原 著

内膜細胞診における腺腫性増殖症および G1 腺癌の判定基準について (第II報)

——細胞集塊の構造異常を中心に——

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⁾

小宮山京子¹⁾ 若林 富枝¹⁾ 杉下 匡¹⁾ 小田 瑞恵²⁾

大村 峰夫²⁾

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 (G1 腺癌) の質的判定基準を設定するため, 腺腫性増殖症 55 検体, G1 腺癌 55 検体, および正常体内膜 40 検体を用い, ① 乳頭状・樹枝状細胞集塊の出現率および出現個数, ② 樹枝状集塊中にみられる stromal A の束の層数およびその分岐について検討し, 以下の結果を得た.

1) 乳頭状細胞集塊は腺腫性増殖症, G1 腺癌ともに全検体に認められ, 1 検体平均の出現個数はそれぞれ 77.1 個, 141.5 個であった. 樹枝状細胞集塊は腺腫性増殖症 55 検体中 8 検体, G1 腺癌 55 検体中 48 検体に認められ, 平均出現個数はそれぞれ 0.2 個, 11.6 個であった. 正常体内膜においては, 乳頭状集塊は 40 検体中 14 検体に平均 1.1 個みられたが, 樹枝状集塊は 1 検体にも認められなかった.

2) stromal A の束の層数は, 腺腫性増殖症で平均 6.1 層, G1 腺癌で 7.8 層であった.

3) stromal A の一次分岐は, 腺腫性増殖症では 1 検体平均 0.1 ヲ所にみられたのみで, 二次以降の分岐は認められなかった. 一方, G1 腺癌では一次分岐は平均 5.0 ヲ所に認められ, 二次以降の分岐も平均 1.1 ヲ所に認められた.

以上, 内膜細胞診においては乳頭状・樹枝状集塊の有無, 集塊内の stromal A の観察が重要であることが示唆された.

Key words : Endometrium——Cytology——Adenocarcinoma——Adenomatous hyperplasia

Criteria on cytodiagnosis of adenomatous hyperplasia and well differentiated adenocarcinoma of the endometrium——
II. Architectural abnormalities of cell clusters——

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., Kyoko KOMIYAMA¹⁾, C.T., Tomie WAKABAYASHI¹⁾, C.T., I.A.C., Tadashi SUGISHITA¹⁾, M.D., M.I.A.C., Mizue ODA²⁾, M.D., Mineo OOMURA²⁾, 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 5 月 18 日受付

平成 3 年 8 月 30 日受理

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, 内膜細胞診においても良・悪性の判定のみならず, 高分化型腺癌や増殖症を含めた内膜の増殖性病変の質的判定が重要視されるようになってきた¹⁰⁾. これまでわれわれは, 顕微鏡の微動装置を少しづつ上下させることによって標本上の細胞集塊を三次元的に観察し, 構造異型をみることに, とくに樹枝状集塊や乳頭状集塊の出現頻度, 集塊中にみられる腺腔, 腺腔の back to back, 腺腔内乳頭状増殖の有無などに注

目することが重要であることを報告してきた^{4,5)}。しかし、これらの基準をもってしても、構造異型を伴う腺腫性増殖症の症例がG1腺癌と過大判定された例も経験しており、まだまだ十分な基準とはいえない。今回われわれは、腺腫性増殖症ならびにG1腺癌の質的判定をさらに高めるため、細胞集塊中に存在する紡錘形細胞の束(stromal A)を中心に両者の細胞像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32症例(41歳~62歳, 平均49.6歳)55検体, 子宮摘出術後の組織診で確認されたG1腺癌32症例(32歳~70歳, 平均53.5歳)55検体を対象にした。なお, 検体数は1症例2検体までを限度とした。また, 対照として, 細胞標本で細胞異型が強いことから子宮内膜の全面搔爬が行われ組織診で著変なしとされた40症例(以下, 正常体内膜), (34歳~55歳, 平均45.8歳)40検体についても同様の検討を行った。

