

診療 (依頼稿)

子宮体癌の細胞診 —エンドサイト法について—

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室
教授 栗原操寿

Key words: Endometrial cancer • Diagnosis • Cytology

はじめに

近年わが国において子宮体癌は増加傾向にあり、食生活を含めた欧米型生活様式の定着、分娩回数の減少、さらに平均寿命の延長などから推測すると、この増加傾向は今後さらに明らかになるものと思われる。子宮頸癌については、発生病理の分析も進み、また検診体制についても老人保健法の実施などにより、ほぼ見通しの立つた現在、引続き子宮体癌についても、早期発見、早期治療の具体的対策を考えておくべき機を迎えている。そして、子宮体癌の検出には子宮腔内細胞診が最も有用であることが判明してきている。

今般、子宮内膜細胞診に適うとする器具がエンドサイト (Endocyte)⁹⁾ の名のもとに開発されたので、昭和57年10月より同器具を癌クリニック外来で試用し、昭和59年3月までの1年半の間に0期癌1例を含む子宮体癌Ia期15例、Ib期11例、II期7例の計34例の検出に成功してえられた知見に基づいて、子宮体癌細胞診について述べる。

1. 臨床的事項

a. 発症年齢

子宮体癌の好発年齢は更年期以降といわれ⁶⁾、われわれの症例でも40歳、50歳台で23例(67.7%)を占めた。臨床期別にみた発症平均年齢は、Ia期59.1歳、Ib期52.2歳、II期52.2歳、全体の平均年齢は54.9歳であつた。最若年は36歳II期例、最高年は75歳II期例であつた。若年者子宮体癌のほとんどは、無排卵無月経を含めて月経周期異常を伴う不妊患者であるので⁷⁾、成熟年齢であつても内膜細胞診を積極的に行なう心がまえが大切である。

b. 主訴

子宮体癌患者の来院時の主訴の多くは出血で、時には多量の水量帯下を主訴とすることがある⁶⁾。これを今回の34例についてみると、月経の有無にかかわらず、血性帯下が30例(88.3%)、過多月経が2例(5.9%)、水様帯下が1例(2.9%)、癌検診希望が1例(2.9%)であつた。早期子宮体癌は、無症状の時期が当然ある筈であり、今回の症例中1例のみではあるが臨床期別分類0期癌で検出され、これにIa期癌の15例を加えると、約半数の45%が早期に発見されたことは、子宮腔内細胞診の有用性を物語ると同時に、今後子宮体癌の検診が巾広く積極的に行なわれれば、早期子宮体癌の数多い発見につながる事が予測される。

c. 月経歴

一般には閉経後に多く発見される。今回の症例では、月経の有つたもの26.5%に対し、閉経後のものは73.5%と多いが、月経の有無とIb期、II期別との間には有意差は認められないことと、Ib期とII期ともそれぞれ約半数近くが有月経患者であつたことが注目される。

d. 閉経年齢と子宮体癌発見までの期間

子宮体癌患者の閉経年齢に関しては、エストロゲンとの関係から閉経が遅れるという指摘もあるが、平均閉経年齢はIa期の49.7歳、Ib期の50.8歳、II期の49.8歳、全体では50.0歳であつて、正常婦人の閉経年齢と差は認められない。閉経後子宮体癌発見までの期間は最短2年、最長30年、平均9.0年であつた。

e. 最終分娩、妊娠より発症までの期間

子宮体癌の発生は分娩後最短でも4~5年の年

表1 最終分娩・妊娠より発見までの年数

臨床進行期	最終分娩よりの年数	最終妊娠よりの年数
0	18	18
Ia	29.5	27.9
Ib	24.7	22.0
II	22.0	16.1
計	26.1	23.1

数を必要とするといわれ、したがって臨床的には分娩直後の婦人は子宮体癌の risk グループから除外するのが一般的である。これを著者らの症例で検討すると(表1), 最終分娩から子宮体癌発症までの平均年数は, Ia 期癌29.5年, Ib 期癌24.7年, II 期癌22.0年であり, 全体の平均年数は26.1年と長年月を要している。臨床進行期別では, II 期癌がI 期癌よりも平均年数が短い, これはII 期癌のなかに分娩後6年と8年に内子宮口附近に発生した2例が含まれたためであり, II 期癌の残り3例の分娩後発見までの年数は平均32年で長年月を経ている。また, I 期癌でも最終分娩から最短14年, 最長39年である。

