

## 子宮頸部細胞診で意義不明の異型扁平上皮細胞（ASC-US）に HPV 検査を施行した症例の臨床病理学的検討

豊田 進司(MD)<sup>1)</sup>

杉浦 敦(MD)<sup>1)</sup>、南 佳世(CT)<sup>2)</sup>、辻野 秀夫(CT)<sup>2)</sup>、山川 昭彦(CT)<sup>2)</sup>

石田 英和(MD)<sup>3)</sup>、伊東 史学(MD)<sup>1)</sup>、谷口真紀子(MD)<sup>1)</sup>、春田 祥治(MD)<sup>1)</sup>

佐道 俊幸(MD)<sup>1)</sup>、喜多 恒和(MD)<sup>1)</sup>

1) 奈良県総合医療センター産婦人科

2) 奈良県総合医療センター臨床検査部

3) 奈良県総合医療センター病理診断科

### 1. 内容抄録

#### 【目的】

ベセスダ式子宮頸部細胞診報告様式において、意義不明の異型扁平上皮細胞 (atypical squamous cells, undetermined significance: ASC-US) は、ほとんどの標本に認められるあいまいな所見が軽度扁平上皮内病変を示唆するものとされる。今回、ASC-US後の human papillomavirus (HPV) 検査施行例に対して臨床病理学的検討をおこなった。

#### 【方法】

対象は2013年から2017年の5年間に当科でASC-USの結果後にHPV検査を施行した60症例である。

#### 【成績】

60例の平均年齢は40.1歳で、追跡期間は平均27.6ヵ月、細胞診回数は平均5.1回、生検回数は平均1.6回であった。HPV検査陽性は36例、陰性は24例であった。初回生検結果はHPV陽性36例で良性が14例、cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1が11例、CIN 2が4例、CIN 3が4例、生検未施行3例であり、HPV陰性24例は良性が8例、CIN 1が4例、CIN 2が1例、生検未施行が11例であった。継続管理中の生検や細胞診結果を考慮した臨床診断はHPV検査陽性36例で良性が21例、CIN 1が4例、CIN 2が3例、CIN 3が8例であ

り、陰性24例は全例良性であった。

#### 【結論】

ASC-USでHPV検査陽性36例中22%にCIN 3を認めたことより陽性例では慎重な継続管理が重要と考えられた。HPV検査陰性例は臨床診断が全て良性であったため、細胞診受診間隔の延長や生検の省略の可能性について検討することが必要と考えた。

Keywords : 子宮頸部、細胞診、ASC-US、HPV 検査

### 2. 本文

#### 緒言

現在、ベセスダ式報告様式は世界的に子宮頸部細胞診における標準的な報告様式であり、第3版が最新版である<sup>1)</sup>。ベセスダ式報告様式の用語に「意義不明の異型扁平上皮細胞 (atypical squamous cells, undetermined significance : ASC-US)」があり、ほとんどの標本に認められるあいまいな所見が軽度扁平上皮内病変 (low-grade squamous intraepithelial lesion : LSIL) を示唆するものとされる<sup>1,2)</sup>。しかし、ASC-USでは最大病変がLSILまでに限られていることはなく、症例によってはCIN 3などの潜在的な危険性があるた

め<sup>3)</sup>、ベセスダ第2版において「意義不明な：undetermined significance」の文言が「異型扁平上皮細胞：atypical squamous cells」に加えられた<sup>4)</sup>。

一般的にHPV感染のほとんどは一過性で症状を伴わずに臨床的な問題にはならず、新しくHPV感染した場合には70%が1年以内に消失し、約90%が2年以内に消失するとされる<sup>5)</sup>。HPV感染の危険性は性行動に伴う思春期、若年者で高くなるが、多くは自然に消退する<sup>6,7)</sup>。新規感染の持続期間中央値は8カ月であり、12カ月を超える持続感染は、がんのリスクが増加する<sup>8)</sup>。また子宮頸癌前駆病変および浸潤子宮頸癌の危険因子で最も重要なのはハイリスク型HPVの持続感染である<sup>9)</sup>。このように、子宮頸部扁平上皮癌の発生原因にはヒトパピローマウイルス (human papillomavirus：HPV) の持続感染が関与しているため、現在ではASC-US判明後にはHPV検査を施行し、陽性例では潜在性のSILを見逃さないために生検が推奨されるとともに、陰性例では過剰な生検検査を予防する目的で経過観察が推奨されている<sup>10)</sup>。本邦では2014年からそれまでの日母分類に代わりベセスダ式報告様式が頸部細胞診に用いられている<sup>11)</sup>。ベセスダ方式導入後のASC-USにHPV検査を併用した症例について臨床病理学的検討をおこなった。

