原 著

細胞採取法の違いによる子宮頸部細胞診標本の
適切性の比較検討八戸市民病院産婦人科¹⁾, 同 病理検査科²⁾土岐 利彦¹⁾ 熊谷 幸江²⁾ 高坂 公雄²⁾ 川嶋 博²⁾
方山 揚誠²⁾

4 種の子宮頸部細胞採取器具 (綿棒・木製スパーテル・サイトブラシ・Cervex-brush) を用いて採取した頸部スミアの標本としての適切性を, Bethesda System を用いて評価し採取器具別に比較検討した. 標本の適切性が“Less than optimal/Unsatisfactory” (不適切) と判定されたものは 1006 例中 96 例 (9.5%) であり, 全例閉経前女性で endocervical component (EC: 頸管腺細胞または化生細胞) の認められない標本であった. 採取器具別では, 綿棒 74/248 (29.8%), スパーテル 18/247 (7.3%), サイトブラシ 1/265 (0.4%), Cervex 3/246 (1.2%) が不適切と判定された. 閉経後女性も含めた全症例で EC のみられなかった標本は, 綿棒 79, スパーテル 21, サイトブラシ 2, Cervex 3 例であり, 綿棒採取はほかの 3 種の採取法に比べて EC の認められない標本の割合が明らかに高かった. また, 頸管腺細胞または化生細胞が十分多数出現していた標本は, 綿棒 87, スパーテル 177, サイトブラシ 225, Cervex 217 例であり, やはり綿棒採取標本は頸管内成分の出現が少ないことが示された. 以上より, 綿棒採取による子宮頸部スミアは標本の適切性という点で問題があり, 今後検討を要するものと思われる.

Key words : Uterine cervix—Cytology—Specimen adequacy—Sampling—Bethesda System

I. はじめに

子宮頸部スミアを用いた子宮頸癌のスクリーニングが, 頸癌の罹患率・死亡率の減少に寄与していること

はよく知られており, その有用性は世界的に認められている^{3,8,11)}. しかし, 細胞診による頸癌のマスクリーニングに問題がないわけではなく, たとえば従来用いられてきた Papanicolaou クラス分類にもいくつかの問題点のあることが指摘されている^{8,9)}.

子宮頸部細胞診の新しい診断報告法として 1989 年に発表された Bethesda System¹⁴⁾ は, 従来の Papanicolaou クラス分類を廃し記述的な診断名を明記するもので, 米国内では広く用いられてきている. Bethesda System のもう 1 つの特徴は, 標本自体の良否についてもコメントする必要があることで, 採取器具の違いによる標本の適切性に関しても, 最近改めて見直されつつある^{2,4,10)}. われわれは, 4 種類の細胞採取器具で採取した頸部スミアの標本としての適切性を Bethesda System に基づいて評価し, それぞれの比較

Comparison of four sampling methods with respect to specimen adequacy of cervical cytology using the Bethesda System

Toshihiko TOKI¹⁾, M.D., M.I.A.C., Yukie KUMAGAI²⁾, C. T., J.S.C., Kimio KOHSAKA²⁾, M.T., Hiroshi KAWASHIMA²⁾, M.T., Yosei KATAYAMA²⁾, M.D., F.I.A.C.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, ²⁾Pathology, Hachinohe City Hospital

論文別刷請求先 ☎ 031 青森県八戸市糠塚字古常泉下 7 八戸市民病院産婦人科 土岐利彦

平成 3 年 10 月 12 日受付

平成 4 年 2 月 28 日受理

検討を行った。

II. 対象および方法

1991年4月より8月までに八戸市民病院産婦人科を受診した一般外来患者で、スクリーニングの目的で子宮頸部スミアを採取した1006例を対象とした。細胞採取器具は、1) 綿棒（生理食塩水に浸漬して使用）、2) 木製スパーテル（東北大型）、3) サイトブラシ（Medscand, Sweden）、4) Cervex-brush（Rovers BV, the Netherlands）の4種類を使用した（写真1）。各症例は、これら4種の採取器具の中からランダムに選んだ1つの方法で外頸部および内頸部から細胞を採取し、同様に固定・染色・鏡検を行った。なお、浸潤癌症例は除外した。

