

第 46 回日本臨床細胞学会秋期大会

細胞検査士会要望教育シンポジウム

子宮内膜細胞診の診断精度向上を目指して

－化生性変化、ホルモン異常の細胞像を把握しよう－



日時 : 平成19年11月30 (金) 15:30~17:30
会場 : 仙台国際センター 第1会場 大ホール

目 次

はじめに

1. 子宮内膜細胞診疑陽性の原因となる疾患の臨床的取扱い	1
2. 子宮内膜病変の細胞・組織診断におけるピットホールー内膜の化生ー	3
3. 子宮内膜ホルモン異常の細胞像	5
4. 子宮体部内膜細胞診標本中に認められる良性異型細胞について	7
5. 子宮内膜細胞診に出現する化生上皮細胞の検討	9
6. 子宮内膜における化生(endometrial epithelial metaplastic and related change)について	1 1
7. 検討症例 1	1 3
8. 検討症例 2	1 4

はじめに

座 長 : 宮城県対がん協会細胞診センター 及川 洋恵
川崎医科大学 病理学2 森谷 卓也

子宮体癌を早期に発見するには、内膜細胞診は有効で、構造異型を主体に観察することで細胞診断精度は向上してきました。

しかし、疑陽性例に関しては必ずしも診断精度が良好とは言えず、非癌・非増殖性病変が多くを占めているのが現状で、臨床の現場でも疑陽性例の取扱いが問題になっています。

細胞診断精度向上のためには種々の問題点が上げられますが、その原因の一つとして、ホルモン環境異常内膜、細胞異型を伴う良性内膜、種々の化生細胞などの病変に対応した細胞像が把握しにくいために、過剰判定が生じている可能性が考えられます。

そこで今回、細胞診断の精度向上のため（偽陽性・疑陽性例を減らすため）に、婦人科医の新倉仁先生には「子宮内膜細胞診疑陽性の原因となる疾患の臨床的取り扱い」、病理医の森谷鈴子先生には「子宮内膜病変の細胞・組織診断におけるピットホールとして、内膜の化生」について、細胞検査士それぞれの立場においては、則松良明検査士には「子宮内膜ホルモン異常の細胞像」、今井律子検査士には「子宮内膜細胞診標本中に認められる良性異型細胞について」、江原輝彦検査士には「子宮内膜細胞診に出現する化生上皮細胞の検討」と各病変の特徴的所見を明らかにし、また問題提起をしていただくとともに、実際の対処方法などについても論じていただきます。さらに、理解を深めるために具体的な症例提示（判定困難例、反省例など）を佐渡正敏検査士と徳永英博検査士にさせていただき、最後に加来恒壽先生に「子宮内膜における化生」について特別発言をしていただきます。

今回のシンポジウムがさらに実りあるものになるように、各演者の方々に発表内容をまとめていただきハンドアウトを作成いたしました。

本シンポジウムの内容とともに、このハンドアウトが日常診療の実践において有用な情報源になることを願っております。

最後になりますが、学会前でお忙しい時期にもかかわらず原稿をまとめていただいた各演者の方々、ハンドアウト作成にご理解を示していただいた手塚学会長に深謝いたします。

子宮内膜細胞診疑陽性の原因となる疾患の臨床的取り扱い

東北大学医学部産婦人科 新倉 仁

内膜細胞診採取の対象

一般的に子宮内膜細胞診が採取されるのは不正性器出血を認めた症例に対してである。50 歳以上や閉経以降が対象とされることが多いが、40 歳以下であっても未妊婦、多嚢胞性卵巣症候群、肥満などの危険因子がある場合には施行される。不正出血がなくても超音波検査上、子宮内腔に腫瘤が疑われたり、内膜の肥厚(4~5mm 以上)がある場合にも対象とされることがある。

不正性器出血の原因

不正性器出血の原因として妊娠性、薬剤性、出血性素因などを除くと、子宮体部、頸部、膣、外陰の何らかの異常による器質性出血と器質的な疾患を認めない機能的出血に分類される。

子宮体部の器質性出血の原因としては腫瘍や子宮内膜炎のほか薬剤性、外傷、IUD などがある。このうち腫瘍には子宮内膜癌、肉腫、絨毛癌、子宮内膜増殖症や良性腫瘍である子宮(粘膜下)筋腫(図1)や内膜ポリープ(図2)がある。

機能的出血の病態としては排卵性の出血として剥脱不全内膜(irregular shedding)、不正成熟内膜(irregular ripening)、無排卵性の出血として不全増殖内膜(endometrial glandular and stromal breakdown)、不調増殖期内膜(disordered proliferative phase)、萎縮内膜(atrophic endometrium)に分類される。

このように不正出血の原因は多岐にわたり、たとえば閉経後の出血の原因として萎縮内膜が60~80%、ホルモン補充療法が15~25%、内膜ポリープが2~12%、内膜増殖症が5~10%、内膜癌が10%との報告もあり、臨床の現場で経験する原因としては増殖症以上の病変は必ずしも多くない。

疑(偽)陽性の原因となりうる良性の病態

内膜ポリープや粘膜下子宮筋腫は図1, 2のように経膣超音波や子宮鏡で診断されるが内膜の肥厚と認識されてしまう症例も存在する。実際に採取される子宮内膜は図3、図4に示したような拡張腺管やstromal break downの変化(図5)を一部に伴う場合もあり、疑陽性の診断となりうる。子宮内膜炎でも同様であり、炎症の治療後に再検する必要がある。

また、機能的出血の原因である不全増殖内膜は増殖期の腺上皮が広範囲にわたって断片化し、その周

囲に凝集した間質細胞の集塊が特徴的で腺がback-to-back 様に出現することから増殖症との鑑別が必要になる。不調増殖期内膜(図6)は排卵に至らない存続卵胞からの持続的エストロゲン分泌により過度の内膜増殖をきたした状態で腺間質細胞の増殖と嚢胞状拡張、腺の分枝など不規則な形態をとり、単純型子宮内膜増殖症と類似するがその変化は極狭い範囲に限局することで鑑別される。萎縮内膜でも拡張腺管や不整形集塊などの異常細胞集塊を認めることがあり、疑陽性の診断とされることがある。

疑陽性に対する臨床的な解釈と具体的対応

一般的に、疑陽性の診断がついた症例に対しては、採取される側にとって疼痛も強く、細胞診採取より侵襲の大きな内膜の搔爬、組織診による確定診断が必要とされる。そもそも、盲目的に行われる検査であり、採取される範囲も限局した内膜の組織診が比較的採取される範囲の広い細胞診というスクリーニング検査に対する精密検査、確定診断といえるかは難しい問題である。この根本的な問題の存在が、細胞診の結果と組織診の結果を合わせて解釈する必要性や重要性、その後に臨床的対応を的確に選択する難しさにつながっている。もう一つの問題はホルモン異常や単純型の増殖症程度の存在を疑う症例から、異型増殖症はあるが内膜癌とは断定できないという症例まで、全て疑陽性の範疇に入ることである。同じ疑陽性でも、細胞診か組織診のどちらかで異型増殖症以上を疑うのであれば、臨床的にはエストロゲン、プロゲステロン合剤(EP合剤)での治療は選択しづらく、追加の検査として子宮鏡での精査や麻酔下での全面搔爬まで考慮することになる。逆にホルモン異常を疑い、細胞診の再検での経過観察とすることができれば、ホルモン剤投与のみで搔爬すら必要ない事になる。このような点からも内膜細胞診では推定される疾患についてのコメントは臨床的に重要である。

具体的な対応としては、ホルモン異常程度を疑う病変の場合には、患者の希望により止血剤程度で経過を観察するか、無排卵の状態に起因する病態に対する治療が行われる。性成熟期で挙児希望あればEP合剤で出血に対して加療した後に、積極的に排卵誘発剤を使用する。挙児希望なければ周期的にエストロゲン、プロゲステロン合剤を投与する。更年期や老年期で出血が長引く場合にはEP合剤で治療する。器質的な疾患が疑われる場合には子宮鏡での検査および子宮鏡下の病変の切除により治療可能である。

