

細胞集塊と組織構築から見た内膜細胞診の検討 (セルブロック法との対比を中心に)

前橋赤十字病院 病理部

富澤 一与 松本美由紀 小島 京子

宇敷 雅美 萩原 勉 伊藤 秀明

Key words : Endometrial cytology Cell block method Cellular aggregation

【はじめに】

子宮体癌は年々増加して、50歳未満の女性にも多く発見されるようになっており、子宮内膜細胞診の重要性が増してきている。しかし前癌病変と見なされている子宮内膜増殖症や高分化内膜腺癌は一般に細胞診標本では細胞異型に乏しく、従来の細胞異型を主体とした基準では判定が困難な事が多い。そのため、近年では細胞所見に加え組織構築を反映した、細胞集塊の所見を重視した判定方法が提唱されている。^{1), 2), 3), 4)}

また、子宮内膜スミアでは、検体不十分による偽陰性や細胞の重積による偽陽性判定が発生する可能性も指摘されており、内膜生検との併用が望まれるが、患者さんの負担を考えると全例に行えるものではない。当院の内膜スミアはエンドサイドで採取されるため標本に大型の細胞集塊が出現する傾向があり、集塊の評価が可能である。しかし直接塗抹は細胞量が不十分なこともあるため、ブラシ洗浄液を併用している。

従来の細胞異型に依存した判定に加えて、組織構築を反映した細胞集塊所見を重要視した細胞診断の判定基準を作成する事を目的に、内膜細胞診実施時に集細胞法によるセルブロック標本を同時に作成し、内膜の細胞集塊所見と組織構築を比較検討した。細胞集塊の評価においては、特に内膜細胞集塊と間質細胞の関係に着目し検討した。

【内膜細胞診標本作製】

材料はエンドサイドで採取された内膜を使用し、細胞診標本は採取された材料を直接ガラスに塗抹して作製した。また、塗抹後のブラシに残存した細胞を回収するために、CytoRich Blue(MBL社)細胞保存液中でスピッツ壁に押し付けながら回転させ、十分に細胞を洗い落とす。1500回転、5分間遠心し、沈査を軽く圧搾塗抹(図1)し、生乾きで95%アルコール固定する。直接塗抹標本と洗浄標本の両者をpapanicolou染色し、鏡顕する。セルブロック標本は、同様に細胞診塗抹後に残った細胞を10%ホルマリン固定し、ナイロンメッシュ袋に回収し、H.E標本作製した。



図1 圧挫法

【セルブロック法を併用した検討】

1. 検体の適正の評価

対象は、当院婦人科症例(1998~1999年)48例である。細胞診標本は、内膜腺上皮細胞を集塊数により、5個以下、6~19個、20個以上に分け、それぞれ不可、可、良とした。セルブロック標本では、子宮腺と間質細胞が十分量含まれ、

両者の相互関係が評価できるものを適正とした。^{5),6)}
細胞診標本は、不可1例、可が20例、良が27例であった。セルブロック標本は、不可は18例で、その内訳は被覆上皮のみ9例、細胞過少6例、凝血・分泌物のみ5例であり、良は30例であった。

2. 内膜細胞集塊の検討項目

内膜細胞集塊については、集塊の形、大きさ、腺腔構造、集塊の重積性、間質細胞の6項目を検討した。集塊の形態については則松ら^{3),4)}に従い、1.土管状2.シート状3.拡張腺管4.乳頭状5.樹枝状の5パターンに分類した。集塊の大きさは、小型、中型、大型に分け、対物レンズ40倍視野内におさまるものを小型、10~20倍内は中型、10倍視野におさまらないものは大型とした。腺腔は有無および構造異常(back to back、腺腔内乳頭状増殖)、重積性の有無、間質細胞は特に腺上皮細胞と血管軸との位置関係について評価した。(表1)

表1 圧内膜細胞集塊の評価項目

集塊の形	1.土管状 2.シート状 3.拡張腺管 4.乳頭状 5.樹枝状
大きさ	1.小型 2.中型 3.大型
腺腔	有無 構造(back to back 腺腔内乳頭状増殖)
重積	有無
間質細胞	腺上皮細胞と血管軸との関係

3. 細胞診・セルブロック診断一覧表

細胞診、セルブロック標本について、不適正検体を除いた29症例の所見および診断の一覧表を示す。(表2)細胞診では、ほとんどの症例がClass I~IIでClass IIIが一例、Class IVが一例であった。集塊の大部分は土管状、シート状で、拡張腺管、乳頭状集塊も見られた。腺腔は大型のシート状集塊に比較的多く認められ、重積性集塊は29例の約1/4に、血管は1/3程度に認められた。セルブロック法では単純増殖症1例、異型内膜増殖2例であった。

