原 著

子宮頸部早期 Ib 期癌の細胞学的検討

——Ia 期癌との鑑別を中心に——

北里大学医学部産婦人科

角田 新平 上坊 敏子 蔵本 博行

子宮頸部扁平上皮癌早期 Ib 期の細胞所見を Ia 期の細胞所見と比較検討した。検討対象は Ia 期 13 例、浸潤深度 3 mm 以内の Ib 期 (Ib 1) 6 例、3 mm~5 mm 以内の Ib 期 (Ib 2) 16 例で、綿棒擦過法による標本を再検討した。

- 1) Ia 期に特徴的である所見は、早期 Ib 期においても高頻度に認められた。
 - 2) 2 倍以上の著明な核大小不同、短径・長径 1/2 以下の長円形核の出現は早期 Ib 期で多い傾向にあった。
 - 3) 分化傾向、分化型癌細胞は、早期 Ib 期特に Ib 2 において高い頻度で出現した。
 - 4) クロマチン分布は、Ib 2 において粗顆粒状のパターンを示すものの頻度が高かった。
 - 5) 細胞集塊の出現頻度は、Ia 期に比し早期 Ib 期では有意に高く、集塊の出現数が 10 個以上の症例は Ia 期では経験されなかった。長径 0.3 mm 以上の cluster の出現頻度は、早期 Ib 期で高い傾向にあった。
 - 6) 腫瘍性背景は、Ib 2 では 62.6% に認めたが、Ia 期群では 15.4% と有意に少なかった。
- 以上から早期 Ib 期の細胞所見の特徴は多数の Ia 期相当細胞に加え、(1) 著明な核大小不同、(2) 長円形核の出現、(3) 分化傾向、(4) 分化型癌細胞、(5) 長径 0.3 mm 以上の集塊、(6) 10 個以上の cluster の出現、(7) 粗顆粒状クロマチンパターン、(8) 腫瘍性背景であると判断された。

Key words : Uterine cervix—Cytology—Diagnosis

I. 緒 言

近年の子宮頸部における細胞診断学の進歩は、コルポスコープによる狙い組織診と相まって、上皮内癌 (CIS)、Ia 期癌 (Ia 期) といった初期子宮頸癌の発

見に大きな役割を担っている。これによって治療面においては、病変の浸潤の程度に応じて治療を縮小・個別化する傾向にある。特に、CIS、および日本産婦人科学会の規約による Ia 期ではリンパ節転移の可能性がほとんどないことから、レーザー治療を用いた子宮温存治療がなされ、良好な成績が報告されている¹⁾。一方、Ib 期頸癌においては、たとえ早期の Ib 期であってもリンパ節転移の可能性も低くないことから、十分な切除範囲の手術が必要である。したがって浸潤の程度を術前に正確に診断すること、特に Ia 期と早い段階の Ib 期を正確に鑑別することは、治療の個別化を進めるうえできわめて重要である。そこで浸潤深度が 5 mm 以内の早期 Ib 期頸癌の細胞所見を Ia 期頸癌の細胞所見と対比検討し、両者の鑑別のための指標を

Cytological analysis of early stage Ib carcinoma of the uterine cervix

Shinpei TSUNODA, M.D., Toshiko JOBO, M.D., Hiroyuki KURAMOTO, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine Kitasato University

論文別刷請求先: ☎ 228 神奈川県相模原市北里 1 の 15 の 1 北里大学医学部産婦人科 角田新平

平成 4 年 9 月 1 日受付

平成 4 年 10 月 30 日受理

明らかにすることを目的とした。

II. 対象および方法

1971年から1990年までの間に、当科において手術を施行し、原則として16分割の亜連続切片により浸潤深度の確認されている扁平上皮癌症例の、綿棒法による術前細胞診標本を用いた。Ia期は13例、浸潤深度3mm未満のIb期（以下Ib1）6例、浸潤深度3mm以上5mm未満のIb期（以下Ib2）16例を検索対象とし、以下の項目につき細胞学的に検討した。

