

当院におけるASC-H判定例の検討

仙波 恵樹¹⁾・占部 智¹⁾・野村 奈南¹⁾・花岡 美生¹⁾・平田 英司¹⁾・児玉 尚志¹⁾
山根 佳純²⁾・中原 千裕²⁾・三郎丸千尋²⁾・服部 拓也³⁾・万代 光一³⁾

- 1) 東広島医療センター 産婦人科
2) 東広島医療センター 臨床検査科
3) 東広島医療センター 病理診断科

Clinical features at diagnosis of atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions

Satoki Semba¹⁾・Satoshi Urabe¹⁾・Nana Nomura¹⁾・Mio Hanaoka¹⁾・Eiji Hirata¹⁾・Takashi Kodama¹⁾
Kasumi Yamane²⁾・Chihiro Nakahara²⁾・Chihiro Saburomaru²⁾・Takuya Hattori³⁾・Koichi Mandai³⁾

- 1) Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Higashihiroshima Medical Center
2) Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Higashihiroshima Medical Center
3) Department of Pathology, National Hospital Organization Higashihiroshima Medical Center

子宮頸部細胞診のベセスダシステム (the Bethesda system) における atypical squamous cells, cannot excluded high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) の29~75%が組織診断でCIN2以上の扁平上皮内病変と診断されるという報告があり、良性から悪性腫瘍まで幅広い診断に至ることが知られている。今回我々は、2017年1月から2020年3月に当院で施行された子宮頸部細胞診においてASC-Hと診断された症例に対してその判定理由および病理組織診断、臨床経過について後方視的に検討した。全子宮頸部細胞診4228例中、ASCと判定されたものは201例(4.8%)、ASC-Hと判定されたものは27例(全体の0.64%、ASCの13.4%)であった。ASC-H判定症例中、コルポスコピー下生検がなされた19例の組織診断の結果は頸管炎2例(10.5%)、CIN1 10例(52.6%)、CIN2 2例(10.5%)、CIN3 5例(26.3%)であり、CIN1の頻度が最も高く、CIN2以上の高度病変(CIN2+)は36.8%であり、CIN2+の割合は諸家の報告と比較して同等であった。頸管炎、CIN1と診断された12症例中、最終的にCIN3と診断された症例を2例認めた。ASC-Hと判定された例に対してただちにコルポスコピー、組織診断を行うことは必須であるが、非腫瘍性変化、CIN1と診断された症例において細胞診を用いた経過観察中に高度病変が指摘されることもあり、長期間において慎重な対応が重要であると考えられた。

Approximately 29-75% of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions (ASC-H) according to the Bethesda system, and are histologically diagnosed as cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2 or worse. As such, ASC-H encompasses diagnoses from benign to malignant. In this study, the authors retrospectively examined patients diagnosed with ASC-H according to pap smear performed at their hospital between January 2017 and March 2020. Of 4228 specimens, 201 (4.8%) were diagnosed as ASC, while 27 (0.64% of all specimens, 13.4% of ASC specimens) were diagnosed as ASC-H. Histology results for 19 patients diagnosed as ASC-H according to colposcopy-guided cervical biopsy included: cervicitis (n=2 [10.5%]); CIN1 (n=10 [52.6%]); CIN2 (n=2 [10.5%]); and CIN3 (n=5 [26.3%]). Thus, CIN1 was the most common histological finding, and high-grade lesions (i.e. CIN2+) were evident in 36.8% of patients. The rate of CIN2 positivity was similar to that reported in other studies. Of the 12 patients diagnosed with cervicitis or CIN1, 2 were ultimately diagnosed with CIN3 after the first histological diagnosis. Patients diagnosed with ASC-H sometimes exhibit high-grade lesions during follow-up in those diagnosed with non-neoplastic changes or CIN1 and, therefore, may require careful long-term management.