表2 細胞診・セルブロック診断一覧

症例	年齢	臨床診断	細胞診								セルブロック法	
			検体の適正	診断	細胞所見					検体の適正	診断	
					集塊の形	大きさ	腺腔	重積	細胞異型			血管
1	42	不正出血	可	Class II	シート状	小	-	-	-	-	良	増殖期内膜
2	51		可	Class I	土管、シート状	大	+	-	-	-	良	分泌期内膜
3	47		可	Class I	土管、シート状	小~中	-	-	-	-	良	増殖期内膜
4	55	不正出血	良	Class II	シート、拡張腺管	大	-	+	-	+	良	単純増殖症
5	48	不正出血	可	Class II	土管、シート状	中	-	-	-	-	良	増殖期内膜
6	49	子宮筋腫	良	Class II	シート、乳頭状	小~大	-	+	+	-	良	増殖期内膜
7	44	子宮腺筋症	可	Class II	土管、シート状	大	-	-	-	+	良	増殖期内膜
8	44	不正出血	可	Class I	シート状	小	-	-	-	-	良	分泌期内膜
9	44	軽度異形成	良	Class II	土管、乳頭状	大	-	+	+	-	良	分泌期内膜
10	45		良	Class II	土管、シート状	小~中	-	+	-	-	良	増殖期内膜
11	46	子宮腺筋症	良	Class II	土管、シート状	小~大	+	-	-	-	良	増殖期内膜
12	44	子宮腺筋症	良	Class II	シート、乳頭状	小~大	+	+	-	-	良	増殖期内膜
13	40		良	Class II	土管、シート状	小~大	+	-	-	-	良	増殖期内膜
14	51	子宮筋腫	良	Class II	シート状	中	-	-	-	-	良	分泌期内膜
15	49	びらん	可	Class I	土管、シート状	中~大	+	-	-	+	良	分泌期内膜
16	44	不正出血	良	Class II	土管、シート状	小~大	-	-	-	-	良	分泌期内膜
17	60	子宮体癌疑い	良	Class III	シート状	小~中	-	-	+	-	良	異型内膜増殖
18	44	不正出血	良	Class II	土管、シート状	大	+	+	-	+	良	分泌期内膜
19	50	不正出血	良	Class II	土管、シート状	小~大	-	-	+	+	良	増殖期内膜
20	49	びらん	良	Class II	土管、シート状	中~大	+	+	-	+	良	分泌期内膜
21	50	子宮筋腫	可	Class I	シート状	中~大	-	-	-	-	良	増殖期内膜
22	50	子宮腺筋症	良	Class II	土管、シート状	小~大	-	-	-	+	良	分泌期内膜
23	48		可	Class I	土管、シート状	小~中	-	-	-	+	良	増殖期内膜
24	45	不正出血	可	Class I	シート状	小	-	-	-	-	良	増殖期内膜
25	60	子宮体癌疑い	可	Class IV	乳頭状	小	-	-	+	-	良	異型内膜増殖
26	65	子宮体癌疑い	良	Class II	土管、乳頭状	小~大	-	+	+	+	良	増殖期内膜
27	47	不正出血	良	Class II	土管、シート状	小~大	-	-	-	+	良	増殖期内膜
28	45	子宮腺筋症	良	Class I	シート状	小~大	-	-	-	+	良	分泌期内膜
29	53	子宮体癌疑い	良	Class II	土管、シート状	小~中	-	-	-	-	良	増殖期内膜

4. 細胞診とセルブロックの比較

①増殖期内膜-1

内膜腺上皮細胞の典型的な大型シート状集塊がみられ、シート状集塊と共に土管状集塊が出現し、細い血管も認められる。大型のシート状集塊には小腺腔が数個見られ、これは土管状腺上皮を垂直方向から見たものである。セルブロック標本では、被覆上皮細胞と小型内膜腺が少数散在性に認められ、小血管を含む増殖期内膜である。血管の増生や肥厚はない。(図3)

②増殖期内膜-2

内膜腺上皮細胞の大型集塊が出現し、間質細胞を含む被覆上皮細胞集塊より放射状に突出し重なり合っている。しかし、集塊はシート状ないし土管状で、細胞の極性は保たれており、正常内膜腺組織に対応する大型の細胞集塊である。セルブロック標本では、腺腔の数がやや増加した増殖期内膜である。(図4)

