原 著

子宮内膜細胞診に出現する正常子宮内膜腺細胞塊と
正常子宮内膜間質細胞塊に関する検討北里研究所メディカルセンター病院検査科¹⁾, 同 病理部²⁾, 同 産婦人科³⁾, 北里大学医学部産婦人科⁴⁾今井 忠朗¹⁾ 横野 秀樹¹⁾ 本告 匡²⁾ 泉 貴文³⁾源田 辰雄³⁾ 蔵本 博行⁴⁾

エンドサイトを用いて採取された無病正常例 354 例の内膜細胞診標本を詳細に観察し, 子宮内膜腺細胞塊 normal glandular cell cluster (n-GCC) と子宮内膜間質細胞塊 normal stromal cell sheet (n-SCS) に注目し, これを規定した. また, 内膜細胞診標本 1 枚あたりにみられた n-GCC, n-SCS の出現数, 出現頻度を検討し, 以下の結果を得た.

① 年齢別に検討したところ, n-GCC は 20 歳代, 30 歳代, 40 歳代において出現数, 出現率ともに多く認められ, 50 歳代以後では有意に漸減していた ($p < 0.01$). n-SCS も同様減少したが, 60 歳以後で, n-GCC に比べ年代遅かった ($p < 0.01$). ② 性周期別に検討した 177 例では, 分泌期に比べ増殖期で n-GCC の判別が容易であり, 出現数も有意に多かった ($p < 0.025$). ③ 閉経前後で検討した 270 例では, 閉経後 n-GCC の平均出現率が 1.7 個であり, 閉経前 10.1 個に比べ著しく少なかった ($p < 0.01$).

以上, 正常内膜細胞診に出現する細胞塊を n-GCC, n-SCS として把握し, 年齢, 性周期, 閉経の有無によるそれらの出現パターンを理解しておくことは, ともすれば細胞診断が難しい子宮内膜異型増殖症や分化型子宮内膜癌の早期発見に役立つ基礎的資料となり得ると考える.

Key words: Endometrium—Cytology—Endocyte

I. はじめに

子宮内膜細胞診は, 子宮内膜癌の増加に伴い広く一

Cytological study of endometrial cell cluster

Tadaaki IMAI¹⁾, C.T., I.A.C., Hideki YOKONO¹⁾, C.T., I.A.C., Tadashi MOTOORI²⁾, M.D., Takafumi IZUMI³⁾, M.D., Tatu GENDA³⁾, M.D., Hiroyuki KURAMOTO⁴⁾, M.D., F.I.A.C.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Department of Pathology, ³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Kitasato Institute Medical Center Hospital

⁴⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Kitasato University School of Medicine

論文別刷請求先 ☎ 364 北本市荒井 6 の 100 北里研究所メディカルセンター病院検査科病理 今井忠朗

平成 8 年 1 月 31 日

平成 8 年 4 月 12 日

般に実施されるようになってきているが, 子宮内膜異型増殖症や分化型内膜腺癌などの診断は現在でもしばしば困難なことがある. その原因のひとつとして, 内膜細胞診では複雑な集塊が多数出現することが多く, 細胞個々での診断が困難¹⁾である場合が多いためと考えられる.

そこで子宮内膜異型増殖症, 分化型子宮内膜癌の診断のための基礎的情報として, 正常内膜細胞診において日常遭遇することの多い, 内膜細胞集塊を子宮内膜腺細胞塊 (n-GCC, normal glandular cell cluster) と子宮内膜間質細胞塊 (n-SCS, normal stromal cell sheet) の 2 つに分け詳細に分析し, これらの出現頻度を, 年齢別, 性周期別 (増殖期, 分泌期), さらに閉経前後について検討した.

