

# 第15回奈良県臨床細胞学会ワークショップ

日時：令和4年1月28日(金)～2月14日(月)  
※オンライン開催

## 「子宮頸部ベセスダ式報告様式第3版に基づいた 細胞診断学へのアプローチ」

奈良県総合医療センター産婦人科 豊田 進司

### 【はじめに】

2008年に日本産婦人科医会が子宮頸部細胞診報告様式にベセスダシステムを採用すると声明を出し、旧来の日母分類との併用を経て2014年からは完全にベセスダシステムが運用されるようになった。当初、ベセスダ2001(第2版)が現場で運用されたものの、2016年にベセスダ2014(第3版)が本邦で出版されたため、臨床現場はこれに倣うことが求められた。今回、「子宮頸部ベセスダ式報告様式第3版に基づいた細胞診断学へのアプローチ」と題して、Webからのアプローチとして観察者間調査結果と教育資源の活用を通じてWebページで画像に馴染むことや診断の国際間標準化を目指すこと、次に、ベセスダ式第3版用語からのアプローチとして用語の主な変更点と用語の再確認を通じ日常業務を改めて見直すこと、最後に、細胞診精度管理からのアプローチとして第3版が要求する分類間の相互関係や分類間の適正な占有比率等に注目することを述べる。今回、新たな視点からベセスダ式第3版を改めて見直すとともに、現場での細胞診検鏡業務に役立つことを本講演の目的とした。

### 【Webからのアプローチ】

#### 1. 観察者間によるベセスダ診断の再現性のWeb調査

1) BIRST-I 試験 (The Bethesda interobserver reproducibility study: A web - based assess-

ment of the Bethesda 2001 system for classifying cervical cytology) : 2003年に行われたWeb調査に参加したのは最終的には401名で検査士が216名(経験10年以上が71%)、病理医が186名(経験10年以上が53%)であった。成績は negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM) と内膜細胞で診断一致率が高く、atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) と atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) で診断一致率が低い結果であった。診断率の低かったASC-USやASC-Hなどの atypical squamous cells (ASC: ASC-US and ASC-H) 症例については診断が多岐にわたり、ASC診断の困難性が示唆された。

2) BIRST-2試験 (Bethesda interobserver reproducibility study-2: Bethesda System 2014) :ベセスダ第3版の草案に基づいて2013年に行われたWeb調査に参加したのは最終的には518名であり、内訳は(検査士48%、病理医41%、フェロー5%)であった。出題問題の正確な解釈としての回答者間の一致率は平均62.8%であり、高い一致率を示したのはNILMの74%と low-grade intraepithelial lesion (LSIL) の86%であった。他は squamous cell carcinoma (SCC) が63%、high-grade intraepithelial lesion (HSIL) が60%、ASC-USが62%、ASC-Hが60%、atypical glandular cells (AGC) が33%の一致率を示した。NILM、LSIL、HSIL、

およびSCCで一致率が高く、参加者は、BIRST-1よりもBIRST-2において、専門家による出題問題の解釈とのより良い診断の一致を示した。BIRST-1においていずれも低い一致率を示したASC-USおよびASC-HにおいてもBIRST-2で顕著な改善を示した(図1)。BIRST-2試験の観察者間の診断一致率の違いの原因の検証結果として最も重要な要因は、参加者の訓練期間、病理医や検査士などの認定資格、または経験年数ではなく、画像の難しさそのものによるものが明らかとなった。

## 2. 国際的教育資源

観察者間の再現性試験は終了したが、Webページ上では細胞診に関する教育的資源が提供されている。ここでは国際細胞学会(International Academy of Cytology: IAC)のホームページを示す(図2)。このホームページを窓口として多くのホームページから教育的資源を得ることの重要性を説明した。

### 【第3版/用語からのアプローチ】

#### 1. 第3版での変更点について

- 1) 子宮頸部移行帯細胞が標本に含まれなくても、検体不適正としなくなった  
理由は移行帯細胞の有無が腫瘍発生に関係がなかったためである。但し、扁平上皮細胞数が規定に届かなければ再検査が要求され、細胞数が規定に届かなくとも、異型細胞の出現に応じて判定は異なることが記された。
- 2) 45歳以上で内膜細胞が頸部で検出された場合に、閉経後の患者に対して内膜生検を推奨する理由は45歳未満や45歳以上でも閉経前では内膜癌の発生率が有意に低いためである。
- 3) 意義不明な異型扁平上皮細胞(ASC-US)の場合に不必要なコルポスコピー検査を減らすためにHPV試験を推奨すること  
理由は第2版以降、爆発的に増加したコルポスコピー検査数を抑制するためであり、ASCCPガイドライン2012と連動した推奨となった。

