症例報告

内膜細胞診が陰性であったが、子宮鏡所見で子宮体癌を疑った3症例

原三信病院 婦人科¹⁾、病理診断科²⁾吉田紘子¹⁾、片岡恵子¹⁾、松枝さやか¹⁾、津田知輝¹⁾、河野眞司²⁾

3 cases of endometrial cancer that endometrial cytology was negative but doubted in hysteroscope views

Hiroko Yoshida¹⁾, Keiko Kataoka¹⁾, Sayaka Matsueda¹⁾, Tomoteru Tsuda¹⁾, Shinji Kohno²⁾

Harasanshin Hospital Department of Gynecology, Department of Pathology

Abstract

Introduction: An endometrial polyp is a benign clinical finding, but distinguishing a polyp from a malignancy, such as endometrial cancer, can be difficult¹⁾. We report three cases of endometrial cancer, the endometrial cytology was negative, but the definitive diagnosis was established hysteroscopic appearance.

Case 1-3: Three women were referred to our hospital for evaluation of an endometrial polyp or endometrial thickening. Every endometrial cytology was negative. We performed a hysteroscopy and suspected endometrial cancer based on nodular or papillary or polypoid tumor with abnormal surface vessels for each patient. We performed a hysteroscopic biopsy of the mass and an endometrial curettage to each patient. Every pathologic diagnosis were endometrioid carcinoma (G1/G2).

Conclusion: For an in utero mass which does not lead to a diagnosis based on images and examinations, such as a MRI of the uterus, hysteroscopy can facilitate the diagnosis.

Key words: hysteroscope, endometrial cancer, endometrial polyp

【緒 言】

子宮内膜ポリープは良性疾患だが、子宮体癌などの悪性疾患との鑑別が時に困難である。術前に子宮内膜ポリープと診断し、子宮鏡手術後に病理組織学的検査で子宮体癌と診断される確率は0.8～3%と報告されている¹⁾。子宮内膜細胞診が陰性であっても子宮体癌が存在する症例は少なからずあり、診断に難渋する症例もある。今回、子宮内腫瘍を認め、子宮内膜細胞診が陰性であったが、外来子宮鏡検査所見で子宮体癌を疑い診断に至った症例を3例経験したので報告する。

なお、個人情報保護法を遵守し、発表に関しては、対象となる個人から文書で同意を得ている。

【方 法】

<外来子宮鏡検査について>

症例1、症例2は、軟性子宮鏡（OES ヒステロファイバースコープ HYF-XP OLYMPUS）を使用した。直径は3.0mmで0度の子宮鏡を使用した。

症例3は軟性子宮鏡（Flex-XC K11278 VS/VSU KARL STORZ）を使用した。直径は2.8mmで0度の子宮鏡を使用した。

灌流液は生理食塩水を使用し、灌流圧は40mmHgが最大圧となるようにして施行した。

<麻酔下子宮鏡手術について>

症例1、2：いずれも子宮鏡は硬性子宮鏡（K27005FA KARL STORZ）を使用した。直径は4mmで12度の子宮鏡を使用した。

灌流液は生理食塩水を使用し、灌流圧は40mmHgが最大圧となるようにして施行した。生検はバイポーラーメスを用いて行った。

症例1：入院当日に頸管内に子宮頸管拡張器（ラ

ミセル) 3mmを挿入し、頸管拡張を行った。入院翌日に手術室で施行した。セボフルラン、プロポフォールで鎮静し、ラリングアルマスクによる気道確保後に手術を開始した。手術時間は35分で、手術翌日に退院した。

症例2：入院当日に頸管内に子宮頸管拡張器(ラミセル) 3mmを挿入し、頸管拡張を行った。入院翌日に手術室で施行した。フェンタニルクエン酸塩、ロクロニウム臭化物、レミフェンタニル塩酸塩、プロポフォールで鎮静、筋弛緩を行い、ラリングアルマスクによる気道確保後に手術を開始した。手術時間は17分で、手術翌日に退院した。

症例3：入院当日に手術室で子宮内膜全面搔爬術を施行した。ペンタゾシン、ミダゾラムによる鎮静下に施行した。挿管は行わなかった。手術時間は10分で、手術翌日に退院した。

