原 著

追試検査および再検討による子宮内膜細胞診偽陽性例、
偽陰性例の分析呉共済病院産婦人科¹⁾、同 臨床病理科²⁾、広島大学総合科学部³⁾岩沖 靖久¹⁾ 山本津由子²⁾ 青木 潤²⁾ 勝部 泰裕¹⁾難波 紘二³⁾

呉共済病院での過去4年間の子宮内膜細胞診2346例中、偽陽性および偽陰性の誤判定は12例存在した。この誤判定例を、他施設の細胞検査士16名による追試判定結果と診断別、経験年数別に比較し、さらに誤判定の原因を細胞学的、組織学的に検討した。

偽陽性は7例(16%)あり、内訳は萎縮性内膜(4例)、臨床情報のなかったIUD挿入例(1例)、流産後の合胞性内膜炎で絨毛上皮細胞の出現がほとんどない例(1例)、変性の強い正常内膜(1例)であった。偽陰性は5例(26%)で、高分化型内膜型腺癌(4例)、採取部位の不適当な腺棘細胞癌(1例)であった。

追試検査の誤判定率は、萎縮性内膜21%、IUD挿入例13%、合胞性内膜炎7%、正常内膜50%、高分化型内膜型腺癌44%、腺棘細胞癌81%であった。萎縮性内膜では経験年数11年以上の群で偽陽性率が減少する傾向を認めたが、その他は経験年数と誤判定率に関連はなかった。

誤判定は、萎縮性内膜と合胞性内膜炎では再生上皮様異型細胞、IUD挿入例では知識・情報不足、正常内膜では細胞変性、腺棘細胞癌では不適切な採取手技に起因し、高分化型内膜型腺癌と一部の萎縮性内膜では細胞診上判定困難な症例が存在した。

Key words : Endometrium—Cytological screening—False diagnosis—Rescreening—
—Reexamination

I. はじめに

子宮内膜細胞診のスクリーニングに関して多数例での具体的検討は子宮頸部細胞診に比べるとまだ十分とはいえず、その精度に関しては検討、改善の余地を残している³⁾。

今回われわれは、子宮内膜細胞診精度上の問題点を明らかにするため、まず呉共済病院での過去の子宮内膜細胞診スクリーニング成績を集計し、偽陽性および偽陰性の誤判定を分析した。次に、これら誤判定が当施設での検査バイアスによるものかどうかを解明するために、他施設の細胞検査士に同一検体を追試検査してもらい、その判定結果を比較検討した。最後に、わ

Analysis of false positive and false negative endometrial cytology through rescreening and reexamination

Yasuhisa IWAOKI¹⁾, M.D., Tuyuko YAMAMOTO²⁾, C.T., I. A.C., Jun AOKI³⁾, C.T., I.A.C., Yasuhiro KATSUBE³⁾, M.D., Koji NANBA³⁾, M.D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, ²⁾ Department of Clinical Pathology, Kure Kyosai Hospital

³⁾Faculty of Integrated Arts and Sciences, Hiroshima University

論文別刷請求先: ☎ 737 広島県呉市西中央2の3の28 呉共済病院産婦人科 岩沖靖久

平成4年7月30日受付

平成5年4月16日受理

れわれの誤判定例を細胞学的，組織学的に対比して原因を検討した。

これら過程により，子宮内膜細胞診の偽陽性，偽陰性について若干の知見を得たので，多少の文献的考察を加えて報告する。

II. 材料と方法

呉共済病院では子宮内膜細胞診のスクリーニングを2名の細胞検査士により行い，疑陽性以上を指導医と一緒に検鏡し，最終診断を下している。対象は，1987年から1990年までの4年間に，当院で子宮内膜細胞診を受けた2346例の患者の3030検体である。検体採取法は主にエンドサイト法であるが，一部はキュレット法によった。結果は陰性，疑陽性，陽性，判定不能に分類している。このうち細胞診陽性例について臨床経過を追跡し，偽陽性例を明らかにした。次に当院で扱った子宮体癌症例について内膜細胞診判定結果を調べ，偽陰性例を明らかにした。これら偽陽性例と偽陰性例をあわせて誤判定例とした。

