原 著

細胞診による子宮頸部扁平上皮癌の
組織型診断に関する研究

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

秋葉 隆三

細胞診による子宮頸部扁平上皮癌組織型診断の可能性を検討する目的で、I b 期 76 例の術前細胞診標本を分析し、以下の結論を得た。

悪性細胞の大きさ、形、染色性、核クロマチン、N/C 比に注目し、子宮頸部扁平上皮癌に出現する悪性細胞を大型角化悪性細胞、小型角化悪性細胞、小型悪性細胞、大型悪性細胞の 4 型に分類すると、大細胞非角化型では大型悪性細胞が多く、一部の症例に小型角化悪性細胞の出現はあるものの大型角化悪性細胞の出現はまれであった。角化型では小型角化悪性細胞の出現に加えて、大型角化悪性細胞の出現が特徴的であった。小細胞非角化型では小型悪性細胞が主体であり、角化悪性細胞の出現はきわめてまれであることが明らかになった。この結果から大型角化悪性細胞、小型悪性細胞の出現頻度に注目し、大型角化悪性細胞が 10% 以上の頻度で出現していれば角化型、小型悪性細胞が 60% 以上出現していれば小細胞非角化型とし、その他を大細胞非角化型とする方法を考案した。この方法を用い、II 期 46 例の術前細胞診標本で Blind test を行った結果、角化型 83.8%、大細胞非角化型 91.7%、小細胞非角化型 90.0% の正診率が得られ、本法の臨床的有用性が示された。

Key words : Uterus—Squamous cell cancer—Cytopathology—Histology

I. 緒 言

子宮頸部に発生する扁平上皮癌の組織型は WHO の診断基準に従い、角化型 (keratinizing type)、大細胞非角化型 (large cell non-keratinizing type)、小細胞非角化型 (small cell non-keratinizing type) の 3 型に分類されている。本来、組織型の決定は摘出標本で行われるべきものであるが、手術によらない放射線治療では、治療効果と組織型の関係や予後を検討するために、あら

かじめ組織型を決定しなければならない。このような場合、現状では生検材料を用いて決定することが多く、その正診率は採取部位、採取量に左右されるところが大きい。しかし正診率を高める目的で、進行癌に multiple biopsy や conization を行うことは、癌組織に広汎な損傷を与えることにもなり、予後との関係から実際の臨床の場では必ずしも好ましいことではない。その点、細胞診は組織に与える損傷が軽微であるうえに、繰り返し行えるという利点があり、細胞診で組織型の診断が可能であれば、これに優るものはない。

今回著者は、摘出標本で組織型を確定した子宮頸部扁平上皮癌のうち Ib 期症例の細胞診標本を用い、retrospective に各組織型の細胞学的特徴を分析し、その結果から細胞診による組織型推定診断の可能性につき検討した。

Studies on estimation for histologic types of squamous cell carcinoma of the uterine cervix using cytologic samples
Ryuzo AKIBA, M.D.

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

論文別刷請求先 ☎160 東京都新宿区信濃町 35 慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 秋葉隆三

昭和 62 年 8 月 28 日受付

昭和 62 年 10 月 16 日受理

II. 研究対象および方法

1. 研究対象

慶応義塾大学病院産婦人科で昭和54年1月から昭和58年12月までに手術摘出された子宮頸部扁平上皮癌で治療前に綿棒で採取した細胞診塗抹標本のなかから、強度の出血、あるいは変性で細胞分析が不可能な標本や、細胞採取が不十分で極端に悪性細胞数の少ない標本を除外した1b期76症例の細胞診標本を研究対象とした。治療前に数回の細胞診採取が行われた症例については、そのなかから細胞分析に最も適した標本を1枚選んだ。

扁平上皮癌の組織型は、摘出標本の子宮頸部を8分割し、大割切片による組織標本作製し、WHOの診断基準により分類した。その結果、76例の検討対象の組織型は角化型23例(30.1%)、大細胞非角化型42例(55.3%)、小細胞非角化型11例(14.5%)であった。

