原 著

複雑型異型増殖症と高分化型類内膜腺癌の 細胞診による鑑別

(財)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⁾

峯岸千佳子¹⁾ 石井 保吉¹⁾ 一瀬 圭子¹⁾ 岡 俊郎¹⁾
 中島 弘一¹⁾ 吉川 誠一¹⁾ 石田 禮載²⁾ 大村 峯夫³⁾
 小田 瑞恵³⁾ 藤井 雅彦⁴⁾

目的: 子宮内膜細胞診の判定基準では, Class IVは複雑型異型増殖症以上を推定, Class Vは類内膜腺癌を推定している. 両者に共通する細胞所見は出現数などが異なるものの樹枝状集塊を認めることである. 今回は以前の検討に数症例を追加し再検討を行い, 内膜細胞診判定, 特に Class IV, Vについて考察した.

方法: 樹枝状集塊中に認める6層未満の Stromal A について複雑型異型増殖症8症例と高分化型類内膜腺癌10症例を検討した.

成績: 1) 6層未満の Stromal A を構成する細胞の平均核径は, 複雑型異型増殖症では長径 $9.8 \mu\text{m}$, 短径 $2.6 \mu\text{m}$, 高分化型類内膜腺癌では長径 $12.0 \mu\text{m}$, 短径 $3.6 \mu\text{m}$ であった. 2) ヒストグラムから, 複雑型異型増殖症では長径 $8 \sim 11 \mu\text{m}$, 短径 $2 \sim 3 \mu\text{m}$, 高分化型類内膜腺癌では長径 $10 \sim 14 \mu\text{m}$, 短径 $3 \sim 4 \mu\text{m}$ の大きさの核が50%を占めた.

結論: 1~数個の樹枝状集塊が出現し6層未満の Stromal A が主体であるとき, Class IVとして報告する. しかし6層未満の Stromal A を構成する細胞の核径が大ならば, 高分化型類内膜腺癌である可能性も否定できず, その旨を示唆した報告をすることが必要と考えた.

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

Distinction of complex atypical hyperplasia and well-differentiated adenocarcinoma in endometrial cytology

Chikako MINEGISHI¹⁾, C.T., I.A.C., Yasuyoshi ISHII¹⁾, C.T., C.F.I.A.C., Keiko ICHINOSE¹⁾, C.T., I.A.C., Toshiro OKA¹⁾, C.T., I.A.C., Kouichi NAKAJIMA¹⁾, C.T., I.A.C., Seiichi YOSHIKAWA¹⁾, C.T., I.A.C., Norikoto ISHIDA²⁾, M.D., Mineo OOMURA³⁾, M.D., Mizue ODA³⁾, M.D., F.I.A.C., Masahiko FUJII⁴⁾, M.D., M.I.A.C.

¹⁾Division for Medical Examination, ²⁾Division of Gynecology, Tokyo Kenbikyoin Foundation

³⁾Tokyo Metropolitan Cancer Detection Center

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

論文別刷請求先 〒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 峯岸千佳子

平成12年11月8日受付

平成13年1月19日受理

I. はじめに

1998年, 厚生省はがん検診のあり方を検討し¹⁾, 子宮体がん検診について「有効性は示唆されている」または「効果が認められるが根拠は必ずしも十分ではない」と評価した. また, 子宮体がん検診の方法としては内膜細胞診が優れているとされた. しかし, 子宮頸がん検診のような高い有効性があると評価されるためには, 早急に手術や治療が必要な癌, 癌化する可能性が高く嚴重な経過観察が必要な子宮内膜増殖症, 経過観察で十分な病変, および正常についてその内膜細胞所見を正確に把握しなければならない.

Photo. 1 Arborescent cluster. Stratified epithelial cell cluster with epithelial cells arranged perpendicular to the type A stromata (Pap. stain).

