

平成24年9月8日(土)
日本臨床細胞学会関東連合会
—先端医療を支える細胞診断学—

【特別講演】

子宮頸癌細胞診と精度管理

大阪がん循環器病予防センター 婦人科検診部¹⁾ 同 検査科²⁾
神戸常盤大学 保健科学部 医療検査学科³⁾
松下記念病院産婦人科⁴⁾ 赤穂市民病院産婦人科⁵⁾
兵庫県予防医学協会検診センター⁶⁾

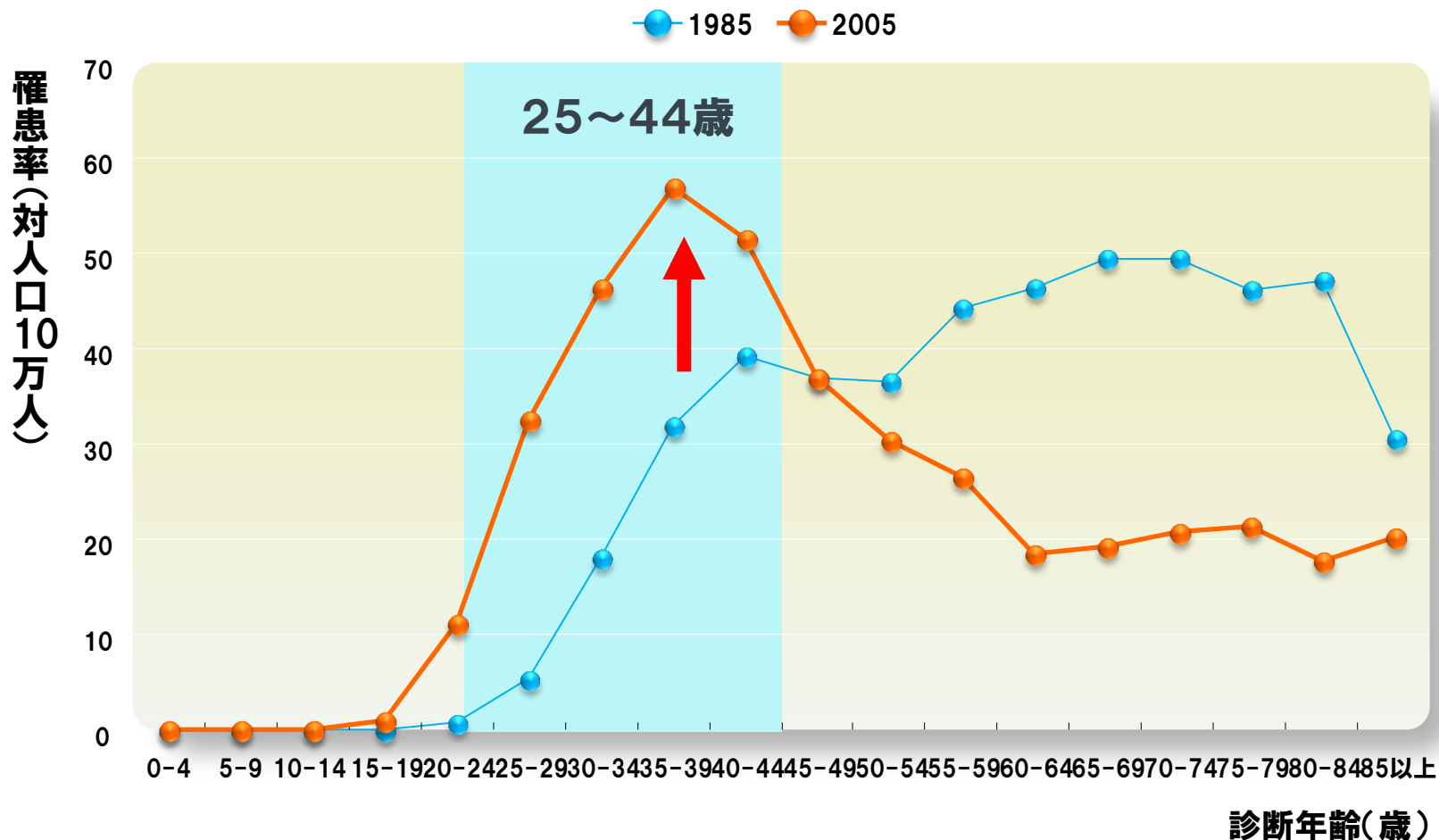
植田政嗣¹⁾、田路英作²⁾、布引 治³⁾、明石京子⁴⁾、
明瀬光里¹⁾、佐藤直美¹⁾、出馬晋二¹⁾、鳥居貴代¹⁾、
東田太郎⁵⁾、田中一郎⁶⁾、岡本吉明¹⁾、野田 定¹⁾

日本における子宮頸癌発症数と死亡数

- 1年間に約15,000人の女性が子宮頸癌を発症している¹
- 1年間に約3,500人の女性が子宮頸癌で死亡している²
- 20～30歳代女性で、子宮頸癌は罹患率・死亡率ともに増加している^{1,2}