II. 対象と方法

1. 検討対象

1989年4月から1993年5月までの過去4年1ヵ月の間に、北里メディカルセンター病院産婦人科を受診した無病正常者354例を対象に、年齢別（20歳代8例、30歳代36例、40歳代190例、50歳代83例、60歳代15例、70歳代22例）に検討した。さらに、354症例の中から、性周期の明らかな177例（増殖期90例、分泌期87例）、また閉経の有無の明らかな270例を（閉経前218例、閉経後52例）無作為に選別して検討した。これらの症例からエンドサイトで採取した内膜細胞をスライドガラスに塗抹し、型のごとくパパニコロウ染色を行い顕微鏡下で観察した。なお、症例ごとの標本枚数は1～2（平均1.1）枚である。

2. 検討項目

観察にあたっては、特に以下に規定する子宮内膜腺細胞塊（n-GCC）および子宮内膜間質細胞塊（n-SCS）に注目し、標本1枚あたりでの、これら細胞塊の出現数を算出し分析した。統計学的有意差はt検定により判定した。

3. 子宮内膜腺細胞塊（n-GCC）と子宮内膜間質細胞塊（n-SCS）の定義

1) 子宮内膜腺細胞塊（n-GCC）（写真1、3、5、7、9、11）

異型を認めない細胞からなる細胞集塊で、その長さは一定しないが長軸方向の辺縁で腺上皮細胞の柵状配列で裏打ちされた導管状集塊をn-GCCとした。

2) 子宮内膜間質細胞塊（n-SCS）（写真2、4、6、8、10）

異型を示さない細胞集団で、細胞配列は平面的な主として間質細胞からなるシート状ないし、ときに集塊状を示す細胞集塊をn-SCSとした。集塊の形と大きさはさまざまである。同一集塊内にn-GCCの部分とn-SCSの部分が混在、移行している場合は、n-GCCを重視しn-GCCに分類した。

III. 結 果

1. 内膜細胞集塊の形態的特徴

1) 増殖期内膜

(1) 増殖期前期：n-GCCは導管状を呈し²⁾、集塊の境界は明瞭で、最外層の細胞は規則的に集塊の長軸に沿って柵状配列を示す。その核は最外側に位置する（写真1）。中心域は細胞密度が高い。

n-SCSの細胞は単層に配列し、密にみられ細胞間の境界は不明瞭である（写真2）。

(2) 増殖期後期：n-GCCの柵状配列する最外層の細胞の核は細胞の中心へ移動する傾向を示し、細胞質は淡くぬけてみえ、やや豊富になる（写真3）。

n-SCSの細胞配列は密である（写真4）。

2) 分泌期内膜

(1) 分泌期前期：n-GCCの柵状配列する最外層の細胞核の位置は集塊の中心域に向かって移動する傾向が著明になり、最外層の細胞質は淡くぬけてみえる。またn-GCCの中心域の細胞密度も粗となる傾向を示し、部分的にN/C比の低下とともに細胞集塊の全体的な淡明化がみられる（写真5）。

n-SCSでは、細胞質の増加、N/C比の低下、細胞密度の低下が認められる。核間距離の不揃い、核の大小不同がうかがわれるが、核内クロマチンは微細で淡

写真1 増殖期前期。異型を認めない筒状、導管状を示したn-GCC（Pap.染色、×20）

写真2 増殖期前期。シート状に配列する細胞の間隔は密である（Pap.染色、×20）

写真3 増殖期後期。最外層に柵状配列する細胞の核は増殖期前期に比べ細胞の中心側に寄る傾向を示す (Pap. 染色, $\times 20$)

写真4 増殖期後期。細胞の間隔はどの周期より密の傾向にある (Pap. 染色, $\times 20$)

写真5 分泌期前期。最外層に柵状配列する細胞の核は増殖期後期より細胞の中心側に位置することが多い (Pap. 染色, $\times 20$)

写真6 分泌期前期。細胞間隔が広く、その境界が明らかになりはじめる (Pap. 染色, $\times 20$)

写真7 分泌期中期。最外層に柵状配列する細胞の核は細胞集塊の最外層側に寄る傾向を示す (Pap. 染色, $\times 20$)

明となる (写真6)。

(2) 分泌期中期: n-GCC は全体的に大型化し、形状の不規則化がみられる。核の位置は種々であるが、

分泌期前期に比し最外層に寄る傾向を示す (写真7)。

n-SCS の細胞間隔は広く、細胞境界が明らかとなり、また細胞間の接着は強固であるため蜂巢状構造がみられてくる (写真8)。細胞核は腫大するが、細胞質も豊富のため N/C 比は小さくなる。

