原 著

子宮体癌細胞診における Criteria

神奈川県立成人病センター婦人科¹⁾, 病理²⁾根本 裕樹¹⁾ 岡島 弘幸¹⁾ 鈴木 忠雄¹⁾松岡 規男²⁾ 飯田 萬一²⁾ 早淵 洋子²⁾ 田村 猛²⁾

秦野赤十字病院婦人科

高橋 亨正

1976年1月以降7年間に神奈川県立成人病センターで行った体癌80例の吸引細胞診について次の結果を得た。

1) 上記症例の細胞診結果は、クラスⅤ60例、クラスⅣ10例、クラスⅢ6例、クラスⅡ3例、クラスⅠ1例で、クラスⅢ以上は76例95.0%であった。

2) 中性白血球の平均核径をスケールとして用いることを提案した。これに比べると、正常内膜細胞の核径は0.8~1.0倍、体癌は1.0~1.2~1.5倍のものが大多数を占め、2倍を越えるものもある。増殖症では0.8~1.2倍のものが多く2.0倍を超えるものは少ない。

3) 体癌スメアの背景は壊死性成分を示すことが多いが、このなかから変性した癌細胞を検出することが、診断上重要である。

4) 核クロマチン所見単独では癌を区別する特徴に乏しい。また核小体は重要であるとはいえ、すべての細胞に必ずみられるとは限らない。集塊のモード、背景所見、核径を総合して判定する必要がある。

Key words : Endometrium — Aspiration — Cancer — Morphology

緒 言

子宮体癌の検出法として、子宮腔内から直接検体を採取する細胞診が極めて有用なことが近年実証され、徐々に普及しつつある。

従来多数行われてきた婦人科細胞診は殆ど頸腔部スメアに限られ、この方法では体癌の検出成績は50%前後にすぎなかった。また、腔内に出現する体癌細胞は質量ともに直接子宮腔から得た材料に劣る傾向がある。

体癌の細胞は腺癌のなかでも正常からの偏奇が少ない方に属し、その形態鑑別に馴染むことは、近年増加しつつあるこの疾患に対処するための急務といわねばならない。

われわれはかなり以前から癌研式ポリチューブ吸引法を行ってきたが、最初の頃は必ずしも十分な診断率を得られず、経験の蓄積とともにその向上を計ることができた。そこで、診断成績が安定するようになった時期以後の標本を再検討し、体癌の診断に最も重要と考えられることがらについて得た知見を報告する。

Criteria on cytodiagnosis of endometrial carcinoma
Hiroki NEMOTO, M.D., Hiroyuki OKAJIMA, M.D., Ta-
dao SUZUKI, M.D., M.I.A.C., Norio MATSUOKA, M.D.,
Manichi IIDA, M.D., Yoko HAYABUCHI, C.T., I.A.C.,
Takeshi TAMURA, C.T., I.A.C.

Kanagawa Center for Adult Diseases
Kosei TAKAHASHI, M.D.
Hatano Red Cross Hospital
論文請求先 ㊟241 横浜市旭区中尾町54 神奈川県立成人病
センター

昭和58年4月22日受付

表 1 Results of endometrial aspiration in cancer

Class	No.	%
I	1	5.0
II	3	
III	6	
IV	10	95.0
V	60	
Total	80	100

I. 研究対象

神奈川県立成人病センターにおいて, 1976年から1982年までの7年間に治療した体癌は82例である. このうち80例に癌研式ポリエチレンチューブによる吸引細胞診を初診時に施行した. 外来における内膜検査は出血例は原則として細胞診と組織診を併用している.

標本の作製法は, ガラス面に噴出させた検体にもう1枚のガラスを圧着し, 左右に引き違い塗抹を行い, エタノール固定後パニコロウ染色をしている.

なお, 1982年には新患348例に吸引法施行後エンドサイト法を併用した.

II. 研究方法

標本は, 背景所見, 細胞所見について観察し, 細胞所見については, 結合性, 染色性, クロマチンおよび核小体のパターンを観察し, 核の大きさの計測は, 標本中に出現する中性球の核径と比較する方法をとった. それぞれの標本の背景所見および細胞所見は切り出し標本と照合した.

観察対照として用いた非癌標本のう内膜増殖症は126例でいずれも組織学的に確認した症例である.