## 対象と方法

2013年から2017年までの5年間に当科で子宮頸部細胞診を施行し、ASC-USの結果を得てからHPV検査を施行した60症例が対象である。これら60症例について、後方視的に臨床病理学的検討をおこなった。検討項目は、追跡期間、細胞診施行回数、コルポスコピー一下の生検（以下、生検）施行回数、HPV検査結果、初回生検結果、臨床診断、治療内容、HPV結果であり、各項目におけるHPV検査陽性群と陰性群の比較をおこなった。当科の頸部細胞の回収器具は頸部ブラシを用い、細胞診作製方法は2013年から2015年までは従来法、2016年以降はSurePath<sup>®</sup>による液状検体法であ

る。生検診断はWorld Health Organization (WHO) の基準に基づいた<sup>12)</sup>。なお臨床診断は継続管理中の細胞診や2回目以降の生検結果等を基に判断した診断とした。また治療は本邦の婦人科外来ガイドライン<sup>13)</sup>に基づいておこなわれた。結果の統計学的検定にはSAS institute社のJMP 10.0.0を解析ソフトとして用いた。また検定値が0.05未満の場合に統計学的に有意な差があるとした。HPV検査にはハイブリッドキャプチャー2 HPV DNA (HC2；Qiagen Incorporated) を使用しハイリスク型HPVが含まれる場合を陽性、含まれない場合を陰性の結果と表記した。

## 成績

60症例の年齢分布は18～79歳の範囲で平均40.1歳であった (図1)。追跡期間は2～61か月間、平均27.6か月である。細胞診回数は1～11回、平均5.1回、中央値5回であった。生検回数は0～4回、平均1.6回、中央値1回であった。初回生検結果は60例中、良性が22例、CIN (cervical intraepithelial neoplasia) 1が15例、CIN 2が5例、CIN 3が4例、生検未施行が14例であった。追跡終了時に決定した臨床診断は60症例中、良性が45例、CIN 1が4例、CIN 2が3例、CIN 3が8例であった (表1)。治療は臨床診断がCIN 3の8例に対してLEEP (loop electrosurgical excision procedure) 式円錐切除術を6例に、コールドナイフによる円錐切除術を2例に施行した。

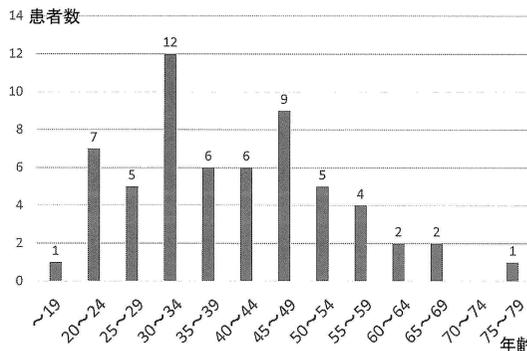


図1. 年齢分布。年齢分布は18～79歳の範囲で平均40.1歳であった。

表 1. 60例における初回生検結果と臨床診断

	良性	CIN1	CIN2	CIN3	合計
初回生検結果	22	15	5	4	46*
臨床診断	45	4	3	8	60

CIN: cervical intraepithelial neoplasia  
 (\*生検未施行 14 例を除く)

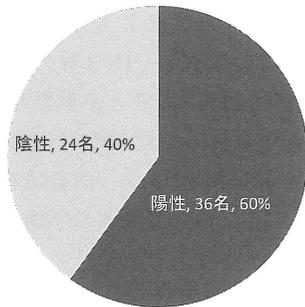


図 2. HPV検査成績。HPV検査陽性は36例、陰性は24例であった。

表 2. HPV検査成績別の初回生検結果

		初回生検結果				未施行	合計
		良性	CIN1	CIN2	CIN3		
HPV検査	陽性	14	11	4	4	3	36
	陰性	8	4	1	0	11	24
	合計	22	15	5	4	14	60

