原 著

女性ホルモン補充療法における子宮内膜細胞診

愛知県総合保健センター臨床検査部病理¹⁾, 同 婦人診断部²⁾, 名古屋大学医学部臨床検査医学³⁾蒲 貞行¹⁾ 青木 孝允²⁾ 深津 俊明³⁾

ホルモン補充療法での子宮内膜変化を細胞診と組織診で照合検討した。対象は細胞診と組織診が同時に実施された良性 69 例, 異常 15 例 (不規則増殖像 13 例, 単純型内膜増殖症 2 例) 計 84 例。またホルモン投与方式別内訳は, ① エストロゲン単独周期性 16 例, ② エストロゲン・プロゲステン周期性 52 例, ③ 同持続性 16 例であり, 各方式別に細胞診での腺管の形態, 出現性, 最大拡張腺管直径線上核数などを検討した。良性例において上記 ① の方式では組織診が萎縮像または増殖期, 細胞診ではシート状被覆上皮と絨毛円柱上皮化生の共存。② の方式では, 投与周期前半の組織診は増殖期であり, 細胞診では細長腺管が出現。また中後半での組織診は分泌期, 細胞診では核下空胞を伴う短腺管。③ の方式での組織診は萎縮像, 細胞診では腺管は少なく, 皺の有るシート状被覆上皮に萎縮細胞の混在する像がみられた。一方, 異常例の細胞診では, 40 個以上の最大拡張腺管直径線上核数, 腺管突出～分岐像, 腺管密集像および腺管付着間質共有像を認め, さらに単純型内膜増殖症では不規則拡張蛇行腺管を認めた。これらの異常所見はホルモン補充療法での内膜異常を細胞診で早期に検出する際の有用所見と考えられた。

Key words : Endometrium—Cytology—Hormone replacement therapy—Disordered proliferative phase—Nuclear number on maximum diameter

I. 緒 言

近年, 更年期ないし老年期障害 (骨粗鬆症, 高脂血症, 泌尿生殖器の萎縮) の予防や治療のため女性ホルモン補充療法 hormone replacement therapy (HRT) が普及しつつある。

HRT で使用するエストロゲン剤の過剰刺激がもたらす副作用の一つとして子宮内膜増殖症ないし子宮内膜癌発症の危険性が指摘されており, HRT 施行中の女性では子宮内膜細胞診や内膜組織診などを含めた追跡管理が不可欠である。女性の高齢化と相まってわが国でも今後 HRT が一層普及するものと推測され, HRT 実施中の細胞像の変化を明らかにすることは, 内膜異常を早期に検出し安全な HRT を実施するうえで有意義と考える。

そこで今回, HRT による子宮内膜の変化を, 同時に採取した細胞診と組織診とで照合し, 安全な HRT を実施するうえで注目すべき細胞像を検討したので報告する。

II. 対象および方法

現在当センターで行っている HRT のうち, 結合型

The cytologic findings of endometrium in hormone replacement therapy

Sadayuki KABA¹⁾, C.T., I.A.C., Takayoshi AOKI²⁾, M.D., Toshiaki FUKATSU³⁾, M.D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Department of Gynecology, Aich Prefectural Health Care Center

³⁾Department of Laboratory Medicine, Nagoya University School of Medicine

論文印刷請求先 ☎ 460 名古屋市中区三の丸 3 の 2 の 1 愛知県総合保健センター臨床検査部病理室 蒲 貞行

平成 8 年 4 月 15 日受付

平成 8 年 9 月 6 日受理

図1 ホルモン補充療法 (HRT) の種別 (愛知県総合保健センター)

エストロゲン conjugated equine estrogen (CEE) を用いた投与方式は3通りあり (図1), 以下それぞれエストロゲン (E) 単独周期性投与, エストロゲン・プロゲステン (EP) 周期性投与, EP 持続性投与と表現する。

対象症例は1994. 10~1995. 3 (6ヵ月間) に当センターを受診したHRT実施中の患者で, HRT開始以来投与方式の変更がなく, かつ細胞診と組織診が同時に施行された84例である。いずれもHRT開始前に内診, 細胞診での成熟度指数 maturation index (MI) の左方移動 (子宮頸部スメアーで表層細胞の欠如と深層細胞を主とする像) およびホルモン値測定 (エストラジオール 30 pg/ml 以下, FSH 35 mIU/ml 以上) などにより卵巣機能の低下が確認されている。

