原 著

子宮内膜細胞診における高分化型腺癌と複雑型異型増殖症との比較

——Stromal A に関する検討——

東京顕微鏡院細胞病理診断科¹⁾, 同 婦人科²⁾,東京都がん検診センター³⁾, 杏林大学保健学部病理学教室⁴⁾稲村千佳子¹⁾ 石井 保吉¹⁾ 一瀬 圭子¹⁾ 岡 俊郎¹⁾中島 弘一¹⁾ 石田 禮載²⁾ 大村 峯夫³⁾ 佐藤 伸子³⁾小田 瑞恵³⁾ 藤井 雅彦⁴⁾

子宮内膜細胞診において、高分化型腺癌（以下 G1 腺癌）6 症例と複雑型異型増殖症（以下異型増殖症）6 症例に出現する樹枝状集塊中の Stromal A に関して比較し、どのような Stromal A が出現するとき、癌である可能性や癌への移行の可能性が高いかを検討し、以下の結果を得た。

1) Stromal A の平均出現数は、G1 腺癌で 41.8 個、異型増殖症で 18.5 個であった。6 層以上：6 層未満の Stromal A の出現比は、G1 腺癌で 6：4、異型増殖症で 3：7 であった。

2) Stromal A の層数は、G1 腺癌で平均 7.5 層（出現範囲 3～32 層）、異型増殖症で平均 4.8 層（2～10 層）、Stromal A の太さ（幅）は、G1 腺癌では平均 31.6 μm （5～180 μm ）、異型増殖症では平均 16.5 μm （5～45 μm ）であった。

3) Stromal A を構成する個々の細胞の核径を計測した結果、6 層未満の Stromal A の核径が大であれば、G1 腺癌である可能性が高かった。

G1 腺癌と異型増殖症の鑑別は、Stromal A の出現数、層数、太さ（幅）を観察することに加え、6 層未満の Stromal A を構成する細胞の核の大きさに注目することも有用な所見と考えた。

Key words : Endometrium——Cytology——Complex atypical hyperplasia——adenocarcinoma——Stromal A

A comparative study of well-differentiated adenocarcinoma and complex atypical hyperplasia in endometrial cytology—Focusing on type A stromata—

Chikako INAMURA¹⁾, C.T., I.A.C., Yasuyoshi ISHII¹⁾, C.T., C.M.I.A.C., Keiko ICHINOSE¹⁾, C.T., I.A.C., Toshiro OKA¹⁾, C.T., I.A.C., Kouichi NAKAJIMA¹⁾, C.T., J.S.C., Norikoto ISHIDA²⁾, M.D., Mineo OOMURA³⁾, M.D., Nobuko SATO³⁾, M.D., Mizue ODA³⁾, M.D., M.I.A.C., Masahiko FUJII⁴⁾, M.D., M.I.A.C.

¹⁾Division for Medical Examination, ²⁾Division of Gynecology, Tokyo Kenbikyō-in Foundation

³⁾Tokyo Metropolitan Cancer Detection Center

⁴⁾The Department of Pathology, Kyorin University School of Health Sciences

論文印刷請求先 ☎ 102-8288 東京都千代田区九段南 4 の 8 の

32 (財) 東京顕微鏡院細胞病理診断科 稲村千佳子

平成 10 年 2 月 10 日受付

平成 10 年 9 月 4 日受理

I. はじめに

子宮体癌は年々増加傾向にあり¹⁾, また 50 歳未満の女性にも多く発見されるようになってきている。このような状況から、内膜細胞診の役割として今後は子宮体癌の早期発見のみならず、前癌状態とみなされている内膜増殖症を適確に診断することが重要視されるようになると思われる。しかし、内膜細胞診の診断基準は全国的にいまだ統一されておらず、子宮内膜増殖症以上の病変の診断基準を明確にすることが現在最も重要な課題であろう。

これまで当施設では、子宮内膜増殖症以上の病変の

判定をするため特に細胞集塊の構造異型に着目し、乳頭状集塊（細胞集塊の辺縁に間質細胞が直接付着しない多層化上皮細胞集塊）や樹枝状集塊（長楕円形の核をもつ紡錘形細胞の束—以下 Stromal A²⁻⁴⁾とする—を中心に有し、それに直角に上皮細胞が配列して認められる多層化上皮細胞集塊）の出現頻度、主に血管と考えられる Stromal A の出現、その束の層数および分岐の状態を観察することが、G1 腺癌を診断するうえで大きな手掛かりになることを報告してきた²⁻⁴⁾。

