原 著

細胞集塊形態を主体とした子宮内膜細胞診

(財)倉敷中央病院病理検査科

則松 良明 香田 浩美 尾関 祐里 津嘉山朝達

子宮内膜細胞診において細胞異型主体と細胞集塊形態主体に判定したそれぞれの期間の成績について比較検討した。

その結果、細胞診と組織診の一致率は内膜増殖症 (9%→90%)、内膜腺癌 (56%→92%) で顕著な向上がみられた。過小判定は内膜増殖症 (88%→10%)、内膜腺癌 (44%→8%) で顕著な減少がみられた。また細胞異型主体の判定期間での不一致症例を細胞集塊形態主体の判定方法で再判定したところ、一致率は内膜増殖症 (9%→36%)、内膜腺癌 (56%→91%、陰性例が皆無となった) で向上した。

以上のことより内膜細胞診において細胞異型のみならず構造異型を反映した細胞集塊形態を加味した判定基準・方法の採用、さらにダブルスクリーニングの実施が必要であると考えた。しかし、組織診で著変なしとされた症例の過大判定 (0%→43%) が増加した。今後、それらの特異性の向上は重要な課題と考えられた。

Key words : Endometrial cytology—Cellular aggregation—Morphology—Diagnostic quality

I. はじめに

近年子宮体癌が増加傾向にあり、また1987年より老人保健法に子宮体癌検診が導入され子宮体癌の早期発見が重要となっている。さらに、内膜増殖症が体癌の前癌病変として位置づけられてきており、内膜細胞診で高分化型腺癌や内膜増殖症を示唆する質的判定がますます必要となっている。しかし、内膜増殖症や高分化型腺癌は細胞異型に乏しいため、細胞異型を主体

とした判定基準では内膜増殖症の診断の困難さを伴い、高分化型腺癌も陰性とされる可能性がある。

最近ではそれらの問題点を克服するため、諸家により構造異型を取り入れた内膜細胞診判定基準が報告されている¹⁻³⁾。われわれも細胞個々の異型のみならず、構造異型を反映させた細胞集塊形態を加味した判定票を作成し、内膜増殖症と高分化型腺癌の鑑別について検討し、以前報告した⁴⁾。

今回、細胞集塊形態主体に判定を始めた1993年12月以降とそれ以前の期間における内膜細胞診の成績について比較検討したので報告する。

II. 対象および方法

対象は1989年1月より1993年11月までの3年11ヵ月の間、当院で細胞異型主体に判定を行った101例および、細胞集塊形態主体に判定を行った1993年12月より1996年8月までの2年9ヵ月間の101例、合

Endometrial cytodiagnosis based on the morphology of cellular aggregation

Yoshiaki NORIMATSU, C.T., I.A.C., Hiromi KOU DA, C.T., I.A.C., Yuri OZEKI, C.T., I.A.C., Choutaysu TSU-KAYAMA, M.D.

Department of Pathology, Kurashiki Central Hospital

論文別刷請求先 ☎ 710 倉敷市美和1の1の1 (財)倉敷中央病院病理検査科 則松良明

平成8年12月16日受付

平成9年4月11日受理

計 202 例である。いずれも内膜搔爬または手術による組織学的検索がなされた。

これらより、① 細胞異型主体に判定を行った期間（以下：期間 A）と細胞集塊形態主体に判定した期間（以下：期間 B）におけるそれぞれの細胞診と組織診の一致率および組織診に対しての細胞診の過小判定率・過大判定率を求め、両期間の成績について比較検討した。

② 期間 A の細胞診と組織診の不一致症例について細胞集塊形態主体に再判定し、その成績について検討した。

③ 期間 B の細胞診と組織診の不一致症例について、その原因について検討した。

内膜細胞採取方法は、全例エンドサイトにて採取した。

標本作製については、1993 年 12 月以前は直接塗抹標本を 1 枚作製した後、ピメックス液（武藤化学社）にてエンドサイトを洗浄しオートスメアで 1500 rpm、2 分処理したもの 1 枚の合計 2 枚に Papanicolaou 染色（以下 Pap. 染色）を施行した。1993 年 12 月以降は直接塗抹標本を 2 枚作製した後、浮遊培養培地（RPMI 1640 培地「ニッスイ」②；ニッスイ社）にてエンドサイトを洗浄し、遠心後パフィコート採取・再浮遊し、オートスメアで 1500 rpm、2 分処理したもの 2 枚の合計 4 枚に Pap. 染色を施行した⁵⁾。

