

## &lt;特集「子宮頸がん診療における最新の話題」&gt;

## 子宮頸部の病理：最新の話題

森 谷 卓 也\*

川崎医科大学病理学2

## Pathology of Uterine Cervix; Current Topics

Takuya Moriya

Department of Pathology, Kawasaki Medical School

## 抄 録

子宮頸部疾患について、最近話題となっている項目について述べた。まず、子宮頸部細胞診のベセスダシステムが導入され5年が経過したが、検体の適・不適の判断や、具体的な疾患推定のための記述的記載法も概ね定着したように思われる。扁平上皮の前癌病変については扁平上皮内病変として二段階評価になっているが、ヒトパピローマウイルス感染の状況（一過性感染か、持続感染へと移行したか）との対応が可能な分類法として有用と考えられる。次に、ヒトパピローマウイルス感染の形態学的判定基準となるコイロサイトーシスの診断普遍性が注目を浴びている。判定のためには核周囲明庭の存在と、核異型の判定の両者が揃う必要があり、不確実な細胞所見を過剰判定しないよう注意すべきである。第三に、胃型形質を有する腺系病変に対する研究が進捗し、良性過形成病変の分葉状頸管腺過形成は、いわゆる悪性腺腫から完全に区別されるようになった。しかし、両者を鑑別するための病理学的診断は決して容易ではない。過形成が癌の前駆病変である可能性が指摘されているが、良悪性の中間病変の存在意義や類似の形質を有する低分化癌との関係など、解明すべき課題も残されている。

キーワード：子宮頸部、病理、ベセスダシステム、コイロサイトーシス、分葉状頸管腺過形成。

## Abstract

Three issues of pathology of the uterine cervix have been discussed. First, new reporting system of uterine cervical cytology employed in 2009 had been established. Evaluation for the adequacy of the cervical smear and descriptive reporting may be quite effective. In addition, the concept of two tier system of squamous intraepithelial lesions is concordant with the durability status of human papillomavirus infection. Second, distinctive morphological criteria for koilocytosis are well observed. Both perinuclear halo and nuclear atypia should be gathered. We should be cautious not to overestimate uncertain findings. Thirdly, clinicopathological approach for glandular lesions with gastric phenotype is ongoing. The differential diagnosis of lobular endocervical glandular hyperplasia and minimal deviation adenocarcinoma is important. However, the significance of hyperplasia with atypia, and relationships between poorly differentiated adenocarcinoma with the same phenotypic expression are still the matter

---

平成26年4月17日受付

\*連絡先 森谷卓也 〒701-0192 岡山県倉敷市松島577 川崎医科大学病理学2  
tmoriya@med.kawasaki-m.ac.jp

of debate.

**Key Words:** Uterine cervix, Pathology, The Bethesda System, Koilocytosis, Lobular endocervical glandular hyperplasia.

## はじめに

子宮頸部には炎症性疾患や腫瘍性病変など様々な疾患が発生するが、病理の立場から最も重要なものは子宮頸癌である。昨今の研究の成果によって、子宮頸癌のほとんどがヒトパピローマウイルス (HPV; human papilloma virus) によって起こることが明らかになり、ワクチンによる疾病予防が注目されるようになった。また、感染から発癌に至るまでの過程が整理され、細胞診を用いた検診によるモニタリングや早期発見が可能となった。一方で、癌発症年齢の若年化や、腺癌の頻度増加について注目されている。本稿では、子宮頸癌を取り巻く、病理診断・細胞診に関する最近の話題について述べる。

## 細胞診の新しい報告様式：導入後5年を経て

子宮頸部の細胞診は子宮がん検診、頸癌早期発見のために大きく貢献してきた。本邦では日本母性保護産婦人科医学会が1978年にクラス分類を採用し、1982年に導入された日母分類では、老人保健法における子宮がん検診に利用されてきた。この分類の最大の特徴は、クラス分類と推定組織型が連動している点にある。報告を受けた産婦人科担当医は、クラスの数字を聞いただけでその後の対応をほぼ確定させること

