

第28回愛媛県臨床細胞学会総会  
第51回日本婦人科病理学会学術集会

# 婦人科領域の細胞診

— 病理医はなぜ悩むのか？  
報告書の裏にある皆で共有したいお話 —

広見川 (吉野生—江川崎間)

# 本日お話しする内容

1. 異型細胞の意味するところ
2. 異型細胞が出現する良性・非腫瘍性疾患とその鑑別診断
3. 浸潤癌 vs 上皮内腫瘍
4. 腹水細胞診の疑陽性とは
5. 最近の症例から

# Topics 1

## 異型細胞の意味するところ



白鬘神社 (滋賀県高島市)

## 細胞検査士や臨床医のつぶやき

「こんなに異型の強い細胞が出ているのに、病理医が癌と言ってくれないんですよ～」

## 病理医に時々向けられる言葉

「わからない」「疑陽性」では診断にならないでしょう！もっと研鑽を積みなさい！

そもそも異型の捉え方が、それぞれの立場で微妙にちがうのではないか・・・？

## —細胞診の所見文の例—

“核クロマチンの増量、N/C比の増大を示す細胞が認められ、異型細胞が疑われます。”

“大型の核を持つ扁平上皮がみられます。反応性変化も考えられますが、異型細胞も否定できません。ご精査下さい。”

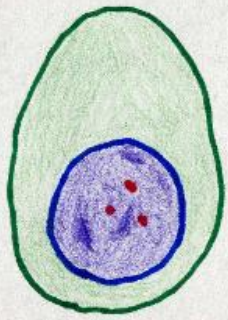
## —書籍の文章の例—

“萎縮性変化か、異型細胞か、鑑別の困難な症例である。”

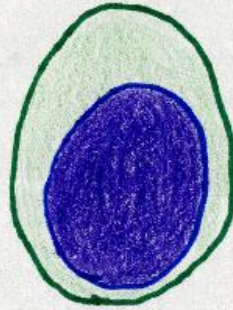
# 細胞異型とは？

正常細胞の形からの隔たり

核が大きい N/C 比が高い



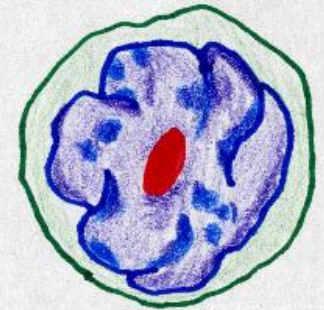
正常細胞



クロマチン増量



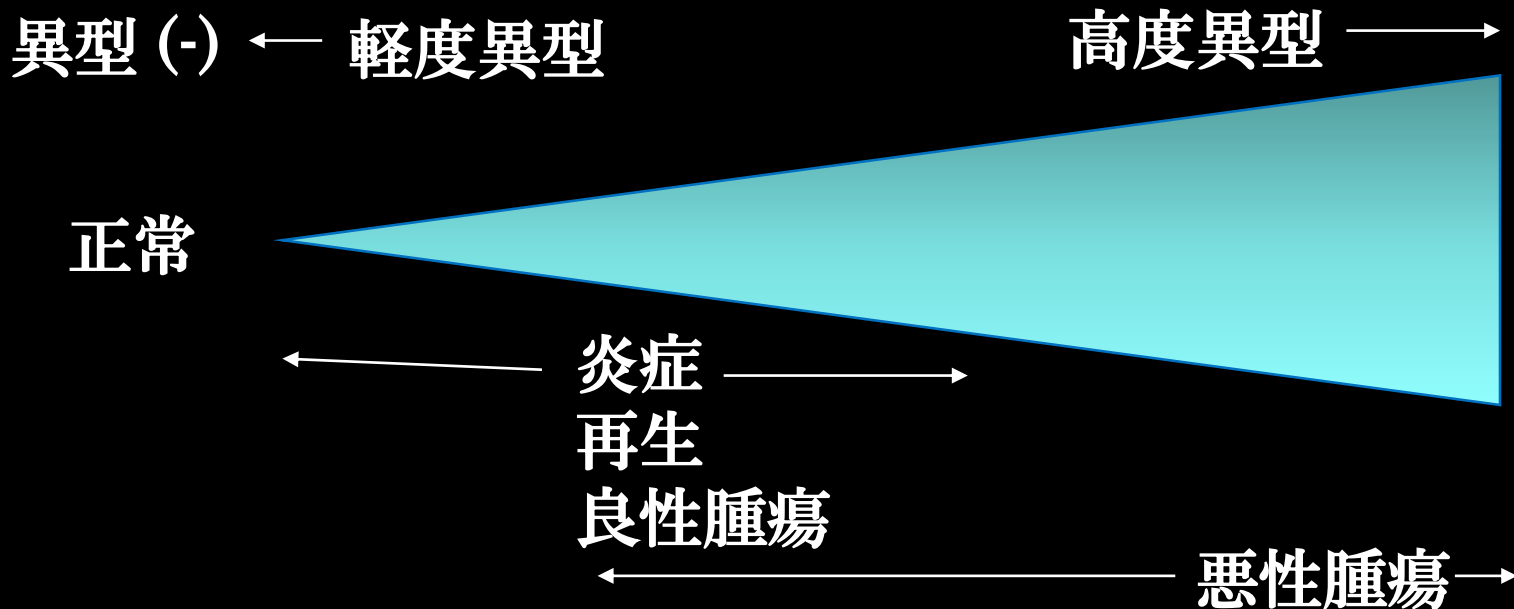
クロマチン粗造  
核小体が大きい



核縁不整

# 異型細胞とは何か？

- 正常細胞と比べて核に異常所見のある細胞
- 異型細胞 = 悪性ではない  
良性細胞でも異型を呈することがある  
炎症による反応性異型  
修復による再生異型



# 「異型細胞=腫瘍」との誤解が生じる原因は？

- ① 一般的な教科書の中で「異型」についての説明は「腫瘍総論」に記載されている。異型は腫瘍の特徴の一つとして記載されている。異型が非腫瘍性疾患でも見られることは意外と記載されていない。

腫瘍実質を構成する細胞群は多様な配列様式を示す。正常の構造に近似しているものから、かけ離れの甚だしいものまで、そのばらつきの程度はさまざまである。正常構造からのかけ離れを組織異型ないし構造異型 structural atypia とよび、細胞レベルでの異型 (細胞異型 cellular atypia) としばしば対比して用いられる。

医学書院「細胞診を学ぶ人のために」  
より抜粋

Koss' Diagnostic Cytology  
Section I: General Cytology  
6. Morphologic response of  
Cells to injury  
核腫大、核小体明瞭化  
多核形成が reactive nuclear  
changes として生じることが  
明確に記載されている。

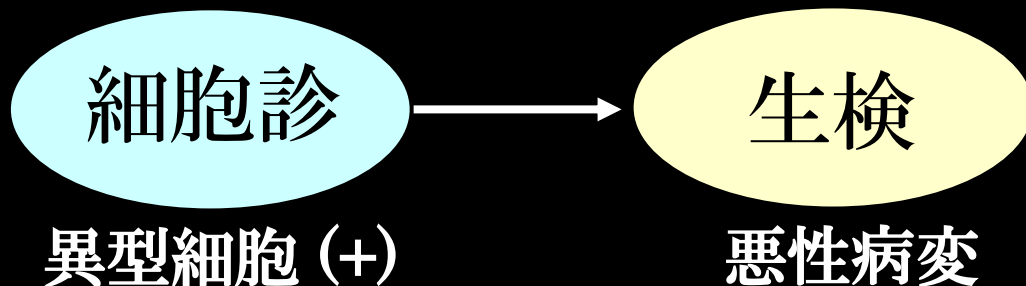


# 「異型細胞=腫瘍」との誤解が生じる原因は？

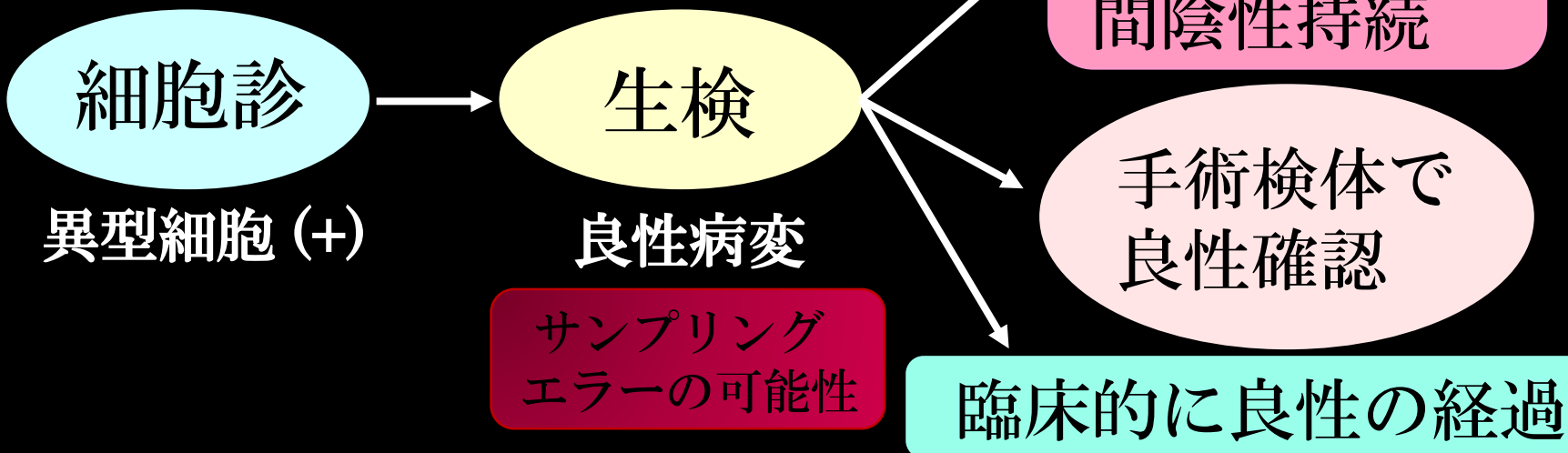
- ② 異型の目立つ良性病変、非腫瘍性病変については学会やスライドセミナーで話題になる頻度が少ない。
  - 診断者の個人的立場から  
苦い経験であることが多い
  - 科学的立場から  
「悪性ではない」ことの検証が意外と難しい
  - 教育的立場から  
あまり強調しすぎると、スクリーニングに悪影響

# 細胞診の診断が正しかったかどうかの検証

## 悪性の検証



## 良性の検証



# 細胞診の診断が正しかったかどうかの検証

HPV感染 → 宿主免疫により排除

60% : 消退  
30% : 持続  
10% : HSILへ進行

感染持続

・扁平上皮内病変

低異型度 (LSIL) (CIN1)

高異型度 (HSIL) (CIN2,3)