当院における細胞集塊形態主体での判定項目⁴⁾は表 1 の通りである。

判定方法⁴⁾は (1) 鏡検に際し、判定票に項目 a~h について標本に出現しているそれぞれに合致する集塊数を算定、合計し全集塊数を算定する。(2) 次に全集塊数に対する d~h の合計の占める割合（異常細胞集塊出現率）を算出する。(3) h-1 および i~l については 1 標本上に 1 ヶ所以上観察されたものについて有とした。

この方法により、1. 異常細胞集塊出現率が 20% 以上の場合、内膜増殖症以上の病変を疑う。2. 異常細胞集塊出現率が 70% 以上の場合、高分化型腺癌の可能性を含め内膜増殖症以上の病変を疑うと設定した。腺腫性増殖症や高分化型腺癌の診断・鑑別には、1) 不整形突出集塊、腺密集増殖集塊、乳頭状集塊が認められる時は腺腫性増殖症以上の病変の指標とする。また腺密集増殖集塊の出現率が高い場合は高分化型腺癌を疑う指標とする。2) 樹枝状集塊は高分化型腺癌の指

表 1 当院での細胞集塊形態を主体にした判定項目

細胞集塊形態 8 項目
a: normal glands surrounded by endometrial stroma 集塊 (NGSES 集塊)
b: シート状集塊
c: 土管状腺管集塊
d: 拡張腺管集塊
e: 不整形突出集塊
f: 乳頭状集塊
g: 腺密集増殖集塊
h: 樹枝状集塊
h-1: 樹枝状集塊における分岐数 2 回以上の有無
付随所見 4 項目
i: 小集塊異型細胞の有無
細胞数が 50 個以下の集塊で 8 項目の細胞異型判定基準すべてを満たす細胞集塊 ① 核クロマチン増量, ② 核小体, ③ 核の大小不同, ④ 核間距離の不均衡, ⑤ 核形不整, ⑥ 核縁の肥厚, ⑦ 重積性, ⑧ 集塊最外層核の突出
j: 炎症細胞の細胞質取り込み像の有無
k: 扁平上皮化生細胞の有無
l: 壊死性背景の有無

標となり、さらに分岐数 2 回以上認める樹枝状集塊を認める場合は高分化型腺癌の可能性が高い。3) 高分化型腺癌が疑われる時は、標本を詳細に観察し癌の細胞個々の異型判定基準を満たす小集塊異型細胞や炎症細胞取り込み像、扁平上皮化生細胞、壊死性背景をみつけることが重要であると設定した。判定票での評価はすべてダブルチェックとしている⁴⁾。

判定結果は陰性（-）、疑陽性（±；内膜増殖症）、陽性（+；内膜腺癌）に分類している。

なお、1996 年 3 月に子宮体癌取扱規約組織分類の改定があったが、今回検討した症例の大部分は改定前の期間であるため、組織診断は旧分類を使用した。

III. 成 績

1. 内膜細胞診および組織診を施行した 202 例の成績の比較（表 2-1）

① 細胞診と組織診の一致率について：組織学的に著変なしとされた内膜（以下：著変なし）では期間 A 100%→期間 B 57% であった。同様に内膜増殖症 9%→90%、内膜腺癌 56%→92% であった。

② 組織診に対する細胞診の過小判定率・過大判定率について：過小判定率は内膜増殖症では期間 A 88%→期間 B 10% であった。同様に内膜腺癌 44%→8% であった。過大判定率は著変なし 0%→43%、内