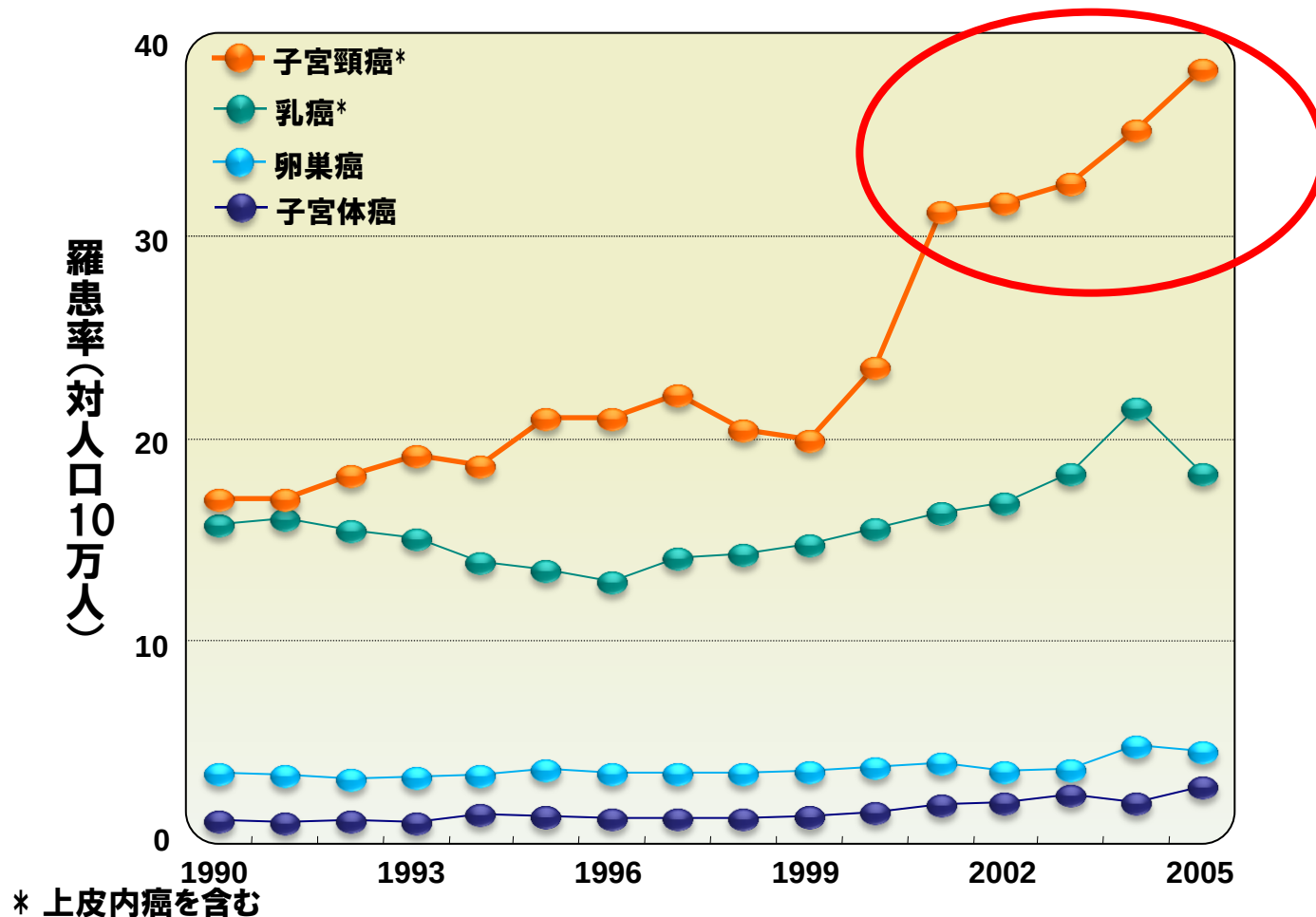


日本における年代別子宮頸癌罹患率



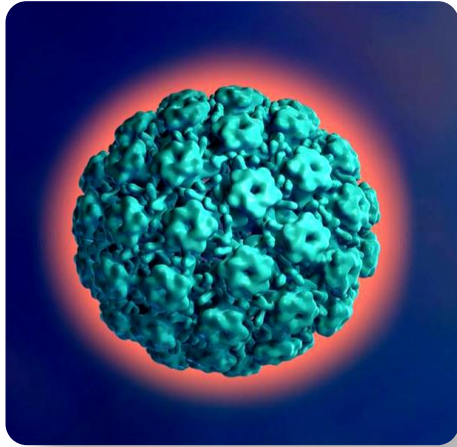
日本では20～30歳代の若い女性の 子宮頸がんが急増している

欧米先進国に比べて
日本は増加の一途！



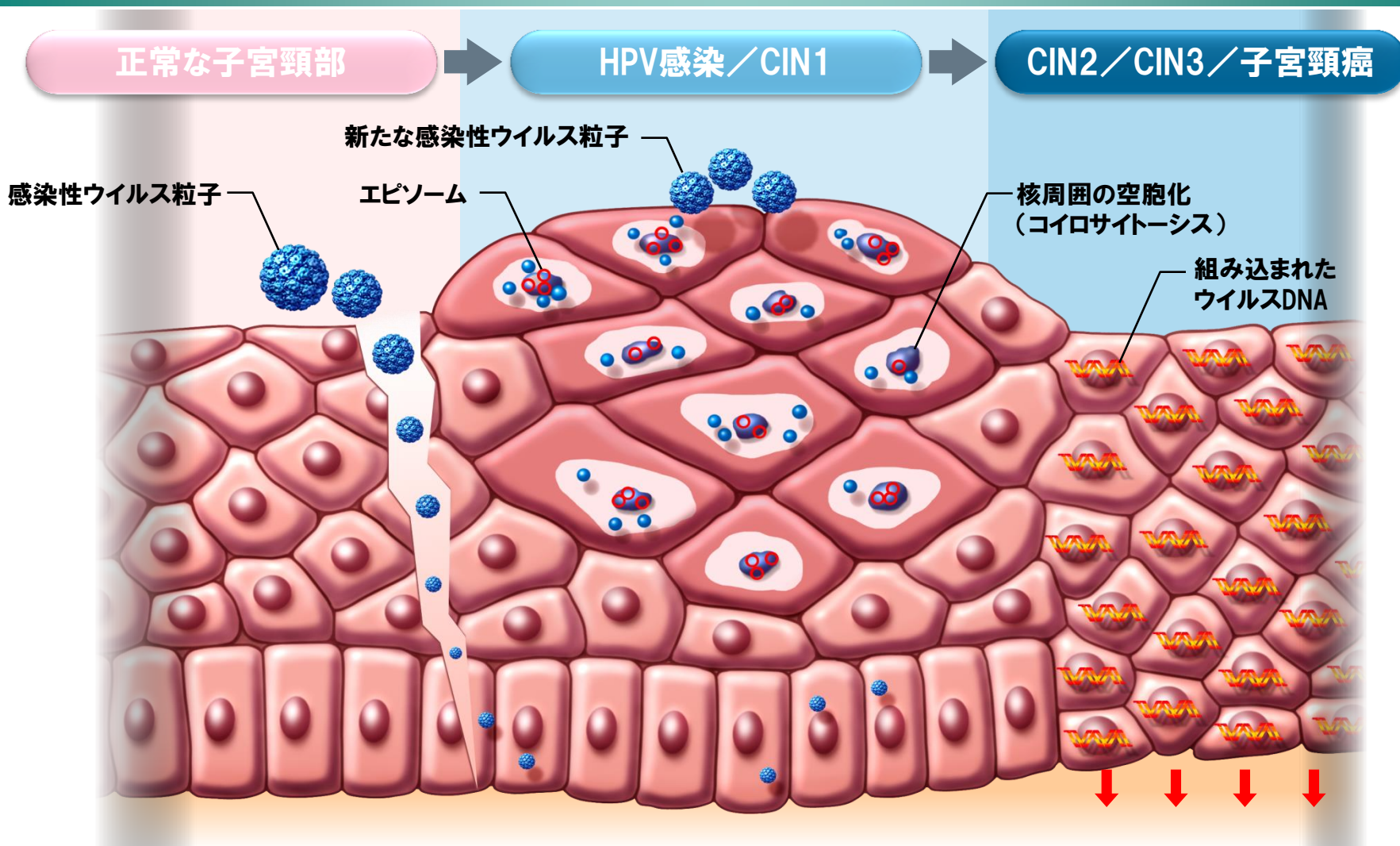
HPV = Human Papillomavirus

ヒトパピローマウイルス = ヒト乳頭腫ウイルス



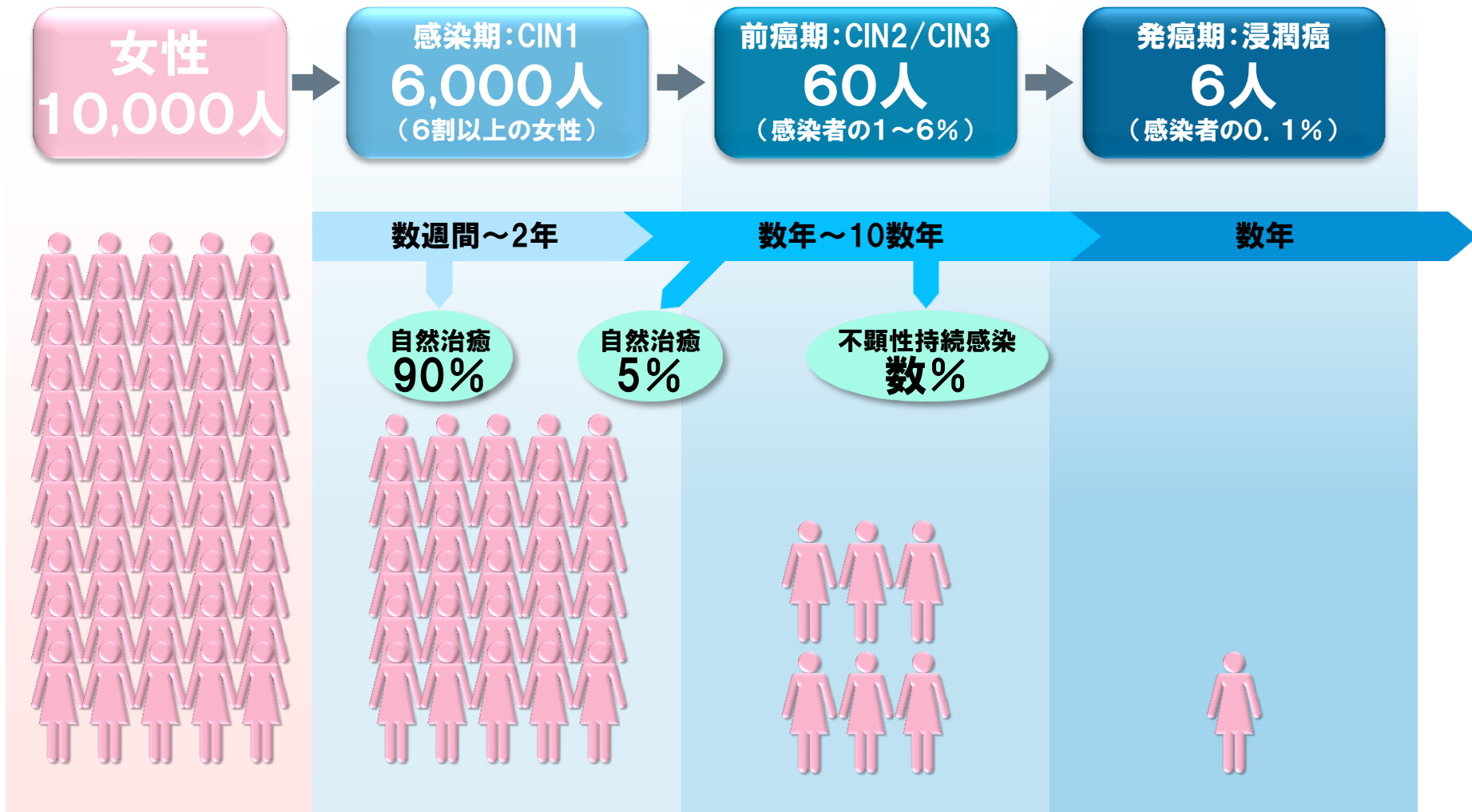
- 150以上の“型(タイプ)”
- 皮膚に疣贅を引き起す皮膚型と、性器周辺に感染する粘膜型(約40種類)に大別
- 発癌性のあるハイリスク型と、良性腫瘍を引き起こすローリスク型
 - ▶ ハイリスク型 : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 73, 82型など約15種類
 - ▶ ローリスク型 : 6, 11型など
- 子宮頸癌の約70%は、HPV16型または18型が原因
- 尖圭コンジローマの90%以上は、HPV6型または11型が原因

HPV感染から子宮頸癌への過程



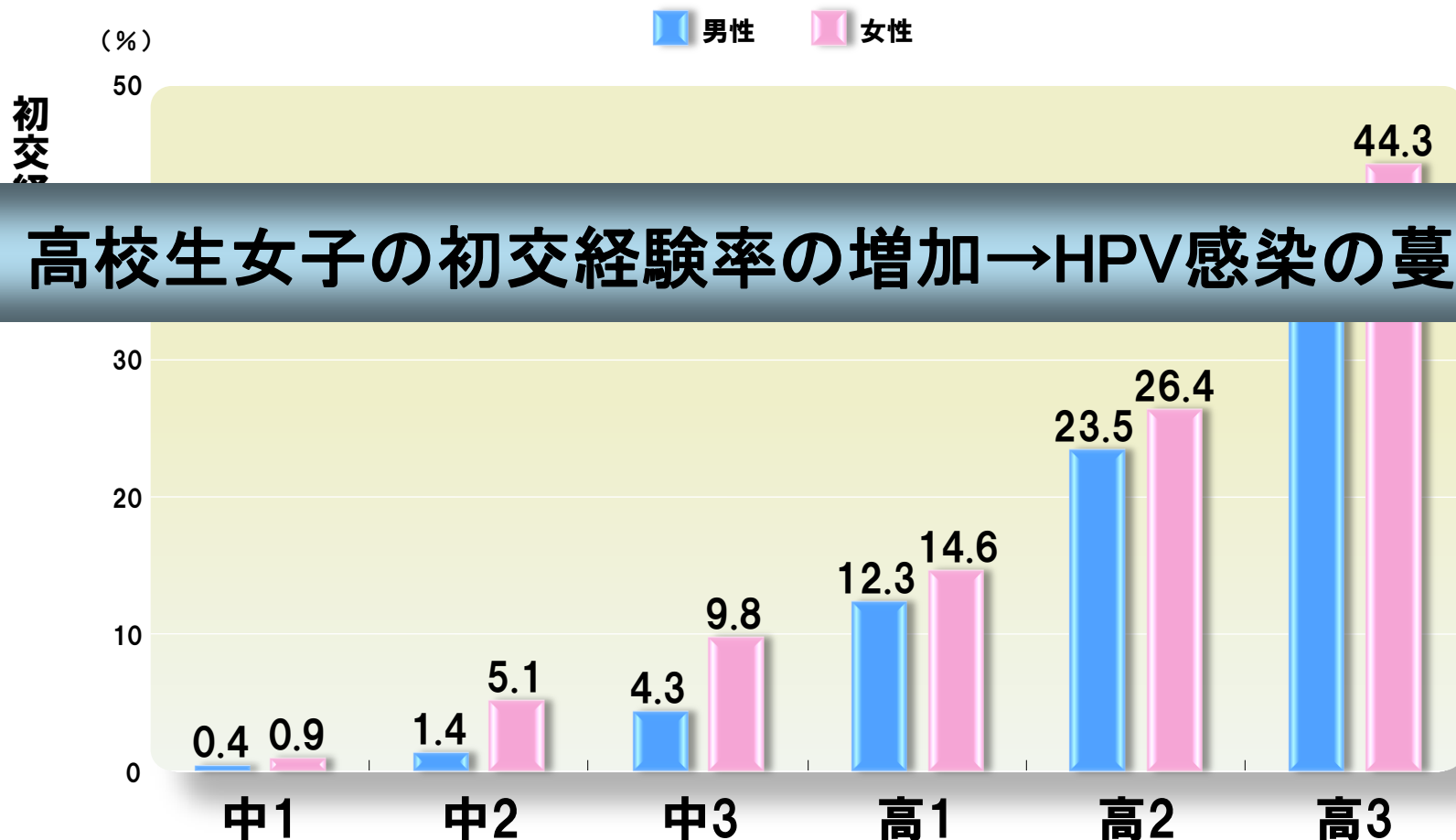
CIN = cervical intraepithelial neoplasia

HPV感染から子宮頸癌へと進行する自然史



CIN = cervical intraepithelial neoplasia

中学～高校生の初交経験率(2005年)



高校生女子の初交経験率の増加→HPV感染の蔓延

子宮頸癌の原因となるハイリスクHPVは 皮膚、粘膜、口腔内にも検出される

- 健常人の口腔内には年齢や男女別なくハイリスクHPVがある程度存在する(口腔粘膜はHPVのリザーバー)。
- 口腔内ケアが悪い人や喫煙者ほどハイリスクHPVが高頻度 to 検出される(歯みがきと禁煙が重要)。
- 咽頭がんはHPV感染やオーラルセックスと関連がある。

Case-Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer

New Engl J Med. Volume 356:1944-1956 May 10, 2007 Number 19

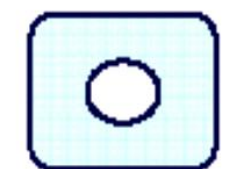
コンドームでHPV感染を防ぎきることはできない！

子宮頸癌は早期発見と予防が可能

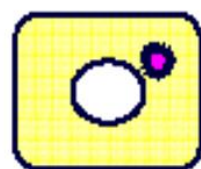
HPVワクチン

一次予防

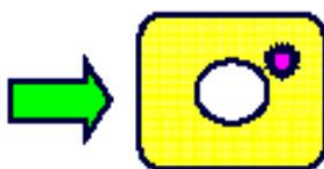
HPVの感染予防



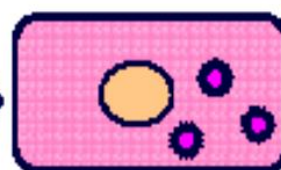
正常な細胞



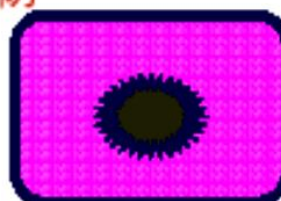
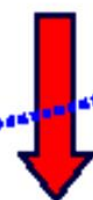
HPVが感染した状態



この状態で見つければ、
癌にならない



異形成(癌になる前の状態)

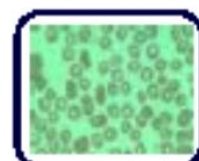


子宮頸癌

子宮頸がん検診

二次予防

早期発見には検診が効果的！



平成19年6月に閣議決定

がん対策推進基本計画



重点的に取り組むべき事項

がんの
早期発見

受診率
50%

放射線療法・化学療法の推進、
これらを専門的に行う医師等の育成

すべての拠点病院で
「放射線療法・外来化学療法」
を実施

治療の初期段階からの
緩和ケアの実施

すべてのがん診療に携わる医師に
緩和ケアの基本的な研修を実施

がん医療
に関する
相談支援・
情報提供

がんの
予 防

未成年者
の喫煙率
0%

医療機関の整備等

原則、すべての2次医療圏に拠点病院を設置し、
5大がんの地域連携クリティカルパスを整備

すべての
2次医療圏に
相談支援センター
を設置し、研修を
修了した相談員
を配置

**がん検診の受診率を5年以内に50%とする
すべての市町村において精度管理・事業
評価を実施する**

がん 研 究

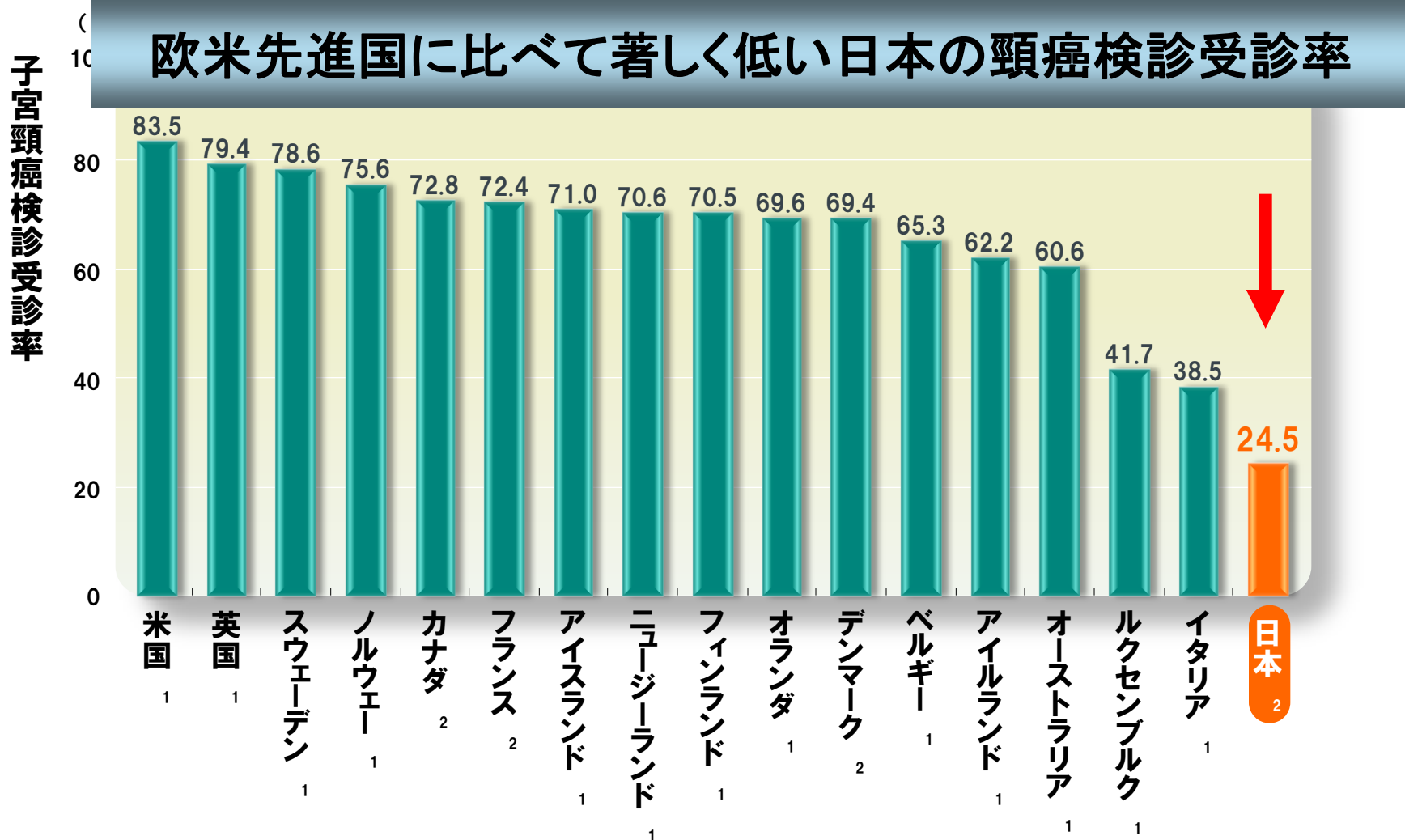
市町村事業におけるがん検診の事業評価

「科学的根拠に基づき、有効性の確認されたがん検診」をより「多くの人に」「正しく」実施する。

厚生労働省「がん検診に関する検討会」では、子宮頸がん検診に関しても、検診実施機関ごとに行わなければならない事業評価のためのチェックリストや仕様書に明記すべき必要最低限の精度管理項目が示されている。

