

## 細胞診断学の現在, 過去, 未来

渡邊, 壽美子  
九州大学医学部保健学科検査技術科学専攻

<https://doi.org/10.15017/19329>

---

出版情報 : 福岡醫學雜誌. 97 (3), pp.104-108, 2006-03-25. 福岡医学会  
バージョン :  
権利関係 :

## 細胞診断学の現在, 過去, 未来

九州大学医学部保健学科 検査技術科学専攻  
渡 邊 壽 美 子

### はじめに

細胞診断学(以下細胞診)(Cytology)とは,細胞をスライドガラス上に塗布し,固定・染色後,顕微鏡で観察し,病態の診断を行う検査である。現在,その染色法でも主流なのが,パパニコロウ染色である。この染色法は,従来の染色法と比較し,細胞の状況により多色に染め分けられるという点で画期的なものであった。考案したのは,アメリカに移住したユダヤ系ギリシャ人の Gerge Nicholas Papanikolaou (1883-1962) (Fig. 1) という解剖学者である。細胞診のバイブルと言われる『Atlas of Exfoliative Cytology』が彼によって刊行されたのは1928年のことだった。

Virchow 以来の病理組織学が,細胞学的異常よりは組織構造の異常を重視した客観的診断基準を確立したのに対し,細胞診は個々の細胞の形態異常を診断の拠りどころとしていたため,多くの批判を浴び,約30年間は苦難の歴史であった。

しかし,1950年代に入って,その簡便性から癌の住民検診や集団検診で早期検出法として活用されるにしたがい,欧米の多くの臨床病理学者がひとしく細胞診の価値を認識するようになった。診断法としての根拠は組織診断に比較するとやや脆弱な面はあるが,熟練した細胞診専門医や細胞検査士の経験と洞察力は,まさに職人芸であった。臨床検査法として実際的価値にささえられて発展してきたと言える。

とはいえ,細胞診の価値は,癌の確定診断というよりは,病変が存在すれば,そこから癌細胞を捉える確率の高さにあることは言うまでもない。

本論文では,まず,細胞診の歴史にふれ,次に我々の研究を紹介し,最後に細胞検査士教育および今後の展望について述べる。

### 1. 我が国における細胞診の歴史

現在日本においては,臨床細胞学・細胞診断学の学術研究とその成果を実地臨床に応用することを推進する専門学会として,特定非営利活動法人(NPO)日本臨床細胞学会(<http://www.jbcc.gr.jp>)がある。年2回の学術集会と,教育セミナーや実地訓練的要素の高いワークショップ等を開催し,構成会員である細胞診専門医や細胞検査士の生涯教育にあたっている。双方ともクレジット制による4年ごとの資格更新制度を採用している。現在,日本臨床細胞学会認定の専門医の登録実数は1840名,同細胞検査士5479名(2003年4月現在)で,専門医:検査士の割合は1:3である。専門医の専門領域は病理科が815名(44.3%),産婦人科719名(43.1%),外科104名(5.7%),内科100名(5.4%),その他24名(1.3%),歯科4名(0.2%)となっている<sup>1)</sup>。

Dr. Papanikolaou により始められ,当初,子宮頸癌診断法としての有用性が認められ,1957年に国際婦人科細胞学会(International Academy of Gynecological Cytology, IAC)が創設された。日本臨床細



Fig. 1 Dr. Papanikolaou

Sumiko WATANABE

Medical Technology Course, Department of Health Sciences, School of Medicine, Kyushu University  
The Past, Present and Future of Cytology

胞学会は，IAC に呼応する形で設立された日本婦人科細胞診談話会をその起源としている。その後，他科領域の進歩に合わせて1961年にIACがInternational Academy of Cytologyと改称されたのを期に，1962年(昭和37年)，我が国でも東京細胞診研究会などと合同して，日本臨床細胞学会と称するようになった。

九州においては，1968年8月，当時九州大学医学部病理学の橋本美智雄教授が，第1回九州細胞診講習会を開催した。これを期に，同年，九州細胞診研究会(当時国立福岡中央病院の相川博技師長が初代会長)が結成され，九州細胞診研究会雑誌も発刊された。1980年，日本臨床細胞学会の会則変更にもとない九州細胞診研究会は発展的解消をし，当時九州大学医学部婦人科学産科学教室の滝一郎教授を支部長に，日本臨床細胞学会九州支部として再発足した。その後，1985年，日本臨床細胞学会の支部は県単位に設置するように制度が明確化され，九州でも各県に支部をおき，九州支部はこれら各県支部の連合会となった。当時佐賀医科大学産科婦人科学教室の杉森甫教授を会長に，日本臨床細胞学会九州連合会が発足し，年1回の学術集会と雑誌の発行を実施している。

