



医学検査のあゆみ-29

# 細胞診検査を取り巻く環境変化 — ベセスダシステムと液状化検体細胞診 (LBC) —

まつ なみ たか くに ほそ ね まさる  
松 並 平 晋 : 細 根 勝  
Takakuni MATSUNAMI Masaru HOSONE

## はじめに

パパニコロウ博士の研究から 70 年余り、婦人科を主として全世界で普及発展してきた細胞診検査は、近年それを取り巻く医療環境の変化に追従して、新たなステージに入っていると言える。

本稿では、その環境変化に大きく関与したベセスダシステムと液状化検体細胞診 (Liquid Based Cytology : LBC) に焦点を当てて、細胞診検査の現状と将来像について概説する。

## I. ベセスダシステムとは

細胞診検査の判定様式は、パパニコロウ博士が提唱した細胞の悪性度合いを 5 段階評価する「クラス

分類」という評価方法から始まり、わが国では 1978 年 (昭和 53 年) に日本母性保護医協会 (現日本産婦人科医会) がクラス分類に推定病変を組み合わせで作成した「日母分類」<sup>1)</sup> が長年にわたり使用されてきた。

この細胞診検査は、子宮頸がん検診における有効性の高い検査方法として全世界で広く普及するにつれて、その精度管理の重要性も高まり、1987 年には米国において子宮頸がんスクリーニングにおける細胞診検査の精度管理が不十分であるという新聞記事 (写真 1) が報告された。米国はわが国と違って訴訟社会なので、この新聞記事が端緒となって数多くの訴訟問題 (いわゆる Pap Scandal) が起こり、細胞診検査そのものの信頼が失われかねない危機に直面した。

この危機への対応策として、翌 1988 年 12 月に米

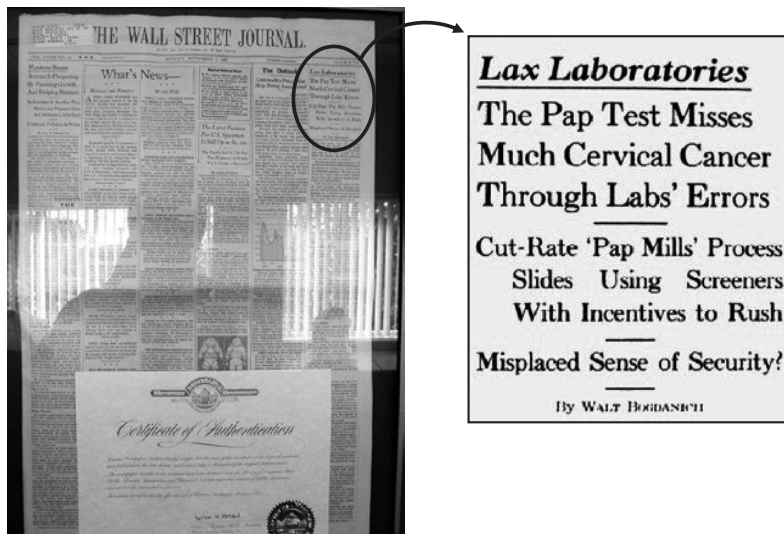


写真 1 Wall Street Journal Nov. 1987

国メリーランド州ベセスダ (Bethesda) の The National Cancer Institute (米国国立がん研究所) において、世界各国の主だった細胞診および細胞病理関係者が参集して細胞診検査のあり方についてのコンセンサス会議が開催され、議論の末に作成された「The 1988 Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses」<sup>2)</sup> が最初のベセスダシステム報告様式である。このベセスダシステムは、細胞診検査用標本の適正な基準を明確にし、判定基準についてもそれまでの5段階評価(クラス分類)を廃止して、病変を表現する新しい用語(略語)を設けたことで、細胞診検査の精度管理向上に大きく寄与したものと考えられる。このベセスダシステムは、1991年と2001年の改訂を経て、2014年に最新の改訂版として第3版が発行されている。

## II. 日米の細胞診検査事情の違い

米国における医療は Evidence Based Medicine (根拠に基づく医療) なので、有効性評価の根拠に乏しい方法は原則として医療には用いられない実情にあるといえる。細胞診検査においては子宮頸がんをターゲットとした子宮頸部細胞診が死亡率減少効果を目的とする検診スクリーニングの方法としてきわめて有効であるという評価を得ているので、米国では全国的に普及している。一方で、子宮体部がんをターゲットとした子宮内膜細胞診や肺がんをターゲットとした喀痰細胞診は、検診スクリーニングとしては有効性が確立していないという理由から、米国内ではほとんど行われていない。

