

クリニカルカンファレンス7 子宮頸部細胞診

1) 細胞診異常の取り扱い

座長：金沢大学
井上 正樹金沢大学
井上 正樹筑波大学
吉川 裕之

はじめに

我が国では昭和58年老人保健法の制定以来25年間にわたって、子宮頸部擦過細胞診によるスクリーニング検査が実施され、子宮頸がんの罹患や死亡率を着実に減らしてきた。しかし、最近、検診受診率が低迷する中で、若年者層に頸がんの罹患率の増加が生じている。HPVが子宮頸がんの原因であることが明らかとなった今日、この事実を踏まえて子宮頸がん初期スクリーニング検査に大きなパラダイム変革が生じている。国民の医療に対する期待も大きく、初期スクリーニング検査の精度管理が求められている。医療工学の技術的な進歩や科学的な合理性を取り入れた精度の高い検診方法も開発されている¹⁾。個別検診の拡大や選択肢も多様化しているが、子宮頸がん初期スクリーニングでは対費用効果の観点からの考察も重要である。このような中で、細胞診異常の取り扱いを理解することは日常診療に欠かせないことである。

初期スクリーニング検査の精度管理

がん検診は受診者に健康情報を提供するものであり、企業における商品と同じ視点で精度管理に務める必要がある。商品には品質管理(Quality Control)と品質保証(Quality Assurance)が必要である。品質管理は検体の資質管理に、品質保証は診断精度保持に相当する。優れた検診は両者が必要であり、特に感度・特異性に優れた方法でなければならない。

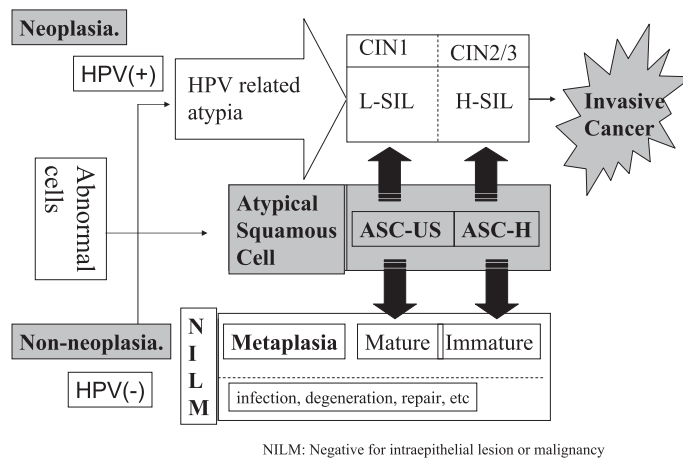
わが国では日母分類(クラス分類)が組織診断に対応した分類として示され広く利用されてきた。しかし、細胞診断の正確度(感度/特異性)は必ずしも高くはないことが明らかとなってきた。実地スクリーニングでの正診率を評価するのは困難であるが、偽陰性率はCIN2/3で15~30%、浸潤癌の見逃し率は50%に昇とする米国での報告もある。この見逃し理由の70%は検体採取から標本作製過程までの問題であり、残りの30%は検査

Management of Abnormal Cytology in Cervical Cancer Screening

Masaki INOUE

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa

Key words: Cervical Cancer · HPV · Primary Cancer Screening · Cytology · ASC-US



(図1) 細胞異型の概念

者の診断力の問題であるとされる¹⁾。我が国でもほぼ同様の状況と推定される。米国では細胞診断の精度管理の方策として、1988年 The Bethesda System(TBS)(2001年改定)が採択された²⁾。米国の標準的な施設では ASC-US は ASC の90%を占め、ASC-H は10%を占める。精度管理を保つうえで ASC の頻度は全体の5%以下に抑えることや ASC/SIL 比は1.5以下に保つことが指導されている。TBS では診断基準のみならず、細胞標本の適切性、臨床情報の正確性、なども重視している。検体の資質管理には液状細胞診が優れている。TBS、液状細胞診はともに初期スクリーニングの精度管理に配慮したシステムである。これらの分類法は、我が国においては2009年4月から産婦人科医会で採用され、液状細胞診も多くの施設で採用されつつある。これらの具体的解説は次の演題を参照されたい。

