

2008年 記者懇談会

子宮頸がん検診の精度管理向上にむけて — ベセスダ分類とHPV検査 —

自治医科大学医学部 産科婦人科学講座
日本産婦人科医会（がん部会）
鈴木 光明

2008. 12. 10. 記者クラブ

はじめに

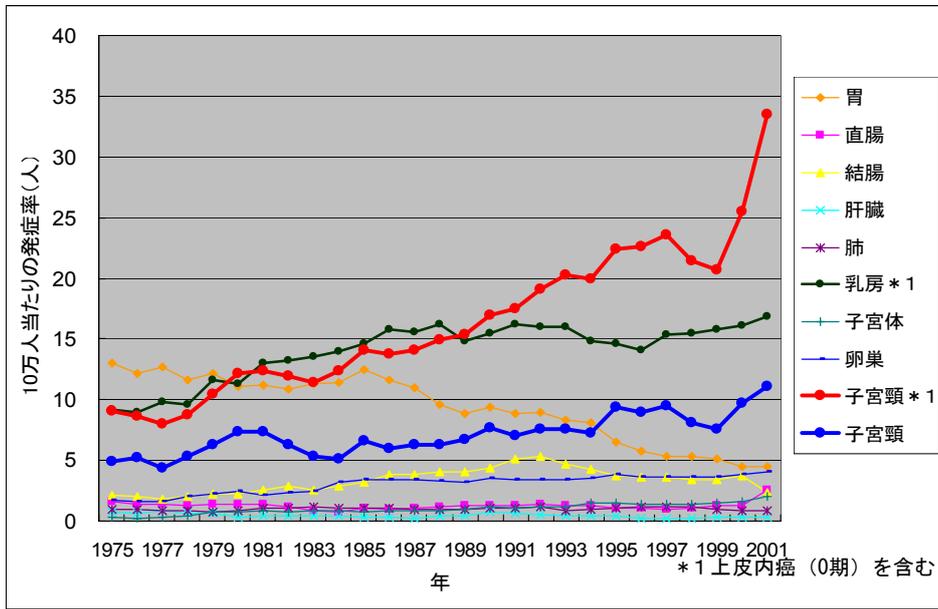
20歳代、30歳代の若年者の子宮頸がん患者の顕著な増加がみられており、その対策が喫緊の課題となっている。前回の記者懇談会においては、“子宮がんは予防できる”と題して、検診の重要性と予防ワクチンについてディスカッションがなされた。

子宮頸がん検診の手段としては細胞診検査がその中心となるが、この検査は、とくに前がん病変の検出感度が十分ではなく、高度扁平上皮内病変の検出率は50～80%とされている。近年、子宮頸がんの原因ウイルスであるハイリスク型 HPV を検出する HPV 検査が開発され、精度の高い検診が可能となった。

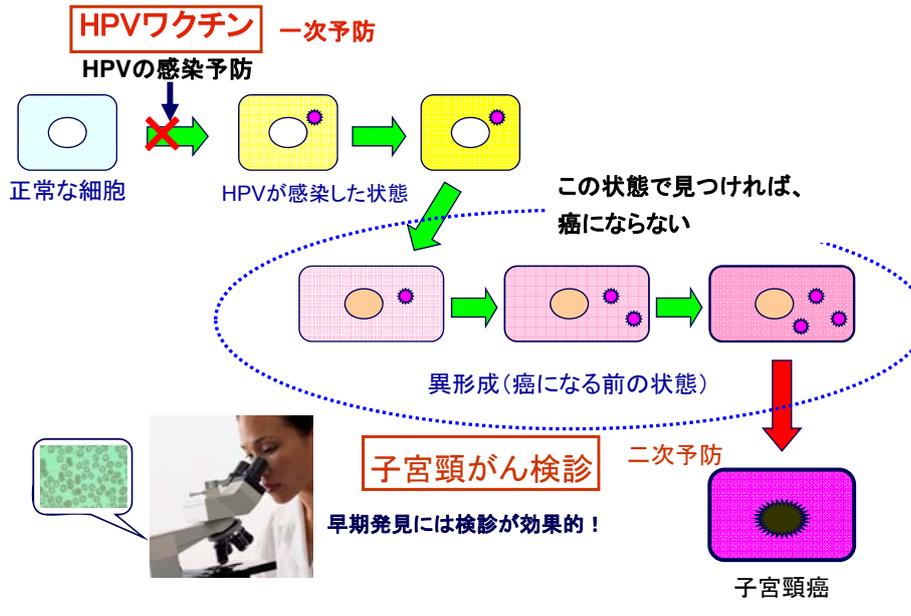
また、長年にわたり本邦で用いられてきた細胞診クラス分類にも様々な問題点が指摘されるようになった。子宮頸がん発癌における HPV 関与のエビデンスをとり入れ、かつ精度の高い検診の成就を目指し、新しい細胞診報告様式を誕生させた。

