



子宮頸部：異形成と上皮内癌の定義

- ・異形成 Dysplasia:
 - * 種々の程度の異型を有する細胞が重層扁平上皮の一部を置換した状態 (WHO, 1975)
 - * 重層扁平上皮に生じる異常所見の程度が上皮内癌より軽いもの
(The International Committee of Histological Terminology, 1960th)
- ・上皮内癌 CIS (carcinoma *in situ*)
 - * 重層扁平上皮の（ほぼ）全層が癌細胞で置換された状態 (WHO, 1975)

細胞診クラス分類
(日本母性保護産婦人科医会、1978年)

クラス	
クラス I	正常
クラス II	異常細胞を認めるが良性
クラス III	悪性を疑うが断定できない
III a	悪性を少し疑う、軽度・中等度異形成を推定 このクラスから5%程度に癌が検出される
III b	悪性をかなり疑う、高度異形成を推定 このクラスからは50%程度に癌が検出される
クラス IV	極めて強く癌を疑う。上皮内癌を想定する
クラス V	悪性。浸潤癌（微小浸潤癌を含む）を想定する

1982年～ 老人保健法における子宮がん検診の判定に利用
2004年～ がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針（厚労省）

子宮頸部前癌病変の分類

従来の用語	クラス分類	CIN	SIL(TBS*)
軽度異形成	III a	CIN 1	LSIL
中等度異形成		CIN 2	
高度異形成	III b	CIN 3	HSIL
上皮内癌	IV		

*TBS: The Bethesda System (2000)

CIN の自然経過

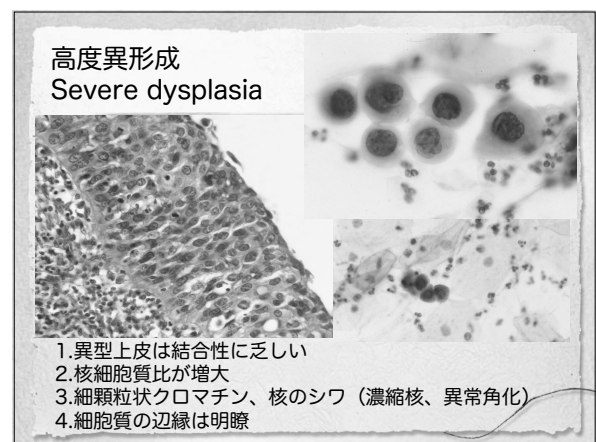
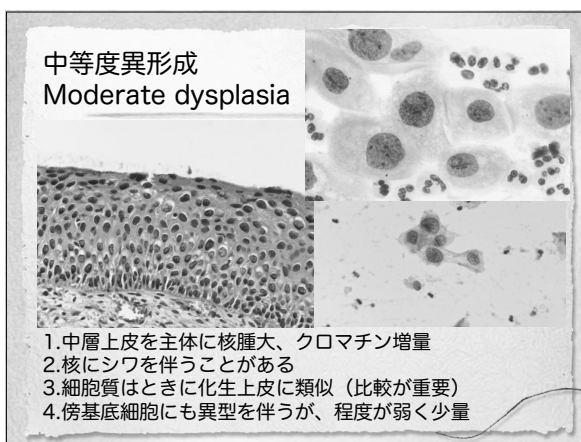
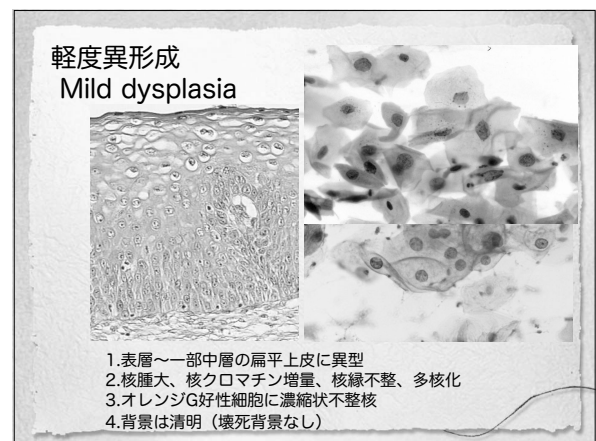
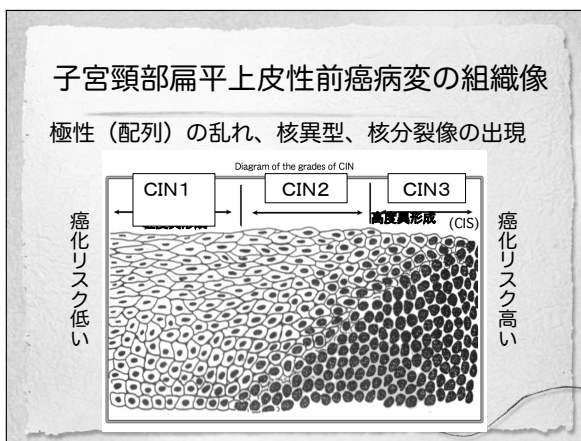
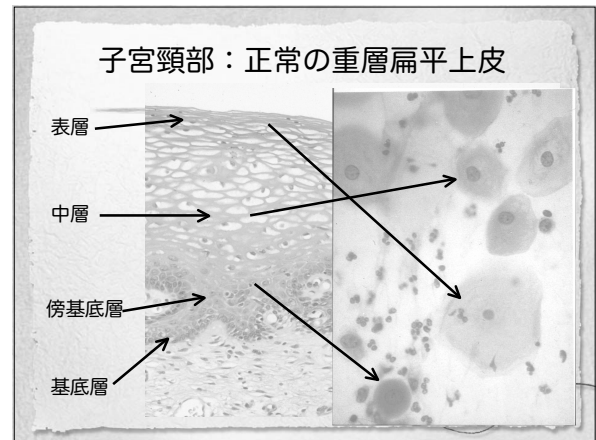
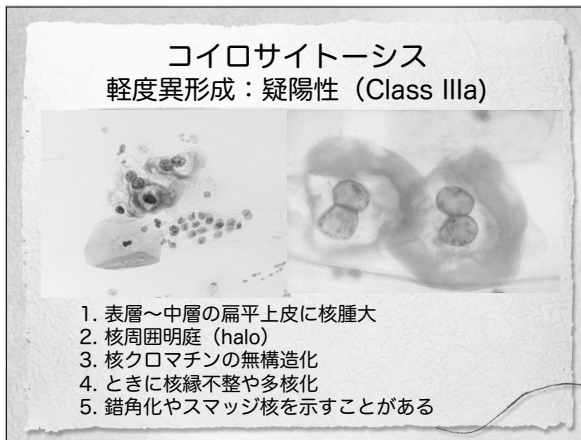
	軽快	存続	CISに 進行	浸潤癌に 進行
HPV陰性 CIN	80%	15%	5%	0%
CIN1	57%	32%	11%	1%
CIN2	43%	35%	22%	5%
CIN3	32%	<56%	-	>12%