③分泌期内膜-1

内膜腺上皮細胞のシート状集塊が出現し、集塊と共に幅が広く、蛇行した血管が見られる。セルブロック標本では、拡張した腺管と、浮腫状の間質に肥厚した螺旋動脈が見られ、分泌期内膜の組織像である。腫瘍細胞が増殖する際にも血管増殖を伴うが、その場合は血管を軸にした腺上皮の増殖を示すので、肥厚した血管増殖を伴うだけでは、悪性の指標にはならない(図5)

④分泌期内膜-2

内膜腺上皮細胞の土管状集塊が密に重積して出現している。強拡大では集塊はシート状ないし土管状で、密な腺腔が見られるが、悪性を示す構造異型は認められない。セルブロック標本では分泌期内膜で、拡張した密な腺管増生が認められ、細胞像に対応している。(図6)

⑤単純型内膜増殖症

不規則に拡張した腺管が分岐した集塊で、ドーム状、ラッパ状を示している。集塊周囲には間質細胞の付着が見られ、単純型増殖症の所見である。セルブロック標本では、増殖期内膜腺に

類似した腺管が嚢胞状に拡張して散在性に認められる嚢胞性増殖症の所見で、構造異型や細胞異型はない。(図7)

⑥複雑型内膜増殖症-1

内膜腺上皮細胞の密な乳頭状集塊が出現している。④分泌期内膜-2と似ているが、集塊は土管状ではなく充実性で、集塊の先端は閉じている。核は集塊の内側に位置し、乳頭状集塊により構成されている。セルブロック標本では、細胞診と同様、小型の乳頭状増殖よりなる複雑型内膜増殖症である。(図8)

⑦複雑型内膜増殖症-2

内膜腺上皮細胞の大型乳頭状集塊が出現し、膜上皮細胞の不整形突出を示す乳頭状集塊が見られる。細胞は重積し極性も乱れているが、集塊内に明らかな血管軸は認められない。集塊の中には拡張を伴う不整形の大小腺腔を認める。生検組織では、腺腔内への乳頭状増殖を示す複雑型内膜増殖症である。(図9)

⑧高分化内膜癌

内膜腺上皮細胞の大型乳頭状、樹枝状集塊が見られ、集塊内には多数の異常腺腔が認められる。集塊は間質、血管を軸とする樹枝状集塊で多数の異常腺腔と腺腔内乳頭状突出を示し、好中球の浸潤も認められる。石井ら^{11,2)}が悪性の指標として報告したStromal A(間質、血管の束)に直角に腺上皮細胞が結合している樹枝状集塊に相当する。生検組織では、間質、血管軸を有する乳頭状増殖を示すG1類内膜腺癌の所見で好中球浸潤が目立ち、細胞像と良く対応している。(図10)

【考 察】

内膜細胞診を大型細胞集塊の構造に着目して評価し、また、セルブロック法を併用する事により、同一検体における内膜の細胞像と組織像を比較検討した。当院における従来の内膜細胞診では詳細に評価できなかった重積性集塊、乳頭状集塊の構造異常や、腺上皮と血管軸の位置

関係がセルブロック法との比較でより明確になり、細胞集塊と組織構築を関連付けて評価し、診断することができるようになった。また、分泌期内膜では肥厚した螺旋動脈が出現し、高分化内膜腺癌で出現頻度が高いとされる Stromal A との鑑別が必要であるが、腺上皮との関係を観察することにより判定可能と思われた。

セルブロック法では、細胞所見に加え構造所見が評価でき、細胞診で判定困難であった症例にも有効であった。特に異型内膜増殖症や高分化内膜腺癌の鑑別には、①重積性を示す樹枝状、乳頭状集塊の出現とその密度 ②大小の異常腺腔の出現とその頻度 ③間質血管軸と腺上皮との位置関係などの構造異常の評価が重要と考えられ、核・細胞質異型と合わせ総合的に判定することにより、より精度の高い細胞診断が可能になると思われる。当院に於いては、臨床との取り決めにより、細胞診で増殖症と判定された場合、臨床所見と合わせ、内膜生検ないし follow up smear を施行している。単純型増殖症の多くは定期的な細胞診による経過観察としている。

【 結 語 】

精査内膜診断では過剰診断を防ぐとともに内膜増殖症を見落とさない事が重要である。細胞異型と構造異型を含めて判定することにより、臨床的に内膜病変が指摘されていない症例等でも増殖症や高分化癌を拾い上げられるようになった。増殖症をとして拾い上げられた中には、現在のクライテリアでは良性病変がある程度含まれてしまうのは否めないが、臨床とのコンタクトを密にして精査、追跡スミアなどを行う事により、細胞診が更に有効に活用できるようにしてゆきたい。

