

RESEARCH ARTICLE

加藤式自己採取法による細胞診の精度向上に関する研究 —液状化処理法における標本作製の有用性—

岡山 香里^{1,2*}, 大河戸光章^{1,2}, 藤井雅彦¹, 熊谷朋子², 藪崎宏美²,
椎名義雄², 岩見文博³, 照屋浩司³, 八田賢明⁴

要旨

背景:本研究では、我々が考案した加藤式自己採取法における独自の標本作製法が、従来の推奨する標本作製法と比べ、異型細胞の検出率の向上に貢献するか、 χ^2 検定を用いて検討した。

方法:自己採取法を扱う11施設、加藤式自己採取器具での採取を公表している3施設、医師による採取を公表している2施設を対象とし、各施設において一年間で報告された細胞診断結果を用いた。そして自己採取器具および標本作製方法と細胞診陽性率との関連について、SPSS ver. 20を用いて χ^2 検定を行った。

結果:自己採取器具と細胞診判定に有意な関連性が認められ、加藤式自己採取器具を用いた場合に細胞診陽性率が高値となった。また、加藤式自己採取器具を採用している施設Lと施設M、Nにおいて標本作製法による細胞診陽性数を χ^2 検定で比較したところ、施設Lの標本作製法と細胞診陽性率が有意に高値であった。

Keywords: 子宮頸部細胞診 – 加藤式自己採取法 – 液状化細胞診

Asian Pacific J Cancer Prev, 13 (9), 4521-4524

はじめに

子宮頸癌検診における細胞診検査は、精度の高いスクリーニング法として十分な証拠があり、社会的に認知されている (Aoki et al, 2012)。細胞診検査を定期的に受診することで早期発見、早期治療が可能であり、この検査が子宮頸癌死亡率低下に寄与することは明らかである (Läärä et al, 1987) (Mitchell et al, 1996)。しかしながら日本の子宮頸癌検診率の全国平均は、23%と非常に低く問題となっている (WHO/ICO Information Center, 2010)。その一方で、アジア諸国では韓国70%、シンガポール70%、香港63%、台湾61%と日本より高率である (WHO/ICO Information Center, 2010)。これまで日本の受診率の低さを克服する手段として、無料クーポンの配布、子宮頸癌検診における重要性を示す啓発活動などが実践されてきた。さ

らに近年、子宮頸癌検診の受診率を引き上げる新たな方策として、医師が受診者から直接細胞を採取する直接法だけではなく、自己採取器具で自らが採取した細胞を検体として細胞診検査を実施する動きがある。しかしながら、自己採取法による細胞診検査の精度は直接法に比較して非常に低く、標本中の出現細胞の絶対数が少ないため、サンプリングエラーによる不良標本が多数存在することが報告されている (Belinson et al, 2001) (Belinson et al, 2003) (García et al, 2003) (Salmerón et al, 2003)。このことから、日本産婦人科学会では自己採取法で得られた検体を用いて細胞診検査を実施することを推奨していない。その一方で、自己採取法のマイナス面を知らながらも、恥ずかしい、病院に行く時間がない、便利という理由で自己採取法を選択する女性は少なくない。

そこで本研究では、自己採取器具の違いによる細

¹杏林大学保健学部病理学教室, ²LABO Cyto-STD研究所, ³杏林大学保健学部公衆衛生学教室, ⁴ジュノ・ヴェスタクリニック 八田
*連絡先: okayaman0811@std.kyorin-u.ac.jp

胞診検査の陽性率を比較した。さらに我々が考案した独自の標本作製法が従来の推奨する標本作製法と比べ、異型細胞の検出率の向上に貢献するか、 χ^2 検定を用いて検討した。

対象

東京都衛生検査所精度管理事業報告書に記載されている自己採取法を扱う 11 施設（施設 A~K）、加藤式自己採取器具（Noguchi et al, 1982）（Sachaisuriya et al, 2004）での採取を公表している 3 施設（施設 L~N）、医師による採取を公表している 2 施設（施設 O, P）を対象とし、各施設において一年間で報告された細胞診断結果を用いた。なお、施設 L は I-LABO Cyto STD 研究所であり、標本は採取器具のスポンジ部分に付着した細胞を液状化した後にすり合わせ塗抹をして作製している（Figure1）。また施設 M, N での標本作製はスポンジ部分をスライドガラスに捺印する推奨法にて行っている。