細胞診の診断報告法は、Bethesda System^{9,14)}を用いた。標本の適切性は“Satisfactory”または“Less than optimal/Unsatisfactory”（以下不適切と表現）のどちらかで評価した。Bethesda Systemでは標本の適切性の診断基準が示されていないため、われわれは不適切の判定に以下のような基準を用いた。つまり、1 標本に扁平上皮細胞が100個以下のものを1) 細胞少数とし、2) 固定・保存の不良、3) 異物混入、4) 著明な炎症、5) 著明な出血、6) 細胞融解などのため標本の約50%以上の部分が評価不能の場合、および7) 閉経前女性でendocervical component (EC: 頸管腺細胞または化生細胞)のみられないものを不適切とした。不適切と判定された標本に関しては、その理由として上記1)~7)のうち1つ以上を記載した。特にECに関しては厳密にチェックし、表1のような診断基準を新たに作製し、これに基づいて各標本ごとに頸管腺

写真1 使用した4種の子宮頸部細胞採取器具(左から綿棒、スパーテル、サイトブラシ、Cervex-brush)

細胞と化生細胞の出現をそれぞれ(+)、(+), (-)で評価した。

III. 結 果

対象となった1006例の採取器具別の内訳は、綿棒248、スパーテル247、サイトブラシ265、Cervex 246例であった。臨床的背景として、各症例の年齢・妊娠歴・妊娠の有無・閉経前後などを検討したが、4群間に差はなかった。各群の患者の平均年齢は、綿棒40.7、スパーテル41.1、サイトブラシ41.4、Cervex 41.0歳であった。

Bethesda Systemで評価した標本の適切性は、1006例中適切910例(90.5%)、不適切96例(9.5%)であった。不適切と判定された標本は、全例がECの認められなかった閉経前女性であり、今回のわれわれの用いた判定基準では、その他の理由で不適切とされた標本はなかった。採取器具別の不適切検体の数と割合を表2に示した。綿棒採取はほかの3種の採取法のいずれと比較しても、有意に不適切検体数が多かった($P < 0.01$, カイ2乗検定)。Bethesda Systemでは閉経前女性の場合のみECのみられない標本を不適切としているが、このような検体は閉経後の症例であっても当然問題になる。そこで対象例全例について、ECの認められなかった標本数を採取器具別と閉経前後別に表3に示した。なお妊娠例に関しては、綿棒33/42(78.6%)、スパーテル8/29(27.6%)、サイトブラシ1/30(3.3%)、

表1 内頸部由来細胞出現量の診断基準

頸管腺細胞	
(#)	10個以上の集団が10シート以上出現
(+)	10個以上の集団が1~9シート出現
(-)	頸管腺細胞がほとんど認められない
化生細胞	
(#)	集団が3個以上または細胞が30個以上
(+)	集団が2個以下かつ細胞が29個以下
(-)	化生細胞がほとんど認められない

表2 採取器具別の不適切標本数と割合

	標本数	不適切例*
綿 棒	248	74(29.8%)
スパーテル	247	18(7.3%)
サイトブラシ	265	1(0.4%)
Cervex-brush	246	3(1.2%)

* 不適切例は全例閉経前症例でECの認められなかった標本

表3 採取器具別・閉経前後別のEC(－)の標本数

	EC(－)の標本数		
	全症例	閉経前	閉経後
綿棒	79/248(31.9%)	74/195(37.9%)	5/53(9.4%)
スパーテル	21/247(8.5%)	18/201(9.0%)	3/46(6.5%)
サイトブラシ	2/265(0.8%)	1/202(0.5%)	1/63(1.6%)
Cervex-brush	3/246(1.2%)	3/191(1.6%)	0/55(0%)

Cervex 2/41 (4.9%) で EC がみられなかった。

次に、EC が十分多数出現している標本、具体的には表1に基づいて評価した頸管腺細胞と化生細胞の出現量を加えたものが2(+)またはそれ以上のものと、ECの出現数の少ない1(+)およびECのみられない(－)の標本数を採取器具別に表4に示した。表2から表4を通して、綿棒採取標本はほかの3種の採取法に比べてECの出現数が少ないのが明らかであった。ほかの3種の採取法では、スパーテル採取の標本にECの少ないものが若干認められた。