今回は、細胞異型が少ない G1 腺癌と前癌状態である異型増殖症の鑑別点を見出すため、両者の Stromal A について比較検討を行ったので報告する。

II. 対象および方法

1. 検討対象

東京顕微鏡院および東京都がん検診センターで、内膜細胞診 Class V、組織診で G1 腺癌と診断された 6 症例（48～56 歳、平均 51.3 歳）と、細胞診 Class IV、組織診で異型増殖症と診断された 6 症例（41～52 歳、平均 47.3 歳）の細胞標本について検討した。

また検診時の採取標本に加え、精検時の採取標本（G1 腺癌 2 症例、異型増殖症 1 症例）を含む。

なお細胞標本は、増淵式吸引器具（G1 腺癌 6 症例、異型増殖症 4 症例の計 10 症例）とエンドサイト（異型増殖症 2 症例）によって採取された材料を EM 保存液（武藤化学）中に洗い出し、遠心沈殿後、有核細胞層を圧挫擦り合せ法により塗抹したものをを用いた。

2. 検討方法

検討項目として、① 構造異型を示す乳頭状集塊（顕微鏡の微動装置を上下に動かすことによって、2 層以上の多層化した上皮細胞が観察され、その集塊内に 1～数個の腺腔を有する乳頭状集塊、Photo. 1）と樹枝状集塊（Photo. 2）の出現数および大きさ、② 6 層以上および 6 層未満の Stromal A の平均出現数と両者の割合、③ Stromal A（1 束当たり）の層数および太さ（幅）の計測、④ Stromal A を構成する個々の細胞の核径（長・短径）の計測を行った。なお、各症例 2 枚の標本の全視野を鏡検した。

また、構造異型を示す乳頭状集塊と樹枝状集塊の大きさについては、対物レンズ 40 倍視野内に入る集塊を小型集塊、10～20 倍視野内のものを中型集塊、10 倍視野におさまらないものを大型集塊とした。そし

て、Stromal A の層数および太さ（幅）や Stromal A を構成する個々の細胞の核径は、すべて対物レンズ 100 倍でマイクロメーターを用い計測した。なお、6 層以上・6 層未満の Stromal A の出現数についての有意差検定には χ^2 検定を用い、Stromal A（1 束当たり）の層数や太さ（幅）、Stromal A の核径についての有意差検定には t 検定を用いた。危険率 1% 以下を有意差ありとした。

III. 結 果

1. 構造異型を示す乳頭状集塊 (A) と樹枝状集塊 (B) の出現数および大きさ (Table 1)

出現する集塊数 (A+B) では、G1 腺癌平均 42.2 個 (6 症例中最少 15 個～最多 75 個)、異型増殖症平均 45.5 個 (6 症例中最少 22 個～最多 104 個) と、1 症例中に出現する集塊数に大きな差は認められなかった。

出現する集塊 (A+B) のうち大型集塊は、G1 腺癌では平均 7.0 個 (16.6%)、異型増殖症では平均 2.3 個 (5.0%) 出現し、一方小型集塊は、G1 腺癌では平均 4.2 個 (10.0%)、異型増殖症では平均 18.0 個 (39.6%) であった。G1 腺癌では中型以上の集塊で出現し、異型増殖症では比較的小型の集塊で出現する傾向にあった。

1 症例につき出現する集塊において、構造異型を示す乳頭状集塊数 (A) と樹枝状集塊数 (B) の割合は、G1 腺癌では構造異型を示す乳頭状集塊が平均 20.9 個 (49.5%)、樹枝状集塊が平均 21.3 個 (50.5%)、異型増殖症では前者が平均 29.5 個 (64.8%)、後者が平均 16.0 個 (35.2%) であった。よって、G1 腺癌では構造異型を示す乳頭状集塊、樹枝状集塊ともに多く得られ、異型増殖症では樹枝状集塊に比較し構造異型を示す乳頭状集塊が多く得られるという結果であった。なお、G1 腺癌に出現する大型集塊 7.0 個のうち大型樹枝状集塊は 6.8 個、異型増殖症では 2.3 個のうち 1.7 個と大型集塊のほとんどが樹枝状集塊であった。

2. 6 層以上および 6 層未満の Stromal A の平均出現数と両者の割合 (Table 2)

