

子宮頸部腺癌の組織型推定に関する細胞学的検討

兵庫県立成人病センター産婦人科

赤堀泰一郎 長谷川和男 大津 文子

衣笠 万里 武内久仁生

神戸大学医学部産科婦人科学教室

常盤 洋一 竹内 康人 望月 真人

Cytologic Studies of Cervical Adenocarcinoma

Taiichiro AKAHORI, Kazuo HASEGAWA, Fumiko OHTSU,

Masato KINUGASA and Kunio TAKEUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Hyōgo Medical Center for Adults, Hyōgo

Youichi TOKIWA, Yasuhito TAKEUCHI and Matsuto MOCHIZUKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe University School of Medicine, Kobe

概要 頸部腺癌73例をWHO分類に準じて分類した上で、各組織型別に細胞配列、核形状、核クロマチン所見、核小体所見などの細胞学的特徴について比較検討した。さらに、腺扁平上皮癌については、出現する癌細胞を定型的腺癌細胞、非定型的腺癌細胞、中間型癌細胞、定型的扁平上皮癌細胞、非定型的扁平上皮癌細胞の5種類に分類し、それらの出現頻度を検討した。これらの結果をもとに、頸部腺癌の組織型推定の可能性につき考察を加え、以下の結論を得た。

① 頸部腺癌73例における各組織型の出現頻度は、頸管型腺癌54.8% (高分化型19.2%, 中等度分化型13.7%, 低分化型21.9%), 類内膜腺癌9.6%, 明調細胞癌4.1%, 腺嚢胞癌0%, 腺扁平上皮癌31.5%であった。

② 細胞配列、細胞形状、クロマチン・パターン、核小体所見などの各細胞学的所見の出現分布状態は、頸管型腺癌の分化度と密接に関連していた。したがって腺癌の分化度はこれらの所見を注意深く観察することによつて推定可能になると考えられた。

③ 類内膜腺癌の細胞学的特徴は、頸管型腺癌のそれと本質的には差異はなく、両者を細胞学的に鑑別することは困難であった。

④ 明調細胞癌の特徴は、シート状の細胞配列、多稜形の細胞形状、円形の核、細顆粒状のクロマチン・パターン及び肥大核小体の出現であった。とくに肥大核小体は顕著な所見であり、他の所見に付随して認められるとき、その診断的価値は高かった。

⑤ 腺扁平上皮癌に関しては、むしろ出現細胞の形態学的多彩性が特徴であり、この組織推定には腺性格あるいは扁平上皮性格をもっているとはいえない中間型癌細胞に注目することが重要と思われた。

Synopsis Seventy three cases of cervical adenocarcinoma, classified histologically according to WHO classification, were cytodiagnostically examined for cellular arrangement, cellular shape, nuclear shape, chromatin pattern and appearance rate of nucleolus. In adenosquamous carcinoma, the observed cancer cells were classified further into five categories and the incidence of each type was clarified. The authors obtained the following conclusions.

① The cytological findings in cellular arrangement, cellular shape, chromatin pattern and nucleolus findings were closely related with the degree of differentiation of endocervical type adenocarcinoma.

② Since no substantial cytodiagnostic differences were seen between endometrioid adenocarcinoma and endocervical type adenocarcinoma, it appears to be difficult to differentiate between them.

③ Clear cell adenocarcinoma is characterized by sheet-like cell arrangement, polycrystal cell shape, round nuclei, finely granular chromatin pattern and appearance of macronucleolus. Among them the occurrence of macronucleolus was clearly observed and appeared of high value in making a diagnosis.

④ Adenosquamous carcinoma, showing no characteristic finding in cytology, is proved to have morphological diversity. Careful observation of the intermediate type cancer cells is necessary to presume the

histology of adenosquamous carcinoma.

Key words: Cervical adenocarcinoma • Cytodiagnosis • WHO classification

緒 言

子宮頸部腺癌の全頸癌における頻度は低率であるが、扁平上皮癌に比してリンパ節転移率の高いことや放射線感受性の問題から必ずしもその予後は良くない。しかも頸部腺癌はその病理組織像が多種多様を呈し、その組織型によっても予後が左右されるともいわれる。この意味からすると頸部腺癌の細胞学的特徴的的確な把握は臨床診断学的にも重要となってくる。そこで我々は、頸部腺癌73例の組織型の分類をWHO分類¹⁾に準じて行い、各組織型別の細胞診標本をretrospectiveに検索して、その細胞学的特徴を追求し、頸部腺癌の組織型推定の可能性を検討した。

