原 著

子宮腔内吸引細胞診による卵巣癌の診断

北里大学医学部産婦人科学教室

加藤 良樹 上坊 敏子 蔵本 博行

原発性卵巣癌症例 57 例の子宮腔内吸引細胞診について検討し以下の結果を得た。

- 1) 施行率は 57 例中 47 例, 82.5%であった。
- 2) 陽性率は 47 例中 13 例, 27.7%であった。8 例は子宮腔内吸引細胞診のみ陽性で、他の 5 例は腔部・頸管細胞診でも陽性であった。
- 3) 腹水細胞診陽性 17 例中 7 例, 41.2% は、子宮腔内吸引法でも陽性であった。逆に吸引法陽性 13 例中腹水陽性は 11 例である。
- 4) 吸引細胞診に現れやすい組織型は漿液性および低分化腺癌であった。
- 5) 腹水中の細胞との比較では、核径で子宮腔内吸引細胞診の方が大きい傾向を示した。
- 6) 子宮体癌症例との比較では、背景がきれい、出血や壊死物質の出現頻度が低く、その核径は大なる傾向を示した。

本法が卵巣癌の有力な形態診断法であり、その診断に当たってまず行ってみるべきことを指摘したい。

Key words : Ovary — Endometrium — Aspiration — Cytology — Cancer

I. 緒 言

近年、本邦においても、卵巣癌の増加が指摘されている。最近細胞診のめざましい進歩により子宮頸癌の死亡率は著しく低下しつつあるが、卵巣癌については、今後の問題として残されている。卵巣腫瘍を治療前に良性もしくは悪性かを含めて的確に診断することができれば、その後の治療方針ならびに予後の判定に有意義であることは言を待たない。しかし、これらの診断法として超音波断層法や CT スキャンの有用性が指摘されているものの、いまだ補助診断の域を出ない現状である。

われわれは、最も信頼性のある方法としての形態診断

を治療前に得ることを目的として、つとに卵巣腫瘍症例に子宮腔内吸引細胞診を施行してきた。今回、本法が簡便でかつ侵襲の少ない卵巣腫瘍の形態診断法として意義あるものであるとの知見を得たので、その成績と腹水中の細胞診との対比や体癌との鑑別点についても検討し、あわせて報告する。

II. 対象・方法

1979 年 1 月より 1983 年 1 月まで、北里大学産婦人科において、原発性卵巣癌として加療したのは 57 例であるが(表 1)、このうち治療前に子宮腔内吸引細胞診を施行し得た 47 例を検討対象とした。また同期間中に、当科において子宮体癌と診断した症例のうち吸引細胞診を施行した 16 例を比較対照群とした。

子宮腔内吸引細胞診は、癌研増淵式チューブを使用し、子宮内膜生検、擦過細胞診と併用する時は、吸引法を先に行った。さらに、各細胞形態分析には、Zeiss 社 IBAS-1 画面解析システムを使用し、個々の細胞については、1,000 倍下で、検鏡開始より無作為的に 100 個の

Diagnosis of ovarian carcinoma with endometrial aspiration cytology

Yoshiki KATO, M.D., Toshiko JOBO, M.D. and Hiroyuki KURAMOTO, M.D.

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

論文別刷請求先 ☎228 神奈川県相模原市北里 1 の 15 の 1 北里大学医学部産婦人科

昭和 58 年 5 月 2 日受付

悪性細胞の最大径, 面積について, また100個に満たないときは, そのスライド上の全悪性細胞について検索した. 細胞集塊については, 200倍から400倍検鏡下で子宮非浸潤群についてはすべての細胞集塊について, また子宮浸潤群では10個の細胞集塊の最大径について検討した.

III. 結 果

1. 子宮腔内吸引細胞診の成績

1) 細胞診施行率

57例中吸引細胞診施行例は47例で, 82.5%の施行率であった. 施行しなかった10例のうち6例は吸引チューブが挿入不可能であった. また妊娠中のため施行できなかったものが2例, 緊急手術のため, 子宮摘出後のた

表1 原発性卵巣癌症例

		(%)
漿液性腺癌	25	43.9
ムチン性腺癌	8	14.0
類内膜腺癌	6	10.5
低分化腺癌	4	7.0
類中腎癌	4	7.0
胎児性癌	1	1.8
ムチン性, 類内膜混合癌	1	1.8
悪性顆粒膜細胞腫	1	1.8
組織型不明	7	12.2
計	57	100.0

(1979年1月~1983年1月)

め施行できなかった症例が各1例認められる(表2).