1) Ia期の細胞所見の特徴である²⁾CIS相当の細胞、多核細胞、悪性対細胞、核小体、indian ink様の核を有する小型異型細胞の出現頻度。

2) 核大小不同、長円形核、分化傾向を示す細胞、分化型癌細胞（fiber cell, tadpole cell, cancer pearlなど）の出現頻度。

3) 核クロマチンパターンおよび核縁肥厚の有無。

4) 細胞集塊の出現数および大きさ。

5) 腫瘍性背景の程度。

また有意差検討には、独立2標本の比率の差の検定にはカイ2乗検定を、平均値の検定にはWilcoxon検定を用いた。

III. 成績

1. 各群におけるIa期相当細胞の出現頻度

CISに特徴的なN/C比のきわめて高い旁基底型癌細胞は、3群のいずれにおいてもすべての症例で認められた。多核細胞は、Ia期群61.5%、Ib2群62.5%に比しIb1群において33.3%と出現頻度が低いものの3群間に有意ある差は認められなかった。悪性対細胞の出現率はIa期群、Ib1群、Ib2群でそれぞれ

53.8%、83.3%、62.5%と高頻度に出現していた。核小体を持つ細胞の出現率は、それぞれ38.5%、16.6%、62.5%、またindian ink様核を有する小型異型細胞の出現率は、それぞれ46.1%、66.7%、75.0%と病変の進行とともに高い傾向をみせ、Ib2群で高い傾向にあったが有意差はなかった（表1）。

2. 各群における核、細胞形態の比較

癌細胞における核径の差が2倍以上であったものを、核大小不同著明と判定した。Ia期群ではそのような細胞は観察されなかったがIb1群では6例中1例16%、Ib2群では16例中3例18.8%に観察された。また、核の短径長径比が1/2以下のもの、すなわち長円形核を有する細胞（写真1）は、Ia期群の53.8%に観察されIb1、Ib2各群では83.5%、87.5%と高頻度に観察された。しかし有意差はなかった。分化傾向を示す細胞、すなわちN/C比がやや低下し、核ならびに細胞形に多形性の認められる悪性細胞（写真2、3）はIa期群で23.0%、Ib1群で66.7%、Ib2群では81.3%に出現していた、Ia期とIb2との間で統計学的に有意差を認めた（ $p=0.0058$ ）。fiber cell, tadpole cell（写真4）、cancer pearl（写真5）などの明らかな分化型癌細胞の出現はIa期群、Ib1群、Ib2群でそれぞれ15.0%、16.7%、62.5%を示し、Ia期とIb2の間の出現頻度に有意差がみられた（ $p=0.029$ ）（表2）。

3. 核内所見の比較

核クロマチンパターンが粗顆粒状であるものはIa期群で10症例中1症例10.0%、Ib1群では6例中1例16.7%、Ib2では15症例中6症例で40.0%であった。また核縁の肥厚は、Ia期、Ib1では50.0%、Ib2では60.0%であった。いずれの所見もIb2群に多い傾向にあったが、3者間に有意差を認めなかった（表3）。

表1 Ia期, 早期Ib期におけるIa期相当細胞所見の出現率

	Ia (n=13)	Ib	
		3mm以下 (n=6)	3mm~5mm (n=16)
CIS相当細胞	13/13(100.0)	6/6(100.0)	16/16(100.0)
多核	8/13(61.5)	2/6(33.3)	10/16(62.5)
悪性対細胞	7/13(53.8)	5/6(83.3)	10/16(62.5)
核小体	5/13(38.5)	1/6(16.6)	10/16(62.5)
indian ink様の核を有する小型異型細胞	6/13(46.1)	4/6(66.7)	12/16(75.0)

()内は頻度 (%)

表2 Ia期, 早期Ib期における核・細胞形態

	Ia (n=13)	Ib	
		3mm以下 (n=6)	3mm~5mm (n=16)
大小不同著明	0/13(0.0)	1/6(16.7)	3/16(18.8)
核短径:長径比 1/2以下	7/13(53.8)	5/6(83.3)	14/16(87.5)
分化傾向	3/13(23.0)*	4/6(66.7)	13/16(81.3)*
分化型癌細胞	2/13(15.0)**	1/6(16.7)	10/16(62.5)**

*: $P=0.005$, **: $P=0.029$

()内は頻度 (%)

4. 集塊形成の比較

細胞集塊の構成細胞数が10個以下のものを malignant syncytia (悪性合胞様細胞), それ以上のものを cluster (集塊) と規定してその出現頻度を, また

cluster ではその大きさを比較した. 大きさの測定には, その cluster の最大径を測定した.