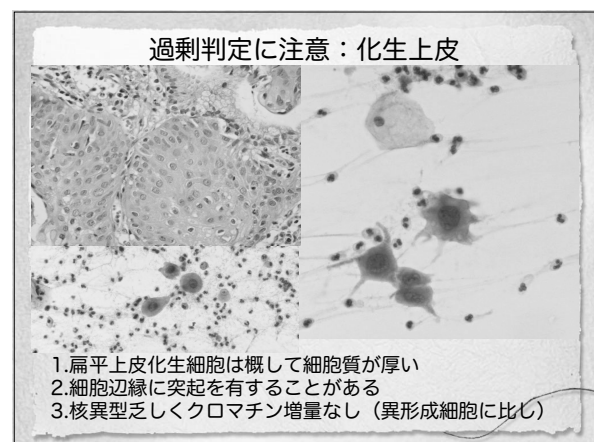
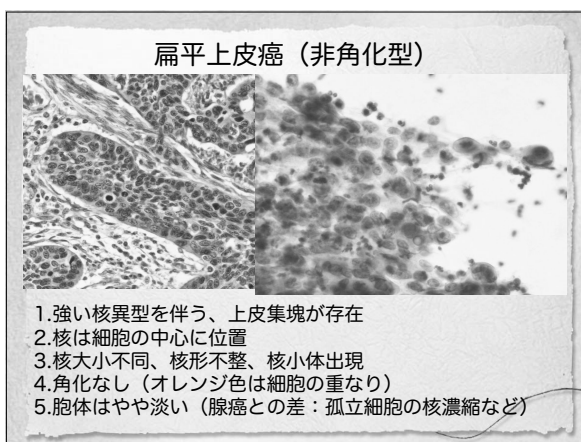
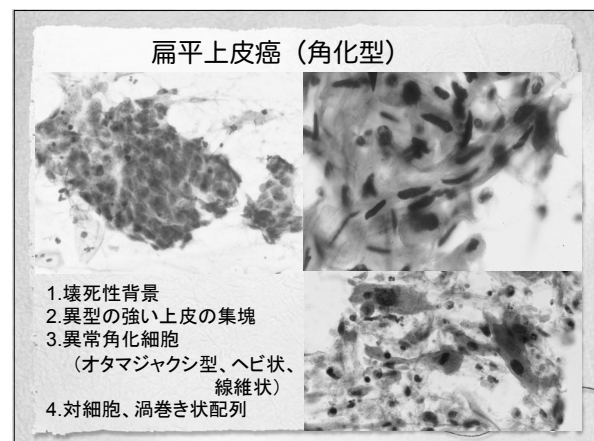
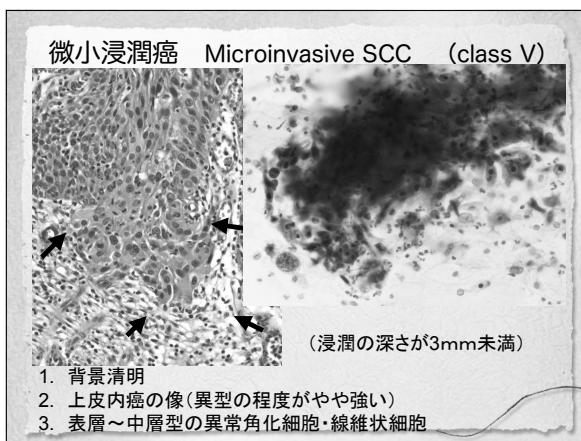
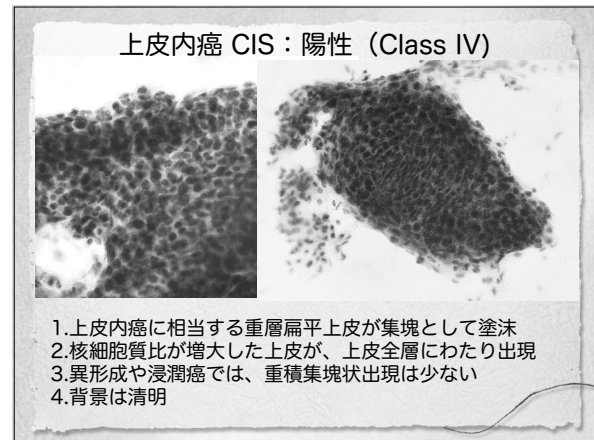
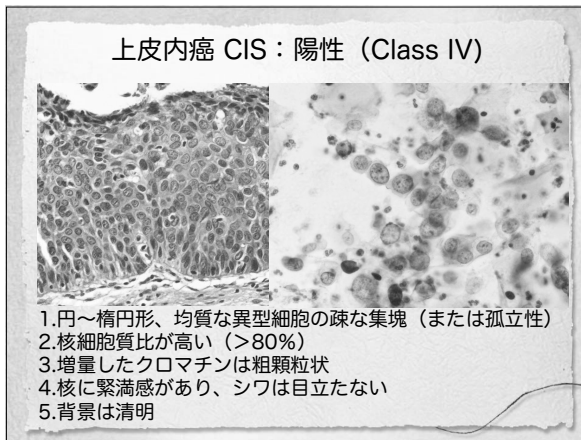
Meta-analysis: Oster (IJGP 1993) and Syjanen (1997)

