

## 当院の子宮頸部細胞診における ASC 症例と High-risk HPV についての検討

Incidences of Atypical squamous cell and High-risk Human papilloma virus in cervical cancer screening

吉田 英樹<sup>1)</sup> 森 博章<sup>1)</sup> 水崎 恵<sup>2)</sup> 金井 麻子<sup>2)</sup>  
 Hideki Yoshida Hiroaki Mori Megumi Mizusaki Asako Kanai  
 野澤 明美<sup>2)</sup> 高橋 知昭<sup>2)</sup> 北村 晋逸<sup>2)</sup>  
 Akemi Nozawa Tomoaki Takahashi Shinitsu Kitamura

Key Words : 子宮頸部細胞診、ベセスダシステム 2001、High-risk HPV、ASC-US、ASC-H

### はじめに

1987年、アメリカで子宮頸部細胞診による偽陰性の多さが社会問題となったことをきっかけに、ベセスダシステムが子宮頸部細胞診の新たな報告様式として提唱された。その後、1991年、2001年と2度に渡り改訂が行われ、現在ではベセスダシステム 2001 が新報告様式として世界的に採用されている。しかし、我が国ではパパニコロウクラス分類を基礎とした日母分類が長い間使用されてきた経緯があり、子宮頸部細胞診の判定方法において国際的な分類となったベセスダシステム 2001 との互換性に問題が生じることとなった。さらに、近年、Human papillomavirus (HPV) の持続感染が子宮頸癌の発生に深く関与していることが明らかとなり、HPV との関わりをエビデンスとして考慮されたベセスダシステム 2001 が我が国でも導入されるに至った。

日母分類とベセスダシステム 2001 の相違点は、①検体適否の記載、②クラス分類の廃止と記述的診断、③異型扁平上皮細胞 Atypical squamous cell (ASC) や異型腺細胞 Atypical glandular cell (AGC) といった新たなカテゴリーの設定、④軽度異形成を軽度上皮内病変 Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) に、中等度異形成から高度異形成、上皮内癌を高度上皮内病変 High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) に2分した事などが挙げられる<sup>1)</sup>。

ASC はさらに意義不明な異型扁平上皮細胞 Atypical squamous cells of undetermined signifi-

cance (ASC-US) と HSIL を除外できない異型扁平上皮細胞 Atypical squamous cells cannot exclude HSIL (ASC-H) に細分類され、2010年4月より細胞診にて ASC-US と判定された症例に対して High-risk HPV の検査が保険適応となった。

そこで今回我々は、新たなカテゴリーとなった ASC 症例 (ASC-US、ASC-H) の各頻度と High-risk HPV 感染の有無および病理組織学的診断による子宮頸部上皮内病変 Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) の検出率等について検討を行ったので報告する。

### 対象と方法

2010年4月から2012年3月までの2年間、当院で施行された子宮頸部細胞診 4,065 件を対象とした。細胞診の標本は直接塗抹による従来法で行い、判定方法はベセスダシステム 2001 に準拠し、日母分類を併記した形で以下の検討を行った。

1. ASC 症例 (ASC-US、ASC-H) の各頻度
2. ASC-US 症例における High-risk HPV (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68 型の13種) の陽性率 (ハイブリッドキャプチャー II 法; HC-II 法, Qiagen 社)
3. ASC-US 判定後の High-risk HPV 陽性例と ASC-H 症例における CIN の検出率

### 結果

子宮頸部細胞診の判定結果の内訳は、検体不適正: 77 件 (1.9%)、陰性 (上皮内病変ではない/悪性ではない) negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM): 3,608 件 (88.8%)、ASC-US: 135 件 (3.3%)、ASC-H: 64 件 (1.6%)、LSIL: 73 件 (1.8%)、HSIL: 78 件 (1.9%)、AGC: 26 件

<sup>1)</sup> 名寄市立総合病院 医療技術部 臨床検査科  
 Department of Clinical Laboratory,  
 Nayoro City General Hospital

<sup>2)</sup> 名寄市立総合病院 産婦人科  
 Department of Obstetrics and Gynecology,  
 Nayoro City General Hospital