2) 細胞診陽性率

47例中子宮腔内吸引細胞診において卵巣癌と診断し得た症例は13例, 27.7%(表3)であった. 年齢は32~70歳(平均49歳)に分布している. うち, 手術施行例は7例でその臨床期別分類は, Ic期1例, IIc期4例, III期2例, IV期3例, 不明3例である. 子宮腔内吸引細胞診, 腹水細胞診とも陽性であったものは13例中11例である.

腹水陰性2例のうち1例は, 腹水は認めたもののその細胞診は陰性であった. しかし, 子宮内膜組織診は陽性で, 癌の直接浸潤が子宮内膜面に及んでいた症例である(症例4). もう1例は, 超音波断層法, CT スキャン上でもあらかじめ腹水の存在を確認できずかつ子宮内膜組織診や子宮腔内の擦過法による細胞診も陰性の症例である(症例13).

一方, 47症例中臨床的にまた手術中に腹水を認めたものは36例で, うち21例(58.3%)を腹水細胞診で陽性と判定した. 腔部・頸管細胞診でも陽性であった4例を

表2

子宮腔内吸引細胞診	施行例	47例	82.5%
非施行例	理由	10例	17.5%
	挿入不可能	6例	
	妊娠中	2例	
	緊急手術例	1例	
	子宮摘出後	1例	

表3 子宮腔内吸引細胞診陽性例の内訳

No	年齢	腔部細胞診	子宮内膜生検	腹水	腹水細胞診	手術施行	臨床期別分類	組織型	備考
1	32	陰性		+	陽性	+	III	漿液性腺癌	
2	50	陰性	陰性	+	陽性	+	Ic	漿液性腺癌	
3	42	陰性	陰性	+	陽性	+	IIc	漿液性腺癌	
4	35	陽性	陽性	+	陰性	+	IIc	ムチン性腺癌	頸部組織診陽性
5	34	陰性	陰性	+	陽性	+	IIc	漿液性腺癌	
6	46	陽性	陽性	+	陽性	+	IIc	ムチン性腺癌	
7	52	陽性		+	陽性	+	III	低分化腺癌	
8	58	陰性		+	陽性	-	IV	低分化腺癌	*
9	61	陰性	陰性	+	陽性	-		低分化腺癌	**
10	70	陽性		+	陽性	-	IV	類内膜腺癌	**
11	52	陽性		+	陽性	-	IV	低分化腺癌	**
12	58	陰性	陰性	+	陽性	-			
13	48	陰性	陰性	-		-			

* 転移部生検による

** 剖検による

表 4 子宮腔内吸引細胞診における背景の比較

疾患	背景		赤血球		壊死物質		組織球		砂粒体	
	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
卵巣癌	4 (30.8)	9 (69.2)	10 (76.9)	3 (23.1)	7 (53.8)	6 (46.2)	11 (84.6)	2 (15.4)		
子宮体癌	0	16 (100)	0	16 (100)	0	16 (100)	14 (87.5)	2 (12.5)		

() は%

写真 1 症例 8: 低分化腺癌
辺縁の円い球形細胞集塊。 写真 2 症例 13: 乳頭状配列を認める細胞集塊
左端に砂粒体を認める。

除外した 17 例中 7 例 (41.2%) は、子宮腔内吸引細胞診で陽性となっている。

組織型の判明しているこれら吸引細胞診陽性の卵巣癌 11 例の内訳は、漿液性腺癌 4 例、低分化腺癌 4 例、ムチン性腺癌 2 例、類内膜癌 1 例である (表 3)。

子宮腔内吸引細胞診と子宮頸・陰部のそれとの比較では、前者のみが陽性であったものは、13 例中 8 例 (症例: 1, 2, 3, 5, 8, 9, 12, 13) で、残りの 5 例 (症例: 4, 6, 7, 10, 11) は陰部・頸管細胞診とも陽性で、癌の直接浸潤が子宮に及んでいるものであった。

