

C. 産婦人科検査法

Obstetrics and Gynecological Examination

2. 細胞診

Diagnostic Cytology

はじめに

細胞診は、子宮の頸がんや体がん検診で用いられるように、悪性腫瘍をスクリーニングするための検査法として重要である。特に、子宮頸がん検診における細胞診は、死亡率を減少させる有効な検査法として証明されている。

細胞診とは、目的の臓器から採取し、固定ならびに染色を施した細胞を鏡検することで、形態学的に診断する検査法であり、検体採取にあたっては、スクリーニングや診断の目的に沿った方法を選択しなければならない。採取した検体の処理は、直接プレパラートに塗抹する方法が基本であるが、他にも洗い出し法、セルブロック法や米国で取り入られている liquid based cytology などがある。婦人科領域における細胞診は、細胞ならびにその背景の所見から、主たる病変や随伴する病変の診断の他、内分泌環境を知る重要な手段ともなる。

本稿においては、細胞診における採取法、そして子宮頸部と子宮内膜の細胞診を中心とした直接塗抹法に基づく細胞診の読み方について述べ、さらに、判定方法とその取扱いについても触れる。

1) 細胞採取法

(1) 外陰

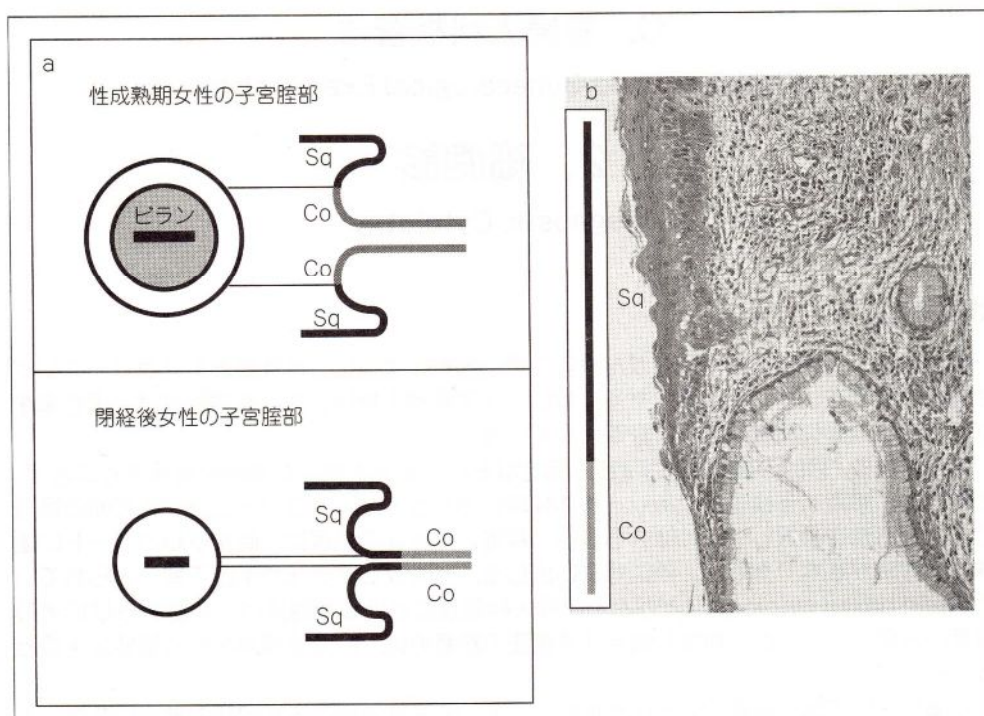
外陰は角化重層扁平上皮に覆われているので、表面の擦過による器質的疾患の診断的意義は少ない。しかし、感染症あるいは腫瘍性病変により外陰にびらんや潰瘍を形成する場合に、生理食塩水を浸した綿棒やヘラで同部を擦過することにより、病原微生物、感染に伴い変化した細胞、あるいは腫瘍細胞を捉え得ることがある。

(2) 腔

腔鏡診により腔粘膜に異常が認められる場合には、同部を綿棒やヘラで擦過する。外陰と同様に、病原微生物、感染細胞あるいは腫瘍細胞などを捉えることがある。また、内分泌環境の評価を目的とする場合には、腔上1/3の腔壁を綿棒により擦過する。