III. 結果

1. 診断成績

80例の体癌の初診は吸引細胞診におけるクラス別分類は, 表1のように, クラスV(60例), クラスIV(10例), クラスIII(6例), クラスII(3例), クラスI(1例)であり, クラスIII以上は76例, 95.0%であった.

図 1 増殖期内膜被覆上皮 (×200)

初診時細胞診が陽性で組織診が誤陰性だったものは3例あり, いずれも早期癌でかつ内膜増殖症併存例であった. これらの例では細胞診で的確に癌を発見し得た.

2. 細胞診陰性例について検討した結果

症例1: 58歳, クラスI (No. 134048), 剔出子宮における腫瘍は直径2cm, 浸潤の深さは筋層の1/2に達する高分化癌. 再検ではクラスVの所見を得た. 初診時の採取不良例である.

症例2: 43歳, 他医で組織診で体癌を確定の上送られた例で, クラスII (No. 115828), 剔出子宮には直径3mmの小病巣が残存するのみであった.

症例3: 62歳, クラスII (No. 102240), 溜膿腫を呈し, 検体は膿様で, 採取不適当なための誤陰性例であった.

症例4: 61歳, クラスII (No. 75691), 初診時の組織診断は腺腫様増殖症であり, 術前尿中エストロゲン値は26.4 mg/day, 剔出物では増殖症の一部が癌構造を示し, 右卵巢には莢膜細胞腫を認めた.

IV. 吸引細胞診における細胞所見

1. 正常内膜

吸引細胞診で採取しうる材料は, 通常表層被覆内柱上皮細胞と浅層の間質細胞の一部でときどき浅部腺管構造を混じえることもある. 一般に子宮腔は頸管粘液と内子宮口の狭窄によって感染から保護されており, コルポ診後腔内を乾綿で清拭してから採取した標本では扁平上皮成分や白血球の混入は少ない.

表層被覆内柱上皮は単層シート状の集塊をなし, 核間距離は等しく, 細胞は蜂巣状構造をなし, 核は曲線同士が交叉したようなパターンに配列する (図1).

核径は増殖期と分泌期とで殆ど差はないが, 分泌期には核間距離がやや拡大する.

図2 Diameter ratio of nuclei normal em./neutrophils

図3 増殖症内膜被覆上皮 (×100)

正常内膜円柱上皮細胞の核径は扁平上皮中層細胞のそれとほぼ等しいことが知られているが、実標本上では中性白血球の核径と比較するのも便利な方法として提唱したい。

正常内膜上皮細胞の核径は、中性球核径の0.8~1.0倍のものが大多数を占める。中性球は塗抹時に変型をきたしやすいが、原型をよく止めるもの数個を観察し、平均核径を視認して用いる(図2)。

浅在内膜腺はみせかけの重積を呈するが、焦点を動かすと、2層であることがわかる。多くは被覆上皮と連結している。腺管の破片が独立してみられる時には腺構造の表面露出、すなわち、内膜表層の組織欠損か、腺構造の増生かが疑える。

正常上皮細胞の核は円ないし短楕円形で、核縁は平滑で薄く、クロマチンは微細で均等に分布し、核小体を認めるものもある。細胞質は青緑色に淡染する。

2. 増殖症

増殖症の名称で包括される病変にはいくつかの段階があって、単純ではないが、中等度の増殖症で組織崩壊が少なく、被覆上皮が採れる場合の所見は核間距離の短縮と軽度の細胞重積を伴うシート状集塊である。クロマチンは正常内膜よりも濃染傾向を示すが、あまり粗大にはならない(図3)。

重積性集塊が出現する例では組織の崩壊によって、腺

図4 Diameter ratio of nuclei hyperplasia/neutrophils

表2 Results of endometrial aspiration in hyperplasia

Class	No.	%
I	94	74.6
II	20	15.87
IIIa	9	9.52
IIIb	3	
IV, V	0	
Total	126	100

構造が露出していると考えられる。背景は出血性となり、白血球も出現する。また組織球がみられる。しかし壊死所見に乏しく、背景には透明感がある。

核径は正常と変らぬものもあるが、症例によっては軽度の増大と大小不同とを呈し、核径は中性球核径の0.8~1.2倍程度を示すものが多い。1.5倍を超える核径を示すものには、増殖症そのものの細胞のほかに、修復機点によって核径が増大したものも含まれるように思われる。