(0.6%)、浸潤癌：4件(0.1%)の計4,065件であった(表1)。

(表1) 細胞診断内訳

Cytology	n	(%)
検体不適正	77	1.9%
NILM	3,608	88.8%
ASC-US	135	3.3%
ASC-H	64	1.6%
LSIL	73	1.8%
HSIL	78	1.9%
AGC	26	0.6%
Invasive carcinoma*	4	0.1%
Total	4,065	100.0%

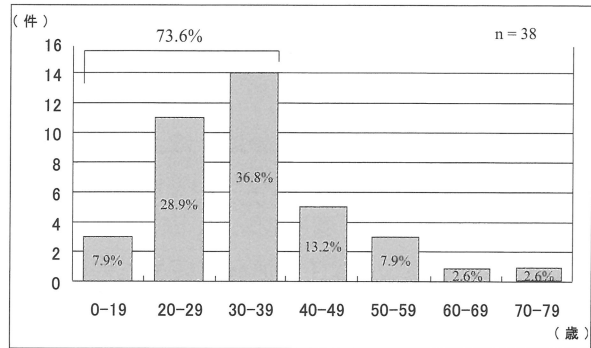
\* SCC: 2件、Endometrial carcinoma: 2件

1. 全症例におけるASCの各頻度は、ASC-US: 3.3% (135/4,065)、ASC-H: 1.6% (64/4,065)で、ASC全体では4.9% (199/4,065)であった。ASC-USとASC-Hを合わせた全ASC症例におけるASC-Hの頻度は、32.2% (64/199)であった(表2)。浸潤癌を除く扁平上皮系細胞の異常を示唆するASC-US、ASC-H、LSL、HSILの合計は350件で、そのうちASC-USが38.6% (135/350)と一番多く、ASC-Hの64件を合わせるとASCが56.9% (199/350)と半数以上を占めていた。

(表2) ASC症例の頻度とHigh-risk HPVの陽性率

ASC-US / 全症例	3.3%	(135 / 4,065)
ASC-H / 全症例	1.6%	(64 / 4,065)
ASC-H / ASC-US + ASC-H	32.2%	(64 / 199)
High-risk HPV (+) / ASC-US	37.3%	(38 / 102)

2. ASC-USと判定した135件中(うち13件が複数回同判定)、102件にHigh-risk HPVの検査が施行され、陽性率は37.3% (38/102)であった(表2)。年齢別分布は、10代: 3件(7.9%)、20代: 11件(28.9%)、30代: 14件(36.8%)、40代: 5件(13.2%)、50代: 3件(7.9%)、60代: 1件(2.6%)、70代: 1件(2.6%)であった(図1)。年齢別によるHigh-risk HPVの陽性率は、10代: 100% (3/3)、20代: 52.4% (11/21)、30代: 45.2% (14/31)、40代: 18.5% (5/27)、50代: 37.5% (3/8)、60代: 12.5% (1/8)、70代: 25.0% (1/4)であった(表3)。



(図1) High-risk HPV (+) における年齢別分布

(表3) 年齢別による High-risk HPV の陽性率

Age	High-risk HPV test		High-risk HPV (+)	
	n	(%)	n	(%)
0 - 19	3	2.9%	3	100.0%
20 - 29	21	20.6%	11	52.4%
30 - 39	31	30.4%	14	45.2%
40 - 49	27	26.5%	5	18.5%
50 - 59	8	7.8%	3	37.5%
60 - 69	8	7.8%	1	12.5%
70 - 79	4	3.9%	1	25.0%
Total	102	100.0%	38	-

3. ASC-US判定後のHigh-risk HPV陽性例とASC-H症例における病理組織検査の実施率はそれぞれ、81.6% (31/38)、84.4% (54/64)であった。各組織型は、High-risk HPV陽性例では、CIN1:14件(45.2%)、CIN2:9件(29.0%)、CIN3:2件(6.5%)が検出され、浸潤癌 Squamous cell carcinoma (SCC) も1件(3.2%)認められた。ASC-H症例では、CIN1:18件(33.3%)、CIN2:9件(16.7%)、CIN3:11件(20.4%)が検出され、浸潤癌は認めなかった(表4)。

