原 著

子宮頸部細胞診からみた子宮体癌
およびその関連病変について国立金沢病院産婦人科¹⁾, 同 研究検査科²⁾丹後 正紘¹⁾ 渡辺 麒七郎²⁾

子宮体癌およびその前癌病変が通常の子宮頸部細胞診からどの程度診断可能であるか検討した。子宮体癌 76 例中 71 例 (93.4%) が不正出血を訴えて来院し, その腔塗抹では 67 例 (88.2%) に内膜腺細胞集塊を認め, 44 例 (57.9%) が陽性であった。内膜の上皮内腺癌と異型増殖症を合わせて 15 例中, その腔塗抹では 12 例 (80.0%) に内膜腺細胞集塊を認め, 5 例 (33.3%) が陽性または疑陽性であった。腺腫様増殖症 23 例中, その腔塗抹では 15 例 (65.2%) に内膜腺細胞集塊を認め, 5 例 (21.7%) が陽性または疑陽性と判定された。

腔塗抹においてまず弱拡大で内膜の細胞集塊をみつけたら強拡大で核小体の有無に注目し, 核小体を有したら, 重積性の有無, 極性, 核の腫大, 細胞質の量や性状から, 正常内膜細胞や内膜の修復細胞と鑑別することが可能である。

とにかく閉経後の腔塗抹に内膜細胞がみられたら, 十分注意を払うことによって腔塗抹による体癌の検出率を向上させることができると考えている。

Key words: Endometrial carcinoma—Cervical cytology—Screening

I. はじめに

高齢化社会を迎え, 閉経以後の婦人人口が増加し, 体癌の好発年齢層が拡大されたこと, あるいは生活様式の欧米化が進んできたことなどによって, 今後体癌の増加が予想される。その対策の必要性が叫ばれ, 老健法のヘルス事業として体癌検診が行われることになり, 効率的な癌検診として成立させるためにスクリーニングの対象は不正出血を認めるものに選定された。しかし Koss¹⁰⁾は浸潤癌でも無症状の症例を報告し, 子宮内膜の細

胞診の第 1 目標は臨床的に疑われない状態で診断されるべきだと述べている。本来検診は無症状のうちに早期発見し治療するのが理想であるから, 無症状の早期の体癌を検出するには現在行われている頸癌検診の細胞診に頼らざるを得ないことになる。そこで体癌およびその前癌病変がどの程度, 通常頸癌検診の細胞診に反映されているのか検討した。

II. 対象および方法

1. 対 象

研究対象は表 1 のごとくで, 1977 年から 1986 年までの 10 年間に不正子宮出血, 不規則月経, 過長月経, 褐色帯下, 無月経, 不妊症, 下腹部痛等を訴えて当科を受診し, 内膜組織診で診断された腺嚢胞増殖症 (CGH) 184 例, 腺腫様増殖症 (ADH) 23 例, 異型増殖症 (ATH) と内膜上皮内癌 (AIS) をあわせて 15 例, 内膜癌 (ECA) 76 例である。なお内膜生検時に不正出血を認めた症例は表 2 のごとくである。

Diagnosis of endometrial carcinoma and its related lesions by routine cervical cytology

Masahiro TANGO¹⁾, M.D., Kishichiro WATANABE²⁾, M.D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Kanazawa National Hospital

²⁾Department of Pathology, Kanazawa National Hospital

論文別刷請求先 ☎920 金沢市石引 3 の 1 の 1 国立金沢病院 産婦人科 丹後正紘

平成元年 1 月 19 日受付

平成元年 8 月 25 日受理

表 1 内膜生検による子宮内膜病変の例数
(1977~1986 内膜生 検 13,848 例)

	閉経前	閉経後	計
cystic glandular hyperplasia	147	37	184
adenomatous hyperplasia	16	7	23
atypical hyperplasia	4	11	15
adenocarcinoma in situ			
adenocarcinoma	18	58	76

表 2 内膜生検時の不正出血の頻度

cystic glandular hyperplasia	159/184 (86.4)
adenomatous hyperplasia	20/ 23 (87.0)
atypical hyperplasia	12/ 15 (80.0)
adenocarcinoma in situ	
adenocarcinoma	71/ 76 (93.4)

