原 著

子宮体癌のスクリーニングにおける子宮内膜
細胞診とセルブロック法併用の有用性愛知医科大学産婦人科学教室¹⁾, 同 附属病院病理部²⁾藪下 廣光¹⁾ 古谷 博¹⁾ 水野 義己²⁾ 小枝 吉紀²⁾原 一夫²⁾ 野口 昌良¹⁾ 中西 正美¹⁾

子宮内膜細胞診の診断精度の向上を目的として、子宮内膜細胞診とともに、細胞診材料採取時に得られた小組織片を用いた組織診（セルブロック法）を子宮内膜細胞診と併用して行い、その有用性を検討した。

不正性器出血、癌検診希望などを主訴とした患者 87 例を対象とし、21 例については、内膜試験掻爬による組織診を併せて行った。

子宮内膜細胞診の結果は、陰性 78 例、疑陽性 3 例、陽性 6 例であり、セルブロック法の結果は、悪性所見なし 62 例、異型増殖症 1 例、腺癌 8 例、検体不良 16 例であった。セルブロック法での検体不良例を除く 71 例について、両者の結果が一致したものは 67 例（94.4%）であり、子宮内膜細胞診が陰性でセルブロック法では異型増殖症と判定したものが 1 例、子宮内膜細胞診が疑陽性とした 3 例のうちで腺癌と判定したものの 2 例、悪性所見なしと判定したものの 1 例があった。内膜試験掻爬による組織診を行った 21 例のうち腺癌は 9 例あり、これらでの子宮内膜細胞診の陽性例は 6 例（66.7%）であったのに対し、セルブロック法の陽性例は 8 例（88.9%）であった。

以上の結果より、子宮内膜細胞診とセルブロック法の併用は、子宮体癌スクリーニングにおける細胞の判定の困難性を克服することで細胞診の診断精度を明らかに向上させることが示された。

Key words : Endometrial cancer—Cell block method—Cytology—Mass screening

I. はじめに

本邦においても子宮体癌は近年漸増傾向にあるが、

Significance of the cell block method in combination with cytology in mass screening for endometrial cancer

Hiromitsu YABUSHITA¹⁾, M.D., Hiroshi FURUYA¹⁾, M.D., Yoshimi MIZUNO²⁾, C.T., I.C.T., Yoshinori KOEDA²⁾, C.T., I.C.T., Kazuo HARA²⁾, M.D., Masayoshi NOGUCHI¹⁾, M.D., Masami NAKANISHI¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Aichi Medical University.

²⁾Division of Pathology, Aichi Medical University Hospital.
論文別刷請求先 ☎ 480-11 愛知県愛知郡長久手町大字岩作字
雁又 21 愛知医科大学産婦人科学教室 藪下廣光

平成 7 年 2 月 27 日受付

平成 7 年 6 月 23 日受理

子宮内膜細胞診（内膜細胞診と略す）は、老人保健法の適用もあり、子宮体癌のスクリーニングのために広く実施されている。しかし、内膜細胞診による子宮体癌スクリーニングには、sampling error や細胞の判定の困難性、とりわけ内膜増殖症と高分化型内膜腺癌との鑑別診断の困難性といった問題点が残されている。細胞異型所見に加え構造異常所見の情報も得て、子宮体癌の診断精度をより確かなものにするためには、子宮内膜試験掻爬（内膜試験掻爬）による組織診を行えばよいが、患者の苦痛、検体採取の煩雑さを考えるとすべての症例に行えるものではない。そこで今回、われわれは夏目ら¹⁾の提唱しているセルブロック法に注目し、当院における内膜細胞診の精度向上を目的として、細胞診とともに細胞診材料採取時に得られ

た小組織片を用いた組織診（セルブロック法）を併用し、その有用性を検討した。

II. 対象と方法

対象は不正性器出血、癌検診希望などを主訴に愛知医科大学産婦人科を受診した 87 例とした。材料は、オネストブラシあるいはエンドサイトのいずれかの採取器具で採取した。細胞診の標本は採取された材料をスライドガラスに塗抹し、ジエチルエーテル/エタノール液で固定後 Papanicolaou 染色して作成した。セルブロック法の標本は、細胞診標本塗抹後に残った材料を 10% ホルマリン液 5 ml を入れたスピッツ内に浮遊させて固定した後、1500 rpm 5 分間遠沈し、上清を捨てて沈渣物をナイロンメッシュ製収納袋（サンプルパック、栄研器材社）に回収し、脱水、脱アルコール、パラフィン浸透したのち、パラフィン包埋して作成し、薄切切片をヘマトキシリン・エオジン染色し組織診に供した。なお、同時に内膜試験掻爬を施行し、組織診を行ったものは 21 例であった。