キーワード：子宮頸部細胞診、ベセスダシステム、高度扁平上皮内病変を除外できない異型扁平上皮細胞、子宮頸部上皮内腫瘍

Key words：uterine cervix cytology, the Bethesda System, atypical squamous cells, cannot excluded high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H), cervical intraepithelial neoplasm

緒言

子宮頸部細胞診におけるベセスダシステム (the Bethesda system: TBS) で atypical squamous cells,

cannot excluded high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) の29~75%がCIN2以上の高度病変 (CIN2+) と診断される^{1)~4)} という報告があり、最終的に良性から悪性腫瘍まで幅広い診断に至ることが知ら

れている。今回我々は、2017年1月から2020年3月に当院で施行された子宮頸部細胞診においてASC-Hと診断され、その後組織検査が行われた症例に対してその病理組織診断および臨床経過について後方視的に検討したので報告する。

方 法

2017年1月から2020年3月に当院で施行された子宮頸部細胞診においてASC-Hと診断された症例を抽出し、全検体数に占めるASCおよびASC-Hの割合を調査した。次に評価項目として、①ASC-Hの判定理由となった細胞像、②病理組織診断、③非腫瘍性変化、CIN1と診断された症例の臨床経過を検討した。組織生検はコルポスコピー下に子宮頸部を観察、酢酸加工後に可能な限りsquancolumnar junction (SCJ) 周辺の最強病変と考えられる部位を1~3か所狙い組織診を施行し、SCJが確認できない場合は頸管キュレットを施行した。コルポスコピーおよび組織生検は担当医各々が成書⁵⁾に従って行った。当院での細胞診断はブラシまたは綿棒で採取、直接塗抹法で作製され、診断の大部分を検査受託業者(SRL)に依頼、一部を当院で鏡検した。なお、対象期間の後に細胞診の採取方法や検査委託会社に変更となっており、バイアスがかかることを考慮して、本対象期間を設定した。有意差検定はフィッシャーの直接確立計算法を用い、p値が0.05未満をもって有意差ありとした。

成 績

全子宮頸部細胞診4228例中の細胞診断の内訳を表1に示す。ASCと判定されたものは201例(4.8%)、うちASC-Hと判定されたものは27例(全体の0.64%)であった。なお、ASC-Hと判定された症例中に妊娠症例や放射

表1 細胞診断結果の内訳

cytologic diagnosis	number of cases	rate (%)
NILM	3753	88.7
ASC-US	174	4.1
ASC-H	27	0.64
LSIL	147	3.5
HSIL	88	2.1
SCC	11	0.26
AGC	19	0.45
Adenocarcinoma	9	0.21
Unsatisfactory	1	0.02
total	4228	100

NILM : negative for intraepithelial lesion or malignancy

ASC-US : atypical squamous cells of undetermined significance

ASC-H : atypical squamous cells, cannot excluded high-grade squamous intraepithelial lesion

LSIL : low-grade squamous intraepithelial lesion

HSIL : high-grade squamous intraepithelial lesion

SCC : squamous cell carcinoma

AGC : atypical glandular cells

線治療後の症例は認めなかった。

ASC-Hの27例中、細胞所見の記載が無いもしくは不明瞭であった9例を除外した18例において判定理由を抽出した(表2)。なお、18例中2症例において判定理由が2つあったため、これらを含めた20所見を対象として検討した。「異型未熟化生細胞との鑑別」が30%、次いで「萎縮性変化を伴う異型」が25%であり、「異型細胞が少数」、「核異型が乏しい」、「核変性」と続いた。これを50歳未満(n=13)、50歳以上(n=7)の2群間で比較すると前者は「異型未熟化生細胞との鑑別」が46%(p=0.04)、後者は「萎縮性変化を伴う異型」が71%(p=0.001)と最多であり、年齢別の判定理由において有意差を認めた。

ASC-H判定症例のうち、未受診等の理由により3か月以内に組織診がなされなかった8例を除外した19例における組織診断の結果を示す(表3)。頸管炎2例(10.5%)、CIN1 10例(52.6%)、CIN2 2例(10.5%)、CIN3 5例(26.3%)とCIN1の頻度が最も高く、CIN2以上の高度病変(CIN2+)は36.8%であった。さらに50歳未満(n=12)、50歳以上(n=7)の2群間でCIN2+の割合を比較すると、それぞれ41.7%、28.6%(p=0.22)と有意差は認めないものの、前者で高い傾向にあった。