・扁平上皮癌

CIN2

40% : 消退

40% : 持続

20% : CIN3へ進行

CIN3

33% : 消退

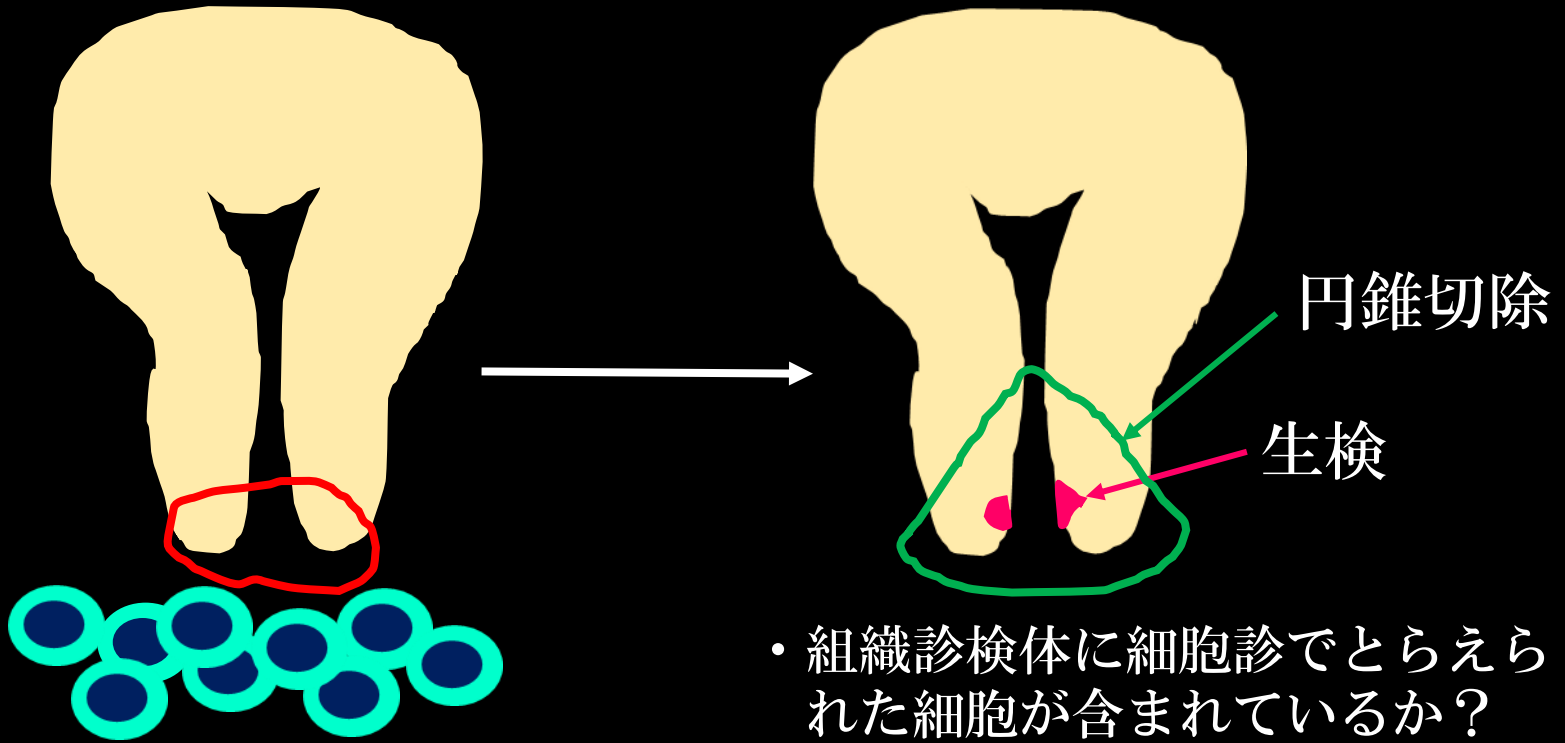
>56% : 持続

>12% : 扁平上皮癌へ進行

最初から反応性異型だったのか、経過中に消退したのか？

# 細胞診断の組織診での検証における問題

## ① 空間的一致性



- 組織診検体に細胞診でとらえられた細胞が含まれているか？
- 細胞診は本当に全周を均一に拾っているか

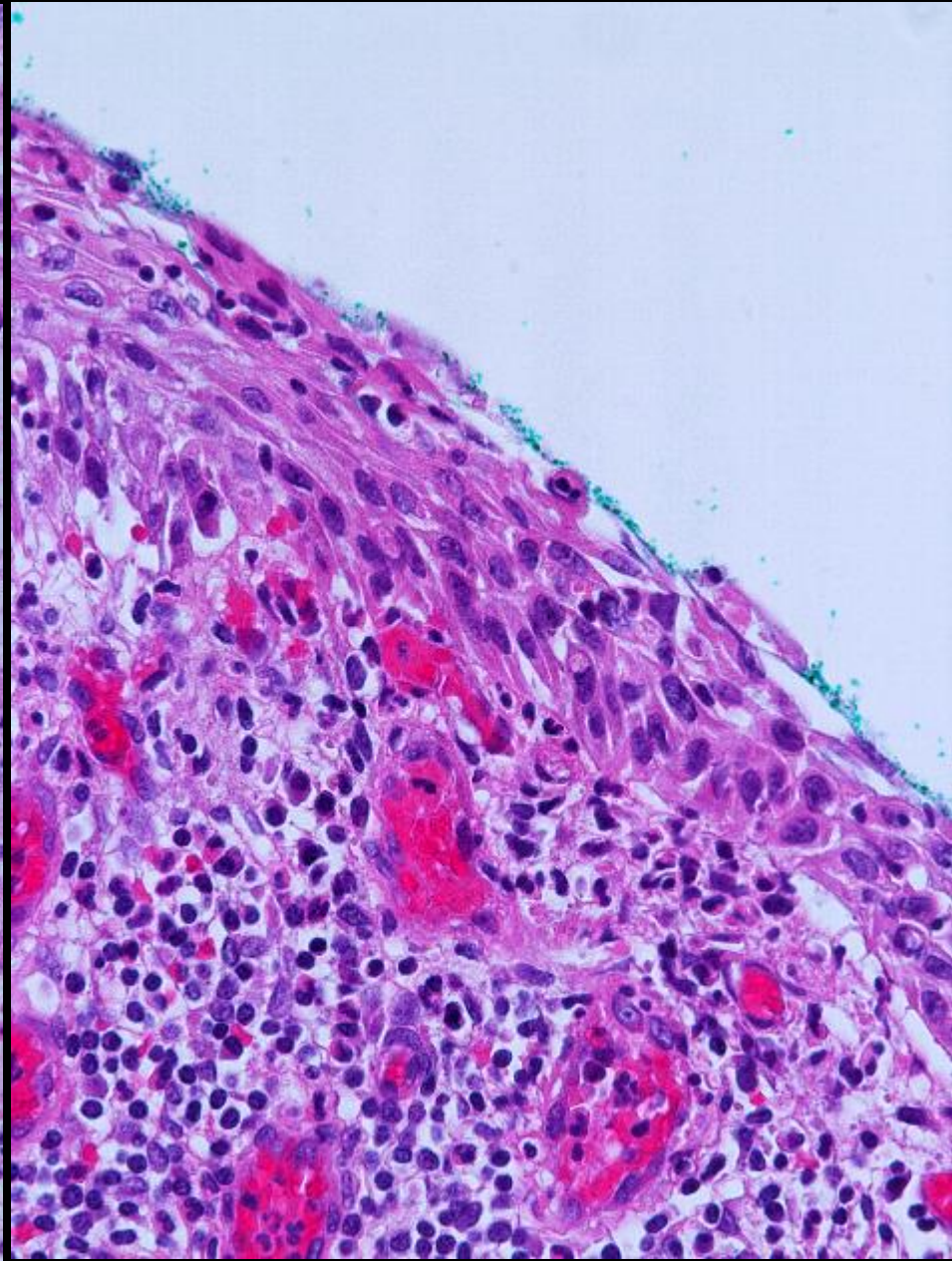
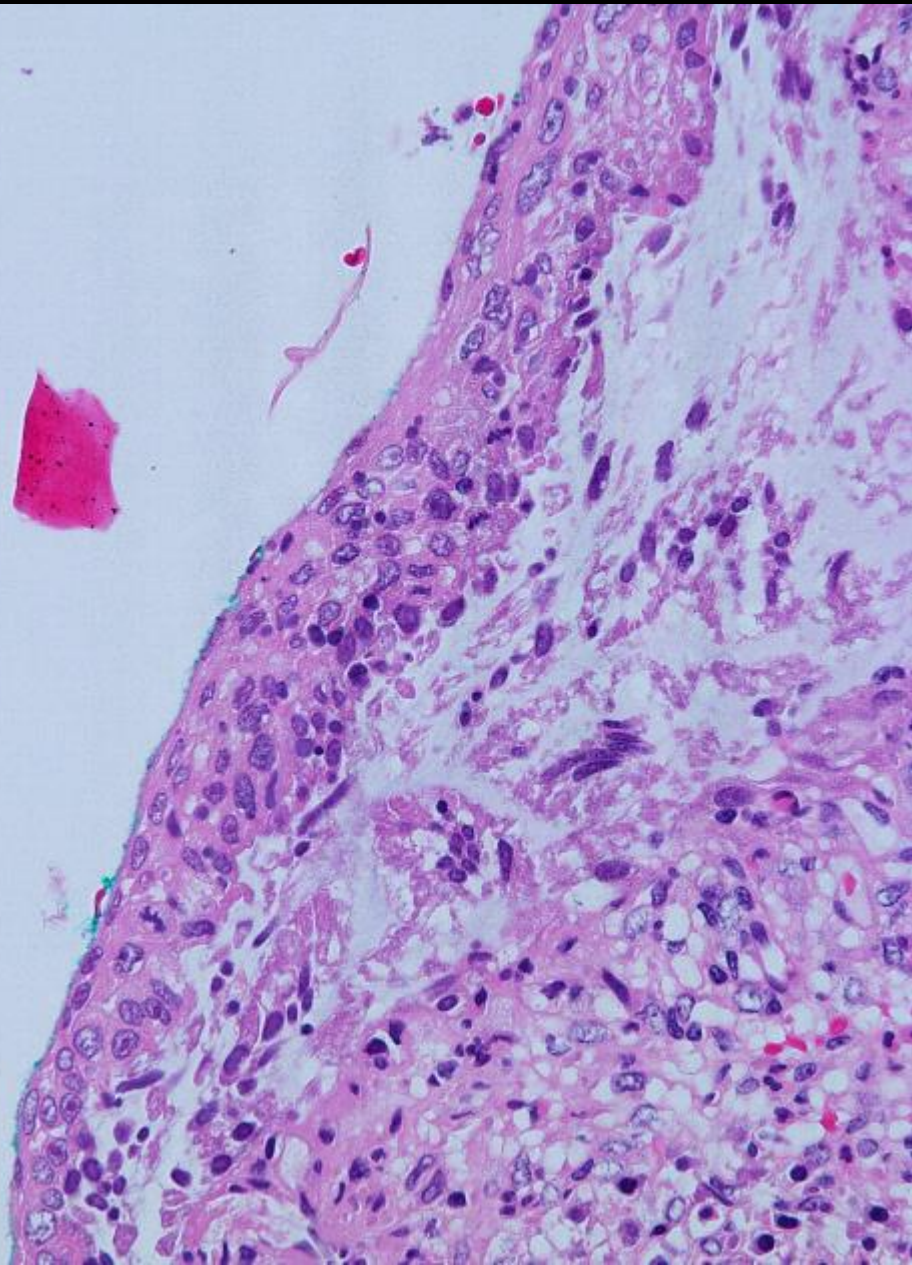
## ② 時間的一致性

細胞診から組織診までの時間が長くなると、病変消退の可能性も出てくる。（消退は通常2年以内）

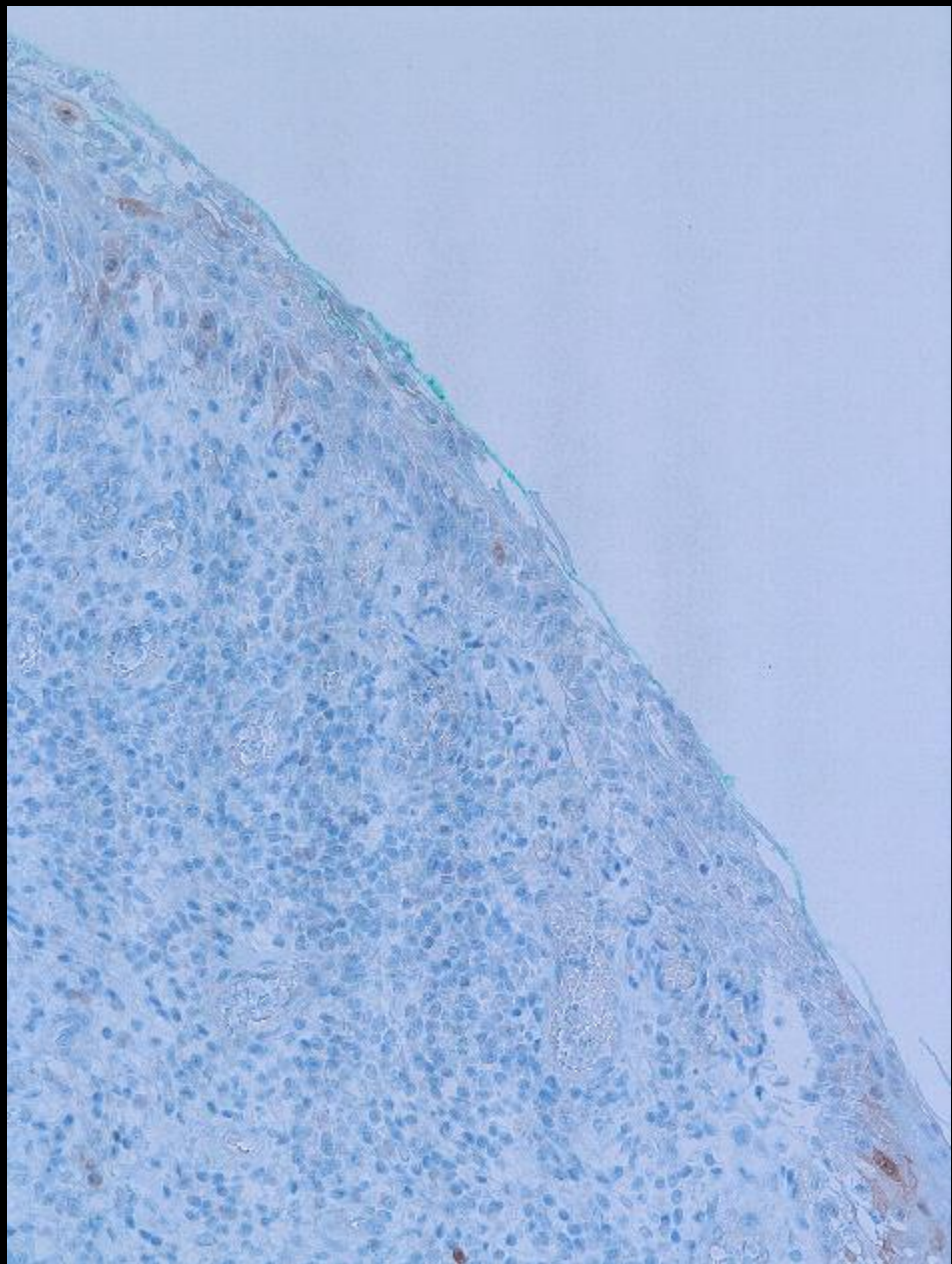
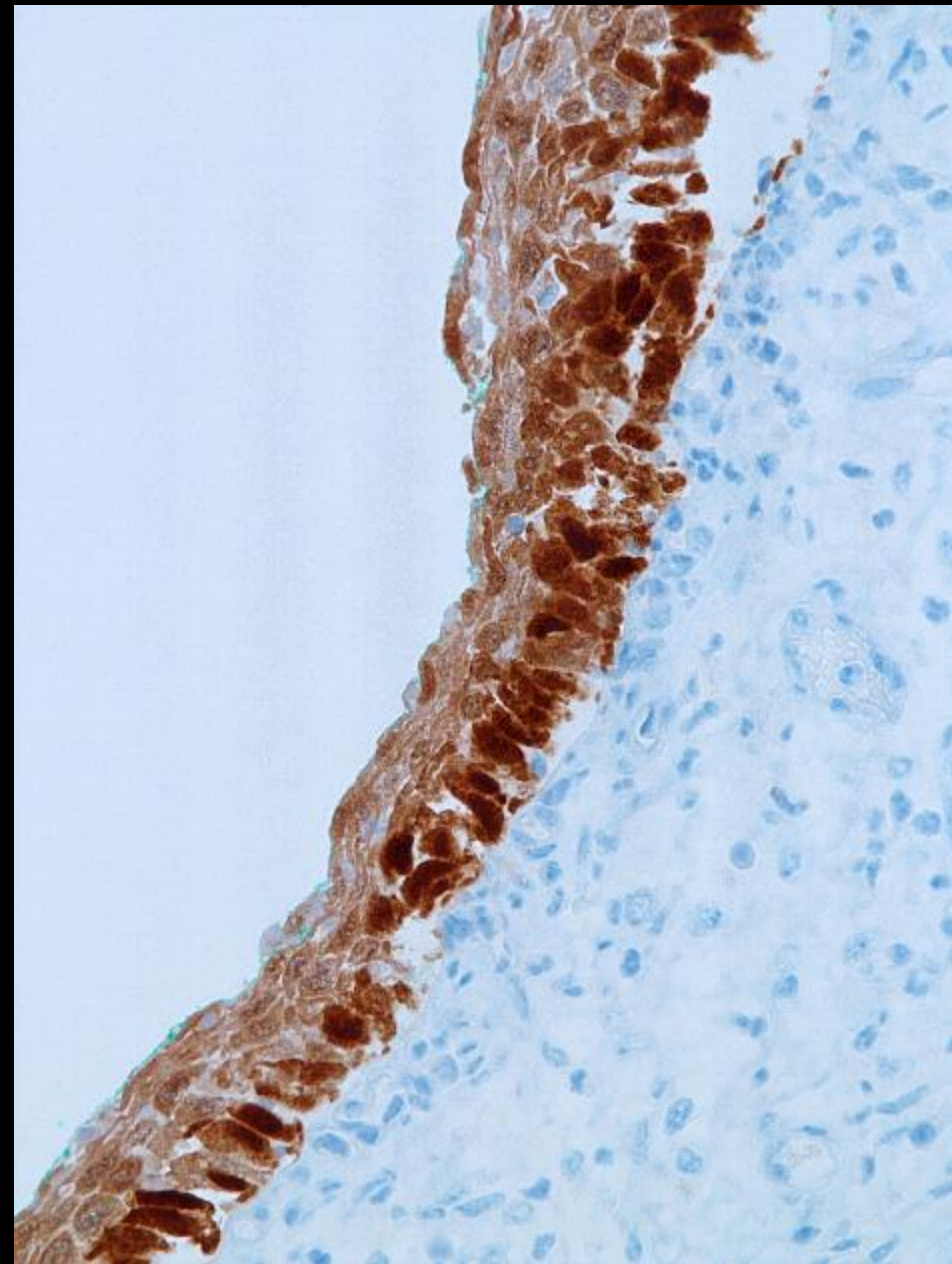
## Topics 2

