

クリニカルレクチャー

4) 知っておきたい子宮頸部細胞診の報告様式—ベセスダシステム2001—

慶應義塾大学
青木 大輔座長：産業医科大学
柏村 正道

緒言

近年、子宮頸がん検診を取り巻く環境は急激に変わりつつあり、その中には細胞診の報告様式も含まれる。細胞診判定には Papanicolaou によって提唱されたクラス分類が長きにわたって用いられてきたが、世界的な趨勢をみるとクラス分類は使用されなくなり、代わりにベセスダシステムによる細胞診報告様式が用いられるようになってきている。わが国では子宮頸部細胞診の判定にクラス分類の1つである日母分類を用いることが主であったが、いくつかの理由からベセスダシステム2001が導入されつつある。そこで、産婦人科臨床に携わるうえで知っておきたいベセスダシステム2001の導入検討の経緯やその仕組みの実際、特徴について概説したい。

ベセスダシステム2001誕生に至る経緯

ベセスダシステムとは The Bethesda system for reporting the results of cervical cytology で、子宮頸部細胞診の報告様式の1つである¹⁾。

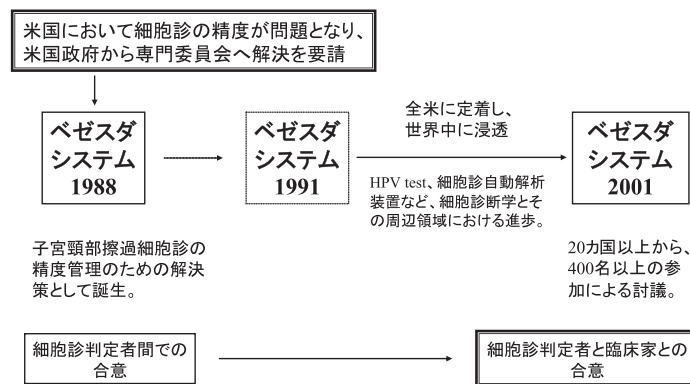
ベセスダシステムそのものの誕生は1988年に遡る。当時、クラス分類を用いていた米国では子宮頸部細胞診の精度が社会的問題となり新聞紙面を賑わすまでの事態を招いていた。そこで当時の米国政府がこの問題の解決を専門委員会へ要請した結果、「子宮頸部細胞診精度管理のための解決策」として、細胞診判定を行う専門家の合意のもとに「ベセスダシステム1988」という子宮頸部細胞診報告様式が生み出された。このベセスダシステム1988はマイナーチェンジによってベセスダシステム1991へと改変され、全米に定着し諸外国にも浸透していった。その後、20カ国以上から400名以上の参加者による討議を経て再度改変が行われ、ベセスダシステム2001が誕生した。ベセスダシステム2001では以前から欧米で浸透していた液状検体法に加え、ヒトパピローマウイルス(HPV)検査、細胞診自動解析装置の実用化などへの対応も考慮されたものになっている。また、ベセスダシステム2001の特徴は細胞診判定を行う立場の専門家と報告を受け取る立場の臨床医の両者の合意によって形成されたことである(図1)。境界領域の曖昧な判定をできるだけ残しておきたい細胞診判定者と臨床的な方針立案に直接結びつくクリアカットな判定を望

An Overview and Recent Topics Regarding the 2001 Bethesda System for Reporting Cervical Cytology

Daisuke AOKI

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keio University, Tokyo

Key words: The Bethesda system · Cervical cytology · Specimen adequacy · Atypical squamous cells(ASC) · Squamous intraepithelial lesion(SIL)



(図1) ベセスダシステム誕生の経緯と変遷。ベセスダシステムはもともと米国政府の要請によって作られ、現在では世界中に浸透している。ベセスダシステム2001は細胞診判定者と臨床医との合意に基づいて形成されたものである。

