原 著

女性性器における腺癌および腺扁平上皮癌の 通信スメア標本中の細胞所見について

大阪府立成人病センター

野 田 定

多根病院産婦人科

林 田 英 隆

大阪府医師会臨床検査センター細胞診断室

伏見 恵 杉田 順子 板東 好美 小林 裕子
藤原 文子 福井 雅子

I. はじめに

近年, 細胞診による腺癌またはその類似病変の診断成績は, 採取方法の改良および診断技術の発達により, 著しく向上しており, Reagan et al.⁸⁾によれば, 子宮内膜腺癌では 1948 年から 1952 年までの 4 年間に, 74 例中 54 例 (73.0%) の診断率であったものが 1968 年から 1972 年までの 4 年間では 78 例中 68 例 (87.2%) の診断率になったという. たしかに典型的な腺型悪性細胞の診断は日常の細胞診においても比較的容易になされるようになった. しかし, 通信スメアによる場合は採取方法がまちまちの上, 検体がプールスメアのことが多く, また, その固定方法が不完全なこともあり, 採取細胞が変性などをうけて, 通常の評定基準がそのまま実際に応用出来ない症例が多くなって来ている. 著者らはこのような症例について判定の基準となる各項目について再検討を行

い, 通信スメアの際の評定基準ともいえる項目について若干の知見を得たので, ここに報告する.

II. 研究対象

過去 6 年間に主として開業医より大阪府医師会臨床検査センター細胞診断室に送られて来た 42,000 例の通信スメアのうち, 主として大阪府立成人病センターにおいて組織学的に腺癌または腺扁平上皮癌と診断された 27 例 (発見率 0.064%) 中, 以下のべる各項目の再検討を行い得た 22 例, すなわち, 頸部腺癌 12 例, 体部腺癌 5 例, 頸部腺扁平上皮癌 4 例, 転移性頸部腺癌 1 例についての報告である.

III. 研究方法

1. 検討項目

研究対象 22 例について, 以下のべる事項について検討を加えた.

- ① 閉経後の症例または月経周期第 12 日目以後の症例における内膜細胞の出現の有無.
- ② 赤血球, 白血球, 組織球の出現の有無.
- ③ Karyopyknotic Index (KPI) の評価.
- ④ 悪性細胞所見.
 - i) 核異型の程度, ii) 核小体の出現状態, iii) 悪性細胞の集合性.

2. 判定基準

Reinvestigation of Cytological Findings of Adenocarcinoma and Adenosquamous Carcinoma of the Female Genital Tract in Mailing Smears

Sadamu NODA

The Center for Adult Diseases, Osaka

Hidetaka HAYASHIDA

Department of Ob-Gyn, Tane Hospital, Osaka

Megumu FUSHIMI, Junko SUGITA, Yoshimi BANDO, Yuko KOBAYASHI, Fumiko FUJIHARA, Masako FUKUI

Department of Cytology, Osaka Medical Association, Osaka

昭和 51 年 9 月 13 日受付

① 内膜細胞……倍率 200 倍でスクリーニングを行い、全視野中で内膜細胞の集団を 4 コ以上認めるものを(卅)、2～3 コを(卅)、1 コを(十)、ほとんど認められないものを(一)としてあらわした。

② 赤血球、白血球、組織球……倍率 200 倍でスクリーニングを行い、全視野に認められるものを(卅)、全視野に認められないが集塊をなして散在性に認められるものを(卅)、一部孤立散在性に認められるものを(十)、ほとんど認められないものを(一)としてあらわした。

③ KPI……対象症例を閉経前後に分け、100 コの扁平上皮細胞(表層細胞、中層細胞)中、濃縮核を有する細胞の百分率で 0～29%、30～59%、60～89% に分類した(90% 以上は該当例なし)。

④ 悪性細胞所見

i) 核異型……核の大小不同およびクロマチン顆粒の著明なものを強度異型、そのいずれか 1 つを欠くものを中等度異型、いずれも著明でないものを弱異型とした。

ii) 核小体……数の出現は変性により不明なため、明らかに核小体と認められ、直径 1 μ 以上を著明、1 μ 以下を中等度とし、痕跡的、または認められないものを弱または無とした。

iii) 集合性……明らかな集合性を認めるものを有、悪性細胞の散在性か孤立性のものを無とした。

IV. 研究成績

対象症例をその最終組織型別に検討した。

表 1 頸部腺癌 12 例の検討成績

検討項目		判 定		有			無	
				冊	冊	十	計	一
内 膜 細 胞 (閉経前は月経周 期第12日以後)	閉経前	2	2	1	5	2		
	閉経後	0	2	1	3	2		
赤 血 球		7	1	0	8	4		
白 血 球		2	7	3	12	0		
組 織 球		0	1	1	2	10		
Karyo Piknotic Index		%	0～29		30～59		60～89	
		閉経前	3		2		2	
		閉経後	3		1		1	
悪性細胞所見	核 異 型			核 小 体 の 出 現			悪性細胞の 集 合 性	
	強	中	弱	著明	中	弱また は 無	有	無
	2	8	2	2	1	9	12	0