これに対し日本における細胞診検査は、国民皆保険という医療保険制度の拡充を背景にして、保険適用外で行われる検診スクリーニングと保険適用で行われる診療現場での細胞診断という二つの目的を持っていることが、米国の細胞診検査事情と異なっている点であると思われる。

さらに、米国では子宮頸がん検診の受診率がわが国に比して多いとの報告がある。すなわち、子宮頸部細胞診検査の目的が子宮頸がん検診スクリーニングであるので、被検者のほとんどが健康人である、つまり陰性の症例が大多数を占めるということが、わが国の細胞診事情と違っている点としてあげられる。前項に記したベセスダシステムが、米国におい

てはまさしく検診スクリーニングにおけるマネジメントシステムという意味合いで運用されていることを、あらためて認識すべきであると考えられる。

## III. わが国のベセスダシステムへの取り組み

ベセスダシステムの2001年改訂<sup>3)</sup>に遅れること7年、平成20年(2008年)12月に日本産婦人科医会は「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」という小冊子を発行した。この序文には「より信頼性の高い子宮がん検診における細胞診の報告様式である」と記載されており、検診現場で活用すべき報告様式であることを示唆している。また、「日母分類」改定の必要性として次の4点を列挙している<sup>4)</sup>。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ある。②標本の適正・不適正を評価し、不良(不適正)標本をなくす。③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。④子宮頸がんの発癌におけるヒトパピローマウイルス(HPV)関与のエビデンスを取り入れる。この中でも、②にある細胞診検査用標本に対しての適正基準を明確にしたことは、検査方法の標準化を目指すという観点から画期的な変革であるといえる。また④にあるHPVの関与を取り入れるということは、細胞診検査とHPV検査の併用、もしくは一次スクリーニングとしてHPV検査を用い、二次的トリアージ法として細胞診検査を用いるという、新たな子宮頸がん検診の方向性に大きく影響していると考えられる。この小冊子の発行を受けて、ベセスダ2001準拠報告様式は、健康増進法(平成14年法律第103号)に基づく健康増進事業として市町村が実施しているがん検診に徐々に導入されている。

## IV. 液状化検体細胞診： Liquid Based Cytology とは

米国では、ベセスダシステムの普及に追従して液状化検体細胞診：Liquid Based Cytology (LBC) という新しい細胞診標本作製技術が普及した。このLBCという技術は、「採取した細胞を固定保存液に回収後、専用の医療機器を用いて細胞診検査用標本作製する技術」と定義<sup>5)</sup>されている。前述のいわ

ゆる Pap Scandal にて浮上した細胞診検査の精度管理問題の中で、特に検査用標本の作製方法が標準化されていないという点を解消する効果的な方法として脚光を浴び、急速に普及が拡大したとされている。それまで従来法として広く用いられていた直接塗抹法（採取した細胞をスライドガラスに直接塗り付ける方法）は、術者の手技によって採取およびスライドガラスに載る細胞量に差異が生じるということで、結果的に細胞診検査の精度管理を困難にしているということが指摘された。ちょうど同じ時期に、急速に発達したコンピュータの画像解析技術を応用して細胞診検査標本の自動スクリーニング技術の開発が進められていた。その技術開発の一部に画像解析に適する細胞の重なりがない薄層塗抹標本を作製する技術があり、採取した細胞をいったん固定保存液に回収してからスライドガラスに均一に転写塗抹するという方法が、標本作製の標準化につながるとしてクローズアップされ、ベセスダシステムの目指す目的にも合致するとして取り上げられたとされていることは、あまり知られていない事実である。

