原 著

流産における子宮内容物の捺印細胞診
のもつ臨床的意義について水原郷病院産婦人科¹⁾, 水原郷病院検査科²⁾山田 潔¹⁾ 塩田吉一郎²⁾ 石井美和子¹⁾ 笹川 基¹⁾

trophoblast には syncytiotrophoblast (ST), cytotrophoblast (CT) の他, cell column などに存在する intermediate trophoblast (IT) がある. 流産の子宮内容物を用いた捺印細胞診に出現する trophoblast を細胞形態学的に観察し, 捺印細胞診のもつ臨床的意義を検討した.

自然流産 36 例 (妊娠 5~14 週) の子宮内容物を捺印後, パパニコロー染色して形態学的観察を行い, 以下の結果を得た. ① 細胞診に出現するのは ST と IT であり, CT は観察されなかった. ② 病理組織診で絨毛がみられた 26 例中 25 例の細胞診で ST が観察された. 一方, 組織診で絨毛のみられない 10 例中 1 例で ST が観察された. 他の 9 例中 6 例は完全流産, 3 例は卵管妊娠であった. ③ IT は 16 例でみられ, 妊娠週数の若い症例で多数観察される傾向が認められた. ④ 26 例中 19 例の ST に細胞質内空胞がみられ, 流産 trophoblast の細胞学的特徴と思われた.

流産例では子宮外妊娠の除外診断のため子宮内容物の病理組織検査が行われるが, 胎児成分である trophoblast の証明をするうえで, 捺印細胞診は組織診に優るとも劣らぬ成績を示した. 細胞診は簡便性, 迅速性, 経済性などに優れており, 流産における子宮外妊娠の除外診断にきわめて有用と思われた.

Key words : Abortion—Ectopic pregnancy—Uterine content—Touch smear—Trophoblast

I. 緒 言

流産症例で子宮内容除去術を施行した場合, 肉眼的に胎児の存在が証明できないことも多い. こうした場合, 子宮外妊娠を除外診断するため子宮内容物の病理組織診が行われ, 胎児成分である絨毛の観察により子

宮外妊娠を除外診断するが, 病理組織検査には通常, 標本の固定やパラフィンへの包埋などに数日間を要する. また, 妊娠の中絶を確認する手段として, 胎児細胞である trophoblast 由来の human chorionic gonadotropin (hCG) の測定が施行されており, 近年, きわめて高感度の測定キットも入手可能となったが, 流産後, 尿中 hCG が正常化するには数週間を要することが報告されている⁶⁾.

人工妊娠中絶により得られた正常妊娠子宮内容物を捺印細胞診した際, 絨毛表面に存在する syncytiotrophoblast が観察されることが報告¹²⁾されているが, 流産子宮内容物の捺印細胞診で trophoblast が観察されるかについての報告はこれまでにあまりみられない.

今回著者らは, 自然流産症例の子宮内容物を用いた捺印細胞診を施行した際にどのような trophoblast が

Clinical significance of touch smear of products in spontaneous abortion

Kiyoshi YAMADA¹⁾, M.D., Yoshiichiro SIOTA²⁾, C.T., I.A.C., Miwako ISHII¹⁾, M.D., Motoi SASAGAWA¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, ²⁾Clinical Laboratory, Suibara-Go Hospital

論文別刷請求先 ☎ 959-21 新潟県北蒲原郡水原町岡山町 13 の 23 水原郷病院産婦人科 笹川 基

平成 3 年 2 月 7 日受付

平成 3 年 4 月 12 日受理

出現するかを観察し、捺印細胞診の子宮外妊娠除外診断における臨床的有用性を病理組織診と比較検討した。

II. 研究材料および研究方法

1. 研究材料

臨床経過、超音波断層法、尿中 hCG 値などから流産と診断され、子宮内容除去術が行われた 36 例（妊娠 5～14 週）の子宮内容物を用いた。妊娠週数別症例数を表 1 に示した。