したがって増殖症においては核径は増大の程度は軽いが、大小の分散範囲はやや広くなる傾向がある(図4)。

軽度の増殖症では病理形態学的な特徴は主として腺構造の増生にあり、細胞個々の形態には著明な変化を示さぬものがある。そのために細胞診では異常の検出率が低下する結果となる。126例の増殖症のクラス別診断率は表2のように、クラスI, 74.6%, クラスII, 15.9%, クラスIII, 9.52%であった。癌を疑ったものはなかったが、クラスII~IIIの合計が25.4%では満足すべき結果とはいえない。

3. 体癌における細胞所見

増殖症の検出率の低さに対して体癌ですぐれた成績が

図5 体癌と正常内膜 (×100)

発揮できる理由について分析すると、次のような点が特徴所見のおもなものである。

1) 集塊の形状

体癌の細胞集団にはシート状の小集塊もあるが殆ど常に同一標本上に重積性集塊を認める。頸部腺癌がしばしばシート状集塊を主とするのと対照的である。頸部腺癌は曲率半径が大きく、じかに強固な間質に接するのに対して、内膜腺癌は間質が少なく、曲率半径が小さいためと思われる。

小さな体癌細胞の集塊のなかには、重積性は殆ど示さないが、明らかに腺管の破片の構造を呈するものがある。

集塊の厚みに比べて横のひろがりが大きく、ときに腹腔空隙を示すものでは管状腺癌が疑われ、また厚みと横のひろがりの差の少ない、いわゆるマリモ状集塊は乳頭状腺癌が疑われる。乳頭状腺癌では石灰小体を示す場合があるが、体癌では低率で、80例中2例のみにルーチン検査でこれを記載した。

細胞質が球型で大きく、細胞像がくっきりし、細胞質は淡く、ときに細胞質内に白血球の侵入を認めるような集塊では adenoacanthoma が疑われる。

2) クロマチンの濃度とパターン

扁平上皮癌と異なって腺癌ではクロマチン濃度が常に正常よりも濃いとは限らない。明らかな淡染例もまれではない(図5)。

これに反して増殖症では殆ど常に正常細胞と小さくとも同じか、あるいはさらに濃染する。

クロマチンパターンも症例によって異なるが微細で均等分布を呈するものが多い。著しく核縁が厚く、クロマチンが粗大なものもあるが、必ずしも標準パターンとはなし難い。クロマチンがとくに粗で不均等な分布をし、核内にやや好酸性スリガラス状の淡染部分を示すものは腺癌とほぼ断定はできる。しかし、これがどの症例にも

図6 Diameter ratio of nuclei carcinoma/neutrophils

みられる標準パターンであるわけではない。

要するに、クロマチンの濃度とパターンとは重要ではあるが、そのみでは腺癌を同定する根拠としては必ずしも十分でない。

3) 核小体

他臓器の腺癌におけると同様、複数の核小体が出現したり、大型核小体が出現したりすれば、ほかの形態学的特徴が腺細胞を思わせるものならば癌を疑う強い根拠となる。これらの核小体の変化は、低分化癌に強い傾向があることも同様である。しかし、一方には核小体の目立たぬ腺癌もある。

4) 核径

中性状の核径に対して正常内膜細胞のそれが0.8~1.0倍程度であるのに対し、体癌では図6のように、1.0~1.2~1.5倍程度のものが多く、2倍に達するものも少なくはない。しかし3倍を越えるものは多くはない。これに対し頸部腺癌では2~3倍程度のものが多い。

体癌で核径が2.0~3.0倍に達する場合には、大小不同の著しい例の大型細胞か、核小体の著明な低分化癌かなど、やや特例的な場合である。吸引細胞診で大型核を得る場合には、肉腫、腹水由来の他臓器原発癌、絨毛由来の細胞、黒色腫などとの鑑別を吟味することも必要である。

5) 背景所見

体癌検診は、無症状者に行われることは比較的少なく、出血症例に選択的に行われるのが今後の傾向であろうかと思われる。したがって標本は背景に出血所見をみることが多い。

有症状で来院する段階の体癌では多くの場合、剔出子宮上で容易に視認できる大きさにまで発育している。このような発育程度に達すると、腫瘍細胞の増殖に栄養血管の増生が追いつかず、壊死や感染を生じがちである。体癌は、内子宮口の狭窄や閉鎖で子宮腔内に閉じこめられ、壊死物質や膿の排泄が不十分なために、溜膿腫と合併しやすく、とくに吸引法では、その影響を強くうけや

