原 著

体内膜細胞診における腺腫性増殖症および 高分化型体内膜腺癌の判定基準について

東京都がん検診センター細胞診¹⁾, 同 婦人科²⁾, 杏林大学保健学部細胞診断学教室³⁾

石井 保吉^{1,3)} 藤井 雅彦¹⁾ 佐久間市朗¹⁾ 桐谷 寿子¹⁾

深堀世津子¹⁾ 若林 富枝¹⁾ 杉下 匡¹⁾ 藤吉 啓造²⁾

石田 禮載²⁾ 大村 峯夫²⁾

体内膜細胞診における腺腫性増殖症と高分化型体内膜腺癌の質的判定基準を設定するため, 全面搔爬による組織診で確認された腺腫性増殖症 15 症例 26 検体, 術後の組織診で確認された高分化型体内膜腺癌 16 症例 26 検体を用い, 細胞集塊の形態および構造について検討を行い, 以下の結果を得た。

- 1) 樹枝状細胞集塊は腺腫性増殖症では 3.8% にみられたのみであったのに対し, G1 腺癌においては 73.1% に認められた。乳頭状細胞集塊は腺腫性増殖症, G1 腺癌ともに全例に認められた。
 - 2) 集塊内腺腔の密な検体は, 腺腫性増殖症で 23.1%, G1 腺癌で 84.6% であった。
 - 3) 腺腔の back to back は腺腫性増殖症で 23.1%, G1 腺癌では 88.5% に認められた。
 - 4) 腺腔内乳頭状増殖は, 腺腫性増殖症では 34.6%, G1 腺癌では 84.6% に認められた。
- 以上より腺腫性増殖症と G1 腺癌の細胞学的判定には, 乳頭状細胞集塊および樹枝状細胞集塊の有無, およびそれらの構造異型を観察することが重要であると考えた。

Key words : Endometrium—Cytology—Adenocarcinoma—Adenomatous hyperplasia

I. はじめに

子宮内膜増殖症の前癌病変としての性格が明らかになるにつれ, 子宮体内膜における増殖性病変の質的判定が重要視または要求されるようになってきた。しかし, 細胞標本においては, 細胞の質的判定が容易ではなく, 診断に困難を生ずることが少なくない^{6,8,10)}。そこでわれわれは, 体内膜組織標本の連続切片を用いて, 高分化型体内膜腺癌(以下 G1 腺癌)および関連病変の組織構築上の特徴を抽出し, 細胞標本の観察においては, 細胞個々の形態のみならず, 上皮細胞と間質細胞の明確な同定と, 顕微鏡の微動装置を十分に活用した三次元的な細胞構築の読み方が重要であることを強調し, 報告してきた³⁾。今回は, 内膜細胞診の標本を検鏡するにあたって内膜増殖症以上の病変をいかに確実

Criteria on cytodiagnosis of adenomatous hyperplasia and well differentiated adenocarcinoma of the endometrium

Yasuyoshi ISHII^{1,3)}, C.T., I.A.C., Masahiko FUJII¹⁾, M.D., M.I.A.C., Ichiro SAKUMA¹⁾, C.T., I.A.C., Toshiko KIRITANI¹⁾, C.T., I.A.C., Setsuko FUKAHORI¹⁾, C.T., Tomie WAKABAYASHI¹⁾, C.T., I.A.C., Tadashi SUGISHITA¹⁾, M.D., M.I.A.C., Keizo FUJIYOSHI²⁾, M.D., Norikoto ISHIDA²⁾, M.D., Mineo OMURA²⁾, M.D.

¹⁾Division of Cytology, ²⁾Division of Gynecology, Tokyo Metropolitan Cancer Detection Center

³⁾Department of Cytology, Kyorin University School of Health Sciences

論文別刷請求先 ☎ 183 東京都府中市武蔵台 2 の 9 の 2 多摩がん検診センター 石井保吉

平成 3 年 1 月 23 日受付

平成 3 年 4 月 12 日受理

に拾い上げるか、および内膜増殖症と G1 腺癌とをいかに鑑別判定するかについて詳細な検討を行ったので報告する。

II. 対象および方法

全面搔爬による組織診で確認された腺腫性増殖症 15 症例 (41~53 歳, 平均 47.9 歳) 26 検体, 術後の組織診で確認された G1 腺癌 16 症例 (42~62 歳, 平均 52.8 歳) 26 検体を対象にした。また, 対照として, 組織診で増殖期内膜とされた 16 症例 (31~52 歳, 平均 43.3 歳) 16 検体についても同様に検討を加えた。なお, 今回用いた細胞標本は全て増淵式吸引器具またはエンドサイトによって採取された材料を生食水の中に洗い出し, 遠心沈殿させ細胞を擦り合わせ法により塗抹したものである。