次にこれら誤判定例を，年齢，月経歴，主訴を明示して，他施設の細胞検査士16名にスクリーニングしてもらった。すなわち16名は同一場所に集合し，複数用意した顕微鏡により，1検体約10分で検鏡した。16名の経験年数は資格取得後2年（1名），3年（1名），4年（1名），5年（2名），6年（1名），7年（1名），8年（2名），9年（2名），12年（2名），17年（1名），19年（1名），22年（1名）である。なお，細胞検査士が判定困難あるいは時間切れのため，判定を放棄した場合は除外し，判定結果を判定不能，陰性，疑陽性，陽性に分けた。これらを診断別，経験年数別に分類して分析し， χ^2 検定により有意差検定した。

最後に，誤判定例の細胞診検体と組織診検体を再検討し，その原因を検索した。

III. 結 果

1. 細胞診結果の集計と誤判定例の内訳

3030件の子宮内膜細胞診検体のうち重複検査を除いた実症例数は2346例であった。当初の判定別内訳は，陰性2211例（94.2%），疑陽性67例（2.8%），陽性44例（1.9%），判定不能24例（1.0%）である（表1）。

陽性44例の経過追跡の結果，17例（39%）が子宮頸部腫瘍の内膜への混入ないし波及で，癌腫が14例（32%），内膜増殖症2例（5%），非腫瘍性症例7例（16%）であった（表2）。また4例（9%）は経過観察中で最終診断を下せなかった。癌腫14例のうちには，転移癌3例が含まれていた。組織診以前に陽性と判定された子宮体癌症例は9例で，細胞診単独では陰性で，内膜生検時の細胞診で陽性と判定された内膜癌例が2例あり，これは偽陰性症例として扱った。最終的に非腫瘍性症例と診断されたものは7例（16%）で，これを偽陽性例とした。これら症例の最終診断は，萎縮性内膜4例（57%），IUD挿入例，合胞性内膜炎，正常内膜が各1例（14%）であった（表3）。偽陽性例の全症例に占める割合は0.3%である。

表1 呉共済病院における子宮内膜細胞診症例数

(1987年～1990年)

子宮内膜細胞診	陰 性	疑陽性	陽 性	判定不能	合 計
症 例 数	2211 (94.2%)	67 (2.8%)	44 (1.9%)	24 (1.0%)	2346 (100%)

表2 子宮内膜細胞診陽性例の追跡調査による最終診断

(1987年～1990年)

最終診断	症例数
子宮頸部腫瘍	17 (39%)
癌 腫	14 (32%)
内膜増殖症	2 (5%)
非腫瘍性症例	7 (16%)
経過観察例	4 (9%)
合 計	44(100%)

表3 子宮内膜細胞診偽陽性例の最終診断

(1987年～1990年)

最終診断	症例数
萎縮性内膜	4 (57%)
IUD挿入例	1 (14%)
合胞性内膜炎	1 (14%)
正常内膜	1 (14%)
合 計	7(100%)

一方, 同期間中, 生検または手術により子宮体癌と確定した症例は19例存在した。これら症例の細胞診判定による内訳は, 陰性5例(26%), 疑陽性3例(16%), 陽性9例(47%), 判定不能2例(11%)であった(表4)。この陰性5例を偽陰性とした。これが全症例に占める割合は0.2%である。偽陰性5例の組織型別内訳は高分化型内膜型腺癌4例, 子宮筋腫合併の腺棘細胞癌1例であった。なお後者は同時に採取された内膜組織診でも腫瘍細胞は採取されておらず, 細胞診再検討でも標本上に腫瘍細胞は同定できないため, 筋腫により採取器具が癌病変まで到達していなかったと判断された。また, 高分化型内膜型腺癌4例中3例は細胞検査士が1人だけでスクリーニングした症例と判明した。なお, 高分化型内膜型腺癌は12例あり, そのうち4例(33%)が陰性と細胞診判定されていた。判定不能例は出血が多く, 内膜細胞が採取されていなかった症例と, 子宮腔全体が壊死物質で被われており腫瘍細胞や内膜細胞が出現しなかった症例の2例である。