このように県支部がまずあってそれらが合同して連合会が組織されるという通常の成立過程とは逆であったことが，他地域の連合会よりも結束力が強い理由の一つ<sup>2)</sup>のようである。九州の連帯感・結束力のよさは，発足当初からの功労者の諸先輩方に寄与するところが大きい。その一人に西国廣氏がいる。西氏は日本細胞診断学推進協会細胞検査士会の副会長であり，多くの論文や教科書を執筆し，1992年(平成4年)第11回国際細胞学会においてIAC技師賞を受賞した。ちなみに西氏は現九州大学保健学科の前身である九州大学医学部附属衛生検査技師学校の第4回生でもある。

## 2. パップ・スキャンダルを経験して

細胞診は子宮頸癌の有用な診断法として順調に発達してきたが，癌細胞を判定する基準が経験的要素を多く含むため，客観性に欠けていた。このことを背景に，米国にて以下のパップ・スキャンダルが起こり，細胞診の報告方式を含めた改革が始まった。

1987年2月2，3日付のThe Wall Street Journal紙が，米国における子宮頸癌細胞診の信憑性に関して癌の見落とし率の高いことを指摘し，ピューリッツア賞を受賞した。このことに端を発し，事態に対処すべき新しい報告方式が米国国立癌研究所(National Cancer Institute - NCI, Bethesda)で，約3年の間に第1回，第2回のworkshopを通して検討され，その結果がTBS 1991として発表された。この報告様式は大別して，①標本の適否，②総括診断，③記述的診断の項目より成り立っている。特徴は細胞採取部位がSCJ(Squamo-columnar junction)からとられた細胞であるかという点を重視したことにある。その後，細胞診の発達にともなう新しい技術の導入(自動細胞診断装置の開発，液状処理標本—Liquid based-Preparation—，Human Ppilloma Virus (HPV)の検出法など)に対応するため2001年に第3回workshopが開催され内容の全面的見直しが行われている<sup>3)</sup>。

## 3. 子宮頸部腺癌の診断基準の確立を目指して：主観から客観へ

近年，子宮頸癌のなかでも扁平上皮癌の発生は減少する傾向がみられるのに対して，腺癌は増加傾向を示している(Table 1)<sup>4)~6)</sup>。

子宮頸癌の有用な診断法として細胞診は発達してきた。扁平上皮系の異型細胞に関する判定基準としては推定病変との照合から十分検討がなされてきた。一方，腺系の異型細胞に関しては，腺癌の発生機序が不明確であることも関係し，その判

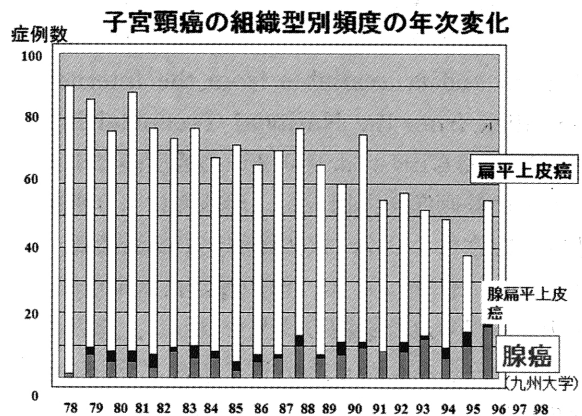


Table 1 子宮頸癌の組織型別頻度の年次変化 (加来，文献4)より引用)