ができる利点があった。また、受診者に結果を説明する際にも、5段階の何番目に相当するという表現をとることもでき、比較的理解が得られやすいものであった。しかし、日母分類には標本の適・不適の評価法がないために不適検体と真の陰性が区別されていなかったこと、陰性症例のバリエーションに対する配慮がなく感染症などが軽視されていたこと、特にクラスⅢ～Ⅳでは同じクラスの中に異なる意味合いの症例が混在している可能性があり画一的な臨床対応には限界があることなど、クラス判定に振り回されて細胞像の記述的記載が不十分である点に課題が残されていた<sup>1)</sup>。さらに、学問の進歩により子宮頸癌のほとんどでHPV感染が関与していることが明らかになったのにも関わらず、感染から発癌までの過程と細胞変化の様子が十分連動できていないことも問題視されていた。このような背景をもとに、本邦でも2009年よりベセスダ分類 (ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞新報告様式:日本産婦人科医学会分類) が本格的に導入されるようになった<sup>2)3)</sup>(表1)。

新報告様式においては、まずは標本の適・不適を明確にすることが強く求められている。適正の基準としては、細胞数が十分であること、移行帯から細胞が採取されていること、炎症などによって細胞が不明瞭化し観察が困難とはな

表1 ベセスダシステム (日本産婦人科医学会分類) の特徴

- ・ 標本の適・不適の評価項目を設けた
- ・ 推定疾患の記載 (記述的記載) を求めた
- ・ 扁平上皮内腫瘍 (SIL) の用語を導入しLSIL, HSILに亜分類した
- ・ 新たにASC (ASC-US, ASC-H) の細胞診判定結果を設けた
- ・ 腺細胞系の細胞診判定結果を独立させた
- ・ 細胞診判定の結果報告に基づく臨床的取扱い (運用) の指針を掲げた

らないこと、が挙げられている。但し、異常細胞が出現しているときには、少量であっても評価の対象となる。検体不適正率は、担当医ごと・施設ごとの、子宮頸部細胞診の細胞採取や標本作製の精度を担保する意味で重要であり、著しく基準を逸脱する場合にはその原因を解析し、改善努力をする必要がある。

扁平上皮系の前癌病変に対する用語は SIL (扁平上皮内病変: squamous intraepithelial lesion) の二段階評価となった。これは、HPV 感染症との関係から言えば、軽度扁平上皮内病変 (LSIL: HPV 感染症～旧来の軽度異形成程度まで) は一過性感染症を、高度扁平上皮内病変 (HSIL: 中等度異形成～高度異形成～上皮内癌まで) は持続性感染が生じている状態かつ治療的介入を要する領域ととらえており、ウイルスの感染状況と細胞形態の変化を連動させた可能性がある。また、病変の推定がしきれない異型細胞に関して、異型扁平上皮細胞 ASC (atypical squamous cells) が提唱された。この中には LSIL が疑われるがその診断基準を満たさない、意義不明な異型扁平上皮細胞 (ASC-US; atypical squamous cells of undetermined significance) と、高度扁平上皮内病変を除外できない異型扁平上皮細胞 (ASC-H; atypical squamous cells cannot exclude HSIL) がある。非常に便利な分類法ではあるが、特定の疾患や病変を現すものではなく、細胞診施行後の臨床的取扱いをふまえた判定区分に過ぎないこと、乱発によって現場を混乱させないよう努力することが求められる。さらに、新報告様式では、旧来の分類では注目されていなかった腺系病変に対する記載法が明示され、異型腺細胞は AGC (atypical glandular cells) としてとりまとめられた<sup>4)</sup>。

以上のような判定法が導入された当初は、多くの施設において従来法との併用判定が行われ、新報告様式への完全移行に対する不安視も取りざたされていた印象があるが、5年が経過した現在、概ね定着してきたように思われる<sup>5)</sup>。この間、液状細胞診の有用性が注目され導入施設が増加し、細胞診と HPV 検査の併用も進められつつある<sup>6)</sup>。しかし、現行の判定法も万能では

なく、閉経後の萎縮上皮における適切な判定、異型化生細胞における細胞判定基準の確立 (扁平上皮系か腺系か)、放射線治療後の癌細胞の変化に対する適切な記載法、SIL と子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN; cervical intraepithelial neoplasia) との対比に関してなど、解決すべき課題も残されている<sup>7)</sup>。

### コイロサイトーシス：形態学的判定基準の普遍性と診断意義

HPV 感染が起こったことを確認するための検査として HPV テストがあり、PCR 法を用いてハイリスク HPV を定性的に確認するものである。特に、細胞診で ASC-US と判定された症例のトリアージを行う上で、HPV テストの実施が重視されている<sup>8)</sup>。一方、形態学的観点から見ると、早期の HPV 感染を判定するためにはコイロサイトが最も重視されている。これは、HPV 感染を伴う扁平上皮細胞に生じる特徴的な変化である。コイロサイトーシスは、コイロサイトが多数出現した状態を指す。ベセスダシステム 2001 でも述べられているように、子宮頸癌の原因の HPV 感染であるため、形態学的に HPV 感染が推定されれば LSIL と同等に取り扱われている。但し、ウイルスのタイプと形態は必ずしも相関せず、尖圭コンジローマでもよく目立つことや、癌細胞や腺系の異型上皮にはそのような形態異常が認められない点には注意が必要である。

