

C. 産婦人科検査法

Obstetrics and Gynecological Examination

3. 組織診

Diagnostic Biopsy

はじめに

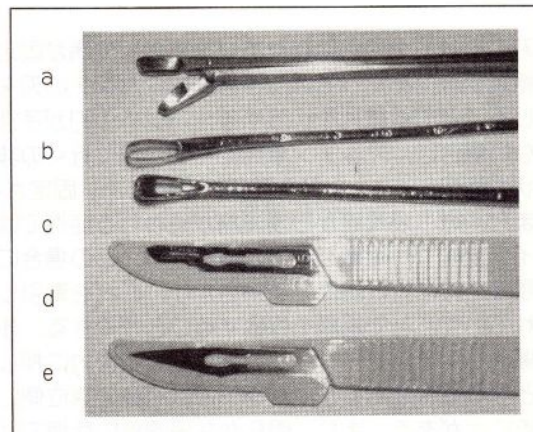
組織診は婦人科腫瘍の診断を決定するうえで最も重要な検査法である。特に、外陰、膣、子宮頸部ならびに子宮内膜より発生する腫瘍は、組織診によって診断が確定され、他の検査所見が加わって治療方針が決定される。したがって、組織診の手技を習熟することは婦人科領域における必須の研修項目のひとつである。

本稿では、日常の外来診療で最も多く遭遇する子宮の頸部と内膜に対する組織診の適応ならびにその方法について述べる。

1) 子宮頸部組織診

1. 適応

子宮頸がん検診として施行される子宮頸部細胞診で異常(日母分類：クラスⅡa以上)がみられた症例や腔鏡診で肉眼的あるいはコルポスコピー検査にて異常所見が認められた症例に対して組織診が行われる。組織診には狙い生検と子宮頸管内搔爬がある。一般には、コルポスコピー下に異常所見のある部位から診査切除器のパンチ(図C-3-1a)を用いて組織を採取する狙い生検を行う。また、頸管内にみられる異常所見の遠位側がコルポスコピーで確認できない場合、あるいは細胞診で異常があるにもかかわらずコルポ診や組織診で相応する所見が得られない場合



(図C-3-1) 子宮頸部の生検に用いる器具

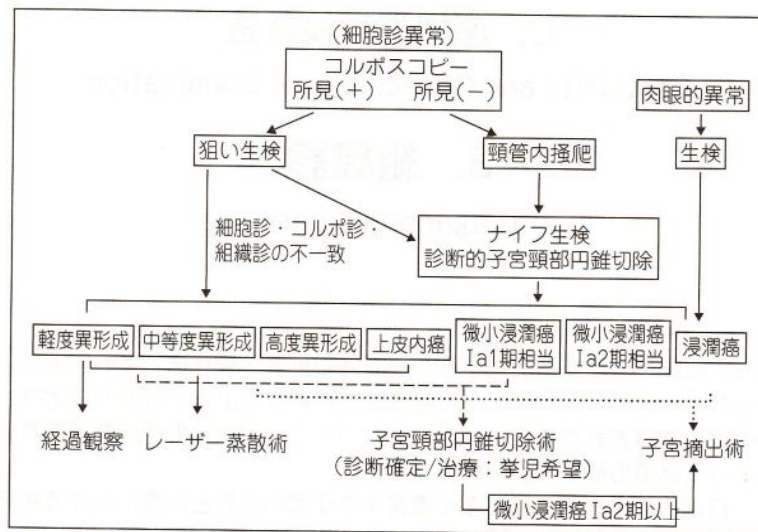
(a):パンチの先端,(b):鋭匙のキューレット,(c):鈍匙のキューレット,(c):小型メス,(d):尖型メス