III. 結 果

87 例の対象症例における主訴は、不正性器出血 54 例、癌検診希望 22 例、その他 11 例であり、採取器具はオネストブラシ 79 例、エンドサイト 8 例であった。

細胞診の結果は、陰性 78 例 (89.7%)、疑陽性 3 例 (3.4%)、陽性 6 例 (6.9%) であり、セルブロック法の結果は、悪性所見なし 62 例 (71.3%)、異型増殖症 1 例 (1.1%)、腺癌 8 例 (9.2%)、検体不良 16 例 (18.4%) であった。セルブロック法での検体不良例を除く 71 例のうち、細胞診とセルブロック法の結果が合致したものは 67 例 (94.4%) であった。なお、内膜試験掻爬による組織診にて確定診断の得られた 21 例について同様の検討をした結果、セルブロック法での検体不良 2 例を除く 19 例中、両者の結果の合致したものは 17 例 (89.5%) であった。両者の結果の不一致例は、細胞診が陰性でセルブロック法では異型増殖症と診断しえた 1 例、細胞診では確定に至らず疑陽性としたが、セルブロック法で腺癌と診断できた 2 例、および細胞診では疑陽性としたが、セルブロック法では悪性所見なしと診断できた 1 例の計 4 例であった。なお、検体不良の内訳は、検体微少で判定不能 10 例、他部位（頸管内膜）組織採取 1 例、組織が採取されていない 5 例であり、これらでの材料採取器具はすべてオネストブラシであった（表 1）。細胞診で陰性と判定したが、セルブロック法では異型増殖症と診断した症例の細胞および組織所見を写真 1 に示した。なお、この症例はその後の受診がなく、内膜試験掻爬はなし得なかった。また、細胞診では疑陽性と判定したが、セルブロック法では腺癌と診断した 1 症例の細胞および組織所見を写真 2 に示した。内膜試験掻爬による組織診

表 1 細胞診結果とセルブロック法結果の比較

a) 内膜試験掻爬を施行していない症例を含む 87 例における結果				
細胞診	セルブロック法			
	悪性所見なし	異型増殖症	腺癌	検体不良*
陰性 (n=78)	61 (78.2%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	16 (20.5%)
疑陽性 (n=3)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)
陽性 (n=6)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (100.0%)	0 (0.0%)
Total (n=87)	62 (71.3%)	1 (1.1%)	8 (9.2%)	16 (18.4%)
b) 内膜試験掻爬を施行した 21 例における結果				
細胞診	セルブロック法			
	悪性所見なし	異型増殖症	腺癌	検体不良*
陰性 (n=13)	11 (84.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (15.4%)
疑陽性 (n=2)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)
陽性 (n=6)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (100.0%)	0 (0.0%)
Total (n=21)	11 (52.4%)	0 (0.0%)	8 (38.1%)	2 (9.5%)

*検体不良；検体微少 1 例，他部位組織採取 1 例

は21例に施行され、悪性所見なし11例(52.3%)、嚢胞性腺増殖症1例(4.8%)、腺癌9例(42.9%)であった。細胞診と内膜試験掻爬による組織診の結果を比較すると、細胞診は陰性であったが内膜試験掻爬による組織診では嚢胞性腺増殖症であったもの1例、腺癌であったもの1例があり、細胞診は疑陽性であったが内膜試験掻爬による組織診では腺癌であったものが2例あった。両者の結果の一致率は21例中17例(81%)であり、腺癌症例での細胞診の陽性率は9例

中6例(66.7%)であった(表2)。次に、セルブロック法と内膜試験掻爬による組織診の結果を比較すると、セルブロック法で悪性所見なしと診断したが、内膜試験掻爬による組織診では嚢胞性腺増殖症であったもの1例、腺癌であったもの1例があった。両者の結果の一致率は、検体不良の2例を除いて19検体中17例(89.5%)であり、腺癌症例でのセルブロック法の陽性率は9例中8例(88.9%)であった(表3)。

IV. 考 察

近年、子宮体癌は漸増傾向にあり、本邦においても子宮癌の15%以上を占めるようになってきている²⁾。このような背景から、1987年より老人保健法により、細胞診による子宮体癌検診が導入され、広く実施されるにいたっている。しかし、子宮内膜細胞診には、子宮頸部細胞診とは異なり、sampling errorや細胞の判定の困難性といった未解決の問題が残されている。子宮内膜細胞診における細胞の判定の困難性には、内膜増殖症と高分化型内膜腺癌との鑑別が困難なための偽陰性例や、微小組織塊として採取された細胞を塗抹して標本作製するために細胞の重積による偽陽性例などが考えられる。特に細胞診では、細胞異型はとらえることができても構造異型の所見をとらえることがときに難しいためにこのような問題点が生ずると考えられ、組織診断との併用が望まれるが、患者の苦痛を考えれば全例に子宮内膜試験掻爬を行うことも