以上のような治療後に細胞診を再検することで良性の変化であることが確認される。

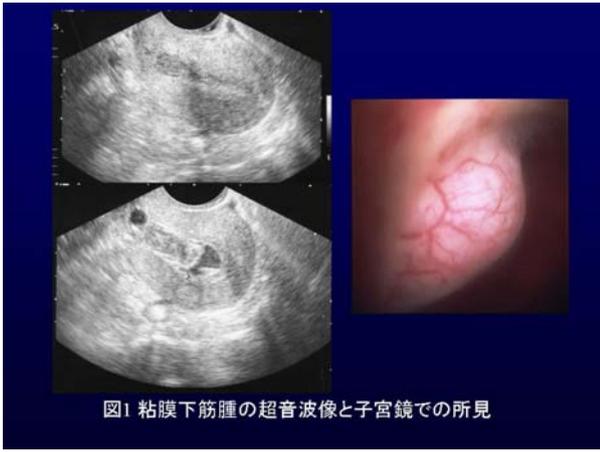


図1 粘膜下筋腫の超音波像と子宮鏡での所見

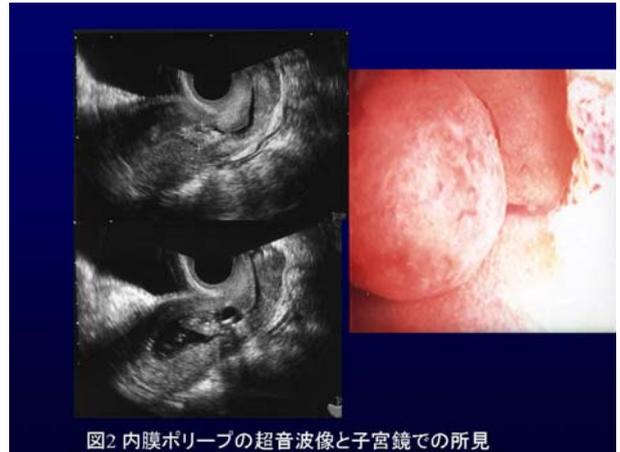


図2 内膜ポリープの超音波像と子宮鏡での所見

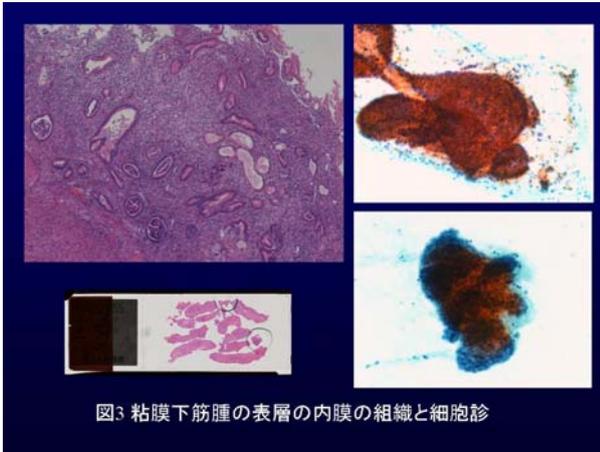


図3 粘膜下筋腫の表層の内膜の組織と細胞診

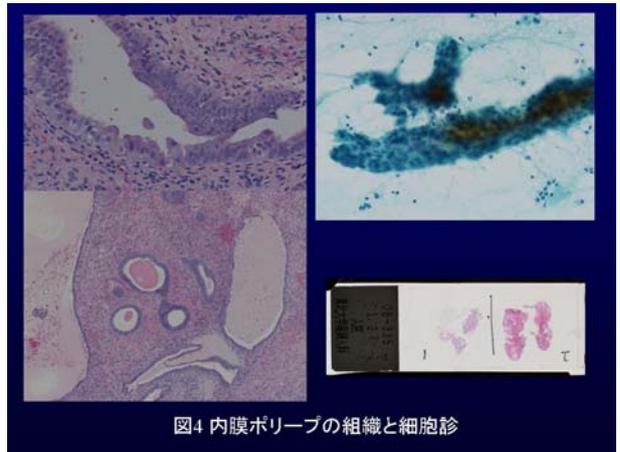


図4 内膜ポリープの組織と細胞診

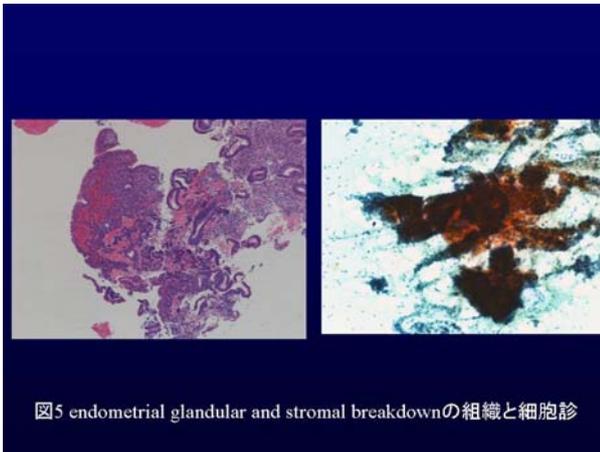


図5 endometrial glandular and stromal breakdownの組織と細胞診

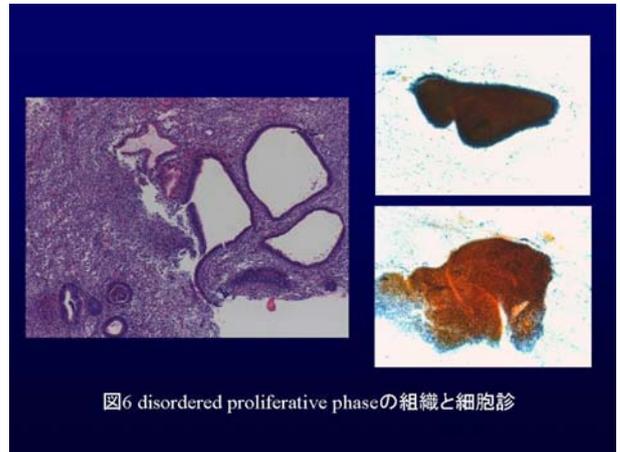


図6 disordered proliferative phaseの組織と細胞診

子宮内膜病変の細胞・組織診断における ピットフォールー内膜の化生ー

名古屋医療センター研究検査科
森谷鈴子、市原周、矢田啓二、
玉置和仁、小柏均
豊橋医療センター研究検査科
杉浦文美

内膜上皮の化生とは、内膜上皮細胞の形態が本来とは異なる形態に変化する現象を総称している。内膜上皮であるのに卵管上皮の形態を呈したり (tubal metaplasia あるいは ciliary change)、頸管粘液腺上皮の形態 (mucinous metaplasia) や扁平上皮に変化 (squamous metaplasia) する場合は「正常の上皮が別の場所の正常上皮に変わる」という本来の化生の定義に当てはまる。一方、好酸性上皮化生 (eosinophilic cell change) や明細胞化生 (clear cell change)、hobnail cell change は本来どこにも無い形態の上皮に変わるので、化生というよりは change と呼んだほうが相応しい。また、細胞個々のレベルでの変化ではなく、構築の変化を来たすものとして表層合胞体 / 乳頭状化生 (surface syncytial/papillary change) がある。単一細胞レベルでも複数の化生が混在することは稀ではなく、卵管上皮化生や表層合胞体 / 乳頭状化生が好酸性を呈することはかなり多い。

化生は非増殖性内膜組織のみならず、種々の内膜増殖症や癌病変中の上皮細胞にもおこる。これに加え、化生細胞は時に異型を帯びてくることがある。このため、内膜上皮の化生は病変の過剰診断と過小診断の双方の危険性を秘めている。とりわけ出現頻度が高く、かつ良悪判定上の pitfall となりうる好酸性上皮化生、表層合胞体 / 乳頭状化生、粘液化生について取り上げた。

好酸性上皮化生では核は丸みを帯びてやや腫大し、時に核小体が明瞭となるこ

とがある。図 1 は増殖期内膜の中の少数の腺管に見られた好酸性上皮化生である。内腔に向かう上皮の軽い乳頭状突出も伴っている。ただしこれと全く同じ所見を呈する腺管が内膜増殖症の腺管の一部に見られることもある。よって良悪性の判定は、標本全体を見て化生を起こしている場所以外の所見が何であるかによって判断する。化生細胞の異型が強いからといって即癌と判定してはいけない。

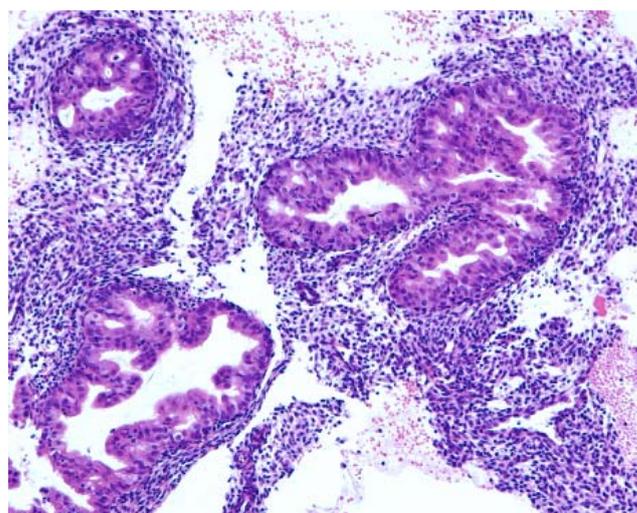


図 1. 好酸性の豊富な胞体を持つ上皮がみられ、腺の内腔に乳頭状に突出している。核は円形で腫大し、核小体が見られる。

図 2 は表層合胞体 / 乳頭状化生である。内膜表面に重層化した細胞境界不明瞭な上皮が見られ、乳頭状に突出した構造が混在している (図 2)。核は腫大している。この変化はホルモン異常による glandular and stromal breakdown で見られる他、内膜ポリープの表面や癌に接する非腫瘍部の内膜表層部、種々の増殖症においても見られる。内膜組織への何らかの障害に対する再生性・反応性の変化が発生機序として考えられている。尚、癌組織の表層部にも類似の変化を見ることがある。よってこの変化も好酸性上皮化生の場合と同様、背景内膜組織の形態を総合して良悪の判定を行う必要がある。また、そのためには評価に十分な量の検体が採取されていることが重要であり、

少量の表層組織のみしか得られない場合には良悪判定は困難である。

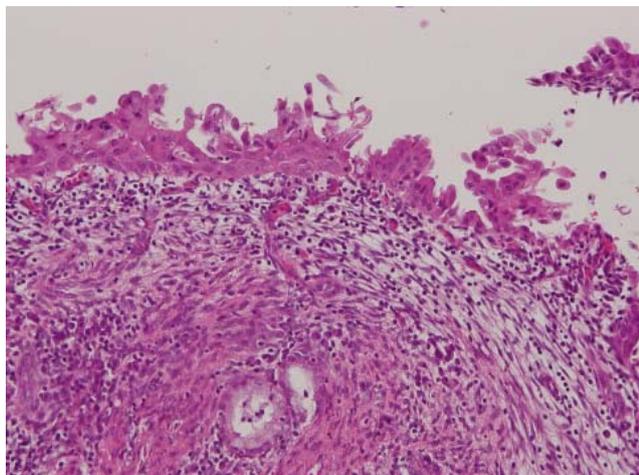


図2. 萎縮性内膜の表層部に見られた表層合胞体/乳頭状化生。細胞質は好酸性で、好酸性上皮化生も伴っている。核は腫大している。この例は、近傍に類内膜腺癌が存在していた。

粘液上皮化生は、非増殖性内膜に見られた場合、細胞診標本では頸管腺上皮の混入と区別がつかないが、両者を敢えて区別する臨床的意義は乏しい。一方類内膜腺癌の上皮の一部が粘液性上皮の形態を示す場合がある(図3)。(この変化が極端に目立ち病巣の大部分を占めると、粘液性腺癌に分類される。) 腫瘍性粘液性上皮を伴う類内膜腺癌では、腫瘍細胞の異型が乏しいために細胞診では「頸管粘液腺上皮が混入したもの」と過小診断される危険性がある。しかし悪性を疑う腺密度の増加や構造異型があり、周囲には通常の内臓癌の組織形態をとる部分が存在している。このような組織所見に対応して、細胞診では背景の異常構築を示す上皮集塊の存在や粘液性上皮集塊のわずかな核異型、配列の異常が悪性を疑う手がかりとなる(図4)。

乳癌の増加に伴うタモキシフェン投与患者の増加、ホルモン補充療法の増加などの影響で、化生を伴う内膜病変に接する機会は増加してきている。日常診断業務においては、化生という現象があるということ認識し、局所的な細胞異型に

とられず、背景所見を十分考慮することが必要である。また、良悪判定に十分な情報が得られない場合にはどのような病変の可能性があり得るかについてコメントすることが望まれる。