本懇談会では、子宮頸がん検診の精度管理の向上にむけて、新しい細胞診報告様式と HPV 検査について解説し、ご意見をいただくこととした。

日本における20-39歳の女性10万人当たりの各種癌の発生率推移



子宮頸癌は早期発見と予防が可能



Ⅰ ベセスダ分類

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、医会分類)

子宮頸部細胞診報告様式 ベセスダシステム 登場の背景

- ◆ 1980年代後半、米国のジャーナリズムは、
 - ・ 婦人科がん検診の細胞診と組織診の不一致率が高いこと、
 - ・ 細胞診報告様式や用語が統一されていないため、臨床的な取り扱いに混乱を生じていること、を大きく取り上げ、婦人科がん検診における細胞診が社会問題となる。
- ◆ 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解決策を要請。
 - ・ Bethesda System 1988が公表。
 - ・ Bethesda System 2001 (改訂)ベセスダシステムは米国政府主導のもとに全米で定着。

子宮がん検診におけるベセスダシステムの導入

背 景

1973年に考案された日母子宮頸部細胞診報告様式はクラス分類の中に推定病変をあてはめたものであり、使い勝手が良く本邦で汎用されている。最近の細胞診断学、また分子生物学の進歩に伴い、子宮頸癌に新たな知見が加わった。また国際的に用いられる分類との互換性の必要性がでてきた。

「日母分類」改定の必要性の主な理由

1. 子宮頸癌発癌過程における HPV 関与のエビデンスを取り入れる
2. 検診の精度管理のためクラス分類でなく、推定病変を記述的に記載する
3. 標本の適、不適を評価し、不良（不適正）標本をなくす
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
5. 欧米、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

日母子宮頸部細胞診報告様式の改定のためのワーキンググループ

日本産婦人科医会 （委員長）平井康夫 癌研究会有明病院・婦人科副部長

大村峯夫 医会「がん対策委員会」委員長

今野 良 医会「がん対策委員会」子宮がん小委員長

鈴木光明 医会「がん部会」常務理事

日本産科婦人科学会 井上正樹 金沢大学教授

日本臨床細胞学会 青木大輔 慶応義塾大学教授

日本病理学会 坂本穆彦 杏林大学教授

森谷卓也 川崎医科大学教授

日本婦人科腫瘍学会 安田 充 東京慈恵会医科大学教授

（オブザーバー）

厚生労働省 健康局総務課がん対策推進室 加藤雅志

基本方針：骨子

“ベセスダシステム2001準拠”

1. 標本の評価

- ・ 標本の適、不適の別を記載する。

世界的に普及しているベセスダシステム2001の基準を用いる。

2. 記述式用語による報告

- ・ 従来のクラス分類による細胞診の結果報告を廃し、記述式用語による報告にする。

記述式用語は、ベセスダシステム2001の用語を用いる

表 1 細胞診クラス分類（日本母性保護産婦人科医会）（日本臨床細胞学会，編：細胞診用語解説集，1996；pp51-52，医学書院，東京⁵⁾）

クラス I	: 正常
クラス II	: 異常細胞を認めるが良性
クラス III	: 悪性を疑うが断定できない
IIIa	: 悪性を少し疑う。軽度・中等度異形成を想定。このクラスから 5% 程度に癌が検出される
IIIb	: 悪性をかなり疑う。高度異形成を想定。このクラスから 50% 程度に癌が検出される
クラス IV	: きわめて強く悪性を疑う。上皮内癌を想定する
クラス V	: 悪性。浸潤癌（微小浸潤癌を含む）を想定する