む臨床医の間で合意がなされた意義は大きい。

なぜベセスダシステムなのか？ クラス分類における問題点

・クラス分類におけるターミノロジーの限界

細胞診判定の歴史を紐解いてみると、Papanicolauによって1941年に提唱されたクラス分類は1954年の本人による改変を経て世界各地で用いられてきた。ところが、クラス分類はさまざまな臓器の細胞診に対して共通して用いられる分類であり、子宮頸部固有の細胞所見をよりの確に示そうとした結果、使用される場所や施設ごとに独自の決め事や表記が用いられるようになっていった。わが国でも1983年からクラス分類のバリエーションの1つである日母分類が地域住民検診の場を中心に用いられてきたが、判定者によってはクラスⅡa、Ⅱb、Ⅱx、Ⅱ^o、Ⅲcなど独自の表記を用いることがあり、国内においてすらその意味することの認識に齟齬が生じるようになった。こういった状態をベセスダシステム1988では、“As a result of numerous idiosyncratic modifications, the specific Papanicolau classes no longer reflect diagnostic interpretations uniformly (Papanicolau 分類に対して、あちらこちらで独自に変更を加えてしまった結果、それらの分類の解釈にもはや統一性がなくなってしまった).”としてクラス分類をベセスダシステムの中で使用しない理由の1つに挙げている。この独自表記の背景にはクラス分類のターミノロジーでは対応できない子宮頸部の細胞所見の存在がある。非腫瘍性病変や異形成には分類しえない異型扁平上皮細胞などがそれであり、また日母分類によるクラス分類では扁平上皮細胞の異常を分類することを中心に作成されているので、腺系病変についての判定を日母分類で表現すると正確な情報を伝えることが困難になってしまう。

このように、クラス分類の記号のみの表記では判定者の意図するところと報告書を受け取る側の解釈に食い違いが生じる恐れがあり、その結果子宮頸部細胞診の精度の低下や医療過誤へと結びつくことが憂慮されるが、わが国の医療環境もそういった事態を見逃さない状況になってきている。

(表1) 不適正標本発生率についての報告(従来法)
(文献2より改編)

報告者	年度	対象	不適正標本発生率 (%)
Bolick 等	1998	Screening	1.0
Dupree 等	1998	Screening	2.0
Diaz-Rosario 等	1999	Screening	0.2
Carpenter 等	1999	High-risk	0.6
Guidos 等	1999	Screening	1.2
Vassilakos 等	1999	Screening	1.5
Tench	2000	Screening	2.9
Weintraub 等	2000	Screening	0.3
Obwegeser 等	2001	Screening	0.0
Baker	2002	Screening	0.7
Cheung 等	2003	Screening	0.5
Moss 等	2003	Screening	9.7
		Screening	9.1

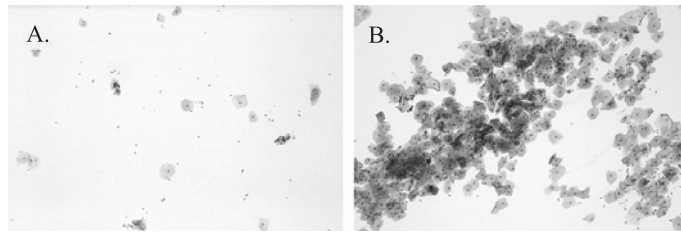
・検査技術等の発展への対応

クラス分類が作成された1941年、日母分類が使用されはじめた1983年当時と比較すると、今日に至るまでの細胞診分野においていくつかの技術革新が行われてきた。液状検体法に加え、子宮頸がんや異形成の発症に深く関与する HPV を検出する技術の実用化、さらに細胞診自動解析装置の実用化もすすめられており、細胞診の判定結果を記す際、判読する際にはこれらについても言及したり考慮したりすることが求められるようになってきている。わが国でも液状検体法、HPV 検出は日常診療に導入されつつあり、これらの検査に対する記載方法についても対応しているベセスダシステム2001は有用と考えられる。