表 2-1 子宮内膜細胞診および組織診を施行した 202 例の成績

		—細胞異型主体に判定— (1989.1~1993.11)			—細胞集塊形態主体に判定— (1993.12~1996.8)		
		組 織 診 (101 例)			組 織 診 (101 例)		
		著変なし	内膜増殖症	内膜腺癌	著変なし	内膜増殖症	内膜腺癌
細胞診	(-)	36★(100%)	29▼(88%)	5▼(16%)	20★(57%)	4▼(10%)	0
	(±)	0	3★(9%)	9▼(28%)	15 (43%)	37★(90%)	2▼(8%)
	(+)	0	1▲(3%)	18★(56%)	0	0	23★(92%)
		36 (100%)	33 (100%)	32 (100%)	35 (100%)	41 (100%)	25 (100%)

★：組織診と細胞診の一致率

▼：組織診に対しての細胞診の過小判定率

▲：組織診に対しての細胞診の過大判定率

表 2-2 子宮内膜増殖症で細胞診および組織診を施行した 74 例の成績

		—細胞異型主体に判定— (1989.1~1993.11)			—細胞集塊形態主体に判定— (1993.12~1996.8)		
		組 織 診 (33 例)			組 織 診 (41 例)		
		嚢胞性腺増殖症	腺腫性増殖症	異型増殖症	嚢胞性腺増殖症	腺腫性増殖症	異型増殖症
細胞診	(-)	13▼(100%)	16▼(85%)	0	2▼(40%)	0	2▼(29%)
	(±)	0★	2★(10%)	1★(100%)	3★(60%)	29★(100%)	5★(71%)
	(+)	0	1▲(5%)	0	0	0	0
		13 (100%)	19 (100%)	1 (100%)	5 (100%)	29 (100%)	7 (100%)

★：組織診と細胞診の一致率

▼：組織診に対しての細胞診の過小判定率

▲：組織診に対しての細胞診の過大判定率

膜増殖症 3%→0%であった。

2. 子宮内膜増殖症で細胞診および組織診を施行した 74 例の成績の比較 (表 2-2)

① 細胞診と組織診の一致率について：嚢胞性腺増殖症では期間 A 0%→期間 B 60%であった。同様に腺腫性増殖症 10%→100%，異型増殖症 100%→71%であった。

② 組織診に対しての細胞診の過小判定率・過大判定率について：過小判定率は嚢胞性腺増殖症では期間 A 100%→期間 B 40%，同様に腺腫性増殖症 85%→0%，異型増殖症 0%→29%であった。過大判定率は腺腫性増殖症 5%→0%であった。

3. 期間 A での細胞診・組織診の不一致症例の再判定結果について (細胞集塊形態主体に判定)

嚢胞性腺増殖症では細胞診 (-) であった 13 例中 4 例が (±) となり、一致率 0%→31%となった。腺腫性増殖症は細胞診 (-) であった 16 例中 4 例が (±)，また細胞診 (+) の 1 例も (±) となり、一致率 10%→37%となった。内膜増殖症全体の一致率は 9%→36%となった。内膜腺癌では、細胞診 (-) で

あった 5 例中 4 例が (+)，1 例が (±) となり、細胞診 (-) 例はなくなった。また細胞診 (±) であった 9 例中 7 例が (+)，2 例が (+) となった。一致率は 56%→91%となった。

4. 期間 B での細胞診・組織診の不一致症例の検討結果について (表 3-1, 3-2)

1) 細胞診 (-)・組織診—嚢胞性腺増殖症の 2 例で、1 例は全く異常細胞集塊がみられなかった (症例①)，もう 1 例は異常細胞集塊率 20% に満たなかった (症例②)。

2) 細胞診 (-)。組織診—異型増殖症の 2 例はともに異常細胞集塊率 20% には満たなかった。腺密集増殖集塊は 1 例はみられず，もう 1 例は出現率が 3% と非常に低かった (症例③，④)。

3) 細胞診 (±)・組織診—内膜腺癌の 2 例はともに異常細胞集塊率 70% には満たず，樹枝状集塊もみられなかった。また小集塊異型細胞，扁平上皮化生などの附随所見も認められなかった (症例⑤，⑥)。

