原 著

腔細胞診にみられる濃縮状核をもった 小型細胞の出現様式について

弘前大学医学部産科婦人科学教室
 本山 悌一 佐藤 重美
 蓮尾 豊 品川 信良

I. 緒 言

塗抹標本による癌の細胞診断においては、腫瘍細胞は、まず核所見の異常によってとらえられることが多い。しかしながら、日常、細胞診の実務にたずさわっていると、諸情報および標本の背景からは、悪性病変が疑われながらも、悪性の諸条件を満たす異型細胞の出現していない例が、時として経験される。また、近年集団検診が著しく普及するとともに、標本作製の技術も向上してきてはいるが、塗抹不良あるいは固定染色不良の標本が、依然としてある程度は混入してくる。これらの場合には、たとえ短い間隔で検査を反復したとしても、必ずしも納得できる標本が得られるとは限らず、結局、初回の標本をさらに丹念に観察する必要にせまられることも多い。

最近われわれは、集検では class II と診断され、精検を受けずにいた 47 歳の婦人が、11 ヶ月後に性器出血を主訴として某医を訪れ、子宮頸癌が疑われ当科に紹介されたきたが、当科における初診時には、浸潤が既に左側の骨盤壁にまでも達している断端癌の 1 例を経験した。不幸にしてその症例は、放射線治療を行ったにもかかわらず、10 ヶ月後には死の転帰をとった。

この例における集検時の標本は、固定染色が良好ではなく、所々に島状に鏡検に耐える部分があるような標本であった。標本の背景は、出血を伴った炎症性の所見を呈し、出現している扁平上皮型細胞のうちの約 85% は

中層細胞であり、残りのほとんどは旁基底細胞であった。旁基底細胞のなかには濃縮状の核をもつものが散見され、その細胞質は大部分エオジン好性であったが、ライトグリーンのもも見られた。集検のスクリーニングの時点では、これらの細胞はおそらく炎症による pseudopyknosis, pseudoeosinophilia としてとらえられたものと思われる (図 1)。

正常扁平上皮では、中層細胞以下の細胞に濃縮核が見られることはなく、換言すれば、中層細胞以下の細胞に濃縮核が見られるときにはなんらかの異常があると考えねばならない。一般の炎症のときにもしばしば濃縮状の核の増加を見るが、老人性萎縮性腔炎の場合にはまれならず、特に旁基底細胞以下の細胞にも多く濃縮状の核を見ることがあり、時に浸潤癌との鑑別が問題になることもある。濃縮核は変性過程の細胞に見られると考えられ、良性・悪性いずれの細胞にも見られるが、その出現のしかたに差異があるかどうか、あるとすれば、良性と悪性との鑑別にどの程度のかかわりをもちえるかなどの点について、濃縮状核をもった旁基底細胞以下の細胞を中心にいささかの検討を試みたので、ここに報告する。

図 1 症例 S.O

Pap. 染色 (×200)

A study of the small cells with pyknosis-like nuclei in vaginal smears

Teiichi MOTOYAMA, M.D., Shigemi SATO, M.D.,
 Yutaka HASUO, M.D. and Shinryo SHINAGAWA, M.D.
 Dept. of Obst & Gynec, Faculty of Medicine, Hiro-
 saki Univ.

昭和 52 年 6 月 29 日受付

表 1 細胞の大きさの多様性および細胞質の異染性 (M $\pm$ SD)

	老人性萎縮性 腔 炎 (n=4)	高度異形成 上 皮 (n=3)	上 皮 内 癌 (n=8)	初期浸潤癌 (n=13)
小型中層細胞 基 層 細 胞	0.16 $\pm$ 0.07	0.27 $\pm$ 0.11	0.21 $\pm$ 0.10	0.27 $\pm$ 0.12
ライトグリーン エオジン好性またはオレンジ色	0.17 $\pm$ 0.08	0.41 $\pm$ 0.06	0.40 $\pm$ 0.09	0.24 $\pm$ 0.15

II. 研究材料および方法

円形細胞では直径を、楕円形細胞と不正形細胞では長径と短径との和の 1/2 を、それぞれの細胞の径とみなして計測した。正常旁基底細胞の多くの細胞径は、20 μ 以下であり、また細胞質は一般にライトグリーンであった。濃縮核の定義については諸説があり、特に内分泌細胞診においては、定義のしかたにより諸指数にはかなりの違いが出てくることもある¹⁴⁾。一般には、核径を 5 μ 以下とするものが多いが、5 μ 以下に限ると、この検討では細胞の数が少なくなりすぎるため、6 μ 以下とした。