検討に用いた細胞標本は, すべて増淵式吸引器具ないし, エンドサイトによって採取された材料を生食水中に洗い出し, 遠心沈殿させた後, 細胞を擦り合せ法により塗抹したものである。

検索方法として, 各検体1枚の標本を全視野検鏡し, ①乳頭状・樹枝状細胞集塊の出現率および出現個数, ②樹枝状集塊におけるstromal Aの形態, とくに束の構成層数, 一次分岐および二次以降の分岐の出現数について検討を加えた。なお, 乳頭状細胞集塊とは上皮細胞が2層以上からなる指状あるいは乳頭状形態を呈する細胞集塊で, 周囲に小型で濃染する間質細胞が直接付着していないものとした(写真1, 2)。また, stromal Aとは細胞集塊中に存在する長楕円形の核を有する紡錘形細胞の束について, 通常の間質系細胞と区別するため便宜上名付けたものである。このstromal Aを軸にするように上皮細胞が直角に結合しているものを樹枝状細胞集塊とした(写真3~5)。出現個数の算定は, 乳頭状・樹枝状集塊とも対物40倍で視野の8分の1以上を占める中型以上の集塊に限って行った。Stromal Aの束層数は樹枝状集塊中に存在するstromal Aの最大幅を構成する紡錘形細胞の層数で表わした。また分岐については, stromal Aが枝分かれしているものを一次分岐, さらにそこから分岐がみられるときは二次以降の分岐として, その出現頻度を算

写真1 腺腫性増殖症例

周囲に間質細胞の付着を伴わない乳頭状細胞集塊。集塊内に多層化腺腔が認められる (Pap. 染色, 20×3.3)

写真2 写真1の拡大像

腔の内面に繊毛がみられることから, 上皮細胞の増殖で作られた真の腺腔であることを示唆させる (Pap. 染色, 100×3.3)

写真3 体内膜腺癌G1例

Stromal Aを芯に有する樹枝状細胞集塊。集塊内には多層化腺腔および腺腔のback to backがみられる (Pap. 染色, 10×3.3)

写真4 写真3の拡大像

紡錘形細胞の束からなる stromal A を軸にするように多層化した上皮細胞が直角に結合してみられる (Pap. 染色, 40×3.3)

写真6 体内膜腺癌 G1 例

細胞集塊内に介在している stromal A に分岐が認められる (Pap. 染色, 20×3.3)

写真5 体内膜腺癌 G1 例

一見内膜腺様で周囲に間質細胞の直接付着を伴わない細胞集塊。強拡大での微動操作によって、上皮細胞層に挟まれて存在する stromal A が観察できる

a : 低倍率では stromal A は不明瞭 (Pap. 染色, 10×3.3)

b : a の拡大像。最上層の上皮細胞の観察 (Pap. 染色, 100×3.3)

c : b の同一視野を微動装置をわずかに下降させて検鏡すると stromal A が観察される (Pap. 染色, 100×3.3)

d : c の同一視野をさらに下降させると再び上皮細胞が観察される (Pap. 染色, 100×3.3)

定した (写真6)。

なお、腺腫性増殖症および G1 腺癌の細胞標本上に積載された細胞集塊をスライドガラスから静かに剝し取り、パラフィン包埋し、薄切標本を作成することによって上皮細胞集塊内に介在している stromal A の状態についても観察した。

III. 結 果

1. 乳頭状・樹枝状細胞集塊の出現率および出現個数

乳頭状細胞集塊は腺腫性増殖症および G1 腺癌の全

検体に認められた。なお、腺腫性増殖症 55 検体中に認められた乳頭状集塊の出現個数は 1 検体最大 897 個～最小 2 個（平均 77.1 個）、G1 腺癌では最大 865 個～最小 6 個（平均 141.5 個）であった。

