原 著

子宮内膜腺腫性増殖症の細胞診

北里大学医学部産婦人科¹⁾, 北里大学病院 病院病理部細胞診²⁾北里研究所メジカルセンター病院病理細胞診³⁾森澤 孝行¹⁾ 蔵本 博行¹⁾ 大野 英治²⁾ 今井 忠朗³⁾

腺腫性増殖症(腺増殖) 31 例およびコントロールとした正常増殖期 20 例より得られた Endocyte 採取による内膜細胞標本を比較して, 腺増殖が細胞診断可能かどうかにつき検討した。腺増殖で高頻度に認められた所見項目は, 集塊に関しては半島状突出, 乳頭状突出, 不整形小集塊, 最外層細胞の突出, 腺構造の増強・腺上皮の重層化の 5 項目, 核所見については腫大・大小不同, 不整形, 核縁肥厚, クロマチン増加, 核小体の出現, 配列不整の 6 項目, および背景の汚染を含めた合計 12 項目であった。これらの項目の陽性数から, 8 項目以上を含む 38.7% は腺増殖との推定診断が, 5~7 項目を含む 41.9% は細胞標本からスクリーニング可能と想定された。一方, 4 項目以下であった 19.4% では検出不能と思われた。12 項目のうち 8 項目は χ^2 検定にて有意と判定され, これらの陽性数から, 45.2% は推定診断が, また 41.9% はスクリーニング可能と想定された。

Key words : Uterus—Endometrium—Cytology—Adenomatous hyperplasia

I. はじめに

近年子宮体癌が増加している。このような社会的背景を踏まえて, 子宮内膜細胞診を用いた体癌検診が老人保健法による子宮癌検診に組込まれるようになった。しかし, 同法による内膜細胞診の判定は陰性・疑陽性・陽性の 3 段階法でなされることが推奨され, 頸部細胞診のいわゆる 5 段階法, すなわちクラス分類と

推定病変をマッチさせた方法は使用されていない。この理由はおそらく, 内膜の各種増殖症や分化型腺癌の診断基準がいまだ確立されていないことへの措置と考えられる。中でも, これら診断困難な病変のうち良性の内膜増殖症は, 特に診断率が低い傾向にあると見てよいであろう。そこで, 腺腫性増殖症に的をしぼって, 病理確定診断がつけられた症例の細胞診標本を retrospective に解析し, その診断へのアプローチを試みた。

II. 対 象

北里大学病院産婦人科にて腺腫性増殖症(腺増殖)と診断した 31 例の, 原則として初回細胞診検査標本を検討対象とした。各症例は子宮鏡を併用した全面搔爬や子宮摘出により確定したものである。

また, これらに対する比較対照(コントロール)症例としては無症状検診者, 明らかな良性卵巣腫瘍患者, その他子宮頸部異形成や上皮内癌例の中から, 細胞採取と同時に実施された生検組織検査にて増殖期の診断の得られている 20 症例を選別した。

Cytological feature of adenomatous hyperplasia of the endometrium

Takayuki MORISAWA¹⁾, M.D., Hiroyuki KURAMOTO¹⁾, M.D., F.I.A.C., Eiji OHNO²⁾, C.T., I.A.C. and Tadaaki IMAI³⁾, C.T., I.A.C.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kitasato University

²⁾Division of Cytology, Department of Pathology, Kitasato University Hospital

³⁾Division of Cytology, Department of Pathology, Kitasato Medical Center Hospital

論文別刷請求先 ☎ 228 相模原市北里 1 の 15 の 1 北里大学医学部産婦人科 蔵本博行

平成 2 年 9 月 4 日受付

平成 2 年 10 月 12 日受理

なお細胞採取には Endocyte を使用し、標本は常法に従って Papanicolaou 染色を行った。

III. 方 法

集塊に関しては 5 項目（半島状突出、乳頭状突出、不整形小集塊、最外層細胞の突出、腺構造の増強・腺上皮の重層化）、核所見では 6 項目（腫大・大小不同、不整形、核縁肥厚、クロマチン増加、核小体の出現、配列の不整）そして背景では 3 項目（腫瘍壊死、汚染、出血）につき、それぞれの有無を検討した。各項目の陽性の判定は 1 標本上に 2 ヶ所以上観察されたものとした。

