原 著

子宮腔部 punch biopsy 施行前後における colposcopy および細胞診上の変化について

東京都がん検診センター婦人科

田崎 民和 石田 禮載 天神 美夫

子宮腔部 punch biopsy 施行前後における細胞診, colposcopy 上の変化について biopsy 前と biopsy 後 2 週目とを比較検討し, 次の結論を得た.

1) 良性例では biopsy 後の修復は速やかで 2 週目ではすでに修復は終了し, repair cell 等もみられない.

2) 異常例 (異型上皮, 上皮内癌, 浸潤癌) では biopsy 部位の修復は遅延するか, あるいは正常移行帯または扁平上皮より上皮が伸びて修復された. 前者はコルポスコピー異常所見の中心を biopsy した場合にみられ, 後者はコルポ診の異常所見が正常移行帯または扁平上皮と接している部位を biopsy した場合に多くみられた.

3) 浸潤癌を除く異常例における異常細胞の数はコルポ診の異常所見の占拠率に比例し, 特に biopsy 後はその差は顕著となった.

4) 浸潤癌を除く異常例における異常細胞の種類は biopsy 後では, より分化型のものが増加した.

5) 3), 4) より biopsy 後は細胞診判定の下降がみられ, なかに細胞診陰性となるものがかなりみられた.

6) 浸潤癌では biopsy による影響は少ない.

Key words : Uterine cervix—Punch biopsy—Changes—Cytology—Colposcopy

は じ め に

近年, 子宮頸癌に対する集団検診の普及に伴い, 初期癌, あるいは異型上皮の発見頻度も増加してきた. これら子宮頸癌の早期発見の発展には, 細胞診, コルポ診, 生検組織診の 3 つの検査法の確立が重要な役割を占めている.

A comparative survey of changes revealed by colposcopy and cytological examination before and after punch biopsy

T. TAZAKI, M.D., N. ISHIDA, M.D., Y. TENJIN, M.D., M.I.A.C.

Tokyo Metropolitan Cancer Detection Center

論文別刷請求先 ☎830 久留米市旭町 67 久留米大学医学部 婦人科

昭和 57 年 2 月 6 日受付

一方, 集団検診の普及に伴い, 施設によっては, すでに他医にて生検組織診, あるいは細胞診が行われ, 診断を下されて紹介来院する症例も増加している. このような症例においては, 生検組織診が以後の細胞診, コルポ診にどのような影響を及ぼすかは極めて重要な問題ではあるが, いまだ系統的な研究は行われておらず, その内容はほとんど明らかになっていない.

本研究では以上の点を明らかにするため, 子宮腔部の punch biopsy 施行前後の細胞診, コルポ診所見を比較検討し, どのような変化がみられるかを見い出し, 臨床に役立たせようと試みたものである.

研究材料および方法

昭和 55 年 11 月より昭和 56 年 4 月までの約 6 ヶ月間

に当科で punch biopsy を施行した症例のうちの38例(慢性頸管炎7例, 軽度異型上皮7例, 中等度異型上皮7例, 高度異型上皮5例, 上皮内癌9例, 浸潤癌3例)を対象とした。各症例に対して biopsy 直前に綿棒擦過にて子宮腔部および頸管内より細胞を採取し, colposcopy 所見を写真撮影にて記録後, 狙い切除を施行した。biopsy 部位は colposcopy にて所見の最も強い部位とし, 各症例に応じて1~数か所施行した。さらに2週間後, 再度細胞採取, colposcopy を施行し, 前回の所見と比較検討した。

症例のうち細胞診陰性, colposcopy のみ陽性で check up し biopsy を施行した慢性頸管炎の7例を対照群とし, 細胞診, colposcopy の両者が陽性で, 組織診にて異型上皮以上の所見を確認した31例を異常群とした。なお細胞診判定はⅡbの亜分類をとり入れ, Ⅱb以上を細胞診陽性群とし, biopsy の対象としている。

biopsy の方法はでき得る限り同一の条件, 方法によって行い, 切除部位はガーゼ圧迫にとどめ, 焼灼による止血などの機械的刺激は行っていない。

成 績

I. biopsy 施行前後にみられた colposcopy 所見上の差異について

1) 対照群

biopsy 部位の修復は比較的速やかで, 7症例における2週間後の biopsy 部位はほとんど修復が終了し, 周囲と判別できないものが多かった。

写真1, 2はその典型像である。biopsy 部位(11時)は周囲と区別がつけがたい。

2) 異常群

異常群では, 対照群と比較して修復の遅れるものが多く, 周囲の扁平上皮が舌状に伸びて修復されてくる場合と, いまだ欠損のままとして残存する場合はみられた。

前者は, biopsy 部位が正常扁平上皮または移行帯と連続している場合にみられ, この正常扁平上皮または移行帯より上皮の修復が伸びて, biopsy 部位を舌状のうすい白色上皮が被ってくる状態がみられた。