2. 16名の細胞検査士による誤判定12例の検討結果

誤判定例12例について, 16名の細胞検査士による判定結果を, 症例別, 経験年数別に分類し対比した(表5)。萎縮性内膜と高分化型内膜型腺癌は4例ずつ

存在し, 16名のべ診断数を示した。各群とも検査士が判定を放棄した例は除外した。萎縮性内膜で21%, IUD挿入例で13%, 合胞性内膜炎で7%, 変性の強い正常内膜で50%の検査士が陽性と判定した。一方, 高分化型内膜型腺癌で44%, 腺棘細胞癌で81%の検査士が陰性と判定した。萎縮性内膜では細胞検査士の経験年数が11年以上の群で誤判定が少なく, 疑陽性が58%と多い傾向がみられた。萎縮性内膜と高分化型内膜型腺癌で, 判定結果を経験年数7年以下と8年以上の2群に分けて, 診断別に, 陰性, 疑陽性, 陽性の各群間の有意差を検討したが, 経験年数による有意差はなかった($p=0.01$)。その他の症例でも経験年数による判定の差は認められなかった。

3. 誤判定例の細胞診および組織診所見

誤判定例のうち, 偽陽性の内膜細胞診をみると, 萎縮性内膜症例では4例とも大きな内膜細胞集団を認めるものの, その重積性は比較的低く, シート状に出現していた。しかしながら重積のある細胞集団が出現し

表4 生検または手術により確定した子宮体癌症例の子宮内膜細胞診判定結果

(1987年~1990年)				
陰 性	疑陽性	陽 性	判定不能	合 計
5(26%)	3(16%)	9(47%)	2(11%)	19(100%)

表5 細胞検査士の経験年数別にみた誤判定症例12例の追試検査結果

経験年数 (人数)	判 定	萎縮性内膜 (4症例)(%)	IUD挿入例 (1症例)(%)	合胞性内膜炎 (1症例)(%)	変性の強い 正常内膜 (1症例)(%)	高分化型 内膜型腺癌 (4症例)(%)	腺棘細胞癌 (1症例)(%)
0~4年 (3名)	不 能	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	—	4 (33)	2 (67)	1 (33)	1 (33)	5 (42)	3(100)
	±	5 (42)	1 (33)	1 (33)	0 (0)	6 (50)	0 (0)
	+	3 (25)	0 (0)	1 (33)	2 (67)	1 (8)	0 (0)
5~7年 (4名)	不 能	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (7)	0 (0)
	—	6 (38)	3 (75)	3 (75)	0 (0)	5 (33)	3 (75)
	±	6 (38)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	6 (40)	1 (25)
	+	4 (25)	1 (25)	0 (0)	3 (75)	3 (20)	0 (0)
8~10年 (4名)	不 能	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (7)	0 (0)
	—	5 (31)	2 (50)	2 (67)	0 (0)	9 (60)	2 (50)
	±	6 (38)	2 (50)	1 (33)	2 (50)	4 (27)	2 (50)
	+	5 (31)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (7)	0 (0)
11年以上 (5名)	不 能	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	0 (0)
	—	7 (37)	2 (40)	1 (25)	1 (20)	8 (40)	5(100)
	±	11 (58)	2 (40)	3 (75)	2 (40)	9 (45)	0 (0)
	+	1 (5)	1 (20)	0 (0)	2 (40)	1 (5)	0 (0)
合 計 (16名)	不 能	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (13)	4 (6)	0 (0)
	—	22 (35)	9 (56)	7 (50)	2 (13)	27 (44)	13 (81)
	±	28 (44)	5 (31)	6 (43)	4 (25)	25 (40)	3 (19)
	+	13 (21)	2 (13)	1 (7)	8 (50)	6 (10)	0 (0)

各項目とも細胞検査士の判定放棄例は除外した

写真 1 萎縮性内膜例 (Pap. 染色, ×10)

写真 4 IUD 挿入例, 内膜細胞集団と多核組織球 (矢印), 石灰化小体 (鏝) を認める (Pap. 染色, ×10)