その他にも一部の綿棒採取標本では、われわれの判定基準では不適切とならなかったが、染色不良や変性を伴ったECがしばしば認められた。ほかの3種の採取法では、出現しているECの形態・染色の良好性はおおむね同程度であり、いずれも綿棒採取標本より良好であった。標本採取後の新鮮な出血は、綿棒22、スパーテル128、サイトブラシ111、Cervex 102例で認められたが、臨床的に問題になるようなものはなかった。

1006例中30例は異型上皮または上皮内癌と診断された。その内訳は綿棒2例、スパーテル9例、サイトブラシ9例、Cervex 10例であった。母集団の症例数が少ないため4群間の感度の比較は困難であるが、綿棒採取標本では少数の異型細胞が孤立散在性に出現し、ほかの3種の採取法では異型細胞が集団で出現し、より多数認められる傾向があった。

IV. 考 察

細胞診断学にあって細胞診の精度管理は常に重要な問題であり、検体の良否は直接精度に影響する大きな要因である。細胞診の精度を高めるためには、適切な検体採取と標本作製が不可欠であり、精度管理は検体採取に始まるといっても過言ではない。

Bethesda Systemは1989年に発表された、子宮頸部細胞診の新しい診断報告法である^{9,14)}。その骨子は、従来主として使われてきたPapanicolaouクラス分類

表4 採取器具別のECの出現量

	ECの出現量**		
	(－)	1(+)	2(+)以上
綿棒	79(31.9%)	82(33.1%)	87(35.1%)
スパーテル	21(8.5%)	49(19.8%)	177(71.7%)
サイトブラシ	2(0.8%)	38(14.3%)	225(84.9%)
Cervex-brush	3(1.2%)	26(10.6%)	217(88.2%)

** ECの出現量＝頸管腺細胞＋化生細胞(表1参照)

を廃し、検体を正常例と非正常例のどちらかに類別し、非正常例では記述的な診断名を明記するというものである。もう1つの大きな特徴は、標本の適切性を述べる必要があることで、不適切な検体に関してはその理由を記載しなければならず、また再検査を指示することもできる。不適切検体の判定理由の中で最も重要な項目は、閉経前女性のスミアでECの認められない標本を不適切としていることである。最近発表されたドイツ細胞学会の婦人科細胞診の診断基準ではまだクラス分類を採用しているが、標本の適切性に関しては基本的にBethesda Systemと同様の評価法をとっている⁵⁾。

今回のわれわれの検討でも、不適切標本は全例ECのみられない閉経前女性であり、細胞少数などその他の理由で不適切と判定された標本がなかったことはすでに述べたとおりである。この原因としては、われわれの用いた判定基準がECの出現以外に関しては厳密すぎた可能性もあるが、EC(－)の標本が特に重要であることを示したものととも考えられる。

大部分の頸部扁平上皮癌は、主としてSCJ(squamo-columnar junction)近傍の扁平上皮化生領域から発生するといわれている。一方、頸部腺癌は円柱上皮領域に発生するとされている。この両者の頸癌の発生部位から考えても、頸管腺細胞や化生細胞などECの認められない、扁平上皮細胞だけの頸部スミアが検体として不適切だということは容易に推測できる。実際、ECのみられない頸部スミアに問題があるという指摘は、Bethesda Systemの発表以前から報告されている^{6,7,16)}。つまり、EC(－)の標本はEC(+)の標本より頸部病変の検出率が明らかに低く、またEC(－)のスミアを再スクリーニングすると、かなりの率で新たにdysplasiaが発見されるともいわれている^{6,16)}。特に綿棒採取標本にECの認められない不適切なものが多いとも指摘されている^{2,10,12)}。本邦でも、以前からスパーテル採取のほうが綿棒よりも異型上皮などを検出する率が高いと報告されているが^{13,15)}、日本対がん協会

