

人間ドック

26 : 723-728, 2012

総説

ベセスダ分類と細胞採取上の注意点

大村峯夫

ベセスダ分類と細胞採取上の注意点

日本婦人科がん検診学会 常務理事
医療法人・社団 ころとからだの元氣プラザ 婦人科 部長
大村峯夫

キーワード 子宮頸がん検診 細胞診 ベセスダシステム 液状処理細胞診

はじめに

がん検診は近年急速に普及してきており、人間ドックでもその必要性は高まっている。特に子宮頸がんは長い前がん状態を経て発症に至るという特性から、早期発見が可能ながんで、検診の効果が表れやすいがんであるともいえよう。

ただ、わが国では20代、30代の若年女性において近年発生率、死亡率の増加が顕著で、それぞれの年代における最も頻度が高いがんとなっている¹⁾。

そこで問題となるのが検診の精度であるが、現在わが国での子宮頸がん検診の有力な武器となっているのが細胞診であり、精度の高いことが評価されている。これまではその報告様式には「日母分類」が採用されてきた²⁾。

1973年に考案された「日母（日本母性保護産婦人科医会：現日本産婦人科医会）分類」はパバニコロウ分類を改変し、形態学に数値化を取り入れたものであり、それなりに使い勝手がよく、わが国では子宮頸部細胞診報告様式として広く利用されてきた。

しかしながら、最近の細胞診断学、また分子生物学の進歩に伴い、子宮頸がんに新たな知見が加わり、また国際的に用いられる分類との互換性を持たせる必要性もでてきたため、新たに「ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診報告様式：通称ベセスダシステムあるいは医会分類」が採用された。これらの事情について述べるとともに、この分類法を生かし、さらに精度を高めるために適した細胞採取法等についても解説する。

ベセスダシステム作成の背景

1980年代後半、米国の経済ジャーナリズムであるウォールストリートジャーナルは、子宮頸が

ん検診のための細胞診と組織診の不一致率が高いことや細胞診報告書の様式や用語が国内で統一されていないため、臨床医にとってその取り扱いに迷いや混乱が生じていることを大きく取り上げた。これに端を発し、これまで広く行われてきた子宮頸がん検診の細胞診断精度が思ったより低く、このままでは検診そのものの実効性に疑問があるとの意見が出され、社会問題となった。

米国政府は、細胞病理学のエキスパートより構成される専門委員会に子宮頸部細胞診の精度管理のあり方についての解決策を要請した。これを受けて、一連の協議の上で公表されたのが、「The 1988 Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytological Diagnosis (TBS)」である。その後2001年の改訂を経て「ベセスダシステム2001」^{3,4)}となった。子宮頸部細胞診の統一的な報告様式であるベセスダシステムは米国政府の主導のもとに米国内で使用され、さらにヨーロッパ諸国にも広まった。これに基づく患者の取扱法についてのガイドラインも確立し、米国内で定着した。

わが国の「ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診報告様式：通称ベセスダシステムあるいは医会分類」はこれに準拠したものである。

一方、細胞診そのものの精度向上のための改善策も図られた。主なものは、HPV-DNA検査の導入と同時併用、コンピューターによる画像解析診断技術の導入によるスクリーニングの補助と自動化、液状処理により均一に薄層に塗抹される液状処理細胞診（LBC: liquid based cytology）検体の推進である。

わが国で「日母分類」を「ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診報告様式：医会分類」に改定する必要性について

1. 検診の精度管理のため、単なるクラス分類ではなく、推定病変を記述する必要が出てきた。これまでの日母分類は5段階のクラス分類であり、基本的には細胞所見や形態学的所見は示されていない。たとえばクラスⅢ（Ⅲa）は細胞の異常の程度が軽度で、軽度異形成あるいは中等度異形成が想定されるものであるが、トリコモナス膺炎などの炎症もここに入れられることがあり、また不適正検体のため判定困難とされた例もⅢとされることがある。したがって本来はクラスⅢa以上の異常が認められた場合にはコルポスコピーと生検を行うことを推奨している²⁾が、クラスⅢの内容の多様性のために生検をせず、いたずらに細胞診を繰り返す臨床医も見受けられる。また逆に不必要なコルポスコピー、生検が行われることもあり、精度管理上不都合である。

