤
染色性乖離値 (-: 不足 ・ 0: 適正 ・ +: 過剰)	-1	-2	0	0	0
点 数	1	0	2	2	2

染色評価点数
(10 点満点)

7

染色性乖離値

企業染色と比較して下記を判定

10%未満の陽性率: -2
10%から50%の陽性率: -1
過染傾向: +1
明らかに過染: +2
適正: 0

点数

乖離値 0: 2点、
乖離値 -1/+1: 1点
乖離値 -2/+2: 0点 として点数化

コメント	気になった点があった場合のみ記載を入れております
コア①	うすい
コア②	全体にうすい
コア③	
コア④	
コア⑤	

合計点数
(20 点満点)

17

総合評価

適正

コメント

貴施設の標本を判定した際の特記事項を記載しております
「総合評価」の対象とはしていません

総合評価

貴施設の染色を基にした判定評価と
染色性乖離値の合計点として
「総合評価」を出しております

適正 : 15点～
不適正 : ～14点

NPO 日本病理精度保証機構 2018 年度外部精度評価事業
後期フォトサーベイ 結果報告書

施設名：

施設番号：

合計点数
(5点満点)

4

総合評価

適正

施設解答

各施設に解答頂きました
施設解答を
記載しております。

中央解答

問題毎の中央解答を
記載しております。

問題番号

正誤

1解答毎に
施設解答と中央解答の
一致、不一致を「○」「×」で
表記しております。

「○」の場合は1つにつき1点
「×」の場合は0点となります。

合計で5点満点です。

問題番号	施設解答	中央解答	正誤
CUP 1	番号 5	① 肺原発腺癌	×
	記述 大細胞神経内分泌癌		
CUP 2	番号 4	④ 乳房外 Paget 病	○
	記述		
CUP 3	番号 3	③ 卵巣原発漿液性癌	○
	記述		
CUP 4	番号 2	② 乳腺原発浸潤性小葉癌	○
	記述		
CUP 5	番号 3	③ 未分化大細胞型リンパ腫	○
	記述		

※CUP1 につき、「LCNEC」は誤答。選択肢を⑤にしているものの「favor adenocarcinoma」としている場合は正とした。

※CUP2 につき、⑤を選択した施設（「番号による選択をしていない」「Paget 病の定義の違い」を含む）のうち、「浸潤性乳管癌」「皮膚付属器癌」「アポクリン癌」などの回答をした施設は正とした。

評価判定

施設解答と中央解答の一致、不一致を
問題毎に点数化し、総合評価欄にて
後期フォトサーベイの総合点数を
記載しております。

適正 : 4点～
不適正 : ～3点

C)前期染色サーベイの結果と考察

① Synaptophysin の免疫染色について

<症例の選択、TMA の作製、判定>

- TMA(tissue microarray)を作製した症例は、症例 1、2、3 が肺神経内分泌腫瘍、症例 4、5 が肺腺癌であった。ただし、症例 5 は腺癌病巣が小さかった。
- 今回の前期染色サーベイのための未染色標本は参加施設の増加に伴い 350 枚となったため、TMA ブロックを 2 個作製した。作製は香川大学の羽場教授の研究室にお願いした。TMA 作製と使用にあたっては学内の倫理審査を通した(承認番号 16280)。実際には 1 個のブロックで 350 枚の作製が可能であったため、片方のブロックのみ使用した。
- 染色性の評価と、陽性／陰性の判定一致の評価の 2 種類の評価を行った。
- 染色性は、用いた抗体ごとに企業による染色結果と比較して評価した。企業染色と比較して 10%未満の陽性率であれば score -2、10%から 50%の陽性率であれば score -1、過染傾向であれば score +1、明らかに過染であれば score +2、これ以外を score 0 とし、5 段階評価を行った。
- 染色性の評価として、score 0 を 2 点、score -1/+1 を 1 点、score -2/+2 を 0 点として、症例 1 から 5 について個別に評価して合計した。合計点の最高は 10 点である。
- 陽性／陰性の判定を各施設と評価委員会で個別に行い、一致した場合を 2 点、不一致の場合を 0 点として症例 1 から 5 について評価した。後述の理由により症例 5 を評価対象から外したため、合計点の最高は 8 点である。
- 症例 5 については腺癌病巣が小さかったため、標本によっては腫瘍の病巣が存在しないものもみられた。このため、陽性か陰性かの判定から本症例を外した。ただし、症例 5 については Synaptophysin の免疫染色で陰性症例であったために、腫瘍部分の含まれていない標本でも正常部分が染色されていないかどうかを判定することで、染色性の評価を行った。このため、染色性の評価の最高点は 10 点、判定の評価の最高点は 8 点となった。
- 染色性の評価と判定の評価を合計し、総合評価とした (最高 18 点)。

<免疫染色の実際>

- 308 施設が参加した。
- 27G12, MRQ-40, DAK-SYNAP を用いている施設が大半である。

- 自動免疫染色装置としては、27G12 は Leica, ニチレイ、Roche を、MRQ-40 は Roche を、DAK-SYNAP は Agilent, Leica, Roche を用いている施設が大半である。
- 判定の評価は全例が満点。染色性の評価は 0 点が 1 症例でもある施設が 7 施設 (2. 27%) であった。0 点の症例は、すべて score -2 であった。
- 7 施設のうち 4 施設で SY38 を、3 施設で 27G12 を使用していた。
- SY38 で Leica の装置を使用している場合、ER1 で賦活している場合に染色不良である傾向があった。
- SY38 を他の装置で染色した場合や、27G12 の染色については、染色不良例で明確な原因は明らかではなかった。
- 過染気味である score +1 の症例では、Roche の自動免疫染色装置で MRQ-40 を用いて染色している例が目立った。

<企業染色>

- Agilent は DAK-SYNAP を、Roche は MRQ-40 を、Leica は 27G12 を、ニチレイは 27G12 を抗体として用いた。
- いずれも良好な染色が示された。

<考察>

- Synaptophysin の免疫染色は概ね良好であり、どのクローンやポリクローナル抗体を用いても有意な染色結果の差は見られなかった。
- 自施設での検体の取り扱い、ブロックの作製、染色方法、評価などの内部精度管理を日頃から行うことが重要である。
- 適切な陽性、陰性コントロールにおいて免疫染色を行うことも重要である。

② Chromogranin A の免疫染色について

<症例の選択、TMA の作製、判定>

- TMA(tissue microarray)を作製した症例は、症例 1、2、3 が肺神経内分泌腫瘍、症例 4、5 が肺腺癌であった。ただし、症例 1、2、3 の神経内分泌腫瘍は Synaptophysin 染色に用いたものとは別症例である。
- 今回の前期染色サーベイのための未染色標本は参加施設の増加に伴い 350 枚となったため、TMA ブロックを 2 個作製した。作製は Synaptophysin 染色と同様、香川大学の羽場教授の研究室にお願いした。TMA 作製と使用にあたっては学内の倫理審査を通した(承認番号 16280)。実際には 1 個のブロックで 350 枚の作製が可能であったため、片方のブロックのみ使用した。
- 染色性の評価と、陽性／陰性の判定一致の評価の 2 種類の評価を行った。
- 染色性は、用いた抗体ごとに企業による染色結果と比較して評価した。企業染色と比較して 10%未満の陽性率であれば score -2、10%から 50%の陽性率であれば score -1、過染傾向であれば score +1、明らかに過染であれば score +2、これ以外を score 0 とし、5 段階評価を行った。
- 染色性の評価として、score 0 を 2 点、score -1/+1 を 1 点、score -2/+2 を 0 点として、症例 1 から 5 について個別に評価して合計した。合計点の最高は 10 点である。
- 陽性／陰性の判定を各施設と評価委員会で個別に行い、一致した場合を 2 点、不一致の場合を 0 点として症例 1 から 5 について評価した。合計点の最高は 10 点である。
染色性の評価と判定の評価を合計し、総合評価とした (最高 20 点)。

<免疫染色の実際>

- 309 施設が参加した。
- 1 次抗体としては、モノクローナル抗体では DAK-A3 を 30%の施設が、LK2H10 を 25%の施設が、5H7 を 9%の施設が使用している。また、ポリクローナル抗体も 35%の施設で使用されている。
- 自動免疫染色装置としては、DAK-A3 は Agilent, Roche, Leica, ニチレイを、LK2H10 は Roche を、5H7 は Leica を使用している。
- 判定の評価は全例が満点。染色性の評価も加えた総合評価では、16 点以下の施設で、少なくとも 1 症例の染色性の評価が 0 点 (score +2, -2)であった。
- 16 点以下の施設は 44 施設 (14.2%)であった。

- Score -2 の症例では、polyclonal 抗体を用いて、抗原賦活処理なしというものが目立つ。

<企業染色>

- Agilent は DAK-A3 を、Roche は LK2H10 を、Leica は 5H7 を、ニチレイは 712751 (polyclonal 抗体)を一次抗体として用いた。
- Agilent の染色では、特に症例 1 がほとんど染まらなかった。
- 他の企業の染色では良好な染色結果が得られた。

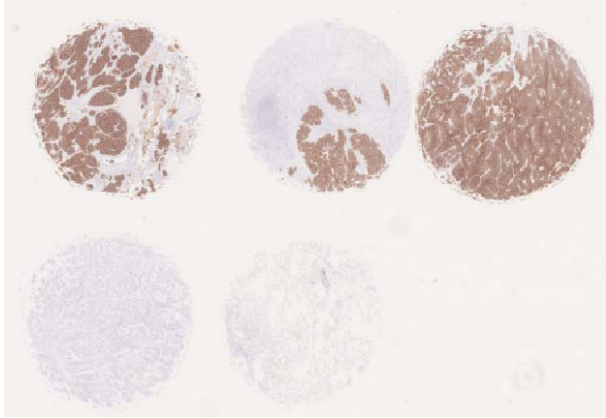
<考察>

- Chromogranin A の免疫染色は、14.2%の施設で問題があった。
- Agilent の企業染色が、他の企業染色と比較して染色性が悪い症例があった。
- NordiQC の外部精度評価のアセスメントでは、DAK-A3 の染色性が不良であるとされている。
- 自施設での検体の取り扱い、ブロックの作製、染色方法、評価などの内部精度管理を日頃から行うことが重要である。
- 適切な陽性、陰性コントロールにおいて免疫染色を行うことも重要である。

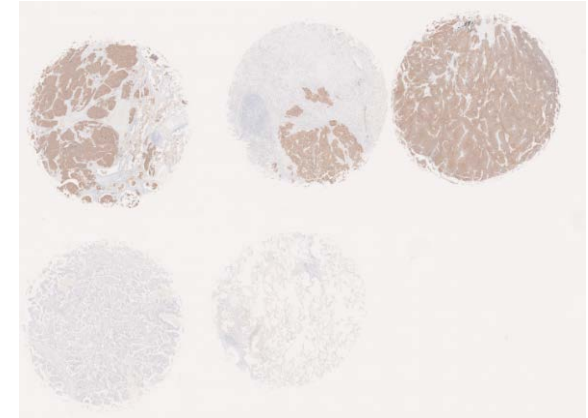
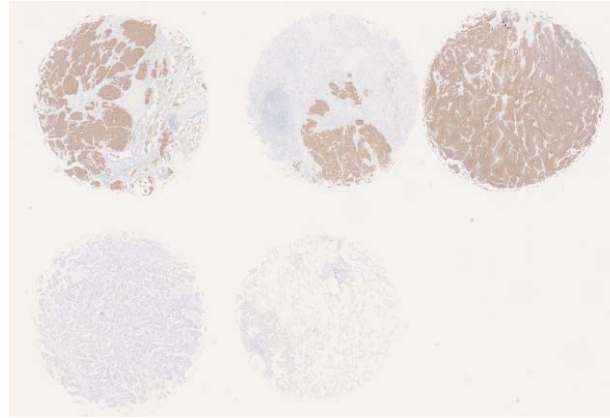
Synaptophysin

染色結果（メーカーが染色したもの）

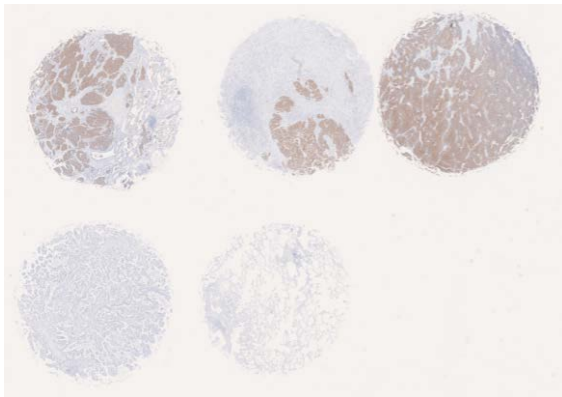
Agilent (DAK-SYNAP)



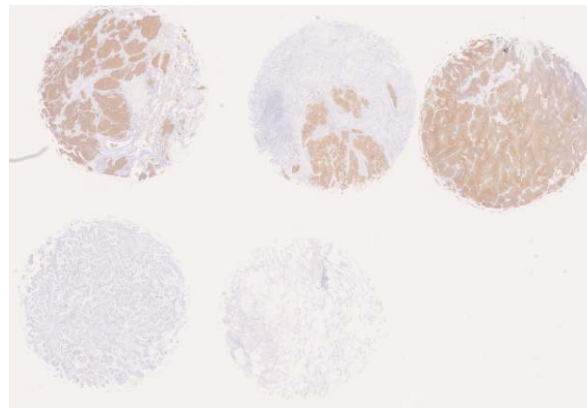
Roche i-view (MRQ-40) Roche ultra (MRQ-40)



