原 著

子宮頸部初期浸潤癌の細胞診

九州大学医学部産婦人科学教室

杉森 甫 柏村 正道 柏村 賀子 浜崎 康夫
塚本 直樹 松山 敏剛 西村 篤乃 滝 一郎

はじめに 研究材料ならびに方法

最近における細胞診の進歩は目覚ましく、その判定にあたっては、従来の Papanicolaou 分類ではあきたらず、疾患名や病理組織学的背景をも推定あるいは診断するようになりつつある。一方、婦人科領域においては、子宮頸癌の発生病態がしだいに明らかにされてゆくにつれ、異形成上皮、上皮内癌、初期浸潤癌などの初期病変の診断を確定することが、治療法の選択と関連してきわめて重要なことになっている。このような診断は診査切除標本について病理組織学的になされるのが通例である。しかし、たとえ、コルポスコピー下の狙い切除を行った場合でも、診査切除の組織診断は摘出子宮頸部の精査による最終診断とは必ずしも一致しないことがある。病巣全域より細胞を採取することのできる細胞診は、このような診査切除組織診の短所を補いうる可能性を持つと考えられるので、これら子宮頸部の初期上皮異常を細胞学的に診断しようとする研究が盛んに行われてくる。

確かに、上皮内癌や異形成上皮の細胞診に関しては幾多の研究報告がなされている。しかし、初期浸潤癌の細胞診についての報告はまだあまり多くない。今回、われわれは初期浸潤癌の細胞像について詳細に検討する機会を得たので、その結果の概要について報告する。

1973 年 1 月～1976 年 5 月の間に九州大学医学部産婦人科学教室において治療した頸部初期浸潤癌 48 例を研究対象とした。初期浸潤癌の定義はさまざまであるが、われわれは明らかな浸潤を認め、かつその深さが表層上皮表面より 3 mm 未満のものを初期浸潤癌とした。

子宮腔部および頸管内を綿棒にて擦過、塗抹標本を作成し、直ちにエーテル・アルコール等量混合液中で固定後、Pap. 染色を施行した。細胞学的検索は、まず 100 倍にて全視野を観察し、異型細胞の数、集塊形成の程度、白血球の多寡、tumor diathesis の有無を検した。次いで 400 倍にて各異型細胞の性状を検討し、表 1 に示するような規準に基づいて、異形成上皮、上皮内癌、初期浸潤癌、進行浸潤癌の判定を行った。

初期浸潤癌と考えられる細胞像を示した症例より任意に 10 例を選び、各例 100 個ずつの異型細胞につき micrometer で細胞および核の長径・短径を計測し、細胞形、細胞質の染色性、核形、染色質像、核小体の状態を記録した。

円錐切除術あるいは子宮全摘術による摘出標本については各症例より 12～30 個のブロックを切り出し、階段状亜連続切片を作成し、各切片について病変の存在部位と拡がり micrometer で計測し、病巣復構図を作成した。今回検索した症例はすべてこのようにして前述の

表 1 細胞診による境界病変の鑑別

	背景	異型細胞	集塊	核異常細胞		癌細胞	核小体
				核異常	細胞型		
軽度異形成	清	少	—	軽度	表. 中層	—	/
高度異形成	清	↓	—	高度	表. 中. 深層	—	/
上皮内癌	清	↓	+	高度	中. 深層	+	未分化
浸潤癌	汚	多	+	高度	中. 深層	+	分化型

The cellular features of microinvasive cervical cancer.

Hajime SUGIMORI, M.D., Masamichi KASHIMURA, M.D., Yoshiko KASHIMURA, M.D., Yasuo HAMASAKI, M.D., Naoki TSUKAMOTO, M.D., Toshitaka MATSUYAMA, M.D., Atsunori NISHIMURA, M.D. & Ichiro TAKI, M.D.

Dept. Obst. & Gynec., Kyushu University, Fukuoka, Japan.

昭和 51 年 9 月 16 日受付

基準により初期浸潤癌と確定診断したものである。

研究成績

1. 初期浸潤癌の細胞像

標本上にみられる異型細胞の数はさまざまであるが、100 倍で鏡検した場合、ほとんど各視野に認められる場合を多数 (++)、全視野を探して 10 カ所程度以内に認められるものを少数 (±)、その中間のものを中等度 (+) として表現すると、48 症例のうち、異型細胞多数のもの 31.2%、中等度のもの 33.3%、少数のもの 35.5% であった。これら異型細胞の集塊は多数のもの 8.3%、中等度 37.5%、少数のもの 25.0% であり、29.2% の症例では集塊をほとんど認めえなかった。背景には何らかの程度に多形核白血球を認め、その他、リンパ球、組織球、時には形質細胞も散見された。細胞の破砕片や組織からの滲出液で標本の背景が汚染される、いわゆる tumor diathesis は 22.9% に認められた (表 2)。