4) 細胞診 (±)・組織診—著変なしの 15 例 (萎縮内膜 8 例，不規則増殖内膜⁹⁾ 2 例，増殖期内膜 2 例，

表 3-1 細胞集塊形態主体に判定した期間での細胞診と組織診の不一致症例 (6 例) 一覧表

症例	年齢 (閉経年齢)	細胞診 診断	異常細胞集塊出現率						付随所見 の有無	生検組織診断
			拡張腺管 集塊	不整形突出 集塊	乳頭状 集塊	腺密集増殖 集塊	樹枝状 集塊	合計		
①	44	(-)	0%	0%	0%	0%	0%	0%	なし	嚢胞性腺増殖症
②	56(51)	(-)	11%	0%	0%	0%	0%	11%	なし	嚢胞性腺増殖症
③	53(49)	(-)	0%	7%	3%	0%	0%	10%	なし	異型増殖症
④	58(50)	(-)	0%	5%	1%	3%	0%	9%	なし	異型増殖症
⑤	45	(±)	0%	32%	0%	21%	0%	53%	なし	高分化型腺癌
⑥	49	(±)	1%	23%	1%	6%	0%	31%	なし	高分化型腺癌

表 3-2 細胞診±・組織診一著変なし(15 例)での異常細胞集塊出現率の平均±SD 値, 最大値, 最小値

異常細胞集塊		最小値	最大値
拡張腺管	0.5±1.9%	0%	8%
不整形突出	25.7±12.4%	3%	50%
乳頭状	5.2±8.8%	0%	33%
腺密集増殖	6.4±6.1%	0%	15%
樹枝状	0%	/	/
合 計	38.0±13.2%	22%	61%

分泌期内膜 2 例) で, それらの異常細胞集塊出現率は $38.0 \pm 13.2\%$ (拡張腺管集塊 $0.5 \pm 1.9\%$, 不整形突出集塊 $25.7 \pm 12.4\%$, 乳頭状集塊 $5.2 \pm 8.8\%$, 腺密集増殖集塊 $6.4 \pm 6.1\%$ ・樹枝状集塊 0%), 最小値 22% , 最大値 61% であった。

IV. 考 察

われわれは内膜細胞診において細胞異型判定基準に加え, 構造異型を加味した 12 項目 (表 1) を設定し, 判定票を作成し, ダブルスクリーニングによるルチン業務を行ってきた⁴⁾。

その結果, 内膜増殖症や内膜腺癌に関して細胞診と組織診との一致率 (表 2-1, 2-2) は内膜増殖症 $9\% \rightarrow 90\%$ (嚢胞性腺増殖症 $0\% \rightarrow 60\%$, 腺腫性増殖症 $10\% \rightarrow 100\%$, 異型増殖症 $100\% \rightarrow 71\%$), 内膜腺癌 $56\% \rightarrow 92\%$ と顕著な向上がみられた。また過小判定は (表 2-1, 2-2) 内膜増殖症 $88\% \rightarrow 10\%$ (嚢胞性腺増殖症 $100\% \rightarrow 40\%$, 腺腫性増殖症 $85\% \rightarrow 0\%$, 異型増殖症 $0\% \rightarrow 29\%$), 内膜腺癌 $44\% \rightarrow 8\%$ と顕著な減少がみられた。過大判定は内膜増殖症で $3\% \rightarrow 0\%$ (腺腫性増殖症 $5\% \rightarrow 0\%$) と, 細胞集塊形態主体の判定期間では皆無となった。さらに細胞異型主体での判定期間の不一致症例を細胞集塊形態主体の判定方法で

再判定したところ, 内膜増殖症では一致率 $9\% \rightarrow 36\%$ (嚢胞性腺増殖症 $0\% \rightarrow 31\%$, 腺腫性増殖症 $10\% \rightarrow 37\%$), 内膜腺癌では細胞診陰性例がなくなり, 一致率 $56\% \rightarrow 91\%$ と向上した。