2. 子宮内膜細胞診

子宮体癌を検出するのに, 癌細胞が子宮腔内から剝離落下するのを待つ腔プールスメアや子宮頸部からの細胞診では, 約1/3は偽陰性となり, 不適であることが明らかにされている³⁾。

したがって, 近年になり子宮体癌を検出するための細胞診は, 積極的に直接子宮腔内から細胞を採取する方法が推奨され, 従来のブラッシュ法, キューレットスタンプ法の欠点を補うものとして増潤式吸引法など採取器具の改良に主力が注がれている。

シンプルな器具で操作が簡単であり, 患者に与える苦痛が少なく, 日常外来の検診で容易に実施でき, しかも十分な細胞が良好な条件で採取されて診断精度の信頼できる採取器具が囑望されていた丁度のときに, フランスの Cohen が考案したエンドサイトを臨床に応用し, 満足すべき成果を得たので以下報告する。

a. 採取器具の特徴と採取手技

エンドサイトは外径約3.0mm 長さ約160.0mm

のポリプロピレン製の透明な外筒と, 直径約2.0mm, 全長約220mmの白色ポリプロピレンの内芯よりなり, 内芯の先端はV字型となり, 約20.0mm長の一端が子宮腔内で羽根状に広がって細胞を採取するようになっている。頸管細胞の混入を防ぐために, はじめに外筒を頸管内に挿入し, そこであらかじめ一緒に装置しておいた内芯を子宮腔内に挿入し, 内芯の先端を子宮底に当てたところで内芯を左右に数回回転し, 外筒内に引きもどして細胞採取は終了する。

b. エンドサイト法とキューレットスタンプ法との比較

一般に体癌検診は閉経以降の高齢者に多く行なわれる。当科癌クリニックにおいて子宮腔内に子宮消息子が挿入できないため細胞診の実施不能であった頻度を連続1,021症例についてみると, 50歳未満では816例中16例(2.0%)に対し, 51歳以上では205例中32例(15.6%)と増加し, とくに61歳以上では52例中14例(21.2%)と高率化し, 体癌検診の困難性が知られると同時に, 体内膜からの検体採取は容易どころか, 内診所見をたよりに時を換え日を換えてどうにか目的を達するという高度な専門的手技の要求されることが更めて強調される。

子宮消息子の挿入可能な症例187例(40歳以下24例, 41~50歳42例, 51歳以上121例)についてエンドサイト法とキューレットスタンプ法の両法を比較すると, 全例に両器具の子宮腔内挿入は可能であった。

細胞診標本のなかに赤血球ばかりで細胞のないものを診断不能, 採取された細胞が少ないものを診断可能, 細胞数が十分で背景もきれいなものを良好として比較すると, 両法間にはほとんど差異がみられない。

細胞診の診断対象とする細胞が標本中になかった診断不能標本が, 両法とも全症例中約5~6%発生している。これらは子宮内膜が高度に萎縮していることによるものである。細胞診無効例ではない。内膜細胞診では子宮腔内に器具が確実に挿入されて, しかも細胞がほとんど採取されなければ, 組織診と同様にこれでもって臨床上悪性

の否定診になりうることを特記したい。

エンドサイトの子宮腔内への挿入不能率について、谷口ら⁵⁾は2.9%、森沢ら⁴⁾は5.3%、井上ら²⁾は12.2%との報告があり、これらの差は前述したわれわれの症例にみられたように対象症例の相違によるものと解される。またエンドサイト法と吸引法との比較では、細胞採取量と診断に適した標本は前者に多いという報告³⁾⁴⁾が見られる。