()内 %

2. 方 法

成人の外來初診患者全例に子宮腔部は木製のヘラによる擦過法で、さらに必要に応じて頸管内は青梅綿の綿棒で擦過し、パパニコロー法で染色し鏡検した。10 個以上の子宮内膜腺細胞の集団を認めないものを N 群とし、子宮内膜細胞の集団を認めるが、悪性とはいえないものを E 群、疑陽性または陽性の内膜腺癌細胞を認めるものを M 群とし、1) 子宮体癌および内膜増殖症の各々を N 群、E 群、M 群に分類し、さらに 2) 子宮体癌症例を閉経前と閉経後に分けて各々の N 群、E 群、M 群の頻度を比較した。また各病変間の内分泌学的な差を比較するために、3) 細胞成熟度指数を算定するには腔側壁採取の標本によらねばならないが、腔塗抹標本において炎症細胞の混在の少ない症例について強拡大 (対物 40 倍、接眼 10 倍) で 100 個の扁平上皮細胞を数えて、表層細胞、中層細胞、旁基底細胞の出現比率をみた。さらに 4) 内膜増殖症と体癌 I 期の G₁、G₂、G₃ ならびに体癌 II 期について組織球の出現頻度を比較した。炎症性細胞の多い視野を強拡大 (400 倍) で 10 個しらべ、組織球が平均 10 個以上出現しているものを多数群とし、ほとんどみられないものを少数群、その中間群との 3 つに分類した。

III. 結 果

1. 子宮体癌および内膜増殖症の内膜腺細胞の出現頻度

子宮体癌症例の子宮頸部細胞診において、陽性または疑陽性を示す M 群は 57.9% であった。低分化になるにつれて M 群の頻度は高かった。子宮体癌 76 例中内膜細

表 3 子宮体癌の内膜腺細胞の出現頻度

	例数	N 群	E 群	M 群
G ₁	50	6(12.0)	17(34.0)	27(54.0)
G ₂	16	2(12.5)	4(25.0)	10(62.5)
G ₃	10	1(10.0)	2(20.0)	7(70.0)
計	76	9(11.8)	23(30.3)	44(57.9)

()内 %

N 群: No endometrial cells 群

E 群: Endometrial cells 群

M 群: Malignant endometrial cells 群

G₁: well differentiated adenocarcinomaG₂: moderately differentiated adenocarcinomaG₃: poorly differentiated adenocarcinoma

胞の出現がほとんど認められないものはわずか 11.8% であった (表 3)。

子宮内膜増殖症の子宮頸部細胞診において、陽性または疑陽性を示すものは、CGH では 9.8%、ADH では 21.7%、ATH と AIS では 33.3% と病変の進行とともに陽性または疑陽性率の上昇がみられた (表 4)。

2. 閉経前と閉経後の子宮体癌症例の内膜細胞出現頻度の比較

子宮体癌症例を閉経前と閉経後に分けて、各々の子宮頸部細胞診に出現する内膜腺細胞をしらべると表 5 のごとくで、閉経後の方が疑陽性、陽性細胞の出現頻度が高かった。

3. 扁平上皮細胞における表層細胞の比率

正常の卵胞期 10 例、黄体期 10 例、閉経後 5 年以内の閉経初期 10 例、閉経後期 10 例を対象にして閉経後の子宮体癌 10 例について扁平上皮細胞中の表層細胞の占める割合についてしらべ、その平均を表 6 に示した。体癌例では閉経後でも 31% の表層細胞の出現がみられ、対照に比して有意に高い出現率であった。図 1 では閉経前と閉経後の体癌、異型増殖症、正常例における扁平上皮細胞中の表層細胞の占める割合をグラフに示し比較した (表 7)。

4. 組織球の出現頻度

内膜増殖症と内膜癌 I 期との間には有意差はみられなかったが、II 期では明らかに I 期より出現頻度は高かった (表 7)。

IV. 考 案

通常の子宮頸部細胞診における体癌検出率は 40~70% といわれており^{6,7,13)}、著者らの成績でも疑陽性を含めて 57.9% であったが、頸部細胞診にどのような所見

