

# 東京産婦人科医会との協力による 子宮がん細胞診

## ■検診を指導・協力した先生

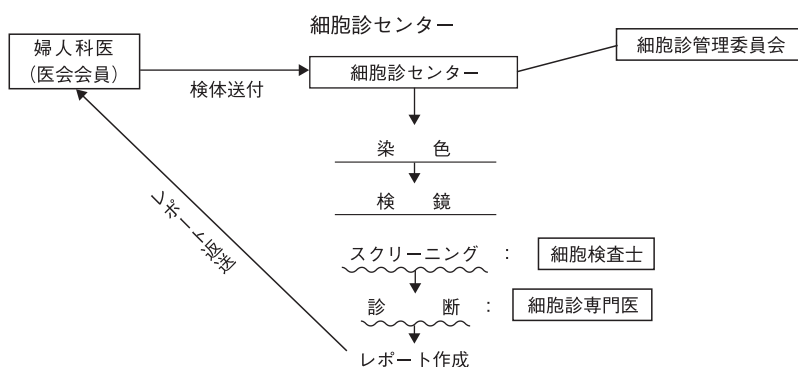
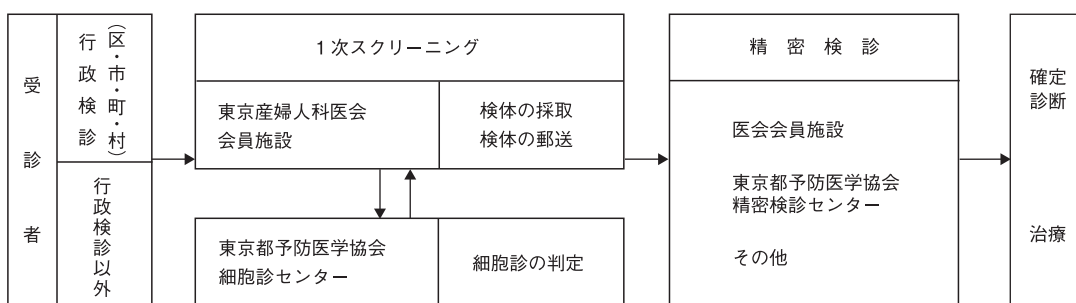
- 青木大輔**  
慶應義塾大学医学部教授
- 伊藤良彌**  
東京都予防医学協会婦人検診部長
- 岡本愛光**  
東京慈恵会医科大学教授
- 萩野雅弘**  
東京産婦人科医会副会長
- 落合和彦**  
東京産婦人科医会会長
- 木口一成**  
東京都予防医学協会検査研究センター長
- 塚崎克己**  
慶應義塾大学医学部准教授
- 長谷川壽彦**  
東京都予防医学協会常任学術顧問
- 室谷哲弥**  
東京産婦人科医会癌対策担当理事

## ■検診の方法とシステム

この検診は、東京産婦人科医会（以下、医会／旧東京母性保護医協会（以下、東母））の会員施設を利用して検体（細胞診）を採取し、それを東京都予防医学協会細胞診センター（以下、細胞診センター）に送付し細胞診断を行う施設検診方式（いわゆる東母方式）で実施されている。

この東母方式には、下図のような流れがある。一つは東京都内の区、市、町、村が実施する「行政検診」で、子宮頸がん検診実施の各自治体が発行した受診票を持参して、地区内の医会会員施設に出向いて検診を受ける方式である。もう一つは、「行政検診」に関係せず医会会員の施設で細胞診を実施し、それを細胞病理診断科に送付し細胞診断を行う「行政検診以外」である。

子宮がん細胞診のシステム



細胞診専門医：日本臨床細胞学会認定  
細胞検査士：日本臨床細胞学会，日本臨床病理学会認定

# 子宮がん細胞診の実施成績

木口一成

東京都予防医学協会検査研究センター長

## はじめに

子宮がん検診についての話題として、「4年目を迎えた無料クーポン配布の成り行き」と「LBC（液状化検体細胞診）導入と精度管理向上への取り組み」について述べる。

## 無料クーポン配布の成り行き

無料クーポン配布の初年度は、大幅な受診率向上を認め、さらに2年目でも受診率向上を認めたが、4年目の2012（平成24）年度は前年に引続きやや減少傾向になっている。今後の推移をみなければわからないが、まだ誤差範囲と考えたい。無料クーポン配布は新規受診者の掘り起こしに少なからず貢献したので、意味のある新生物発見数（CIN〈子宮頸部上皮内病変〉2<sup>+</sup>：CIN2以上の病変）も増加したが、受診率の伸びが鈍化するようだと、発見新生物数にも影響することを危惧している。あと1年で、無料クーポン配布はとりあえず終了となり、今後は20歳に限ったクーポンの配布となる予定である。2004年からスタートした20歳からの隔年検診に合わせた形となっていて、受診勧奨への期待を込めてということであろう。しかしながら、このままではさらなる受診率の低下が危惧される。そこで厚労省は追加策として来年度から2年間かけ、クーポン未使用の人に改めて配る方針を決定した。すなわち、受診率の低下を防ぐためクーポンを再配布し、個別に受診を呼びかけることになった。今後、クーポン配布による詳細なデータの解析が待たれるところである。

## LBCの導入と精度管理向上への取り組み

1987（昭和62）年当時、米国で「細胞診検査の精度」が社会問題となり、新聞『The Wall Street Journal』の紙面で臨床検査のずさんな実態が大々的に報じられた。

- ・子宮頸がん検診を適切に実行できない医師が多くいる（1987.2.2）
- ・多発する検査ミスと、検査機関との規制の徹底不足（1987.11.2）
- ・検査ミスの裏にある驚くべき検査機関の実態（1987.12.29）

これら一連の記事が契機となり、米国社会において検査室の精度管理についてきちんと法制化しようとする大きな流れを生み出し、翌年の1988年には「CLIA（Clinical Laboratory Improvement Amendments）'88：臨床検査室改善改正法1988」を制定した。「すべての臨床検査機関はCLIA '88規格に基づき、米国保健省から認定された認証機関の基準による認定を受けるもの」と定めた。さらに同じ1988年に新しい子宮頸部細胞診検査の報告様式である「ベセスダシステム（TBS）」を公表し、その後引き続き細胞診の精度向上を図るべく「細胞診とHPV（human papillomavirus）検査の併用」、「スクリーニングの自動化」、「LBCの推進」等の一連の流れが生じた。

この中で、子宮頸部細胞診の新技术であるLBCは1996年に米国FDA（食品医薬品局）より最初に承認を受けてから主に米国内で大きく普及し（現在の普及率90%）、近年、米国のみならず欧州やアジア地区（日

本では普及率30%)においても普及が拡大している。LBCの最大の効果は、検体採取から標本作製までの行程が標準化できることであり、前述のような検査ミス の撲滅に寄与する手法であると認識されている。さらに精度管理の向上にも貢献でき、実際に米国ではLBC 導入後は「子宮頸部の進行がん発生率」が減少した。

### 本会における2012年度統計とその分析

東京都予防医学協会(以下、本会)年報では、婦人科細胞診標本の母集団を、行政が検診主体になって実施する対策型検診の行政検診とそれ以外の自由検診と標記してきたが、自由検診としている細胞診標本は任意型検診ばかりでなく臨床的に症状を有する場合も含まれている。そのため、標本の母集団に相違があるので、昨年度年報から標記を「行政検診」と「行政検診以外(以下、行政以外)」としている。

#### [1] 年度別の受診者数の推移

子宮がん検診受診者数(子宮頸がん検診および子宮

体がん検診の総計)は、2011年度と比較して2012年度は行政検診では3,964件減少で、減少率は-1.64%であった。行政以外でも626件の減少で、減少率は-2.27%であった。無料クーポン配布で向上した受診率は3年目で減少傾向に転じたが、5年間はクーポン配布を続けるとしているので、今後の動向を見守りたい(表1、図1)。

体がん検診に特化して受診者数をみると、2011年度と2012年度の比較では、行政検診受診者は1,775件の減少で、一方、行政以外受診者は逆に74件増加した。ただ、体がん検診の受診者は長期的に減少傾向にあり、国が保険での検査を推奨しているので、この傾向は持続すると思われる。保険診療が含まれる行政以外での2012年度の74件の増加については、どのように考えるのか判断に迷うので、今後の推移に注目したい。

細胞診の疑陽性、陽性率をみると、2011年度と比較して行政検診、行政以外ともに大幅な変化はなく、誤差範囲である。細胞診を行う立場としては、極力

表1 年度別・検診別・子宮頸がん検診成績

(1968~2012年度)													
年度	行政検診					計	行政検診以外					計	
	I	II	III (%)	IV (%)	V (%)		I	II	III (%)	IV (%)	V (%)		
1968~1999	2,008,771	1,332,460	16,175 (0.48)	1,513 (0.05)	709 (0.02)	3,359,628	831,524	529,209	21,922 (1.58)	2,777 (0.20)	3,010 (0.22)	1,388,442	
2000	38,804	113,130	1,155 (0.75)	94 (0.06)	57 (0.04)	153,240	8,961	25,506	1,003 (2.82)	69 (0.19)	62 (0.17)	35,601	
2001	40,973	127,299	1,203 (0.71)	95 (0.06)	52 (0.03)	169,622	9,244	26,612	1,113 (3.00)	66 (0.18)	78 (0.21)	37,113	
2002	39,792	134,192	1,335 (0.76)	94 (0.05)	38 (0.02)	175,451	8,035	26,837	1,119 (3.10)	55 (0.15)	70 (0.19)	36,116	
2003	46,315	137,624	1,619 (0.87)	76 (0.04)	40 (0.02)	185,674	7,596	25,790	1,337 (3.84)	46 (0.13)	53 (0.15)	34,822	
2004	37,280	131,554	1,872 (1.10)	74 (0.04)	31 (0.02)	170,811	6,651	25,481	1,688 (4.97)	63 (0.19)	56 (0.17)	33,939	
2005	33,393	112,413	1,717 (1.16)	54 (0.04)	24 (0.02)	147,601	6,586	26,705	1,525 (4.37)	40 (0.11)	36 (0.10)	34,892	
2006	35,769	115,144	1,910 (1.25)	39 (0.03)	17 (0.01)	152,879	6,454	24,270	1,432 (4.44)	30 (0.09)	30 (0.09)	32,216	
2007	43,331	122,041	1,784 (1.07)	46 (0.03)	28 (0.02)	167,230	7,602	21,436	1,220 (4.02)	36 (0.12)	34 (0.11)	30,328	
2008	45,953	117,728	1,852 (1.12)	39 (0.02)	26 (0.02)	165,598	8,004	20,271	1,128 (3.83)	26 (0.09)	26 (0.09)	29,455	
2009	70,358	148,058	3,076 (1.39)	95 (0.04)	25 (0.01)	221,612	7,338	18,634	1,144 (4.21)	23 (0.08)	31 (0.11)	27,170	
2010	66,507	160,843	3,645 (1.60)	128 (0.06)	57 (0.03)	231,180	5,336	19,444	1,110 (4.28)	25 (0.10)	29 (0.11)	25,944	
2011	62,981	161,919	3,431 (1.50)	96 (0.04)	50 (0.02)	228,477							
2012	55,105	167,353	3,685 (1.63)	95 (0.04)	50 (0.02)	226,288							
計	2,625,332	3,081,758	44,459	2,538	1,204	5,755,291	913,331	790,195	35,741	3,256	3,515	1,746,038	
(%)	(45.62)	(53.55)	(0.77)	(0.04)	(0.02)	(100)	(52.31)	(45.26)	(2.05)	(0.19)	(0.20)	(100)	

