

IUD 装着者の細胞診による管理

研究第1部

青木 正・藤井 仁
千賀 悠子
今村 和子
松山 栄吉

愛育病院検査科
同産婦人科

I はじめに

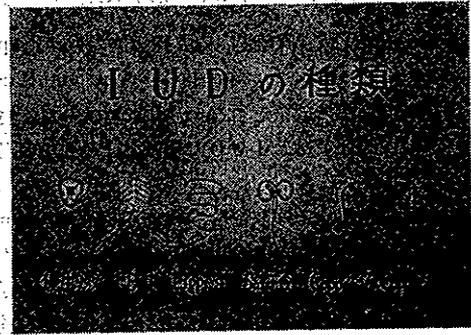
子宮内避妊器具 (intra-uterine device, 以下 IUD と略す) は、現在世界に広く普及し、避妊効果の面から高く評価されていることから、婦人科診療において、種々の IUD の使用および IUD 装着者の管理に次第に関心が高まってきている。同時に、IUD の子宮内腔への接触による物理的刺激から生じる副作用も臨床および子宮内膜の病理組織学上しばしば問題にされている。特に IUD と子宮内膜癌の発生頻度との相関関係は、現在のところ認められていないが¹⁾、IUD 装着者の病理組織学および細胞学的検索によって、炎症性変化、内膜の発育遅延、内膜増殖症、巨大組織球²⁾、calcified body³⁾、子宮内膜癌を疑わせる異型腺細胞⁹⁾、¹⁰⁾ の出現等が認められることは諸家の報告するところである。

われわれは、厚生省の指針通りに IUD 装着者の定期検診を行い、IUD の装着状態および副作用を check すると共に、各定期検診時に、vaginal pool smear (以下 V-smear と略す)、endocervical scraping smear (以下 EC-smear と略す)、endometrial aspiration smear (以下 EM-smear と略す) と抜去時は IUD の touch smear 等の細胞学的検索を130例に実施し、IUD の影響による細胞学的変化の観察および IUD 装着者の細胞診による管理方法の検討を行った。

II 対象および方法

対象は、昭和53年1月より昭和54年1月までの愛育病院産婦人科外来における IUD 装着希望者、既に本研究開始前に IUD を装着していた定期検診者および IUD の抜去希望者の130例である。年齢は23歳から48歳までで、平均年齢は32.3歳であり、全例経産婦である。妊娠例および IUD の自然脱出例は本研究の調査対象から除外した。使用した IUD の種類は、優生リング、FD-1、Lippes Loop、Saf-T-coil、Copper-7、Copper-T である (写真1)。

写真1 使用した IUD の種類



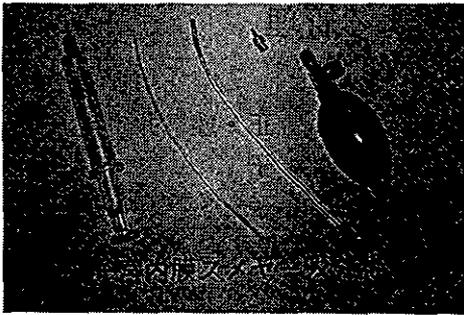
IUD 装着者の管理方法は、昭和49年8月の厚生省指針、子宮内避妊器具の使用上の注意事項に基づいて、IUD の装着時期を月経開始後10日以内、分娩後は約2ヶ月を経過してから、中絶・流産後は第1回月経開始後10日以内とし、IUD 装着後は、1ヶ月、3ヶ月の間隔で、その後は6ヶ月毎に定期検診を受けるように指導した。IUD の装着期間は、副作用がないがぎり、Copper-7、Copper-T、優生リングを2年で交換し、他の IUD は本人が避妊を必要とする期間の装着を続けさせた。

細胞診は、IUD 装着前を control として、各定期検診時に綿棒で、V-smear、EC-smear を、増淵式子宮内膜スミア吸引器で EM-smear (写真2、3) を、IUD 抜去時は、IUD の touch smear を作製し、Papani-