2. 細胞診所見

1) 背景 (表 4)

出血像: 卵巣癌症例ではほとんど赤血球が共存しないものが 4 例 (30.8%) に認められた。これに対して子宮体癌症例では、量の多少はあるものの全例に赤血球を認めている。

壊死物質: 卵巣癌症例のうち壊死物質を認めた 3 例はすべて子宮内膜面にまで直接浸潤のあるものであった。一方、子宮体癌症例ではすべての標本に壊死物質の出現を認めている。

組織球: 子宮体癌では全例に、卵巣癌症例では、6 例 (46.3%) にその出現を認めた。

砂粒体: 子宮体癌、卵巣癌症例とも 2 例に出現を認め

表 5 子宮腔内吸引細胞診に出現する集塊の大きさの比較

症例 No.	子宮非浸潤群 範囲 (平均) μm n	症例 No.	子宮浸潤群 範囲 (平均) μm n
2	61.3~138.1 (99.8) n = 5	6	89.9~379.0 (226.9) n = 10
3	80.7~269.0 (160.2) n = 6	7	67.0~168.0 (99.9) n = 10
5	72.3~265.2 (145.5) n = 12	10	77.2~402 (243.1) n = 10
8	38.1~78.8 (54.4) n = 14		
12	43.4~129.8 (86.0) n = 7		
13	43.9~150.5 (74.5) n = 9		

た。それぞれ、12.5%, 15.4% の出現頻度と、両者間に差異を示さなかった。

2) 細胞像

卵巣癌細胞は集塊となって出現し、しばしばその集塊は、辺縁のなめらかな球状 (写真 1) か、また時として乳頭状配列している (写真 2) のが特徴である。所見は子宮体癌のそれが大きくかつ辺縁が鋭いものと対照的である。ただし子宮内膜面にまで癌浸潤の及んでいる症例では、卵巣癌症例でも大きな集塊がみられる。子宮内膜面にまで浸潤のみられない症例の細胞集塊が、最大径で 300 μm 以下であるのに対して、浸潤のある症例で

写真 3 症例 6: ムチン性腺癌
著明な粘液空胞を認める。

写真 4 症例 10: 類内膜癌
核の大小不同が著明である。

写真 5 症例 5: 漿液性腺癌
著明な核小体を認める。

写真 6 症例 10: 類内膜癌
小さい複数の核小体。

は, $300\mu\text{m}$ を超える細胞集塊も多く出現する傾向にある(表5)。

個々の細胞所見として, 細胞質は比較的豊富なものが多く, 細胞質内空胞も認める。特にムチン性腺癌では粘液空胞が著明である(写真3)。核はおおよそ類円形～卵円形で, 大小不同を認める(写真4)。核クロマチンは比較的 fine なものから, 顆粒状に増量しているものまで認める。核小体も非常に著明なものから(写真5), 小さくあまり目立たないものまで認め(写真6), 一定の傾向はみられなかった。

3) 核最大径・面積の測定(表6)

卵巣癌症例中, 子宮内膜に進展していず子宮腔内吸引細胞診のみ陽性であった8例中標本状態の良好であるもの6例(うち1例は腹水を認めない症例)を選定し, 測定した。同時に同症例の腹水細胞診のものおよび, 子宮体癌症例の4例と比較検討した。卵巣癌症例のうち, 子宮腔内吸引細胞診にみられる悪性細胞の核は, その面積で各平均 $39.34\sim 86.23\mu^2$ に, 最大径では各平均 $7.31\sim$

10.59μ に分布した。腹水中のそれは, 面積で各平均 $53.75\sim 73.33\mu^2$, 最大径では, $8.81\sim 10.08\mu$ と1例を除き子宮腔内細胞診上の核が大きい傾向を認めた。一方, 子宮体癌では核面積 $40.55\sim 66.11\mu^2$, 核最大径 $7.32\sim 9.56\mu$ と計測され一般的に卵巣癌細胞の方が大きい傾向を示した。