- ・ 細胞診の精度管理
- ・ プロセス指標(受診率、要精検率、精検受診率、がん発見率など)の把握

世界各国の子宮頸癌検診受診率 (OECD加盟国における20～69歳の女性、2006年)

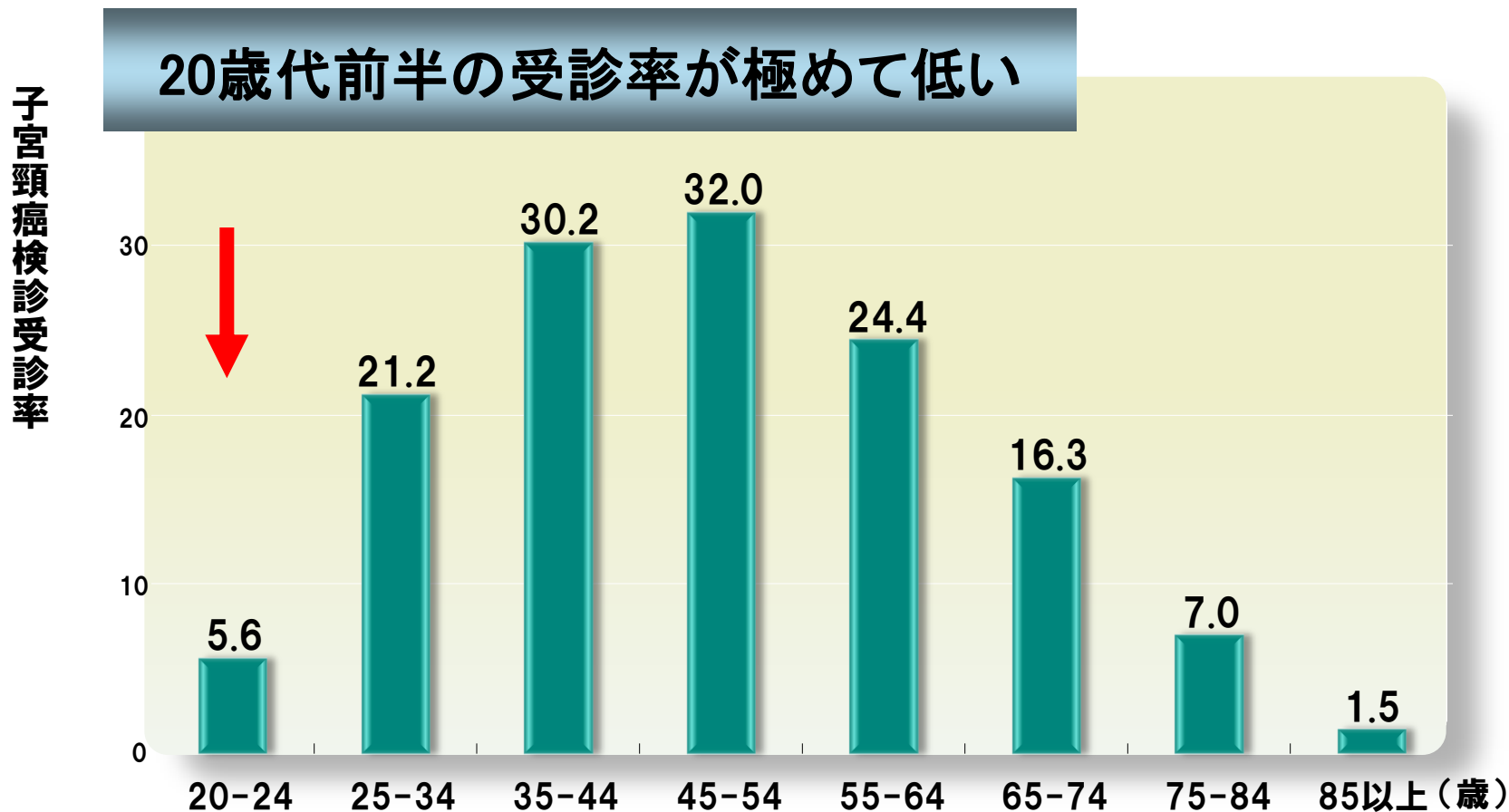


1 Programme data.

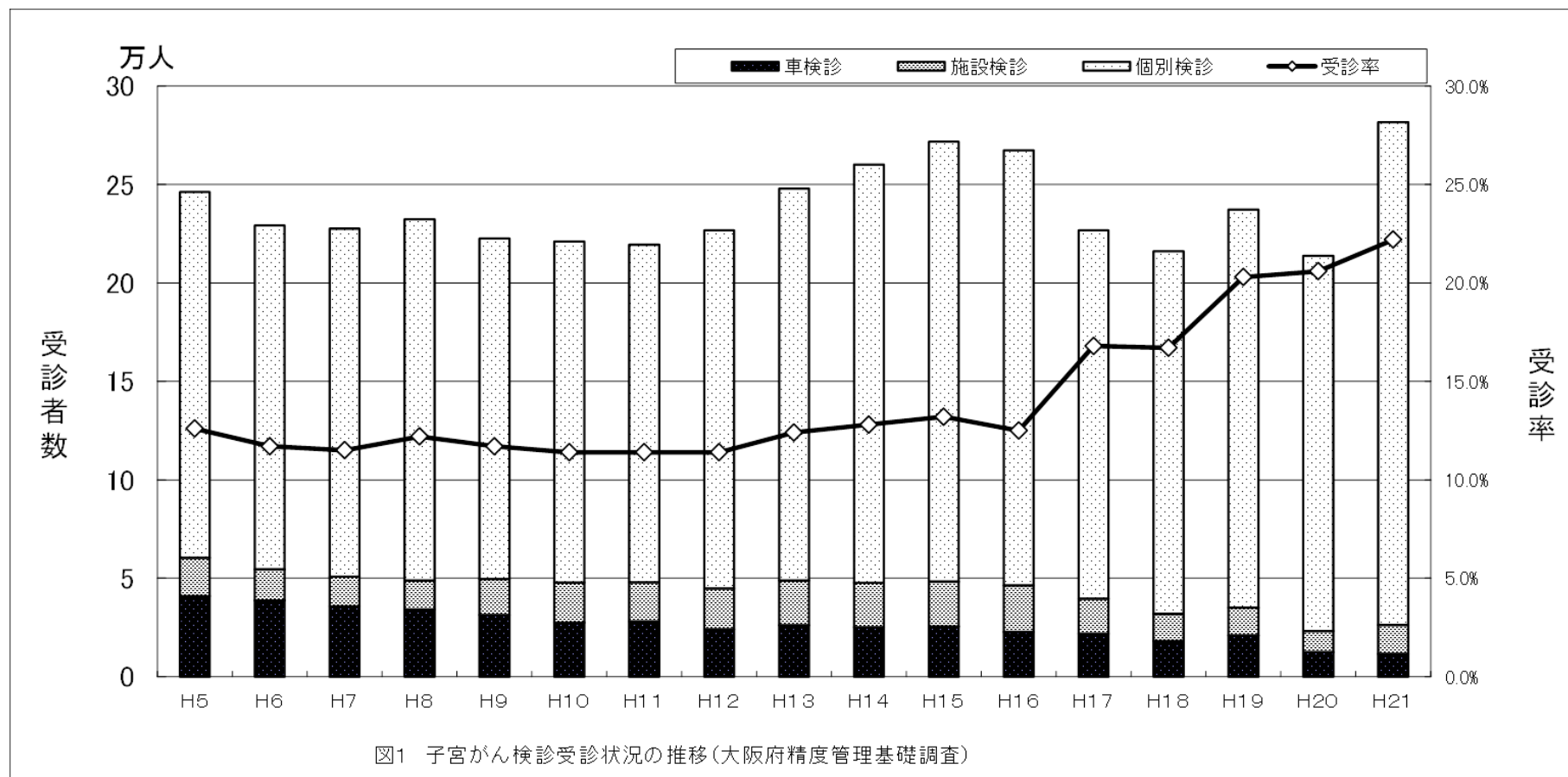
2 Survey data.

Health Care Quality Indicators Project, OECD 2009. OECD Health Data 2009 (cervical screening)

日本における年代別子宮頸癌検診受診率

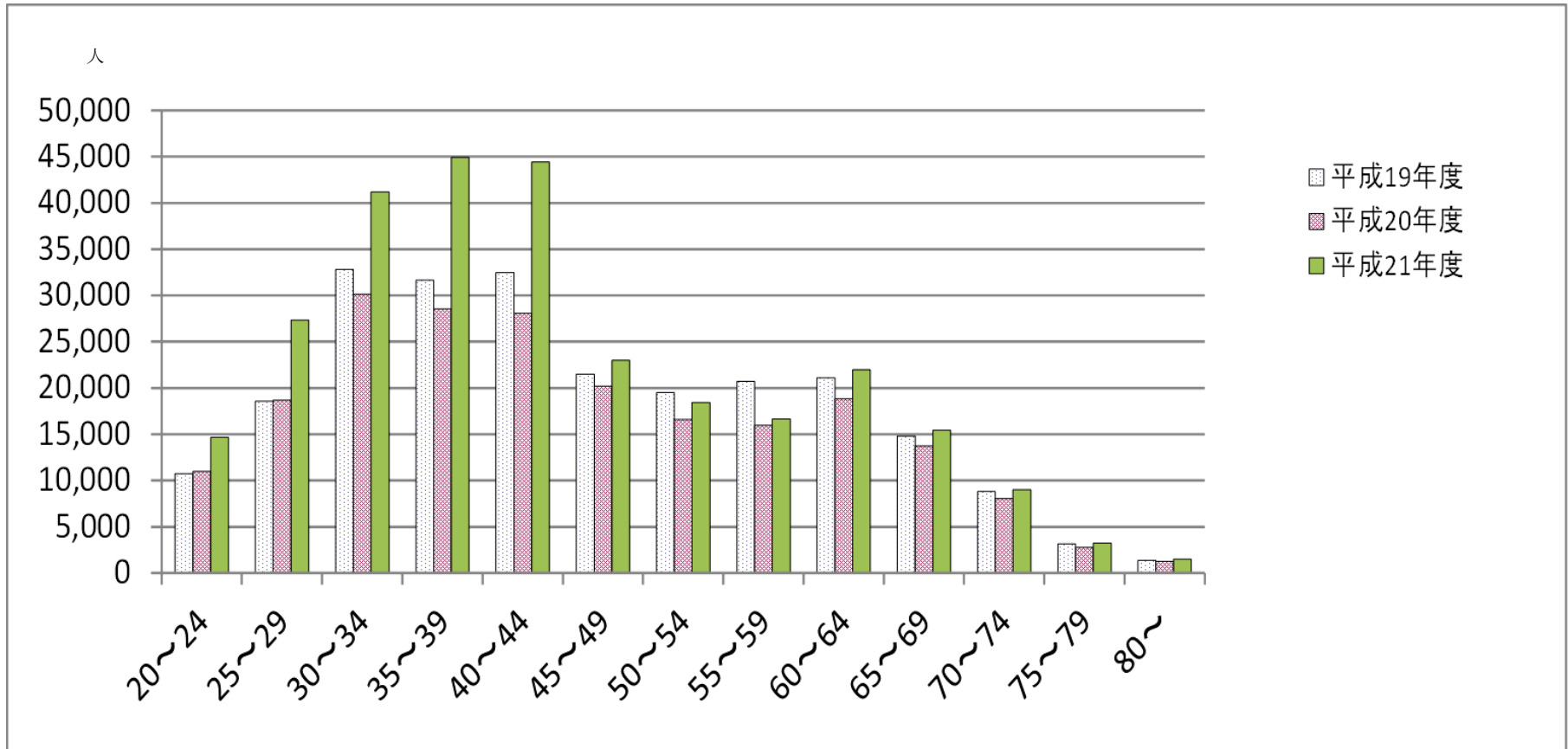


子宮頸がん検診受診状況の推移(大阪府精度管理基礎調査)



