

産婦人科の必修知識(教育委員会企画)

—専門医を目指す若手医師のための教育プログラム—

2) 子宮頸部および内膜の病理診断プラクティス

京都大学医学部附属病院病理診断部
三上 芳喜座長：山形大学
倉智 博久

I. 子宮頸部

A. 扁平上皮病変

1. 扁平上皮異形成と上皮内癌

扁平上皮癌の前駆病変として従来は「異形成 dysplasia」という用語が用いられていたが、これに代わる用語として頸部上皮内腫瘍 cervical intraepithelial neoplasia (CIN), 扁平上皮内病変 squamous intraepithelial lesion (SIL) が提唱された。上皮の基底膜側1/3に異型細胞がとどまっているものが軽度異形成, 1/3をこえるが2/3までにとどまるものが中等度異形成, 2/3をこえるが, 表層で上皮の分化が保持されているものが高度異形成と診断される。上皮全層が完全に置換された状態が上皮内癌である。軽度異形成は CIN1, 中等度異形成は CIN2 に相当する。上皮内癌と高度異形成は実際には併存することが多く, 表層分化の有無の解釈が必ずしも容易でないために診断者内あるいは診断者間再現性が高くない, 浸潤癌への進展のリスクが同じである, などの理由からともに CIN3 の中に含められている。SIL は1991年にベセスダシステムで採用された用語だが, 最近では組織診断でも用いられるようになってきている。SIL は high-grade と low-grade に二分され, それぞれ HSIL, LSIL と表記される。LSIL はコンジローマと CIN1, HSIL は CIN2 および CIN3 に相当する。

2. CIN の診断のポイント

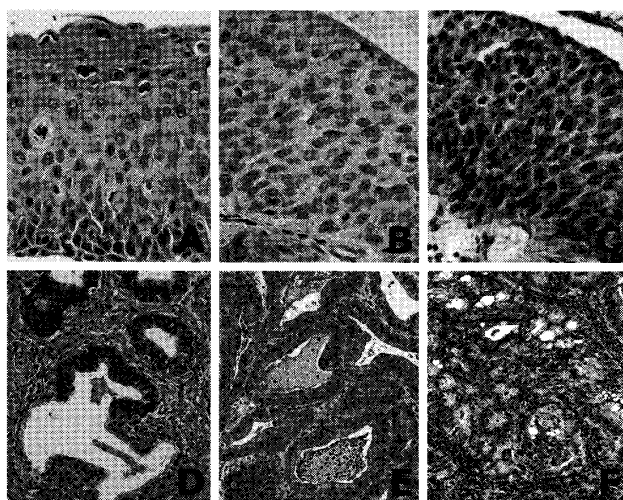
CIN の程度を評価する場合は, 腫瘍性の異型(基底側の異型)とウイルス感染による細胞傷害の結果として生じるコイロサイトーシスを伴う感染性の異型(表層の異型)を区別することが重要である。感染性の異型が CIN の診断に重要な所見であるのに対して, 腫瘍性の異型がみられる範囲が異形成病変としての程度(軽度～高度)を規定する。例えば, コイロサイトーシスを誤って腫瘍性の異型と認識すれば, 本来 CIN1 とするべき病変を CIN2 としてしまう可能性がある。コイロサイトーシスは成熟異常の結果生じる細胞質内空胞(偽コイロサイトーシス)と区別する必要がある。コイロサイトーシスを示唆する所見としては, (1)中層・表層細胞の核腫大(3倍以上), (2)核の不均一な染色性, (3)核濃縮・クロマチン増量, (4)2核細胞(2個以上/400倍強拡大視野), (5)不整形で大小不揃いな細胞質内核周明庭, が挙げられる。コイロサイトーシスは CIN1 の特徴的な所見であるが, CIN2 およ

Diagnostic Pathology of Uterine Cervix and Endometrium

Yoshiki MIKAMI

Department of Diagnostic Pathology, Kyoto University Hospital, Kyoto

Key words : Cervix · Endometrium · Pathology



(図1) A: 中等度異形成 (CIN2). B: 異型未熟化生. C: 乳頭状扁平上皮癌. D: 上皮内腺癌. E: 子宮内膜異型増殖症. F: 類内膜腺癌(grade-1)