・標本状態の適正・不適正の分類(記載)が実効されていない

子宮頸部細胞診の工程は①産婦人科の診療や検診部門での細胞採取、スライドガラスへの細胞塗布と、②細胞診判定部門での染色、スクリーニング、報告書作成の2つに大別される。このうち①では採取された細胞数が少ない、あるいはスライドガラスに十分塗布されなかったといったサンプリング・エラー発生の問題がある。たとえ子宮頸部病変が存在してもスライドガラス上の細胞数が不十分で、そこに腫瘍細胞や異型細胞が存在しなければ陰性と判定されてしまうなど「偽陰性」の発生に結びつくことから、こういった標本は細胞診判定を行うべきでなく、したがってサンプリング・エラーを減らすことは子宮頸部細胞診の精度管理上、非常に重要な課題である。表1に示すように諸外国では細胞診判定に不適切な標本の発生率を把握し²⁾、原因を追究し対策を講じている。

わが国でも平成9年11月に当時の日本母性保護産婦人科医会から発刊された「子宮がん検診の手引き」に、細胞診判定の記載項目として「標本の適否」という項目が掲げられている³⁾が、定義が曖昧であったことや、細胞採取者のサンプリング・エラーが必ずしも正確に認識されていなかった現状から記載の実施がほとんど行われていないのが実情であり、したがって、わが国では不適正な標本の発生率の把握が行われているとはいえない。一方で「細胞診報告書ガイドライン」であるベセスダシステムでは、その記載項目に「標本の適・不適」という項目を設けるだけでなく、判定を可能とする必要細胞数など、客観



(図 2) 標本の適正・不適正。細胞数の基準。保存状態がよく、鮮明に見える扁平上皮細胞が従来法では 8,000 ~ 12,000 個以上、液状検体法では 5,000 個以上存在することが細胞数に関するベセスダシステム 2001 の適正の基準である。A, B ともに従来法による検体で、A は細胞数が明らかに 5,000 個未満と推定される不適正標本。B は基準細胞数を満たす適正標本。

的な指標を設定することによってその定義を明確化しており、諸外国の統計もこのシステムを利用したものである。

・諸外国ではもはやクラス分類は使われていない

今日、諸外国ではクラス分類は廃止されており、ベセスダシステム2001が事実上の国際標準となっているためわが国のクラス分類によるデータとは互換性がなくなっている。医療にエビデンスが求められる今日では、海外のデータを参照したり、わが国のものと比較することが容易であることが望ましい。

ベセスダシステム2001の実際

上記の理由から、クラス分類で対応しきれない部分が少なからず存在し、わが国でもベセスダシステム2001を活用することが検討されているので、その実際について述べることにする。まずはその構造を理解することが肝要であり、大別するとベセスダシステム2001は、

- ①採取方法
- ②検体の適・不適の記載
- ③細胞診の結果
- ④補助的検査(ancillary testing)
- ⑤提案やコメント

からなる。これらの項目についての記載を省略することは認めておらず、可能な限り記述式を用いることを求めている。

採取方法は上述の従来法、液状検体法、その他から選択する。

検体の適・不適は細胞診判定が可能かどうか、標本の状態を評価するものであり、不適の場合は下記の A, B の場合があり、理由を明記して採取現場でのサンプリング・エラー等の改善に役立つ道筋が作られている。

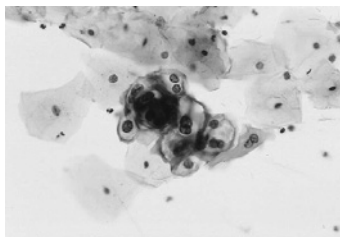
A. reject specimen：不合格検体(受け取り拒否検体)