2. 研究方法

① 細胞分析項目

a. 腫瘍性背景

腫瘍性背景については著明(++)、有(+)、無(-)に分類し、著明(++)は標本全体に腫瘍性背景を認めるもの、有(+)は標本の一部に腫瘍性背景を認めるものとした。

b. 細胞質の染色性

細胞質の染色性はcyanophilia, eosinophilia, orangeophilia, unclassifiedに4分類した。

c. 奇怪細胞

fiber type, tadpole typeなど正常細胞ではみられないような細胞質をもつ悪性細胞を奇怪細胞とした。

d. 核クロマチン

核クロマチンは細顆粒状、粗顆粒状、濃縮状に分類した。

e. 細胞面積

細胞面積はマイクロメーターを挿入し撮影した引き伸ばし写真上でplannimeterを用い計測した。

f. 核面積

細胞面積の計測と同様に行った。

g. 核径

核径はマイクロメーターで計測し、長径と短径の和の平均を核径とした。

h. N/C比

N/C比は細胞面積に対する核面積の比率(%)で表し80%以上、40~79%、39%以下の3群に分類した。

i. 裸核

表1 腫瘍性背景

細胞診 分析項目			摘出標本組織型		
			角化型	大細胞 非角化型	小細胞 非角化型
腫瘍性 背景	無	—	12/23(55.2%)	11/42(26.2%)	0/11(0 %)
	有	+	9/23(39.1%)	17/42(40.5%)	2/11(18.2%)
		卅	2/23(8.7%)	14/42(33.3%)	9/11(81.8%)

症例ごとに標本上に出現している悪性細胞をすべて数えた。

j. 核小体

長径3 μ 以上の赤染する肥大核小体をもつ悪性細胞を、症例ごとに標本上ですべて数えた。

② 細胞分析の方法と分析細胞数

悪性細胞の診断基準は、従来の腫瘍細胞診断学に習った。

細胞分析は、細胞診標本の細胞塗抹面を10等分に区画したなかから、細胞分析に適した孤立悪性細胞の多い区画を数箇所選択し、区画内の孤立悪性細胞をすべて分析しながら、分析細胞数が1症例150個以上になるようにした。分析細胞数は角化型(23例)4,008個、大細胞非角化型(42例)6,894個、小細胞非角化型(11例)1,918個で、1症例における平均分析細胞数は角化型174個、大細胞非角化型164個、小細胞非角化型172個であった。以上の悪性細胞について細胞質の染色性、核クロマチン、奇怪細胞か否かについて検討した。

細胞面積、核径、核面積、N/C比は、症例ごとに数視野を強拡大(対物40倍)で写真撮影し、写真上で各症例100個の悪性細胞についてplannimeterを用いて計測した。

統計学的検討は、平均値±標準偏差から、Welchのt検定で行った。

III. 細胞分析の成績

1. 腫瘍性背景(表1)

小細胞非角化型では著明な腫瘍性背景が高頻度(81.8%)に認められ、腫瘍性背景を欠く標本はなかった。一方、角化型では著明な腫瘍性背景を認めたのは少数(8.7%)で、腫瘍性背景を欠く標本が半数以上に認められた。大細胞非角化型では著明(++), 有(+), 無(-)がほぼ同程度に認められた。

2. 細胞質の染色性(表2)

細胞質の染色性についてみると、orangeophiliaを示す悪性細胞の出現頻度は角化型44.6±6.0%、大細胞非角化型11.4±21.7%であるのに対し、小細胞非角化型

表 2 細胞質の染色性・細胞質縁・奇怪細胞・核クロマチン

細胞診分析項目		摘出標本組織型		
		角化型	大細胞非角化型	小細胞非角化型
細胞質染色性	cyanophilia	47.5±8.6%	82.4±18.7%	95.7±15.7%
	eosinophilia	5.5±1.6%	4.3±3.0%	0.6±1.6%
	orangeophilia	44.6±6.0%	11.4±21.7%	0.4±0.6%
奇怪細胞		15.8±3.0%	2.0±8.2%	0.7±1.4%
核クロマチン	細顆粒状	21.7±5.2%	20.8±5.4%	11.4±3.7%
	粗顆粒状	58.2±9.0%	75.7±5.7%	87.9±3.6%
	濃縮状	20.1±8.3%	3.5±3.4%	0.7±1.3%

