原 著

捺印細胞診における卵巣漿液性腺腫，境界悪性，腺癌の形態計測

東京慈恵会医科大学産婦人科¹⁾，シオノギ中央研究所解析センター²⁾待木 信和¹⁾ 佐々木 寛¹⁾ 惣田 隆生²⁾

卵巣漿液性腺腫 10 例，境界悪性 6 例，腺癌 24 例の腫瘍捺印細胞診検体を用いて，形態計測を行った。検討した形態因子は，細胞核因子（10 因子）と細胞集団構造因子（5 因子）に分け，多変量解析で因子の重要性和予測判別式を作製し正診率を求めた。核因子のみで求めた判別式による正診率は 77% であり，腺腫の 84%，境界悪性の 8%，腺癌の 92% が正診された。境界悪性の多くは腺腫と誤診された。集団構造因子による診断正診率は 73% であり，腺腫の 55%，境界悪性の 15%，腺癌の 99% が正診された。境界悪性の多くは腺癌と誤診された。さらに全因子を対象にして多変量解析を行うと核因子は腺癌と他病変との鑑別に，集団因子は腺腫と他病変の鑑別に有用であり，特に核重積性，集団辺縁核突出，篩状構造と核縁肥厚，核クロマチン所見が病変の鑑別に重要であった。診断正診率は 90% であった。良性の正診率は 89%，境界悪性は 64%，悪性は 100% であった。結論として，卵巣漿液性腫瘍では捺印細胞診を用いて腺腫と腺癌との鑑別診断は可能と示唆されたが，しかし境界悪性の診断，特に腺癌との鑑別に限界があるように思われる。

Key words : Ovarian neoplasms—Serous tumors—Cytology—Morphometry

I. 緒 言

卵巣腫瘍の穿刺細胞診や捺印細胞診は，術中被膜破綻の問題で普及していなかった。しかし近年，腹腔鏡下手術が汎用となり，卵巣腫瘍を腹腔鏡下に摘出あるいは，嚢腫切除術を施行することが日常臨床で一般的となってきた¹⁻³⁾。腹腔鏡下卵巣腫瘍手術では，腹壁のトロッカー刺入孔の直径は大きくても 15 mm を超えないことから，腹腔内の摘出腫瘍は，その孔より体

外に取り出すために腫瘍内容を穿刺吸引することが行われる。

現在，術前に卵巣癌を 100% 診断することは困難であり，時には術前診断がついてない卵巣癌が腹腔鏡下に手術される例がある⁴⁾。このため，術中における卵巣腫瘍内容液の細胞診や摘出腫瘍の捺印細胞診による迅速診断は今後その意義が増すものと考えられる⁵⁾。

卵巣腫瘍内容液の細胞診の正診率は 30% との報告があり⁶⁾，その診断率は高くないようであるが，その原因として細胞採取が十分にできない点や卵巣腫瘍の細胞診診断基準が確立されていない点にある。最近の報告では，術中の腫瘍内容液を用いた細胞診に比べ術中捺印細胞診の迅速診断は正診率が高く有用であるとの報告がある⁷⁾。そこで，本論では，捺印細胞診を用いて，卵巣腫瘍において高頻度の漿液性腫瘍について，悪性化に伴い出現する形態学的特徴を明らかにすることを目的とし検討した。

Morphometry of serous adenoma, borderline malignancy and adenocarcinoma of the ovary in touch smear

Nobukazu MACHIKI¹⁾, M.D., Hiroshi SASAKI¹⁾, M.D., F.I.A.C., Takao SOUDA²⁾, PhD.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine

²⁾Department of Biometric Analysis, SHIONOGI & CO, LTD
論文別刷請求先 ☎ 105 東京都港区西新橋 3 の 25 の 8 東京

慈恵会医科大学産婦人科 佐々木寛

平成 9 年 2 月 20 日受付

平成 9 年 8 月 8 日受理

II. 対象・方法

1. 対象

1981年1月から1988年4月までに東京慈恵会医科大学、長崎大学医学部病院、癌研究所附属病院で手術を施行され、術後病理組織診断により卵巣漿液性腫瘍と診断された40例を対象とした。その内訳は、腺腫10例（慈大3例、長崎大7例）、境界悪性6例（長崎大4例、癌研2例）、腺癌24例（慈大20例、長崎大4例）であった。細胞診標本は手術中に卵巣腫瘍内腔病変部をスライドガラスに押擦し、99.9%エタノール固定後パパニコウ染色を施した。同時に10%ホルマリン固定しパラフィン包埋病理切片標本を作製した。