子宮腔内からの細胞採取時の副作用として出血と疼痛があげられるが、操作後に強出血を訴えた例は皆無であり、疼痛に関してはいずれも軽度で一過性であり、操作を中断しなければならない程のものはなく、キューレットスタンプ法に比べ疼痛はむしろ軽度であり、挿入時の子宮穿孔などの副作用もなかつた。

c. エンドサイトによる子宮体癌の検出率

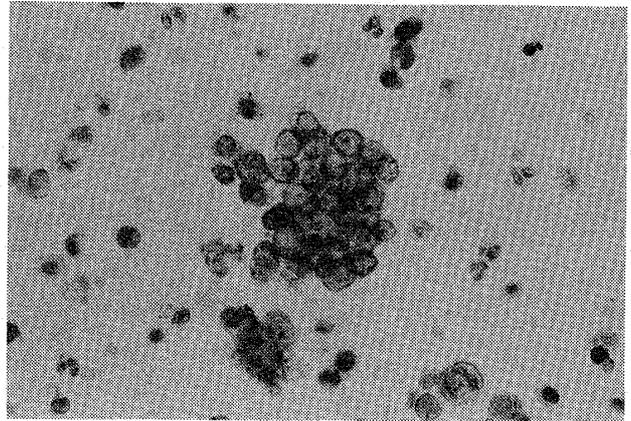
エンドサイトを用いた細胞診による子宮体癌の検出結果は表2のごとくなり、標本上に多数悪性細胞を認めた症例(細胞診クラス分類V)は82.4%、悪性細胞を少数認めた症例(細胞診クラス分類IV)8.8%、腺型の異型細胞を認めたものの腺癌を疑うにとどまった症例(細胞診クラス分類III_b)8.8%で細胞診陰性例は皆無であつた。なお腺癌疑診の2症例は組織分類でGrade Iの分化型腺癌であつた。

細胞診の疑陽性を有効とすると、著者らのエンドサイト法による子宮体癌34症例に対する検出率は100%となり、Baraggino et al.⁹⁾(13例)、Cohen⁹⁾(7例)、谷口ら⁵⁾(13例)、森沢ら⁴⁾(4例)も同様の優れた成績を報じている。

d. エンドサイト法による子宮体癌細胞像

エンドサイト法は直接擦過法であるので、標本

写真1 分化型子宮体内膜腺癌(Grade I分類)。重積のある裸核状の比較的小型悪性核の重積性集団で核縁の不整と肥厚、微細顆粒状クロマチンとクロモセーターを認める。(400×)



中での細胞の展開は比較的良好で、細胞個々の観察に適している。

子宮体癌の細胞像は腺癌組織の分化度を反映するので、腺癌細胞の特徴から、分化度の推定も或る程度可能である。

1) 分化型腺癌の細胞像(写真1)

Grade I分類腺癌の核は正常体内膜細胞と比較して、多少大きくなり(10 μ 前後)、クロマチンはやや粗大顆粒状を呈して濃染し、時にクロモセーターが出現し、小さな核小体を見ることもあり、核縁に不整を認める。細胞質は少ないのが特徴で、しばしば小型裸核状の悪性細胞集団として観察される。また、細胞質を認める場合には、比較的乏しい細胞質間に小空胞を認めることが多い。

2) 中間分化型腺癌の細胞像(写真2)

Grade II分類腺癌の核は分化型腺癌のそれよりも大きく、核の大小不同も目立つ。クロマチンは微細で核縁の不整肥厚が特徴的であり、しばしば大型の核小体も出現する。細胞質内には小空胞を認める。

3) 低分化型腺癌の細胞像(写真3)

低分化型であるGrade III分類腺癌の核は中間分化型よりもさらに大型化(20 μ 前後)して大小不同性を増し、クロマチンは粗ないし細顆粒状で核小体が目立つ。細胞質は豊富で大型空胞を有することが多い。

表2 細胞診(Endocyte)の有効性

()内は%

期別	腺癌疑診	少数腺癌細胞	多数腺癌細胞
0	1 (100)	0	0
Ia	1 (6.7)	2 (13.3)	12 (80.0)
Ib	1 (9.1)	1 (9.1)	9 (81.8)
II	0	0	7(100)
計	3 (8.8)	3 (8.8)	28 (82.4)

写真2 中間分化型子宮体内膜腺癌 (Grade II 分類).
 著明な重積を示す細胞集団で大きな核小体, 核縁肥厚, 不整, 細胞質内空胞を認める. (400×)