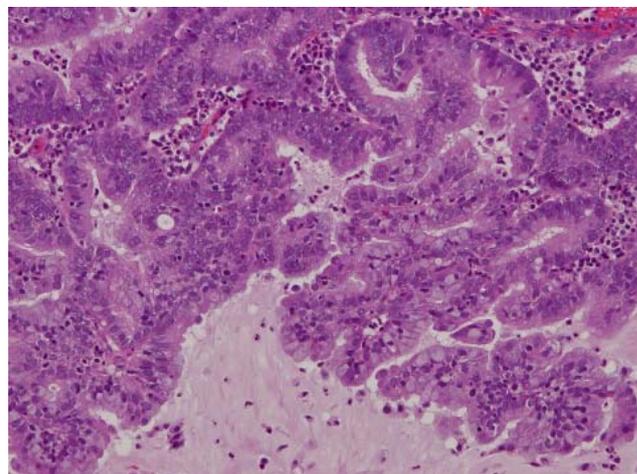


図3. 粘液性分化を示す類内膜腺癌。写真上1/3には通常の種類内膜型上皮が見られるが、下方の腺管では頸管腺と類似した粘液性の腫瘍性上皮が見られる。

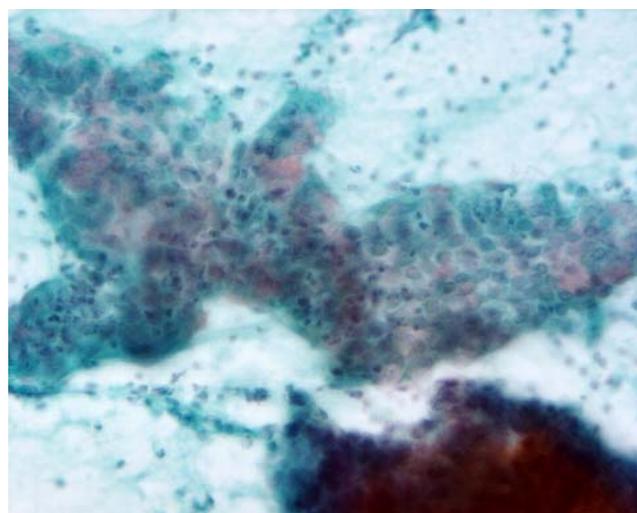


図4. 粘液性分化を示す類内膜癌の細胞診所見。頸管粘液腺に類似した粘液性上皮の集塊であるが、構築の異常と軽度の核腫大を認める。

ホルモン環境異常における 子宮内膜の細胞像

倉敷中央病院 病理検査科
則松良明

Dysfunctional uterine bleeding (DUB)

機能性子宮出血

体部に月経、妊娠や器質的病変（腫瘍、外傷、炎症）を認めない（証明できない）ときに起こった内膜性出血。視床下部-下垂体-卵巣-子宮内膜のサイクルの異常。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。

Glandular and Stromal Breakdown Associated with Anovulation

無排卵に関連した腺・間質の脱落

初潮時／閉経前後（更年期）に多いが、性成熟期にはいつでも起こりうる。排卵が障害され成熟卵胞が存続（黄体形成なし）→ エストロゲンにより内膜は増殖するが、排卵を欠くためプロゲステロンの分泌がなく、分泌期にならない（正常増殖期像～過度増殖像、若年性では発育不全）→ その後エストロゲンの消退出血または長期持続後破綻出血。無月経が多い。

病理学的所見

1) Endometrial glandular and stromal breakdown (EGBD)

エストロゲンの作用（刺激）が比較的少ない時には、内膜の広範な断片化が起こる。増殖期内膜腺と間質を含む小断片が見られる（Fig. 1）。基質が溶解するため、間質細胞は凝集し密な集簇を形成する。それらは濃染クロマチン核を有し、細胞質は乏しいかもしくは見られない（Fig. 2）。正常な構築は虚脱し、内膜腺の間に間質が介在せず内膜腺は不規則にちぎれたように配列する。核の破碎物質がしばしば認められる。増殖期子宮内膜を背景にみられる場合は、無排卵性出血の所見として矛盾しない。

2) Proliferative phase with focal glandular and stromal breakdown

1)に比べエストロゲンの作用が長い／強い場合、断片化は一部でみられるだけである。

3) Disordered proliferative phase (DPP)

1)、2)の背景となる増殖期内膜の腺管の一部が嚢胞状から不規則に拡張している場合のこと。その部

分は“simple hyperplasia”に似ているが、あくまで“focal”な変化である。

4) Focal glandular crowding

まれに、複雑に密集した腺が別の場所の正常内膜において認められることがあるが、それはアーティファクトであり、不規則増殖内膜や“focal”な増殖症と間違っはいけない。

5) Surface syncytial/papillary change

表層合胞体／乳頭状化生は、間質脱落および出血と関連している上皮性の変化である。この病巣は化生性変化というよりも変性／再生過程を反映している。そして真の乳頭増殖形成でないため、好酸性細胞変化、乳頭状合胞性変化、表層合胞性変化と言われている。これらの病巣は通常、表層被覆上皮に発生するが、腺にも発生する。表層被覆上皮において、好酸性細胞質、不明瞭な細胞境界、中程度に目立つ核小体を伴う細胞は、濃縮間質細胞をとり囲み盛り上がって見られる（Fig. 3）。

6) Thin-walled ectatic venules

正常月経期内膜ではめったに遭遇しない異常所見として、拡張し壁が薄くなった毛細血管内でフィブリン血栓が認められる。正常月経周期の出血は、螺旋動脈の律動的血管痙攣と弛緩の結果であり、機能層の完全な自己的脱落に帰着する。無排卵性周期において、螺旋動脈は十分に成長することができなく、そして拡張した壁の薄い細静脈は血栓症となる。子宮内膜は、無秩序で部分的な間質壊死となるため、不完全な脱落となる。

Differential Diagnosis 鑑別診断

間質の虚脱のための二次的な腺構造の密集（Focal glandular crowding）は、一見、増殖症や癌と類似する。しかしながら、腺・間質脱落での腺は、正常であり、その上皮は重層性、異型性、著明な分裂像がみられない。月経期子宮内膜においては前脱落膜の反応が認められ、それらの腺は通常拡張し、分泌期像が見られる。

(Sherman.M.E et al, Blaustein's Pathology of the female genital tract, 5th edition . 2001 ; 431-439.)

Cytologic findings 細胞所見

EGBDでの特徴的組織像である「内膜腺の断片化」、「間質細胞の変性凝集」、「表層合胞体／乳頭状化生」は、細胞標本において、それぞれ「断片化塊」、「間質細胞凝集塊」、「間質細胞凝集塊を含む化生性不整形突出集塊」として認識される。

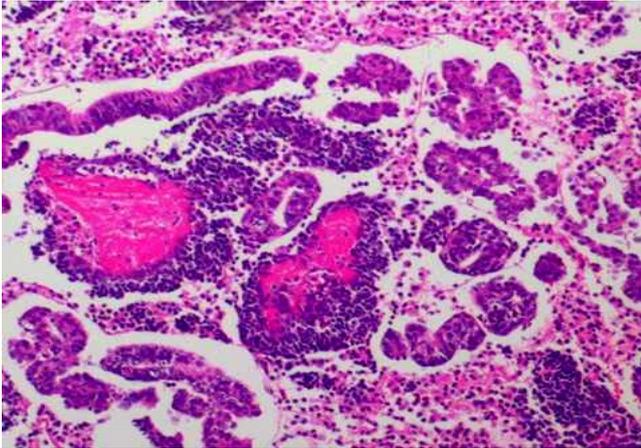


Fig 1A. 内膜腺の断片化像；増殖期像を示し、出血やフィブリンの析出がみられる中、間質の脱落に起因する内膜腺の断片化や変性凝集を起こした間質細胞がみられる。

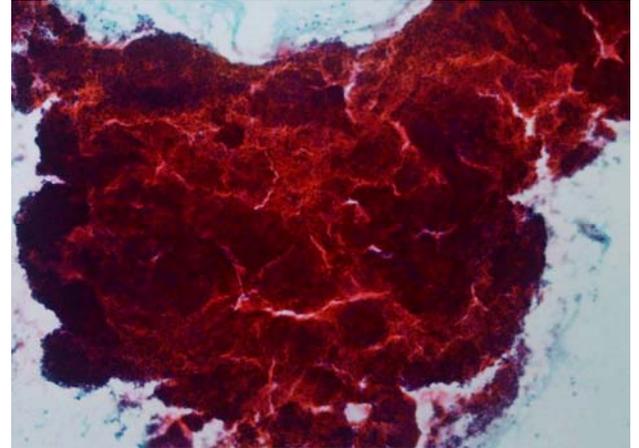


Fig 1B. 断片化塊；弱拡大では一見、不規則な腺集塊が密集しているように見えるが、よく観察すると、内膜腺や間質細胞凝集塊が不規則に分布し、それらの間は出血やフィブリンを認める。