方法

細胞診断 classIIIa 以上を細胞診陽性と定義し、各施設の自己採取法検体および直接法検体におけ

る細胞診陽性率と判定不能率を算出した。また自己採取器具および標本作製方法と細胞診陽性率との関連について、SPSS ver. 20 を用いて χ^2 検定を行った。

結果

自己採取および医師採取における細胞診陽性検体数と判定不能検体数を Table1 に示した。自己採取法検体を扱う 11 施設では、細胞診陽性率は 0.00% から 1.44% であり多くが 0.5% 前後であった。判定不能率は 0.00% から 1.30% であり、細胞診陽性率が高い施設ほど判定不能率が低い傾向にあった。また、医師採取を行っている施設での細胞診陽性率は 1.47%、0.90% であった。加藤式自己採取器具を用いた施設における細胞診陽性検体数と判定不能検体数を Table2 に示した。液状化処理法にて標本作製した施設 L での細胞診陽性率は 2.24% (25/1114)、推奨法にて標本作製した施設 M, N での細胞診陽性率はそれぞれ 0.93% (101/10828)、0.88% (5/556) であった。加藤式自己採取法は、一般的な自己採取法に比較すると陽性率は高く、医師採取を行っている施設の細胞診陽性率と同等の結果であった。

加藤式自己採取器具を用いて推奨法にて標本作

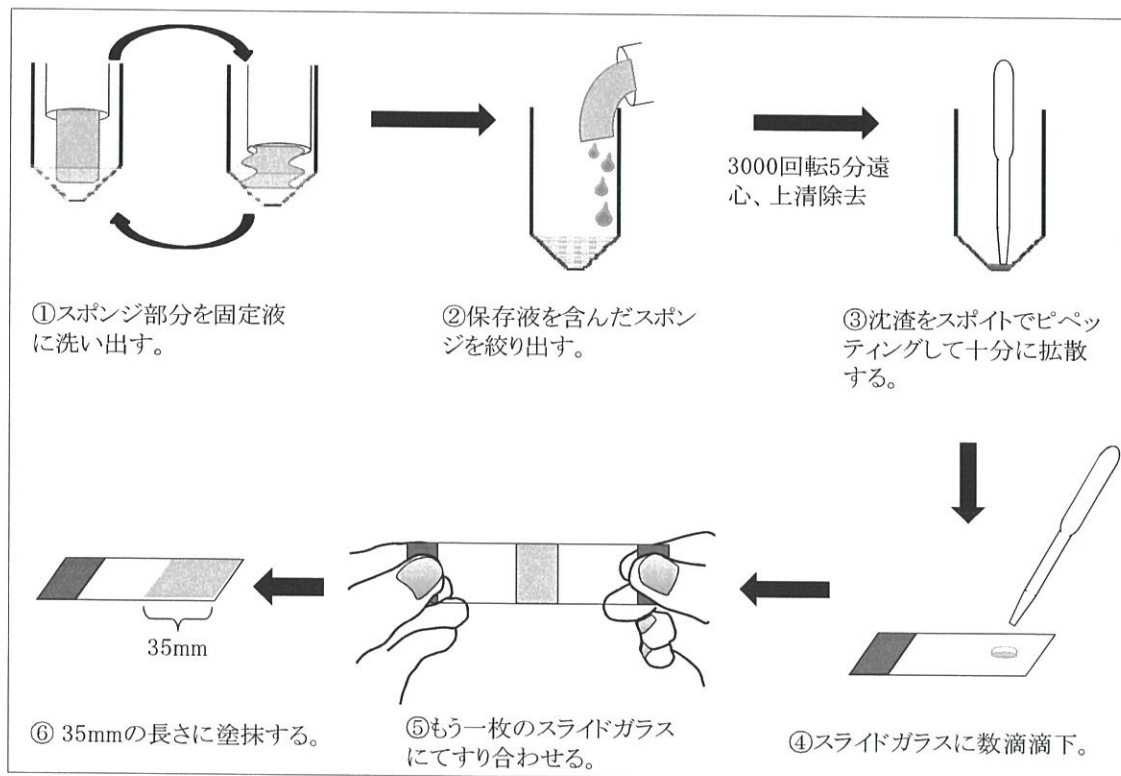


Figure1. 加藤式自己採取器具における液状化処理法

Table1. 自己採取と医師採取における細胞診陽性検体数と判定不能検体数

採取法	自己採取法											直接法	
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	O	P
施設	2010	2010	2010	2010	2010	2010	2010	2010	2010	2010	2010	2010	2010
全検体数	911	1,200	9,236	1,596	910	346	19,763	6,239	979	2,167	7,869	unclear	19,634
判定検体数	911	1,197	9,228	1,594	908	346	19,732	6,232	979	2,154	7,767	65,722	19,626
細胞診陽性検体数	7 (0.77%)	3 (0.25%)	133 (1.44%)	9 (0.56%)	1 (0.11%)	0 (0.00%)	72 (0.36%)	28 (0.45%)	8 (0.82%)	6 (0.28%)	23 (0.30%)	966 (1.47%)	176 (0.9%)
判定不能検体数	0 (0.00%)	3 (0.25%)	8 (0.09%)	2 (0.13%)	2 (0.22%)	0 (0.00%)	31 (0.16%)	7 (0.11%)	0 (0.00%)	13 (0.6%)	102 (1.30%)	unclear	8 (0.04%)

Table2. 加藤式自己採取法における細胞診陽性検体数と判定不能検体数