1. 頸部腺癌 (12 例)

年齢分布は 35 歳～65 歳、閉経前 7 例、閉経後 5 例で、平均 48.7 歳、分娩既往は未産婦 2 例、経産婦 10 例(1 経産 2 例、2 経産 6 例、3 経産 1 例、7 経産 1 例)の計 12 例であり、その臨床診断は腺部癌 1 例、腔部ビラン 9 例、頸管炎 2 例であった。通信スメアの判定は疑陽性 5 例、陽性 7 例であり、その各項目の検討成績は表 1 に示すごとくである。すなわち、内膜細胞の出現は閉経前が 5 例、閉経後は 3 例に、赤血球の出現は 8 例、白血球は全例に出現し、組織球はわずか 2 例にのみ出現、KPI は閉経前後とも 0～29% 区分にやや多く、核異型は中等度異型に 8 例と最も多くみられた。一方、腺癌細胞の特徴的所見とされる核小体の出現は弱または無が 9 例と最も多かつ

図 1 頸部腺癌例(植○悦○, 47 歳, $\times 200$)

内膜細胞(一)、赤血球(卅)、白血球(卅)、組織球(一)、KPI (10%)、悪性細胞の核異型中、核小体の出現無、悪性細胞の集合性有。

表 2 体部腺癌 5 例の検討成績

検討項目		判 定		有			無	
		冊	冊	+	計	—		
内 膜 細 胞 (閉経前は月経周 期第12日以後)	閉経前	0	0	1	1	0		
	閉経後	0	0	3	3	1		
赤 血 球		2	1	1	4	1		
白 血 球		0	1	3	4	1		
組 織 球		0	1	1	2	3		
Karyo Piknotic Index		%	0～29		30～59		60～89	
		閉経前	0		1		0	
		閉経後	1		1		1	
悪性細胞所見	核 異 型			核 小 体 の 出 現			悪性細胞の 集合性	
	強	中	弱	著明	中	弱または無	有	無
	0	1	4	0	2	3	5	0

た。悪性細胞の集合性は全例にみられた。図1は内膜細胞(一), 赤血球(卅), 白血球(卅), 組織球(一), KPI(10%), 悪性細胞の核中等度異型, 核小体の出現無し, 悪性細胞の集合性有りとなされた症例のスミア像である。

2. 体部腺癌(5例)

年齢分布は47歳~75歳, 閉経前1例, 閉経後4例で, 平均63.4歳, 分娩既往は未産婦1例, 経産婦4例(1経産2例, 2経産1例, 3経産1例)の5例である。通信スミア判定は疑陽性1例, 陽性1例で, 残りの3例は初回通信スミアで陰性とされ, なお, 子宮内膜吸引スミアおよび子宮頸管内擦過スミアによる再検で陽性と診断されたものである。臨床診断は異常出血2例, 腔炎2例, 所見なし1例で, 各項目の検討成績は表2に示すごとく

図2 体部腺癌例(石○正○, 61歳, ×400)

内膜細胞(+), 赤血球(-), 白血球(-), 組織球(-), KPI(6%), 悪性細胞の核異型弱, 核小体の出現中, 悪性細胞の集合性有。

表3 頸部腺扁平上皮癌4例の検討成績

検討項目		判 定	有				無	
			冊	冊	+	計	—	
内 膜 細 胞 (閉経前は月経周 期第12日以後)		閉経前	0	2	1	3	1	
		閉経後	0	0	0	0	0	
赤 血 球			2	0	2	4	0	
白 血 球			0	2	2	4	0	
組 織 球			0	0	1	1	3	
Karyo Piknotic Index		%	0～29		30～59		60～89	
		閉経前	0		1		3	
		閉経後	0		0		0	
悪性細胞所見	核 異 型			核 小 体 の 出 現			悪性細胞の 集 合 性	
	強	中	弱	著明	中	弱また は 無	有	無
	1	3	0	1	0	3	4	0