一方、樹枝状細胞集塊は腺腫性増殖症 55 検体中 8 検体（14.5%）、G1 腺癌 55 検体中 48 検体（87.3%）に認められ、その出現個数は腺腫性増殖症で 1 検体最大 2 個、平均 0.2 個、G1 腺癌で最大 56 個、平均 11.6 個であった。なお、正常体内膜における乳頭状集塊は 40 検体中 14 検体（35.0%）に認められ、出現個数は 1 検体最大 10 個、平均 1.1 個であった。樹枝状集塊は 1 検体にも認められなかった（表 1）。

2. Stromal A の束の層数

樹枝状集塊中の stromal A の最大層数は、腺腫性増殖症では最高 15 層から最小 3 層のものまでみられ、平均 6.1 層であった。G1 腺癌では 40 層から 2 層で、平均 7.8 層であった。

3. Stromal A の分岐

腺腫性増殖症においては、stromal A の一次分岐は 55 検体中 4 検体（出現率 7.3%）に認められ、1 検体

平均の出現数は 0.1 ヶ所であった。二次以降の分岐は認められなかった。一方、G1 腺癌では一次分岐は 55 検体中 39 検体（出現率 70.9%）に、1 検体平均 5.0 ヶ所認められ、また二次以降の分岐は 55 検体中 16 検体（出現率 29.1%）、平均 1.1 ヶ所認められた（表 2）。

4. 細胞集塊からの薄切標本の観察

腺腫性増殖症にみられた乳頭状集塊からの薄切標本では、細胞集塊中にわずかであるが類円ないし楕円形の核を呈する間質系細胞の存在が確認された（写真 7, 8）。一方、G1 腺癌の樹枝状集塊からの薄切標本では集塊中に長楕円形の核を有する紡錘形細胞が束をなして認められ、所々で血管様の構造を呈していた（写真 9, 10）。

IV. 考 案

この数年来の子宮体癌の著しい増加傾向により、体癌検診が老人保健法に導入され癌検診の重要な位置を占めるようになってきたが、それにつれて内膜細胞診の責務は日増しに高まっている。集検現場における内

表 1 乳頭状および樹枝状集塊の出現個数

組 織 診	検体数	乳頭状集塊			樹枝状集塊		
		出現 検数	集 塊 個 数 最小～最大	平均	出現 検数	集 塊 個 数 最小～最大	平均
腺 腫 性 増 殖 症	55 (32)	55 (32)	2～897	77.1 ^{a, b}	8 (6)	0～2	0.2 ^c
高分化型 腺 癌	55 (32)	55 (32)	6～865	141.5 ^a	48 (30)	0～56	11.6
正常内膜	40	14	0～10	1.1	0	0	0
増殖期	16	4	0～7	0.9	0	0	0
分泌期	12	3	0～2	0.4	0	0	0
閉経後	12	7	0～10	1.9	0	0	0

() : 症例数 ^a 正常内膜との間に有意差 ($p < 0.005$, t-test)

^b 高分化型腺癌との間に有意差 ($p < 0.05$, t-test)

^c 高分化型腺癌との間に有意差 ($p < 0.005$, t-test)

表 2 樹枝状集塊における stromal A の形態

組 織 診	検体数	stromal A の束		stromal A の分岐	
		出現検数	1 束当りの 平均層数	一次分岐 出現検数	二次以降 出現検数
腺腫性増殖症	55	8	6.1	4 (0.1)	0 (0)
高分化型腺癌	55	48	7.8	39 (5.0)	16 (1.1)

() : 1 検体当りの平均出現数

写真 7 腺腫性増殖症例

a: 乳頭状細胞集塊 (Pap. 染色, 20×3.3)

b: aの細胞集塊をスライドガラスから剥し取り作成した薄切標本 (H-E 染色, 20×3.3)

写真 8 写真 7-b の拡大像

細胞集塊の芯にわずかに間質系細胞が認められる (H-E 染色, 100×3.3)

