原 著

子宮頸部腺異形成の細胞像

宮城県対がん協会細胞診センター¹⁾, 近畿大学医学部産科婦人科学教室²⁾伊藤 圭子¹⁾ 及川 洋恵¹⁾ 金野多江子¹⁾岩渕 一夫¹⁾ 金田 尚武¹⁾ 佐藤 滋¹⁾那須 一郎¹⁾ 東岩井 久¹⁾ 野田起一郎²⁾

宮城県対がん協会細胞診センターにおける頸癌検診の成績を整理し、次のような結論を得た。

1. 昭和41年以降発見された頸部浸潤癌における腺癌の占める割合の推移を5年ごとに比較した結果、近年その増加の傾向を認めた。
2. 腺癌の基準を満たさない腺細胞の異型をⅢ腺として亜分類すると、その割合は検診総数の0.06%であった。
3. Ⅲ腺とされたもののなかから約20%に腺異形成を含む腺系の異常を検出した。
4. 腺異形成症例の細胞像は、柵状配列出現、核の過染性、配列の乱れが特徴的であって、核の増大、クロマチンの不均等分布は軽度であった。
5. 腺異形成症例93例をfollow upした結果上皮内腺癌へ2例、腺癌へ1例、腺扁平上皮癌へ1例の計4例の進展を確認した。

Key words : Glandular dysplasia—Cervical adenocarcinoma—Adenomatous suspicious cytology—Follow up study

I. 緒 言

子宮頸部腺癌（以下頸部腺癌と略す）は、扁平上皮癌と比較すると放射線感受性が低く予後不良であり、臨床上特殊な位置を占める腫瘍として注目されている。

近年、子宮頸部の浸潤癌に占める腺癌の割合が増加の傾向にあることが指摘されており、頸癌の発生率を今後

さらに的確に低下させるためには、頸部腺癌に対する効果的な対応が必要とされる。しかしながら、頸部腺癌はその組織発生、自然史、進展様式などについての知見が少なく、現時点ではその早期発見が難しい。

現在、扁平上皮癌については、細胞診上の判定基準は確立されており、false negative はほとんど避けられるのに反し、頸部腺癌については、その細胞像も明確ではなくfalse negative を招きやすい⁴⁾。

このように、その早期発見を阻む原因として、スクリーニング診に問題があるということのほかに、頸部腺癌の初期像あるいは前癌病変の認識が、扁平上皮癌に比べ困難であることをあげることができる。

このほど出版された子宮頸癌取り扱い規約⁵⁾によると、腺癌および関連病変についてそれぞれの病変に関する定義が付され、腺異形成は、「頸管腺上皮または被覆円柱上皮に細胞異型がみられるが、上皮内腺癌の基準をみたさない」と定義され、扁平上皮系の異形成に対応するかたちで分類されている³⁾。また上皮内腺癌、微小浸潤腺癌などが頸部腺癌の初期病変として明確に分類された。

Cytologic findings of cervical glandular dysplasia

Keiko ITO, C.T., I.A.C., Hiroe OIKAWA, C.T., I.A.C., Taeko KONNO, C.T., I.A.C., Kazuo IWABUCHI, C.T., I.A.C., Naotake KANETA, M.D., Shigeru SATO, M.D., Ichiro NASU, M.D., Hisashi HIGASHIYAI, M.D., M.I.A.C.

Center for Clinical Cytology, Miyagi Cancer Society

Kiichiro NODA, M.D., F.I.A.C.

Department of Obstetrics and Gynecology, Kinki University School of Medicine, Osaka