2. 研究方法

子宮内容物を用い捺印細胞診を施行した。肉眼的に絨毛の明らかな症例では絨毛組織を、また、絨毛構造の不明な症例では任意の組織を用い、各症例 3 枚のスライドグラスに捺印した。

95% エタノールで固定後、パパニコロー染色して細胞観察を行った。

すべての症例で通常の病理組織診を同時に施行した。組織切片は原則的に各症例 1 枚とした。

正常胎盤において trophoblast はおもに絨毛の表面に存在し、外側の syncytiotrophoblast (ST) と内側の cytotrophoblast (CT) とに分けられる。しかし、母児の接点となる cell column や母体脱落膜などには ST とも CT とも細胞形態を異にする trophoblast の存在することが知られており、Kurman et al⁷⁾ により intermediate trophoblast (IT) と命名されている。IT は CT と同様単核細胞であるが、CT の細胞径平均値が $9.3\ \mu\text{m}$ 、核径平均値が $6.2\ \mu\text{m}$ であるのに対し、IT の細胞径平均値は $15.9\ \mu\text{m}$ 、核径平均値は $8.9\ \mu\text{m}$ と細胞径、核径が CT よりも大きく¹¹⁾、また、粗顆粒状のクロマチン分布を示すなど、いわゆる細胞異型性が認められる¹⁰⁾。

正常妊娠の絨毛捺印細胞診¹²⁾において、ST はおもに特徴的な水滴状形態を示す多核細胞として出現する。また、IT は主としてシート状配列を示し、細胞や核の大小不同が著明な比較的大型の単核細胞として観察され、N/C 比も観察される他の細胞よりも高い。したがって、比較的小型で細胞や核の大小不同がみられない脱落膜細胞との鑑別は容易である。細胞質は明るく、粗顆粒状で凝集もみられるクロマチン分布を示し、明瞭な核小体が観察される。今回の研究においても、これらの細胞形態学的特徴に着眼して trophoblast の観察を行った。

表 1 妊娠週数別症例数

妊娠週数	症 例 数
5	1
6	7
7	4
8	6
9	8
10	4
11	3
12	2
13	0
14	1
合 計	36

III. 成 績

1. 細胞診で観察される trophoblast

今回の検討から、流産子宮内容物の捺印細胞診において観察されるのは、正常妊娠と同様 ST と IT であり、CT は観察されないと思われた(写真 1, 2)。また、IT がみられた症例では全例 ST も観察されたことから、ST の有無は trophoblast の出現の有無を意味するものと思われた。

2. 肉眼所見および組織診所見と細胞診所見との比較 (表 2)

子宮内容除去術施行後、肉眼的に絨毛の有無を検討したが、この肉眼所見および組織診所見と細胞診での所見を表 2 にまとめた。

まず、肉眼的に絨毛が認められた 19 例全例で組織学的にも絨毛が確認されたが、細胞診においても全例で ST が観察された。

一方、肉眼的に絨毛のみられなかった 17 例中 7 例では組織学的に絨毛が確認されたが、このうち 6 例では細胞診でも ST が観察された。さらに、肉眼的にも組織学的にも絨毛が認められなかった 1 例では、細胞診において ST が観察された。

組織診において絨毛がみられたにもかかわらず細胞診で ST がみられなかった症例の組織標本を検討すると、標本中、小絨毛が 1 個みられただけで、子宮内に絨毛遺残のほとんどない、完全流産に近い症例であると思われた。

また、組織診で絨毛がみられず、細胞診でも ST が観察されなかった 9 例中 3 例は卵管妊娠であった。他の 6 例はその後の臨床経過から完全流産の症例と考えられた。

写真 1 捺印細胞診でみられる syncytiotrophoblast (×132) 特徴的な水滴状態を示す多核細胞で、細胞質内空胞 (矢印) を認める

写真 2 捺印細胞診でみられる intermediate trophoblast (×200)