表 3 細胞面積・核面積・核径・N/C 比

細胞診分析項目		摘出標本組織型		
		角化型	大細胞非角化型	小細胞非角化型
細胞面積		229.3±135.2 μm^2	289.2±112.4 μm^2	161.6±31.2 μm^2
核面積		72.0±15.3 μm^2	95.3±42.1 μm^2	62.7±11.4 μm^2
核径		10.5±3.8 μ	12.5±4.2 μ	8.7±1.4 μ
N/C 比	≥80%	10.8±4.0%	12.6±6.5%	31.5±10.2%
	40~79%	62.3±9.0%	38.4±15.4%	52.5±22.0%
	≤39%	27.0±8.3%	49.0±15.2%	16.0±5.4%

では $0.4\pm0.6\%$ ときわめてまれであり有意差 ($p<0.01$) を認めた。小細胞非角化型では cyanophilia を示す悪性細胞が $95.7\pm15.7\%$ と大部分を占めていた。

3. 奇怪細胞の頻度 (表 2)

奇怪細胞の出現頻度は角化型 $15.8\pm3.0\%$ 、大細胞非角化型 $2.0\pm8.2\%$ 、小細胞非角化型 $0.7\pm1.4\%$ であり、角化型の出現頻度はほかの型に比較して高率であった。

4. 核クロマチンの状態 (表 2)

悪性細胞の核クロマチンは、各組織型ともに粗顆粒状を呈するものが多かった。特に小細胞非角化型では $87.9\pm3.6\%$ と、ほとんどの悪性細胞が粗顆粒状の各クロマチンパターンを示した。濃縮状の各クロマチンをもつ悪性細胞は角化型で $20.1\pm8.3\%$ 出現し、ほかの 2 型に比較して有意差 ($p<0.01$) を認めた。

5. 細胞面積 (表 3)

細胞面積を計測した結果は、角化型 $229.3\pm135.2 \mu\text{m}^2$ 、大細胞非角化型 $289.2\pm112.4 \mu\text{m}^2$ 、小細胞非角化型は $161.6\pm31.2 \mu\text{m}^2$ であり、角化型と大細胞非角化型に出現する悪性細胞の細胞面積は大きな標準偏差を示し、大小不同性に富む傾向が認められた。一方、小細胞

非角化型では平均細胞面積、標準偏差とも小さく、小型のほぼ均一な悪性細胞であることが明らかとなった。

6. 核径・核面積 (表 3)

核の長径と短径の和の平均を核径とすると、角化型 $10.5\pm3.8 \mu$ 、大細胞非角化型 $12.5\pm4.2 \mu$ 、小細胞非角化型 $8.7\pm1.4 \mu$ であり、組織型による有意差は認められなかったが、小細胞非角化型では標準偏差が小さく、ほぼ均一な核径をもつ傾向があり、核面積の比較でも同様の傾向が認められた。

7. N/C 比 (表 3)

悪性細胞の N/C 比の分布を組織型別にみると、小細胞非角化型ではほかの 2 型に比較して N/C 比 80% 以上の悪性細胞の出現頻度が高く ($31.5\pm10.2\%$)、有意差 ($p<0.01$) を認めた。

8. 裸核・核小体 (表 4)

裸核悪性細胞の角化型 23 例における平均出現数は 28.3 ± 14.3 個、大細胞非角化型 42 例では 145.8 ± 62.3 個、小細胞非角化型では 69.4 ± 42.8 個であり、角化型ではほかの 2 型に比べて少ない傾向が認められた。

長径 3μ 以上の肥大核小体をもつ悪性細胞の症例平均

出現数は角化型 7.2 ± 4.5 個, 大細胞非角化型 37.4 ± 19.8 個, 小細胞非角化型 30.5 ± 16.3 個で, 角化型ではほかの2型に比較して少ない傾向にあった。

9. 小 括 (表5)

以上の細胞分析の結果から, 子宮頸部扁平上皮癌の組織型別にみた細胞診の特徴的所見は表5となり, 以下のように要約される。

(1) 角化型からの悪性細胞は orangeophilia が3型のなかで最も多く, 細胞の大きさは大小不同性に富む。そして核クロマチンが濃縮状を呈するものや, 奇怪細胞の出現も特徴的であり, 裸核や肥大核小体の出現はほかの2型に比べて少ない。

(2) 大細胞非角化型からの悪性細胞は, cyanophilia が多い。角化型とは orangeophilia の悪性細胞が一部の症例で高頻度にみられることや, 細胞の大きさが比較的大型で大小不同性に富むことは類似するものの, 裸核や肥大核小体の多いこと, 奇怪細胞の頻度が少ないことなどを異にする。