表4 子宮内膜増殖症の内膜腺細胞の出現頻度

	例数	N群	E群	M群
cystic glandular hyperplasia	184	82(44.6)	84(45.7)	18(9.8)
adenomatous hyperplasia	23	8(34.8)	10(43.5)	5(21.7)
atypical hyperplasia	15	3(20.0)	7(46.7)	5(33.3)
adenocarcinoma in situ				

()内 %

表5 閉経前と閉経後の子宮体癌症例の内膜腺細胞の出現頻度

	例数	N群	E群	M群
閉経前	18	4(22.2)	6(33.3)	8(44.4)
閉経後	54	5(8.6)	17(29.3)	36(62.0)

()内 %

N群: No endometrial cells 群

E群: Endometrial cells 群

M群: Malignant endometrial cells 群

表6 扁平上皮細胞における表層細胞の比率

旁基底細胞/中層細胞/表層細胞の百分比	
正常の卵胞期 (10例)	7/33/60
黄体期 (10例)	4/64/32
閉経初期 (10例)	34/46/20
閉経後期 (10例)	52/40/8
閉経後子宮体癌 (10例)	18/51/31

表7 内膜病変の頸管スミアにおける組織球の出現頻度

	例数	少数	中等度	多数
cystic glandular hyperplasia	10	7	2	1
adenomatous hyperplasia	10	8	1	1
atypical hyperplasia	10	7	1	2
adenocarcinoma in situ				
adenocarcinoma G ₁	10	4	3	3
G ₂	10	5	3	2
G ₃	10	5	3	2
1期	10	5	3	2
2期	10	3	2	5

多数: 400倍顕微鏡下で10個以上

中等度: 400倍顕微鏡下で5, 6個

少数: 目立たない

がみられたら, 体癌あるいはその前癌病変を疑って検索すべきなのか retrospective に検討した.

1. 子宮頸部細胞診における内膜異型細胞の判定

佐藤ら²³⁾は子宮体癌の細胞診診断基準として点数法を考案し, 1) 核の大小不同, 2) 核小体, 3) 核クロマチン, 4) 細胞の重積性, 5) 細胞の出現形式を観察項目としているが, この中で第一の特徴は Meisels ら¹⁵⁾も述べているが, 不規則重積性を示す細胞集塊の出現である. 体癌で

図1 体癌・異型増殖・正常婦人の扁平上皮細胞における表層細胞の比率

は重積性集塊がみられる一方, 低分化になるにつれて細胞間の結合性が弱くなるためか, 小川ら²¹⁾も指摘しているが, 孤立性の異型細胞の出現がみられる. 一般に内膜腺細胞の細胞質は目立たなく, 核径は比較的小型であるため, 特に腫瘍性背景がみられる場合には, 弱拡では見逃してしまいやすいので注意が必要である (写真1). 内膜増殖症は細胞の異型度が低いので, 構造異型に注目すべきといわれており^{2, 24)}, 野田¹⁹⁾は ADH で腺腔の開口と思われる集塊の中の空間に向かって著しい細胞の重積がみられる例を載せているが, この拡張した腺腔形成は著者らも ADH 23 例中 15 例 (65.2%) に認め, 特徴ある所見の一つである (写真2).

第二の特徴は核の腫大である^{1, 4)}. とにかく重積性の細胞集塊を認めたら, 強拡にして森沢ら¹⁶⁾も述べているが, 集塊辺縁もしくはその付近の孤立した内膜細胞に注目し, 核径の大小不同の程度を観察する. 核径の大小を比較するのに好中球の核径 (10~15 μ) や扁平上皮の中

写真 1 腫瘍性背景の中の内膜癌細胞
核径が小型なので弱拡大では見逃してしまう危険がある (100×)

写真 3 高分化型体部腺癌細胞
小型のため弱拡大では見逃しやすい。扁平上皮の中層細胞の核径の2倍以上の核径である (200×)