1) malignant syncytia と cluster の出現頻度

Ia 期群では malignant syncytia は 8 例 (61.5%) に, cluster は 4 例 (30.7%) に観察された. Ib 1 群, Ib 2 群では前者はそれぞれ 5 例 (83.3%), 10 例 (62.5%), また後者は 6 例 (100.0%), 14 例 (87.5%) に認められた. すなわち malignant syncytia の出現頻度は 3 群間で差が認められなかったが, cluster の頻度では Ib 1 に比し Ib 2 群で有意に高頻度であった ($p=0.003$) (表 4~6).

malignant syncytia の症例ごとの出現個数では Ia 期群, Ib 1 群ならびに Ib 2 群でそれぞれ 2.53 ± 3.67 個, 1.83 ± 1.17 個および 2.18 ± 2.74 個を示し互いに差がなかった.

Cluster の出現頻度は, それぞれ 1.46 ± 2.87 個,

表 3 核内所見の比較

	クロマチン	
	細顆粒状	粗顆粒状
I a	9/10(90.0)	1/10(10.0)
I b (3 mm 以下)	5/6 (83.3)	1/6 (16.7)
I b (3 mm~5 mm)	9/15(60.0)	6/15(40.0)
	核縁肥厚	
	核縁肥厚あり	核縁肥厚なし
I a	5/10(50.0)	5/10(50.0)
I b (3 mm 以下)	3/6 (50.0)	3/6 (50.0)
I b (3 mm~5 mm)	9/15(60.0)	6/15(40.0)

表 4 Ia 期細胞集塊の大きさ別出現個数

症例	malignant syncytia	cluster						計
		~0.1 mm	~0.2 mm	~0.3 mm	~0.4 mm	~0.5 mm	~0.6 mm	
1	3	—	4	2	—	—	—	6
2	4	—	—	—	—	—	—	—
3	4	—	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—
6	4	—	—	—	—	—	—	—
7	—	—	—	—	—	—	—	—
8	—	—	—	—	—	—	—	—
9	14	—	6	1	1	—	1	9
10	—	—	—	—	—	—	—	—
11	1	1	—	—	1	—	1	3
12	2	—	—	—	—	—	—	—
13	1	1	—	—	—	—	—	1
計	33	2	10	3	2	0	2	19
平均	2.53 ± 3.67	0.15 ± 0.36	0.77 ± 18.4	0.23 ± 0.57	0.15 ± 0.36	0	0.15 ± 0.36	1.46 ± 2.87

表 5 Ib 期 (3 mm 以下) 細胞集塊の大きさ別出現個数

症例	malignant syncytia	cluster						計
		~0.1 mm	~0.2 mm	~0.3 mm	~0.4 mm	~0.5 mm	~0.6 mm	
1	3	1	4	2	—	—	—	7
2	1	2	—	—	—	—	—	2
3	2	1	1	1	—	—	—	3
4	3	1	—	—	—	—	—	1
5	2	—	3	8	3	2	2	18
6	—	—	2	—	—	—	—	2
計	11	5	10	11	3	2	2	33
平均	1.83 ± 1.17	0.83 ± 0.75	1.67 ± 1.63	1.83 ± 3.12	0.5 ± 1.2	0.33 ± 0.82	0.33 ± 0.82	5.5 ± 6.47