(2011~2012年度)											
年度	行政検診以外										計
	NILM	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	扁平上皮癌	AGC	上皮内腺癌	腺癌	その他の癌	
2011	21,198	396	136	377	191	25	39	2	13	2	22,379
2012	20,516	394	131	380	198	24	39	0	13	4	21,699
計	41,714	790	267	757	389	49	78	2	26	6	44,078
(%)	(94.64)	(1.79)	(0.61)	(1.72)	(0.88)	(0.11)	(0.18)	(0.00)	(0.06)	(0.01)	(100)

疑陽性率を下げようと努力をしているが、内膜細胞診判定の困難さから、病変の存在を見逃してはならないこともあり、かなりの率(行政検診0.91%：行政以外1.91%)で疑陽性と判断してしまった。疑陽性率の減少は引き続き今後の課題である(表2)。

[2] 年齢別子宮頸がん検診受診者数の推移

行政検診および行政以外における検診受診者の年齢構成は、いずれも30代、40代、50代が中心であったが、検診年齢の引き下げ以降20代での伸び率が著しかった。2012年度は20代でも横ばい状態になったが、2011年以降20代の検診が定着した結果と考える。

無料クーポン配布以来、若年(30歳未満)受診者の割合が増加傾向にあり、受診率向上の観点からも、

これら既受診者が継続して受診することを期待したい(図2)。

[3] 子宮がん発見症例数

2012年度の子宮頸がんの発見者数を2011年度と比較すると、行政検診で52例の減少、行政以外で11例の減少をみた。

発見がん数については、細胞診異常者の追跡が完了する前なので、例年どおり前年度を大幅に下回っている(191→139例)が、今後判明する追跡結果を加算すれば例年どおりの症例数に近づくとと思われる。

がん発見数に関して現在最も憂慮すべきは、年々低下傾向にある精検受診率である(注：この率は、本会が追跡調査を実施して結果の報告を得た率であり、

図1 年度別・検診別・子宮がん検診受診者数

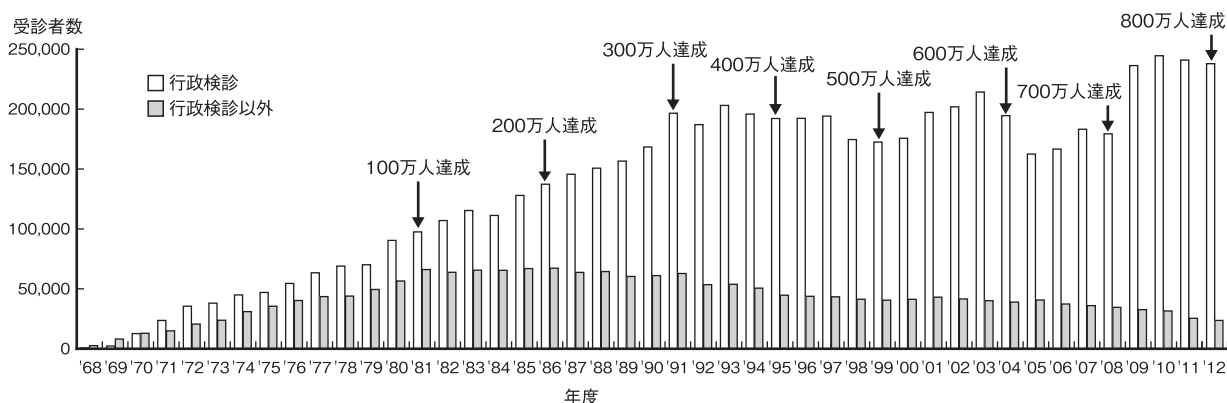
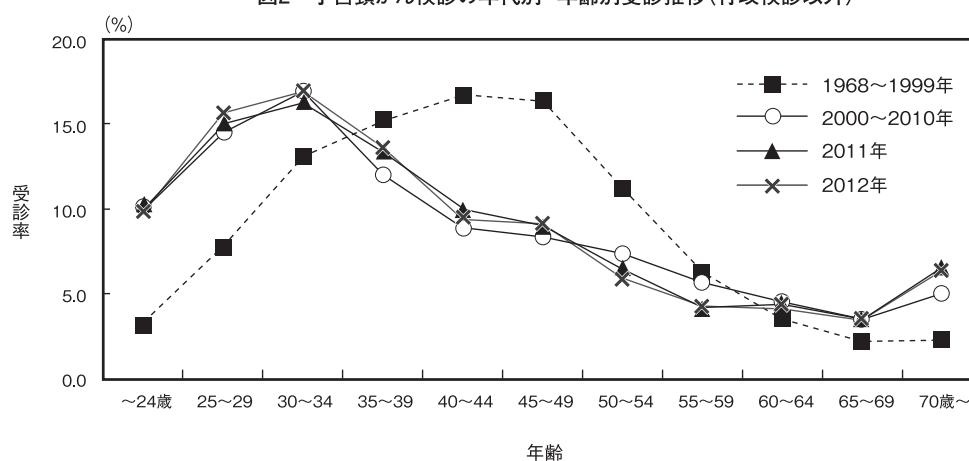


表2 年度別・検診別・子宮体がん検診成績

(1987～2012年度)

検診別	行政検診				行政検診以外				
	判定	陰性	疑陽性 (%)	陽性 (%)	計	陰性	疑陽性 (%)	陽性 (%)	計
1987～1999		216,540	2,106 (0.96)	228 (0.10)	218,874	70,700	3,004 (4.05)	409 (0.55)	74,113
2000		22,145	256 (1.14)	37 (0.16)	22,438	5,353	279 (4.92)	35 (0.62)	5,667
2001		27,304	272 (0.98)	46 (0.17)	27,622	5,599	281 (4.73)	56 (0.94)	5,936
2002		26,167	256 (0.97)	30 (0.11)	26,453	5,212	209 (3.83)	42 (0.77)	5,463
2003		28,273	256 (0.90)	46 (0.16)	28,575	5,000	238 (4.49)	62 (1.17)	5,300
2004		23,436	281 (1.18)	26 (0.11)	23,743	4,624	319 (6.41)	36 (0.72)	4,979
2005		14,555	296 (1.99)	22 (0.15)	14,873	5,375	401 (6.90)	39 (0.67)	5,815
2006		13,479	275 (2.00)	10 (0.07)	13,764	4,848	277 (5.38)	28 (0.54)	5,153
2007		15,797	163 (1.02)	15 (0.09)	15,975	5,429	203 (3.59)	29 (0.51)	5,661
2008		13,624	163 (1.18)	12 (0.09)	13,799	4,912	172 (3.37)	26 (0.51)	5,110
2009		14,523	169 (1.15)	23 (0.16)	14,715	5,257	151 (2.77)	40 (0.73)	5,448
2010		13,220	133 (0.99)	24 (0.18)	13,377	5,412	171 (3.05)	22 (0.39)	5,605
2011		13,005	105 (0.80)	20 (0.15)	13,130	4,707	113 (2.33)	30 (0.62)	4,850
2012		11,237	103 (0.91)	15 (0.13)	11,355	4,803	94 (1.91)	27 (0.55)	4,924
計		453,305	4,834	554	458,693	137,231	5,912	881	144,024
(%)		(98.83)	(1.05)	(0.12)	(100)	(95.28)	(4.10)	(0.61)	(100)

図2 子宮頸がん検診の年代別・年齢別受診推移(行政検診以外)



精検受診は本会が把握しているよりも多いと思われる。個人情報保護法実施後の影響として、残念ながら、追跡調査に非協力的な施設が少なからずあるのも事実である。ここでは精検受診率とするより、追跡率：結果判明率とすべきである。精検受診率は、行政検診で2011年度64.7%，2012年度52.8%で、行政以外ではそれぞれ53.3%，44.9%であった。精検受診率が低値のまま推移し、改善傾向がみられないことは、検診の精度管理を考えるのであれば問題であり、検診の関係者は真剣にこの問題を考えなければならない時期にきていると自覚しなければならない。本来あるべき精検受診率は、最低でも80%以上でなければならないが、現状では、極めて不満の残る状態であり、このまま放置していると精度管理の不備を理由に検診そのものまでも否定されかねない。そこで政府内でもがん登録の推進に関する法的整備を検討する動きがある。

2012年度の子宮がん発見率を全体(1968~2011年の合計)と比較すると、大幅な低下(約100例)を認めているが、2006年度以降は行政検診で0.11~0.06%前後、行政以外で0.14~0.10%前後と小幅に変動する状態である。がんと診断する前に治療(高度異形成等で治療)する症例が増加すれば、この傾向は持続するが、子宮がん罹患率や死亡率はむしろ増加しているデータもあり、がん症例が大幅に減少したとは思われないので、今後の推移を注意深く見守ることが大切で