これらの症例はHRT施行前, もしくはそれが膣の萎縮のために不可能な場合にはとりあえずHRTを施行し, 3ヵ月経った時点で内膜の細胞診および組織診を行い, 異常を認めなければHRTを継続し, 12ヵ月ごとに検査を繰り返すという経緯で本研究の対象に組み入れられたもので, HRTの継続期間は症例により異なっている。

表1はそれらの組織診断内訳であり, 不規則増殖像 (Kurman ら¹⁾の disordered proliferative phase DOP) と単純型内膜増殖症 (simple endometrial hyperplasia SEH) を異常例, 他を良性例とした。表2は各HRT別平均年齢と平均投与期間である。

内膜細胞診はエンドサイト法で採取し, パパニコウ染色を行った。スライドグラス塗抹後採取器具に付着して残った細胞はできる限り回収し, 10% ホルマ

リン液に集め 3,000 rpm, 5分間遠心後セルブロック用とし, 以下別に採取した内膜組織生検と同様にヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製した。

上皮成分に関する検討方法

細胞診に関する各種検討項目を設定した「HRT 所見票」を作成し, HRT 別にみた良性例および異常例の内膜細胞像について検討した。検討項目の設定に際しては, 内膜増殖症に関する報告²⁻⁵⁾などでの見方を参考とした。シート状集塊 (一層の体内膜上皮細胞が平面的に規則正しく配列した集塊で, 皺状にみられる場合は皺ありとした) (写真1), 萎縮像 (被覆上皮, 腺管に小型で濃染性の核がみられる場合) (写真2), 直線状の長い腺管 (写真5a), 屈曲状の短い腺管 (写真5b), 核下空隙腺管 (腺管外縁に顕微鏡のフォーカスを合わせ, 空隙所見が認められるもの) (写真5b), 腺管突出一分岐像 (腺管辺縁からの乳頭状の突出像, あるいは分岐して延びた像を一括した) (写真6), 腺管一間質絡み像 (腺管と間質が相互に絡み合って形成する集塊) (写真7), 腺管密集像 (集塊内に不定型な腺管が近接密集して立体的に配列している集塊) (写真8), 腺管付着間質共有像 (腺管の融合を示さない back-to-back の像で, 腺管周囲に付着する間質を共有して腺管同士が隣接する像) (写真7), 不規則拡張蛇行腺管 (同一腺管において, 腺管が不規則に拡張し蛇行状に走行する像) (写真7) などである。繊維毛円柱上皮化生細胞 (繊維毛上皮化生) に関しては, 全視野をみて一部にでも繊維毛を有する円柱上皮細胞が認められれば (+) と判定した (写真10)。集計に当たっては各出現率を百分率で求めた。

なおEP周期性投与での所見は、暦日1～10日と11～21日に区分した。

最大拡張腺管直径線上核数 (nuclear number on maximum diameter NNMD) (写真 14)

良性例と異常例での腺管の拡張性を検討するために、布引ら⁹⁾が提案した細胞診標本での出現腺管のうち、最も拡張した部分の直径線上に並ぶ核数(腺管全

周に配列する核数の約1/2に相当する)を求めMann-Whitney's U test で比較検討した。

III. 結 果

良性例の細胞像と投与期間 (表 1～3)

E 単独周期性投与：50.0% が組織診で萎縮像を示

表 1 対象症例：組織診断の内訳

HRT 種別	組織診断⇒	良性例					異常例	
		ARE	PRE	PRB	MIX	SCE	DOP	SEH
HRT ①	16	6	5	1			3	1
HRT ②								
暦日 1～10 日	40	1	32				7	
暦日 11～21 日	12				3	6	2	1
HRT ③	16	14	1				1	
	84 例	21	38	1	3	6	13	2

組織診断略語

良性例	ARE : atrophic endometrium
	PRE : proliferative endometrium
	PRB : proliferative endometrium with breakdown
	MIX : mixed endometrium
異常例	SCE : secretory endometrium
	DOP : disordered proliferative phase
	SEH : simple endometrial hyperplasia