異型細胞 1,000 個についてみると、32.4% は孤立散在性に出現し、他は集塊として出現していた。細胞を大きさや形から表層型、中層型、深層型に分類してみると、表層型 12.9%、中層型 51.2%、深層型 35.9% で、中層型異型細胞が最も多かった。細胞の形は円～楕円形 39.7%、紡錘形 22.6%、多稜形 32.1%、その他不整形 5.6% であり、染色性は青緑色に染まるものが 89.3% で最も多かった。核についてみると、核形が不整なもの 28.0% に認められ、染色質は細 75.4%、粗 15.4%、無構造 9.2% であり、核小体は小さいものを 17.7% に、大型のものを 2.8% に認めた。

核および細胞質の面積を長径×短径× $\pi/4$ として求めると、平均核面積 $74.7 \pm 6.7 \mu^2$ 、細胞面積 $226.4 \pm 13.3 \mu^2$ 、核細胞質比は $37.7 \pm 4.1\%$ である。

これらの異型細胞を表・中層型および深層型核異常細胞、未分化型および分化型癌細胞の 4 種に分類してみると、未分化型癌細胞が最も多く、深層型核異常細胞、分化型癌細胞がこれに次ぎ、表・中層型核異常細胞は最も少なかった (表 4)。すなわち写真 1～3 に示すような未分化型癌細胞の集塊を作って出現し、染色質は粗なこととも (写真 2) 細なこと (写真 3) もある。核異常細胞 (写真 4) や分化型癌細胞 (写真 5) のほか、線維型ないし紡錘型のきわめて小型の細胞 (写真 6) が出現するのが特徴的で、このため、異型細胞の大きさ、形、染色質構造などの点において、細胞像はきわめて多彩な外観を呈する。このほか、錯角化に伴う小型細胞が 10 例に認められた。

表 2 初期浸潤癌の細胞像

	多	中	少
多形核白血球	18.8	52.0	29.2
異型細胞数	31.2	33.3	35.5
細胞集塊性	8.3	37.5	25.0
tumor diathesis	22.9 %

写真 1 癌細胞の集塊 (×400)。

写真 2 癌細胞の集塊。粗顆粒状の染色質を有している。右下方には核異常細胞を認める (×400)。

写真 3 未分化型癌細胞。均一で細顆粒状の染色質を有し、核小体が明瞭である (×1,000)。

表 3 初期浸潤癌の細胞像

細胞像	例数	%
異形成上皮型	6	12.5
上皮内癌型	13	27.1
微小癌型	23	47.9
浸潤癌型	6	12.5

表 4

細胞像		核異常細胞 癌細胞			
		表・ 中層型	深層型	未分化型	分化型
異形成上皮型 6 例	多	1	1		
	中	2	4		
	少	2	1		
	無	1		6	6
上皮内癌型 13 例	多	1	1	1	
	中		4	11	
	少	3	4	1	1
	無	9	4		12
微小癌型 23 例	多	1		14	3
	中	4	12	6	10
	少	8	7	3	10
	無	10	4		
浸潤癌型 6 例	多			5	
	中			1	3
	少		1		1
	無	6	5		2
合 計 48 例	多	3	2	20	3
	中	6	20	18	13
	少	13	13	4	12
	無	26	13	6	20

表 5

細胞像	Tumor diathesis	異型細胞数			集塊形成			
		多	中	少	多	中	少	無
異形成上皮型	0		1	5	1	1	4	
上皮内癌型	2		4	9	3	6	4	
微小癌型	6	10	10	3	13	5	5	
浸潤癌型	3	4	2		4	1		1

写真 4 中層型核異常細胞 (×400).

写真 5 未分化～分化型癌細胞. 種々の型の細胞がみられ, 多彩な外観を示す. 背景はきれいである (×400).

写真 6 きわめて小型の線維型～紡錘型の癌細胞 (×400).

2. 症例ごとの検討

前項の成績は初期浸潤癌全体としての細胞像であるが, 各症例により, その細胞像はかなり異なっている. 表 1 の規準にしたがって細胞診により病変推定を行うと, 異形成上皮 6 例 (12.5%), 上皮内癌 13 例 (27.1%), 初期浸潤癌 23 例 (47.9%), 浸潤癌 6 例 (12.5%) となった (表 3). 表 4, 5, 6 より明らかなように異形成上皮

と診断した標本の背景はきれいであり, 孤立して散在する少数の異型細胞はすべて核異常細胞と判定された. 上皮内癌とされた標本は 13 例中 11 例に tumor diathesis を認めず, 異型細胞数は少なく, 未分化型癌細胞が大部分を占め, 少数の深層型核異常細胞が混在しているが, 分化型癌細胞はほとんど認められなかった. 初期浸潤癌としたものではかなり多数の異型細胞が集塊を形成して