表 6 Ib 期 (3 mm~5 mm) 細胞集塊の大きさ別出現個数

症例	malignant syncytia	cluster						計
		~0.1 mm	~0.2 mm	~0.3 mm	~0.4 mm	~0.5 mm	~0.6 mm	
1	4	1	2	—	—	—	—	3
2	2	—	—	—	—	—	—	—
3	1	3	2	—	2	1	1	9
4	4	1	—	—	—	—	—	1
5	—	1	—	—	—	—	—	1
6	1	2	3	2	—	—	2	9
7	2	—	—	—	—	—	—	—
8	—	3	2	2	—	—	1	8
9	1	2	1	—	1	—	—	4
10	—	1	—	3	—	—	—	4
11	—	—	1	—	—	—	—	1
12	9	3	5	1	1	—	—	10
13	3	—	1	2	1	—	—	4
14	—	2	2	6	3	1	4	18
15	8	4	5	3	1	2	1	16
16	—	3	3	1	3	—	4	14
計	35	26	27	20	12	4	13	102
平均	2.18±2.74	1.62±1.26	1.68±1.60	1.25±1.63	0.75±1.03	0.25±0.55	0.81±1.33	6.37±5.84

5.5±6.47 個, 6.37±5.84 個が観察された。Ia 期群と Ib 2 群との間で有意な差が認められ ($p=0.003$), 後者では 9 個以上の cluster が出現する例があるなど, 明らかに高頻度に出現していた (表 4~6)。また Ia 期群と Ib 1 群の間にも有意差が認められた ($p=0.017$) が, Ib 1 群と Ib 2 群の間には有意差はなかった。

2) Cluster の大きさの比較

出現 cluster の大きさ (面積) 全体での平均は, Ia 期群で 0.24 ± 0.11 mm, Ib 1 で 0.19 ± 0.09 mm, Ib 2 で 0.24 ± 0.08 mm が観察され, 3 群間で差を認めなかったが, 長径 0.3 mm 以上の大型の cluster の出現頻度を比較したところ, Ia 期群で 3 例 (23.1%), Ib 1 群で 3 例 (50.0%), Ib 2 群 10 例 (62.5%) と高い傾向にあった (表 4~6)。

5. 腫瘍性背景の有無

背景に腫瘍性汚染を認めた症例は Ia 期群で 15.4%, Ib 1 群で 33.4%, Ib 2 群では 62.6% であり病変の進行とともに高い傾向を示し, Ia 期と Ib 2 の間の差は有意であった ($p=0.029$) (表 7)。また汚染の拡がり が標本面積の 1/4 を越えるものは, Ia 期では認められなかったのに比べ, Ib 1 群で 1 例 (16.7%) また Ib 2 群では 2 例 (12.6%) に 1/4 を上回る汚染を示していた。

表 7 Ia 期, 早期 Ib 期における腫瘍性背景の有無

Ia (n=13)	Ib	
	3 mm 以下 (n=6)	3 mm~5 mm (n=16)
あり	2/13(15.4) *	2/6(33.4)
1/4 以下	2/13(15.4)	1/6(16.7)
1/4—1/2	0/13(0.0)	1/6(16.7)
1/2—3/4	0/13(0.0)	0/6(0.0)
3/4 以上	0/13(0.0)	0/6(0.0)
なし	11/13(84.6)	4/6(66.7)

* : $P=0.029$

() 内は頻度 (%)

6. 鑑別ポイントの陽性項目数

以上の検討結果から, Ia 期と早期 Ib を細胞診上鑑別しえる可能性のあるポイントとして, (1) 著明な核の大小不同, (2) 長円形核, (3) 分化傾向, (4) 分化型癌細胞, (5) 長径 0.3 mm 以上の大型集塊, (6) 10 個以上の cluster, (7) 粗顆粒状のクロマチン, (8) 腫瘍性背景が示唆された。このうち分化傾向, 分化型癌細胞, 腫瘍性背景では統計学的にも有意であった。そこでこれらの 8 項目を各症例がどれ程保有しているかを検討した。Ia 期群においては陽性項目 4 のものが最大であったのに対し, Ib 2 群では 5 項目以上が陽性であったものが 16 症例中 9 例 56.2% をしめていた。つまり 5 項目以上を有する場合を早期 Ib 期とすると, 56.2% の頻度で Ia 期が鑑別可能となると想定され