表 2 対象症例の平均年齢と平均投与期間

HRT 種別	組織診断	例数	平均年齢(歳)	平均投与期間(ヵ月)		
HRT ①	良性例	ARE	6	61.2(53～68)	28.3(11～61)	
		PRB, PRE	6	61.0(56～65)	38.0(11～140)	
	異常例	DOP	3	54.3(50～58)	31.0(11～71)	
		SEH	1	48.0	23.0	
		計	16	60.1(50～68)	32.1(11～140)	
HRT ② 暦日 1～10 日	良性例	ARE	1	54.0	25.0	
		PRE	32	54.0(48～63)	25.4(11～102)	
	異常例	DOP	7	50.3(34～59)	24.4(11～40)	
		SEH	0	—	—	
	暦日 11～21 日	良性例	MIX	3	58.7(54～61)	43.7(34～59)
			SCE	6	55.2(47～62)	23.8(15～38)
		異常例	DOP	2	53.0(51～55)	21.5(15～28)
			SEH	1	48.0	23.0
		計	52	53.9(34～63)	25.9(11～102)	
HRT ③	良性例	ARE	14	58.5(51～64)	10.9 (5～14)	
		PRE	1	56.0	28.0	
	異常例	DOP	1	56.0	32.0	
		SEH	0	—	—	
		計	16	58.2(51～64)	13.3 (5～32)	
総 計		84	55.9(34～68)	24.7 (5～140)		

表3 HRT別にみた良性例の内膜細胞像

子宮内膜細胞診		HRT ① 暦日 1~21 日	HRT ② 暦日 1~10 日 暦日 11~21 日		HRT ③
主な組織型⇒		ARE~PRE 12 例	PRE (MIX) 33 例	SCE 9 例	ARE~(PRE) 15 例
被覆上皮	シート状集塊の出現	5 (41.7%)	8 (24.2%)	2 (22.2%)	13 (86.7%)
	└─平面状のみ	2 <16.7%>	3 <9.1%>	2 <22.2%>	4 <26.7%>
	└─しわ有り	3 <25.0%>	5 <15.2%>		9 <60.0%>
絨毛円柱上皮化生		10 (83.3%)	9 (27.3%)	2 (22.2%)	2 (13.3%)
核下空胞形成		2 (16.7%)	6 (18.2%)	4 (44.4%)	
腺管所見	腺管なし	4 (33.3%)	7 (21.2%)	2 (22.2%)	4 (26.7%)
	長い腺管の出現	1 (8.3%)	21 (63.6%)	3 (33.3%)	
	短い腺管のみ	7 (58.3%)	5 (15.2%)	4 (44.4%)	11 (73.3%)
	腺管突出一分岐像		4 (12.1%)	1 (11.1%)	
	腺管一間質絡み像	8 (66.7%)	19 (57.6%)	4 (44.4%)	2 (13.3%)
	腺管密集像		2 (6.1%)		
	腺管付着間質共有像				
	不規則拡張蛇行腺管				
付記所見	小型萎縮核の混在	1 (8.3%)	1 (3.0%)	1 (11.1%)	10 (66.7%)
	大型核の混在	1 (8.3%)			1 (6.7%)
	核分裂像の混在		5 (15.2%)		
頸部細胞診		n=12	n=31	n=8	n=12
成熟度指数 (平均)		3/66/31	6/68/26	5/74/21	5/67/28
OG: 角化表層細胞		(OG: 23)	(OG: 22)	(OG: 15)	(OG: 21)

した。細胞診は皺のあるシート状被覆上皮 (写真11), 比較的短い腺管のみの症例が多く (58.3%), 33.3% は腺管のみられない症例であった。腺管と間質が絡み合って出現する症例が66.7%, また83.3%に絨毛上皮化生 (写真9, 10) が認められた。増殖期~同破綻像も50.0%にみられた。平均投与期間は、増殖期~同破綻像 (38ヵ月) が萎縮像 (28.3ヵ月) よりも長い, 前者での140ヵ月の症例を除けばむしろ後者の方が長かった。なお平均年齢は3つの投与方式のうち最も高齢 (61.1歳) であった。

EP 周期性投与: 暦日1~10日では97.0%が組織診で増殖期 (写真3)。細胞診は63.6%に長い腺管の出現がみられた (写真5a)。また18.2%に核下空胞形成が認められた。暦日11~21日では66.7%が組織診で分泌期 (写真4)。細胞診は核下空胞形成 (写真5b), 短い腺管 (写真5b) の出現例は共に44.4%であった。

EP 持続性投与: 93.3%が組織診は萎縮像 (写真12)。細胞診は被覆上皮は皺のあるシート状にて出現 (86.7%) (写真1)。腺管については73.3%に短い腺管の出現を認め, 長い腺管の出現例はみられなかった。また全体的に被覆上皮または腺管の核は類円形で

クロマチンは細かいが, 66.7%の症例では小型濃染核を有する萎縮像の混在が認められた (写真2)。

平均MIは投与方式に関わらずほぼ同様で, 軽度の右方移動 (写真13) が認められた。

異常例の内膜細胞像 (表4)