- ・氏名のラベルがない
- ・スライドガラスが割れてしまっている、等

B. fully evaluated, unsatisfactory specimen：検鏡検査まで行ったが以下の理由で上

(表2) ベセスダシステム 2001 における細胞診結果の分類と記述(上皮細胞異常 Epithelial cell abnormalities のみ)(文献 1 より引用)

扁平上皮系	腺系
<input type="checkbox"/> Atypical squamous cells (ASC) ・ of undetermined significance (ASC-US) ・ cannot exclude HSIL (ASC-H)	<input type="checkbox"/> Atypical ・ endocervical cells (NOS or specify in comments) ・ endometrial cells (NOS or specify in comments) ・ glandular cells (NOS or specify in comments)
<input type="checkbox"/> Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)	<input type="checkbox"/> Atypical ・ endocervical cells, favor neoplastic ・ glandular cells, favor neoplastic
<input type="checkbox"/> High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) ・ with features suspicious for invasion (if invasion is suspected)	<input type="checkbox"/> Endocervical adenocarcinoma <i>in situ</i>
<input type="checkbox"/> Squamous cell carcinoma	<input type="checkbox"/> Adenocarcinoma ・ endocervical ・ endometrial ・ extrauterine ・ not otherwise specified (NOS)



・ 検体種: 通常処理検体 (従来法)
 ・ 標本の状態: 適正
 頸管および移行帯の細胞が採取されています。
 ・ 判断: LSIL
 ・ コメント: コルポ診、狙い組織診を提案します。

(図3) LSIL の報告書の例. ベセスダシステム 2001 では記載項目が規定されており, そのなかには次に行うべき検査の提案などを含めることができる.

皮の異常を評価するには不十分な検体.

- ・ 細胞数が不十分
- ・ 炎症細胞に覆われてしまっている
- ・ 血液で覆われてしまっている, 等

ただし、「不適正」な状態の標本でも, 異常な細胞の存在が確認されれば「適正」に分類するが「さらに高度な異常を否定できない」と付記すべき, とされており, 現実に即した対応がなされている. 図2には「細胞数が十分」とされる基準を示した.

また, ベセスダシステム2001では頸管腺細胞, 移行帯細胞の有無は適否の条件に含まないとしている. その理由として頸管腺細胞, 移行帯細胞の有無の意義については諸家の

報告が一貫していないことを挙げている⁴⁾。

次に細胞診判定についての記載である。ベセスダシステム2001で用いられる上皮細胞異常に対する細胞診分類を表2に示す。まずベセスダシステム2001では扁平上皮系と腺系とで用語を明確に区分して対応している。クラス分類では対応困難であった異形成には分類しえない異型扁平上皮細胞に対して atypical squamous cells of undetermined significance(ASC-US；意義不明な異型扁平上皮細胞)、atypical squamous cells cannot exclude HSIL(ASC-H；HSIL を除外できない異型扁平上皮細胞)というクライテリアを設定している点はベセスダシステムの「細胞診はスクリーニングである」というスタンスに合致したものである。また squamous intraepithelial lesion(SIL；扁平上皮内病変)を low grade-SIL(LSIL；軽度扁平上皮内病変)と high-grade SIL(HSIL；高度扁平上皮内病変)の2分類とし、軽度異形成(CIN1)相当を LSIL、中等度異形成(CIN2)あるいは高度異形成/上皮内がん(CIN3)相当を HSIL とした区分も、複数の判定者間での判定再現性を高めるという点¹⁾でより現実に即した対応といえ、その後の検討でも再現性の高さが確認されている⁵⁾。また、LSIL では結果的に経過観察される場合が多いのに対して、HSIL ではコルポスコピー診や生検の結果、病巣の切除を含む治療が考慮されることから、LSIL/HSIL の境界は臨床的にも妥当であると考えられている。

腺系の異型についての記載が非常に具体的であることも、ベセスダシステムの特徴である。異型腺細胞の由来が頸管腺(atypical endocervical cells)であるか、内膜腺(atypical endometrial cells)であるか、それ以外であるかを明確に区分していることも判定者のメッセージを受け取る側の的確に伝えるのに役立つと考えられる。さらに両者の鑑別が困難な場合も容易に判定が下せるように工夫してある(atypical glandular cells；AGC)。