写真1 異型増殖症例。細胞診(左: Pap. 染色, $\times 400$)では、採取された細胞がきわめて少なく、核が重積し、クロマチンが軽度増量した円柱上皮からなる細胞集団はこの1カ所にしか認めず、陰性と判定した。セルブロック法(右: H-E 染色, $\times 200$)では乳頭状に増殖する腺管像を認め、異型増殖症とした。

写真2 腺癌症例。細胞診(左: Pap. 染色, $\times 400$)では、比較的良好な核を有する円柱上皮細胞集団で、軽度の細胞配列の異常および軽度の重積性を認め疑陽性と判定した。セルブロック法(中央: H-E 染色, $\times 200$)では、細胞異型は軽度であるが、不規則な腺管構造の増生を認め、比較的分化した内膜腺癌と診断した。内膜試験掻爬による組織診(右: H-E 染色, $\times 200$)では高分化型内膜腺癌の所見を呈した。

無理である。そこで、今回、子宮内膜細胞診の材料採取時に得られた小組織片を用いた組織診、いわゆるセルブロック法を併用して行い、その有用性を検討した。

従来行われてきた遠心管を用いたセルブロック法^{3,4)}は作製手技が煩雑であり、Kung⁵⁾らおよび川嶋ら⁶⁾や森ら⁷⁾は、遠心後の沈澱物に寒天を加えて手技を簡便化している。今回われわれが行ったセルブロック法は夏目ら¹⁾の提唱したメッシュ収納袋を用いた方法で、メッシュに材料を入れたままパラフィン切片作製の過程に組み入れることもでき、きわめて簡便な方法である。

今回の検討結果では、87例中16例にセルブロック法の検体不良例があり、これを除く71例での細胞診とセルブロック法の結果の一致は、異常所見のない61例と腺癌6例の67例(94.4%)にみられた。不一致例は、細胞診陰性でセルブロック法の結果が異型増殖症の1例、細胞診疑陽性でセルブロック法では異常のなかった1例と細胞診疑陽性でセルブロック法では腺癌であった2例の計4例であった。なお、内膜試験掻爬による組織診も行い得た21例で、細胞診とセルブロック法の診断精度を比較すると、腺癌での陽性率は細胞診での9例中6例(66.7%)に比べ、セルブロック法では9例中8例(88.9%)とセルブロック法の併用により細胞診疑陽性2例を腺癌と診断しえた。したがって、細胞診におけるセルブロック法の併用は判定に苦慮する細胞診疑陽性例において、内膜試験掻爬の代用となりうる点で有用であると考えられる。しか

し、腺癌の9例中1例では細胞診、セルブロック法ともに偽陰性であり、これは検体採取に問題があったものと思われる。

セルブロック法の利点は、細胞異型所見に加え、細胞診では判定困難な構造異型の所見も明確にとらえることができることにより、先に述べたように細胞診での見落としや偽陽性例をなくすることができることであり、さらに内膜試験掻爬のように患者に苦痛を与えたり、頸管が狭く、掻爬に困難を来す症例でも頸管拡張などを行うことなく簡便に検体採取ができることである。一方、セルブロック法の欠点としては、Sampling errorが第1に考えられる。今回の検討でも、87例中16例(18.4%)の検体不良例と1例の検体採取不良による偽陰性例があった。検体不良例の内訳は、検体が微小で判定不能のもの(10例, 11.5%)、他部位組織採取のもの(1例, 1.1%)、組織が採取されていないもの(5例, 5.7%)であったが、これらはすべて閉経後症例であり、採取器具はオネストブラシが使用されていた。採取器具については、今回オネストブラシとエンドサイトを用いたが、オネストブラシに比べエンドサイトの方が材料が組織片として採取されやすく、セルブロック法には適していると考えられた。また、オネストブラシはロックがあつて子宮腔長の長い場合ではブラシ部分が十分奥まで届いていないこともあり、現在同じブラシ型採取器具でロックのないウテロブラシ(帝国臓器)を使用して検討中である。Sampling errorを克服することは細胞の判定の困難性を克服すること以上に、子宮体癌のスクリーニングには重要であり、現在までに種々の採取器具が開発されているものの、内腔に突出せず筋層方向に腫瘍形成をする内向型の腺癌や、卵管角部などに形成された小さい腫瘍性病変の症例では、当然採取不良となる場合も多いことが考えられ、今後も採取器具、方法の改良が必要である。さらに、セルブロック法は簡便であるとはいえ、患者への経済的負担を考えると全例に行うこともできず、今後どのような症例に適用するか