ある(表3)。

子宮頸がん検診で発見されたがんの種類別では、全体と比較すると上皮内癌を含めたがん例は行政検診、行政以外ともに低率化している。軽度異形成、中等度異形成、高度異形成、上皮内癌について、2011年度と2012年度の検出率を比較すると、大きな差を認めていない。浸潤癌(扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌)に対する上皮内癌と微小浸潤癌合計数の比率は、過去の総計上で行政検診、行政以外ともに増加傾向にあった。

統計処理上問題になるのが、TBS導入後のHSIL(高度扁平上皮内病変)の扱いである。中等度異形成から上皮内癌(微小浸潤癌疑いを含め)までの組織型を包括する細胞診分類なので、そのまま採用することなく、これまでの分類方式、細胞診推定診断および組織診断として軽度異形成、中等度異形成、高度異形成、上皮内癌を当てはめた、日本産婦人科医会で採択したベセスダシステム2001準拠子宮頸部報告様式を採用するのであれば、混乱を起こすことなく対応可能である。問題になるのは、TBSで取り入れられているASC(異型扁平上皮細胞)とAGC(異型腺細胞)であるが、組織型対応は別立てで行うなどの工夫が必要であろう(図3、表4)。

子宮体がん検診で発見された新生物症例、特に子宮内膜癌について、がん発見率は扁平上皮系の低下傾向と比較して、大きな変動を認めていない(表5)。

表3 年度別・検診別・子宮がん検診数(頸がん・体がん)と子宮がん発見数および発見率

年度	行政検診				行政検診以外			
	検診数(人)	がん発見数(人)	発見率(%)	追跡率(%)	検診数(人)	がん発見数(人)	発見率(%)	追跡率(%)
	1968~2000	3,754,180	3,775	0.10	84.9	1,503,823	7,306	0.49
2001	197,244	211	0.11	83.6	43,049	185	0.43	81.8
2002	201,904	153	0.08	80.7	41,579	131	0.32	72.4
2003	214,249	166	0.08	78.9	40,122	149	0.37	72.9
2004	194,554	157	0.08	74.8	38,918	124	0.32	63.2
2005	162,474	124	0.08	68.2	40,707	55	0.14	55.0
2006	166,643	111	0.07	70.0	37,369	46	0.12	51.9
2007	183,205	126	0.07	64.6	35,989	44	0.12	54.3
2008	179,397	128	0.07	62.8	34,565	50	0.14	53.6
2009	236,327	242	0.10	62.1	32,618	36	0.11	51.9
2010	244,557	265	0.11	62.6	31,549	33	0.10	53.3
2011	241,607	191	0.08	64.7	27,554	37	0.13	53.3
2012	237,643	139	0.06	52.8	26,928	26	0.10	44.9
計	6,213,984	5,788	0.09	74.3	1,934,770	8,222	0.42	70.5

行政検診と行政検診以外の合計及びがん発見数・発見率

8,148,754件 14,010人 0.17%

(注)①がん発見数は、2012年8月31日現在の上皮内癌を含むがんの確定数

②1987年から、子宮体がんの検診数を含む

〔4〕細胞診成績

年齢別・年度別子宮頸がん検診  
細胞診成績

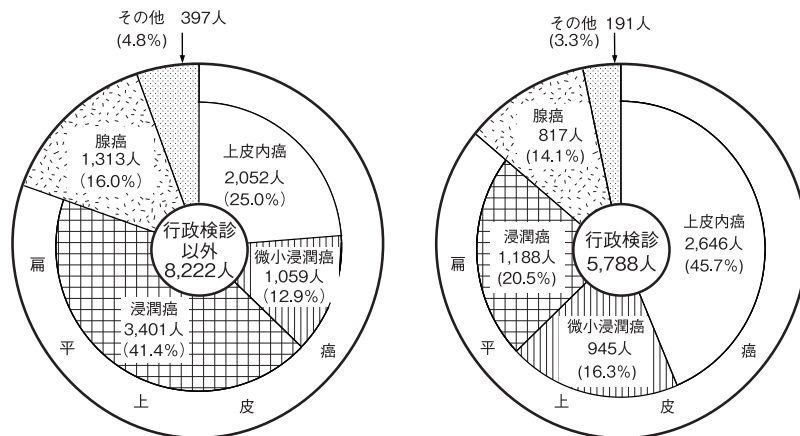
子宮頸がん検診の細胞診で、いわゆる異常があり精密検査の対象としていたクラスⅢ、ⅣとⅤの全体に占める割合は、行政検診でみるとクラスⅢで1.50%、クラスⅣ・Ⅴでは0.06%であった。全体として精検受診率は減少傾向にあったが、無料クーポン配布後増加傾向を示した。この傾向は2年間持続したが、無料クーポン受診者の減少にともない細胞診異常例は減少傾向を示した(表6)。

TBSが普及すると、現行でのクラス分類による統計をベセスダ用語に変えなければならない。ASC-US(意義不明の異型扁平上皮細胞)およびASC-H(HSILを否定できない扁平上皮細胞)の扱いとクラスⅢa扱いであったベセスダシステムHSILの中等度異形成の扱いは、何らかの取り決めが必要であろう(TBSについては、2010年版を参照)。

本会は、行政以外の細胞診判定を2011年度より

図3 子宮がん追跡結果(がん発見数・発見率)

(1968~2012年度)



ベセスダシステムで行うことにしたので、新たな視点での検討が必要になる。最近改訂されたCAP(米国病理学会)の新しいチェックリストによると、ASCやLSIL(軽度扁平上皮内病変)、HSILだけでなく、ASC/SIL(異型扁平上皮細胞/異型扁平上皮内病変)比も細胞診判定結果に関するベンチマーク(基準)として統計データを記録するように示されており、その中央値は1.5~1.7とされている。ASC/SIL比が重要視されるのは、検査機関が重要視する地域環境によって患者や検診受診者集団のリスク程度が異なっている場合が多く、それぞれの集

表4 子宮頸がん検診の追跡結果

(1987～2011年度)								(2012年度)					
確定病変		行政検診	%	行政検診以外	%	合計	%	行政検診	%	行政検診以外	%	合計	%
頸部	良性	12,988	43.60	9,011	43.85	21,999	43.70	589	29.32	215	42.74	804	32.01
	体部	221	0.74	417	2.03	638	1.27	2	0.10	1	0.20	3	0.12
内膜増殖症		119	0.40	214	1.04	333	0.66	0	0.00	0	0.00	0	0.00
内膜異型増殖症		16	0.05	18	0.09	34	0.07	0	0.00	0	0.00	0	0.00
異形成	腺異形成	50	15.92	25	0.12	75	0.15	6	0.30	1	0.20	7	0.28
	軽度	6,237	20.94	3,604	17.54	9,841	19.55	694	34.54	137	27.24	831	33.08
	中等	3,293	11.05	1,959	9.53	5,252	10.43	342	17.02	82	16.30	424	16.88
	高度	2,568	8.62	1,679	8.17	4,247	8.44	249	12.39	44	8.75	293	11.66
早期癌	上皮内癌	2,087	7.01	1,224	5.96	3,311	6.58	70	3.48	5	0.99	75	2.99
	微小浸潤癌	713	2.39	577	2.81	1,290	2.56	12	0.60	2	0.40	14	0.56
	上皮内腺癌	31	0.10	16	0.08	47	0.09	6	0.30	1	0.20	7	0.28
	微小浸潤腺癌	10	0.03	1	0.00	11	0.02	2	0.10	0	0.00	2	0.08
	その他	16	0.05	8	11.00	24	0.05	0	0.00	0	0.00	0	0.00
浸潤癌	扁平上皮癌	826	2.77	1,145	5.57	1,971	3.92	19	0.95	4	0.80	23	0.92
	頸部腺癌	134	0.45	103	0.50	237	0.47	4	0.20	4	0.80	8	0.32
	腺扁平上皮癌	52	0.17	66	0.32	118	0.23	1	0.05	0	0.00	1	0.04
	体部腺癌	314	1.05	313	1.52	627	1.25	10	0.50	0	0.00	10	0.40
	頸部その他	8	0.03	6	0.03	14	0.03	0	0.00	3	0.60	3	0.12
その他のがん		109	0.37	165	0.80	274	0.54	3	0.15	4	0.80	7	0.28
追跡可能例		29,792	74.85	20,551	69.02	50,343	72.36	2,009	52.45	503	45.60	2,512	50.92
追跡不可能例		10,008	25.15	9,224	30.98	19,232	27.64	1,821	47.55	600	54.40	2,421	49.08
追跡対象例		39,800		29,775		69,575		3,830		1,103		4,933	

(注) ①各症例の%は追跡可能例に対する割合を示す

②その他のがんは子宮以外のがんや、部位不確定のがん等の症例

表5 子宮体がん検診の追跡結果

(1987年～2011年度)								(2012年度)					
確定病変		行政検診	%	行政検診以外	%	合計	%	行政検診	%	行政検診以外	%	合計	%
体部	良性	2,191	52.18	2,378	50.56	4,569	51.33	50	67.57	31	73.81	81	69.83
	頸部	364	8.67	254	5.40	618	6.94	3	4.05	0	0.00	3	2.59
内膜増殖症		617	14.69	1,022	21.73	1,639	18.41	4	5.41	2	4.76	6	5.17
内膜異型増殖症		85	2.02	117	2.49	202	2.27	0	0.00	2	4.76	2	1.72
体部腺癌		423	10.07	508	10.80	931	10.46	16	21.62	3	7.14	19	16.38
頸部	腺異形成	6	0.14	4	0.09	10	0.11	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	軽度	117	2.79	82	1.74	199	2.24	0	0.00	1	2.38	1	0.86
	中等	63	1.50	32	0.68	95	1.07	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	高度	50	1.19	42	0.89	92	1.03	0	0.00	1	2.38	1	0.86
部変	早期癌	69	1.64	40	0.85	109	1.22	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	微小浸潤癌	34	0.81	24	0.51	58	0.65	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	上皮内腺癌	7	0.17	2	0.04	9	0.10	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	微小浸潤腺癌	1	0.02	0	0.00	1	0.01	0	0.00	0	0.00	0	0.00
浸潤癌	扁平上皮癌	84	2.00	99	2.11	183	2.06	1	1.35	1	2.38	2	1.72
	頸部腺癌	30	0.71	15	0.32	45	0.51	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	その他の組織型	6	0.14	14	0.30	20	0.22	0	0.00	0	0.00	0	0.00
その他のがん		52	1.24	70	1.49	122	1.37	0	0.00	1	2.38	1	0.86
追跡可能例		4,199	79.68	4,703	70.49	8,902	74.54	74	62.71	42	34.71	116	48.54
追跡不可能例		1,071	20.32	1,969	29.51	3,040	25.46	44	37.29	79	65.29	123	51.46
追跡対象例		5,270		6,672		11,942		118		121		239	