これらのことより, 細胞異型主体の判定期間では, ① 内膜増殖症や高分化型腺癌は細胞異型より構造異型が主体であるため, 細胞異型主体の判定では限界があった。② エンドサイトでは小組織片が採取されるが, 透過性が悪いことや組織構築を反映した見方をしていないことで, 所見があっても見落としていた。③ 細胞検査士の間での判定基準の統一がなされなかった。④ ファーストスクリーニングが一人であるため, その時点で見落とせばそれ以後のチェックは困難であるなどの理由により内膜増殖症や高分化型腺癌での低一致率や高率な過小判定を招いていたと考えられる。

細胞集塊形態主体の判定期間では, ① 標本中の小組織片もスクリーニングし, 所見を拾うようになった。② 判定票をつけ, ダブルスクリーニングするためファーストスクリーニングの時点での見落としを防ぐことができた。③ 異常細胞集塊率が 20% 以上の時は細胞検査士全員で再検討し細胞診担当医とのカンファレンスを行うため, 細胞検査士の間での判定基準の統一がなされる。④ カンファレンスを行うことで細胞診担当医とのコミュニケーションもよくとれるなどの理由により内膜増殖症や高分化型腺癌での一致率の向上や過小判定の減少がなされたと考えられる (写真 1~3)。

岩沖らは⁷⁾, 高分化型腺癌の偽陰性を少なくするためには ① 細胞検査士と細胞診指導医の両者が内膜細胞診の特徴を理解し, 的確な判定基準を取得すること, ② 内膜細胞診診断法の進歩, ③ 細胞検査士の判定傾向の補正のためのダブルスクリーニング, ④ 適切な検体採取を徹底することなどを述べている。

以上より, 内膜増殖症や高分化型腺癌の細胞診断向

写真1 a, b: 症例は矢印の部分に比べ異常に拡張している拡張腺管集塊が29% みられ内膜増殖症を疑った(a). 生検組織像は嚢胞性腺増殖症であった(b) (a: Pap. 染色, 4×3.3, b: H-E 染色, 4×3.3)

上および質的診断のためには, 細胞異型のみならず構造異型を反映した細胞集塊形態を加味した判定基準・判定方法の採用, さらにダブルスクリーニングの実施が必要であると考えた。

また, 細胞集塊形態主体の判定期間で, 内膜増殖症や内膜腺癌として判定できなかった6例を検討した結果(表3-1). 異常細胞集塊が全くみられない. 異常細胞集塊が規定の出現率を満たしていない. さらに内膜増殖症や内膜腺癌の重要な指標となる腺密集増殖集塊や樹枝状集塊がみられない. または出現率が低いことが陰性や疑陽性とされた要因であることが再認識された. 今後, 異常細胞集塊がみられるが出現率が規定に満たない症例については, 期間をおいての再検を臨床側に要請することが大切と思われる。

しかし, 内膜増殖症や内膜腺癌での一致率の向上や過小判定の減少がなされた反面, 著変なし症例において一致率が減少(100%→57%)し, 疑陽性とする過大判定が増加(0%→43%)した(表2-1). これらの

写真2 a, b, c: 症例は不整形突出集塊(a)や異常に拡張した腺より3つの細い腺管に分岐している拡張腺管集塊(b)などが33% みられ, 内膜増殖症を疑った. 生検組織像は腺腫性増殖症であった(c) (a, b: Pap. 染色, 10×5, c: H-E 染色, 10×3.3)

症例での異常細胞集塊平均出現率は $38.0 \pm 13.2\%$ (最大値は61%, 表3-2)であり, 陰性と判定するのは困難であった。

小田ら³⁾も構造異型主体に判定を行うようになった細胞診で内膜増殖症を推定し疑陽性と判定した48症例(53検体)のうち, 10検体が組織学的に著変なしであった. これらの検体で, 乳頭状集塊の平均出現個