(3) 分泌期後期: n-GCC の個々の細胞核は分泌中期に比べ小型化傾向を示し、N/C 比は最も小さい。n-GCC の最外層の細胞核は中期に比べ、さらに最外側に寄る傾向がみられる (写真9)。

n-SCS は蜂巢状構造がくずれるが、細胞境界は明瞭であり、N/C 比は最も小さく、核は濃縮状となり小型化する (写真10)。

3) 閉経期内膜

n-GCC は閉経前に比べ集塊の境界および柵状配列が不明瞭で歪んだ形態が多く、集塊の大きさは小型傾向を示す。細胞、核間距離も不規則性を示し、細胞間の結合性が弱く、ルーズであり、核は小型で濃縮傾向を示す (写真11)。

写真 8 分泌期中期. n-SCS に蜂巣状構造が著明になる (Pap. 染色, $\times 20$)

写真 9 分泌期後期. 最外層の細胞核は分泌期中期に比べ最外層に寄る傾向がみられる (Pap. 染色, $\times 20$)

写真 10 分泌期後期. 核は小型傾向を示し, N/C 比は小さい (Pap. 染色, $\times 20$)

写真 11 閉経後. 閉経後の n-GCC は最外層に柵状配列する細胞に乏しく, 閉経前の n-GCC に比べコンパクト感が薄れる (Pap. 染色, $\times 20$)

表 1 年齢別 n-GCC, n-SCS の平均出現数と出現率

年齢	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~
症例数	8	36	190	83	15	22
n-GCC 平均出現数	9.0	10.5	9.7	5.0	0.8	1.2
n-SCS 平均出現数	111.7	147.3	167.3	169.1	52.2	69.0
n-GCC 平均出現率(%)*	8.8	8.1	5.8	3.5	1.1	2.1

*: n-GCC 出現数/(n-GCC 出現数+n-SCS 出現数)

2. n-GCC と n-SCS の出現数と頻度

1) 年齢別の n-GCC と n-SCS の平均出現数および n-GCC の出現率

22 歳から 79 歳までの計 354 例を 10 歳きざみの年代別に検討した. 各年代別の内膜細胞診標本の 1 枚あたりに認められる n-GCC および n-SCS の平均出現数および全大型細胞塊 (n-GCC+n-SCS) 中に占める n-GCC の割合 (n-GCC 出現率) を表 1 に示す.

n-GCC は 20 歳代, 30 歳代, 40 歳代でそれぞれ

9.0, 10.5, 9.7 と他の年代に比べ高い数値を示し, 50 歳代以後漸減した. 特に 60 歳代以後はそれぞれ顕著に少なくなっていた.

20 歳代から 40 歳代までと, 50 歳代から 70 歳代までの 2 群間の n-GCC 出現数の比較では, 前者に有意に多かった ($P < 0.01$).

n-SCS の出現数では, 20 歳代, 30 歳代, 40 歳代, 50 歳代ではそれぞれ, 111.7, 147.3, 167.3 ならびに 169.1 と高い数値を示した. 一方, 60 歳代, 70 歳代

では低く,それぞれ52.2,69.0を示した。なお,20歳代から50歳代までと60歳代から70歳代までの2群間の比較では後者に有意に低かった ($P<0.01$)。その出現数の低下はn-GCCの低下より一年代遅かった。

n-GCCとn-SCSを合わせた全大型細胞塊に対するn-GCCの出現数の比率は20歳代で最も多く,8.8%を占めていた。また40歳代以後漸減傾向を示し,60歳代,70歳代ではそれぞれ1.1%,2.1%であった。なお,20歳代から40歳代までと50歳代から70歳代までの2群間の比較では,後者で有意に低かった ($P<0.01$)。

2) 増殖期と分泌期におけるn-GCCとn-SCSの平均出現数の比較

年齢が50歳以前で,月経期,月経直前期,50歳前の閉経者を除いた177例を用いて,標本1枚あたりにみられるn-GCC,n-SCSの平均出現数を検討した(表2)。n-GCCの出現数は増殖期前期で17.0,後期で12.3を示し全体では14.1であった。分泌期では前期で9.1,中期7.8,後期で4.3,全体では7.5を示した。n-GCCの出現数は増殖期に多く,分泌期の約2倍であり増殖期に有意に多かった ($p<0.025$)。一方n-SCSの出現数はn-GCCに比べ,増殖期前期では230.4,後期で172.7全体として201.5であった。分泌期前期では135.4,中期177.8,後期175.2,全体としては155.5を示し,増殖期と分泌期の間で有意差はみられなかった。

