原 著

子宮内膜細胞診の新しい擦過採取法について

北里大学医学部産婦人科学教室

森沢 孝行 蔵本 博行 上坊 敏子

加藤 良樹 脇田 邦夫

子宮内膜の新しい擦過細胞診 (Endocyte) を吸引チューブ法と併用して 247 例に行い、その有用性を検討した。(1) Endocyte (以下 End.) は 190 例 (76.9%) に挿入容易、マルチン使用で可能は 44 例 (17.8%) だったが、13 例 (5.3%) は挿入不能であった。(2) 使用時に軽い疼痛を 68 例 (29.1%) が訴え、23 例 (9.8%) に軽度の出血が認められた。(3) 内膜採取は良好で、71 例 (51.1%) はチューブ法に比べ多量の内膜が採取された。(4) 標本上に内膜細胞が採取されていなかった症例は End. 法 3 例 (2.2%)、チューブ法では出血の 4 例を含む 7 例 (5.0%) であった。また両者ともに挿入可能であった閉経後患者の比較では、14 例中 11 例は End. 法に多量の内膜細胞が認められ、本法は出血や閉経後の症例に優れていた。(5) 標本上の扁平上皮混在率は End. 法 51 例 (36.7%)、チューブ法 115 例 (82.7%)、同様に組織球のそれは、15 例 (10.8%)、47 例 (33.8%) で、ともに End. 法に低率であった。(6) 細胞像としては、End. 法では正常の場合でも、より大型の重積する細胞集塊を作りやすく注意を要するが、細胞個々の保存は良好である。体癌ではブドウ房状形態よりは、組織により近い腺管構造の断片として現れやすい。

Key words : Endometrium—Scraping—Cytology—Cancer

I. 緒 言

子宮頸癌の早期発見が細胞診の普及によって可能となったこともあって、最近では子宮体癌検診の必要性が議論の的となっている。しかし、内膜の細胞診は病院検診においてさえ頸部の細胞診ほど一般化されておらず、まして集団検診ではほとんど施行されていない現状である。これら一般化を妨げている大きな原因のひとつとして、内膜細胞採取の適切な方法が少ないことがあげられる。器具がシンプルで安く、操作が簡便で、かつ患者の

苦痛がほとんどなく、診断精度の高い方法の出現が待たれるゆえである。

われわれは、子宮内膜細胞の擦過法による新しい採取器具 Endocyte を本邦で初めて試用し、上記条件をかなり満たした優れた方法との印象を得たので、癌研式吸引チューブ法との比較も含めて報告する。

II. 材料・方法

Endocyte はポリプロピレン製のディスポーザブル器具で、中軸および外筒よりなっている。外軸は、19 cm の柄の一方に 2.3 cm の V 字型ヘラ状の部分があり、ヘラの一端には直径 3.0 mm の球が付されている (写真 1)。子宮内膜細胞の採取に当たっては、頸管細胞の混在を防止するため中軸を外筒に収納し、先端の球で閉鎖して子宮腔に挿入する。子宮底部まで入れたうえ、外筒のみをストッパーまで引き戻してヘラ部分を子宮腔内に露出させ、左右に各 2 回回転させて細胞を採取した。このヘラ部分に採られた細胞をスライドガラスに塗抹して通

Evaluation of a new scraping technique for endometrial cytology

Takayuki MORISAWA, M.D., Hiroyuki KURAMOTO, M.D., Toshiko JOBO, M.D., Yoshiki KATO, M.D., Kunio WAKITA, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kitasato University

論文別刷請求先 ☎228 相模原市北里 1-15-1 北里大学医学部産婦人科学教室

昭和 57 年 3 月 10 日受付

写真1 Endocyte 先端部の形態

挿入時および抜去時はヘラ部を外筒に収納する（写真上）。

写真2 Endocyte 法

体癌例、スライドガラス塗抹3枚目の標本。なお多量の細胞が得られている。（8×10）

表1 Endocyte 法と吸引チューブ法の比較

	Endocyte 法	吸引チューブ法
挿入不能例	13例 (5.3%)	21例 (8.5%)
内膜採取不能例	3例 (2.2%)	7例 (5.0%)
扁平上皮混在率	51例 (36.7%)	115例 (82.7%)
組織球混在率	15例 (10.8%)	47例 (33.8%)
癌検出率	6例 (2.6%)	5例 (2.1%)