標本作製方法	液状化処理法	推奨法	
		M	N
施設	L	2008	2005
年	2010	2008	2005
全検体数	1,119	不明	566
判定検体数	1,114	10,828	566
細胞診陽性検体数	25(2.24%)	101(0.93%)	5(0.88%)
判定不能検体数	5(0.45%)	不明	0(0.00%)

Table3. 採取器具と細胞診陽性率との関連性

	細胞診陰性	細胞診陽性
加藤式自己採取法	11,288	106
自己採取法	50,758	290
P<0.001		

Table4. 加藤式自己採取器具で採取した検体における標本作製方法と細胞診陽性率との関連性

	細胞診陰性	細胞診陽性
液状化処理法	1,089	25
推奨法	11,288	106
P<0.001		

製を行っている施設と各種自己採取器具にて検体を採取している施設での細胞診陽性数を χ^2 検定で比較したところ、自己採取器具と細胞診判定に有意な関連性が認められ、加藤式自己採取器具を用いた場合に細胞診陽性率が高値となった (Table3)。また、加藤式自己採取器具を採用している施設 L と施設 M、N において標本作製法による細胞診陽性数を χ^2 検定で比較したところ、施設 L の標本作製法と細胞診陽性率が有意に高値であった (Table4)。

考察

日本の子宮頸癌検診率は諸外国と比較して低迷している。その理由は検査を“受けない”“受けることができない”“受けにくい”のいずれかに該当し、一つ一つを克服しなくては受診率低下の脱却は困難である。“受けない”に対しては、国民が検診の必要性を理解するためのさまざまな啓発活動が行われている。最近では HPV に対するワクチン接種が可能となり、それと同時に検診の重要性も訴えかけられている。“受けることができない”に対しては、2009 年 4 月 1 日より厚生労働省の癌検診推進事業の一環として子宮頸癌検診における無料クーポンの配布が 20、25、30、35、40 歳を対象として行われている。無料クーポンの配布は子宮頸癌検診受診の契機となり、金銭面に関しての不安も払拭されたはずである。しかしながら、無料クーポンの利用率は 20%前後と芳しくない。このように子宮頸癌検診に対する認知度が上がり、検診費用の自己負担が減少した状況下であっても検診率が上昇しないのは、“受けにくい”という問題が解決されていないことにあると考えられる。子宮頸癌検診を受診しない理由としてよく挙げられている、恥ずかしい、忙しいなどの理由が“受けにくい”に該当するのではないだろうか。そこで検診を受けやすい方法として擁立されているのが自己採取法であり、日本では年間 5 万件以上の検体が存在する。また自己採取法は企業検診や巡回検診と併用して実施でき、さらに郵送検診も可能である。そのため、自己採取法が広まることで子宮頸癌検診受診の契機が向上する可能性もある。しかしこれらはすべて、自己採取法における子宮頸癌検診がスクリーニング検査として十分に確立していなければ、決して達成することは