したがってここでは、核径が 6 μ 以下で、核が濃染して見えるものを「濃縮核」と呼称し、厳密な意味での濃縮核とは区別して用いた。なお、細胞と核の計測は 400 倍顕微鏡下で、オリンパス OSM-D2 を用いて行った。

濃縮核の核が見られた症例は、老人性萎縮性腔炎 4 例、高度異形成上皮 3 例、上皮内癌 8 例、初期浸潤癌 13 例であった。高度異形成上皮以上の病変については、摘出標本において最終診断が確認できたものであり、いずれも老人性萎縮性腔炎の合併はなかった。老人性萎縮性腔炎に関しては、反復細胞診とコルポ診とにより、それ以上の病変がないことがほぼ確認できた症例を用いた。計測の中心となった細胞径 20 μ 以下、濃縮核、エオジン好性あるいはオレンジ色の細胞質をもつ細胞の数は、老人性萎縮性腔炎では 421、高度異形成上皮では 70、上皮内癌では 212、初期浸潤癌では 599 であった。

III. 成 績

1. 小型細胞における濃縮核の出現パターン

濃縮核の核、エオジン好性またはオレンジ色の細胞質をもつ細胞について、細胞径が 20 $\sim$ 40 μ のものと、20 μ 以下のものについてその出現比を見ると、表 1 のようになった。すなわち、小型中層細胞 (20 $\sim$ 40 μ) 対基層細胞 (20 μ 以下) の比は、老人性萎縮性腔炎では

0.16 $\pm$ 0.07、高度異形成上皮では 0.27 $\pm$ 0.11 であり、濃縮核の核、エオジン好性またはオレンジ色の細胞質をもつ小型細胞が出現するときには、高度異形成上皮と初期浸潤癌の場合、中層細胞にも同様の細胞が、老人性萎縮性腔炎や上皮内癌の場合に比べて多く認められた。

次に、濃縮核の核をもち、細胞径が 20 μ 以下の細胞で、細胞質がライトグリーンに染まるものと、エオジン好性またはオレンジ色のものとの比を見ると、表 1 の下段のごとくなる。ライトグリーン細胞対エオジン好性またはオレンジ色細胞比は、高度異形成上皮では 0.41 $\pm$ 0.06、上皮内癌では 0.40 $\pm$ 0.09 とやや高く、老人性萎縮性腔炎では 0.17 $\pm$ 0.08、初期浸潤癌では 0.24 $\pm$ 0.15 とやや低い。すなわち、濃縮核の核が基層細胞に見られるときには、細胞質の異染性も、老人性萎縮性腔炎、初期浸潤癌においては多くなる傾向が見られた。

2. 細胞の形

濃縮核の核、エオジン好性またはオレンジ色の細胞質をもった細胞径 20 μ 以下の細胞についてその形を調べると、図 2 のごとく上皮内癌、初期浸潤癌では不正形のものも多く、それぞれ 57.0 $\pm$ 9.5%、57.0 $\pm$ 8.9% であった。老人性萎縮性腔炎、高度異形成上皮においては不正形は比較的少なく、円形もしくは楕円形の方が多かった。

3. 核の形

2 と同様の条件の細胞について、核の形を観察すると図 3 のごとくなる。明らかな不正形を示すものが、いずれの病変においても 30% 前後に認められたが、病変による著差は特に認められなかった。

4. 核の偏在性

核の偏在性は図 4 のごとく、高度異形成上皮においては 51.5 $\pm$ 3.9% とやや高く、老人性萎縮性腔炎では 30.7 $\pm$ 4.3% とやや低かった。

5. 組織像

初期浸潤癌 13 例について、その組織型を (1) keratinizing carcinoma (K 型)、(2) large cell non-keratinizing carcinoma (LNK 型)、(3) small cell carcinoma (S 型) とに分類してみると、表 2 のようになり、LNK

図 2 細胞の形

図 3 核の形

図 4 核の偏在性

型が 7 例で最も多く、K 型、S 型がそれぞれ 3 例ずつであった。

IV. 考 案

核濃縮細胞とは、一般には、核径が 5μ 以下で、核は密に濃縮し、過染性で、クロマチンパターンは消失し、無構造に見える扁平上皮型の細胞としてとらえられ、正常の腔細胞診においては、主として表層細胞に見られる。核濃縮は、エストロゲンレベルとよく相関し、正常月経周期中一定の変化を示すため、核濃縮指数 karyopyknotic index (KPI) として表現され、成熟指数 maturation index (MI) などとともに内分泌細胞診においては、最もしばしば利用されている。また内分泌細胞診は、単に性ホルモンレベルの変動を見るだけではなく、その異常所見、特にエストロゲン活性の上昇は、時に悪性腫瘍の存在をも示唆することが知られている。