したがって、「軽度異形成」などと推定病変を記載することで、細胞診断医の診断内容を臨床医に確実に伝え、さらに次の検査をコンサルテーションし、検診の精度向上を図ることが必要である。

2. 標本の適、不適を評価し、不適正標本をなくすることが精度向上につながる。

不適正には検体そのものが不合格（検体ラベルがなく検診者が特定できない、スライドが破損して鏡検できないなど）と鏡検はできるが評価するには不適正であるものがある。

標本が不良（不適正）で細胞診断が困難である場合、これまでは少し無理をしてでも部分的細胞所見により診断し、回答する例が散見された。これは臨床医の利便性を考慮してのことであろうが、これでは真の検診受診者の利益にはならず、見落とし事故・誤判定を招きかねない。標本が不適正の場合は一定の基準に基づき、不適正標本として除外すべきであり、細胞採取者の自覚を促し改善することにより精度の向上につながるものである。また、細胞診断上の問題点を明確にすることにより、臨床医・細胞診断医の責任分担を促すことにもなる。

不適正標本と判断された場合の取り扱いについては、速やかな再検査をするべきであり、平成24年4月から施行される人間ドック学会会告にも新しい判断基準としてその旨が記載されているが、その費用負担については意見の分かれるところである。自治体等の行う対策型検診においては、契約により自治体等検査実施主体が負担するのが望ましいが、この場合も検査実施医療機関も再採取器具実費のみを請求するにとどめたい。

人間ドックに代表される任意型検診においては、実施医療機関が無償で再採取することが望ましい。このためにも不適正標本を作らない努力が必要である。

この不適正標本を作りにくくするための採取器具、標本処理技術については次の項でも解説する。

以上の2項が最も重要なものであるが、そのほか次のような必要があり、ベセスダシステムが作成された。

3. 子宮頸がん発がん過程におけるHPV（ヒトパピローマウイルス）関与のエビデンスを取り入れる必要がある。

4. 診断困難な異型細胞に対して新しいクライテリアを設ける必要がある。

さらに、欧米や他領域（乳腺、甲状腺）ではクラス分類はすでに廃止されているという事情もある。

「ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診報告様式」は、日本産婦人科医会（旧日母）、日本産科婦人科学会、日本臨床細胞学会、日本病理学会、日本婦人科腫瘍学会の各代表で構成する「日母子宮頸部細胞診報告様式改定のためのワーキンググループ」で提案され、これを日本産婦人科医会（旧日母）がん対策委員会が正式に委員会案として承認決定した。

ベセスダシステムを対策型検診（公的補助による住民検診など）に導入することについては、既に厚生労働省のがん検診指針に「細胞診結果の分類は日母分類およびベセスダシステムのどちらを用いたかを明記すること」とされており、さらに日本産婦人科医会などの要望により、近々ベセスダシステムに統一される見込みである。

日本人間ドック学会 判定・指導ガイドライン作成委員会では2011年度に子宮頸部細胞診の判定報告様式をベセスダシステムに統一することを決定している。

改定されたベセスダシステムの具体的な運用方法や細胞診所見、さらにはHPV検査の導入などについては、「ベセスダシステム2001アトラス」2007年11月D.ソロモン他編・平井康夫監訳・シュプリングー・ジャパン発行、「ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診報告様式の理解のために」2008年12月・日本産婦人科医学会刊、「子宮頸がん検診とヒトパピローマウイルスQ&A集」2009年6月・日本細胞診断学推進協会刊、等の成書に詳しいのでここでは概略を紹介するにとどめるが、各検診機関ではベセスダシステムを取り入れた報告様式を受診者に報告書で説明するための独自の取り組みを始めている⁵⁾。特に人間ドックの結果説明を常勤婦人科医が後日実施する体制の機関は問題がないが、検診報告書を発送するだけにとどめる検診機関では、検診結果を正確に伝え、しかもその結果を持って精検実施機関を受診した場合にも状況が正確に伝わるような工夫が必要となる。

「ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診報告様式:通称ベセスダシステムあるいは医会分類」の実際⁶⁾

報告は1. 標本の種類、2. 検体の適否、3. 細胞診判定の順にされる。

1. 標本の種類

標本の作成法である従来法(直接塗抹法)と液状処理検体法(LBC)がある。ベセスダシステム2001はそのどちらにも対応している。また、細胞採取器具(綿棒、サイトピック、ヘラ、ブラシ等)についても記載する。