Stromal A の平均出現数は、G1 腺癌では 41.8 ヲ所 (6 症例中最少 13 ヲ所、最多 91 ヲ所)、異型増殖症では 18.5 ヲ所 (6 症例中最少 6 ヲ所、最多 33 ヲ所) と G1 腺癌の方が異型増殖症に比較し 2 倍以上多

Table 1 Number of appearance of papillary clusters showing structural abnormality and arborescent clusters

	Number of papillary clusters showing structural abnormality* ¹ (A)				Number of arborescent clusters (B)				Total number of clusters (A) + (B)			
	Small* ²	Medium* ²	Large* ²	Total	Small	Medium	Large	Total	Small	Medium	Large	Total
Well-differentiated adenocarcinoma (mean of 6 cases)	3.5 16.8%	17.2 82.2%	0.2 1.0%	20.9 100.0%	0.7 3.3%	13.8 64.8%	6.8 31.9%	21.3 100.0%	4.2 10.0%	31.0 73.4%	7.0 16.6%	42.2 100.0%
				49.5%				50.5%				100.0%
Complex atypical hyperplasia (mean of 6 cases)	14.7 49.8%	14.2 48.2%	0.6 2.0%	29.5 100.0%	3.3 20.6%	11.0 68.8%	1.7 10.6%	16.0 100.0%	18.0 39.6%	25.2 55.4%	2.3 5.0%	45.5 100.0%
				64.8%				35.2%				100.0%

*¹One or more glandular cavities are observed in the stratified epithelial cell cluster

*²Large cluster ; visible with 4 x object lens

Medium cluster ; visible with 10-20 x object lens

Small cluster ; visible with 40 x object lens

There was no significant difference in number of clusters per case between well-differentiated adenocarcinoma and complex atypical hyperplasia

Most large clusters were arborescent clusters

Table 2 Mean number of appearance and ratio of type A stromata observed in arborescent clusters

		Minimum-maximum number of appearance	Mean number of appearance	Ratio*
Well-differentiated adenocarcinoma (mean of 6 cases)	Less than six layers	6~51	18.3(43.8%)	4
	Six layers or more	7~40	23.5(56.2%)	6
	Total	13~91	41.8(100.0%)	10
Complex atypical hyperplasia (mean of 6 cases)	Less than six layers	3~25	13.7(74.1%)	7
	Six layers or more	1~8	4.8(25.9%)	3
	Total	6~33	18.5(100.0%)	10

*The ratio was the rate of appearance of type A stromata. They were shown for comprehensibility

The probability of the presence of type A stromata of six layers or more was significantly higher in well-differentiated adenocarcinoma than in complex atypical hyperplasia (χ^2 test)

く出現した (Photo. 3, 4).

また, 6層以上と6層未満のStromal Aの出現数は, G1腺癌では6層以上23.5カ所 (56.2%), 6層未満18.3カ所 (43.8%), 異型増殖症では6層以上4.8カ所 (25.9%), 6層未満13.7カ所 (74.1%)であった。6層以上のStromal Aが出現する確率は, 異型増殖症に比較しG1腺癌に高く, 有意差を認めた ($p<0.01$)。なお, 日常細胞診断する上での目安とするため, 簡易的に, Stromal Aの出現数を6層以上:6層未満の割合で示すと, G1腺癌では6:4, 異型増殖症では3:7であった。

3. Stromal A (1束当たり) の層数および太さ (幅) の計測 (Table 3, Photo. 5, 6)

Stromal Aの層数の出現範囲は, G1腺癌では3~32層 (平均7.5層), 異型増殖症では2~10層 (平均4.8層)であった (Fig. 1-a)。Stromal Aの太さ (幅) の出現範囲は, G1腺癌では5~180 μm (平均31.6 μm), 異型増殖症では5~45 μm (平均16.5 μm)であった (Fig. 1-b)。

異型増殖症に比較しG1腺癌に出現するStromal Aの層数や太さ (幅) は大であり, 有意差を認めた ($p<0.01$)。

Table 3 Measurement of mean number of layers and mean thickness (width) of type A stromata (per bundle)