研究対象及び方法

昭和46年より昭和59年までの14年間に兵庫県立成人病センター産婦人科で治療した子宮頸部腺癌73例を対象とした。まず子宮頸部腺癌の組織標本は、放射線治療のみの症例は狙い生検材料を、根治手術症例は摘出材料も加えて、全例H・E染色と症例によつてはPAS, Alcian-blue, Mucicarmine染色を加えた。各症例をWHO分類に準じて頸管型腺癌adenocarcinoma, endocervical type, 類内膜腺癌endometrioid adenocarcinoma, 明調細胞癌clear cell adenocarcinoma, 腺扁平上皮癌adenosquamous carcinomaに分類し、頸管型腺癌についてはその分化度により高分化型well differentiated, 中等度分化型moderately differentiated, 低分化型poorly differentiatedの3種類に分けた。つぎに、これら病理組織を有する症例の綿棒法による子宮腔部と頸管内擦過細胞診標本の細胞学的所見を以下の5項目について検索した。つまり、細胞診標本にみられる全癌細胞中に、以下に示すそれぞれの細胞学的所見が認められる細胞の出現比率を比較検討した。

1) 細胞配列 (cellular arrangement)

シート状または柵状 (sheet or palisade)

腺管状またはブドウ房状 (acinous or grape-like)

孤立散在性 (isolated)

2) 細胞形状 (cellular shape)

円形または卵円形 (round or oval)

円柱状 (columnar)

多稜形またはその他の形状 (polycrystal or others)

3) 核形状 (nuclear shape)

円形または卵円形 (round or oval)

三日月形または大豆形 (crescent or bean)

不整形 (irregular)

4) クロマチン分布 (chromatin pattern)

細顆粒状 (finely granular)

均一粗顆粒状 (uniformly coarsely granular)

不規則顆粒状 (irregularly coarsely granular)

5) 核小体所見 (finding of nucleoli)

出現頻度 (appearance rate)

肥大核小体 (macronucleoli)

多発核小体 (multiple nucleoli)

成 績

子宮頸部腺癌73例をWHO分類に準じて前述の如く7型に分類したところ、表1に示すごとく、頸管型腺癌は40例 (54.8%) で、その内訳は高分化型14例 (19.2%), 中等度分化型10例 (13.7%), 低分化型16例 (21.9%) であつた。これに対して類内膜腺癌は7例認められ、全腺癌に対する比率は9.6%で、頸管型腺癌との比はほぼ1:5.7となつた。腺扁平上皮癌は23例 (31.5%) みられ、比較的高率に認められた。なお明調細胞癌は3例 (4.1%) と極めて低率で、腺嚢胞癌は今回の検討

表1 子宮頸部腺癌における各組織型の頻度

Histological type	No. of cases	Rate (%)
Adenocarcinoma, endocervical type		
well differentiated	14	19.2
moderately differentiated	10	13.7
poorly differentiated	16	21.9
Endometrioid adenocarcinoma	7	9.6
Clear cell adenocarcinoma	3	4.1
Adenoid cystic carcinoma	0	0
Adenosquamous carcinoma	23	31.5
Total	73	100

では1例も認められなかった。

1. 癌細胞の出現態度—細胞配列について

細胞診標本にみられる癌細胞の配列を、シート状または柵状配列（写真1）をとるものと、腺管状またはブドウ房状配列（写真3）をとるものと及び孤立散在性配列（写真2）の3種に分けて検討したところ、図1に示すごとく、シート状または柵状配列は、明調細胞癌と頸管型腺癌の高分化型にそれぞれ69.9%、71.2%と高頻度に見られ、腺管状またはブドウ房状配列は類内膜腺癌に、孤立散在性配列は頸管型腺癌の低分化型に比較的高頻度に認められそれぞれ37.1%、47.2%であった。

また頸管型腺癌の分化度との関係でみると、低分化となるにつれシート状または柵状配列の出現が低率となり、孤立散在性配列が高率に出現する傾向にあった。

2. 癌細胞の細胞形態—細胞形状について

癌細胞の細胞形状を円形もしくは卵円形、円柱形、多稜形もしくはその他の形状の3種に分類し、各組織型におけるこれらの出現比率をみると、図2に示したごとくなる。円形もしくは卵円形の癌細胞の出現率は、頸管型腺癌の低分化型や類内膜腺癌に比較的高率でそれぞれ48.5%、43.8%であり、円柱形の癌細胞の出現は、高分化