受診率は増加傾向にあるものの20%あまり
車検診は年々減少し個別検診が増加

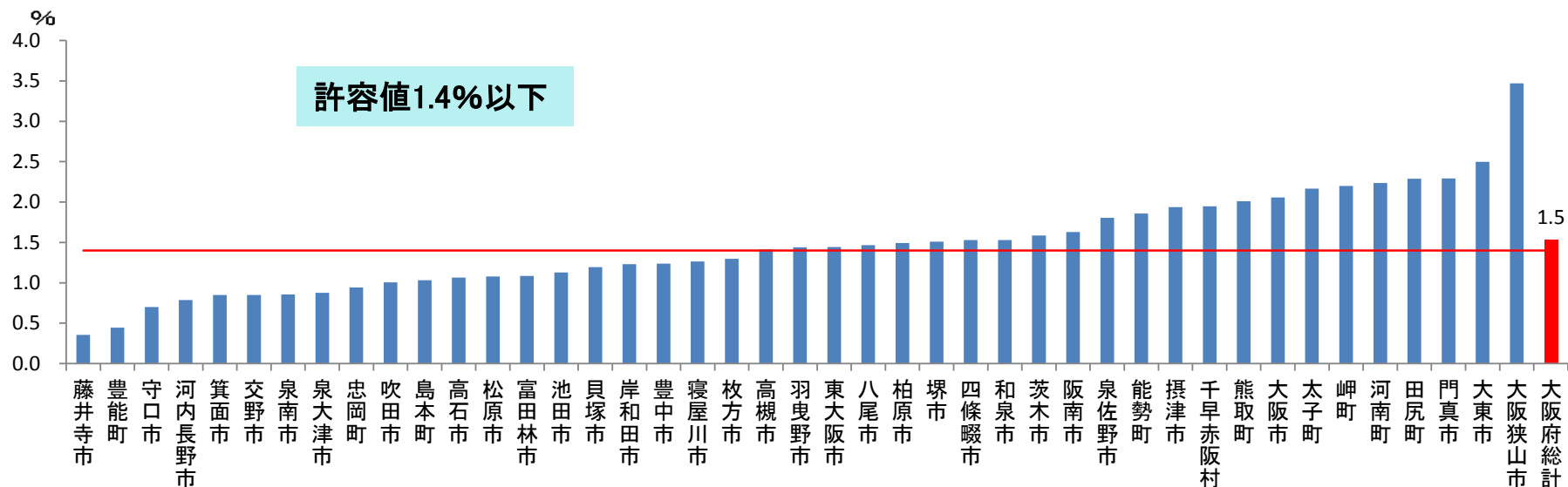
年齢階級別受診者数



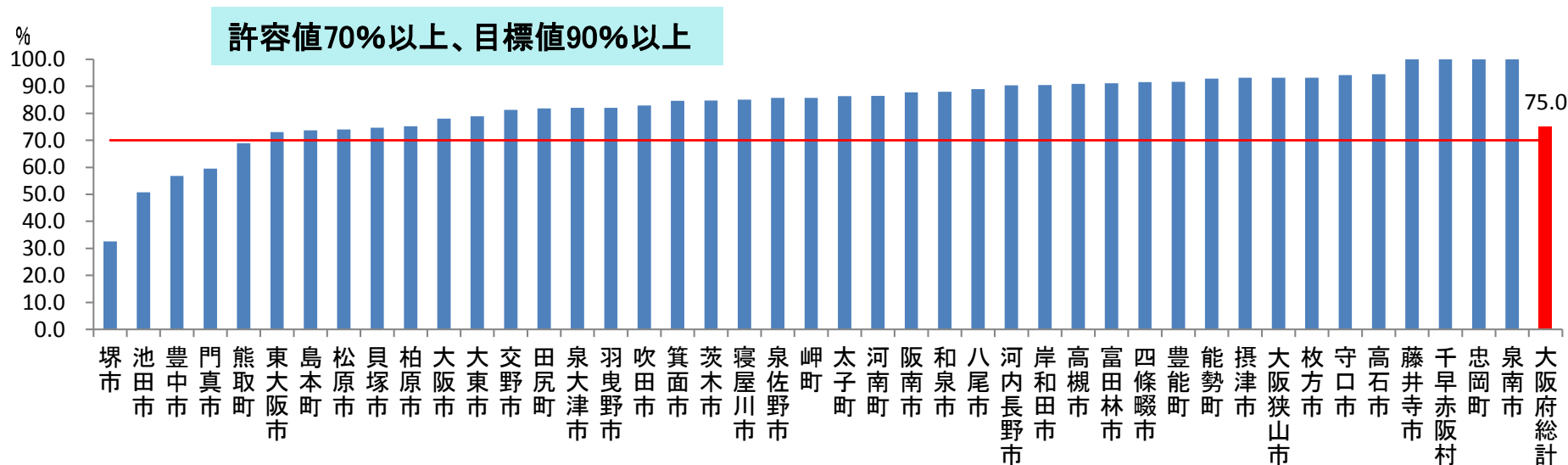
**35～39歳にピーク、45歳以上は横ばい
平成21年度は20～44歳の受診者数が著しく増加
（子宮頸がん検診クーポン券の効果！）**

子宮頸がん検診実績(平成21年度)

	総数	%
受診者数 (率)	281,776	(22.2)
要精検者数 (率)	4,321	(1.5)
精検受診者数 (率)	3,415	(79.1)
発見子宮頸がん (率)	378	(0.13)
上皮内がん (割合)	224	(59.3)
微小浸潤がん (割合)	35	(9.3)
陽性反応適中度 (率)		(8.8)
子宮頸がん疑い	21	

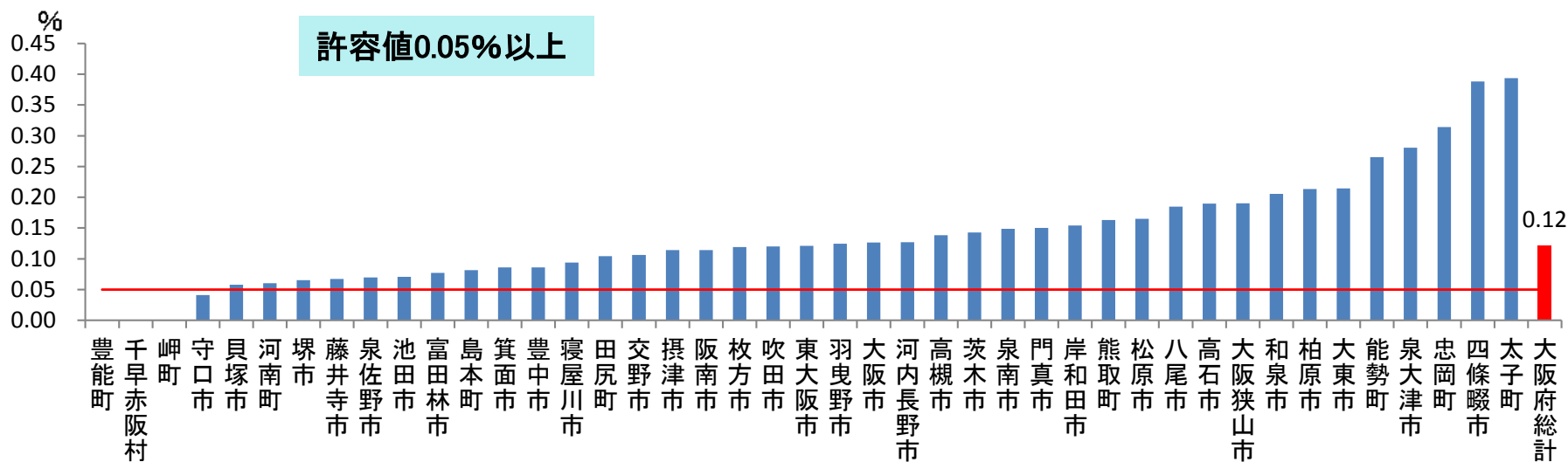


市町村別に見た子宮頸がん検診要精検率(平成19-21年度平均)



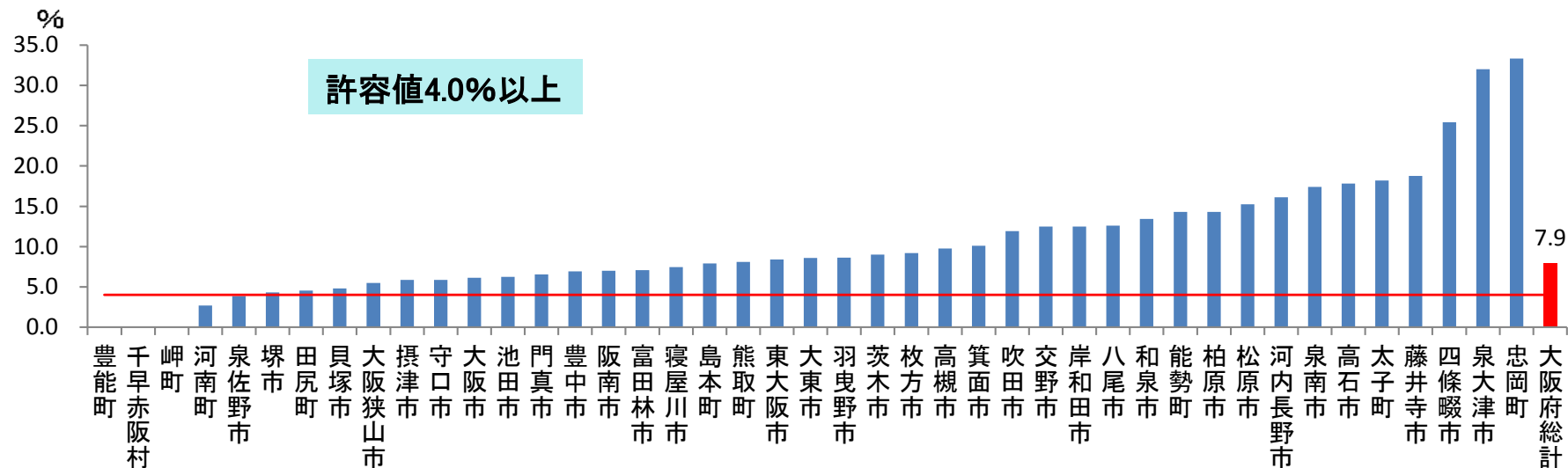
市町村別に見た子宮頸がん検診精検受診率(平成19-21年度平均)

許容値0.05%以上



市町村別に見た子宮頸がん発見率(平成19-21年度平均)

許容値4.0%以上



市町村別に見た子宮頸がん検診陽性反応適中度(平成19-21年度平均)

なぜ欧米で受診率が高いのか？

- 学校教育や家庭（特に母親）での啓発
- かかりつけ産婦人科医（検診は常識）
- 国費負担による無料検診（英国）
- 医療保険会社が検診を奨励（米国）
- 各個人への徹底した受診勧奨

受診率向上に対してエビデンス(科学的根拠)が認められている方法論

	大腸がん	乳がん	子宮頸がん
受診勧奨システム(個別の受診勧奨)	○	○	○
スモール・メディア(ビデオ、リーフレット)	○	○	○
1対1教育		○	○
マス・メディア(単独)			
インセンティブ(単独)			
集団教育		○	
自己負担の軽減		○	
障壁の除去(日程調整、職場検診の提供)	○	○	

出典: CDC(2010) The Community Guide

対象者を把握した上で、受診勧奨の案内文をメール・郵送・電話等で行う。
その際、リーフレットを同封するなど、スモールメディアを同時活用するとより効果的。

大切なひとと、あなた自身のために。
定期的に、子宮頸がん・乳がん検診を。

女性どうし、
だから話し合える
大切なこと。

「私が子宮頸がんになったのは30歳のとき。
最初は若い人にも増えているものよ。
とにかく、早期発見、早期治療がいちばん。
私と同じ思いも、あなたにはまだないかもしれない。」

仁科亜季子さん
女優

仁科に育ち
女優・中村

日本乳がん協会
〒100-0005 東京都千代田区千代田1-1-1 丸の内ビルディング
TEL: 03-4333-4070 FAX: 03-4333-4079 <http://www.jpbc.or.jp/>

AC JAPAN
国際がん研究センター
〒100-0005 東京都千代田区千代田1-1-1 丸の内ビルディング
TEL: 03-4333-4070 FAX: 03-4333-4079 <http://www.acjapan.org/>

国際がん研究センター (ACジャパン) は、この国際の日を記念して、毎年1000の企業・団体でACJA(国際がん研究センター)活動の一環として参加。その参加費(1日、15万円)によって運営されています。