2. 細胞形態計測法

パパニコウ染色細胞診標本をオリンパス製顕微鏡パノックスAHBS型を用いて100倍、200倍の拡大スライドを1標本につき無作為に5カ所撮影。同時に、ガラス上に目盛りされた1目盛り0.1mmの1cm定規を同倍率でスライド写真を撮影した。全標本の撮影は、細胞診指導医1人で行われた。細胞形態をスライド投影描写法すなわち、初めに定規を写したスライドを投影し、460倍に拡大し、描写面に模造紙を貼り縦横のます目を作製し、それを基準として、同じ面に新しい模造紙を貼り、その上に各腫瘍のスライド上に撮影された全細胞像を写し、核の輪郭を描写し計測対象とした。同時に赤血球あるいは白血球を描く。描写された核は、ポラリメーターを用いて、核面積、核周囲長、核切れ込み指数 $\left(\frac{\text{核周囲長}}{\sqrt{\text{核面積}}}\right)$ 核長径、核短径を測定した。

計測値は赤血球、あるいは白血球の大きさに基準化した。さらに、クロマチン分布（a：均等、b：不均等）、クロマチンパターン（a：細顆粒状あるいは細網状、b：粗顆粒状あるいは粗大網状）、核縁の肥厚（有、無）、核偏在（有、無）、核溝（有、無）を顕微鏡下で測定。

また細胞集団に関しては、集団分枝（有、無）、集団辺縁での核突出（有、無）、篩状構造（有、無）、核の重積性（a：1層、b：2層以上）、核分裂像（400倍拡大での有無）について顕微鏡下で測定。これらの判定はすべて1人の細胞診指導医によってなされた。

3. 統計

核面積、核周囲長、核切れ込み指数、核長径、核短

径の有意差検定はWelchのt検定により行い、分散についてはF検定で行い、その他の項目の有意差検定はChi二乗検定により行った。多変量解析は、シオノギ製薬統計解析センターにて行い、補2回対数変換モデル、非対称ベキ変換モデルにより行った。

III. 成績

1. 細胞核の形態計測値

卵巣漿液性腺腫・境界悪性・腺癌の細胞核核面積、核長径、核短径、核周囲長、核切れ込み指数について表1に示す。核面積、核長径、核短径、核周囲長とも、腺癌細胞が最大の平均値、中央値を示した。しかし境界悪性細胞では、腺腫より小さい核面積、核長径、核周囲長の平均値、中央値を示した。統計的にも $p<0.001$ の有意差を三者間で認めた。標準偏差についても平均値同様に、腺癌、腺腫、境界悪性細胞の順に小さく、F検定 $p<0.001$ の有意差で三者間に統計的差を認めた。核切れ込み指数は、境界悪性細胞がもっとも低く、核の不整が少ない。腺癌細胞は最も高い核切れ込み指数を示した。腺癌と境界悪性および腺腫と境界悪性の間には核切れ込み指数の平均値および標準偏差とも統計的有意差を認めた（ $p\leq 0.001$, T-test, $p<0.001$, F-test）。

2. 細胞核の形態的特徴

核クロマチン分布、核クロマチンパターン、核縁肥厚、核偏在、核溝についての成績は表2に示す。核クロマチン分布は腺癌細胞のみ不均等であり、腺腫・境界悪性細胞は90%以上の細胞が均等に分布している。腺癌細胞と腺腫あるいは境界悪性細胞との間には統計的有意差を認めた（ $p<0.001$ ）。核クロマチンパターンでは腺癌細胞の76.2%が粗顆粒あるいは粗網状であり、腺腫および境界悪性細胞では、それぞれ73.6%、82.0%の率で細顆粒あるいは細網状の核クロマチンパターンを示し、両者と腺癌細胞の間には統計的有意差を認めた（ $p<0.001$ ）。核縁の肥厚は、核クロマチン以上に腺癌細胞と腺腫および境界悪性細胞との間に差を認めた。すなわち腺癌細胞の82.6%に核縁肥厚を認めるが、腺腫と境界悪性細胞では、92.9%、90.7%の率で核縁肥厚を認めなかった。両者と腺癌細胞との間には統計的有意差を認めた。細胞質内における核の偏在性は、腺腫・境界悪性・腺癌細胞の順に、核偏在性が統計的有意差をもって減少傾向を認めた。核溝の有無は、腺腫・境界悪性・腺癌細胞