び CIN3においても約半数の例で認められる。

腫瘍性の異型を示唆する所見は、(1)核大小不同(3倍以上のばらつき)、(2)核形不整、(3)核クロマチンの増量、(4)クロマチン構造の粗造化、(5)核の染色性の不均一性、(6)核の配列の乱れ(核間距離の不均一性)や重積、(7)核分裂の存在、である。特に注目すべき所見は核の形態の不均一性と核分裂の存在である。腫瘍性の異型の範囲を評価する場合は核分裂の存在する部位を確認するとよい。ウイルス粒子の複製は分裂能を失い、分化・成熟している細胞の核内で行われるため、感染性の異型がみられる領域では核分裂は基本的に起こらないと考えてよい。すなわち、核分裂像がみられる領域の上限が腫瘍性の異型の上限の目安となる(図1A)。3極分裂や4極分裂といった異常核分裂像はハイリスク HPV による腫瘍化が起きていることを意味する所見で、診断的意義が高い。2極分裂は反応性の変化として傍基底層で認められることがある。

3. CIN と鑑別を要する病変、診断上注意を要する病変

未熟扁平上皮化生 immature squamous metaplasia: SCJ あるいは移行帯でしばしばみられる変化で、正常の重層扁平上皮と比べると N/C 比の高い細胞から構成され、表層での分化傾向が乏しいために CIN3 と鑑別を要する。構成細胞は多稜形で、細胞境界が明瞭である。核の多形性や核形不整、クロマチン構造の粗造化、核の染色性の不均一性はみられない。核分裂像も稀である。しばしば粘液細胞が混在する。免疫組織化学的に CIN3 では基底側2/3ないし全層近くにわたって Ki-67陽性細胞が分布し、かつ p16^{INK4a} がびまん性に強陽性となるのに対して、未熟扁平上皮化生では Ki-67陽性細胞は散見される程度で、p16^{INK4a} は陰性ないし一部で巣状に弱陽性となるに過ぎない。

異型未熟化生 atypical immature metaplasia(AIM): 未熟扁平上皮化生を構成する細胞に軽度の核腫大、核形不整、小型の核小体がみられるもので、乳頭状を呈することがある(図1B)。そのほとんどがローリスク HPV の感染によるもので、未熟コンジローマ immature condyloma と呼ばれる。ときに典型的なコンジローマと併存する¹⁾。したがって、LSIL として扱うことが望ましい。AIM は平坦な場合は CIN3、乳頭状の場合は乳頭状扁平上皮癌と誤認されることがある。鑑別点は細胞異型の有無、程度で、補助的な手段

としては前述の Ki-67 と p16^{INK4a} に対する免疫染色が有用である²⁾。

萎縮 atrophy：中高年の頸部では重層扁平上皮は萎縮しているため、表層の成熟・分化は不明瞭となる。N/C 比の高い細胞から構成されるため、CIN3 に類似するが、核の大きさ、形、クロマチン構造は均一で、核分裂像がみられることはない。Ki-67 陽性細胞はほとんど認められず、p16^{INK4a} は陰性である。

偽コイロサイトーシス pseudokoilocytosis：重層扁平上皮の成熟異常の結果としてみられる変化で、核周囲の空胞の形成によって特徴づけられる。閉経後にみられることが多く、閉経後扁平上皮異型 postmenopausal squamous atypia (PSA) とも呼ばれる。空胞の大きさ、形は均一で、軽度の核大小不同、核形不整はみられるものの、核クロマチンの不均等分布や粗造化、核分裂像がみられることはない。

乳頭状扁平上皮癌 papillary squamous cell carcinoma：線維血管性の芯を有する乳頭状増殖が CIN2 ないし CIN3 と同様の像を示す異型上皮で構成されていることがある(図 1C)。こうした病変は生検標本では浸潤の有無の判定が困難であることが多いが、実際には深部で間質浸潤を伴っていることが多いため、乳頭状扁平上皮癌と診断するのが実際的である。円錐切除あるいは子宮全摘組織の検索により浸潤の有無を確認し、診断を確定する。浸潤が認められない場合は非浸潤性乳頭状扁平上皮癌と診断する。

4. 破壊性間質浸潤の診断のポイント

形態的には、(1)上皮と間質との境界が不整である、(2)異型細胞が胞巣を形成せずに、個別性に存在している、(3)周囲で線維形成性の間質反応(desmoplastic reaction)が認められる、(4)炎症がみられる、(5)間質内で胞巣を形成する細胞が上皮内の細胞に比べて顕著な異型を示していたり、角化が目立つ、などの場合に浸潤の可能性を考える。(6)神経束や筋性血管の壁に接して異型細胞が存在している、(7)脈管内に腫瘍塞栓が存在している、といった所見も重要だが、浸潤の初期には認められないため役に立つことは少ない。CIN の頸管腺への非破壊性進展(腺侵襲 glandular involvement)は、(1)上皮間質内に存在する異型細胞の胞巣の輪郭が周囲に存在する頸管腺の輪郭と同じである、(2)胞巣内に粘液上皮が残存している、(3)異型上皮と粘液産生円柱上皮が接している、などで区別される。