コイロサイトーシス Koilocytotic atypia
= mild dysplasia = CIN1 = LSIL

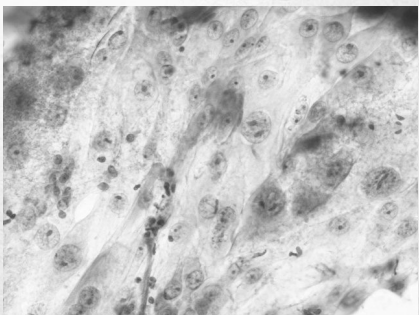
- ・生物学的特性が共通
- ・関与するHPV亜型が共通
- ・臨床的取扱い方法が共通
- ・組織学的な診断ポイントに重複

扁平コンジローム
核周囲明庭 "halo"



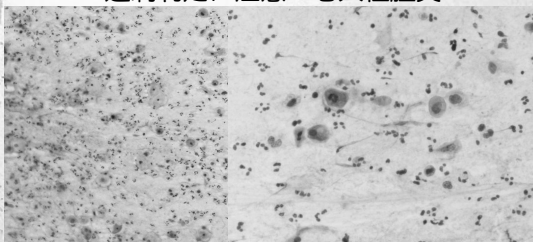


過剰判定に注意：修復細胞



1. シート状集塊
2. 核小体は目立つが細胞ごとの核所見に多彩性を欠く

過剰判定に注意：老人性膣炎



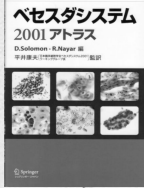
1. 背景：好中球や組織球
2. 傍基底細胞が主体
3. 細胞質：ときにオレンジG好性
4. 核濃縮や核破砕を伴う
5. 核縁の不整を伴わない <年齢も重要>

「日母分類」改訂と
ベセスダシステム導入の検討

- 「日母分類」改訂のためのワーキンググループ
第一回会議：平成19年8月30日
- 日本産婦人科医会 がん部会・がん対策委員会
- 日本臨床細胞学会、日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会、日本病理学会の代表も参加

ベセスダシステムの骨子

1. 標本の適否
2. 記述的診断
3. HPV感染との整合性



ベセスダシステム2001
従来のクラス分類との対比

結果	略語など	推定診断	クラス
陰性	NILM	非腫瘍性病変 炎症	I / II
意義不明異型扁平上皮	ASC-US	LSIL疑い	II / IIIa
高度病変を除外できない異型扁平上皮	ASC-H	HSIL疑い	III / IIIb
軽度扁平上皮内病変	LSIL	HPV感染 軽度異形成	IIIa
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	IIIa IIIb IV
扁平上皮癌	SCC	扁平上皮癌（微小浸潤含む）	V
異型腺細胞	AGC	腺異形成 腺系病変疑い	III
上皮内腺癌	AIS	上皮内腺癌	IV
腺癌	Adenocarcinoma	腺癌	V
その他の悪性腫瘍	Other	その他のがん	V

ベセスダシステム2001
異型扁平上皮細胞
ASC (atypical squamous cells)

* SILを示唆する細胞変化
明確な判断を行うには質的・量的に不十分

- 1) 扁平上皮への分化
- 2) 核/細胞質比の増大
- 3) わずかな核濃染、クロマチン凝集、形状不整、スマッジ核（泥状核質）、多核

* ASC-US 意義不明な異型扁平上皮細胞
* ASC-H HSILを除外できない異型扁平上皮細胞

HPVテストとSIL
本邦における研究成果


* Konno R et al., Vaccine 2008 (In press)

細胞診判定	HPV陽性症例率 (いずれかの型)
正常 (n=17,361)	8.7%
LSIL (n=377)	79.4%
HSIL (n=641)	89.0%

HPV 感染症とCIN

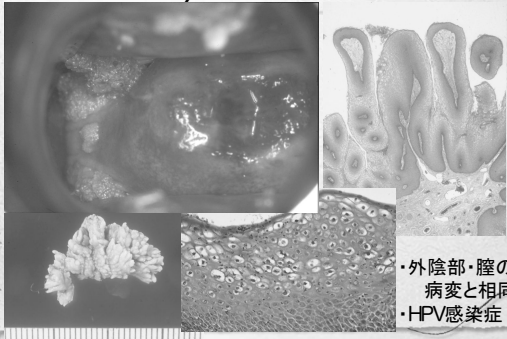
ヒトパピローマウイルス (HPV) のサブタイプは浸潤癌発生の危険性に強い影響を及ぼす

- 診断: PCR や ISH



- 低リスク群: 6,11,42,43,44 HPV16/18-ISH
- 高リスク群: 16,18, 31, 33,35,52,58
- CIN1 (LSIL): 通常HPV 6&11が関与
- CIN2&3 (HSIL): 大半はHPV 16 (&18)が陽性

尖圭コンジローム *Condyloma acuminatum*



- 外陰部・膣の病変と相同
- HPV感染症

子宮頸癌におけるHPVの有病率

	低リスク HPV (%)	高リスク HPV (%)	報告
子宮頸癌 全体 (n=909)	0.2	99.5	Bosch ら, 1995 Walboomers ら, 1996
頸部腺癌 (n=157)	0	93.0	IARC, 2006

HPV-DNAテスト

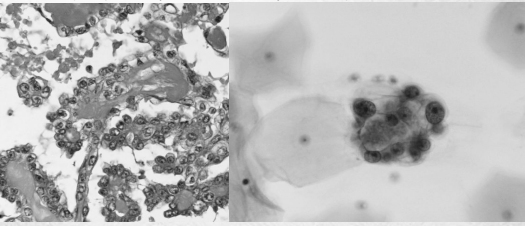
ACOGによる勧告 (エビデンスレベル: A)