表1 卵巣漿液性腺腫, 境界悪性, 腺癌の細胞核形態計測値

計測項目	組織型	計測細胞数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
核面積 (μm^2)	腺腫	922	28.73	38.02	0.72	19.08	591.22
	境界悪性	769	24.00	21.76	1.12	18.21	244.82
	腺癌	2112	50.23	129.95	0.12	26.12	2475.15
核長径 (μm)	腺腫	924	21.30	5.72	5.43	20.38	47.25
	境界悪性	767	19.19	4.17	7.55	18.87	33.81
	腺癌	1995	25.54	7.15	6.30	24.57	83.26
核短径 (μm)	腺腫	924	14.52	3.71	4.38	14.34	28.91
	境界悪性	767	13.23	3.55	3.32	13.13	25.96
	腺癌	1995	17.03	5.37	4.08	16.74	59.13
核周囲長 (μm)	腺腫	922	57.73	13.83	6.64	56.00	124.08
	境界悪性	769	53.10	10.78	24.91	52.67	97.51
	腺癌	2112	70.68	19.98	17.61	68.26	243.48
核切れ込み 指数	腺腫	922	0.43	0.14	0.03	0.41	2.58
	境界悪性	769	0.41	0.10	0.20	0.39	0.99
	腺癌	2112	0.44	0.15	0.14	0.42	1.63

* $p < 0.001$, ** $= 0.013$, *** $p = 0.001$ (Welch t-test)

表2 卵巣漿液性腺腫, 境界悪性, 腺癌の細胞核形態の特徴

計測項目	カテゴリー	腺腫	境界悪性	腺癌	有意確立
クロマチン 分布	均等	776(909)	615(91.2)	567(27.2)	near 0
	不均等	78(9.1)	59(8.8)	1520(72.8)	
	総細胞数	854	674	2087	
クロマチン パターン	細顆粒・細網状	617(73.6)	545(82.0)	351(23.8)	near 0
	粗顆粒・粗網状	221(26.4)	120(18.0)	1123(76.2)	
	総細胞数	838	665	1474	
核縁肥厚	無	793(92.9)	611(90.7)	367(17.4)	near 0
	有	61(7.1)	63(9.3)	1744(82.6)	
	総細胞数	854	674	2111	
核偏在	無	37(8.1)	26(20.3)	271(44.4)	near 0
	有	420(91.9)	102(79.7)	339(55.6)	
	総細胞数	457	128	610	
核溝	無	98(11.9)	98(14.5)	241(12.2)	0.2223
	有	727(88.1)	576(85.5)	1737(87.8)	
	総細胞数	825	674	1978	

(%)：総計測細胞数に対する百分率比

に11.9~14.5%の率でみられ, 三者間に有意差を認めなかった。

3. 細胞集団形態の特徴

細胞集団の分枝構造, 集団辺縁における核突出像, 篩状形成, 核重積性, 核分裂像の有無について表3に示す。集団辺縁核突出像は, 腺腫:17.5%, 境界悪性:72.7%, 腺癌:61.6%に認められ, 三者間に有意差を認めた ($p < 0.001$)。核重積性については, 2層以上の重積性を認める率は, 腺腫:37.5%, 境界悪

性:60.6%, 腺癌:99.0%にみられ, 悪性化に伴い, 有意の差をもって増加する傾向がある ($p < 0.001$)。しかし, 篩状形成や核分裂像は, 境界悪性をもっとも多い頻度で認められる傾向があり, それは有意差を認めた ($p < 0.001$)。集団分枝については, 三者間では有意差を認めなかった。

4. 多変量解析による解析結果

細胞核因子と集団構造因子のどちらが細胞診断をする上でより診断率が高いかを検討した。表4と5に

表 3 卵巣漿液性腺腫，境界悪性，腺癌の細胞集団形態の特徴

計測項目	カテゴリー	腺 腫	境界悪性	腺 癌	有意確立
集 団 分 枝	無	23(57.5)	11(33.3)	39(39.4)	0.0739
	有	17(42.5)	22(66.7)	60(60.6)	
	総 数	40	33	99	
集団辺縁核突出	無	33(82.5)	9(27.3)	38(38.4)	near 0
	有	7(17.5)	24(72.7)	61(61.6)	
	総 数	40	33	99	
篩 状 形 成	無	35(87.5)	17(51.5)	90(88.2)	near 0
	有	5(12.5)	16(48.5)	12(11.8)	
	総 数	40	33	102	
核 重 積	1 層	25(62.2)	13(39.4)	1(1.0)	near 0
	2 層以上	15(37.5)	20(60.6)	101(99.0)	
	総 数	40	33	102	
核 分 裂	無	44(93.6)	10(26.39)	58(56.9)	near 0
	有	3(6.4)	28(73.7)	44(43.1)	
	総 数	47	38	102	

(%)：総計測細胞数に対する百分率

表 4 細胞核因子のみに対する多変量解析，応答（腫瘍型）確率に対する補 2 回対数変換モデルのあてはめ結果

細胞核因子	回帰係数	標準偏差	有意確率
核切れ込み指数	-2.7909	0.5530	near 0
核長径	-0.0236	0.0123	0.0551
核短径	0.0116	0.0175	0.5070
クロマチン分布	1.0998	0.2242	near 0
クロマチン・パターン	0.0771	0.1191	0.5172
核縁の肥厚	2.9471	0.2370	near 0
核偏在	1.2609	0.1443	near 0
核 溝	-0.1560	0.1354	0.2495