文 献

- 1) 石井 保吉：体内膜細胞診における腺腫性増殖症および高分化体内膜腺癌の判定基準について。日本臨床細胞学会誌30(4)：651～656、1991
- 2) 石井 保吉：子宮内膜細胞診における高分化腺癌と複雑型異型増殖症との比較-Stromal A に関する検討-。日本臨床細胞学会 誌37(6)：567～576、1998
- 3) 則松 良明：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-。日本臨床細胞学会誌37(6)：650～659、1998
- 4) 則松 良明：組織構築を反映した子宮内膜細胞診の考え方。Medical Technology29(6)：611～615、2001
- 5) 夏目 園子：子宮内膜細胞診におけるセルブロック法の検討。日本臨床細胞学会誌30(4)：657～661、1991
- 6) 藪下 廣光：子宮体癌のスクリーニングにおける子宮内膜細胞診とセルブロック法併用の有用性。日本臨床細胞学会誌34(6)：1089～1093、1995
- 7) 則松 良明：子宮内膜増殖症と非増殖良性内膜にみられる細胞像の鑑別は可能か？日本臨床細胞学会誌41(5)：313～320、2002

- 1) 石井 保吉：体内膜細胞診における腺腫性増殖症および高分化体内膜腺癌の判定基準について。日本臨床細胞学会誌30(4)：651～656、

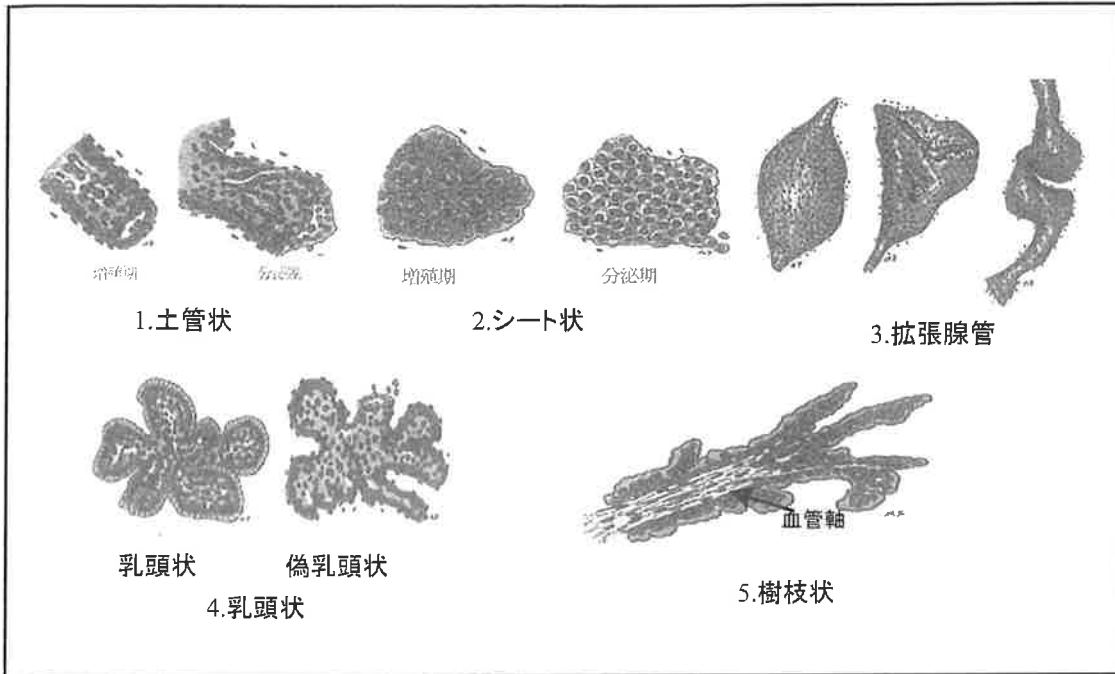


図2 内膜細胞集塊の形状

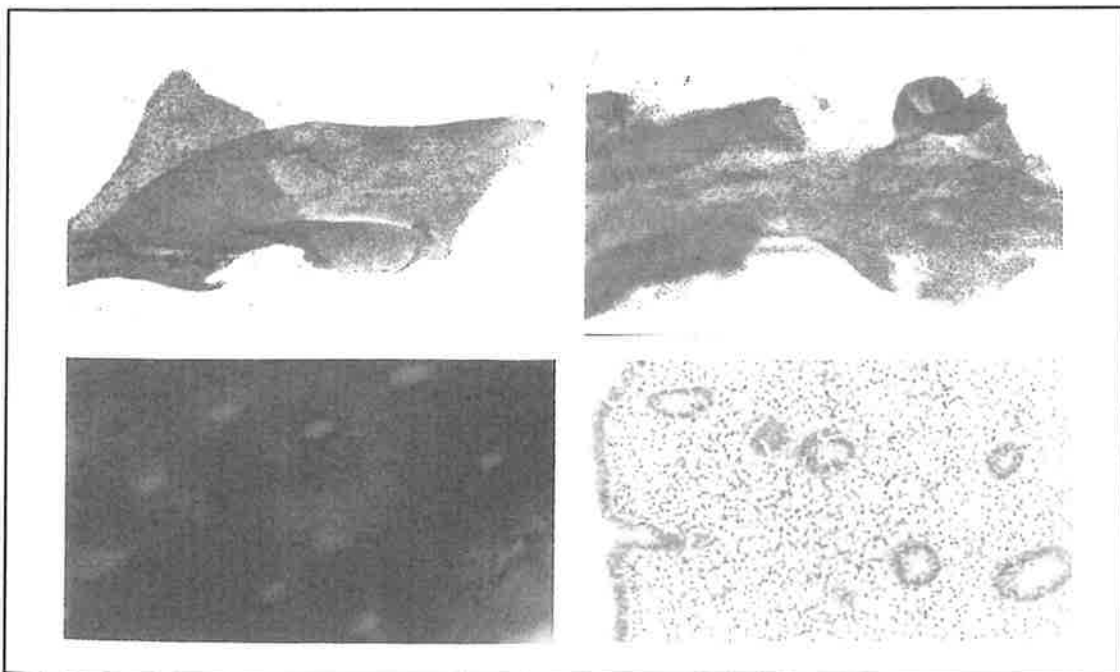


図3 増殖期内膜-1

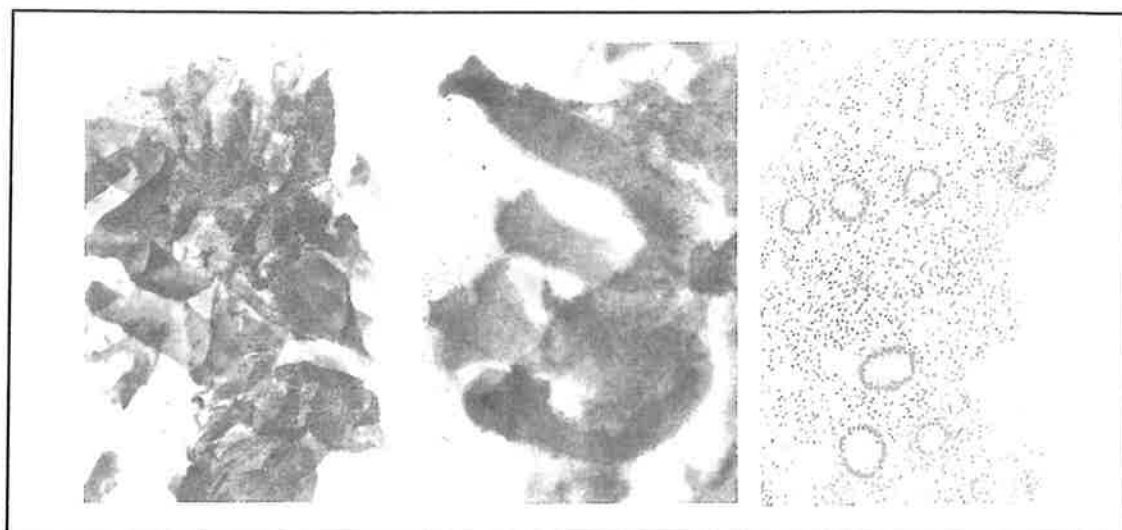