論文別刷請求先 ☎980 仙台市上杉5の7の30 宮城県対がん協会細胞診センター 伊藤圭子

昭和62年7月15日受付

昭和62年8月28日受理

表 1 細胞所見の観察項目

スミア番号											
背 景		きれい汚ない									
細胞数											
散在性		な し		少ない		多 い					
集 団		な し		少ない		多 い					
出現形式		散 在 性		柵 状		シ ー ト 状		蜂 巣 状		重 積 性	
配列の乱れ				なし あり		なし あり		なし あり		なし あり	
核	増 大	なし あり		なし あり		なし あり		なし あり		なし あり	
	大小不同性	なし あり		なし あり		なし あり		なし あり		なし あり	
	形	円, 類円, 楕円, 不整		円, 類円, 楕円, 不整		円, 類円, 楕円, 不整		円, 類円, 楕円, 不整		円, 類円, 楕円, 不整	
	核縁の肥厚	なし あり		なし あり		なし あり		なし あり		なし あり	
	過 染 性	なし あり		なし あり		なし あり		なし あり		なし あり	
	クロマチン	網状, 微細顆粒状 細顆粒状, 顆粒状 粗顆粒状		網状, 微細顆粒状 細顆粒状, 顆粒状 粗顆粒状		網状, 微細顆粒状 細顆粒状, 顆粒状 粗顆粒状		網状, 微細顆粒状 細顆粒状, 顆粒状 粗顆粒状		網状, 微細顆粒状 細顆粒状, 顆粒状 粗顆粒状	
	クロマチンの分布	均等 不均等		均等 不均等		均等 不均等		均等 不均等		均等 不均等	
核 小 体	なし あり 不明		なし あり 不明		なし あり 不明		なし あり 不明		なし あり 不明		
備 考											

今回われわれは、そのなかの腺異形成に焦点をあて、腺異形成の細胞像の特徴ならびに腺異形成の生物学的性格について2, 3の知見を得たので報告する。

II. 研究対象および方法

宮城県対がん協会細胞診センターにおいて、宮城県の子宮頸癌検診成績を整理し、(1)昭和41年以降の頸部腺癌の発見頻度を検討した。(2)また、頸部のスクリーニング診において腺系の細胞異型に新たな criteria を設けた昭和56年以降の細胞診成績と組織診結果との対比を行った。(3)さらに組織学的に腺異形成を認めた症例の follow up 成績を整理した。

宮城県において実施している子宮頸癌検診の細胞採取は木製 spatula による擦過法で、固定後検体はすべて当協会細胞診センターに集められるが、センターにおける細胞診断は21名の細胞検査士と6名の指導医によりクラス分類が行われている。このクラス分類は大方の点において日母分類に準じているが、クラスⅢの亜分類はセンター独自のものをを用いている。

扁平上皮系の場合、クラスⅢを軽度異形成を推定するⅢA、中等度～高度異形成を推定するⅢD、癌を否定できないⅢBの三段階に細分類し、腺系の細胞に異型が

認められた場合は扁平上皮系とは異なった criteria を使用している。つまり、「腺上皮細胞に腺癌細胞の基準をみたまない異型が認められた場合」、スクリーニング上Ⅲ腺という判定基準を設け積極的に check up することになっている。

昭和56年から昭和60年までの5年間に、宮城県対がん協会細胞診センターで実施した子宮頸癌検診総数は603,080例であった。その細胞診成績、特にⅢ腺とされたものの生検組織診所見を検討するとともに、組織学的に腺異形成と診断された症例の細胞所見を表1のような項目を check することによって詳細に再検討した。また、生検組織診によって腺異形成と診断された症例を3ヵ月ごとに主として細胞診、コルポ診によって follow up した。

III. 研究成績

1. 頸部腺癌の全頸癌比の推移

宮城県対がん協会細胞診センターにおいて昭和41年から昭和60年までの20年間に実施した子宮頸癌検診総数は1,754,899例で、そのうち扁平上皮癌(上皮内癌を除く)の発見数は1,184例で、頸部腺癌は97例であった。5年ごとに頸部腺癌の発見数ならびに全頸癌比の推

表 2 頸部腺癌発見数の推移

年 度	受診数	精検該当数	癌発見数	
			扁平上皮癌	腺 癌
41~45	173,376	7,948	271 (97.5)	7 (2.5)
46~50	338,407	9,767	329 (91.6)	30 (8.4)
51~55	525,045	9,009	287 (91.4)	27 (8.6)
56~60	718,071	11,935	297 (89.5)	35 (10.5)
計	1,754,899	38,659	1,184 (92.3)	99 (7.7)

() は子宮頸癌発見数に対する%

表 3 子宮癌検診の細胞診クラス分類 (s. 56~60)

クラス 検診総数	I	II	精 検 該当数	III				IV	V
				III 腺	III A	III D	III B		
603,081	4,736 (0.79)	590,301 (97.88)	8,044 (1.33)	360 (0.06)	6,331 (1.07)	1,053 (0.17)	151 (0.03)	86 (0.01)	63 (0.01)

表 4 III腺の組織診断 (s. 56~60)

異常なし	軽度異形成	中等度～ 高度異形成	腺異形成	頸部腺癌	異型内膜 増殖症	体部腺癌	計
199 (55.3)	64 (17.8)	27 (7.5)	33 (9.2)	7 (1.9)	19 (5.3)	11 (3.1)	360
----- 40(11.1) -----				----- 30(8.3) -----			
				----- 70(19.4) -----			