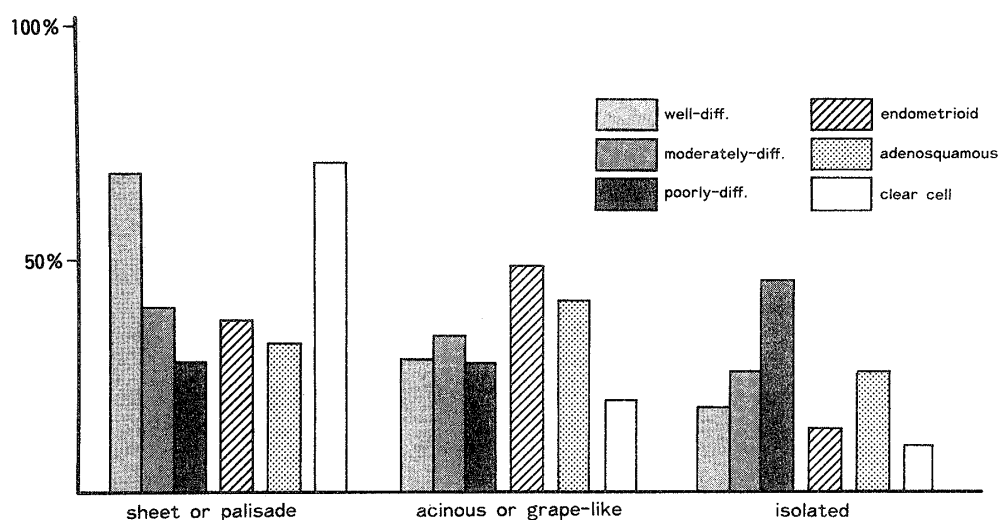


図1 Distribution rates by cellular arrangements in each histological type of cervical adenocarcinoma

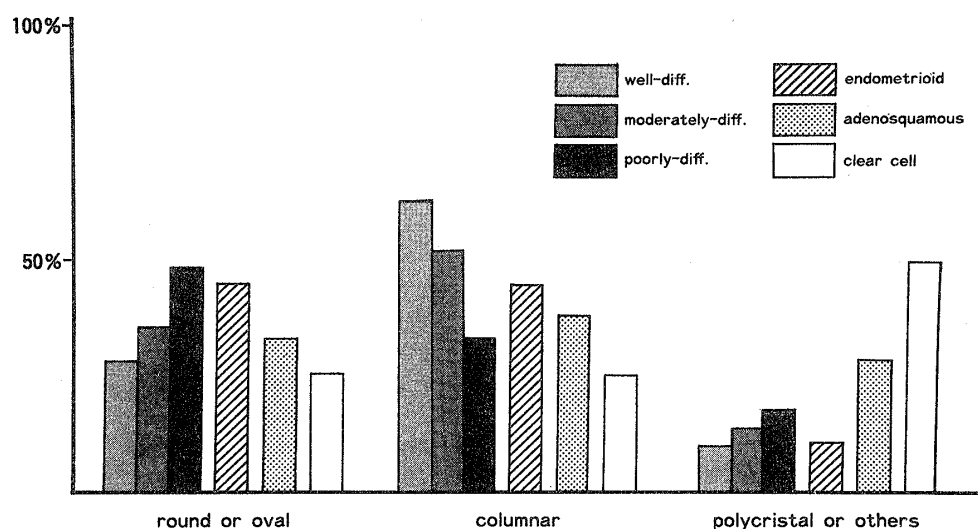


図2 Distribution rates by cellular shapes in each histological type of cervical adenocarcinoma

型及び類内膜腺癌に高くそれぞれ60.1%, 46.2%であった。また多稜形を主体とする癌細胞の出現は、明調細胞癌や腺扁平上皮癌が高率でそれぞれ49.7%, 30.2%であった。次に頸管型腺癌の分化度でみてみると、円形もしくは卵円形の癌細胞の出現は、低分化となるにつれ高率となり、逆に円柱形の癌細胞の出現は低分化になるにつれて低率となる傾向にあった。

3. 癌細胞の核形態—核形状について

癌細胞の核の形状を円形または卵円形、三日月状または大豆状、不整形の3種に分類し、それらの出現比率を各組織型別に検討した。図3に示す

ごとく、各組織型とも円形または卵円形の核を呈する癌細胞の出現が極めて高率であったが、頸管型腺癌の低分化型や腺扁平上皮癌では、他の組織型に比較すると三日月状または大豆状や不整形を呈する核をもつ癌細胞の出現率が低率ながらも増加する傾向で、これらの組織型は、他型よりは比較的核形状に多彩性のみられることがうかがわれた。