写真 7 流産後の合胞性内膜炎例, 内膜細胞集団と比較的細胞質の豊富な大型の再生上皮様異型細胞 (矢印) を認める (Pap. 染色, ×10)

写真 10 高分化型内膜型腺癌例 (Pap. 染色, ×10)

た症例も存在した (写真 1)。高倍では 4 例中 2 例に核の大小不同, 核縁の不正および肥厚がみられ, 濃染性大型核とクロマチン増量が 1 例ずつみられた (写真 2)。クロマチン増量を示した症例は内膜組織診でも内膜上皮に核の腫大, 大小不同を認めた (写真 3)。この症例以外の 3 例では細胞診上, ところどころにやや大型の核を持った重積性の低い細胞集団が出現し, 核の大小不同, 濃縮, 膨化, 核縁の不正, 肥厚, 核分裂, 著明な核小体が見られ, 異型性を示す内膜再生あるいは扁平上皮化生細胞の像を示した。

IUD 挿入例では細胞診標本上にしばしば内膜細胞集団以外に多核組織球, 石灰化小体が見られ (写真 4, 5), 一部に内膜細胞の配列の乱れや核の大小不同を伴う異型細胞集団が存在し, IUD 挿入の記載がなく, 誤判定した (写真 6)。合胞性内膜炎では, 細胞診で内膜細胞集団以外に比較的細胞質の豊富な大型の再生上皮様異型細胞が散見され (写真 7, 8), 絨毛上皮細胞はほとんど出現していなかった。後の組織診に

よりこの症例は流産後の合胞性内膜炎と判明した。正常内膜症例の細胞診では, 細胞変性が全体に強く, 一部に核の大小不同を伴う細胞集塊がみられたため判定不能とせず陽性として誤判定した (写真 9)。

偽陰性の高分化型内膜型腺癌の細胞診では, 比較的大きな内膜細胞集団がみられ, 細胞の重積性も高かったが, 4 例中 2 例は明らかな異型性を示す内膜細胞集団はみられず (写真 10, 11), このうち 1 例では細胞変性が強かった。ほかの 2 例でも核異型を観察できる細胞集団は比較的少なかった。前者 2 例は, 病理組織においても核異型は軽度であり (写真 12), 細胞診上変性の強かった 1 例は腫瘍の子宮腔側が変性内膜癌で被われており, ほかの 1 例は腫瘍が卵管角部に局限した症例であった。一方, 核異型を観察できた 2 例中 1 例は, 病理組織学的に腺腫性増殖症のなかのごく一部に腺癌を認めた症例で, 最後の 1 例は内膜搔爬により豊富な腺癌組織を認めた。組織学的に核異型を認めた萎縮性内膜と高分化型内膜型腺癌を比べると, 低倍では前者で内膜上皮細胞集団が小さく, 後者で大きい傾

向がみられ、その重積性は前者で低く、後者で高く不整を示す傾向を認め、後者で立体構造の不規則性が窺われた。また、高倍では前者で核の濃縮、膨化を示す細胞が認められ、後者でクロマチンの目立つ細胞が多い傾向がみられた。

偽陰性の腺棘細胞癌では、間質細胞や再生上皮細胞の集団がみられ、内膜上皮細胞集団は小さく、重積性も低い。内膜上皮細胞集団に配列の乱れを認めたが、核異型、クロマチンの増加は認められなかった。

IV. 考 察

近年子宮体癌は増加傾向にあり、スクリーニング検査として子宮内膜細胞診は重要性を増しつつある。しかしながらその精度は、直視下に検体採取できない点と、最も多い高分化型内膜型腺癌の細胞異型が軽度であるなどの理由により、必ずしも良好とはいえない¹⁻⁴⁾。検体採取方法は吸引法、擦過法などあり、吸引法については岡島ら⁴⁾が子宮体癌 214 例中疑陽性、陽性を合わせた診断率は 67~79% と報告している。最近本邦ではエンドサイトによる擦過法での報告が増えており、いずれもその有用性を報告している^{1,3)}。