(注) ①各症例の%は追跡可能例に対する割合を示す

②その他のがんは子宮以外のがんや、部位不確定のがん等の症例

表6 年齢別子宮頸がん検診成績

(行政検診)										(1987～2011年度)								(2012年度)							
class	検査数	%	～29歳	30～39	40～49	50～59	60歳～	年齢不明	検査数	%	～29歳	30～39	40～49	50～59	60歳～	年齢不明	検査数	%	～29歳	30～39	40～49	50～59	60歳～	年齢不明	
I	1,438,690	34.43	70,055	449,503	639,004	212,016	66,460	1,652	55,105	27.57	10,086	21,278	16,657	3,755	3,329	0	167,353	70.87	21,411	44,927	38,035	23,565	39,415	0	
II	2,699,332	64.60	100,263	484,996	590,014	809,928	711,947	2,184	3,685	1.50	885	1,518	887	194	201	0	95	0.04	8	39	32	8	8	0	
III	37,239	0.89	4,130	13,578	10,813	5,218	3,500	0	50	0.02	1	4	8	16	21	0									
IV	2,164	0.05	75	864	745	290	190	0																	
V	906	0.02	6	150	195	236	319	0																	
計	4,178,331		174,529	949,091	1,240,771	1,027,688	782,416	3,836	226,288		32,391	67,766	55,619	27,538	42,974	0									
%		100.00	4.18	22.71	29.70	24.60	18.73	0.09		100.00	14.31	29.95	24.58	12.17	18.99	0.00									

(行政検診以外)										(1987～2010年度)							
class	検査数	%	～29歳	30～39	40～49	50～59	60歳～	年齢不明	検査数	%	～29歳	30～39	40～49	50～59	60歳～	年齢不明	
I	363,064	37.53	79,547	117,609	115,761	38,798	10,177	1,172	575,749	59.51	99,931	122,474	128,104	125,197	98,461	1,582	
II	575,749	59.51	99,931	122,474	128,104	125,197	98,461	1,582	25,650	2.65	6,649	7,445	5,883	3,195	2,478	0	
III	25,650	2.65	6,649	7,445	5,883	3,195	2,478	0	1,469	0.15	113	432	408	249	267	0	
IV	1,469	0.15	113	432	408	249	267	0	1,590	0.16	26	168	265	391	740	0	
V	1,590	0.16	26	168	265	391	740	0	計	967,522	186,266	248,128	250,421	167,830	112,123	2,754	
計	967,522		186,266	248,128	250,421	167,830	112,123	2,754	%	100.00	19.25	25.65	25.88	17.35	11.59	0.28	
%		100.00	19.25	25.65	25.88	17.35	11.59	0.28									

(2011年度)										(2012年度)							
TBC	検査数	%	～29歳	30～39	40～49	50～59	60歳～	年齢不明	検査数	%	～29歳	30～39	40～49	50～59	60歳～	年齢不明	
NILM	21,198	94.72	5,385	6,314	4,058	2,299	3,124	18	20,516	94.55	5,261	6,324	3,844	2,139	2,913	35	
ASC-US	396	1.77	147	131	73	26	19	0	394	1.82	142	121	77	29	25	0	
ASC-H	136	0.61	29	55	31	5	16	0	131	0.60	25	58	32	9	7	0	
LSIL	377	1.68	135	143	57	27	15	0	380	1.75	148	131	64	19	18	0	
H 中等度異形成	115	0.51	27	53	27	5	3	0	125	0.58	38	45	34	5	3	0	
S 高度異形成	57	0.25	11	33	9	2	2	0	59	0.27	12	31	12	2	2	0	
L 上皮内癌	19	0.08	4	4	8	3	0	0	14	0.06	2	7	4	0	1	0	
扁平上皮癌	25	0.11	1	6	6	2	10	0	24	0.11	2	6	4	2	10	0	
AGC	39	0.17	3	7	7	6	16	0	39	0.18	3	8	4	10	14	0	
上皮内腺癌	2	0.01	1	1	0	0	0	0	0	0.00	0	0	0	0	0	0	
腺癌	13	0.06	0	0	1	4	8	0	13	0.06	0	2	2	3	6	0	
その他の癌	2	0.01	0	0	1	0	1	0	4	0.02	0	1	0	0	3	0	
計	22,379		5,743	6,747	4,278	2,379	3,214	18	21,699		5,633	6,734	4,077	2,218	3,002	35	
%		100.00	25.66	30.15	19.12	10.63	14.36	0.08		100.00	25.96	31.03	18.79	10.22	13.83	0.16	

(注) 行政検診以外は2011年度よりベセスダシステムで報告

困りリスク背景に対して行われている細胞診検査の精度を管理するには有効な指標となるからである。本会の成績では、2011年度0.93、2012年度0.87と低値を示している。中央値を大幅に下回することは、検査精度としては問題ないと思われるが、このような差異を生じる原因として、①米国と細胞診断の傾向が異なり、日本でのASCの判定率が平均2%と米国に比べ低値であること ②本会の受診者が極めて多数であり、しかも健常者のリピーターが多い—などの本会独自の事情も影響していると考えられる。今後、このASC/SIL比の評価についても、わが国の実情に合わせた基準の検討が必要となる可能性も考えられよう。

### おわりに

本会における2012年度の子宮がん検診の結果について、無料クーポン配布の影響やLBC法の導入と精度管理の向上の議論を含めて示した。今後、精度の高い効率的な子宮頸がん検診を行うためには、受診者の検診・精検・治療データが地域がん登録に確実に記録されるようなシステムを早く構築し、同時に結果を施設にフィードバックすることが重要であると思われる。

(注) より詳しい資料をお求めの場合

ここに示した統計資料は本会開設以来年度ごとに集計したものを簡略化しています。詳しい資料については、ご連絡をいただければ開示します。



# レディースクリニック（レディース外来）の実施成績

長谷川 壽彦

東京都予防医学協会常任学術顧問

## はじめに

レディースクリニックは2011（平成23）年5月、東京都予防医学協会グリーンルーム受診者でベセスダシステム細胞診報告様式の陰性（NILM：Negative for Intraepithelial Lesions or malignancy）でHPV（Human papillomavirus：ヒトパピローマウイルス）検査陽性症例と、同じく細胞診判定ASC-US（Atypical Squamous Cells Undetermined Significance：意義不明異型扁平上皮細胞）症例の管理を目的として開設した。2012年度の実績を報告するが、開設後の経過が短く、さらにグリーンルーム受診者で対象となる症例のすべてが受診するわけでもないのが影響し、期待していたほど症例数が伸びず、統計としての検討は困難な状態である。

## 1. 取扱症例の実際

1) NILM：HPV陽性症例は、コルポスコピーを実施して有意な所見を認める場合には、狙い組織診を実施した。

2) ASC-US症例は、high risk（hr）HPV・DNA検査とコルポスコピーを実施した。

## 2. 症例数

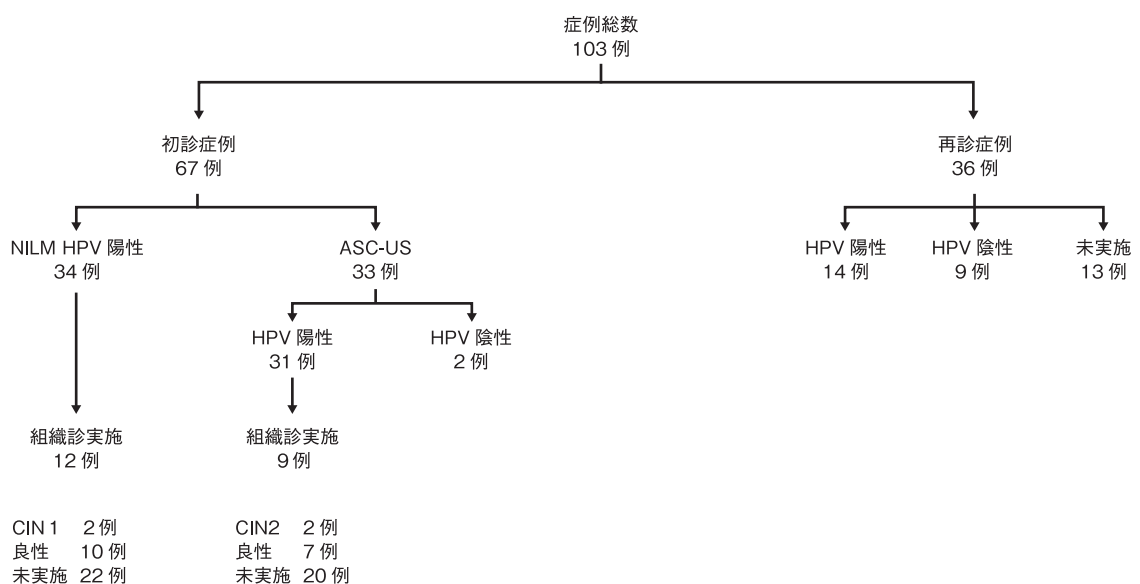
2012年度中にレディース外来で扱った症例は、総数103例で、同年度初診症例67例（65.0%）、再診症例は36例（35.0%）であった。

## 3. 初診症例

初診症例67例の内訳は、NILM：HPV陽性症例が34例（50.7%）でASC-US症例が33例（49.3%）であった。

NILM：HPV陽性症例は、原則6ヵ月ごとの検査

2012年度レディース外来総括



で、HPV検査は年1回としている。ASC-US症例は、HPV検査陰性であれば定期検診を勧め、陽性症例は6ヵ月ごとの検査とし、HPV検査は年1回としている。

#### 4. NILM：HPV陽性症例

コルポスコピーを実施し、コルポスコピー所見判定で異型ありとした症例は12例(35.3%)で、そのうち2例(5.9%)でCIN1 (Cervical Intraepithelial Lesions：Grade1)を検出した。