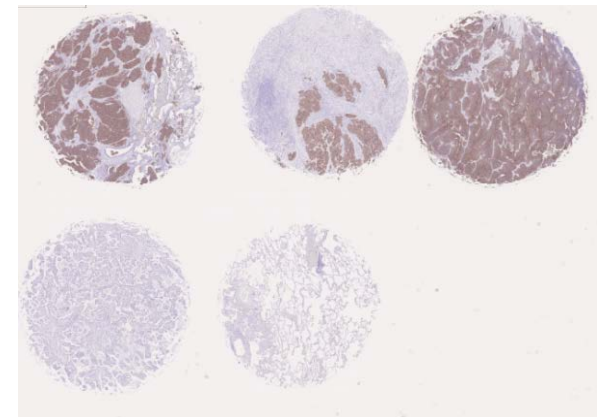
Roche opti-view
(MRQ-40)



Leica (27G12)



ニチレイ (27G12)



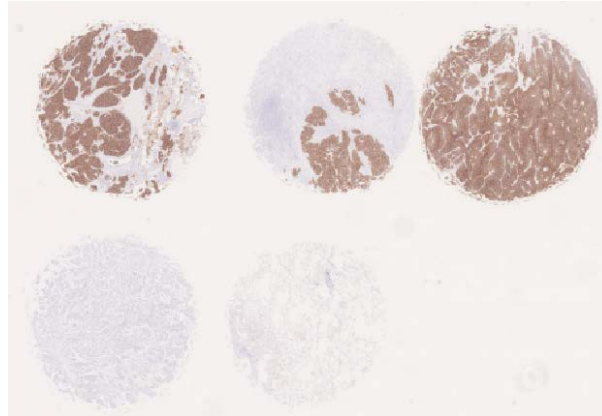
Synaptophysin

染色結果（典型例）

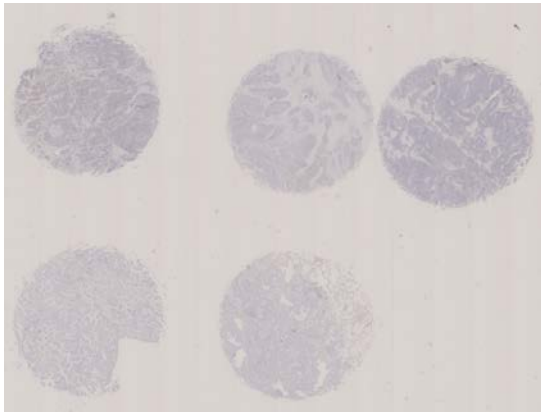
1

2

3



Slide 16



Slide 16 コア1

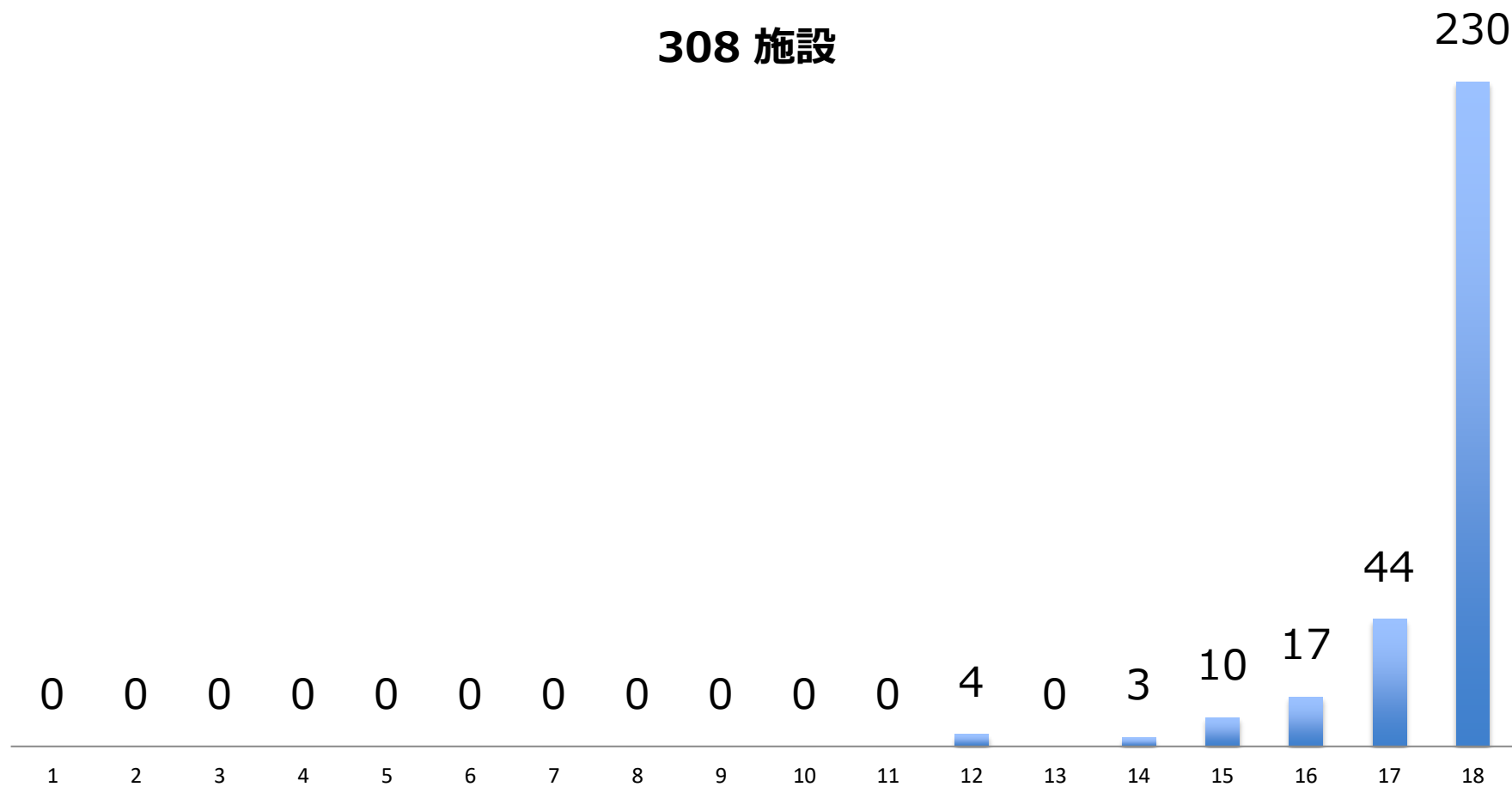


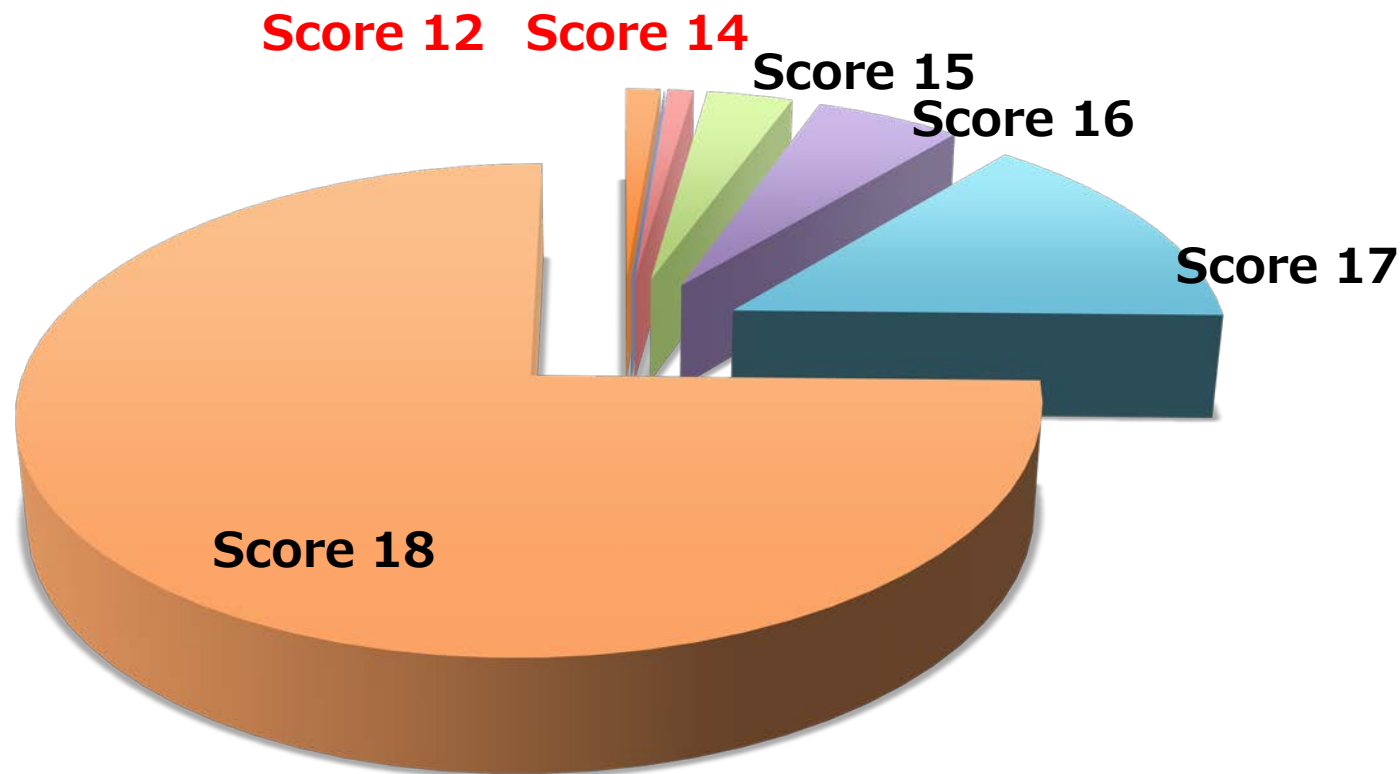
Slide 16 コア3



Synaptophysin

308 施設



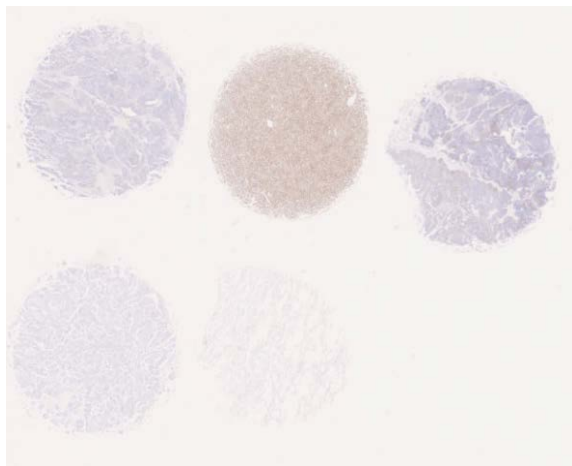


判定の一致（満点でscore 8）：全例満点

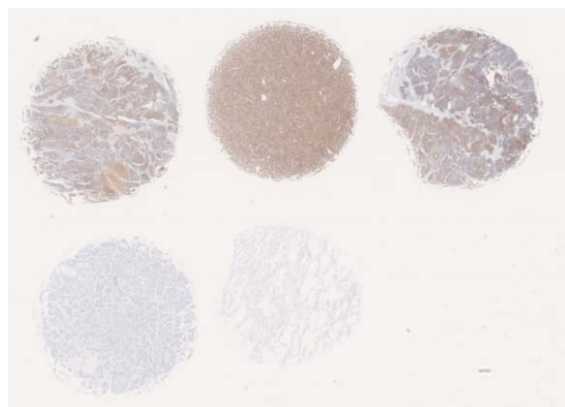
**染色性（満点でscore 10）：-2が1個でもある施設 7施設。
score 14以下 (**2.27%**)**

Chromogranin A

Agilent (DAK-A3)

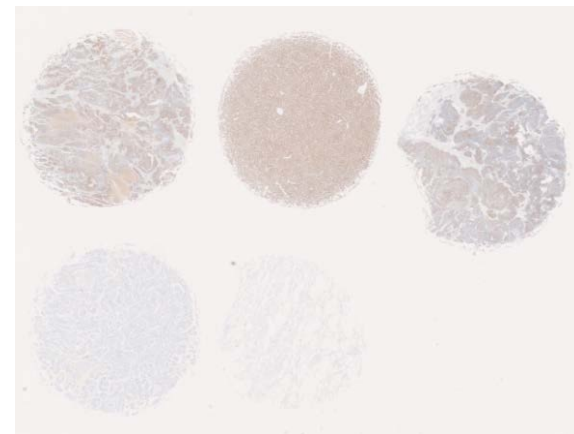
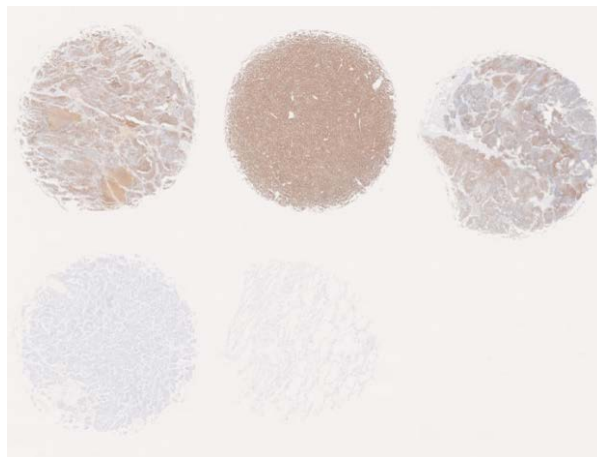