写真2 子宮内膜細胞採取



写真3 増淵式反復吸引装置



第2表 定期検診率

1ヶ月後	63.5%
4ヶ月後	38.9%
10ヶ月後	48.6%
16ヶ月後	65.9%

colouau 染色を施した。染色標本の細胞所見については、腔上皮扁平細胞、頸管腺細胞、内膜腺細胞の性状、repair cell、calcified bodies、foreign body type giant cells等の出現についての観察を行ない、foreign body type giant cellについては、IUDの種類および採取部位と出現頻度との関係を検討した。異型腺細胞出現例についても、IUDの種類、採取部位、装着期間およびforeign body type giant cellの出現との関係を検討した。

異型腺細胞出現例では、直ちにIUDを抜去し、子宮内膜の病理組織学的検索を行ない、その後も、定期的に子宮内膜細胞診を含めた細胞診管理を行ない、異型腺細胞が認められれば、病理組織学的に再検する方針とした。

III 研究成績

1. 使用したIUDの種類別例数

優生リング34例、Lippes Loop 41例、Saf-T-coil 7例、Copper-7 2例、Copper-T 15例であり(第1表)、Lippes Loop、優生リング、FD-1の順に多く、Saf-T-coil、活性IUDであるCopper-T、Copper-7の例数は少なかった。

第1表 IUDの種類別例数

優生リング	34 例
FD-1	31 例
Lippes Loop	41 例
Saf-T-Coil	7 例
Copper-7	2 例
Copper-T	15 例

2. 定期検診率

IUD装着後1ヶ月の検診率は63.5%、4ヶ月では38.9%、10ヶ月では48.6%、16ヶ月では65.9%であった(第2表)。1ヶ月後と16ヶ月後の検診率は、4ヶ月後および10ヶ月後の検診率と比較して高かった。

3 細胞所見

(1) Foreign body type giant cell

組織球の1種であり、核を多数有する大型の細胞 Foreign body type giant cell (写真4)はIUD挿入前のcontrol群29例では、V、EC、EM-smear 何れの標本にも認められなかった。IUD装着例では、20例に認められ、細胞採取部位別にみると、EM-smear 45例中11例(24.4%)、touch smear 14例中9例(64.9%)、V、EC-smear 103例中0例(0%)(第3-①表)であり、EM touch smear 施行例59例について、IUDの種類別にみると、優生リング24例中13例(54.2%)、Lippes Loop 18例中4例(22.2%)、FD-1 14例中3例(21.5%)、Copper-T 3例中0例(0%)(第3-②表)であった。

第3表 Foreign body type giant cell の出現

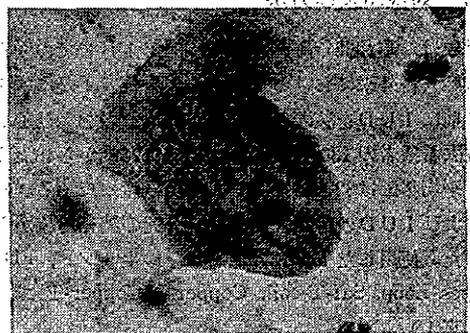
① 採取部位別による出現度

採取部位	例数	出現数	%
E. M.	45	11	24.4
Touch	14	9	64.9
V. E.C.	103	0	0

② IUDの種類別による出現度

IUDの種類	例数	出現数	%
優生リング	24	13	54.2
Lippes Loop	18	4	22.2
FD-1	14	3	21.5
Copper-T	3	0	0