検索項目は, ① 樹枝状細胞集塊ないし乳頭状細胞集塊の出現頻度, ② 集塊内多層化腺腔, ③ 腺腔の back

to back の所見, および ④ 腺腔内乳頭状増殖の 4 項目である。なお, ① の樹枝状細胞集塊とは長楕円形の核をもった紡錘形細胞 (以下 Stromal A とする) の束を中心とし, それに直角に細胞が配列して認められる細胞集塊で, 分岐するように増殖しているものとした (写真 1~3)。また, 細胞集塊の辺縁に濃染性の間質細胞の直接付着を伴わず, しかも細胞集塊の芯に Stromal A が明瞭でないものを乳頭状細胞集塊とした (写真 4)。② の集塊内多層化腺腔については, 集塊内に 2 層以上の上皮細胞で囲まれた腔を有するものに限定した (写真 5)。また, ② の腺腔が隣接して認められる際には腺腔の back to back の所見 (③) とし (写真 6), ② の腺腔壁から細胞集塊が乳頭状に増殖しているものを腺腔内乳頭状増殖 (④) と名付けた (写真 7)。

III. 結 果

1) 樹枝状・乳頭状細胞集塊の出現率

写真 1 体内膜腺癌 G1 のシェーマ

長楕円形の核を呈する紡錘形細胞 (Stromal A) の束に直角に上皮細胞が結合している

写真 3 体内膜腺癌 G1 のシェーマ

Stromal A を軸に乳頭状の分岐, 腺腔形成 (構造異型) が観察される

写真 2 体内膜腺癌 G1 例

Stromal A を芯にするように結合して認められる上皮細胞集塊 (Pap. 染色, 40×3.3)

写真 4 腺腫性増殖症のシェーマ

細胞集塊の辺縁に濃染性の間質細胞の直接付着を伴わず, しかも細胞集塊の芯に Stromal A が不明瞭である

写真5 腺腫性増殖症例

2層以上の上皮細胞からなる細胞集塊の中に腺腔形成がみられる (Pap. 染色, 40×3.3)

写真6 体内膜腺癌 G1例

腺腔が密に隣接して認められる (Pap. 染色, 40×3.3)

写真7 腺腫性増殖症例

腺腔壁から細胞集塊が乳頭状に増殖して認められる (Pap. 染色, 63×2.5)

樹枝状細胞集塊は, 腺腫性増殖症では26検体中わずかに1検体(3.8%)にみられたのみであったのに対し, G1腺癌においては26検体中19検体(73.1%)に認められた。乳頭状細胞集塊は腺腫性増殖症, G1腺癌とも

表1 細胞集塊の形態

組織型	検体数	集塊の出現例数	
		樹枝状集塊	乳頭状集塊
腺腫性増殖症	26	1 (3.8%)	26 (100%)
高分化型腺癌	26	19 (73.1%)	26 (100%)
増殖期内膜	16	0 (0%)	4 (25.0%)

表2 細胞集塊における腺腔の出現状態

組織型	検体数	集塊内多層化腺腔*		
		+	+	±
腺腫性増殖症	26	6 (23.1%)	16 (61.5%)	4 (15.4%)
高分化型腺癌	26	22 (84.6%)	4 (15.4%)	0 (0%)
増殖期内膜	16	0 (0%)	0 (0%)	16 (100%)

* + : 10個以上/10倍視野

+ : 5~9個/10倍視野

± : 4個以下/10倍視野

に全例に認められた(表1)。一方, 増殖期内膜については, 乳頭状細胞集塊は16症例中4症例(25.0%)に認められたが, 樹枝状細胞集塊は1検体もみられなかった。

2) 集塊内多層化腺腔

腺腫性増殖症では, 集塊内腺腔が対物レンズ10倍で1視野に平均10個以上みられたものは, 26検体中6検体(23.1%), 5~9個みられたものは16検体(61.5%), 4個以下しかみられなかったものは4検体(15.4%)であった。一方, G1腺癌は26検体中, 各々22検体(84.6%), 4検体(15.4%), 0検体で, 腺腔が目立つものが高頻度に認められた(表2)。なお, 増殖期内膜においては腺腔に乏しく, いずれも4個以下であった。

3) 腺腔の back to back

腺腔の back to back については腺腫性増殖症で26検体中6検体(23.1%)に, G1腺癌では26検体中23検体(88.5%)に認められた。増殖期内膜では1検体も認められなかった。