- CIN2-3検出: 細胞診より感度が高い
- 細胞診と併用: CIN2-3のNPVは>99%
- 初回細胞診でASC-USまたはLSILで、ハイリスクHPV陽性の女性→2年以内に10%がCIN2-3
- 既にLSILやASC-Hと診断されている場合にはHPVテスト実施の必要はない

↓

ベセスダシステムとの併用

予備症例A・40歳、子宮頸部卵巣癌（明細胞腺癌）の経卵管的進展



- 背景清明
- 少量の異型上皮集塊が存在
- 核重積と核偏在
- 明瞭な核小体の出現
- 細胞質は必ずしも淡明ではない
- 子宮に浸潤や転移がなくても、経卵管的に子宮腔内に取り込まれた癌細胞が浮遊



子宮内膜病変と細胞診判定

病 変	細胞診
非癌・非増殖症性変化 生理的变化 炎症 薬剤など治療による変化 ホルモン異常による変化 ポリープなど器質的变化 等	陰性
子宮内膜増殖症・異型増殖症	疑陽性
子宮内膜癌	陽性

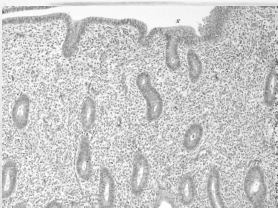
子宮内膜の生理的变化（周期的変化）

月経期 menstrual phase
増殖期（卵胞期）proliferative phase エストロゲン作用により上皮・間質とも増殖
分泌期（黄体期）secretory phase 14日で一定：エストロゲン+黄体ホルモン作用

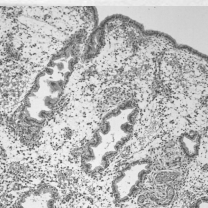
- ・内膜基底層は周期的変化を示さない
- ・機能層は周期的変化を示し、月経時脱落

周期性内膜の組織像（増殖期・分泌期）

増殖期内膜

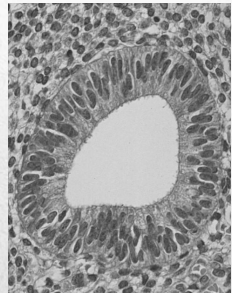


分泌期内膜



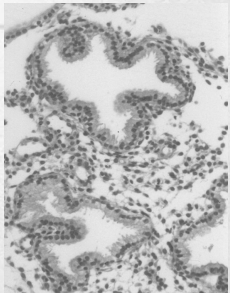
- ・腺管配列の規則性
- ・間質成分の付随

増殖期




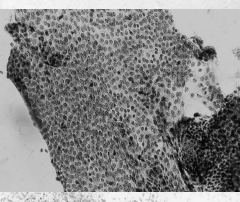
核の偽重層/核分裂像

分泌期



単層核、菊花状腺管





<内膜細胞診>

周期性内膜・非増殖症内膜にみられる出現パターン
(採取法による影響もある)

子宮内膜増殖症

定義：子宮内膜の過剰増殖

好発年齢：閉経直前～閉経後
症状：不正性器出血

原因：高エストロゲン状態
エストロゲン療法、エストロゲン産生腫瘍、
卵巣のstromal hyperthecosis、多嚢胞性卵巣、肥満、
プロゲステロン効果不足、プロゲステロン受容体の異常、など
→周期性を伴わない持続性のエストロゲン
(Unopposed estrogen)過剰状態が重要
→ある一時期のエストロゲン値よりも異常高値が

持続する期間の長さに関係

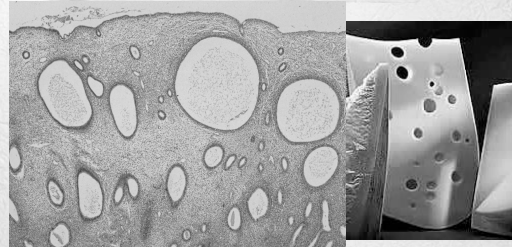
子宮内膜増殖症・異型増殖症の分類

分類	癌化のリスク
子宮内膜増殖症 単純型子宮内膜増殖症 複雑型子宮内膜増殖症	< 3% (約10年後)
子宮内膜異型増殖症 →核異型 単純型子宮内膜異型増殖症 (稀) 複雑型子宮内膜異型増殖症	> 20% (約4年後)