なお、各項目の有意差の判定には、 χ^2 検定法を用いた。

IV. 成 績

1. 集塊

各項目別の出現頻度（表 1）では乳頭状突出（写真 2, 3）が 67.7% と最多で、次いで半島状突出（写真 1, 2）の 64.5%、不整形小集塊（写真 4, 5）の 54.8% で、腺構造の増強（写真 6）・腺上皮の重層化（写真 3, 6）や最外層細胞の突出（写真 7）は 30% 台と比較的低率であった。しかし、その出現頻度はコントロール症例に比べ高率であったものの、後者での乳頭状突出（写真 9）や不整形小集塊の出現頻度は割合高く、それぞれ 30%、25% に認められた。一方、腺構造の増強・腺上皮の重層化は全く認められていない。これらの所見のうち、統計学的に有意であったのは半島状突出 ($p < 0.01$)、乳頭状突出 ($p < 0.05$)、腺構造の増強・腺上皮の重層化 ($p < 0.01$) である。

2. 核所見

各項目別の成績（表 2）をみると、腫大・大小不同（写真 3, 5, 7）は 90.3%、核小体の出現率（写真 3, 5, 7）は 80.6%、クロマチンの増加（写真 3, 5）は 77.4%

表 1 集 塊 % () 内は症例数

項 目	腺 増 殖	コントロール
半 島 状 突 出☆	64.5 (20/31)	10.0 (2/20)
乳 頭 状 突 出★	67.7 (21/31)	30.0 (6/20)
不 整 形 小 集 塊	54.8 (17/31)	25.0 (5/20)
最 外 層 細 胞 の 突 出	35.5 (11/31)	20.0 (4/20)
腺 構 造 の 増 強 ・ 腺 上 皮 の 重 層 化☆	38.7 (12/31)	0.0 (0/20)

☆ 1% の危険率で有意

★ 5% の危険率で有意

写真 1 集塊辺縁の半島状突出部、核異型は目立たない (5×20)

写真 2 乳頭状（左）と半島状（下）突出を示す集塊、軽度の核大小不同を認める (5×20)

写真 3 軽度核異型を認める乳頭状突出（左上）と水平に走る導管をはさんで細胞重積を示す腺構造の一部が観察される集塊 (5×20)

とそれぞれ高率に認められ、不整形、配列の不整（写真 3, 5, 7）はそれぞれ 45.2%、41.9% で核縁の肥厚（写真 7）は 22.6% と低率であった。一方、コントロ

写真 4 不整形の小集塊, 辺縁には凹凸が見られ, 全体として不整形を示す. 核異型は目立たない (4×20)

写真 7 配列不整, 核縁肥厚, 白色オイクロマチン増量, 核小体の目立つ細胞集塊である. 集塊の辺縁も不揃いで細胞が突出している (5×20)

写真 5 不整形の小集塊, 大小不同・配列不整・核小体の出現等, 核異型を認める (5×20)

写真 8 腫瘍壊死性ではないが, 陳旧性の出血のためと考えられる dirty な所見の背景である (5×10)

写真 6 腺構造が密にみられ, 一部に back to back 様の所見を示す (5×20)

写真 9 正常増殖期のコントロール例, 半島状 (下)・乳頭状 (右上・左) 突出様の所見を示しているが, 細胞異型は認めない (4×20)

ール群における各所見の出現率はすべてにわたって腺増殖群より低率であったが, 腫大・大小不同が 40.0%と比較的高い頻度で認められ, 他の因子は 15% 以下と低い率であった. これらの所見のうち, 統計学的に有

意であったのは腫大・大小不同 ($p < 0.01$), 不整形 ($p < 0.05$), クロマチンの増加 ($p < 0.01$), および核小体の出現 ($p < 0.01$) の 4 項目である.

表 2 核 所 見 % ()内は症例数

項 目	腺 増 殖	コントロール
腫大・大小不同☆	90.3 (28/31)	40.0 (8/20)
不 整 形★	45.2 (14/31)	10.0 (2/20)
核 縁 肥 厚	22.6 (7/31)	5.0 (1/20)
クロマチン増加☆	77.4 (24/31)	10.0 (2/20)
核小体の有無☆	80.6 (25/31)	5.0 (1/20)
配 列 の 不 整	41.9 (13/31)	15.0 (3/20)

☆ 1% の危険率で有意

★ 5% の危険率で有意

表 3 背 景 % ()内は症例数

項 目	腺 増 殖	コントロール
腫 瘍 壊 死	0.0 (0/31)	0.0 (0/20)
汚 染 ☆	61.3 (19/31)	10.0 (2/20)
出 血 性	25.8 (8/31)	50.0 (10/20)