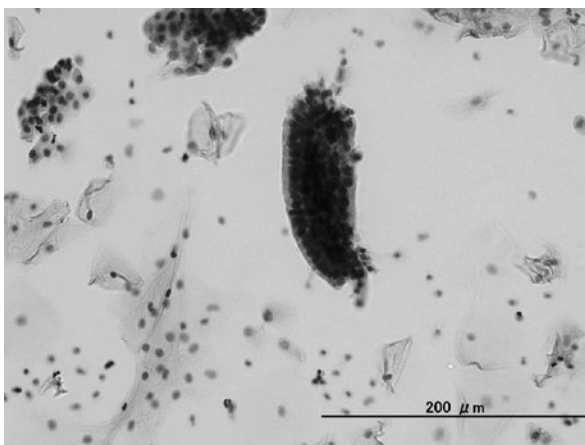
この LBC は、すでに数社から医療機器として製品化され、わが国でも市販されている。本稿では各社の製品それぞれについての比較は割愛するが、標本作製技術に用いられている代表的な二つの原理については簡単に触れておく。その二つは「フィルター転写法」と「自然沈降法」である。LBC では採取した細胞を先に固定保存液に回収するので、固定

作用が細胞全体に影響し細胞が従来の直接塗抹法標本の細胞に比べて収縮小型化することが知られている。写真 2 に示すように、LBC 標本作製の原理の違いにより、スライドガラス上の細胞の立体感に違いが生じるので、細胞診検査従事者は顕微鏡での観察時にこの原理の違いをあらかじめ認識しておくことが、正しい細胞判定・診断のためには重要である。

## V. LBC の利点と問題点

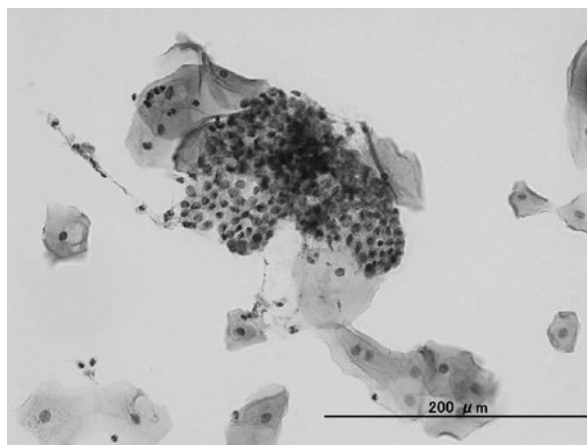
LBC の利点としては、以下の 2 点があげられる。  
①標本作製の標準化によりの確な精度管理が可能となり、不適正標本が減少する。  
②細胞検体の保存が可能になることで、種々の追加検査への応用が拡大する。とりわけ、②の検体保存に有用性があるという利点は、近年急速に発展している免疫細胞化学的検査や遺伝子検査のために細胞検体を再度採取する必要がなくなることで、被検者（患者）の負担が軽減できるという利益につながるとされ、細胞診検査の新たな展開に大きく影響するものと考えられる。疾患や病変の検出能に関しては、LBC が従来法に比べ子宮頸部扁平上皮高度病変の検出率が高くなるという報告が米国を中心にみられた<sup>6,7)</sup>が、一方で、両者の病変検出に対する感度、特異度には差がないというメタ解析報告<sup>8)</sup>もみられる。ただし、これまでの種々の報告において LBC の疾患検出能が従来法に比して同等もしくはそれ以上であるということ

自然沈降による塗抹



対物×40

フィルター転写による塗抹



対物×40

写真 2 スライドガラス上の細胞の載り方

(写真 2 は巻末のカラーページに掲載しています)

は明らかであり、検査方法として疾患検出能が従来法に比して非劣勢であるならば、標本作製の標準化と検体保存性の利点を持つLBCは有用性が高い方法であると言える。また、わが国の細胞診検査は、細胞診従事者の教育制度や関連学会が充実していることで、その診断技術レベルは世界的に高い水準を維持しているとされている<sup>9)</sup>が、LBCによる標本作製の標準化が浸透することで従来法では困難とされてきた精度管理がより強化され、副次的効果としてより一層の診断技術の向上に寄与するものと期待される。

次にLBCの問題点としては、以下の2点があげられる。①標本作製が機械化(自動化)されることで、必要となる医療機器や消耗品のコストが増加することになる。②顕微鏡下の細胞形態学的所見や標本背景の所見が従来法と異なる。このうち①のコスト問題に関しては、平成24年度の診療報酬改訂でLBCへの加算点数が認められたことで若干の改善傾向が見られているが、診療報酬点数自体が消耗品をカバーするには十分ではないことや婦人科検体以外では再検査時のみにしか適用されないように限定されていることなどの問題が残っており、今後のさらなる改訂への取り組みが期待される。