表2 増殖期と分泌期におけるn-GCC,n-SCSの平均出現数と出現率

	症例数	n-GCC 平均 出現数	n-SCS 平均 出現数	n-GCC 平均 出現率(%)*
増殖期	90	14.1	201.5	6.8
前期	34	17.0	230.4	5.9
後期	56	12.3	172.7	7.6
分泌期	87	7.5	155.5	5.2
前期	43	9.1	135.4	6.8
中期	25	7.8	177.8	4.3
後期	19	4.3	175.2	4.6

*: n-GCC 出現数/(n-GCC 出現数+n-SCS 出現数)

3. 閉経前と閉経後におけるn-GCCの平均出現数とn-GCCの平均出現率の比較

閉経前とした症例は,年齢48歳まで,月経周期が順調な症例を選択した。その218例の平均年齢は43.6歳であった。閉経後症例は年齢50歳以上,1年以上月経が全くない症例とし,その52例の平均年齢は54.3歳,その平均閉経後年数は4.2年であった。

閉経前症例のn-GCCの平均出現数は10.1であった。これに比べ閉経後のn-GCCの平均出現数は1.7個と少なかった。n-GCCの出現率も,それぞれ6.4,1.37を示し,閉経後に低く両者で有意な差を示した ($p<0.01$) (表3)。

IV. 考 察

われわれの施設ではエンドサイト法を用いた⁴⁻⁷⁾内膜細胞診を実施しているが,この方法で採取された集塊は,内膜吸引細胞診法と比べ病理組織をよく反映しており,内膜細胞の構築を比較的よく保持している。また本法では細胞集塊が多数採取されるので,集塊を重視して診断する機会の多い分化型子宮内膜腺癌の診断には優れた方法でもある。特に高分化型腺癌例では樹枝状集塊⁸⁻¹⁰⁾が観察され,本所見が診断の根拠として大きな比重を占めている。しかし樹枝状集塊がはっきりしない不明瞭な症例がときとして経験され,出現する集塊の異型が乏しいこともあって満足し得る診断を下せないことがある。そこでこのような症例の正診率向上のためには,正常例の細胞所見,特に内膜細胞塊を基礎的に把握しておくことが重要であろう。

無病正常症例におけるn-GCCの出現数は20歳代から40歳代まで著変はみられない。しかし50歳代を境に以後加齢とともに減少する。50歳代以後の年代では閉経期に入ることによって内膜機能層が萎縮するためn-GCCが減少するのではないかと推測される。さらに50歳代以後の年代では細胞や核の萎縮ばかりでなく,細胞間の結合が弱まるため,細胞採取時に集塊の原形がくずれて集塊として認識しにくくなること

表3 閉経前後におけるn-GCC,n-SCSの平均出現数と出現率

	症例数	n-GCC 平均 出現数	n-SCS 平均 出現数	n-GCC 平均 出現率(%)*	平均 年齢	閉経後 平均年数
閉経前	218	10.1	162.6	6.4	43.6	—
閉経後	52	1.7	106.5	1.37	54.3	4.2

*: n-GCC 出現数/(n-GCC 出現数+n-SCS 出現数)

も1つの要因であろう。

またn-SCSとn-GCCの出現数を年代別に比較すると、n-SCSがn-GCCより一年代遅くまで認められる。これは機能層の導管上皮の変化が被覆上皮の萎縮性変化に比べ、早期に始まり、そのためn-GCCがn-SCSより早く減少するのではないかと推測される。そしてその期間は約10年と考えられる。

性周期別におけるn-GCCの出現数は増殖期前期でピークを示し、以後、分泌期後期まで減少傾向をたどる。基本的に腺管の数は、両者とも増殖期と比較して、分泌期も同じで変わることはないであろう。にもかかわらず、増殖期に多く認められる一因として、腺管の太さが増殖期で細く、直線的であるのに比べ、分泌期では蛇行¹¹⁾していることがあげられる。さらに分泌期では細胞質が広く、また、互いの結合がゆるやかであるため細胞間の距離が不均一となって筒状の原形がくずれやすくなるため、われわれが規定したn-GCCの範囲に入らないn-GCCもみられるのではなかろうか。一般に、分泌期では、粘液成分を多く含む腺上皮細胞と浮腫性となった間質細胞との鑑別が難しいことが少なくない、という事実も影響を与えているかもしれない。