		Number of layers of type A stroma (layers)			Thickness of type A stroma (width) (μm)			Thickness per layer (width)* (μm)		
		Less than six layers	Six layers or more	Mean number of layers	Less than six layers	Six layers or more	Mean thickness	Less than six layers	Six layers or more	Mean
Well-differentiated adenocarcinoma	Case 1)	4.2	11.3	8.0	18.3	49.3	35.0	4.4	4.4	4.4
	Case 2)	4.6	8.9	7.4	21.4	42.3	34.8	4.7	4.8	4.7
	Case 3)	4.4	9.7	8.4	18.2	44.3	38.0	4.1	4.7	4.5
	Case 4)	4.0	10.4	6.6	16.9	40.0	26.4	4.2	3.8	4.0
	Case 5)	4.2	9.9	6.7	19.4	43.4	30.0	4.6	4.4	4.5
	Case 6)	4.3	9.7	7.7	17.7	33.3	25.5	4.1	3.4	3.3
Mean		4.3	10.0	7.5	18.7	42.1	31.6	4.3	4.2	4.2
Complex atypical hyperplasia	Case 1)	3.6	6.5	4.0	11.4	25.0	13.5	3.2	3.8	3.4
	Case 2)	4.0	7.3	5.9	13.3	32.5	24.3	3.3	4.5	4.1
	Case 3)	4.6	6.0	4.8	18.0	25.0	19.2	3.9	4.2	4.0
	Case 4)	4.0	7.9	4.9	8.6	23.8	12.3	2.2	3.0	2.5
	Case 5)	3.7	7.0	4.4	13.0	30.0	16.6	3.5	4.3	3.8
	Case 6)	3.9	6.8	4.8	10.9	18.1	13.3	2.7	2.7	2.8
Mean		4.0	6.9	4.8	12.5	25.7	16.5	3.1	3.7	3.4

*thickness (width)/number of layers of type A stroma

The number of layers and thickness (width) of type A stromata and the thickness per layer (thickness/number of layers of type A stroma) were larger in well-differentiated adenocarcinoma than in complex atypical hyperplasia

Fig. 1 Distribution of number of layers and thickness (width) of type A stromata. If type A stromata are observed with 11 or more layers and 50 μm or more in width, the probability of well-differentiated adenocarcinoma is high

Table 4 Measurement of nuclear diameters of cells constituting type A stromata

		Mean nuclear diameter of type A stromal cells (μm)		
		Less than six layers Major axis : minor axis (n)	Six layers or more Major axis : minor axis (n)	Mean Major axis : minor axis (n)
Well-differentiated adenocarcinoma	Case 1)	10.2 : 3.1 (108)	11.9 : 3.9 (120)	11.1 : 3.5 (228)
	Case 2)	11.5 : 3.2 (117)	13.3 : 4.0 (226)	12.7 : 3.8 (343)
	Case 3)	10.3 : 3.3 (114)	12.3 : 4.2 (258)	12.2 : 3.9 (372)
	Case 4)	11.7 : 3.6 (100)	12.2 : 4.2 (124)	12.0 : 3.9 (224)
	Case 5)	12.5 : 3.9 (224)	12.5 : 4.6 (198)	12.5 : 4.2 (422)
	Case 6)	11.4 : 3.2 (121)	13.5 : 4.4 (166)	12.6 : 3.9 (287)
Mean		11.3 : 3.4 (784)	12.6 : 4.2 (1092)	12.2 : 3.9 (1876)
Complex atypical hyperplasia	Case 1)	9.8 : 1.8 (106)	11.5 : 2.4 (109)	10.7 : 2.1 (215)
	Case 2)	10.8 : 2.7 (106)	12.2 : 3.6 (109)	11.5 : 3.2 (215)
	Case 3)	9.3 : 3.1 (102)	12.1 : 3.6 (100)	10.5 : 3.3 (202)
	Case 4)	10.5 : 2.6 (110)	12.2 : 3.3 (114)	11.4 : 2.9 (224)
	Case 5)	10.3 : 2.6 (106)	9.6 : 3.3 (103)	9.9 : 3.0 (209)
	Case 6)	9.5 : 2.6 (111)	9.7 : 2.5 (114)	9.6 : 2.5 (225)
Mean		10.0 : 2.6 (641)	11.2 : 3.1 (649)	10.6 : 2.8 (1290)

The probability that the major and minor axes of a type A stroma of less than six layers are large was higher in Well-differentiated adenocarcinoma than in complex atypical hyperplasia. The t-test revealed a significant difference

a. Well-differentiated adenocarcinoma

b. Complex atypical hyperplasia

Fig. 2 Distribution of nuclear diameter of cells constituting type A stromata. The mean nuclear diameters of individual cells constituting type A stromata were as follows ; major axis $10.6 \mu\text{m}$, minor axis $2.8 \mu\text{m}$ in complex atypical hyperplasia, and major axis $12.2 \mu\text{m}$, minor axis $3.9 \mu\text{m}$ in well-differentiated adenocarcinoma