表 8 陽性項目数

Ia (n=13)	Ib	
	3 mm 以下 (n=6)	3 mm~5 mm (n=16)
0	4 (30.8)	0 (0.0)
1	3 (23.0)	1 (6.3)
2	2 (15.4)	1 (6.3)
3	0 (0.0)	3 (18.7)
4	4 (30.8)	2 (12.5)
5		2 (12.5)
6		3 (18.7)
7		2 (12.5)
8	1 (16.7)	2 (12.5)

()内は頻度%

る。陽性項目数が3以上を有する場合に早期Ib期の指標とするならば、Ia期の30.8%が偽陽性に、Ib1群の33.4%、Ib2群の12.6%が偽陰性となることが想定される。一方、陽性項目数が4以上である場合を早期Ib期の指標とするならば、Ia期の30.8%が偽陽性に、Ib1群の83.3%、Ib2群の31.3%が偽陽性となるものと診断される結果である(表8)。

IV. 考 察

子宮頸部初期病変の治療は、その浸潤深度に応じた治療の個別化が行われている。当科においても、CISはもちろん本邦で使用されている日産婦の定義によるIa期ではリンパ節転移はほとんど経験されないということから³⁾、われわれはCIS、Ia期症例には積極的にレーザー治療を施行し良好な成績をあげている。これに対してIb期になると浸潤が5mm以下であってもリンパ節転移が出現することから、治療を縮小することには無理がある。そのためIa期頸癌と5mm以下のIb期頸癌を正確に診断し鑑別することは臨床治療方針の決定のために重要である。しかし、細胞診によって両者の鑑別を行った報告は少なく、未だ十分な判定基準はないといつてよいであろう。

そこで、まずIa期頸癌に特徴的な所見をこのような早期Ib期癌症例がどれほど充足しているのかを検討した。旁基底型のCIS相当細胞、多核細胞、悪性対細胞、核小体、indian ink様の核を有する小型異型細胞のいずれも、Ia期と同等かあるいはこれよりも早期Ib期でより高頻度に出現する傾向にあった。すなわち、早期Ib期においてもこれらIa期に特徴的な細胞を高頻度に有しており、これらを用いて両者を鑑

別することは困難であり、むしろこれらの細胞が高頻度に存在している場合には早期Ib期の可能性を考慮しておくべきポイントと判断された。

細胞、核の多形性や多彩性、すなわち著明な核大小不同、長円形核を有する細胞の出現、分化傾向、tad-pole cell、あるいはfiber cellのいわゆる分化型癌細胞について比較検討してみた。もちろん諸家⁴⁻⁶⁾の指摘するように核の大小不同はIa期の特徴でもあるが、核径差が2倍以上のすなわち面積差が4倍以上を示す著明な大小不同は、Ia期では観察されなかった。早期Ib期でも頻度は高くなく17%前後に認められるのみであったが、鑑別のポイントの一つと判断された。一方、分化傾向と明らかな分化型癌細胞はIa期群とIb2群との間で明らかな差があり両者の鑑別の重要なポイントと考えられた。

クロマチン分布や核縁肥厚は、前者でIb2群に粗大化する傾向を示したが、明らかな鑑別のポイントとはなりにくいと判断された。

細胞集塊に関しては、大田ら⁷⁾は、集塊状で出現する症例が微小浸潤癌で64%、進行癌で89%に認め、浸潤の増大につれて細胞集塊の出現度が著明に増加したと報告している。今回の成績でも集塊の出現数と大きさはIa期とIb2の鑑別に有用な所見として得られた。なおIa期の特徴であるmalignant synsytia⁸⁾は、Ib1ならびにIb2とともに同様に出現し鑑別のポイントになりえなかった。

背景の腫瘍壊死性汚染に関しては、木村ら⁹⁾が上皮内癌では1.9%にしか認められないが、浸潤3~5mmの症例では70%に認められ、Ia期ではこれが漸増すると報告している。また杉森ら¹⁰⁾はIa期の22.9%、浸潤癌では過半数に腫瘍性背景を認めたとしている。われわれの成績でもIa期では15.4%にしか腫瘍性背景を認めないのに比べ、Ib2では62.6%に腫瘍性背景を認めており統計学上も有意であった。しかしこれによるIa期とIb1期との鑑別は困難と判断された。

これまでの観察で、出現頻度に差の認められた所見8項目がどれ程複数出現するかどうかを検討した結果(表7)、Ia期癌と浸潤3mm以上5mm未満の早期Ib期(Ib2)癌とは約60%の可能性で鑑別でき得ると判断された。一方、Ia期癌と3mm未満のIb期(Ib1)癌を細胞像から鑑別することは困難であった。

Summary

Cytology is a useful technique in the diagnosis of cervical cancer. It is still difficult, however, to make a correct cytopathological diagnosis of early stage Ib cancer (cases with invasion of less than 5 mm excluding stage Ia as defined by the criteria of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology).