图4 增殖期内膜-2

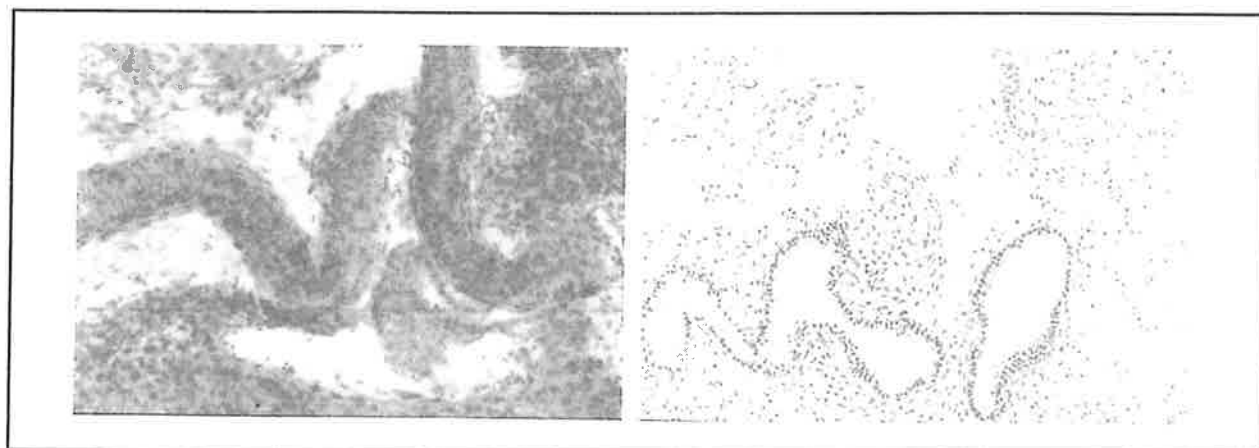


图5 分泌期内膜-1

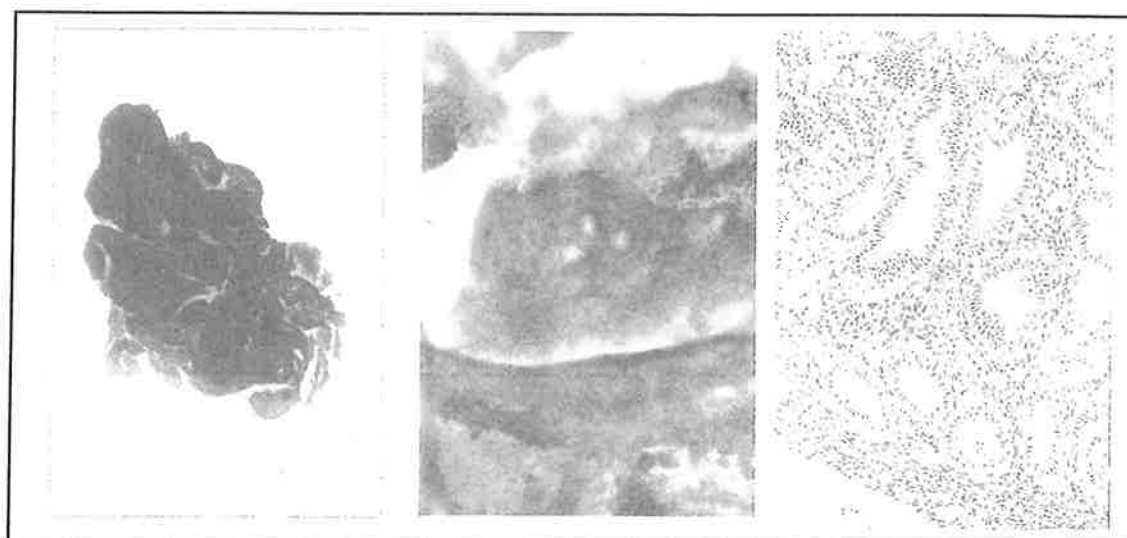


图6 分泌期内膜-2

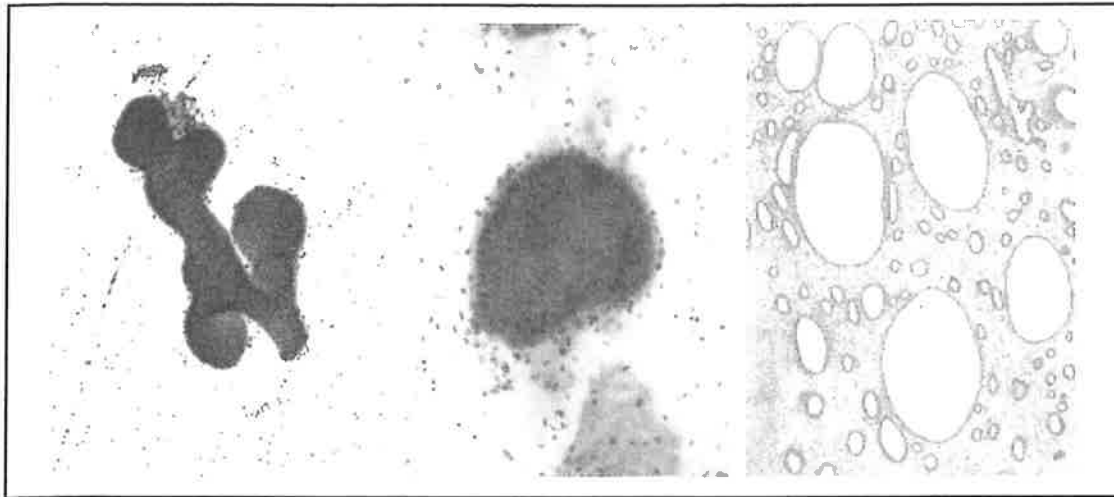
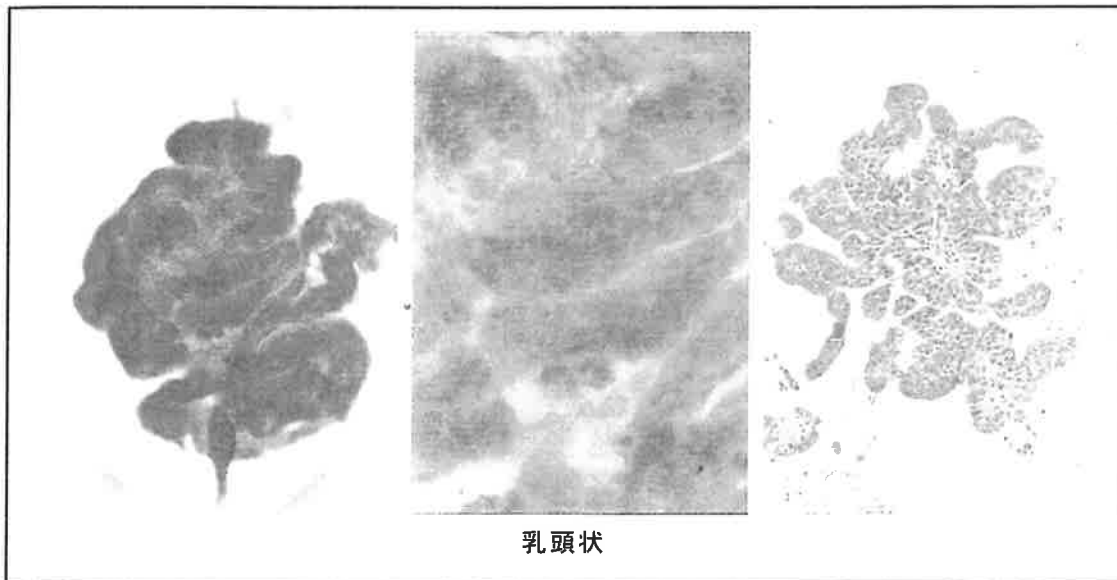
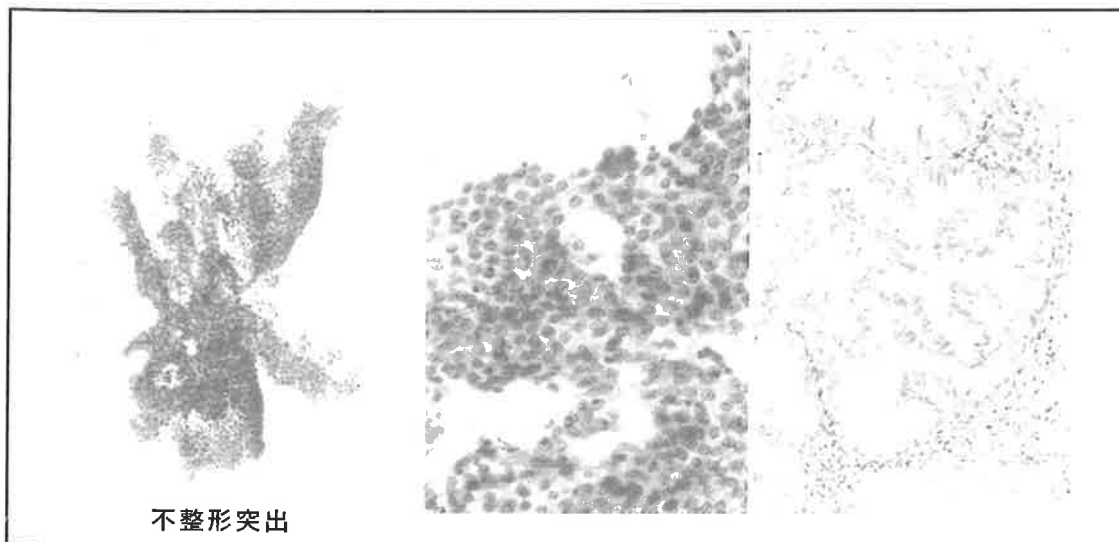