4. 癌細胞の核内所見—核クロマチン・パターンについて

癌細胞の核クロマチン所見を、細顆粒状、均一粗顆粒状、不規則粗顆粒状の3種類に分けて各組

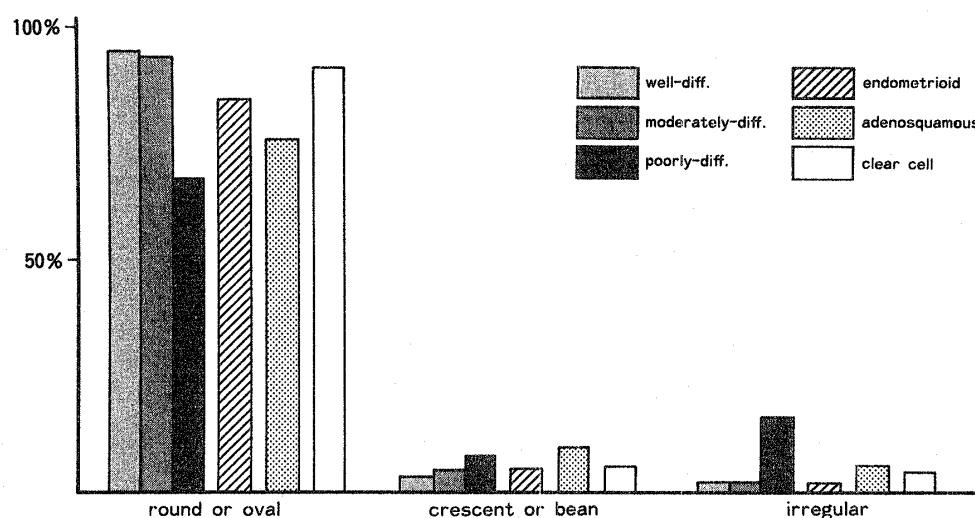


図3 Distribution rates by nuclear shapes in each histological type of cervical adenocarcinoma

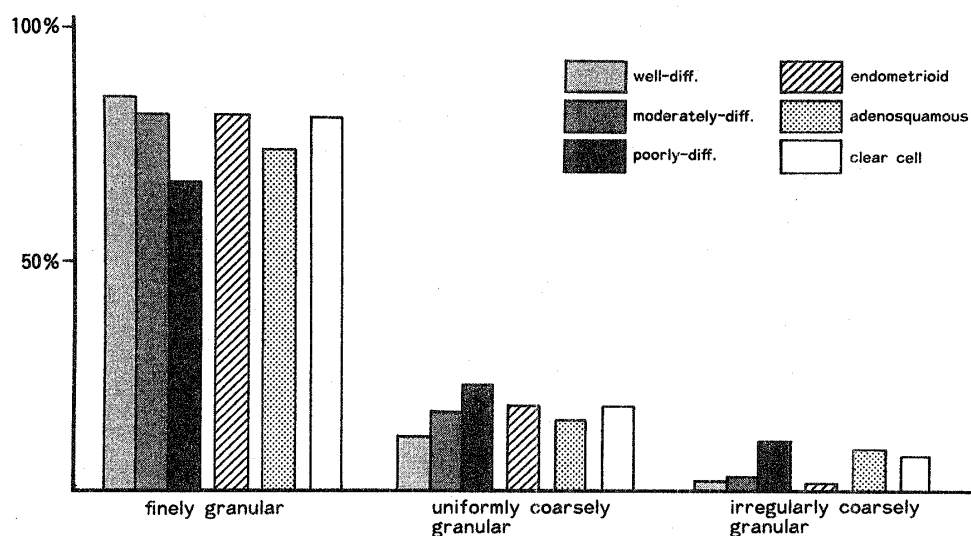


図4 Distribution rates by chromatin pattern in each histological type of cervical adenocarcinoma.

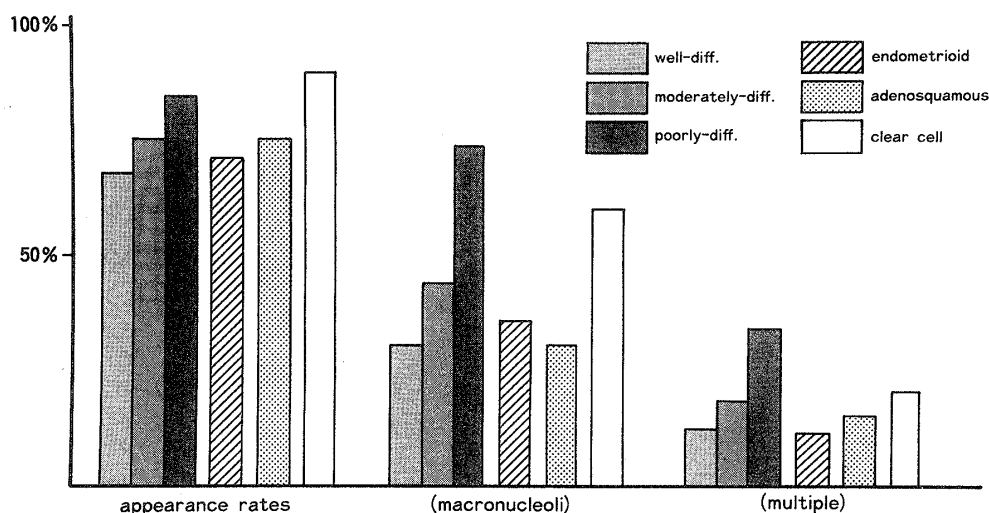


図5 Distribution rates by appearance of nucleoli in each histological type of cervical adenocarcinoma