シート状配列を示す比較的大型の単核細胞で、核の大小不同、粗顆粒状分布のクロマチン、明瞭な核小体などの細胞所見がみられる

3. 妊娠週数別にみた IT 陽性率 (図 1)

ST が観察された 26 例中 16 例の症例で IT が観察されたが、IT の陽性率を妊娠週数別に検討した。

妊娠週数が若い程 IT 陽性率が高く、観察される細胞数も多い傾向が認められた。

4. ST および IT の細胞形態

細胞診に出現する ST および IT の細胞形態を観察した。

ST は大小さまざまのものがみられ、円形、楕円形や不整形を示すものもみられたが、水滴状形態を示すものが多かった。細胞や核の大きさならびに形状などについて正常妊娠の ST¹²⁾ との間に相違点はみられなかったが、多くの ST において細胞質内空胞が認められた。各症例で無作為に 50 個の ST につき細胞内空胞の有無を観察すると、26 例中 16 例で細胞内空胞がみら

表 2 肉眼所見および組織診所見と細胞診所見との比較

肉眼所見	組織診所見	細胞診所見
絨毛あり：19例	絨毛あり：19例	ST あり：19例
	絨毛なし：0例	ST なし：0例
絨毛なし：17例	絨毛あり：7例	ST あり：6例
	絨毛なし：10例	ST なし：1例
		ST あり：1例
		ST なし：9例

図 1 妊娠週数別にみた IT 陽性率

れ、最高 44% の ST に空胞が観察された。

IT の多くはシート状配列を示す比較的大型の多角形細胞であり、細胞質や核に関する形態については正常妊娠でみられる IT¹²⁾ との間に差異は認められなかった。

IV. 考 察

流産症例では、子宮外妊娠を除外診断するため、子宮内容物の肉眼的観察で胎児成分が確認できない場合には、内容物の病理組織学的検査が行われる。

胎児成分として胎児自身の他、胎盤の胎児成分である絨毛の存在をもって、子宮外妊娠を除外診断するが、流産例では胎児が浸軟しているか、すでに吸収されていることも多く、絨毛の証明が臨床的に重要となる。

しかし、流産では絨毛も変性を起こしていたり、さらに、不全流産などでは胎盤の一部がすでに娩出されていたりして、肉眼的に絨毛の存在を確認することはかならずしも容易でないとの報告^{4,8)}が多い。このた

め、組織を水に浸して観察する方法^{5,9)}などが工夫されているが、これらの方法を用いても絨毛の証明が困難な症例を経験する。

絨毛の存在は組織診により確定診断されるが、病理組織診には通常数日間を要する。そのため、これをより迅速な細胞診により代用できないかとの試みが報告されている^{4,14)}。これらの報告では、胎児成分としてSTと胎児の有核赤血球に着目し、細胞診への出現率を検討しているが、STに比べ有核赤血球の出現率は低く、今回の検討でも、trophoblastの出現率につき検討した。

胎盤は母児の接点であり、脱落膜細胞などの母体細胞とtrophoblastなどの胎児細胞が混在している。これら多種多様の細胞を細胞形態学的に鑑別することは困難とされている^{1,15)}。

佐々木ら¹²⁾は正常妊娠の絨毛を用いた捺印細胞診において観察される細胞を単クローン抗体を用いた酵素抗体法により解析し、trophoblastではSTとITが出現することを明らかにした。さらに、同定されたSTとITの細胞診での細胞形態を観察している。これにより得られたSTとITの細胞学的特徴に着目し、本研究でもtrophoblastを細胞形態学的に観察した。

流産子宮内容物を用いた今回の検討でも、捺印細胞診で観察されるのは正常妊娠と同様STとITであり、CTは観察されなかった。捺印操作により絨毛構造は破壊されず、そのため、絨毛においてST細胞層の内側に位置するCTは細胞診に出現しないものと考えられた。また、細胞診でみられるSTは正常妊娠と同様に水滴状形態を示すものが多く、絨毛表面から絨毛間腔へと発育するsyncytial sproutが捺印操作によりちぎれたものと考えられた。ITだけが観察された症例はなく、STの存在によりtrophoblastの存在を議論してもよいものと思われた。