移をみると表2のごとくで、昭和41～45年は2.5%、46～50年は8.4%、51～55年は8.6%、56～60年は10.5%と増加の傾向が認められた。

2. 細胞診 III 腺の精検成績

昭和56年から昭和60年までの5年間に実施した検診のクラス分類は表3に示すごとくである。検診総数603,081例のうち、クラスIIIは7,895例の1.3%で、このうちIII腺と判定したものは360例、0.06%であった。

III腺と判定した場合、原則として外頸部、内頸部、子宮体内膜の3箇所から組織学的検索が行われているが、III腺360例の組織診断の内訳は表4に示すごとくで、腺系の異常を示したものは70例、19.4%であった。そのうち体部腺癌、異型内膜増殖症など体内膜に変化のあったもの30例、42.9%であり、頸部に腺系の病変の認められたものが40例、57.1%であった。頸部病変のうち7例が腺癌、33例が腺異形成であった。

3. 腺異形成の細胞所見の検討

細胞診III腺で組織診断腺異形成であった33例と、細胞診III Aと判定したもののなかから発見された腺異形成60例合わせて93例のうち、組織診で扁平上皮系の異形成と共存が認められない25例の細胞診標本について検

討した。その成績は表5のごとくであった。

背景についてみると、きれいが25例中15例、汚ないが10例であった。細胞の出現数は25例中17例が多数であり、8例は少数であった。しかし、いずれも集団として出現していた。

腺系の異型細胞の出現様式を散在性、柵状配列、シート状配列、蜂巣状構造、重積性の5つに分けてみると(写真1～8)、その92%が柵状配列で、シート状配列は80%、蜂巣状構造、重積性は50%以下であった。また、散在性を除く4つの出現様式がすべて認められた症例は25例中4例で、柵状、シート状の2つの出現様式が認められた症例が最も多く25例中12例であった。

出現様式と核所見については表6に示すごとく、配列の乱れは全例に認められ、核の増大、大小不同性については、細胞集団の出現様式によってやや差が認められた。核縁の肥厚は蜂巣状で58%に認められ、その他は50%以下であった。核の過染性は67%～78%と高い頻度で認められ、クロマチン分布は、ほとんどの核において均等分布であった。核小体については、その腺系異型細胞に1個でも核小体の認められた例は67%～92%と高頻度であった。

表 5 異型頸管腺細胞の出現様式

症例 番号	背 景	細 胞 数		散在性	柵 状	シート状	蜂巢状	重積性
		散在性	集 団					
1	きれい		少		+		+	
2	汚ない		少		+		+	
3	きれい		多		+	≡		
4	きれい		多		≡	+		
5	きれい		多		+	≡	+	≡
6	汚ない		多			≡	+	
7	汚ない	少	多		+	+	+	≡
8	汚ない		少		+	≡		
9	汚ない		多		≡	≡		
10	きれい	少	多	+	≡	≡		+
11	きれい	少	多		≡	≡	+	+
12	きれい		多		≡	≡	+	+
13	きれい		多		+	≡	≡	
14	きれい		多		+		≡	
15	きれい	少	多		≡	+		
16	汚ない		多		+	≡		
17	汚ない		少		+			+
18	汚ない		多		+	≡		
19	きれい		多		≡	≡		≡
20	汚ない		少		+	≡		
21	きれい		少		+	≡		
22	きれい		少		+	+		
23	汚ない		多		≡	≡		
24	きれい		少					+
25	きれい		多		≡	+

写真 1 柵状配列 (×400)

写真 2 柵状配列 (×1,000)

写真 3 シート状配列 (×400)

写真 4 シート状配列 (×1,000)

写真 5 蜂巣状構造 (×400)

写真 6 蜂巣状構造

写真 7 重積性 (×400)

写真 8 重積性 (×1,000)

4. 腺異形成の follow up 成績

腺異形成 93 例の follow up 成績についてみると表 7 に示すごとくで、なお経過観察中のもの 44 例、47.3%, progress したものの 4 例、4.3% であった。progress した 4 例について各症例の細胞診成績ならびに生検組織診を follow up 経過に合わせて図示すると図 1 のごとくである。

この follow up 成績を検討してみると、終始Ⅲ腺で腺異形成であった症例 4 は、9 ヶ月後に腺癌が発見され、

上皮内腺癌の時相を確認し得なかった。ほかの 3 例はいずれも経過中、扁平上皮系の異型細胞と腺系の異型細胞が混在していた症例で、このうち症例 1 は、経過中扁平上皮系、腺系両者の細胞所見、組織所見をともに認めていたが、結果的には 14 ヶ月後に上皮内腺癌に progress したことを確認した。