IV. 考 察

腔細胞診では, 1949年, French が卵巣癌の診断を報告して以来, 腔細胞診による悪性卵巣腫瘍に関する報告はいくつかみられる^{5,8,12,14,17)}。それらの報告のなかで, 子宮腔内細胞診で卵巣癌を診断したとする報告は, 福田ら⁴⁾が吸引法で2例, また増淵ら¹⁴⁾や国井ら¹²⁾が腔スメアを含めた両者で陽性であった症例など, わずかにみられるのみである。

腔細胞診における卵巣癌細胞の出現頻度に関して, Rubin, et al.¹⁷⁾ は, 卵巣癌症例65例中15例に異型細胞を認めたものの, 卵巣癌細胞と同定し得たものは3例の

表 6 核面積および核径の比較

	子宮腔内吸引細胞診		腹水細胞診		組 織 型
	核面積(μ^2)	最大径(μ)	核面積(μ^2)	最大径(μ)	
卵	39.34 $\pm$ 12.25	7.31 $\pm$ 1.51	59.85 $\pm$ 20.25	9.23 $\pm$ 2.00	漿液性腺癌
	62.22 $\pm$ 21.56	9.25 $\pm$ 1.91	57.88 $\pm$ 23.64	9.17 $\pm$ 2.35	漿液性腺癌
巢	67.32 $\pm$ 25.93	10.37 $\pm$ 2.56	53.75 $\pm$ 16.93	8.81 $\pm$ 1.90	漿液性腺癌
	83.18 $\pm$ 46.48	10.92 $\pm$ 3.81	73.33 $\pm$ 32.14	9.73 $\pm$ 2.23	低分化腺癌
癌	86.23 $\pm$ 25.96	10.59 $\pm$ 2.04	73.20 $\pm$ 25.72	10.08 $\pm$ 2.05	不 明
	59.85 $\pm$ 19.32	9.22 $\pm$ 1.89			不 明
子宮 体 癌	48.41 $\pm$ 11.20	8.16 $\pm$ 1.28			中等分化腺癌
	40.55 $\pm$ 13.53	7.32 $\pm$ 1.18			低分化腺癌
	66.11 $\pm$ 25.72	9.56 $\pm$ 2.12			中等分化腺癌
	47.64 $\pm$ 13.27	8.52 $\pm$ 1.56			腺棘細胞癌

み、すなわち 4.6% の出現頻度としている。Graham, et al.⁵⁾ は 119 例の卵巣癌症例のうち 35 例の腔細胞診に卵巣癌細胞を認めたとし、頻度 29.4% と報告している。しかし、35 例中 17 例は、卵管、子宮内膜、腔へ浸潤もしくは転移のあった症例で、卵巣限局もしくは、腹水中、腹膜転移のみの症例は 18 例であったという。すなわち、経卵管的に卵巣癌細胞が腔内細胞診に出現する頻度は、18% 前後と考えられる。佐藤ら¹⁸⁾は子宮への直接浸潤を強く認めた 1 例を含め、その出現頻度を 21 例中 5 例、23.8% と報告している。われわれの施設では、1979 年、子宮腔内吸引細胞診をルーチンとして施行する以前の卵巣癌症例 78 例のうち腔部・頸管からの細胞診を施行した 58 例で、卵巣癌を推定し得た症例は 1 例もなかったことはすでに報告した¹³⁾。本結果の 47 例中 13 例、27.7% の成績は、文献にみる腔細胞診における出現頻度とほぼ等しい結果であるが、これらのうち腔部・頸管細胞診で陽性を示したのは 5 例のみであるので、子宮腔内吸引法は、腔部・頸管から採取した場合に比較すると有意に高いといえる。

腹水細胞診陽性例中 41.2% は子宮腔内吸引法でも陽性であったことから、少しでも腹水が存在し、なおかつそのなかに癌細胞が含まれれば、約 40% の症例は、子宮腔内吸引細胞診で卵巣癌と診断しうるものと考えられる。吸引法陽性例中、子宮に浸潤していない 8 例のうち 7 例は臨床的に腹水を認め、その細胞診も陽性であった症例であるが、うち 2 例は、術前には臨床的に腹水の存在が確認できず、術中、少量の腹水から卵巣癌細胞を確認し、術前には、吸引細胞診のみで卵巣癌の診断がなされ得た症例である。さらに、吸引法のみで陽性の 1 例も経験していることから、本法の有用性を指摘したい。