旧日母分類“クラス III”が意味するもの

クラスIIIa (日母研修手帳)

- ・ 軽度異形成
- ・ ヒトパピローマウイルス

感 染

- ・ トリコモナス膣炎、組織修復、濾胞性頸管炎 etc
⇒ HSIL: 高度扁平上皮内病変
- ・ 中等度異形成 ⇒ 炎症所見混在
- ・ 不良検体のため判定困難 ⇒ 不適正検体 (標本の評価)
- ・ 鑑別困難 ⇒ ASC-US: 意義不明異型扁平上皮

市町村事業における
がん検診の事業評価の手法について
(胃がん・子宮がん・乳がん・大腸がん検診)

がん検診に関する検討会
中間報告

平成19年6月

○子宮がん検診のための事業評価のためのチェックリスト
【検診実施機関用】
【市町村用】
【都道府県用】

仕様書に明記すべき必要最低限の精度管理項目【子宮頸がん検診】

1. 検査の精度管理

検診項目

- ・検診項目は、子宮頸部の細胞診のほか、問診、視診、及び内診とする。

問診

- ・問診は、妊娠及び分娩歴、月経の状況、不正性器出血等の症状の有無、過去の検診受診状況等を聴取する。

視診

- ・視診は陰鏡を挿入し、子宮頸部の状況を観察する。

細胞診

- ・細胞診は、直視下に（必要に応じて双合診を併用し）子宮頸管及び膣部表面の全面擦過により細胞を採取し、迅速に処理（固定）した後、パパニコウ染色を行い観察する。

- ・細胞診の業務を委託する場合は、その委託機関（施設名）を明記する。

- ・日本臨床細胞学会の認定を受けた細胞診専門医と細胞検査士が連携して検査を行う注1）。

- ・細胞診陰性と判断された検体は、その10%以上について、再スクリーニングを行う注1）。または再スクリーニング施行率を報告する。

- ・細胞診の結果は、速やかに検査を依頼した者に通知する。

- ・細胞診結果の分類には、日本母性保護産婦人科医会の分類及びBethesda systemによる分類のどちらを用いたかを明記する注2）。日本母性保護産婦人科医会の分類を用いた場合は、検体の状態において「判定可能」もしくは「判定不可能」（Bethesda systemによる分類の「適正・不適正」に相当）を明記する。

- -----
- -----
- ・ -----

子宮頸部細胞診報告様式の名称

“新日母分類（仮称）” 2007年8月ワーキンググループ



“子宮頸部細胞診報告様式（日本産婦人科医会 2008）”

がん対策委員会 2008年6月

“（通称：医会分類 2008）”



“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，医会分類）”

常務理事会 2008年7月

がん対策委員会 2008年8月

（諸学会の意向反映）

ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診報告様式の実際

1. 標本の種類

標本の作成法：直接塗抹法、液状検体法
細胞採取器具：サイトピック、ヘラ、ブラシ etc

2. 標本の適否

適正 or 不適正
不適正は検体不合格（鏡検による評価そのものが除外）と
評価に適さない（鏡検される）場合がある

3. 細胞診判定

ベセスダシステム2001に準拠した結果報告
高度扁平上皮内病変、意義不明な異型扁平上皮細胞・・・
推定される病理組織分類を付記
中等度異形成、上皮内癌、上皮内腺癌・・・

細胞診結果 その1：扁平上皮系

結果	略語	推定される病理診断	従来 of 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)	要精密検査 ①HPV検査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 ②HPV検査非施行 6ヵ月以内に細胞診再検
3) HSILを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	IIIa-b	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL (ASC-H)	要精密検査： 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	
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	
6) 扁平上皮癌	SCC	扁平上皮癌	V	Squamous cell carcinoma	

ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診結果報告書式例

1. 標本の種類	標本作成法	<input type="checkbox"/> 直接塗抹法、 <input type="checkbox"/> 液状検体法 <input type="checkbox"/> サイトビック、 <input type="checkbox"/> ヘラ、 <input type="checkbox"/> ブラシ、 <input type="checkbox"/> 綿棒、 <input type="checkbox"/> その他			次の対応	
	細胞採取器具	ベセスダシステム	推定病変	用語説明	日母分類	
2. 標本の適否	<input type="checkbox"/> 適性 <input type="checkbox"/> 不適正				<input type="checkbox"/> 判定可能 <input type="checkbox"/> 判定不可 再検査	
	理由:					
3. 細胞診判定	<input type="checkbox"/> 陰性 (NILM) <input type="checkbox"/> 微生物 <input type="checkbox"/> その他の非腫瘍性所見				I、II 定期検診	
	<input type="checkbox"/> 扁平上皮系異常					
	ASC-US	<input type="checkbox"/>	軽度扁平上皮内病変疑い	意義不明な異型扁平上皮細胞	II-IIIa	以下は要精密検査 ①HPV検査が望ましい、または、②6ヶ月以内に細胞診再検
	ASC-H	<input type="checkbox"/>	高度扁平上皮内病変疑い	HSILを除外できない異型扁平上皮細胞	IIIa-b	コルポ、生検
	LSIL	<input type="checkbox"/>	HPV感染 軽度異形成	軽度扁平上皮内病変	IIIa	コルポ、生検
	HSIL	<input type="checkbox"/>	中等度異形成	高度扁平上皮内病変	IIIa	コルポ、生検
		<input type="checkbox"/>	高度異形成		IIIb	
		<input type="checkbox"/>	上皮内癌		IV	
	SCC	<input type="checkbox"/>	扁平上皮癌	扁平上皮癌	V	コルポ、生検
	<input type="checkbox"/> 腺系異常					
AGC	<input type="checkbox"/>	腺異型または腺癌疑い	異型腺細胞	III	コルポ、生検、頸管および内頸細胞診または組織診	
AIS	<input type="checkbox"/>	上皮内腺癌	上皮内腺癌	IV		
Adenocarcinoma	<input type="checkbox"/>	腺癌	腺癌	V		
Other	<input type="checkbox"/>	その他の悪性腫瘍	その他の悪性腫瘍	V	病変検索	
4. 細胞所見						
5. 注						

不適正検体の取り扱い

- 検体が評価に適さないと判断された場合は、検体採取が行われた医療機関で、再度、細胞を採取すべきである。
- 医療機関が再検査に要する費用を自治体または受診者に請求することになった場合は、細胞の採取費用のみを請求すべきであり、検診に要するすべての費用を請求すべきではない。
- 車検診の場合には再度の細胞採取のための受診機会を自治体が設定することが望ましい。
- 行政検診は自治体との契約によって臨床医が行っているため、細胞の再度の採取に要する費用は、本来、自治体が負担するのが適切と思われる。自治体との話し合いが必要である。
- 地域の実情において細胞検査機関が再度採取された細胞診費用を負担することもあるかもしれない。

ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診報告様式の 周知、実施にむけて

- # 都道府県への周知 : 健康対策課
→ 市町村（検診実施母体）への周知
栃木県保健福祉部健康増進課
市町村住民健診担当者会議（保健師が活動の中心）
- # 都道府県医師会（産婦人科医会）への周知
栃木県産婦人科医会理事会 → 県医師会
- # 検診実施機関への周知 : 対がん協会
栃木県保健衛生事業団
検診実施機関連絡協議会
- # 医療機関への周知 : 臨床細胞学会、産婦人科地方部会
日産婦栃木地方部会
臨床細胞学会栃木県支部会
- # 一般市民への周知
マスメディアによる報道
市民公開講座

II HPV検査 : 概要

HPV検査

WHO (IARC)

