

原 著

子宮頸がん検診におけるベセスダシステム 2001
導入に向けた取り組みと課題

白山 岳史¹⁾ 清野 重男¹⁾ 小林 則子¹⁾ 阪埜 浩司²⁾
藤井多久磨²⁾ 青木 大輔²⁾

財団法人世田谷区保健センター医務課検査係¹⁾, 慶應義塾大学医学部産婦人科学教室²⁾

目的：東京都世田谷区の子宮頸がん検診に、ベセスダシステム 2001：The Bethesda System 2001 (TBS) 導入時の課題や問題点を把握するため細胞診判定と標本の適否を検討した。

方法：①2007年12月から1年間 TBS を使用した。意義不明な異型扁平上皮細胞 (ASC-US) 以上を要精密検査とし精検結果を追跡した。

②2008年12月分1273件を再鏡検し、各施設の取り扱い数や不適正標本の割合を調査した。

成績：①検診受診者数14468人中、要精密率は1.31%、内訳はASC-US 0.39%、HSILを除外できない異型扁平上皮細胞 (ASC-H) 0.08%、異型腺細胞 (AGC) 0.04%、軽度扁平上皮内病変 (LSIL) 0.44%、高度扁平上皮内病変 (HSIL) 0.34%、扁平上皮癌 (SCC) 0.02%、であった。子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN1) 以上の検出率はLSIL, HSIL, ASC-US, ASC-Hそれぞれ76.7%, 79.4%, 65.6%, 75%であった。②TBSに基づく不適正標本の割合は全46施設の平均6.8%であった。

結論：今回ASC-USまたはASC-Hより67.5%のCIN1以上の病変が認められたことなどから、今後はASCについて細胞診判定の妥当性を検討する必要があると考えられる。TBS導入により不適正標本の把握と、標本作製工程の管理が可能となり、これらの取り扱いと是正が課題となる。

Key words : The Bethesda System 2001, Cancer screening, ASC-US

I. はじめに

世田谷区保健センターでは東京都世田谷区から委託を受

け、早期発見と予防を目的に、1984年より地域住民を対象とした子宮頸がん検診検体検査を行ってきた。

がん検診の目的達成のためには、受診率の向上に加えて、検査における精度管理は重要な課題である。米国で提唱された細胞診報告書である The Bethesda System 2001 (以後 TBS と記す) の特徴は、①標本の適正評価についての記載、②HPV 感染の関与、③軽度異形成から上皮内癌を軽度扁平上皮内病変 (LSIL) と高度扁平上皮内病変 (HSIL) へのさらなる分類、④上皮内病変が疑われる異型扁平上皮細胞 (ASC) と異型腺細胞 (AGC) の新たなカテゴリー設定、である¹⁾。これまで使用されてきたクラス分類 (日本母性保護産婦人科医学会の分類) が改訂され、厚生労働省は TBS を使用することが可能であるとの指針を市町村に通達している。そこで TBS の本格導入に向けて課題や問題点を把握するため、TBS に基づいた細胞診判定と不適正標本の施設別

A current applicability of The Bethesda System 2001 in the uterine cervical cancer screening

Takefumi SHIRAYAMA¹⁾, C. T., I. A. C., Shigeo SEINO¹⁾, C. T., J. S. C., Noriko KOBAYASHI¹⁾, C. T., I. A. C., Kouji BANNO²⁾, M. D., Takuma FUJII²⁾, M. D., Daisuke AOKI²⁾, M. D.

¹⁾Setagaya Health Center

²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keio University

論文別刷請求先 〒154-0024 東京都世田谷区三軒茶屋 2 の 53 の 16 財団法人世田谷区保健センター医務課検査係 白山岳史

平成 22 年 2 月 23 日受付

平成 22 年 6 月 3 日受理

Table 1 Population-based Setagaya Ward cervical screening performance indicators

	Subjects	Rate (%)	ppv (%) ^{#1}
Subjects screened	14,468		
Screen-positive	189	1.31 ^{#2}	
Detailed testing	156	82.53 ^{#3}	
Invasive cancer detected	1*		
CIN3+ detected	24	0.17	12.70
CIN2+ detected	47	0.32	24.87
CIN1+ detected	89	0.62	47.09