である。KPIについては少数例のため, その傾向について断定することは出来ないが, 30~59%区分にやや多い傾向がみられた(測定不能1例は扁平上皮細胞の出現が全くなかった例である)。図2は内膜細胞がごく少数みられたが, 赤血球, 白血球, 組織球共にみられず, また, KPIの上昇もなく, 悪性細胞の核異型弱く, 核小体も著明でないが細胞の集合性を有する例である。

3. 頸部腺扁平上皮癌(4例)

年齢分布は35歳~48歳, 全例閉経前で, 平均43.3歳, 分娩既往は未産婦1例, 経産婦3例(1経産1例, 2経産1例, 5経産1例)の4例である。臨床診断は腔部ビラン3例, 閉経後出血1例である。通信スミア判定は疑陽性2例, 陽性2例であった。各項目の検討成績は

図3 頸部腺扁平上皮癌例(井○君○, 48歳, ×200)

内膜細胞(-), 赤血球(+), 白血球(+), 組織球(-), KPI(89%), 悪性細胞の核異型中, 核小体の出現弱, 悪性細胞の集合性有。

表4 転移性頸部腺癌1例の検討成績

検討項目		判 定				有			無	
		卅	卅	+	計	一				
内 膜 細 胞 (閉経前は月経周 期第12日以後)		閉経前								
		閉経後				1	1			
赤 血 球								1		
白 血 球		1				1				
組 織 球				1		1				
Karyo Piknotic Index		% 閉経前		0～29		30～59		60～89		
		閉経後		1						
悪性細胞所見	核 異 型			核 小 体 の 出 現			悪性細胞の集合性			
	強	中	弱	著明	中	弱または無	有	無		
		1				1	1

図 4 転移性頭部腺癌例 (植○初○, 48 歳, $\times 200$)
 内膜細胞 (+), 赤血球 (-), 白血球 (#), 組織球 (+), KPI (8%), 悪性細胞の核異型中, 核小体の出現弱, 悪性細胞の集合性有.

表 3 に示すごとくであり, 内膜細胞の出現は 3 例, 赤血球, 白血球は共に全例に出現した. 組織球は 1 例のみに出現し, 頭部腺癌同様低値を示している. KPI は 60~89% 区分に多く出現し, 核異型は中等度に最も多く 3 例で共に頭部腺癌の成績に類似している. 図 3 は KPI が比較的高いと認められた例のスミア像である.

4. 転移性頭部腺癌 (1 例)

48 歳, 1 経産婦の直腸癌の転移例. 臨床診断は腔部癌で, 通信スミア判定は疑陽性である. 各項目の検討成績は表 4 のごとくで, 1 症例のため比較検討は出来ないが, KPI の低値, 細胞の集合性がみられる. 図 4 はこの患者のスミア像である.

V. 考 按

頭部腺癌は体部腺癌にくらべ腔スミア中にもしばしば悪性細胞が出現するが, 体部腺癌では腔スミア中の悪性細胞の出現が少ない. そこで, 採取方法がいろいろと工夫され, その結果, 出来るだけ変性の少ない内膜細胞が採取されるようになり, 細胞群所見, 細胞質所見, 核所見について詳細な検討が可能となった. その結果, 1973 年 Underwood et al.⁹⁾ は体部腺癌 225 例中全例 (100%) に, また, 1973 年 Depetrillis et al.¹⁾ は体部腺癌 141 例中 131 例 (92.2%) の高い診断率を報告している (共に Jet Wash. 法).

しかし, 実際に, 日常行われる細胞診では細胞の採取方法, 採取時期によって, そのスミア所見や診断精度が変動することは容易に考えられるところである.

Liu et al.⁴⁾ は子宮腔からの採取スミアの内膜細胞出現は一定であるが, 剝離細胞スミアのそれは不定である

と述べ, 月経周期と内膜細胞出現との関係について, 閉経前正常婦人の腔スミア 2,423 例中, 月経周期の第 1 日~第 7 日目に採取された 258 例の 90 例 (35%) に内膜細胞の出現をみ, 第 8 日~第 15 日目に採取された 990 例の 54 例 (5%) に, 第 16 日~第 23 日目に採取された 726 例の 9 例 (1%) に, そして, 第 24 日~第 31 日目に採取された 449 例の 5 例 (1%) にそれぞれ内膜細胞の出現をみたとのべている. さらにこれを, 月経周期の第 10 日目までとそれ以後の 2 つの時期に分けてみると, 前者の 602 例中 129 例 (21%), 後者の 1,821 例中 29 例 (2%) に内膜細胞の出現があったとのべている.