は，細胞核因子を用いたときの良悪性診断上，重要な因子と，その正診率を示している．良悪性を鑑別する上で重要な細胞核因子は，核縁の肥厚，核切れ込み指数，核偏在性，核クロマチンの分布，核溝，クロマチンパターン，核長径，核短径の順に重要度が少なくなった．これらのうち，特に核縁の肥厚，核切れ込み指数，核偏在性，核クロマチンの分布は，重要度が高かった．細胞核因子のみで求めた判別式 I による診断率は 76.6% であり，良性の 84.0% が正診され，悪性の 92.0% が正診されたが，境界悪性については，7.8% のみが正診であった．その診断を誤った多くは 71.1% が良性とされていた．全体として予想を誤る標本確率は 23.4% であった．

集団構造因子については表 6，7 に示す．良悪性を鑑別する上での集団構造因子の重要度は，核重積性，核分裂像，篩状形成，集団辺縁核突出，集団分枝の順に重要性が少なくなった．診断正診率は 72.7% であ

表 5 細胞核因子のみに対する多変量解析から導いた式と診断率（潜在尺度上の回帰モデルからの予測性能）

実際	予測	良	性	境界悪性	悪	性	計
良	性	357(84.0)	20(4.7)	48(11.3)	425(100.0)		
境界悪性		91(71.1)	10(7.8)	27(21.1)	128(100.0)		
悪	性	25(6.7)	5(3.8)	341(92.0)	371(100.0)		
計		473(51.2)	35(3.8)	416(45.0)	924(100.0)		

予測を誤る標本確率=23.4%

判別式 I

$$\theta_0 = 2.947 \text{ NC} - 2.7909 \text{ NNS} + 1.2607 \text{ NH} + 1.0998 \text{ NCD} \\ - 0.1560 \text{ NG} + 0.0771 \text{ NCP} - 0.0236 \text{ NLD} + 0.0116 \text{ NSD} \\ \text{診断率：76.6\%}$$

$$(\theta_{s1} = 4.231, \theta_{s2} = 4.978)$$

$$\theta_{s1} : \text{良性} \cdot \text{中間の鑑別値} \quad \theta_{s2} : \text{中間} \cdot \text{悪性の鑑別値}$$

NC：核縁の肥厚 NG：核 溝
 NNS：核切れ込み指数 NCP：クロマチン・パターン
 NH：核偏在 NLD：核長径
 NCD：クロマチン分布 NSD：核短径

った．良性の正診率は 55.0%，境界悪性は 15.2%，悪性は 99.0% であり，良性，境界悪性の正診率が悪かった．境界悪性として診断できなかった多くは 60.6% が悪性と誤って診断された．全体として予想を誤る標本確率は 27.3% であった．

次に全因子を対象にして多変量解析をした．その結果は表 8，9 に示す．全因子でみると良悪性診断の上でもっとも重要な因子は，核縁の肥厚であった．つい

表6 細胞集団の構造因子のみに対する多変量解析。応答（腫瘍型）確率に対する補2回対数変換モデルのあてはめ結果

集団構造因子	回帰係数	標準偏差	有意確率
集団分枝	0.1127	0.2576	0.6623
集団辺縁核突出	0.1278	0.2758	0.6436
篩状形成	-0.5540	0.3753	0.1418
核重積	2.0098	0.2642	near 0
核分裂	0.6598	0.3398	0.0542

表8 全因子に対する多変量解析。応答（腫瘍型）確率に対する非対照べき変換モデルのあてはめ結果

細胞形態因子	回帰係数	標準偏差	有意確率
核切れ込み指数	0.1911	0.3594	0.5951
核長径	0.0101	0.0067	0.1337
核短径	0.0420	0.0093	near 0
クロマチン分布	0.7073	0.2341	0.0026
クロマチン・パターン	0.0698	0.0701	0.3199
核縁の肥厚	3.1876	0.2272	near 0
核偏在	0.3625	0.1059	0.0006
核溝	-0.2832	0.0637	near 0
集団分枝	0.1562	0.0545	0.0043
集団辺縁核突出	1.7995	0.1970	near 0
篩状形成	1.5568	0.1641	near 0
核重積	0.9310	0.1329	near 0
核分裂	0.2251	0.1520	0.1391

