

第35回奈良県臨床細胞学会学術集会

日時：令和2年12月19日(土)

午後2時20分～4時30分

場所：奈良県医師会館 3F 講堂

第35回学術集会担当世話人 川口龍二(奈良県立医科大学産婦人科)

教育講演

座長 大和高田市立病院 病理技術科 西浦 宏和

「婦人科領域細胞診の有用性 —実際の症例から—」

奈良県立医科大学 病理診断学講座 助教 内山 智子 先生

本文：

細胞診断のため提出される検体のうち婦人科領域が約6割を占める(2019年度奈良医大)。子宮腔部・頸管領域から提出される検体では、スクリーニングには細胞診が重要な役割を果たすが、腫瘍・非腫瘍あるいは良悪性の判断が求められれば、臨床像に加え、細胞診と組織診を合わせた総合判断が必要である。しかし、組織診断用の検体が量的・質的に不十分となることも多く、細胞像での良悪性の判断が求められることも多い。

細胞診断に必須の知識である子宮頸部の解剖学的・組織学的基本事項として、移行帯の理解が欠かせない。子宮頸腔部は扁平上皮に覆われ、内頸部は腺上皮に覆われるが、性成熟期の女性では扁平円柱上皮境界(SCJ; squamocolumnar junction)が腔側に移動し、腺上皮が徐々に扁平上皮に置き換わる。その機序には「上皮化」と「予備細胞の化生」が想定されているが、これらの細胞が未熟なまま上皮全層を置換すると、HSILとの鑑別が問題となる事があり、化生細胞の細胞学的特徴を熟知しておく事が必要である。子宮頸部の腺上皮については、「頸管腺」と言われているが、複雑に間質に入り込んでいるためにそのように見えているだけであって、真のglandsではない。腺上皮の核は細長く、再生性変化では核腫大はあるが、基本

的に核分裂像は認めない(図1)。そのため腺上皮の核分裂像は子宮頸部腺癌か否かを判断する上で重要な観察ポイントとなる。

2020年に発刊されたWHOによる女性生殖器腫瘍の組織分類第5版では、子宮頸部扁平上皮癌、腺癌ともにヒト乳頭腫ウイルス(HPV; Human papilloma virus)関連の有無が診断名に反映された¹⁾。子宮頸癌における腺癌の割合は15-25%程度とされる。当院の子宮頸部腺癌症例(円錐切除または子宮摘出による切除例のみ)をレビューし

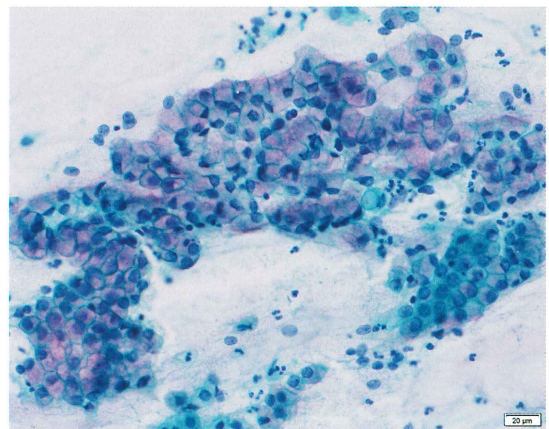


図1 子宮頸部腺上皮。1層の粘性性上皮。核は小さく、細長く、クロマチンは濃い。再生性変化では核腫大はみるが分裂像はみない。線毛細胞は、良性の指標となる。(Pap x40)

たところ、2014年1月から2020年11月までの間に49例の切除例があった。そのうち37例（約75%）がHPV関連癌であり、胃型腺癌（上皮内癌を含む）と判断されたのは7例（約14%）であった。FIGO stage III/IVに相当した症例は3例のみで、内訳は、Mucinous carcinomaが子宮頸部・内膜及び付属器に多発/転移した症例、高齢者の癌肉腫及び神経内分泌分化を伴う扁平上皮癌+ AISの例であった。Stage IIまでの症例が多数を占め、特にHPV関連の子宮頸部腺癌では、概して予後は良好であると考えられた。レビュー期間中の子宮頸部腺癌は、約半数が組織診のみで術前の確定診断がなされていたが、中には細胞診が重要な役割を果たした症例がある。一般的に、腺系細胞異常は、扁平系よりも頻度的に少なく、細胞診断のクライテリアは十分に確立されていない²⁾。中でも、AISは一般的に細胞診やコルポ診で発見が難しいとされ、正診率はだいたい50%と言われる。表層粘膜に腫瘍細胞が少ないケース、腫瘍細胞が移行帯を巻き込んでいないケース、細胞・組織の採取量不足がその原因として挙げられるが、細胞検査士・病理医の経験不足も、正診率を低下させる一因と考えられる。