Roche opti-view
(LK2H10)

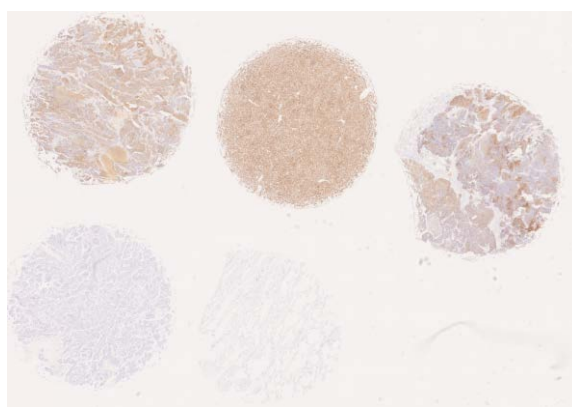


染色結果（メーカーが染色したもの）

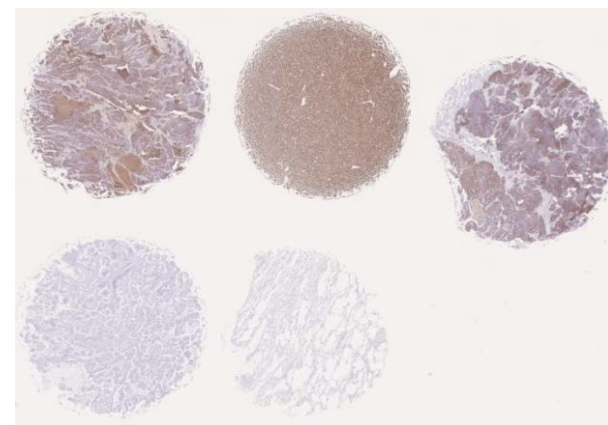
Roche i-view (LK2H10) Roche ultra (LK2H10)



Leica (5H7)



ニチレイ (712751)



Chromogranin A

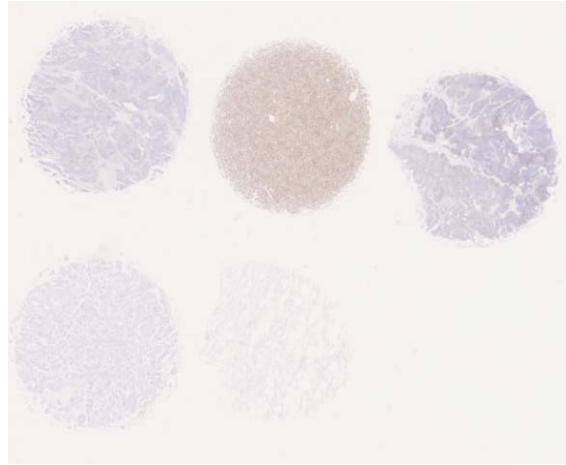
染色結果 (Agilentについて)

Agilent

1

2

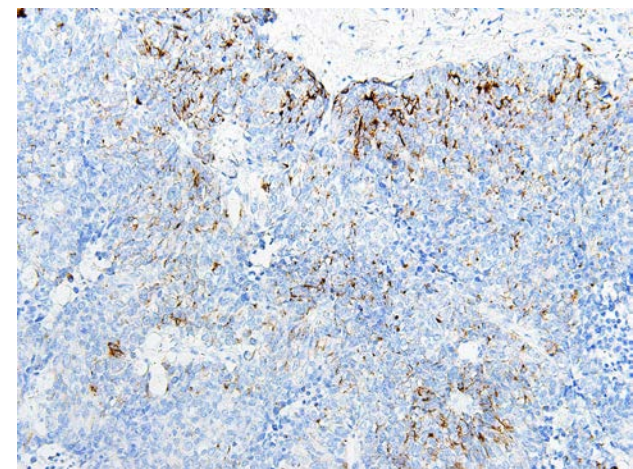
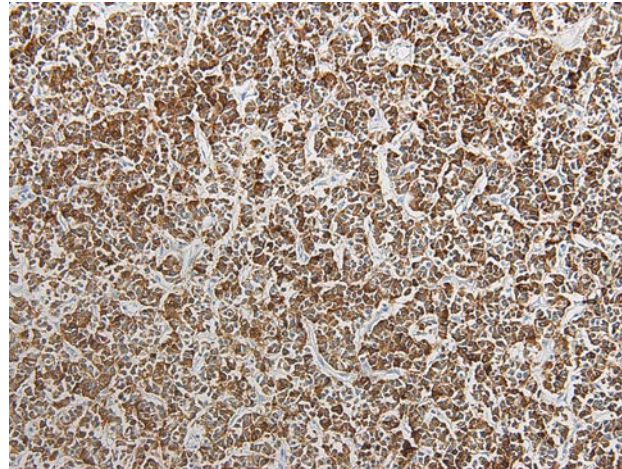
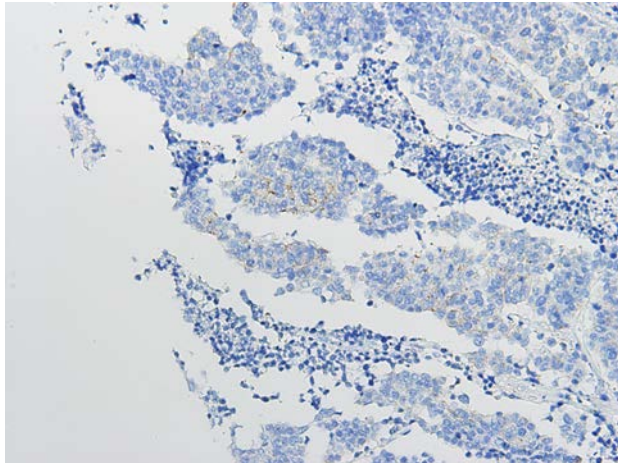
3