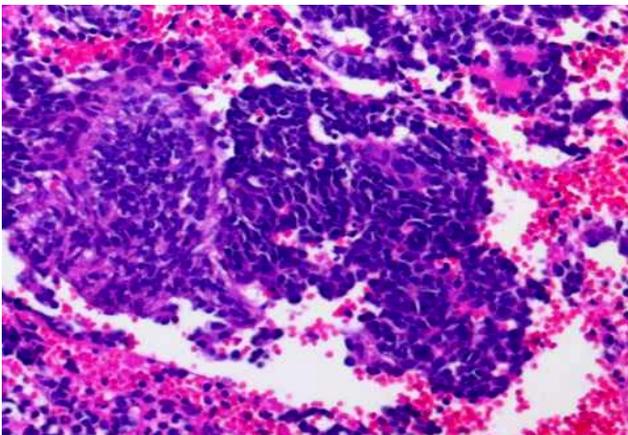


Fig 2A. 間質細胞の変性凝集像；過染色核を有し、ほとんど細胞質を持たない内膜間質細胞が密集し、緻密なかたまりを形成している。

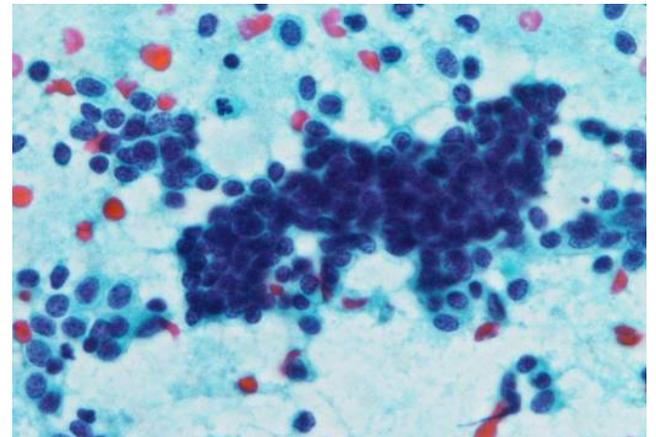


Fig 2B. 間質細胞凝集塊；核は収縮・密集し、核クロマチンは粗凝集、ゴマ塩状で、細胞質が認められない。20個以上の出現はEGBDを示唆する所見である。

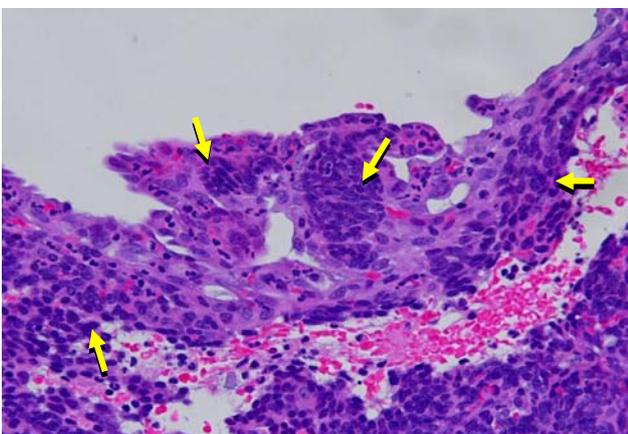


Fig 3A. 乳頭状化生；表層被覆上皮での乳頭状化生において、間質細胞凝集塊が内包された像や、付着像が観察される。

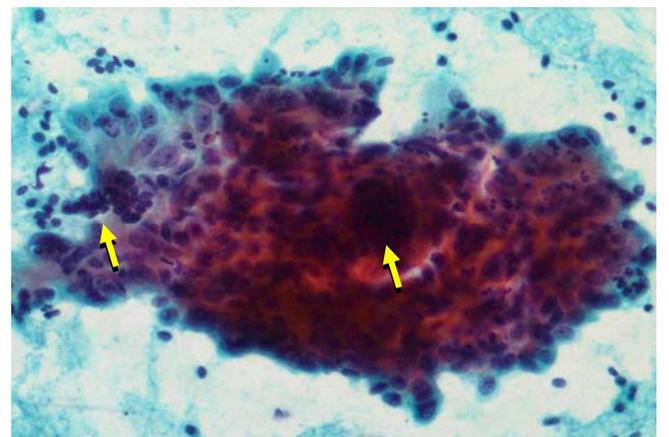


Fig 3B. 乳頭状化生；集塊中に間質細胞凝集塊の内包像や付着像が見られる場合、表層被覆上皮由来であり、EGBDを示唆する所見である。

子宮体部内膜細胞診標本中に認められる 良性異型細胞について

東海市民病院¹⁾ 名古屋掖済会病院²⁾
今井律子¹⁾ 夏目園子²⁾ 高木里枝²⁾
田中端穂²⁾ 氏平伸子²⁾ 佐竹立成²⁾

【はじめに】

子宮体部内膜細胞診標本（以下 Pap. 標本）を観察する場合、「良性と考えられるが異型を示す細胞（以下良性異型細胞）」を認め、細胞判定に苦慮することがある。今回、良性異型細胞の由来する組織像を調査したので報告する。

【対象】

細胞判定陰性で Pap. 標本と同時にセルブロック (CB) 標本が作製された 214 例、を対象とした。これらには妊娠、腫瘍、内膜増殖症は含まれていない。対象とした Pap. 標本上の良性異型細胞は顕微鏡の焦点が 2ヶ所以上合う細胞集団とした。対照症例として組織診断にて類内膜腺癌 Grade I (G1 腺癌) と診断された 45 例の細胞診標本を用いた。

【方法】

1) Pap. 標本と CB 標本を対比して観察し、良性異型細胞の由来する組織像を検討した。2) 良性異型細胞の①剥離形態（独自にスコア化した数値、図 1 参照）、②核径（長径×短径：1 症例 20 個の核径を計測し、平均値を算出）③間質細胞の出現頻度を調査し、それぞれ G1 腺癌と比較した。間質は大型間質：間質集団の長径が対物 20 倍視野 1/2 以上、中型間質：1/4 以上 1/2 未満、小型間質：1/4 未満、螺旋状間質、孤在性間質、凝集間質：核が接しているか重積して認められ、細胞質が不明瞭となった間質細胞 20 個以上からなる集団の 6 種類に分類した。

【結果】

1) 良性異型細胞の由来する組織、細胞は以下の a, b に分類された。a) 内膜被覆上皮細胞の増生組織で（図 2）、Pap. 標本に 119/214 例 (56%)、CB 標本に 101/214 例 (47%) の頻度で認められた。これらの細胞は WHO 分類による surface syncytial change に由来する。b) 内膜間質細胞の集団（凝集間質、図 3）で、27/80 例 (34%) に認められた。

2)-①各細胞の剥離形態スコアを表 1 に示す。

剥離形態スコアは surface syncytial change が 3 点以下、G1 腺癌および凝集間質が 4 点以上を示した。

2)-②各細胞の核径を表 2 に示す。間質、surface syncytial change、G1 腺癌の順に長径、短径共に長くなり、核径の長短径比は 1.0 に近づき核が丸みを帯びてくる。

2)-③間質細胞の出現頻度を表 3 に示す。間質細胞の出現頻度は G1 腺癌では陰性標本に比較して低く、凝集間質は認められなかった。

【まとめ】

1. 内膜細胞診標本に認められる良性異型細胞は surface syncytial change に由来する細胞と集団を形成する内膜間質細胞の集団のうち上記の凝集間質に分類された。
2. G1 腺癌細胞と surface syncytial change に由来する細胞の鑑別は核径及び剥離形態スコアと、間質細胞集団の出現頻度が参考になる。
3. G1 腺癌細胞と間質細胞の鑑別は核径が参考になる。

〔剥離形態スコア〕：剥離形態のスコアは重積性と核密度の合計点数とする。

a) 重積性

- 1 点：強拡大で細胞集団を観察し、初めて核が観察された位置から焦点を移動し次の核が観察されたら 1 点とする。
- 2 点：その位置からさらに焦点を移動させて次の核が観察されたら 2 点として点数が加算される。観察を続け、焦点の回数を重積の点数とする。ただし、各焦点に観察される細胞集団がシート状に観察される場合は重積としない。

b) 核密度

- 1 点：核と核が接して観察される場合。
- 2 点：核が重なり合って観察される場合を 2 点とする。

文献

今井律子、夏目園子、佐竹立成他、

子宮内膜細胞に認められる「良性異型細胞」について
日臨細胞誌 1997 ; 36 : 484~489.

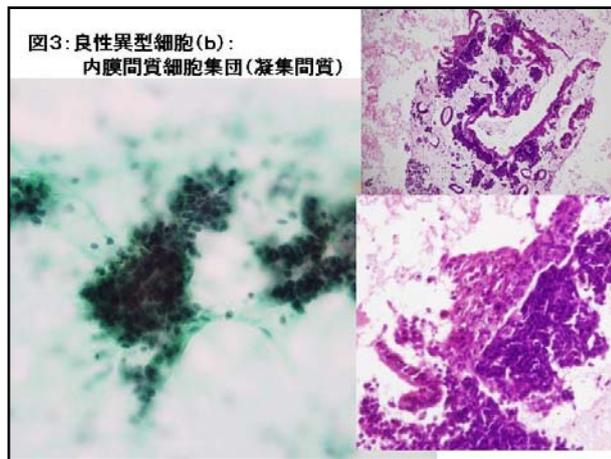
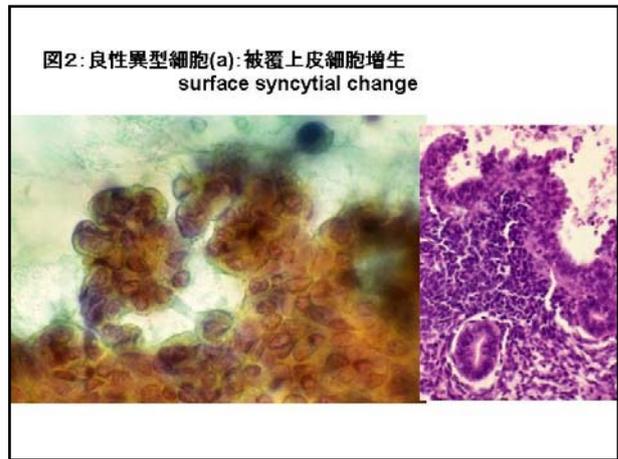
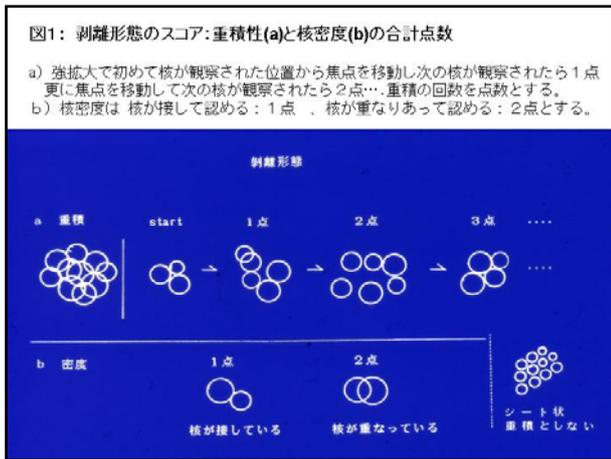


表1: 剥離形態

剥離形態スコア	0	1	2	3	4	5↑
Surface syncytial change n=95		29	57	9		
類内膜腺癌(G1) n=23					14	9
凝集間質 n=23					5	18

表2: 核径の平均値

核径計測	例数(n)	長径×短径	長径/短径比
間質細胞	20	7.6×5.0	1.52
Surface syncytial change	20	9.2×6.5	1.43
G1腺癌細胞	13	9.5×8.2	1.16

核径の平均値: 1例20個の核を計測して算出。

ウイルクソンU検定(p<0.001)でG1腺癌と間質細胞の間、およびG1腺癌とSurface syncytial changeの間に有意差が認められる。

表3: 間質細胞の出現頻度 (%)

種類	小型	中型	大型	螺旋状	孤在性	凝集
陰性例 n=80	58	43	36	66	75	34
G1腺癌 n=45	16	11	22	33	38	0

間質の種類
大型: 間質集団の長径が対物20倍視野1/2以上
中型: 1/4以上1/2未満、
小型: 1/4未満
凝集間質: 核が接しているか重積して認められ細胞質が不明瞭となった
間質細胞20個以上から成る集団

子宮内膜細胞診に出現する化生上皮細胞の検討

埼玉社会保険病院病理部¹⁾, 石心会狭山病院病理²⁾
江原輝彦(CT)¹⁾, 是松元子(CT)¹⁾ 下地恵吉(CT)¹⁾
, 河村憲一(CT)¹⁾ 松井宏江(CT)¹⁾, 古泉景子(CT)¹⁾
鶴岡慎悟(CT)¹⁾, 清水 健(MD)¹⁾ 鈴木雅子(MD)²⁾

【はじめに】内膜細胞診において子宮内膜上皮化生(以下化生)は種々の良性病変でしばしば認められ、時には増殖症や癌などを推測する上で役立つことがある。また一方で化生上皮は異型的にみえることがあり、時として誤陽性の原因にもなりうる。

【材料】当院において2006年の1年間にエンドサイトにより採取されパパンニコロウ染色された1440例(年齢は28~90歳, 平均52.1歳)の子宮内膜細胞診標本を用いた。症例の内訳は増殖症を除く良性症例(以下良性)1389例, 単純型子宮内膜増殖症(以下単純型)12例, 複雑型子宮内膜増殖症(以下複雑型)16例, 複雑型子宮内膜異型増殖症(以下異型複雑型)5例, 類内膜腺癌18例であった。なお, 子宮内膜増殖症以上の病変は組織診で確認された症例を用いた。