DOP 13例の細胞診では, 拡張した長い腺管の出現61.5% (写真14), 腺管突出像ないし分岐像38.5% (写真6), 腺管と間質の絡み像76.9%, 腺管の密集した出現像23.1%, 腺管に付着した間質の共有像15.4%, 絨毛上皮化生が53.8%に認められた。

一方, SEHは2例のみであったが, シート状集塊, 絨毛上皮化生, 長い腺管, 腺管突出一分岐像, 腺管一間質絡み像, 腺管密集像 (写真7, 8), 腺管付着間質共有像 (写真7) が認められたほか, 同一腺管において不規則な拡張性と蛇行状の像 (写真7) が観察された。これらの所見のうち, 腺管突出一分岐像および腺管密集像は異常例に多くみられた所見であり, 腺管付着間質共有像は異常例にのみ, また不規則拡張蛇行腺管はSEHのみに認められた所見であった。

平均MIは良性例とほぼ同様の所見であった。

良性例・異常例別 NNMD (表5)

良性例全体 (腺管出現例の細胞診52例) での

表 4 HRT による異常例の内膜細胞像

子宮内膜細胞診		HRT での内膜異常	
		DOP 不規則増殖像 13 例	SEH 単純型内膜増殖症 2 例
被覆上皮	シート状集塊の出現	3 (23.1%)	2 (100%)
	平面状のみ		
	しわあり	3 <23.1%>	2 <100%>
	絨毛円柱上皮化生	7 (53.8%)	1 (50.0%)
	核下空胞形成	5 (38.5%)	1 (50.0%)
腺管所見	腺管なし	2 (15.4%)	
	長い腺管の出現	8 (61.5%)	2 (100%)
	短い腺管のみ	3 (23.1%)	
	腺管突出一分岐像	5 (38.5%)	2 (100%) ⇐ 異常例に多い
	腺管一間質絡み像	10 (76.9%)	2 (100%)
	腺管密集像	3 (23.1%)	1 (50.0%) ⇐ 異常例に多い
	腺管付着間質共有像	2 (15.4%)	1 (50.0%) ⇐ 異常例のみ
	不規則拡張蛇行腺管		2 (100%) ⇐ SEH のみ
付記所見	小型萎縮核の混在	1 (7.7%)	
	大型核の混在		
	核分裂像の混在	1 (7.7%)	2 (100%)
頸部細胞診		n=12	n=2
成熟度指数 (平均)		2/62/36	3/50/47
OG: 角化表層細胞		(OG: 30)	(OG: 45)

表 5 良性・異常例別, 最大拡張腺管直径線上核数 (NNMD)

群	HRT 種別	組織診断	NNMD*	NNMD ≥ 40 の出現率
良性例	HRT ①	ARE~PRE	24.9 ± 10.8	1/8
	暦日 1~21 日	12 例	(8 例, 15~45 個)	(12.5%)
	HRT ②	PRE	24.2 ± 7.8	1/26
	暦日 1~10 日	33 例	(26 例, 11~40 個)	(3.8%)
	暦日 11~21 日	SCE	24.7 ± 9.2	0/7
		9 例	(7 例, 8~38 個)	(0%)
異常例	HRT ③	ARE~(PRE)	18.3 ± 4.0	0/11
		15 例	(11 例, 10~35 個)	(0%)
	不規則増殖像	DOP	40.4 ± 9.7	8/11
		13 例	(11 例, 16~51 個)	(72.7%)
	単純型内膜増殖症	SEH	48.0 ± 0	2/2
		2 例	(2 例, 48 個)	(100%)

*Mann-Whitney's U test (P<0.0001)

NNMD: Nuclear Number on Maximum Diameter of gland

NNMD (平均±標準偏差) は 23.1±8.4 個 (15~32 個), 異常例の内 DOP で 40.4±9.7 個 (31~50 個), SEH 2 例はともに 48 個, 異常例全体では 41.5±9.4 個 (32~51 個) であり, 比較検定により異常例が良性例に比し有意 (P<0.0001) に多かった。

NNMD が 40 個以上の出現率は良性例 3.8% に対し, 異常例では 76.9% と高率であった。

IV. 考 察

わが国での女性の平均寿命が 1994 年に 82.9 歳に達した反面, 平均閉経年齢は従来よりほぼ 50 歳のまま推移しており, 閉経後 30 年以上を女性ホルモンの欠乏状態の下に置かれることとなった。2000 年には 50