☆ 1% の危険率で有意

3. 背景

背景 (表 3) については腫瘍壊死性、出血性の他に、陳旧性の出血ならびに浸出液のためと考えられる汚染について検討した (写真 8)。汚染例は 61.3% と比較的高率で、コントロール群の 10.0% とは統計学的に有意差を認めた ($p < 0.01$)。出血性の例は 25.8% で、コントロール群の 50.0% よりむしろ低率であった。なお、腫瘍壊死性についてはともに認めなかった。

4. 判定項目陽性数別の検討

表 4 には、陽性頻度が腺増殖症において高かった集塊の 5 項目、核所見 6 項目ならびに背景の 1 項目を加えた 12 項目による陽性数別の症例数を、コントロール群とともに示した。これによると増殖症では、コントロール群にみられない 8 項目以上陽性の症例は 38.7% (12/31) であった。7~5 項目を占めるものの頻度は、それぞれ 41.9%、5.0% であった。さらにコントロール群の 95.0% を占める 4 項目以下の群には、増殖症の 19.4% (6/31) が含まれる結果であった。

さらに、 χ^2 検定により 1% ないしは 5% の危険率で有意とされた項目、すなわち集塊に関する半島状突出、乳頭状突出、腺構造の増強・腺上皮の重層化の 3 項目、核所見の腫大・大小不同、不整形、クロマチン増加、核小体の出現の 4 項目および背景の汚染を加えた 8 項目で陽性数別の症例数を検討すると、コントロールには認められなかった 6 項目以上陽性の群が 45.2% (14/31) であった。5~4 項目を占めるものの頻度は、それぞれ 41.9%、5.0% であった。さらに、コントロ

表 4 出現が腺増殖に高率であった項目の陽性数別の症例数・頻度

項目数	腺増殖	コントロール
12	1	0
11	3	0
10	4	0
9	2	0
8	2	0
7	2	1
6	6	0
5	5	0
4	3	2
3	0	4
2	1	2
1	2	4
0	0	7
	31	20

表 5 有意項目陽性数別の症例数・頻度

項目数	腺増殖	コントロール
8	4	0
7	6	0
6	4	0
5	6	1
4	7	0
3	1	1
2	1	5
1	1	4
0	1	9
	31	20

ール例の 95.0% を含む 3 項目以下の群に増殖症の 12.9% (4/31) が含まれる成績であった (表 5)。

V. 考 案

子宮体癌診断に対する内膜細胞診の有用性はすでに指摘されているごとくであるが、最近ではさらに予後と最も関係の深い組織分化度の判定も試みられ⁹⁾、ますます癌診断に対する内膜細胞診の意義は深いものになりつつある。しかし反面、内膜増殖症特に良性のそれに関しては良い成績とはいえず^{1,6,10,13)}、これから開発されるべき分野であろう。そこで内膜増殖症のうち、腺腫性増殖症に的をしぼって、その診断の可能性につきアプローチを試みた。

検討項目の設定にあたっては、従来の細胞異型、特にその核異型に加え、病理組織学的な構造異型の考えを取り入れた。すなわち、集塊辺縁から突き出ている半島状の突出 (写真 1, 2) や乳頭状の突出 (写真 2,

3), そしておそらくこれら二者由来であろうと推定される不整の形態をした小さな集塊 (不整形小集塊, 写真4, 5), さらに組織の腺構築そのものが具現されている腺構造の増強・腺上皮の重層化 (写真3, 6), また癌症例標本にしばしば観察される最外層核の突出よりヒントを得て, 最外層細胞の突出という各項目を定めた. 言葉上の表現は異なるものの, 同様に構造異型の考えを取入れた発表も散見されるが^{2,5,11~13)}, 所見の異同, 表現上の統一はこれからの問題であろう.

以上のような構造因子や微細な変化を設定した関係上, 当然細胞の採取法が重要となってくる. そこで採取法としては, 上記のような構造因子をよりよく表現する方法として, すでに我々が指摘したごとく⁷⁾擦過法が有利であろうと考え Endocyte 法を採用した.

次に核所見の評価であるが, 従来の異型内膜増殖症以上の病変の診断基準をそのまま使用しても正常例との違いを明確にさせることは困難であろう. そこで, その評価基準を従来のものより軽度の方向へスライドさせて判定した. しかし, そのスライドの程度を客観的数値で表すことは不可能である. そこで, このような軽微な違いを pick up するための手段としてコントロールとの比較が重要な意味を持つてくる. 同様の考えは集塊や背景の評価にも反映されている.