組織型別にそれらの出現比率をみてみた。図4に示すごとく、各組織型とも細顆粒状の核クロマチンを呈する癌細胞の出現比率は極めて高率であった。しかし頸管型腺癌の低分化型や腺扁平上皮癌及び明調細胞癌では、その比率は低率でそれぞれ67.2%, 73.1%, 80.0%であり、不規則粗顆粒状の核クロマチンを呈する癌細胞の出現が増加する傾向にあった。また頸管型腺癌の分化度との関連では、低分化になるにつれ細顆粒状のクロマチン・パターンを呈する核をもつ細胞がやや減少し、粗顆粒状のクロマチン・パターンを呈する核をもつ細胞が増加する傾向がみられた。

5. 癌細胞の核小体所見—肥大, 多発核小体について

細胞診標本に出現する癌細胞の核内には、写真4に示すように、肥大核小体や多発核小体が認められることがあるので、核小体の出現が認められる癌細胞の出現比率を各組織型ごとに検討した。図5はその結果であるが、いずれの組織型においても70%以上とその比率は高率であった。この核小体所見を特に肥大核小体や多発核小体の出現比率としてみると、頸管型腺癌は低分化になるにしたがつてそれらの出現比率が高率となる傾向にあった。明調細胞癌はこれらの出現比率が比較的高率で88.7%であり、この組織型は核小体所見が特徴的であった。

6. 腺扁平上皮癌の細胞学的所見—特に出現癌

細胞の種類について

腺扁平上皮癌では、これまで述べた他の組織型と異なつて出現する癌細胞は多彩な形態を示した。出現する癌細胞を、まず細胞質が比較的豊富であるが淡く、高円柱形、円形または類円形を呈し、核の偏在性が著明であるものを定型的腺癌細胞 typical adenocarcinoma cell とし、これらの所見は明瞭ではないが、核小体や核クロマチンなどの核所見などから、ほぼ腺癌細胞と判定できるものを非定型的腺癌細胞 non-typical adenocarcinoma cell と腺癌細胞を分け、扁平上皮癌細胞については、細胞形状が楕円形、紡錘形もしくは多稜形を呈し、その辺縁が明瞭で核は中心性であつて、一見して扁平上皮癌細胞と断定できる定型的扁平上皮癌細胞 typical squamous carcinoma cell とややこれらの特徴が不明瞭であるが核クロマチン性状などから腺癌細胞でなく扁平上皮癌細胞と判定できる非定型的扁平上皮癌細胞に分けて、さらに腺癌細胞とも扁平上皮癌細胞とも判定し難い、福田の提唱する²⁾中間型癌細胞 intermediate type carcinoma cell (写真5)を加えて5種類に分類し、これら各癌細胞の出現比率を検討した。図6はその結果である。中間型癌細胞が50%近くと他の細胞に比して極めて高率に出現することが認められる傾向にあるが、その一方で腺性格あるいは扁平上皮性格のどちらかを有する癌細胞の出現比率も比較的高率となる。しかし両者

