原 著

婦人科領域における悪性細胞と誤診しやすい 変性型再生上皮の細胞学的考察

江幡産婦人科

清水 秀光 佐藤 英五

東京慈恵会医科大学産婦人科

岸野 喜保

佐々木研究所附属杏雲堂病院婦人科

五十嵐優子 杉田 道夫 土田 正祐

杉下 匡 天神 美夫

過去11年間に、外子宮口より腔内へ脱出した懸垂型子宮筋腫8例と重症トリコモナス膣炎2例の細胞診に、悪性細胞と誤認した剝離細胞を経験した。そこで、それらの症例の組織標本をもとに、剝離細胞の母地組織を精査観察し、いわゆる変性した再生上皮に起因することを知った。よってかかる疾患の細胞診判定に際しては、十分注意するとともに悪性の判定基準と比較検討する意味においても、重要な参考所見として報告する。

特に、細胞診において、再生上皮の変性に関する論文はほとんどみあたらず、その所見をまとめてみると、次のごとくである。

核所見では、核腫大、核の大小著明、ときに巨大裸核、核小体著明、細網または細顆粒状クロマチン、不規則な類円形などが挙げられる。細胞質所見では、紡錘形、辺縁融解と境界不鮮明、異染色性などがあり、全体として化生細胞様、あるいは再生上皮様であり、なかには剝離細胞が腺腔様配列を呈することもある。そしてその成因は、おそらく腔内へ脱出した筋腫表面の剝離、再生、変性の繰り返しにより上皮の損傷、修復が不完全に継続する結果、いわゆる悪性細胞に酷似した変性型再生上皮となり、その剝離細胞を検鏡する結果となる。

Key ward : Uterus—Cytology—Tissue repair—False positive report

Cytological Observation and Analysis of Tissue
Repair Cells by Degeneration Looking like Malignant
Cells

Hidemitsu SHIMIZU, M.D. and Eigo SATO, M.D.

Ebata Obstet. & Gynec. Clinic

Yoshiyasu KISHINO, M.D.

Dept. of Obstet. & Gynec., Jikei Univ. School of Med.

Yuko IGARASHI, C.T., I.A.C., Michio SUGITA, M.D.,

Masahiro TSUCHIDA, M.D., Tadashi SUGISHITA, M.

D. and Yoshio TENJIN, M.D., M.I.A.C.

Dept. of Gynecology, Kyoundo Hospital, Sasaki Institute

Reprint request ㊟ 310 水戸市備前町 4-11 江幡産婦人科

昭和55年10月11日受付

はじめに

婦人科領域の細胞診に、再生上皮をみることは珍しくない。再生上皮に関する論文は、既に多く報告されており、その剝離細胞の形態も、おおむね理解されている。

一方、退行変性の定義は病理組織学的に確立されているにもかかわらず、悪性細胞と誤りやすい再生上皮の変性細胞の形態を分析した論文は少ない。

われわれは、過去11年間に、外子宮口より腔内へ脱

図 1 脱出した懸垂型子宮筋腫

出した懸垂型子宮筋腫 8 例と重症トリコモナス膣炎 2 例の細胞診に、悪性細胞と誤認した剝離細胞を経験したので、それらの組織背景をもとに、変性した再生上皮の形態を分析した。

研究対象および方法

対象は 1969 年から 1979 年までの 11 年間に、佐々木研究所附属杏雲堂病院婦人科で、単純子宮全摘術を受けた子宮筋腫患者 1,077 名のうち、懸垂型子宮筋腫で細胞診に異常細胞を認めた 8 例と 1976 年から 1978 年の 2 年間に、重症トリコモナス膣炎患者の細胞診に極めて異常な細胞を認めた 2 例である。10 例の細胞診は Papanicolaou 染色標本で観察し、hematoxylin eosin 染色標本の組織像に基づいて解析した。その異常細胞は悪性細胞と診断されうる条件を備えており、各症例につき retrospective に剝離細胞学的な形態の分析を行った。

なお、8 例の懸垂型子宮筋腫の摘出子宮の略図および

年齢は図 1 のごとくである。

研究成績

1. 懸垂型子宮筋腫の発生頻度と年齢

子宮粘膜下筋腫のなかには、有茎筋腫様あるいは内膜ポリープ様の懸垂型子宮筋腫があるが、とくに外子宮口から腔内に脱出した筋腫分娩の筋腫の（写真 1）表面から擦過採取された細胞診には、全例に異常細胞を認めた。