CIN: cervical intraepithelial neoplasia

表 3. HPV検査成績別の臨床診断

		臨床診断			合計	
		良性	CIN1	CIN2		CIN3
HPV検査	陽性	21	4	3	8	36
	陰性	24	0	0	0	24
	合計	45	4	3	8	60

CIN: cervical intraepithelial neoplasia

表 4. 初回生検結果と臨床診断の関連

		臨床診断			合計	
		良性	CIN1	CIN2		CIN3
初回生検	良性	19	2	0	1	22
	CIN1	9	2	2	2	15
	CIN2	3	0	1	1	5
	CIN3	0	0	0	4	4
	未施行	14	0	0	0	14
	合計	45	4	3	8	60

CIN: cervical intraepithelial neoplasia

60症例のうち、HPV検査陽性は36例、陰性は24例であった(図2)。HPV検査結果別の平均年齢はHPV検査陽性例が36.8歳、陰性例が45.0歳であり、陽性例で統計学的に有意に平均年齢が低かった( $p=0.016$ )。追跡期間は2~61か月間、平均27.6か月である。HPV検査結果別の平均追跡期間は陽性例で31か月、陰性例で23か月であったが統計学的に両者で有意な差を認めなかった( $p=0.055$ )。HPV検査結果別の平均細胞診回数は陽性例で5.6回、陰性例で4.3回であり、両者に有意な差を認めなかった( $p=0.062$ )。HPV検査結果別の平均生検回数は陽性例で1.9回、陰性例で1回であり両者で有意な差を認めた( $p=0.005$ )。初回生検結果をHPV検査結果別に示すと、HPV陽性36例で良性が14例、CIN1が11例、CIN2が4例、CIN3が4例、生検未施行3例でHPV陰性24例は良性が8例、CIN1が4例、CIN2が1例、生検未施行が11例であった(表2)。

HPV検査結果別の臨床診断は、HPV陽性36例において良性が21例、CIN1が4例、CIN2が3例、CIN3が8例でHPV陰性24例は初回生検後の生検結果が良性であったことや経過観察における細胞診結果がNILM(negative for intraepithelial lesion or malignancy)であったことから、全例を良性とした(表3)。HPV検査陽性後の初回生検で良性であった1例、CIN2であった2例、CIN1であった1例の合計4症例がその後の生検結果により臨床診断がCIN3に変更された(表4)。なお、HPV検査陽性で生検未施行3例は生検を予定していたところ患者都合で遅延し、生検未施行のままその後の細胞診結果がNILMであったことより臨床診断を良性とした。また、生検結果が良性の1例、CIN1の2例はその後の経過観察において細胞診結果がHSILのためLEEPが施行された結果がCIN3であり、生検結果がCIN2の1例は速やかに施行されたLEEPによりCIN3の診断を得た。

## 考察

ASC-US症例者におけるHPV陽性率は40.8%<sup>14)</sup>、52.1%<sup>15)</sup>や56%<sup>16)</sup>などの報告があり、当科でのHPV陽性率の60%は概ね他からの報告と大きな差異がないと考えた。

ASC-USの管理においては治療を要するCIN2やCIN3などが潜在的に存在することが懸念されている<sup>16)</sup>。今回、初回生検でCIN2が5例、CIN3が3例を検出したことは、ASC-USの細胞診における特徴が「あいまいな細胞診標本所見がLSILを示唆する」というものの必ずしもLSIL(CIN1)までの病変に限定されず、治療を要するCIN2やCIN3などの病変の存在を念頭に精査が必要なことを改めて示した。これらASC-USの細胞診結果の際に潜在性のHSILを初回生検で検出することもあれば、経過観察中の生検で拾い上げることもある。

まず、ASC-US後の初回生検での検出率については6,591例中にCIN2が6.5%、CIN3が3.8%に認められた<sup>17)</sup>、あるいは973例のASC-US症例中に生検でCIN2とCIN3を合わせたHSILが12%<sup>18)</sup>に認められたなどの報告がある。われわれの結果はASC-US症例60例中の初回生検においてCIN2が5例8.3%、CIN3が4例6.7%、またCIN2とCIN3をあわせた発生率が15%であり、いずれも報告の初回検出率とは大きな差異を認めなかった。