【症 例 1】

33歳、G0P0、既婚

既往歴：なし、家族歴：なし

現病歴：婦人科健診目的で前医を受診した。月経8日目であったが、経腔超音波断層法で子宮内膜が20mmと肥厚していたため当科を紹介受診した。経腔超音波断層法で子宮内腔に32×15mm大の等～高輝度腫瘍を認めた(図1)。前医での子宮内膜細胞診は陰性であり、初診時に外来子宮鏡検査を施行した。子宮内腔にポリープ様腫瘍が多発していた。異型血管や壊死組織を伴っていた(図2)。子宮鏡所見上、子宮体癌を疑う所見であり、初診から36日目に全身麻酔下で子宮鏡下に腫瘍を一部生検し、子宮内膜全面搔爬術を施行した。病理組織結果はEndometrioid carcinoma, G1であった(図3)。当科は悪性疾患の治療を行っておらず、他院へ紹介とした。精査後、子宮体癌ⅠA期と診断され、挙児希望があるため、MPA療法を開始された。

図1 経腔超音波断層法 子宮内腔に32×15mm大の等～高輝度腫瘍を認めた。

図2 子宮鏡検査 不規則な分枝を認める異型血管を伴う乳頭状の腫瘍を認めた(⇨)。壊死組織(⇨)を認めた。

図3 病理組織像、HE染色

【症 例 2】

39歳、G1P1、既婚

既往歴：なし、家族歴：なし

現病歴：月経不順を主訴に前医を受診した。経陰超音波断層法で子宮内膜は14mmと肥厚していたが、子宮頸部擦過細胞診はNILM、子宮内膜細胞診は陰性、子宮内膜組織診でも悪性所見を認めなかった。精査目的で当科を紹介受診した。月経直後であったが、経陰超音波断層法で子宮内膜は16mmと肥厚し、子宮内に15×21mm大の高輝度腫瘍を認めた（図4）。初診から20日後に外来子宮鏡検査を施行したところ、子宮体部内腔前壁を中心に表面不整な腫瘍を認め、異型血管と壊死組織を伴っていた（図5）。子宮鏡所見では子宮体癌を強く疑う所見であったが、外来での子宮内膜組織診で悪性所見を認めなかったため、腫瘍を子宮鏡下に観察しながら切除する方針とし、初診から43日後に子宮鏡下内膜生検、子宮内膜全面搔爬術を施行した。病理組織結果はEndometrioid carcinoma, G1（図6）であった。他院へ紹介後、腹腔鏡下单純子宮全摘出術、両側付属器摘出術、骨盤リンパ節生検を施行された。術後診断は子宮体癌IA期（Endometrioid carcinoma, G1 pT1aN0M0）であった。

【症 例 3】

48歳、G4P4、既婚

既往歴：なし、家族歴：なし

現病歴：半年前からの過多月経、過長月経を主訴に前医を受診した。経陰超音波断層法で子宮内腔に22×14mm大の腫瘍を認めた。内膜細胞診は陰性であり、子宮内膜ポリープが疑われ、精査目的で当科を紹介受診した。経陰超音波断層法で子宮

図4 経陰超音波断層法 子宮内腔に15×21mm大の高輝度腫瘍を認めた。

図5 子宮鏡検査 子宮内に乳頭状の表面不整な腫瘍を認め、蛇行、屈曲した異型血管を伴っていた（⇨）。腫瘍表面に灰色の壊死組織（⇨）を認めた。

図6 病理組織像、HE染色

図7 経膺超音波断層法 子宮内腔に13.2×9.5mm大の不整な高輝度腫瘍を認めた。

図9 病理組織像、HE染色

図8 a 子宮鏡検査 灰色の浮遊物（⇒）を認め、壊死組織と考えられた。

図8 b 子宮鏡検査 蛇行、途絶した異型血管を伴う乳頭状の隆起性病変（⇒）を認めた。

内腔に13×9 mm大のやや不整な腫瘍を認めた（図7）。初診時に外来子宮鏡検査を施行し、子宮内腔全周性に不整な腫瘍を認め、異型血管、壊死組織を伴っていた（図8）。子宮体癌を強く疑い、初診から2日後に子宮内膜全面搔爬術を施行した。病理組織結果はEndometrioid carcinoma, G2（図9）であった。他院へ紹介後、腹腔鏡下单純子宮全摘出術、両側付属器摘出術、センチネルリンパ節生検を施行された。術後診断は子宮体癌 I A 期（Endometrioid carcinoma, G2 pT1aN0M0）であった。