コイロサイトは細胞診、組織診いずれにも出現し、組織学的には重層扁平上皮の表層～中層に多く認められる。その形態学的特徴は、核周囲の空洞化が見られることと、核異型の存在の両者を併せ持つことにある (図1)。核周囲の細胞質が白く抜けて見られる所見は核周囲明庭 perinuclear halo ともいう。電顕的には細胞小器官は存在せず、電子密度の低い均質な無構造物質を容れている<sup>9)</sup>。このことは、HE 染色標本上で完全な空洞ではなく、細胞質の断片状のもやもやとした物質が断片状に認められる点<sup>10)</sup>に合致するものと考えられる。明庭周囲の細胞質は厚く、エオジンに濃染する。核は軽度異形成

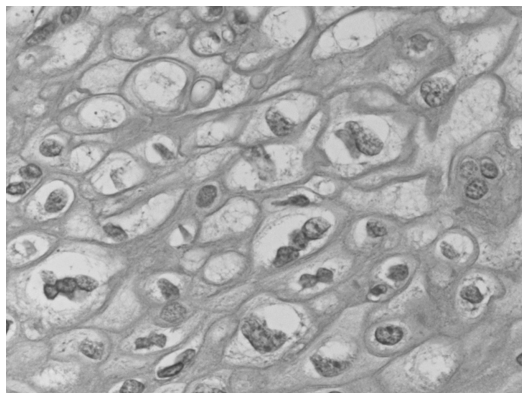


図1 コイロサイト (病理組織像)。核周囲明庭および核異型の両者が揃っていることが判定条件である。

(LSIL) と同等の異型を示し、核は不規則に腫大濃染するが、クロマチンははっきりした構造を示さず濃染ではあるがぼやけて見える (スマッジ核)。核膜は不明瞭で、核小体や封入体を認めない。また、二角化や多核細胞も見られるが、ヘルペスウイルス感染のような核の鋳型像は示さない<sup>10)</sup>。

コイロサイトーシスの存在は HPV 感染症を意味するが、重層扁平上皮へのグリコーゲン蓄積、閉経後の萎縮上皮、異角化細胞の一型 (Pagetoid dyskeratosis) などで類似の明庭様構造を示すので、過剰判定に注意する必要がある。日本婦人科病理学会が行ったコイロサイトーシスの判定に関するサーベイでは、約50名が参加し HE 染色標本写真 11 例について検討を行った<sup>9)</sup>。その結果、定型例では診断の一致率が高く、HPV-DNA の in situ hybridization でもウイルス感染が証明されたが、観察者間の判定が分かれた症例や、過剰判定 (扁平上皮化生のみで、ウイルスも検出されなかったが、コイロサイトーシスありの意見が多かった症例) では、核周囲明庭が十分に広いものの、核が小さく、核・細胞質比が低いという共通の特徴を有していた。また、HPV 感染細胞では、コイロサイトーシス以外にも錯角化・異角化 (中層～深層細胞の角化)・単細胞角化、二核～多核化、アカントーシス、乳頭状構造などが、組織診や細胞診において種々の程度に出現する<sup>10)11)</sup>ので、それらを合わせて判定を行うことにより診断精度が上がるものと考

えられる。細胞診ではさらに、初期のコイロサイト変化として核周囲空胞 (氷河期空胞と命名されている) に注目した報告もなされている<sup>12)</sup>。形態的にコイロサイトーシスあるいは CIN1 の判定が困難な場合、細胞診 (特に ASC-US) では HPV テストがとの組み合わせが有効である。組織診では、p16 に対する免疫組織化学で陽性所見が得られればほぼ HPV 陽性を意味しているため、診断の参考になりうる<sup>13)14)</sup>。