報によると、集検では現在のところ綿棒採取が主流となっている。

今回のわれわれの比較的小数例についての検討でも、綿棒採取による標本はほかの採取法に比べて、内頸部由来細胞の認められない Bethesda System の不適切例が明らかに多く、綿棒採取は子宮頸部の細胞採取法としては問題があるといわざるを得ない。また、採取時の出血は綿棒では少なくほかの3種の採取法ではしばしばみられたわけであるが、これも綿棒採取の利点と考えるよりは、擦過による細胞採取自体が不十分な結果と解釈したほうが賢明のように思われる。

高齢者で EC のみられない標本の割合が高いという報告もあったが⁷⁾、今回のわれわれの検討では、表3に示したように、採取法にかかわらず閉経後でも EC (一) の標本の割合は増加していなかった。つまり、Bethesda System では閉経前女性だけで EC のみられないものを不適切としているがこれには問題があり、閉経後も含めた全症例で EC の出現を検討し、EC (一) の標本はすべて不適切とするほうが妥当ではないかと思われた。また、妊婦では非妊婦に比べて EC のみられない不適切な標本の割合が明らかに高く、妊婦に関しては今後症例を加えてさらに検討する予定である。

綿棒以外の採取法では、一般的にスパーテルは扁平上皮細胞が、サイトブラシは頸管腺細胞が、Cervex は両者がよく採取されており、これは3種の器具の細胞採取部分の形状からも納得できる(写真1)。つまり、SCJ が内頸部にあるような症例(コルポ診の不適例)ではサイトブラシが、SCJ が外頸部に露出しているような症例ではスパーテル採取が適しているといえ、Cervex は SCJ の位置にはあまり関係なく使用できると思われる。特に Cervex 標本での EC の出現量は、表4に示したようにサイトブラシと同程度またはそれ以上であった。

今回の研究では EC の出現を主として検討したため、サイトブラシ採取の成績が優れていたが、サイトブラシ標本には扁平上皮細胞の少ないものもときみられた。これまででもサイトブラシ単独では外頸部擦過が不十分になるとして、スパーテルとの併用をすすめる報告がみられる¹⁴⁾。同様に、外頸部をスパーテルで、内頸部を綿棒で採取する方法は EC の認められない標本の割合が高く採取者によるバラツキが多いともいわれている¹⁰⁾。ただどちらにしる、集団検診レベルで2種の採取器具を併用するのは煩雑になるきらいがあり、検討の余地が残る。

Bethesda System の提唱しているものの中では記述的診断名の明記や標本の適切性の記載だけではなく、個々の診断項目の中にも今後検討を要するものが含まれている。たとえば、SIL (squamous intraepithelial lesion) という概念や、moderate dysplasia 以上を high-grade SIL としている点、また HPV 感染の細胞診断学的基準などが問題になると思われる¹⁷⁾。また、体内膜細胞の出現に関連して月経周期が問題になり、閉経期の情報などとも併せて、担当医に患者の臨床情報を正確に報告することを求めている。

結局 Bethesda System が求めているものは、臨床医に対しては適切な標本採取と正確な臨床情報の提供であり、細胞診断医に対しては標本の適切性の判定と記述的な診断名による報告、場合によっては臨床医に具体的な指示を与えることである。このようにして細胞診断医と臨床医との間で情報交換を密に行い、最終的には頸部細胞診の診断精度を高めることが Bethesda System の目標とするものといえる。

現在日本国内では、都道府県によって細胞採取法が異なる上に、クラス分類の判定基準も一定していない。最も普及している日母分類以外では、たとえば癌研では class III a が軽度および中等度異形成に、III b が高度異形成に対応するが、宮城県対癌協会では、class III A が軽度異型上皮、III D が中等度および高度異型上皮に対応する。つまり class III の細分類は施設ごとに多少異なり、全国的にも統一されたものはない。このような不一致は、国内の総合的なデータ処理や施設間の比較を困難にしている。したがって今後わが国でも、以上述べてきたような頸部細胞診の採取法・診断基準や報告法などについて、Bethesda System をふまえて全国的レベルで検討すべき時期ではないかと考える。