写真 2 子宮内膜異型増殖症由来の細胞
腺管の開口部に向かって重層化がみられ、小型の内膜細胞に核小体がみられる (400×)

写真 4 腺嚢胞増殖症の細胞
重積性は軽度で、集塊の辺縁に裸核状で、核の大きさは正常の内膜細胞の核の2倍ぐらいで、核小体を有しない細胞が散在性に認められる (400×)

層細胞の核径 ($7\sim 12\mu$) と比較するのが有用とされている¹⁸⁾(写真3)。正常子宮内膜細胞の核径は、ほぼ中層細胞の核径程度であるが、正常細胞においても最大の核径が最小の核径の2倍ぐらいの大小不同はみられるが、内膜増殖症や内膜癌になると、永井ら¹⁷⁾の報告にもみられるように、大小不同はさらに著しく、2倍を越える大小不同がみられる。

第三の特徴は、核小体の出現である。CGH ではほとんどの異型細胞に核小体は認められないが(写真4)、異型性が増すにつれて、核小体が多く異型細胞に出現してくる。内膜癌ではほとんどの癌細胞に核小体を認め、増淵ら¹⁴⁾も述べているように、G₁では核小体は余り目立たない例が多いが、G₂, G₃では橙赤色の著明な核小体を認める。子宮内操作後や IUD 使用者にみられる修復細胞にも著明な核小体を認め、内膜癌との鑑別が難しい例³⁾が報告されているが、病歴に注意し、修復細胞の配列は平面的で、細胞質が豊富であり、境界がはっきりしていて、国井ら¹²⁾も指摘しているが、クロマチンが微細で均

写真 5 低分化型内膜腺癌細胞
高倍率にすると核縁の肥厚、核小体が著明になってくる。euchromatin の白色化のため核内は明るく見える (1000×)

一な分布を示している点などから鑑別可能である。

第四の特徴はクロマチンの分布状態である。CGH では微細で均一な分布を示すが、ADH, AIS と異型性が増すにつれて、伊藤ら⁵⁾も述べているように、クロマチンは

増量し、粗で不均等分布を示すため、核内が濃染している部分と明るくぬけてみえる部分がみられる。内膜癌では分化度が低くなるにつれて塩基性色素にほとんど染まらない *euchromatin* によって核内が白くぬけて明るくみえる細胞が多くみられる(写真5)。

2. 子宮頸部細胞診における内膜細胞の出現

閉経後の婦人の膣塗抹に、正常異常にかかわらず、とにかく内膜細胞が存在する場合や、閉経前の婦人でも、月経周期の第12日以後の膣塗抹になお内膜細胞が存在する場合は悪性病変を疑ってさらに検索すべきだといわれているが^{9,20)}、今回の著者らの成績でも、体癌において、とにかく良性悪性にかかわらず内膜細胞が出現した頻度はG₁で50例中44例(89.0%)、G₂で16例中14例(87.5%)、G₃で10例中9例(90.0%)であった。悪性細胞の出現には筋層浸潤の深さより子宮腔内における病巣の大きさが深く関与しているといわれているが^{38,22)}、著者らの成績でも同様の傾向がみられた。子宮内膜増殖症の内膜細胞の出現率は、CGHで55.4%、ADHで65.2%、ATHとAISでは80%と異型性が増すにつれて出現率が高くなった。

3. 扁平上皮細胞中の表層細胞の占める比率

体癌患者では高エストロゲン環境にある者が多いといわれており、Koss¹¹⁾は閉経後の患者の膣塗抹に扁平上皮細胞の過熟性がみられることを指摘している。成熟度指数を算定するには本来は腔側壁から採取した炎症を示さないスミアで行うこととされているが、鈴木ら²⁵⁾の頸部細胞診における成熟度指数を調べた成績でも体癌症例の半数近くが高エストロゲン環境(KPI高値、MI右方移動)にあったと述べている。著者らの成績でも同様に、閉経後の子宮体癌症例において、表層細胞の出現頻度が対照例に比して有意に高かった。細胞診で年齢に比して表層細胞の出現率が高い場合には、体癌の存在も考慮して、精査すべきである。