表 6 細胞診で誤った主な理由

異形成上皮と判定した例	6 例
異型細胞数が非常に少ない	5
核異常細胞のみ認められる	6
上皮内癌と判定した例	13 例
異型細胞数が少ない	9
分化型癌細胞がない	12
進行浸潤癌と判定した例	6 例
Tumor diathesisがある	3
異型細胞数が多く、かつ集塊形成が著明である	4

表 7 細胞像と異常上皮の拡がり

細胞像	頸管縦軸上の長さ	円周上の拡がり
異形成上皮型	10.0	5.0/8
上皮内癌型	11.3	4.5/8
微小癌型	16.5	6.2/8
浸潤癌型	16.2mm	7.4/8

表 8 浸潤部位と細胞像

浸潤の深さ	表層上皮より浸潤	腺上皮より浸潤
1 mm	CC MMMMM	MMM II
2 mm	CCCD DD MMMMMMM	CCCCC CDD D MI
3 mm		CC MMM II

D: 異形成型 C: 上皮内癌型 M: 微小癌型 I: 浸潤癌型

いるのがみられ、未分化型癌細胞が大多数を占めるがそれに混じって分化型癌細胞が核異常細胞と共に出現しており、上皮内癌型のものに比し一段と多彩な細胞像を示した。しかし、背景は 23 例中 17 例がきれいであった。進行した浸潤癌と判定した標本は tumor diathesis が 6 例中 3 例に認められ、異型細胞数がきわめて多く、かつ大型の集塊を多数形成していた。核異常細胞はほとんどなく、すべてが癌細胞と判定されるようなものであった。

3. 細胞像と病巣の拡がりや深さとの関係

前項に述べた種々の細胞像と、病理組織学的に検索した上皮異常の拡がりや浸潤の深さとの関係について検討した。

異形成以上の上皮異常の拡がりを病巣復構図より算出してみると、頸管縦軸上の長さは異形成上皮型、上皮内癌型、微小癌型、浸潤癌型の順に 10.0、11.3、16.5、16.2 mm であり、円周を 8 等分割してみた場合、頸管円周上の拡がりはそれぞれ 5.0/8、4.5/8、6.2/8、7.4/8 であり、細胞診でより悪性に診断されたものほど病巣の

範囲が広がった (表 7)。

また、浸潤の深さや浸潤部位と細胞像との関係をみると、表 8 のように、浸潤の深さ 1 mm までのものでは、浸潤部位が表層に近いめか細胞像に強く反映されている。浸潤の深さ 2 mm までのものについては、表層上皮より浸潤が起こっている症例では比較的良く細胞像に反映されているが、腺上皮より浸潤が起こっている例では、細胞診は異形成上皮や上皮内癌の像を示すものが多かった。3 mm 程度の浸潤になると、細胞像からも浸潤のことが明らかであるものが多かった。

考 察

異形成上皮や上皮内癌あるいは浸潤癌の細胞像については数多くの詳細な報告があるが、初期浸潤癌の細胞像についての記載はあまり多くない。基礎となる初期浸潤癌の病理組織学的定義が明らかでないことが、その大きな理由と思われる。初期浸潤癌を進行浸潤癌と同様に治療するならば、この両者の鑑別はさして重要な意義を持たないかも知れない。しかし、初期浸潤癌に対しては縮小した術式を応用して治療の実をあげようとする機運が生じて以来、術前における両者の鑑別はにわかに重要な意義を帯びることになった。

初期浸潤癌例では比較的多数の異型細胞が出現するが、上皮内癌の場合に比し、異型細胞の種類の多いことが特徴の一つであると考えられる。われわれはこれを表・中・深層核異常細胞、未分化型、分化型癌細胞に分類したが、細胞質の染色性、染色質や核小体の形態などの差を考慮に入れると、はるかに多彩な細胞像が観察される。Tweeddale らは初期癌にみられる異型細胞として、非角化型癌細胞、角化型癌細胞、集塊型癌細胞、小型癌細胞、未分化癌細胞、第Ⅲ型癌細胞、線維型細胞の 7 種を挙げているが、きわめて当を得た分類であると考えられる。

これら異型細胞の核および細胞質の平均面積、核細胞質比は $74.7 \mu^2$, $226.4 \mu^2$, 37.7% であった。これは Ng らの $88.2 \mu^2$, $219.1 \mu^2$, 40.3%, Alousi らの $89.5 \mu^2$, $231 \mu^2$, 41.86% にそれぞれ近似した値であった。前にわれわれは 7 例の微小浸潤癌について平均核径 11.1μ , 細胞径 18.7μ と報告したが、今回の計測ではこれよりやや小型であった。これは症例ごとのばらつきが大きいため、症例の選択の差によるものと考えられる。また、前述のように多種類の異型細胞が出現するので、これらを総合しての平均値はあまり重要ではないようにも思われる。