- 1) 上皮細胞の異型の有無により子宮内膜増殖症と子宮内膜異型増殖症の二つの範疇に分ける。
- 2) 各々の範疇は、腺構造の異常の程度により、単純型と複雑型に分類する。

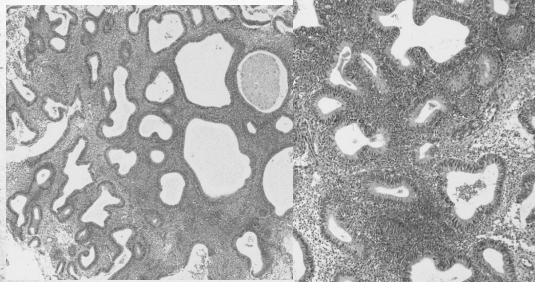
単純型子宮内膜増殖症

“スイスチーズ”様



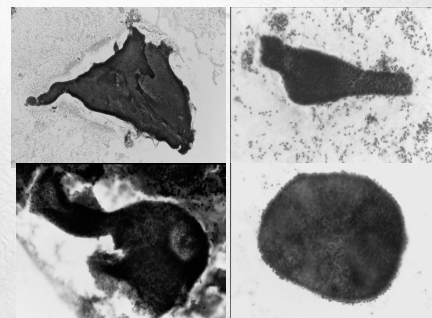
規則的な腺管配列の不明瞭化、腺管面積が優位
*びまん性の変化を呈する

単純型子宮内膜増殖症

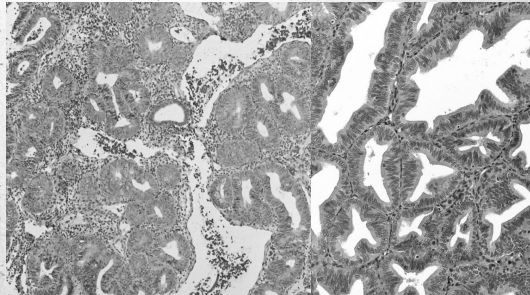


びまん性の変化／生理的な腺管配列からの逸脱
腺管が間質を凌駕／腺管：間質面積比1以上
腺管の形状が一部不整／上皮は増殖期内膜と相同

単純型子宮内膜増殖症でしばしば出現する
異常集塊（腺管の拡張を反映している）

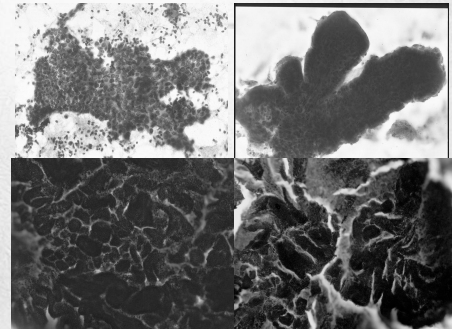


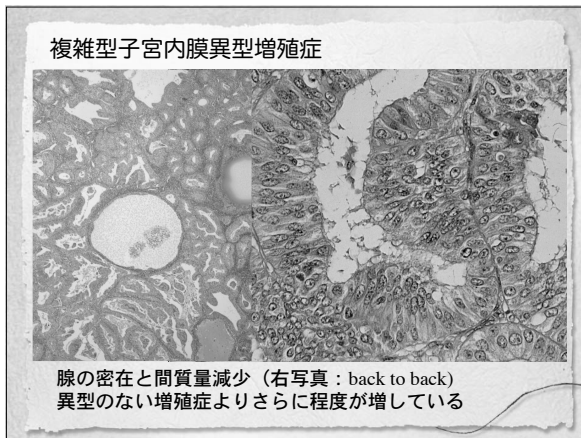
複雑型子宮内膜増殖症



腺管の割合が増し、間質減少（腺管：間質比3以上）
腺管の形：より不規則に 核所見：異型なし

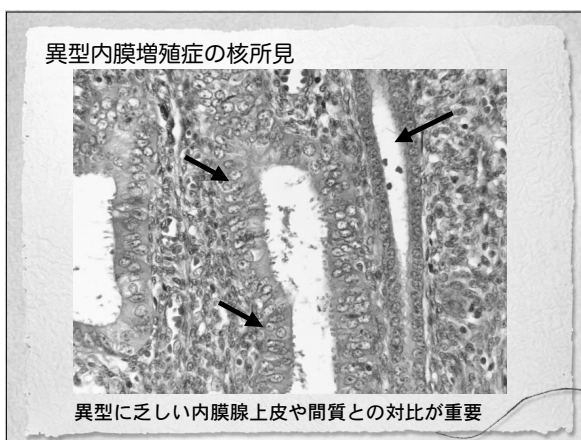
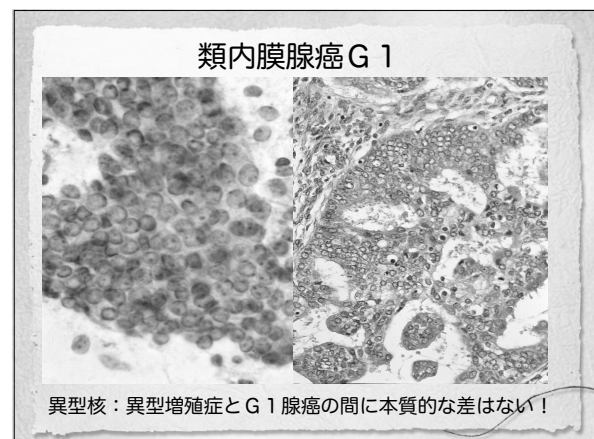
複雑型子宮内膜増殖症（以上の異型病変）で見られる
複雑な腺管構造と、腺管の密在





子宮内膜異型増殖症
細胞異型の組織学的指標

- ①細胞の増大
- ②極性の乱れ
- ③核細胞質比の増大
- ④核の腫大