組織診で非腫瘍性変化およびCIN1と診断されたのは19例中12例(63.2%)あり、その臨床経過を示す(図1)。12例全例において細胞診を用いた経過観察がなされ、細胞診異常が持続する等の理由で再度組織生検および子宮頸部円錐切除術が施行されたものが4例あった。そのうち2例においてASC-Hと判定されてからそれぞれ6か月、21か月後にCIN3と診断された。組織診で非腫瘍性変化、CIN1と診断された12症例のうち、4症例でハイリスクHPV (high-risk human papillomavirus: HR-HPV) 検査が実施されており、そのうち16、18型以外の型が陽性であったものが3例、HR-HPV陰性を1例認めた。HR-HPV陽性例中の1例でCIN3への進展を認

表2 ASC-H症例における細胞像の特徴

cytological features	number of cases		p value
	age<50 (n=13)	50≤age (n=7)	
Resembles immature metaplasia cells	6(46.2%)	0(0%)	0.04
Atypical cells with atrophic change	0(0%)	5(71.4%)	0.001
Few atypical cells	3(23.1%)	1(14.3%)	0.56
Slight nuclear atypia	2(15.4%)	1(14.3%)	0.73
Degenerated nuclei	2(15.4%)	0(0%)	0.41

表3 ASC-H症例の組織診断内訳

histological diagnosis	total	number of cases		p value
		age<50 (n=12)	50≤age (n=7)	
Negative	2(10.5%)	1(8.3%)	1(14.3%)	0.61
CIN1	10(52.6%)	6(50%)	4(57.1%)	0.57
CIN2+	7(36.8%)	5(41.7%)	2(28.6%)	0.22
└ CIN2	2(10.5%)	1(8.3%)	1(14.3%)	0.61
└ CIN3	5(26.3%)	4(33.3%)	1(14.3%)	0.37

CIN : cervical intraepithelial neoplasia

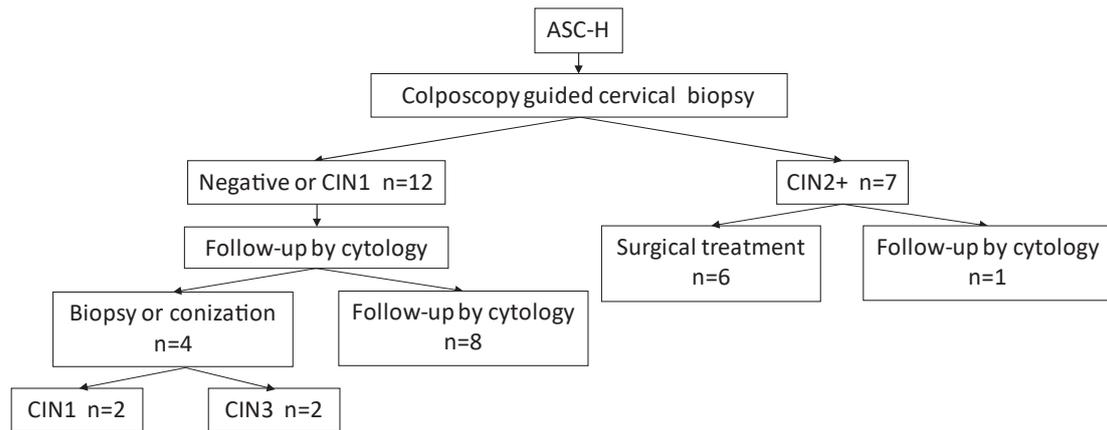


図1 ASC-H症例における細胞診断後の臨床経過

め、他2例およびHR-HPV陰性例においては細胞診での経過観察で増悪を認めていない。

考 案

当院の全細胞診断に占めるASCの割合は4.8%、ASC/SIL比は0.86であった。TBSにおいては精度管理を保つためにASCの頻度が全体の5%以下⁶⁾、ASC/SIL比は1.5以下が望ましい^{6) 7)}とされており、当院の細胞診断の品質保証は保たれていると考えた。また、全ASC中のASC-Hは13.4%であり、これはTBSでの期待値である10%未満よりも高値であった。施設間の精度管理項目の基準値を検討した土田らの報告⁸⁾では、ASC-H/ASCは診療施設の方が検診施設と比較して高い傾向にあるといわれ、がん専門病院においては30%以上の報告もある⁹⁾。当院は細胞診異常等の精査・治療を行う二次施設であり、ASC-H/ASCは許容範囲内であると考えた。施設毎に独自の精度管理項目基準値の設定が必要であるといわれており^{8) 10)}、当院において今後も継続して品質精度を評価・管理していくことが望ましいと考えられた。なお、当院では対象期間において綿棒を用いて直接塗抹法で検体を作製している症例があり、細胞数の少なさ、乾燥や変性等に起因して不適正標本が多くなる可能性も考えたが、これは1例(0.02%)のみであった。