CIN+ : Cervical intraepithelial neoplasia and worse

#1 : Lesions detected among screen-positive

#2 : Referral for ASC-US or worse

#3 : Workup examinees out of screen-positive

* : Endometrial adenocarcinoma

割合について検討を行った。

II. 対象と方法

1. 2007年12月より1年間、区内検診実施機関で採取された直接塗抹標本を対象に、TBSに基づいて行った細胞診判定をクラス分類に加えて書式変更を行わず結果報告した。意義不明な異型扁平上皮細胞(ASC-US)以上を要精検と判定し、ASC-USの場合は、6ヵ月後の細胞診再検査またはコルポ診・組織診をすぐに行うことを提案した。ASC-USを超えるものについてはコルポ診・組織診を提案した。要精検と判定された被験者のうち、組織診が行われ子宮頸部上皮内腫瘍(cervical intraepithelial neoplasia; CIN)と診断されたものの割合について調べるため、追跡調査による精検のデータ収集を行った。

2. 2008年12月分の検診検査数1273件の標本を対象に適否評価を行った。細胞採取器具は各施設において綿棒、ブラシ、サイトピックから適宜選択された。不適正と評価する判定基準は、①異型細胞がみられず扁平上皮細胞が8000未満である塗抹細胞少数の場合、②乾燥や変性による不明瞭部分が75%を超える場合、とした。また、区内検診実施機関46施設における取り扱い検査数と不適正標本の割合を把握した。

III. 結果

1. TBSを使用した検診結果集計表

2007年12月～2008年11月までの1年間の集計結果は、検診受診者数14468人、要精検率1.31%(189件)、要精検者のうち実際の精検受診者は156人(82.5%)、CIN1以上(CIN1+)の病変の発見率0.62%(89件)であった

Table 2 Cytological screening interpretation and results

Interpretation/Result	n	(%)
NILM	14,279	98.69
Epithelial cell abnormality	189	1.31
ASC-US	56	0.39
ASC-H	12	0.08
AGC	5	0.04
LSIL	64	0.44
HSIL	49	0.34
SCC	3	0.02
Total	14,468	100

NILM : Negative for intraepithelial lesion and malignancy

ASC-US : Atypical squamous cells of undetermined significance

ASC-H : Atypical squamous cells, high-grade squamous intraepithelial lesion not excludable

AGC : Atypical glandular cells

LSIL : Low-grade squamous intraepithelial lesion

HSIL : High-grade squamous intraepithelial lesion

SCC : Squamous cell carcinoma

(Table 1)。今回の検診期間では発見された子宮頸癌は0件であったが、結果的に子宮体癌が1例発見された。陽性反応的中率はCIN3+では12.70%、CIN2+では24.87%、CIN1+では47.09%であった(Table 1)。要精検189件の細胞診判定の内訳はASC-US 56件(0.39%)、ASC-H 12件(0.08%)、AGC 5件(0.04%)、LSIL 64件(0.44%)、HSIL 49件(0.34%)、SCC 3件(0.02%)であり、全受診者数に対する細胞診判定の割合はLSILが一番多く、続いてASC-US、HSIL、HSILを除外できない異型扁平上皮細胞(ASC-H)の順となった(Table 2)。

精検受診者156人の検査内訳は細胞診のみ再検査を行い組織診が実施されなかった36例、コルポ診・組織診が実施された120例である。Table 3は、組織診にて診断された120例の集計結果である。LSIL 43件では、CIN1、CIN2、CIN3がそれぞれ、25例(58.1%)、6例(14%)、2例(4.6%)が検出されHSIL 34件では、3例(8.8%)、10例(29.4%)、14例(41.2%)であった。ASC-US 32件では、12例(37.5%)、5例(15.6%)、4例(12.5%)、ASC-H 8件中それぞれ2例(25%)、2例(25%)、2例(25%)が検出され、いずれも浸潤扁平上皮癌は認められなかった。SCCと判定された3件からは上皮内癌2例と結果的に子宮体癌1例が発見された。