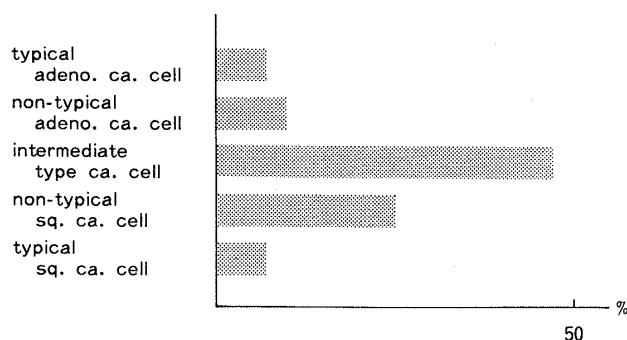


図6 腺扁平上皮癌の細胞学的所見—特に出現癌細胞の種類について

の定型的な癌細胞の出現比率はむしろ低率であった。

考 案

子宮頸部腺癌の組織型分類については、従来から形態学的あるいは組織発生の見地から種々の分類が試みられているが、最近ではWHO分類¹¹⁾が採用される傾向にある。しかしWHO分類においては、諸家が論ずるように、頸管型腺癌と類内膜腺癌の鑑別基準が具体的でなく、また腺扁平上皮癌の定義がいま一つ明確でない。我々はすでに報告したように³⁾、これら組織型に対する診断基準をWHO分類よりさらに詳しく設定した。そこでその基準に基づいて子宮頸部腺癌73例を分類すると、各組織型の出現頻度は表1のごとくなる。今回の検討では腺嚢胞癌は1例も認められず、明調細胞癌は3例認められたのみでこれらの組織型は稀であるとする諸家の報告と一致している。しかし頸管型腺癌と類内膜腺癌については、諸家の報告をみてもその頻度にかんがひられるが、我々の検討では、頸管型腺癌と類内膜腺癌の比は5.7:1となり、ほぼ工藤ら⁷⁾と手島ら⁸⁾の報告の中間の比率であった。この原因は前述したように、これらの診断基準と両組織型の境界に対する定義が明確でないためと考えられる。また腺扁平上皮癌についても、その出現頻度は諸家によつてかなり異なっているが、我々の成績では全頸部腺癌の中で31.5%を占めていた。いずれにしても今後、頸部腺癌におけるこれらの組織型に対する診断基準に、明確な統一見解が提示されるようになればこれらの組織型の出現頻度のばら

つきは当然少なくなるであろう。

子宮頸部腺癌は、扁平上皮癌に比べて臨床的に予後不良といわれることから、特にその治療法を選択する上で、その術前診断は厳重にかつ的確になされる必要がある。この意味から、その診断的手段として価値のある細胞診の意義は大きく、ことに頸部腺癌が多彩な病理組織像を呈するといわれることから、その組織型と細胞学的所見との関係は重視されるべきである。そこで我々は組織型推定の立場からその細胞学的特徴を前述した5項目について詳細に比較検討した。

頸部腺癌の細胞診上の所見をその分化度に応じて分析したReagan et al.¹²⁾は低分化度になるにつれて核面積の増大、クロマチンの粗大化とその量の増加、肥大核小体の増加などを指摘し、特に核の変化に着目している。我々の検討で頸部腺癌の分化度と関係があると考えられた細胞学的特徴は、細胞配列では低分化になるほどシート状もしくは柵状配列の出現が低率となり孤立散在性配列の出現が高率となる傾向であり、細胞形状としては円柱形のものが減少し類円形のものが増加する傾向であった。核所見としてはクロマチン・パターンが低分化となるほど細顆粒状が減少し粗顆粒状のものが低率ながらもやや増加する傾向と、出現核小体に肥大核小体や多発核小体が増加することであった。つまり高分化型腺癌の特徴は、シート状または柵状の細胞配列、円柱形の細胞形状、円形の核形状さらには細顆粒状のクロマチン・パターンと核小体の出現といえる。

核小体所見については、一般に成長の速い細胞や分泌細胞、癌細胞など蛋白合成の盛んな細胞では、光顕的に核小体が多いといわれており¹⁾、腺癌細胞はこのいずれにも該当するものであるから、どの組織型においても70%以上と高率に出現したものと考えられる。また頸管型腺癌が低分化となるにつれ、その核小体が肥大化及び多発化する傾向は、未分化な細胞ほど蛋白合成が旺盛であるということにつながるかも知れない。いずれにしてもこの核小体所見が、他の特徴的な所見に付随してみられると分化度の推定には有用と考えられた。長谷川ら⁴⁾は、高分化型頸内膜腺癌ではその