には、鋭匙や鈍匙のキューレット(図C-3-1b, c)を用いて頸管内を搔爬する。狙い組織診や頸管内搔爬で、微小浸潤癌以上を疑うが病巣の広がりや深さを捉えることができない場合、あるいは狙い生検や頸管内搔爬を用いても細胞診における異常細胞(特に、クラスⅣやⅤ)に相応する所見が同定されない場合には、診断を目的にメス(図C-3-1d, C-3-1e)を用いたナイフ生検または子宮頸部円錐切除術が選択される¹⁾(図C-3-2)。なお、細胞診における異常細胞が腺系細胞で、その細胞の由来を同定できない場合には、経腔超音波断層法検査、子宮鏡、あるいは骨盤MRI検査にて、子宮体部、卵管、腹腔に由来する細胞である可能性を否定しておくことが肝要である。

2. 方法

1) 狙い組織診

コルポスコピー下に子宮腔部ならびに頸管内を酢酸加工し観察を行う。パンチの先端の



(図 C-3-2) 子宮頸部病変の取扱い(フローチャート)

刃の形状や大きさは種々あり、また、先端が固定された器具や回転する器具などがある。組織採取にあたっては、子宮腔部にパンチの刃を開いた状態で押し当て、それから刃を閉じることで組織片を切除する。パンチの刃が子宮腔部表面を滑脱し十分組織片が採取されない場合は、マルチン単鉤にて切除部位近くの非病巣部を挟鉤することで、挟鉤部位が凸状に隆起し、また、子宮腔部が単鉤により固定されることで、組織片の採取が容易となる。また、微小浸潤癌から浸潤癌が疑われる症例では、病巣の広がりや深さを捉えるためにナイフ生検で、組織を十分に採取する。この場合には、採取したい病巣部位に近い正常側の頸部組織に持針器にて絹糸をかけ、これを牽引しながら病巣側に向かってメスで切開を入れていくことで組織を採取することができる。外子宮口近くの頸管内病巣より生検を行う場合も、単鉤で子宮腔部を把持し、頸管内に押し込むようなパンチ操作で組織採取が可能となる場合があるが、パンチでは病巣の遠位側に達しない時には、ナイフ生検が有効となることがある。また、明らかな浸潤癌の症例では腔壁、特に円蓋部への浸潤は治療上重要な因子であるため、コルポスコピーにて検査すると同時に必要に応じて腔壁のパンチ生検を行う。

切除組織片はただちに10%ホルマリン液に入れる。この際に、濾紙に組織片をのせて固定することで、切片として観察したい方向を指示し、切片を作成することが可能となる。子宮頸部の切除された創部は、小さいときは綿球で数分間圧迫すると止血する場合が多い。出血が拍動性あるいは多量にある場合には、吸収糸を用いて切除部位を縫合する。圧迫または縫合後、腔内タンポンあるいはガーゼなどを挿入し、帰宅後患者自身で抜去するように指示する。患者には月経と同等量以上の出血があるときにはいつでも来院するよう指示することが大切である。

子宮頸部異形成ならびに子宮頸癌を有する患者の若年化に伴い、妊娠合併例も増加してきている。診断は、非妊娠時と同様に細胞診、コルポ診、組織診で確定する。妊娠中のコルポ診では、扁平・円柱上皮境界が外反し、びらん部が可視領域となることによって観察しやすい。妊娠のごく初期においては、組織診が流産の誘因となる可能性や組織診後の抗生剤や止血剤の投与の可否の判断が求められるため、細胞診とコルポ診で進行した浸潤癌の所見がなければ、胎児の器官形成期を越えてから組織診を行う。また、妊娠時の組織診

の際には、子宮血流の増加に伴い、組織採取部位からしばしば多量の出血がみられる。妊娠時に施行する場合には縫合の準備を整えたうえで、採取後すぐに縫合止血を行う。妊娠後期には、腔壁が膨隆し、子宮腔部が後方に向かうために、子宮腔部の観察が困難となり、さらに頸部全体が浮腫状になるために異常所見が捉えにくくなるので注意を要する。