## VI. 細胞診検査のこれから

冒頭にも述べたように、細胞診検査は近年の医療環境の変化に応じて新たなステージに入っている。

婦人科領域では、ベセスダシステムの目的としても取り入れられている子宮頸がんの病原ウイルス：HPVを検出する遺伝子検査法との関連が注目されている。欧米ではすでに開始しているHPVワクチンによる予防法は、わが国では副反応の問題が浮上して普及展開が進んでいない状況にあるが、子宮頸がん検診の検査ツールとしての重要性は今後さらに高まるものと考えられている。

呼吸器領域では、肺がんに対する分子標的治療薬の適応判定にEGFR(Epidermal Growth Factor Receptor：上皮細胞成長因子受容体)の遺伝子変異を検索する方法が採用され、肺がんの病理組織検体のみならず細胞診検体も検査対象として用いられ始めている。

泌尿器科領域では、米国において膀胱がんの再発

モニタリングを目的としたFISH(Fluorescence in situ Hybridization)法の遺伝子検査キットがFDA(米国食品医薬品局)の承認を得ており、すでに普及している。このキットはわが国では診断薬としての承認を得ていない(研究用試薬として使用可能)が、今後の膀胱がん診療の方向性によっては取り入れられる可能性を有していると考えられる。

このように各領域の細胞診検査において、特に遺伝子検索への応用が拡大してきている。LBCの利点である細胞検体の保存性は、遺伝子検査を追加するという意味で重要視されることが予想されるが、同時に遺伝子検査に提供する際の検体品質管理、具体的には検索のターゲットとなる遺伝子成分を確実に保存できる固定保存液の性能を担保することが重要となることを忘れてはいけない。

加えて細胞診検査の報告様式においても、さまざまな変化が始まっている。婦人科子宮頸部で発案されたベセスダシステムは、2001年の第2版改訂から13年の経過を経て2014年に第3版の改訂が行われた。今回の改訂で注目される点としては、改訂にいたる経過の中で広く普及したLBCについての新規データやピットフォールなどの新たな情報が蓄積されたこと、HPV検査導入などの子宮頸がん検診オプションの変化に対応して検診受診者に対するリスクアセスメントの項目を新設したこと、などがあげられる<sup>10)</sup>。婦人科以外の領域においても、甲状腺や子宮内膜、尿などの検体材料において、このベセスダシステムを参考にした新しい報告様式が検討されている。

## おわりに

新しい報告様式であるベセスダシステムと新技術のLBCにより、細胞診検査は大きく環境変化して新たなステージに入っている。細胞診検査は、LBCという技術の導入によって形態学的検査のみならず分子生物学的検査としての有用性も併せ持つようになってきた。目まぐるしく進化する医療現場の要求に応えるためには、新たな報告様式と技術の特性や原理を正しく理解しなければならない。世界的にも高水準であるというわが国の細胞診検査のレベルが、次世代に向けてさらに大きく発展していくことを心から期待したい。

## 文 献

- 1) 子宮がん検診. 日本母性保護医協会研修ノートNo.11. 日本母性保護医協会編, 1978
- 2) The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *Acta Cytol.* 1989 ; **33** : 567-574.
- 3) Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *J Am Med Assoc.* 2002 ; **16** : 2114-2119.
- 4) ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診報告様式 of 理解のために. 日本産婦人科医会編, 2008
- 5) LBC : Liquid Based Cytology. 九州LBC研究会編, 2011
- 6) Limaye A, Connor AJ, Huang X, et al. Comparative analysis of conventional Papanicolaou tests and a fluid-based thin-layer method. *Arch Pathol Lab Med.* 2003 ; **127** : 200-204.
- 7) Strander B, Andersson EA, Milsom I, et al. Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program: a prospective randomized study. *Cancer.* 2007 ; **111** : 285-291.
- 8) 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.
- 9) 平井康夫, 古田則行, 荒井祐司, 他. 子宮頸部病変検出における液状化検体細胞診(LBC)ThinPrepの精度と有用性評価のための前方視的検討. *日臨細胞誌.* 2010 ; **49** : 237-241.
- 10) Nayer R. Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014 "The reports of my demise have been greatly exaggerated." (after a quotation from Mark Twain). *J Am Soc Cytopathol.* 2015 ; **4** : 170-180.