なお, Stromal A の層数および太さ (幅) から, 1 層当たりの太さ (幅) を単純に算出すると, G1 腺癌では, 6 層未満の Stromal A 1 層当たりの太さ (幅) は平均 $4.3 \mu\text{m}$, 6 層以上の Stromal A 1 層当たりの太さ (幅) は平均 $4.2 \mu\text{m}$, 全体での 1 層当たりの太さ (幅) は平均 $4.2 \mu\text{m}$ であり, 異型増殖症では, それぞれ平均 $3.1 \mu\text{m}$, 平均 $3.7 \mu\text{m}$, 平均 $3.4 \mu\text{m}$ であった。

4. Stromal A を構成する個々の細胞の核径 [長・短径] の計測 (Table 4, Fig. 2)

Stromal A を構成する個々の細胞の核径 [長径・短

径] は, G1 腺癌では, Stromal A が 6 層以上のとき [$12.6 \mu\text{m} \cdot 4.2 \mu\text{m}$], 6 層未満のとき [$11.3 \mu\text{m} \cdot 3.4 \mu\text{m}$], 平均 [$12.2 \mu\text{m} \cdot 3.9 \mu\text{m}$] で, 異型増殖症では, 6 層以上のとき [$11.2 \mu\text{m} \cdot 3.1 \mu\text{m}$], 6 層未満のとき [$10.0 \mu\text{m} \cdot 2.6 \mu\text{m}$], 平均 [$10.6 \mu\text{m} \cdot 2.8 \mu\text{m}$] であった (Photo. 7, 8). 6 層未満の Stromal A の核径は, 異型増殖症に対し G1 腺癌が有意に大きい ($p < 0.01$) という結果であった (Fig. 3). なお, 6 層以上の Stromal A の核径では, 有意差を認めなかった (Fig. 4).

a. Well-differentiated adenocarcinoma

b. Complex atypical hyperplasia

Fig. 3 Distribution of nuclear diameter of cells constituting type A stromata of less than six layers. When the nucleus of a cell of a type A stroma of less than six layers has a major axis of at least $17\ \mu\text{m}$ and a minor axis of at least $6\ \mu\text{m}$, the probability of well-differentiated adenocarcinoma is high

a. Well-differentiated adenocarcinoma

b. Complex atypical hyperplasia

Fig. 4 Distribution of nuclear diameter of cells constituting type A stromata of six layers or more. The nuclei of cells of type A stromata of six layers or more of well-differentiated adenocarcinoma tend to have large major and minor axes

IV. 考 察

これまでに子宮内膜細胞診に関する論文が多数報告されているが、その内容は細胞異型を中心としたもの⁵⁻⁹⁾と構造異型を中心としたもの^{2-4,10-14)}との2つの傾向があった。最近の考え方は細胞異型の弱いG1腺癌や子宮内膜増殖症の判定基準として、構造異型に注目すべきであるという報告がほとんどである。しかし、各施設間の判定基準の相違に加えて標本作製法なども異なり、いまだ全国的に統一された判定基準が確立されていないのが現状である。

当施設では、子宮内膜細胞診を始めとする腺系細胞の判定にはまず第一に構造異型を重要視して観察し、それによって早期癌、特に細胞異型の弱いG1腺癌を判定することが可能であると考えている。ちなみに、当施設の内服細胞診判定基準に於いて (Table 5)、細胞診の各Classにおける病理組織学的背景を次のように想定している (Fig. 5)。

Class IIbの場合、腺管や被覆上皮から小さな乳頭状集塊が子宮内腔側へ突出している。

Class III (複雑型増殖症) の場合、Class IIb よりも激しく、大きく成長増殖をした乳頭状集塊を認める。その乳頭状集塊には、腺腔が認められ、構造異型を示す^{2,10)}。また、間質側にも腺管の増生が認められる。

Class IV (複雑型異型増殖症) の場合、子宮内腔側では、構造異型を示す乳頭状集塊がますます激しく増殖し、大型の乳頭状集塊から小型～中型乳頭状集塊が分岐して成長する。そして、樹枝状集塊が現われはじめる。すなわち、構造異型を示し、多層化した上皮細胞集塊内の芯に細い Stromal A が認められはじめる。この Stromal A は、腫瘍細胞が増殖する際の栄養血管と考えている^{3,10,15)}。一方、子宮内腔側へと増殖した腫瘍細胞集塊内では、腺腔が増生し back to back 様構造¹⁶⁾を示しはじめる。