後者は, colposcopy 上の異常所見の中心を biopsy した場合にみられ, biopsy 部位の周囲がすべて異常上皮であるため, 修復が遅れるものと考えられる。

写真3, 4は浸潤癌の症例である。広範囲に異型血管を伴った mosaic を認める。biopsy 部位(12時)は全周が異常所見で囲まれており, いまだ上皮欠損として残存し, 修復傾向は認められない。

写真5, 6は上皮内癌の症例である。異常所見の中心を biopsy した部位(11時)ではいまだ上皮欠損として残存しているが, 正常上皮と接して biopsy した部位(1時)では上方より正常の上皮が伸び欠損の修復が行われている。

さらに異常群のなかに, biopsy によって colposcopy 上の異常所見が消失する症例がみられた。写真7, 8は高度異型上皮の症例である。子宮腔部前唇に明瞭な赤点斑を認める。11時を biopsy 後, 2週目の colposcopy 所見では赤点斑は全く消失し, 一部は上方の正常上皮より舌状に上皮が伸び修復されている。これは biopsy による機械的刺激のために, biopsy 部位のみでなく, その周囲の上皮にも影響を及ぼすものと考えられる。またこのような例では2週間後の細胞診所見でも, 異常細胞を認めないものが多かった。

II. biopsy 施行前後における細胞診上の変化

1) 対照群

対照群の7例では, 背景に軽度の白血球の増加を認め, また変性した細胞が散見されるのみであった。修復細胞を認めた例もなく, この時期では colposcopy 所見と合わせて考えると, biopsy 部位の上皮の修復は終了しているものと考えられる。

2) 異常群

異常群の31例については, 標本中の各視野における異常細胞の数を算定し, おおのこの異常細胞を天神の異常細胞32型に分類し検討した。

biopsy 後2週目の細胞像の変化は, 異常細胞数の減少と, 細胞分布 pattern の変化の2点に要約された。

i) 異常細胞数の変化

異常細胞の数についてみると, colposcopy 上の異常所見の占拠率と大きな相関がみられた。

以前より東京都がん検診センターの石田ら⁵⁾が提唱している占拠率すなわち異常所見の子宮頸部移行帯中に占める割合を4段階に分けて検討してみると(表1), biopsy 前より, 占拠率の小なるほど異常細胞が少ないことが観察されるが, biopsy 後ではさらに顕著になり, biopsy 前の占拠率が50%以下のものでは21例中6例(28.6%)に異常細胞の消失がみられた。しかし占拠率が50%以上では, 異常細胞の数は減少しても陰性となることはなかった。このような異常細胞の減少は, biopsy によって異常上皮の面積が減少することはもちろんであるが, colposcopy 上で異常所見が全く消失することもあることから, biopsy という機械的刺激により, その周囲の異常上皮にも変化を及ぼすものと考えられる。

ii) 異常細胞の分布 pattern の変化

表1 占拠率と biopsy 前後の異常細胞数の変化

例数		biopsy 前	biopsy 後
占拠率	細胞数		
25%以下（9例）	—		4
	±	4	4
	+	5	1
	++		
25～50%（12例）	—		2
	±		4
	+	10	6
	++	2	
50～75%（9例）	—		
	±	2	
	+	1	7
	++	6	2
75%以上（1例）	—		
	±		
	+		
	++	1	1

異常細胞数 {
 — なし
 ± 2~3 視野に数個
 + 各視野に数個
 ++ 各視野に多数
 (100倍)

図1 天神の異常細胞32型

図1は天神の異常細胞32型を示す。1~13は旁基底型, 14~24は中層型, 25~32は表層型の dyskaryotic cell あるいは malignant cell を示している。

おのおのの症例に対して標本における異常細胞を200~400個 count し上記の32型にあてはめて検討した。なお、軽度異型上皮の症例では biopsy 後は異常細

表2 異型上皮 (中等度) 7例

表3 異型上皮 (高度) 5例

表 4 上皮内癌 9例

表 5 浸潤癌 3例

表 6 punch biopsy 施行前後の細胞診判定

組織診	細胞診	例数	
		biopsy 前	biopsy 後
異型上皮 (軽) 7例	I		2
	II b	3	2
	III a	4	3
異型上皮 (中) 7例	I		1
	II		3
	II b	1	
	III a	3	2
	III b	1	
	IV	2	1
異型上皮 (高) 5例	I		1
	II b	1	2
	III a	3	2
	IV	1	
上皮内癌 9例	III a	1	2
	III b	1	4
	IV	7	3
浸潤癌 3例	IV	1	
	V	2	3