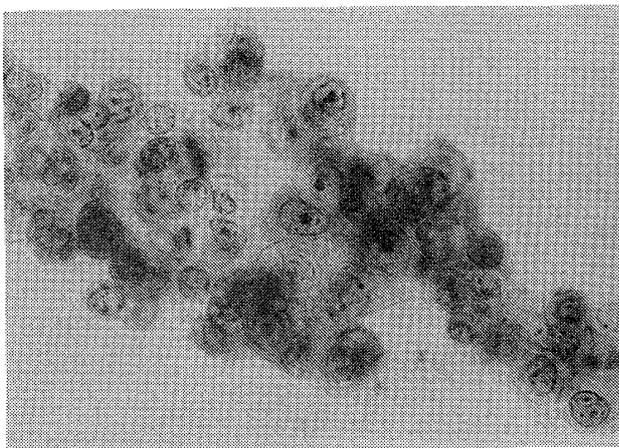
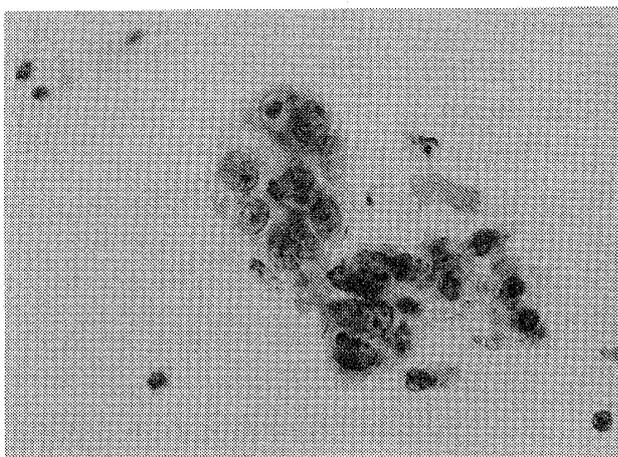


写真3 未分化型子宮体内膜腺癌 (Grade III 分類).
 大型細胞, 大型核で, 核は偏在し, 核小体が目立つ.
 細胞質内には大型の空胞形成を認める. (400×)



4) その他の腺癌細胞像

子宮体部からは頸内膜腺癌に類似した腺癌細胞が採取されることがあるが, この場合には内子宮口の近い部位に発生した子宮体癌が細胞像から推測される。細胞の特徴は, 上記した体内膜型腺癌よりも細胞配列は平面的で, 細胞質は細長く, 頸部腺癌細胞によく類似する。核は中間型とほぼ同程度の大きさであり, クロマチンは微細で核縁肥厚を認め, 核小体も目立つことが多い。

まとめ

わが国では子宮体癌は子宮癌全体の約5%と比較的少なかつたので, 早期発見, 早期治療の対策

は子宮頸癌に集中されてきた。しかしながら, 子宮癌登録委員会加盟病院における最近10年間の全国調査によると, 子宮体癌は約2倍に増加していることが明らかとなり, 頸癌と同様に日常臨床の場において常に子宮体癌を念頭において積極的な検診を行なうべき時代を迎えている。

著者らは, 今回子宮腔内細胞診用器具のエンドサイトを臨床に応用した昭和57年10月から昭和59年3月までの1年6カ月間という当院癌クリニックにおける短期間の集計にもかかわらず, 34例という多数の子宮体癌症例を検出し治療したが, 当院では20数年前の子宮体癌数は年間せいぜい1~2例にすぎなかつたことと思わせると, 最近の増加傾向は正に驚異的ともいえる。

従来, 体癌患者は最終妊娠または分娩後長年月を経た閉経後に多く, また比較的若年者でも月経異常を伴う未妊婦にも少なくないとされているが, 今回の症例も全く同様であり, 検出の手がかりになつた症例はほとんどが不正出血である。以上のごとき増加の現状をふまえて閉経期以降の不正出血は勿論のこと, 閉経前の不正出血であつても, 不妊や, 分娩後年数を経ている婦人には, 本症を疑つて積極的に検査を行ない, 早期発見に努めることが望まれる。