たとえば、閉経後に MI の異常が見られたときには、子宮体癌の存在に注意しなければならないことが Novak

表 2 初期浸潤癌の組織型分類

	K	LNK	S
初期浸潤癌 (13 例)	3	7	3

図 5 初期浸潤癌の 1 例

典型的な悪性細胞のほかに濃縮状核を持った小型細胞も認められる。Pap. 染色 ($\times 200$)

図 6 初期浸潤癌の 1 例

異型細胞と濃縮状核を持った小型細胞が認められる。Pap. 染色 ($\times 200$)

ら⁹⁾によって強調され、Rubin & Frost¹¹⁾ は、卵巣癌の検出法としても役立つとしている。また、長谷川ら⁴⁾によってエストロゲン活性高値を示した子宮頸癌の例も報告されている。核濃縮細胞は、エストロゲン投与のほか、エストロゲン代謝が障害される肝疾患の場合にも多く見られる。ジギタリスも膣上皮に対して成熟作用をもつことが Charles ら¹⁾、Gordon ら³⁾によって報告されているが、この時にも増加が見られる。

以上のように、表層細胞における核濃縮細胞の異常増加は、なんらかの病的状態にあるかもしれないことを疑わせるが、旁基底細胞以下の細胞に濃縮状の核が見られた場合には、下部性管の局所病変すなわち炎症あるいは悪性変化が強く疑われる。炎症の場合には、炎症による局所の充血がエストロゲン活性とは無関係に膣上皮の速やかな成熟を促して核濃縮をもたらしすほか、旁基底細胞

においては核が障害されて一見濃縮状を呈するため、偽核濃縮細胞 (pseudopyknosis) と呼ばれる。炎症の場合には、細胞質にも同様に、pseudoeosinophilia がしばしば見られる。悪性腫瘍の時には2つの場合が考えられる。1つは随伴する炎症のために、pseudopyknosis や pseudoeosinophilia を呈する場合と、もう1つは、癌細胞自体の異常濃縮化、錯角化傾向などによる場合とである。濃縮状の核をもった個々の細胞について、良性か悪性かの判断を下すことは、核内構造が無構造であるだけにほとんど不可能である。

閉経後の内分泌細胞診については、Stool ら^{15,16)}の詳細な報告があるが、特に性ホルモンの分泌が極度に低下したと考えられる腔塗抹標本には、濃縮状核をもった小型でエオジン好性の細胞が多数認められることがあり、Stool, Smolka & Soost ら¹²⁾はこれを不全型 (Mangel-type, deficient type) と称している。同様の所見を Koss⁵⁾ は、the eosinophilic pyknotic type と名づけているが、一見浸潤癌のような様相を呈することがある。

老人性萎縮性の細胞像が neoplastic な変化とまぎらわしい所見を呈したときには、エストロゲン試験が有効であるとされている。エストロゲンの投与方法には何種類かがあるが、Keebler⁶⁾によれば、diethylstilbestrol 1 mg を経口的に5日間服用して、その2日後に再検する方法が現在最も用いられているようである。しかし、施設利用出張検診方式あるいは検診車方式が集検の主体となっており、かつ癌検診施設の少ないわれわれの地方においては、疑問例にエストロゲン試験を行うまでにはかなりの日数を要するうえ、試験も確実には行いえないというのが実情である。そのため、初回細胞診標本上における濃縮状の核をもった小型細胞自体の鑑別がいっそう重要になってくる。

田嶋¹⁸⁾は、直径 20 μ 以下の細胞では、①細胞質がエオジンまたはオレンジ色、②クロマチンが細網状以外有的时候にはチェックを要するとしている。われわれの成績でも、出現総数こそ多くはないが、比較してみると前記の条件を満たす細胞は初期浸潤癌に多く認められた。細胞の大きさの多様性について見ても、濃縮状の核、エオジン好性またはオレンジ色の細胞が基層細胞に見られるときには、初期浸潤癌と高度異形成上皮では、20~40 μ の小型中層細胞にも同様の細胞が多数認められ、多様性を示した。一方、老人性萎縮性炎症の場合には 20 μ を超す細胞は比較的少なく、the eosinophilic pyknotic type において Koss⁵⁾ が指摘している細胞の大きさの多様性は十分に認められるが、多くは細胞径 20 μ 以内の範囲での変化であった。