# 異型細胞が出現する良性・ 非腫瘍性病変とその鑑別診断

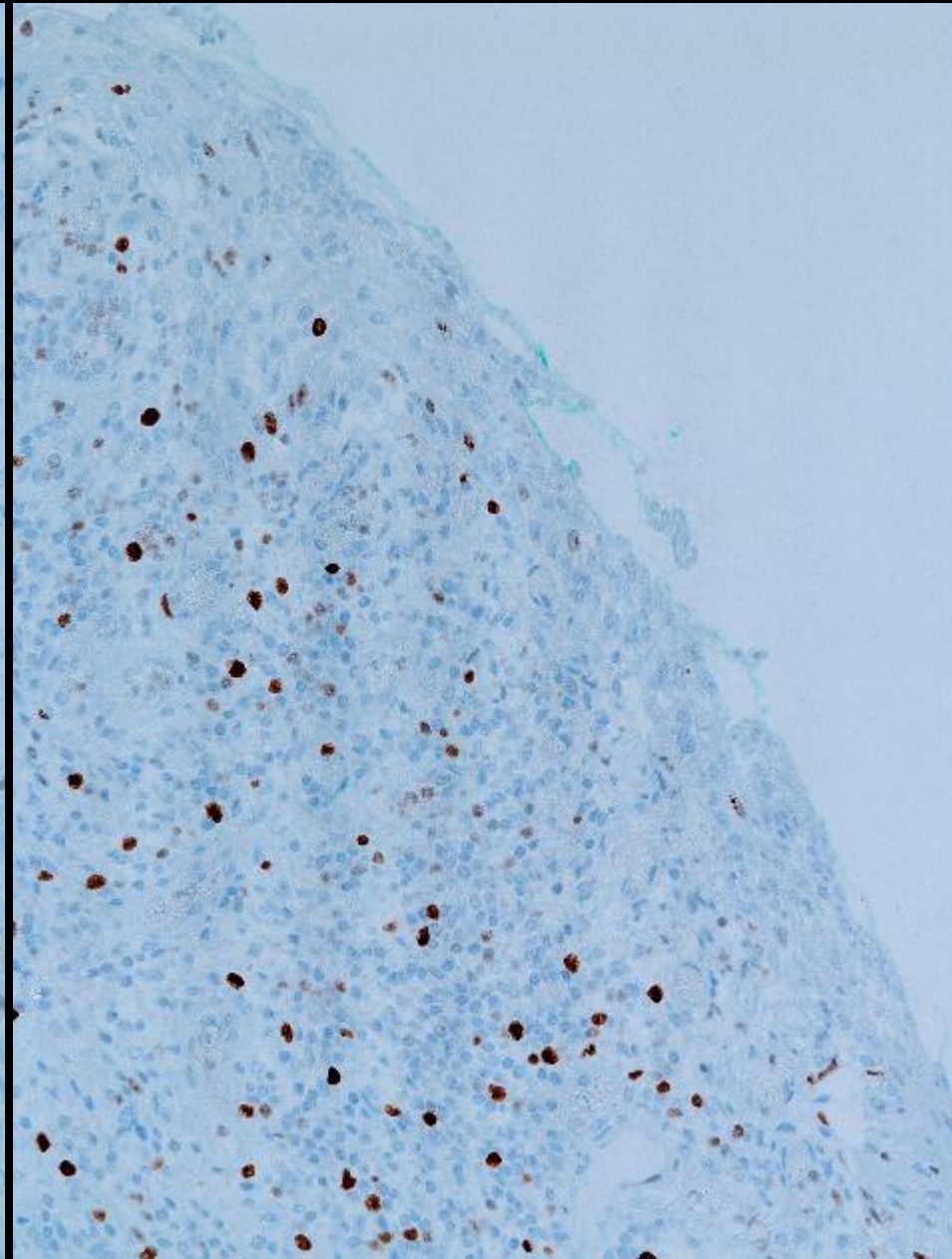
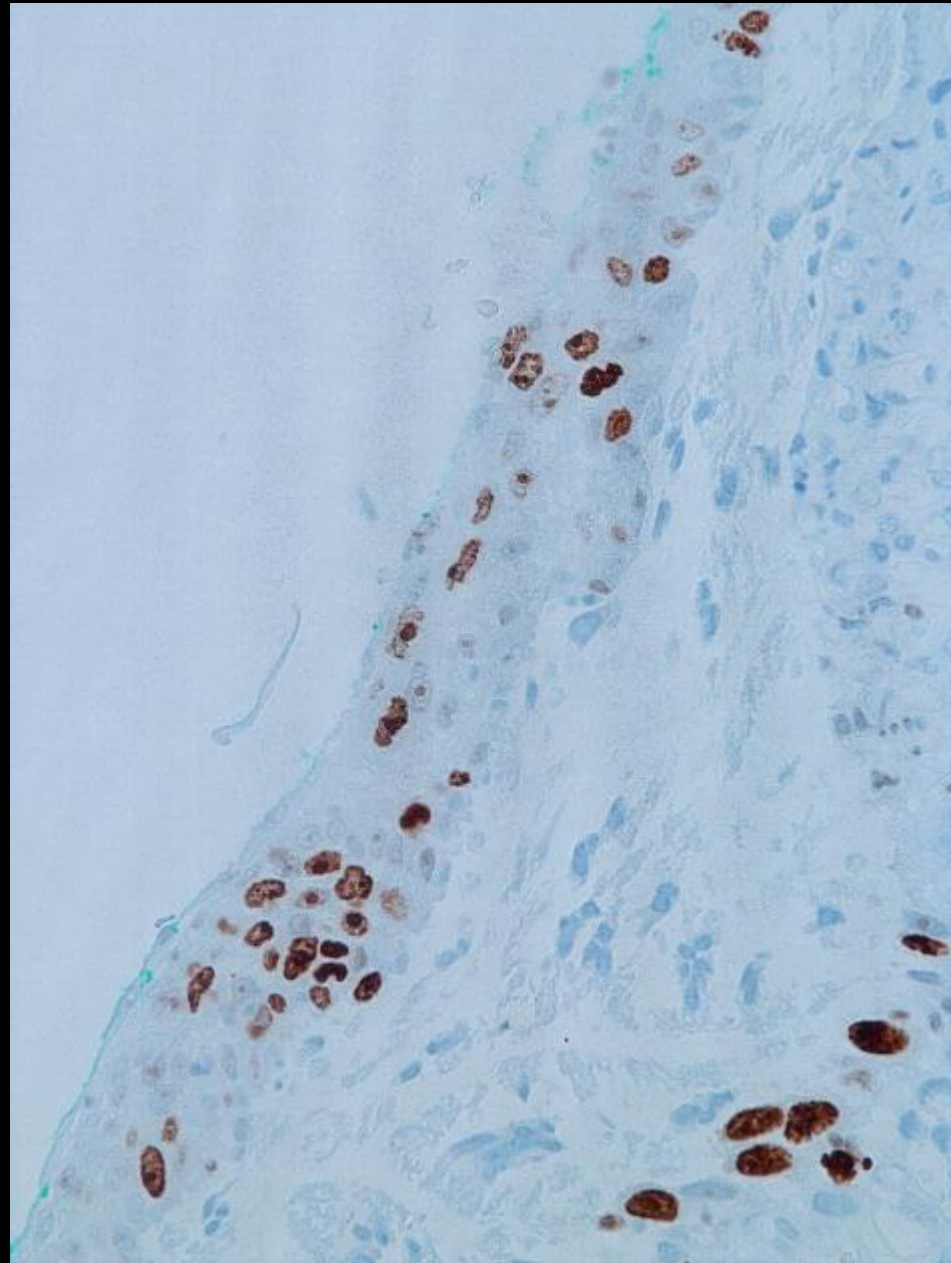
松丸街道(松野町)