#### 5. ASC-US症例

33例にhr HPV・DNA検査を行い、31例(93.9%)が陽性であった。HPV陽性例で狙い組織診を行ったのは9例(29.0%)で、CIN2を2例(6.5%)検出した。通常、ASC-US症例でのhr HPV・DNA陽性率は約50%であるが、今回のデータでは異常に高い数値となった。原因として考えられるのは、症例数の少な

さで、症例数が増えればHPV陰性例が増加するものと考えている。

#### 6. 2012年度中の再診症例

2012年度中に再診症例として扱った36例のうち、1年が経過しhr HPV・DNA検査を行った症例が23例(63.9%)あった。そのうちhr HPV・DNA検査陽性が持続したのが14例(60.9%)、hr HPV・DNA検査が陰性化した症例が9例(39.1%)であった。年齢別の陰転化率なども検討したが、意味のある数値は得られなかった。

#### おわりに

レディース外来は発足して日も浅く、これから症例を集積していくわけであるが、HPV検査陰転化の傾向がつかめればと期待している。

# 子宮がん検診における最近の話題

木口一成

東京都予防医学協会検査研究センター長

## はじめに

2013年版の年報で、子宮頸がんに関する細胞診／HPV検査の総論について記述したが、今回は検診における最近の話題について触れたい。

## 子宮頸がん検診の受診率向上への試み

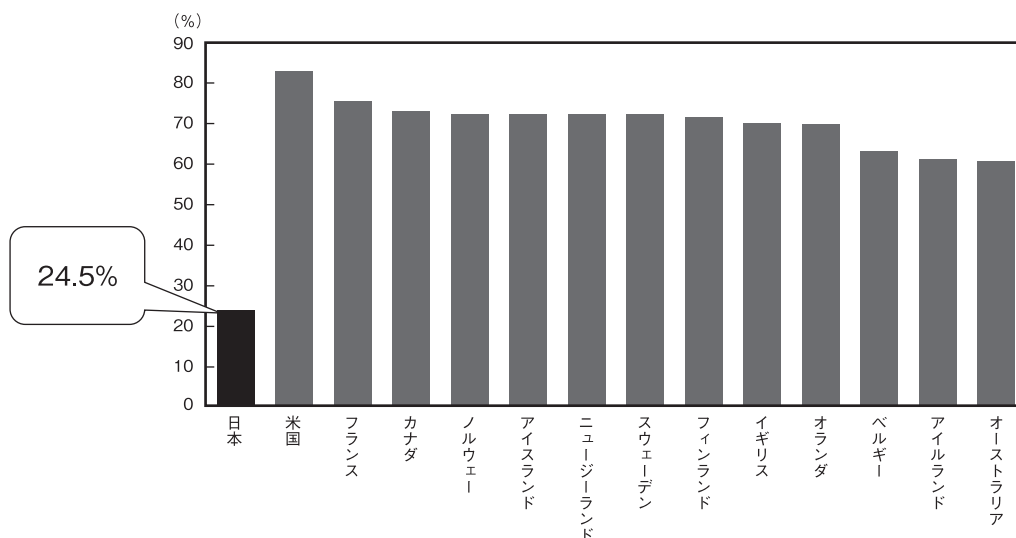
子宮頸がん検診による死亡率減少効果を社会全体にもたすためには、高い受診率の維持と徹底した精度管理が不可欠とされている。わが国の現状をみると、受診率は30%以下(2012<平成24>年 OECD<経済協力開発機構>2年間の通年データでも37.0%)と欧米先進国中最下位であり、トップである米国(82%)の3分の1という低レベルである(図1)。

このような状況のもと厚生労働省は2012年6月に「がん対策推進基本計画」を公表し、受診率を2016年までに50%以上にすることを宣言した。

しかしながらわが国では、がん検診の受診率向上対策について系統的な報告がなく、その対策については各実施主体(市区町村など)に一任されているのが現状である。限りある資源を効果的かつ効率的に投下し、受診率目標を達成するためにも、受診率向上に資する対策を明らかにすることが肝要である。

欧米の知見では、一般住民に対する受診率向上対策として、手紙や電話による個別受診勧奨(コール、リコール)が有効であると指摘されている。しかしながらわが国において、受診勧奨の際にどのような情

図1 子宮頸がん検診受診率の国際比較



・イギリスや北欧では、子宮頸がん検診は国策として対策型検診が行われており、高い受診率を維持  
・アメリカでは任意型検診だが、子宮頸がん検診は高い受診率を維持

出典：OECD（経済協力開発機構）Health Working Paper No.29 2007より改変

報提供を行うことで子宮頸がん検診の受診率向上に結びつくのか、知見は限られている。

また、精度管理については「事業評価のためのチェックリスト」など、ある程度の整備が進んできた。しかし、基本計画では「5年以内に、すべての市町村が、精度管理・事業評価を実施するとともに、科学的根拠に基づくがん検診を実施することを目標とする」ことが明記され、さらなる精度管理が求められている。

受診率向上のための課題と対策としては、①受診者の内訳(年齢層、職域・地域の割合など)の実態の正確な分析②都道府県がきちんと検診業務を指導管理(精度管理・事業評価がポイント)③これまでの施策の効果の検証(手紙による再受診勧奨、受診案内状に医師の署名を加える、受診日時を当局より指定することなど)④がん検診の欠点についても理解を得ることなどが考えられよう。

検査は100%正しいということではなく、偽陰性・偽陽性も生じ得る。受診により、利益・不利益の両方が生じる可能性があることなどをあらかじめ伝えておくことも重要であろう。

### 子宮頸部細胞診における細胞判定と結果報告の重要性

細胞診検査は形態学的検査であり、その検査結果判定は細胞診検査士や細胞診専門医による顕微鏡を用いた検鏡という主観的な方法で行われている。訴訟社会である米国では、この主観的な検査方法ゆえに、細胞診判定のグレーゾーンとしてASC(異型扁平上皮細胞)のような判定カテゴリーが必要との考えから「The Bethesda System : TBS」が発案された。さらに形態学的検査である細胞診検査の精度管理を厳正に行うため、米国病理学会(CAP)は、国際標準化に重点をおいた画期的な精度管理プログラムを作成した。本検査室認定プログラムは、日本国内でも高く評価されている。

そのプログラムにある内容のうち今回は、「技能試験と細胞診の再現性」の話題について取り上げる。

### CAP Proficiency Testing (習熟試験)と細胞診の再現性

米国では1950(昭和25)年代に細胞診検査によるスクリーニングが開始されて以来、今日までに子宮頸がんの発症率が70%も減少したと言われており、現状では最も有効なスクリーニングツールと考えられている。CAPは、子宮頸部細胞診検査の精度管理と細胞検査士および細胞診専門医の教育を目的とした検査室間比較プログラム試験である技能試験(Proficiency Testing : PT)を1889(明治22)年から実施している。PTの実施に先駆けてCAPは標本スライドのfield validation(ある条件下の実施妥当性確認)を行っているが、一枚のスライドがfield validationに出されると約20の回答があり、そのうち90%を超える回答が一致すれば標準誤差 $<0.05$ で正しいとされている。NILM(正常あるいは陰性)の判定結果は「異常なし」という最終結果に対して少なくとも50%の一致を示さなければならず、LSIL(軽度扁平上皮内病変)やHSIL(高度扁平上皮内病変)は病理学的な最終結果に対して70%の一致が求められる。

近年細胞診の検査前プロセスは“Thin Prep”などの液状化検体細胞診(liquid based cytology : LBC)の導入により大きく様変わりをしており、従来のPTでは細胞診検査の実態を評価することが困難となっている。さらに最近では、LBCによる細胞診検査とHPV(ヒトパピローマウイルス)検査を併用することで診断精度を向上させるという動きも加速しており、遺伝子検査の精度管理も併せて考える必要が生じてきている。

Molecular Cytologyという新たな分野において、検体採取や保存などの検査前プロセスにおける検体品質管理がますます重要性を増し、検査に従事する者にもさらにハイレベルな精度管理の意識が求められる時代が目前に迫りつつある。

### 子宮頸がんにおける細胞診・HPV併用検診をめぐる動向

わが国における併用検診をめぐる最近の動きをみ

ると、厚生労働省が2008年に公開した『有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン』では細胞診(従来法・LBC法)を推奨したが、HPV検査は死亡率減少効果が不十分と判断した。一方、世界での動きをみると、2009年以降、HPV検診による子宮頸がん死亡率減少効果を示す無作為化比較対照試験の結果が、インド、イタリア、オランダで公表され、HPV導入への期待が高まってきた。しかし、子宮頸がん検診にHPV検査をいかに取り組むかは必ずしも一致した見解があるわけではなく、その評価もガイドラインにより異なる。その方法としては、①HPV単独法②細胞診とHPV検査の併用法③細胞診陽性者に対するHPV検査トリアージなどがある。

細胞診陽性者に対するトリアージは、イギリスをはじめオーストラリア、ニュージーランドが導入しており、HPV検査が保険収載されているわが国でも実施可能な方法である。一方、HPV検査単独法は、オランダやイタリアのガイドラインで推奨され、オランダは対策型検診として実施している。オランダでは2011年にいち早くHPV検診(単独法)を推奨し、30～60歳を対象とし、生涯5回の受診とした。オランダのガイドライン評価は、浸潤がん罹患率ではなく、代替指標のCIN(子宮頸部上皮内腫瘍)3以上の病変が2回目の検診で約50%減少するというインドおよびヨーロッパの4件の無作為化比較試験の結果(表1)と、細胞診とHPV検査

の併用法とHPV検診(単独法)の感度、不利益の比較に基づくものである。イタリアのヘルステクノロジーアセスメントレポートでは、インドおよびイタリアの研究で死亡率・浸潤がん罹患率の減少を評価し、HPV検診(単独法)を推奨している。また、HPV検査の対象は30～35歳以上とし、検診間隔は最低5年としている。