「HPVテストが一次スクリーニングとして子宮頸がんの発生と死亡率の減少に有効である十分な根拠がある」

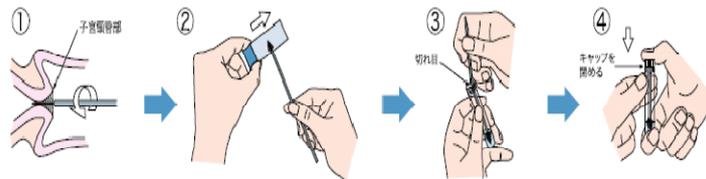
(2004年5月3日)

ハイブリッドキャプチャー法
中-高リスク型HPV 13種類

HPV 16, 18, 31, 33, 35,
39, 45, 51, 52, 56,
58, 59, 68



HPVサンプラー



細胞診, HPV検査の感度, 特異度, 陽性・陰性的中度

	感度	特異度	陽性的中度	陰性的中度
細胞診	78.3 (%)	96.4 ↑	28.1	99.6
HPV検査	95.7 ↑	93.9	21.8	99.9

多施設共同大規模試験 (自治医大etc)

HPV検査は細胞診より感度高い、特異度やや低い

HPV検査および細胞診のHSIL検出率(感度)

報告者	文献	検出率(感度) (%)	
		HPV-DNA	細胞診
Clavel et al	Brit J Cancer 2001;84:1616	100% ↑	68~88%
Cuzick et al	Health Technol Assess 1999;3:i-196	95 ↑	79
Petry et al	Brit J Cancer 2003;88:1570	98 ↑	43
今野	日産婦誌 2007;59:566(S-444)	96 ↑	78
井上・他	日臨細胞誌 2007;46(suppl):348	98 ↑	90