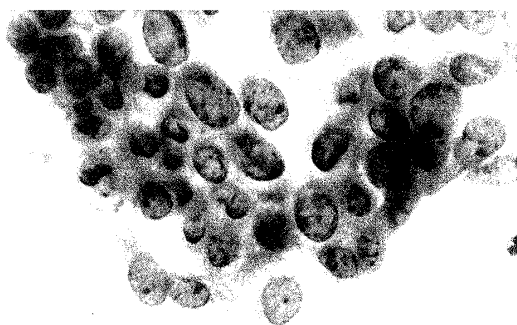


写真1 シート状（上段）または柵状配列（下段）

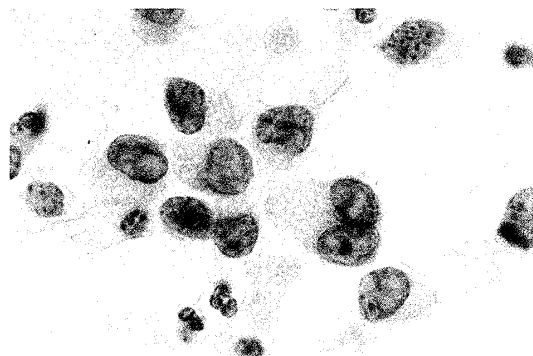


写真2 孤立散在性配列

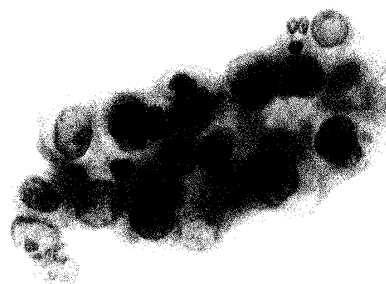


写真3 腺管状またはブドウ房状配列

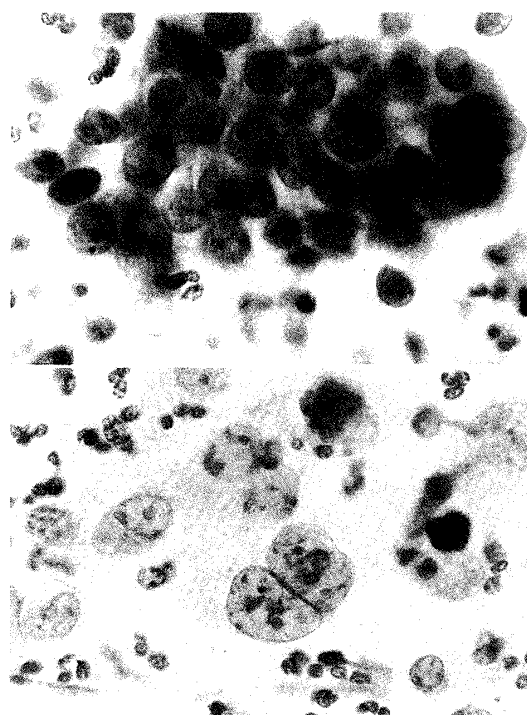


写真4 肥大核小体（上段）と多発核小体（下段）

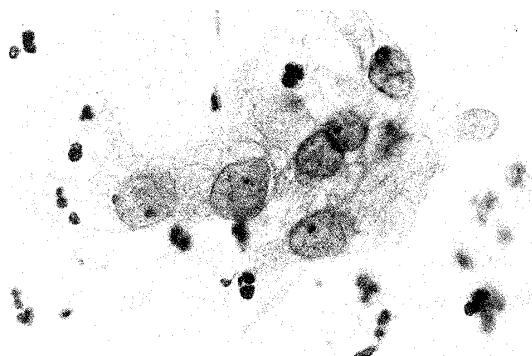


写真5 中間型癌細胞

出現癌細胞の形態は高円柱で、その出現態度は平面的か柵状の細胞配列となるのが特徴的であると、我々の検討結果と同様の特徴を指摘している。

頸管型腺癌と類内膜腺癌の細胞所見を比較検討したところ、類内膜腺癌は腺管状またはブドウ房状配列の出現がやや多いのみで、他の所見は、ほぼ頸管型腺癌と類似したものであつた。したがってこの両者を細胞学的に区別することは困難と思われた。この原因としては、類内膜腺癌と頸内膜腺癌の混合型の存在や種々の分化度のものが包括されて含まれている点などから、この組織型においては今後明確な組織診断基準を確立させ、さらに検討する必要がある。

明調細胞癌に関する細胞学的所見についての報告は少ないが、Reagan et al.¹²⁾によると、他の組織型に比して、一般に異型細胞が少なく、groupingの出現やN/C比が大で、大きな核小体を有するものが多いという特徴があるが、これのみではその診断は下し難いという。Taft et al.¹³⁾は、明調細胞癌はむしろ頸管型腺癌との類似性が強く、細胞診より推定することは困難だと報告している。これに対してYoung et al.¹⁵⁾は明調細胞癌を細胞像より推定するのは進行癌の場合は難しいが、早期癌の場合にはシート状の配列や均一な細胞顆粒状のクロマチン分布、裸核細胞、核の大小不同や著明な核小体などが診断の参考になるとしている。このことに関する最近の報告⁵⁾⁶⁾⁹⁾をみると、一般的に明調細胞癌は、癌細胞が比較的平面状に配列し、細胞質は豊富であるが淡く辺縁不明瞭であり、一見裸核状にみえる細胞が多く、また核小体も大型で赤染し著明となるとされ、これらの所見がその有力な診断根拠になるとしている。明調細胞癌の特徴的な所見をあげると、シート状の細胞配列、多稜形の細胞形状、円形の核、細胞顆粒状のクロマチン・パターンであり、これらの所見は他の組織型に比して著明であると考えられた。またこれらに加えて肥大核小体は顕著な所見であり、この組織型における出現率は50%を超えており、診断的価値が高いと考えられる。このことは柏村ら⁵⁾も指摘するところである。したがってこ