過去 11 年間に、単純子宮全摘術を行った子宮筋腫総数は 1,077 名で、そのうち粘膜下筋腫は 64 名（総数中 5.9%）であった。この粘膜下筋腫のうち、懸垂型筋腫は 12 名（18.7%、全子宮筋腫総数の 1.1%）で、さらに外子宮口より腔内へ脱出した筋腫は 8 名であり、これは 64 名の粘膜下筋腫の 12.5%、子宮筋腫全体の 0.7% に相当した。表 1 は、11 年間の子宮筋腫の摘出数と粘膜下筋腫の数を年度別に表したものである。全子宮筋腫数は年々増加がみられているが、粘膜下筋腫数は必ずしもこれ

写真1 懸垂型粘膜下子宮筋腫

表1

	全子宮筋腫数	粘膜下筋腫
1969	45	6
1970	49	5
1971	57	6
1972	70	7
1973	78	8
1974	80	2
1975	116	8
1976	118	5
1977	142	2
1978	152	10
1979	170	5
11年間	1,077例	64例

に比例していない。

筋腫の発症年齢をみると、粘膜下筋腫64名の平均年齢は42.6歳であり、1979年度の170名の全子宮筋腫患者の平均年齢52.8歳に比較して、粘膜下筋腫の平均発症年齢は約10年若年である。しかし、懸垂型子宮筋腫12名の平均年齢は46.1歳と幾分高齢である。

2. 懸垂型子宮筋腫の組織像

懸垂型筋腫の有茎状の付着部は、全例が正常体内膜腺細胞に被覆されていた。腔内へ脱出した部分の上皮には、大別して2つの所見がみられた。その1は、まだ初期化生の段階にある内膜の扁平上皮化生細胞の組織構築であり、その2は、中層型細胞にまで成熟した化生細胞がガラス様変性や極性あるいは核所見に乱れをきたした所見である。ときには、上皮と間質の境界が不鮮明になったり、巨大多核組織球の出現がみられた。

なお組織像には、後述する細胞診所見に多く観察された核小体著な細胞が hematoxylin eosin 染色のため比較的明瞭でなかった。

また元来内膜腺細胞である脱出した筋腫の表面は、極めて異型の強い dysplasia 様所見が認められた(写真

写真2 4~5層の再生上皮は、核形不整核小体のあり、一見 dysplasia 様組織構築を示す (×200)

2)。

3. 懸垂型筋腫の細胞診所見

腔内へ脱出した懸垂型筋腫の表面擦過細胞診における細胞像には、赤染した核小体を1~2個有する化生細胞がみられるのが特徴であり、ときとしてその核形は辺縁不規則な類円形を示した。また、通常の化生細胞よりN/C比に大小がみられ、核腫大傾向がみられるものの不均等であった。ときには、間質細胞や筋腫由来と考えられる小筋線維様細胞が観察された。

一般に、これらの核クロマチン・パターンは、細網状もしくは細顆粒状である(写真3)。

以上をまとめてみると、次のごとくである。

<剝離細胞所見>

核所見:

- (1) 核腫大
- (2) 核の大小著明、ときに巨大裸核
- (3) 核小体著明
- (4) 細網、細顆粒状クロマチン
- (5) 不規則な類円形

細胞質所見:

- (1) 紡錘形
- (2) 辺縁融解と境界不鮮明
- (3) 異染性、混染性 (two-tone color)

細胞所見:

- (1) 化生細胞様
- (2) 再生上皮様
- (3) 腺腔様配列(写真4)

4. 重症トリコモナス膣炎にみる異常細胞

重症トリコモナス膣炎の2例の細胞診に、悪性細胞と紛らわしい細胞について観察した。組織診ではいずれも悪性細胞は見い出されず、重症の炎症像のみであり、上皮の剝離や基底膜下のリンパ球、組織球の浸潤が著明で

写真 3 核小体 1 ~ 2 個認める辺縁不規則な類円形の核を示す (×1,000)

写真 4 腺腔様配列を示す腺上皮由来と思われる再生上皮細胞, 大小のある偏在核がみられる (×400)

あり, トリコモナス原虫による上皮の細胞質内グリコーゲンの喰食作用がみられ, それらの剥離面には, 再生上皮や扁平上皮化生が認められた. この 2 例の細胞診所見をまとめてみると次のごとくである.