子宮頸部腺癌のうち、胃型腺癌の発生源地と考えられている分葉状頸管腺過形成（LEGH; lobular endocervical glandular hyperplasia）については、定義（内頸部腺の分葉状増殖で、しばしば幽門腺分化を伴う）も曖昧で、概念の理解が難しい。LEGHの細胞像は、蜂の巣状の胞巣、明瞭な細胞境界、黄金色のムチン、異型の目立たない核、等の特徴がある（図2）。パパニコロウ染色では、通常の子宮頸部の腺上皮はピンク/オレンジ色の粘液を有するのに対し、胃型（幽門腺型）粘液は黄金色に染色される。一方、HE標本では、淡好酸性ないし淡明な細胞質として観察される。通常の頸管腺上皮を構成する円柱細胞（細胞質が淡青調で、好酸性の細胞質を有する線毛細胞が混在）との境界が存在すれば、HE標本で観察可能である。報告によると、実際に胃型粘液に細胞診スクリーニングで遭遇する頻度は0.29%と低く、LEGHあ

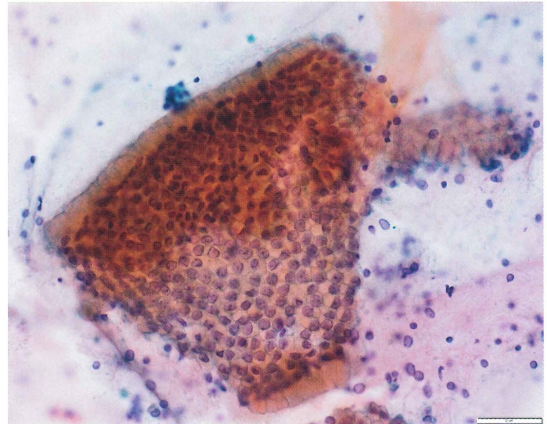


図2 LEGHの細胞像（Pap x40）。

るいはLEGHに関連する癌の頻度は更に低いと考えられる³⁾。LEGHについて熟知しておきたいのは、病変の存在部位である。LEGHの多くは、頸管の上部に位置するため、組織生検で指摘するのは難しい。腺癌が併存した場合には、進行期に発見される場合も多く、SCJを巻き込んでいることもあるが、一般的には腔部細胞診あるいはHPV関連子宮頸癌を対象とする場合と同様の位置、すなわち移行帯からの生検では診断困難であることを熟知しておく必要がある⁴⁾。

LEGHは良性疾患であり、妊孕性温存が必要な場合は経過観察が許容されるが、ときにLEGHを構成する細胞に異型が認められる場合がある。細胞像ではLEGHの細胞所見に加え、重積性の出現及び核の大小不同・クロマチン増量等の核異型が出現する。この場合はAtypical LEGHや胃型腺癌が疑われるため、病変全体の摘出が望ましい。本疾患を対象とする場合の細胞診断では、黄金色の粘液のみに注目するのではなく、合わせて核異型を慎重に評価することが重要である。

[本講演のまとめ]

子宮頸部細胞診は、腺癌を疑うが組織診が困難な場合に、重要な役割を果たす。LEGHは、実際の発生頻度は低いと思われるが、子宮頸部に嚢胞性病変が見つければ常に除外が必要となる疾患であり、組織診による診断が困難なことから、その細胞像を知っておく必要がある。更に、LEGHと

関連する癌は、悪性度が高い胃型腺癌の可能性があるため、細胞診における異型度及び粘液の評価が重要である。

参考文献

- 1) WHO Classification of Tumours Editorial Board (ed.): WHO Classification of Tumours · 5th ed., Female Genital Tumours. IARC Press. Lyon; 2020.
- 2) Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, et al. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract 7th ed. Springer. 2019.
- 3) Omori M, Kondo T, Nakazawa K, et al. Interpretation of endocervical cells with gastric-type mucin on pap smears. *Am J Clin Pathol.* 2018; 150: 259-66.
- 4) Sasajima Y, Mikami Y, Kaku T, et al. 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: 487-90.