背景に関していうならば, 内膜細胞診のそのの評価は日常スクリーニングにおいてもしばしば迷うことは経験するところである. そこで本稿では, 壊死性ではないがおそらく陳旧性出血の残存あるいは浸出液のためと考えられる dirty な感じの標本 (汚染, 写真8) もそれなりに評価した.

集塊の判定における各項目の出現率を見ると, 半島状・乳頭状突出が高率に認められ, 続いて不整形小集塊が観察された. 同様な集塊出現の指摘は他にもみられ^{8,11)}注目値する. しかし乳頭状突出については, コントロール群にも 30.0% と高い割合で観察 (写真9) されるので注意を要し, 同様の点是不整形小集塊にも当てはまる可能性がある. χ^2 検定では当小集塊の出現率に関して, コントロールとの間に有意差は認めなかったものの, χ^2 値 (3.280) を考慮すると, 検討症例数の増加により有意差の出る可能性があること, また後で述べる核異型の所見は乳頭状突出部や当小集塊に出現しやすい傾向がみられ, 今後さらに検討されるべき factor と考えられる. 腺構造の増強・腺上皮の重層化 (写真3, 6) は陽性率としては 38.7% と低率であるが, コントロール群にほとんど認めないことより, これが

観察された場合, 診断としてはより正確なものとなり得る. そして同様に, 腺構造を診断のポイントとしている報告もみられる²⁾. 最外層細胞の突出に関しては陽性率が高かったものの, コントロール群と近似しており検定上も有意差は認められなかった. また判定に迷う症例もあるので, 日常スクリーニングには取り入れにくいかも知れない.

同様に核所見の結果をみると, 核小体の有無はコントロール群との差が大きくよい項目で, 他の文献でもしばしば取上げられている^{1,8,12)}. 注意点としては, 正常例においても分泌期には核小体が目立つ例があるので, 予め除外しておかなければならない. また, 増殖期例においても高倍であり注意深く観察し過ぎると false positive 例が増加する点である. もちろん核小体の有無の判定には高倍で観察するが, スクリーニングのための細胞診が前提であるので容易に判別できる場合に限って陽性とするようにしたい. クロマチン増加に関しては均等分布例はコントロールとの比較が困難なことが多いので, 粗大・不均等分布を目安とした¹⁾. 核形および配列の不整は出現頻度としては高率ではないが, 乳頭状突出部 (写真3) や不整形小集塊 (写真5) によく観察されやすいこと, また検定では配列の不整は有意ではなかったものの, 不整形小集塊同様, 症例の増加により有意な項目 (χ^2 値 2.941) となる可能性が大きいことより, これら2項目はスクリーニングに適した factor と思われる. 腫大・大小不同は 90.3% と非常に高率に認められ, 検定上も有意な項目ではあるが, コントロールにも 40.0% と高いこと, そして単に核径や核面積からの鑑別はむずかしいとの文献^{3,4)}もみられるので, 慎重な判定が望まれる. 核縁の肥厚に関しては 22.6% と低率で, 逆にこの因子が目立つ例は白色の euchromatin の有無とともに, むしろ異型増殖症以上の病変を推定すべきポイントと考える⁸⁾.

背景については, 出血例の頻度はコントロール群に約2倍の高率であった. これはおそらく増殖症での陳旧性出血例の一部は同時に存在した汚染のため, そちらの群に入ったと考えられるし, またコントロール例の方が背景が clear なので, 逆に出血が目立った可能性もある. いずれにしても, 一般的に内膜からの出血そのものは非腫瘍性によるものも多い上に, 細胞採取の過程でも出血するものと推定されるので, 本項目は診断的価値が低い. 上記の点より, 背景での判定には出血性か否かではなく, むしろ dirty な症例を pick up すべきであろう.