表2 細胞診結果と内膜試験掻爬による組織診結果の比較

細胞診	内膜試験掻爬による組織診		
	悪性所見なし	嚢胞性腺増殖症	腺癌
陰性(n=13)	11(84.6%)	1(7.7%)	1(7.7%)
疑陽性(n=2)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(100.0%)
陽性(n=6)	0(0.0%)	0(0.0%)	6(100.0%)
Total(n=21)	11(52.3%)	1(4.8%)	9(42.9%)

表3 セルブロック法結果と内膜試験掻爬による組織診結果の比較

セルブロック法	内膜試験掻爬による組織診		
	悪性所見なし	嚢胞性腺増殖症	腺癌
悪性所見なし(n=11)	9(81.8%)	1(9.1%)	1(9.1%)
腺癌(n=8)	0(0.0%)	0(0.0%)	8(100.0%)
検体不良(n=2)	2(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Total(n=21)	11(52.3%)	1(4.8%)	9(42.9%)

という基準も考えられるべきである。

V. ま と め

1. 子宮内膜腺癌における診断精度は、細胞診の66.7%に比べ、セルブロック法の併用では88.9%と明らかに向上した。

2. セルブロック法では、細胞異型所見に加え、細胞診では判定困難な構造異常所見もとらえることができ、とりわけ異型内膜増殖症と高分化型内膜腺癌との鑑別を的確に行い得る。

3. セルブロック法は、患者に苦痛を与えることなく簡便に行える方法であるが、Sampling errorによる見落としや検体不良例があり、今後検体採取に工夫を加える必要がある。

Summary

To improve the diagnostic accuracy of endometrial cytology, the cell block method was used in combination with cytology for endometrial cancer screening in cytological specimens. The specimens were obtained using a brush from 87 patients who visited the Gynecology Clinic of Aichi Medical University Hospital complaining of irregular vaginal bleeding or requesting cytological examinations.

Based on endometrial cytological evaluation, the 87 subjects consisted of 78 cases considered negative, 3 cases with suspicious positive lesions and 6 cases with positive lesions. Evaluation with the cell block method served to classify them into 62 cases with no malignancies, one with atypical hyperplasia, 8 with adenocarcinomas, and 16 with sampling errors. In 67 (94.4%) of 71 cases, excluding those with sampling errors, the cytology results agreed with those obtained by the cell block method. However, 2 cases judged to be suspicious positive by cytology were diagnosed correctly as adenocar-

cinoma by the cell block method; and one case judged to be negative by cytology was diagnosed as atypical hyperplasia with the cell block method. Eight (88.9%) of 9 cases of endometrial adenocarcinoma diagnosed histologically with specimens obtained by endometrial biopsy curettage proved to be adenocarcinoma by the cell block method, although 6 cases (66.7%) among them were also positive by cytology. Another case was negative in both cytology and the cell block method.

These results led us to conclude that the cell block method, in combination with endometrial cytology, improved the diagnostic accuracy of mass screening for endometrial cancer.

文 献

- 1) 夏目園子, 新福正人, 佐竹立成, 丸山孝夫, 鷺見成晴, 金子正博. 子宮内膜細胞診におけるセルブロック法の検討. 日臨細胞誌 1991; 30: 657~661.
- 2) 婦人科腫瘍委員会報告. 婦人科腫瘍委員会第32回治療年報. 日産婦誌 1994; 46: 935~1001.
- 3) Krogerus, L.A., Andersson, L.C. A simple method for the preparation of paraffin-embedded cell blocks from fine needle aspirates, effusions and brushings. Acta Cytol. 1988; 32: 585~587.
- 4) 篠田玲子, 清水一男. 検体の処理および固定法. Medical Technology 1984; 12: 571.
- 5) Kung, I.M., Chan, S-K., Lo, E.F. Application of the immunoperoxidase technique to cell block preparation from fine needle aspirates. Acta Cytol. 1990; 34: 297~303.
- 6) 川嶋活彦, 栗田佳子, 田丸順子, 近内明子, 田丸盛夫. 寒天を用いたセルブロック法. 日臨細胞誌 1987; 26: 793.
- 7) 森真理子, 蔵重 亮, 元井 信. セルブロック法による子宮内膜増殖症の細胞診. 日臨細胞誌 1990; 29: 235.