2. 検診標本1ヵ月分について適否評価した判定内訳

1273件に使用された採取器具は、綿棒796件、サイトピック261件、ブラシ57件、器具不明(検診結果記録票に未記入)159件であった。これらの判定内訳は適正1187件(93.2%)、不適正86件(6.8%)であった。また、不適

Table 3 Pathological cervical biopsy findings

Histology	Cytological interpretation									
	ASC-US		ASC-H		LSIL		HSIL		SCC	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Negative	11	34.4	2	25.0	10	23.3	7	20.6	0	0.0
CIN 1	12	37.5	2	25.0	25	58.1	3	8.8	0	0.0
CIN 2	5	15.6	2	25.0	6	14.0	10	29.4	0	0.0
CIN 3	4	12.5	2	25.0	2	4.6	14	41.2	2	66.7
Cancer	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1 [#]	33.3
Total	32	100	8	100	43	100	34	100	3	100

: Endometrial adenocarcinoma

Table 4 Results of specimen adequacy

	Specimen		EC/TZ component (+)		EC/TZ component (-)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Satisfactory	1,187 [#]	93.2	614	48.2	573
Unsatisfactory	86	6.8				
Total	1,273	100				

EC/TZ : Endocervical/transformation zone

: Among these specimens, 3 with low cellularity were classified as satisfactory due to atypical cell presence

Table 5 Evaluation of unsatisfactory samples

Cellularity and other quality indicators	n = 86 (%)
Scant cellularity	56 (65.1)
Obscured	30 (34.9)

Scant cellularity : scant squamous cellularity

正のなかで異型細胞が3件みられ適正と判定した。必ずしも不適正の要件ではないが適正標本を移行帯細胞の有無で分けたところ、移行帯細胞あり614件(48.2%)、移行帯細胞なし573件(45.0%)であった。(Table 4)。不適正と評価した理由は、塗抹細胞少数56件、乾燥による不明瞭30件であった(Table 5)。

3. 46施設別の取り扱い件数と不適正標本の割合

施設別にみた1ヵ月分の取り扱い件数は155件から1件までと幅広く、平均27件であり施設間によって差がみられた(Fig. 1-A)。20件以上取り扱う17施設のうち4施設では、10%を超える不適正標本がみられ、全46施設の平均は6.8%であった(Fig. 1-B)。

IV. 考 察

今回(2007年12月から)TBSを使用するにあたり留意した点は、2007年11月まで利用してきた日本母性保護産婦人科医会のクラス分類と同じ基準で細胞診判定を行ったことである。今回のデータ集計からみた検診結果の要精検率、要精検の精検受診率はそれぞれ1.31%、82.5%であり、最近の年度実績である2006年度(4~3月)の要精検率、精検受診率はそれぞれ1.8%、77.3%、2007年度(4~3月)の要精検率、精検受診率はそれぞれ1.4%、76.8%、であ

り、大きな変動はみられなかった。全国における2006年度子宮頸がん検診の要精検率は0.3~2.9%、許容値1.4%、精検受診率14.1~90.0%、許容値70%、と報告されている²⁾。今回の検討結果は許容値を達成していた。しかし検診の精度管理上、標本作製に関していくつかの問題があった。

TBSの特徴の一つに標本の適正評価があり、検診実施機関で細胞採取スライドガラスへ塗抹固定されたさまざまな状態の標本に対して、判定できる状態であるかどうかについて細胞診報告書に記載することになっている。報告書を通して、適正評価について臨床医へ通知することにより、手作業の標本作製工程の管理が可能となり、このことは、技術・体制指標による精度管理には有効であると考えられている³⁾。

今回TBSを使用して不適正標本の状況を再鏡検してみると、6.8%が不適正と判明した。この結果は、施設間でばらつきがみられた(Fig. 1を参照)。標本の取り扱い数が施設間で相当違うためにはっきりとした原因はわからない。細胞を採取する医師の技術習熟度にも差があるかもしれないが、採取器具を含む塗抹方法に差があることが示唆される。不適正標本は細胞診判定の誤判定に繋がる恐れがあり、これらの取り扱いと是正が課題となる。東京都世田谷区の場合、検診実施機関は46施設あり、採取器具は綿棒、サイトピック、ブラシから適宜選択されているが、綿棒が多く使用されていた。また未記入による採取器具不明が159件(12.5%)もみられた。導入前の試みとして、採取方法と器具に対する注意喚起を行う予定である。さらに、6ヵ月間隔で集計を行い、全施設の不適正割合や各施設の推移