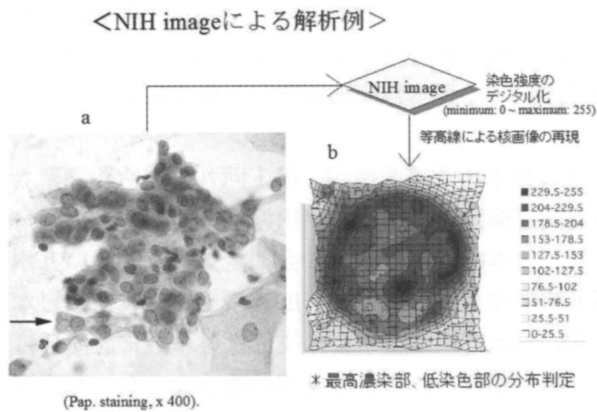


Fig. 2 NIH image による解析例

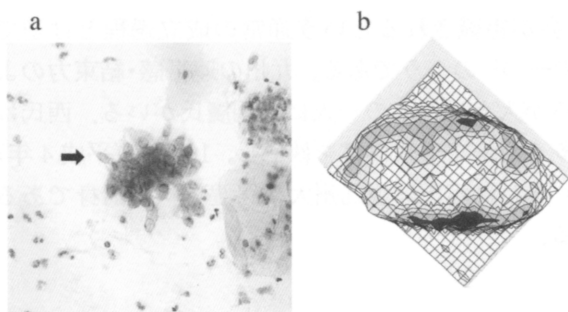


Fig. 3 軽度異形成症例に出現した細胞：細胞診において異型腺細胞と判定された (Pap染色, x 400). b: NIH Image 分析による腺細胞の核のデジタル画像 (Fig. 3a の矢印の細胞). ヘマトキシリンにより最も強く染色された場所は核の辺縁部分に分布しこの状態を pattern A とした (渡辺ら, 文献 12) より引用)

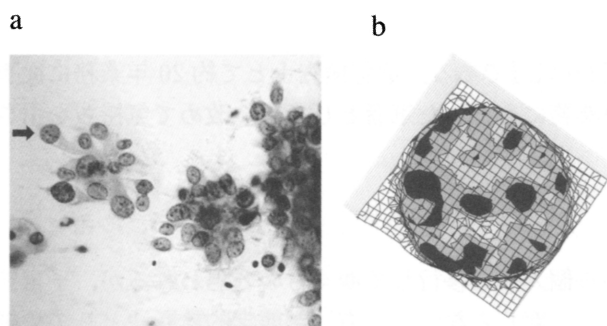
定基準は十分に確立されていない。結果、早期子宮頸部腺癌の細胞診に対する診断感度は 48-91%と報告<sup>7,8)</sup>されている。腺癌は増加傾向を示し、かつ予後不良といわれており<sup>4)</sup>、細胞学的診断基準の確立は急務である。多くの研究者がこの問題点を解決すべく免疫組織化学手法のみならず、分子生物学的手法 (in situ hybridization や、アポトーシス関連等) を用いて検討を重ねているが、得られた情報を細胞診の診断基準にフィードバックして十分なコンセンサスは得られていない。

そこで、我々は、細胞診における子宮頸部の異型腺細胞のクライテリア (核内クロマチン、核小体、極性の乱れ等) のなかでも重要と思われる“核内クロマチン”に注目し、量的・質的变化について“細胞周期”の観点を含めて詳細に検討を重ねてきた。これまで核クロマチンの表現については、“クロマチンの増量”とか“クロマチンの不均等分布”, “cluster内におけるクロマチン差”等、主観的に判断した経験的用語が用いられてきた。しかし、その定義はいまいであり、客観的にクロマチン所見を捉えるいくつかの試みが始まった。1986年、まず、Youngらが、DNAを染めてクロマチン分布について数学的に解析を試みた。しかし、正常細胞を使用して2次元解析に止まったため、病変との関連性は議論されなかった<sup>9)</sup>。1999年にVerganiらは血液疾患であるAtaxia Telangiectasia Disorder患者と健常者のリンパ球系細胞のDNA分布を比較しその相違点を報告している<sup>10)</sup>。また、2002年に村田らは、甲状腺

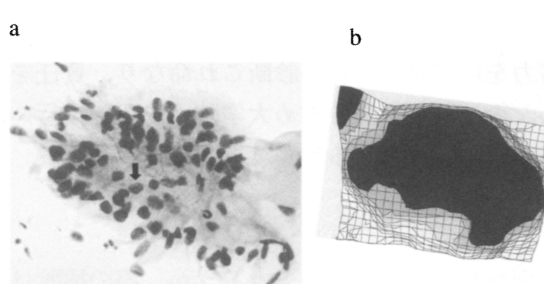
腺の臨床材料を使用してクロマチン分布を診断に応用する試みを行っている<sup>11)</sup>。