图7 单纯型增殖症



乳头状

图8 复杂型增殖症



不整形突出

图9 复杂型增殖症-2

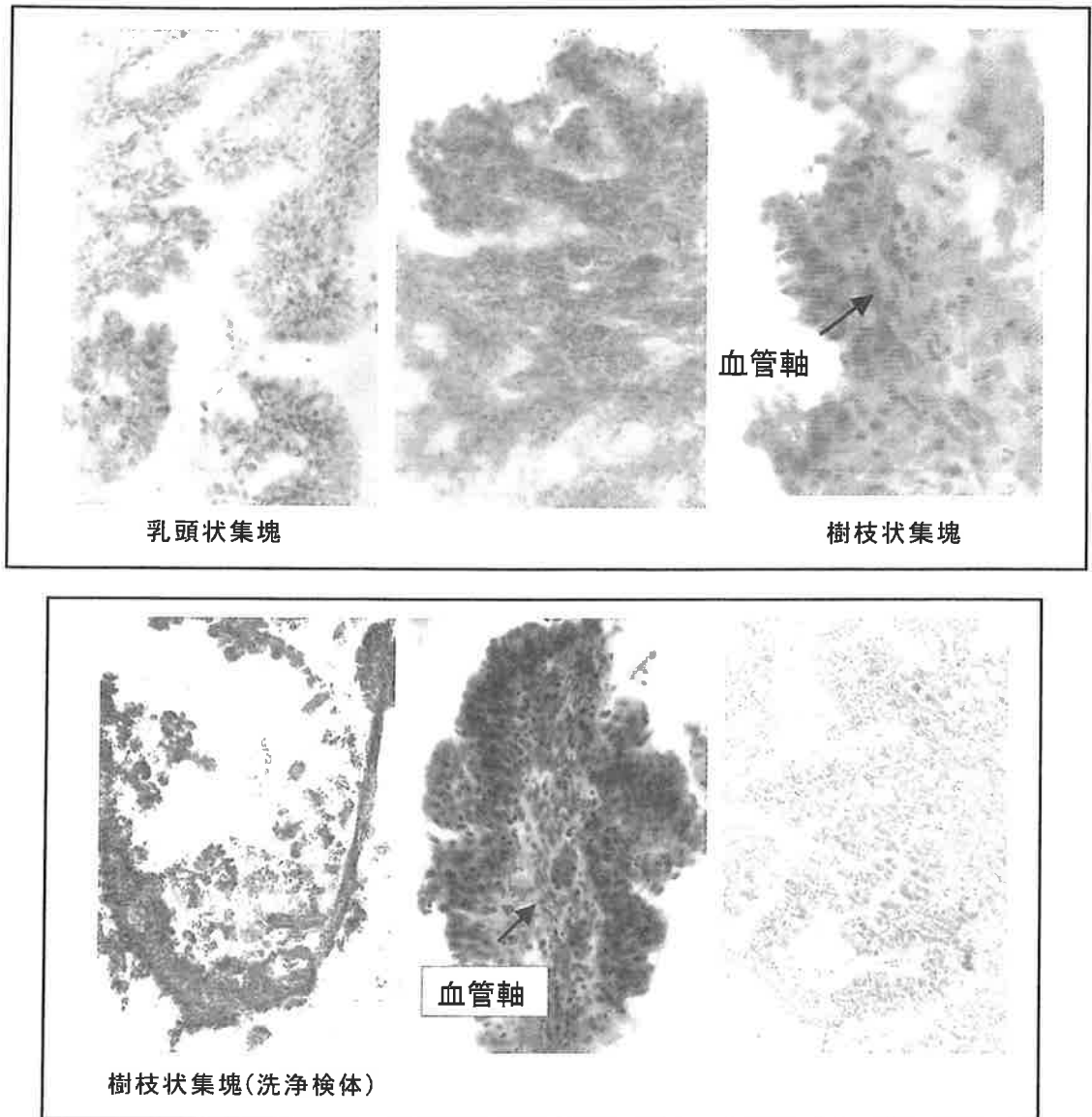


图10 高分化内膜腺癌