(3) 小細胞非角化型からの悪性細胞は, ほかの2型に比べ小型で大小不同性に乏しく, ほぼ均一である。ごく一部の例外を除き, 染色性はほとんどが cyanophilia を示すこと, N/C 比が高い悪性細胞が多いこと, 腫瘍性背景が著明であることなどを特徴とし, また奇怪細胞の出

現はきわめてまれである。

ここで検討対象を再検し, 以上のような定型的細胞診所見を示した症例の頻度を表6に示した。すなわち角化型の15例(65.2%), 大細胞非角化型の27例(64.3%), 小細胞非角化型の8例(72.8%)は表5に示した定型的細胞診所見を認め, 組織型診断も容易と考えられた。しかし角化型の8例(34.8%)と大細胞非角化型の8例(19.0%), また大細胞非角化型の7例(16.7%)と小細胞非角化型の3例(27.2%)が相互の鑑別が困難であり, さらに方法の検討が必要となった。ここで著者は, 角化型と大細胞非角化型に出現している orangeophilia 悪性細胞の相違, つまり大きさと形に注目し, これを大型角化悪性細胞, 小型角化悪性細胞に分類すると同時に, 大細胞非角化型と小細胞非角化型に多く出現する

表 6

組織型	細胞診推定診断	
角 化 型 (23例)	定型的なもの	15例 (65.2%)
	大細胞非角化型との鑑別を要するもの	8例 (34.8%)
	小細胞非角化型との鑑別を要するもの	0
大 細 胞 非角化型 (42例)	定型的なもの	27例 (64.3%)
	角化型との鑑別を要するもの	8例 (19.0%)
	小細胞非角化型との鑑別を要するもの	7例 (16.7%)
小 細 胞 非角化型 (11例)	定型的なもの	8例 (72.8%)
	角化型との鑑別を要するもの	0
	大細胞非角化型との鑑別を要するもの	3例 (27.2%)

表 4 裸核・核小体

細胞診 分析項目	摘 出 標 本 組 織 型		
	角 化 型	大 細 胞 非角化型	小 細 胞 非角化型
裸核/症例	28.3 ± 14.3 個	145.8 ± 62.3 個	69.4 ± 42.8 個
核小体/症例	7.2 ± 4.5 個	37.4 ± 19.8 個	30.5 ± 16.3 個

表 5 小 括

細胞診所見	組 織 型		
	角 化 型	大細胞非角化型	小細胞非角化型
orangeophilia 染色 悪性細胞	多 い ($44.6 \pm 6.0\%$)	少ない ($11.4 \pm 21.7\%$)	きわめて少ない ($0.4 \pm 0.6\%$)
細胞の大きさ	大～小	大～小	小
細胞の大小不同性	+	+	—
奇怪細胞の出現	多 い ($15.8 \pm 3.0\%$)	少ない ($2.0 \pm 8.2\%$)	きわめて少ない ($0.7 \pm 1.4\%$)
濃縮状クロマチン	多 い	少ない	少ない
N/C 比 80%以上	少ない	少ない	多 い
肥大核小体の出現	少ない	多 い	多 い
裸核の出現	少ない	多 い	やや多い
著明な腫瘍性背景	+(8.7%)	+(33.3%)	+(81.8%)

表 7 悪性細胞の種類別出現頻度

細胞診 悪性細胞の種類	摘出標本組織型		
	角化型	大細胞非角化型	小細胞非角化型
大型角化悪性細胞	13.9±5.2%	1.1±4.3%	0%
小型悪性細胞	6.1±4.2%	21.6±17.4%	60.7±12.1%
小型角化悪性細胞	20.5±6.7%	6.3±7.5%	0.2±0.8%
大型悪性細胞	41.2±15.3%	49.1±17.3%	31.5±14.5%
その他の悪性細胞	18.3±7.8%	21.9±9.6%	7.6±8.5%