一方、米国ではアメリカがん協会を中心とする3学会合同ガイドラインをはじめとして、細胞診とHPV検査の併用法が推奨されている。2012年にはUS Preventive Services Task Force(米国予防医学特別作業部)でも、モデル評価も加え同法を推奨した(表2)。しかし、HPV検診を導入した国々の評価は必ずしも一致しているわけではなく、基本的には自国で行われた研究を重視し、導入を決定している。しかし、30歳以上を対象とし、少なくとも5年以上の検診間隔を置くことは共通している。一方、2013年に更新されたCanadian Task Force on Preventive Health Careは、イタリアおよびインドの研究を参照しているが、HPV検査を含む方法はいずれも推奨していない。今後わが国においてHPV検査を導入するためには、HPV検査の問題点を踏まえつつ、独自の評価研究を行う必要がある。

わが国においてもようやく2013年度から、モデル地域を対象として細胞診とHPV検査併用法のコホート研究が開始された(図2)。さらに、日本臨床細胞学

表1 浸潤がん/CIN3をエンドポイントとした研究

論文発表年	追跡期間 エンドポイント	Study	該当国の リコメンデーション
インド	2009 8年 浸潤がん罹患率・死亡率	RCT 介入群：HPV検査	
イタリア	2010 3.5年 浸潤がん罹患率	RCT 1.細胞診 vs HPV + 細胞診トリアージ 2.細胞診 vs HPV検査	HPV検査 ↓ 細胞診トリアージ
オランダ	2012 5年 CIN3+罹患率	RCT 細胞診 vs 細胞診 + HPV検査	HPV検査 ↓ 細胞診トリアージ
英国	2009 3年 CIN3+	RCT 細胞診 vs 細胞診 + HPV検査	細胞診
米国	2011 5年 CIN3+	コホート研究 細胞診+HPV検査 vs 細胞診 or HPV検査	併用検診

(注)子宮頸がん検診の単年の有効性(CIN2, CIN3に対する感度, 特異度)に関する研究は多く存在するものの、浸潤がん/CIN3+の減少効果を研究したエビデンスは少ない。日本では、そのようなエビデンスが報告されていない。

表 2 細胞診HPV併用検診のエビデンスならびにリコメンデーション

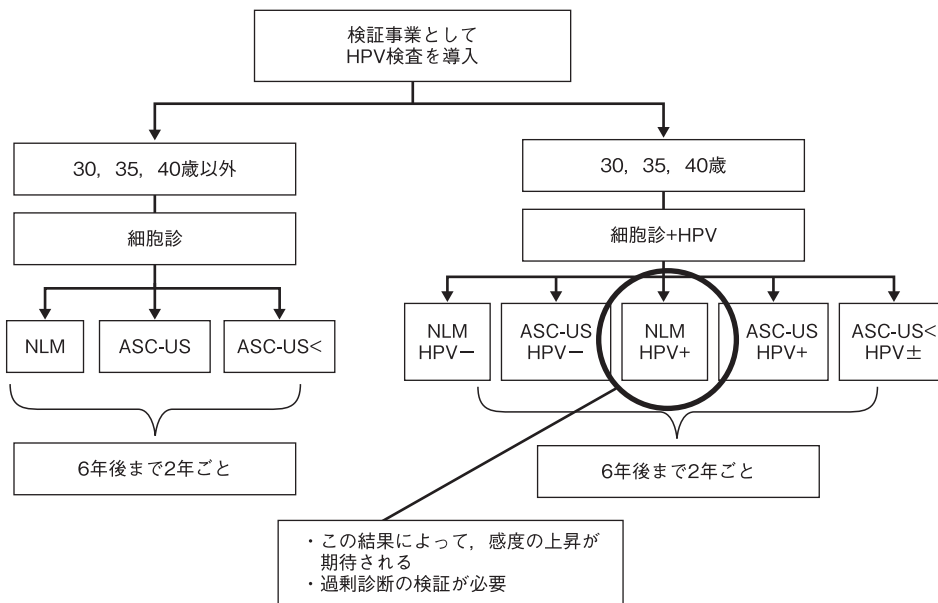
年齢	USPSTF (米国予防医学特別作業部)	ACS/ASCCP/ASCP	日本産婦人科医学会
21歳未満	子宮がん検診を推奨しない Grande D	検診推奨せず	検診推奨せず
21～29歳	細胞診で3年間隔の検診 Grande A	細胞診で3年間隔の検診	細胞診のみで1年間隔の検診
30～65歳	細胞診で3年間隔の検診 検診間隔を5年にするには、 細胞診・HPV併用検診を実施	細胞診・HPV併用検診で5年 間隔を推奨 細胞診3年間隔も許容	細胞診・HPVの併用検診で3年間隔 細胞診のみで2年間隔検診 (細胞診連続3回陰性の場合)
65歳超	適切な検診歴とハイリスクで ない場合は推奨しない	適切な検診歴、20年以内に CIN+既病のない検診者は推奨 しない	細胞診のみでは年齢上限なし 細胞診・HPV検査併用では65歳で終了 (細胞診連続3回陰性の場合)
	HPV検査単独での実施または 30歳以下の細胞診および HPV検査は推奨しない	検診の頻度管理の観点から、 FDA承認のないもの、または 添付文書に記載のない方法に対 し明確に反対との指針を示す	
	2012年	2012年	2011年

会においても、2地域におけるLBCを用いた併用法無作為化比較試験がスタートしている。今後諸外国におけるエビデンスも参考にしてわが国にとって最適な検査法の実施が待たれるところである。

わが国では、標本作製原理の異なる主に3社のLBCが採用されている。すなわちホロジックジャパンのThin Prep、日本ベクトンディッキンソン(BD)のSure Path、MBLのTACASの3種である。Thin

Prepは専用フィルターを用いて細胞を回収し、スライドガラスに転写・塗抹する方法であり、Sure Pathは密度勾配・集細胞によって診断に必要な細胞を収集する方法であり、三者三様である。本会では2012年9月の厚生労働省の併用検診に対する厚生労働省概算要求により、来るべきLBC時代に備えるべくLBC機器の選定を開始し、おのおの1ヵ月ごとのスプリットサンプルによる機器の比較検討、さらには3社会

図2 国の臨床試験



同のプレゼンテーションを経て、2013年7月にThin Prepの採用を決定し、購入をした。

採用のポイントとして、①診断精度に関しては、検出率・細胞の判断基準などについては差がないものの②標本精度としては、適正な標本作製、検体マッチング、検体作製行程の管理などの面で優れている点、また③検体処理能力、検体保存条件、HPV検査への応用等の点で優れている点が評価され、結果としてホロジックジャパンのThin Prepを購入するに至った。

### 併用検診におけるHPV検査の選択

子宮頸がんスクリーニングの普及とともに、特に若年女性のCINが著しく増加し、精度の高い管理指針が求められている。従来細胞診がスクリーニングとして用いられてきたが、その後のトリアージおよび病変進展リスクの把握を目的に、2010年にHPVグルーピング検査が、2011年にジェノタイプ検査が保険収載された。グルーピング検査は細胞診がASC-US(意義不明な異型扁平上皮細胞)である場合のトリアージとして使用され、保険点数は360点である。グルーピング検査で陽性と判定された場合、精密検査としてコルポスコピーと、狙い組織診を行う。

HPVタイピング検査は組織診でCIN1またはCIN2と判定された患者を対象にその病変進展リスクの把握を目的に行われるが、HPVタイプを同定した後のCIN1ないしCIN2の管理については、世界的なコンセンサスはまだ得られていない。しかしながら、子宮頸部扁平上皮病変におけるHPV型別検出率のメタアナリシス

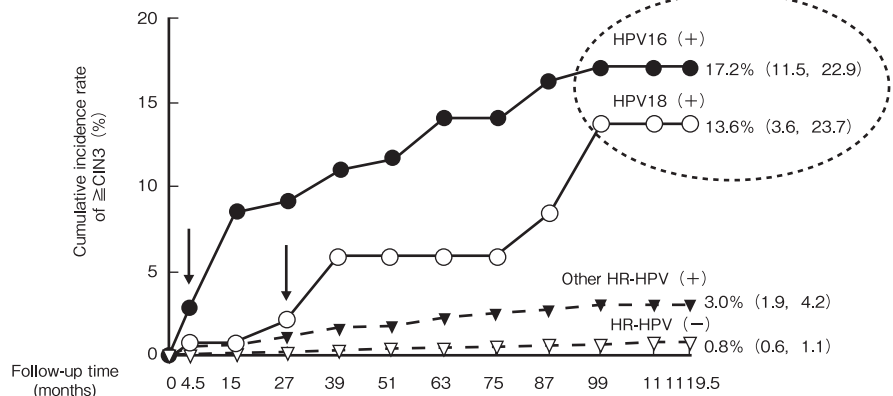
では、HPV16と18のみがLSIL, HSIL, SCC(扁平上皮がん)と病変が高度になるにつれて頻度が増加しており、HPV16, 18の進展リスクが他のハイリスクHPVよりも高いことが示唆されている。

細胞診陰性症例のフォローアップ経過中にCIN3以上の病変が発生するリスクは、HPV16あるいは18陽性例でその他のHPV型陽性あるいは陰性例よりも高いことや(図3)、CIN2からCIN3への病変進展リスクはHPV16, 18, 33で高く、微小浸潤がん以上の病変に限るとHPV16, 18でリスクが高いことが報告されている。今回、本会に導入したcobas4800(ロシュダイアグノステックス)はグルーピング検査法でありながら簡易ジェノタイプ判定法として16, 18型が同時に測定できる全自動型でかつ偽陰性を防止する内部標準も備えた“優れ物”といえる(表3, 図4)。

### 併用検査における精度管理

これまでの遺伝子関連検査の検体については、標準マニュアルの欠如や施設による検体技術格差の存在に加え、採取部位、検体の種類・性状は多様で増幅阻害因子も存在していた。そのため、作業工程の標準化による検査の品質保証体制の確立が現在の大きな課題となっている。さらに子宮頸がんの併用検

図3 ハイリスク型HPVジェノタイプと病変発症リスクの関係



HPV16/18は、高率かつより早期に子宮頸がんに進展するワクチン対象タイプも16, 18型です

Khan MJ, et al. J Natl Cancer Inst 2005; 97:1072-1079.