胞数が極めて少数となり、比較が困難であるため除外した。

まず、中等度異型上皮では (表2), biopsy 前では中層型、一部旁基底型の dyskaryotic cell が主体をなすが, biopsy 後では、中層型、および表層型が増加する傾向がみられた。

高度異型上皮では (表3), biopsy 前では旁基底型の dyskaryotic cell が多いのに比し, biopsy 後では中層型が優位となった。

上皮内癌では (表4), biopsy 前では大きな、裸核に近い悪性細胞が多いのに比し, biopsy 後では同じ旁基底型でも、比較的細胞質の豊富な dyskaryotic cell が増加した。

これに対して浸潤癌では (表5), 細胞の分布 pattern は biopsy 前後を通じて変化なく、異常細胞の数のみ減少する傾向がみられた。

iii) 細胞診判定への影響

上記の変化に伴い、細胞診の class 判定にも当然影響がでると考えられる。表6に示すごとく、異型上皮のみでは、19 例中 7 例 (36.8%) が細胞診陰性となった。ま

た全体では31例中17例(54.8%)に判定のrank downがみられた。しかし浸潤癌3例では, biopsyによる細胞診判定への影響はみられなかった。

考 察

1) 子宮頸部上皮の再生について

punch biopsy 後における子宮頸部上皮の再生についてはいくつかの報告がみられる。

天神ら¹⁴⁾は, biopsy 後の子宮頸部上皮の再生について細胞診断学, 組織学的な面から経時的に検討している。biopsy 後4~5日目には basal cell hyperplasia, mitosis, および間質の血管の拡張が優勢となり, basal cell hyperplasia の部から未熟な parabasal cell の sliding, あるいは migration によって5日目には欠損部が被われ, 7~10日目には修復が終了するとしている。また細胞学的には2つの type の repair cell, すなわち3~5日目にみられるものと, 7~10日目にみられるものがあり, 後者は前者に比し異型が弱く, 前者は repair cell としてより典型的であると述べている。

山片¹⁵⁾によれば, biopsy 後の再生は, 創部辺縁の基底層, 旁基底層細胞の核の大型化がおこり, やがてこれらの細胞群が間質の再生に先行して, 創部表面をすべり落ちるように増殖してくるという。また, 増殖の盛んな上皮でも, 間質に接する細胞は最も早く細胞密度を増し, 核も濃縮傾向を示し増殖を停止することから, 間質から増殖, 分化のコントロールを受けているのではないかと推察している。

Lang⁹⁾は上皮の再生を mitotic index を用いて検討し, その値が低いことから, 再生は欠損部の上皮の増殖ではなく, 周囲からの細胞の migration によるものと考えるのが妥当であるとしている。

今回のわれわれの成績では, 良性の上皮では, これらの報告に一致して, biopsy 後の修復は速やかで, 2週後ではすでに終了し, repair cell も認められなかった。しかし異常群においては, 特に biopsy 周囲がすべて異常上皮で囲まれている場合は明らかに修復が遅延し, 2週後でもいまだ欠損として残存していた。このことは, 異常上皮では biopsy 部周囲に正常上皮がないことから細胞の migration という正常の再生過程が阻害されているか, あるいは間質からの再生に関するコントロールが障害されていることが示唆される。

2) 反復細胞診について

細胞診を反復することによって正診率が高まることは, 伊藤⁹⁾, 加藤⁹⁾, 新, 植木ら¹⁷⁾の報告をみても明ら

かである。伊藤は反復細胞診により細胞診の偽陰性率が浸潤癌で10%から5%へ, 上皮内癌で22%から8%へ, 高度異型上皮で37%から22%へそれぞれ減少してきたと報告している。

一方, 再細胞診の採取時期については問題があり, 時期が早すぎると診断に誤りを招くこともある。

西村ら¹¹⁾は, 細胞診偽陰性例5例の全例が, 他医の診察あるいは生検を受けた後に受診した症例で, 1例を除き受診間隔が3週以内であったとしている。また浜田ら⁴⁾も, 異型上皮では細胞診を反復することにより異常細胞の減少がみられ, 特に病巣の微小な例では, 異常細胞が消失することもあると報告している。一方加藤ら⁸⁾は, 初期癌における反復細胞診について報告し, 細胞診を反復することにより細胞診陽性率が上昇し, より正診に近くなるが, 生検を施行した後の反復細胞診では上皮内癌, Ia 期癌では陽性率が低くなり, Ib 期癌では変化なかったという。