図3に LSIL を例にとり報告書のサンプルを示した。ここではコメントとしたが、次に行うべき検査について細胞診判定者からの提案を記載することや、エビデンスに基づく取り扱いなどについて記載することも可能である。また HPV 検査が行われたり、将来新たな検査法が導入された場合には、補助的検査(ancillary testing)という項目を設けて、これらの検査成績を追記することも許容している。

ベセスダシステム2001では「細胞診報告書は医学的コンサルテーションである」としているが、これは臨床的な最終判断・対応は報告書を受け取った臨床側に委ねるという意味でもあり、臨床医が報告書の記載内容に目を通して理解し十分に活用することを容認していることに他ならない。

ベセスダシステム2001をどう活用するか

細胞診報告書を受け取る立場からはベセスダシステム2001を「子宮頸部細胞診報告書の解読、活用マニュアル」と解して活用することが望まれる。具体的には、

①細胞が的確に採取されているか否か確認できる。

不適正な場合には採取器具や方法の検討を行うことが精度管理の第1歩として不可欠であり、これは臨床医でなければ実行できないことでもある。

②次に何をすべきか、「細胞診判定医のコメント」やエビデンスを活用することができる。

コルポ診、HPV 検査など、次に行うべきことについての情報が得られ、方針を立てるうえで参考にできる。

③統一された判定基準によって広域から大規模なデータの集積が可能になる。

わが国でこのシステムが導入されることにより、大規模なデータの集積が可能となり、ベセスダシステムを導入している諸外国のデータとの比較が可能になる。また新たな検査

法導入の可否決定のエビデンスの構築にも活用できるであろう。

こういったことを念頭に報告書を見ることによって、必要な項目がベセスダシステム2001に則って記載されているか否か報告書の質を評価することも可能であり、正確に記載されている報告書であれば、それを受け取った臨床側に益する部分がたとえ大と考えられる。

おわりに

今わが国でベセスダシステム2001がなぜ注目されているか、ベセスダシステムの実際の構造について述べた。最大の特徴はベセスダシステム2001が細胞診判定者とその報告書を受け取る臨床医との合意によって作られたということである。このシステムでは記述式が採用されていることから、誤解を与えうる曖昧な表記を避けて判定者が十分に説明責任を果たせるように工夫されている。一方、報告書を受け取った側は必ずその内容に目を通すことが肝要であり、これはとりもなおさず、ベセスダシステム2001が両者の間を取り持つコミュニケーションツールであることに他ならない。細胞診報告書を通じて細胞診判定者と臨床側との意思疎通が行われることがベセスダシステム2001の目指すところであり、ひいては子宮頸がんやその関連疾患に関する医療の質の向上に結びつくものと考えている。

《参考文献》

1. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N. Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114—2119
2. The International Agency for Research on Cancer. Screening tests. Cervical cytology. In: IARC Handbook of Cancer Prevention Volume 10 Cervix Cancer Screening. Oxford: IARC Press, 2005; 59—76
3. 長谷川壽彦. V細胞診 B細胞診の実際. 日本母性保護産婦人科医会編. 子宮がん検診の手引き. 東京: 日本母性保護産婦人科医会, 1997; 56—57
4. Birdsong GG, Davey D, Darragh TM, Elgert PA, Henry M. Specimen Adequacy. In: Solomon D, Ritu Nayar, eds, The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Second edition. New York: Springer, 2004; 1—20
5. Sherman ME, Dasgupta A, Schiffman M, Nayar R, Solomon D. The Bethesda Interobserver Reproducibility Study(BIRST): a web-based assessment of the Bethesda 2001 System for classifying cervical cytology. *Cancer* 2007; 111: 15—25