標本採取にご協力いただきました八戸市民病院産婦人科倉本雅規先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第30回日本臨床細胞学会秋期大会で発表した。

Summary

A prospective, randomized study on the adequacy of cervical cytology specimens was performed in 1006 cytologic specimens obtained from the uterine cervix with four different devices (cotton swab, wooden spatula, Cytobrush, and Cervex-brush). The Bethesda System was used to assess

specimen adequacy. In total, 96 cases (9.5%) were judged to be unsatisfactory/less than optimal (US/LTO), and the explanation for all US/LTO specimens was the lack of an endocervical component in premenopausal women. The rate of US/LTO cases was significantly higher in specimens obtained by cotton swab (74/248) than by spatula (18/247), Cytobrush (1/265), and Cervex-brush (3/246). Further, sufficient endocervical cells were observed in only 35.1% of cotton swab specimens, while they were present in 71.7% of spatula, 84.9% of Cytobrush, and 88.2% of Cervex-brush specimens. Consequently, the cotton swab seemed inadequate for obtaining cervical cytology specimens because of the possibility of overlooking preinvasive or even invasive lesions of the endocervix in those specimens that did not contain an endocervical component.

文 献

- 1) Boon, M.E., et al. : Consequences of the introduction of combined spatula and Cytobrush sampling for cervical cytology, *Acta Cytol.*, 30 : 264~270, 1986.
- 2) Boon, M.E., et al. : Analysis of five sampling methods for the preparation of cervical smears, *Acta Cytol.*, 33 : 843~848, 1989.
- 3) Boyes, D.A. : The value of a Pap smear program and suggestions for its implementation, *Cancer*, 48 : 613~621, 1981.
- 4) Buntinx, F., et al. : Comparison of Cytobrush sampling, spatula sampling and combined Cytobrush-spatula sampling of the uterine cervix, *Acta Cytol.*, 35 : 64~68, 1991.
- 5) Deutsche Gesellschaft für Zytologie : Münchner Nomenklatur II für die gynäkologische Zytodiagnostik, *Acta Cytol.*, 34 : 900~901, 1990.
- 6) Elias, A., et al. : The significance of endocervical cells in the diagnosis of cervical epithelial changes, *Acta Cytol.*, 27 : 225~229, 1983.
- 7) Gondos, B., et al. : Endocervical cells in cervical smears, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 114 : 833~834, 1972.
- 8) Koss, L.G. : The Papanicolaou test for cervical cancer detection : A triumph and a tragedy, *J.A.M.A.*, 261 : 737~743, 1989.
- 9) Koss, L.G. : The new Bethesda System for reporting results of smears of the uterine cervix, *J. Natl. Cancer Inst.*, 82 : 988~991, 1990.
- 10) Kristensen, G.B., et al. : Efficacy of the Cytobrush versus the cotton swab in the collection of endocervical cells, *Acta Cytol.*, 33 : 849~851, 1989.
- 11) 牧野浩充・他 : 子宮頸癌集団検診の浸潤癌減少効果についてのケース・コントロール研究, *日産婦誌*, 43 : 1226~1232, 1991.
- 12) Meisels, A., Martel, S. : The cotton-tipped applicator is not adequate for sampling the transformation zone, *Acta Cytol.*, 34 : 903~904, 1990.
- 13) 森 俊彦・他 : 子宮頸癌検診における細胞採取法の検討, *産婦の世界*, 33 : 465~469, 1981.
- 14) National Cancer Institute Workshop : The 1988 Bethesda system for reporting vaginal/cervical cytological diagnoses, *J.A.M.A.*, 262 : 931~934, 1989.
- 15) 野田起一郎・他 : 子宮癌集団検診における細胞診の検討, *日臨細胞誌*, 11 : 22~26, 1972.
- 16) Vooijs, P.G., et al. : Relationship between the diagnosis of epithelial abnormalities and the composition of cervical smears, *Acta Cytol.*, 29 : 323~328, 1985.
- 17) Vooijs, P.G. : Does the Bethesda System promote or endanger the quality of cervical cytology?, *Acta Cytol.*, 34 : 455~456, 1990.