常の固定・染色を行った。

なお、同時に癌増殖式吸引チューブ法も併用した。予備的な試用経験から、Endocyte 法は直接内膜面をヘラで擦過して多くの細胞を剝離させるため、本法を先に施行すると、チューブ法による細胞像がかなり修飾されることが憂慮された。そこで、採取に当たってはチューブを先に Endocyte を後に使用した。

III. 対 象

当院産婦人科外来を受診した患者のうち、子宮腔内細胞診の適応者を無作為的に選り吸引チューブ法および Endocyte 法の両者を 247 例に実施した。うち 139 例に関しては標本所見を検討し、両者の比較を行った。年齢は 39 歳以下 64 例、40 歳以上 183 例、主訴別では無症状癌検診 122 例、性器出血 68 例、その他 57 例である。

IV. 成 績

1. 子宮腔内への挿入の可否

247 例のうち Endocyte、吸引チューブが挿入不能であった例数はそれぞれ 13 例 (5.3%)、39 歳以下 3 例、40 歳以上 10 例)、21 例 (8.5%)、39 歳以下 4 例、40 歳以上 17

例) で、これらのうち 5 例 (2.0%)、39 歳以下 2 例、40 歳以上 3 例) は両者ともに挿入が不可能であった(表1)。なお、40 歳以上の症例に限ると Endocyte による挿入不能頻度は 183 例中 10 例、5.5%であった、逆に Endocyte のうち挿入が容易であったものは 190 例 (76.9%) またマルチンにて子宮を保持すれば挿入できたものは 44 例 (17.8%) である。

なお、本統計には含まれていないが、吸引チューブ法では挿入は可能であったが、チューブ内から吸引筒への血液の逆流が多く、使用を中止した症例がみられた。

2. 副作用

挿入時に強い疼痛を訴えた者はなかったが、軽度の痛みを訴えた症例は 68 例 (29.1%) 認められた。

使用後に少量の出血を認めたものは 23 例 (9.8%) に経験した。しかし、感染等重篤な合併症は皆無であった。

3. 診断成績

Endocyte による診断成績は陰性 210 例 (89.7%)、疑陽性 15 例 (6.4%)、陽性 6 例 (2.6%)、内膜がとれず判定不能 3 例 (1.3%) であった。この間に検出された悪性症例は子宮体癌 4 例と胃癌の子宮転移 2 例であったが、すべて本法によって正しく診断されている。

疑陽性例の内訳は内膜増殖症にて外来 follow-up 中が 4 例、妊娠中絶後 2 例、頸部の高度異形成上皮と上皮内癌がそれぞれ 1 例、内膜増殖症と頸部上皮内癌の合併例 1 例、再検によって陰性となったもの 1 例で、残りの 5 例は再検査待ちである。

4. 採取標本の検討

1) 細胞採取の有無と収量: Endocyte 法における内膜採取量は良好で、139 例中 71 例 (51.1%) では明らか

表 2 閉経後症例における内膜採取量の比較

内膜細胞の採取量		例数
Endocyte 法 > 吸引チューブ法		11
Endocyte 法 = 吸引チューブ法		2
Endocyte 法 < 吸引チューブ法		0
両者ともに認められず		1
合	計	14

写真 3 胃癌転移例の Endocyte 法による細胞採取
正常子宮内膜とともに印環型癌細胞が散見される。(8×20)

写真 4 吸引チューブ法による細胞採取
写真 3 と同一症例。正常子宮内膜とともに多数の印環型癌細胞がみられる。(8×20)

に吸引チューブ法より多量の内膜が採取された。写真 2 は体癌例であるが、ガラス塗抹 3 枚目においても写真のごとく、なお多量の癌細胞集塊が認められている。逆に、139 例中の 16 例 (11.5%) では吸引チューブ法の方に、より多量の内膜細胞が認められた。