B. 腺系病変

1. 腺異形成 Glandular dysplasia

WHO 分類(2003)では、「高度の核異型によって特徴づけられ、その程度は反応性の腺異型を超えるが、上皮内腺癌の診断基準を満たさない異型腺病変」と定義されている³⁾。しかし、腺異形成の生物学的意義は現在でも明らかではない。腺異形成の前駆病変としての意義は疑問視されており、低異型度の上皮内腺癌、あるいはその前駆病変であると考えられる研究者が多い。

2. 上皮内腺癌 Adenocarcinoma in situ (AIS)

正常に配列する頸管腺が細胞学的に悪性の上皮で部分的あるいは完全に裏打ちされた病変で³⁾、臨床的には通常無症候、かつスクリーニングを契機としてみつかることが多い。約半数から2/3の例で扁平上皮異形成が併存しており、これに対する生検や円錐切除材料で偶然認められることもある。組織学的には、頸管腺の輪郭が保持されており、その中で異型上皮が既存の円柱上皮を置換している像が認められる(図1D)。異型上皮の核は大きさが不均一で、形が不整となっている。クロマチン量は増加している。核小体は不明瞭であることが多い。核は偽重層化を示し、極性が乱れている。特に診断に重要な所見は、(1)異型上皮と既存の正常上皮が接することによるフロント形成、(2)核分裂像およびアポ

トーシス、である⁴⁾。腸型、類内膜型の AIS も知られているが、亜型分類には臨床的な意義はない。免疫組織化学的には AIS では p16^{INK4} がびまん性に強陽性となるのに対して、正常頸管腺上皮および頸管腺過形成では陰性となる。また、正常頸管腺上皮の核はエストロゲン・レセプター(ER)を発現しているのに対して、浸潤腺癌および AIS では陰性あるいは発現が低下している。

3. 微小浸潤腺癌 Microinvasive adenocarcinoma

現行の WHO 分類では早期浸潤癌 early invasive adenocarcinoma として記載されているが、間質浸潤の程度がごく軽度とあるのみで、量的基準は明記されていない³⁾。国際的には深達度5mm 以下とする基準が一般的で FIGO による病期分類が広く用いられている。浸潤を示唆する所見としては、(1)正常頸管腺の構築、輪郭から逸脱した異型腺管が存在する、(2)周囲の頸管腺よりも深部に異型腺管が存在する、(3)周囲間質に線維形成反応 desmoplastic reaction や浮腫、慢性炎症細胞浸潤が認められる、などが挙げられる。

4. 最小偏倚腺癌 minimal deviation adenocarcinoma

最小偏倚腺癌は極めて分化度の高い粘液腺癌の亜型で、個々の腫瘍腺管の中には良性腺管との判別が極めて難しいものが存在するが、通常は注意深い観察により、著しい細胞異型、構造異型、破壊性間質浸潤に伴う desmoplastic reaction が必ず認められる。免疫組織化学的には HIK1083、抗 MUC6抗体を用いた染色で陽性となることから、胃幽門腺の性格を有していることが知られているが、幽門腺化生がその本体である分葉状頸管腺過形成 lobular endocervical glandular hyperplasia(LEGH)も同様に陽性となるため注意を要する。LEGH は偶発所見として認められることもあるが、高度な例では最小偏倚腺癌と同様、著明な水様帯下がみられ、CT や MRI で頸部に多数の小嚢胞性病変が描出されることから、臨床的にも最小偏倚腺癌を疑われることがある。LEGH では拡張した頸管腺を取り囲むように小腺管が分葉状に配列し、胃幽門腺に酷似したいわゆる類器官構造を示す。腸上皮化生を伴うこともある。個々の小腺管は円形ないし類円形で、鋭角的な屈曲などは示さない。核は小型円形で、基底膜側に沿って配列する。

II. 子宮内膜生検・掻爬検体の見方

A. 内膜増殖症、内膜癌の鑑別診断

内膜の断裂・圧排による腺管の密集：検体採取の際に生じる組織の破断や圧排により間質細胞が脱落するために、内膜腺が密集して背中合わせ(back-to-back)の状態となるが、腺管同士や残存した間質との間に直接の接触がない。望遠鏡が収納されるように長い内膜腺の一部が自らの中に陥入し、腺管内腔に腺管が存在しているようにみえることがある(telescoping)。