1

2

3



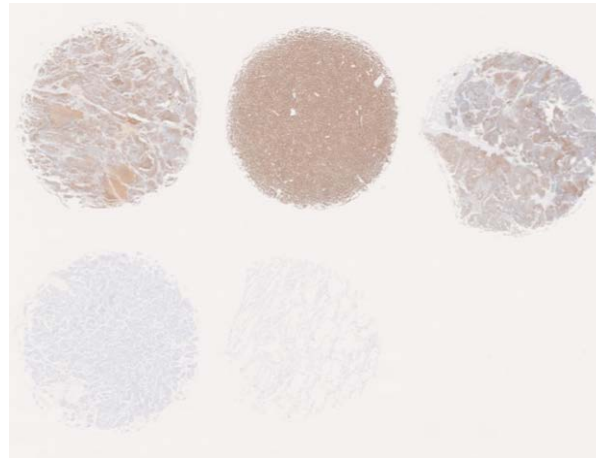
Chromogranin A

染色結果（典型例）

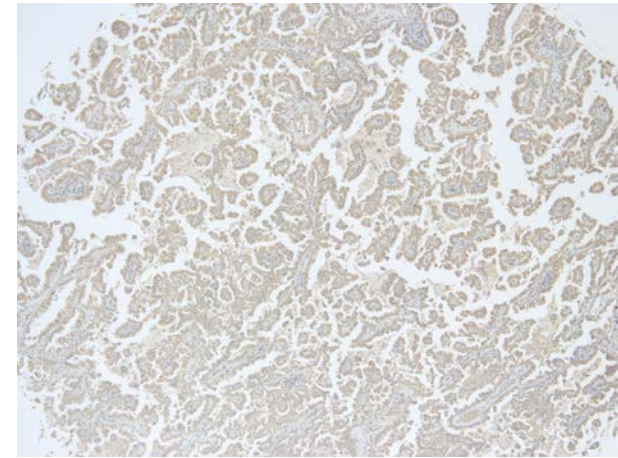
1

2

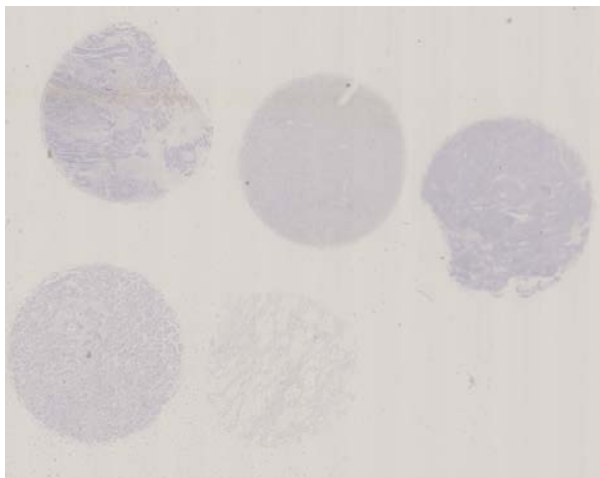
3



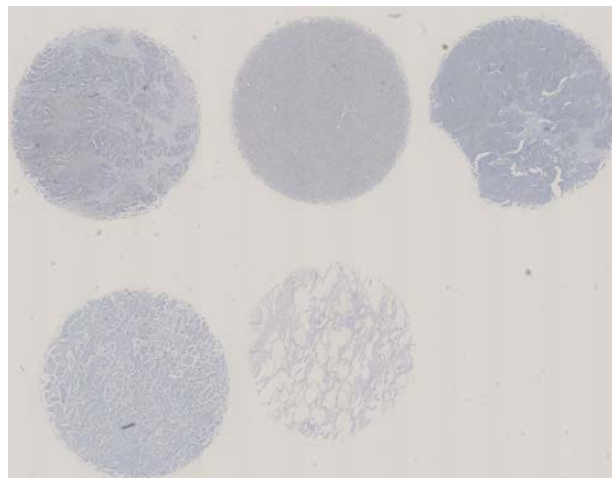
Slide 47-4



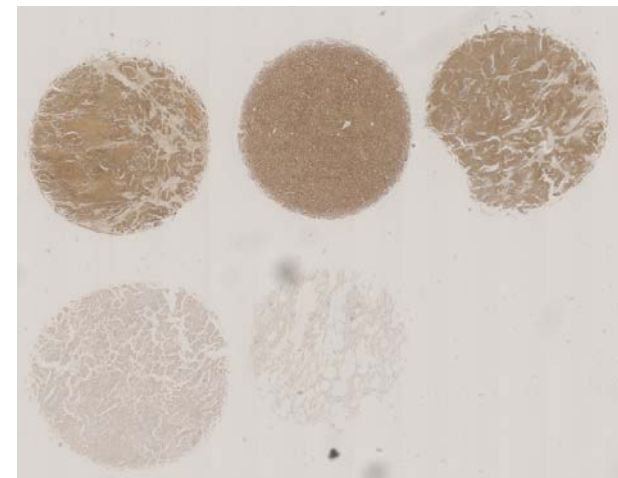
Slide 9
すべて染色されていない



Slide 22
すべて染色されていない

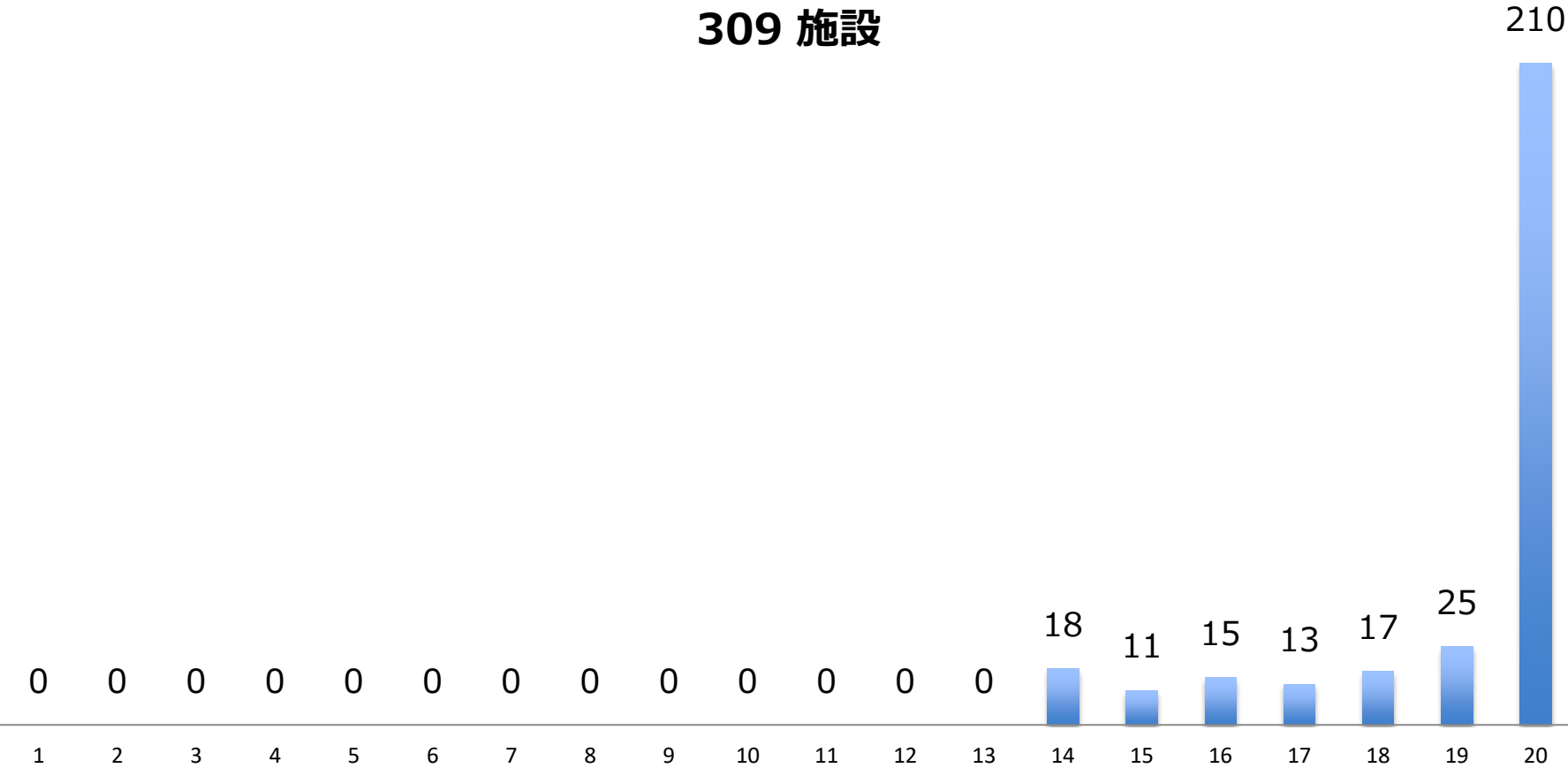


Slide 47
過染色

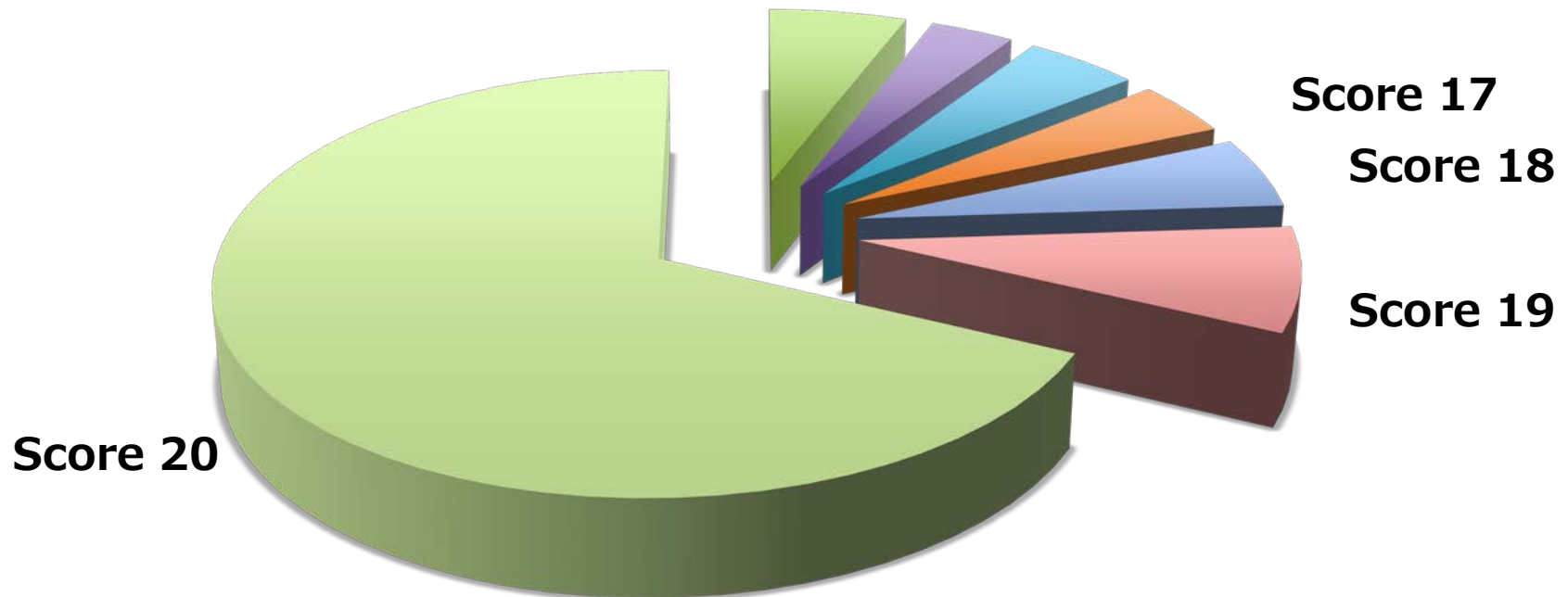


Chromogranin A

309 施設



Chromogranin A



判定の一致（満点でscore 10）：全例満点

染色性（満点でscore 10）： +2. -2が1個でもある施設は49施設。
Score 16以下のすべて（44施設、**14.2%**）。
Score 17の3施設。
Score 18の2施設。

【問 1 フォルダ名：CUP 1】

66 歳女性

縦隔、肺門、腋窩、鎖骨上リンパ節腫大。NSE 34.7ng/mL、SLX 52U/mL、sIL-2R 620U/mL。

呈示標本：HE 染色、CK7、LCA、TTF-1、p40、Napsin A

解答選択肢（番号で解答してください）

- ①肺原発腺癌
- ②肺原発扁平上皮癌
- ③大腸原発腺癌
- ④悪性リンパ腫
- ⑤その他の腫瘍（※）

※⑤を選んだ方は原発部位あるいは腫瘍の推定組織型を解答用紙に記載してください。

（ ）

【問 2 フォルダ名：CUP 2】

71 歳男性

鼠径リンパ節腫大。

呈示標本：HE 染色、CK7、CK20、LCA、GCDFP-15

解答選択肢（番号で解答してください）

- ①大腸原発腺癌
- ②足底悪性黒色腫
- ③悪性リンパ腫
- ④乳房外 Paget 病
- ⑤その他の腫瘍（※）

※⑤を選んだ方は原発部位あるいは腫瘍の推定組織型を解答用紙に記載してください。

（ ）

【問 3 フォルダ名：CUP 3】

55 歳女性

胸水貯留。胸膜生検。

呈示標本：HE 染色、TTF-1、Calretinin、WT-1、PAX8、D2-40

解答選択肢（番号で解答してください）

- ①肺原発腺癌
- ②悪性中皮腫
- ③卵巣原発漿液性癌
- ④大腸原発腺癌
- ⑤その他の腫瘍（※）

※⑤を選んだ方は原発部位あるいは腫瘍の推定組織型を解答用紙に記載してください。

（ ）

【問 4 フォルダ名：CUP 4】

51 歳女性

6 年前子宮頸部腺癌にて広汎子宮全摘術施行。腹水貯留、腹膜播種病変に対して小腸切除術。

呈示標本：HE 染色、CK7、BerEP4、WT-1、GCDFP-15、Mammaglobin、ER、E-cadherin、LCA

解答選択肢（番号で解答してください）

- ①腹膜原発漿液性癌
- ②乳腺原発浸潤性小葉癌
- ③大腸原発腺癌
- ④悪性中皮腫
- ⑤その他の腫瘍（※）

※⑤を選んだ方は原発部位あるいは腫瘍の推定組織型を解答用紙に記載してください。

（ ）

後期フォトサーベイ回答結果内訳

回答施設数：310施設（1施設辞退）

※中央回答を赤字としております。

CUP1	施設数	回答割合
①肺原発腺癌	301	97.10%
②肺原発扁平上皮癌	0	0.00%
③大腸原発腺癌	1	0.32%
④悪性リンパ腫	0	0.00%
⑤その他の腫瘍	8	2.58%

⑤の内訳

- ・ Lymphnode meta. Of pleomorphic ca.
- ・ Large cell neuroendocrine carcinoma
- ・ 非小細胞肺癌（favor adenocarcinoma）
- ・ 低分化腺癌 大細胞神経内分泌癌×2
- ・ LCNEC

CUP2	施設数	回答割合
①大腸原発腺癌	0	0.00%
②足底悪性黒色腫	1	0.32%
③悪性リンパ腫	0	0.00%
④乳房外 Paget 病	283	91.29%
⑤その他の腫瘍	26	8.39%

⑤の内訳

- ・ 浸潤性乳管癌
- <参考>
選択肢からの選択ではなく自由記載で回答した施設および乳房外Paget病の定義を「上皮内病変」として回答した施設のほとんどが上記診断であった

CUP3	施設数	回答割合
①肺原発腺癌	1	0.32%
②悪性中皮腫	5	1.61%
③卵巣原発漿液性癌	299	96.45%
④大腸原発腺癌	0	0.00%
⑤その他の腫瘍	5	1.61%

⑤の内訳

- ・ 体腔漿膜播種，PAX8及びWT1陽性原発不明癌
- ・ Invasion of renal cell ca.
- ・ 腺癌
- ・ 腎癌(腎細胞癌)疑い

CUP4	施設数	回答割合
①腹膜原発漿液性癌	0	0.00%
②乳腺原発浸潤性小葉癌	307	99.03%
③大腸原発腺癌	0	0.00%
④悪性中皮腫	1	0.32%
⑤その他の腫瘍	2	0.65%

⑤の内訳

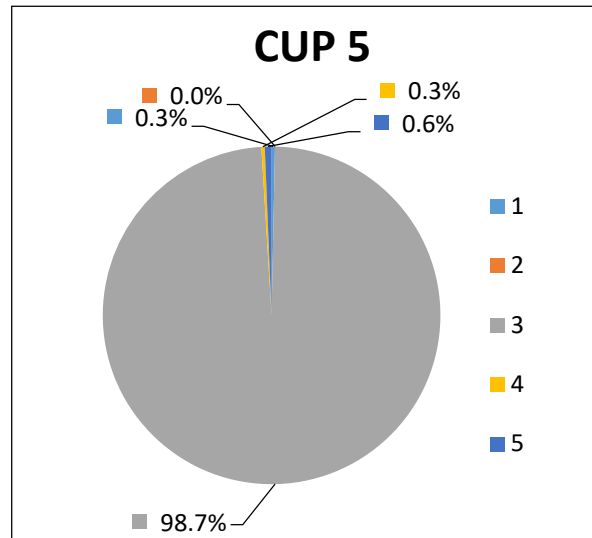
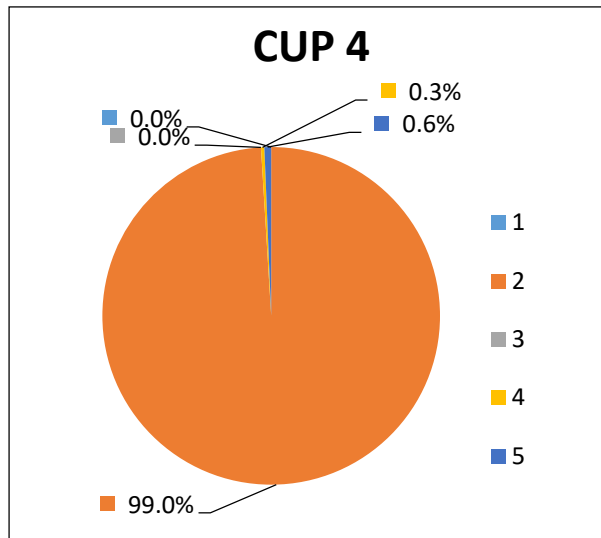
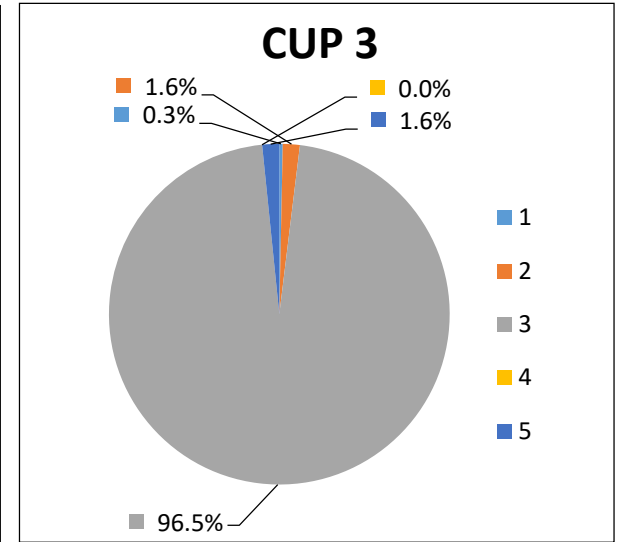
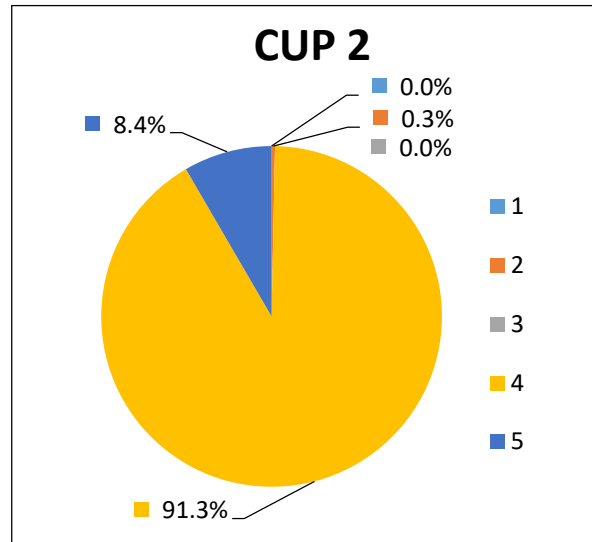
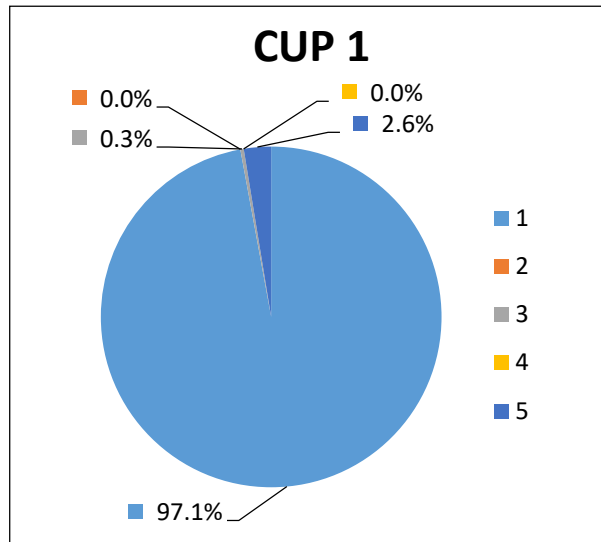
- ・ 小腸の転移性腺癌，乳腺原発乳管癌転移