【考 察】

子宮体癌の病理学的精査は通常、子宮内膜細胞診、子宮内膜組織診で行われる。しかし、いずれも盲目的操作であり、本3症例のように子宮体癌病変を認めていても病変を採取できず、偽陰性となる場合もある²⁾。子宮内膜細胞診の正診率は疑陽性以上を検出とした場合、検出率は95.7%と報告されている³⁾。しかし、腫瘍径1 cm以下の小病変、I A期、子宮底部限局、高分化型腺癌では偽陰性率が高い（24～33%）との報告がある⁴⁾。本3症例はいずれも高分化型腺癌、I A期であり、また、3症例とも子宮内腔全周性にわたる病変ではなかったこと、特に症例2については内膜組織診でも悪性所見を認めておらず、子宮鏡所見では病変が子宮底部のみに存在していることより、子宮内膜細胞診が偽陰性となった可能性が高いことが予想される。子宮内膜組織診の正診率は87.5%と言われており、特に高分化型類内膜腺癌や筋層浸潤が浅く、病変の占拠面積が狭い早期癌では低くなるといわれている⁴⁾。しかし、症例1、3では術前に子宮内膜組織診を施行しておらず、組織

診を追加で施行していれば子宮鏡手術を施行する前に子宮体癌と診断できていた可能性がある。症例2では、組織診でも子宮体癌の診断には至っておらず、こういった症例には子宮鏡による観察下で病変を狙い生検することにより、病変の見逃しを防ぐことが可能であると考ええる。当院では2016年4月1日から2020年3月31日までに子宮内膜癌（異型増殖症を含む）と診断した症例が計57例あった。そのうち、外来での子宮内膜細胞診が陰性で、子宮鏡検査後に子宮体癌と診断した症例を4例認めた。いずれも経腔超音波検査上、子宮内膜ポリープが疑われる症例であった。当院では、婦人科悪性疾患の手術、治療を行っておらず、他院へ紹介となるため、経腔超音波検査上明らかに子宮体癌と疑われる症例に関しては、外来で子宮内膜細胞診のみ施行し、入院の上子宮内膜全面搔爬術を施行する人が多い。本論文の症例のように、子宮内膜ポリープが疑われる症例については、超音波検査所見上、ポリープ様腫瘍ではなく、内膜肥厚がある症例では組織診を施行している。また、他院より子宮内膜ポリープとの診断で子宮鏡手術を依頼され紹介となる症例がほとんどで、内膜細胞診が陰性であれば先に子宮鏡検査を施行し、悪性所見の有無、子宮鏡手術適応を判断している。症例1の反省を生かし、症例3では子宮鏡所見で悪性が疑われたため、子宮内膜全面搔爬術のみ施行した。

Zhuらは子宮内膜全面搔爬術に比して、子宮鏡下生検の方が子宮体癌の正診率はより高い（88.8% vs 97.8%）と報告している⁵⁾。しかし、子宮鏡検査が子宮体癌の診断に広く使用されない一因は、検査時の還流液により、経卵管的な腫瘍細胞の腹腔内への流入や子宮体癌の腹腔内播種が懸念されるためである⁶⁾。Zhuらは、さらに、子宮鏡下生検後の腹水細胞診陽性率についても検討し、両者に有意差はなく、生命予後にも影響を与えないと報告している。また、Chanらは、還流圧が100mmHgを越えない時や早期子宮体癌に対しては、子宮鏡検査による腹水細胞診の陽性率や予後に影響を与えないと報告している^{7,8)}。子宮鏡検査後に他院で根治術を施行した症例2、症例3に関しては腹水細胞診は陰性であり、超音波検査や組織検査で診断がつかないような早期子宮体癌に関しては、子宮鏡検査は短時間、還流圧を低くすれば有用であると考ええる。当科では外来子宮鏡は観察のみであるため、麻酔下での子宮鏡手術を施行し、観察下に病変を採取した。複数回の子宮鏡に

関しては、腹腔内播種が懸念されるところではあるが、MPA療法中に複数回の子宮鏡検査を行い、その後子宮摘出となった症例で、腹水細胞診が陽性となった症例を認めなかったという報告もあり、診断のために必要であれば施行する有用性はあると考える。今後は、生検鉗子の導入により1回の子宮鏡で診断を行うことが可能となるため、検討したい。