子宮内膜基底層：正常の子宮内膜基底層では不整形の内膜腺が密集しているようにみえるため、内膜の表層上皮を目印として内膜浅層の組織形態を観察することを心がけるとよい。基底層の間質は細胞密度が高いことも助けとなる。

頸部組織の混入：頸管腺過形成や、微小腺過形成を伴う粘膜組織が内膜組織とともに採取されてくることがある。内膜増殖症や内膜癌と誤認しないよう注意を要する。

嚢胞様萎縮：内膜自体は薄くなるが、腺管は嚢胞状に拡張し、いわゆるスイス・チーズ様外観を呈する。上皮は増殖症とは異なり、立方状ないし扁平で、核の腫大や重積、核分裂像などは認められない。

内膜剥離：ホルモン異常に関連した内膜剥離で、器質的疾患によらない機能性子宮出血の際にみられる内膜変化がこれに相当する。排卵が起こらずにエストロゲン刺激が遷延し

た後に起こるもの(無排卵性)と、排卵後の黄体ホルモンの異常に関連したもの(排卵性)に大きく分けられる。無排卵性剥離は視床下部一下垂体一卵巢系の機能異常によるもので、剥離の原因の8割近くを占める。思春期および更年期にみられることが多い。排卵性剥離の原因としては、黄体機能不全と黄体の存続によるプロゲステロン産生の遷延(子宮内膜剥離不全 irregular shedding)の2つが知られている。剥離の場合には共通して間質細胞の脱落による腺管の密集が認められ、内膜増殖症や内膜癌に一見類似する。特に無排卵性の剥離は内膜腺が増殖期の形態を示すため、注意を要する。しかし、個々の腺管には不規則な分岐や嚢胞状拡張などは認められず、上皮細胞の核は異型を示すことはない。好塩基性で暗調の間質細胞が凝集する像が特徴的で、これが小結節状になったものは stromal blue balls と呼ばれる。また、上皮細胞、間質細胞の核破砕物、フィブリン血栓が認められる。内膜表層では表層合胞体化生 surface syncytial change や乳頭状上皮化生 papillary proliferation が認められる。排卵性剥離内膜の場合は内膜腺上皮の細胞質は空胞を有し、管腔内には分泌物がみられる。間質の細胞密度は高く、前脱落膜変化はみられないことが多い。

異常分泌期内膜：黄体機能不全や子宮内膜剥離不全以外にも、内膜下筋腫、ポリープといったさまざまな器質的疾患、ホルモン製剤の内服により、分泌型子宮内膜増殖症と紛らわしい不整形の腺管を伴う分泌期内膜が認められることがある。部分的に剥離内膜の所見が認められることもある。

不規則増殖期内膜：エストロゲン刺激の遷延によって、局所的に小嚢胞状拡張、あるいは不規則な分岐を示す腺管を伴う増殖期内膜の形態を呈し、上皮細胞の核は腫大し、重積を示す。核分裂像もみられる。そのため、単純型子宮内膜増殖症に類似するが、内膜組織全体でびまん性あるいは領域性をもった広がりを示す変化ではなく、随所で屈曲・蛇行しながらも平行に配列し、本来の極性を保持した既存の内膜腺が、不整形の腺管の間に介在する点で区別される。細胞異型も認められない。

子宮内膜ポリープ endometrial polyp：組織学的には、内膜腺は不規則増殖期内膜で認められるような拡張や不規則な分岐を示し、核の重積や核分裂像もみられるが、著しい細胞異型を示すことはない。診断への鍵は線維成分に富んだ間質と、らせん動脈よりも太い中径以上の筋性血管の存在に気づくことである。3方向を表層上皮で覆われた組織断片の存在や、不整形の腺管を伴う内膜と正常内膜の2つが採取されており、切片上でそれぞれを認識できること、などの所見もポリープの診断の手がかりとなる。