<剥離細胞所見>

核所見:

- (1) 腺細胞様核=偏在核
- (2) 核小体著明
- (3) 核縁の肥厚
- (4) 核の大小不同
- (5) 多核形成
- (6) 細網状クロマチン

細胞質所見:

- (1) 円柱状, リボン状
- (2) 好塩基性 (ライトグリーン染色性)
- (3) 辺縁明瞭

細胞所見:

- (1) 石垣状配列
- (2) 細胞間結合性強度
- (3) 腺腔様配列

写真 5 重症トリコモナス膣炎に出現した再生上皮 (×400)

(4) 極性明瞭 (写真 5)

5. 細胞診上鑑別を要する疾患とその鑑別点

1) 非上皮性悪性腫瘍との鑑別

懸垂型筋腫には, 巨大裸核細胞と著明な核小体がみられるが (写真 6), これは平滑筋肉腫の細胞診所見に類似する. 平滑筋肉腫では, 孤立散在性に裸核や分葉核細胞が出現するのに対し, 懸垂型筋腫では, むしろ細胞質の輪郭は明瞭で, 細胞全体に配列性を認めることで鑑別できる.

2) Dysplasia との鑑別

dysplasia と懸垂型筋腫の共通性は, 細胞の平面的配列, 細顆粒状クロマチン, 豊富な細胞質である. 鑑別点は dysplasia には細胞質の変性なく, 核小体の出現が少なく, 核縁はむしろ不整である. 一方, 懸垂型筋腫では, 変性が主であるため, 症例により細胞質融解所見が著明であった.

3) 頸部腺癌との鑑別

頸部腺癌と懸垂型筋腫の共通点は, 核小体と細顆粒状クロマチンである. 腺癌では, 核の大小不同が著明であり, 密な重積性を示すことが多いが, 懸垂型筋腫ではそれを認めない.

4) 放射線影響細胞との鑑別

懸垂型筋腫の症例には, とくとして細胞質の異染性として, 辺縁がグリーン, 核周囲がラベンダーに染色される, いわゆる two-tone color の出現がある. これは放射線影響細胞の所見に類似し鑑別を要する.

鑑別点は, 放射線治療後では細胞質内空胞, とくに細胞質内多空胞 (multivacuolate type)⁷⁾ が必見されることと, two-tone color の出現頻度も極めて高いことである.

5) 扁平上皮癌との鑑別

非角化型大細胞癌とは, 著明な核小体, 豊富な細胞質, 細顆粒状クロマチン等が共通点である. 鑑別点とし

写真6 非上皮性悪性腫瘍と間違ふほどの懸垂型筋腫に出現した巨大核細胞 (×1,000)

では核縁の肥厚や不整が、懸垂型筋腫には認められない。角化型癌の場合には、クロマチンが粗大顆粒状となるため鑑別も容易である。さらに、扁平上皮癌の場合、一般に cellular density が上昇していることから細胞の出現頻度が極めて高い。また、悪性所見では、背景が汚い。

考 案

粘膜下筋腫が有茎状に子宮腔より腔内へ脱出、もしくは露出してきた懸垂型筋腫は、内膜ポリープ状であり、その表面は元来、内膜腺細胞に被われている。

しかし、腔内へ脱出した部分の上皮は、性交等の機械的、物理的刺激によって、たえずその表面に損傷を受けやすく、また頸管炎、腔炎等の炎症により、上皮の剝離、欠損が生じやすい。この機械的、炎症等による上皮の損傷面には、上皮の修復、再生が始まる。

内膜腺細胞である腺上皮の再生細胞は、偏在核でドーム状や円柱状の細胞質を示す。また、扁平上皮化生由来の再生細胞は、細胞質内に淡い空胞を持つ細胞質突起を特徴としている。その上、長時間の経過と、ときには慢性的炎症の繰り返により、これらの再生上皮に、変性の加わる結果となる。変性、脱落、再生が不完全な再生上皮に加わる結果、上皮の表層細胞に異型をきたし、組織像にもその形態が証明される。この一連の連続した変化は、「再生とその変性」という言葉に要約されよう。そこで、変性の加わらない再生上皮について言及したい。Patten⁵⁾ および Reagan⁶⁾ は再生上皮を repair cell として、「シート状に配列した細胞集団、核の腫大、明瞭な核小体」と定義し、長谷川^{1,2)} は、「集塊状出現、整核縁の円か卵円形、細顆粒状クロマチン、明瞭な核小体」と定義している。そしてその出現頻度は約 0.2~