写真4 Foreign body type giant cell ×1000



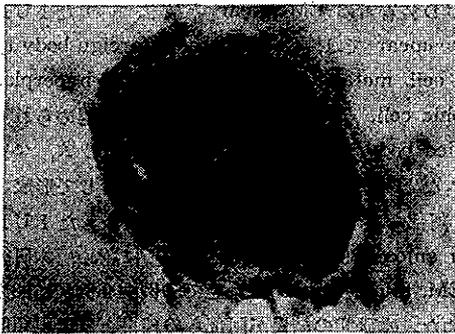
第4表 異型腺細胞の出現例

Journal of Obstetrics and Gynaecology of Japan

CASE	AGE	IUD	SAMPLING TECHNIC	PERIOD wearing IUD	CELL FEATURES					
					LARGE HISTIO	CALCIFIED BODY	STRATIFICATION	VACUOLES	NUCLEAR-HYPERCHROMASIA	PROMINENT NUCLEOLI
1	32	Ring	V	2 Y.	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
2	30	Ring	E M	1 Y. 9 M.	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
3	35	Ring	E M	1 Y. 2 M.	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(±)
4	42	Ring	E M	2 Y.	(+)	(+)	(-)	(+)	(±)	(-)
5	30	FD-I	Touch	1 Y.	(+)	(+)	(+)	(+)	(±)	(-)
6	34	Ring	E M	2 Y. 4 M.	(+)	(+)	(+)	(+)	(±)	(-)
7	27	Lippes	E M	2 Y. 4 M.	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
8	30	Lippes	E M	4 M.	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)
9	35	Copper	Touch	2 Y. 10 M.	(-)	(-)	(+)	(+)	(±)	(-)

(2) Calcified body
IUDが原因となって生じる calcified body の出現はコントロール群では認められず、IUD装着群では9例に認められ、細胞採取部位別では、EM smear 3例、touch smear 6例であり、IUDの種類別では、優生リング5例、Lippes Loop 3例、FD-I 1例であった。IUD装着例にみられる Calcified body は卵巣癌や子宮内膜癌に付随して出現するもののように典型的な同心円状層状構造を呈しなかった(写真5)。

写真5 Calcified body: ×1000

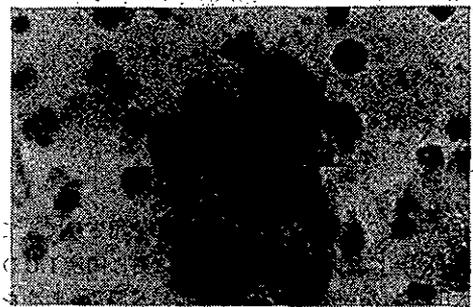


(8) 異型腺細胞
異型腺細胞の出現は、対象130例中9例に認められ、何れもIUD装着群であった。細胞採取部位別では、V-smear 1例、EM smear 6例、touch smear 2例であり、IUDの種類別では、優生リング5例、Lippes Loop 2例、FD-I 1例、Copper-T 1例であった。異型腺細胞が認められた時点までの装着期間は5ヶ月から2年10ヶ月、平均1年6ヶ月であった。異型腺細胞出現例9例のうち、foreign body type giant cell が6例に、calcified body が3例に認められた。異型腺細胞の異型度にはかなりの差があり、1例(症例1)

は核の大小不同、クロマチン増量、核小体の肥大、細胞の重積性と配列異常が著明な腺癌を疑わせる細胞所見を呈し(写真6)、軽度のものでは、細胞質内空胞と核の微細顆粒状のクロマチン増量だけの変性腺腫にもとれる細胞所見であった。V-smear の1例を除き、他の症例は、赤血球、白血球、細胞片の多い汚い背景を呈していた。

各症例の細胞重積性、細胞質内空胞、核クロマチン増量、著明な核小体についての所見は第4表に示した。

写真6 異型腺細胞 ×1000



(4) その他
上皮扁平細胞、頸管腺細胞はIUDの非装着者との細胞所見の差を見出すことは出来なかった、Repair Cell (写真7)の出現も認められたが、その出現頻度および細胞採取部位、IUDの種類との相関関係についての検討は省略した。また、子宮頸管の組織学的検査(4) 組織学的所見
異型腺細胞の出現例については子宮内膜の組織学的検索を行った結果、慢性炎症像すなわちリンパ球、多核白血球の間質への浸潤や、腺組織の形成不全、腺上皮細胞の萎縮、間質細胞の紡錘化がみられた。また分泌期に内膜組織を採取したにもかかわらず、増殖期の組織像を呈する内膜の性周期のずれも認められた(写真8)。