HSILに対する感度はHPV検査が優る

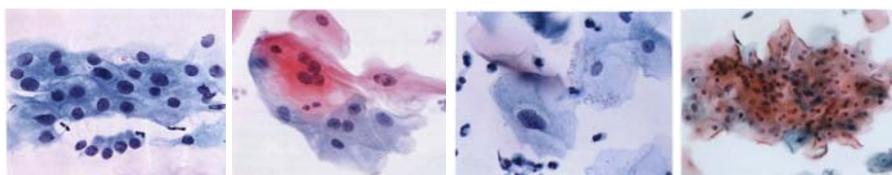
III HPV検査：適応

ASC-US のトリージ検査
細胞診・HPV検査併用検診

ASC-US : Atypical squamous cells of undetermined significance
意義不明な異型扁平上皮

LSILを示唆するが、SILの定義を完全には満たさない細胞変化

- 中層扁平上皮細胞：核径2.5-3倍
- N/C比やや上昇
- 核わずかに濃染、クロマチン分布・核の形状の不規則性
- わずかな核異型を伴う錯角化



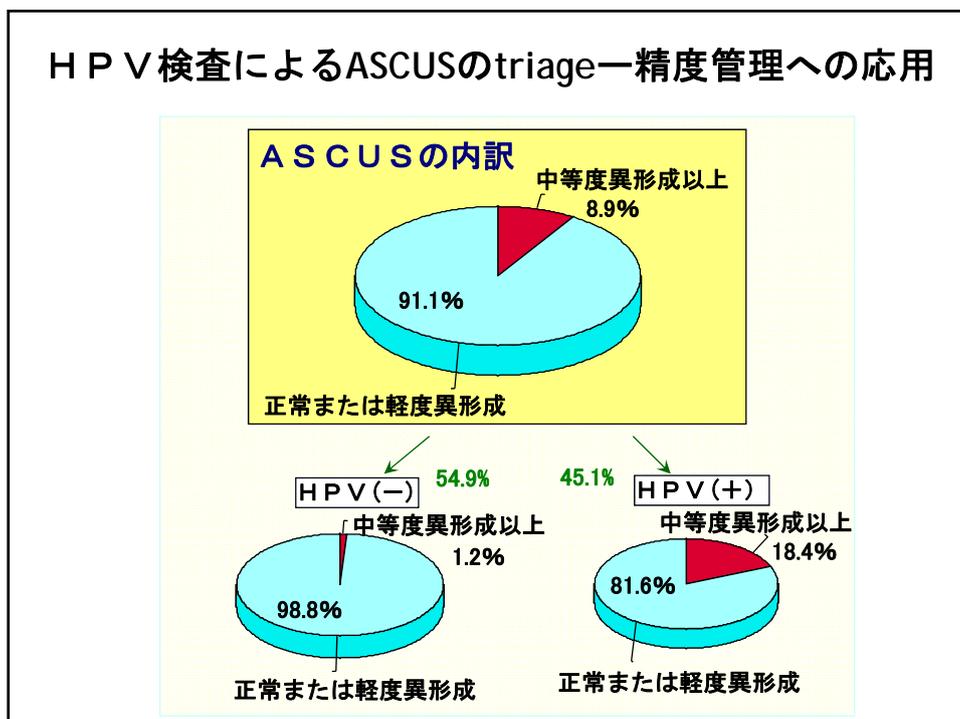
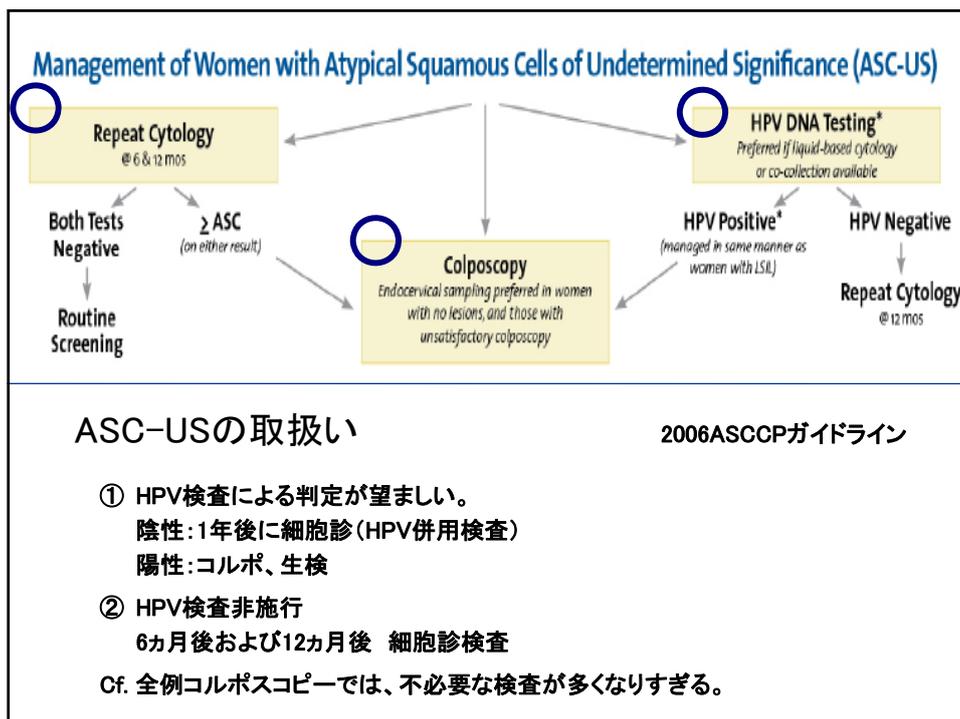
陰性 (NILM)
またはASC-US (従来法)

ASC-US (従来法)

ASC-US (従来法)

ASC-US (LBC)

ベセスダシステム2001アトラス 平井康夫監訳より



● ● ● | 米国におけるHPV検査

1999年 細胞診ASC-USのトリアージ (FDA承認)

2003年 一次検診で細胞診とHPV検査を併用 (FDA承認)

2004年 暫定ガイドライン発表

2007年 2006コンセンサスガイドライン発表

細胞診, HPV検査併用における感度, 特異度, 陽性・陰性的中度

	感度	特異度	陽性的中度	陰性的中度
細胞診	78.3 (%)	96.4	28.1	99.6
HPVテスト	95.7	93.9	21.8	99.9
両者併用	100.0 ↑	93.8	22.3	100.0 ↑