子宮体癌を疑うが、診断がつかない症例として、経腔超音波断層法や子宮内膜細胞診で異常がないが不正性器出血が継続する場合、経腔超音波断層法や子宮内膜細胞診で異常を認めるが内膜生検や全面搔爬術で異常を認めない場合、経腔超音波断層法で内膜肥厚や腫瘍影を認めるが消息子診が困難で子宮内組織検査が困難である場合などが挙げられる⁹⁾。子宮鏡で観察が可能であったとしても、子宮鏡所見は検査者の主観的な判断となるため、子宮鏡の異常所見については評価のばらつきがないようにしておく必要があるが、定型的な評価方法がないのが現状である。子宮体癌に特徴的な子宮鏡所見について、Dueholmらは子宮内膜表面の性状が粗造、ポリープ様、不整、乳頭状であること、壊死組織（血管のない淡い灰色がかった領域）を認めること、異型血管（S状に蛇行、屈曲、不規則な拡張、不規則な分枝）を認めること、ポリープ様腫瘍の腺口が拡張し、拡大していることを挙げている¹⁰⁾。本3症例の子宮鏡所見に共通する所見としても、白色の浮遊物として同定される壊死組織を認め、乳頭状の隆起性病変があること、病変の表面に蛇行、屈曲し、不規則な分枝を伴う異型血管を伴っており、同所見より子宮体癌を疑った。また、Ianieriらは、同所見に合わせて表面が粗造な多発ポリープであることを、病変が広範囲で内膜の不整な肥厚を認めることを挙げている¹¹⁾。また、Kisu Iらは、Narrow Band Imaging（NBI）システムを併用することで、悪性病変にみられる新生血管の増生や異型血管の描出が容易となり、従来の子宮鏡検査のみと比較し、子宮体癌の診断率が向上したと報告している¹²⁾。さらに、病変の見落としを防ぐため、子宮鏡の死角をなるべく少なくする必要がある。谷澤ら¹³⁾は、子宮体癌の診断において、進行期診断の正診率について、軟性鏡の診断率は硬性鏡より優位に高かったと報告している。理由として、硬性鏡は画像解像度に優れているが検査時の疼痛や観察範囲が狭く、一方で細径の軟性鏡は疼痛が少なく、観察範囲が広いことが挙げられる。本論文のように内膜細胞診が

陰性となる症例や画像、組織検査で子宮体癌の診断に至らない症例は病変の範囲が狭い症例も多いと考えられ、軟性鏡での検査はより有用であると考ええる。本3症例はいずれも経腔超音波断層法では子宮内膜ポリープを疑う所見であり、内膜細胞診が陰性であった。外来子宮鏡検査で初めて子宮体癌を疑う腫瘍を認めており、組織検査で子宮体癌の診断に至っている。術前に子宮体癌を強く疑う症例に関しては、内膜組織検査を優先して行うべきであると考えるが、診断に難渋する症例については、念頭に置くべき選択肢の一つであると考ええる。

【結 語】

MRIなどの画像検査や子宮内組織検査で診断に至らない子宮内腫瘍に対して、子宮鏡検査は診断の一助になる。本3症例のように、内膜細胞診が陰性であっても子宮体癌が存在する症例も少なからずあり、外来子宮鏡検査を施行することで肉眼的に病変を確認でき、早期に診断、適切な治療を施行できる可能性もあると考ええる。

利益相反：すべての著者は開示すべき利益相反はない。

【参考文献】

- 1) Ben-Arie A et al.: The malignant potential of endometrial polyps. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004; 115(2): 206-210.
- 2) 井上卓也、他：子宮内膜細胞診が偽陰性になった子宮体癌の2症例、日産婦滋賀会誌、2006; 4: 29-31.
- 3) 斉藤寿一郎、他：子宮鏡 2. 粘膜下筋腫切除術。産婦の実際、2005; 54: 103-107.
- 4) 上坊敏子：子宮体癌の診断における内膜細胞診と組織診-利点と弱点-、日本臨床細胞学会雑誌、2008; 47: 330-336.
- 5) Zhu Hong-lan et al: Hysteroscopy and directed biopsy in the diagnosis of endometrial carcinoma. Chin Med J. 2010; 123: 3524-3528.
- 6) Polyzos NP et al: Intraperitoneal dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. Int J Gynecol Cancer. 2010; 20(2): 261-267.
- 7) Chang YN et al: Effect of hysteroscopy on the peritoneal dissemination of endometrial cancer cells: a meta-analysis. Fertility and Sterility. 2011; 96(4):957-961.
- 8) 平野卓朗、他：子宮体癌の術前子宮鏡検査と腹水細胞診、日本臨床細胞学会雑誌、2019; 58(5): 196-201.

- 9) 日本子宮鏡研究会編：子宮鏡 新常識を極める、2019; 68-69.
- 10) Dueholm M et al: Structured hysteroscopic evaluation of endometrium in women with postmenopausal bleeding. J Minim Invasive Gynecol. 2015; 22: 1215-1224.
- 11) Ianieri MM et al: A new hysteroscopic risk scoring system for diagnosing endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. J Minim Invasive Gynecol. 2016; 23: 712-718.
- 12) Kisu I et al: Flexible hysteroscopy with narrow band imaging(NBI) for endoscopic diagnosis of malignant endometrial lesions. Int J Oncol. 2011; 38(3): 613-618.
- 13) 谷澤修、他：子宮体癌術前診断に対する子宮鏡検査の再評価、日本産科婦人科学会雑誌、1991; 43(6): 622-626.

投稿日：2020年4月21日

採択日：2020年6月6日