で集団辺縁核の突出、篩状形成、核重積性、核クロマチン分布、核偏在性、核溝、核分裂像、核切れ込み指数、集団分枝、核クロマチンパターン、核短径、核長径の順に重要度が少なくなった。診断正診率は89.9%であった。良性の正診率は88.7%、境界悪性は64.1%、悪性は100.0%であった。良性のうち7.2%は境界悪性と予想され、4.1%が悪性と予想診断された。境界悪性では0.8%が良性と予想され、35.1%が悪性と予想診断された。しかし悪性は予想診断の誤りは全くなかった。全体として予想を誤る標本確率は10.1%であった。

写真1~8に細胞診像を示す。それらは細胞計測値からの予測病変が確定病理組織診断と一致した例と不一致であった例の細胞診像を示す。境界悪性を悪性と誤って予測した原因は主に核縁の肥厚、核溝、核切れ込み指数など核不整形にもとづく形態因子のためであった。

IV. 考 察

従来、卵巣穿刺細胞診は、卵巣腫瘍被膜破綻に伴う

表7 細胞集団の構造因子のみに対する多変量解析から導いた式と診断率（潜在尺度上の回帰モデルからの予測性能）

実際 \ 予測	良 性	境界悪性	悪 性	計
良 性	22(55.0)	8(20.0)	10(25.0)	40(100.0)
境界悪性	8(24.2)	5(15.2)	20(60.6)	33(100.0)
悪 性	1(1.0)	0	98(99.0)	99(100.0)
計	31(18.0)	13(7.6)	128(74.4)	172(100.0)

予測を誤る標本確率=27.3%

判別式II

$$\theta_s = 2.0098 S + 0.6598 M - 0.5540 C + 0.1278 E + 0.0027 B$$

診断率：72.7%

$$(\theta_{s1} = 2.729, \theta_{s2} = 3.840)$$

θ_{s1} ：良性・中間の鑑別値 θ_{s2} ：中間・悪性の鑑別値

S：核の重積 E：集団辺縁核突出

M：核分裂 B：集団分枝

C：篩状形成

表9 全因子に対する多変量解析から導いた式と診断率（潜在尺度上の回帰モデルからの予測性能）

実際 \ 予測	良 性	境界悪性	悪 性	計
良 性	345(88.7)	28(7.2)	16(4.1)	389(100.0)
境界悪性	1(0.8)	82(64.1)	45(35.1)	128(100.0)
悪 性	0(0.0)	0(0.0)	371(100.0)	371(100.0)
計	346(39.0)	110(12.4)	432(48.6)	888(100.0)

予測を誤る標本確率=10.1%

判別式III

$$\begin{aligned} \theta_s = & 3.1876 NC + 1.7995 E + 1.5568 C + 0.9310 S \\ & + 0.7073 NCD + 0.3625 NH - 0.2832 NG + 0.2251 M \\ & + 0.1911 NNS + 0.1562 B + 0.0698 NCP + 0.0420 NSD \\ & + 0.0101 NLD \end{aligned}$$