#### 2. 用語の再確認について

講演ではASC-US、ASC-H、LSIL、HSIL、AGCの定義と判断基準について、ベセスダ式第3版を



図1 BIRST-1試験とBIRST-2試験における各分類の診断観察者間の平均診断一致率。いずれもベセスダ第3版の更新時であるBIRST-2試験において観察者間の診断一致率が上昇した。



図2 国際細胞学会(IAC, International Academy of Cytology)のホームページ。他の教育リソースへのリンクが紹介されている。

改めて確認した。用語の文言を改めて確認することにより日常業務に役立てることが重要と考える。

### 【細胞診精度管理からのアプローチ】

#### 1. 第3版が要求する診断精度管理に関する3項目について

- 1) ASCが頸部細胞診全体の5%未満が望ましい
  - 2) ASCのSILに対する比率は1.5倍までが望ましく、各施設の特性を考慮しても3倍を超えてはならない
  - 3) ASCのうちASC-USは90%以上が望ましい
- 以上の3点がベセスダ第3版では各検査施設に要求がなされている。

#### 2. 当センターでの成績

##### 1) ASC-USについて

当センターは子宮頸部細胞診に頸部ブラシを使

用し、標本作製法は2015年までが従来法であり、2016年以降は液状検体法（SurePath法）である。ASC-USに関する細胞診断精度管理関連のベセスダ式3版より要求された項目については、日本臨床細胞学会に提出した年報資料をもとにした（表1）。成績はASCの全頸部細胞診数に対する割合が8.1%、ASCとSIL（squamous intraepithelial lesion）との比率が0.92といずれも基準範囲内であったASC内におけるASC-USの割合が78.2%であり、90%以上が望ましいとされるベセスダ式第3版の要求はあるものの、当院の2次検診施設としての特性を考慮すると、われわれの成績は妥当であると考えられる。

表1 当科頸部細胞診数の年次推移：2016年以降は液状検体法(SurePath)で標本作製

Year	NILM	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	AGC	SCC	頭部腺癌	AIS	他	不適正	合計
2013年	1052	64	28	23	83	12	38	12	0	0	117	1429
2014年	1611	105	35	45	126	14	49	21	0	7	348	2361
2015年	1473	150	41	60	159	29	9	1	9	0	153	2084
2016年	1253	135	35	56	121	12	16	19	1	2	6	1656
2017年	1192	119	21	49	79	7	27	18	0	3	45	1560
合計	6581	573	160	233	568	74	139	71	10	12	669	9090

NILM: negative for intraepithelial lesion or malignancy. ASC-US: atypical squamous cells, undetermined significance. ASC-H: atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion. LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion. HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion. AGC: atypical glandular cell. SCC: squamous cell carcinoma. AIS: adenocarcinoma in situ.

## 2) ASC-Hについて

当センターにおけるASC-Hに関して、細胞診断精度管理に関するベセスダ式3版に要求された3項目のそれぞれについて2013年から2017年までの年次変化を示す。5%未満が望ましいとされる全細胞診数に対するASCの割合の年次変化を図3に示す。2013年が5%であったが、その後割合が増加し、2016年は10.3%を示したが、2016年に液状検体法を開始してからは、その後減少傾向にあることを認めた。次に、1.5倍までが望ましいとされるSILに対するASCの割合の年次変化を図4に示す。ここではいずれも許容される割合ではあるものの、液状検体法を導入してからは増加傾向にあるため、今後も引き続き観察が必要である。三つ目として10%未満が望ましいとされるASCにおけるASC-Hの割合の年次変化を図5に示す。ここではいずれの年も10%以上ではあるが2013年の39.4%に始まり、2017年の15%まで年々減少傾向