われわれの成績では同様に生検後の反復細胞診にて54.8%に判定の下降を認めた。しかし浸潤癌では影響は少なく, むしろ正診率が高まる印象を受けた。

3) 病変の拡がりや細胞診

栗原⁷⁾は, 病変の進行に従いその拡がりが大となることを指摘している。石田ら⁵⁾も同様の結果を報告し, 病変の平均占拠率は上皮内癌で60%, Ia 期癌で84.8%であったと述べている。杉森¹²⁾は, 病変の拡がりや異型細胞の数との関係について述べ, 上皮の異常が頸管周囲の半周以上にわたり広い範囲に存在する症例では, 異型細胞が多数出現し, 病変の拡がりや半周以下では異型細胞の数も少ないと述べている。野田, 鈴村ら¹³⁾も, 初期癌の細胞診偽陰性例では, 癌の病変の拡がりや小さな限局した病巣であったことを報告している。

われわれの成績でも, 占拠率に応じて異常細胞の数が増加することを示しているが, 特に占拠率が50%以下では, biopsy 後2週目の反復細胞診に及ぼす影響は大きく, 21例中6例28.6%に異常細胞の消失がみられた。このことは細胞の採取間隔が2週間と短いこともさることながら, biopsy による異常上皮の面積の減少および, 機械的刺激による biopsy 部周囲への影響も十分考えられる。

4) biopsy による細胞診への影響

先に述べたように, biopsy による細胞診への影響として細胞診判定の下降, 極端な場合には細胞診陰性化がみられる。この大きな要因として, 異常細胞数の減少と, 異常細胞の分布 pattern の変化があげられる。

異常細胞数の減少については病変の占拠率と重要な関

連があることは先にも述べた。

個々の異常細胞を天神の32型の分類にあてはめ、その分布 pattern を検討した結果では、異型上皮、上皮内癌では、これらの病変を推定しうる典型的な異型細胞が biopsy 後では減少し、より分化型の dyskaryotic cell が優位となった。これは病変の最強部を biopsy するため、より弱い病変部の異常細胞が相対的に増加するのではないかと考えられる。

一方浸潤癌では、3例と少数例ではあるが biopsy の影響は少なく、むしろ正診に近づくという結果が得られた。浸潤癌ではその占拠率が平均84.8% (Ia期癌、石田ら)と広いことから、biopsy による影響は少ないと考えられる。

ま と め

子宮腔部 punch biopsy を施行した38例について biopsy 前と biopsy 後2週目のコルポ診所見、細胞診上の変化につき比較検討し次の結果を得た。

1) 子宮頸部に異常上皮を認めない良性例では biopsy 欠損部の修復は速やかで、2週目には再生が終了し、repair cell も認められない。

2) 子宮頸部に異常上皮が存在する場合、2種類の修復過程がみられた。第1に biopsy 部位が異常上皮の中心に位置し、周囲がすべて異常上皮にて囲まれている場合は、欠損部の修復が遅延し、上皮欠損のままとして残存した。第2に biopsy 部位が正常の扁平上皮あるいは移行帯と接している場合は、この正常部より上皮の修復がおこり欠損部の上皮の再生がみられた。

3) 異常細胞の数はcolposcopy 上の異常所見の子宮頸部における占拠率に比例するが、biopsy 後ではその差は特に顕著となった。

4) 中等度および高度異型上皮、上皮内癌では、biopsy 後ではより分化型の dyskaryotic cell が優位となる傾向がみられた。

5) 浸潤癌では、biopsy による細胞診への影響は少なかった。

6) 3), 4)より上皮内癌、異型上皮では、biopsy 後、細胞診判定の下降、あるいは陰性となる例が多くみられた。

今後、癌検診の普及に伴い、検診が他施設と重複あるいは反復する症例が増加することが予想される。

異常上皮の疑われる症例に対しては、病歴を十分に聴取し、過去に検査の既往があれば、その方法、受診間隔を十分に考慮に入れ、診断を下す際には慎重な配慮が望まれる。

なお、本論文の要旨は第22回日本臨床細胞学会総会において発表した。

また本研究は財団法人東京都がん検診センターの研究費によって行われた。

Summary

Colposcopy and cytological examination were undertaken on subjects prior to punch biopsy of the cervix and again two weeks later. Changes were noted and studied comparatively. Group 1 consisted of subjects in which abnormalities were revealed only by colposcopy; Group 2 consisted of subjects in which abnormalities were observed both by colposcopy and cytological examination, and in which histo-pathological findings revealed dysplasia or carcinoma.