一方、HPV 感染が起こっても全てがコイロサイトなどの形態変化を示すとは限らず、20%程度の HPV 感染女性が細胞診の異常を認めなかったと報告されている<sup>15)</sup>。コイロサイトーシスや CIN1 は HPV の一過性感染を示す指標となる所見であり、多くの女性では重大なリスクではないこと、その一部の症例のみが持続感染に移行し、さらにその一部が子宮頸癌を発症すること<sup>16)</sup>を、細胞検査士や病理専門医も十分理解しておく必要がある。臨床的な取り扱いの観点からも、過剰判定に留意し、控えめな診断を心がけるべきである。さらに、コイロサイトーシスが広範囲にみられる症例 (特に扁平コンジローマと呼ばれる表面が平坦な病巣) や頸管内進展が豊富な症例では、CIN (現行の子宮頸癌取扱い規約や WHO 分類で採用<sup>13)</sup>) のグレードを高め判定しがちになるので、「コイロサイトーシスを認めたら、1 グレード低めの判定を考慮する」ことを知っておくと便利である。

### 胃型形質を示す腺系病変：最近の動向

悪性腺腫 adenoma malinum という奇異な名称は、形態学的に良性腫瘍 (腺腫) にも似た異型に乏しい腫瘍でありながら、実態はきわめて分化が良い子宮頸部腺癌に対してつけられた名称である。臨床的には多量の水様性帯下、頸部の腫大、嚢胞性変化などを特徴とし、Psutz-Jeghers 症候群との合併例も存在する。また、癌細胞が胃型形質 (胃の幽門腺上皮の性格) を有する点でも注目を浴びてきた。また、その組織型名は最少偏倚腺癌 minimal deviation adenocarcinoma (MDA) ともいわれるようになった。一方、同様の胃幽門腺形質を有する腺系病変の中には、同

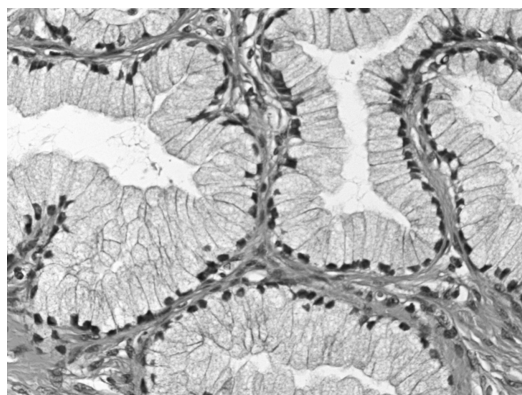
様の症状をきたす良性の病変の存在が指摘され、分葉状頸管腺過形成 (lobular endo-cervical glandular hyperplasia; LEGH) の概念が提唱された。その結果、胃型形質＝腺癌とされてきた疾患グループから良性病変 (かつ、腺腫ではなく過形成) が分離されるに至った。

両者の予後は全く異なるにも関わらず、細胞はともに HIK1083 が陽性を示し、癌であっても異型が極めて弱いために、精度の高い鑑別診断が求められる。MDA は LEGH に比して病巣が大きく、LEGH は嚢胞性変化が目立ち、かつその主座が内子宮口近くに存在するのが特徴である<sup>17)18)</sup>。組織学的に、LEGH は嚢胞を反映する導管様の管腔と、その周囲に小型腺管が集簇する小葉様構造が認められる (図2a)。これに対して MDA では、規則性を有する分葉状構造を欠き、腺管の形態がより複雑で (構造異型)、核異型も認められ。また、間質反応 (desmoplasia) や体内膜下部や筋層内などへの進展など、浸潤像を認める<sup>19)</sup>。このように丹念な検索によって両者の鑑別が可能となるが、LEGH から MDA への移行がみられる症例も経験される<sup>20)</sup>。LEGH の自然史は十分に解明されていないが、MDA と共通の形質、移行例の存在、染色性異常の共通性、ともにハイリスク HPV 感染との関連が乏しいことなどから、LEGH が MDA の前駆病変