ない。

現在、自己採取法による細胞診検査は子宮頸癌検診として推奨されていない。その論拠は、細胞診に適する細胞量を採取できず判定不能標本が多いことと、検査としての感度が医師の採取する直接法に比較して極めて劣ることである (Belinson et al, 2001) (Belinson et al, 2003) (Garcia et al, 2003) (Salmerón et al, 2003)。しかしいずれの採取法にしても、子宮頸癌検査の精度は①適切に採取する ②適切な標本作製する ③細胞検査士が責任を以って観察する これら三つが適切に行われなくてはならない。本研究では特に①と②に注目しその結果、加藤式自己採取器具を用いて細胞を採取した場合に、細胞診陽性率向上と関連することが示された。加藤式自己採取器具は一般的な自己採取器具に比較して細胞を採取するスポンジ部分が太いため、取り扱い説明書通りに採取すれば、細胞診報告基準であるベセスダシステム 2001 の判定細胞数を十分に満たす。そのため判定不能検体数が減少し、おのずと細胞診陽性率も高値となったことが考えられる。さらに今回我々は、加藤式自己採取法における異型細胞の検出率を高めるために独自の標本作製法を考案した。そして加藤式自己採取器具を用いて細胞を採取し、液状化処理して標本作製することで、推奨法より有意に細胞診陽性率が高く、直接法に比肩する結果が得られた。推奨法では採取された細胞量が少なければ判定不能になり、多ければ標本上で重なりやすく異型細胞の見逃しが生じる可能性があるため、標本の適否が採取量によって左右されやすい。しかし液状化処理法では、スポンジに付着した検体を洗い出すことでより多くの細胞を回収することが可能であり、さらに標本上で細胞が重なり合うことなく均等に塗抹される。そのため細胞検査士による異型細胞の見逃しが減少し、結果的に異型細胞検出率が高値となったのではないかと考える。本来は、同一受診者に直接法と自己採取法を実施して陽性率を比較すべきところである。しかし今回の結果から、受診者が更なる侵襲や費用を負担せずとも、検査する側が細胞を洗い出し、標本作製技術を研ぎあげることによって自己採取法による検査の精度が向上する可能性が示された。日本では子宮頸癌検診受診率は低いものの、子宮頸癌死亡率も低率を維持している (WHO/ICO Information Center, 2010)。このことは日本の細胞診検査およびフォローアップシステムが精度の高い技術であることを示しており、受診率が引き上がることによって子宮頸癌死亡率低下の更なる向上を期待することができる。年々と自己採取法での検診需要が増加していることから勘案すると、自己採取法を社会から排除するのではなく、

今後さらなる検査精度の向上により、自己採取法を社会に受け入れられるスクリーニング検査として確立することが必要と考える。

References

- Aoki D, Saito E, Tominaga E (2012). Cervical cancer screening. *Gan To Kagaku Ryoho*, 39 (1), 23-26.
- Belinson J, Qiao YL, Pretorius R, Zhang WH, Elson P, Li L, Pan QJ, Fischer C, Lorincz A, Zahner D (2001). Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol*, 83 (2), 439-444.
- Belinson JL, Qiao YL, Pretorius RG, Zhang WH, Rong SD, Huang MN, Zhao FH, Wu LY, Ren SD, Huang RD, Washington MF, Pan QJ, Li L, Fife D (2003). Shanxi Province cervical cancer screening study II: self-sampling for high-risk human papillomavirus compared to direct sampling for human papillomavirus and liquid based cervical cytology. *Int J Gynecol Cancer*, 13 (6), 819-826.
- Garcia F, Barker B, Santos C, Brown EM, Nuño T, Giuliano A, Davis J (2003). Cross-sectional study of patient- and physician-collected cervical cytology and human papillomavirus. *Obstet Gynecol*, 102 (2), 266-272.
- Läärä E, Day NE, Hakama M (1987). Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet*, 30; 1 (8544):1247-1249.
- Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Wright T, Sarkar A, Richards-Kortum R, Hong WK, Schottenfeld D (1996). Cervical human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a review. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 21, 17-25.
- Noguchi M, Nakanishi M, Kato K (1982). Appraisal of a newly developed self-collection device for obtaining cervical specimens. *Acta Cytol*, 26(5), 633-635.
- Salmerón J, Lazcano-Ponce E, Lorincz A, Hernández M, Hernández P, Leyva A, Uribe M, Manzanares H, Antunez A, Carmona E, Ronnett BM, Sherman ME, Bishai D, Ferris D, Flores Y, Yunes E, Shah KV (2003). Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico. *Cancer Causes Control*, 14(6), 505-512.
- Sanchaisuriya P, Pengsaa P, Sriamporn S, Schelp FP, Kritpetcharat O, Suwanrungruang K, Laohasirivong W, Noda S, Kato S (2004). Experience with a self-administered device for cervical cancer screening by Thai women with different educational backgrounds. *Asian Pac J Cancer Prev*, 5 (2): 144-150.
- WHO/ICO Information Center on HPV and Cervical Cancer: 2010 Summary Report <http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/summaryreportsselec t.cfm>