(3) 子宮頸部

細胞診を施行する際には、双合診、腔洗浄やその他の腔内操作の前に、腔鏡診で子宮腔部全体を視野に入れ、十分に観察することが重要である。性成熟期の健常女性に多くみられる生理的な腔部びらは、組織学的には扁平・円柱上皮境界からその内側の円柱上皮の領域に相当する(図 C-2-1)。この扁平・円柱上皮境界を中心に扁平上皮癌が、また、内側の円柱上皮の領域に腺癌が発生することから、細胞診を施行するうえで重要な領域となる。このびらの範囲は内分泌環境や個人差により異なるが、子宮腔部にみられる場合には同部を擦過して細胞を採取する。閉経期以降においては、扁平・円柱上皮境界が頸管側に移動するため、腔部びらんとしてみられないことが多い(図 C-2-1)。このような場合には、頸管から細胞を採取することに心掛ける。採取器具には、綿棒、ブラシまたはヘラなどがある(図 C-2-2)。細胞診に引き続きコルポスコピー検査を行う場合や出血をきた



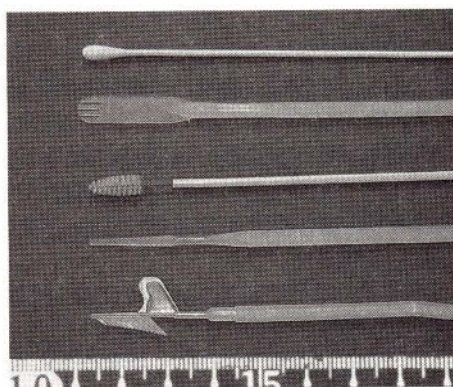
(図 C-2-1) 子宮腔部の扁平・円柱上皮境界

- a. 性成熟期女性と閉経後女性の子宮腔部のシェーマ。Sq：扁平上皮，Co：円柱上皮
 b. 子宮腔部の扁平・円柱上皮境界の組織像。Sq：扁平上皮，Co：円柱上皮（ヘマトキシリン・エオジン染色，×20）

しやすい妊娠時においては、子宮腔部表面を傷つけないように侵襲の少ない綿棒を用いる。頸管粘液が多く、臨床的に子宮頸部腺癌が疑わしい場合には、綿棒による擦過だけでは偽陰性となる確率が高く、サイトブラシやサイトピックなどの器具を用いる（図 C-2-2）。また、頸管粘液が著明にみられる場合には、直接注射器で頸管粘液を吸引し生理食塩水で希釈した後に遠心し、細胞成分を濃縮した標本を作製することで、異型のある細胞を捉え得る場合がある。

(4) 子宮体部(子宮内膜細胞)

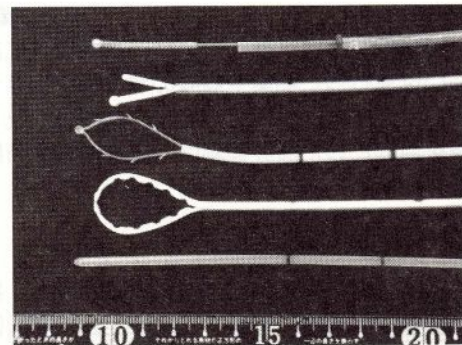
子宮頸部の細胞診とは異なり、子宮内膜細胞は直視下で採取することが不可能である。したがって、双合診をまず行い、子宮の大きさ、形状、傾屈ならびに偏倚の状態を把握した上で検体の採取を行う。また、



(図 C-2-2) 子宮頸部細胞診に用いられる採取器具

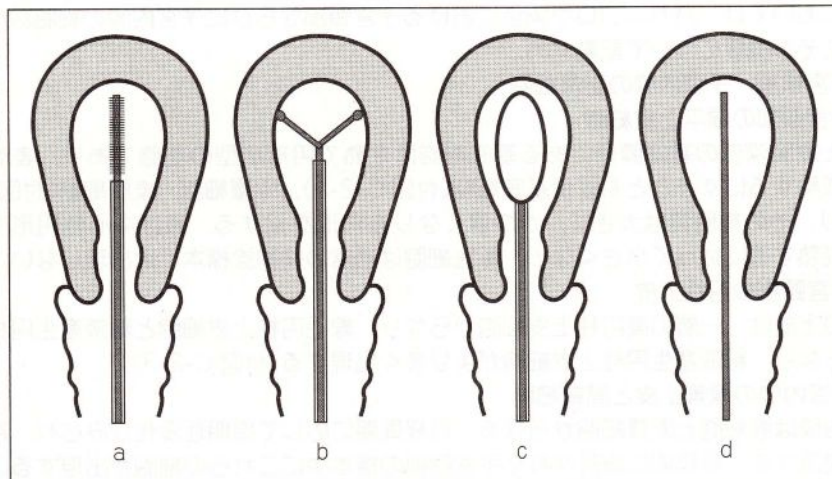
上段より綿棒，プラスチックのヘラ，サイトブラシ®，サイトピック®，セル・スィープ®を示している。