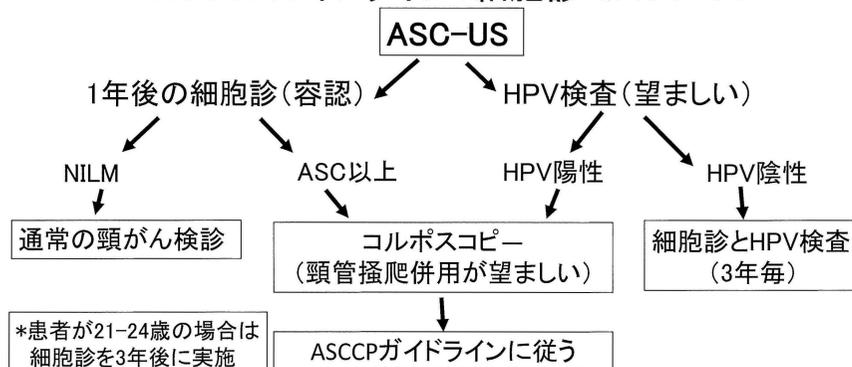
次にASC-USの経過観察中における生検での拾い上げにおいては、CIN2またはCIN3の経過観察中における累積有病率は5.1%<sup>19)</sup>、11.8%<sup>20)</sup>、28.4%<sup>21)</sup>などの報告がある。われわれの報告では60例中CIN2とCIN3を合わせて11例が拾い上げられ、その率は18.3%と概ねこれまでの報告の範囲内の結果であった。また、拾い上げにおいてASC-US後におけるCIN3の発生に限れば、27050人のASC-US症例のうち2.6%においてCIN3の病変を認めた<sup>22)</sup>との報告があるのに対して、われわれの報告では60例のASC-US症例中、経過観察中に4例、6.3%のCIN3を認めたことより、この率はKatkiらの報告より高かった。またASC-US患者のうちHPV陽性者に限るとKatkiらによる別の

報告では6.8%にCIN3以上の発生を認めたとあり<sup>23)</sup>、われわれの報告ではHPV陽性36例中4例、11.1%のCIN3を認めたことより、HPV陽性者においても報告より高い結果であった。今回の報告でASC-US全体とASC-USにおけるHPV陽性例の両者においてわれわれのCIN3の発生率が報告より高かった理由は不詳であるものの、ASC-US判明後、比較的早期に生検でCIN3を拾い上げた可能性がある。いずれにせよASC-US症例、とりわけHPV検査陽性者にはCIN3等の病変発生を念頭において経過観察することが重要と考えられた。

HPV検査結果別の平均細胞診回数は陽性例で5.6回、陰性例で4.3回であり、両者に有意な差を認めなかった。HPV検査結果別の平均追跡期間は陽性例で31ヵ月、陰性例で23ヵ月であったことより細胞診施行平均間隔はHPV検査陽性例で5.5ヵ月、陰性例で5.3ヵ月であった。ASC-US後にHPV検査ができない場合に本邦のガイドラインではASC-USでは6ヵ月毎の細胞診が容認され<sup>13)</sup>、本邦以外では米国のASCCPガイドラインの勧奨内容はASC-USの場合は、HPV検査施行が望ましいものの、HPV検査を施行しない場合には1年後の細胞診再検査が容認されるとされ、HPV検査を施行した場合にHPV検査が陰性では、3年後の再検査として細胞診とHPV検査を同時に施行とされる(図3)<sup>10)</sup>。本邦と米国でのガイドラインを鑑みると当科でASC-USにてHPV検査陰性であったものに対して平均6か月未満で細胞診が繰り返されていることは検査施行が過剰回数である可能性を示唆した。なお、過剰となる細胞診検査は医療費の増加につながり有益な医療サービスの低下につながる懸念が指摘されている<sup>24)</sup>。ASC-USでHPV検査陰性例ではその後の扁平上皮病変の発生が非常に少ないことより、細胞診受診間隔の延長、コルポスコピーによる頸部生検回数の制限を含めて当科においても対応を十分に検討する必要がある。

HPV検査陽性で生検未施行例が3例あったことはこの論文の結果に制限を与えた。しかし、その後の管理により細胞診結果に基づくものではあるが良性の臨床診断を得たことは患者の管理に影

## ASCCPガイドライン：細胞診でASC-US



ASCCP, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. NILM, negative intraepithelial lesion for malignancy. ASC-US, atypical squamous cells, undetermined significance. HPV, human papillomavirus.