4. 腫瘍性背景と組織球の出現

白血球、赤血球の浸潤に加え、細胞破片や壊死物質などが多数認められる症例を腫瘍性背景ありとすると、鈴木²⁵⁾は体癌30例の頸部細胞診上に明らかな腫瘍性背景が認められたものはわずか3例(10%)で、これらの3例はいずれも頸部浸潤が確認されたものであったと述べている。著者らの成績でも体癌の分化度と組織球の出現頻度には差がみられなかったが、Ⅱ期の方がⅠ期よりも明らかに組織球の出現頻度が高かった。内膜増殖症ではほとんどが背景が比較的きれいで、異型度と組織球の出現頻度に差がみられなかった。頸部の細胞診において、組織球の出現頻度が目立つ例では進行癌も考慮する必要

があると考えられる。

V. ま と め

子宮体癌およびその関連病変を通常の頸癌検診で検出することはかなりの熟練を要するが、まず弱拡大で内膜の細胞集団をみつけたら強拡大で核小体の有無に注目し、核小体を有したら、重積性の有無、核の腫大、極性、細胞質の量や性状から、正常内膜細胞や内膜の修復細胞と鑑別することが可能である。

とにかく閉経後の膣塗抹に内膜細胞がみられたら、十分注意を払うことによって膣塗抹による体癌の検出率を向上させることができると考えている。

1) 子宮体癌76例中71例(93.4%)が不正出血を訴えて来院し、その膣塗抹では67例(88.2%)に内膜腺細胞集塊を認め、44例(57.9%)が陽性であった。

2) 内膜の上皮内膜癌と異型増殖症を合わせて15例中、その膣塗抹では12例中(80.0%)に内膜腺細胞集塊を認め、5例(33.3%)が陽性または疑陽性であった。

3) 腺腫様増殖症23例中、その膣塗抹では15例(65.2%)に内膜腺細胞集塊を認め、5例(21.7%)が陽性または疑陽性と判定された。

Summary

This study was conducted to ascertain how routine cervical smear findings could be used to reliably predict endometrial carcinoma and its related lesions. The results are as follows:

1. Of 76 women with endometrial carcinoma, 71 (93.4%) complained of abnormal uterine bleeding, 67 (88.2%) presented clusters of endometrial cells and 44 (57.9%) were positive.

2. Of 15 women with endometrial carcinoma in situ or atypical hyperplasia, 12 (80%) presented clusters of endometrial cells and 5 (33.3%) were suspect or positive.

3. Of 23 women with adenomatous hyperplasia, 15 (65.2%) presented clusters of endometrial cells and 5 (21.7%) were suspect or positive.

If in the routine cervical smear clusters of endometrial cells are found under low-power microscopy, the nucleoli should be examined under high power. Among endometrial cells with nucleoli, it is possible to differentiate suspect or positive cells from normal or repair cells by observing cell overlap, appearance and checking for anisonucleoli and scanty cytoplasm.

It should be emphasized that the presence of endometrial

cells in routine cervical smears of postmenopausal women requires further investigation of the endometrium. This will improve the accuracy of diagnosis of endometrial carcinoma and its related lesions.