CUP5	施設数	回答割合
①悪性中皮腫	1	0.32%
②セミノーマ	0	0.00%
③未分化大細胞型リンパ腫	306	98.71%
④悪性黒色腫	1	0.32%
⑤その他の腫瘍	2	0.65%

⑤の内訳

- ・ ホジキン病

フォトサーベイ回答分布



選択肢	回答数				
	CUP 1	CUP 2	CUP 3	CUP 4	CUP 5
1	301	0	1	0	1
2	0	1	5	307	0
3	1	0	299	0	306
4	0	283	0	1	1
5	8	26	5	2	2

フォトサーベイ評価点分布

施設数

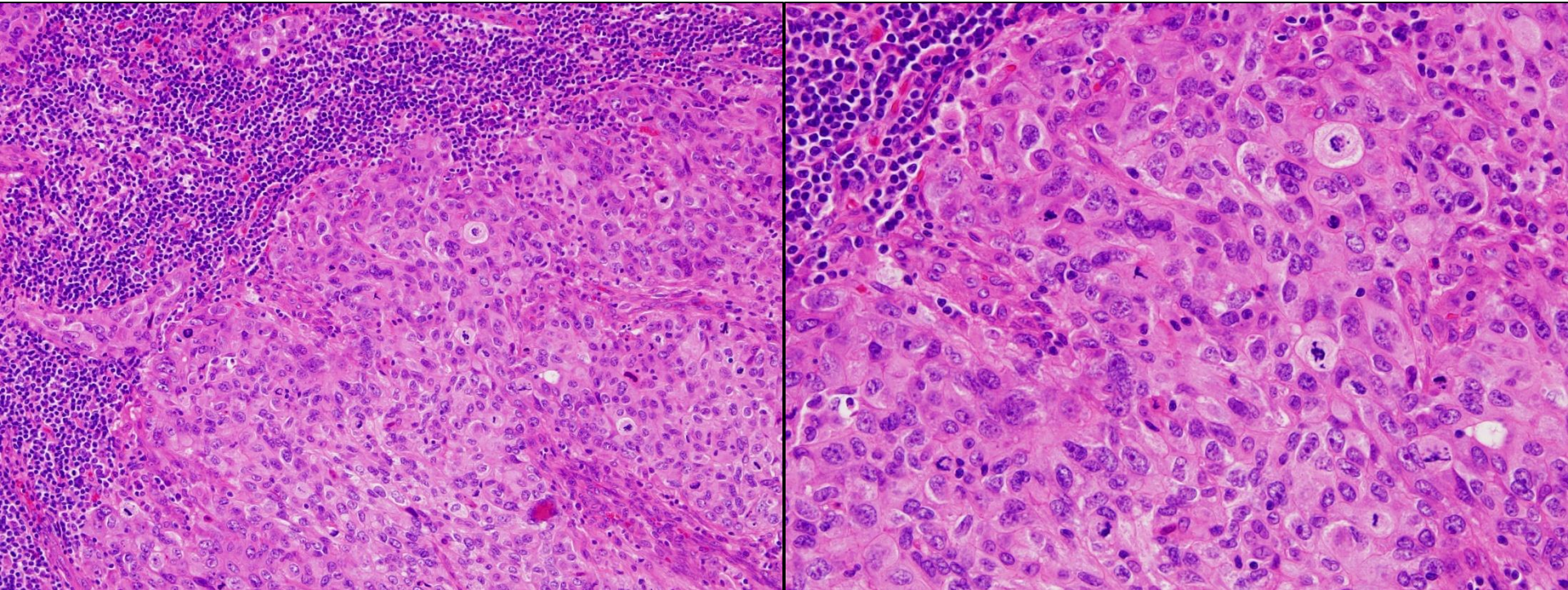


問題1 (2018 CUP1)

66歳女性。縦隔、肺門、腋窩、鎖骨上リンパ節腫大。NSE 34.7、SLX 52、sIL 620。

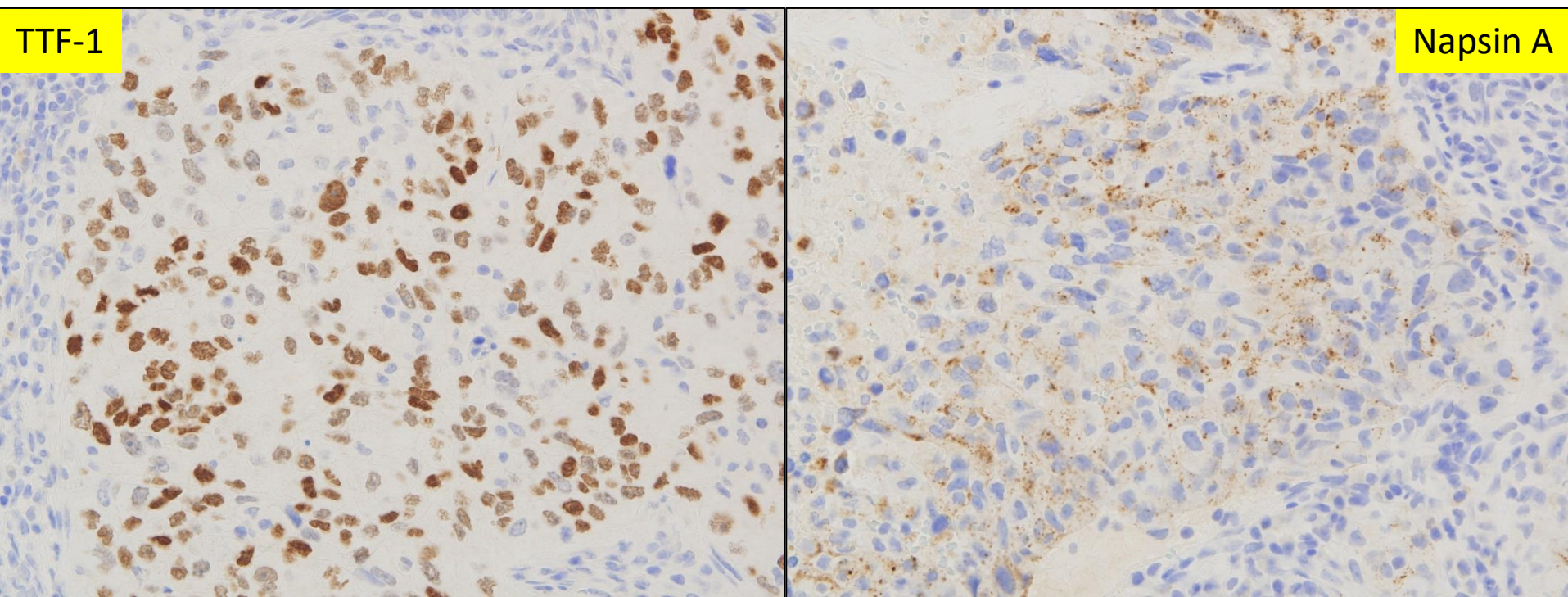
呈示標本：頸部リンパ節生検組織。HE染色、CK7、LCA、TTF-1、p40、Napsin A

- 選択肢 ①肺原発腺癌 ②肺原発扁平上皮癌 ③大腸原発腺癌
④悪性リンパ腫 ⑤その他



解答：①肺原発腺癌

解説：HE染色では、核小体の目立つ大型類円形異型核と好酸性細胞質を有する腫瘍細胞が充実胞巣状に増殖している。上皮性結合は窺われるものの、腺腔形成や層状分化・角化など特定の分化傾向を示唆する構造は明らかでなく、組織像からは低分化な癌腫が疑われる。免疫組織化学にて腫瘍細胞は、CK7(+)、TTF-1(+)、Napsin A(+)、LCA(-)、p40(-)を示し、選択肢の中からは①肺原発腺癌がもっとも考えられる。

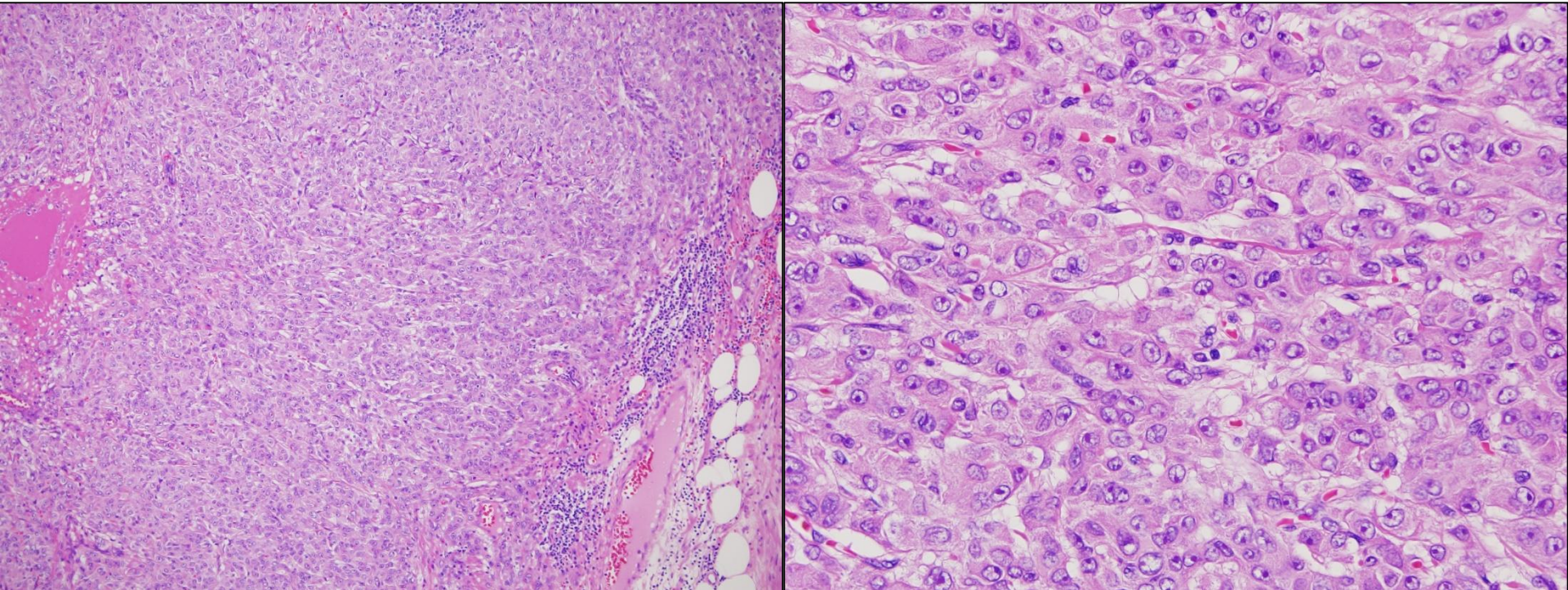


問題2 (2018 CUP2)