れらの所見に十分に留意して検索すれば、細胞学的にこの組織型の推定の可能性は高い。

他方、腺扁平上皮癌に関する我々の検討では、細胞配列や細胞形状、核形状、核所見などにはこれといった特徴は認められず、むしろ出現細胞が全体として多彩な細胞形態を呈することに特徴があると思われた。したがって、出現細胞を前述のごとく5種類に分けて、それらの出現比率を検討したところ、福田²⁾の提唱するいわゆる中間型の癌細胞の出現頻度が最も高率に出現し、ついで非定型的な扁平上皮癌細胞や腺癌細胞の出現率が高かつた。このことは、Noda et al.¹⁰⁾の腺扁平上皮癌の組織発生学的な検討成績を考慮すると理解し得る。一般に扁平上皮癌細胞と腺癌細胞の両者を認めれば腺扁平上皮癌と容易に推定できるが、今回の検討では両者の細胞を認めた症例の割合は少なかった。したがって北崎ら⁶⁾も指摘しているようにこの組織型の細胞学的な推定には、この中間型癌細胞の優勢な出現に注目することが重要であろう。

以上、我々が経験した子宮頸部腺癌73例をWHO組織分類に準じて分類し、それらの細胞学的特徴を組織型推定の可能性の立場から論じたが、前述したそれぞれの細胞学的所見に留意すれば、頸管型腺癌の分化度や明調細胞癌の推定の可能性は高く、さらに腺扁平上皮癌に関しては中間型癌細胞に着目することが重要であると思われた。一方、類内膜腺癌の細胞診における組織推定は困難であり、今後の検討課題でもあると考えられた。

稿を終るに際し御協力を頂いた当センター検査部、指方輝正部長ならびに細胞検査士の諸氏に深謝致します。なお、本論文の要旨は、第25回日本臨床細胞学会総会及び第23回日本癌治療学会総会において発表した。

文 献

1. 天野 実：核小体。新細胞学，妹尾佐知丸ら編，299，朝倉書店，東京，1965。
2. 福田眞樹：子宮頸部腺癌および混成癌の臨床病理学的研究。日産婦誌，32：899，1980。
3. 長谷川和男，赤堀泰一郎，大津文子，衣笠万里，武内久仁生，常盤洋一，竹内康人，望月眞人：子宮頸部腺癌の臨床病理学的検討一特に組織型と悪性度の関係について一。日癌治誌，投稿中。

4. 長谷川寿彦, 秋葉隆三, 和泉 滋, 筒井章夫: 子宮頸部高分化型腺癌の細胞像. 産婦の実際, 31: 2145, 1982.
5. 柏村正道, 杉森 甫, 渡辺幸生, 堀江昭夫: 初期浸潤扁平上皮癌を合併した子宮頸部 clear cell adenocarcinoma の1例. 日臨細胞誌, 17: 78, 1978.
6. 北崎光男, 工藤隆一: 子宮頸部腺癌の組織型別細胞学的ならびに超微形態学的研究. 日産婦誌, 35: 527, 1983.
7. 工藤隆一, 草薙鉄也, 早川 修, 寒河江悟, 伊藤英樹, 津村典利: 子宮頸部腺癌の WHO 組織分類に関する診断基準. 産と婦, 52: 1145, 1985.
8. 手島研作, 野田起一郎: 子宮頸部腺癌の WHO 組織分類に関する診断基準—特に組織発生との関連において—. 産と婦, 52: 1135, 1985.
9. 上田外幸, 平松恵三, 井上由之助: 子宮頸部 clear cell carcinoma の細胞像. 産婦の実際, 31: 2151, 1982.
10. Noda, K., Kimura, K., Ikeda, M. and Teshima, K.: Studies on the histogenesis of cervical adenocarcinoma. Int. J. Gynecol. Pathol., 1: 336, 1983.
11. Poulsen, H.E. and Taylor, C.T.: In international histological classification of tumours. No. 13 histological typing of female genital tract tumours. WHO, Geneva, 58: 1975.
12. Reagan, J.W. and Ng, A.B.P.: The cells of uterine adenocarcinoma, In Monographs in Clinical Cytology, vol. 1, 2nd ed. (ed. G.L. Wied), 96. S. Karger, Switzerland, 1973.
13. Taft, P.D., Robboy, S.J., Herbst, A.L. and Scully, R.E.: Cytology of clear-cell adenocarcinoma of genital tract in young females: Review of 95 cases from registry. Acta Cytol., 18: 279, 1974.
14. Vooijs, P.G., Ng, A.B.P. and Wentz, W.B.: The detection of vaginal adenosis and clear cell carcinoma. Acta Cytol., 17: 59, 1973.
15. Young, Q.A. and Norman, F.P.: The cytologic diagnosis of clear cell adenocarcinoma of the cervix uteri. Acta Cytol., 22: 3, 1978.

(No. 5974 昭61・5・13受付)