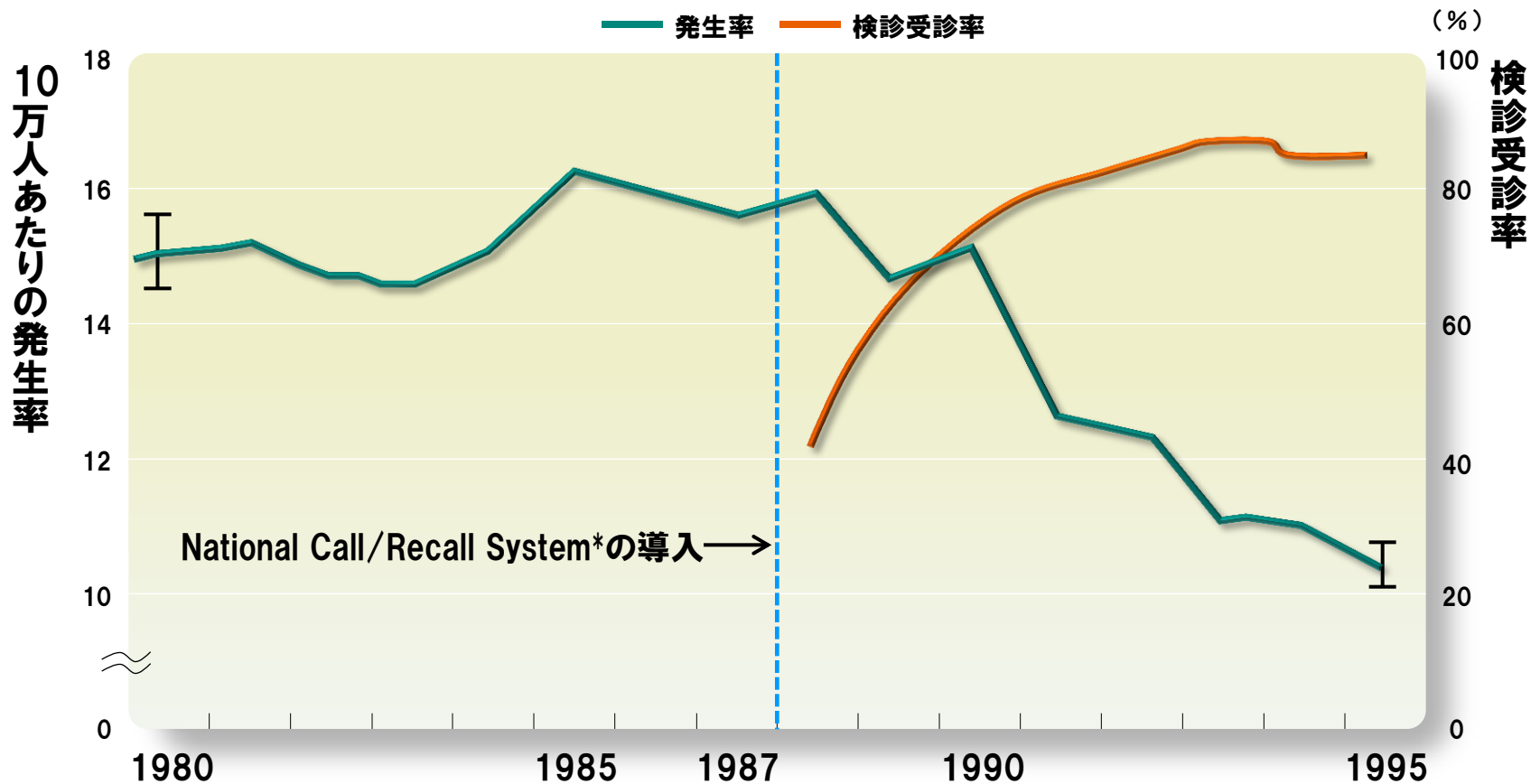
仁科 亜季子さんと娘さん

**子宮頸がん検診・乳がん検診
子宮頸がんワクチン**



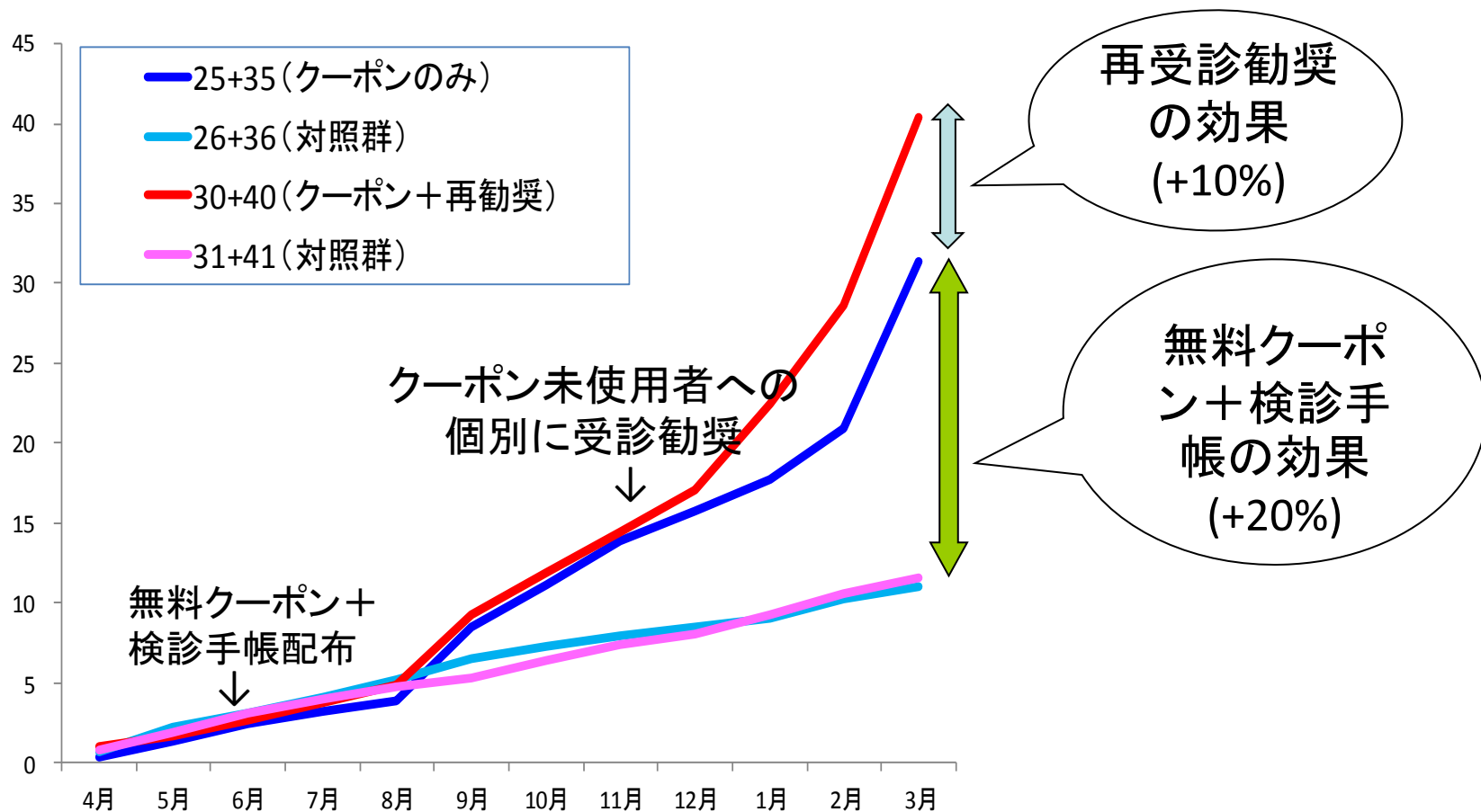
子宮頸癌発生率と検診受診率¹

浸潤子宮頸癌の年齢調整発生率と
検診の受診率(英国、1980～1995年)



* 家庭医の登録リストから受診対象者名簿を作成し、それをもとに個人へ受診勧奨を行う仕組み

池田市での子宮頸がん検診への再受診勧奨効果に関する研究 (平成21年度 がん臨床研究事業 渋谷班)



10月の時点での無料クーポン未使用者1375名に、リーフレット(上質紙、カラー印刷)を郵送。
諸費用は約176,000円。

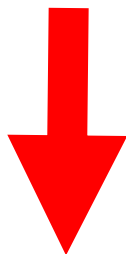
Organized screening(組織型検診)のすすめ

対象者を中央登録システムで管理し、事前に定められたガイドラインに従って、組織的に管理して行われる。

検診対象者名簿の確定

Call / Recall system

- ◆ 個別受診勧奨
- ◆ 未受診者の把握と受診勧奨



このような、組織・体制・ルールを作ること

組織型検診体制整備イメージ図

各 市 町 村

大 阪 府

組織型検診台帳データベース

精度管理基礎調査・分析

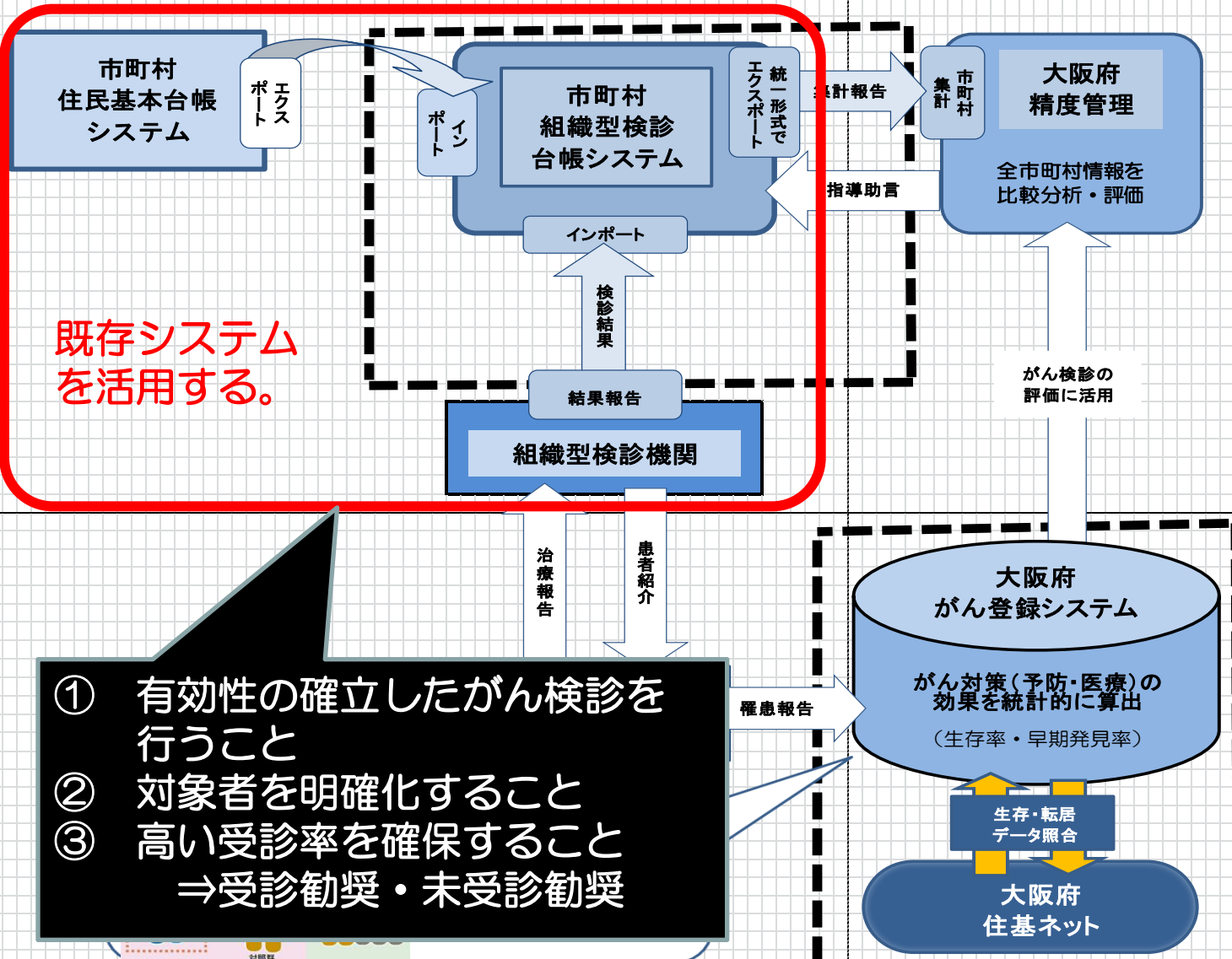
系統的受診勧奨の体制

組織型検診体制の構築

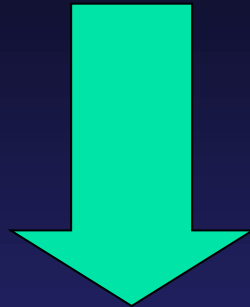
がん医療との連携

既存システム
を活用する。

- ① 有効性の確立したがん検診を行うこと
- ② 対象者を明確化すること
- ③ 高い受診率を確保すること
⇒受診勧奨・未受診勧奨



日 母 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

ベセスダシステム2001に準拠した子宮頸部細胞診報告様式(医会分類2008)

細胞診結果(その1:陰性～扁平上皮系異常)

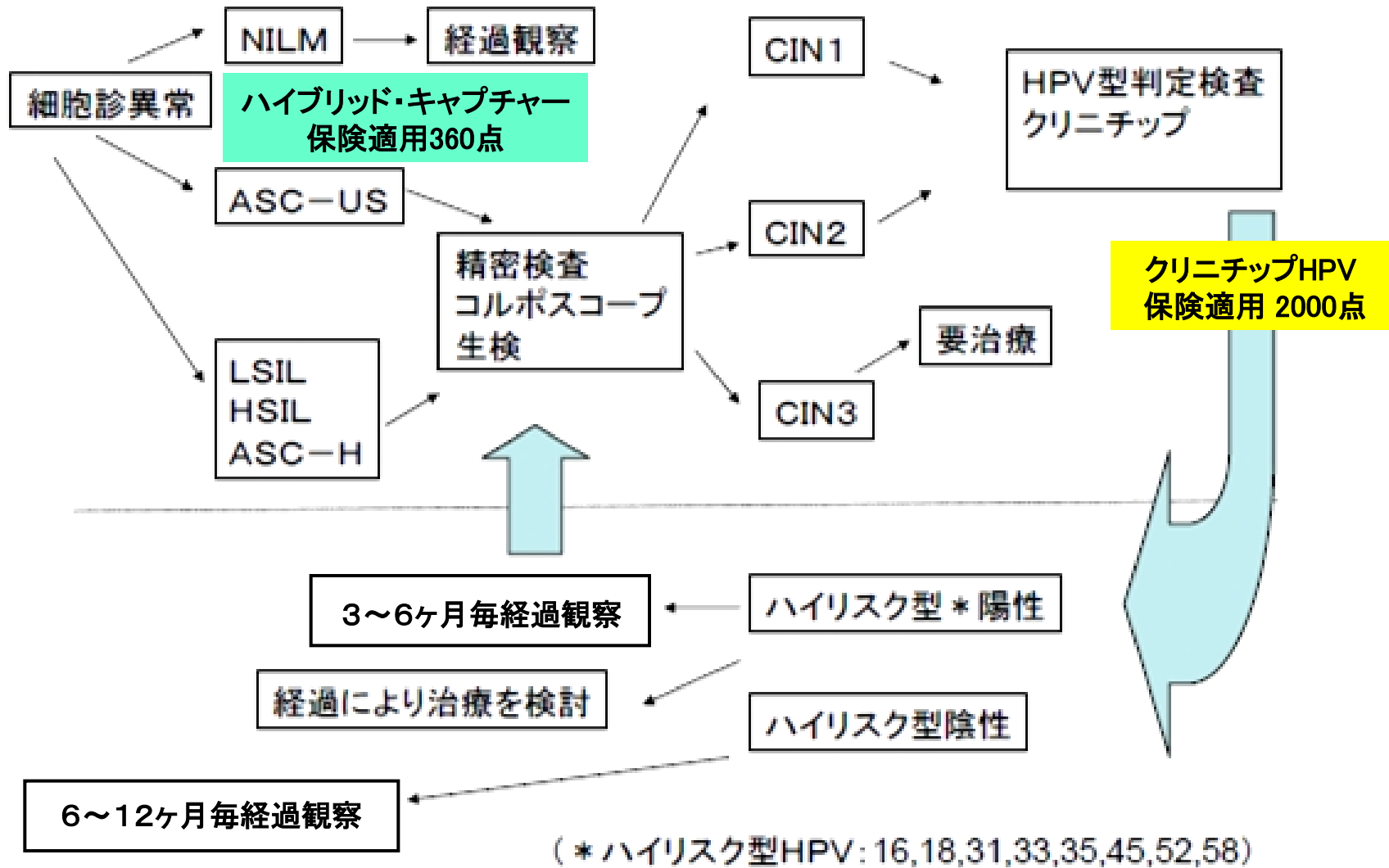
結果	略語	推定される病理診断	従来のクラス分類	英語表記	取扱い(参考)
1)陰性	NILM	非腫瘍性所見、炎症	I, II	Negative for intraepithelial lesion or malignancy	異常なし:定期検査
2)意義不明な異型 扁平上皮細胞 (説明:「判定が難しい」「鑑別できない」)	ASC-US	軽度扁平上皮内病変疑い	II / IIIa	Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US)	要精検: ①HPVテストによる判定が望ましい。 陰性:1年後に細胞診HPV併用検査 陽性:コルポ、生検 ②HPVテスト非施行 6カ月以内細胞診再検査
3)HSIL除外できない 異型扁平上皮細胞 (説明:「高度病変疑う」)	ASC-H	高度扁平上皮内病変疑い	III / IIIb	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL (ASC-H)	要精検: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	要精検:コルポ、生検
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	要精検:コルポ、生検
6)扁平上皮癌	SCC	扁平上皮癌(微小浸潤癌を含む)	V	Squamous cell carcinoma	要精検:コルポ、生検