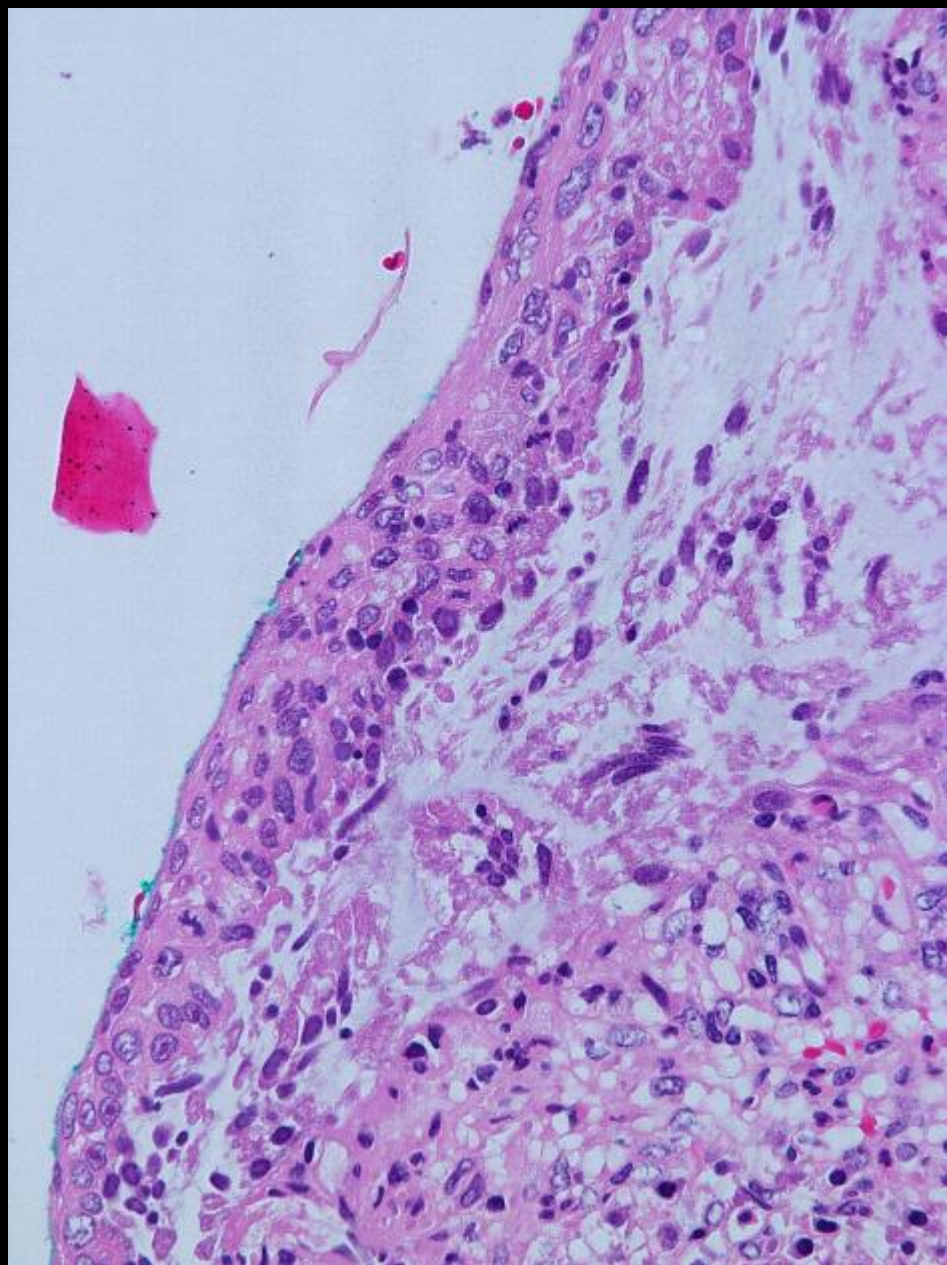
p16



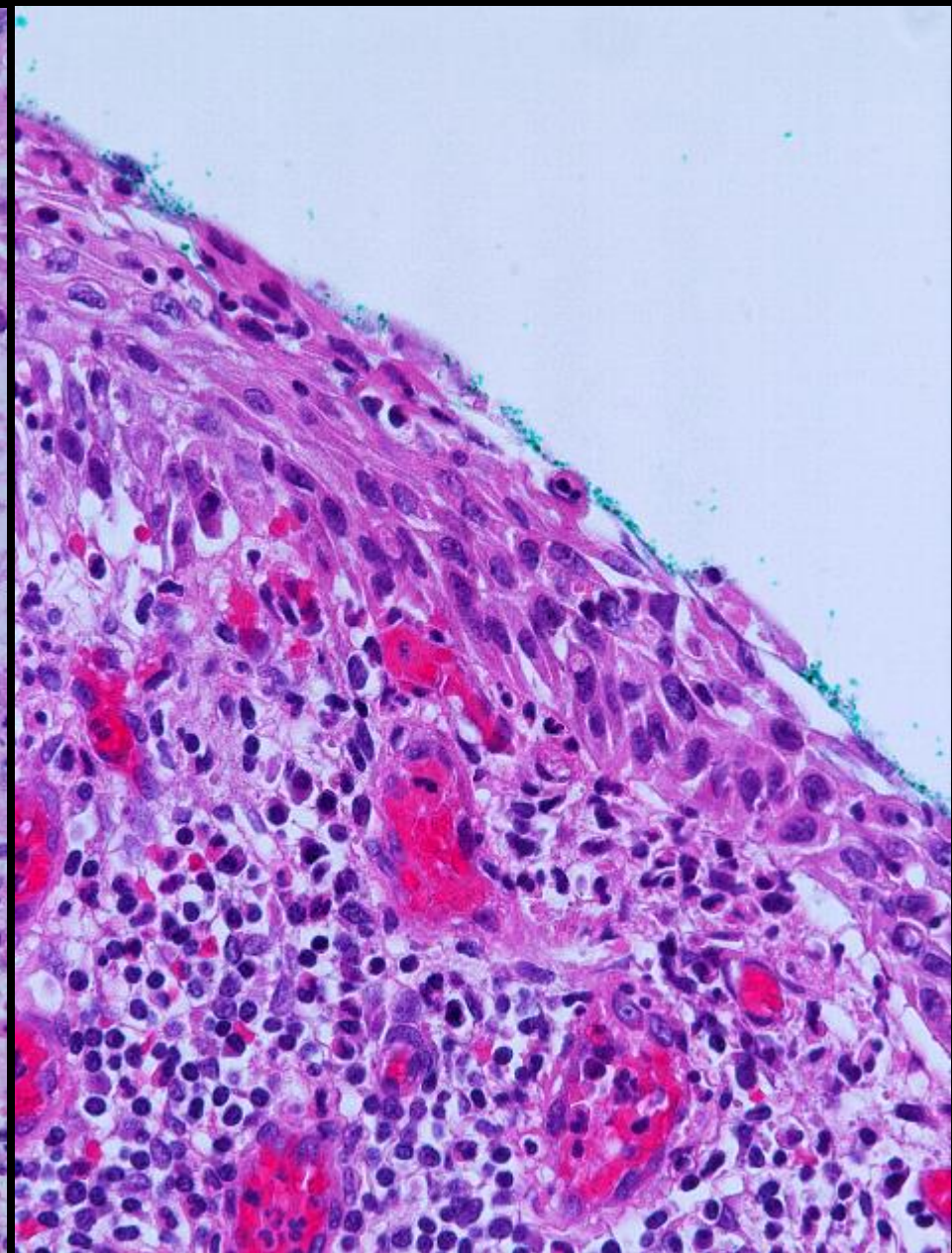
# Ki-67



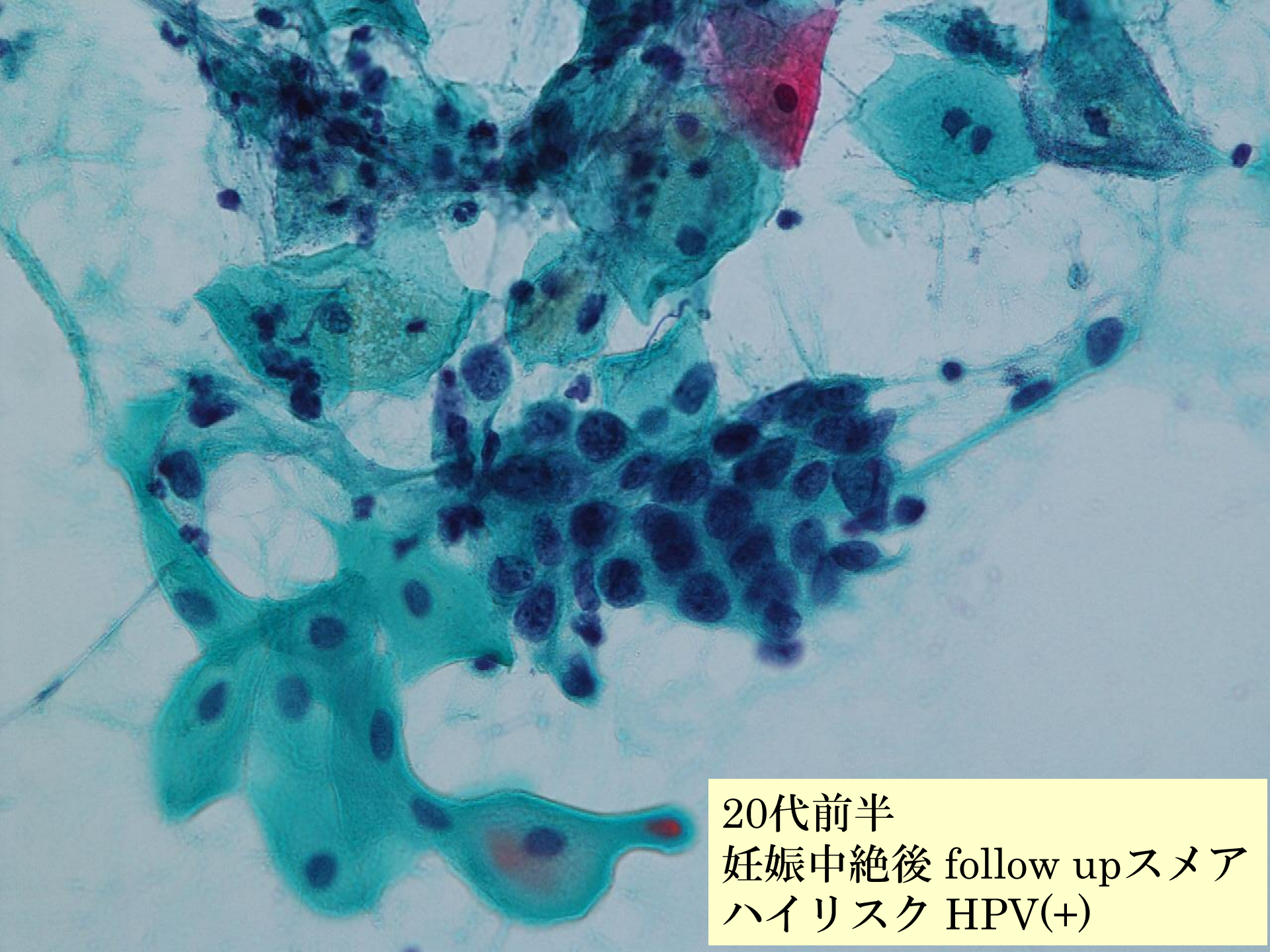




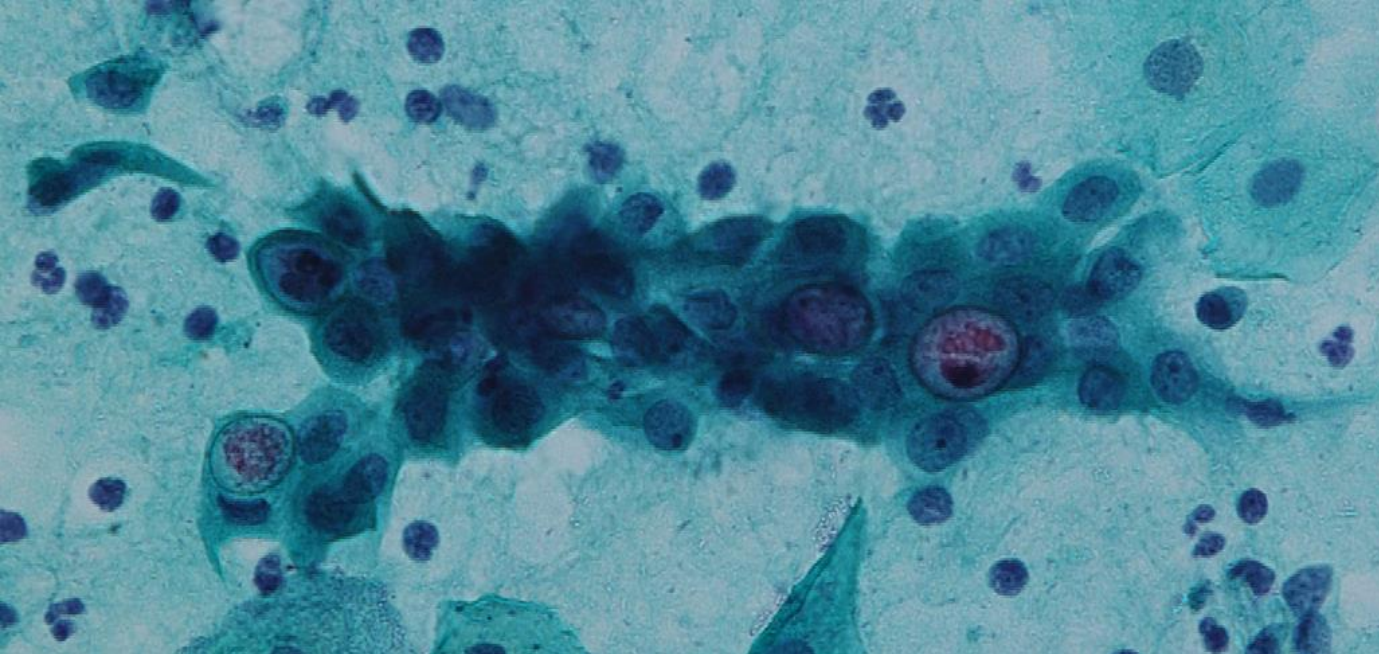
**HSIL, thin variant**



**Reactive atypia**



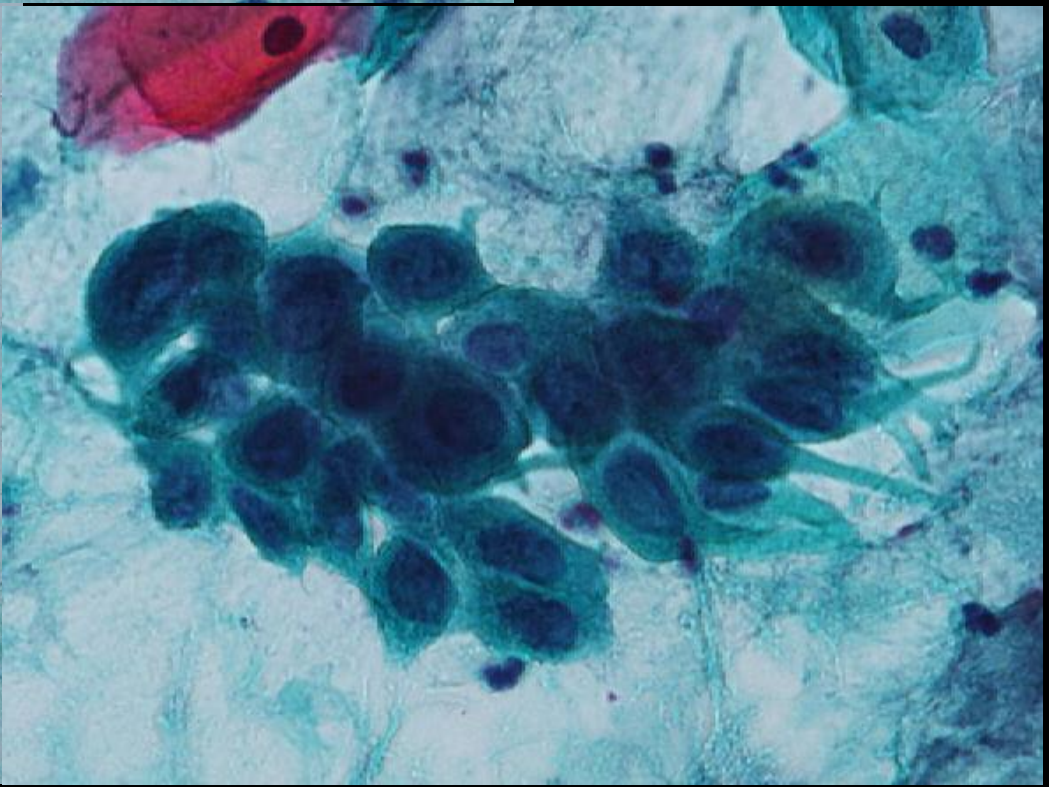
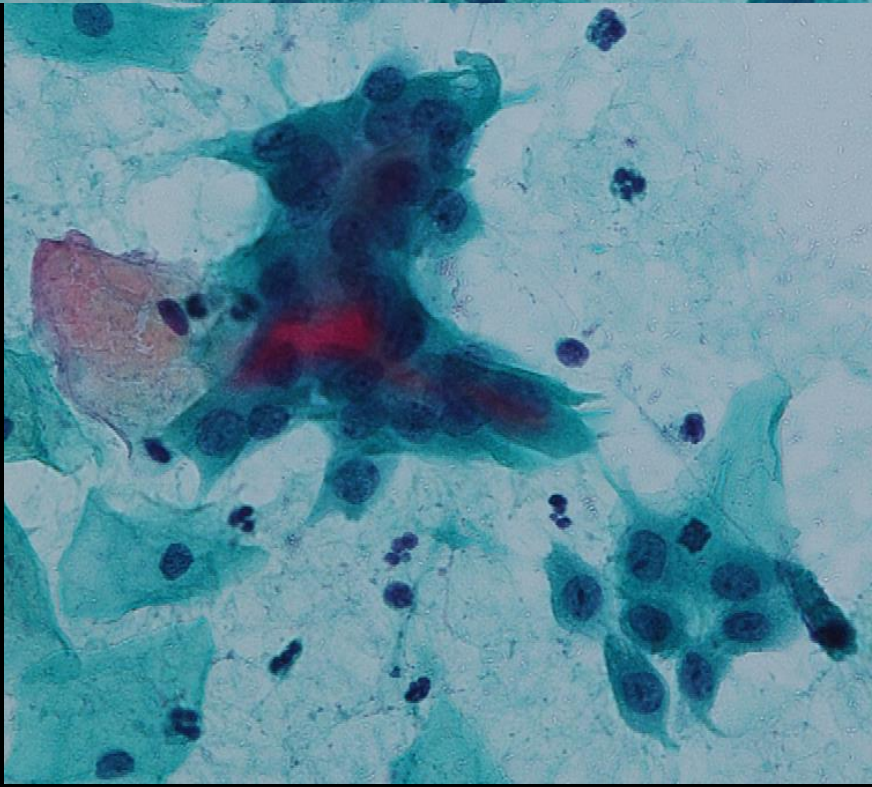
20代前半  
妊娠中絶後 follow up スメア  
ハイリスク HPV(+)