異型ポリープ様腺筋腫 atypical polypoid adenomyoma (APAM)：限局性の内膜隆起性病変で、増殖期型の腺管と平滑筋線維の増生によって特徴づけられる⁵⁾。発生年齢は平均して40歳程度であるが、20代から閉経期前後にかけて幅広い年齢層で認められる。体部下方および頸管部に好発し、不正性器出血の原因となる。大きさは径6cmに達することもある。組織学的には、腺管が種々の程度に密集し、不規則な分岐を示すほか、桑実様細胞巣 squamous morules などを伴うため、腺管構築が複雑にみえる。また、腺管上皮の核は種々の程度に腫大し、空胞化、明瞭な核小体、重積性、核分裂像を伴うこともある。したがって、子宮内膜増殖症に一見類似するが、個々の腺管の間には好酸性の細胞質を有する紡錘形の平滑筋細胞が束状に増生しながら介在する点で区別される。APAの中にはときに再発する例があるものの、通常は良性の経過をとる。特に類内膜腺癌と同程度の構造異型度を示す病変に対して APAM of low malignant potential (APAM-LMP) という名称を用いている研究者もいる⁶⁾。

B. 内膜増殖症 endometrial hyperplasia

子宮内膜増殖症は類内膜腺癌の前駆病変で、癌への進展あるいは併存のリスクは構造異型および核異型の程度と相関がある。構造異型の有無によって単純型と複雑型に二分され、異型がみられる場合には子宮内膜異型増殖症と呼ばれる。類内膜腺癌と内膜増殖症の鑑別点は浸潤の有無にあり、診断基準は「浸潤」をどのように定義づけるかに大きく依存する。内膜増殖症を認識するポイントは、①構造、②細胞異型、の2点である。弱拡大で背景の正常内膜と明らかに異なる配列、形を示す腺管が領域性をもって存在している場合には内膜増殖症を念頭において観察を続ける。平行して、ポリープ、不規則増殖期内膜などの可能性を除外する。正常の内膜腺は種々の程度の屈曲・蛇行を示しながらも、基本的には平行に配列する。この配列からの逸脱の有無に着目する。子宮内膜増殖症を構成する腺上皮は増殖期の内膜腺上皮に類似する。核下空胞を伴う分泌型の増殖症(secretory hyperplasia)も存在するが、稀な病変であるため、プロゲステロン依存性の剥離内膜や粘膜下筋腫やポリープの存在によって修飾をうけた分泌期内膜の可能性を念頭に置いて観察する。核が腫大し、核形不整、核小体の明瞭化、重積がみられる場合には、子宮内膜異型増殖症と診断する(図1E)。

C. 内膜癌 endometrial carcinoma

高分化型類内膜腺癌と内膜増殖症の鑑別点は、①篩状構造によって特徴づけられる高度の構造異型あるいは間質の消失(図1F)、②破壊性間質浸潤に伴う線維組織増生(desmoplasia)、③間質の壊死、である⁷⁾。その他、癌の場合には、高度の好中球浸潤、泡沫状組織球の集簇、などが認められることが多いが、特異的な所見ではない。乳頭状構造は単独では浸潤を示唆する所見ではないが、癌でみられることの多い構造異常であることから、間接的に癌である可能性を示唆する所見であると理解してよい。構造異型の有無をみる場合には腺管内腔の輪郭を追うとよい。増殖症では増生している腺管の輪郭をなぞることは容易であるが、類内膜腺癌ではこれが困難となることが多い。腫瘍腺管の間の間質は僅少ないしほとんど認識することが不可能となり(back-to-back appearance)、内腔は不規則に分岐し、かつ際限なく伸びていく。この状態は「迷路のような」あるいは「走り回る子供のような」構造異型、と表現される。「rambling(ぶらぶら歩きの)glands」という表現もある。

《参考文献》

1. Trivijitsilp P, Mosher R, Sheets EE, Sun D, Crum CP. Papillary immature metaplasia (immature condyloma) of the cervix: a clinicopathologic analysis and comparison with papillary squamous carcinoma. *Hum Pathol* 1998; 29: 641—648
2. Duggan MA, Akbari M, Magliocco AM. Atypical immature cervical metaplasia: immunoprofiling and longitudinal outcome. *Hum Pathol* 2006; 37: 1473—1481
3. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press, 2003
4. Moritani S, Ioffe OB, Sagae S, Dahmouch L, Silverberg SG, Hattori T. Mitotic Activity and Apoptosis in Endocervical Glandular Lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21: 125—133
5. Mazur MT. Atypical polypoid adenomyomas of the endometrium. *Am J Surg*

Pathol 1981 ; 5 : 473—482

6. Longacre TA, Chung MH, Rouse RV, Hendrickson MR. Atypical polypoid adenomyofibromas (atypical polypoid adenomyomas) of the uterus. A clinicopathologic study of 55 cases. Am J Surg Pathol 1996 ; 20 : 1—20
7. Mazur MJ, Kurman RJ. Diagnosis of endometrial biopsies and curettings : a practical approach. New York : Springer-Verlag, 1995