(表4) 病理組織診断

Histology	High-risk HPV(+)		ASC-H	
	n	(%)	n	(%)
Negative	5	16.1%	16	29.6%
CIN1	14	45.2%	18	33.3%
CIN2	9	29.0%	9	16.7%
CIN3	2	6.5%	11	20.4%
SCC	1	3.2%	0	0.0%
Total	31	100.0%	54	100.0%

## 考察

ASCは扁平上皮内病変 Squamous intraepithelial lesion (SIL)を示唆する細胞変化であるが、明確な判断を下すには質的にも量的にも不十分な状態と定義される曖昧なカテゴリーである。細胞学的所見として①扁平上皮への分化、②N/C比の増加、③わずかな核濃染などが挙げられ、ASC-

USはLSILを、ASC-HはHSILを示唆する変化であるが、ともにその判断基準を満たさないものとされている<sup>1)</sup>。

日本産婦人科医会（医会分類）によると、全症例におけるASC-USの頻度は5%以下、ASC症例におけるASC-Hの頻度は10%以下であることが期待されている<sup>2)</sup>。我々の検討では全症例におけるASC-USの頻度は3.3%（135/4,065）と期待値範囲内であったが、ASC症例におけるASC-Hの頻度は32.2%（64/199）と期待値である10%を大幅に上回る結果であった（表2）。この原因としてスクリーニングによる見落としを回避したいという心情に加えASC-Hの細胞所見に対する理解度が不十分であったためと思われる。

近年、子宮頸癌の発生にはHPVの感染が必要と言われており、浸潤癌をはじめ前癌病変である軽度異形成から高度異形成、上皮内癌に至るまで高頻度にHigh-risk HPVが検出される。High-risk HPVの感染が子宮頸癌の前駆状態であるという認識が明らかとなったことから、細胞診にてASC-US判定となった症例のみ2010年4月よりHigh-risk HPV検査が保険適応となった。ASC-USからのHigh-risk HPVの陽性率は約50%といわれているが<sup>2)</sup>、我々の検討ではASC-US判定135件中、102件にHigh-risk HPVの検査が施行され、陽性率は37.3%（38/102）とやや低い傾向であった。High-risk HPV陽性例を年齢別で比較すると73.6%が40歳未満の若年層に認められ、高齢者層では低い傾向にあった（図1）。年齢別の陽性率に関しても若年層に高い傾向が見られ（表3）、HPV感染に関しては年齢が重要な因子であるとする報告と一致した<sup>3)</sup>。

ASC-US判定後のHigh-risk HPV陽性例とASC-Hにおける組織型の比較ではそれぞれ、病変なし（negative）：16.1%、29.6%とASC-Hの方が高く、CIN1以上（83.9%、70.4%）、CIN2以上（38.7%、37.1%）いずれにおいてもASC-US判定後のHigh-risk HPV陽性例の方が高頻度に病変を検出していた（表4）。ASC-USは従来の日母分類ではクラスIIあるいはIII aに相当すると考えられ、見逃されていた危険性もある。我々の検討ではASC-US135件中、少なくともCIN1以上の病変が26件（19.3%）、CIN2以上の病変が12件（8.9%）存在しており、その中には浸潤癌も検出されていた。これらの病変をASCとして拾い上げることで細胞診の感度向上につながると考えられるとともに、ASC-US症例に対する慎重な経過観察が必要であ

ることが再認識された。しかしASC-USの経過観察に、細胞診のみによる再検査ではHSIL症例を過小評価する可能性があり、High-risk HPV検査の併用がより有用だとする報告が多い<sup>4)~6)</sup>。

Inoueらは、子宮頸がん検診に細胞診とHigh-risk HPV検査を併用した結果、8,156名中、CIN3の45例すべてにHPV陽性、そのうち6例で細胞診が陰性であり、その後の追跡調査でも前年度細胞診陰性者から2例の扁平上皮癌が発見されたと報告している<sup>7)</sup>。田路らによると、ASC-USにおけるHPV陽性率は35.4%（23/65）、ASC-USかつHPV陽性例の83%にCIN2以上の病変が検出され、さらにCINが検出された症例の追跡調査を行ったところ、HPV陽性例では73%に病変の存続あるいは進行がみられたが、HPV陰性例では77%の病変が消退したと報告している<sup>8)</sup>。これらから、細胞診にHigh-risk HPVの検査を併用することでHPV感染例を絞り込み、無駄な生検をせず効率良く病変を検出することが可能であると考えられる。また、High-risk-HPVの陽性あるいは陰性によりその後の病変のモニタリングにも有用であると思われる。