がん検診における細胞診に HPV 検査併用の必要性

子宮頸がん初期スクリーニングにおいて悩ましい事柄は細胞診の「細胞異型」である。明確な細胞異常はコルポ診、生検、を実施し、病理診断に委ねれば良いが、細胞異型では経過観察するか、精密検査を実施するか、の判断に悩むことになる。見逃しを防ぐあるいは過剰な診断となるか重要な問題となる。

そこで、理解すべきは細胞形態上の異型には2種類存在することである(図1)。一つは前癌病変である異形成由来の細胞異型であり、もう一つは異形成類似の細胞形態を示す非腫瘍性的変化である。両者は形態診断のみでは鑑別困難であり、仕分けのためのマーカー検査が必要となる。ここに HPV 検査導入の意義がある。子宮頸がんの発生には HPV 感染が必須であることから、鑑別マーカーとして HPV-DNA 検査は第一選択である。2010年4月からこの悩ましい領域、ASC-US、に保険適用が承認された。

金沢市では、2004年から検診の精度管理向上の一貫として、行政検診において判断に迷う細胞診異常(ASC-US)に対して HPV-DNA 検査を導入している。6年間の結果を表1に示した。62,645例の検診中、異型細胞(ASC-US)は3,622例で、これらの検体に HPV 検査を実施したところ、HPV 陽性者は527例であった。これら女性に生検を実施したところ、53例の CIN2、11例の CIN3、2例の浸潤癌が発見された。細胞診単独では見逃さ

(表 1) 金沢市方式による検診結果(2004 ~ 2009)

細胞診断	検診数	生検数	組織診断				
			WNL	CIN1	CIN2	CIN3	ICC
NILM	56,861						
ATC HPV(-)	3,622(5.8%) 3,095						
HPV(+)	527(0.8%)*	426	173	187	53	11	2
LSIL	1,940(3.1%)	1,696	649	783	224	37	3
HSIL	196(0.3%)	170	23	22	48	71	6
ICC	26(0.04%)	23	3	0	3	8	9
Total	62,645	2,315(+ 5**)	848	992	328	127	20

NOTES :

* : 細胞診異型で且つ HPV-DNA 検査陽性者は 527 例で検診者 62,645 例の 0.8% に相当する。これら女性には精密検査必要として本人に通知して、426 例が生検を受けた。2 例の浸潤癌、11 例の CIN3 が発見された。

細胞異型且つ HPV-DNA 陽性、LSIL、HSIL or ICC(n = 2,689)は精密検査を実施している。

** : 細胞診断で ICC と診断された 25 例のうち 20 例が頸部浸潤がん、5 例が子宮体癌であった。

Abbreviations :

NILM : Negative for intraepithelial lesion or malignancy

ATC : abnormal epithelial cells including atypical squamous cells and atypical glandular cells. この郡は LSIL, HSIL and ICC. を含まない。

LSIL : Low grade squamous intraepithelial lesion

HSIL : High grade squamous intraepithelial lesion

ICC : Invasive cervical cancer

WNL : Within normal limits(including metaplasia, cervicites, etc.)

CIN : Cervical intraepithelial neoplasia

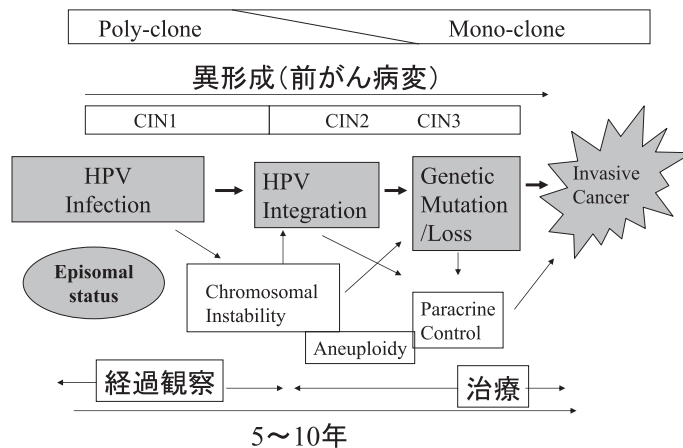
れた女性を HPV 検査で救済したことになり、HPV は検診の精度管理上必要な検査と判断できる³⁾。全例における細胞診と HPV-DNA 検査の併用は感度の上昇はなくまた特異性を低下させることから意義が少ないとして、ASC-US に HPV 検査を併用することに意義を見出す意見が多い。