歳以上の女性の人口は2,619万人に達すると予測され、中高年女性のQOL (Quality of life) の改善を目的としたHRTは、今後ますます普及するものと推測される⁷⁾。

一方、以前より子宮内膜癌発症の危険因子として内因性エストロゲンの高値があげられ、同時にプロゲステロンの不足が加わることにより子宮内膜の剥離が不完全となって子宮内膜増殖症をもたらす、発癌に結び付く可能性があるといわれてきた。CEEを用いたエストロゲン補充療法は1960年代から米国で急速に普及したが、必ずしも厳格な管理の下で行われていた訳ではなく、プロゲステロンの併用もほとんど行われなかった。1975年にはCEEの投与が内膜癌の発生率を高めるという報告^{8,9)}が相次いでなされたが、当時の米国でのCEE投与量がしばしば1.25~3.75 mg/日と今日の標準投与量と比し大量であったことと併せ、起きるべくして起きた事態といえるかも知れない。

当センターでのHRT

共同研究者である青木は1972年よりエストロゲン補充療法を開始し、今までに3,700名以上に実施して来たが、その投与方式は内膜増殖症の発生をできるだけ避けようとの意図から年代を追って少しずつ改良を加えてきた^{10,11)}。内膜増殖症の発生頻度の観点からは、内膜を萎縮状に導くEP持続性投与が優れているようであるが、この投与方式にも不定の性器出血、乳房痛、鬱状態の惹起などの副作用があり、現在は患者の希望なども考慮して図1に示した3つの方式を中心に実施している。

すなわち、E単独周期性投与は手術で子宮を摘出した場合や比較的高齢の患者に対して、EP周期性投与は月経を望む患者に対して、またEP持続性投与は月経を望まない患者に対して採用している。

なお、HRT開始後は年一回の細胞診と組織診を厳格に行い、「一部にでも内膜の増殖性病変（現在ではDOP以上）が認めれた場合はHRTの休薬、あるいは投与方式を変更する」との基本方針を忠実に守ってきた。その結果、1972年にHRTを開始して以来内膜癌に至った症例は1例も経験していない。

安全なHRTを実施する上での要点

HRTにより少数ながらDOP (写真15) ないしSEH (写真16) が発症するが、仮に異常所見が認められても3ヵ月程度の休薬や、プロゲステロンのみを1~2周期投与するなどの適切な処置によってすべて正常の内膜像に戻っているため、前述の基本方針が安

全なHRTを実施する上での要点と考えている。

今回HRTの細胞像、組織像の検討では、表1, 2から投与期間よりも投与方式や個体差が大きく関与しているものと推測されたため、良性例に関しては基本的に投与暦日順で細胞像を検討し、別に検討した異常例の所見と比較した。それによりHRTによる細胞診上の特徴像 (表3, 4) が得られたことは、HRTでの内膜細胞診に関する報告が少ない現状^{12,13)}において有意義と考えられた。

HRT別にみた良性例の内膜細胞像

E単独周期性投与：組織診で萎縮像と増殖期~同破綻像が半々であり、エストロゲンの持つ内膜増殖作用から考えると萎縮像が多く意外な結果であった。しかし、組織診が萎縮像であっても細胞診で良く観察すると、核は成熟期婦人の核に類似した類円形でクロマチンの細かい所見を示し、自然閉経に伴う萎縮像にみられる小型濃染核と相違がみられた。また纖毛上皮化生 (写真10) が萎縮像の66.7%に認められ、その出現がHRTでのエストロゲン過剰を示唆する所見^{14~16)}であることなどから考えると、現段階ではE単独周期性投与により招来される萎縮像の成因については良くわからない。

EP周期性投与：成熟婦人の月経周期に相応するHRTで、鳥居ら¹⁷⁾により報告された成熟婦人での性周期各相の内膜所見と比較した。暦日1~10日では組織診にて増殖期、細胞診で長い腺管 (写真5a) の出現が認められ成熟婦人での増殖期と同様であった。核下空胞形成 (写真5b) は成熟婦人では主に排卵後2~3日目にみられる特徴的所見とされるが、今回の検討での暦日1~10日の症例にも18.2%に認められ、鳥居らが増殖期後期の33%に観察されたとする報告と同様の結果であった。

EP持続性投与：細胞診でみられた萎縮細胞の混在 (写真2) は他のHRTでも低率 (3.0~11.1%) ながら認められたが、HRT開始前は性器萎縮のため内膜からの採取が困難な場合が多く、核の萎縮像が開始以前からのものか、治療により招来されたものかは明らかでない。立岡ら¹²⁾はPremarin 0.625 mg/日、Provera 2.5 mg/日を用いたEP持続性投与による細胞像について、腺管構造の減少、細胞質と核の縮小傾向を挙げており、EP持続性投与に生じやすい傾向があるものと推定された。