われわれの主にエンドサイトを用いた成績は、全症例中偽陽性 0.3%、陽性例に対する疑陽性例の比 1.47、子宮体癌症例での偽陰性 26% であった。蔵本ら³⁾は吸引法および擦過法を用いて、それぞれ 0.09%、2.88、16.7% と報告している。われわれの成績は蔵本らに比べて偽陽性および偽陰性がやや高いものの、疑陽性例はかなり少なく、妥当なものと考えられた。

誤判定例の追試検査でも、萎縮性内膜では全体として 21% の人が陽性と誤判定した。また、経験年数別にみると 11 年以上の群で誤判定率が 5% と低下していた。しかしながらこの群では疑陽性が 58% と多く、陰性は 37% とほかの群と差がなかった。このほか IUD の記載がないために偽陽性となった症例の追試検査において 13% が陽性、56% が陰性とし、合胞性内膜炎では 7% が陽性、50% が陰性としており、臨床情報の重要性和同時に、われわれの内膜細胞診に対する知識不足を痛感した。藤田ら¹⁾は内膜間質細胞の混入を過大評価の原因としてあげている。内膜上皮が変性を伴う場合、間質細胞との鑑別が紛らわしくなるが、われわれはできる限り変性の少ない内膜上皮により判定するよう心がけており、今回の誤判定症例には

内膜間質細胞による誤判定は認められなかった。また、細胞が変性していた正常内膜例では、50% が陽性とし、採取手技の不適切な腺棘細胞癌例では 81% が陰性と判定した。したがって、適切な検体採取および処理が行われない場合も誤判定に陥る可能性が高いといえる。高分化型内膜型腺癌 4 例では全体で 44% が陰性と誤判定し、疑陽性 40%、陽性 10% であった。また、経験年数による差はみられなかった。山岸⁵⁾は癌細胞を少数含む標本を 60 名の細胞検査士に 1 標本 3 分でスクリーニングしてもらい、検鏡面積が大きくなるほど癌細胞の見落としが増え、これは細胞検査士の経験年数とは明確な関係がなかったと報告し、速すぎるスクリーニングの危険性を指摘している。今回は時間を考慮して 1 標本約 10 分でスクリーニングしていることから、盲目的に採取された内膜細胞診標本より、形態学的異型性が特に少ない高分化型内膜型腺癌をスクリーニングすることの困難さを示す結果となった。

誤判定例の細胞診と組織診の再検討より、萎縮性内膜例で、組織学的に核異型を示す症例が存在することが示された。また、萎縮性内膜例では異型性を示す内膜再生上皮あるいは扁平上皮化生が出現する場合があります。これも誤判定の原因と推察された。IUD 挿入例ではその細胞診の特徴を知っていれば誤判定しなかったといえる。合胞性内膜炎でも再生上皮様異型細胞を陽性としていた。高分化型内膜型腺癌の細胞診再検で、核異型より 1 例は疑陽性、1 例は陽性と判定することは可能と考えられた。ほかの 2 例は細胞診上異型性の低さや変性により陽性判定は困難といわざるを得ない。高分化型内膜型腺癌の細胞診上の特徴は、核異型を示した萎縮性内膜に比べると、内膜上皮集団が大きく、重積性は高く不整を示し、核のクロマチンが目立つ点であった。腺棘細胞癌では細胞診再検でも陽性と判定することは困難と考えられた。

以上よりわれわれの課題は、(1) 高分化型内膜型腺癌の偽陰性を少なくすること、(2) 萎縮性内膜の偽陽性を少なくすること、(3) 臨床情報を的確に伝えること、(4) 適切な検体採取を徹底することの 4 項目にまとめられる。このうち、特に (1) と (2) が誤判定例の大部分を占めていた。これらは主に細胞検査士と細胞診指導医の診断技術に係わる問題で、両者が内膜細胞診の特徴を理解し、的確なる判定基準を習得することが急務である。また、高分化型内膜型腺癌では単に経験年数を積むだけでは正しく判定できない症例も存在