子宮内容物の肉眼的観察において、19例で絨毛が認められ、17例では絨毛が認められなかった。絨毛が認められた19例全例において、組織学的に絨毛が確認されており、偽陽性の症例はなかった。肉眼的に絨毛のみられなかった17例中9例は組織学的にも、また細胞診にても絨毛の存在を証明できず、完全流産と考えられたが、8例については組織診または細胞診にて絨毛が証明され、偽陰性の症例と考えられた。子宮内容物は生理食塩液で洗浄後、同液に浸して観察しているが、こうした方法を用いても、子宮内妊娠の確認の上で肉眼的観察の信頼性は低いものと思われた。

組織診での成績と比較検討すると、組織診で絨毛のみられた26例中25例の細胞診でSTが観察されたが、STの観察されない症例、すなわち細胞診における偽陰性と考えられる症例も1例みられた。この偽陰性症例を検討すると、組織標本中、絨毛は小さなものが1個みられるだけであり、きわめて完全流産に近い症例であったものと思われる。したがって、捺印細胞診による子宮内妊娠確認における正診率はきわめて高いものと考えられた。一方、組織診において絨毛が確認できなかった症例の中で、STが確認された症例が1例ではあるが認められた。細胞診では広い範囲の組織から細胞が採取されることから、一部にしか絨毛が存在しない場合でも細胞診にtrophoblastが出現する可能性が示唆される。特徴的細胞形態を示すSTが1個でも確認できれば、子宮内外同時妊娠などきわめてまれな症例を除き、子宮外妊娠は否定されることになり、その臨床的意義は大きいものと思われる。細胞診は簡便性、迅速性、経済性において組織診より優れており、流産症例での子宮外妊娠の除外診断における臨床的価値は高いものと考えられた。

海野ら¹⁴⁾は自然流産91例の子宮内容物の捺印細胞診を施行し、88例でSTがみられたと報告している。今回の検討では36例中STが観察されたのは26例とST陽性率が低かったが、切迫流産症例に対し可能なかぎり保存的治療方針をとっており、完全流産もしくはそれに近い症例が多く含まれていることに起因しているものと思われる。

正常妊娠におけるITの生理的役割として、trophoblastの増殖に深く関与し、胎盤の発育に寄与しているとの報告がみられる^{2,11)}。流産においてもこうしたITが発生し、増殖するの可否について言及した報告はこれまでにみられない。今回の検討から、STがみられた26例中16例(62%)でITも観察された。正常妊娠の絨毛捺印細胞診におけるIT陽性率は37例中25例(68%)と報告¹²⁾されており、流産でのIT陽性率は正常妊娠とほぼ同様と思われた。また、妊娠週数別のIT陽性率もおおむね同じ傾向がみられた。流産でのIT発生過程はabortion in uteroを研究材料とした組織学的検索により検討されねばならないが、今回の細胞診を用いた検討から、流産においても、ITは正常妊娠とほぼ同様に発生していることが示唆された。

流産のITにも正常妊娠のITでみられたような細胞所見が認められた。すなわち、細胞や核の大小不同、比較的高いN/C比、粗顆粒状で凝集もみられる核ク

ロマチン，明瞭な核小体などの細胞学的特徴が認められる。流産後に腔細胞診を施行すると異型細胞が観察されるとの報告^{3,13)}がみられるが，流産では，いわゆる異型性のみられる正常細胞が出現することを理解しておくことは，悪性疾患との誤診を避けるうえで重要と思われる。

流産の子宮内容物捺印細胞診で観察される trophoblast を正常妊娠でみられる trophoblast と比較検討すると，IT には差異が認められなかったが，流産の ST には高率に細胞内空胞がみられ，流産 trophoblast の細胞学的特徴と考えられた。各症例 50 個の ST を観察し，細胞内空胞の陽性率と，流産時の trophoblast の細胞活性の指標として，子宮内容除去術直前の尿中 hCG 値に相関性が認められるか検討した結果，有意な相関はみられなかったが，正常妊娠の ST にはほとんど認めれないことから，変性を意味するものと推察される。

Summary

Identification of fetal element, such as chorionic villi, is indispensable to rule out ectopic pregnancy in abortions. We observed trophoblasts cytologically which appeared in touch smears of products of 36 cases of abortions, and discussed the clinical significance of this procedure in identification of fetal element.