子宮体癌の検出には, 子宮腔内細胞診が最も有効であり, 細胞採取には吸引法と擦過法とがあり, いずれも90~95%の陽性率をえている。

著者らは長年に亘り直接擦過法の一つであるキューレットスタンプ法を用いてきたが, Cohenが考案したブラッシュ法の一変法ともいえるエンドサイト法を追試した。擦過法の利点として, 子宮内膜を直接擦過するので採取細胞量が吸引法に較べて多いこと, 外筒をできるかぎり細くする工夫で頸管の狭細な高齢者でも細胞採取不能となることが少ないこと, 外筒の適度な柔軟性によつて, 疼痛や不快感を軟げうることが挙げられる。エンドサイトはプロペラ状のヘラで子宮腔内全面を直接擦過できるように工夫され, 内膜細胞を十分量採取することができ, またキューレットスタンプ法に較べて疼痛が少なく, ディスポーザーなので消毒は不要であり, しかも比較的低価格であるこ

となど、従来のキューレットスタンプ法に較べていくつかの改良点を具えている。そして、91.2% (31/34) という陽性率を挙げ、0期の1例、Ia期の1例、Ib期の1例を合わせた疑陽性症例を細胞診の有効例と見做すと、100%という優れた正診率がえられた。

エンドサイト法によつて検出された腺癌細胞は、体内膜腺癌組織の分化度を反映する。すなわち、分化型(Grade I)の腺癌細胞核は一番小さい上に細胞質に乏しいのに対し、低分化型(Grade III)では腺癌細胞核が比較的に大きく、また、細胞質も豊富であるので、細胞診で体内膜腺癌の分化度を或る程度推定診断を下すことも可能である。

閉経後婦人で頸管が狭小なために、子宮腔内から細胞を採取できないときは、時を換え、ときには日を換えても子宮消息子での誘導を試み、採取器具を子宮腔内に挿入して細胞を採取する努力を重ねることも内膜細胞診では重要である。

文 献

1. 長谷川寿彦, 秋葉隆三, 西野るり子, 高野純一, 和泉 滋, 筒井章夫, 栗原操寿, 鈴木キクエ: エンドサイト (Endocyte) による子宮内腔細胞診—キューレットスタンプ法との比較—. 日臨細誌, 22: 586, 1983.
2. 井上芳樹, 服部 浩, 堀井高久, 野田起一郎: Endocyte による体癌のスクリーニング. 産と婦, 49: 9, 1981.
3. 木寺義郎, 岩坂 剛, 塚本直樹, 松山敏剛, 柏村正道, 柏村賀子, 井上 功, 滝 一郎, 手島英雄, 杉森 甫: 子宮体癌の細胞診について—特に病理学的特徴との関連性について—. 日臨細誌, 20: 504, 1981.
4. 森沢孝行, 蔵本博行, 上坊敏子, 加藤良樹, 脇田邦夫: 子宮内膜細胞診の新しい擦過採取法について. 日臨細誌, 21: 520, 1982.
5. 谷口一郎, 荷見勝彦, 神谷 稔, 高橋 稔, 小林拓郎, 村上俊一, 遠藤久子, 種村健二郎: 子宮内膜細胞診における Endocyte 法と増液式吸引法との比較. 日産婦誌, 34: 1746, 1982.
6. 恒松隆一郎, 笠松達弘, 園田隆彦, 松本よ志, 近江和夫, 種村健二郎, 山田拓郎: 子宮体癌の診断と治療. 産婦治療, 40: 697, 1980.
7. 矢嶋 聰, 森 俊彦, 佐藤信二, 涌坂俊明, 坂平弘, 山内隆治: 若年子宮体癌に関する問題点. 産婦治療, 43: 603, 1981.
8. Baraggino, A., Driussi, S. et Dibonital.: La cytologie de dépistage de l'endomètre, Expérience du Centre Oncologique de Trieste. Rev. Fra. Gynécol. Obstét., 76: 447, 1981.
9. Cohen, J.: La cytologie endometriale par grattage, Intérêt de L'endocyte dans le dépistage du cancer de L'endomètre. Rev. fr. Gynec., 73: 413, 1978.