し、内膜細胞診診断法の進歩に期待がかかる。その他効率の点では問題が残るが、今回偽陰性の高分化型内膜型腺癌 4 例中 3 例が一人の細胞検査士によりスクリーニングされていたことより、細胞検査士の判定傾向を補正する目的でダブルスクリーニングは有用であろう。さらに、細胞採取量を増やして、スクリーニングしやすい標本を作るために、今後検体採取方法および標本作製方法の改善、検討が重要である。石井ら²⁾は増淵式吸引器具またはエンドサイトにより採取された内膜を生食中で遠沈、洗浄し、擦り合わせ法で標本を作製して、構造異型を観察する方法を報告しており、今後の成績に期待したい。

次に上記の (3) と (4) を少なくさせるためには、細胞診を施行する医師と細胞検査士、指導医の間の緊密な連絡体制を確立し、前者に対して判定結果とともに問題点、疑問点を報告することが重要である。

最後に、子宮内膜細胞診の精度をさらに向上させるためには、今後とも定期的に retrospective な精度管理を行い、誤判定を少なくしてゆく努力が必要といえる。

稿を終えるにあたり、今回の追試検査に協力していただいた日本臨床細胞学会広島支部の細胞検査士の方々に感謝します。

Summary

Among the 2346 endometrial cytodiagnostic studies performed at Kure Kyosai Hospital from 1987 to 1990, there were 7 false positives (0.3%) and 5 false negatives (0.2%). These misdiagnosed specimens were rescreened by 16 certified cytotechnologists at other hospitals and reexamined.

Of the 7 false-positive cases among the 44 positive cases, 4 were ultimately diagnosed as atrophic endometrium, 1 as IUD endometrium, 1 as syncytial endometritis, and 1 as normal endometrium.

There were 19 cases of endometrial carcinoma, 5 of

which were judged negative, 3 suspicious, 9 positive, and 2 inadequate. Among the 5 false-negative cases, 4 were well-differentiated endometrial adenocarcinoma and 1 was adenoacanthoma.

As a result of rescreening, the cases of atrophic endometrium were judged positive by 21% of the cytotechnologists, the IUD case as positive by 13%, the syncytial endometritis as positive by 7%, the degenerated normal endometrium as positive by 50%, the well-differentiated adenocarcinoma as negative by 44%, and the adenoacanthoma as negative by 81%. The length of time the cytotechnologists had been certified had no effect on their decisions except in the case of atrophic endometrium.

Reexamination of cytology and histology revealed that the false diagnosis was caused by atypical cells resembling regenerative epithelium in the cases of atrophic endometrium and syncytial endometritis, by poor cytological criteria and no information in the IUD case, by the presence of degenerative cells in the case of normal endometrium and by a sampling error in the case of adenoacanthoma. Diagnosis was difficult in some cases of atrophic endometrium and well-differentiated adenocarcinoma.

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) 石井保吉・他：体内膜細胞診における腺腫性増殖症および高分化型内膜型腺癌の判定基準について，日臨細胞誌，30：651～656，1991。
- 3) 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。
- 4) 岡島弘幸・他：癌研婦人科における内膜細胞診一増淵式反復吸引細胞診について一，日臨細胞誌，19：1～6，1980。
- 5) 山岸紀美江・他：細胞検査士のスクリーニングにおける癌細胞の見落としについて，日臨細胞誌，27：919～925，1988。

写真 2 萎縮性内膜例, 写真 1 と同一症例
(Pap. 染色, $\times 100$)

写真 3 萎縮性内膜例, 写真 1, 2 と同一症例
(H-E 染色, $\times 100$)

写真 5 IUD 挿入例, 多核組織球, 石灰化小体
を認める (Pap. 染色, $\times 20$)

写真 6 IUD 挿入例, 異型細胞集団も存在した
(Pap. 染色, $\times 100$)

写真 8 流産後の合胞性内膜炎例, 再生上皮様
異型細胞 (Pap. 染色, $\times 100$)

写真 9 変性の強い正常内膜例, 変性を伴う
内膜細胞集団 (Pap. 染色, $\times 100$)

写真 11 高分化型内膜型腺癌例, 写真 10 と同
一症例 (Pap. 染色, $\times 100$)

写真 12 高分化型内膜型腺癌例, 写真 10, 11 と
同一症例 (H-E 染色, $\times 100$)