図 1 細胞診による子宮頸部扁平上皮癌組織型診断の方法 (考案)

cyanophilia の悪性細胞の大小をとらえ、これを大型悪性細胞、小型悪性細胞に分類し、それぞれ組織型別に出現頻度を検討した。

IV. 組織型診断に関する細胞学的診断

1. 悪性細胞の分類

a. 角化悪性細胞

強い orangeophilia を示す光沢のある細胞質をもつ悪性細胞で、粗顆粒状あるいは濃縮状を呈する核クロマチンをもち、大きさが正常の深層型扁平上皮細胞程度のものを小型角化悪性細胞、それ以外のものを大型角化悪性細胞とする。また角化を示す fiber type, tadpole type などの奇怪細胞は大型角化悪性細胞とする。

b. 小型悪性細胞

角化を示さない悪性細胞で、核クロマチンが粗顆粒状を呈し、平均細胞径が 15μ 以下で N/C 比が高いものを小型悪性細胞とした。

c. 大型悪性細胞

角化を示さない悪性細胞で、核クロマチンが粗顆粒状を呈し、平均細胞径が 20μ 以上のものを大型悪性細胞とした。また cyanophilia を示す奇怪細胞は大型悪性細胞に入れた。

以上の悪性細胞を分類するにあたり、平均細胞径とは細胞の長径と短径の和の平均とした。また小型悪性細胞、大型悪性細胞の平均細胞径の基準は、今回著者の行った

細胞分析の小細胞非角化型、大細胞非角化型における平均細胞面積より概算した。

2. 組織型と悪性細胞の種類別頻度 (表 7)

細胞塗抹面を 10 等分に区画し、そのなかから診断に適した悪性細胞の多い区画を 1 箇所選り検討視野とした。重積が著明で判定が困難な悪性細胞を除き、区画内の悪性細胞をすべて分析した。平均細胞径が $16\sim 19\mu$ で、小型悪性細胞にも大型悪性細胞にも分類されない悪性細胞は、その他の悪性細胞として分類した。1 症例における平均分析細胞数は角化型 122 ± 21 個、大細胞非角化型 128 ± 27 個、小細胞非角化型 138 ± 15 個であった。

大型角化悪性細胞の出現頻度は角化型 $13.9\pm 5.2\%$ であるのに対し、大細胞非角化型 $1.1\pm 4.3\%$ 、小細胞非角化型では出現を認めず、角化型とほかの 2 型との間に有意差 ($p<0.01$) を認めた。

小型悪性細胞の出現頻度は角化型 $6.1\pm 4.2\%$ 、大細胞非角化型 $21.6\pm 17.4\%$ であるのに対し、小細胞非角化型では $60.7\pm 12.1\%$ と出現頻度が高く、ほかの 2 型との間に有意差 ($p<0.01$) を認めた。

3. 細胞診における組織型診断の基準設定 (図 1)

著者の細胞分析の結果と悪性細胞の種類別出現頻度の結果から、子宮頸部扁平上皮癌の細胞診標本において角化悪性細胞の出現している群では角化型と大細胞非角化型のいずれかの組織型が考えられ、角化悪性細胞の出現していない群では大細胞非角化型と小細胞非角化型のいずれかが推定できる。そして角化悪性細胞の出現している群のなかで角化型の細胞診標本では、大細胞非角化型に比較して大型角化悪性細胞の出現が目立ち、角化悪性細胞の出現していない群のなかで小細胞非角化型の細胞診標本では、小型悪性細胞が大半を占めることが明らかとなった。そこで著者は、今回得られた悪性細胞の種類別出現頻度の成績より、大細胞非角化型における大型角化悪性細胞の出現頻度の $\text{mean}+2\text{SD}(9.7\%\div 10\%)$ と、小型悪性細胞の出現頻度の $\text{mean}+2\text{SD}(56.4\%\div 60\%)$ を基準とし、図 1 に示したごとく、細胞診による組織型

図 2 細胞診による子宮頸部扁平上皮癌組織型診断
(子宮頸部扁平上皮癌Ⅱ期 46 例の blind study)

診断の方法として考案した。

4. Blind test による正診率

著者の考案した細胞診による組織型診断の方法(図 1)の臨床的応用, 特に進行癌症例での有用性を検討する目的で, 慶応義塾大学医学部産婦人科と国立東京第二病院産婦人科で手術治療された子宮頸部扁平上皮癌Ⅱ期のなかから, 術前放射線治療を受けていない 46 例(角化型 12 例, 大細胞非角化型 24 例, 小細胞非角化型 10 例)の術前細胞診標本を対象に blind study を行った。診断視野の設定は悪性細胞の種類別出現頻度を検討した方法と同様に設定し, 1 症例の平均分析細胞数は角化型 163 ± 39 個, 大細胞非角化型 142 ± 15 個, 小細胞非角化型 158 ± 22 個であった。46 例の blind study の結果を図 2 に示した。