双合診で異常が認められる場合には経腔超音波断層法検査を併せて行い、子宮の状態を確認しておくことも、検査に伴う疼痛を軽減し円滑に行う手だてとなる。次いで、腔鏡下に子宮腔部を消毒後、細胞採取器具を挿入する。子宮内膜細胞診は、擦過法もしくは吸引法で細胞採取を行う。前者には内膜ブラシ、エンドサイト、ソフトサイト、エンドサーチなどがあり、後者には増淵式吸引チューブがある(図 C-2-3)。擦過法では、頸管内の細胞が混入しないように先端を外筒内に入れた状態で子宮内に挿入し、挿入した長さを確認した後子宮内腔に先端を出す。内膜ブラシとエンドサイトでは、回転することにより細胞を採取し、ソフトサイトやエンドサーチでは先端のループを擦過することで細胞を採取する(図 C-2-4)。吸引法では、増淵式吸引器にチューブを取り付け、子宮腔内に挿入した後、注射器内筒の穴を指で塞ぎながらこれを引き、注射器内を陰圧にすることで子宮腔内の細胞をチューブ内に吸引する(図 C-2-4)。この操作を数回繰り返すことで細胞を採取し、内筒の穴を開放した状態で、吸引チューブを子宮内腔から取り出す。擦過法は、吸引法に比べて新鮮な細胞を豊富に採取することができ、時には組織断片も得られ組織診に供することができるという利点もある。一方、吸引法は子宮内腔全体から細胞を採取でき、検査に



(図 C-2-3) 子宮内膜細胞診に用いられる採取器具

上段より内膜ブラシ、エンドサイト®, エンドサーチ®, ソフトサイト®, 増淵式吸引チューブを示している。



(図 C-2-4) 子宮内膜の細胞採取法

擦過法は、子宮内腔で外筒より内膜ブラシ(a)やエンドサイト®(b)を出し、これを回転させることで細胞を採取する。また、エンドサーチ®やソフトサイト®では、外筒よりループを出すことで擦過し細胞を採取する(c)。吸引法は、内筒に穴があいた注射器に吸引チューブ(d)を装着し、先端を子宮内腔に入れ、内筒の穴を指で塞ぎながらこれを引くことで注射器内を陰圧として細胞を採取する。

伴う疼痛が擦過法に比較して軽度である。閉経後の未経産女性や高齢者において、これらの採取器具の挿入が困難な場合がある。このような時には、マルチン単鉤鉗子で子宮腔部を把持、牽引して子宮ソンドを挿入し方向を確認することで、多くの場合挿入が可能となる。

(5) 腹水細胞診(腹腔洗浄細胞診)

子宮体癌や卵巣癌の臨床進行期の決定において、開腹時の腹水あるいは腹腔洗浄細胞診が必要条件のひとつである。開腹下に注射器にて採取した腹水あるいは生理食塩水による腹腔洗浄液には、フィブリンの析出を防ぐために、抗凝固剤(二重シュウ酸塩, EDTA, ヘパリン)を加え、遠心することで細胞を集め、標本を作成する。

腹水細胞診は、基本的には開腹手術下に施行すべきである。しかし、高齢、合併症、あるいは進行した卵巣や腹膜の悪性腫瘍に伴う全身状態不良によって開腹術に踏み切れない時に、腹水細胞診が臨床診断の方向づけをし、組織診断に代わることもある。腹水の細胞診を目的とした腹腔穿刺は、経腹超音波断層法ガイド下に腸管を避け、穿刺吸引にて検体を採取する。

2) 細胞診の読み方

細胞診の鏡検を始める前に患者の氏名、採取部位、採取方法、染色法の確認を行う必要がある。鏡検時に注意すべきことは、診断に適する細胞採取方法、塗抹時の細胞変性の有無、固定状況、染色状態などをチェックしながら鏡検を行うことが重要である。