膜細胞診の役割は良・悪性の的確な判定が第一であるが、腺腫性増殖症から体癌への移行を Wentz¹⁵⁾ は 26.7%, Gusberg ら²⁾ は 11.8%, Kurman ら⁹⁾ は 10~15% であると報告していることから、腺腫性増殖症以上の病変を効率的に発見していくことが重要であろう。また、経過観察可能と思われる腺腫性増殖症と早急な処置を必要とする体癌との細胞診による鑑別が可能になれば、できるかぎりの内膜搔爬診を減少させ、患者あるいは臨床側の負担を少しでも軽減させることができよう。

しかしながら、子宮頸部の細胞診と異なり、内膜細胞診においてはいまだに細胞形態についての用語の統一すらなされておらず、明確な判定基準の確立には至っていないのが現状である。また、一般に用いられている判定基準は、細胞異型を主体にしたものであるため^{1,3,6,7,11,13,16)}、異型の強い腺癌の判定は可能であっても、低異型度の腺癌や内膜増殖症の質的判定は困難で

写真 9 体内膜腺癌 G1 例

集塊内に多層化腺腔がみられる細胞像 (Pap. 染色, 20×3.3)

写真 10 写真 9 の細胞集塊から作成した薄切標本

上皮細胞に挟まれた間質組織には血管がよく発達している (H-E 染色, 20×3.3)

あると思われる。

われわれは、内膜における腺腫性増殖症以上の病変のスクリーニングには、とくに構造異型を主体に判定することが重要であることを強調してきた^{4,5)}。すなわち、正常内膜腺では腺が周囲の間質細胞を伴って採取されるため、周囲に間質細胞を付着させた細胞集塊が得られてくるのに対し、増殖症や腺癌では子宮腔内または腺腔内への上皮の盛んな増殖を反映して、周囲に間質細胞を伴わない乳頭状、樹枝状集塊が得られてくるものと考え、細胞観察に取り入れてきた。

さらに、増殖症と G1 腺癌との鑑別には乳頭状・樹枝状といった集塊の形態や、集塊内の腺腔の密度などが重要であることも報告してきたが、最近では集塊内に介在する stromal A の有無が両者の識別にとくに有用と考えている。実際今回の研究でも、腺腫性増殖症では stromal A を伴う樹枝状集塊が 55 検体中 8 検体 14.5% にみられたのに対し、G1 腺癌では 55 検体

写真 11 体内膜腺癌 G1 例の実体顕微鏡像
腫瘍が子宮内腔に乳頭状、カリフラワー状に増殖しているのが認められる

写真 13 写真 12 の拡大像
血管・結合組織を芯にして上皮細胞が直角に結合している樹枝状増殖巣 (H-E 染色, 20×3.3)

写真 12 写真 11 と同部位の縦断面薄切像
腫瘍組織は深部では腺管状に、子宮内腔側には樹枝状に増殖している (H-E 染色, 4×3.3)

中 48 検体 87.3% に認められている。また, stromal A の一次分岐は腺腫性増殖症では 55 検体中わずか 4 検体 7.3% の出現率で, 二次以降の分岐はみられなかったのに対し, G1 腺癌では 55 検体中 39 検体 70.9% に一次分岐が認められ, さらに二次以降の分岐も 55 検体中 16 検体 29.1% に出現していた。

そこで stromal A についてであるが, われわれはわずかな間質細胞を周囲に伴った血管がその本体ではないかと推測している。すなわち, 組織学的検査においても G1 腺癌では子宮腔内に腫瘍細胞がよく発達した血管を伴って, 乳頭状あるいは樹枝状に増殖し (写真 11~13), 血管自身も二次, 三次と分岐・増殖していくのを高頻度に認める。一方, 腺腫性増殖症では G1 腺癌に比較し乳頭状の発育が単純なため, 間質細胞は伴っていても血管の発達はそれほど強くないことが多い。これらの所見は細胞集塊から剝離して作成した薄切標本においても明らかである。このような差が集塊