診断率：89.9%

$$(\theta_{s1} = 10.649, \theta_{s2} = 12.201)$$

θ_{s1} ：良性・中間の鑑別値 θ_{s2} ：中間・悪性の鑑別値

NC：核縁の肥厚

M：核分裂像

E：集団辺縁核の突出

NNS：核切れ込み指数

C：篩状形成

B：集団分枝

S：核の重積

NCP：クロマチン・パターン

NCD：クロマチン分布

NSD：核短径

NH：核偏在

NLD：核長径

NG：核溝

内容の腹腔内散布の危険のため禁忌とされてきた。しかし、腹腔鏡下手術の汎用に伴い術前に診断されていない卵巣癌に遭遇したことが報告⁴⁾されるようになって

写真 1 卵巢漿液性嚢胞腺腫の捺印細胞診像。予測診断一致例（パパニコロウ染色，50 倍拡大）

写真 2 卵巢漿液性嚢胞腺腫の捺印細胞診像（写真 1 の強拡大）。予測診断一致例（パパニコロウ染色，500 倍拡大）

写真 3 卵巢漿液性嚢胞腺腫の捺印細胞診像。予測診断一致例（パパニコロウ染色，50 倍拡大）

写真 4 卵巢漿液性嚢胞腺腫の捺印細胞診像（写真 3 の強拡大）。予測診断一致例（パパニコロウ染色，500 倍拡大）

写真 5 卵巢漿液性嚢胞性腫瘍境界悪性の捺印細胞診像。予測診断一致例（パパニコロウ染色，50 倍拡大）

写真 6 卵巢漿液性嚢胞性腫瘍境界悪性の捺印細胞診像（写真 5 の強拡大）。予測診断一致例（パパニコロウ染色，500 倍拡大）

た。このため、今後卵巢腫瘍の捺印細胞診による迅速診断の確立は意義があるものと考えられる。

卵巢腫瘍の内容液の細胞診標本では、細胞の起源を

同定できない欠点がある。このため診断基準を確立するために、浮遊細胞検体を用いることは不適切と考えられる。そこで、本研究では組織診断の確定した卵巢

写真7 卵巣漿液性嚢胞性腫瘍境界悪性の捺印細胞診像。
予測診断不一致例（腺癌と予測）（パパニコウ
染色, 50倍拡大）

写真8 卵巣漿液性嚢胞性腫瘍境界悪性の捺印細胞診像
（写真7の強拡大）, 予測診断不一致例（腺癌と予
測）（パパニコウ染色, 500倍拡大）

腫瘍病変部の捺印細胞診標本を用い診断基準の解析を行った。

用いた標本は3施設のため、同一の細胞診指導医が、すべての標本の顕微鏡撮影および、細胞核形態と集団構造形態の診断を行い、診断基準のずれは極力少なくした。また、標本の固定による差は、計測部位中に混在する赤血球や白血球の大きさと比較し補正したので、固定による差をできる限り少なくできたものとする。

細胞核計測項目のうち核面積は、核長径、核短径で代用でき、日常の診断では後者が有用である。このため多変量解析では、核長径・核短径の因子を用いて解析した。また核周囲長については、同じ直径の円では切れ込みの数が増すほど周囲長が長くなることや、日常の診断で判定できるのは切れ込みの数であることから、核切れ込み指数を核周囲長の代用として多変量解析を行った。また、解析因子として核小体を除いて解析を行ったが、その理由は、確実に核小体として全細胞について計測することが困難なため、データーの信頼度を落とさないため核小体を解析因子から除いた。特に困難に感じたのは、腺腫や境界悪性で小さい核小体かあるいはクロマチンの粗のものが判断できなかった点、さらには腺癌では重積性のある部分で判定ができず、さらに大きな核小体ではその辺縁がどこまでかを同定することが難しい点であった。核小体については、Mann染色のような特殊な核小体染色を用いて、別の機会に新たに行うべきと考えた。したがって、本研究では日常診断で判定を行いやすい、細胞核因子と細胞集団構造因子に絞って検討を行った。

卵巣漿液性腫瘍の捺印細胞診標本においては、核長

径、核短径、核面積、核周囲長、核切れ込み指数すべてにおいて腺癌が大きく、かつ標準偏差が最大である。このことは、いわゆる核腫大、核大小不同性が強く、かつ核不整形が目立つことが特徴と考えられる。しかし、境界悪性では、むしろ核の大きさは良性よりやや小さめで、大小不同性も大きくなく、核不整も少なく円や楕円形のものが多いことが考えられる。したがって核腫大や核の大小不同性や核不整形のみでは、境界悪性の診断は困難である。

その他の核所見では、核縁の肥厚、核クロマチンパターン、核クロマチン分布のすべてにおいて、腺癌が主に変化している。核縁の肥厚は核縁へのクロマチン濃縮に伴う現象であり、クロマチンの粗大化や濃縮、分布異常は抑制遺伝子の1つであるP-53遺伝子の異常に伴って起こる形態変化との報告⁷⁾もあり、また、P-53遺伝子異常は癌で頻発するが⁸⁻¹⁰⁾、境界悪性ではほとんどみられないことから考えても⁸⁻¹⁰⁾、腺癌に核縁肥厚や核クロマチン粗大化などが頻発するのは合理的と考えられる。したがって核縁肥厚や、核クロマチン粗大化は、腺癌の診断には有用と考えるが、境界悪性の診断には不向きと考えられる。ところで細胞因子とした核周囲長、クロマチン分布、クロマチンパターンでは、計測数値的には境界悪性、腺腫、腺癌の順となっており、発癌過程を考える上で興味深い結果かもしれない。最近の遺伝子診断の進歩から腺腫、境界悪性と腺癌の遺伝子的な差が報告され、卵巣癌への経路は、かならずしも境界悪性を通るとは限らないとの考えが出されている。しかしながら遺伝子異常に伴って、どのような形態変化が起こるかについては未だ詳細が明らかにはなっていないため、本研究結果が発癌

過程を考える上で意義があるかどうかは定かではないと考える。次に核偏在性であるが、腺癌は核長径、短径とも大きくなるため、細胞質の大部分を核が占拠する状態となり核偏在性が不明瞭になるためと考えられる。

以上の細胞核因子のみでの診断では、境界悪性の正診率が非常に低く、わずか7.8%しか正診できない。この原因は、良性と境界悪性との鑑別ができないためである。しかし、悪性と鑑別するためには細胞核因子は78.8%の確率で正診できる。したがって、細胞核因子は腺癌の診断についてのみ有用と示唆される。