- ⑤大きさと形の不均一
- ⑥円形化
- ⑦輪郭の不規則
- ⑧クロマチンの増量（淡明化）と核膜の肥厚
- ⑨核小体の肥大



子宮内膜癌の二型

	A型（1型）	B型（2型）
経産	未	既
肥満	有	無
卵巣病変	有	無
エストロゲン投与	有	無
過形成（増殖症）	有	無
組織型	類内膜型	他の型
異型度	低	高
進行度	低	高
予後	良好	不良
病因	ホルモン性	？
関連遺伝子	PTEN, K-ras	p53

子宮内膜病変：組織分類の骨子

分類	核異型	間質浸潤
・子宮内膜増殖症 単純型 複雑型	なし	なし
・子宮内膜異型増殖症 単純型 複雑型	あり	なし
・類内膜腺癌	あり	あり

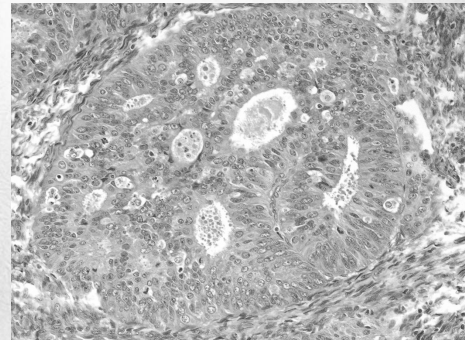
子宮内膜増殖症と高分化型腺癌の
病理組織学的鑑別点

- ・ 間質への浸潤を認めるとき：腺癌
(子宮体癌取扱い規約改訂2版, 1996)
 - ・ 概念的に考えられる上皮内腺癌は
子宮内膜異型増殖症に含まれる。
- 注：内膜固有間質内に浸潤するが内膜にとどまり
筋層浸潤の見られない癌もある

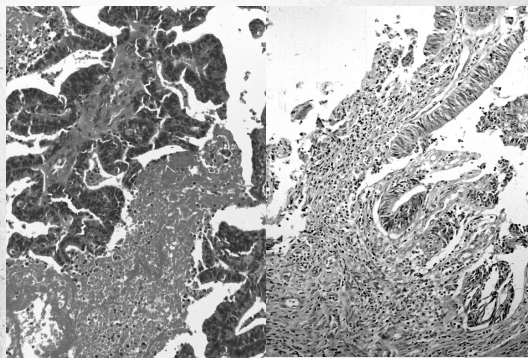
子宮内膜腺癌
間質内浸潤の指標＝癌の診断基準

- ・ 子宮体癌取扱い規約（1987年）
 - ① 周囲間質の反応性変化を伴う
腺の不規則な間質内突出
 - ② 篩状構造を示すような著しい腺管の増殖
 - ③ 著明な乳頭状の増殖
- ・ Silverberg and Kurman(1992, AFIP)
 - ① 腺管の癒合
 - ② 腺管間の反応性線維化
 - ③ 間質の壊死