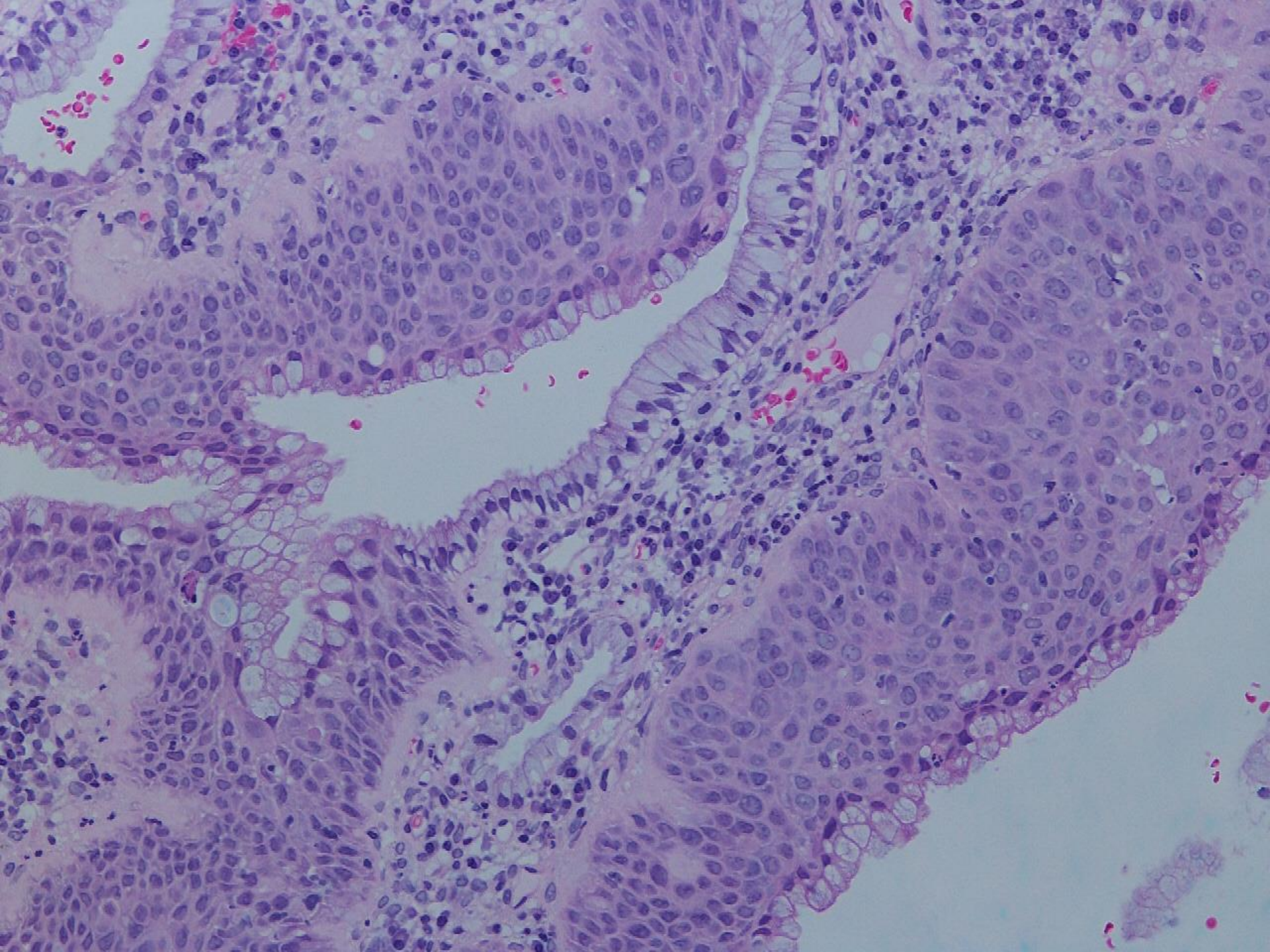


- N/C比高い上皮
- 胞体内粘液含有細胞の混在
- 濃厚な細胞質
- 細胞質の突起

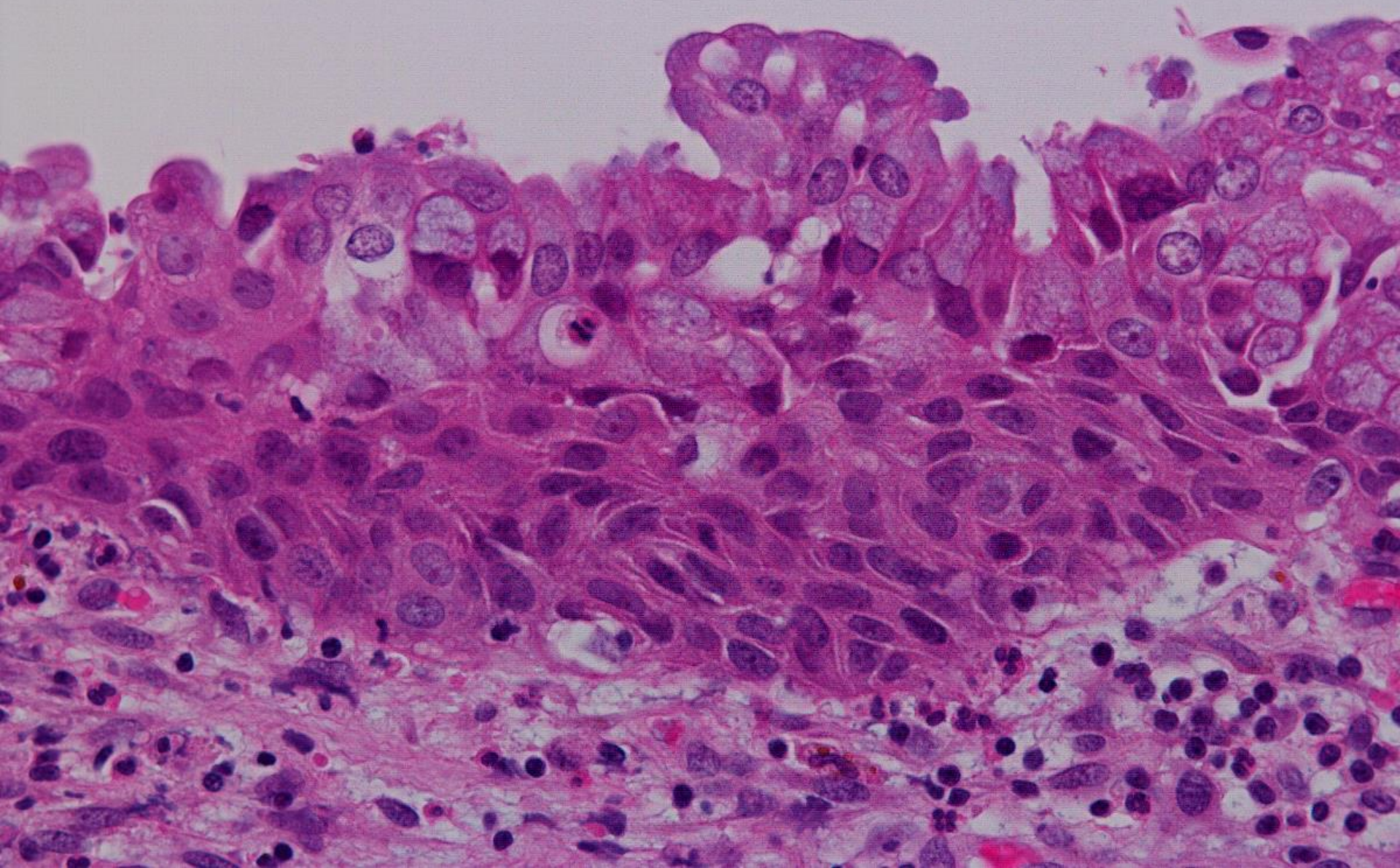


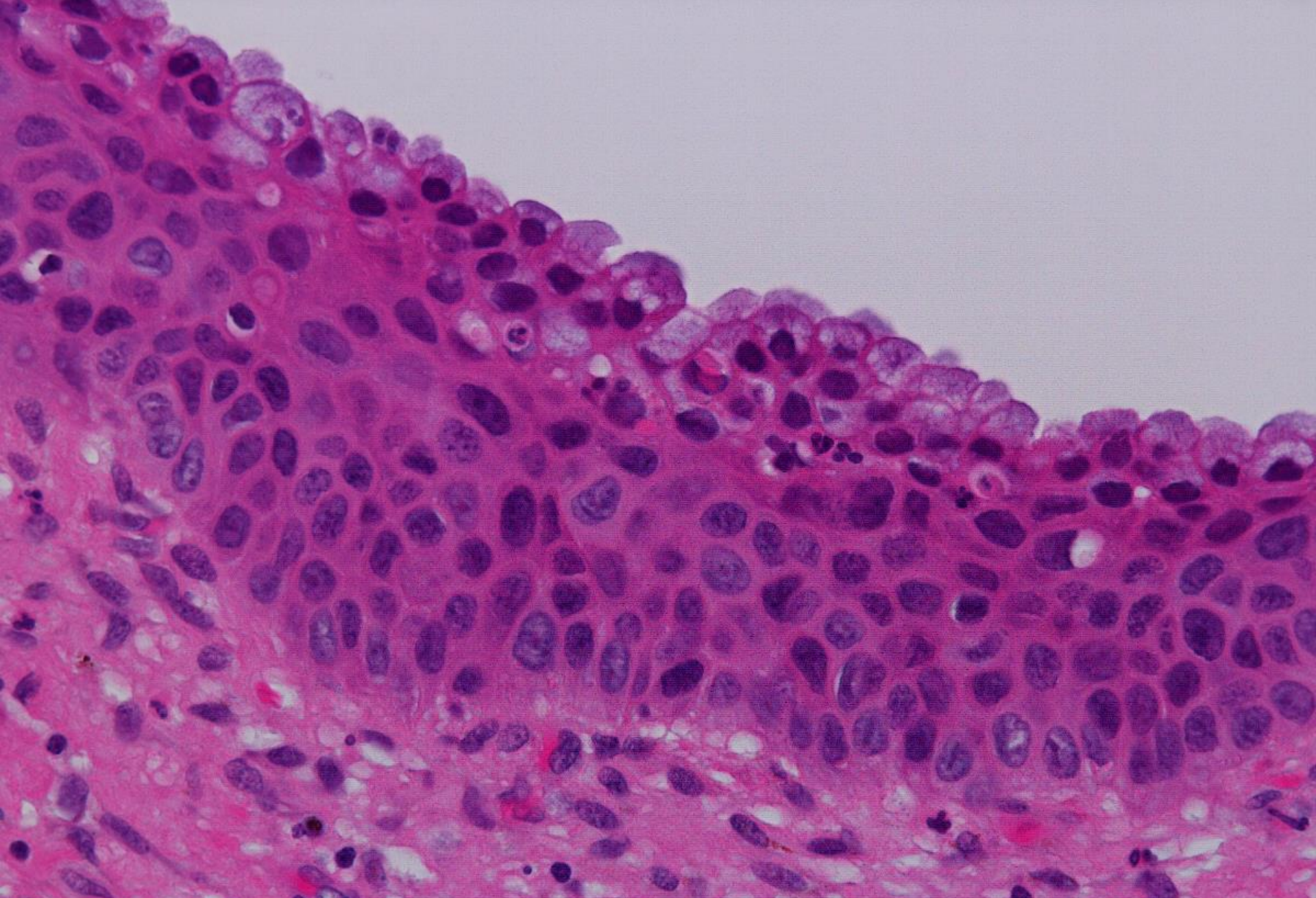
**ASC-H**



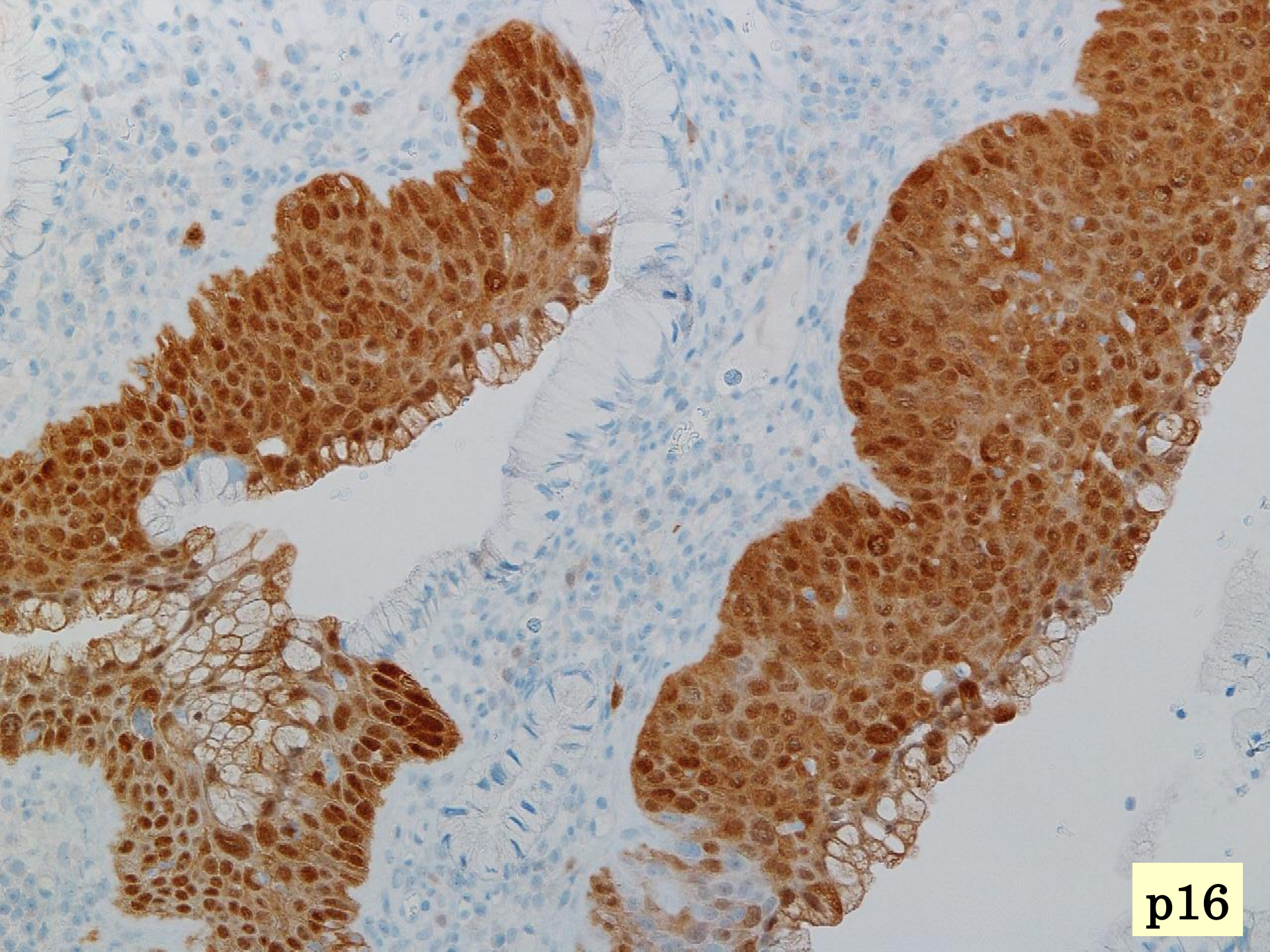


予備細胞過形成 / 未熟扁平上皮化生

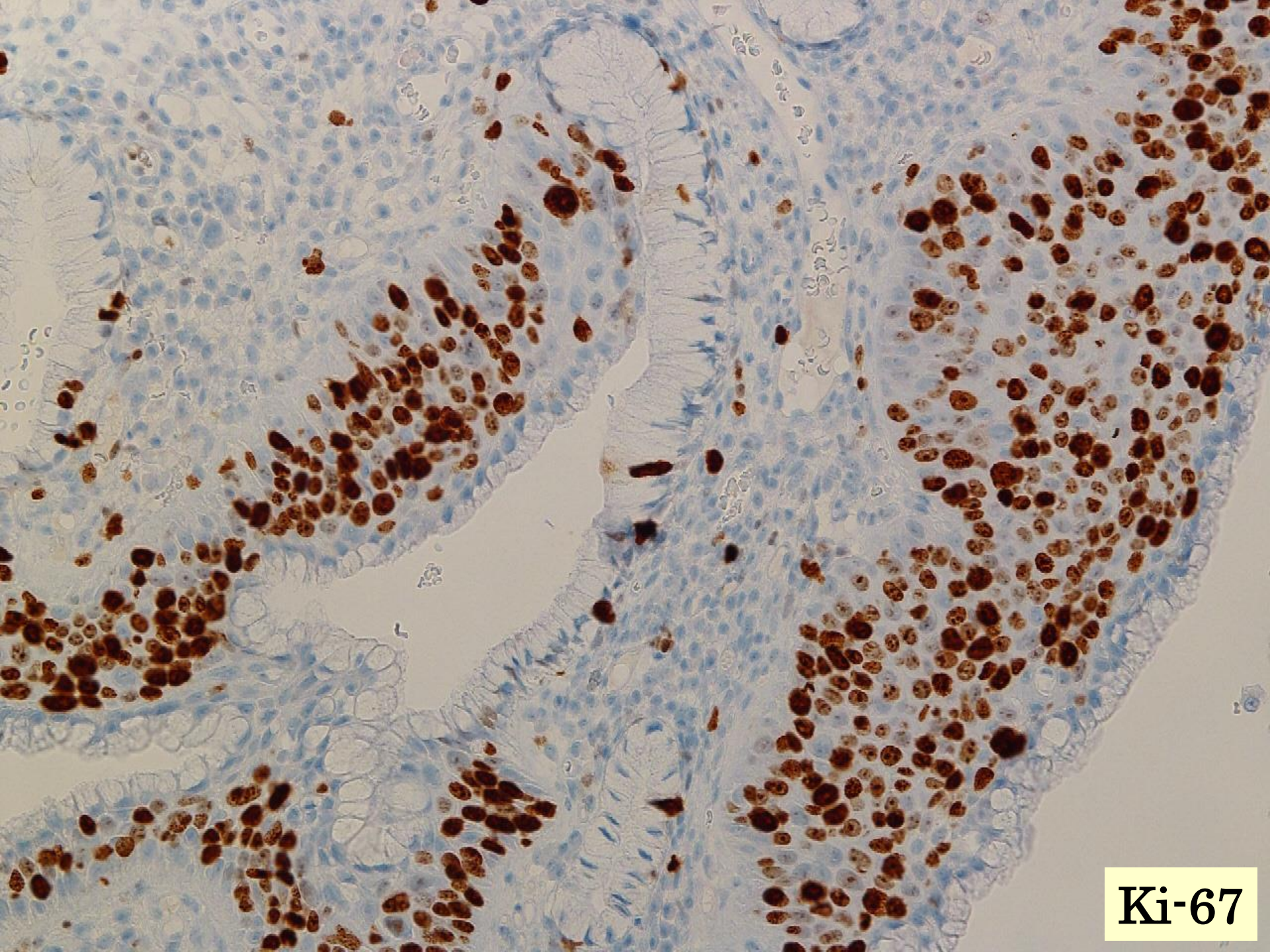




予備細胞過形成／未熟扁平上皮化生様のHSIL



p16



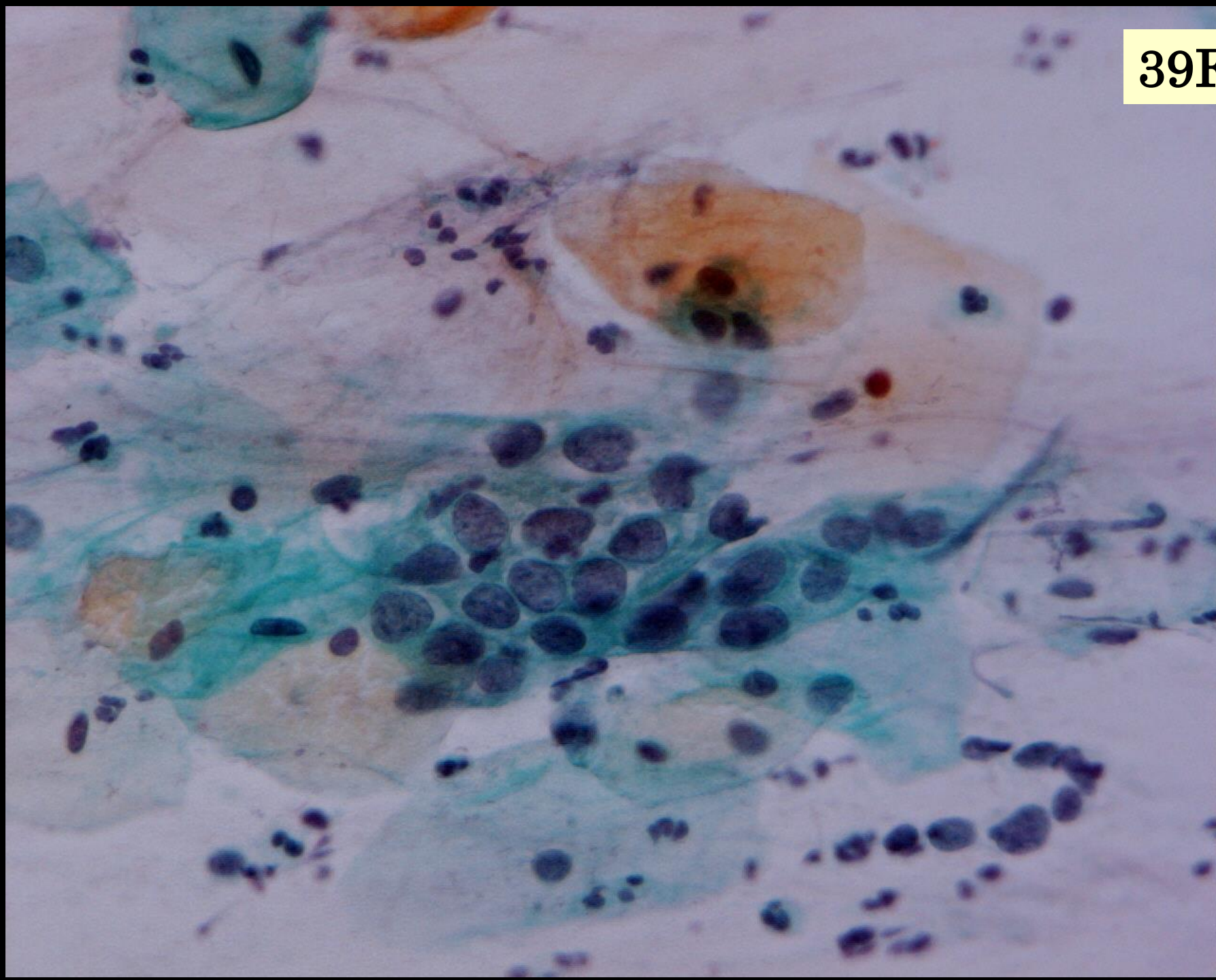
**Ki-67**

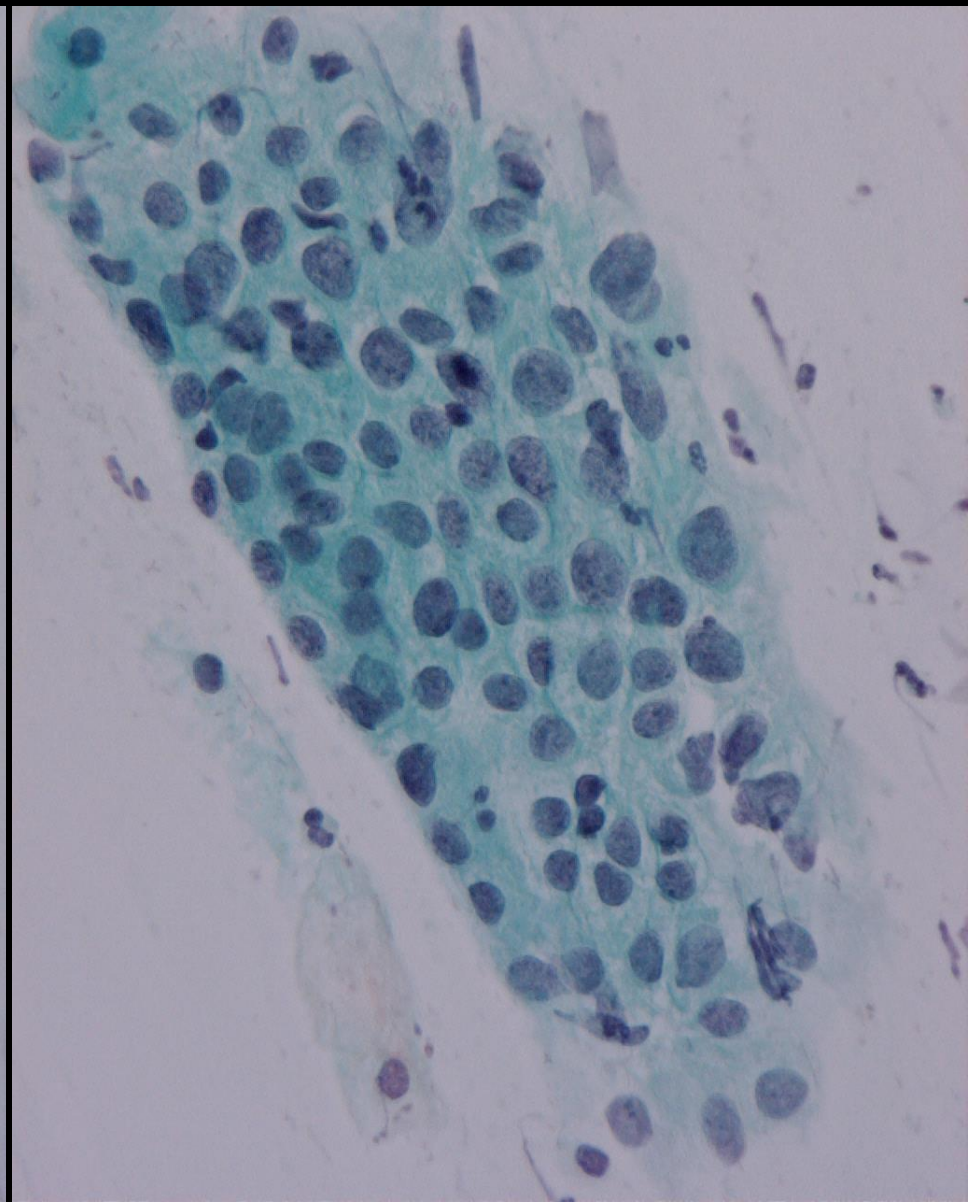
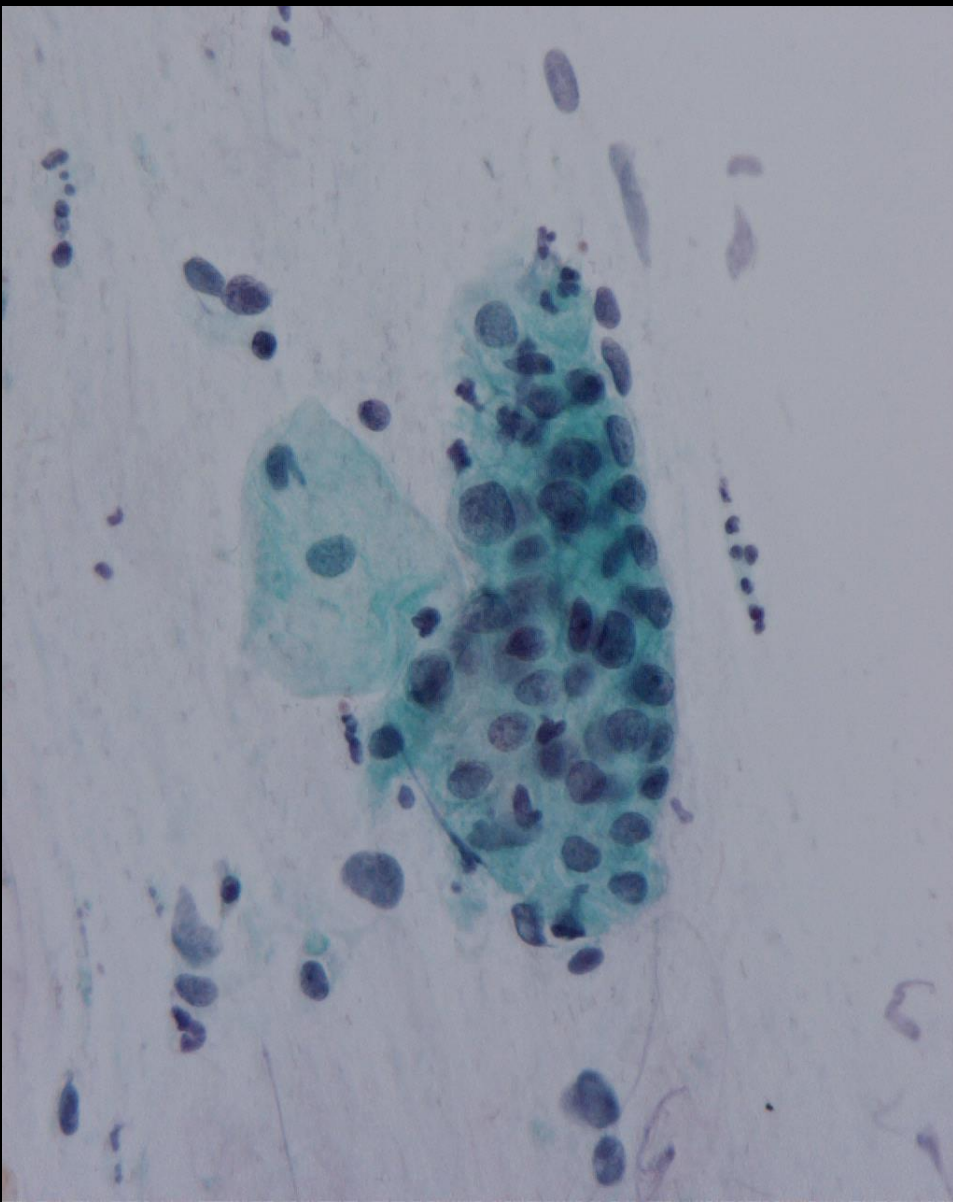


## 私の個人的意見

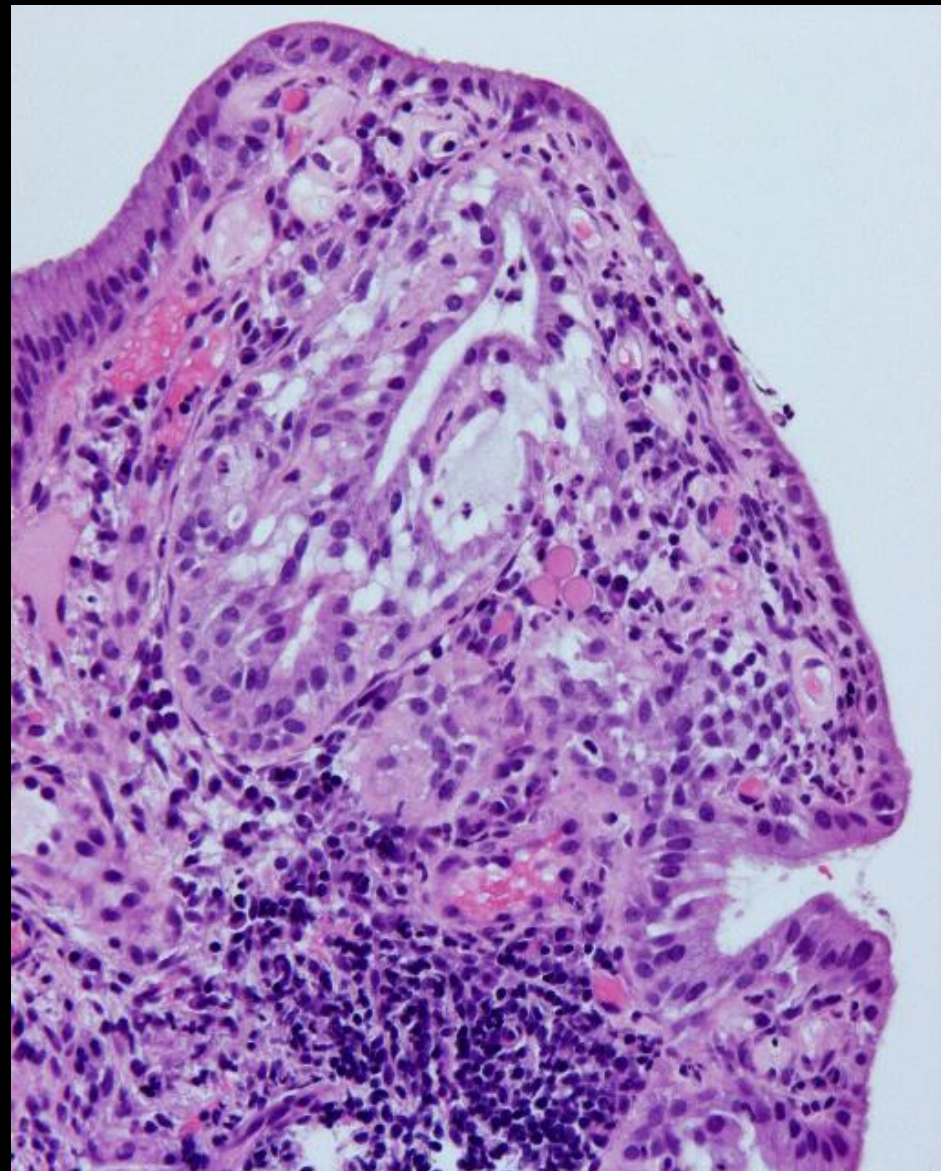
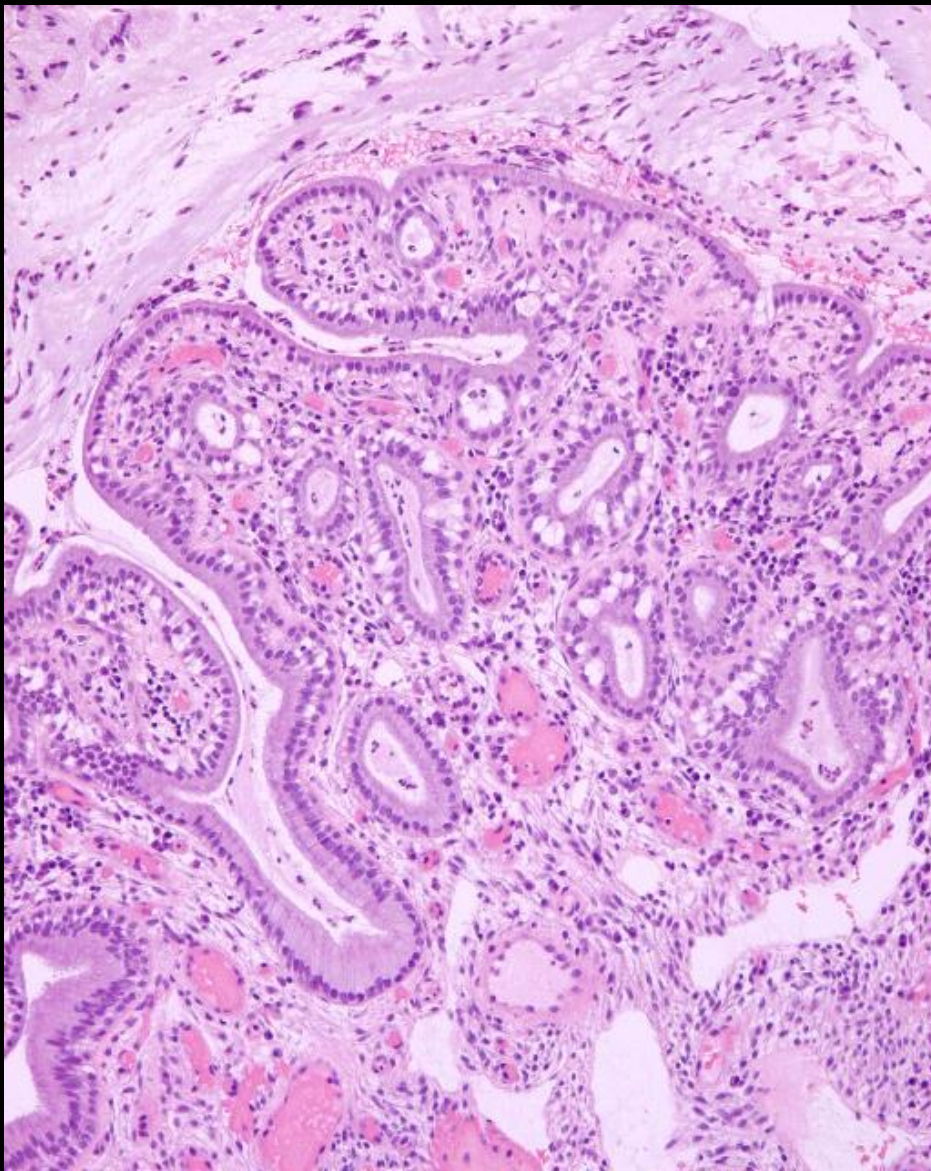
- 未熟扁平上皮化生や再生/反応性異型と HSIL との鑑別は、組織診でも困難なことが稀ではなく、免疫染色を要する場合がある。