5 異型腺細胞出現例の follow-up

異型腺細胞出現例は、IUD抜去後、内膜の組織および細胞学的検索で follow-up した結果、全例 reversible な変化であり、2ヶ月以内に異型腺細胞は認められなくなった。(第4表)

写真7 Repair cell ×400

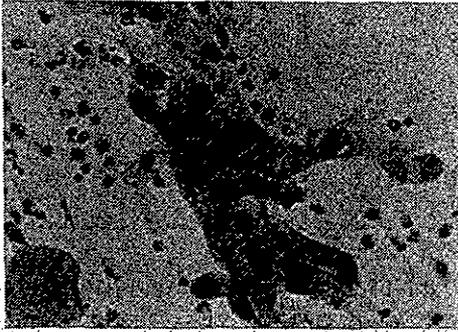
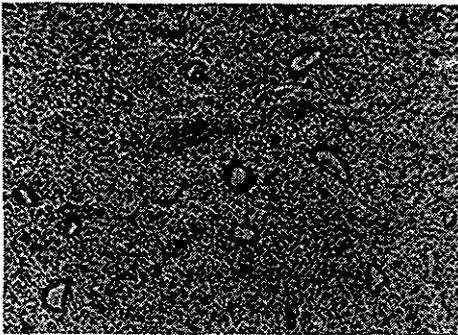


写真8 子宮内膜の組織像 ×100



IV 考 察

現在、多くの種類のIUDが世界で使用されてきているが、我が国においては、昭和49年8月に国産IUDとして太田リング、優生リングの2種類が製造、販売を許可され、昭和52年11月には fish bone 型の国産IUDであるFD-Iと米国製のLippes Loopが使用許可された。当施設においては、使用認可された上記IUDの他に、少数例ではあるが、Saf-T-Coil, Copper-7を使用した。避妊効果および疼痛、出血等の副作用は、活性IUDを除いて、IUDの表面積に比例するといわれている¹¹⁾。著者らの細胞学的検索においても、foreign body type giant cell、異型腺細胞の出現頻度は、spinal 構造をもつ表面積の最も大きい優生リング、そしてLippes Loop (D) 360mm²、FD-I 600mm²の順に高かった。細胞採取法については、V. smear は解剖学的関係からも明らかのように、膈壁、子宮腔部、子宮頸管、子宮体部内膜から剝離した細胞が含まれているが、正常では

頸管や子宮内膜の細胞は数が少ない。EC-smear は頸管内に限局した頸癌の場合、外見上子宮腔部に全く異常がなくても思いがけず癌細胞を見付けることが出来、頸癌発見上有力である。EM-smear は直接内膜細胞そのものを吸引するので、単に悪性細胞のスクリーニングばかりでなく、endometrial hyperplasia、また子宮内膜の炎症および性周期をも判読しうる⁹⁾。

IUD装着者におけるV. C. EC-smear の細胞所見と非装着者のそれと比較しても、差異は認められない。すなわち、膈扁平上皮の性周期において、両者同じ cell pattern を示し、炎症性変化も細胞像から両者の差を見出すことは出来ない¹¹⁾。Highman⁹⁾はC-smear を calcified body を貪食した foreign body type giant cell を認めた1症例を報告しているが、石浜⁶⁾、Fornari¹⁰⁾らの記載によると、C. EC-smear での foreign body type giant cell の出現はきわめて稀なものと述べている。本研究においても、これらの出現は、V. EC-smear 103例中0例であった。膈および頸管内感染に関しては、IUD装着にも、Trichomonas, Leptothrix, Monilia, Herpes, 嫌気性菌等が検出されるが、Jones¹²⁾は、Actinomyces-like-organism がIUD装着者のcervicovaginal smear で、19.7%に認められ、非装着者では0%であったことから、この organism はIUD装着者に特異的に感染すると報告している。