The cytological specimens of 13 cases with stage Ia and 22 cases with early stage Ib (6 cases with invasion less than 3 mm=Ib 1, 16 cases with invasion up to 5 mm=Ib 2) were analyzed to clarify differences among the various stages. The incidences of multinuclear, malignant pair cell and nucleolus were similar among the 3 groups. Anisonucleosis, elongated nucleus and differentiative tendencies for cellular figures were prominent in cases with Ib 2. No tumor diathesis was observed in 11 of 13 cases with stage Ia (84.6%), whereas 10 of 16 cases (62.5%) with early stage Ib had apparent diathesis. Cellular clusters were not in evidence in 10 cases of Ia (69.2%) nor in 2 of Ib 2 (12.5%), whereas numbers of clusters exceeding 10 were observed in 0.0% and 25.0%, respectively. The cluster size tended to be large in Ib 2 and cluster diameters exceeding 0.3 mm were found in 23.1% of Ia and 62.5% of Ib 2. We conclude that prominent anisonucleosis, elongated nucleus, differentiative tendencies and large clusters, over 0.3 mm in diameter, numerous clusters and tumor diathesis are the distinguishing features of stage Ib 2. It is nonetheless difficult to differentiate stage Ia from Ib 1.

文 献

- 1) 蔵本博行, 脇田邦夫, 泉 貴文: カラーグラフ産婦人科領域におけるレーザー療法, 第2回子宮頸部の初期病変に対する円錐切除法, 臨婦産, 45(8): 892~893, 1991.
- 2) 蔵本博行, 大野英治, 上坊敏子・他: Dysplasia, CIS および Ia 期癌の細胞所見による鑑別, 産科と婦人科, 5(9): 47~54, 1984.
- 3) 蔵本博行, 脇田邦夫, 泉 貴文・他: 子宮頸部腫瘍に対する妊孕性温存療法, 産科と婦人科, 59(6): 838~842, 1992.
- 4) 矢嶋 聡, 野田起一郎, 佐藤 滋・他: 子宮頸部および進行癌における上皮内癌, 初期浸潤癌および進行癌の細胞所見, 産婦の世界, 25: 761~767, 1973.
- 5) 手島研作, 木村憲三, 野田起一郎: Dysplasia, CIS および Ia 期癌の細胞所見による鑑別, 産科と婦人科, 51(9): 37~46, 1984.
- 6) 松信 堯, 長島義男, 室谷哲弥・他: 子宮頸部 Ia 期癌の細胞診, 25(3): 431~440, 1986.
- 7) 大田憲章, 小林純郎, 神内 仁・他: 子宮頸部初期浸潤癌 11 例の細胞学的検討, 日臨細胞誌, 19: 240~247, 1980.
- 8) Ng, A.B.P., Reagan, J.W., Linder, E.A.: The cellular manifestation of microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix, Acta Cytol., 16: 5, 1972.
- 9) 木村憲三, 佐々木秀敏, 手島研作・他: 子宮頸部微小浸潤癌の診断, 日臨細胞誌, 20: 185~191, 1981.
- 10) 杉森 甫, 柏村正道, 柏村賀子・他: 子宮頸部初期浸潤癌の細胞診, 日臨細胞誌, 16: 72~76, 1977.

写真 1 長円形核を有する細胞 (5×40)

写真 2 多形成を示す腫瘍細胞と腫瘍性背景 (5×20)

写真 3 分化傾向を示す細胞 (5×40)

写真 4 tadpole cell (5×40)

写真 5 cancer pearl (5×40)