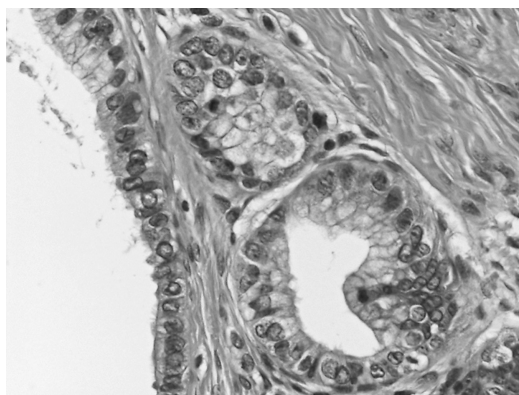
である可能性も十分に考えられる<sup>21)23)</sup>。

もし、過形成病変である LEGH が浸潤癌 MDA に進行する場合、その過程において異形成ないし上皮内癌的な中間病変が存在するのか、興味を持たれる。両者の中間的病変の可能性として atypical LEGH の存在も指摘されている<sup>20)</sup>が、その存在を明確にするためには予後調査を含めた症例の蓄積を待たねばならない。LEGH の一部には胃型形質以外の上皮内腺癌を合併する例も散見される<sup>18)23)</sup>が、胃型形質を持つ細胞における病理診断上は、良悪性境界領域に対する客観的な判定を下すためのコンセンサスは十分に得られていない。例えば間質浸潤がない、部分的に核異型がある LEGH (例としてあえて図2bに示した) をどのように診断し、取り扱ってゆくのか、今後の課題である。さらに最近になり、MDA を含む新しい概念として、胃型腺癌が提唱されている<sup>24)</sup>。HIK1083 陽性を示し、比較的淡明な胞体を有する腺癌だが、中～低分化のものがあり、通常型腺癌と比べても予後が不良であるという。胃型病変に関する研究は日本発信のものが多く、今後の展開が大いに期待される場所である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。



a



b

図2 胃型形質を有する頸管腺病変。

- a 分葉状頸管腺過形成 (LEGH)。核異型に乏しい円柱上皮である。  
b 核異型を伴う LEGH 病巣 (浸潤性性格に乏しい)。

## 文 献

- 1) 柏村正道, 川越俊典, 土岐尚之, 松浦祐介, 蜂須賀徹. ベセスダシステムへの変更. 臨産婦 2009; 63: 1123-1127.
- 2) 森谷卓也. 子宮頸部細胞診における新報告様式導入の意義. 病理医の立場から. 日臨細胞会九州会誌 2010; 41: 9-14.
- 3) 錦見恭子, 立花美津子, 鈴木 博, 岩崎秀昭, 日母分類とベセスダシステムの比較検討. Med Technol 2008; 36: 1127-1131.
- 4) 畠 榮, 三上芳喜, 森谷卓也. 子宮頸部の細胞診. 病理と臨床 2008; 26: 237-243.
- 5) 平井康夫. ベセスダシステム 2001 による子宮頸癌検診. 産婦治 2011; 102: 925-929.
- 6) 井上正樹. 細胞診の異常とその取扱い. 産婦治 2011; 102: 917-924.
- 7) 杉山裕子. HPV 感染と子宮頸部細胞診. 産と婦 2013; 80: 763-769.
- 8) 宮城悦子. コルポ診・細胞診・組織診・HPV DNA 検査—検診; CIN取扱いのトリアージ. 臨検 2011; 55: 1404-1412.
- 9) 安田政実, 加藤智美, 寺戸雄一, 三上芳喜. コイロサイトーシスの病態と定義. HPV感染からみたCINの理解/解釈. 日婦病理会誌 2011; 2: 43-49.
- 10) 飯原久仁子. コイロサイトーシス. 坂本穆彦, 安田政実編, 腫瘍鑑別診断アトラス. 子宮頸癌. 東京: 文光堂, 2009年, 133-139.
- 11) 九島巳樹. 細胞診—HPV感染細胞. 臨検 2011; 55: 1425-1428.
- 12) 岡山香里. 細胞診—コイロサイトの判定. 臨検 2011; 55: 1418-1424.
- 13) 安田政実. CINの診断のポイント. 変わりつつあるCIN診断のあり方. 産と婦 2013; 80: 711-716.
- 14) Omori M, Hashi A, Nakazawa K, Yuminamochi T, Yamane T, Hirata S, Katoh R, Hoshi K. Estimation of prognoses for cervical intraepithelial neoplasia 2 by p16INK4a immunorexpression and high-risk HPV in situ hybridization signal types. Am J Clin Pathol 2007; 128: 208-217.
- 15) Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, Oki A, Okada S, Minaguchi T, Ochi H, Nakao S, Someya K, Yamada N, Hamada H, Yoshikawa H. Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. Cancer Sci 2009; 100: 1312-1316.
- 16) 中山裕樹. ヒトパピローマウイルス (HPV). 診断と治療 2009; 97: 71-75.
- 17) Sasajima Y, Mikami Y, Kaku T, Kiyokawa T, Ohishi Y, Hamada T, Sasaki T, Fujita H, Moriya T, Kasamatsu T, Tsuda H. Gross features of lobular endocervical glandular hyperplasia in comparison with minimal-deviation adenocarcinoma and stage Ib endocervical-type mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. Histopathol 2008; 53: 487-490.
- 18) Takatsu A, Shiozawa T, Miyamoto T, Kurosawa K, Kashima H, Yamada T, Kaku T, Mikami Y, Kiyokawa T, Tsuda H, Ishii K, Togashi K, Koyama T, Fujinaga Y, Kadoya M, Hashi A, Susumu N, Konishi I. Preoperative differential diagnosis of minimal deviation adenocarcinoma and lobular endocervical glandular hyperplasia of the uterine cervix: a multicenter study of clinicopathology and magnetic resonance imaging findings. Int J Gynecol Cancer 2011; 21: 1287-1296.
- 19) 名方保夫, 林 純一. 過形成と腺癌の鑑別. 坂本穆彦, 安田政実編, 腫瘍鑑別診断アトラス. 子宮頸癌. 東京: 文光堂, 2009年, 152-157.
- 20) Mikami Y, Kiyokawa T, Hata S, Fujiwara K, Moriya T, Sasano H, Manabe T, Akahira J, Ito K, Tase T, Yaegashi N, Sato I, Tateno H, Naganuma H. Gastrointestinal immunophenotype in adenocarcinomas of the uterine cervix and related glandular lesions: a possible link between lobular endocervical glandular hyperplasia/pyloric gland metaplasia and 'adenoma malignum'. Mod Pathol 2004; 17: 962-972.
- 21) Kawauchi S, Kusuda T, Liu XP, Suehiro Y, Kaku T, Mikami Y, Takeshita M, Nakao M, Chochi Y, Sasaki K. Is lobular endocervical glandular hyperplasia a cancerous precursor of minimal deviation adenocarcinoma?: a comparative molecular-genetic and immunohistochemical study. Am J Surg Pathol 2008; 32: 1807-1815.
- 22) Kusanagi Y, Kojima A, Mikami Y, Kiyokawa T, Sudo T, Yamaguchi S, Nishimura R. Absence of high-risk human papillomavirus (HPV) detection in endocervical adenocarcinoma with gastric morphology and phenotype. Am J Pathol 2010; 177: 2169-2175.
- 23) 塩沢丹里. 子宮頸部嚢胞性病変の取り扱い. 日産婦会誌 2013, 65: 1245-1252.
- 24) Kojima A, Mikami Y, Sudo T, Yamaguchi S, Kusanagi