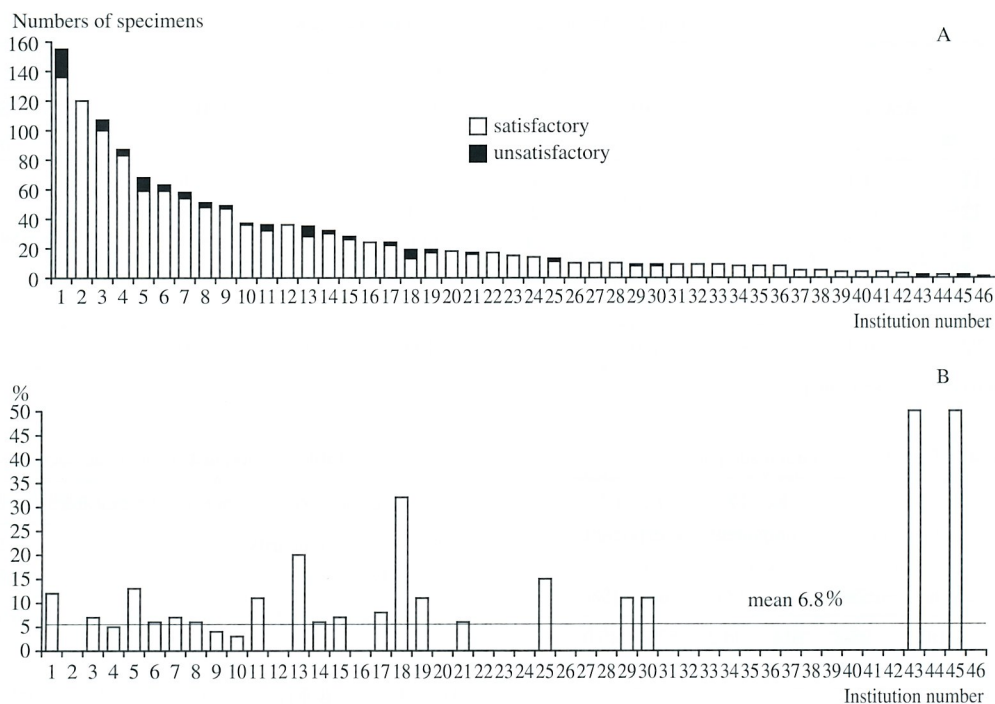


Fig. 1 (A) Numbers of samples and (B) proportions of unsatisfactory samples at clinical institutes. Institution numbers in A coincide with those in B.

について呈示していくことを予定している。

次に、新設されたASCについて集計した結果はASC 68件(0.47%)であり、要精検の35.9%を占めた。今までクラスⅢa~Ⅲbに分類していた細胞像をASC-(US~H)に置き換えることで、扁平上皮内病変を疑う、良性反応性変化との鑑別が難しい、など判定に迷う症例も多数あることが確認できた。ASC以上を対象とした要精検のうちコルポ診・組織診の行われた集計結果からCIN1以上の病変の検出率を調べてみると、ASC-USよりLSIL, ASC-HよりHSILがそれぞれ高く、ASC-USが一番低かった(Table 3)。ASCはSILを示唆するものの、明確な判断を下すには核異型や細胞量が不十分な状態である。したがって、判定に迷う不確かな状態を見極める作業を必要とするために、陽性反応的中率はSILに比べて低くなると考えられる。また、細胞診専門医や細胞検査士の間で判断を迷う症例もあることから、判定基準や見直し症例についての確認作業が適宜必要であると思われる。当然のことであるが、現実性の高いSCCと判定したものはすべて浸潤扁平上皮癌が検出されなければならない。しかし3例中1例に体部癌が発見されており、判定について再考が必要である(Table 3)。細胞診判定のASC-US症例の経過を追うと、CIN2以上の病変が28.1%検出された。ASC-USの取り扱いについてはNCCNのガイドラインやALTstudyの結果^{4,5)}を勘案すると、HPV検査が推奨されている。本邦ではHPV検査の利