71歳男性。鼠径リンパ節腫大。

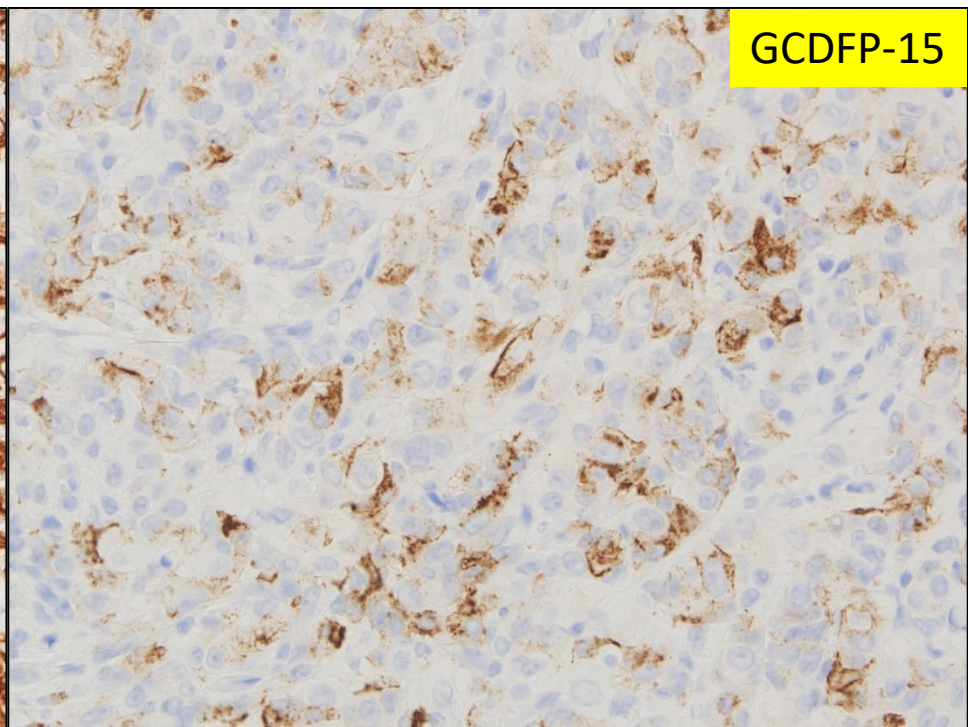
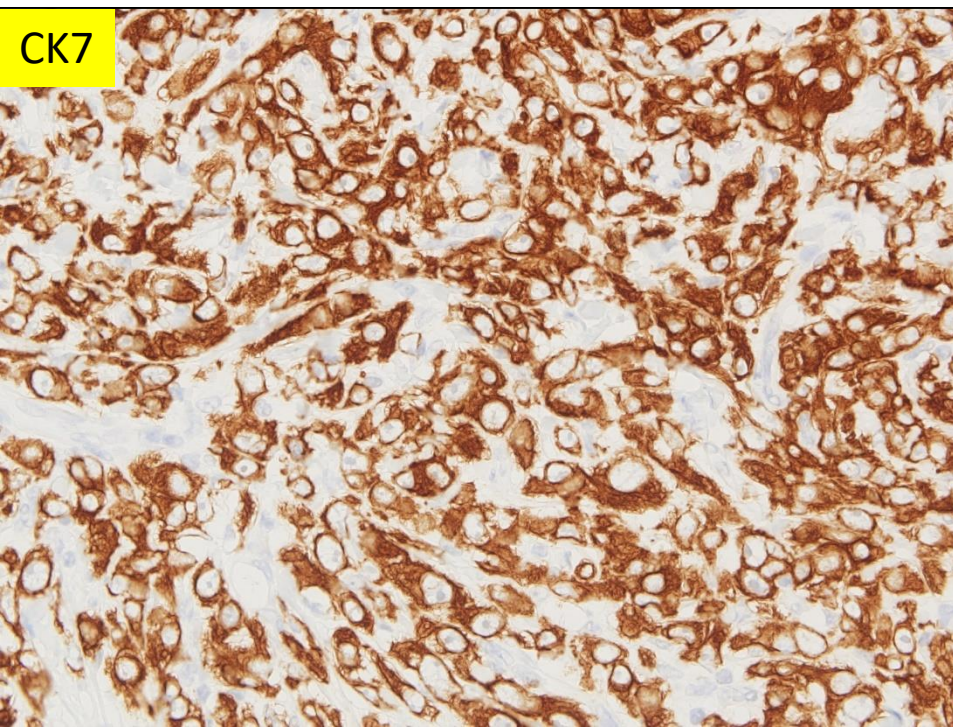
呈示標本：鼠径リンパ節生検組織。HE染色、CK7、CK20、LCA、GCDFP-15

- 選択肢 ①大腸原発腺癌 ②足底悪性黒色腫 ③悪性リンパ腫
④乳房外Paget病 ⑤その他



解答：④乳房外Paget病

解説：HE染色では、核小体の目立つ大型類円形異型核と好酸性細胞質を有する腫瘍細胞が索状に増殖している。腺腔形成は明らかでないが、索状構造から低分化な腺癌が疑われる。免疫組織化学にて腫瘍細胞は、CK7(+)、GCDFP-15(+)、CK20(-)、LCA(-)を示す。GCDFP-15(+)より、アポクリン分化を有する腫瘍の転移が考えられ、乳癌、乳房外Paget病を含む皮膚アポクリン癌、唾液腺導管癌などが挙げられる。鼠径リンパ節であることも考慮すると、選択肢の中では(おそらく陰部原発)④乳房外Paget病がもっとも考えられる(「Paget病」の用語は浸潤の有無にかかわらず使用されるのが一般的である)。

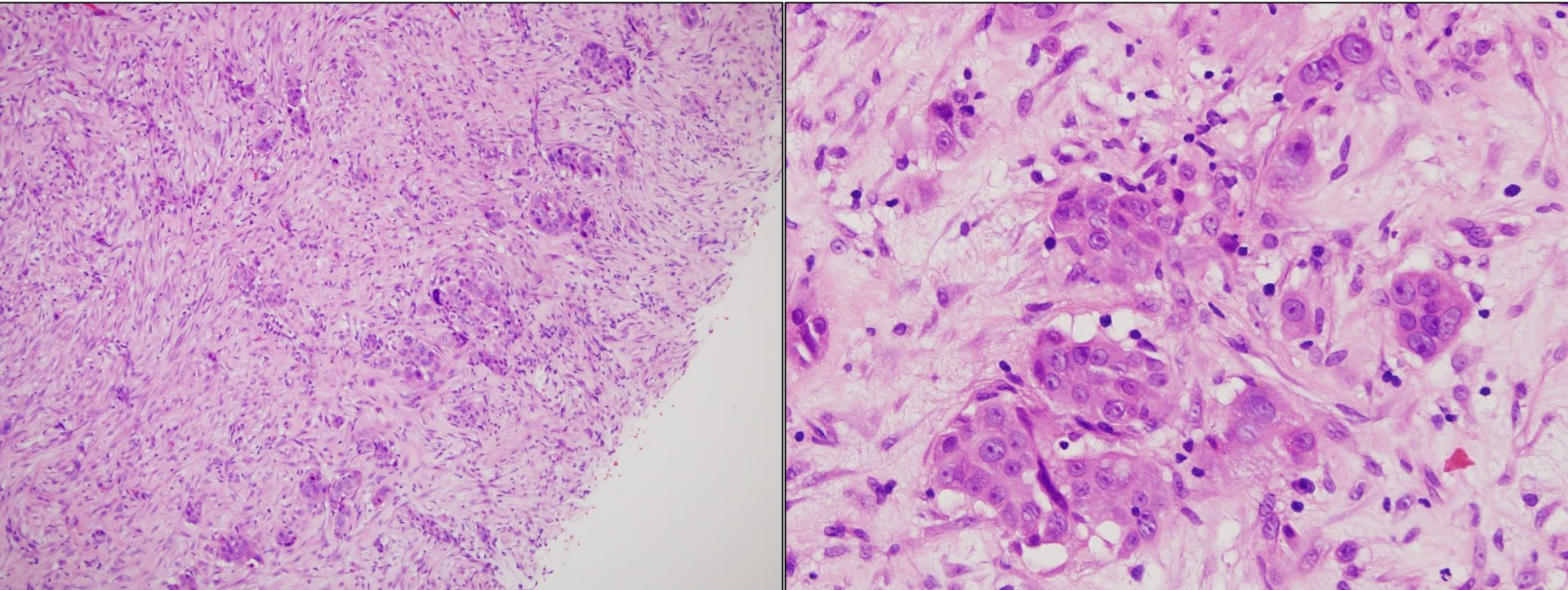


問題3 (2018 CUP3)

55歳女性。胸水貯留。

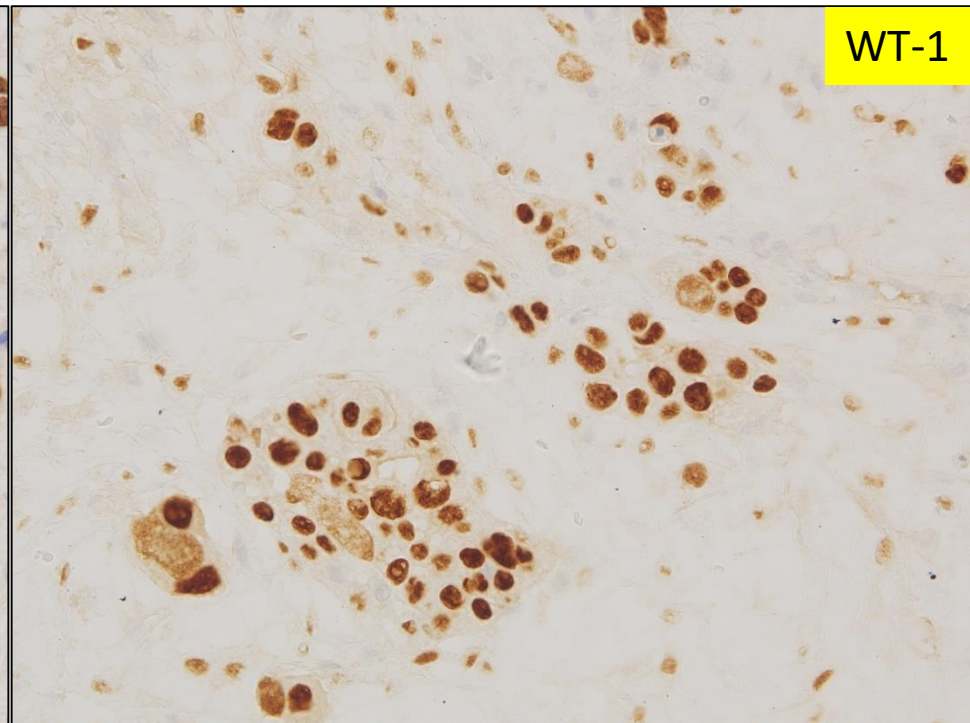
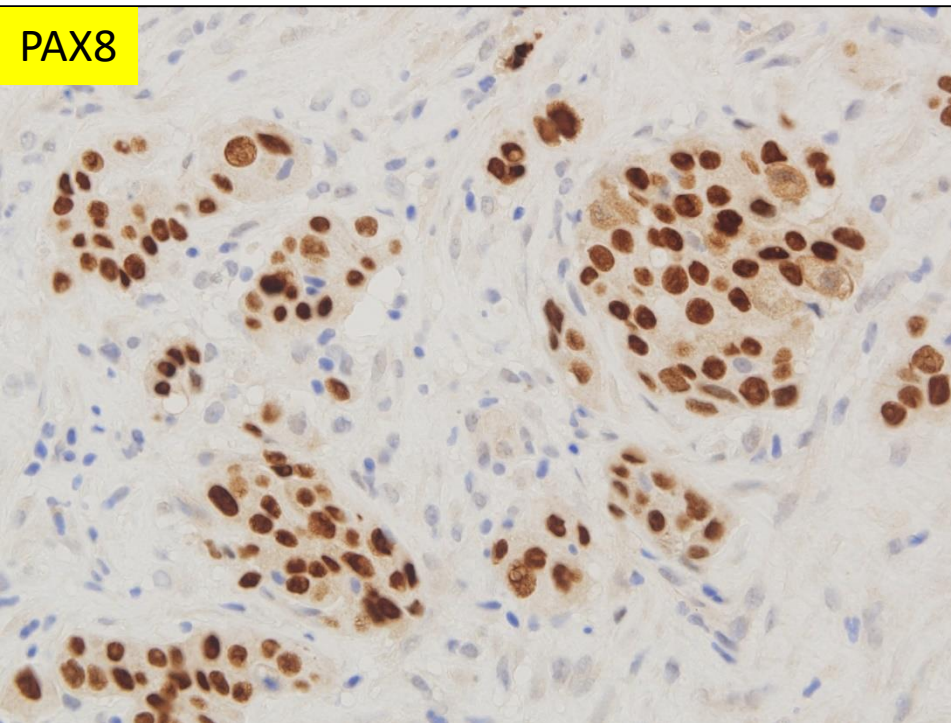
呈示標本：胸膜生検組織。HE染色、TTF-1、Calretinin、WT-1、PAX8、D2-40

選択肢 ①肺原発腺癌 ②悪性中皮腫 ③卵巣原発漿液性癌
④大腸原発腺癌 ⑤その他



解答：③卵巣原発漿液性癌

解説：HE染色では、核小体の目立つ大型類円形異型核と好酸性細胞質を有する腫瘍細胞が小胞巣状、小集塊状に増殖している。組織形態からは低分化な腺癌や（上皮型）悪性中皮腫が疑われる。免疫組織化学にて腫瘍細胞は、PAX8(+)、WT-1(+)、TTF-1(-)、Calretinin(-)、D2-40(-)を示す。WT-1は（上皮型）悪性中皮腫でも陽性となるが、PAX8(+)より、ミューラー管由来臓器、腎、甲状腺原発が示唆される。PAX8(+)かつWT-1(+)であることを考慮すると、選択肢の中では③卵巣原発漿液性癌がもっとも考えられる。