細胞診で診断を行う際には、腫瘍由来の細胞の同定、病原微生物などの発見が主体である。しかし、婦人科領域においては以下の2点が診断の上で要求される。すなわち、内分泌細胞診で代表されるように内分泌環境による細胞の変化を捉えなければならない点、また、腹腔内と腔腔が卵管、子宮腔、頸管を介し交通を有することにより、局所の細胞診においても、他の部位からの遊走した細胞を捉える可能性があり、細胞以外に背景も考慮に入れなければならない点である。

本稿においては、パパニコロウ染色における子宮頸部ならびに子宮内膜の細胞診の所見を中心にその概要について記載する。

1. 子宮頸部・子宮内膜の正常細胞

1) 子宮頸部の扁平上皮細胞

扁平上皮層深部の基底膜側にある基底細胞は未熟で円形小型の細胞であり、表層に向かって成熟するにするとともに傍基底細胞(付図 C-2-1)、中層細胞、表層細胞(付図 C-2-2)となり、その細胞質は大きく、かつ薄くなり多角形を呈する。核は中心性円形で、大きさは成熟するに従って小さくなる。基底細胞は通常の細胞診標本には出現しない。

2) 子宮頸部の円柱上皮

頸管の上皮は、一層の高円柱上皮細胞からなり、線毛円柱上皮細胞と粘液産生円柱上皮細胞からなり、粘液産生円柱上皮細胞がより多く出現する(付図 C-2-3)。

3) 子宮内膜の腺管上皮と間質細胞

子宮内膜は腺細胞と間質細胞からなる。月経周期に応じて周期性変化がみられ、月経とともに脱落する。月経期に施行された子宮腔部の標本中にこれらの細胞が出現することがある。子宮内膜の細胞診では、腺細胞は頸管円柱上皮細胞に比べ小型であり、円柱状から立方形の細胞形態を示し、核も小型類円形で、時に核小体が観察される。細胞集団として出現することが多く、増殖期では細胞質に乏しい細胞が密に集合した所見を呈し(付図 C-2-4)、分泌期では細胞質が豊富で境界明瞭な細胞が疎に存在する細胞集団として捉えられる(付図 C-2-5)。

2. 内分泌細胞診

.....

腔壁の扁平上皮細胞は、エストロゲンの影響を受けることから月経周期に伴う特徴的な細胞像を呈する。この変化を利用したものが内分泌細胞診であり、傍基底細胞、中層細胞、表層細胞の各細胞の比率から算出する、細胞成熟度指数 maturation index(MI)や核濃縮指数 karyopyknotic index(KPI)、エオジン好性指数 eosinophilic index(EI)などによって判定する。この内分泌細胞診を行うことで、閉経期以降においてエストロゲン産生腫瘍である顆粒膜細胞腫や莢膜細胞腫の発見につながる。さらに、一部の卵巣癌では、癌胞巢に介在する間質細胞が好酸性空胞を有する大型細胞に変化する。この細胞は性ステロイドを産生することから、エストロゲン効果によってこれらの指数の変動として観察されることがある。

3. 感染症

トリコモナス(付図 C-2-6)、カンジダ(付図 C-2-7)、 gardnerella 菌、クラミジア、単純ヘルペスウイルス(付図 C-2-8)、ヒト乳頭腫ウイルス(HPV)などの感染があり、虫体や菌体あるいはウイルス感染に特徴的な細胞変化を観察することができる。

4. 炎症細胞像

炎症時は好中球、リンパ球、マクロファージなどが背景にみられる。扁平上皮系細胞には、核周囲明庭、細胞質のエオジン好性化、核濃縮や核崩壊などがみられる。特徴的な細胞像として萎縮性腔炎がある(付図 C-2-9)。腺系細胞像としては、細胞質の空胞化、細胞質への好中球浸潤などがある。

5. 腫瘍性病変

1) 扁平上皮系の病変

①異形成

異形成は正常細胞に比較して、核/細胞質(N/C)比が高く、核形不整やクロマチン増量がみられる。このような核異型を示す細胞が表層型細胞のみの場合は軽度異形成(付図 C-2-10)、表層～中層型細胞の場合は中等度異形成、傍基底型細胞の場合は高度異形成と判定する(付図 C-2-11)。また、異形成には HPV 感染を伴うことが多く、これをコイロサイトーシスと呼ぶ(付図 C-2-10)。

②上皮内癌

上皮内癌は高度異形成に比べて細胞質は淡く、核に緊満性があり、しわなどの核形不整がみられる(付図 C-2-12)。しかし、上皮内癌と高度異形成の区別は困難な場合がある。