細胞診所見、特に背景に関して、佐藤ら¹⁸⁾は、卵巣癌

手術例 5 例について、各部からの細胞診所見を検討しているが、子宮内膜および頸管に転移がみられた 1 例を除き一様に tumor diathesis を認めなかったと報告している。また、半藤ら⁷⁾も腔プールのスメア上に得られた検体が、卵巣癌由来のものである証拠として、腫瘍性背景を欠くことをあげており、さらに、腫瘍性背景を示し、なお卵巣悪性腫瘍を認めたらむしろ卵巣癌から子宮、腔への転移を考慮すべきであるとしている。われわれの子宮腔内吸引細胞診も全く同様の結果で、卵巣癌症例で、背景に、中等度の出血、壊死物質を認めるものはすべて、直接浸潤が子宮にまで及んでいた症例であった。

佐藤ら¹⁸⁾はその報告のなかで、ムチン性腺癌、未分化腺癌の 2 例について、腫瘍細胞の核は、体部吸引細胞診に比して、腹水中細胞の方が大きいと報告しているが、われわれの検索した 5 例のうち、漿液性腺癌の 1 例を除き、低分化腺癌の 1 例、漿液性腺癌の 2 例、および、組織型不明の 1 例で、腹水細胞診に比較して、子宮腔内吸引細胞診の方が大きい傾向を認めた。この点についてはさらに症例を増やして検討を加えたい。

Koss¹¹⁾ は卵巣癌細胞は、子宮内膜癌細胞に比して大なることをその著書のなかで述べている。われわれは、悪性細胞の核について面積および長径から両者を比較し、やはり卵巣癌細胞の核が子宮内膜癌細胞のそれより大きい結果を得た。

腔細胞診で砂粒体 Psammoma bodies を認める時は、卵巣の乳頭状腺癌を強く疑う必要があるとする報告がある^{1,2,9)}が、一方、IUD 装着者の内膜細胞診上にかなり高率に砂粒体が出現するというものや¹⁹⁾、子宮内膜癌でも出現するという報告もある⁶⁾。われわれの成績でも、卵巣癌症例で 2 例、また子宮体癌でも 2 例、Psammoma bodies の出現を認め、その出現は卵巣癌診断の絶対的根

抛になりにくいという結果となった。

組織型について, 子宮に浸潤していない例で陽性であった8例のうち, 4例が漿液性腺癌, 2例が低分化腺癌であったことから, この種のものが, 経卵管的に子宮腔内に出現しやすいものと考ええる。

卵巣癌を診断するための細胞診として, 上記した膣・頸管細胞診のほか, 腹壁や cul-de-sac からの穿刺吸引法^{15, 20}, また両者の洗浄法^{10, 16}などのアプローチが試みられている。これらと対比して, 子宮腔内吸引細胞診は侵襲を加えることなく施行しうることと併せて, 優れとも劣らない方法であると考ええる。

V. 結 語

卵巣癌の治療前形態診断として, 子宮腔内吸引細胞診の有用性を指摘した。本法が, 信頼性高く, かつ侵襲を与えることなく行える方法であることから, 卵巣腫瘍症例にはルーチン検査として施行することを提唱したい。

子宮腔内吸引細胞診に現れる卵巣癌細胞の特徴は, 子宮体癌のそれに比べてやや大型の腺癌細胞が, 小さくて球状あるいは乳頭状の辺縁が円味を帯びた集塊を呈することである。さらに, きれいで, 赤血球, 組織球や壊死物質に乏しい背景を有している。しかし癌が子宮内膜にまで進展している場合は, 体癌との鑑別は難しくなるが, 核が大きく, また比較的粘液産生性が強い時には卵巣癌を考慮すべきである。

新井正夫教授のご指導を深謝します。大野英治主任技師(C.T., I.A.C.), 今井忠朗主任技師(C.T., I.A.C.)のご協力に感謝いたします。

Summary

Endometrial aspiration cytology has been carried out in 57 cases with primary ovarian adenocarcinoma. The specimens were observed in comparison with the ascitic ones and those of endometrial carcinoma. The results are as follows;

1. In 47 cases (82.5%) out of 57 the aspiration cytology was successfully performed.
2. Thirteen cases or 27.7% were diagnosed as positive by endometrial aspiration cytology. Among 13 cases 8 were diagnosed only by endometrial aspiration cytology, and in these cases ovarian cancer did not invade to the endometrium.
3. Seven cases out of 17 with positive smear in ascitic

fluid appeared also positive in aspiration cytology, while 11 cases out of 13 with positive endometrial aspiration smears also positive in ascitic cytology.