類内膜腺癌 G1 篩状構造（腺の癒合）



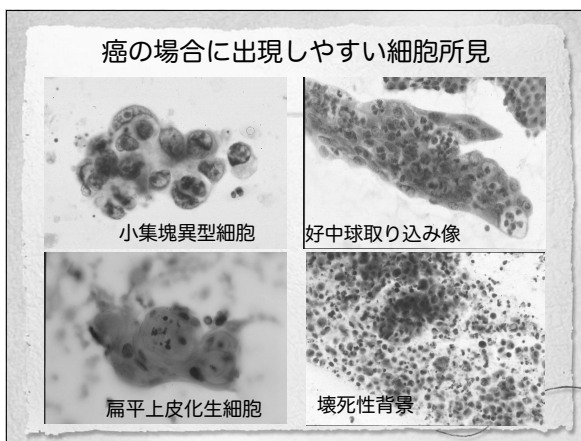
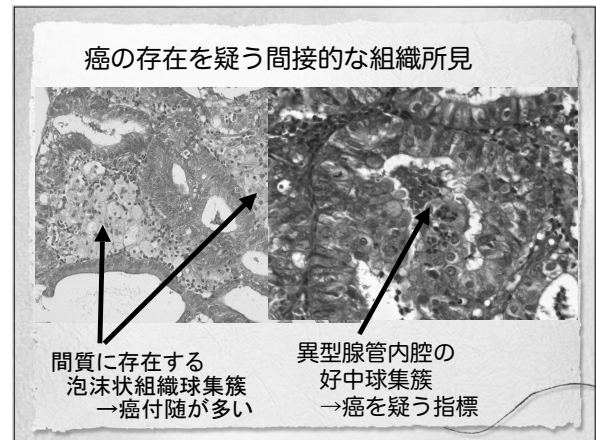
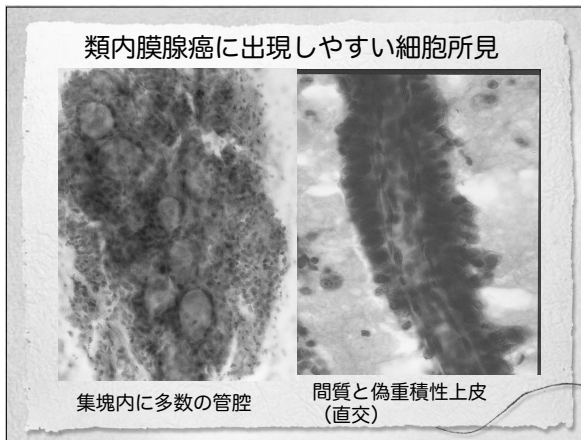
類内膜腺癌 G1 間質の壊死反応/反応性線維化



絨毛管状パターン Villoglandular pattern

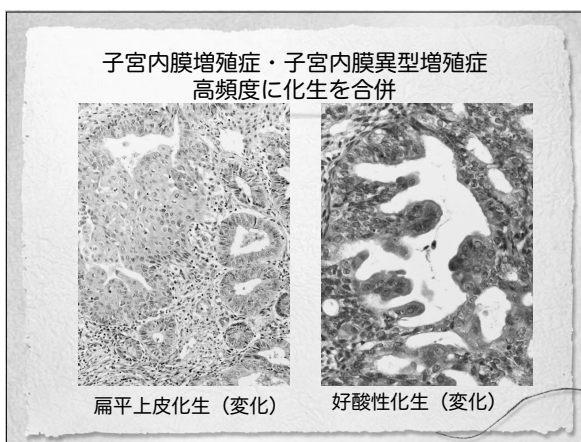


癌の診断基準として採用してよい
参考文献: Silverberg SG. Mod Pathol 13: 309-327, 2000



組織学的に増殖症や癌と鑑別を要する病変
(抜粋)

<p><器質性病変></p> <ul style="list-style-type: none"> ・子宮内膜ポリープ ・ポリープ状異型腺筋腫
<p><化生(細胞変化)></p>
<p><機能性疾患></p> <ul style="list-style-type: none"> ・不規則増殖内膜 ・Glandular and stromal breakdown



機能性子宮出血
無排卵性子宮出血

- ・何らかの原因により排卵が障害され、成熟卵胞が存続(黄体形成なし)
- ・その後エストロゲンの消退出血または長期持続後、破綻出血を生じる
- ・思春期～性成熟期も起こるが更年期に多い
- ・内膜は増殖期～過度増殖を示す
 - * 内膜腺間質破綻(不全増殖内膜) EGBD (Endometrial Glandular and Stromal Breakdown)
 - * 不規則増殖内膜(不調増殖内膜) DPP (Disordered Proliferative Phase)