ASC-Hにおいては30~40%にCIN2以上の病変が検出されると言われており<sup>1)</sup>、我々の検討でもASC-Hの37.1%にCIN2以上の病変が認められた（表4）。CIN2以上の病変の検出率に関しては概ね満足できる結果であったと考えるが、組織診にてnegative：29.6%、CIN1：33.3%存在しており（表4）、当院でのASC-Hの頻度がかかなり高いことを考慮すると、これらの細胞像の見直しと判定基準の再検討を行い、可能な限りそれぞれNILM、LSILと判定する努力が必要であると思われる。

ASCはまだ比較的新しいカテゴリーであるため、ASC-US、ASC-Hともにその判定にはまだ不慣れで、施設間、鏡検者間による差が少なからず存在している。子宮頸部細胞診の感度の悪さが発端となってベセスダシステム2001が提唱され、細胞診の感度向上に寄与しているが、その反面、ASCの定義やカテゴリーの曖昧さから、ベセスダシステムによる拾い上げすぎの問題が残るとの指摘もあり<sup>9)</sup>、これらを改善するためにはASC判定後の経過をしっかりと把握し、必要に応じてASCの細胞学的な判定基準を検討し直すなど定期的に精度管理を実施する必要があると思われる。

## 結 語

子宮頸部細胞診にベセスダシステム 2001 を導入した ASC の判定と High-risk HPV 検査を施行することで、細胞診の感度向上と CIN 病変の効率的な検出が可能となった。しかし、ASC の判定に関する criteria は施設間や判定者間による差があり、見解の統一に不十分な部分が残されている。今後、ASC 症例を細胞学的に検討するとともに、定期的な精度管理を行うことで子宮頸部細胞診のさらなる精度向上に努めていかなければならないと考える。

## 参 考 文 献

- 1) Solomon D, Nayar D (平井康夫 監訳) : ベセスダシステム 2001 アトラス. 東京 : スプリンガー・ジャパン ; 2007
- 2) 鈴木光明, 今野良, 平井康夫, ほか : 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. 日本産婦人科医会編. 2008
- 3) Erika F Rodriguez, Jordan P Reynolds, Sarah M Jenkins, et al : Atypical squamous cells of undetermined significance in patients with HPV positive DNA testing and correlation with disease progression by age group : an institutional experience. *Int J Clin Exp Pathol* 5 : 428-435. 2012
- 4) Yarandi F, Shojaei H, Eftekhar Z, et al : Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance, after six months delay : a three-year experience in an Iranian university hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 49 : 207-10. 2009
- 5) 丹後正紘, 金谷太郎, 橋本茂, ほか : 子宮頸がん検診における HPV 検査とその有用性. *日臨細胞誌* 47 : 1-6. 2008
- 6) 白山岳史, 清野重男, 小林則子, ほか : 子宮頸がん検診におけるベセスダシステム 2001 に導入に向けた取り組みと課題. *日臨細胞誌* 50 : 1-5. 2011
- 7) Inoue M, Sakaguchi J, Sasagawa T, et al : The evolution of human papillomavirus DNA testing in primary screening for cervical lesions in a large Japanese population. *Int J Gynecol Cancer* 16 : 1007-1013. 2006
- 8) 田路英作, 植田政嗣, 國藤憲子, ほか : ベセスダシステム導入にむけての大阪府下行政検診の現状と問題点 : - ASC-US の取扱いと HPV-DNA 検査を中心に -. *日臨細胞誌* 49 : 387-392. 2010
- 9) 柴田美由紀, 荒井祐司, 古田則行, ほか : 子宮頸部細胞診における異型扁平上皮細胞 (ASC ; ベセスダシステム 2001) の臨床的意義. *日臨細胞誌* 46 : 211-215. 2007