多施設共同大規模試験 (自治医大etc)

細胞診とHPV検査の併用により感度および陰性的中度は100%となる

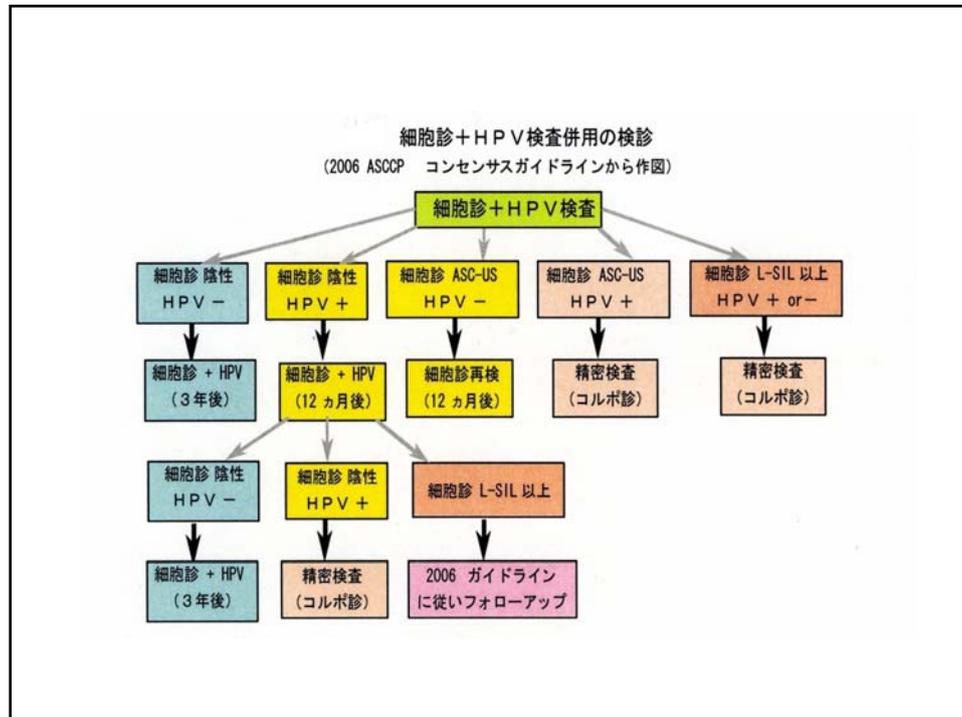
細胞診, HPV検査併用におけるHSIL検出率 (感度)

RCT n=10154 (カナダ)

	感度	特異度	陽性的中度	陰性的中度
細胞診	55.4 (%)	96.8	8.5	99.8
HPVテスト	94.6	94.1	7.0	100.0
両者併用	100.0 ↑	92.5	5.5	100.0 ↑

Mayrand M-H : N Engl J Med 357:1579, 2007.

細胞診とHPV検査の併用により感度および陰性的中度は100%



HPV-DNA検査

- ・ 感度は細胞診より優る，特異性は劣る

(適応)