以上の各所見を陽性数別にまとめた結果(表4), 8項目以上を占める38.7%(12/31)の症例では腺腫性増殖症との病変の推定診断ができる可能性が高い。5~7項目を占める41.9%の群では推定診断は困難であるものの, pick up できる可能性が示唆される。一方, これらの12項目をパラメーターとして用いる限り, 腺腫性増殖症の19.4%は検出できないことが予測される。さらに, 今回有意とされた項目だけにつき同様に判定を行ってみると(表5), その頻度はそれぞれ45.2%, 41.9%, 12.9%となり, 推定診断率はさらに向上が望めそうである。

以上の各項目の検討結果を日常のスクリーニングに生かすにはどのようにすべきであろうか。ただ盲目的に全集塊, 全細胞を高倍率で観察することは, 限られた時間の日常業務においては実際的ではない。そこで標本の観察方法を工夫する必要がある。すなわち, 低倍で背景を観察しつつ集塊辺縁部の半島状や乳頭状突出部の有無, 集塊中心部の腺構造の状態をみる。また同時に不整形小集塊の有無を観察する。そして, これらの所見の部位については高倍率で核の不整形, 配列の不整, 核小体の有無を把握し, その他核の大小不同, クロマチンの不均等分布を参考とする, という一連の順序が腺腫性増殖症の検出に効率的と思われる。

Summary

In order to establish the cytological criteria in diagnosing adenomatous hyperplasia of the endometrium, thirty-one cellular samples from the hyperplasia and those of twenty from the proliferative phase of normal endometrium were studied retrospectively. All samples were obtained from endometrial cavity by Endocyte technique and stained with Papanicolaou method.

Factors which were found in adenomatous hyperplasia with higher incidences were realized to be 12 including those concerning clusters: (1) projectional structure just like a peninsula on the irregular margin of clusters, (2) papillary structure on the irregular margin of clusters, (3) small irregular-shaped clusters, (4) clusters with cells protruding from the margin and (5) back-to-back tendency of glands and stratification of epithelial cells, factors concerning nuclei: (6) increased nuclear size and anisokaryosis, (7) irregular-shaped nuclei, (8) thickening of a nuclear border, (9) increased chromatin, (10) appearance of nucleoli and (11) irregularly arranged nuclei, and (12) dirty-looking background in the specimen. Among these 12 factors 8 were assured to be

statistically significant by χ^2 test.

The results indicate that cases with more than 8 out of 12 factors (38.7%) will be predictable to make cytological diagnosis of adenomatous hyperplasia and those with 5-7 factors (41.9%) will be screened, whereas those with less than 4 (19.4%) will be unable to screen. The predictive incidences by using 8 statistically significant factors were 45.2%, 41.9% and 12.9%, respectively.

文 献

- 1) Alexander-Meisels, et al.: Criteria for the cytologic assessment of hyperplasia in endometrial samples obtained by the endopap endometrial sampler, *Acta Cytol.*, 29: 297~302, 1985.
- 2) Elsa-Skaarland: New concept in diagnostic endometrial cytology: diagnostic criteria based on composition and architecture of large tissue fragments in smears, *J. Clin. Pathol.*, 39: 36~43, 1986.
- 3) Elsa-Skaarland: Nuclear size and shape of epithelial cells from the endometrium: lack of value as a criterion for differentiation between normal, hyperplastic, and malignant conditions, *J. Clin. Pathol.*, 38: 502~506, 1985.
- 4) 林 玲子・他: 核計測による子宮内膜病変の検討, *日臨細胞誌 (抄)*, 27: 781, 1988.
- 5) 今野稔子・他: Endocyte 法による子宮内膜細胞像(第一報)腺腫性過形成と高分化型腺癌の鑑別, *日臨細胞誌 (抄)*, 26: 851, 1987.
- 6) 蔵本博行・他: 体癌のスクリーニング法としての細胞診, 産婦治療, 52: 440~444, 1986.
- 7) 森澤孝行・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: 520~526, 1982.
- 8) 永井莊一郎・他: 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, *産婦誌*, 35: 2283~2290, 1983.
- 9) 大野英治・他: 細胞診による子宮体癌の組織分化度判定, *日臨細胞誌*, 27: 449~458, 1988.
- 10) Peder-Kern-Hansen, et al.: Endoscan cell sampling for cytological assessment of endometrial pathology, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 65: 397~399, 1986.
- 11) 佐久間市朗・他: 子宮内膜増殖症における細胞構築の検討(第4報), *日臨細胞誌 (抄)*, 27: 780, 1988.
- 12) 下地いほ乃・他: Adenomatous と Cystic glandular hyperplasia の細胞像について, *日臨細胞誌 (抄)*, 24: 292, 1985.
- 13) 丹後正紘・他: 子宮内膜癌および子宮内膜増殖症の細胞診について, *日臨細胞誌 (抄)*, 22: 953, 1983.