細胞の異染性の面から見ると、初期浸潤癌では、基層細胞にとっては異染性といえるエオジン好性あるいはオレンジ色の細胞がやはり多く見られた。杉森ら¹⁷⁾も初期浸潤癌では、錯角化を伴う小型細胞が多いことを報告している。老人性萎縮性炎症に関しては、今回は主として deficient type のみを対象としたが、濃縮状の核を有しても、細胞質はライトグリーンが多いパターンもあるので、異染性についての多寡はなお検討を要する。

栗原⁹⁾は、異型細胞核のクロマチンパターンを、①インディアインク型、②細凝集型、③粗凝集型、④核縁凝集型の4種類に分けて、高度異形成上皮、疑癌性異形成上皮、上皮内癌の各病変をみると、インディアインク型と核縁凝集型の出現はともに少なく、また差もなかったとしている。田嶋¹⁸⁾は、クロマチン構造は、上皮内癌では顆粒状と細網状の2種類は必ずあって、そのほかさらに1種類を混じえ、3種類以上のクロマチン構造をとることが多いが、濃縮状や融解状のものはあまり多くないとし、浸潤癌になると顆粒状を筆頭に、細網状、粗網状、濃縮状、融解状などがかなりの頻度で出現するとしている。杉森ら¹⁷⁾も初期浸潤癌においては、濃縮状核を含め、クロマチン構造がきわめて多彩になることを報告している。これらの報告とわれわれの成績とを合わせてみても、濃縮状核を含む多彩なクロマチン構造は初期浸潤癌を十分に疑わせしめるが、個々の標本における濃縮状核の多寡および核の形によって、上皮内癌と初期浸潤癌とを区別することはいまだきわめて困難である。また、核の偏在性も有効な判定基準とはなりえなかった。

一方、細胞質の形の不正は、老人性萎縮性炎症にも 33.1 $\pm$ 14.7% 見られたが、上皮内癌、初期浸潤癌においてはさらに多く、それぞれ 57.0 $\pm$ 9.5%、50.0 $\pm$ 8.9% に認められた。したがって、濃縮状核を有する場合、核の形による鑑別は困難であるが、細胞の形に不正が多いほど悪性傾向が疑われるということになる。

子宮頸部扁平上皮癌の組織型分類は種々試みられているが、予後との間に明らかな相関を認めたという分類の報告がいくつかなされている^{2,10,13,20,21)}。Wentz & Reagan²¹⁾らの方法にしたがって、摘出標本組織像、細胞診標本全体像から分類してみると、初期浸潤癌 13 例中、group I: keratinizing carcinoma (K型) は3例で、group II: large cell non-keratinizing carcinoma (LNK型) が7例と最も多く、group III: small cell carcinoma (S型) も3例あった。LNK型の子後が一般に良いことは多くの報告で一致するようであるが、LNK型は、当科の子宮頸癌の症例でも最も数が多く、本検討の細胞が LNK 型に好んで出現するとは必ずしも

言いきれない。

工藤⁷⁾は、細胞の大きさ、濃染核の大きさを限定してはいないが、細胞質が赤染するものは、K型 2.3%, LNK 型 4.0%, S型 0.6% であり、クロマチンが濃染するものは、K型 6.3%, LNK 型 3.3%, S型 7.3% であったと報告している。また田嶋ら¹⁹⁾は、I 期では赤染する癌細胞が半数近い場合には予後良好、II, III, IV 期では癌細胞が集塊を作らず散在性で、赤染するものが半数近い場合には予後良好であるとしているが、われわれの検討した濃縮状の核と、エオジン好性あるいはオレンジ色の細胞質をもつ小型細胞の出現状態が予後との間に相関をもつかどうかは今のところ全く不明である。

V. 結 論

濃縮状の核と、エオジン好性あるいはオレンジ色の細胞質をもつ小型細胞の出現のしかたを、老人性萎縮性炎症、高度異形成上皮、上皮内癌、初期浸潤癌についてそれぞれ検討してみた。

(1) 初期浸潤癌では不正形細胞が多いこと、比較的小型の中層細胞にも同様の細胞が多いことなどから、老人性萎縮性炎症とはある程度鑑別が可能であった。

(2) 高度異形成上皮、上皮内癌には一般に出現が少なく、初期浸潤癌には多く見られるが、個々の細胞形態による鑑別は困難であった。わずかに細胞質の異染性が、初期浸潤癌には多い傾向が見られた。