1. ASC-US (意義不明な異型扁平上皮)のトリアージ
→ 精度管理の上昇
2. 細胞診とHPV検査の併用検診
→ 精度管理の上昇, 検診間隔延長

要望書

ヒト・パピローマウイルス (HPV) DNA検査の保険適用の件

【要旨】

ヒト・パピローマウイルス (HPV) DNA検査の保険適用を要望いたします。

【対象疾患】

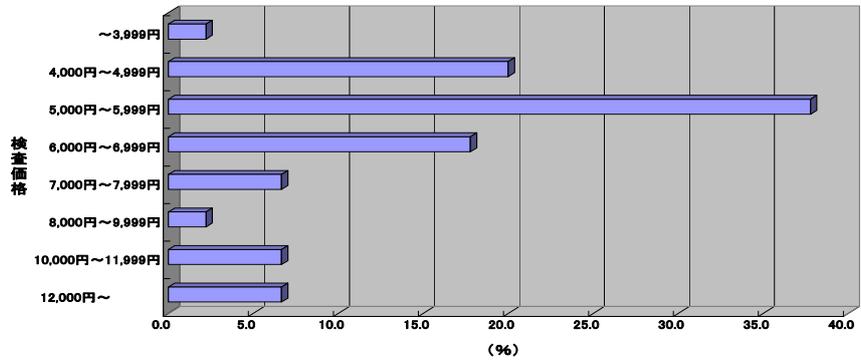
細胞診 ASC-US (意義不明な異型扁平上皮)

【要望理由】

近年の医学・生物学の進歩に伴い、子宮頸がんの原因がヒト・パピローマウイルス (HPV) による感染であることが解明されました。これは大きな医学的発展であり、先日、この事実を発見した Harald zur Hausen 博士が今年のノーベル賞生理学賞を受賞しました。この偉大な発見を礎に子宮頸がんは近年、「早期発見する疾患」ではなく、「予防すべき疾患」と認識されるようになりました。

子宮頸がん検診も、がんを確実に予防するために、科学的エビデンスに基づいたより精度の高い検診が求められています。日本産婦人科医会ではこうした技術進歩を踏まえ、従来の細胞診の分類法である日母分類の見直しを検討してまいりました。その結果、国際的にも標準的に使用されているベセスダシステム2001に準拠した分類、すなわち「ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診報告様式」を作成し、この報告様式を採用することになりました。ベセスダシステム2001では子宮頸がんの発がん過程におけるHPV関与のエビデンスを取り入れ、推定病変を記述的に記載します。

HPV検査実勢価格(受診者負担額)



最多価格帯 5,000 円台 (前半) → 「D023 微生物核酸同定・定量検査」の「10」に準用
 要望する診療報酬点数 520点

ASC-US (意義不明な異型扁平上皮) の頻度

著者	文献		ASC-US頻度 (%)	ASC-US数 / 対象数
Manos MM et al	JAMA	1999:281:1605	3.5	1,632/46,009
Clavel C et al	Brit J Cancer	2001:89:1616	2.6	209/7,932
Sherman ME et al	J Natl Cancer Inst	2003:95:46	2.3	476/20,810
Petry K-U et al	Brit J Cancer	2003:88:1570	2.1	167/8,083
柴田・他	日臨細胞誌	2007:46:211	0.14	53/39,001
丹後・他	日臨細胞誌	2008:47:1	4.6*	1,565/33,790

* 全 ASC (ASC-H 含む) の頻度

HPV検査保険収載（ASC-US）により予想される医療費負担

- ・ 8.4～13.9億/年

- ・ 算出法

$$\text{（医療費）} = \text{（検診受信者総数）}^{\ast 1} \times \text{（ASC-USの比率）}^{\ast 2} \times \text{（HPV検査費用）}^{\ast 3} \\ \times \text{（医療費負担率）}$$

^{∗1} 平成16年度国民生活基礎調査（検診受診率）、平成16年度人口動態調査（総人口）より

^{∗2} 2.1%～3.5%（欧米の論文より）

^{∗3} 5,200円（要望する診療報酬点数 520点）

おわりに（要約）

◆ 子宮頸がんの精度管理の向上にむけて

- 日母クラス分類からベセスダ分類へ

“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” “医会分類”

- ・ 標本の適正・不適正を評価し、精度管理を向上させる。
- ・ 単なるクラス分類ではなく、推定病変を記述的に記載することにより、臨床医に正しい情報を伝える。
- ・ 診断困難な異型細胞に対してASC-US（意義不明な異型扁平上皮細胞）のカテゴリーを設け、その臨床的運用を明示する。

- HPV検査の導入

- ・ ASC-US（意義不明な異型扁平上皮内細胞）のトリアージとして：保険適用を目指す。
- ・ 細胞診とHPV検査の併用により、より精度の高い子宮頸がん検診が可能となる。ひいては、検診受診間隔を3年に延ばすことが可能となる。