IUD装着者のEM-smear と抜去されたIUDのtouch smear では、calcified body, foreign body type giant cell, metaplastic cell, endometrial hyperplasia, atrophic cell, 異型腺細胞等の出現が時々認められる。calcified body は、主として蛋白、カルシウム、マグネシウムなどの成分からなり、IUDに沈着して形成される⁹⁾。阿部らは⁹⁾、calcified body を抜去したIUDのtouch smear 39例中10例(25.6%)に認め、本研究では、EM, touch smear 合わせて59例中9例(15.3%)に認めた。本研究の結果が阿部らの結果より出現頻度が低いのは、材料採取法の違いによるものと思われる⁹⁾。

foreign body type giant cell については、田中⁹⁾はtouch smear 155例中85例に認めたと報告し、Sagiroglu¹³⁾は、IUDの避妊効果を組織球および多核巨大組織球による精子の貪食に求めており、Trebichavsky¹⁴⁾は、IUD装着下の妊娠は、精子がこれらのmacrophage barrier を避けて、oviduct に到達していると考えている。一方、Myatt¹⁵⁾は、macrophage による精子の貪食は稀であり、むしろ、macrophage に富むIUDの表面には、精子の生命力を阻害する多くの生物学的活性物質、例えば prostaglandins が存在するから避妊が成立

すると報告している。

IUD装着者の細胞診で観察される異型腺細胞は、体部または頸管から剝離した腺細胞が変性したものであると考えられる。Johnstone⁹⁾は49歳の女性のEC-smearから、細胞質内空胞が著明で、クロマチン増量、核縁肥厚、肥大した核小体を有する細胞群が発見されたことから腺癌を疑い、後に患者はIUD装着者であることを知り、内膜組織検査およびIUD抜去後のfollow-upで腺癌を否定した症例を報告している。Fornari¹⁰⁾はIUDの影響によって生じる異型腺細胞は40歳台に多く認められ、往々にしてfalse positiveにとられるので、IUDの有無についての情報は必ず細胞士に伝達されるべきであると強調し、異型腺細胞が認められたIUD装着者に対して、繰返しの細胞学的検索を行ない、より明確な証拠が得られるまで、性急な子宮内膜ソークは避けるべきであると述べている。

子宮内膜病変の細胞学的検索には、V.C. EC-smearだけでは不十分であり、EM-smearが必要であることはいうまでもない。例えば、体癌の細胞診断率は、岡島⁷⁾らの報告によると、V.C. EC-smearでは30~33%、増殖式子宮内膜スミア吸引器によるEM-smearでは79%であり、Bibbo¹⁷⁾らによると、V.C. EC-smearでは67%、EM-smear (Vakutage)では100%であり、atypical hyperplasiaの細胞診断率は、V.C. EC-smearでは20%、EM-smear (Vakutage)では100%であったと述べている。IUDが原因と思われる異型腺細胞の出現は、著者らの成績によると、9例に認められ、そのうち8例はEM、およびtouch smearで、1例はV-smearで認められた。

以上より、EM、touch smearは、子宮腔内の病変診断、IUD装着者における異型腺細胞検出にはきわめて有用であり、特に増殖式反復吸引法は、容易かつ安全に施行できることから体癌の集団検診ばかりでなく、IUD装着者の管理に応用出来ると考えられる。

今回は、異型腺細胞出現例は全例、IUDを抜去し、細胞診、病理組織診にてfollow-upしたが、何れも悪性変化することなく、正常内膜へと復帰した。したがって、今後は、たとえ異型腺細胞が出現しても、高度の異型を示さないかぎり、また出血等の臨床的症狀が無ければ、性急にIUDを抜去する必要はなく、内膜細胞診によって経過を観察してもよいと思われる。

組織学的に最も多く見られる所見は、炎症性変化(リンパ球、多核白血球、プラズマ細胞浸潤)で、その他充血、出血、浮腫、圧迫、萎縮、壊死、腺組織の形成不全、繊維化等が局在して認められ、endometrial hyper-

plasia, metaplasia¹⁸⁾等も一部に証明されている。また子宮内膜の周期のずれもIUDの附着部に限られている場合が多い。間質においては紡錘形細胞の出現が特徴的で、これは間質細胞の發育不全と考えられている。