ASC-Hの判定理由については、50歳未満で「異型未熟化生細胞との鑑別」、50歳以上では「萎縮性変化を伴う異型」が有意差をもって多く、これは諸家の報告^{9) 11)}と同様の傾向であった。閉経後婦人において萎縮による良性的細胞変化とHSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) の可能性がある所見を明確に区別することのできる細胞形態学的基準はなく、細胞診だけに頼らずコルポスコピー、ときにはHR-HPV検査も併用しつつ慎重に管理するべきだと考えられる。

当院での組織診断の結果はCIN1が52.6%と頻度が最も高く、CIN2+は36.8%であった。ASC-HのCIN2+の病変の検出率、すなわち陽性的中率は多くの報告で29~75%

と幅広く^{1)~4)}、当院での陽性的中率は従来の報告と大きな差異はみられないものの、若干低い傾向があった。Sherman et al.³⁾の報告では塗抹法とLBC (liquid-based biopsy) 法の間でASC-Hと判定された割合に有意差はなかったが、CIN2+と診断された割合はそれぞれ27.2%、40.5%と塗抹法で陽性的中率が低い傾向があるとされ、当院での塗抹法での検体採取もこれに関わっている可能性がある。この結果を踏まえ、当院でも2020年4月よりLBC法を導入しており、その効果を検討中である。

当院のASC-H症例を50歳未満と50歳以上で分けて組織診断を比較した結果、有意差はなかったものの、50歳未満の群でCIN2+の陽性的中率が高い傾向があった。Saad et al.¹⁾はASC-H判定例を45~54歳(閉経周辺期)、55歳以上(閉経後)と年齢で分けて組織診断の結果を比較したが、閉経周辺期が閉経後と比較してHSILの割合が有意に高く、閉経後では非腫瘍性変化やLSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) が多くみられたことを報告している。また、閉経後、妊娠期、産褥期、経口避妊薬使用中の症例でのHSILの的中率を比較したPatton et al.¹¹⁾の検討では他の群と比較して閉経後の群で陽性的中率が有意に低いことが示し、ホルモン活性よりも加齢に伴う萎縮性変化による細胞形態異常が診断を困難にする重要な因子となる可能性を述べている。以上の報告よりホルモン活性がない状態に加えて年数を経ることで細胞形態異常が出現する頻度が高くなると考えられ、閉経周辺期以前のASC-H症例にはCIN2+の存在を念頭に、特に注意深い診療にあたる必要があると考えられた。

当院でASC-Hと判定された後に組織診断で非腫瘍性変化およびCIN1と診断された症例は19例中12例(63.2%)あり、この12例中2例(16.7%)において細胞診判定より6か月、21か月後にCIN3と診断された。この結果に関連する文献として、ASC-H判定後の組織診結果が非腫瘍性変化もしくはCIN1であった症例に対し、1年間経過観察を行い、その6.3%はCIN2+と診断されたという報告¹²⁾がある。また、米国コルポスコピー子宮頸部

病理学会 (ASCCP) では, ASC-H後の組織診でHSILを認めない場合は12か月後のHR-HPV検査もしくは6か月後および12か月後の細胞診を推奨している¹³⁾。今回の検討よりASC-H判定後の初回の組織診断で非腫瘍性変化やCIN1であってもその結果が過小評価であった可能性や, もしくは細胞診での経過観察中に病変が進行するリスクがあると考えられ, 6か月以内の細胞診を含めた継続的な経過観察が望ましいと考えられた。