異常例の内膜細胞像

DOPについては1980年にHendricksonら¹⁵⁾がす

でにその用語を用いているが、著者らはKurmanら⁴⁾が「Disordered proliferative phaseは、しばしば嚢胞状の拡張や突出像を伴う腺管が正常増殖期腺管の間に局部的に散見される像を特徴とし、質的にはSimple endometrial hyperplasiaに類似する増殖性変化」、またSEHについては「細胞異型を伴わず、腺管の拡張、突出像もしくは異常分岐を示す増殖性変化」と詳細に図説していることよりKurmanらの記述に従うこととした。すなわち「DOPは、質的にはSEHに類似する増殖性変化」の考えである。内膜増殖症に関する細胞像の報告^{2~5)}より、内膜増殖症の細胞診では①細胞異型のみならず組織学的な構造の変化に注目する、②複数の分岐がみられる、③腺管は不規則に拡張し、しばしば乳頭状増殖を伴う、④腺管の密集した出現性がみられる、などが重視されており、これをDOPの細胞像を検討するうえで参考とした。

異常例における細胞像は、拡張した太い腺管の出現(NNMDの項参照)、腺管突出一分岐像および腺管密集像は異常例に多く、また腺管付着間質共有像は異常例のみに、そして同一腺管における不規則な拡張と蛇行像(写真7)はSEHのみに認められる所見であった。これらは主に腺腫様増殖症を対象とした諸家の報告^{4,5)}と共通する所見であったが、とりわけ腺管突出一分岐像(写真6)、腺管密集像(写真8)および腺管付着間質共有像(写真7)などの所見は、SEHの前段階での内膜変化であるDOPでも認められ、Kurmanらの考えを細胞診の立場から裏付けたともいえる。

細胞質および核所見

増殖期の一部やDOP、SEHにおいて腺管を構成する細胞や核は密な配列、尖形核、長楕円形核、核小体の明確化がみられるものの、それらの所見が内膜異常を示唆するものとは考えられず、さまざまな腺管の形態とその出現性に注目することがより重要であると考えられた。

最大拡張腺管直径線上核数

布引ら⁶⁾は成熟婦人の増殖期内膜、分泌期内膜および単純型内膜増殖症の細胞診各50例につきNNMD(平均±標準偏差)の検討を行い、それぞれ 18.3 ± 2.5 個、 32.2 ± 2.9 個(良性例全体での範囲:16~35個)および 43.1 ± 2.9 個(40~46個)であり、40個以上が単純型内膜増殖症にみられる腺管の拡張性を示す指標に成り得ることを示した。

今回著者らも、HRT実施例にNNMDを適用し検討した結果(表5)、布引らの結果に比し、異常例でやや広いデータ分布がみられたものの、良性例と異常例の間に明らかな有意差が認められた。また両群を鑑別する指標としてNNMD40個が妥当と考えられた点も布引らの数値と一致するものであり、NNMDは内膜細胞診での腺管の拡張性を判断するうえで、客観的かつ再現性の高い方法と評価された。

なお、良性例でもNNMD40個以上の症例や、SEHより大きいNNMDを示すDOP例もみられ、診断に当たっては前述の細胞所見とともに総合的に行うことが大切である。

エストロゲン過剰により発症する内膜増殖症から内膜癌への進展の可能性は1%程度ながら存在する¹⁹⁾とされる。しかし、現在内膜増殖症から内膜癌への進展を予知する方法はない。したがって、“初期内膜異常”所見であるDOPを細胞診で早期に検出することは、“安全なHRT”を実施するうえできわめて有用であると考ええる。

V. 結 論

1. HRTの子宮内膜細胞診では、①HRTの投与方式・投薬期間に関する情報が必要である。②良性例での基本的な細胞像を基に、腺管の太さ、形態、出現性に留意して観察する。
2. 異常例(不規則増殖像、単純型内膜増殖症)の細胞像は、①最大拡張腺管直径線上核数(NNMD)は40個以上の場合が多い。②腺管突出～分岐像、腺管密集像や腺管付着間質共有像をみる。特に単純型内膜増殖症では、不規則拡張蛇行腺管が認められた。
3. 上記事項は、HRTにおける内膜異常を細胞診で早期に検出する際の有用所見と考えられた。