初期浸潤癌例の70%に集塊状異型細胞が認められ、診断のための一つの基準になると思われた。これらの集塊は、天神らも指摘しているように、上皮内癌の場合に比し大型で組織様の塊りをなしていることが多い。これが多量に多いと逆に進行浸潤癌と誤る原因となる。tumor diathesisの少ないこと、変性癌細胞、奇怪細胞の無いことなどが鑑別の根拠になると考えられる。

しかしながら、個々の症例についてみると、われわれの細胞診の正診率は48例中23例(47.9%)にとどまった。著者らと同様の細胞把握をしたと思われる天神らの報告でも21.4%が上皮内癌、14.3%が異形成上皮と診断されている。しかし、われわれの正診率はNgらの87.1%に比較すると、はるかに低率である。われわれは前述のごとく異型細胞を4種類に分類したが、多種類の異型細胞をもっと精細に読む必要があると考えられる。核染色質をわれわれは細、粗、無構造の3種に分類しているが、Ngらはさらに染色質の分布が均等か否かによって区別し、均等分布、不均等分布が上皮内癌では71.8, 0.6%, 初期浸潤癌では40.6, 30.0%, 浸潤癌では13.7, 59.0%であったと述べており、鑑別の大きな根拠にしているようである。しかしながら、われわれが異形成上皮と判定した6例では、どのようにみてもそれ以上の診断は得られそうになく、細胞採取法を問題にせねばならない。われわれは綿棒擦過法を用いているが、これよりも深部の細胞を採取しうるスパーテル法によった場合、あるいはNgらのように頸管吸引法を併用した場合、正診率がどのように変化するか興味深い点である。

標本上に出現する異型細胞の数や種類は頸管表層の上皮異常の程度や拡がりやを良く反映していることを前に報告したが、今回の検索でも両者が密接な関係にあることが示された。細胞像で浸潤が疑われたものでは、病巣範囲が広いものや表層近くに浸潤巣が認められるものが多かった。これは細胞診標本上に出現する細胞はごく表層の細胞のみであるから、浸潤に伴う変化が表層上皮に及んでいなければ、細胞診では浸潤の判定はできないことを示している。深部の腺上皮より浸潤が起り、表層上皮には異形成上皮程度の変化しかみられない症例もあり、このような例では、細胞診による浸潤の判定は困難であろう。しかし、幸いにもこのような症例はきわめて少数であるので、大多数の初期浸潤癌は細胞診技術の向上によって、さらに高い正診率で診断されるようになるものと期待される。

Summary

The cellular features of 48 cases with microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix were precisely examined. The microinvasive cancer was defined as microscopic cancer penetrating into the stroma no more than 3 mm from surface of the epithelium.

1. Tumor diathesis was evident in 22.9% of the samples. Many of the atypical cells occurred in aggregates. The differentiated cancer cells were found in addition to the dyskaryotic cells and undifferentiated cancer cells inducing the cellular features more variegated than those of carcinoma in situ.

2. The cytologic findings were varied case by case. One showed cell pattern like the dysplasia, while the other showed just like the outspoken squamous cell cancer. Only 47.9% were correctly recognized as microinvasive cancer.

3. Severity and extent of the abnormalities in surface epithelium of the cervix were well reflected upon the cellular features.

文 献

- 1) Alousi, M.A., Ballard, L.A., Reilly, J.V. & Alousi, S.S.: Microinvasive carcinoma and inflammatory lesions of the cervix uteri: Histologic and cytologic differentiation. *Acta Cytol.*, 11: 132~136, 1967.
- 2) Ng, A.B.P., Reagan, J.W. & Lindner, E.A.: The cellular manifestations of microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Acta Cytol.*, 16: 5~13, 1972.
- 3) 杉森 甫, 田中祥照, 西村篤乃, 浜崎康夫, 塚本直樹, 柏村正道, 柏村賀子, 滝 一郎: 子宮頸部境界病変の細胞診. *日臨細胞誌*, 13: 180~186, 1974.
- 4) 天神美夫, 山本久美夫, 杉下 匡: 子宮頸癌 Ia 期の細胞診. *産婦の世界*, 27: 737~742, 1975.
- 5) Tweeddale, D.N., Langenbach, S.R., Roddick, J.W. Jr. & Holt, M.L.: The cytopathology of microinvasive squamous cancer of the cervix uteri. *Acta Cytol.*, 13: 447~454, 1969.