中の stromal A の出現と関係しているものと思われる。

以上より, 内膜細胞診のスクリーニングには細胞集塊の構造を十分観察すること, また腺腫性増殖症と G1 腺癌の質的判定には, 細胞集塊の形態に加えて, 集塊内に挿入するように介在する stromal A の有無ならびに stromal A の分岐をみるのが肝要であると思われる。今後このような構造異型の観察を重視することにより, 良悪の判定はもちろん, 前癌病変の的確な拾い上げが可能となり, 体癌検診の精度の著しい向上につながるものと考えられる。

本論文の要旨は, 第 29 回日本臨床細胞学会秋期大会 (大阪) 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

To establish the cytologic criteria for diagnosing endometrial adenocarcinoma (G1) and adenomatous hyperplasia, a total of 150 cell samples, consisting of 55 samples of endometrial adenocarcinoma (G1), 55 of adenomatous hyperplasia and 40 of normal endometrium, were examined retrospectively. The samples which were obtained from the endometrial cavity by the endocyte or aspiration were washed in physiological saline solution, centrifuged and then smeared on slides for fixation and staining. The results were as follows:

1. Papillary cellular clusters were observed in all samples of hyperplasia and carcinoma, but in only 35.0% of normal endometrium. The incidence of arborescent frag-

ments, in which the epithelial cells are arranged on stalks of spindle cells (stromal A) was 14.5% in hyperplasia, 87.3% in carcinoma and zero in normal endometrium.

2. The average number of papillary clusters per slide was 77.1 in adenomatous hyperplasia, 141.5 in adenocarcinoma and 1.1 in normal endometrium. The mean number of arborescent fragments was 0.2 in hyperplasia and 11.6 in carcinoma.

3. Ramifying branches from stromal A were not often present in the samples of hyperplasia, while many of them were seen in the samples of carcinoma.

The results demonstrate the diagnostic value of examination for architectural abnormalities in endometrial cytodiagnosis.

文 献

- 1) 藤田 彬, 藤原富子, 渡辺精子・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) Gusberg, S.B., and Kaplan, A.L.: Precursors of corpus cancer, *Am J. Obstet. Gynecol.*, 87: 662~678, 1963.
- 3) 井上 悟, 伊藤昌春, 東矢俊光・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.
- 4) 石井保吉, 藤井雅彦, 糸数りさ・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(第一報), 日臨細胞誌, 29: 487~492, 1990.
- 5) 石井保吉, 藤井雅彦, 佐久間市朗・他: 内膜細胞診における腺腫性増殖症およびG1腺癌の判定基準について, 日臨細胞誌, 30: 651~656, 1991.
- 6) 岩成 治, 都 仁哉, 中山 理・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.
- 7) Kashimura, M., et al.: Cytologic findings in endometrial hyperplasia, *Acta Cytol.*, 32: 335~340, 1988.
- 8) 蔵本博行, 上坊敏子, 森沢孝行・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.
- 9) Kurman, R.J. and Norris, H.J.: Endometrial neoplasia, Hyperplasia and carcinoma. In *Pathology of the Female Genital Tract*, 2nd ed. (ed. by A. Blaustein) pp. 311~351, Springer Verlag, New-York, 1982.
- 10) 森澤孝行, 蔵本博行, 大野英治・他: 子宮内膜腺腫性増殖症の細胞診, 日臨細胞誌, 30: 15~20, 1991.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 大野英治, 蔵本博行・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.
- 14) Reagan, J.W.: Can screening for endometrial cancer be justified?, *Acta Cytol.*, 24: 87~89, 1980.
- 15) Wentz, W.B.: Progestin therapy in endometrial hyperplasia, *Gynecol. Oncol.*, 2: 362~367, 1974.
- 16) 米本行範, 和田裕一, 那須一郎・他: 高分化型子宮内膜腺癌の内膜吸引細胞像について, 日臨細胞誌, 29: 16~20, 1990.