文 献

- 1) Cherkis, R.C., Patten, S.F. and Dickinson, J.C., et al. : Significance of atypical endometrial cells detected by cervical cytology, *Obstet. Gynecol.*, 69 : 786~789, 1987.
- 2) 長谷川寿彦, 高橋峰夫, 木口一成・他 : 子宮体部一内膜増殖症・内膜癌一, 産婦実録, 34 : 1687~1693, 1985.
- 3) 林 玲子, 上坊敏子, 蔵本博行 : 無症状者に対する子宮体癌検診, 日臨細胞誌, 26 : 1~6, 1987.
- 4) 井上 悟, 伊藤昌春, 東谷俊光・他 : 子宮体癌およびその前癌病変の細胞診, 日臨細胞誌, 23 : 524~531, 1984.
- 5) 伊藤治英, 関根達征, 小室順義 : 子宮内膜病理組織診断への手引き, 産婦実録, 35 : 1647~1654, 1986.
- 6) 和泉 滋, 木口一成, 筒井章夫・他 : 子宮内膜癌診断法の価値と限界, A. 細胞診による子宮内膜癌の診断, 産婦実録, 30 : 1629~1637, 1981.
- 7) 金子義晴, 柳原敏宏, 荻野満春・他 : 膣・頸部細胞診による子宮体癌の診断一特に採取部位と病理学的所見との関連について一, 日臨細胞誌, 23 : 127~131, 1984.
- 8) 木寺義郎, 岩坂 剛, 塚本直樹・他 : 子宮体癌の細胞診について一特に病理学的特徴との関連性について一, 日臨細胞誌, 20 : 504~508, 1981.
- 9) Koss, L.G., Schreiber, K., Oberlander, S.G., et al. : Screening of asymptomatic women for endometrial cancer, *Obstet. Gynecol.*, 57 : 413, 1981.
- 10) Koss, L.G. : Diagnostic cytology and its histopathologic bases. Third edition, p. 412, J.B. Lippincott, Philadelphia, 1979.
- 11) Koss, L.G. : Diagnostic cytology and its histopathologic bases. Third edition, p. 437, J.B. Lippincott, Philadelphia, 1979.
- 12) 国井勝昭, 国井兵太郎, 大橋洋子・他 : 子宮内膜再生細胞と子宮頸部, 体部腺癌細胞との比較検討, 日臨細胞誌, 24 : 36~43, 1985.
- 13) 蔵本博行, 森沢孝行, 下田隆夫・他 : 子宮体内膜の細胞診採取法, 産婦実録, 35 : 1~8, 1986.
- 14) 増淵誠夫, 秦 宏樹, 藤本郁野・他 : 体癌の細胞診, 産婦治療, 44 : 205~209, 1982.
- 15) Meisels, A., Jolicoeur, C. : Criteria for the cytologic assessment of hyperplasias in endometrial samples obtained by the endopap endometrial sampler, *Acta Cytologica*, 29 : 297~302, 1985.
- 16) 森沢孝行, 蔵本博行, 上坊敏子・他 : 子宮内膜細胞診の新しい擦過採取法について, 日臨細胞誌, 21 : 520~525, 1982.
- 17) 永井莊一郎, 沢田富夫 : 子宮内膜癌および内膜増殖症に関する細胞診断学的研究, 日産婦誌, 35 : 2283~2290, 1983.
- 18) 根本裕樹, 岡島弘幸, 鈴木忠雄・他 : 子宮体癌細胞診における Criteria, 日臨細胞誌, 22 : 720~725, 1983.
- 19) 野田 定 : 産婦人科細胞診マニュアル, p. 63, 永井書店, 大阪, 1987.
- 20) Ng, A.B.P., Reagan, J.W., Hawliczek, S. and Wentz, B.W. : Significance of endometrial cells in the detection of endometrial carcinoma and its precursors, *Acta Cytologica*, 18 : 356~361, 1974.
- 21) 小川英式, 備前美輝子, 真木正博 : 子宮体部悪性腫瘍の診断における Endocyte 法と増淵式吸引法との比較, 日臨細胞誌, 23 : 517~523, 1984.
- 22) 斉藤聰史, 山下幸紀, 西野共子・他 : 子宮体癌における子宮頸部擦過スミアについて, 産と婦, 51 : 1733~1737, 1984.
- 23) 佐藤伸子, 石田禮載, 千綿教夫・他 : 子宮体癌の細胞診診断基準作成の試み一特に新しい採点法の考案一, 日臨細胞誌, 23 : 395~402, 1984.
- 24) 鈴木忠雄 : 子宮体癌と細胞診, 産婦治療, 52 : 436~439, 1986.
- 25) 鈴木光明, 大和田倫孝, 玉田太朗 : 膣・頸部細胞診による子宮内膜癌の診断一特に背景に出現する細胞像の特徴について一, 日臨細胞誌, 22 : 578~585, 1983.