ベセスダシステム2001に準拠した子宮頸部細胞診報告様式(医会分類2008)

細胞診結果(その2:腺細胞系異常～その他異常)

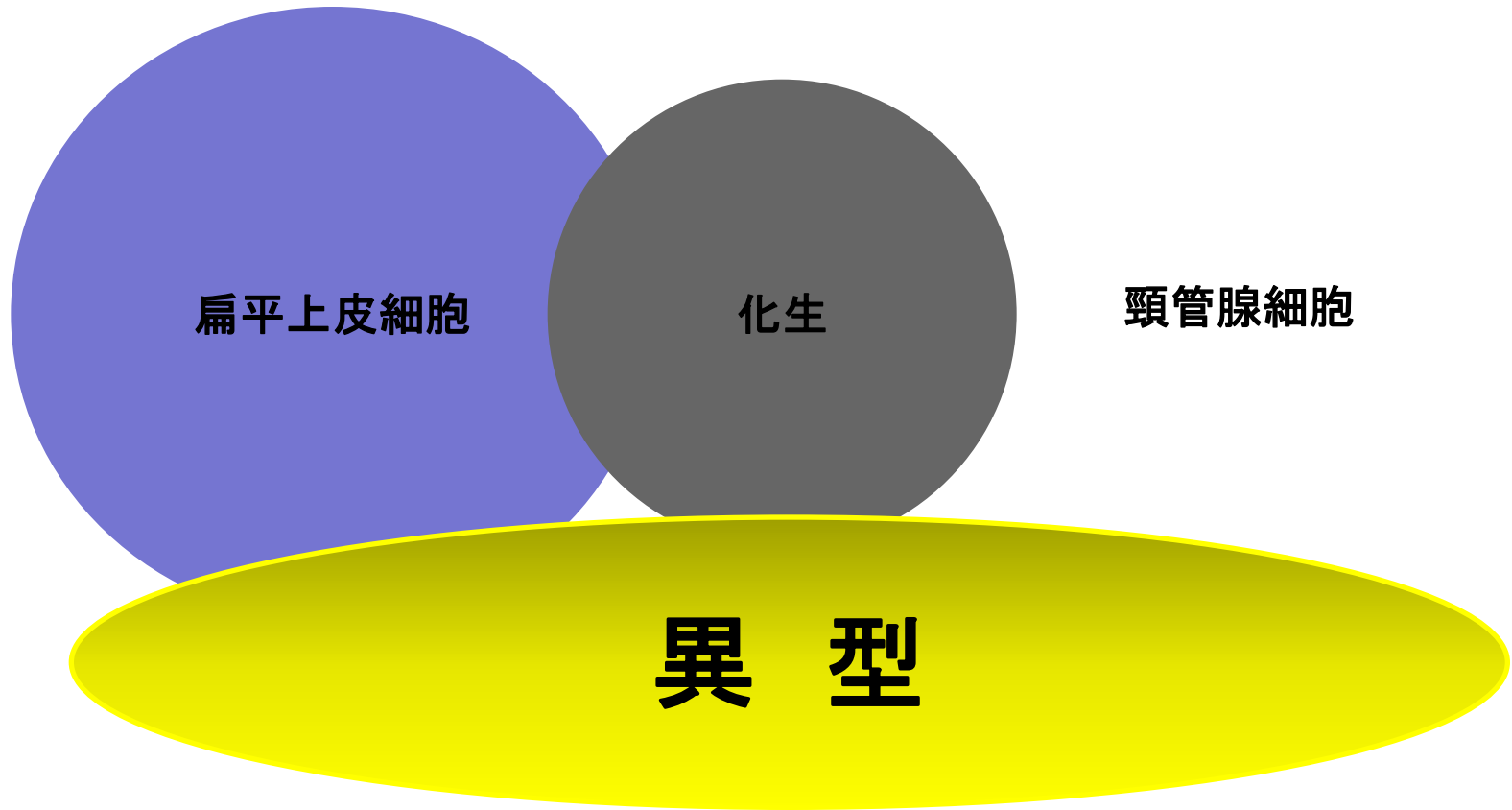
結果	略語	推定される病理診断	従来のクラス分類	英語表記	取扱い
7) 異型腺細胞	AGC	腺異形成、腺系病変疑い	III	Atypical glandular cells	要精検:コルポ、生検、頸管内膜細胞診または組織診
8) 上皮内腺癌	AIS	上皮内腺癌	IV	Adenocarcinoma in situ	要精検:コルポ、生検、頸管内膜細胞診または組織診
9) 腺癌	Adenocarcinoma	腺癌	V	Adenocarcinoma	要精検:コルポ、生検、頸管内膜細胞診または組織診
10) その他の悪性腫瘍	other	その他の悪性腫瘍	V	Other malignant neoplasms	要精検:病変検索

CIN管理指針とHPV-DNA検査



組織診断でCIN1・2と判定された患者において、HPVハイリスク型といわれているHPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58の8種類が検出される場合には、厳重な経過観察が推奨される。(産婦人科診療ガイドライン 2011)

AGCの背景



— AGC, 異型腺細胞 —

(Atypical Glandular Cells)

異型腺細胞 (AGC) とは

癌へのリスクの高さを示す分類

- ① 腺に異型があるがAISの判定基準を満たさない
- ② 腺癌が疑われるが断定できない

異型腺細胞 (Atypical Glandular Cells : AGC)