稿を終えるにあたり、貴重なご意見を頂いた名古屋大学医学部臨床検査医学中島伸夫教授、統計処理でご指導を頂いた愛知県総合保健センター視力診断部川瀬芳克科長、また終始ご協力を頂いた同センター化学検査科諸氏に感謝致します。

本要旨は第15回日本臨床細胞学会東海連合会総会(平成8年3月2日)で報告した。

財団法人愛知県がん研究振興会の助成金による。

Summary

文 献

Endometrial changes induced by postmenopausal hormone replacement therapy were examined by comparing cytological and histological findings. A total of 84 subjects with a mean age of 55.9 years were studied. They consisted of 69 benign and 15 abnormal cases, including 13 disordered proliferative phases (DOP) and 2 simple endometrial hyperplasias (SEH).

Group I (16 cases, including 3 DOPs and 1 SEH 11-140 months) received Premarin 0.625 mg daily on calendar days 1 to 21, with no drug from day 22 every month. Group II (52 cases, including 9 DOPs and 1 SEH, 11-102 months) received 0.625 mg of Premarin on calendar days 1 to 21, and in combination with Norlutin 5 mg daily from days 10 to 21, with no drug from day 22 every month. Group III (16 cases, including 1 DOP, 11-32 months) took 0.625 mg of Premarin together with 2.5 mg of Progesterone, daily. Endometrial smears and biopsies were obtained before and 3 months after initiating the treatment, and every 12 months thereafter. The endometrial cytological findings, in terms of glandular appearances and NNMD (nuclear number of maximum diameter), were studied.

Benign findings on cytology and histology; in Group I, atrophy (50%) and the proliferative phase (about 50%) were recognized histologically, and sheet-shaped endometrium (42%) and ciliated cell metaplasia (83%) cytologically. In Group II, the proliferative phase (97%) was recognized histologically, and elongated glands cytologically, on days 1-10. In contrast, the secretory phase (67%) was seen histologically, and short glands with subnuclear vacuolization cytologically, on days 10-21. In Group III, atrophy (93%) was recognized histologically, and sheet-shaped endometrium (87%) with wrinkles (68% in 87%), and a mixture of atrophic cells (67%) cytologically.

Abnormal findings on cytology; Protrusion or ramification of glands and densely clustered glands were the predominant findings in abnormal cases, back-to-back without fusion was specific to abnormal cases, and irregularly dilated tortuous glands were limited to SEH.

NNMD in benign cases had a mean value of $23.1 \pm$ standard deviation of 8.4, against 41.5 ± 9.4 in abnormal cases. There was a statistically significant difference ($p < 0.0001$) between these values, and an NNMD of more than 40 was seen mainly in abnormal cases.

The above cytological findings were useful for the early detection of abnormal endometrial changes due to HRT.

- 1) Kurman, R.J., Norris, H.J., Endometrial Hyperplasia and Related Cellular Changes. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract 4th edition by Kurman, R.J., New York: Springer-Verlag, 1994: 411~437.
- 2) 森脇昭介. 子宮内膜増殖症の病理. 病理と臨床 1989; 7: 17~24.
- 3) 石井保吉, 藤井雅彦, 糸数りさ, 張堂康司, 佐久間市朗, 小宮山京子. 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 I 報). 日臨細胞誌 1990; 29: 487~492.
- 4) 森 一朗. 子宮内膜の細胞学的診断に関する研究一特に組織構築を中心に. 日臨細胞誌 1993; 32: 937~947.
- 5) 則松良明, 香田浩美, 浜崎周次, 尾関祐里, 中国恭美, 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—細胞集塊形態の比較を中心に. 日臨細胞誌 1995; 34: 439~448.
- 6) 布引 治, 鳥居貴代, 甲斐美咲, 野田 定. 子宮内膜増殖病変における嚢胞性腺管形態の計量的検討. 日臨細胞誌 1996; 35: 367~372.
- 7) 青野敏博. 臨床医のための女性ホルモン補充療法マニュアル—閉経前後の Care と cure—. 東京: 医学書院, 1994.
- 8) Smith, D.C., Prentice, R., Thompson, D.J., Herrman, W.L. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. N. Engl. J. Med. 1975; 293: 1164~1167.
- 9) Ziel, H.K., Finkle, W.D. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogen. N. Engl. J. Med. 1975; 293: 1167~1170.
- 10) 青木孝允, 骨粗鬆症の予防と管理—特にエストロゲン補充療法について—. 日産婦誌 1992; 44: 145~148.
- 11) 青木孝允. Estrogen Replacement Therapy に於ける結合型エストロゲン投与法の検討—長期投与を行った205名の子宮内膜細胞所見から. 日産婦誌 1988; 40: 736~740.
- 12) 立岡和弘, 上坊敏子, 林 玲子, 久嶋則行, 蔵本博行, 西島正博. ホルモン補充療法における子宮内膜細胞所見. 日臨細胞誌 1994; 33: 337.
- 13) 国井勝昭, 国井兵太郎, 大橋洋子, 高橋享正. エストロゲン投与後の子宮内膜細胞像の変化. 日臨細胞誌 1995; 34: 253.
- 14) Fruin, A.H., Tighe, J.R. Tubal metaplasia of the endometrium. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 1967; 74: 93~97.