【方法】扁平上皮化生, 好酸性化生, 線毛上皮化生, 粘液性化生, 乳頭状化生及び明細胞化生に表層合胞状化生, Hobnail cell changeを加えた8化生の出現について検討した。また, マイクロメーターを用い化生細胞の核長径を計測した。

【結果】①化生細胞は全1440例中514例(出現率35.7%)にみられた。②病変別化生細胞の出現率は, 良性34.8%(484例), 単純型53.3%(7例), 複雑型38.9%(7例), 異型複雑型80.0%(4例), 類内膜腺癌66.7%(12例)であり, 異型複雑型, 類内膜腺癌で高率であった。③良性に比し増殖症以上の病変で扁平上皮化生, 好酸性化生, 線毛上皮化生の出現頻度が高かったが, とくに扁平上皮化生では増殖症・癌例で良性の10倍以上と高率であった。④異型複雑型や類内膜腺癌では単純型, 複雑型に比し化生の出現頻度が高くなった。それぞれの化生の

内訳では扁平上皮化生は癌例で最も頻度が高く, 好酸性化生は異型複雑型で80%と高率であった。⑤核長径は分泌期内膜細胞(平均6.8 μ m)に比し大部分の化生細胞は大型で, 特に扁平上皮化生(平均8.1 μ m)と好酸性化生(平均8.4 μ m)は大型であった。⑥化生細胞集塊の形状では整形は良性に多く, 不整形は異型複雑型や類内膜腺癌が多かった。⑦良性に比し増殖症以上の病変で1標本上にみられる化生の数は増加し, 特に異型複雑型と類内膜腺癌で多数の化生細胞集塊がみられた。⑧化生細胞の種類については増殖症・癌例で多様性がみられた。

【考察】化生細胞の出現頻度は35.7%(514例)と比較的高率にみられ, スクリーニングに際して化生性細胞を目にすることが稀ではないことがうかがわれた。増殖症・癌例における化生細胞出現率では類内膜腺癌において好酸性化生が55.6%, 扁平上皮化生が22.2%, 粘液性化生が22.2%と高い出現率を示した。また, 異型複雑型では好酸性化生が80%と非常に高率にみられた。

粘液性化生は良性から癌まで予想以上に高率にみられた。線毛上皮化生は良性よりは増殖症以上の病変でやや多かった。

核長径は分泌期内膜と比較し良性症例の化生細胞の核はやや大型で, 増殖症や癌例ではさらに大きくなる傾向があった。核が大型であることが誤陽性の一因となり得ると思われた。

好酸性化生細胞に線毛がみられたり, 好酸性化生細胞に粘液を認めたりなど複数の性格を持つ化生細胞が少なからず存在した。その正確な細分類は困難なことがあると思われた。

化生細胞集塊の出現数は増殖症以上の病変では多く, かつ様々な出現様式を認めることわかった。このことがスクリーニング時に多彩な像と感ずる一因と考えられた。

【まとめ】増殖症以上の病変の細胞診断において内膜腺上皮集塊などの観察に加え, 化生を認識することも診断の一助となると思われた。化生細胞の臨床細胞学的意義などについて今後も症例の蓄積が重要と考えられた。

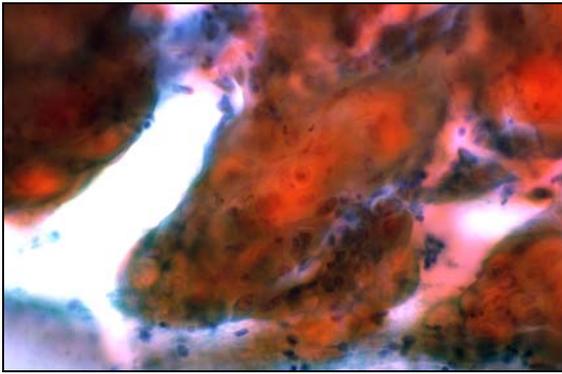


Photo 1. 扁平上皮化生

扁平上皮への形態的变化を示す。細胞質は厚く、広く、時に角化がみられる。

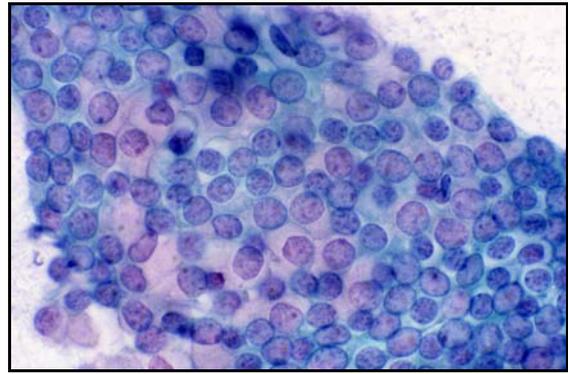


Photo 4. 粘液性化生

細胞質内に粘液を有する。頸管腺細胞に類似した形態を示す。体内膜との移行像が鑑別の助けとなる。

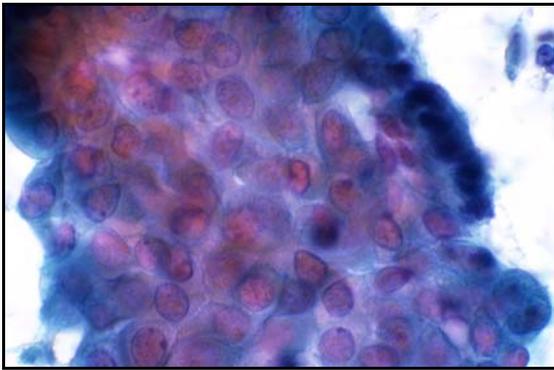


Photo 2. 好酸性化生

細胞は比較的大型でやや広い細胞質を有する。細胞質はライトグリーンあるいはエオジン好染性を示す。

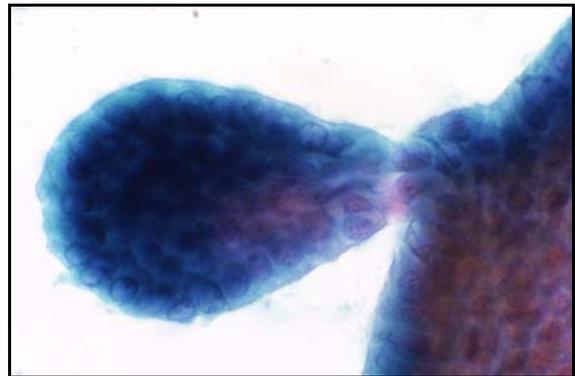


Photo 5. 乳頭状化生

乳頭状化生は内膜腺の乳頭状突出が特徴であるが、軸となる間質部分の線維血管間質はみられない。

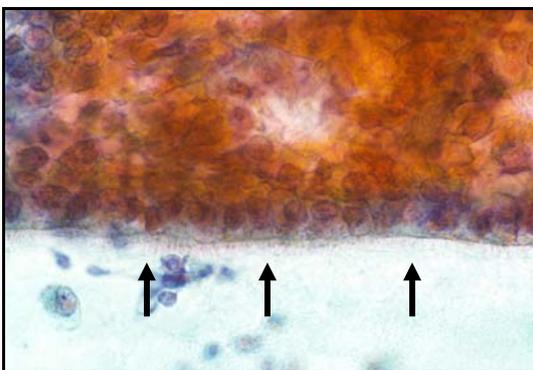


Photo 3. 線毛上皮化生

最も頻度の高い化生の一つ。細胞質辺縁に褐色調の線毛を有する。

【文献】

- 1) Kurman, R.J.:Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.5th ed, Springer-Verlag.New York.2002
- 2) 森谷卓也. 子宮内膜増殖症と鑑別すべき非腫瘍性病変. 石倉浩, 本山悌一, 森谷卓也, 手島伸一, 子宮腫瘍病理アトラス. 東京:文光堂, 2007:239-243.
- 3) 加来恒尋, 河野善明, 萩原聖子, 平川俊夫. 子宮内膜における化生性変化. 病理と臨床;22(4):363-368
- 4) 鈴木雅子, 江原輝彦, 是松元子. 子宮内膜の化生性病変. 日臨埼玉支部会誌 ; 21:55-56.

子宮内膜における化生(endometrial epithelial metaplastic and related changes)について

九州大学大学院医学研究院保健学部門
加来 恒壽

子宮内膜細胞診の診断を行う際に子宮内膜上皮化生についての十分な理解が必要である。

子宮内膜上皮の生理的変化の一つとしてミューラー管上皮が形成する各種上皮(扁平上皮:子宮腔部、粘膜上皮:子宮頸管上皮、線毛(絨毛)上皮:卵管上皮など)の形態へと変化する各種の内膜上皮化生が存在する(Hendrickson MR, Kempson RL. Am J Surg Pathol 1980, 4:525; Andersen WA. Am J Obstet Gynecol 1987, 157:597)。Silverbergらは変化(change)と呼ぶ方が適切であるものがあると述べている(Silverberg SG, Kurman RJ:Atlas of tumor pathology. Tumor of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease, 3 series, AFIP, Washington DC, 1992)。

我々の検討でも正常内膜で45%、内膜増殖症で約70%、癌周囲の内膜で60%にいずれかの化生が認められた。好酸性上皮化生が最も出現頻度が高く、線毛上皮化生および扁平上皮化生も多くみられた。その他に粘液上皮化生、明細胞上皮化生、表層合胞体化生、乳頭状上皮化生などがありしばしば複数の化生が共存し、これらの変化は局所的に見られる場合と、瀰漫性に見られることがある(Kaku T, et al. Obstet Gynecol 1992, 80:812; Kaku T, Silverberg SG, et al. Int J Gynecol Pathol 1993, 12:297)。後者の場合、内膜増殖症を伴うことが多い。Hendrickson、Kempsonらは70%以上のものがエストロゲン製剤の服用歴があると報告し、高エストロゲン状態が関与しているものと述べている。またタモキシフェン服用で、20-33%に粘液上皮化生、明細胞上皮化生、乳頭状上皮化生がみられる(Deligdisch L. Gynecol Oncol 2000, 78:181; Dallenbach-Hellweg G. Arch Gynecol Obstet 2000, 263:170)。またポリープ、内膜炎、外傷、ビタミンA欠乏症の症例でも複数の化生が共存する。

細胞周期の制御をしているサイクリン D1は内膜癌、内膜増殖症で高率に過剰発現している。また正常内膜、卵管上皮化生に比べ乳頭状上皮化生、扁平上皮化生、合胞上皮化生でサイクリンD1の過剰発現が報告されている(Quddus MR. Arch Pathol Lab Med 2002, 126:459)。乳頭状上皮化生の45%、卵管上皮化生80%、好酸性上皮化生57%でp53が不均一に弱陽性となり、DNAの障害が起こっている可能性が示唆されている