4. Adenocarcinoma cells with serous or poorly differentiated type tend to appear in endometrial aspiration cytology.
5. Nuclear diameters of cancer cells appeared in endometrial smear were larger than those in ascitic smear.
6. Comparing with those of endometrial carcinoma, specimens of ovarian carcinoma revealed apparently clear background without bleeding or debris and cancer cells with large nuclei.

It is emphasized that this method is useful in making morphological diagnosis of ovarian carcinoma without difficulty even if the cancer does not invade to the uterus.

文 献

- 1) Benson, A.P.: Psammoma bodies found in cervicovaginal smear, *Acta Cytol.*, 17: 64~66, 1973.
- 2) Beyer-Boon, E.M.: Psammoma bodies in cervicovaginal smear: An indicator of the presence of ovarian carcinoma, *Acta Cytol.*, 18: 41~44, 1974.
- 3) French, H.C.: Adenocarcinoma of the ovary diagnosed by vaginal smear, *Am. J. Obst. & Gynec.*, 57: 802~804, 1949.
- 4) 福田真樹・他: 細胞診による卵巣腫瘍の早期診断に関する基礎的研究, *産婦進歩*, 29: 343~347, 1977.
- 5) Graham, M.R. and Niekerk, A.W.: Vaginal Cytology in cancer of ovary, *Acta Cytol.*, 6: 496~499, 1962.
- 6) Hameed, K. and Morgan, A.D.: Papillary adenocarcinoma of endometrium with psammoma bodies, *Cancer*, 29: 1326~1335, 1972.
- 7) 半藤 保・他: 卵巣悪性腫瘍の細胞診, *産婦人科 Mook*, 22: 171~186, 1982.
- 8) 飯田和實・他: 卵巣癌を推測できた膣細胞像, *産と婦*, 45: 361~364, 1978.
- 9) Jenkins, M.D. and Goulden, R.: Psammoma bodies in cervical cytology smear, *Acta cytol.*, 21: 112~113, 1977.
- 10) Jones, S.C., et al.: The assessment of residual ovarian cancer by cytological examination of peritoneal washings obtained by culdocentesis, *Gynec. Oncol.*, 11: 131~135, 1981.
- 11) Koss, L.S.: Diagnostic cytology and its histopathologic basis, 3rd ed., 477~491, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1979.
- 12) 国井勝昭・他: 細胞診により推測し得た卵巣癌の一例, 日

臨細胞誌, 17: 89~94, 1978.

- 13) 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, 21: 527~534, 1982.
 - 14) 増淵一正・他: 細胞診で検出された卵巣癌の一例, 日臨細胞誌, 9: 197~200, 1970.
 - 15) McGowam, L., et al.: Cul-de-sac aspiration for diagnostic cytology study, Am. J. Obst. & Gynec., 96: 413~417, 1966.
 - 16) 永田邦子: 婦人科領域に於ける腹腔内細胞診並びに卵巣腫瘍の細胞診に関する研究, 医学研究, 50: 361~372, 1980.
 - 17) Rubin, K.D. and Frost, K.J.: The cytologic detection of ovarian cancer, Acta Cytol., 7: 191~195, 1963.
 - 18) 佐藤安子・他: 悪性卵巣腫瘍の腔細胞診—頸管, 子宮腔, 腹水および捺印細胞診並びに組織細胞像との比較検討—, 日産婦誌, 32: 1783~1791, 1980.
 - 19) 塚原和夫: IUD 装着症例の子宮内膜のスミアにみられた特徴ある細胞像, 日臨細胞誌, 20: 193~202, 1981.
 - 20) Vikkasanta, U. and Jovanovski, D.: Follow-up study of ovarian carcinoma by cytology of cul-de-sac aspirates, Gynec. Oncol. 10: 58~62, 1980.
-