細胞診標本で角化悪性細胞の出現を認めた症例は 46 例中 32 例 (69.6%) であり, このなかで大型角化悪性細胞が 10% 以上出現していて, 角化型と診断されたのは 12 例 (A 群) であった。大型角化悪性細胞が 10% 未満であり, 大細胞非角化型と診断されたのは 20 例 (B 群) であった。また角化悪性細胞の出現をみなかった 14 例 (30.4%) のうち, 小型悪性細胞の出現が 60% 未満であり, 大細胞非角化型と診断されたのは 5 例 (C 群) で, 小型悪性細胞が 60% 以上出現していて小細胞非角化型と診断されたのは 9 例 (D 群) であった。

A, B, C, D 各群の摘出標本での組織型を表 8 に示した。細胞診で角化型と診断された A 群 12 例について摘出標本の組織型をみると, 角化型 10 例, 大細胞非角化型 2 例となり, A 群の正診率は 12 例中 10 例 (83.3%) であった。また大細胞非角化型と診断された B 群 20 例の組織型をみると, 大細胞非角化型 17 例, 角化型 2 例, 小細胞非角化型 1 例であり, B 群での正診率は 20 例中 17 例 (85.0%) であった。同じく大細胞非角化型と診断された C 群 5 例は, 摘出標本においてもすべて大細胞非角化型であった。細胞診で小細胞非角化型と診断された D 群 9 例の摘出標本での組織型もすべて小細胞非角化型であった。

表 8 子宮頸部扁平上皮癌Ⅱ期 46 例の細胞診による推定組織型と摘出標本組織型との比較

細胞診による推定組織型		摘出標本組織診		
		角化型	大細胞非角化型	小細胞非角化型
角化型	A 群	10 (83.3%)	2	0
大細胞非角化型	B 群	2	17 (91.7%)	1
	C 群	0	5	0
小細胞非角化型	D 群	0	0	9 (90.0%)

著者の方法を用いた細胞診による子宮頸部扁平上皮癌の組織型診断の正診率は表 8 に示したように, 角化型 12 例中 10 例 (83.3%), 大細胞非角化型 24 例中 22 例 (91.7%), 小細胞非角化型 10 例中 9 例 (90.0%) であった。

V. 考案および結語

子宮頸部に発生する扁平上皮癌の組織分類は Hanse-mann⁹⁾ (1890), Martzloff⁴⁾ (1923), Broders²⁾ (1926) らによる成熟度あるいは分化度による分類が行われてきたが, 1959 年 Wentz と Reagan¹⁰⁾ が角化の有無と細胞の大きさから扁平上皮癌を角化型 (keratinizing), 大細胞非角化型 (larger cell non-keratinizing), 小細胞非角化型 (small cell non-keratinizing) の 3 型に分類し, 放射線治療後における予後と密接な関連があることを指摘した。1975 年 WHO は Wentz と Reagan¹⁰⁾ の分類を子宮頸癌の国際組織分類として採用し, わが国でも日本産婦人科学会子宮頸癌登録委員会は, 1979 年の報告からこの WHO 分類を採用した。WHO 分類を用いた場合, 混合型については優勢な方に分類し, 小細胞非角化型では浸潤形式に触れていないが, Patten⁵⁾ は小細胞非角化型, 角化型, 大細胞非角化型の順に予後不良なので, 予後不良の順に分類すべきであるとしている。また小細胞非角化型の診断基準については Patten⁵⁾ は, 癌細胞巢の輪郭が不明瞭で瀰漫性浸潤を示す場合のみを小細胞型 small cell cancer とした。山辺ら¹¹⁾ は WHO 分類と Patten 方式の両者を検討し, 『放射線療法群における予後判定には, Patten 方式の分類が WHO 分類よりも有用であるが, 普遍的分類との立場からは, WHO 方式の方が実用性に富むと考えられる』としている。今回著者が WHO 分類を採用した理由は, 1 つには日産婦学会採用分類であることと, より細胞診に反映されやすい分類法であると考えたからである。

