

その他

子宮頸癌検診における Bethesda system 導入以降の問題点

長岡中央総合病院、病理部；病理医

五十嵐俊彦

1987年、米国において、子宮頸癌細胞診検診に関する告発記事と医療訴訟が発生した。米国国立癌研究所より、是正措置として、1. 診断報告書 Bethesda system、2. 液状化検体細胞診、3. 人パピローマ・ウイルス (HPV) ハイリスク群検査併用、4. 自動化が提案された。実地検討上、われわれは、上記# 2. 液状化検体による省力化と、# 3. HPV によるハイリスク群の篩い分けに意義を認めた。

キーワード：子宮頸癌、細胞診、Bethesda system、人パピローマ・ウイルス (HPV) ハイリスク群検査、問題点

A. 背景となった米国における子宮頸癌細胞診における問題点とその対策：

著者が新潟大産婦人科学大学院に在籍していた25年前の1987年に、訴訟の多い米国において、子宮頸癌細胞診偽陰性誤診による癌死事例に対して6000万円の損害賠償など多数事例が報道された(表1)。その原因は、不適性採取、標本作製不良、細胞検査技師の過重労働と考えられた(表1)。政府より米国国立癌研究所 (NCI) に対応が依頼され、以下の4項目の是正措置が提示された：

1. 診断報告書 Bethesda system の提案：
検体の適否とその理由の記載をすること。
再確認事項として、診断者の責任を明確にした「医療意見書」とされた。
2. 液状化検体細胞診：
均等な細胞密度の標本作製と、乾燥等の不適性検体の防止策として導入された。
3. 人パピローマ・ウイルス (HPV) ハイリスク群検査併用：
ハイリスク症例の篩い分けとして導入され、検診経費削減となる。
4. 自動判定化：
残念ながら開発半世紀の現在でも現実的段階とはなっていない。

B. 上記子宮頸癌細胞診取り扱いは正措置の日本への導入後の問題点：

当初、日本では Papanicolaou-日母分類が使用され、産婦人科新入局の著者でも地域保健師でも、学校の成績表もどきの5段階評価は受診者への説明に好都合であった。

上記米国の是正措置の導入と、日本での喫緊の問題を以下のように検討した：

1. 診断報告書 Bethesda system の提案：
現場での細胞診診断医が極めて少数で、診断医

チェックなしでの細胞診報告が常態化している。この点において、細胞診が業務独占資格であることの再認識は重大であり評価される。その為か、この診断者の責務に対して、責任回避とも思える新しい境界病変(灰色病変としての、扁平上皮内病変疑い(ASC)と、良性から早期浸潤癌までの広範囲な境界病変である高度扁平上皮内病変(HSIL))が設定された。その結果、病変有りとされた受診者の半数(40%がASCで、15%がHSIL)がこのゴミ箱診断群に放り込まれる結果となり、受診者における自身の病変の理解が困難となった(1)。故に、著者には継続する診断報告様式とは思えない。

2. 液状化検体細胞診：

日本における検体不良の主原因は、老人性膣炎等の検体乾燥と病変の頸管内後退し癌好発部扁平円柱上皮境界の採取が担保されない採取不良であった。現在、この不具合は採取器具サーベックブラシ®(日本ベクトン・ディッキンソン社)使用により解決された。液状化検体の意義は、スクリーニング所要時間の短縮による、細胞検査士の過重労働防止である(2)。

3. 人パピローマ・ウイルス (HPV) ハイリスク群検査併用：

20年来、われわれは、HPV陽性病変の予後とHPV亜型検査を精力的に研究してきた。患者個人に特化した予後リスクを個別に説明できるようになり、病変の説明役としての医師・看護師・保健師に好評であり、受診者に対しても次回受診時までの待機期間の精神的苦痛を和らげることができた(3-7)。このHPVハイリスク群の亜型検査の結果、残念ながら、欧米で優位な16/18型は新潟県では低率であることが判明し、欧米適応のワクチン予防効果は50%程度と推定された(6,7)。

4. 自動判定化：

現時点での市販機は効率が悪い。基本的には、細胞診が上皮の表層細胞による診断である性格上、分化型病変と未熟化生細胞の診断に不向きな為であろう。

文 献

1. 阿部一之助、齋藤千佳、佐藤伸、金子翔、高橋正人、南條博. ベセスダシステム ASC-H 判定の分析.
URL: 入手: <http://www.akh-rc.jp/results/pdf/2202277-1.pdf>.
2. 大瀧直也、石澤重一、長谷川秀浩、戸田誠二、片

