

特集 病理診断における細胞診と組織診の使い分け

子宮頸部の細胞診と組織診

公益財団法人東京都保健医療公社豊島病院検査科病理

秋田 英貴

昭和大学江東豊洲病院臨床病理診断科

九島 巳樹

はじめに

子宮癌には頸癌と体癌があり、臨床的に好発年齢や初期症状に違いがみられる。好発年齢は頸癌が40歳前後で、体癌は更年期以降に多く見られ、初期症状は検診で発見されることの多い頸癌では無症状のことが多く、体癌では不正出血であることが多い。子宮頸癌検診ではスクリーニングとして細胞診が用いられ、異常が発見された場合に二次検診としてコルポスコピー（腔拡大鏡診）、狙い組織診が行われる。

一般的に子宮体癌検診は不正出血の症状を有する患者を対象に行う。

子宮頸癌は扁平上皮癌が多いので、本稿では子宮頸部の扁平上皮病変を中心に婦人科病理における細胞診を中心に組織診との比較、使い分けについて述べる。

1. 頸部扁平上皮病変の成り立ち

子宮頸部扁平上皮異常および子宮頸癌の主たる原因は、約100種類以上存在するヒトパピロマウイルス（以下HPV）のうち一部のハイリスク型HPVの持続感染であることが知られており、HPV感染は多くの場合、性交渉によって生じると言われている。発癌性HPV（以下ハイリスクHPV）は現在15種類が知られているが、このうち16型と18型が代表的で、ハイリスクHPV全体の70%程度を占める。しかし、ハイリスクHPV感染がすべて癌に結びつくわけではなく、ハイリスクHPVに感染した場合でもその90%程度は自然消失する。また、子宮頸部扁平上皮異常が発生した場合も、その多くは自

然退縮し、ハイリスクHPV感染から癌に至る例は1%未満とされている¹⁾。

2. 子宮頸部扁平上皮異常の細胞診

わが国では長い間、子宮頸部の細胞診の報告様式としてクラス分類、日母分類などが用いられてきたが、日本臨床細胞学会、日本産婦人科学会などの努力によりわが国でもベセスダシステム分類（2001）²⁾が用いられるようになってきた。子宮頸部扁平上皮病変の分類の対比を表1に示す。

1) 異型扁平上皮細胞 atypical squamous cells (ASC)

ASCとは「確定的な解釈に至るには量的、質的に不十分な扁平上皮内病変を示唆する細胞変化」であり、扁平上皮への分化、N/C比の上昇、核クロマチンの軽度増加、不規則な凝集、無構造化ならびに多核化といった特徴的な所見を示す。ASCは「意義不明なもの」(ASC-US)と「high grade squamous intraepithelial lesion（以下HSIL）を除外出来ないもの」(ASC-H)に2分されている。

ASC-USとはSILを示唆するが、その診断基準を満たさない細胞変化であり、一方ASC-HはHSILの変化を完全には満たさない変化である。

2) 扁平上皮内病変 (SIL)

SILはlow grade (LSIL)とhigh grade (HSIL)に分けられる。LSILはcervical intraepithelial neoplasia（以下CIN）のうち、CIN1（軽度異形成）、HSILはCIN2（中等度異形成）およびCIN3（高度異形成および上皮内癌）に相当するとされてきたが2014のWHO分類からは組織診において、従来のCIN1の一部のみがLSILに相当し、CIN1の残り

の部分および CIN2 と CIN3 は HSIL に分類されている。このことについては実際の臨床診療の点において CIN2 相当の病変の中には経過観察により消失するものがあり、HSIL という概念で一律に円錐切除を行うかどうか、現在でも議論のあるところである。

表 1 子宮頸部扁平上皮異常における細胞診（クラス分類・ベセスダシステム）と組織診の対比

細胞診		組織診
クラス分類	ベセスダシステム	WHO2014
I	NILM	正常・良性
II	ASC-US	異型扁平上皮
III a	LSIL	LSIL
	ASC-H	
III b	HSIL	HSIL
IV	HSIL	HSIL (上皮内癌)
V	SCC	扁平上皮 (浸潤) 癌

必ずしも 1 対 I 対応しないことがある。

(1) 軽度扁平上皮内病変 (LSIL)

LSIL ではコイロサイトーシス、錯角化が特徴的である。コイロサイトーシス (図 1) は、表層型ないし中層型細胞に見られる変化で、核周囲の空洞化を認める。この空洞はウイルスによる細胞障害に起因するものである。

錯角化はエオジン、オレンジ G、ライトグリーンに強染する多辺形の細胞質を有する小型扁平上皮細胞における濃染無構造核によって特徴付けられる。

(2) 高度扁平上皮内病変 (HSIL)

従来の中高度異形成 (CIN2) 症例の細胞像は中層型細胞の異型が主体の病変であるが、実際には表層から深層に至る全層において核異型細胞が見られる。また、高度異形成 (CIN3) 症例 (図 2) では CIN2 に比べ、細胞の大きさはより不均一となり、核型は不整で、核クロマチンの増加や粗造性を認める。N/C 比は 60 ~ 80% 程度である。傍基底型の異型細胞が主体を占めると言われてきた。さらに、上皮内癌 (CIN3) では裸核状の傍基底型異型細胞が