4) 腺腔内乳頭状増殖

腺腫性増殖症では, 腺腔内乳頭状増殖が対物レンズ10倍で1視野に1~4個みられたものは26検体中9

表 3 細胞集塊における腺腔の形態

組 織 型	検体数	back to back		腺腔内乳頭状増殖*		
		+	-	+	+	-
腺腫性増殖症	26	6 (23.1%)	20 (76.9%)	0 (0%)	9 (34.6%)	17 (65.4%)
高分化型腺癌	26	23 (88.5%)	3 (11.5%)	3 (11.5%)	19 (73.1%)	4 (15.4%)
増殖期内膜	16	0 (0%)	16 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	16 (100%)

* #: 5個以上/10倍視野

+: 1～4個/10倍視野

-: 認められない

検体 (34.6%), 認められなかったものは17検体 (65.4%)であった。一方, G1腺癌26検体中では, 10倍視野で5個以上認められたものが3検体 (11.5%), 1～4個のものが19検体 (73.1%), 認められないものが4検体 (15.4%)であった (表3)。なお, 増殖期内膜では腺腔内乳頭状増殖は1検体も認められなかった。

IV. 考 案

体内膜細胞診における細胞像の読み方についてはこれまで多くの報告がなされている。しかし諸家の報告では標本の背景, 細胞の散在性, 核間距離, 核密度, 核の大小不同, 核小体の数などを主体に判定しているのがほとんどである^{1,2,4,5,7,9,11)}。このような細胞の判定基準は, 細胞異型の目立つ体内膜腺癌すなわちG2, G3の腺癌の判定には十分と思われる。しかし, 蔵本ら⁶⁾の報告にもあるように, G1腺癌では細胞異型が乏しいため, このような判定基準では陰性と判定される症例も少なくない^{8,10)}。そこでわれわれは, 細胞異型だけではなく構造異型を主体に考え, 細胞集塊からの樹枝状, 乳頭状の分岐の観察が重要であること, すなわち構造をよく観察することの有用性を強調してきた³⁾。

構造異型について観察するには, まず第一に間質細胞と上皮細胞との的確な識別が必要と思われる。正常子宮内膜に由来する間質細胞としては, われわれは便宜上3種類にわけて考えている。第一の間質細胞は既に説明した長楕円形の核を有する紡錘形細胞, すなわちStromal Aであり, 第二は類円・楕円の核形を有し極性の認められない間質細胞で, Stromal Bと名付けているものである (写真8)。第三は体内膜腺の周囲に

写真 8 子宮体内膜の間質細胞

長楕円形の核を有する紡錘形細胞 (Stromal A) と類円・楕円形の核を呈し, 極性・結合性のみられない Stromal B

(Pap. 染色, 63×3.3)

Stromal Bが直接附着して取れたとみられる, 濃染性で小型の細胞である。

次に上皮細胞集塊としては, 子宮内腔を覆う一層の被覆円柱上皮とそれに連なる体内膜腺が考えられる。前者の被覆円柱上皮は, 増殖期初期に採取されると核密度は高いが一層で, 上皮の直下に Stromal A および B の間質細胞が数層重なるように直接附着して認められる。体内膜腺は, トンネル状になった腺の周囲に第三の間質細胞が腺を構成する細胞に対し横に寝るような形で附着して認められる (写真9, 10)。正常の体内膜腺では周囲に十分量の間質細胞を有しているため, これが引き抜かれて細胞標本上にある場合には, 通常集塊の最外層に第三の間質細胞が直接附着してみられるものと思われる。いいかえればこのような状態で腺様集塊がみられる時には, ほぼ正常の体内膜腺ではないかと考えている (図1a)。

一方, 内膜増殖症やG1腺癌などでは, 腫瘍細胞が腺管内または子宮腔内に乳頭状ないし樹枝状に増殖す

写真9 正常体内膜腺のシェーマ

微動装置を上下させることにより、トンネル状になった腺管に濃染した第三の間質細胞が横に寝るように直接付着しているのが認められる

写真10 正常体内膜腺の細胞像
(Pap. 染色, 40×3.3)

るのが常であるが、このような所から取れてきた細胞集塊においては当然のことながら細胞集塊周囲に間質細胞の直接付着はみられない。すなわち、周囲に第三の間質細胞を伴わない乳頭状ないし樹枝状細胞集塊が目立つ場合には、子宮内膜の増殖性病変の存在を考える必要があると思われる(図1b)。今回のわれわれの研究でも、腺腫性増殖症では乳頭状集塊が、G1腺癌では樹枝状集塊が高頻度に出現している。ただし、増殖期内膜においても25.0%に乳頭状細胞集塊がみられたが、これは増殖期の組織像で認められる腺腔内への腺上皮の乳頭状増殖に由来しているものと考えられる。なお、乳頭状集塊と樹枝状集塊の違いについては、これも推論の域をでないが、同じ乳頭状増殖においてもG1腺癌では盛んに分岐・発達する血管をその芯に含むため、これがStromal Aとなってみられるのではないか、逆に増殖症ではこれが不明瞭なため樹枝状集塊よりは乳頭状集塊が主体となるのではないかと考え