2. 検体の適否

検体が適正か不適正かを明示する。不適正の場合にはその理由を記載する。

不適正には、①検体に検診者を特定するラベルがない、スライドが破損して鏡検に適さない、などにより評価そのものできない不合格標本の場

合と、②細胞数が基準以下である、乾燥によるアーティファクトが強い、炎症細胞が多数標本全体を覆っているため評価が困難など、鏡検はできるが評価するには不適正な場合がある。

ベセスダシステム2001での適正標本の条件は、保存状態がよく鮮明に見える扁平上皮細胞が直接塗抹法では8,000~12,000個、液状検体法では5,000個以上である。子宮内頸部細胞/移行帯細胞の有無は旧ベセスダ分類では適正・不適正の判定に使用されたが、ベセスダ2001では、これらの細胞が見られないことと高度病変の見落としとの関連性は示されなかったため、「子宮内頸部/移行帯細胞の重要性については一貫したデータが得られていない」とし、有無を記載するだけで、適正不適正の判断基準には使用されない。

3. 細胞診判定

判定の内容と最も問題になるASC-USの取り扱いについて表に示す(表1, 表2, 図1)。

ベセスダシステムに適した細胞処理法について

ベセスダシステムでは細胞処理法については従来法か液状処理法かを記載することを求めているだけで、そのどちらを選択してもよいことにはなっている。

しかしながら、米国では液状処理細胞診(LBC)での運用が行われており、その利点が多数報告されている。わが国でもLBCと従来法の比較報告がある。

LBCの利点、欠点について述べる。

(利点)

1. 不適正標本が従来法より格段に少なくなる
2. 視野が限定され検査士の労力が減少する
3. 同一標本を使用してHPV-DNA検査が可能となる(したがって細胞診との組み合わせで効率よく検診者のリスクを絞り込める)

(欠点)

4. 設備投資が必要であり、細胞処理手技が煩雑で高価である(保険診療で実施する場合も現時点では液状検体加算はないが、保険収載申請中である)
5. 細胞診疑陽性以上にHPV-DNA検査を後日実

施するシステムにする場合は、液状検体を保存するスペースが必要になる

6. 細胞の見え方が従来法と差があり、細胞検査士の訓練が必要

LBCが細胞診の精度を向上させるか否かについては、当初HSIL以上のより高度の病変の検出率が高くなるという報告は見られたが、メタアナリシスによると従来法とLBCで両者の検出率は

表1 細胞診結果(扁平上皮系)⁶⁾より一部改変

結果	略語	推定される病理診断	従来のクラス分類	英語表記	運用
1) 陰性	NILM	非腫瘍性所見 炎症	I, II	Negative for intraepithelial lesion or malignancy	異常なし：定期検査
2) 意義不明な異型扁平上皮細胞	ASC-US	軽度扁平上皮内病変疑い	II / IIIa	Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US)	要精検： ① HPVテストによる判定が望ましい 陰性：1年後に細胞診 HPV併用検査 陽性：コルポ、生検 ② HPVテスト非施行 6ヶ月以内細胞診再検査 ③ ただちにコルポ、生検も容認される
3) HSIL除外できない異型扁平上皮細胞	ASC-H	高度扁平上皮内病変疑い	III / IIIb	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL (ASC-H)	要精検：コルポ、生検
4) 軽度扁平上皮内病変	LSIL	HPV感染 軽度異形成	IIIa	Low grade squamous Intraepithelial lesion	要精検：コルポ、生検
5) 高度扁平上皮内病変	HSIL	中等度異形成 高度異形成 上皮内癌	IIIa IIIb IV	High grade squamous intraepithelial lesion	要精検：コルポ、生検
6) 扁平上皮癌	SCC	扁平上皮癌	V	Squamous cell carcinoma	要精検：コルポ、生検

表2 細胞診結果(腺細胞系~その他異常)⁶⁾より一部改変

結果	略語	推定される病理診断	従来のクラス分類	英語表記	取扱い
7) 異型腺細胞	AGC	腺異型または 腺癌疑い	III	Atypical glandular cells	要精検：コルポ、生検、 頸管および内 膜細胞診または組織診
8) 上皮内腺癌	AIS	上皮内腺癌	IV	Adenocarcinoma in situ	要精検：コルポ、生検、 頸管および内 膜細胞診または組織診
9) 腺癌	Adenocarcinoma	腺癌	V	Adenocarcinoma	要精検：コルポ、生検、 頸管および内 膜細胞診または組織診
10) その他の悪性腫瘍	other	その他の悪性腫瘍	V	Other malignant neoplasms	要精検：病変検索