2) 頸管内搔爬による組織診

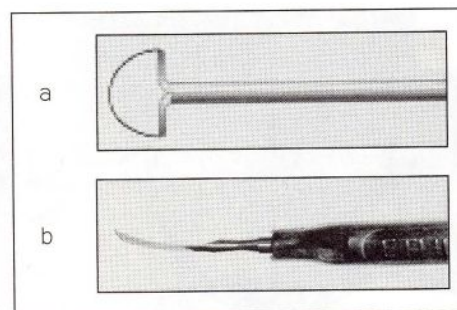
頸管内の細胞診で異常(クラスⅡa以上)を示すがコルポ診で相応する病変を同定できない場合、あるいは、病変が同定できてもその遠位側を確認できない場合には、頸管内搔爬が必要となる。これは盲目的操作となるが、4方向からの搔爬によってほぼ全面から組織採取が可能である。

3) 円錐切除術による組織診

以前はコールドナイフによる円錐切除術が一般的であったが、最近では高周波電流を用いたLEEP(Loop electrosurgical excision procedure)(図 C-3-3a)、または、CO₂やYAGなどのレーザーや超音波メス(ハーモニック・スカルペル)(図 C-3-3b)による円錐切除術が多く行われている。近年は、妊孕性を考慮し診断を兼ねた治療的円錐切除術を行う機会が増加している。この場合には、組織診で子宮頸癌のⅠa1期相当の微小浸潤癌までを疑う症例が適応となる。治療を念頭においた円錐切除術では、従来のメスによる円錐切除術は不完全切除や病変の遺残する率が高いといわれており施行されなくなった。また、LEEPでは摘出できる検体の奥行き幅が不十分であることから、頸管内に深く病変が存在する可能性のある場合には取り残しの危険性が高い。しかし、比較的容易にできるという利点があり、適応を明確に選択することにより、上皮内癌までの病巣に対して有用な保存的治療となり得る可能性がある。レーザーによる円錐切除術は十分な奥行き幅を有する検体を一塊として摘出可能なことから、診断ならびに治療の適応となる。また、超音波メスによる円錐切除術もレーザーと同等に摘出することが可能であると考えられている。

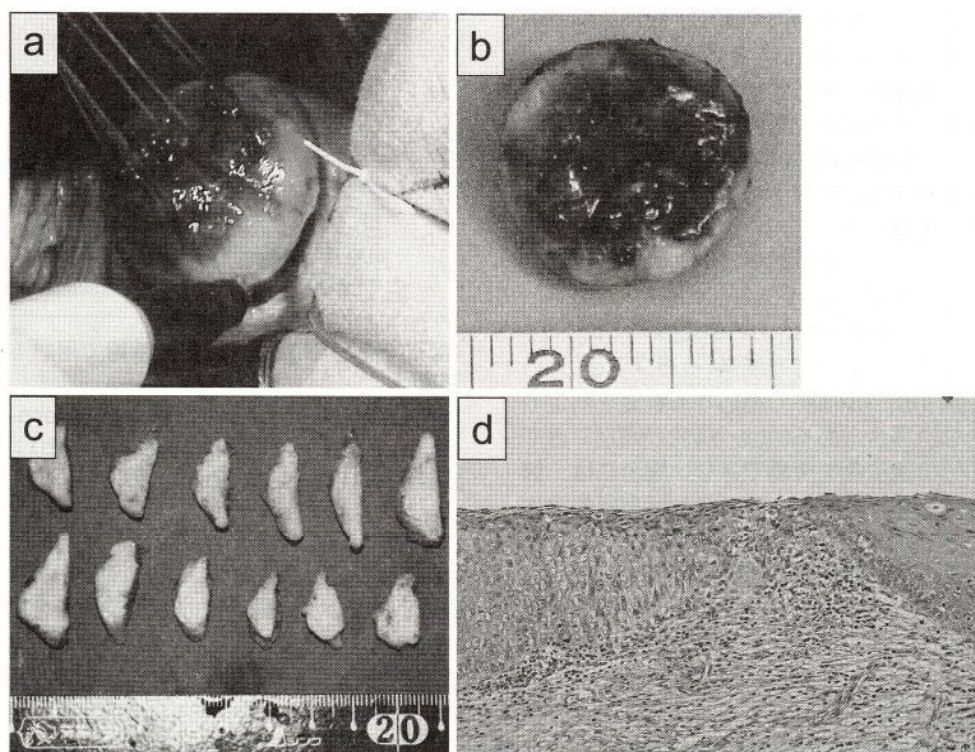
レーザーあるいは超音波メスを用いた円錐切除術を行う前に、あらかじめコルポ診で病巣の範囲を把握し、その外側端をマーキングしておく。また、双合診で子宮の形状を把握し、経腔超音波断層法検査にて子宮頸管長を計測しておく。基本的に手術室で麻酔医の管理のもとに静脈麻酔下で行う。腔内を十分に洗浄、消毒を行った後、ソング診で子宮長を測定しておく。次に、マーキングした外側より超音波メス(図 C-3-4)を用いて円錐状に子宮腔部の切除を行う。レーザーや超音波による止血効果のために、切断面から出血することは少ないが、出血がみられる場合には、吸収糸を用いて縫合止血を行う。また、子宮頸部を切開する前に両側の子宮動脈の下行枝を吸収糸の針糸を用いて結紮を行っておくことで、術中と術後の出血をより少なくすることも期待できる。切除後は、再度、ソング診にて子宮長を測定し、子宮の傾屈状況を把握した後、ヘガール型あるいは母母型頸管拡張器を用いて子宮頸管の拡張を図っておく。最後に、切断面に止血剤を置き、ガーゼを腔内に充填し手術を終了する。