これまでわれわれは、内膜細胞診の判定において樹枝状集塊に注目し、その存在が複雑型異型増殖症以上の病変を推定するうえで重要であることを報告してきた²⁻⁴⁾。樹枝状集塊とは長楕円形の核をもつ紡錘形細胞の束である Stromal A を集塊の中心に有し、その束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 (Photo. 1) を示す。また、Stromal A の幅が6層以上のものは高分化型類内膜腺癌の症例で多くみられ、6層未満のものは複雑型異型増殖症と高分化型類内膜腺癌で差がないことを発表してきた⁴⁾。今回は複雑型異型増殖症と高分化型類内膜腺癌の鑑別をより明確にするため、樹枝状集塊中に認める Stromal A のうち、6層未満の束について症例を追加して検討を行い、内膜細胞診判定の手順および Class IV と V の判定基準について考察する。

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 IV、組織診で複雑型異型増殖症と診断された8症例 (41~60歳、平均49.6歳) と、細胞診 Class V、組織診で高分化型類内膜腺癌と診断された10症例 (47~57歳、平均51.6歳) について検討した。細胞標本は検診時の採取標本に加え、精検時の採取標本 (複雑型異型増殖症3症例、高分化型類内膜腺癌3症例) を含む。

なお、細胞標本は増淵式吸引法 (複雑型異型増殖症4症例、高分化型類内膜腺癌9症例)、エンドサイト法 (複雑型異型増殖症4症例)、エンドサーチ法 (高

分化型類内膜腺癌1症例) を使用して採取された材料を EM 保存液 (武藤化学) あるいは生理食塩水中に洗い出し、遠心沈澱後、有核細胞層を圧挫擦り合わせ法により塗抹したものである。

2. 検討方法

① 樹枝状集塊中に認められる6層未満の Stromal A の出現数、② 6層未満の Stromal A を構成する個々の細胞の核径 (長径、短径) を計測した。Stromal A の出現数の算定は大型集塊になると1本の Stromal A が多数枝分かれしているため、集塊辺縁に挿入されるように観察されるものすべてを数えた。Stromal A の層数については顕微鏡のフォーカスを上下させながら Stromal A の幅を構成する核を数えた。

また核の長径、短径の計測は各症例2枚の標本の全視野を鏡検し、対物レンズ100倍でマイクロメータを使用して行った。なお、統計学的有意差検定には t 検定を用い、危険率1%以下を有意差ありとした。

III. 結 果

① 6層未満の Stromal A の平均出現数 (Table 1) は、複雑型異型増殖症で12.4個、高分化型類内膜腺癌では14.8個であり、両者に有意差は認めなかった ($p>0.05$)。② 6層未満の Stromal A を構成する個々の細胞の平均核径 (Table 2) は、複雑型異型増殖症で長径 $9.8 \pm 2.2 \mu\text{m}$ 、短径 $2.6 \pm 0.9 \mu\text{m}$ 、高分化型類内膜腺癌では長径 $12.0 \pm 2.5 \mu\text{m}$ 、短径 $3.6 \pm 1.2 \mu\text{m}$ であった (Photo. 2, 3)。長径、短径ともに有意差を認めた ($p<0.01$)。

長径、短径おのおのの核径分布を示すと (Fig. 1)、長径では複雑型異型増殖症 $8 \sim 11 \mu\text{m}$ 、高分化型類内膜腺癌 $10 \sim 14 \mu\text{m}$ 、短径では複雑型異型増殖症 $2 \sim 3 \mu\text{m}$ 、高分化型類内膜腺癌 $3 \sim 4 \mu\text{m}$ におおの計測した総核数の50%を占める核が集中した。両者の核集中部分において、長径には重なる部位が認められたが、短径には重なる部分は認めなかった。

IV. 考 察

近年、日本でも子宮体癌が増加傾向にあり⁵⁾、内膜細胞診においても前癌病変と高分化型類内膜腺癌の鑑別、子宮内膜増殖症の分類など多くの研究がなされているが、いまだ全国的に統一された判定基準が確立していない。その要因としては子宮頸部のように簡易的

Table 1 Number of type A stromata*

	case	Less than 6 layers	6 or more layers	Total
Complex atypical hyperplasia	1	11	2	13
	2	3	4	7
	3	5	1	6
	4	25	8	33
	5	22	6	28
	6	16	8	24
	7	8	0	8
	8	9	4	13
Mean		12.4	4.1	16.5
Well- differentiated adenocarcinoma	1	6	7	13
	2	18	32	50
	3	11	35	46
	4	13	9	22
	5	51	40	91
	6	11	18	29
	7	21	35	56
	8	2	6	8
	9	6	4	10
	10	9	6	15
Mean		14.8	19.2	34.0

*All type A stromal bundles observed on the periphery of arborescent clusters found on 2 glass slides were counted.

No significant difference was seen in the number of type A stromal bundles of less than 6 layers in both groups ($p > 0.05$).