また挿入できたにもかかわらず標本中に内膜が採取されなかった例は、Endocyte 法 3 例 (2.2%)、閉経後 1 例、筋腫合併 1 例、原因不明 1 例)、吸引チューブ法 7 例 (5.0%)、出血例 4 例、閉経後 1 例、原因不明 2 例) であ

写真 5 吸引チューブ法
均一な sheet 状の正常子宮内膜をみる。(8×20)

写真 6 Endocyte 法
正常子宮内膜の重積性ある細胞集塊をみる。(8×20)

写真 7 Endocyte 法
正常子宮内膜の細胞集塊は、しばしば折れ重なり分厚い標本となる。(8×10)

った。なお、閉経後例は両者同一症例である。

閉経後の症例で Endocyte 法、吸引チューブ法の両者ともに実施できた 14 症例をみてみると、11 例は Endocyte の方に、より多くの内膜がみられ、2 例は両者ともに同程度で、残り 1 例は両者ともに内膜細胞が認められ

写真 8 Endocyte 法

体癌例, Back-to-Back を示す異型腺管の集団をみる。(8×20)

写真 9 Endocyte 法

体癌例, 写真8と同一症例. 辺縁は sharp で平たい。(8×40)

写真 10 吸引チューブ法

体癌例, 写真8, 9と同一症例. 辺縁は丸味を帯びている。(8×40)

なかった前述の症例である(表2)。

胃癌 (scirrhous type) の子宮体部転移例では, Endocyte 法(写真3)に比べ吸引チューブ法(写真4)の方

写真 11 吸引チューブ法

胃癌転移例, 写真3, 4とは別の症例. 正常子宮内膜(左)とともに癌細胞の丸い集塊がみられる。(8×20)

写真 12 吸引チューブ法

体癌例, 写真8, 9, 10と同一症例. 空胞化が著しい。(8×100)

に, より多量の癌細胞が認められた。

2) 内膜以外の細胞の混在: 扁平上皮の混在は, 吸引チューブ法での115例(82.7%)に比べ, Endocyte 法では51例(36.7%)と明らかに低率であった。一方, 明瞭な組織球の混在は吸引チューブ法の47例(33.8%)に比べ, Endocyte 法は15例(10.8%)と低率であった(表1)。

3) 細胞形態の比較: 採取された内膜は吸引チューブ法の場合均一な cell sheet (写真5)として認められることが多いが, Endocyte 法の場合は重積性のある cell cluster (写真6)として採取されやすく, cell sheet の場合も大きいいため折れ重なりがみられ, 全体として厚い標本となる(写真7)。

Endocyte 法は, 吸引法と異なり擦過細胞診であるので, 写真8に子宮体癌の1例を示したごとく, Back-to-Back を呈する異型腺管が組織像そのままを彷彿として

細胞診上にみられることが多い。さらに細胞集団全体の形態的特徴として、Endocyte による場合は、集団の辺縁は、sharp で平たい（写真9）のに対し、吸引チューブ法の場合は全体として丸味を帯びた感じとなり（写真10, 11, 12）、特徴的な grape formation などの形態を示しやすい。

次に細胞個々の解析に関して、Endocyte 法は前述のごとく、重積性の強い集塊として採取されることが多いので、吸引チューブ法に比べ細胞集塊の中心部においては個々の細胞は観察ににくい場合がある。しかし細胞集塊の辺縁では観察は割合容易である。つまり Endocyte 法は擦過法なので新鮮な細胞が採取され、集塊辺縁部の細胞であっても sharp で変性が少なく、核内構造も明瞭である（写真9）。それに比べ吸引チューブ法では細胞質に空胞化が強く現れることがある（写真12）。

V. 考 案

子宮頸癌検診法としての腔部・頸部細胞診が今日不動の地位を占めるに至った背景は、高率の正診率に裏付けされていることはまちがいないが、さらに検体採取・処理が簡便かつ迅速に行われ、危険性がなく安価で、しかも患者に疼痛などの精神的、肉体的負担を与えないということに帰すると考えられる。