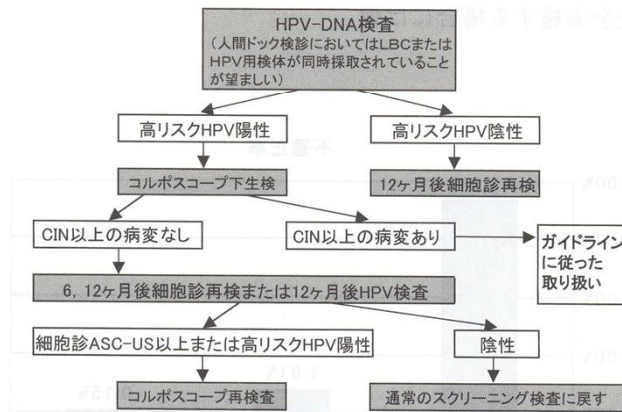


図1 意義不明異型扁平上皮細胞(ASC-US)の取扱い

アメリカコルポスコピー子宮頸部病理学会(ASCCP)による、HPV-DNA検査を補助診断法として利用したASU-US(ベセスダシステム2001)の取扱い手順(トリアージ：triage)より一部改変

ほぼ同等であるとされている⁷⁾。しかし、不適正標本についてはLBC法では明らかに減少するという報告が多く⁸⁻¹⁰⁾、これがLBCの大きな利点の一つである。

特に液状検体にすることで塗抹不良や乾燥といった細胞採取時に起こる不適正はほぼ回避できるため、細胞採取処理に習熟していない医師や検診介助者に起因する不適正はほとんど起こらなくなると考えられる。人間ドックでは対策型検診に比べ、より精度の高い検診が求められている。そのため検体不適正が頻発すると人間ドック実施施設の評価そのものが下がりかねず、細胞処理法の選択は重要である。

代表的なLBC法としてはSurePath法（日本ベクトン・ディッキンソン社）、ThinPrep法（オリンパス社）、LBCPREP（武藤化学株式会社）、TACAS（株式会社医学生物学研究所）などがあげられるが、スライド上の検鏡面積は従来法の1/10から1/5になり、細胞検査士の検鏡時間はかなり短縮されるといわれている。また方法により異なるが、SurePath法では不適標本の原因となる炎症細胞、血液細胞が適度に除去され、また均一に塗抹されることにより、これも細胞検査士の検鏡時負担軽減になると考えられる。

LBCの大きな利点のもう一つは同じ検体を使用してHPV-DNA検査を後から実施することができることであるが、ThinPrep法では検体の長期保存安定性に優れているため、同一検体を使用して後日HPV-DNA検査を実施する場合には便

利である。

わが国でも今後の子宮頸がん検診にこのHPV-DNA検査を併用する方向が検討されており、これが実現すると少なくとも人間ドック検診のような任意型検診ではLBCの有用性が増すものと考えられる（平成22年よりASC-USに限り、ハイブリッドキャプチャーIIによるハイリスクHPV-DNAの検出が保険収載され、平成23年からはCIN1、CIN2に対しHPV-DNAタイピング検査が保険収載された）。

次にLBC法の欠点であるが、特に同一施設内に細胞診断機関を併設している場合には、ある程度の設備投資が必要なことや、検体を保存するスペースを確保する必要があることもあげられる。また従来法に比べ検体処理手技が煩雑であり、コストが高くなることも問題である。外部に検査を委託している場合にも検査費用は高くなる。

子宮頸部細胞診におけるLBC加算は現在保険には収載されていない（申請中）ため、一部の自治体のように強力な指導によるものを除き、対策型検診に導入は難しい。しかし逆に受診者の自己負担を前提とする人間ドックのような任意型検診には選択肢の一つとなる。

また、LBC法では作成した標本上の細胞の小型化が見られ、染色性にも従来法と異なる特徴があり、細胞検査にはトレーニングが必要であるが、これは一般的に検査が普及すれば教育によりクリアできるものと考えられる。