Class V (G1腺癌) の場合、子宮内腔側では、樹枝状集塊に介在する Stromal A がさらに太くなり、樹木の枝のように分岐するようになる。樹枝状集塊の最先端では枝分かれして細くなった Stromal A がループ状に走行する。そして、癌細胞集塊に back to back が頻繁に認められる。

分化度が悪くなると、癌細胞の増殖により血管が圧

Table 5 Criteria for classification of endometrial cytology used at Tokyo Kenbikyo-in Foundation

Class I	No abnormal findings.
Class II	Inflammatory findings, or reactive changes or calcification due to IUD.
Class IIb	Papillary clusters with few structural abnormalities. Insufficient to fully suspect complex hyperplasia.
Class III	Papillary clusters accompanied with structural abnormalities. Complex hyperplasia is suspected.
Class IV	A small number of arborescent clusters. Complex atypical hyperplasia or worse is suspected.
Class V	Distinct glandular cavity back to back-like structures and arborescent clusters. Endometrial cancer is diagnosed.

Fig. 5 Prognostic chart of the histopathological background of each class based on the criteria for endometrial cytodiagnosis of Tokyo Kenbikyo-in Foundation. a: normal endometrium (Class I), b: complex endometrial hyperplasia (Class III), c: complex atypical endometrial hyperplasia (Class IV), d: well-differentiated adenocarcinoma (Class V)

迫, 浸潤¹⁷⁾されて, 栄養分を得ることができなくなり, 癌細胞の壊死が起こると考えられている。

すなわち, 癌細胞の増殖とともに Stromal A も増殖し, 癌細胞の増殖が活発なほど, Stromal A も活発になるものと思われる。

今回の検討において, G1 腺癌では構造異型を示す乳頭状集塊と樹枝状集塊は同程度の割合で出現し, 異型増殖症では樹枝状集塊に比べて構造異型を示す乳頭状集塊の出現率が高いという結果であった。則松ら¹⁴⁾は, 異常細胞集塊 (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) 出現率が 20% 以上の場合, 内膜増殖症以上の病変を疑い, 70% 以上の場合, G1 腺癌の可能性を含めた内膜増殖症以上の病変を疑う。さらに, 樹枝状集塊は G1 腺癌の指標となるという報告をしている。また, 小田ら¹⁰⁾は, 細胞診で疑陽性, 組織診で G1 腺癌のとき, 1~5

個の腺腔を有する乳頭状集塊の出現率は 100%, 6 個以上の腺腔を有する乳頭状集塊の出現率は 100%, 樹枝状集塊の出現率は 100% であり, 細胞診で疑陽性, 組織診で異型増殖症のとき, それぞれ 100%, 62%, 15% であると報告している。今回の検討とこれらの報告から, G1 腺癌と異型増殖症の判定基準の一つとして, 構造異型を示す乳頭状集塊と樹枝状集塊の出現率は重要であることを再確認した。

また, 1 症例中の平均出現集塊に関しては, G1 腺癌では中型以上の集塊が, 異型増殖症は比較的小型集塊が出現する傾向にあった。この理由として, G1 腺癌では樹枝状集塊が出現することが多いという事実が関係すると思われる。すなわち, 樹枝状集塊では多層化し構造異型を示す上皮細胞集塊の芯として介在する Stromal A によって, 連なるように組織集塊となり得られるのではないだろうか考える。

Stromal A は, 稲垣ら¹⁵⁾によると factor VIII 陽性であり, 血管に由来する内皮細胞であると報告されている。腫瘍細胞が血管の増生を伴って発育するため, 悪性になるにつれ血管の走行も不整になる。したがって, ヒステロスコープ下にて子宮内膜を観察する場合, 悪性の推定に最も重要なのは血管所見であるという¹⁰⁾。組織像でも, G1 腺癌には細い血管間質を中心に腫瘍細胞が乳頭状~樹枝状~鋸歯状に子宮内腔あるいは腺腔内へ増殖している像がよく観察される^{3,12)}。

細胞診でも Stromal A が重要な所見であることは同様であろう。G1 腺癌で出現する Stromal A は, 6 層以上である場合が多いという石井ら³⁾の報告により, 6 層以上・6 層未満の Stromal A の出現について検討したが, 6 層以上の Stromal A は G1 腺癌で多く出現する可能性が高かった。しかし, 少ないながらも異型増殖症に 6 層以上の Stromal A が出現することから, 6 層以上の Stromal A が出現しているからとはいえ, 安易に G1 腺癌であるという判断をしてはならないということが示唆された。また 11 層以上の