円錐切除術の合併症としては、術後の出血が1割程度にみられる。出血は術直後よりもむしろ退院し日常生活を再開した後に出現することが多い。ほとんどは月経時の出血よりも少ない量に留まるが、これ以上に出血をきたす場合にはすみやかに来院を指示し、圧



(図 C-3-3) 子宮頸部円錐切除術で用いる器具

(a) : Loop electrosurgical excision procedure(LEEP) で使用する電極(刃), (b) : 超音波メス(ハーモニック・スカルペル)



(図 C-3-4) 子宮頸部円錐切除術の実際

(a)：超音波メス(ハーモニック・スカルペル)を用いて、円錐切除術を行っているところを示す。
 (b)(c)：円錐切除によって摘出した子宮頸部は12分割し、病理組織診断を行う。写真は摘出標本(b)と12分割切片(c)を示す。(d)：摘出した子宮頸部の病理組織像で、扁平・円柱上皮境界より高度異形成の病変が出現している。(ヘマトキシリン・エオジン染色，×20)

迫または縫合にて止血を行う。それ以外の合併症として、頸管癒着による子宮留血腫、頸管粘液減少による不妊、頸部の短縮(頸管無力症)による流早産なども挙げられる。強い炎症所見を有する感染症を伴う場合には、円錐切除術による出血が増量もしくは長期化する原因となるために、感染症の治療後に施行する。また、円錐切除後すぐに子宮摘出術を行うと炎症のため子宮頸部傍結合組織の血管が怒張し手術操作に伴う出血量が増える。したがって、明らかな浸潤癌と診断し得る症例では、円錐切除術を行わず根治的な子宮摘出術をすみやかに行う。妊娠中の円錐切除術は避けるべきであるが、微小浸潤癌を疑う場合や浸潤癌の鑑別が必要な場合はこの限りではない。できるだけ妊娠中期が望ましいが、この場合破水に注意する必要がある。頸管深く切除することは避け、切除範囲に応じて頸管縫縮術を追加する必要がある。