細胞診で腺癌を疑わせるような異型腺細胞が出現しても、組織学的には悪性を示すような所見は得られない。これはIUDの子宮内膜に対する影響はさほど深層に及ぶものではないからであると考えられる。

V. 結 語

1) IUD装着者のEM-smear および抜去されたIUDのtouch smearsから往々にして、foreign body type giant cell, calcified body、異型腺細胞が認められる。

2) 異型腺細胞の出現がIUD装着後5ヶ月から2年10ヶ月、平均1年6ヶ月で認められたことから判断して、EM-smearsを含めた細胞診は、非装着者におけるV.C. EC-smearによる頸部癌の検診同様、6ヶ月または1年に1度施行されれば十分であると思われる。

3) 異型腺細胞出現例では、高度異型を示さないかぎり、また出血等の臨床的症狀が無いかぎり、性急にIUDを抜去する必要はなく、EM-smearを含めた細胞学的検索によってfollow-upができると考えられる。

4) IUDの材質の向上により、装着期間が延長し、装着年齢も次第に高くなり、体癌の好発年齢に近づいて、はたして、IUDが体癌の発生頻度に影響が無いといえるかどうかは、時間を要するprospectiveな今後の研究課題にならうかと考える。

(文 献)

- 1) 水野重光・他：IUDの現況について、日本不妊学会誌、15：29、1970。
- 2) 田中壯介・他：子宮内避妊器具(IUD)使用例の臨床細胞学的研究、日本臨床細胞学会雑誌、17：210、1978。
- 3) 阿部芳野・他：抜去子宮内避妊装置に付着したスミアの細胞学的研究、日本臨床細胞学会雑誌、19：24、1980。
- 4) 我妻堯・他：新しい国産IUD、「FD-1」の避妊効果について、産婦人科の世界、29：69、1977。
- 5) 天神美夫：細胞診教本、113~114、宇宙堂、1974。
- 6) 石浜淳美・他：IUD使用婦人の腔細胞学的研究、日本臨床細胞学会雑誌、5：141、1966。
- 7) 岡島弘幸・他：癌研婦人科における内膜細胞診、日本臨床細胞学会雑誌、19：1、1980。

8) Highman, Wilma J. : Calcified Bodies and Intrauterine Device, *Acta Cytologica*: 15, 473~475, 1971.

9) Johnston et al. : Aspirate of Endocervical Canal and Vaginal Pool, Endometrial Brushing, and Post-Sounding Smear, *Acta Cytologica*: 20, 434~436, 1976.

10) Fornari, Maria L. : Cellular Changes in the Glandular Epithelium of Patients Using IUCD-A Source of Cytologic Error, *Acta Cytologica*: 18, 341~343, 1974.

11) Kessel, E. : IUD Performance and Hypothesis Testing in International Clinical Trials. Paper Presented at The Third International Conference on Intrauterine Contraception, Cairo, Egypt, December 12-14, 1974.

12) Tietze, C. : Evaluation of Intrauterine Devices. Ninth Progress Report of The Cooperative Statistical Program. *Studies in Family Planning*

1 (55): 1-40, July 1970.

13) Jones, Mary C. : The Prevalence of Actinomyces-Like Organisms Found in Cervicovaginal Smears of 300 IUD Wearers, *Acta Cytologica*: 23, 282~286, 1979.

14) Sagioglu, Nuri : The Cytology of Intrauterine Contraceptive Devices, *Acta Cytologica*: 14, 58~64, 1970.

15) Trebichavsky, Ilya : Description of The Population and Ultrastructure of Cells on IUDs, *Acta Cytologica*: 23, 366~369, 1979.

16) Myatt L. Bray : Macrophages on Intrauterine Contraceptive Devices Produce Prostaglandins, *Nature*: 257, 227~228, 1975.

17) Bibbo Marluce : Assessment of Three Sampling Technics to Detect Endometrial Cancer and Its Precursors. A preliminary Reports, *Acta Cytologica*: 23, 353~359, 1979.