本論文の一部は、昭和 51 年 11 月 7 日第 24 回日本産科婦人科学会北日本連合地方部会（仙台市）において発表した。

Summary

A study of small cells with pyknosis-like nuclei in vaginal smears was made. Cytological specimens were obtained from the uterine cervix of patients (atrophic menopause, severe dysplasia, carcinoma in situ and early invasive carcinoma). In early invasive carcinoma, eosinophilic cells with pyknosis-like nuclei were found in all types of squamous epithel cells. But small cells (under 20 μ in diameter) occupied the most part of eosinophilic cells with pyknosis-like nuclei in atrophic menopause. Polychromasia in small cells with pyknosis-like nuclei was most striking in early invasive carcinoma.

Generally, few eosinophilic cells with pyknosis-like nuclei were found in severe dysplasia or carcinoma in situ.

文 献

- Charles, D., et al.: Significance of cornified cells in the vaginal smear of postmenopausal women, *Am. J. Obstet. Gynec.*, 94: 527~532, 1966.
- Finck, F.M. & Denk, M.: Cervical carcinoma; Relationship between histology and survival following radiation therapy, *Obstet. Gynec.*, 35: 339~343, 1970.
- Gordon, H.W., et al.: The effect of digitalis therapy on the vaginal cytology in postmenopausal females, *Am. J. Obstet. Gynec.*, 94: 524~526, 1966.
- 長谷川寿彦・他: 尿中エストロゲン値が高値を示した子宮頸癌の 1 例, *日臨細胞誌*, 13: 272~273, 1974.
- Koss, L.G.: *Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases*, 2nd ed, pp. 116~118, Lippincott, Philadelphia, 1968.
- Keebler, C.M.: *Estrogen Test, Compendium on Diagnostic Cytology*, 5th ed, pp. 44~52, Tutorials of Cytology, Chicago, 1976.
- 工藤隆一: 子宮頸癌の組織型と予後に関する基礎的並びに臨床的研究, 第 24 回日本産科婦人科学会北日本連合地方部会特別講演論旨, pp. 34~36, 1976.
- 栗原操寿: 子宮頸部の前癌病変に関する研究—とくに良性悪性をめぐる境界病変について—第 24 回日本産科婦人科学会宿題報告要旨, pp. 45~46, 1972.
- Novak, E.D., et al.: *Novak's Text Book of Gynecology*, 7th ed, pp. 296~318, Williams & Wilkins, Baltimore, 1965.
- Reagan, J.W.: Cellular pathology and uterine cancer, *A.J.C.P.*, 62: 150~164, 1974.
- Rubin, D.K. & Frost, J.K.: The cytologic detection of ovarian cancer, *Acta Cytol.*, 7: 191~195, 1963.
- Smolka, H. & Soost, H.J.: *An Outline and Atlas of Gynaecological Cytodiagnosis*, 2nd ed, pp. 46~51, Edward Arnold, London, 1965.
- Sidhu, G.S., et al.: Relation of histologic factors to the response of stage I epidermoid carcinoma of the cervix to surgical treatment analysis of 115 patients, *Am. J. Obstet. Gynec.*, 35: 329~337, 1970.
- Soost, H.J.: Remarks on the new cytological nomenclature with special consideration given to the determination of the karyopyknotic index, *Acta Cytol.*, 3: 177~179, 1959.
- Stool, P. & Jaeger, J.: *Histologie und Zytologie als Hilfsmittel der gynäkologischen Funktionsdiagnostik*, *Geburtsh. u. Frauenhk.*, 14: 322~327, 1954.
- Stool, P. & Ledermaier, O.: Funktionelle Zytologie in der Menopause, *Geburtsh. u. Frauenhk.*, 20: 236~270,

- 1960.
- 17) 杉森 甫・他：子宮頸部初期浸潤癌の細胞診，日臨細胞誌，16：72～76，1977.
- 18) 田嶋基男：細胞診特論，pp.194～218，中山書店，東京，1970.
- 19) 田嶋基男・他：初診時の細胞所見と予後（子宮頸癌），日臨細胞誌，15：247～248，1976.
- 20) Wentz, W.B. & Lewis, G.C.Jr.: Correlation of histologic morphology and survival in cervical cancer following radiation therapy, *Obstet. Gynec.*, 26: 228～232, 1965.
- 21) Wentz, W.B. & Reagan, J.W.: Survival in cervical cancer with respect to cell type, *Cancer*, 12: 384～388, 1959.
-