一方、子宮腔内細胞診の検査法としては、本邦では癌研増殖式吸引チューブ法、プラスチックブラシによる方法などが試みられてきた。欧米では Gravlee jet wash 法が一時多用され多くの文献^{1,6,8,9,14,17,22,23,25}が報告されている。このほか、吸引法では Isaacs endometrial cell sampler (IECS)^{10,11}、Geneva technique²³、Vabra aspiration curettage 法^{3,7,18}などが報告され、また擦過法として Milan-Markley endometrial spiral²⁰、Medhosa's endometrial brushing cannula¹²が登場してきている。しかし、なかには子宮頸癌の検診に比べ、操作や検体処理が煩雑なこと、経費が高いこと、疼痛を含む副作用の問題など、まだまだ解決すべき点を有するものが含まれ、体癌検診ルーチン化の妨げとなっている。

上記の方法のなかにあつて、1955年増殖らによって開発された癌研式吸引チューブ法（1974年以来、現在のポリエチレンチューブ式）はこれらの諸条件がかなり解決された方法であり、われわれも1979年以来ルーチンとして使用してきている¹⁶。同様に、1970年 Jean COHEN, Jacques AUGROS により考案された Endocyte 法は器具がシンプルであり、採取操作は簡便で、塗抹・染色は頸部の場合と同様に単純であるところから、ルーチン

ンとして使用することが十分可能であると考えられる。

Endocyte 法の使用成績に関しての報告は多くはないが、使用時の挿入可能率をみてみると、Cohen J.²⁾は1,820例に使用し、1,610例(88.5%)は子宮内膜が多量に採取されているが、210例(11.5%)は頸管上皮・等のみとしており、おそらくこの11.5%の大部分は子宮腔内への挿入ができなかった症例と考えられる。Feichter et al.⁴⁾は146症例の検診に使用し13例(8.9%)に挿入不能であったとしている。自験例では247例中13例(5.3%)、40歳以上の群においても183例中10例(5.5%)と、ほぼ95%の実施可能率の成績を得ている。実施可能率を他の方法でみてみると Vabra aspiration curettage 法89.4%²⁴、97.1%¹⁸、Isaacs endometrial cell sampler 法93.1%¹¹、the Geneva aspiration 法100%²³、Gravlee jet wash法97%²³などの報告があり、ほぼ同様の成績といえよう。

施行時の副作用としての疼痛は患者にとって大きな負担であり、麻酔などが必要であればルーチン化の大きな妨げとなる。Feichter et al.⁴⁾による Endocyte 法146例の成績では34%は無痛、54%は軽い疼痛を、12%は強い痛みを訴えたが、検査実施上の妨げにならなかったとしている。われわれの例では68例(29.1%)に軽い疼痛の訴えを認めたものの、実施上特に問題となる症例はなかった。記述は少ないが他の方法に関しては、Rodrigues et al.²²⁾は303例に全員麻酔下で Gravlee jet wash 法を行っている。また、Walters et al.²⁴⁾の成績は無麻酔で100例、paracervical block を使用して200例に Vabra aspiration curettage 法を実施しているが、無麻酔群では21%に激しい疼痛を、麻酔使用群でも8.5%に激しい疼痛を認めている。また Haack-Sørensen et al.⁷⁾も同法を使用しているが、疼痛を感じなかったものは27%で、激しい疼痛は16%の訴えがあり、また2.8%(242症例中7例)は血管迷走神経性失神を経験したと報告している。

その他の副作用として自験例では少量の出血が23例(9.8%)に認められたが、特別な処置は不必要であった。他の方法においても大量出血、感染、子宮壁穿孔・等の副作用はほとんど問題にならないようである。ただし、jet wash 法などの液体を使用する場合、子宮腔内の細胞が経卵管的に腹腔内に逆流する可能性について否定する文献²²⁾もあるが、危険性を指摘する報告¹⁵⁾もみられる。

よりよい検診法の第1の条件は、やはり高い正診率であることは論をまたない。それにはまず、標本に内膜細胞が採取されていなければならない。そこで、挿入は可能

であったが細胞が採られておらず判定不能であった症例を検討した。われわれの Endocyte による成績では 139 例中 3 例 (2.2%), Feichter et al.⁴⁾のそれは 133 例中 3 例 (2.3%) で, Cohen J.²⁾のデータではこれを認めなかった。吸引チューブ法の場合, 今回のわれわれの成績では 5.0% であったが, 多数例 (2,028 例) に行った時のそれは 1.6%¹³⁾であった。同様の観点より他の方法について文献より検討してみると, Gravlee jet wash 法 3.5%~27.0%^{6,9,14,17,23,25)}, Vabr aspiration curettage 法 5.0%~13.1%^{3,18,24)}, the Geneva aspiration 法 1.0%²³⁾, Isaacs endometrial cell sampler 法 8%¹⁰⁾, Brush 法 3.8%⁵⁾などと報告されている。