- 15) Hendrickson, M.R., Kempson, R.L., Endometrial epithelial metaplasia: Proliferations frequently misdiagnosed as adenocarcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1980; 4: 525~542.
- 16) 田口孝爾. 子宮内膜増殖症に合併する諸上皮化生. *病理と臨床* 1992; 10: 409~412.
- 17) 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.
- 18) Kurman, R.J., Kaminski, P.F., Norris, H.J., The behavior of endometrial hyperplasia—a longterm study of untreated hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403~412.

写真説明

- 写真 1 EP 持続性投与. 12 ヶ月目. 63 歳. 萎縮像. 皺のあるシート状集塊. 細胞診 (Pap. 染色, 10 倍)
- 写真 2 EP 持続性投与. 10 ヶ月目. 51 歳. 萎縮像. 右半分は類円形でクロマチンの細かい核. 左半分は混在してみられた小型濃染性の核を有する萎縮細胞. 細胞診 (Pap. 染色, 40 倍)
- 写真 3 EP 周期性投与. 23 ヶ月目. 暦日 6 日. 51 歳. 増殖期. 組織診 (H-E 染色, 4 倍)
- 写真 4 EP 周期性投与. 23 ヶ月目. 暦日 11 日. 49 歳. 分泌期. 組織診 (H-E 染色, 20 倍)
- 写真 5 a: 写真 3 と同一症例. 直線状の長い腺管. 細胞診 (Pap. 染色, 10 倍). b: 写真 4 と同一症例. 核下空胞を伴う屈曲状の短い腺管. 細胞診 (Pap. 染色, 10 倍)
- 写真 6 EP 持続性投与. 32 ヶ月目. 56 歳. DOP. 腺管分岐像. NNMD は 42 個. 細胞診 (Pap. 染色, 10 倍)
- 写真 7 E 単独同期性投与. 23 ヶ月目. 暦日 16 日. 65 歳. SEH. 不規則拡張蛇行腺管. ところどころに腺管付着間質共有像もみられる細胞診 (Pap. 染色, 10 倍)
- 写真 8 EP 周期性投与. 23 ヶ月目. 暦日 13 日. 58 歳. SEH. 腺管密集像. 多数の腺管が立体的な集塊を形成. 細胞診 (Pap. 染色, 4 倍)
- 写真 9 E 単独同期性投与. 23 ヶ月目. 暦日 16 日. 60 歳. 絨毛上皮化生. 組織診 (H-E 染色, 20 倍)
- 写真 10 写真 9 と同一症例. 絨毛上皮化生. 細胞診 (Pap. 染色, 100 倍)
- 写真 11 写真 9, 10 と同一症例. 萎縮像. 皺ありシート状被覆上皮. 細胞診 (Pap. 染色, 10 倍)
- 写真 12 EP 持続性投与. 12 ヶ月目. 52 歳. 萎縮像. 組織像 (H-E 染色, 10 倍)
- 写真 13 写真 12 と同一症例. HRT による MI の右方移動 (頸部スメアー) (Pap. 染色, 20 倍)
- 写真 14 EP 周期性投与. 28 ヶ月目. 暦日 13 日. 55 歳. DOP. NNMD は 42 個 (矢印). 細胞診 (Pap. 染色, 10 倍)
- 写真 15 写真 14 と同一症例. DOP. 局所的な腺増生がみられる. 組織診 (H-E 染色, 4 倍)
- 写真 16 写真 7 と同一症例. SEH. 大小の腺管が増生し, 一部に腺管の凹凸や腺管外への分芽像がみられる. 組織診 (H-E 染色, 4 倍)

写真1

写真2

写真3

写真4

写真5

写真6

写真7

写真8

写真 9

写真 10

写真 11

写真 12

写真 13

写真 14

写真 15

写真 16