次に、細胞集団構造因子についてみると、核の重積性は悪性度が増すにつれ2層以上の像が増加する。組織の診断基準では境界悪性腫瘍の特徴の1つとして層形成やbuddingがあり、この点は腺腫と明らかに異なる。層形成は、細胞診上、核重積性としてみられ、buddingは、集団分枝や核辺縁核突出としてみられることが考えられる。集団分枝、集団辺縁核突出、核重積性は、境界悪性、腺癌両者でみられることから、これら所見は良性との鑑別に有用と考えられる。しかしながら、細胞集団因子のみでは、境界悪性は、正診率15.2%であり、細胞核因子よりは良い正診率を示すが、集団構造因子のみでは、境界悪性をほとんど診断できない。この原因は、悪性と境界悪性との鑑別ができないためである。しかし良性と鑑別するには75.8%の正診率であり、この点で集団構造因子は良性との鑑別に有用と考えられる。幸いにも細胞核因子は悪性との鑑別に、一方集団構造因子が良性との鑑別に75%以上の正診率で可能であるので、両因子を組合せることにより、境界悪性を70%程度の正診率で推定できるものと考えられる。

そこで細胞核因子および集団構造因子すべてを含め診断を試みると、診断率は約90%であり、有用な正診率であった。特に、腺癌は100%診断可能であり、腺腫においても約90%弱の正診率であり、予想診断に用いた判別式IIIは特に有用と考えられた。しかしながら、境界悪性については、64.1%が正診で、35.1%は癌と予想診断されてしまう。ただし0.8%が良性とされることから临床上は良性と鑑別する上では有効と考えられる。境界悪性と腺癌の鑑別は、組織診断においても困難な場合があり、その鑑別は間質浸潤の有無で行われる。残念ながら細胞診上、間質浸潤を正確に予想する診断基準はなく、今回の予想診断率は、妥当な値とも考えられる。

多変量解析の結果から、日常の診断に注目して診断する因子としては、まず、初めのスクリーニングの段階で、核重積性が2層を超える所見、集団辺縁核の突出現象、篩状形成を認める細胞集団をみつけ、ついで、核縁の肥厚、核クロマチン分布が不均一を認め、核切れ込みが多い不整核、核腫大し大小不同を認めたときは腺癌を考える。一方、核重積性や集団辺縁核突出を認め篩状構造は明らかであるが核縁肥厚がなく、クロマチン分布は均一でクロマチンも細粒である場合は、境界悪性を考えるべきと示唆された。

組織学的分化度分類については、日本産科婦人科学会・日本病理学会共編の卵巢腫瘍の組織分類に規定がなく、文献的にも種々の分類法もある¹⁶⁾ことから、本研究においては、分化度別に組織をわけて検討しなかったが、卵巢漿液性腺癌ではGrade 2~3 (Gynecologic Oology Group 分類)が多く¹⁷⁾、核腫大や大小不同の核が出現しやすいと考えられ、上記診断基準は、大半の漿液性腺癌の診断に有用と考える。今後は、より多くの症例で、分化度別に検討することも必要と思われる。

また、本研究では、頻度の多い漿液性腫瘍にしぼって検討を行ったが、今回と同様の手法で形態計測や形態因子解析は、細胞診診断基準を考慮する上で有効と思われ、今後、卵巢腫瘍の他の組織型にも応用し研究を進めるべきと示唆された。

稿を終えるにあたり、本研究の材料ご供与にご尽力いただいた、長崎大学医学部産婦人科の中島久良先生・佐世保市民病院長の山邊 徹先生・癌研究所附属病院・婦人科部長、荷見勝彦先生に深く感謝致します。また、ご指導いただいた東京慈恵会医科大学・産婦人科教授の田中忠夫先生および研究にご協力いただいた近田淳子氏に感謝致します。

本論文は、第28回日本臨床細胞学会秋期大会シンポジウム(1989年11月)にて報告した。

Summary

Morphometry of serous neoplasms of the ovary was performed in 10 cases of adenoma, 6 cases of borderline malignancy and 24 cases of adenocarcinoma. Morphometric analysis was performed in relation to both nuclear factors (10 factors) and structural factors of cell clustes (5 factors). Diagnostic accuracy based on the nuclear factors alone was 77%. The accuracy in adenoma, borderline malignancy and