In 26 cases syncytiotrophoblast (ST) was observed. There was only one false negative case where chorionic villi were confirmed histologically but no trophoblast was identified. On the contrary, ST was detected in one of 10 cases where no chorionic villus was reported in histopathological examination. Cytological examination is less complexed and time consuming and therefore these result may support that this procedure is beneficial clinically to rule out ectopic pregnancy in cases of abortions.

Intermediate trophoblast (IT) was identified in 16 cases. The cellular and nuclear size of ITs varied and their chromatin was coarsely granular. In addition, one or more marked nucleoli were noted. All these cytological characteristics may be misleading and therefore much attention should be paid to the presence of ITs, clearly benign cells.

Finally cytoplasmic vacuoles seemed to be one of the cytological features of trophoblasts in abortion.

文 献

- 1) Boyd, J.D., et al.: The giant cells of the pregnant

- human uterus, J. Obstet. Gynaec. Br. Emp., 67: 208~218, 1960.
- 2) Boyd, J.D., et al.: Trophoblast. In The human placenta, pp. 140~174, W. Heffer & Sons Ltd., Cambridge, 1970.
- 3) Danos, M., et al.: Cytologic evaluation of decidual cells: A report of two cases with false abnormal cytology, Acta Cytol., 11: 325~330, 1967.
- 4) Jacobson, E.S., et al.: Cytologic identification of trophoblastic epithelium in products of first-trimester abortion, Obstet. Gynecol., 66: 124~126, 1985.
- 5) Jerome, M., et al.: Early recognition of ectopic pregnancy at a freestanding abortion clinic, Adv. Plann. Parent., 15: 144~149, 1981.
- 6) 神田敬子: 各種妊娠の中絶後にみられるトロホブラストの viability の消長について, 日産婦誌, 32: 1575~1582, 1980.
- 7) Kurman, R.J., et al.: Intermediate trophoblast: A distinctive form of trophoblast with specific morphological, biological and functional features, Placenta, 5: 349~370, 1984.
- 8) Lindahl, B., et al.: Identification of chorion villi in abortion specimens, Obstet. Gynecol., 67: 79~81, 1986.
- 9) Munsick, R.A.: Clinical test for placenta in 300 consecutive menstrual aspirations, Obstet. Gynecol., 60: 738~741, 1982.
- 10) Sasagawa, M., et al.: Immunohistochemical localization of HLA antigens and placental proteins (α hCG, β hCG-CTP, hPL and SP1) in villous and extravillous trophoblast in normal human pregnancy: a distinctive pathway of differentiation of extravillous trophoblast, Placenta, 8: 515~528, 1987.
- 11) 笹川 基・他: 絨毛性疾患でみられる trophoblast の細胞形態学的観察—正常 trophoblast との対比において, 日臨細胞誌 (投稿中).
- 12) 佐々木敏江・他: 正常妊娠の絨毛捺印細胞診において出現する trophoblast subpopulation の解析, 日産婦誌, 41: 1367~1372, 1989.
- 13) Soloway, H.B.: Vaginal and cervical cytology of the early puerperium, Acta Cytol., 13: 136~138, 1969.
- 14) 海野 均・他: 子宮内容除去術における細胞診を用いた絨毛成分の確認, 産婦実録, 37: 1087~1090, 1988.
- 15) Wynn, R.M.: Cytotrophoblastic specializations: An ultrastructural study of the human placenta, Am. J. Obstet. Gynecol., 114: 339~355, 1972.