我々は、子宮頸部細胞診標本を対象にして腺系細胞のクロマチン分布をより客観的に表現する判定基準づくりを行った<sup>12)</sup>。以下にその概略を述べる。

まず、細胞診標本を固定し、パパニコロウ染色を施した後経験的クライテリアによって“異型”腺細胞と判定した細胞を写真にとり、核画像をNIH image program (developed at the U.S. National Institute of Health and is available from the Internet by anonymous FTP from zippy.nimh.nih.gov or on floppy disk from the National Technical Information Service, Springfield, Virginia, part number PB 95-500195 GEI) により 0-255 の濃度差によるデジタル情報に置き換える。のち、エクセルによって情報をもとに核画像を再構成し、濃淡度により機械的に 10 段階に色分けした (Fig. 2)。そして最高濃染部、淡染部の存在により A (核辺縁部に最高濃染部、中央部に低染色部) (Fig. 3), B (核辺縁部と中央部に濃染部が混在) (Fig. 4), C (核辺縁部に低染色部、中央部に最高濃染部) (Fig. 5) の 3 パターンに分類し、各症例から得られた細胞の状況を調べた。腺系の異常があった症例では B, C のパターンをとることが多く、異常のみられなかった症例では A パターンをとることが多かった。つまり、正常細胞と比較して癌では明らかにクロマチン分布に差がみられることが判明した。また、C パターンは良性病変には出現しなかった。また、パパニコロウ染色脱色後、PI (Propidium Iodide: Sigma Chem. Co., St. Louis, MO) 染色を施した後、核 DNA 量を測定したところ、A パターンを示した核よりも B, C のパターンを示した核 DNA



**Fig. 4** a：腺癌症例に出現した細胞：細胞診においても腺癌と判定された (Pap 染色, x 400). b：NIH Image 分析による腺細胞の核のデジタル画像 (Fig. 4a の矢印の細胞). ヘマトキシリンにより最も強く染色された場所は核の辺縁部分, 中央部分両方に分布し pattern A と pattern C の中間画像で, この状態を pattern B とした (渡辺ら, 文献 12) より引用)



**Fig. 5** a：上皮内腺癌症例に出現した細胞：細胞診においても悪性が推定された (Pap 染色, x 400). b：NIH Image 分析による腺細胞の核のデジタル画像 (Fig. 5a の矢印の細胞). ヘマトキシリンにより最も強く染色された場所は核の中央部分に分布し, この状態を pattern C とした (渡辺ら, 文献 12) より引用)

量の方が有意に高いことが分かった。加えて、パパニコロウ染色における核の染色性と PI 染色のそれを比較し相関係数を算出すると、腺系病変のない症例において低く、腺癌症例において高くなる可能性が示唆された。

このように“主観的”であった表現に“客観性”を持たせることができるようになった。

2004 年 Pranab らも報告しているようによく病理、細胞診といった形態学の世界でもクロマチン分布について、分子生物学的結果を取り入れた判定をしようとする試みが始まっている<sup>13)</sup>。

#### 4. 後進の育成：米・英国との比較から

米国における細胞診断教育 (Cytotechnology Education) は、従来の形態を中心としていた細胞検査士 (Cytotechnologist) 養成から、新技術に基づく細胞科学者 (Cell Scientist) 養成への転換期を迎えている。教育期間は 11~24 ケ月、大学および病院検査室で教育が行われている。また、Jefferson 大学のように組織診断も含めて教育している大学もあるが、最近の教育傾向としては、従来の細胞や組織の形態学診断に加えて DNA 診断やフローなどの新技術を教えており、真の細胞科学者育成を目指している<sup>14)</sup>。

英国で医療従事者として勤務するには、NHS (National Health Service) の定める各専門資格が必要である。細胞検査士 (Cytoscreener) として働くには国際資格 (IAC) のみでは不十分で、NHS Cervical Screening Program Certificate in Cervical Cytology のライセンス取得が義務づけられている。また、病理全般の仕事を担う資格は BMS (Biomedical scientist) である<sup>15)</sup>。

一方日本では、これまで細胞検査士 (Cytotechnologist, CT) の教育は臨床検査技師 (Medical technologist, MT) のライセンスを取得後、1 年の実務経験ののち受験資格を得ていた。実際には細胞検査士養成所等で開講されている専門コースを受けて試験に臨んでいた。臨床検査技師の高学歴化等の諸事情の変化に伴い、1982 年 4 年制大学における細胞検査士教育コースが杏林大学保健学部に、1994 年に北里大学医療衛生学部に開設された。その後、1997 年の認定試験より大学卒業見込みで受験が可能となった。さらに、1999 年群馬大学、2002 年山口大学が CT 教育を開始している。しかし、4 年制大学においては、MT 教育に時間が費やされ、CT 教育にゆとりがないのが現状である。社会的にも専門化された CT の需要は増すものと考えられ、充実した教育制度の確立が望まれる<sup>16)</sup>。