③微小浸潤癌

上皮内癌由来の細胞に加えて、多核の腫瘍細胞、扁平上皮へ分化を示す腫瘍細胞、核小体を有する腫瘍細胞などが少数混在する。

④扁平上皮癌

壊死を背景に、N/C 比が高く、核形が不整で、クロマチン増量を示す腫瘍細胞が多数認められる。角化の程度に応じて角化型と非角化型に区別される(付図 C-2-13、付 C-2-14)。

2) 腺系病変

①子宮頸部

子宮頸部の粘液性腺癌では、腺腔形成、柵状配列、粘液産生などを示す集塊が出現することが多い。初期の腺癌は表面の擦過によって捉えられないことが多く、細胞診標本中に出現する細胞が非常に少ない。核は偏在し、細顆粒状のクロマチンが増量し、円形好酸性核小体もみられる。子宮頸部では粘液産生細胞が少数であれば、粘液性腺癌と診断する(付図 C-2-15)。

2. 子宮内膜

子宮内膜は月経周期と共に増殖と剥脱を繰り返すため、内膜の細胞診の判定には経験が

要求される。まず、分枝や半島状突出、太さの違いがある腺管集塊の出現などがみられる場合、複雑型子宮内膜増殖症以上の病変と考える。類内膜腺癌の所見として、壊死の存在、細胞質への好中球浸潤や結合性の低下などが挙げられる(付図 C-2-16)。しかし、細胞診では複雑型子宮内膜異型増殖症と類内膜腺癌との鑑別は困難であることが多い。漿液性乳頭状腺癌では結合性が強く、重積性を示す小集塊として出現し、砂粒小体もみられることがある(付図 C-2-17)。

3) その他の部位

卵巣や卵管は直達臓器ではなく、これらの部位から直接細胞を採ることは困難である。しかし、卵巣あるいは卵管の腫瘍に由来する細胞が経卵管性に子宮腔内あるいは腔内に辿りつくことがあり、この時、間接的に卵巣や卵管の腫瘍の存在と種類が想定される。なかでも、子宮内膜細胞診で卵巣の悪性細胞が同定される頻度が高い。子宮内膜吸引細胞診では、上皮性卵巣癌の2割に陽性が認められ、臨床進行期が進行するに伴いその陽性率が高くなり、また腹腔細胞診の陽性率と関連する¹⁾。

3) 細胞診の判定方法とその取り扱い

1. 子宮頸部

子宮頸部の扁平上皮系の病変についての細胞診判定方法は、パパニコロウによってクラス分類として1954年に提唱された。わが国における細胞診の評価は、原則として日本母性保護産婦人科医会(日母)の分類に従って行われている。2004年4月に出された厚生労働省による「がん予防重点教育及びがん検診実施のための指針」の一部改正の中でも、子宮頸部の細胞診の判定に関してこの日母分類が採用されている。この分類は表 C-2-1に示すように、5段階評価であり、クラスⅢ、クラスⅣ、クラスⅤが腫瘍細胞の存在を示唆するもので、それぞれ異形成、上皮内癌、浸潤癌を想定するものである。クラスⅢはさらに、異型の程度が軽度から中等度と高度であることを示すaとbに亜分類されている。腺系の異常の判断は十分な合意が得られていないが、この日母分類に従って各施設の判断により判定されているのが現状である。細胞診でクラスⅢ以上であれば、コルポスコピーならびに生検による精査が必要である。

一方、米国でもわが国で採用している先の5段階評価のもととなったパパニコロウ分類がかつては用いられ、このことから子宮頸部の細胞診はPap testとも呼ばれていた。しかし、1987年にPap testの精度管理の問題が大きな社会問題となった。このことを受けて、メリーランド州ベセスダにあるNational Cancer Institute(NIH)が迅速な対応を図り、単純な5段階評価に代えて記述によって細胞診の報告を行うベセスダシステム(The Bethesda System; TBS)が新しい細胞診報告の形式として現在広く用いられている²⁾。

報告書は、標本としての適否、総括診断ならびに記述診断の3つのパートから構成される。総括診断では、標本が「正常範囲内」、「良性細胞変化」、ならびに「上皮細胞異常」のいずれであるかを区別する。「良性細胞変化」は「感染」と「反応性変化」を包含し、「上皮性細胞異常」は「扁平上皮細胞系」と「腺細胞系」に分けられ、これらを記述診断の項で記載する。

ベセスダシステムでは、「扁平上皮系の細胞異常」に、“squamous intraepithelial lesion (SIL)”という概念が導入され、SILは軽度異形成と高度異形成に2分され、low grade SILにはHPV感染症と軽度異形成が、high grade SILには中等度異形成、高度異形成と上皮内癌が含まれている。また、ヒト乳頭腫ウイルスによる感染細胞は軽度異形成とともにlow grade SILに分類する。さらに、日母分類では上皮内癌を想定する細胞を区別しているが、ベセスダシステムではこれを異形成と区別していない²⁾³⁾。

.....