(Quddus MR. Histopathology 1999, 35:44)。卵管上皮化生ではp16が子宮内膜癌と同様に高頻度に発現しており、前癌病変の可能性がある(Sherwood JB. Gynecol Oncol 1997, 66:141)。

化生は内膜増殖症に合併している頻度が高いが、内膜増殖症に関連しない化生もある。Kurmanらは後者のものは特に臨床的意義はないと述べている(Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract. 5th ed, Springer-Verlag, New York, 2002)。しかし我々は化生が観察される症例は、高エストロゲン状態と、後述するI型内膜癌との関連があると考えている(Obstet Gynecol 1992, 80:812)。また化生は複雑な構造を示すことがあり内膜癌との鑑別が大切である。さらに各種の化生を基にして線毛(絨毛)細胞型類内膜腺癌や粘液性腺癌、明細胞腺癌などの癌が発生すると推測されており、これらの癌と化生の関連や鑑別は大切である。

(1) 扁平上皮化生(squamous metaplasia and morules)

豊富な胞体の細胞が敷石状配列を示し、角化および細胞間橋が見られる。紡錘形細胞の集団が腺腔内に境界明瞭な胞巣を形成する(桑実状;morule)ことがある。

(2) 線毛(絨毛)上皮化生(ciliary change)

内膜腺の一部の上皮細胞に線毛(絨毛)がみられる。時に重層化し篩状を呈するときがある(図1)。細胞異型がない点で癌と鑑別される。高頻度に好酸性上皮化生を伴う。

(3) 好酸性上皮化生(eosinophilic cell change, including oncocytic)

最も頻度が高い化生の一つである。胞体が好酸性に形態変化することが特徴である(図1)。線毛上皮と同時に出現し、しばしば内膜増殖症と合併する。

(4) 表層合胞体化生(surface syncytial change)

内膜の表層の被覆上皮に出現し、乳頭状の発育を示し、各細胞の境界が不鮮明で合胞体状の形態を呈する。しばしば好中球の浸潤が見られる(図2)。

(5) 粘液上皮化生(mucinous metaplasia)

頸管腺上皮に類似し高円柱状で粘液を充満した胞体で、核が基底にある(図3)。Nucciらは粘液化生上皮の増殖で複雑な構造を持ち篩状の小さな腺管様構造からなる症例の64%は経過観察中に内膜癌が見つかり、また40%はホルモン補充療法を受けていたと報告している。(Mod Pathol 1999, 12:1137)。

(6) 乳頭状上皮化生(papillary proliferation)

著明な乳頭状の発育が特徴である。いろいろな程度に分岐を持っている。Lehman と Hart は悪性細胞で見られるような核異型のない乳頭状発育をする 9 例全例で再発なく無病であったと報告している (Am J Surg Pathol 2001, 25:1347)。

(7) Hobnail cell change

大きな核を持ち内腔側に突出する形態変化である。

(8) 明細胞上皮化生(clear cell change)

内膜腺上皮が明るい胞体を持った形態の変化で、胞体はグリコーゲンに富む。

(9) Arias-Stella change

通常は妊娠 (子宮外妊娠も含む) や、絨毛性疾患に伴う形態変化である。

2、化生と内膜癌との鑑別

Hendrickson and Kempson らは、内膜上皮化生について癌との鑑別に役立つ4つのポイントを挙げている (Am J Surg Pathol 1980, 4:525)。

1) 好酸性細胞の出現は必ずしも癌を意味しない。好酸性上皮化生では細胞質は好酸性に強く染まり、核は円形で大きさは均一で、異型がない。

2) 線毛上皮化生は線毛上皮癌との鑑別が問題になるが、癌が線毛細胞を持つことは極めて稀で、線毛細胞の増殖は大部分が良性である。線毛上皮癌は明らかに悪性とわかる高度の細胞異型を示す。

3) 間質浸潤が認められない。

4) 核分裂像が見られない。

付、内膜増殖症の腺管の一部で内膜上皮化生が観察されることがある (hyperplastic metaplasia)。

3、細胞診上の留意点

細胞診では化生細胞は重積性のない平面状 (シート状) 配列で出現し、核は腫大しているが類円形で、クロマチン分布は均一で核縁の肥厚はない。核小体は小型であるが明瞭である。細胞質は厚く豊富で、細胞境界が比較的明瞭である (図4、5)。

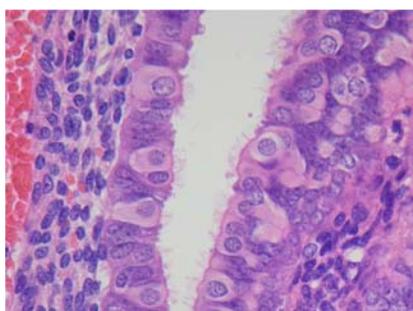


図1. 線毛・好酸性上皮化生、線毛が目立つ

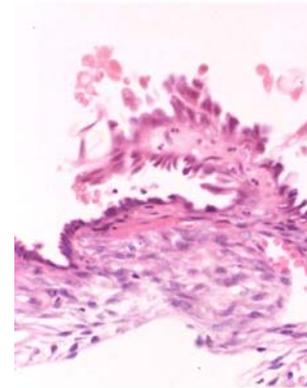


図2. 表層合胞体化生、乳頭状発育と化生細胞の合胞体状配列が特徴的

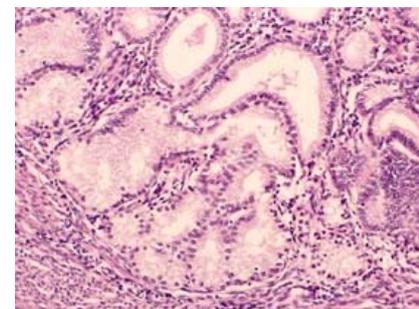


図3. 粘液上皮化生は頸管腺上皮に類似

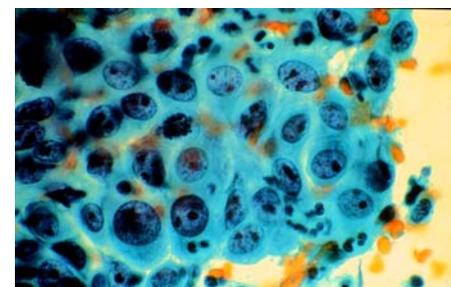


図4. 化生細胞：シート状配列で重積なく、核は類円形で腫大し、核小体は明瞭で細胞質は厚く、境界は明瞭である。

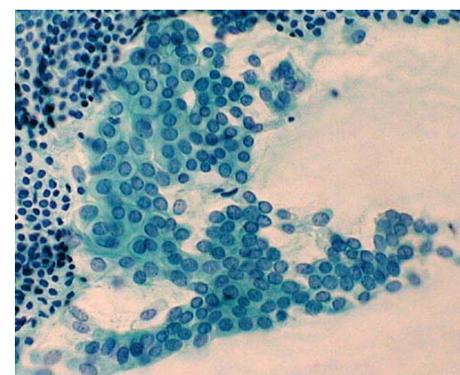


図5. タモキシフェン服用例で化生細胞出現

症例 1 旭川医科大学病院病理部 佐渡 正敏

症例 : 51 歳 女性

臨床診断 : 子宮体部癌疑い

臨床経過 : 平成 14 年 8 月 18 日より不正出血あり、治療を目的に 8 月 20 日当院産婦人科を受診。臨床的に子宮体部癌が疑われ、内膜細胞診と組織診が施行された。

最終月経 : 平成 12 年 9 月(49 歳)、約 2 年経過

採取法 : 子宮内膜ブラシ擦過

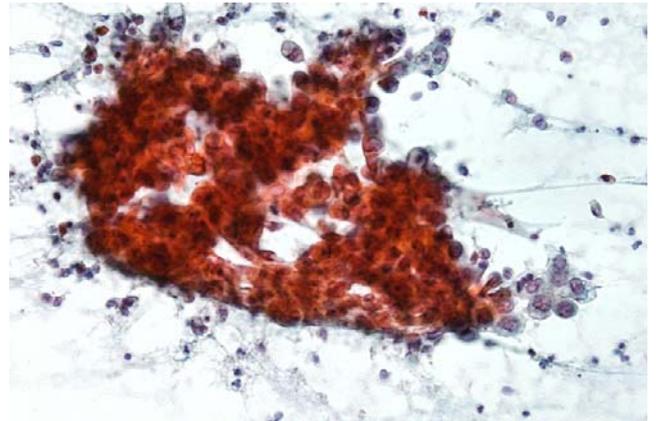


写真 4 Pap.染色 x10

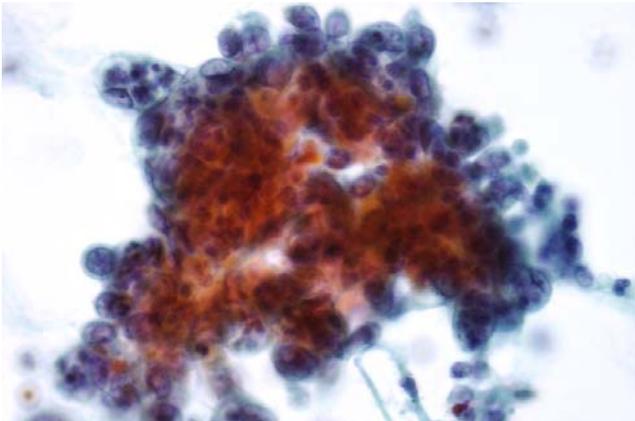


写真 1 Pap.染色 x20

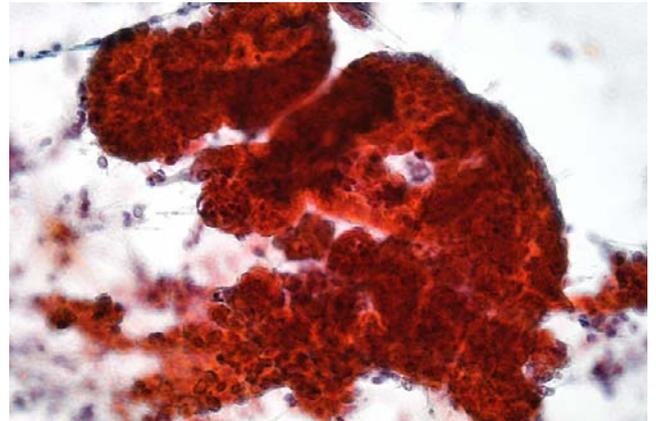


写真 5 Pap.染色 x10

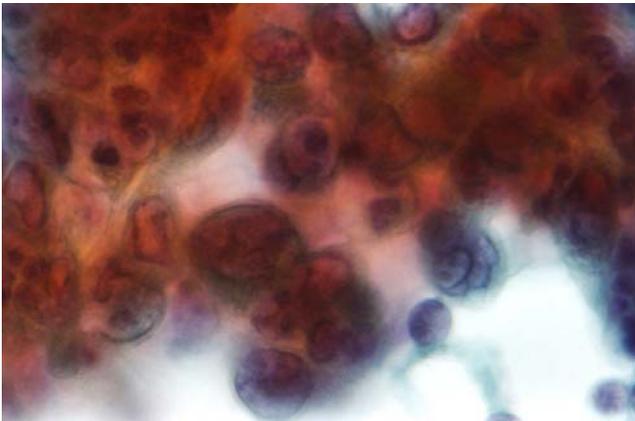


写真 2 Pap.染色 x40(写真 1 の強拡)