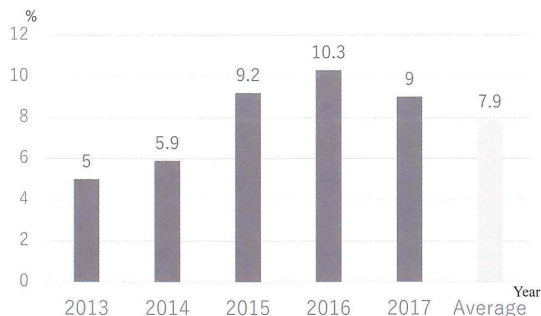


図3 5%未満が望ましいとされる全細胞診数に対するASCの割合の年次変化。

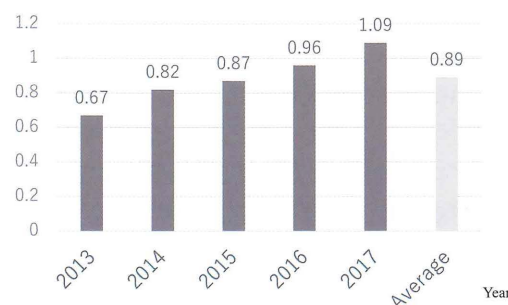


図4 1.5倍までが望ましいとされるSILに対するASCの割合の年次変化。

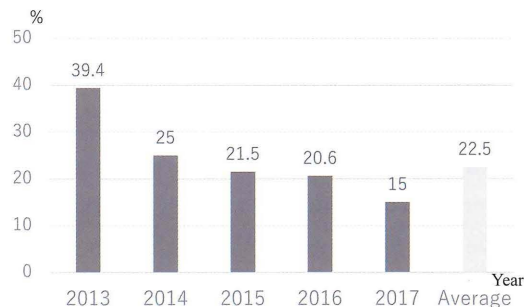


図5 10%未満が望ましいとされるASCにおけるASC-Hの割合の年次変化。

にあることが示された。図3、4、5から得た情報より第3版の要求する診断精度管理と当院の標本作製法別による成績では、全細胞診数に対するASCの割合に関しては2016年から開始した液状検体法が従来法より優る結果であり、SILに対するASCの割合に関しては両者に差がなく、ASCにおけるASC-Hの割合は液状検体法が従来法より優る結果であると考えた（表2）。以上の結果をまとめると、当センターの成績に関してはベセスダ式報

告様式の要求する細胞診診断精度管理に対して液状検体法による標準作製が従来法より適格である可能性が示された。

表2 ペセスダ第3版の要求する診断精度管理項目と当院の成績

項目	第3版の要求	従来法での	液状検体法での	優る作製法
		成績	成績	
全細胞診数に対するASCの割合	5%未満が望ましい	増悪傾向	改善傾向	液状検体法
SILに対するASCの割合	1.5倍までが望ましい	1.5倍未満	1.5倍未満	差なし
ASCにおけるASC-Hの割合	10%未満が望ましい	22%~40%	15%~21%	液状検体法

### 【まとめ】

子宮頸部ベセスダ式報告様式第3版に基づいた細胞診断学へのアプローチを述べた。Web上の画像にアプローチすること、第3版を再読すること、第3版が求める子宮頸部細胞診断精度に留意することが重要である。

#### 主な参考文献

[1] Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes. Springer; 2015.

[2] 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 Cytopathology: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2007;111:15-25.

[3] Kurtycz DF, Staats PN, Chute DJ, et al. Bethesda Interobserver Reproducibility Study-2 (BIRST-2) : Bethesda System 2014. Journal of the American Society of Cytopathology. 2017; 6 :131-144.

[4] International Academy of Cytology. 国際細胞学会教育資源ウェブサイト. 2021; <https://www.cytology-iac.org/educational-resources/links>.

[5] American Society of Cytopathology. ベセスダシステム2014 ASCウェブサイト. 2021; <https://bethesda.soc.wisc.edu/index.htm>.

[6] Eurocytology. EU細胞診画像集. 2021; <https://www.eurocytology.eu/en/home>.

[7] 豊田 進司, 他. 子宮頸部細胞診における意義不明な異型扁平上皮内細胞 (ASC-US) に対する臨床病理学的成績および細胞診診断精度管理の検討. 奈良県総合医療センター医学雑誌. 2021;25:28-33.

[8] 豊田 進司, 他. 子宮頸部細胞診における高度扁平上皮内病変を除外できない異型扁平上皮内細胞 (ASC-H) に対する臨床病理学的検討と診断精度管理上の問題点について. 奈良県総合医療センター医学雑誌. 2020;24:16-20.