細胞像について Feichter et al.⁴⁾は, Endocyte で採取された細胞の保存状態は良好であったと, われわれと同様の報告をしている。また, われわれの行った吸引チューブ法との細胞像の比較では, 両者それぞれに形態的特徴があり, とりわけ細胞集塊の形態に関して両者の差は著しい。このことは診断にあたって重要なことで, 吸引チューブ法の場合は細胞個々の所見と同時に細胞集団としての性状も診断の基準となりうるが, Endocyte 法による擦過では細胞集団の重積性は正常でもみられるので, over diagnosis に注意したい。また悪性の場合, grape formation など腺癌に特徴的といわれる形態は通常示さないで, より細胞個々の所見に重点をおいて診断することが重要であろう。

ガラス上の背景に関して, Endocyte 法は粘液などは少なく観察しやすい。粘液が少ないのは外筒があるためであろうが, これは, われわれの成績である扁平上皮の混在率にも反映されている。また, Endocyte 法は擦過法であるため, ある程度の出血はさけられず, したがって標本中に血液が混在することはまぬがれ得ない。しかし出血が fresh であるため背景に壊死物質などはみられず, 鏡検上の妨げとはならない。

もともと子宮腔内に出血のある場合, 吸引チューブ法では血液が吸引器にまで流れ込み, 大変不便なことがある¹⁹⁾。このような時, Endocyte 法では選択的に細胞成分を採取することができる。一方, 卵巣癌の診断には子宮腔内吸引法が優れた方法であることは, すでにわれわれが指摘した¹⁶⁾。

新井正夫教授のご指導を深謝します。また北里大学病院細胞診室, 大野英治 C.T. (I.A.C.), 今井忠朗 C.T. (I.A.C.) 両氏のご協力に謝意を表します。

Summary

Endometrial swabs from 247 cases were carried out with Endocyte method which was a new scraping technique for endometrial cytology and were compared with those obtained with Masubuchi's aspiration method. It is concluded that Endocyte method will be an useful technique for cytology of the endometrium from the following results; (1) Endocyte could be easily inserted into the endometrial cavity of 190 cases (76.9%) out of 247 and in 44 cases (17.8%) it could be with the aid of cervical traction. (2) Sixtyeight patients (29.1%) complained only slight pain on insertion. Uterine bleeding was noted in 23 cases (9.8%), but did not need any medical treatment. (3) Endocyte method is a preferable technique for obtaining enough endometrial samples. In 71 cases (51.1%), larger amount of endometrial cells was noted on the slide samples obtained by Endocytes than by aspiration tubes. (4) It was failed by Endocytes to obtain endometrial cells in 3 cases (2.2%) whereas by tubes in 7 cases (5.0%) including 4 cases with uterine bleeding. On 11 cases out of 14 post-menopausal cases, larger amount of endometrial cells was obtained by Endocytes than by aspiration tubes. From these cytological findings, it is plausible that Endocyte method might be the better technique for patients with uterine bleeding or post-menopausal women. (5) The risk of contamination of cervical cells in the cellular samples was 51 cases (36.7%) with Endocytes whereas 115 cases (82.7%) with tubes. Similarly, obvious mixture of histiocytes in the back ground was found in 15 cases (10.8%) with Endocytes whereas 47 cases (33.8%) with tubes. (6) Endometrial cells were fresh in appearance and were usually sampled by Endocytes as large and piled-up clusters which might misdiagnose to be atypical. Findings of endometrial carcinoma by Endocytes revealed not infrequently fragment of tubular structure which reflected the histology well rather than typical grape formation.