図7 壊死性背景と変性癌細胞 (×600)

すく、標本背景がいわゆる cancer diathesis の様相を示すこととなる。ただし、患者が前医で組織検査を十分にうけている場合には、壊死部分がかなり取り除かれ、実際の進行程度よりも背景のきれいなことがあり、極端には前にあげた症例2のように誤陰性になることがある。

組織崩壊物は汚れた淡青緑色の変性細胞質で核は染まらない。変性のやや軽い細胞では核濃縮が認められる。また強い変性を示しながらも重積性集塊の結合性が残った細胞群を認めることがある。赤血球といりまじった所では変性細胞は赤褐色に染まることもある(図7)。

老人にみられる化膿性内膜炎でも壊死性背景がみられるが、この場合の内容は膿汁なので上皮性成分の変性像に相当する所見に乏しく、重積集塊も認め難い。しかしこれだけの条件では癌を確実に否定はできないので溜膿腫は内容を十分排泄し、要すれば抗生剤を投与してから再検がのぞまれる。また溜膿腫内容排泄直後の検査には吸引法よりもエンドサイトのような擦過法の方が適している。

V. 体癌における鑑別診断

1. 肉腫性病変

内膜悪性腫瘍の3~4%を占める肉腫性病変は間質肉腫、筋肉腫が主で、軟骨肉腫はまれであり、粘液腫はさらにまれである。

肉腫成分はしばしば癌腫と混合し癌肉腫を呈する。ごく分化の良い間質肉腫は細胞異型が少なく、特徴的所見に乏しいが、通常の間質肉腫、筋肉腫では細胞所見は次のような特徴を持つ。

- 1) 細胞は著しく大型で、核径は中性球の3~5倍、ときどきそれ以上に達する。
- 2) 細胞間結合性が悪く異型細胞はおおむね単離す

る。

3) 重積性集塊があれば癌肉腫の腺癌部分由来が疑われる。癌肉腫の腺癌部分は通常の体癌と異なって細胞が殆ど肉腫なみに大きい。

4) 大型核小体をしばしば認める。

5) 壊死傾向が極めて強い。変性大型胞体に着目することが重要である。

2. 組織修復細胞

核径はときどき腺癌より大きく、大小不同を示すことがある。クロマチンは濃染傾向があり、細胞質もライトグリーンに比較的濃く染まる傾向がある。組織球が混在する。あまり強い重積性を示すことは少ない。

掻爬やIUD挿入後に出現し、また増殖症の部分崩壊を伴って出現することがある。出現はおおむね一過性である。

鑑別に当っては細胞所見とともに最近における婦人科処置のインフォメーションが重要である。子宮内妊娠の中絶直後であれば、異型細胞が体癌であることは絶無に等しいほどまれである。

VI. 考 察

従来体癌の発生頻度は極めて低いことが日本における婦人科癌の特色であったが、1967年代の後半から体癌の漸増傾向が認められるようになり、現在主要治療施設の統計では頸癌の約10%の頻度を示し、とくに東京およびその周辺の施設では20%を超える所さえある。

体癌は厚い子宮筋層に囲まれて発生し、外向性発育を示す傾向が優勢なので、治療率の高い癌の代表とはいえる。すなわち、組織学的に高分化腺癌であり、筋層の厚さ1/3以内に浸潤が止まるものであれば単純全割で90%の5年生存率が得られる。しかし低分化癌では浸潤傾向が強く再発率も高くなる。体癌は転移を形成する時には、腹腔内播種を呈することが多く、単純全割で治らない例は、術式の拡大や放射線の併用などでもあまり効果がない傾向があり、診断の遅延を来さないことが重要である¹³⁾。

従来体癌の診断には患者にとって疼痛の強い、また臨床医にとっては手数の複雑な診査掻爬しかなかったために、子宮出血はまず保存的療法を試み、難治ならば組織検査を行う傾向があった。1970年頃から子宮腔内細胞診が試みられるようになり、種々の採取法が試みられたが、そのなかで癌研式吸引法は、最も操作が簡単であり、施行可能率が高く、正診率も高いことが確認されるようになって急速に普及しつつある。また出血の多い例