Results: Changes revealed by colposcopic findings

Group 1: the punch biopsied area healed in two weeks; abnormal findings of the surrounding area tended to unclear.

Group 2: two types of findings were noted in the punch biopsied area. 1) The scar remained as true erosion; 2) the scar was covered with very thin white epithelium. Among the former type, the majority were cases in which biopsy was undertaken on the center of the abnormal colposcopic findings. Among the latter type, the majority were cases in which the punch biopsied area was contiguous with a normal transformation zone, and healing was observed to begin from the normal transformation zone. In Group 2, cases were observed in which abnormal colposcopic findings vanished due to biopsy.

Changes revealed by cytological examination

Group 1: few changes were observed between pre- and postpunch biopsy, and very few cases of repair cells were revealed.

Group 2: a decrease in the number of abnormal cells was frequently observed, while an increase in the number of better-differentiated cells among the types of abnormal cells was also frequently noted.

文 献

- 1) Bibbo, M., et al.: The cytologic diagnosis of tissue repair in the female genital tract, *Acta. Cytol.*, 15: 133~137, 1971.
- 2) Fluhmann, C.F.: The histogenesis of acquired erosions of the cervix uteri, *Am. J. Obst. & Gy.*

- nec., 82: 970~982, 1961.
- 3) 長谷川寿彦: 子宮頸部の Tissue repair cell について, 日臨細胞誌, 18: 47~52, 1979.
 - 4) 浜田紘一郎・他: 異形成, 上皮内癌, 微小浸潤癌例における反復細胞診の意義について, 日臨細胞誌(抄), 14: 205~206, 1975.
 - 5) 石田禮載, 漆原俊夫, 天神美夫: コルポスコピーによる微小浸潤癌の診断, 産婦人科の実際, 29: 699~706, 1980.
 - 6) 伊藤良弥, 石田禮載, 天神美夫・他: コルポ診からみた子宮癌集団検診における細胞診偽陰性例の検討, 日臨細胞誌, 16: 249~257, 1977.
 - 7) 栗原操寿: 子宮頸癌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——, 日産婦誌, 28: 663~672, 1972.
 - 8) 加藤喜市・他: 反復細胞診による初期子宮頸癌の術前診断, 産科と婦人科, 45: 1684~1688, 1978.
 - 9) Lang, W.R., et al.: Epithelial regeneration of the human uterine cervix, Am. J. Obst. & Gynec., 91: 657~664, 1965.
 - 10) 中山正博・他: 高度異形成, 上皮内癌および微小浸潤癌における細胞診の成績, 日臨細胞誌, 10: 242~246, 1971.
 - 11) 西村篤乃・他: 子宮頸部の細胞診と生検の不一致——特に境界病変を中心に——, 日臨細胞誌, 15: 123~130, 1976.
 - 12) 杉森 甫・他: 子宮頸部境界病変の細胞診——とくに病理組織診との関係について——, 日臨細胞誌, 13: 180~186, 1974.
 - 13) 鈴木博一・他: 細胞診偽陰性例の検討: 第17回日本臨床細胞学会抄録, pp. 95, 1976.
 - 14) Tenjin, Y., et al.: Basic studies on Repair, Especially Histology, cytology and Microspectrophotometry of DNA contents, Acta. Cytol., 23: 245~251, 1979.
 - 15) 天神美夫: 細胞診教本, 宇宙堂, 1971.
 - 16) 天神美夫, 杉下 匡・他: 細胞像からみた悪性度——とくに子宮頸部の異型上皮から初期浸潤癌を中心に——, シンポジウム〔I〕癌細胞像の悪性度: 第17回日本臨床細胞学会総会抄録, pp. 7, 1976.
 - 17) 植木 実, 土居莊之介: 子宮頸部初期癌における細胞診単独陽性例の検討——細胞診の必要性和円錐切除術の問題点——, 産婦進歩, 27: 349~359, 1975.
 - 18) 山片重房: 子宮頸部上皮の再生, 日臨細胞誌, 11: 231~235, 1972.
-

写真 1 慢性頸管炎 (biopsy 前)

写真 2 慢性頸管炎 (biopsy 後)

写真 3 浸潤癌 (biopsy 前)

写真 4 浸潤癌 (biopsy 後)

写真 5 上皮内癌 (biopsy 前)

写真 6 上皮内癌 (biopsy 後)

写真 7 高度異型上皮 (biopsy 前)

写真 8 高度異型上皮 (biopsy 後)