Table 2 Measurement of nuclear diameters of cells constituting type A stromata of less than 6 layers (μm)

	Case	major axis $\pm$ SD	minor axis $\pm$ SD	Count Numbers
Complex atypical hyperplasia	1	9.8 $\pm$ 2.2	1.8 $\pm$ 0.7	106
	2	10.8 $\pm$ 2.6	2.7 $\pm$ 1.0	106
	3	9.3 $\pm$ 2.2	3.1 $\pm$ 0.7	102
	4	10.5 $\pm$ 2.2	2.6 $\pm$ 0.7	110
	5	10.3 $\pm$ 2.2	2.6 $\pm$ 1.0	106
	6	9.5 $\pm$ 2.0	2.6 $\pm$ 0.9	111
	7	9.8 $\pm$ 2.1	3.2 $\pm$ 0.9	191
	8	8.8 $\pm$ 1.8	2.3 $\pm$ 0.7	184
Mean		9.8 $\pm$ 2.2	2.6 $\pm$ 0.9	1016
Well- differentiated adenocarcinoma	1	10.2 $\pm$ 2.0	3.1 $\pm$ 1.2	108
	2	11.5 $\pm$ 2.9	3.2 $\pm$ 1.0	117
	3	11.8 $\pm$ 2.7	3.3 $\pm$ 1.1	114
	4	11.7 $\pm$ 2.9	3.6 $\pm$ 1.4	100
	5	12.5 $\pm$ 2.6	3.9 $\pm$ 1.2	224
	6	11.4 $\pm$ 2.0	3.2 $\pm$ 1.0	121
	7	12.6 $\pm$ 2.2	3.3 $\pm$ 1.0	289
	8	11.5 $\pm$ 2.3	3.2 $\pm$ 0.7	15
	9	12.4 $\pm$ 2.2	3.7 $\pm$ 0.9	166
	10	12.6 $\pm$ 2.2	4.5 $\pm$ 1.4	178
Mean		12.0 $\pm$ 2.5	3.6 $\pm$ 1.2	1432

If nuclear diameters of individual cells constituting a type A stromal bundle of less than 6 layers is large, the possibility of well-differentiated endometrioid adenocarcinoma is high ($p < 0.01$).

Photo. 2 a : Type A stromal bundle of less than 6 layers observed in complex atypical endometrial hyperplasia (Pap. stain). b : Enlarged view of a. Nucleus of cell constituting type A stroma of less than 6 layers (Pap. stain).

Photo. 3 a : Type A stromal bundle of less than 6 layers observed in well-differentiated endometrioid adenocarcinoma (Pap. stain). b : Enlarged view of a. Nucleus of cell constituting type A stroma of less than 6 layers (Pap. stain).

Fig. 1 Ranges of nuclear diameters of cells constituting type A stromal bundles of less than 6 layers. Minor axes are shorter with a smaller range in complex atypical endometrial hyperplasia than in well-differentiated endometrioid adenocarcinoma.

Photo. 4 Papillary cluster. Stratified epithelial cell cluster in which columnar cells do not adhere directly to the cell cluster periphery (Pap. stain).

に病変を観察することが困難であること、年齢、個体差、採取器具・手技に関係なく診断可能なだけの細胞量を得ることが必ずしも容易ではないことなどが挙げられる^{6,7)}。また最終診断となる組織診においても、特に複雑型異型増殖症と高分化型類内膜腺癌の鑑別には大変苦慮し、病理医間や施設間で微妙に判定の差が生じているのが現状と思われる。

われわれは構造異型を重要視した独自の内膜細胞診判定基準に基づき判定している⁴⁾。その判定基準で重要視している細胞像は、① 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, Photo. 4), ② 構造異型を示す乳頭状集塊 (2層

以上の多層化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. 5), ③ 樹枝状集塊 (Photo. 1) である。

樹枝状集塊について、則松ら⁸⁾は高分化型類内膜腺癌を推定する指標として重要で、特に分岐数2回以上の樹枝状集塊が高分化型類内膜腺癌に特徴的であると報告している。石井らの検討でも、高分化型類内膜腺癌では絨毛様構造を呈する組織は5次以降の分岐まで認め⁹⁾、高分化型類内膜腺癌では70.9%に1次分岐を認め、さらに2次以降の分岐も29.1%に認めた¹⁰⁾と報告されている。小田ら¹¹⁾は樹枝状集塊の出現は複雑型異型増殖症と高分化型類内膜腺癌に特徴的な所見であると報告しており、樹枝状集塊の出現は悪性を推

Photo. 5 Papillary cluster with structural abnormality. Papillary cluster with not less than 2 layers of stratified epithelial cells and with 1 to several glandular cavities in the cluster (Pap. stain).