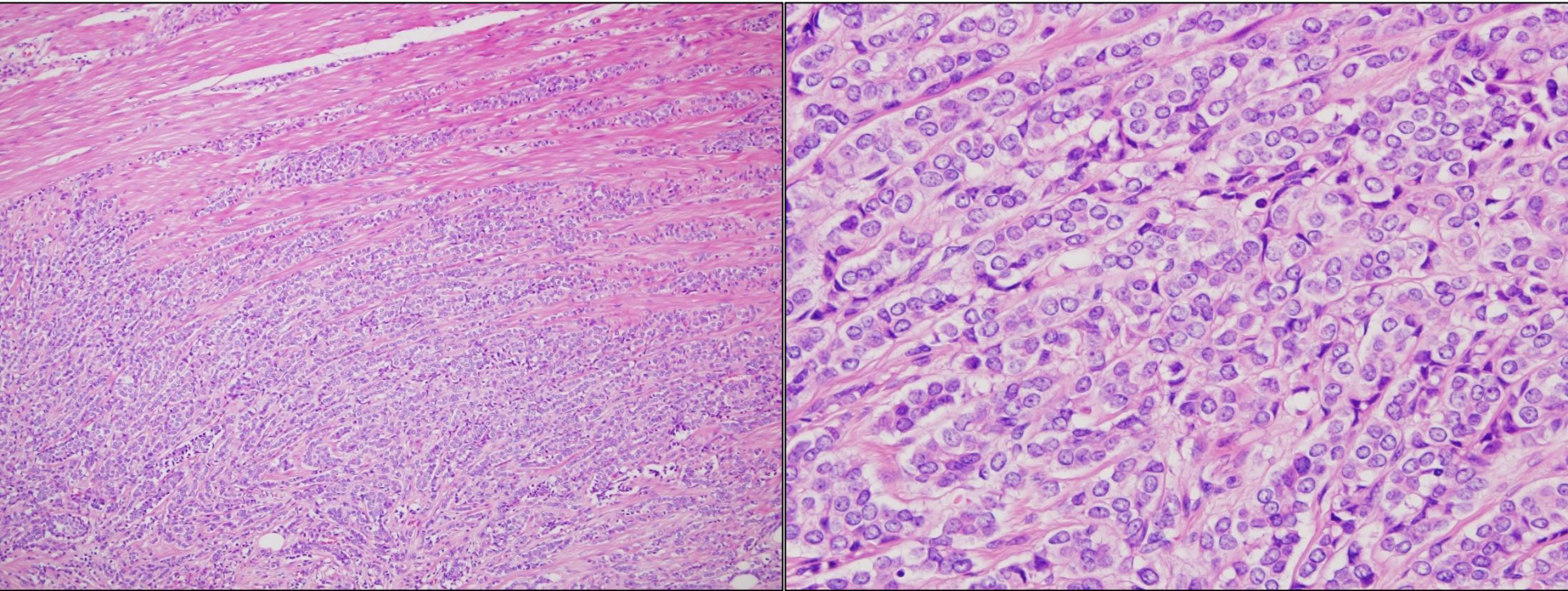


問題4 (2018 CUP4)

51歳女性。6年前子宮頸部腺癌にて広汎子宮全摘術施行。腹水貯留、腹膜播種病変に対して小腸切除。

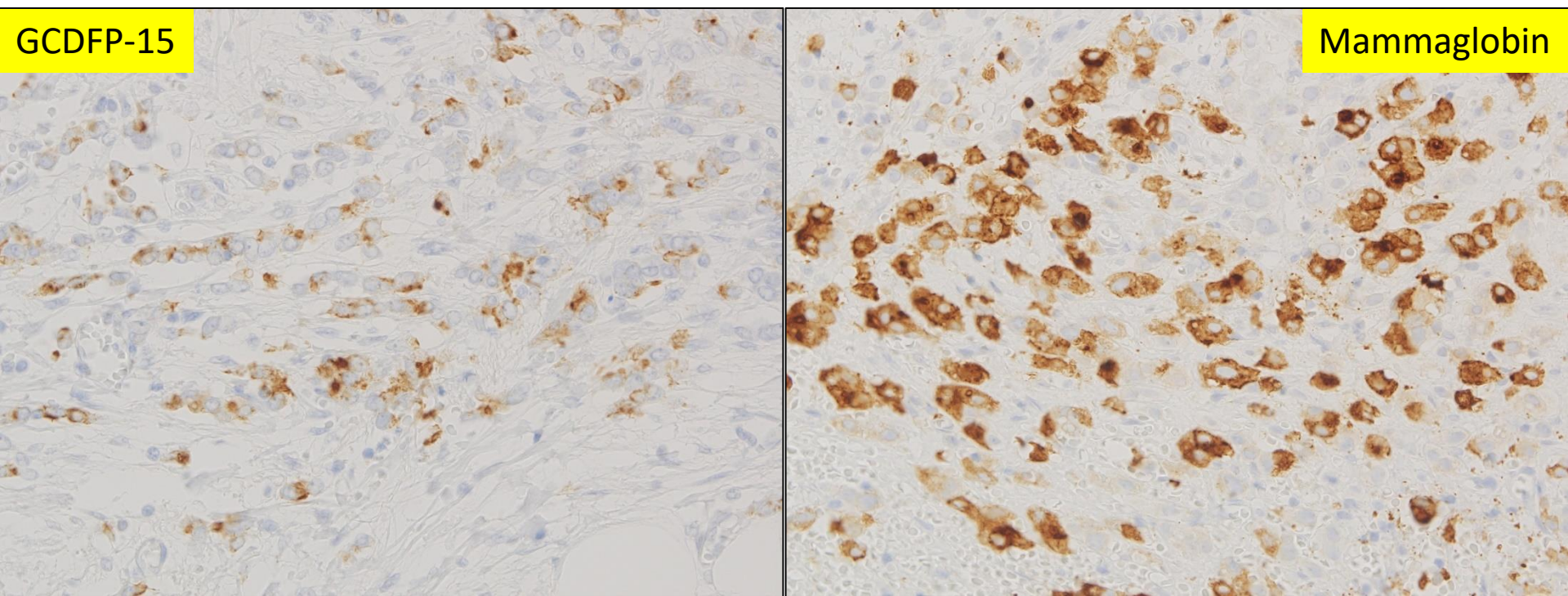
呈示標本：小腸切除検体。HE染色、CK7、BerEP4、WT-1、GCDFP-15、Mammaglobin、ER、E-cadherin、LCA

選択肢 ①腹膜原発漿液性癌 ②乳腺原発浸潤性小葉癌 ③大腸原発腺癌
④悪性中皮腫 ⑤その他



解答：②乳腺原発浸潤性小葉癌

解説：HE染色では、比較的均一な小型類円核を有する腫瘍細胞が索状に浸潤・増殖している。組織形態からは低分化な腺癌が疑われる（頸部腺癌の9割を占める通常型内頸部腺癌とは像が異なる）。免疫組織化学にて腫瘍細胞は、CK7(+)、BerEP4(+)、GCDFP-15(+)、Mammaglobin(+)、ER(+)、WT-1(-)、E-cadherin(-)、LCA(-)を示す。腹膜に主座をおくがBerEP4(+)、WT-1(-)より悪性中皮腫は否定的であり、GCDFP-15(+)、Mammaglobin(+)、ER(+))より乳腺原発、組織形態およびE-cadherin(-)より、浸潤性小葉癌がもっとも考えられる。

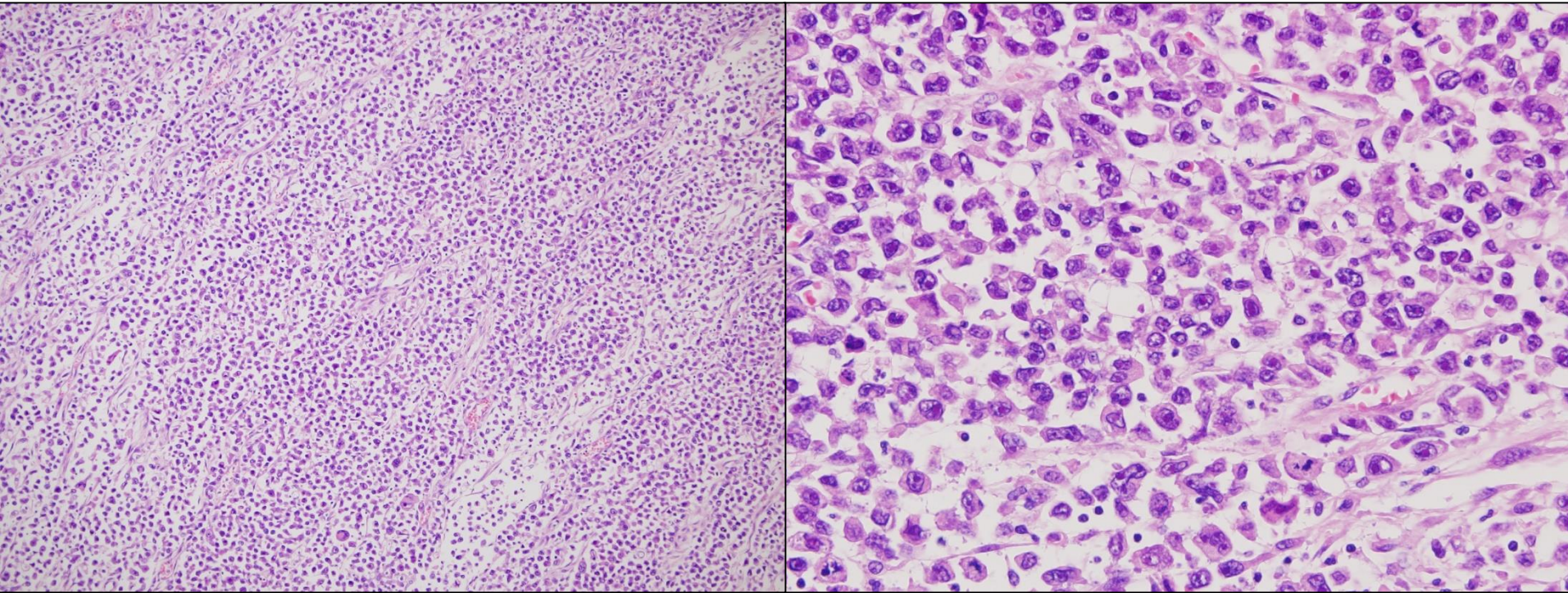


問題5 (2018 CUP5)

35歳男性。十二指腸水平脚から空腸内に存在する腫瘍。

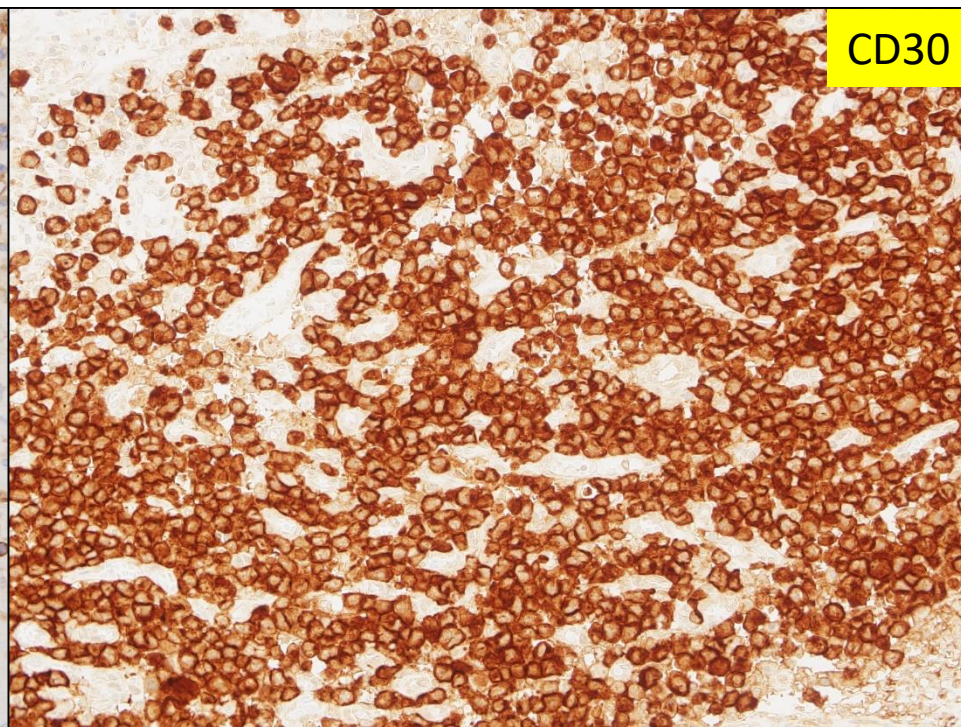
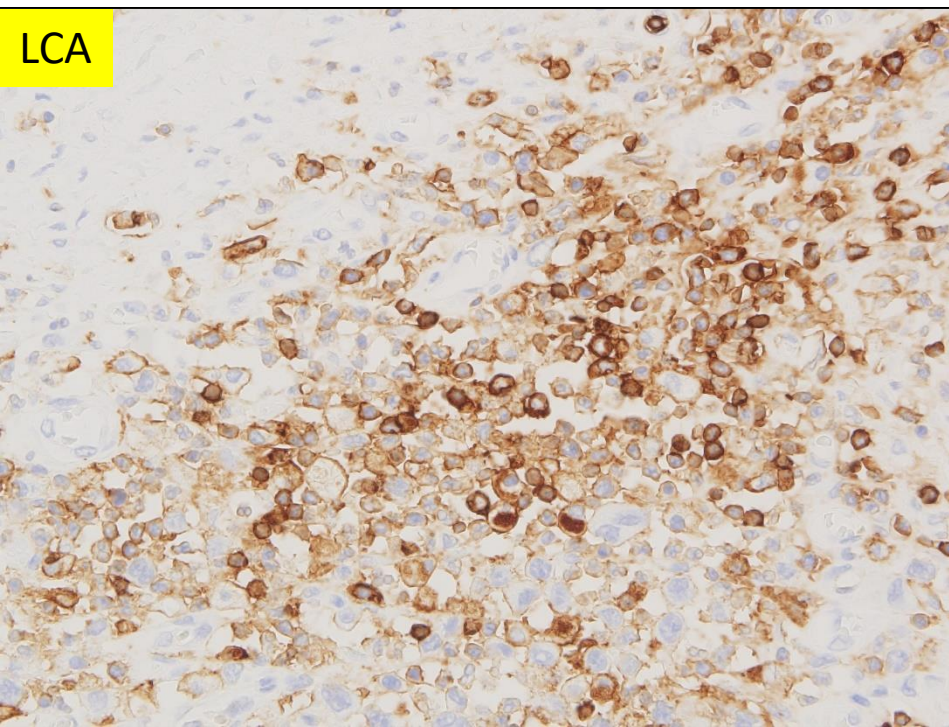
呈示標本: 十二指腸～空腸切除検体。HE染色、HE染色、EMA、AE1/3、LCA、CD30、CD4、ALK、c-kit、PLAP、Melan A