表3 HPVテストの比較 (国内承認済)

第一世代						
キット名	検出原理	検出タイプ	長所	短所	感度	
ハイブリッドキャプチャーⅡ (Qiagen)	Hybrid Capture 法	HR型13種類	<ul style="list-style-type: none"> <li>・FDA承認</li> <li>・多数データあり</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ローリスクHPVと交差反応</li> <li>・偽陰性が判断できない</li> <li>・必要検体量が多い</li> </ul>	5000 copy/test	
アンプリコアHPV (Roche)	PCR法	HR型13種類	<ul style="list-style-type: none"> <li>・高感度</li> <li>・交差反応少ない</li> <li>・偽陽性・偽陰性防止システムあり</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・大規模スタディデータがない</li> </ul>	480copy/mL	
第二世代						
サービスタ HPV HR (Hologic)	Invader法	HR型14種類	<ul style="list-style-type: none"> <li>・内部標準 (ヒトヒストン2)</li> <li>・FDA承認</li> <li>・グルーピング可能</li> <li>・全自動システム</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・少数検体測定時の費用対効果が悪い</li> </ul>	各ジェノタイプにより異なる	
コバス HPV (Roche)	リアルタイムPCR法	HR型14種類	<ul style="list-style-type: none"> <li>・内部標準 (ヒトβグロビン)</li> <li>・FDA承認</li> <li>・16,18型同時タイピング</li> <li>・全自動システム</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・少数検体測定時の費用対効果が悪い</li> </ul>	各ジェノタイプにより異なる	
Accugen m-HPV (Abott)	リアルタイムPCR法	HR型14種類	<ul style="list-style-type: none"> <li>・内部標準 (ヒトβグロビン)</li> <li>・FDA承認</li> <li>・16,18型同時タイピング</li> <li>・全自動システム</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・少数検体測定時の費用対効果が悪い</li> </ul>	各ジェノタイプにより異なる	

HR型13種類：HPV16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68      HR型14種類：HR型13種類+66

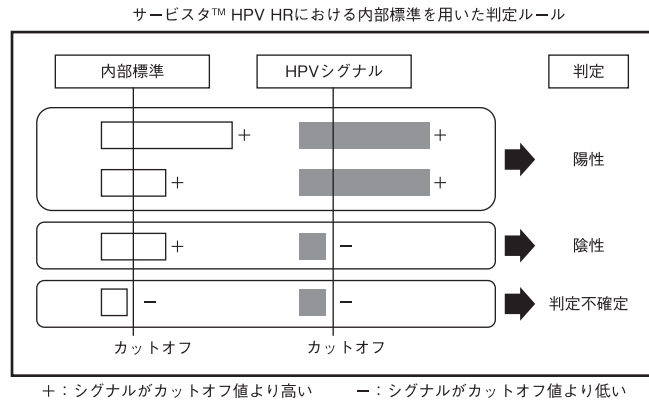
図4 内部標準について

診ではLBC検体がHPV検査などの核酸検査にも使われるため、それも視野に入れた標準化が求められる。

遺伝子関連検査の精度管理をする場合には、内部標準という考え方があり、具体的には核酸増幅反応に及ぼす阻害的影響を確認する、定量的PCRにおいて測定値を補正する、そして採取検体の質を確認する役割がある。現在ではHPV検査でもヒストン2やヒトβ-グロビンなどの内部標準遺伝子が使用されている(ちなみに本会で今回購入したロシュダイアグノスティクスのcobas4800はヒトβ-グロビンを使用している)。

HPV検査においては、検体品質を客観的に評価する内部標準は、測定全体の精度保証の点から重要である。これらの分析的妥当性が確保されたうえで、臨床診断のためのカットオフ値に基づく、臨床的感度・特異度・陽性予測値・陰性予測値など臨床的妥当性の評価が必要となる。そのうえで、治療上のアウトカムなど臨床的有用性の評価が行われることを望む。

- 内部標準の役割
- ・HPV検査に十分な検体量が採取されているか確認
  - ・採取検体の質を確認する
  - ・核酸増幅反応におよぼす阻害的影響を確認



最後に

細胞診・HPV併用検査のエビデンスは海外でも報告されているが、わが国ではようやく臨床試験による日本独自の検証が始まったばかりである。今後、併用検査においては偽陰性・偽陽性率を低く抑える努力が重要であり、これらの精度管理の向上対策としてLBCならびに内部標準を備えたHPV検査法が主流となる可能性があると思われる。



# 子宮がん精密検診センターの実施成績

伊藤 良 彌

東京都予防医学協会婦人検診部長

## はじめに

東京産婦人科医会（以下、医会／旧東京母性保護医協会＜以下、東母＞）では全国に先駆けて、それまでのような検診車での検診ではなく、医会会員が自分の施設で行う子宮がん検診（当時いわゆる東母方式と呼称）を1968（昭和43）年に開始した。

その事業の実務を東京都予防医学協会（以下、本会）が全面的に引き受け、医会会員が細胞を採取し、郵送された、あるいは本会職員が回収した標本を診断し、その診断結果にコメントをつけて報告してきた。

そして細胞診異常例に対する精密検診センターを1973年に本会内に開設し、医会会員から委託された要精検者の精密検査を実施してきた。

現在では医会会員からの要精検者の他に、本会婦人科検診センター（通称グリーンルーム）で施行された職域検診や行政検診および人間ドック検診における要精検者にも精密検査を行うようになった。

さて、医会では2009（平成21）年4月以降、細胞診断標記として従来のクラス分類にかえてベセスダシステム分類を導入しているが、3年間経過してようやく会員にその新分類が浸透してきた。

しかし会員が開業している行政地区の統計処理システムの切り替えができていないなどの理由もあり、まだ十分とは言えない。

今回精密検査成績の年次報告をするに当たり、本年度は精検受診者の1次検診における細胞診判定は従来どおりのクラス分類にて例年と比較した。

また精検センター受診時の細胞診についてはベゼ

スダシステム分類を採用したので、例年と比較できず、単年度の成績に若干の考察を加えて報告する。

## 精検実施数

2012年度の年間精検受診者数は1,876人であり、前年度より271人増加した。2001年以降の受診者数をみると2010年度から伸び幅が大きい。これはベセスダシステム分類においてHPV感染を軽度異形成と同様にLSIL（Low-grade squamous intraepithelial lesion）として精密検査の対象としたことや、中等度異形成をHSIL（High-grade squamous intraepithelial lesion）として、ややリスクが高いため当科で管理することになったことも理由にあげられる。

月別の受診者の傾向をみると5月、6月の受診者がやや少ないが、それは4月からの年度切り替えの影響で1次検診の数が少ないためと思われる。7月からは月別の差は少なく、143人から191人の範囲である。

受診者の増加には無料クーポンの影響や頸がん検診受診の広報活動が貢献していることは論ずるまでもない（表1）。

## 精検受診者の年齢分布

精検受診者の年齢を5歳ごとに区分すると、2012年度は30～34歳が391人（20.8%）と最も多く、次いで29歳以下の377人（20.1%）、35～39歳の345人（18.4%）で、これら年代の順位はここ数年変わっていない。

そして39歳以下の占める割合は59.3%と、約6割に近い。

特に29歳以下が20%を占めることは、細胞診でHPV感染をLSILとして精検対象としたことが大きいと思われる。

なお45歳以上の年齢層が10%未満で次第に減少して1%台になっていくことは、それまでに異形成以上の病変が認められ治療などを受けたか、次第にHPV感染の機会が減少していくことも反映していると思われる(表2)。

### 精検受診者の1次検診における細胞診判定

冒頭に述べたようにクラス分類による比較になる。

クラスⅠ、Ⅱで精検受診例は、2008年まではコルポ診異常により受診したことなどに加え、2009年以降はベセスダシステム分類のASC-US (Atypical

squamous cells of undetermined significance) 相当の例が含まれている。

2012年度、頸がん検診においてクラスⅢa(軽度および中等度異形成判定)が1,410人(84.6%)と圧倒的に多いのは、HPV感染を含む軽度異形成判定が大部分を占めているためと思われる。事実、コルポ診で異常所見がごく軽度なため組織診を省略して6ヵ月後の再検でよい例もある。

クラスⅣ(上皮内癌や微小浸潤癌判定)は19例(1.1%)、クラスⅤは5例(0.3%)で、例年どおりの少なさである。

体がん検診においては、2012年度は内膜細胞診偽陽性が26例(96.3%)、陽性が1例(3.7%)で、例年どおり偽陽性が圧倒的に多い。偽陽性は内膜の機能性

表1 年度別・月別・精検実施数

(2001～2012年度)

年度	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	計
2001	82	74	94	114	90	64	116	90	88	91	87	93	1,083
2002	78	65	76	110	82	68	100	81	86	82	85	90	1,003
2003	79	75	93	122	97	102	108	94	95	90	101	92	1,148
2004	110	82	116	113	112	107	103	93	85	79	84	110	1,194
2005	89	79	106	91	113	99	102	109	82	80	62	76	1,088
2006	65	59	102	93	117	100	99	79	83	70	60	63	990
2007	55	70	91	97	91	88	85	77	69	65	76	59	923
2008	59	68	89	115	92	90	71	79	94	108	84	80	1,029
2009	65	58	105	111	114	92	105	107	89	98	110	134	1,188
2010	121	92	124	121	148	115	119	130	119	132	156	165	1,542
2011	116	88	130	123	143	138	163	150	112	131	158	153	1,605
2012	165	115	112	156	182	172	191	164	161	169	143	146	1,876
%	8.8	6.1	6.0	8.3	9.7	9.2	10.2	8.7	8.6	9.0	7.6	7.8	100.0

表2 年度別・精検受診者の年齢分布

(2001～2012年度)

年度	年齢										計
	～29歳	30～34	35～39	40～44	45～49	50～54	55～59	60～64	65～69	70歳～	
2001	116	187	168	138	145	151	70	40	38	30	1,083
2002	125	194	176	143	102	113	78	29	27	16	1,003
2003	134	207	199	180	125	137	79	41	22	24	1,148
2004	188	198	197	164	130	119	86	47	27	38	1,194
2005	145	218	176	166	120	107	70	40	13	33	1,088
2006	131	185	177	138	107	98	62	38	26	28	990
2007	154	166	173	141	100	61	50	32	22	24	923
2008	131	188	179	200	131	81	44	34	20	21	1,029
2009	174	218	233	211	142	76	40	31	35	28	1,188
2010	291	326	268	267	143	82	49	44	32	40	1,542
2011	314	331	312	253	146	98	47	46	25	33	1,605
2012	377	391	345	324	182	98	37	65	25	32	1,876
%	20.1	20.8	18.4	17.3	9.7	5.2	2.0	3.5	1.3	1.7	100.0