Pundel⁷⁾ は月経周期の第 8 日目以後採取されたスミアの内膜細胞出現は病的と考え, Koss³⁾ は月経周期の第 12 日目以後のスミア中の内膜細胞出現は異常所見と考えている.

また, Ng et al.⁶⁾ は正常内膜細胞の出現をみた 836 例を採取時期に分け, それぞれの時期の腺癌の頻度を調べている. すなわち, 月経周期の第 14 日目までの 140 例中 0 例 (0.0%), 第 15 日目以後の 453 例中 9 例 (2.0%), 閉経期の 243 例中 14 例 (5.7%) にそれぞれ腺癌を示したとのべている.

Reagan et al.⁸⁾ は子宮内膜吸引採取標本で, 内膜腺癌由来の細胞は単一あるいは集団で出現し, 採取標本 1 cm² 当たり平均 2.9 個の集団がみられたが, 腔スミア標本では悪性腺細胞を認めない時があるとし, また, 核の異型性についてはほとんどが単核, 卵形を示し, 円形の単発核小体を持ち, 核そのものの異型性は中等度のものが多いとのべている. さらに, 彼らは悪性腫瘍細胞以外のスミアの背景に出現する各種の細胞についてもふれ, 組織球が 91.5% に, 赤血球, fibrin は 92.5% に出現し, これらは癌の進行につれて出現頻度も増加するとのべている.

岩淵²⁾ は, わが国細胞診断学上指導的立場の方々著作された, 女性性器細胞診図譜ならびにスライド写真のうち, Pap. 染色されたものを検討し, その所見の表現として,

① 細胞群所見因子については, 23 例中, 核の大小不同 6 例, 集合性 (集団性) 6 例, 重疊性 5 例, 平坦な石垣状 2 例, 立体的配列 1 例, 腺房状乳嘴状 1 例, 染色不同 2 例をあげ, ② 細胞質所見因子では, 27 例中, 小空胞状, 空胞形成粘液産生 14 例, 好塩基性緑色ライトグリーン染色 3 例, 細胞質豊富 2 例, 細胞質狭少, 細胞境界不明瞭, 細胞境界辺縁明瞭, 合胞性, 細胞質は薄く透明, 好酸性橙色エオジン染色, 角化傾向, 細胞が大きい, にそれぞれ 1 例をあげ, ③ 核所見因子として, 42 例中,

核縁不均衡不正, 粗大凝集粗大顆粒状, 明瞭な核小体, 核偏在, 大きな核小体, にそれぞれ 4 例, 濃染性過染性, 核小体増加, にそれぞれ 3 例, 核肥大, 膨大, 膨化, 増大, 核縁円滑, 細網状, クロモセンタールふぞろい, にそれぞれ 2 例, N/C 比大, 核縁肥厚, 粗網状, 濃淡, 分布不平等, 核異常, 核異型, にそれぞれ 1 例をあげていると報告している。

Estrogen 効果については, Liu et al.⁴⁾は KPI の変動と内膜細胞出現との間には相関関係がないと報告し, さらに, Liu⁵⁾は, 体部腺癌では hyperestrogenism より hypoestrogenism が合併していることが多く, 62% に表層細胞を認めず, 萎縮像が多いとのべている。

以上の諸家の報告に対し, 著者らの通信スメアについての検討では, 内膜細胞出現頻度は 22 例中閉経前 12 例中 9 例, 閉経後 10 例中 7 例と正常婦人のスメアにおける出現頻度に比し, 著しく高頻度であった。また, Reagan et al.⁸⁾の報告とくらべると, 赤血球の出現頻度はやや低値であり, 組織球にいたっては著者らの数値は著明に低値を示し, 白血球の出現頻度はほぼ同じ頻度であった。KPI はばらつきが認められたが, どちらかといえれば, 頸部腺癌では低値を示し, 頸部腺扁平上皮癌では高値を示し, 体部腺癌では種々の値を示した。核異型については中等度異型が多く Reagan et al.⁸⁾の報告と一致している。核小体の出現は, 一般に腺癌では円形の肥大した像が特徴とされているが, 著者らの例では弱または無の分類に圧倒的に多く, 腔プールのスメアでの腺癌の診断の困難さを示唆している。悪性細胞の集合は他の採取方法の報告と同様, 全例に認められた。

なお, 細胞, 核の大きさおよび, その形状については, 一般に, 通信スメアにおいては出現細胞の変性が強いいため, 判定が正しく行われないおそれがあると思われたので, 除外した。