症例 2 は、約 3 年後に腺扁平上皮癌 (Adenosquamous carcinoma) として混成癌のかたちで癌化した。経過中は腺異形成としての病変の持続が確認されていた。

症例3は、扁平上皮系ならびに腺系の悪性細胞を認めながら、組織診で病巣が検出されず、1ヵ月後の11ヵ月目に扁平上皮系の上皮内癌(CIS)と上皮内腺癌(AIS)の共存として発見された症例である。

表6 出現様式と核所見(数字は%)

出現様式 所見	柵状	シート状	蜂巣状	重積性
配列の乱れ	100	100	100	100
増大	52	74	58	67
大小不同性	35	58	42	67
核縁の肥厚	44	47	58	44
過染性	70	74	67	78
クロマチンの分布不均等	4	10	17	11
核小体	87	84	92	67

IV. 考 案

頸部腺癌の発見頻度については、増加傾向にあるとのいくつかの報告がある¹⁾。宮城県集検成績によると、実数のうえでも全頸癌における腺癌の頻度においても漸増の傾向がうかがわれる。この頻度の増加については、扁平上皮浸潤癌の減少によって比較的増加したとする考え方があがるが、この宮城県の成績では扁平上皮浸潤癌の実数のうえでの減少はないので、腺癌の増加は事実であると考えてよさそうである。

宮城県対がん協会が実施した200万人近い子宮頸癌の集検成績のうち、継続受診者のなかから発見された患者の受診歴を調査してみると、2年以内の間隔の受診で発見された扁平上皮系の病変は、すべて0期あるいはIa期までという成績が得られているが、腺系では1年後の

表7 腺異形成の follow up 成績

年度	regress	follow up 中	progress	lost case	total
56	8				.8
57	14	8	2	5	29
58	5	9		2	16
59	8	8			16
60	3	19	2		24
計	38 (40.9)	44 (47.3)	4 (4.3)	7 (7.5)	93

○症例1

細胞像	58.2 III A	6 III D	10 III D + III 腺	59.1 III A	4 III 腺	14ヵ月
組織像	高度異形成 腺異形成	中等度異形成 腺異形成			上皮内腺癌	

○症例2

細胞像	57.5 III A	8 III D	11 III D	58.2 III 腺 + III D	5 III 腺 + III D	8 III D	12 II	59.3 III A	
組織像	腺異形成	腺異形成	腺異形成 高度異形成				軽度異形成	軽度異形成	
				59.9 III 腺 + III D	12 III 腺 + III D	60.3 III 腺	6 III 腺		37ヵ月
				頸管炎 単純性びらん	腺異形成		腺扁平上皮癌		

○症例3

細胞像	60.9 III 腺	61.1 III D	4 III D	7 IV + IV 腺癌	8 IV + III 腺	11ヵ月
組織像	高度異形成 腺異形成			高度異形成 腺異形成	上皮内癌 上皮内腺癌	

○症例4

細胞像	60.8 III 腺	11 III 腺	61.2 III 腺	5 IV 腺癌	9ヵ月
組織像	腺異形成	腺異形成	腺異形成	腺癌	

図1 腺異形成の follow up 例

検診で明らかな浸潤癌が数例発見されている²⁾。これらの例の前歴細胞診の検討では、数年前から癌の基準をみたさない腺系の異型細胞の存在が認められる例がかなり多い。このような経験から腺癌の false negative を最少限にくい止めるために当センターでは、腺上皮系の細胞に腺癌細胞の基準をみたさない異型細胞が認められた場合、スクリーニング上Ⅲ腺という判定基準を設けて積極的に check up している。

Ⅲ腺の組織背景として、1) 異型の弱い腺癌(分化型腺癌)、2) 腺異形成、3) 非腫瘍性異型(炎症など)が包括されるものと考えられる。つまり、このⅢ腺という分類設定の意図は、腺癌の false negative の防止と腺異形成の check up の両者をねらったものである。成績に述べたようにⅢ腺のなかから7例の頸部腺癌、11例の内腺癌を発見しており、false negative 防止のためにこの分類の設定は十分な意義を有すると考えてよい。