- 桐丘充、小杉久良、大橋珠紀、竹日健太、五十嵐俊彦. 細胞診における偽陰性症例減少への試み—子宮頸部細胞診検査への Liquid based cytology (LBC) 法導入による効果—. 厚生連医誌2012; 21: 14-7. 21-1/014-01.
URL: 入手: <http://www.janiigata.sakura.ne.jp/JMNK/21-1/014-017.pdf>
3. 五十嵐俊彦, 須藤寛人, 安達茂実, 八幡剛喜, 常木郁之輔, 会田隆一. コイロサイトーシス病変を伴う子宮頸部上皮内腫瘍の予後に関する検討. 産と婦 1993; 60: 231-4.
4. 長谷川秀浩、五十嵐俊彦. Double catalyzed signal amplification in situ hybridization (DCSA-ISH) 法による HPV high risk group の検出. 一. 厚生連医誌2001; 11: 35-8.
URL: 入手: <http://www.janiigata.sakura.ne.jp/JMNK/11-1/35.pdf>
5. 長谷川秀浩、五十嵐俊彦. 改良 Catalyzed signal amplification in situ hybridization (CSA-ISH) 法による潜在的 HPV 感染細胞からの DNA の検出. 厚生連医誌2001; 11: 39-41.
URL: 入手: <http://www.janiigata.sakura.ne.jp/JMNK/11-1/39.pdf>
6. 長谷川秀浩、五十嵐俊彦. Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 法による子宮頸癌関連 Human papilloma virus (HPV) の同定. 厚生連医誌2004; 13: 25-9.
URL: 入手: <http://www.janiigata.sakura.ne.jp/JMNK/13-1/25.pdf>
7. 大瀧直也、長谷川秀浩、戸田誠二、片桐丘充、小杉久良、大橋珠紀、竹日健太、石澤重一、五十嵐俊彦. 当院における ASC-US (atypical squamous cell of undetermined significance) 症例からの HPV (Human papillomavirus) type の検出状況—子宮頸部癌予防への HPV タイピングの必要性について. 厚生連医誌

2013; 22: 39-43.

URL: 入手: <http://www.janiigata.sakura.ne.jp/JMNK/22-1/39.pdf>

英文抄録

Others

Problems in the cytodiagnosis after the introduction of Bethesda system as the uterine cervical cancer examination

Nagaoka Central General Hospital, Department of pathology; pathologist
Toshihiko Ikarashi

There were many accusations and medical lawsuits about the cervical cancer cytopathologic examination in USA in 1987.

American National Cancer Institute presented four corrective actions: 1. Standard reporting system: Bethesda system, 2. liquid based cytology, 3. genetic analysis of high-risk group of human papilloma-virus (HPV), 4. automatization.

Based on our practical studies, labor saving was promoted by a liquefaction specimen, and it seemed that the effectiveness increased by the HPV high risk group screening.

Keyword: uterine cervical cancer, cytopathology, cytodiagnosis, Bethesda system, human papilloma-virus (HPV) high risk group, problems

表1. Bethesda system の背景

	項目	内容
Bogdanisch W. Wall Street Journal, 1987/2/2, 11/2, 12/29	医療過誤	過去2年間子宮頸癌細胞診偽陰性10例の分析: 誤診(5例)、標本作製不良(2例)、不適性採取 (5例)
		損害賠償: 検診細胞診の偽陰性誤診による癌死 症例: 6000万円賠償
		検診細胞診の3症例で細胞検査士が自宅で鏡検 診断偽陰性誤診、病理医チェック無し、1名死亡 複数施設受診にもかかわらず検診細胞診が偽陰 性誤診
	背景の調査	定期健診でも偽陰性誤診
		細胞診誤診率20-40%
		訴訟への証拠隠滅: 検査結果報告後検体破棄5 過重労働: 細胞検査士の低い診断料(50円/検 体、5万円/月) 州毎の対応のバラつき
Bethesda1988 米国国立癌研究所NCI	対策	1. 診断報告様式Bethesda 2. 液状化検体細胞診(Liquid-based cytology, LBC) 3. HPV検査併用 4. 自動化

表2. 細胞診分類の変遷

年度	細胞診分類	参考
1941	Class分類 Papanicolau	
1968		行政検診: 施設検診(都市部)+ 車検診(郡部)
1973	日母分類 日本母性保護医協会	
1987		米国訴訟多発
1988	Bethesda1988 米国国立癌研究所NCI	米国政府の要請、 診断者間一致率精度管理
1991	Bethesda1991	
2001	Bethesda2001	診断者・治療医合意
2008	医会分類 日本産婦人科医会	

(2013/12/02受付)