や、溜膿腫の合併例では腔内擦過法が適するが、この面ではエンドサイト法が最もすぐれたもののひとつとして普及しつつある。

いずれにしても内膜細胞診は、最も出発の遅れた分野であり、かつ癌のなかでは細胞異型度の少ない方に属することから、今後速やかに、多くの人々が所見に馴染むことが必要である。

内膜の病変は内分泌環境の変化による可逆的なものが多く、また顕微鏡所見の上では、細胞像の変化が少なく、組織構築に特徴を持ったものがあるために、細胞診の機能は制約される。現状では増殖症の診断はかなりむづかしく、癌の検出においてはじめて信頼するに足る高い成績が得られる。

臨床的に急速に重要性を増してきた体癌の細胞診を行うにあたって、利用しやすい主要な情報のいくつかをとりあげてそれらを総合判断することが重要なのはいうをまたないが、われわれの数年来の経験からそのポイントとなると思われたことがらについて述べた。

本研究は厚生省がん研究助成金野田班の分担研究である。要旨は第23回日本臨床細胞学会総会で発表した。

Summary

The following results were obtained from the 80 cases of endometrial carcinoma by aspiration cytological tests which were carried out during recent seven years since 1976 at Kanagawa Center for Adult Diseases.

1) These 80 cases were constituted of 60 cases of class V, 10 of IV, 6 of III, 3 of II and 1 case of class I, and the percentage of 76 cases of higher classes than III reached 95.0%.

2) For the identification of the present carcinoma cells, the use was proposed of the average nuclear diameter of neutrophilic leucocytes as the standard. While the nuclear diameter of normal endometrial cells to this value was in the ratio of 0.8~1.0, most of the carcinoma cells were exclusively in the ratio of 1.0~1.5, some being more than 2.0. In the cases of endometrial hyperplasia, the ratio was 0.8~1.2.

3) The background of the smear specimen of the present carcinoma usually showed many necrotic masses, and it was diagnostically important to find out degenerating carcinoma cells among these masses.

4) The nuclear chromatin pattern was not sufficient to diagnose the cells as carcinomatous. Though the nucleolus is important for the diagnosis, it is not always observed in the present carcinoma cells. In conclusion, it is necessary to check up the mode of cell mass, the background of smear specimen and the nuclear diameter.

文 献

- 1) Anderson, D.G., et al.: The cytologic diagnosis of endometrial carcinoma, *Am. J. Obstet. and Gynec.*, 125: 376~383, 1976.
- 2) Bibbo, M., et al.: Comparative specificity and sensitivity of routine cytologic examinations and the Gravlee Jet Wash technic for diagnosis of endometrial changes, *Obstet. and Gynec.*, 43: 253~256, 1974.
- 3) Hajdu, S.I. and Hajdu, E.O.: *Cytopathology of Sarcomas and Other Nonepithelial Malignant Tumors*, W.B. Saunders, Philadelphia, 1976.
- 4) 井上芳樹・他: 子宮内膜細胞による体癌のスクリーニング, *日臨細胞誌*, 21: 304, 1982.
- 5) 木寺義郎・他: 子宮体部の細胞診について, *日臨細胞誌*, 20: 504~508, 1981.
- 6) Koss, L.G.: *Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases*, 3rd Ed. Vol. 1, Lippincott, Philadelphia, 1979.
- 7) 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.
- 8) Milan, A.R., et al.: *Endometrial cytology*, *Obstet. and Gynec.*, 48: 111~116, 1976.
- 9) 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.
- 10) 鈴木忠雄・他: 内膜悪性腫瘍とその細胞診, *産婦人科 MOOK*, NO. 22: 151~160, 1982.
- 11) 鈴木忠雄・他: 子宮内膜癌肉腫の細胞像, *産婦の実際*, 31: 2163~2167, 1982.
- 12) 谷口一郎・他: 子宮内膜細胞診における Endocyte 法と増淵式吸引法との比較, *日産婦誌*, 34: 1748, 1982.
- 13) Vassilakos, P.: *Endometrial cytohistology by aspiration technic and by Gravlee Jet Washer*, *Obstet. and Gynec.*, 45: 320~324, 1975.
- 14) 全国子宮体癌調査成績: 日本産科婦人科学会子宮癌委員会第1報, 第2報, 1981.