Photo. 6 Criterion 1 for well-differentiated endometrioid adenocarcinoma. Appearance of arborescent cluster (Pap. stain).

Photo. 7 Criterion 2 for well-differentiated endometrioid adenocarcinoma. Appearance of type A stromata of 6 layers or more (Pap. stain).

Photo. 8 Criterion 3 for well-differentiated endometrioid adenocarcinoma. Arborescent cluster with secondary or further branching (Pap. stain).

定するための有用な所見として定着しつつある。

また以前の検討⁴⁾で、樹枝状集塊中に認める6層以上の Stromal A の出現数は複雑型異型増殖症と高分化型類内膜腺癌の間に有意差 ($p < 0.01$) を認めた。

そのためわれわれの判定基準では、① 樹枝状集塊の出現 (Photo. 6) に加え、② 6層以上の Stromal A を有する樹枝状集塊が出現 (Photo. 7) し、しかも③ Stromal A に2次以降の分岐を認める (Photo. 8) ときには高分化型類内膜腺癌の可能性が高いとして Class V に判定している。また、樹枝状集塊が出現するが、6層以上ないし2次以降の分岐を示す Stromal A が認められない場合には複雑型異型増殖症以上の病変を推定するとして Class IV で報告している。以上の判定の手順をフローチャート (Fig. 2) に示す。

これまでも報告してきたように Stromal A は腫瘍細胞が増殖する際の栄養血管と考えている。癌の進展と血管との間には密接な関係があることは明らかにされている¹²⁾。そして直径数 mm 以上の固形癌の増殖には腫瘍血管からの栄養供給がきわめて重要であり、腫瘍血管形成の起こりにくい条件下では癌の増殖速度は遅くなることも報告されている¹³⁾。この腫瘍血管も樹枝状病巣では基部から末端へといくにつれ、分岐し細くなることを考えると、もしも細胞診において十分な細胞量が採取されず、樹枝状病巣の先端部しか得られなければ、たとえ高分化型類内膜腺癌の症例でも6層以上の Stromal A を持つ樹枝状集塊はみられないことになる (Fig. 3)。

今回の検討では、複雑型異型増殖症と高分化型類内膜腺癌に認める6層未満の Stromal A は同程度の出

Fig. 2 Criteria for uterine endometrial cytologic diagnosis based on structural abnormalities. The presence of arborescent cluster is considered characteristic of complex atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrioid adenocarcinoma.

Fig. 3 Appearance of type A stromal bundles of less than 6 layers. Even in well-differentiated endometrioid adenocarcinoma, if the cell mass obtained is inadequate, only type A stromal bundles of less than 6 layers may appear in the specimen.

現数で、有意差を認めなかった。しかし、6層未満の Stromal A を構成する個々の細胞の核径は長径、短径とも複雑型異型増殖症に対し高分化型類内膜腺癌の方が有意に大であった。特に短径においては平均的な核径の大きさや核径の分布範囲のばらつきに差がみられた。したがって、これまで6層未満の Stromal A からなる樹枝状集塊のみの出現では複雑型異型増殖症以上の病変を推定するとして Class IV で報告してきたが、6層未満の Stromal A を構成する個々の細胞の核径が大きい場合には高分化型類内膜腺癌である可能性が高く、その旨を示唆した報告をする必要があると思われる。

癌検診問題委員会では¹⁴⁾複雑型異型増殖症が高分化

型類内膜腺癌に進展するまでの期間は平均3年2ヵ月（最短1年，最長10年5ヵ月）という報告がある。今回対象症例として用いた複雑型異型増殖症8症例のうち、子宮全摘出術を施行したのは7症例であり、1症例ははまだ複雑型異型増殖症として経過観察されている。手術施行7症例の内訳として、3症例は複雑型異型増殖症の時点、3症例は細胞診で経過観察し約2年後に高分化型類内膜腺癌と判定された時点、1症例は約7年後に細胞診で高分化型類内膜腺癌と判定された時点で手術施行された。

われわれの内膜細胞診の判定には構造異型の有無を重要視しているため、単純型増殖症の診断はわれわれの判定基準では困難である。しかし当施設のようながん検診施設では複雑型増殖症なのか、前癌状態と考える複雑型異型増殖症か、あるいは高分化型類内膜腺癌かの診断が重要と考えている。子宮内膜細胞診の標本作製法、判定基準、Class 分類法などが早急に全国で統一されるならば、今後、子宮体がん検診の有効性について検討されるとき、内膜細胞診はより高い有効性が評価されるものと思われる。