Y, Ito M, Nishimura R. Gastric morphology and immunophenotype predict poor outcome in mucinous

adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 664-672.

## 著者プロフィール



### 森谷 卓也 Takuya Moriya

所属・職：川崎医科大学病理学2・教授・現代医学教育博物館副館長

略歴：1984年3月 川崎医科大学卒業

1984年5月 川崎医科大学研修医

1986年4月 川崎医科大学人体病理学II大学院

1989年7月～1990年6月 George Washington 大学病理研究奨学生

1992年4月 川崎医科大学病理学講師

1995年4月 川崎医科大学附属川崎病院病理部医長

1998年7月 東北大学病院病理部副部長・助教授（准教授）

2007年8月～ 現職

2012年4月～ 学校法人川崎学園理事

2013年4月～ 学長補佐

専門分野：人体病理，特に乳腺・婦人科疾患の病理と細胞診

最近興味のあること：国際的にもユニークな，一般市民向けおよび医療者向けのメディカルミュージアムの有効な活用，メディカルアート

- 主な業績：1. WHO Classification of tumours of the breast, Ed by Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, nvan de Vijver MJ, Lyon, IARC Press 2012, 分担執筆 pp63 (invasive papillary carcinoma), pp106-107 (Encapsulated papillary carcinoma).
2. Moriya T, Kanomata N, Kozuka Y, Hirakawa H, Kimijima I, Kimura M, Watanabe M, Sasano H, Ishida T, Ohuchi N, Kurebayashi J, Sonoo H. Molecular morphological approach to the pathological study of development and advancement of human breast cancer. *Med Mol Morphol* 2010; 43: 67-73.
3. Moriya T, Kanomata N, Kozuka Y, Fukumoto M, Iwachido N, Hata S, Takahashi Y, Miura H, Ishida K, Watanabe M Usefulness of immunohistochemistry for differential diagnosis between benign and malignant breast lesions. *Breast Cancer* 2009; 16: 173-178
4. Moriya T, Kozuka Y, Kanomata N, Tse GM, Tan PH. The role of immunohistochemistry in the differential diagnosis of breast lesions. *Pathol* 2009; 41: 68-76.