次に、上記のような意図のもとに設定したⅢ腺という細胞分類と腺異形成との関連であるが、スクリーニング上Ⅲ腺と分類されたもののなかから約10%に腺異形成を検出している。約50%に炎症あるいは修復細胞などの非腫瘍性病変が含まれることは当然予測できることであり、また、約25%に扁平上皮系の異形成が含まれることも初期化生異型との鑑別が困難であることから予測されよう。いずれにせよⅢ腺というクラス分類に約20%の腺系異常(うち10%が腺異形成)が含まれるという事実は、このような分類設定の必要性を示すものであろう。

腺異形成という組織所見は緒言でも述べたように、今回出版された子宮頸癌取扱規程ではじめて正式にとりあげられた。扁平上皮系異形成については多くの知見があり、その前癌病変としての意義については異論はない。しかし、腺異形成の生物学的性格については、まだほとんどその知見がなく、扁平上皮系異形成がもっている前癌病変としての意義が同様にこの腺異形成にあるとは現時点ではいいがたく、その性格をこれから検討するためにこの組織分類が設定されたといつてよい。

そこで、本論文では腺異形成の細胞所見の同定と、発見された腺異形成の推移を follow up することによってその生物学的性格の確認を行うことを目的とした。

前者については、組織学的に腺異形成と診断された症例のうちから純粋な細胞所見を得るために組織学的に扁平上皮系異型を同時に伴うものを除外し、pure な腺異形成のみを選び、その細胞所見を詳細に検討したのである。その結果、腺異形成の細胞像は、そのほとんどが集団で出現し、出現様式は柵状配列が特徴的であった。つ

まり柵状配列を示すものが最も多く、次いでシート状配列、蜂巣状構造、重積性の順であった。これらの出現様式のなかで、2つの様式を伴った症例は約50%を占め、4つの出現様式がすべて認められた症例は16%にすぎず、このような所見は、頸部腺癌との鑑別に有用な所見と考えられる。

配列の乱れは、すべての出現様式に100%認められ、核の過染性も高頻度に認められたが、核増大、クロマチン所見(不均等分布)は軽度であることが注目された。

腺異形成の生物学的性格を知るために、その93例の病変をそのまま follow up した結果、9ヵ月後に腺癌1例、11ヵ月後に上皮内癌と上皮内腺癌のいずれも初期病変の共存が1例、14ヵ月後に上皮内腺癌1例、37ヵ月後に腺扁平上皮癌1例の計4例が progress した。

扁平上皮系の病変の follow up は、コルポ診の観察下に病変を追跡するので信頼性が高いが、腺異形成の follow up にはコルポ診所見が乏しいことや、細胞像に必ずしも信頼がおけないなどの不安がつきまとう。したがって、この検討で得られた成績をそのまま受け取ることは問題があろう。しかし、ここで得た4例の progression を確認したという成績の持つ意味は決して小さくない。このような腺異形成の生物学的な性格、あるいは頸部腺癌の初期発生に関する研究は、これから開始されようと考えられるからである。

Summary

The following results were obtained by examining the results of the mass screening for cervical cancer performed at the Cytology Center of Miyagi Cancer Society: (1) Investigations into 5-year changes in the ratio of adenocarcinoma cases to the invasive cancer of the cervix cases discovered since 1966 revealed a trend of increase in the ratio in recent years. (2) The ratio of cases having atypical columnar cells not satisfying cytological criteria as adenocarcinoma and subclassified into Ⅲ Aa to the total cases screened was 0.06%. (3) Columnar malignancy including glandular dysplasia was detected in about 20% of the Ⅲ Aa cases. (4) Cellular findings in the glandular dysplasia cases were characterized by the palisade arrangement and the nuclear hyperchromasia. Nuclear enlargement and coarsely pattern of chromatin were minor. (5) Follow-ups of 93 glandular dysplasia cases revealed progression to adenocarcinoma in situ in 2 cases, to adenocarcinoma in 1 case, and to adenosquamous carcinoma in 1 case.

文 献

- 1) Davis, R.T. and Moon, L.B.: Increased incidence of adenocarcinoma of the uterine cervix, *Obstet. Gynecol.*, 45: 79~83, 1975.
 - 2) 東岩井 久・他: 子宮癌集検の受診間隔の検討, *日臨細胞誌*, 21: 283~284, 1982.
 - 3) 野田起一郎・他: 頸部腺癌, 図説臨床癌シリーズ, No. 12, 子宮頸癌・体癌, 95~101, 1987.
 - 4) 武田雅身・他: 子宮頸部腺癌のスクリーニング特に follow up 例の細胞所見の解析一, *日臨細胞誌*, 23: 541~548, 1984.
 - 5) 子宮頸癌取扱い規約, 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会・編, 金原出版, 1987.
-