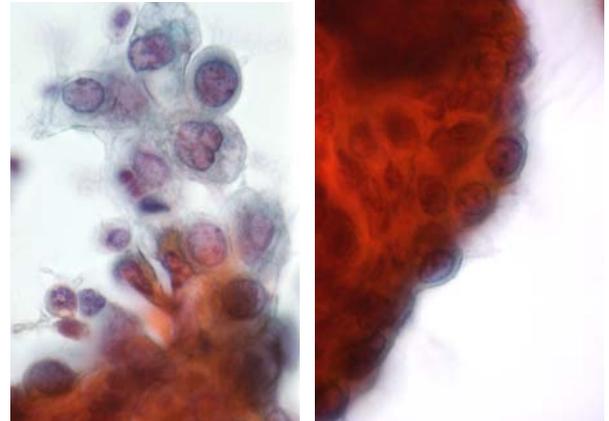


写真 6 Pap.染色 x40(左:写真 4、右:写真 5 の強拡)

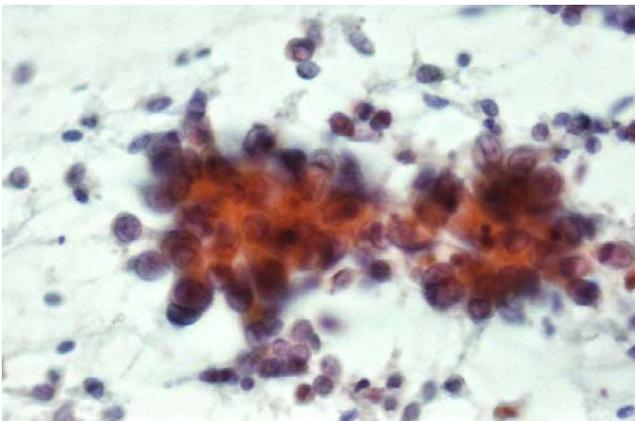


写真 3 Pap.染色 x20

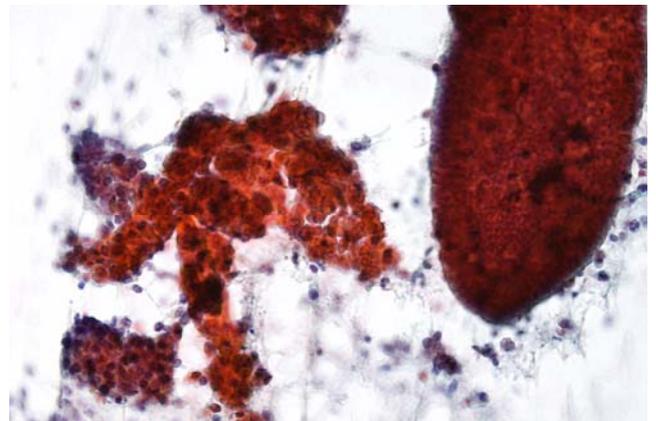


写真 7 Pap.染色 x10

解説

【細胞所見】

写真 1:好中球を貪食した異型細胞集塊。

写真 2:核の大小不同、不整、及び一部には核小体の明瞭化を認める。

写真 3:乳頭状(hobnail 様)配列、核の大小不同を呈する細胞集塊。

写真 4:結合性の弱い異型細胞集塊。

写真 5:不規則配列を呈する重積性細胞集塊。

写真 6:

写真左:クロマチンは比較的均一であるが、一部に核形不整、核小体の明瞭化を認める。細胞結合は弱い。

写真右:類円形核で核縁の肥厚は認めない。細胞結合は強い。

写真 7:増殖期腺管を背景に、異型細胞集塊、変性凝集した内膜間質を認める。

【組織所見】

多くの凝血塊を背景に、変性凝集した内膜間質を主体とする組織像(写真 8)。大部分の腺管成分は増殖期腺管で、一部には、化生(変性)変化が認められる(写真 9.10)。Endometrial glandular and stromal breakdown(以下 EGBD)を反映した組織像と考えられる。本検体については明らかな悪性像は認められない。

【組織診断】

No evidence of malignancy

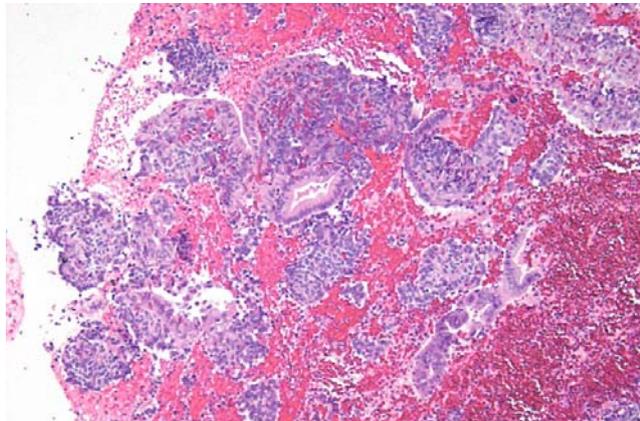


写真 8 HE 染色 x4

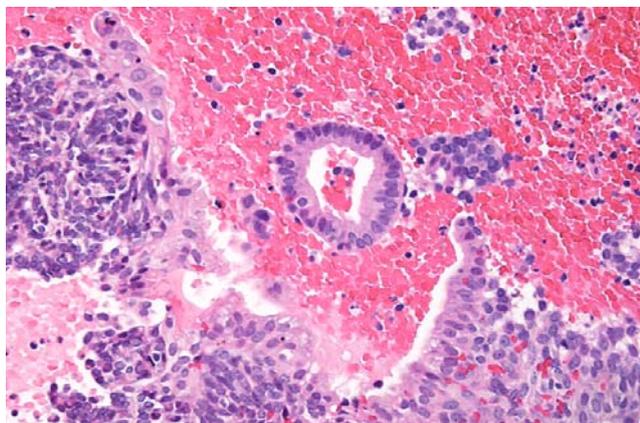


写真 9 HE 染色 x10

【考察】

当時、写真 1~写真 6 の異型細胞集塊から adenocarcinoma と診断した。同時に採取された組織検査では悪性所見は認められず、EGBD を反映した組織像であった。悪性細胞と判定した異型細胞集塊は、組織との照らし合わせの結果、化生(変性)細胞由来であった。それらの細胞の中には、類円形核、核縁の肥厚がない、クロマチン分布が均一など細胞異型に乏しく化生変化と認識出来る集塊も認められたが、細胞異型の強い立体的な集塊のため判断が難しい集塊も認められた。また、背景所見を再鏡検した結果、壊死性背景は認められず、内膜間質細胞凝集塊が多く認められた(写真 11)。その中には変性凝集した内膜間質細胞が化生(変性)細胞に付着している像も認められた(写真 7)。腺管成分は増殖期腺管であり EGBD を推定出来る細胞診標本であった。

今回、over diagnosisした EGBD の症例を呈示した。このような細胞異型、構造異型を有する集塊が出現した時には、背景所見や化生変化の細胞像の把握などが診断に重要であると考ええる。しかし、内膜癌に共存する化生細胞には異型性の強い事があること、癌の中にも化生と類似の変化を見ることがある事から、症例のような異型細胞がみられた時には再検査を行い、再度同様な所見の時には悪性細胞由来の可能性があるため組織生検を行うべきと考ええる。

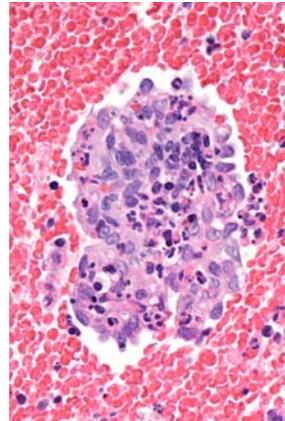


写真 10 HE 染色 x20

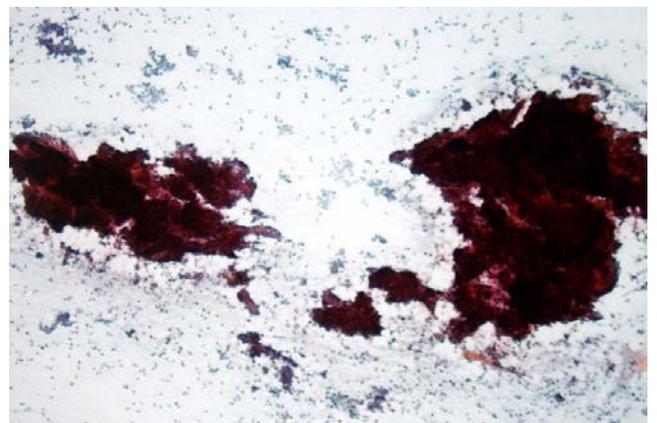
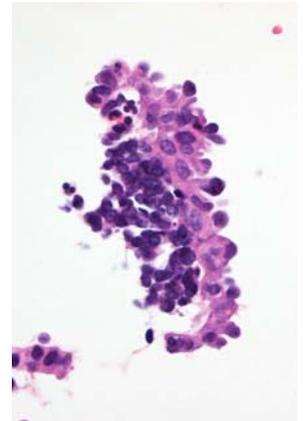


写真 11 Pap.染色 x2

症例呈示 2

熊本大学医学部附属病院病理部 徳永英博

【症 例】

年齢・性：40歳代、女性
臨床所見：不正性器出血
細胞採取法：子宮内膜エンドサイト

【細胞診所見】

子宮体部間質細胞と正常内膜細胞を背景に、写真1~3の様な細胞集塊と写真4~6の様な細胞集塊がみられた。

写真1~3の集塊は、腺細胞が主体の集塊であり、間質細胞の混在は殆どみられない。集塊の強拡大像(写真2)をみると、土管状の集塊ではなく、中心に少数の間質細胞がみられる。腺系細胞は間質細胞を中心に、放射状に配列する特有の集塊を示している。細胞のN/C比は高く、核構造が鮮明に観察され、クロマチンは顆粒状を呈している。写真3の集塊は、写真1と同様の細胞集塊であるが分岐がみられる。このような集塊は、複雑型増殖症以上の病変を疑う一つの所見となると考える。

写真4~6の細胞集塊は、細胞の結合性は強く、腺細胞が主体の集塊である。写真4では内腔は不整であるが、腺管が多くみられ篩状構造が疑われる。写真5は、写真4の強拡大である。間質細胞はみられず、殆どの細胞に多数の線毛が観察され、その腺細胞のみで腺腔が形成されている。写真6も同様の上皮細胞からなる集塊で乳頭状を呈しており、集塊中には多くの腺腔がみられる。細胞診では、篩状構造やback to back様構造があり、強い細胞増殖が疑われたが、結合性は強く線毛上皮化生を伴う Atypical complex hyperplasia を疑った。