分泌期や増殖期に比べ閉経期では、n-GCCは極端に少なかった。同時にn-SCSも減少していた。これは内膜組織の萎縮性変化、内膜腺の減少によるものである。

以上、無病正常症例における、内膜細胞集塊の形態と出現数、出現率を分析し検討した。正常症例の内膜細胞、特に集塊を正確に把握することは、分化型子宮内膜癌や子宮内膜異型増殖症などの内膜細胞診正診率の向上に役立つと考える。

Summary

Normal glandular cell clusters (n-GCC) and normal stromal cell sheets (n-SCS) were identified in endometrial cell samples, from normal females, obtained at Kitasato Medical Center Hospital, and their numbers and frequencies per slide were measured. The following results were obtained.

1) When analyzed according to age group among 354 cases, n-GCC was higher in occurrence in the groups composed of women in their 20 s, 30 s and 40 s than that of women in their 50 s or older ($p < 0.01$). n-SCS also decreased in those in their 60 s, but was one decade later ($p < 0.01$).

2) When analyzed according to menstrual cycle among 177 cases, cells in the proliferative phase showed greater preservation of n-GCC than those in the secretory phase ($p < 0.025$).

3) Depending on the pre-or post-menopausal state of 270 cases, the mean number of n-GCC in post-menopausal woman was 1.7, but was 10.1 in pre-menopausal one ($p < 0.01$).

It is worthwhile to identify n-GCC and n-SCS from the cellular group of normal endometrial cytology in order to make a differential diagnosis of endometrial neoplasias such as atypical hyperplasia and G1 adenocarcinoma which are difficult to diagnose cytologically.

文 献

- 1) Reagan, J.W. Can screening for endometrial cancer be justified?. *Acta Cytol* 1980; 24: 87~89.
- 2) 蔵本博行. 子宮体癌検診. 東京: 医師薬出版, 1988: 36~37.
- 3) 鳥居貴代, 布引 治, 甲斐美咲, 野田 定. 子宮内膜細胞診における性周期推定に関する研究. *日臨細胞誌* 1994; 33: 604~611.
- 4) 藤田 彬, 藤原富子, 渡辺精子, 堤嶋真人, 上坂佳敬, 綿貫 勤・ほか. 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* 1990; 29: 8~15.
- 5) 井上芳樹, 服部 浩, 堀井高久, 野田起一郎. Endocyteによる体癌のスクリーニング. *産と婦* 1982; 49: 1443~1447.
- 6) 谷口一郎, 荷見勝彦, 神谷 稔, 高橋 稔, 小林拓郎, 村上俊一・ほか. 子宮内膜細胞診におけるEndocyte法と増潤式吸引法との比較. *日産婦誌* 1982; 34: 1746~1754.
- 7) 森沢孝行, 蔵本博行, 上坊敏子, 加藤良樹, 脇田邦夫. 子宮内膜細胞診の新しい擦過採取法について. *日臨細胞誌* 1982; 21: 520~525.
- 8) 大野英治, 蔵本博行. 細胞診による子宮体癌の組織分化度判定. *日臨細胞誌* 1988; 27: 449~458.
- 9) 石井保吉, 藤井雅彦, 佐久間市朗, 桐谷寿子, 小宮山京子, 若林富枝・ほか. 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)一細胞集塊の構造異型を中心に. *日臨細胞誌* 1991; 30: 1043~1049.
- 10) 則松良明, 香田浩美, 浜崎周次, 尾関祐里, 中国泰美, 古谷満寿美・ほか. 子宮内膜細胞診における正常内膜, 腺腫性増殖症, 高分化型腺癌の細胞学的検討一細胞集塊形態の比較を中心に. 1995; 34: 439~448.
- 11) 桜井幹巳. 子宮体部. 宮地 徹, 森脇昭介, 産婦人科病理学診断図譜, 東京: 杏林書院, 1987: 152~174.