現時点ではASC-Hと判定された後の組織診断で非腫瘍性変化およびCIN1と診断された症例へのHR-HPV検査の有用性についての大規模な検討は無いが, 経過観察中に細胞診異常が持続する場合や定期的な通院が困難な場合など, 症例によっては進展リスク評価の目的でHR-HPV検査が有用である可能性はある。本邦ではASC-H判定例におけるHR-HPV検査が保険適応ではないこともあり, 当院での検討においては検査を施行した例が少なかったが, 今後は症例に応じて進展リスクを評価する目的でHR-HPV検査を併用することも一つの選択肢として考慮されると考えられた。また, 診療医はASC-H判定例において組織診断で非腫瘍性変化およびCIN1と診断された後に高度病変と診断されるリスクがあることを理解し, 患者へ継続的で慎重なフォローアップの必要性を説明しておくことは疾患の取りこぼしを少なくし, 早期に診断・治療を行うことにおいて重要であると考えた。

文 献

- 1) Saad RS, Dabbs DJ, Kordunsky L, Kanbour-shakir A, Sliverman JF, Liu Y, Kanbour A. Clinical significance of cytologic diagnosis of atypical squamous cells, cannot exclude high grade, in perimenopausal and postmenopausal women. *Am J Clin Pathol* 2006; 126: 381-388.
- 2) Sherman ME, Castle PE, Solomon D. Cervical cytology of atypical squamous cells—cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H). *Cancer Cytopathol* 2006; 108: 298-305.
- 3) Sherman ME, Solomon D, Schiffman M, ASCUS LSIL Triage Study Group. Qualification of ASCUS. A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL Triage Study. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 386-394.
- 4) 加勢宏明, 井上清香, 鈴木久美子, 五十嵐俊彦. 子宮頸部細胞診ASC-H判定症例の検討. *日本臨床細胞学会雑誌* 2013; 52: 535-539.
- 5) 日本婦人科腫瘍学会: 改訂コルポスコピースタンダードアトラス. 日本婦人科腫瘍学会編. 東京: 中外医学社, 2014, 49-52.
- 6) 平井康夫. ベセスタシステム2014アトラス. 東京: 丸善出版株式会社, 2016; 107-119.
- 7) Eversole GM, Moriarty AT, Schwartz MR, Clayton AC, Souers R, Fatheree LA, Chmara BA, Tench WD, Henry MR, Wilbur DC. Practices of participants in the College of American Pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 331-335.
- 8) 土田秀, 小保方亜光, 樋口由美子, 鶴田誠司, 尾身麻理恵, 今泉智博, 綱川祥子, 三浦宏弥, 飯島美砂, 鹿沼達哉. 子宮頸部細胞診の精度管理基準値についての検討. *日本臨床細胞学会雑誌* 2016; 55: 1-6.
- 9) 山田麻里沙, 古田則行, 古田玲子, 星利良, 伊藤崇彦, 鈴木奈緒子, 池畑浩一, 宇津木久仁子, 小松京子, 杉山裕子. がん専門病院のASC-H判定の現状と年齢層別にみた細胞像の特徴. *日本臨床細胞学会雑誌* 2016; 55: 189-194.
- 10) 竹原幹雄, 川口浩史, 岩橋晶子, 森田奈津子, 大橋寛嗣. 当院におけるASC-H例についての検討. *産婦人科の進歩* 2018; 70: 69-74.
- 11) Patton AL, Duncan L, Bloom L, Phaneuf G, Zafar N. Atypical squamous cells, cannot exclude a high-Grade intraepithelial lesion and its clinical significance in postmenopausal, pregnant, postpartum, and contraceptive-use patients. *Cancer* 2008; 114: 481-488.
- 12) You K, Guo Y, Gen L, Qiao J. The risk of CIN2 or greater in a one-year follow-up period in patients with ASC-H interpreted with cytology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 149: 215-217.
- 13) Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FAR, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs Jr LS, Spitzer M, Moscicki AB, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER. American Cancer Society, American society for colposcopy and cervical pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 516-542.

【連絡先】

仙波 恵樹
東広島医療センター産婦人科
〒739-0041 広島県東広島市西条町寺家 513 番
電話: 082-423-2176 FAX: 082-422-4675
E-mail: s_semba@fkmc.or.jp