Stromal A を認めた場合、および 50 μm 以上の太さ (幅) の Stromal A を認めた場合、G1 腺癌である可能性が高いことが示唆された。

1 層当たりの Stromal A の太さ (幅) に関しては G1 腺癌の方が異型増殖症に比較して広く、特に 6 層未満の Stromal A 1 層当たりの太さ (幅) に違いが目立った。よって、G1 腺癌であれば 6 層未満の Stromal A 1 層当たりの太さ (幅) が広い可能性が高く、G1 腺癌と異型増殖症の Stromal A の層数が同じ層数ならば、G1 腺癌の方が太さ (幅) が広いということを示している。なお、G1 腺癌に出現する 6 層未満の Stromal A 1 層当たりの太さ (幅) が広いという結果は、6 層未満の Stromal A を構成する個々の細胞の核径が大であり、異型増殖症との間に有意差を認めることに関係すると思われる。

さらに 6 層未満の Stromal A を構成する細胞の核径が、長径 17 μm 以上、あるいは短径 6 μm 以上のどちらかに当てはまれば、G1 腺癌である可能性が高いということも示唆された。

これまで当施設では子宮内膜増殖症、異型増殖症、G1 腺癌の鑑別には、① 乳頭状集塊、樹枝状集塊が出現しているか、② 多層化した上皮集塊に腺腔構造が認められるか、③ Stromal A の出現数、層数、分岐について観察することが重要であると報告している^{2,3,10)}。

それらの所見に加え、今回の検討によって得られた G1 腺癌と異型増殖症の鑑別点を以下にまとめた。

1) 構造異型を示す乳頭状集塊と樹枝状集塊の出現数や樹枝状集塊の出現比率が大であれば、G1 腺癌を疑う。2) 6 層以上の Stromal A は G1 腺癌に多く出現するが、異型増殖症にも出現する可能性がある。3) 11 層以上・50 μm 以上の太さ (幅) の Stromal A が出現した場合、G1 腺癌を疑う。4) 6 層未満の細い Stromal A を構成する細胞の核径が大であれば、G1 腺癌を疑う。

以上の 4 点の傾向を把握して観察することで、G1 腺癌と異型増殖症を今まで以上に明確に鑑別できると考えた。

また、今回の検討に用いた標本の中で、増淵式吸引器具だけではなく、エンドサイトによって細胞採取したものもあった。採取器具が異なっても細胞を観察する点において、大きな違いは感じられなかった。ただし、EM 保存液あるいは生理食塩水中に洗い出す作業を行ってから、擦り合わせ法によって塗抹した場合

に、細胞構築や構造異型がより詳細に観察ができると思われる。

本論文の要旨は、第 35 回日本臨床細胞学会秋期大会 (1996 年 11 月、三重) において発表した。

Abstract

Objective : In the diagnosis of well-differentiated adenocarcinoma (G1 Ad-ca), we have focused particularly on arborescent clusters accompanied with type A stromata (bundles of blood vessels and interstitial tissues) in stratified epithelial cell clusters showing structural abnormalities. The present study was conducted to compare type A stromata in G1 Ad-ca with those in complex atypical hyperplasia.

Study Design : Six cases diagnosed cytologically as class V and histologically as G1 Ad-ca (average age 51.3) and six cases diagnosed cytologically as class IV and histologically as complex atypical hyperplasia (average age 47.3) were measured for ; 1. average number and ratio of type A stromata consisting of 6 layers or more and those consisting of less than 6 layers, 2. number of layers and thickness (width) of type A stromata (per bundle), 3. nuclear dimensions (long and short axes) of the individual cells constituting type A stromata.

Results : 1. The ratio of type A stromata (6 layers or more : less than 6 layers) was 6 : 4 for G1 Ad-ca and 3 : 7 for complex atypical hyperplasia. 2. Type A stromata of 11 layers or more and more than 50 μm in width indicates a high probability of G1 Ad-ca. 3. Thin type A stromata of less than 6 layers consisting of cells with large nuclei indicate a high probability of G1 Ad-ca.

Conclusion : For differential diagnosis of G1 Ad-ca and complex atypical hyperplasia, in addition to observing the number, number of layers, and thickness (width) of type A stromata, it is important to examine the sizes of the nuclei of cells constituting type A stromata of less than 6 layers.