定義

反応性変化や修復変化を越えた異常を認めるが、
明らかな内頸部AISや浸潤腺癌の特徴がないもの

AGC-NOS

Atypical Glandular Cells
-Not Otherwise Specified

特定不能な異型腺細胞

: 腫瘍性の示唆を明示できない場合

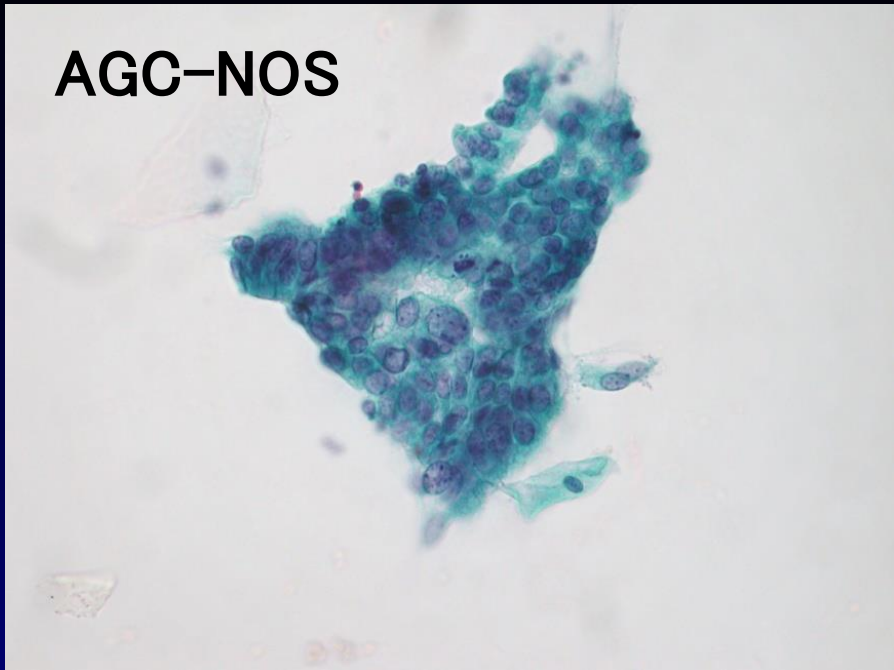
AGC-favor neoplastic

Atypical Glandular Cells
-favor neoplastic

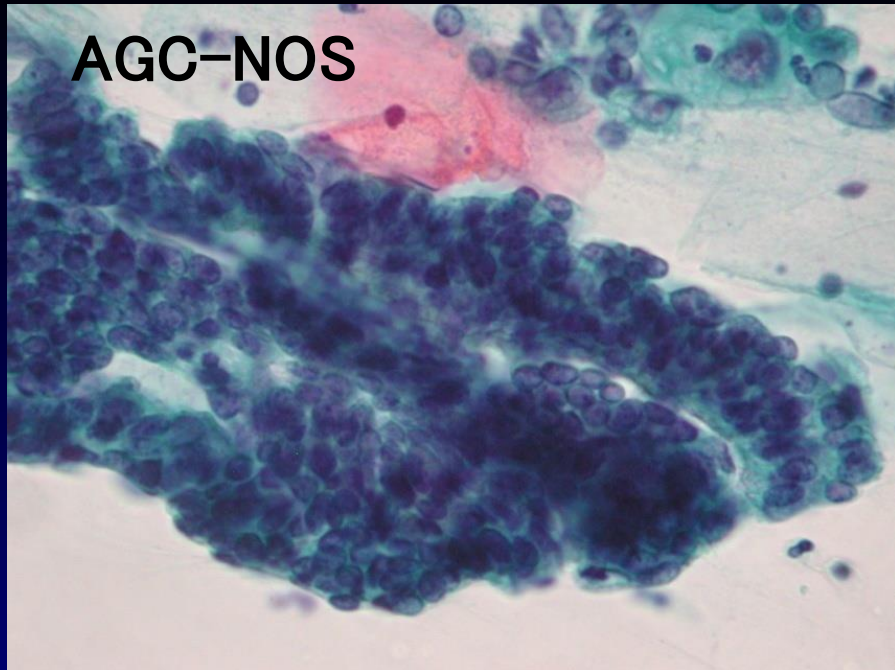
腫瘍性を示唆する異型腺細胞

: 細胞形態は異常であるが、量的質的に内頸部AISや
浸潤腺癌の判断に至らないもの

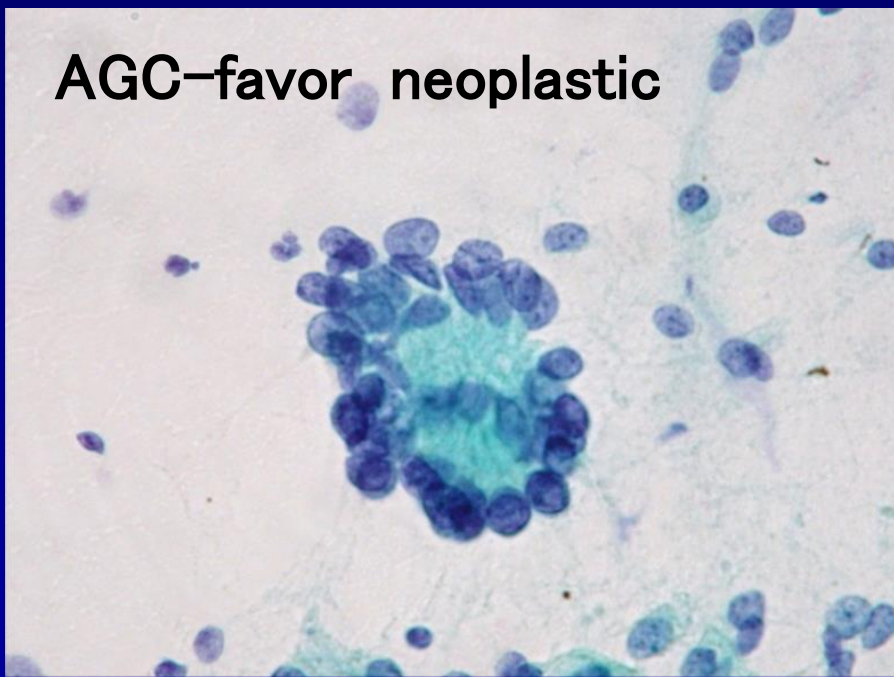
AGC-NOS



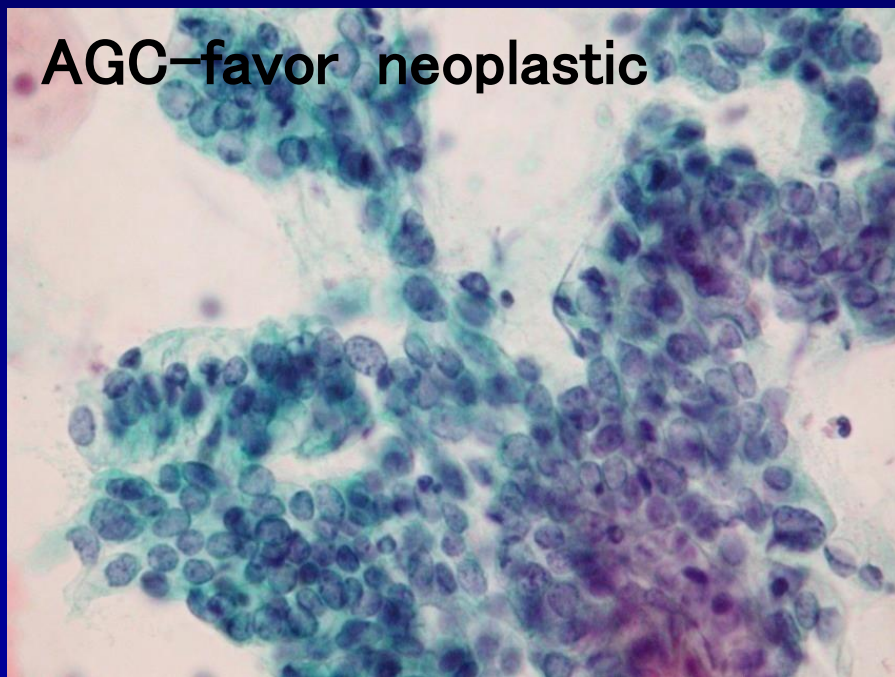
AGC-NOS



AGC-favor neoplastic



AGC-favor neoplastic

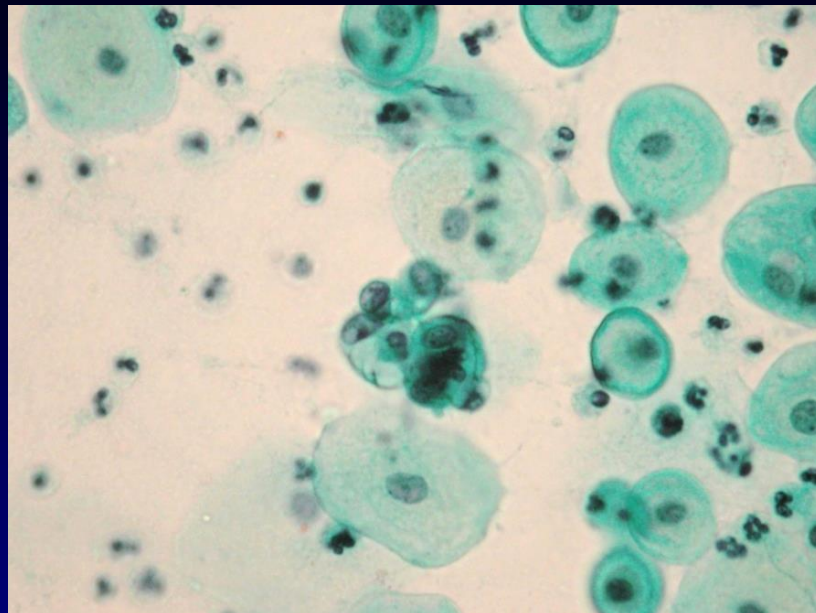
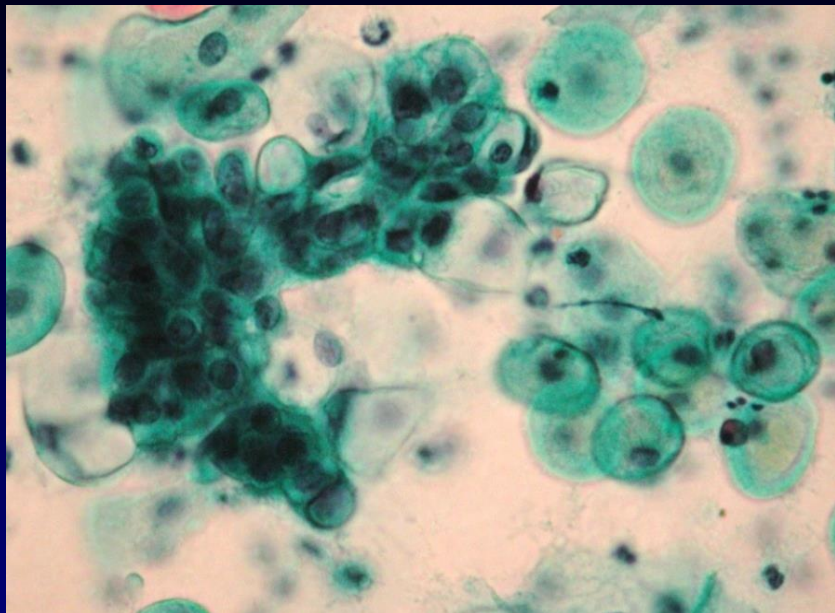


— AGC, 異型内膜細胞 — (Atypical Glandular Cells)

- ① 5 ～ 10個の**少数の細胞集団**
- ② 正常子宮内膜細胞に比べ**軽度な核腫大**
- ③ **軽度のクロマチンの濃染**を認める
- ④ 小型の核小体がみられることもある
- ⑤ **細胞質は少なく、しばしば空胞状**
- ⑥ 細胞境界は不明瞭

(ベセスダシステム2001アトラスより)

50歳代 AGC-NOS:異型内膜細胞 (フォローアップで陰性)



年齢と臨床情報が重要

核の大きさが重要



上記と同倍率のEM Ad.Ca

50歳代 閉経後出血

Table 1. Comparison of Cervical Precancer or Cancer and Endometrial Cancer Outcomes by Initial Cytologic Interpretation

	AGC-EM	AGC-EC	AGC-NOS	Total (n)
Less than CIN 2	98 (79.7)	543 (85.6)	543 (81.7)	1,184
CIN 2/CIN 3/AIS	4 (3.3)	77 (12.1)	65 (9.8)	146
Cervical cancer*	2 (1.6)	11 (1.7)	16 (2.4)	29
Endometrial cancer	18 (14.6)	3 (0.5)	36 (5.4)	57
Other cancers	1 (0.8)	0 (0.0)	5 (0.8)	6
Total (n)	123	634	665	1,422

AGC, atypical glandular cells; EM, endometrial cells;
 EC, endocervical cells; NOS, not otherwise specified;
 CIN, cervical intraepithelial neoplasia; AIS, adenocarcinoma in situ.
 Data are n (risk %) unless otherwise specified.

* Includes squamous, adenosquamous, and adenocarcinoma histology.

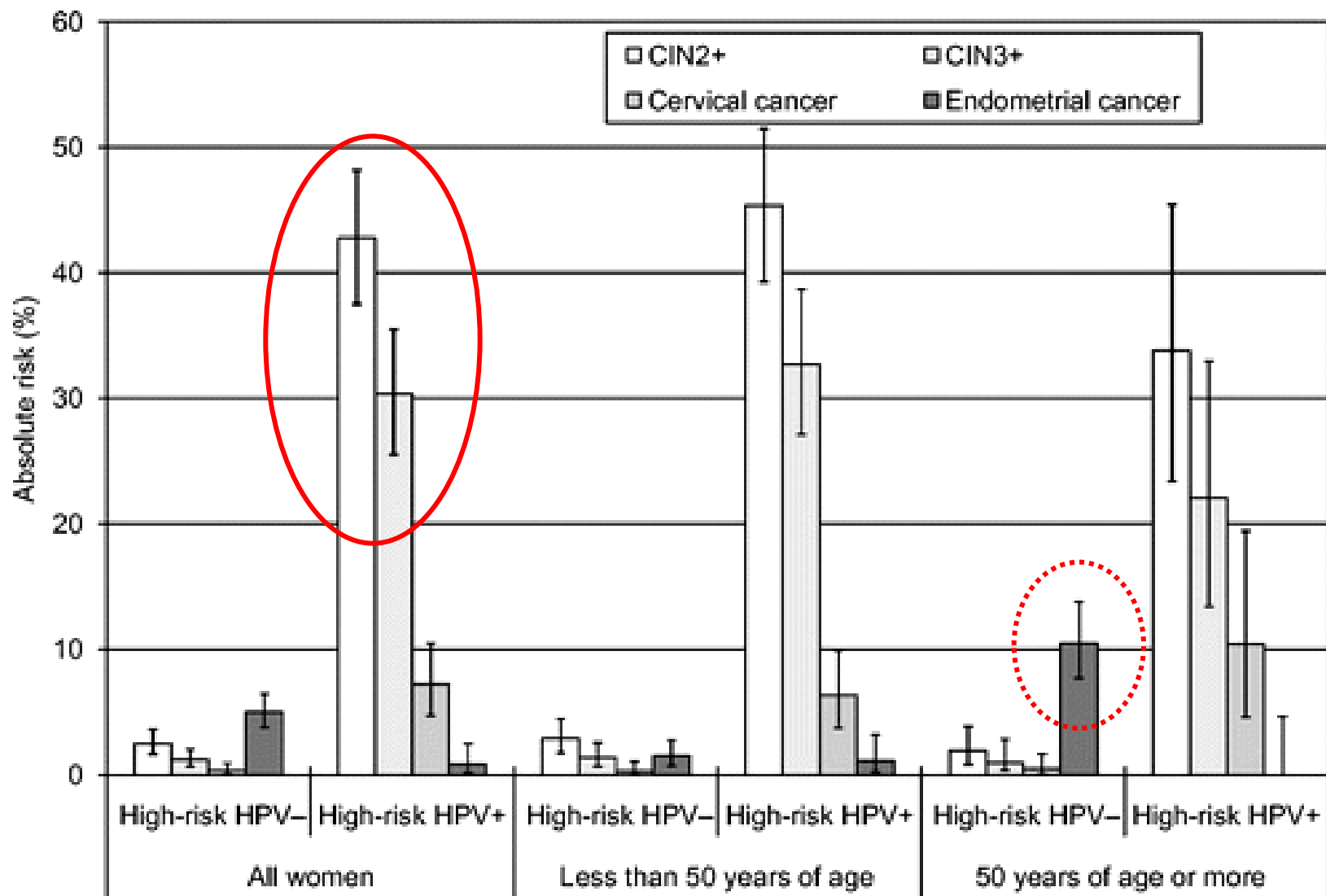


Fig. 1. Absolute risk of clinically relevant histologic diagnoses among 1,422 women with atypical glandular cell cervical cytology and high-risk human papillomavirus (HPV) testing

AGC判定例における組織診断

判定	良性	CIN-I	CIN-II	CIN-III	GD	AdCa	合計
AGC-NOS	13	11	5	0	0	0	29
AGC-FN	3	2	1	1	1	1	9
合計	16	13	6	1	1	1	38
検出率 (%)	42.1	34.2	15.8	2.6	2.6	2.6	100

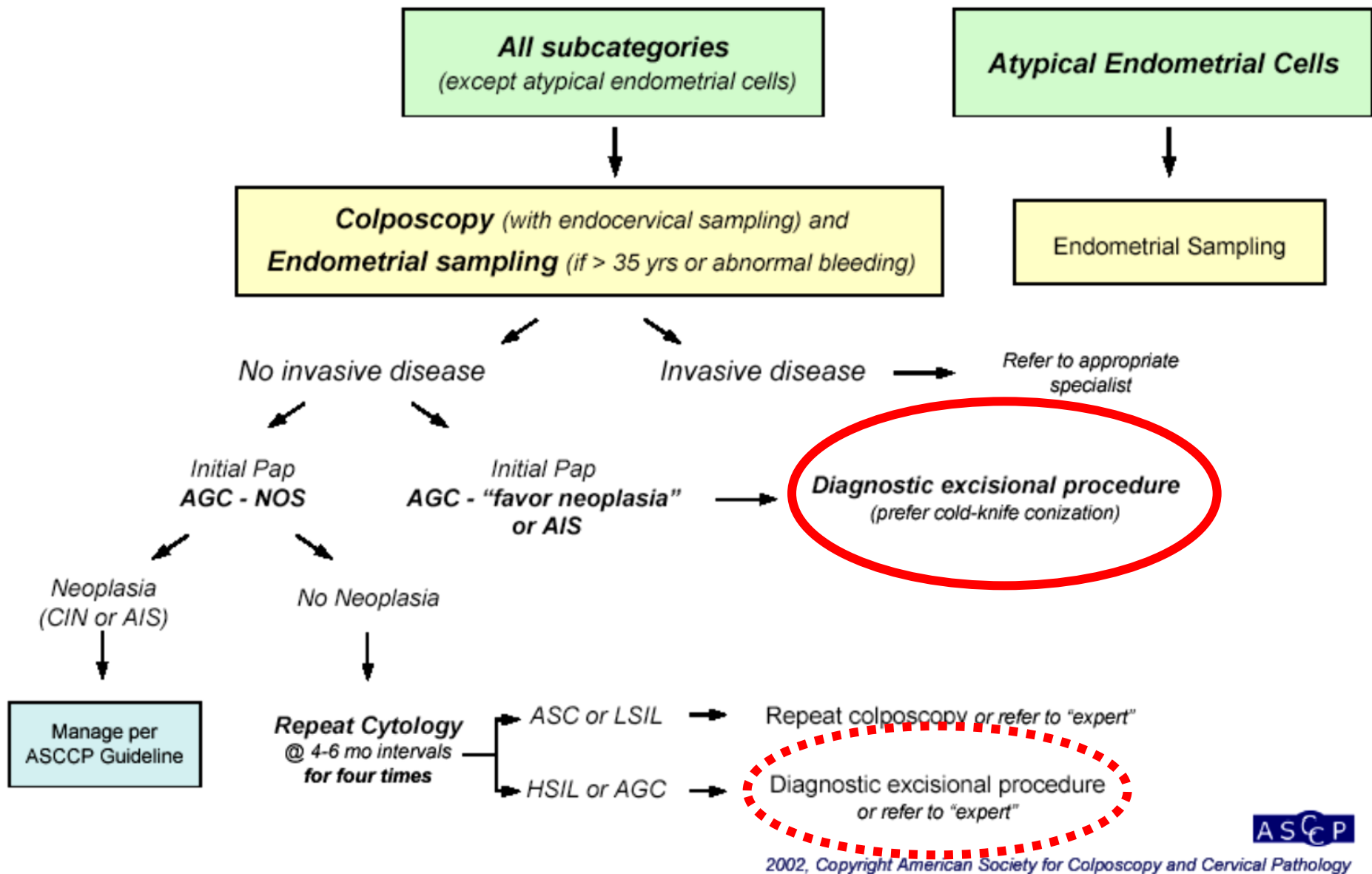
AGC-NOS, AGC-FN判定例にCINが検出される

AGC判定例におけるhigh-risk HPV感染と組織診断

判定	良性	CIN-I	CIN-II	CIN-III	GD	AdCa	合計
HPV (-)	8	8	0	0	1	0	17
HPV (+)	1	6	5	1	0	1	14
合計	9	14	5	1	1	1	31
検出率 (%)	29.0	45.2	16.1	3.2	3.2	3.2	100