写真 3 a, b, c: 症例は細胞異型に非常に乏しいが、乳頭状集塊(a)や腺腔様構造が多数みられる腺密集増殖集塊(b)などの異常細胞集塊が95%みられた。さらに扁平上皮化生細胞も認められたため腺癌を疑った。摘出組織像は高分化型腺癌であった。矢印の部分に扁平上皮化生がみられる(c) (Pap. 染色, a: 20×5, b: 20×3.3, c: H-E 染色, 10×3.3)

数は 81.2 ± 45.3 個, 分岐を有するものは 42.2 ± 21.6 個であり腺腫性増殖症, 異型増殖症, 高分化型腺癌との間で有意差は認められなかったと述べている。さらに乳頭状集塊の出現数が多い場合, これらの検体を陰性とするのは困難であると報告している。

以上, 自験例や諸家の報告より, 組織学的に著変なしの症例において細胞学的に陰性と判定することが困難な場合があり, またこれと内膜増殖症や高分化型腺癌との鑑別が困難な場合もあり得る。今後, それらの症例の特異性の向上は重要な課題であり, さらに症例を蓄え検討する必要がある。

篠原は⁸⁾子宮体癌検診の精度向上のためには, 体癌の high risk 群に対して積極的に子宮内膜細胞診と組織診を併用することが望ましいと報告している。われわれも現時点では内膜増殖症や高分化型腺癌を拾い上げるためには, 結果のいかに関わらず異常細胞集塊が20%を越える場合は, 積極的に生検を含む内膜精査を臨床側に勧める方が無難であると考える。

Summary

The results of endometrial cytodiagnosis based on the morphology of cellular aggregation were compared with those based on cell atypism. The percentage of patients in whom the cytodiagnosis was consistent with the histological diagnosis increased markedly in endometrial hyperplasia (9 → 90%) and endometrial adenocarcinoma (56 → 92%). The rate of underestimation decreased markedly in endometrial hyperplasia (88 → 10%) and endometrial adenocarcinoma (44 → 8%). Cytodiagnosis based on the morphology of cellular aggregation rather than cell atypism increased the rate of consistency between cytodiagnosis and histological diagnosis in endometrial hyperplasia (9 → 36%) and endometrial adenocarcinoma (56 → 91% with none being negative). These results suggest the necessity of double screening using new criteria and methods for cytodiagnosis incorporating the morphology of cellular aggregation, which reflects structural as well as cellular atypism. However, cytodiagnosis based on the morphology of cellular aggregation increased the frequency of overestimation (0 → 43%) in patients who showed no marked changes in histological examination. Improvement in the specificity of the method is considered to be an important problem for the future.

文 献

- 1) 石井保吉, 藤井雅彦, 佐久間市郎, 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) —細胞集塊の構造異型を中心に—. 日臨細胞誌 1991; 30: 1043 ~ 1049.

- 2) 森 一郎. 子宮内膜の細胞学的診断に関する研究—特に組織構築を中心に—, 日臨細胞誌 1993; 32: 937~947.
 - 3) 小田瑞恵, 佐々木寛, 藤井雅彦. 子宮内膜細胞診疑陽性についての再検討. 日臨細胞誌 1994; 33: 1068~1073.
 - 4) 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.
 - 5) 則松良明, 梶谷博則, 桐野玲子, 浜崎周次, 沖野 毅, 津嘉山朝達. 子宮内膜細胞診における洗浄法の検討—特に RPMI 1640 培養液使用の有用性について—. 日臨細胞誌 1996; 35: 126~131.
 - 6) 桜井幹己. 子宮内膜増殖症と鑑別すべき非腫瘍性病変, 取り扱い規約に沿った腫瘍鑑別アトラス 子宮体部. 東京: 文光堂, 1993: 10~14.
 - 7) 岩沖靖久, 山本津由子, 青木 潤, 勝部泰裕, 難波紘二. 追試検査および再検討による子宮内膜細胞診偽陽性例, 偽陰性の分析. 日臨細胞誌 1993; 32: 495~501.
 - 8) 篠原道興. 子宮体癌検診の精度管理に関する研究—細胞診と組織診併用の成績から—. 日臨細胞誌 1994; 33: 489~494.
-