頸部腺癌と細胞異型

子宮頸がんの中で腺癌の比率は年々増加し、最近では頸部癌の約25%を占めている。したがって、初期スクリーニングにおける腺異型細胞の診断は重要度を増している。腺癌の細胞診での再現性は不良である。我々の調査では、腺扁平上皮癌を含む頸部腺癌の HPV 陽性率は40/54(74%)で16型18型が29/40(73%)を占めた。腺癌の検出の再現性不良を考慮すると HPV 検査は扁平上皮異型よりも有用性が高いといえる。

初期スクリーニングにおける HPV 検査の有用性

多くの論文やメタアナリシスの結果では、HPV 単独検査は細胞診と比較して特異性はほぼ同等で感度が著しく優れていることが示されている⁴⁾⁵⁾。単独 HPV 検査による検診は死亡率低下において細胞診による検診よりも有効であると報告されている⁶⁾。さらに最近



(図2) HPV 感染の臨床細胞像と細胞遺伝子変化との対比

では、自己採取検体における HPV 検診が、医師や看護師による検診を望まない女性には有効であることも示されている⁷⁾。

前癌病変の取り扱い

前癌病変(CIN)の自然史に関する報告は古くより多数存在する。それらによると、CIN1の多くは進行することなく消滅している。CIN3は4年～10年の観察で1.4～40%が浸潤癌に進行している。最近の分子生物学的な手法による悪性性格の検討でも、CIN1は正常と同じ多クローン性であるが、CIN3は癌と同じ単一クローン性であることが示されている⁸⁾。したがって、CIN1はHPV感染による細胞増殖であり経過観察が適切である(図2)。一方、CIN3は癌と同様に一個の細胞が増殖した非浸潤性病変であり外科的な介入が必要となる。CIN2は中間的な病変であり、筆者は、1年間の経過観察後にCIN2以上の病変が持続すれば介入治療を推奨している。CIN1やCIN2の持続性の有無の仕分けには第3のマーカーが必要となるが、p16などがその候補となる可能性がある。

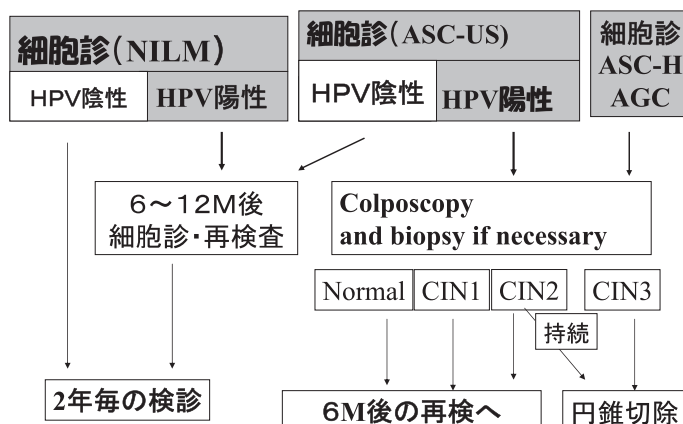
細胞異常の取り扱い

LSIL, HSIL, ICC, AGCは生検の対象となる。AGCでは頸管内搔爬が必須である。内膜細胞由来の異型細胞を疑うときには内膜生検が必要となる。ASC-USではHPV検査を実施し、陽性なればコルポ診及び組織診が必要である。ASC-Hではただちにコルポ診が必要である。我が国で標準的に認められている基本的な方法を図3に示した。コルポで所見が無く、細胞異型が持続する場合には、腔壁などを注意深く見ることや数力所の子宮腔部/頸管内生検が必要である。