国によって若干の差異はあるものの、細胞診業務に携わるものの教育はこれまでの形態学診断のみでなく、新技術の修得を含めて、進化しようとしていることにはまちがいない。

しかし、先端ばかり見るのではなく、根本的な視点も失ってはならない。23 年間の細胞検査士教育の経

験を有する杏林大学では、以下の心得がある。『標本これ人なり、真心を以て接すべし。技術これ美なり、努力を以て研くべし。診断これ命なり、責任を以て望むべし』である。細胞検査士として約 20 年業務に従事した後、“客観化”を求め大学院にて研究を行い、再び業務にもどった筆者としては、改めて気持ちを引き締めることができる言葉である。

## 5. 今後の展望

細胞診そのものの将来はどうか。癌の検診は集団から個人へと移行してゆくものと思われるが、子宮頸癌を中心にスクリーニングの手段としての細胞診の価値は変わらない。一方、形態学的診断法としての細胞診は、病理組織診と比較して低侵襲性でコストが低い等の点において優れており、これまでより一層重要視される可能性が高い。

2005 年の *Acta Cytologica* に投稿された original article のなかでは穿刺吸引細胞診に関するものが約 40% あり、なんらかの分子生物学的手法を用いた論文は 50% を超えている。形態学的検討が主流であった一時代とは、明らかに変化がみられる。今後、穿刺吸引細胞診、術中細胞診などの要求が増えてくると思われる。これに応えるには診断の正確性を保つことが肝要であることはいままでもない。今後は、細胞診の精度をさらに向上させ、社会的利益のためにも、新技術（免疫組織化学や *in situ hybridization* など）を駆使して、形態学的変化の科学的裏づけを解明し、細胞診を“科学”として確立していかなければならない。

## 参 考 文 献

- 1) 根本則道：求められる細胞診専門医・指導医の将来像と認定試験のあり方，日臨細胞誌 43：429-433，2004.
- 2) 杉森甫：九州連合会 20 年の歩みと今後の展望，日臨細胞九州会誌 36：11-12，2005.
- 3) 野田定，鳥居貴代，潘静：採取法とベセスダシステムへの対応，産婦人科治療 85：11-18，2002.
- 4) 加来恒壽：子宮頸部腺癌を巡る話題～特に悪性腺腫について，日臨細胞北海道会報 14：1-5，2005.
- 5) Zaino RJ：Glandular lesions of the uterine cervix. *Mod Pathol* 13：261-274，2000.
- 6) Devesa SS, Young JLJ, Brinton LA and Fraumeni JFJ：Recent trends in cervix uteri cancer. *Cancer* 64：2184-90，1989.
- 7) Krane JF, Granter SR, Trask CE, Hogan CL and Lee KR：Papanicolaou smear sensitivity for the detection of adenocarcinoma of the cervix. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 93：8-15，2001.
- 8) Schoolland M, Allpress S and Sterrett GF：Adenocarcinoma of the cervix, sensitivity of diagnosis by cervical smear and cytologic patterns and pitfalls in 24 cases. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 96：5-13，2002.
- 9) Young IT, Verbeek PW and Mayall BH：Characterization of chromatin distribution in cell nuclei. *Cytometry* 7：467-474，1986.
- 10) Vergani L, Fugazza G, Chessa L and Nicolini C：Changes of chromatin condensation in one patient with ataxia telangiectasia disorder：A structural study. *J Cell Biochem* 75：578-586，1999.
- 11) Murata S, Mochizuki K, Nakazawa T, Nakamura N, Yamashita H, Urata Y, Ashihara T and Katoh R：Detection of underlying characteristic of nuclear chromatin patterns of thyroid tumor cells using texture and factor analyses. *Cytometry* 49：91-95，2002.
- 12) Watanabe S, Iwasaka T, Yokoyama M, Uchiyama M, Kaku T and Matsuyama T：Analysis of Nuclear Chromatin Distribution In Cervical Glandular Abnormalities. *Acta Cytologica* 48：505-513，2004.
- 13) Pranab D：Chromatin Pattern Alteration In Malignant Cells. *Diagnostic Cytopathology* 32：25-30，2004.
- 14) Greening SE：Cytotechnology Training in the United States：Challenges and Opportunities. *J. Jpn. Soc. Clin. Cytol.* 43：415-421，2004.
- 15) 田淵未里：英国細胞検査士として働くために…[http://www.ctjsc.com/kaigai/uk/UK\\_cytology.htm](http://www.ctjsc.com/kaigai/uk/UK_cytology.htm)
- 16) 飯島淳子，服部学，吉田朋美，尾野緑：4 年制大学における細胞検査士教育。日臨細胞誌 43：410-414，2004.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です。)