VI. 結 語

近年, 細胞診による腺癌またはその類似病変の診断は著しく向上した。しかし, いわゆる通信スメアによる場合は採取方法がまちまちの上, プールスメアが主で, 固定方法も不完全なことがあって, 成書に見られるような判定基準がそのまま実地に応用できない場合も多い。著者らは大阪府医師会における 42,000 例の通信スメアで, 腺癌または腺扁平上皮癌と診断された 27 例(発見率 0.064%)のうち, 以下の各項目の再検討を行えた 22 例から若干の知見を得た。すなわち, ① 閉経後または月経周期第 12 日目以後における内膜細胞の有無, ② 赤

血球, 白血球, 組織球の有無, ③ KPI の評価, ④ 悪性細胞所見のうち, 核異型の程度および核小体の出現状態, 悪性細胞の集合性などについてそれぞれの組織型別に検討したところ,

A) 頸部腺癌については内膜および赤血球の出現が一般に著明で, しかも, 白血球の出現が必発であった。しかし, 組織球はほとんど出現せず, KPI については低値を示す傾向がみられた。核の異型性は中等度のものが多く, 核小体の出現は著明ではなかった。なお, 細胞の集合性は全例に見られた。

B) 体部腺癌については A) と同じ傾向を示したが, 白血球の出現は必発ではなく, また, KPI も 30~59% 区分にやや多く見られた。なお, 核の異型性はきわめて弱かった。

C) 腺扁平上皮癌では A), B) と比べ赤血球の出現は必発で, KPI も高く 60~89% 代のものが多かった。

D) 転移性頸部腺癌は 1 例であったが, KPI の低値が目立った。

なお, 本論文の要旨は, 第 17 回日本臨床細胞学会(於: 北海道, 1976.7)において発表した。

Summary

The cytological findings of adenocarcinoma and adenocarcinoma of the female genital tract in the regular collection of smears have been established and verified by many authors. However, when considering mailing smears we cannot apply the above criteria because the cells soon degenerate and/or have not been adequately fixed. The authors detected 22 cases of adenocarcinoma and adenocarcinoma among these 42,000 smears at the Osaka Medical Association, and had results as follows:—

A. In adenocarcinoma of the cervix, a remarkable feature of this group was the appearance of endometrium and erythrocytes. Leucocytes appeared in every case, but histiocytes were rare. The Karyopiknotic Index tended to show a low value. Abnormalities of nuclei were moderate, and nucleoli were not prominent. Crowding of malignant cells appeared in every case.

B. Adenocarcinoma of the endometrium showed the same tendencies as Group A. However, leucocytes were not seen in all cases, and the Karyopiknotic Index showed a moderate value. Abnormalities of nu-

clei were very slight.

C. In adenosquamous carcinoma of the cervix
erythrocytes appeared in all cases, distinguishing this group remarkably from others. The Karyopiknotic Index tended to show a higher value than other groups.

D. In metastatic adenocarcinoma of the cervix
there was only one case, with a rather low Karyopiknotic Index value.

文 献

- 1) Depetrills, A.B., Disaia, P.J., Morrow, C.P. and Townsend, D.E. : Gravlee jet washer effectiveness as performed by obstetric gynecologic paramedical personnel. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 117 : 371~374, 1973.
- 2) 岩淵慎助 : 女性性器細胞診断図譜ならびにスライド写真による判定規準の検討と Papanicolaou 分類の定義づけの試み. *日臨細胞誌*, 11 : 152~169, 1972.
- 3) Koss, L.G. : *Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases*. p. 138, Lippincott, Philadelphia, 1968.
- 4) Liu, W., Barrow, M.J., Spitler, M.F. and Kochis, A.F. : Normal exfoliation of endometrial cells in premenopausal women. *Acta Cytol.*, 7 : 211~214, 1963.
- 5) Liu, W. : Hypoestrogenism and endometrial carcinoma. *Acta Cytol.*, 14 : 583~585, 1970.
- 6) Ng, A.B.P., Reagan, J.W. and Cechner, R.L. : The precursors of endometrial cancer; A study of their cellular manifestations. *Acta Cytol.*, 17 : 439~448, 1973.
- 7) Pundel, J.P. : Are degenerative cell changes in endometrial cells due to inadequate preparation technic of smear?. *Acta Cytol.*, 2 : 588~592, 1959.
- 8) Reagan, J.W. and Ng, A.B.P. : *Monographs in clinical cytology; The cells of uterine adenocarcinoma*. S. Karger, Basel, 1973.
- 9) Underwood, P.B., Kellett, M.P., McKee, E.E. and Clark, A. : The Gravlee jet washer; Can it replace diagnostic curettage?. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 117 : 201~209, 1973.