用が目下のところ困難であるところからASC-USの判定の多くに対しては6ヵ月後の細胞診再検査を提案している。細胞診再検査の結果ASC-US以上の細胞診異常が続くようであればコルポ診を含めた組織診を提案している。しかしながら、追跡調査未回答や被検者と連絡がとれないなどの未把握に加えて、細胞診の再検査や精検を受診していない未受診が、コルポ診・組織診をすぐに行なうように提案した場合に比べて、高くなる傾向がみられた。Wrightによる報告⁶⁾でも同様の指摘がされており、個別の再受診勧奨など精検受診勧奨の方法を再検討することが重要な課題である。都市型検診は検診実施機関を選択できることや被検者の都合に合わせて受診できるなど利便性がある一方、精検・治療を行う医療機関が多いために、追跡に多大の労力を要する。今回ASC-USあるいはASC-Hより27例(67.5%)のCIN1以上の病変が認められたことなどから、細胞診判定の妥当性を検討するためには、(1)ASC-US, ASC-Hが占める割合のモニタリング、(2)判定後の経過観察と精検結果の把握について継続的に実施することが重要であり、そのための追跡調査には検診受診者に直接対応する検診実施機関や精検機関との今まで以上の理解と協力が必要である。また、現状ではHPV検査の位置づけが不明確な点は否定できず、本検査の適応とその解釈について本邦のエビデンスの創設が望まれる。今後全国的なTBSの本格導入によりそれぞれの細胞診判定別にどのような病変が

検出されたかといったデータが整備されることによって、技術・体制指標あるいはプロセス指標に基づく精度管理の向上が期待され、地域ごとの検診効果を比較するうえでもたいへん有用であると考えられる。

Abstract

Objective : We assessed the applicability of The Bethesda System 2001 (TBS2001) in cervical cancer screening in Setagaya Ward, Tokyo, Japan.

Study Design : We used the so-called Pap classification and TBS2001 for 14,468 subjects screened from December 2007 to November 2008, conducting follow-up surveys and analyzing data collected from subjects with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) or worse. We reexamined 1,273 specimens from December 2008 and evaluated specimen adequacy at individual institutes.

Results : Rate of screen-positive was 1.31%. TBS2001 interpretations of referred subjects were ASC-US 56 (0.39%), atypical squamous cells cannot exclude HSIL (ASC-H) 12 (0.08%), low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) 64 (0.44%), high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) 49 (0.34%), and SCC 3 (0.02%). Of these, colposcopically directed biopsies from 120 examinee showed that detection of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1 and worse accounted for 76.7% in LSIL, 79.4% in HSIL, 65.6% in ASC-US, and 75% in ASC-H. The mean percentage of unsatisfactory samples was 6.8% at 46 institutes.

Conclusions : Implementing TBS2001 enables unsatisfactory specimens to be handled appropriately and is useful in managing screening,

including initial sample collection. The pathological background of cytological interpretations must thus be continuously evaluated, especially for ASC, in future screening.

文 献

- 1) Solomon, D., Nayar, R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes, Second Edition. New York : Springer ; 2004.
- 2) 東京都がん検診支援サイト「受けよう！がん検診」の概要.
<http://www.metro.tokyo.jp/INET/CHOUSA/2008/12/60icf101.htm>
- 3) がん検診事業の評価に関する委員会. 今後の我が国におけるがん検診事業評価の在り方について 報告書. 2008.
http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/03/dl/s0301-4c_0001.pdf
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Cervical Cancer Screening v. 1. 2010.
- 5) The ALTS Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. Am J Obstet Gynecol 2003 ; 183 : 1383-1392.
- 6) Wright, T. C. Jr., Cox, J. T., Massad, L. S., Twiggs, L. B., Wilkinson, E. J. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA 2002 ; 287 : 2120-2129.