検診におけるガイドライン

欧米では多くの癌関連学会や協会がそれぞれ初期スクリーニングのガイドラインを公表している。内容はおおむね同一で要約すると下記ようになる。

- ①検診は初回性交後3年以内に開始し、すべての女性は少なくとも21歳までに開始する。
- ②検診期間は塗抹法で1年に1回で、30歳以上で細胞診結果が3回陰性であれば2～3年



(図3) 細胞異型の基本的な取り扱い

ごとに実施する。液状法であれば2年に1回で、30歳以上で細胞診結果が3回陰性であれば2～3年間隔を推奨する。

③ HPV 検査，細胞診(塗抹法/液状法)ともに陰性は3年間隔の検診を推奨する。

④細胞診正常，HPV 陽性はコルポ診の必要はなく6～12カ月後に細胞診と HPV 検査を推奨する。

⑤細胞診が ASC-US で HPV 陰性では12カ月後に細胞診を実施する。

⑥ ASC-H，AGC では HPV 陰性でもコルポ診を行う。

⑦20歳以下の ASC-US/LSIL はコルポ診の適応とせず，2年間の経過観察を推奨する。

⑧一般の30歳以上の初期スクリーニングに HPV 検査の導入を容認する。

⑨ AGC の経過観察には HPV 検査を推奨する。

⑩妊婦の HPV 陽性，ASC-US，LSIL はコルポ診のより経過観察が望ましい。

NCCN, Cervical Cancer Screening, 2009の子宮頸がん初期スクリーニングのガイドラインは詳細で大変良くできている⁹⁾。ASCCP(2009)は，30歳以上の女性では細胞診正常でも HPV-16/18型陽性であればコルポ診を推奨している。しかし，我が国では欧米に比し52，58型が多い傾向にある¹⁰⁾。実際の運用には婦人科腫瘍学を十分に理解したうえで，個々の症例の臨床的背景は様々であることや個別の臨床方針は，これらのガイドラインは参考程度に過ぎないことも理解すべきである。

おわりに

子宮がん検診の精度管理が求められている。従来の細胞診一辺倒による検診から，HPVなどのマーカーや医療工学の技術的進歩や科学的な理解を取り入れた初期スクリーニングが必要となっている。行政が実施する基本検診ではコストパフォーマンスも重要な項目となる。HPV ワクチンが導入された社会では細胞診異常が極端に低下することから，HPV 検査が第一選択となり，2次検査として細胞診が採用される可能性もある。産婦人科医はそれらの意味を十分に理解した上で日常診療に臨む必要がある。

《参考文献》

1. 井上正樹，尾崎 聡. カラーアトラス「子宮頸部腫瘍」. 東京：医学書院，2009

-
2. Solomon D, et al. The 2001 Bethesda system : terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002 ; 287 : 2114—2119
 3. Inoue M, et al. Adoption of HPV testing as an adjunct to conventional cytology in cervical cancer screening in Japan. Int J Gynecol Obstet 2010 in press
 4. Cuzick J, et al. Overview of HPV-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. Vaccine 2008 ; 26S : K29—K41
 5. Mayrand MH, et al. HPV- DNA versus Pap screening tests for cervical cancer. N Engl J Med 2007 ; 357 : 1579—1588
 6. Sankaranarayanan R, et al. HPV screening for cervical cancer in Rural India. N Eng J 2009 ; 360 : 1385—1394
 7. Gok M, et al. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening : cohort study. BMJ 2010 ; 340 : c1040 (on line)
 8. Son K, et al. Proceedings of the 52nd Annual Meeting of Japan society of OBS/ GYN. Tokushima 2000
 9. www.nccn.org 2009
 10. Inoue M, et al. The evaluation of HPV DNA testing in primary screening for cervical lesions in a large Japanese population. Int J Gynecol Cancer 2006 ; 16 : 1—17
-