子宮頸癌のなかで扁平上皮癌の占める比率は高く、Alan ら¹⁾の報告では 84.3% であるとしている。そのなかで最も多い組織型は大細胞非角化型で 52.6%、次に角化型で 34.5%、最も頻度の少ないのが小細胞非角化型で 12.9% である。治療前に組織型診断をするには、生検材料を用いる方法と、細胞診標本を用いる方法とがある。現状では前者を用いて決定していることが多いが、これには工藤³⁾が指摘しているように、採取部位と採取量により正診率が左右されるなどいくつかの問題点がある。工藤は『適切な生検材料でかつ進行期のあまり進んでいない症例の場合、生検標本は腫瘍のおおよその組織像をしめしうる』としている。Swan ら⁴⁾は 3 mm² 以上の生検材料を 3 箇所以上採取して、大細胞非角化型で 83%、角化型で 96% の正診率を報告しているが、治療前に組織型の決定が必要なのは、放射線治療の対象となる進行期の進んだ症例であり、このような進行癌の症例に対して生検により広汎な損傷を与えることは、予後との関係から慎重にならざるを得ない。

Patten⁵⁾はその著書のなかで『正しく採取された細胞診標本は、浸潤の深さ、組織型を知るうえで、限局的な生検材料よりも有用である』ことを指摘している。しかし、細胞診を用いた子宮頸部扁平上皮癌の組織型診断に関する研究は、Reagan ら⁷⁾の 1957 年に発表した論文以来報告がなく、確立された診断基準が得られるには至っていない。

Reagan ら⁷⁾の研究では、細胞診標本において細胞の Pleomorphism と小型の悪性細胞に注目し、前者が目立つ群を Group-1、後者が目立つ群を Group-3 とし、その他の群を Group-2 としてそれぞれ Group 別に Mean cell area, Mean nuclear area, Mean relative nuclear area, Caudate and elongate cell (%), Syncytial groups (%), Nuclear features について計量的分析を行っている。

Reagan ら⁷⁾の細胞分析の成績と著者の成績を比較してみると、Reagan ら⁷⁾の示した Group-3 での細胞面積は $169 \pm 37 \mu\text{m}^2$ であり、小細胞非角化型で著者の示した細胞面積と平均値、標準偏差値ともに近似していた。このことは小細胞非角化型に出現する悪性細胞の均一性をさらに強調することにもなる。平均細胞面積でみると Reagan ら⁷⁾の成績では Group-1 ($275 \pm 107 \mu\text{m}^2$)、Group-2 ($256 \pm 96 \mu\text{m}^2$) よりも大細胞非角化型の方が大きかった。この相違の理由について考えてみると、Reagan ら⁷⁾の成績も著者の成績も標準偏差値が大きく、角化型、大細胞非角化型では大小不同性に富んでいることになり、これが理由の 1 つとして考えられる。

N/C 比についてみると、Reagan ら⁷⁾の成績では Group-1 - $29 \pm 6\%$, Group-2 - $34 \pm 6\%$, Group-3 - $39 \pm 5\%$ であり、3 者間の有意差は明らかでない。しかし出現細胞の N/C 比の特徴を知るには、N/C 比の程度別に出現頻度を比較する方が理解しやすいと考え、著者は N/C 比を前述したように 3 群に分類する方法で検討した。その結果 N/C 比 80% 以上の悪性細胞の出現頻度は小細胞非角化型に高く、ほかの 2 型との間に有意差を認めた。

著者の行った細胞分析の結果、小括と表 5 に示したような組織型別細胞診所見の特徴が得られたが、これに合う定型的パターンを示す症例は全体の 60~70% 程度であり、必ずしも満足すべき結果ではなかった。しかし子宮頸部扁平上皮癌の細胞診標本上に出現してくる悪性細胞を大型角化悪性細胞、小型角化悪性細胞、小型悪性細胞、大型悪性細胞に分類し、その出現頻度を検討した成績から得られた図 1 に示した方法を用いることにより、子宮頸部扁平上皮癌 II 期の症例で行った Blind test の結果、角化型 83.3%、大細胞非角化型 91.7%、小細胞非角化型 90.0% の正診率を示し、進行期の進んだ症例についてもほぼ満足すべき結果が得られた。また細胞像と組織像の不一致が 10~20% あった。この原因としては、WHO 分類での診断基準が組織的に predominant なものを型分類しているため、大細胞非角化型癌でも大型角化悪性細胞の出現をみたり、小細胞非角化型癌でも大型悪性細胞を認めることなどがあげられる。組織的にも、角化型と大細胞非角化型と小細胞非角化型との境界ないし共存型は存在しており、細胞診分析で不一致と診断するような例は、組織像境界型ないし共存型の可能性が高い。