3. 組織診断の概要

子宮頸癌の組織型は扁平上皮癌と腺癌の2つに大別される。扁平上皮癌の前癌状態である異形成は軽度、中等度、高度の3つに分類され、それぞれ、異型細胞が上皮の下層3分の1に限局するもの、下層3分の2に限局するもの、表層3分の1に及ぶもので、もっとも初期の癌である上皮内癌は全層にわたり極性を失う。この異形成と上皮内癌は上皮内に限局する腫瘍として子宮頸部上皮内腫瘍 cervical intraepithelial neoplasia(CIN)とも表現され、軽度異形成を CIN1、中等度異形成を CIN2、高度異形成と上皮内癌を CIN3とす

る CIN 分類も一般の臨床で用いられている。微小浸潤癌は、浸潤の深さと幅により Ia1 期と Ia2 期に分けられる。Ia1 期相当の微小浸潤癌までが、妊孕能温存を目的とする円錐切除術の適応となる。浸潤癌には角化型と非角化型の 2 種類がある。さらに、特殊な組織型として 4 つが挙げられるが、詳細は「子宮頸癌取り扱い規約」²⁾を参照されたい。腺癌も腺異形成、上皮内腺癌、微小浸潤腺癌と分類されるが、扁平上皮癌のような明確な基準はなく、亜分類も存在しない。腺癌は癌細胞の性格によって 5 種類に分類され、その他に、扁平上皮癌と腺癌の両者の性格を有する腺扁平上皮癌がある²⁾。

2) 子宮内膜組織診

1. 適応

子宮体がん検診の細胞診で疑陽性または陽性が認められた症例が、子宮内膜組織診の適応となる。しかし、子宮体がん検診対象者で細胞診が陰性であっても、不正性器出血が持続する患者や子宮体癌のハイリスク患者(エストロゲン単独のホルモン補充療法を受けている患者、乳癌治療薬であるタモキシフェン服用患者、肥満患者、多嚢胞性卵巣症候群患者、エストロゲン産生腫瘍を有する患者、遺伝性非ポリポーシス大腸癌家系の患者など)で、且つ経腔超音波断層法検査などにおいて子宮内膜の肥厚がみられる患者には子宮内膜組織診を考慮する。

2. 方法

一般に施行される子宮内膜組織診は盲目的な操作であることが多く、病巣が存在しても初期あるいは限局した病巣である場合にはこれを必ずしも捉えることはできない。このような偽陰性を避けるために行われる。生理食塩水環流式の軟性子宮鏡を併用した組織診について述べる。なお、子宮鏡を組織診に併用した場合には、正診率が高くなると考えられるが、子宮鏡検査が子宮体癌の播種をきたす原因となる可能性も指摘されており、この点も留意し施行する必要がある。

まず、子宮鏡ならびに組織診を施行する前に、双合診ならびに経腔超音波断層法検査を行い、子宮の傾屈状態、形状や大きさを確認しておく。次に、外陰部を消毒後、腔鏡をかけ腔内を十分に消毒する。子宮腔部前唇をマルチン鉗子あるいはミュソー鉗子にて把持牽引し、子宮鏡を施行する。子宮鏡は生理食塩水を自然滴下しつつ、環流圧をかけることなく行う。まず、子宮頸管内を観察し、子宮内腔から内子宮口を超える病巣の有無を確認する。次に、子宮腔内の観察をするが、病巣の部位を確認するだけに留め、短時間で終了するように心がける。子宮体癌の患者であれば、環流圧をかけることや長時間の操作により、子宮内の癌細胞が経卵管性に腹腔内へ播種する可能性も否定はできない。したがって、子宮内膜細胞診で明らかに癌腫の存在が確認され、経腔超音波断層法検査あるいは骨盤 MRI 検査などにおいて癌腫の存在部位が推測され得る場合には、子宮鏡を省略することも考慮する。病巣部位が確認できれば、あらかじめ双合診にて確かめた方向にソンドを挿入し、子宮腔の方向、長さ、形状を確認する。進行した子宮体癌では正常筋層が菲薄化し、ソンド診だけでも容易に穿孔をきたす可能性があるので注意を要する。閉経前の多くの症例では頸管拡張の必要はないが、高齢者や未産女性の中には頸管拡張を必要とする場合がある。この際は、頸管拡張器で番号の小さいものから順次挿入して頸管を拡張する。子宮が強い前屈あるいは後屈を呈している場合は子宮穿孔のリスクが増すので慎重に対応すべきである。頸管拡張が終了すれば、ソンドで得られた方向に最小のキューレット(図 C-3-5a)を挿入し、子宮内腔を搔爬する。病巣がポリープ状や結節状である場合には、最小の胎盤鉗子(図 C-3-5b)を用いることで、同病巣を摘出し組織診に供することができる。また、子宮頸部への浸潤が疑われる場合にはキューレットにて子宮頸部の搔爬も行う。得られた組織片はただちに 10%ホルマリン液に移す。子宮体癌の場合には、癌の病巣以外に子宮内