- 細胞診で迷った時、無理にどちらかに入れるより ASC-US または ASC-H として follow up や組織診にもって行くことが重要。
- HSIL: p16 (+++), Ki-67: 表層に陽性細胞ありは鑑別に有用である。

39F



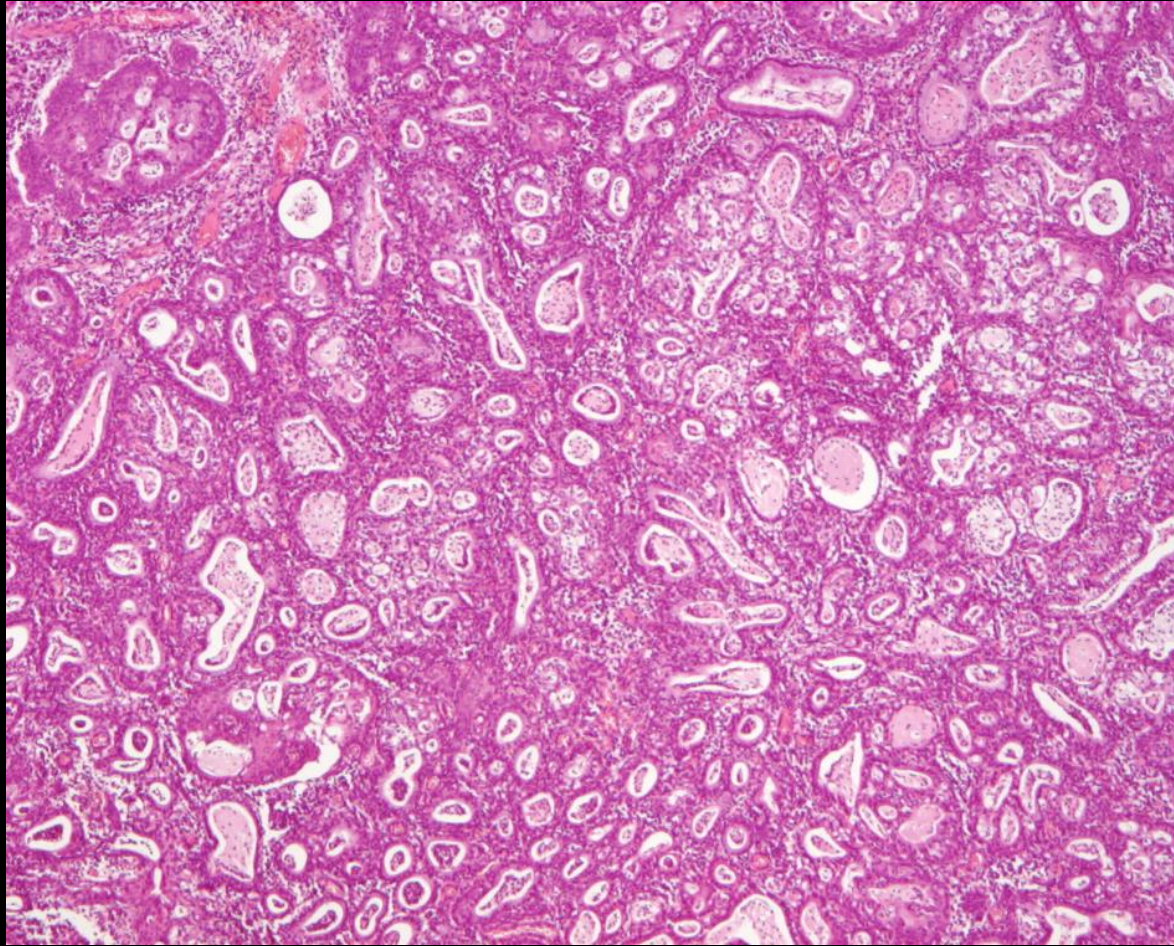


HSIL を否定できない異型上皮 ASC-H



組織診: microglandular hyperplasia  
以後3年間、計8回のスメアはいずれも NILMで経過

# Microglandular hyperplasiaの組織像



多彩な細胞構成±核異型

予備細胞→(+異型)→ASCUS, ASC-H, AGC、SIL

扁平上皮化生細胞→(+異型)→ASCUS, ASC-H, SIL

粘液細胞、円柱上皮(核下・核上空胞)→(+異型)→AGC

# Microglandular hyperplasia の際には

(1) 細胞質内空胞を有する腺癌を疑う異型上皮  
が出現しうる

(文献)

Yahr LJ, et al. Cytologic findings in microglandular hyperplasia of the cervix.