本論文の要旨は、第38回日本臨床細胞学会秋期大会（1999年11月，名古屋）で発表した。

Abstract

Objective: In criteria for classifying endometrial cytology, Class IV refers to suspected complex atypical endometrial hyperplasia or beyond, and Class V to suspected

endometrioid adenocarcinoma. A cytological finding common to both is the presence of arborescent clusters, albeit in differing numbers. We added several cases to our previous study and reinvestigated endometrial cytology classification, focusing on Classes IV and V.

Methods: We investigated 8 cases of complex atypical endometrial hyperplasia and 10 of well-differentiated endometrioid adenocarcinoma with regard to type A stromata of less than 6 layers in arborescent clusters.

Results: 1) The mean nuclear diameter of cells constituting a type A stroma of less than 6 layers was $9.8\ \mu\text{m}$ in the major axis and $2.6\ \mu\text{m}$ in the minor axis for complex atypical endometrial hyperplasia and $12.0\ \mu\text{m}$ in the major axis and $3.6\ \mu\text{m}$ in the minor axis for well-differentiated endometrioid adenocarcinoma.

2) Histograms, showed nuclei $8\text{--}11\ \mu\text{m}$ in the major axis and $2\text{--}3\ \mu\text{m}$ in the minor axis for complex atypical endometrial hyperplasia and $10\text{--}14\ \mu\text{m}$ in the major axis and $3\text{--}4\ \mu\text{m}$ in the minor axis for well-differentiated endometrioid adenocarcinoma, comprised 50%.

Conclusion: Cases with 1 to several arborescent clusters with mainly type A stromata of less than 6 layers are reported as Class IV. When nuclear diameters of cells constituting type A stromata of less than 6 layers are large, however, the possibility of well-differentiated endometrioid adenocarcinoma cannot be denied and must be investigated.

文 献

- 1) 厚生省老人保健課. がん検診の有効性評価に関する研究班報告. 1998.
- 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) Ishii, Y., Fujii, M. Criteria for Differential Diagnosis of Complex Hyperplasia or Beyond in Endometrial Cytology. Acta Cytologica 1997; 41: 1095~1102.
- 4) 稲村千佳子, 石井保吉, 一瀬圭子, 岡 俊郎, 中島弘一, 石田禮載・ほか. 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—. 日臨細胞誌 1998; 37: 567~576.
- 5) 杉山裕子, 陳 瑞東, 山内一弘, 荷見勝彦. <特集> ドック・検診で見つかる無症状性疾患への対応 無症状性子宮癌(頸癌・体癌). 臨床成人病 1997; 27: 310~314.
- 6) 蔵本博行. 子宮体癌—診断 内膜細胞診. 臨婦産 1994; 48: 752~753.
- 7) 西田正人, 有沢ゆう子, 河野圭子, 久保武士. 特集 臨床検査のコツと信頼度. 産科と婦人科 1993; 60: 987~993.
- 8) 則松良明, 森谷卓也, 香田浩美, 尾関祐里, 津嘉山朝達. <特集> 新しい分類による子宮内膜増殖症の細胞診 子宮内膜増殖症および類内膜腺癌 G1 の細胞像に関する検討—細胞集塊の形態異常を中心に—. 日臨細胞誌 1998; 37: 650~659.
- 9) 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・ほか. 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.
- 10) 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)—細胞集塊の構造異常を中心に—. 日臨細胞誌 1991; 30: 1043~1049.
- 11) 小田瑞恵, 石井保吉, 大村峯夫, 石田禮載, 武田智子, 佐々木寛・ほか. <特集> 新しい分類による子宮内膜増殖症の細胞診 内膜細胞診疑陽性の再検討. 日臨細胞誌 1998; 37: 670~676.
- 12) 児玉龍彦, 高橋 潔, 渋谷正史. 血管生物学. 東京: 講談社, 1998.
- 13) Folkman, J. What Is the Evidence That Tumors Are Angiogenesis Dependent? J. Natl. Cancer Inst. 1990; 82: 4~6.
- 14) 山辺 徹. 癌検診問題委員会報告 (子宮内膜増殖症に関するアンケート調査結果). 日産婦誌 1990; 42: 535~538.