異常のほか、内膜増殖症、異型内膜増殖症や内膜癌疑いと、いろいろな病態を包含する。内膜細胞診の診断の困難さを反映している。

なお、2007年から紹介者の欄を設けて記載しているが、1次検診を他施設で行い、何らかの細胞診異常が認められたため、当センターでの精検を依頼された精検受診者のことである。2007年以降増加傾向にあり、本年は184件あった。紹介者は細胞診異常の程度が不明なこともあり、頸部と体部の細胞診判定より除外した(表3)。

### 精検センター受診時の細胞診と病理組織診断

これまでは異形成において軽度と中等度を区別せずに軽度異形成としてきた。また、腺異形成の項目がなかった。さらに、頸部の上皮内癌や浸潤癌では扁平上皮系か腺系か病変の由来を区別せずに包含して報告していた。

2012年度から細胞診分類をベセスダシステムに切り替えるに当たり前述の病理診断項目を加えて新たに表を作り変えた。

したがって前年度までの比較はせずに本年度のみの成績で考察する。

### 精検センター受診時の細胞診

精検時の細胞診は、コルポ診の妨げとならぬように出血させぬよう、また病理組織診断に重きをおき、上皮の最表層の剥脱を軽減するため細胞擦過を軽くする傾向がある。そのことは細胞診と組織診の結果の不一致の要因ともなりうる。

NILM (Negative for intraepithelial lesion or malignancy) であっても、290例中、異形成が69例(23.8%)認められた。

ASC-USでは322例中、異形成が151例(46.9%)認められた。

ASC-H (Atypical squamous cells, cannot exclude HSIL) では184例中、異形成が133例、上皮内癌5例、扁平上皮癌1例、腺異形成が1例の合計140例(76.1%)が異形成以上の病変であった。

LSILは457例中、異形成が303例(66.3%)であった。

HSILは407例中、異形成以上が384例(94.3%)であり、中等度異形成、高度異形成、上皮内癌の順に多く、微小浸潤癌が5例、上皮内腺癌が2例認められた。

MISCC (Microinvasive squamous cell carcinoma) と SCC (Squamous cell carcinoma) を合計すると14例で、組織診は微小浸潤癌と扁平上皮癌を合わせて10例(71.4%)、あとは上皮内癌2例、高度異形成2例で

表3 精検受診者の1次検診における細胞診判定

年度	判定		頸部			体部		紹介者	計
	I・II	III a	III b	IV	V	疑陽性	陽性		
1998～2001	138	2,819	448	134	58	519	31	4,147	
2002～2005	75	3,419	401	101	28	430	26	4,480	
2006	17	741	95	16	4	110	0	983	
2007	6	700	93	10	5	64	5	930	
2008	5	790	102	9	6	56	0	1,034	
2009	4	867	133	22	2	50	4	1,189	
2010	17	1,140	218	25	14	44	6	1,539	
2011	3	1,211	179	25	6	29	3	1,605	
2012	6	1,410	227	19	5	26	1	1,878	

(注) 各年度により、重複例が含まれる。

あった。

AGC (Atypical glandular cells) 22例中、良性は9例 (40.9%) と多いが、扁平上皮系異形成が5例、上皮内癌が1例、腺異形成が4例、上皮内腺癌が1例、それに体癌が2例あった。

EC-AC (Endocervical adenocarcinoma) は良性が1例あるものの、上皮内癌1例、上皮内腺癌が1例、頸部腺癌が2例あった。

ベゼスダシステムは、クラス分類に比べてASC-USと腺系病変の分類を加えたことが特によいという立証となっている (表4)。

### 病理組織診断

2012年度の精検受診者の子宮頸部病理診断は、軽度異形成520例 (30.5%)、中等度異形成327例 (19.1%)、高度異形成165例 (9.7%)である。

上皮内癌は38例 (2.2%)、微小浸潤癌を含む扁平上皮癌は16例 (0.9%)である。また上皮内腺癌は5例 (0.3%)、頸部腺癌は2例 (0.1%)である。

従来当センターでは子宮頸部早期がんとして上皮内癌と微小浸潤癌を合計して発表していたが、上皮内癌はHSILの中に分類され癌と呼称できないので、

今回からがん登録に報告できるように微小浸潤癌と扁平上皮癌、頸部腺癌を合計すると子宮頸部浸潤癌は18例 (1.0%)である。

一方、子宮体部病変では子宮内膜増殖症1例、体部癌が9例である。相変わらず良性例も11例と多い。

注目すべきは、頸部細胞診でAGCの診断で2例、体部癌を推定した1例と合わせて3例の体部癌が見つかったことである。

AGCで体癌が発見されたことは頸内膜細胞か体内膜細胞か由来の特定が困難な場合があることを示している (表4)。

### 頸がん患者の年齢の推移

2008年度から上皮内癌を含む頸がんの年齢の推移をみると、2008年は40～49歳が最も多かったのが、2009年以降30～39歳が最も多くなり、若年化した。

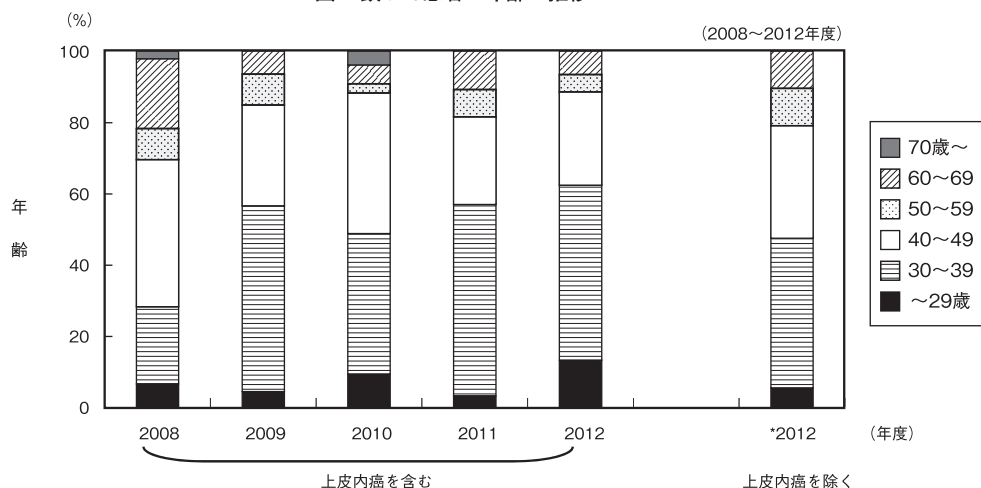
70歳以上は、2011年と2012年は0%である。

また、2012年は29歳以下は上皮内癌を含めると13%で、上皮内癌を除いても5.3%を占めている。このことは20代に頸がんが増加していることを示している (図)。

表4 精検センター受診時の細胞診と病理組織診断

頸部細胞診	病理組織診断	良性	異形成			上皮内癌	微小浸潤癌	扁平上皮癌	腺上皮異形成	上皮内腺癌	頸部腺癌	内膜増殖症	体癌	その他悪性腫瘍	未実施	判定不能	計
			軽度	中等度	高度												
	NILM	221	59	7	3										80	4	374
	ASC-US	171	110	38	3										25	4	351
	ASC-H	44	24	70	39	5		1	1						10	1	195
	LSIL	153	255	43	5				1						25		482
頸部	中等度異形成	18	59	115	17		1			1					3		214
	高度異形成	3	8	45	83	13									4	1	157
	上皮内癌	2	2	8	11	16	4			1					1		45
	HSIL	1			1												2
体部	MISCC				1	1	2	2									6
	SCC				1	1	1	5									8
	AGC	9	3	1	1	1			4	1			2		3	2	27
	EC-AC	1				1				1	2				1		6
	EM-AC												1				1
	その他の悪性腫瘍													1			1
	判定不能	1															1
体部	陰性	11										1			3	2	17
	疑陽性	1											3		1	3	8
	陽性								1				3				4
合計		636	520	327	165	38	8	8	6	5	2	1	9	1	156	17	1,899

図 頸がん患者の年齢の推移



おわりに

2012年度よりベゼスダシステムによる細胞診断に基づいた統計による分析を行った。しかしながら、まだ紹介して下さる医会の先生方の地区ではクラス分類のところもあるので、1次検診の細胞診はクラス分類のままにした。

精検センターでの2次検診における細胞診はベゼスダシステムの分類にしてあり、それにより成績を分析した。

クラス分類とベゼスダシステムの考え方の相違から統計処理が過去のデータと断絶してしまったので、本年度の成績のみで論じている。

さて、上位内癌と浸潤癌の合計は30代を頂点に、40代に次ぎ20代となっている。

HPV感染との因果関係が判明した以上、特に中等度異形成が持続する場合にはHPVハイリスク群の型別判定を取り入れた管理を行い、妊娠時期と重なる20代、30代が浸潤癌にならぬようにしたいと念じている。

## CCの出版物のご案内

### ◆◆◆シリーズ『健康管理のとびらをひらく』◆◆◆

B6判 36ページ 1部 300円（消費税別） 送料実費

臨床検査の標準化 (No. 34)

河合 忠 著

肝臓の検査所見とその保健指導 (No. 35)

熊田博光 著

最近の糖尿病管理とその保健指導 (No. 36)

河盛隆造 著

大腸がんの現状と検診の諸問題 (No. 37)

佐竹儀治 著

新版・腎疾患の生涯管理 (No. 38)

酒井 紀 著

糖尿病管理とその保健指導 (No. 39)

田嶋尚子 著

産業医からの健康管理メモ (No. 40)

鷺崎 誠 著

外食時代の新・栄養学 (No. 41)

新出真理 著

健康管理 ウソのようなホントのはなし (No. 42)

岡 惺治 著

■お問い合わせは

電話 03-3269-1131まで

健康管理コンサルタントセンター