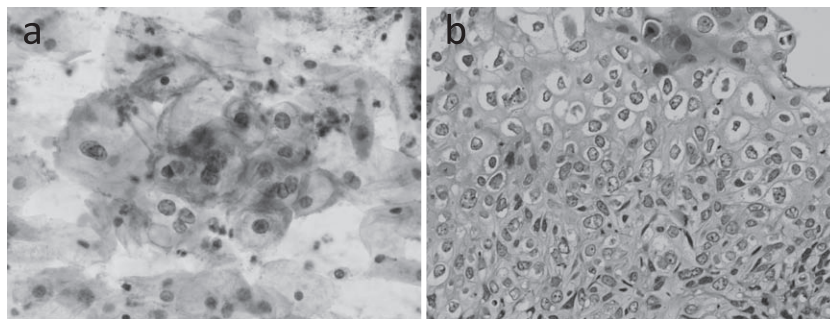


図 1 軽度扁平上皮内病変 (LSIL).
細胞診 (a), 組織診 (b) とともにコイロサイトーシスが見られる。

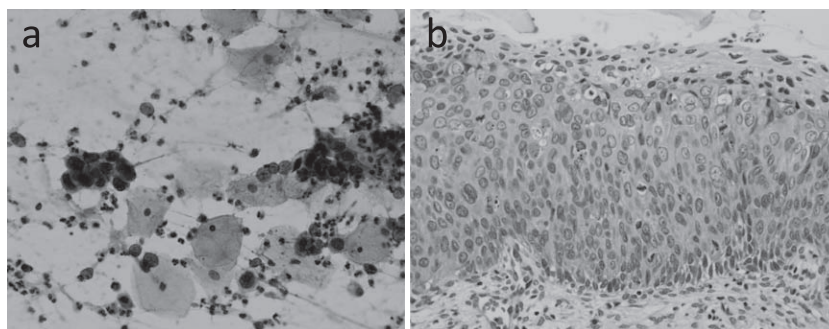


図 2 高度扁平上皮内病変 (HSIL).
細胞診 (a) ではより N/C 大の傍基底型扁平上皮系異型細胞がみられる。同一症例ではないが、HSIL と診断された組織像 (b)。

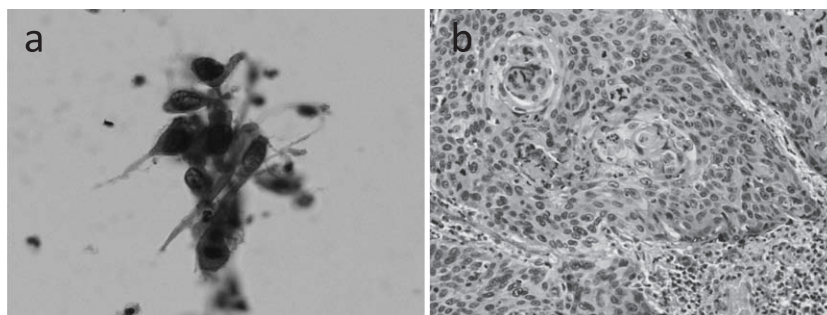


図3 浸潤癌（扁平上皮癌）。

細胞像 (a) では多形性に富み、紡錘形のものを含む角化をうかがわせる異型細胞がみられる。組織診では角化を伴う癌細胞が胞巣状に増殖している像 (b) が認められる。

孤立性ないし細胞集塊として認められるが、背景はきれいである。N/C比は80%を超える。クロマチンは細顆粒状で不均等に分布し、核内は薄く染色され高度異形成に比べ明るく見える。

3) 扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma) と微小浸潤

間質浸潤が微小な場合、背景は比較的きれいであり、HSILと類似しているが、出現する異型細胞の数がより多く、核の大小不同や核クロマチンの不均等分布が目立ち、核小体を認めることも多い。浸潤癌 (invasive squamous cell carcinoma) では壊死物質を含む悪性背景に、核異型の著明な異型細胞が認められる (図3)。

3. 臨床的な対応

LSIL [おそらく、以前は軽度異形成 (CIN1) や中等度異形成 (CIN2) とされていた病変] の場合は、直ちに治療せずに経過観察することが多い。その理由は前述のように、多くの症例が自然退縮するためである。

一方、HSIL病変が持続する場合は手術療法の対象となる。種々の適応を考慮して子宮温存の必要性のない症例では、子宮全摘出術が選択されることもあるが、縮小手術や妊孕性温存の観点から円錐切除が選択される症例が増加している³⁾。円錐切除は、子宮頸部を円錐状に切除する手術であり、HSILのみでなく初期頸癌病変 (pT1a1) が推定される症例に対しても行われることがある。再発率は文献や施設間によって差があるが、自験例では0.6%であった³⁾。また、円錐切除術は診断を目的として行われる場合がある。たとえば、細胞診でHSILが推定さ

れる病変が持続しているが、組織診で確定診断に至らないケースが該当する。自験例では術前に細胞診と生検組織診の両方が施行された125症例のうち、生検組織診で病変が見られなかった症例が3例あったが、いずれも円錐切除により診断が確定した³⁾。

考 察

今回は、子宮頸部扁平上皮病変にスポットを当て、改訂ベセスダ分類を主軸とした細胞分類を中心に組織診との比較や治療法についても述べた。

子宮頸癌の病理診断において細胞診はスクリーニングとしての推定診断や経過観察に用いられ、生検、円錐切除などの組織診はゴールドスタンダードとして、確定診断に用いることが定着している。手術材料は必ず組織標本を作製して、これら細胞診、生検組織診、円錐切除標本などと比較検討することにより、スクリーニングおよび病理診断の感度、特異度、正確性を増すとともに、HPVテストなどの方法も加えて、婦人科腫瘍診療の要としての細胞診・組織診が今後さらに発展する事を願う。

文 献

- 1) Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993;12:186-192.
- 2) Solomon D, Mayer R. The Bethesda System for Reporting Cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes. 2nd ed. New York: Springer; 2004.
- 3) 秋田英貴, 九島巳樹. 子宮頸部円錐切除検体の病理診断の検討 術前細胞診および組織診との比較. *昭和医会誌.* 2009;69:413-418.