*Diagn Cytopathol* 7: 248-251, 1991.

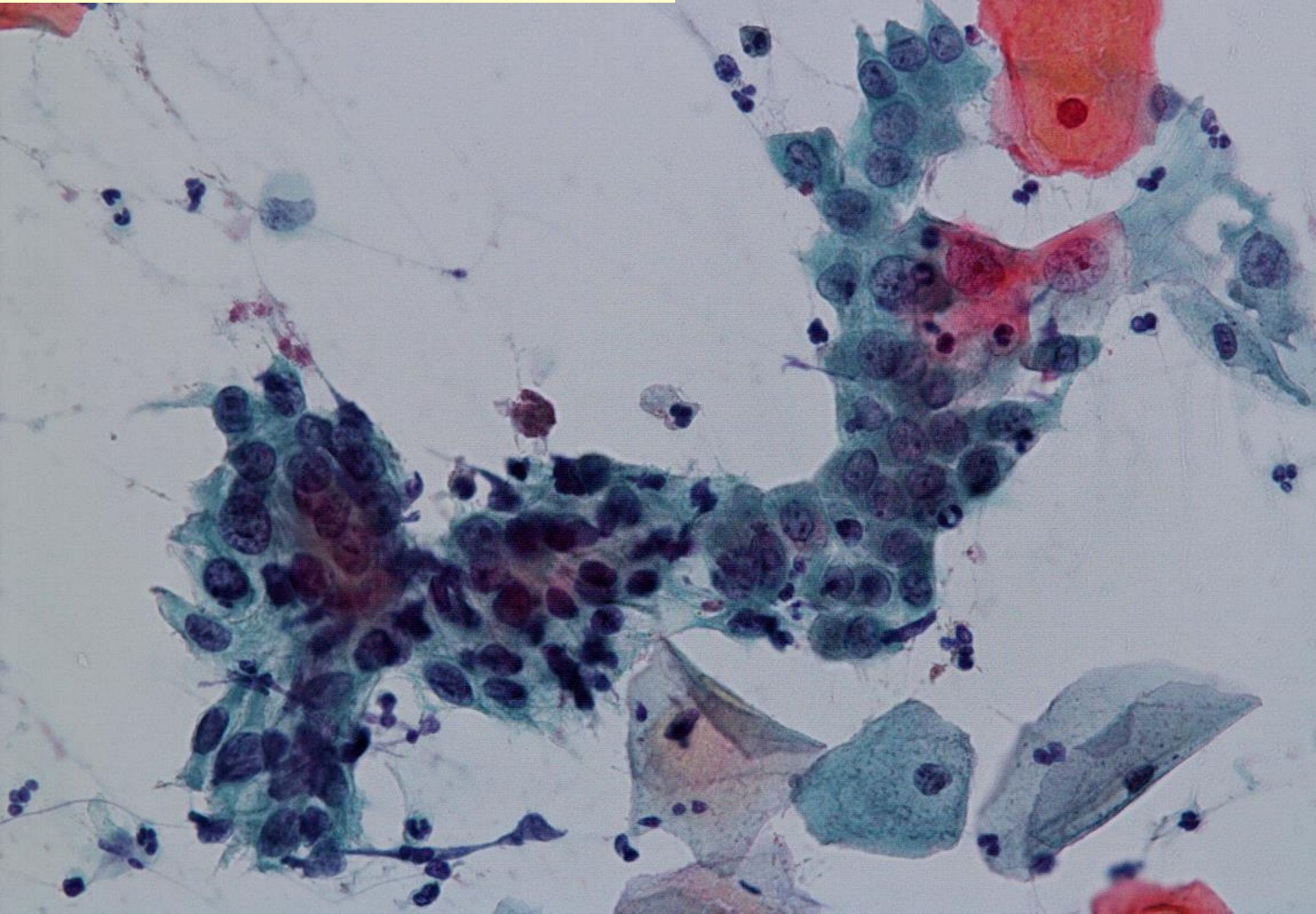
(2) “CIN3”類似の異型上皮が出現しうる

(文献)

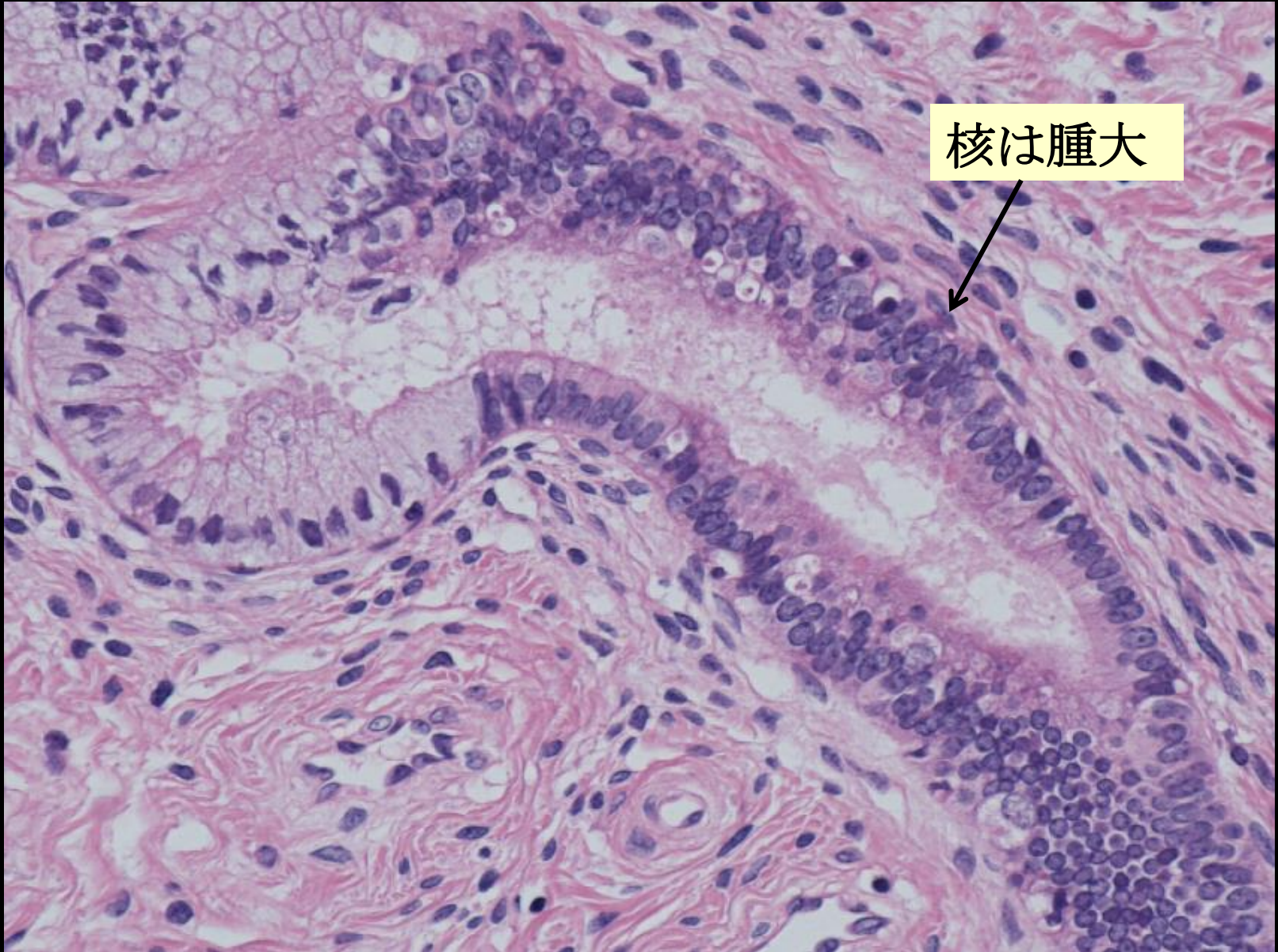
Philip T, et al. Cytologic atypia associated with microglandular hyperplasia.

*Diagn Cytopathol* 10: 326-31, 1994.

34F 円錐切除後の follow up



# Tubal metaplasia (卵管上皮化生)



AIS のようなフロント形成も見られる。分裂像はほとんどない



# Tubal metaplasia の細胞診所見

- 核の腫大
- 正常頸管腺より **hyperchromatic**
- 核の偽重層化
- **ロゼット形成**
- 集塊からの核の突出 (**feathering**)

AIS の所見  
に類似！

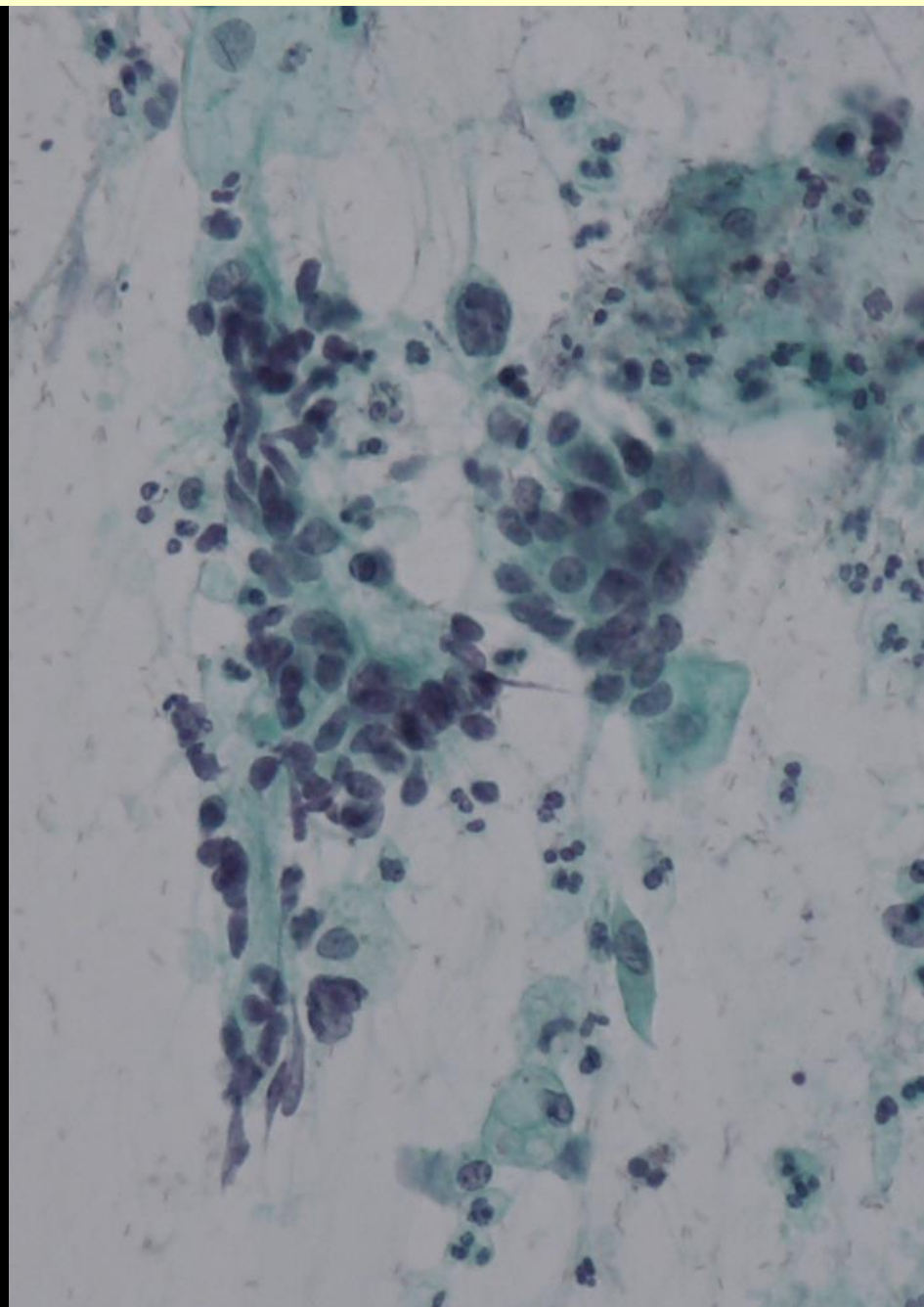
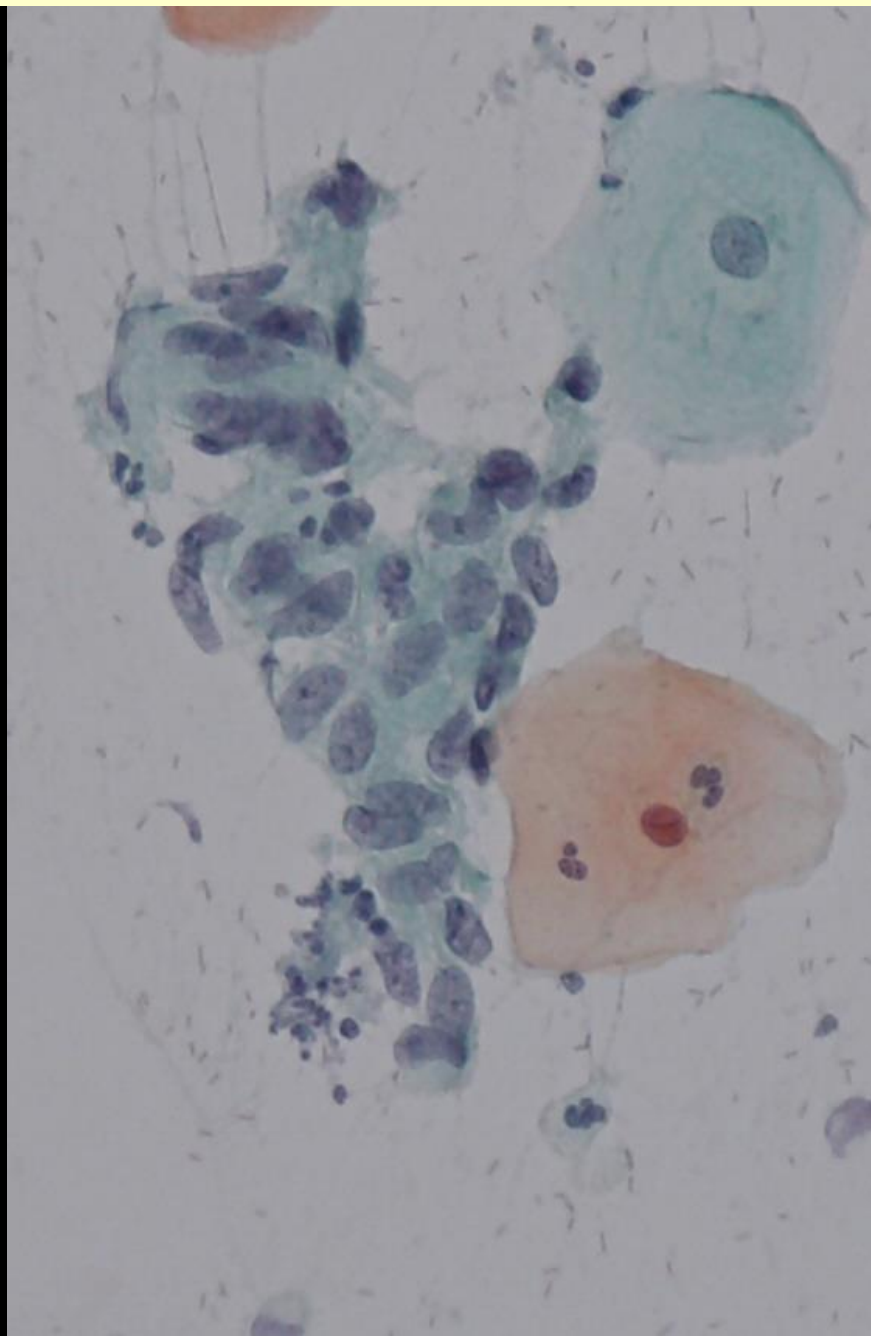
## AIS との違い