adenocarcinoma was 84, 7.8 and 92%, respectively. Seventy-one percent of borderline malignancies were diagnosed as adenoma by the judgement based on the nuclear factors alone. Diagnostic accuracy based on the structural factors of cell clusters was 73%. The accuracy in adenoma, borderline malignancy and adenocarcinoma was 55, 15 and 99%, respectively. Sixty-one percent of borderline malignancies were diagnosed as adenocarcinoma by the judgement based on the structural factors of cell clusters alone. Next, multivariate analysis was conducted by using all factors. Multivariate analysis showed that the nuclear factors were available to differentiate adenocarcinoma from the others, and that the structural factors were available to differentiate adenoma from the others. Diagnostic accuracy based on the structural factors of cell clusters was 73%. The accuracy in adenoma, borderline malignancy and adenocarcinoma was 89, 64 and 100%, respectively. Nuclear stratification, nuclei protruding outwards, cribriform pattern, marginal hyperchromasia and chromatin pattern can be especially significant factors for the differential diagnosis of the three kinds of neoplasms. In conclusion, touch smear is available for differential diagnosis between adenoma and adenocarcinoma in serous tumors of the ovary. However, diagnosis of borderline malignancy may be limited, especially in relation to differentiation from adenocarcinoma.

文 献

- 1) Nezhat, F., Nezhat, C., Silfen, S.L. Videolaseroscopy for oophorectomy. *Am J. Obstet. Gynecol.* 1991; 165: 1323~1330.
- 2) 佐々木寛, 横川智之, 寺島芳輝. ビデオ腹腔鏡による付属器疾患の診断および手術の有用性. *産婦実際* 1993; 42: 2041~2045.
- 3) Deniell, J.F., Kurtz, B.R., Lee, J.Y. Laparoscopic oophorectomy: Comparative study of ligatures, bipolar coagulation and automatic stapling devices. *Obstet. Gynecol.* 1992; 80: 325~328.
- 4) Hulka, J.F., Parker, W.H., Surrey, M.W., Philips, J.M. Management of ovarian masses. *AAGL 1990 Survey. J. Reprod. Med.* 1992; 37: 599~602.
- 5) Souka, S., Kamel, M., Rocca, M., ElÂssi, M., Hebeishy, N., Sheir, S.H. The combined use of cytological imprint and frozen section in the intraoperative diagnosis of ovarian tumors. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 1990; 31: 43~46.
- 6) Granberg, S., Norström, A., Wikland, M. Comparison of endovaginal ultrasound and cytological evaluation of cystic ovarian tumors. *J. Ultrasound Med.* 1991; 10: 9~14.
- 7) 関本僚平, 上坊敏子, 岩谷弘明, 黒川弘子, 原田由香, 加藤良樹, ほか. 卵巣悪性腫瘍における腫瘍内容細胞診と腫瘍擦印細胞診の検討. *日臨細胞誌* 1996; 35: 376.
- 8) Kiyokawa, T. Alteration of p 53 in ovarian cancer: its occurrence and maintenance in tumor progression. *International Journal of Gynecological Pathology.* 1994; 13: 311~318.
- 9) Eccles, D.M., Cranston, G., Steel, C.M., Nakamura, Y., Leonard, R.C.F. Allelic loss on chromosome 17 in human epithelial ovarian carcinoma. *Oncogene* 1990; 5: 1599~1601.
- 10) Okamoto, A., Sameshima, Y., Yokoyama, S., Tera-shima, Y., Sugimura, T., Terada, M., et al. Frequent allelic losses and mutations of the p 53 gene in human ovarian cancer. *Cancer Res.* 1991; 51: 5171~5176.
- 11) Mazars, R., Pujol, P., Maudelonde, T., Jeanteur P., Theillet, C. p 53 mutation in ovarian cancer: a late event? *Oncogene* 1991; 6: 1685~1690.
- 12) Stenback, F. Benign, borderline and malignant serous cystadenomas of the ovary. *Pathol. Res. Pract.* 1981; 172: 58~72.
- 13) Plaxe, S.C., Deligdisch, L., Dottino, P.R., Cohen, C.I. Ovarian intraepithelial neoplasia demonstrated in patients with Stage I ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1990; 38: 367~372.
- 14) Bourne, T.H., Whitehead, M.I., Campbell, S., Rov-ston, P., Bhan, V., Collins, W.P. Ultrasound screening for familial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 1991; 43: 92~97.
- 15) Gallion, H.H., Pieretti, M., Depriest, P.D., van Nagell J.R. Jr. The molecular basis of ovarian cancer. *Cancer* 1995; 76: 1992~1997.
- 16) 日本産科婦人科学会・日本病理学会編 卵巣腫瘍取り扱い規約. 第1部組織分類ならびにカラーアトラス. 東京: 金原出版, 1990.
- 17) 佐々木寛, 劉 長青, 田中忠夫. 卵巣癌の組織学的分化度分類と治療の諸問題, とくに分化度とリンパ節転移について. *Oncology and Chemotherapy* 1996; 14: 158~169.