膜増殖症の病巣を伴っていることが多く、1カ所の生検では採取された組織片に癌の病巣が捉えられず、診断を誤ることがある。したがって、最終診断や治療のためには数カ所の掻爬が必要である。特に、子宮鏡を施行しない場合には、子宮内腔の4方向(前後左右方向)の組織診が必要である。また、細胞診あるいは子宮鏡の所見と組織診の結果が一致しない場合には、全面掻爬が行われる。

この場合には、day surgeryとして、手術室で麻酔管理下に行う。内膜組織診は、妊娠が疑われる場合、頸部や子宮内に強い炎症所見を伴う感染があり、上行性感染の危険がある場合や凝固障害を伴う血液疾患では、通常禁忌となる。

3. 組織診断の概要

子宮内膜組織診は子宮体癌の診断に必要であるのみならず、子宮内膜増殖症やポリープの診断あるいは患者のホルモン環境を知る上で有用である。子宮内膜増殖症で異型を有するものは、子宮体癌の前癌病変として位置づけられているとともに子宮体癌と共存することが多い。子宮体癌の多くはエストロゲンとの関連がある類内膜腺癌であり、扁平上皮への分化が局所的にみられることがある。類内膜腺癌は腺癌部分における充実性増殖の占める度合いにより分化度が決められる³⁾。また、エストロゲンに関連しない漿液性腺癌もあり、これは高齢者における萎縮内膜あるいはポリープより発生することが多い。

おわりに

組織診で正しい診断を得るためには、手技はもちろんのこと、臨床データの提供と普段からの病理医とのコミュニケーション、自らの病理診断の習熟が大切である。組織診での診断が、患者の治療方針を決定する最も重要な要素のひとつであることから、組織診を行うにあたっては慎重な対応が必要である。

《参考文献》

1. 片渕秀隆, 田代浩徳. 子宮頸癌「看護のための最新医学講座」第2版. 日野原重明, 井村裕夫監修 第16巻. 婦人科疾患. 神崎秀陽編集 東京: 中山書店, 2006; 228—253
2. 日本産科婦人科学会・日本病理学会・日本放射線学会編. 子宮頸癌取扱い規約. 東京: 金原出版, 1997
3. 日本産科婦人科学会・日本病理学会・子宮体癌取扱い規約. 東京: 金原出版, 1997
(片渕 秀隆*, 田代 浩徳*)

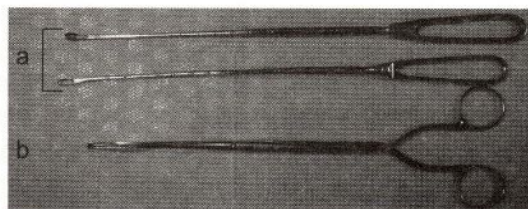
*Hidetaka KATABUCHI, Hironori TASHIRO

熊本大学大学院医学薬学研究部婦人科学分野

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

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

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



(図 C-3-5) 子宮内膜組織診で用いる器具
(a): キューレット(上から鈍匙, 鋭匙), (b): 胎盤鉗子