(表 C-2-1) 子宮頸部細胞診 日母分類

判定	細胞所見	推定病変
クラスⅠ	異型細胞を認めない。	正常上皮
クラスⅡ	異型細胞を認めるが良性である。	良性異型上皮 炎症性異型上皮など。
クラスⅢ Ⅲa	悪性を疑うが断定できない。 悪性を少し疑う。	異形成 軽度・中等度異形成 5% 程度に癌が検出される。
Ⅲb	悪性をかなり疑う。	高度異形成 50% 程度に癌が検出される。
クラスⅣ	極めて強く悪性を疑う。	上皮内癌
クラスⅤ	悪性。	浸潤癌（微小浸潤癌を含む）

(表 C-2-2) 子宮内膜細胞診 判定基準

判定	細胞所見	推定病変
陰性	細胞異型ならびに構造異型を認めない。腺管構造が性周期に一致している。	正常内膜 5% 程度に癌が検出される。
疑陽性	細胞異型ならびに構造異型がみられるが、腺癌由来と決定的にいえる細胞が認められない。	炎症性変化などの非腫瘍性病変、 子宮内膜増殖症、癌、肉腫 10% 程度に癌が検出される。
陽性	癌由来と判定される細胞がみられる。	子宮内膜の癌 80% 程度に癌が検出される。

2. 子宮内膜

子宮内膜細胞診の判定の基本は、陰性、疑陽性、陽性の3段階で行われている。子宮頸部の細胞診と同様、2004年4月の厚生労働省による「がん予防重点教育及びがん検診実施のための指針」の一部改正の中においても、子宮内膜細胞診の判定にこの3段階法が採用されている(表 C-2-2)。

この3段階判定法においては、細胞異型ならびに構造異型を認めず、被覆上皮が1層で、腺管構造が月経周期に一致している場合を陰性としている。陰性と判定されたもののなかにおいても約5%の頻度で癌が発見されている。したがって、陰性であっても性器出血などの臨床症状が持続する場合においては、細胞診の再検、あるいは、子宮鏡もしくは組織診などによる精査をする必要がある。

細胞異型ならびに構造異型がみられるが、腺癌由来と決定的にいえる細胞が認められない場合を疑陽性としている。炎症性変化などの非腫瘍性病変、子宮内膜増殖症、癌、肉腫など多種の病変由来の細胞がこの範疇に判定され得る。疑陽性のなかの1割に癌が認められることから、疑陽性であれば子宮内膜組織診による精査を必要とする。

子宮内膜の癌に由来すると判定される細胞がみられる場合を陽性としている。陽性例の8割が癌を有するため、子宮内膜組織診による精査が必要である。しかし、陽性とされても精検で癌が認められない症例も1割にみられる。

おわりに

子宮頸部ならびに子宮内膜の細胞診は、外来診療において、これらの臓器の悪性腫瘍をスクリーニングするための重要な検査法である。細胞診の手技ならびに読み方を熟知しておくことは、婦人科診療の基本となる。

本論文を執筆するにあたり、ご協力いただいた熊本大学医学部附属病院病理部徳永英博細胞検査士に感謝いたします。

《参考文献》

1. 片渕秀隆, 岡村 均. 臨床検査—病態のアプローチ 上皮性卵巣がん. 医学検査 2003; 779—794
2. Kurman RJ, Solomon D, Nayar R, Davey DD, Wilbur DC, eds. The Bethesda System for reporting cervical cytology [2nd ed.]. New York: Springer, 2004
3. 日本産科婦人科学会・日本病理学会・日本放射線学会編. 子宮頸癌取り扱い規約. 東京: 金原出版, 1997

〈片渕 秀隆*, 田代 浩徳*〉

※付図は巻末に掲載しています。

Hidetaka KATABUCHI and Hironori TASHIRO

Department of Gynecology, Faculty of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto

Key words: Smear · Cervical dysplasia · Cervical cancer · Endometrial hyperplasia · Endometrial cancer

索引語: 細胞診, 子宮頸部異形成, 子宮頸癌, 子宮内膜増殖症, 子宮体癌