【組織診断】

写真7は内膜搔爬により得られた組織像である。周辺には子宮内膜間質細胞を伴う複雑型子宮内膜異型増殖症に相当する部分と、不規則な異型腺管や篩状構造を伴う部分がみられる。腺細胞の重層化や腺管内への乳頭状の突出像もみられる。写真8は篩状構造を示す部分の拡大像であるが、線毛も観察される。Endometrioid adenocarcinoma, grade1 を最も疑う病変であるが、間質浸潤が無い事より Atypical complex hyperplasia も鑑別に挙がる。

写真1 ×20

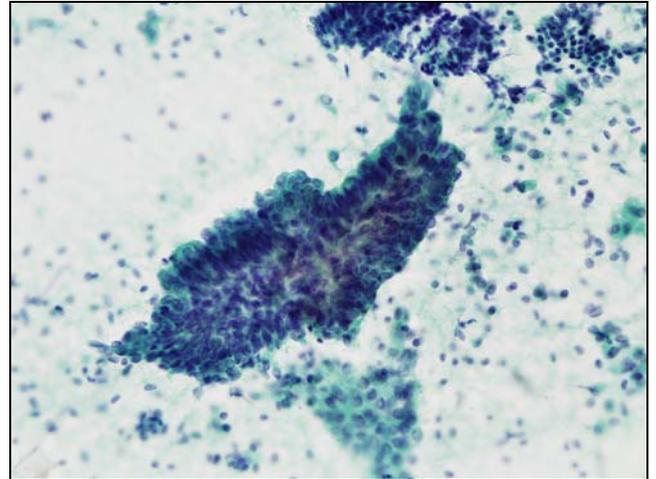


写真2 ×40

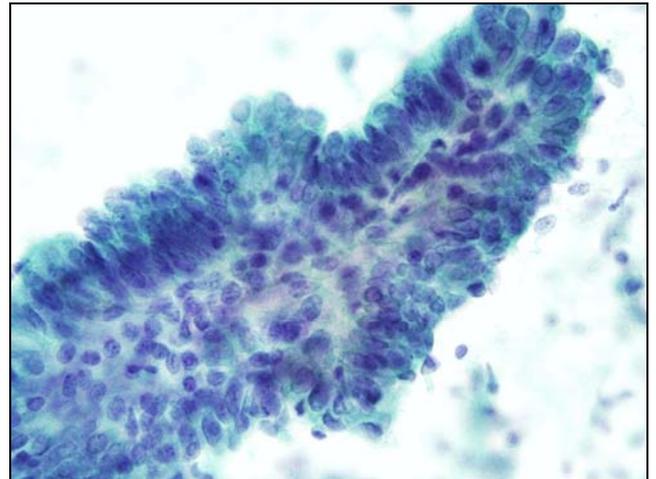


写真3 ×20

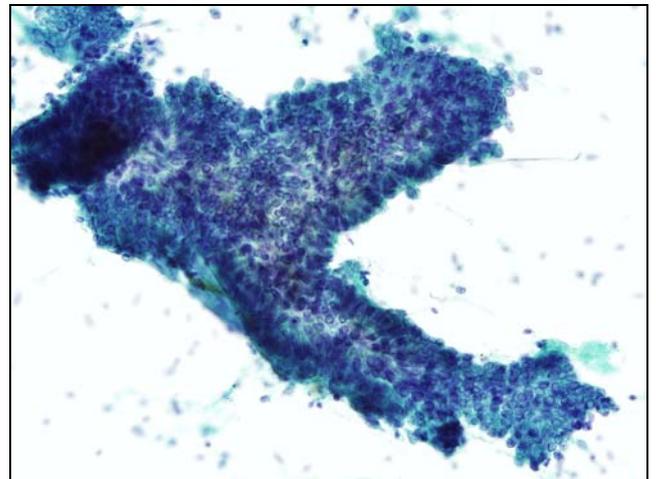


写真 4 ×20

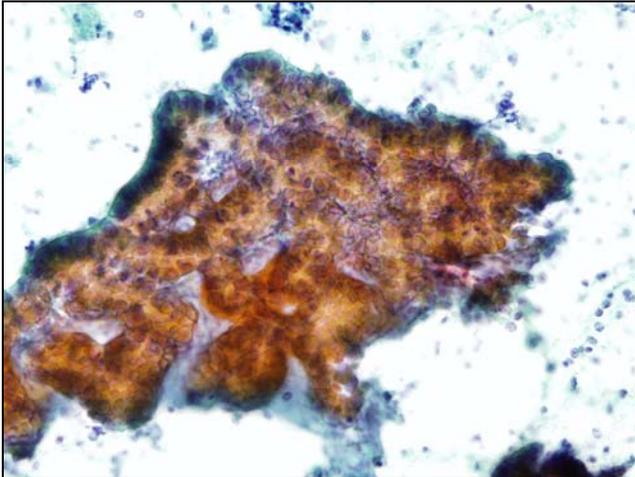


写真 5 ×40

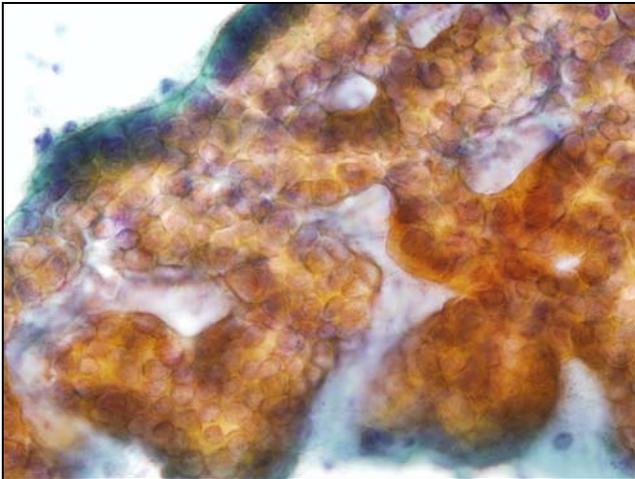
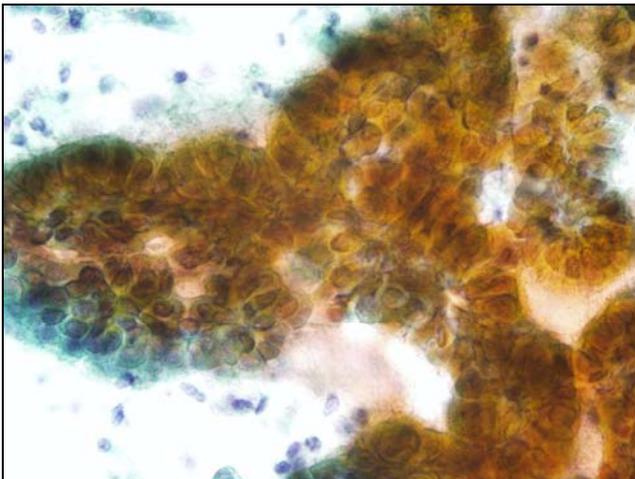


写真 6 ×40



【考察および鑑別点】

子宮内膜の細胞診診断を行うためには、子宮内膜間質細胞と腺細胞を確実に鑑別する必要がある。集塊をなす細胞が腺細胞のみであるか、間質細胞との混合であるかが非常に重要である。腺細胞のみからなる集塊に充分注意を要する。中心に少数の間質細胞または間葉系細胞を軸と

写真 7 ×4

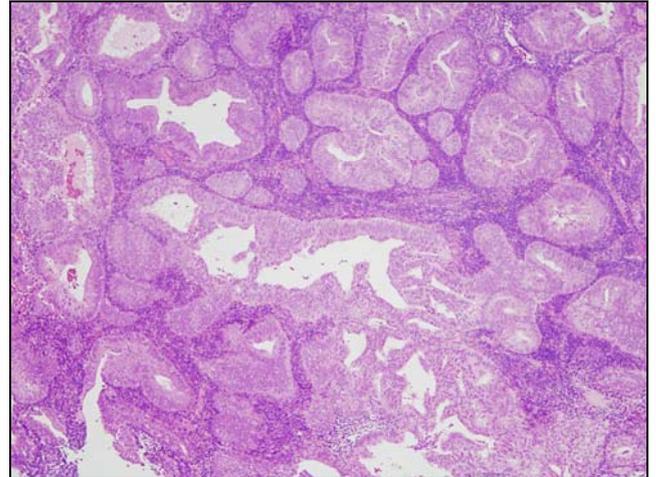
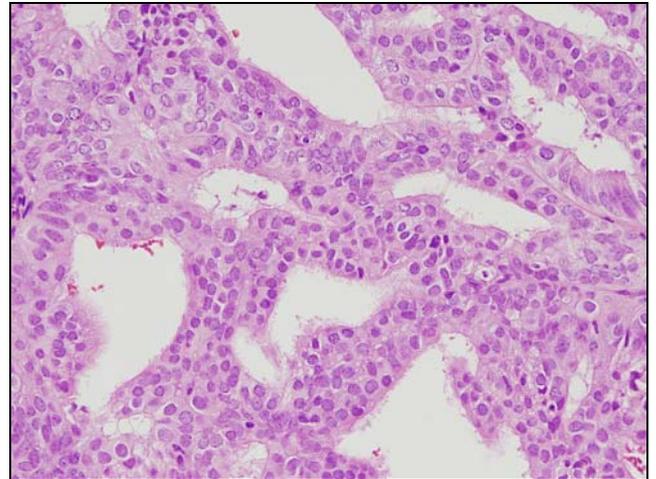


写真 8 ×20



する腺細胞集塊（写真 2）で、分岐をなす集塊（写真 3）がみられれば、複雑型増殖症以上の病変が疑われる。スクリーニング時は、細胞の結合性が強く *Atypical complex hyperplasia* と判定したが、組織像を観察し再鏡顕してみると、篩状構造や *back to back*（写真 5）、腺腔を有する乳頭状集塊などがみられ（写真 6）、強い腫瘍性の増殖を示唆しており、*Endometrioid adenocarcinoma, grade 1* も鑑別に挙げるべきであったと考える。

稀に、*Endometrial polyp* で、写真 1～3 様の小集塊が出現する事があるが、その場合は、正常内膜細胞集塊を背景に突然出現する事や、核異型が弱く核が不鮮明である事が鑑別のポイントとなる。また、*Breakdown* の場合にも、篩状構造を思わせる集塊が出現する事があるが、細胞の膨化変性のため、細胞核が不鮮明な事などが鑑別点の一つとなる。しかし、上記の判定は実際には難しく、構造異型、細胞異型、背景の所見、さらに臨床所見などを充分考慮し、総合的な判断が必要である。