図1 体内膜腺と子宮内腔乳頭状増殖のシェーマ

a: 体内膜腺 b: 乳頭状増殖

られる。

構造異型をみる際には集塊の形態のみならず、集塊内の腺腔の有無も重要である。正常体内膜に比べて、内膜増殖症、G1腺癌となるにつれて、内膜腺の分岐は密で複雑になることはこれまでの連続組織切片による立体構築の検討からも明らかである³⁾。したがって、細胞標本においても細胞集塊内の腺腔が癌になるほど高頻度で、またその数も多くなるものと思われる。実際、今回の研究においても集塊内腺腔の密な検体は腺腫性増殖症で、23.1%、G1腺癌で84.6%と高頻度にみられたが、増殖期内膜では0%であった。

腺腔のback to backや腺腔内の乳頭状増殖とした所見も同様で、増殖期内膜では1例もみられなかったのに対し、腺腫性増殖症ではそれぞれ23.1%と34.6%、G1腺癌では88.5%と84.6%に認められた。G1腺癌では集塊の大部分が小腺腔で占められることが多く、また腺腔内に乳頭状増殖したものがさらに発育し、相対する壁へ融合して行く像も頻繁に認められる(写真7)。

以上、体内膜細胞診による腺腫性増殖症とG1腺癌の質的判定には、第一に正常の体内膜被覆上皮、体内膜腺および三種類の間質細胞を十分把握し、腺腫性増殖症以上の病変に対しては顕微鏡の微動装置を十分に活用した三次元的な観察を行い、①乳頭状および樹枝状細胞集塊、②集塊内多層化腺腔、③腺腔のback to back、④腺腔内乳頭状増殖などの構造異型をみることがきわめて重要であると思われる。

本論分の要旨は、第31回日本臨床細胞学会総会(長崎)において発表した。

本研究は、財団法人東京都がん検診センターの研究費により研究したものである。

Summary

In order to clarify the cytologic features of endometrial adenocarcinoma (G1) and adenomatous hyperplasia, a total of 68 samples, consisting of 26 samples of endometrial adenocarcinoma (G1), 26 of adenomatous hyperplasia and 16 of proliferative-phase endometrium were analyzed. The samples obtained with the endocyte or aspiration were washed in physiological solution, centrifuged, and then smeared on slides for fixation and staining. The results were as follows:

1. The incidence of arborescent fragments in which the epithelial cells were arranged on stalks of spindle cells (Stromal A) was 73.1% in endometrial adenocarcinoma (G1), 3.8% in adenomatous hyperplasia and 0% in proliferative-phase endometrium. Papillary cellular clusters were observed in all samples of both carcinoma and hyperplasia, but in 25.0% of normal endometrium.

2. The incidence of clusters with closely packed lumina was 84.6% in carcinoma and 23.1% in hyperplasia, while these clusters were scarcely observed in normal endometrium.

3. Intraluminal papillary projections in cellular clusters were found in 84.6% of carcinoma, 34.6% of hyperplasia, and none in normal endometrium.

This study concludes that the accurate observation on architectural abnormalities of cellular clusters is useful for cytodiagnosis of uterine endometrium.

文 献

- 1) 藤田 彬・他：エンドサイト法による子宮内膜細胞診の検討，日臨細胞誌，29：8～15，1990.
- 2) 井上 悟・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.
- 3) 石井保吉・他：子宮内膜腺癌および関連病変における組織構築の解析（第I報），日臨細胞誌，29：487～492，1990.
- 4) 岩成 治・他：子宮内膜細胞診の scoring に関する検討，日臨細胞誌，29：869～876，1990.
- 5) Kashimura, M., et al.: Cytologic findings in endometrial hyperplasia, *Acta Cytol.*, 32: 335～340, 1988.
- 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) 根本裕樹・他：子宮体癌細胞診における Criteria, 日臨細胞誌，22：720～725，1983.
- 8) Ng, A.B.P. and Reagan, J.W.: Significance of endometrial cells in the detection of endometrial carcinoma and its precursors, *Acta Cytol.*, 18: 356～361, 1974.
- 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) Reagan, J.W.: Can screening for endometrial cancer be justified?, *Acta Cytol.*, 24: 87～89, 1980.
- 11) 米本行範・他：高分化型子宮体部腺癌の内膜吸引細胞像について，日臨細胞誌，29：16～20，1990.