稿を終えるに臨み、ご指導とご校閲を賜りました飯塚理八教授に感謝いたします。また終始ご懇篤なるご指導をいただきました栗原名誉教授に深謝するとともに、直接ご指導をいただきました長谷川寿彦講師、筒井章夫助教授、また国立東京第二病院産婦人科・山岡完司医長に感謝の意を捧げます。

Summary

Cell samples from 76 cases of stage Ib squamous cell carcinoma were analyzed to clarify the correlation between cell morphology and histologic type.

Cancer cells in cellular specimens from squamous cell cancer were classified into four types according to cell-size, staining reaction, nuclear chromatin and N/C ratio, namely into large keratinizing, small keratinizing, large non-keratinizing and small non-keratinizing cancer cells.

Small keratinizing cancer cells were recognized in cellular

specimens from cases of keratinizing and large cell non-keratinizing types. Large keratinizing cancer cells appeared characteristically in cases of the keratinizing type.

In cellular specimens from cases of small cell non-keratinizing type, small non-keratinizing cancer cells were dominant and keratinizing cancer cells rarely appeared.

The following criteria for the diagnosis of histological type of uterine cervical squamous cell cancer by Pap. smear was proposed based on this study. Keratinizing type : large keratinizing cancer cells exceeding 10% of total malignant cells. Small cell non-keratinizing type : small non-keratinizing cancer cells predominant (more than 60%). Large cell non-keratinizing type : all others.

文 献

- 1) Alan, B.P. : The pathology and cytopathology of squamous cell carcinoma of the cervix. Compendium on Diagnostic Cytology. Fifth Edition : 129, Tutorials of Cytology, Chicago, Illinois.
- 2) Broders, A.C. : Carcinoma ; grading and practical application, Archs. Path., 2 : 376, 1926.
- 3) 工藤隆一 : 頸癌の組織分類について, 産科と婦人科, 48 (9) : 1414, 1981.
- 4) Martzloff, K.H. : Carcinoma of the cervix uteri, a pathological and clinical study with particular reference to the relative malignancy of the neoplastic process as indicated by the predominant type of cancer cell, Bull. Johns Hopkins Hosp., 34 : 141, 1923.
- 5) Patten, S.F. Jr. : Diagnostic cytopathology of the uterine cervix, p. 244, Karger, Basel, 1978.
- 6) Paulsen, H.E. and Taylor, C.W. : Histological typing of Female Genital Tract Tumors, International Histological Classification of Tumors, 13 : 57, World Health Organization.
- 7) Reagan, J.W., Hamonic, M.J. and Wentz, W.B. : Analytical study of the cells in cervical squamous cell cancer, Lab. Invest., 6 : 241, 1957.
- 8) Swan, D.S. and Roddic, J.W. : A clinical pathological correlation of cell type classification for cervical cancer, Am. J. Obstet. Gynecol., 116 : 666, 1973.
- 9) Von Hanseemann, D. : Ueber asymmetrische Zellteilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung, Virchows Arch. Path. Anat., 119 : 229, 1890.
- 10) Wentz, W.B. and Reagan, J.W. : Survival in cervical cancer with respect to cell type, Cancer, 12 : 384, 1959.
- 11) 山辺 徹, 鈴木公雄, 中島久良・他 : 子宮頸部扁平上皮癌の WHO 分類と予後との関連性に関する考察, 産婦人科の実際, 31 (1) : 99, 1982.

写真 1 大型角化悪性細胞 (600 倍)

写真 5 小型角化悪性細胞 (600 倍)

写真 2 大型角化悪性細胞 (600 倍)

写真 6 大型悪性細胞 (600 倍)

写真 3 大型角化悪性細胞 (600 倍) (fiber type)

写真 7 小型悪性細胞 (1,000 倍)

写真 4 大型角化悪性細胞 (600 倍) (tadpole type)