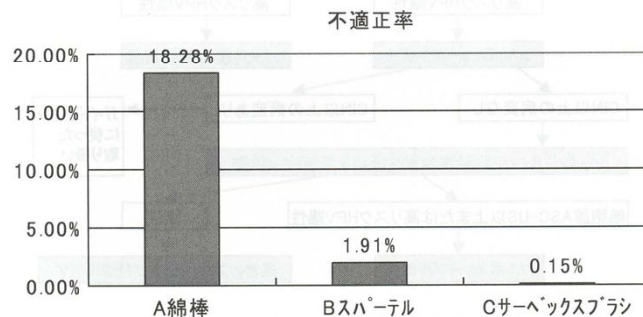


図2 採取器具別標本不適正率⁹⁾より

(社)日本母性保護産婦人科学会 がん対策委員会・がん対策部；Office Gynecologyのための婦人科腫瘍関連マニュアル，2011。より

ベセスダシステムに適した細胞採取器具について

子宮頸部細胞採取器具には従来多用されてきた綿棒を始め、スパーテル、木ヘラ、各種ブラシなど様々な種類のものが市販されている。

前述したようにベセスダシステムにおいては細胞採取法、処理法についての規定はない。しかし、綿棒とブラシを比較した報告や綿棒とサイトピックを比較した報告などより、綿棒はサンプリングエラーが多いといわれている(図2)^{9,11)}。

検診数が多くなると器具のコストの面も無視はできないので、習熟した採取医が注意深く採取すれば綿棒でも十分鏡検に耐えるだけの検体が得られるとは思いますが、特にLBCをシステムに取り入れる場合は、綿棒ではLBCの固定液を吸収してしまうため推奨されない。

おわりに

子宮頸がん検診における細胞報告様式のベセスダシステムへの変更の概略とそれに適した細胞採取法、採取器具について述べた。子宮頸がん検診において子宮頸部細胞採取は産婦人科医が行うのが建前であるが、残念なことに必ずしもすべての細胞採取医が子宮頸がん検診に習熟した専門医とは限らず、さらには日本産科婦人科学会や日本産婦人科医会、日本臨床細胞学会等に所属せず、十分な最新知識を得られていない場合があることも問題である。

このような場合も想定し、受講しやすい研修の機会を多く作ることももちろん重要であるが、より簡便な手技で、正確な診断がつく細胞が採取できる方式を人間ドック学会が中心となって指針として出すことにより、さらに増え続けるであろうと思われる子宮頸がん検診の質を担保できるのではないだろうか。

文 献

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センター：1. 死亡データ。人口動態統計(厚生労働省大臣官房統計情報部) <http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>
- 2) 社団法人日本母性保護産婦人科医会 がん対策委員会 がん対策部：子宮がん検診の手引き、東京、1997。
- 3) Solomon D, Davey D, Kurman R, et al: Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop: The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002; 287: 2114-2119.
- 4) D.Solomon, R.Nayar編, 平井康夫 監訳, ベセスダシステム2001アトラス, シュプリンガー・ジャパン, 東京, 2007.
- 5) 岩崎武輝, 奥村次郎, 山本嘉昭ほか：最近の動向から見た子宮頸がん検診の判定と事後指導に対する提案。人間ドック 2011; 26: 531-538.
- 6) 社団法人日本産婦人科医会 がん対策委員会 がん部会：ベセスダシステム2001準拠 子宮頸部細胞診報告様式の理解のために、社団法人日本産婦人科医会, 東京, 2008.
- 7) Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, et al: Liquid compared with conventional cervical cytology: a systemic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2008; 111:167-177.
- 8) 赤松 節, 姫路由香里, 生田直美ほか：子宮頸がん検診標本の適否状況と発見病変 - Liquid based cytology 法と Conventional 法の比較 -。日臨細胞会誌 2008; 47: 420-424.
- 9) 小澤信義ほか：ベセスダシステムを用いた子宮頸癌検診の課題とその選択 - 不適正標本とASC-USに対する宮城の対応について -。産婦の実際 2010; 59: 597-603.
- 10) 公益社団法人日本産婦人科医会 がん対策委員会 がん部会：Office Gynecologyのための婦人科腫瘍関連マニュアル, 公益社団法人日本産婦人科医会, 東京, 2011, 2-3.
- 11) 赤松 節, 姫路由香里, 松田真由美ほか：子宮がん集団検診における細胞採取器具の評価 - Cervexブラシと綿棒の比較 -。日臨細胞会誌 2004; 43: 161-165.