1.0% であると述べている。

腔内脱出型懸垂型筋腫は前述した通り、子宮筋腫総数の 0.7% であり、出現頻度とも一致している。また、柏村³⁾ らは、この repair cell を 2 群に分類し、扁平上皮性の再生上皮と腺上皮性の再生上皮に分けている。前者を A 群、後者を B 群としているが、懸垂型筋腫では B 群に相当するものである。

一方、再生上皮に変性が生じると、最も変化をきたす細胞所見は、核の辺縁の変化である。円ないし卵円形が不規則な形となり、その結果、核間比較において、大小の差が生じる。次に、炎症等による細胞膜の損傷は細胞質融解を招き、浸透圧の変化から核が膨化する。核は細胞膜損傷の程度の違いより、膨化腫大にも差を生じ、これも大小不同の原因となる。さて、核膜が損傷すると核内構造の規則性は失われ、ときに巨大な裸核や無構造な巨核となって出現する。これらの変化は、ことごとく悪性細胞に酷似するために誤診の原因となる。

トリコモナス腔炎の場合も、基本的には上皮の再生およびその変性に基因する不揃いな再生細胞の所見にほかならない。しかし、トリコモナス腔炎と子宮頸癌の合併症例が、かなり高率に存在するという報告は古くからある。1962 年、山崎⁸⁾ らは、665 人のトリコモナス腔炎患者中 8 人の頸癌患者 (1.2%) を発見しており、悪性と診断した細胞診の false positive は 3 人 (0.45%) で、少なくとも class III と判定した症例は 20 人 (3%) に及ぶと述べている。中村⁴⁾ は、非癌患者で腔トリコモナス原虫陽性 153 人の細胞診に、1 例 (0.7%) の異常細胞を認めたと報告している。この両者の報告では、いかなる細胞を陽性と判定したかという、細胞所見を言及していないため、その形態を知り得ないが、少なくとも class III が dysplasia もしくはその近辺の病変を推定し、細胞所見は dyskaryosis を代表すると考えるなら、非癌であっても、腔トリコモナス原虫と異常細胞の関連性は否定し難い事実である。

む す び

腔内脱出状懸垂型筋腫 8 例と重症トリコモナス腔炎の 2 例の細胞診上、悪性細胞と誤認した異常細胞について検索した。これらは、すべて再生上皮の変性に基づく変化であった。かかる疾患の細胞診判定に際しては、十分注意するとともに、この細胞所見が悪性細胞の判定基準を考える上で、重要と思われた。

総会において発表した。

Summary

In a period of 11 years from 1969 to 1979, 1,077 patients with leiomyoma were treated by simple total hysterectomy in the department of Gynecology, Kyoundou Hospital. 64 of them (5.9%) were those who had submucous myoma, 12 of these 64 cases had pedunculated myoma, and further 8 cases had myoma exposed in the vagina.

Cytological findings in all of these 8 patients showed abnormal cells that could easily be misdiagnosed for malignant cells. On the other hand, two of patients with serious *Trichomonas colpitidis* who visited our hospital in a period of 2 years from 1976 to 1978 had cytologically similar abnormal cells that looked like malignant cells.

As a matter of fact, all of the abnormal cells were resulted from tissue repair cells by degeneration. The results of cytological observation and analysis in these cases are reported in this paper. The present report gives warning against misdiagnosis in cases having pedunculated myoma with myoma in the vagina and in cases having extremely serious *Trichomonas colpitidis*,

where abnormal cells is very apt to be cytologically misdiagnosed for malignant cells.

文 献

- 1) 長谷川寿彦：子宮頸部 tissue repair cell の細胞形態，日臨細胞誌，13（2）：187～191，1974.
- 2) 長谷川寿彦：子宮頸部の Tissue Repair Cell について，日臨細胞誌，18（1）：47～52，1979.
- 3) 柏村賀子・他：いわゆる Repair Cell の細胞形態ならびにその細胞核 DNA に関する研究，日臨細胞誌，17（3）：289～296，1978.
- 4) 中村純一：討議，日臨細胞誌，1（1）：60，1962.
- 5) Patten, Jr.S.F.：Diagnostic Cytology of the Uterine Cervix, 40～42, William and Wikins Company, Baltimore, 1969.
- 6) Reagan, J.W. and Patten, Jr.S.F.：The female reproductive tract, In manual for the atlas of cytology, 16, American Society of Clinical Pathologist, Chicago, 1967.
- 7) 杉下 匡・他：細胞診教本，167～173，宇宙堂八木書店，東京，1975.
- 8) 山崎高明・他：トリコモナス感染時のスミアについて，日臨細胞誌，1（1）：60，1962.