図3. ASCCPガイドラインにおけるASC-USに対する管理方針。細胞診でASC-USの場合はHPV検査の施行が望ましく、検査結果が陽性であればコルポスコピーを施行し、病変が明らかでない場合や不十分な観察結果、あるいはその他の場合も含め頸管サンプリングを併用することが望ましいとされる。HPV検査結果が陰性であれば3年後の再検査として細胞診とHPV検査を同時に施行する。また、HPV検査を施行しない場合には1年後の再細胞診が容認される。21～24歳の患者ではHPV検査は許容されず、3年後に細胞診を施行することになる。

響を与えなかったと考える。また、平均追跡期間が27.6か月間であったため、さらに追跡期間を加えて臨床診断を確認する必要があると考えた。

結論として、ASC-USでHPV検査陽性例36例中の8例、22%に円錐切除の治療を要し、その半数の4例は初回生検でCIN2以下であったことよりHPV検査陽性例では初回の生検のみならず、経過観察中に適切に生検を施行することが重要と考えた。また、HPV検査が陰性の症例においては臨床診断が全て良性であったことより、細胞診受診間隔の延長や生検の省略が可能かどうかについて今後検討する必要があると考えた。

### 文献

1. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes. Springer; 2015.
2. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. 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.
3. Williams ML, Rimm DL, Pedigo MA, et al. Atypical squamous cells of undetermined significance: correlative histologic and follow-up studies from an academic medical center. Diagn Cytopathol 1997; 16: 1-7.
4. Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes. Springer Verlag; 2004.
5. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. The Journal of infectious diseases 1999; 180: 1415-1423.
6. Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, et al. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10: 101-106.

7. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *The Journal of infectious diseases* 2005; 191: 1808-1816.
8. 今野良. 知っておきたい子宮頸がん診療ハンドブック. 中外医学社; 2012.
9. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 14-19.
10. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 829-846.
11. 大村峯夫. ベセスダシステム 2001 準拠 子宮頸部細胞診報告様式の理解のために, 2008.
12. Carcangiu M, Kurman RJ, Carcangiu ML, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs. International Agency for Research on Cancer; 2014.
13. 小林 浩. 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2020. 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編; 2020.
14. Stany MP, Bidus MA, Reed EJ, et al. The prevalence of HR-HPV DNA in ASC-US Pap smears: A military population study. *Gynecologic oncology* 2006; 101: 82-85.
15. Wu ZN, Su Z, Chen W, et al. Roles of HPV detection in 28 923 patients with atypical squamous cells of undetermined significance: analysis of 104 studies from China. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2018; 47: 269-273.
16. ASCUS-LSIL TSA. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1383.
17. Watson M, Benard V, Lin L, et al. Provider management of equivocal cervical cancer screening results among underserved women, 2009-2011: follow-up of atypical squamous cells of undetermined significance. *Cancer Causes Control* 2015; 26: 759-764.
18. Oliveira GGd, Oliveira JMdSCd, Eleutério RMN, et al. Management of Atypical Squamous Cell Cases: A Prospective Study of Women seen at a Private Health Service in Northeastern Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018; 40: 121-126.
19. Armah H, Austin RM, Dabbs D, et al. Follow-up findings for women with human papillomavirus-positive and atypical squamous cells of undetermined significance screening test results in a large women's hospital practice. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1426-1430.
20. Panyanupap A, Thaweekul Y, Poomtavorn Y, et al. Prevalence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in the patients with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) pap smears: hospital based, dynamic population area. *J Med Assoc Thai* 2011; 94: 159-163.
21. Petousis S, Kalogiannidis I, Margioulas-Siarkou C, et al. Cumulative High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Rate and Need for Surgical Intervention of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance Cytology-Diagnosed Patients: A Prospective Study. *Gynecol Obstet Invest* 2017; 82: 247-251.
22. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. *J Low Genit Tract Dis*

2013; 17: S36-42.

23. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: S28-35.
24. Alber JM, Brewer NT, Melvin C, et al. Reducing overuse of cervical cancer screening: A systematic review. *Prev Med* 2018; 116: 51-59.