AGC判定例中CIN-II/IIIとAdCaは全てHPV陽性であった

Management of Women with Atypical Glandular Cells (AGC)



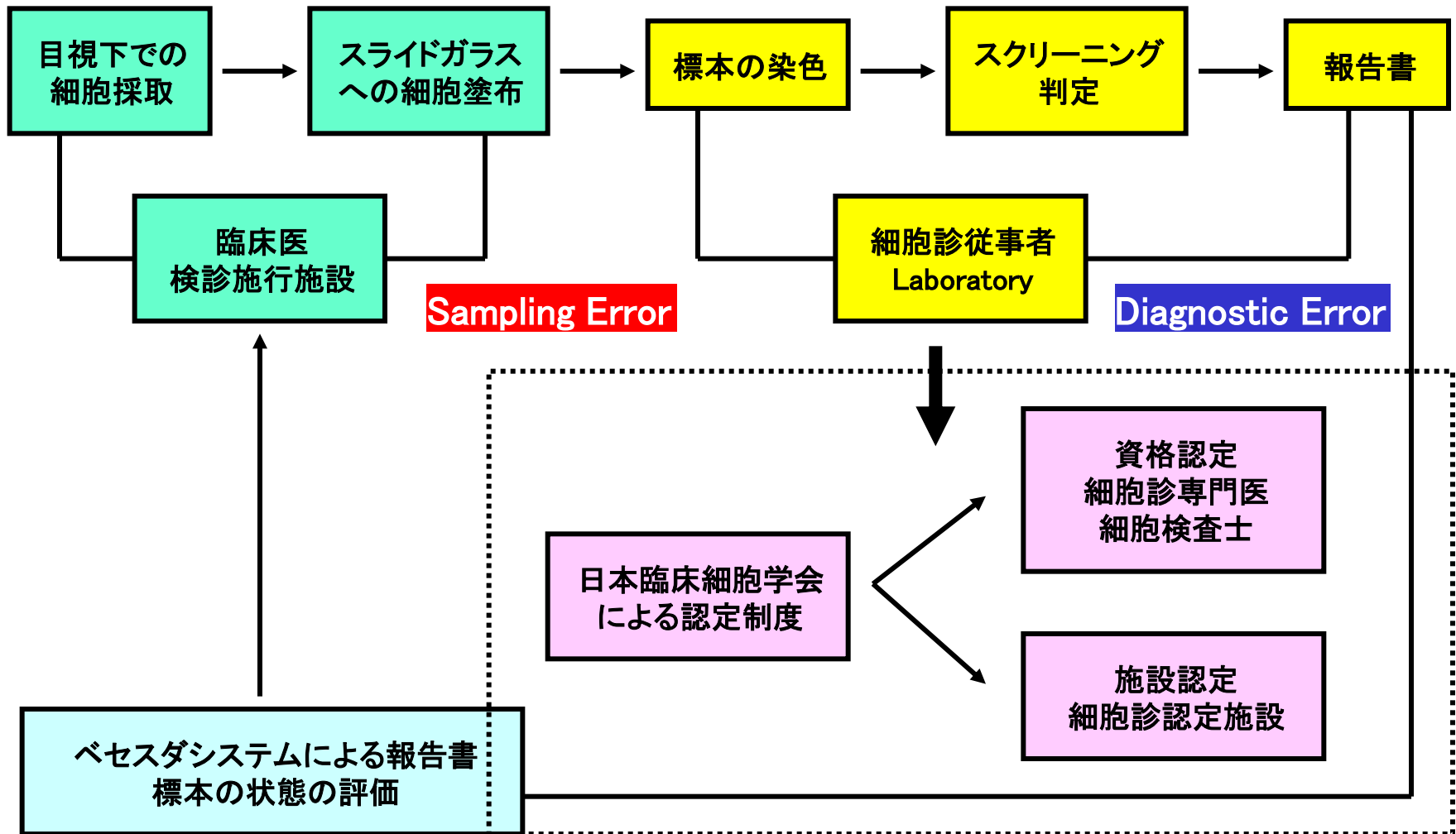
異型腺細胞 (AGC) の臨床病理学的背景とHPV感染

今後の検討課題

- ①子宮頸部細胞診一次スクリーニングにおけるAGC検出頻度
- ②AGC-NOSやAGC-favor neoplasticの細胞診断学的特徴
- ③同判定例におけるコルポ所見と狙い生検部位の選定
- ④同判定例における頸部腺系病変および内膜病変検出頻度
- ⑤同判定例におけるhigh-risk HPV-DNAならびにCIN検出頻度
- ⑥同判定例の疫学的背景

AGCの臨床的取扱い (triage) の明確化

子宮頸がん検診における細胞診管理プロセス



日本臨床細胞学会施設認定基準 (施設認定制度委員会)

- 1) 日本臨床細胞学会が認定する常勤またはそれに準ずる細胞診専門医および常勤の細胞検査士が連携して細胞診断業務を遂行していること。
- 2) 細胞診断件数が年間2000件以上あり、しかも細胞標本を自施設で作製していること。
- 3) 日本臨床細胞学会が定める精度管理を実施していること。

平成14年度から実施され、現在までに
約850施設が認定されている。

細胞診業務の精度管理ガイドラインに関する会告

(認定施設に対する細胞診精度管理ガイドライン 2005年)

特定非営利活動法人日本臨床細胞学会
理事長 蔵本 博行
同 細胞診専門医・指導医委員会
委員長 石原 得博

- 内部精度管理(検査室内精度管理)
- 外部精度管理(検査室間精度管理)

内部精度管理

- 1) 細胞診専門医と細胞検査士が緊密に連携して細胞診業務を行っていること。
- 2) 1日の検鏡枚数は、90枚を上限とする。
- 3) 陽性例・疑陽性例判定報告に関しては、細胞診専門医が必ずチェックし署名する。
- 4) 細胞診陰性例の10%以上を再スクリーニングする。
- 5) 全例の報告書および細胞診ガラス標本の保存期間は5年間を基本とする(個人情報適切な管理)。
- 6) 臨床診断や病理診断と細胞診断との不一致例の妥当性を検討する。
- 7) 症例検討会や地域検討会の開催や参加を推奨する。

年報の提出

細胞診断件数、標本の種類、陰性・疑陽性・陽性率、組織診断との対比件数、学術集会への参加、施設内検討会の実施、精度管理に関するアンケート等(4年毎認定更新の要件)

実地調査

新規認定施設、年報未提出施設から各々2施設無作為抽出し立入調査を実施 → 学会誌イエローページに広報

＜よくある指導事項＞

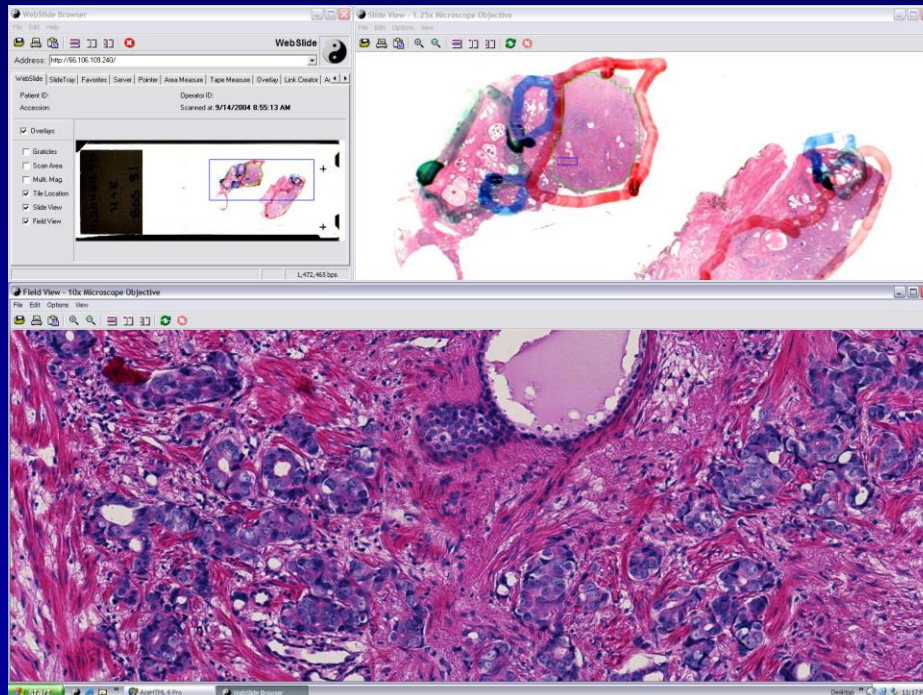
- 1) 期限内に年報を提出すること
- 2) 陰性標本の10%以上のダブルチェックを心がけること
- 3) 定期的な症例検討会を開催し記録を保存すること

外部精度管理

- 1) 衛生検査所登録証明書: 都道府県知事の登録・認可を受け、精度管理専門委員により1~2年ごとに立ち入り調査を実施。
- 2) 医療関連サービスマーク認定証: 厚生労働省委託による財団法人医療関連サービスマーク振興会が、2年ごとに立ち入り調査を実施。
- 3) CAP (The College of American Pathologists: 米国臨床病理医協会) 認定書: 米国病理医による査察。「CAP認定証」発行。3年ごとに更新。
- 4) ISO 9001、ISO 15189 認証: 総括的な品質管理。サーベランス監査、更新監査を実施。
- 5) 日臨技臨床検査精度管理調査: 臨床検査全分野を含む総括的なコントロールサーベイ。年1回細胞画像を用いたサーベイ実施。
- 6) 日本臨床細胞学会コントロールサーベイ: 学会施設認定委員会がバーチャルスライドを用いたコントロールサーベイを2年ごとに実施。
- 7) 細胞学会支部、細胞検査士会支部など地域レベルで行う評価。

バーチャルスライドによるコントロールサーベイ

- 症例提示
- 細胞像供覧
- 関連事項の設問
- 回答



子宮頸部細胞診における Sampling Error

- 偽陰性の原因の50%がsampling error
- 綿棒による低評価率はサイトピックの2倍強
- 偽陰性となった中等度異形成以上の病変の約1/3が細胞採取不良に起因
- 自己採取法は感度が1/50以下
- ハイリスクHPV-DNA検査併用で精度向上

細胞診採取上の注意点

- 一般検診では細胞採取力の強い器具(サイトピックなど)がのぞましい
- スライドガラスの全面にしっかり塗布し、乾燥や変性防止のため速やかに固定する
- 乾燥標本が予想される場合(高齢者など)あらかじめ採取器具を生食で湿らせておく
- 腺系病変が疑われる場合は頸管内をブラシやサイトピックでしっかり擦過する
- 自己採取細胞診は推奨できない(ただし自己採取HPV-DNA検査は有望)

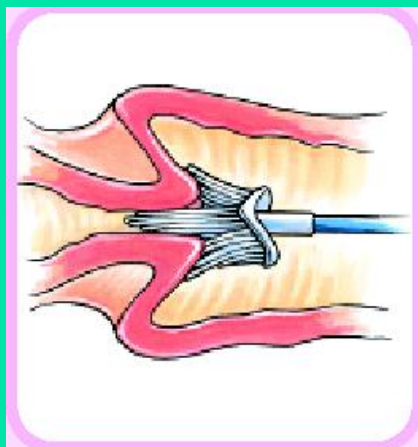
液状細胞診 (LBC) における細胞採取法



1. 細胞採取

2. ブラシの先端をバイアルに

3. ラボに送る



たった3 ステップでより良い結果に

従来法

塗抹過少 塗抹過多



液状細胞診 (LBC)

全て同じ状態の標本が
乾燥変性が無く作成できる



**特定非営利活動法人日本臨床細胞学会
理事長諮問委員会**

**「子宮頸がん検診における細胞診の精度管理
に関するワーキンググループ」調査報告書**

委員長 植田政嗣

委員 青木大輔 石井保吉 田路英作

布引 治 長谷川壽彦 畠山重春

半藤 保 平井康夫 山下 博

日本臨床細胞学会誌 第51巻4号 イエローページ

講演の要点

- 1) 子宮頸癌とHPV
- 2) 子宮頸癌検診の問題点
- 3) ベセスダシステムへの移行
- 4) AGCの取扱い
- 5) 細胞診精度管理

謝 辞

本講演の発表の機会をお与え頂いた杉原志朗先生ならびに日本臨床細胞学会群馬県支部会各位に深く感謝致します。また、御協力頂いた大阪がん循環器病予防センターの野田定先生ならびに同センター調査室の方々に深甚なる謝意を表します。