文 献

- 1) 蔵本博行, 上坊敏子, 森沢孝行, 林 玲子. 体癌のスクリーニング法としての細胞診. 産婦治療 1986 ; 52 : 440 ~ 444.
- 2) 石井保吉, 藤井雅彦, 佐久間市朗, 桐谷寿子, 深堀世津子, 若林富枝・ほか. 体内膜細胞診における腺腫性増殖症および高分化型体内膜腺癌の判定基準について. 日臨

- 細胞誌 1991 ; 30 : 651~656.
- 3) 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) —細胞集塊の構造異型を中心に—. 日臨細胞誌 1991 ; 30 : 1043~1049.
 - 4) Ishii, Y., Fujii, M. Criteria for Differential Diagnosis of Complex Hyperplasia or Beyond in Endometrial Cytology. *Acta Cytologica* 1997 ; 41 : 1095~1102.
 - 5) 藤田 彬, 藤原登美子, 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.
 - 6) 岩成 治, 都 仁哉, 中山 理, 柳光寛仁, 吉野直樹, 伊達美江・ほか. 子宮内膜細胞診の scoring に関する検討. 日臨細胞誌 1990 ; 29 : 869~876.
 - 7) 米本行範, 和田裕一, 那須一郎, 亀セツ子, 鈴鹿 邁, 手塚文明・ほか. 高分化型子宮体部腺癌の内膜吸引細胞像について. 日臨細胞誌 1990 ; 29 : 16~20.
 - 8) 小畑孝四郎, 井上芳樹, 渡部 洋, 高池哲治, 老木正彰, 野田起一郎. 子宮内膜増殖症の細胞像. 日臨細胞誌 1991 ; 30 : 460~466.
 - 9) 林 玲子. 正常ならびに腫瘍性子宮内膜細胞の核計測. 日臨細胞誌 1992 ; 31 : 457~465.
 - 10) 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.
 - 11) Skaarland, E. New concept in diagnostic endometrial cytology : diagnostic criteria based on composition and architecture of large tissue fragments in smears. *J. Clin. Pathol* 1986 ; 39 : 36~43.
 - 12) 山田昭二, 清田秀昭, 日高康雄, 吉岡 均, 工藤玄恵. エンドサイト法における高分化内膜腺癌の立体構築の特徴. 日臨細胞誌 1993 ; 32 : 931~936.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 稲垣伸介, 椎名義雄, 堀内文男, 畠山良紀, 福岡 貢, 藤井雅彦. 子宮内膜腺癌および子宮内膜増殖症における内皮細胞の出現様式の免疫組織化学的解析. 日臨細胞誌 1994 ; 33 : 7~13.
 - 16) 本山悌一. 細胞異型と構造異型よりみた内膜増殖症と高分化型腺癌. 病理と臨床 1992 ; 10 : 376~381.
 - 17) 森脇昭介. 異型増殖症と高分化型腺癌の鑑別診断—間質内浸潤の判定の実際. 病理と臨床 1992 ; 10 : 382~389.

写真説明

- Photo. 1** Papillary cluster with structural abnormality (well-differentiated adenocarcinoma) (Pap. stain, $\times 20$)
- Photo. 2** Arborescent cluster with type A stroma in the stratified epithelial cell cluster (well-differentiated adenocarcinoma) (Pap. stain, $\times 20$)
- Photo. 3** Arborescent cluster in well-differentiated adenocarcinoma (Pap. stain, $\times 10$) (a : six layers or more, b : less than six layers)
- Photo. 4** Arborescent cluster in complex atypical endometrial hyperplasia (Pap. stain, $\times 10$) (c : six layers or more, d : less than six layers)
- Photo. 5** Type A stromal bundle observed in well-differentiated adenocarcinoma (Pap. stain, $\times 60$) (a : six layers or more, b : less than six layers)
- Photo. 6** Type A stromal bundle recognized in complex atypical endometrial hyperplasia (Pap. stain, $\times 60$) (c : six layers or more, d : less than six layers)
- Photo. 7** Nuclear diameters of cells constituting a type A stroma observed in a case of well-differentiated adenocarcinoma (Pap. stain, $\times 100$) (a : six layers or more, b : less than six layers)
- Photo. 8** Nuclear diameters of cells constituting a type A stroma observed in a case of complex atypical endometrial hyperplasia (Pap. stain, $\times 100$) (c : six layers or more, d : less than six layers)

Photo. 1

Photo. 2

Photo. 3

Photo. 4

Photo. 5

Photo. 6

Photo. 7

Photo. 8