- 選択肢 ①悪性中皮腫 ②セミノーマ ③未分化大細胞型リンパ腫
④悪性黒色腫 ⑤その他



解答: ③未分化大細胞型リンパ腫

解説: HE染色では、核小体の目立つ大型類円核と好酸性細胞質を有する腫瘍細胞がびまん性、胞巣状に増殖している。組織形態からは低分化な癌腫や悪性黒色腫、その他年齢も考慮すると胚細胞腫瘍などが鑑別に挙がる。免疫組織化学にて腫瘍細胞は、LCA(+)、CD30(+)、CD4(+)、ALK(+)、EMA(+)、AE1/3(-)、c-kit(-)、PLAP(-)、Melan A(-)を示す。LCA(+)よりリンパ球系腫瘍が考えられ、CD30(+)、CD4(+)、ALK(+)、EMA(+))より、③未分化大細胞型リンパ腫(ALK陽性)がもっとも考えられる。



<原発不明がんとは>

「がん細胞が身体から検出されているにもかかわらず、原発巣が同定できない症状・病状」を指す。したがって、厳密には「病理組織学的検索を含めた十分な検索にもかかわらず原発巣が不明な転移性悪性腫瘍」である（真の原発不明がん）。ただし、実地臨床において病理検体として提出される「原発不明がん」は、転移巣の臨床的顕在化が原発巣のそれに先行し、一般的な臨床的検索で原発巣が明らかでないものが含まれている。病理組織学的検索によって原発巣を推定できれば、その臓器に発生する腫瘍の治療ガイドラインに則した治療を行うことができる。原発巣を明らかにできない場合でも、組織型が確定されればそれに見合った治療が可能となる。必要に応じてドライバー遺伝子変異の検出を行い分子標的治療につなげることもできる。一方、いたずらに原発巣探しに固執することは避けなければならない、臨床医と緊密な連絡を取り合って臨床情報をもとにした効率的な検索を行うとともに、臨床医が必要としている情報を順次迅速に提供していくことが重要である。

■組織型の確定と原発巣の推定（図 1）

HE 染色標本にて観察される組織所見から、上皮性か非上皮性か、上皮性であれば腺系、扁平上皮系、その他の組織型か、非上皮性であれば悪性リンパ腫、悪性黒色腫、その他の肉腫かなどを検討する。一般的には腺癌がもっとも多く半数以上を占めており、低分化あるいは未分化癌がこれに次ぐ。

（1）組織型の確定

組織形態から上皮性か非上皮性かの判定が困難な場合には、ケラチン（CKAE1/AE3）、ビメンチン、S-100 蛋白、LCA の免疫組織化学パネルが参考となる。一般的にはケラチン陽性、ビメンチン陰性であれば上皮性と考えられるが、上皮性腫瘍でもケラチン陰性を示すもの（副腎皮質癌、未分化癌など）やビメンチン陽性を示すもの（類内膜癌、腎細胞癌、未分化癌など）があることに留意する。悪性黒色腫はしばしば上皮様形態を示し特にメラニン色素が目立たない場合などに低・未分化癌の転移と誤認されることがあることから、S-100 蛋白も含めることが推奨される。同様にリンパ腫の一部（未分化大細胞型リンパ腫など）も低・未分化癌との鑑別がときに困難であることから LCA も含めるが、未分化大細胞型リンパ腫ではしばしば LCA の染色性が減弱することにも留意する。

上皮性腫瘍であることが推定されたら、腺系か扁平上皮系か、あるいはどちらとも言えない（低・未分化癌）かに分類する。ここでは、CK7 や CAM5.2 などの腺系マーカー、p40、p63、CK5/6 などの扁平上皮系マーカーが用いられる。p40 は尿路上皮癌でも陽性となる。腺系、扁平上皮系の鑑別が困難な場合には無理に分類せず、先に挙げた悪性リンパ腫、悪性黒色腫や、後述する胚細胞腫瘍、神経内分泌癌を慎重に除外した後に「低・未分化癌」と報告してよい。

扁平上皮癌の場合には臓器特異的な組織形態や免疫組織化学マーカーに乏しいため原発臓器の特定が難しいが、腫瘍の分布を考慮した外科切除または局所放射線照射により生存期間を延長できることがある。

その他考慮しておきたい組織型として、胚細胞腫瘍と神経内分泌癌が挙げられる。前者は特に若年者の原発不明癌ではその可能性を常に考慮する。原発は不明であっても胚細胞腫瘍に対する適切な化学療法がなされれば、比較的良好な治療効果を得られるからである。おもな胚細胞腫瘍に有用な抗体を表に挙げる（表 1）。

表1 おもな胚細胞腫瘍と特異的マーカー	
ほぼ全ての胚細胞腫瘍	SALL4
セミノーマ	OCT4, PLAP, c-kit, D2-40
胎児性癌	OCT4, CD30
卵黄嚢腫瘍	AFP, Glypican
絨毛癌	βHCG

細胞構築などから神経内分泌分化が窺われる場合や分化方向を特定できない癌の場合、神経内分泌マーカー（chromogranin A、synaptophysin、CD56 など）を用いて神経内分泌癌の可能性を検討する。これらが陽性であれば小細胞癌に準じた全身化学療法の適応が考慮される。

（２）原発巣の推定

組織構築や細胞形態、免疫組織化学的検索から腺癌であることが確定できた場合、特徴的な構築を呈するものであれば原発巣候補をある程度念頭に置いた上で、臓器特異性の高いマーカーや CK7 および CK20 の発現パターンを組み合わせ、免疫組織化学的検討を行い、原発巣を推定する。これらのマーカーは低・未分化癌にもある程度有用である。臓器特異性の高いマーカーを表 2 に示すが、各マーカーの感度、特異度やピットフォールなどの詳細については成書を参照されたい。

CK7 と CK20 の発現パターンは、報告によって多少のばらつきはあるものの、代表的な臓器（腫瘍）を表に示す（表 3）。胃や膵を原発とする腺癌や尿路上皮癌はむしろ一定の発現パターンを採らないことでよく知られる。胃・膵とも臓器特異的なマーカーが知られていないこともあり、原発不明癌の原発巣候補として常に最後まで残ることになる。

表2 臓器特異性の高いマーカー

TTF-1	肺（腺癌、小細胞癌）、甲状腺
Napsin A	肺（腺癌）
GCDFP-15	乳腺、皮膚（アポクリン癌） 乳房外Paget病
Mammaglobin	乳腺
GATA3	乳腺、膀胱（尿路上皮癌）
SATB2, CDX2	消化管（腸型腫瘍）
NKX3.1, PSA	前立腺
PAX8	婦人科臓器（ミューラー管由来腫瘍） 腎、甲状腺

表3 おもな臓器あるいは腫瘍のCK7・CK20の発現パターン（組織型の記載のないものは腺癌）

	CK7(+)	CK7(-)
CK20(+)	尿路上皮癌 卵巣（粘液性癌） 胃、膵	結腸・直腸 Merkel細胞癌 胃
CK20(-)	肺、乳腺 卵巣（漿液性癌、類内膜癌） 胃、膵、皮膚付属器癌、唾液腺 尿路上皮癌	前立腺 副腎（皮質癌） 腎細胞癌 肝細胞癌

■原発巣推定に至らなくても特定の治療ができる群

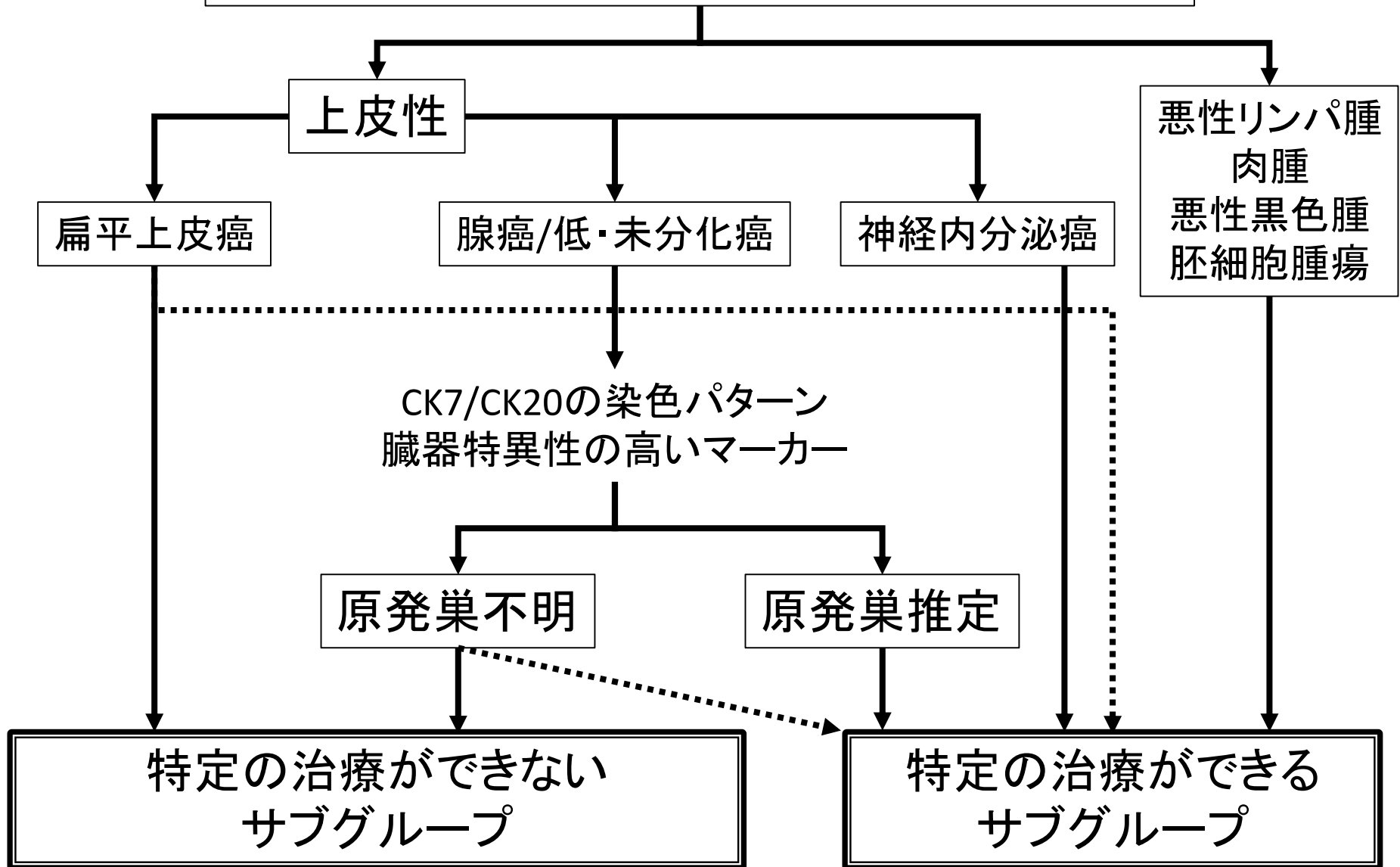
原発巣の推定に至らない真の原発不明癌であっても、特定の治療を行うことで生命予後の延長が期待される群が知られている（表 4）。原発巣の推定に至らない場合にもこれらの予後良好群の存在を認識し、治療的見地に立った情報を臨床医側に提供していくことが望まれる。

表4 原発不明がんの予後良好群とその治療方針

予後良好群	治療方針
腺癌、女性、腋窩リンパ節転移のみ	腋窩リンパ節転移陽性の乳がんに応じた治療
漿液性腺癌、女性、がん性腹膜炎、CA125上昇、（腹膜癌）	腹膜癌として臨床病期Ⅲ期の卵巣癌に応じた治療
腺癌、男性、PSA上昇、造骨性骨転移	進行性前立腺がんの治療
扁平上皮癌、頸部（鎖骨上以外）リンパ節転移	頭頸部がんの治療（外科切除/放射線療法）
扁平上皮癌、巣径リンパ節転移	局所療法（外科切除または放射線療法）
低分化（高悪性度）神経内分泌腫瘍	進展型小細胞肺癌の治療
高分化（低悪性度）神経内分泌腫瘍	膵・消化管神経内分泌腫瘍：NET G1, G2に応じた治療
正中線上に病変が分布（縦隔、後腹膜リンパ節、肺転移）、50歳未満の男性、β-hCG/AFPの上昇、（性腺外胚細胞腫瘍）	免疫組織化学（PLAP, Oct4など）で確認し、Poorリスクの性腺外胚細胞腫瘍の治療

図1: 原発不明癌の病理診断の流れ

組織形態／Keratin, Vimentin, S-100, LCA



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)

- ・ アジレント・テクノロジー株式会社
- ・ 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
- ・ 国立大学法人 大阪大学
- ・ 学校法人 帝京大学
- ・ 学校法人 日本大学
- ・ 公益財団法人 がん研究会有明病院

企画・実施責任者

- ・ 前期染色サーベイ
国立大学法人 大阪大学 病理診断科 森井 英一
- ・ 後期フォトサーベイ
学校法人 帝京大学 医学部 病院病理部 笹島 ゆう子

協力者

国立大学法人 香川大学 病理診断科・病理部 羽場 礼次

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

〒150-0032

東京都渋谷区鶯谷町 7-3-101

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@jpqas.jp

特定非営利活動法人

日本病理精度保証機構

Japan Pathology Quality Assurance System