文 献

- 1) Abate, S.D., et al.: A comparative Study of the Endometrial Jet-washing Technic and Endometrial Biopsy, A.J.C.P., 58: 118~122, 1972.
- 2) Cohen, J.: La cytologie endométriale par grattage Intérêt de l'endocyte dans le dépistage du cancer de l'endomètre, Rev. franç. Gynéc., 73: 413~416,

- 1978.
- 3) Denis, R., et al. : Diagnostic suction curettage, *Obstet. Gynecol.*, 42 : 301~303, 1973.
- 4) Feichter, E.G., Tauber, P.F. : Zytologische Endometrium-Diagnostik mit prevical, *Fortschr. Med.*, 99 : 943~949, 1981.
- 5) Fox, H.C., et al. : Endometrial cytology, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 83 : 1582~1591, 1962.
- 6) Gravlee, L.C. : Jet-Irrigation Method for the Diagnosis of Endometrial Adenocarcinoma, *Obstet. Gynecol.*, 34 : 168~173, 1969.
- 7) Haack-Sørensen, P.E., et al. : Diagnostic Vabra (aspiration) curettage, *Dan. Med. Bull.*, 26 : 1~6, 1979.
- 8) Henderson, S.R., et al. : Endometrial washings histological and cytological assessment of material Obtained with an intrauterine Jet washing device, *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 82 : 976~986, 1975.
- 9) Hibbard, L.T., Schwinn, C.E. : Diagnosis by endometrial jet washings, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 111 : 1039~1042, 1971.
- 10) Isaacs, J.H., Ross, F.H. : Cytologic evaluation of the endometrium in womem with postmenopausal bleeding, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 131 : 410~415, 1978.
- 11) Isaacs, J.H., Wilhoite, R.W. : Aspiration cytology of the endometrium—Office and hospital sampling procedures, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 118 : 679~687, 1974.
- 12) Jimenez-Ayala, M., et al. : Endometrial and brushing techniques with a Medhosa cannula, *Acta Cytol.*, 19 : 557~563, 1975.
- 13) 上坊敏子・他 : 子宮内膜吸引細胞診の臨床成績について, *日臨細胞誌*, 19 : 297, 1980.
- 14) Kanbour, A., et al. : Cytohistologic Diagnosis of Uterine Jet Wash Preparations, *Acta Cytol.*, 18 : 51~58, 1974.
- 15) Kauppila, A. : Endometrial Jet Washing and Peritoneal Carcinosis, *J.A.M.A.*, 239 : 2446, 1978.
- 16) 蔵本博行・他 : 婦人科外来における子宮腔内吸引細胞診, *日臨細胞誌*印刷中.
- 17) Lukeman, J.M. : An Evaluation of the Negative Pressure "Jet Washing" of the Endometrium in Menopausal and Postmenopausal Patients, *Acta Cytol.*, 18 : 462~471, 1974.
- 18) Lutz, M.H., et al. : Vacuum Aspiration—An Efficient Outpatient Screening Technic for Endometrial Disease, *South. Med. J.*, 70 : 393~395, 1977.
- 19) 増淵一正・他 : 子宮内膜吸引細胞診について, *産婦治療*, 36 : 485~488, 1978.
- 20) Milan, A.R., Markley, R.L. : ENDOMETRIAL CYTOLOGY BY A NEW TECHNIC, *Obstet. Gynecol.*, 42 : 469~475, 1973.
- 21) 岡島弘幸・他 : 癌研婦人科における内膜細胞診, *日臨細胞誌*, 19 : 1~6, 1980.
- 22) Rodrigues, M.A., et al. : Evaluation of Endometrial Jet Wash Technic (Gravlee) in 303 Patients in a Community Hospital, *Obstet. Gynecol.*, 43 : 392~399, 1974.
- 23) Vassilakos, P., et al. : Endometrial Cytohistology by Aspiration Technic and by Gravlee Jet Washer—A Comparative Study, *Obstet. Gynecol.*, 45 : 320~324, 1975.
- 24) Walters, D., et al. : Diagnostic Outpatient Aspiration Curettage, *Obstet. Gynecol.*, 46 : 160~164, 1975.
- 25) White, A.J., et al. : Accuracy of the Gravlee Jet Washer in detecting endometrial adenocarcinoma, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 116 : 1169~1170, 1973.