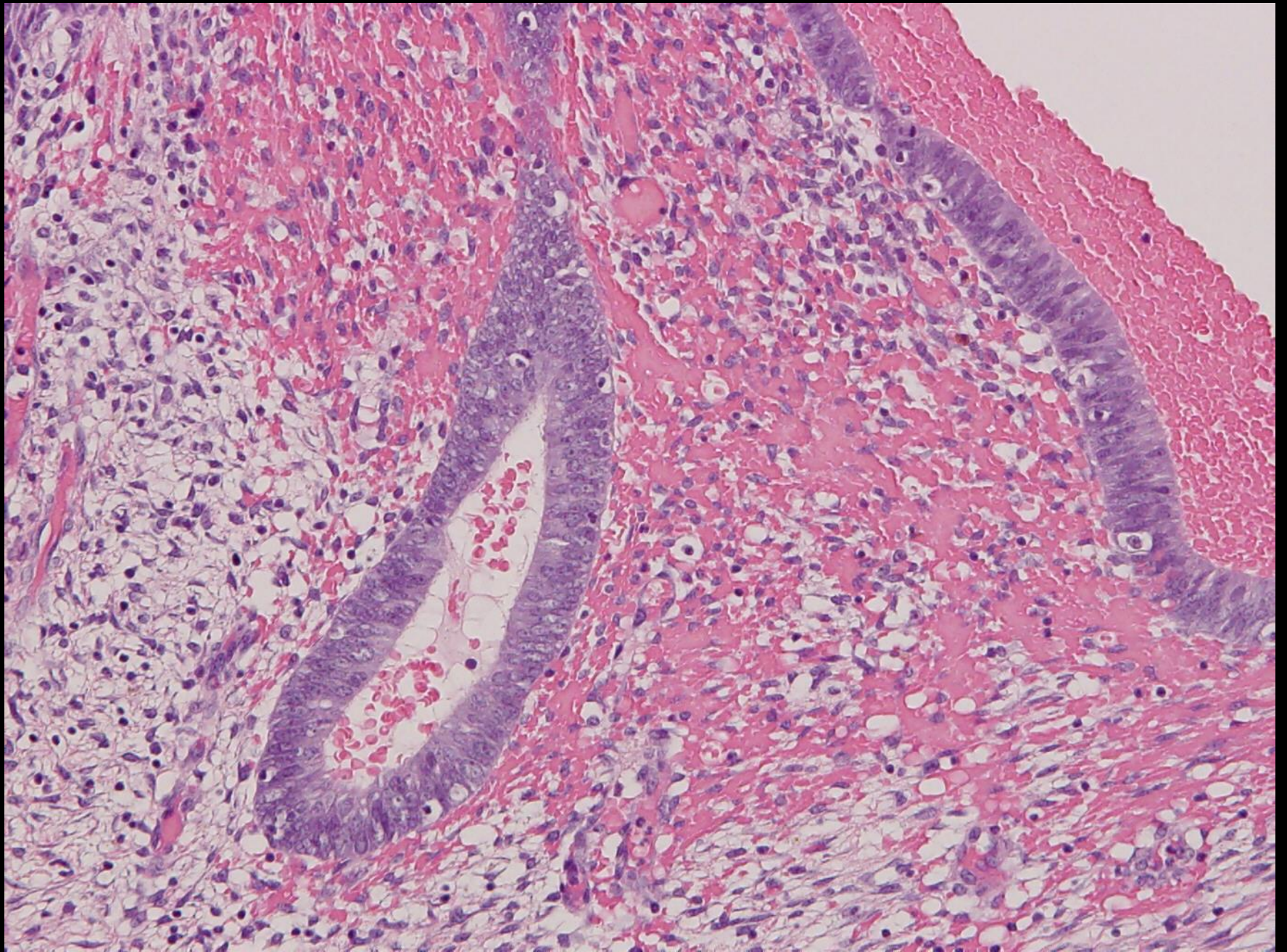
- **線毛の存在**
- **クロマチンパターン**

“washed-out”, “finely granular”, “smooth”

↔ AISでは“coarsely granular”

30代女性、6ヶ月前 CIS にてレーザー焼灼術、経過観察smear





子宮頸部12分割標本中全てに認められた病変

# 子宮頸部表層型子宮内膜症

## Superficial endometriosis of the cervix

- 頻度: colposcopy 施行例の2.4%
- Trauma (円錐切除、帝切等)の既往(+)のことが多い
- 頸部上皮直下 or 粘膜表面
- 頸部以外に内膜症 (-) ⇔ deep endometriosis
- 細胞診でしばしば AGC or AGC, favor AIS
- 核偽重層化 (+), 分裂像 (+), MIB-1陽性率様々

(AIS との鑑別のポイント)

- 内膜間質成分の存在
  - CD10, トリクローム染色(赤), 鍍銀(個々の間質細胞を取り囲む ⇔ 頸部固有間質では細網線維乏しい)
- p16陽性率細胞はmosaic状 ⇔ AIS では(diffuse +)

# Superficial endometriosis の細胞診

- 2種類の上皮成分

頸部腺上皮: 軽度～中等度の核異型とクロマチン増量

内膜型上皮: 結合性のある密な上皮集塊

腺の overlapping

核極性の乱れ

集塊辺縁からの核の突出・羽毛状 (50%)

ロゼット形成 (33%)

- 背景: 血液、炎症細胞

- 上皮に連続して内膜間質

- AGUS (Atypical glandular cells of unknown significance)

or AGUS favor AIS と診断されることが多い

Wanda M. et al. Superficial endometriosis of the cervix: A source of abnormal glandular cells on cervicovaginal smears. *Diagnostic Cytopathology* 30: 88-91, 2004

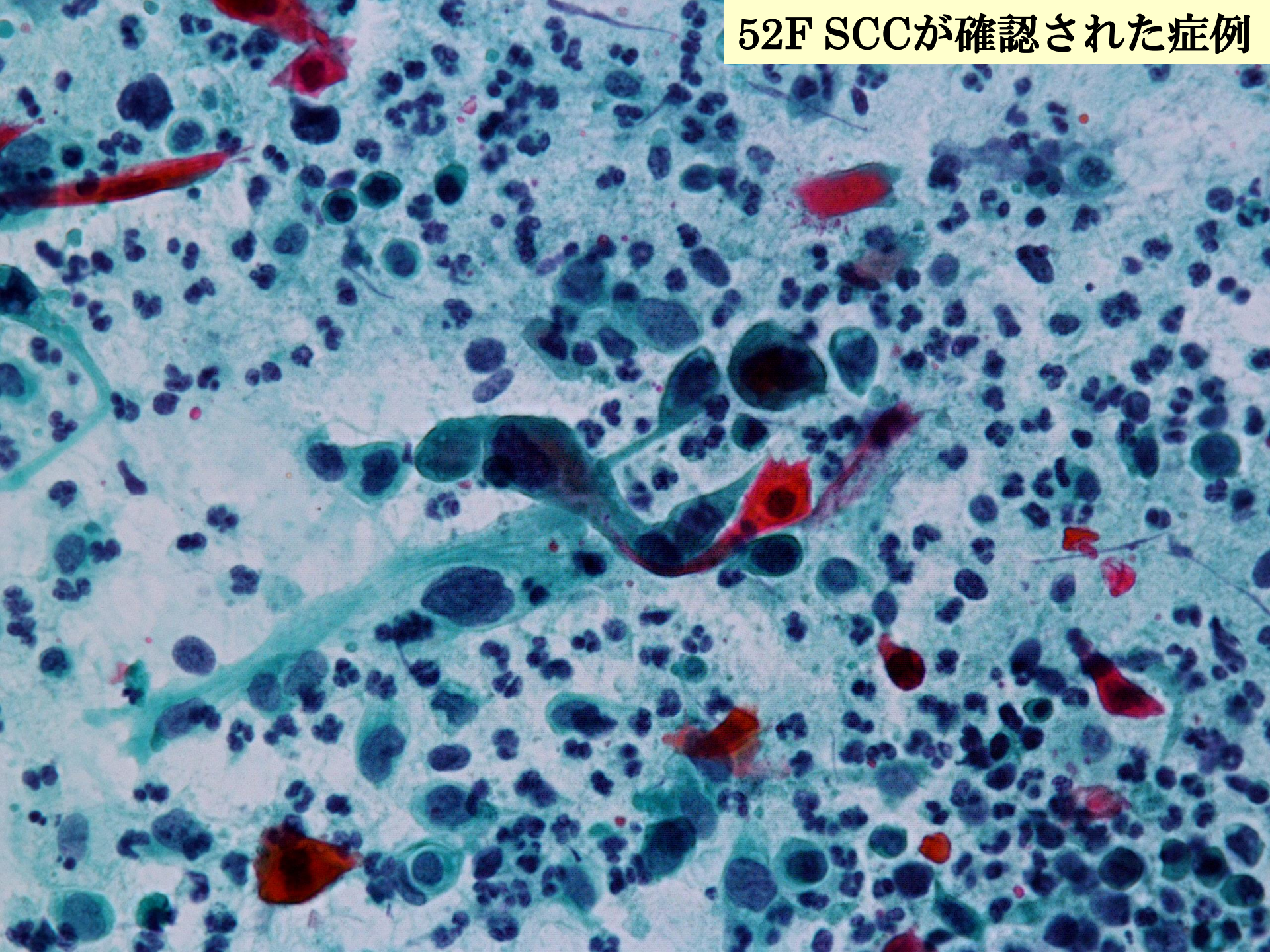
## Topics 3

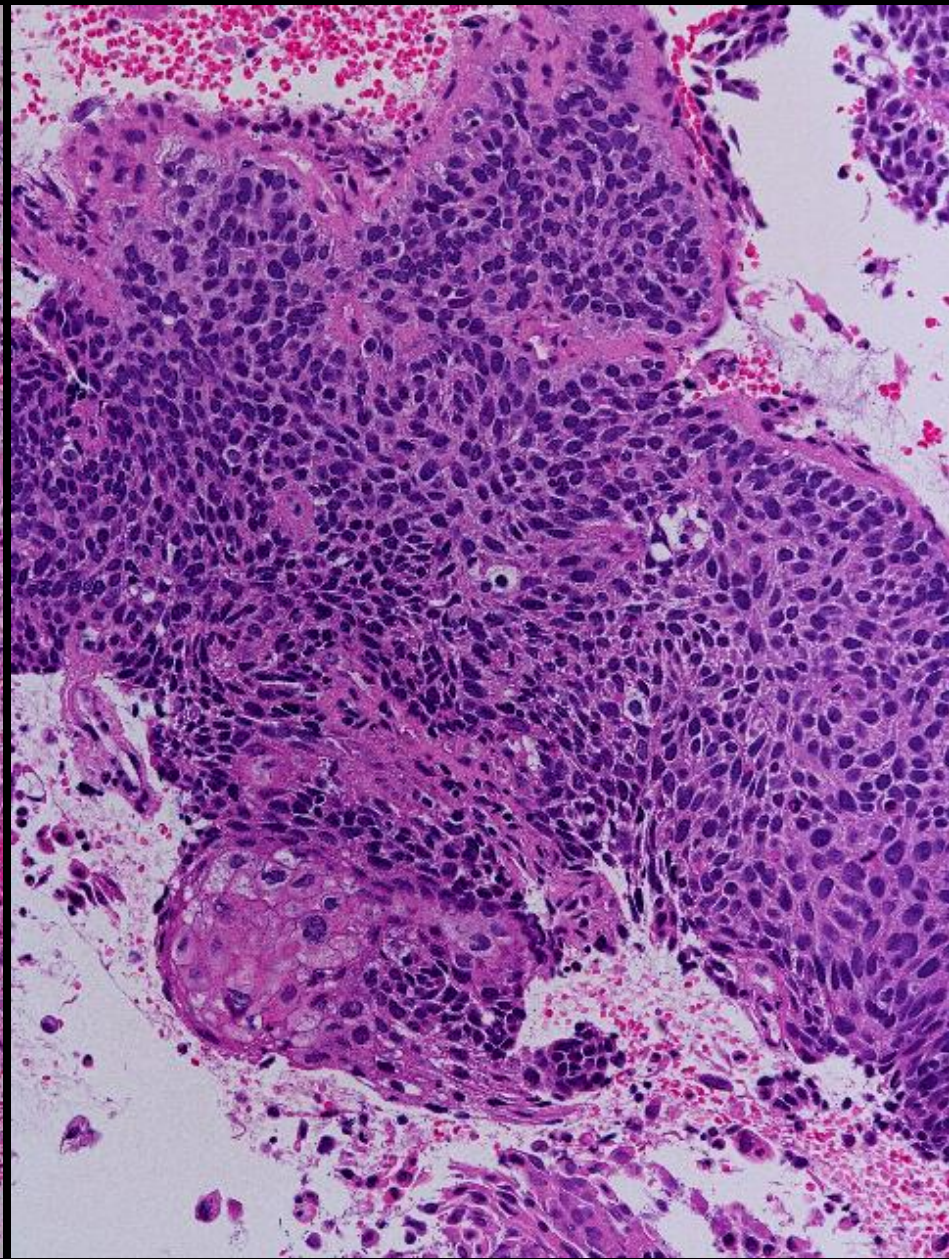
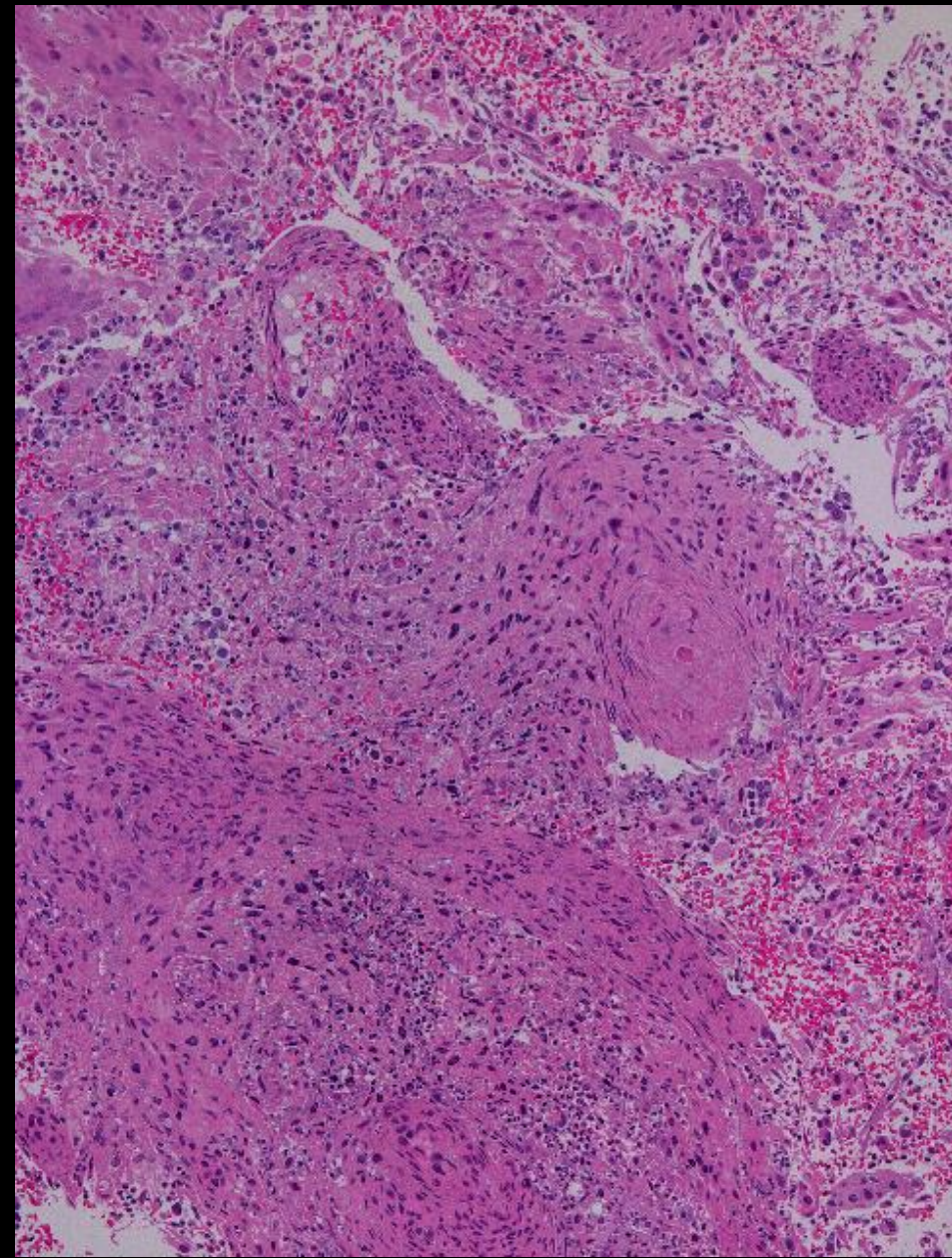
# 浸潤癌 vs 上皮内腫瘍

細胞診での基準は実務的に有用なのか？



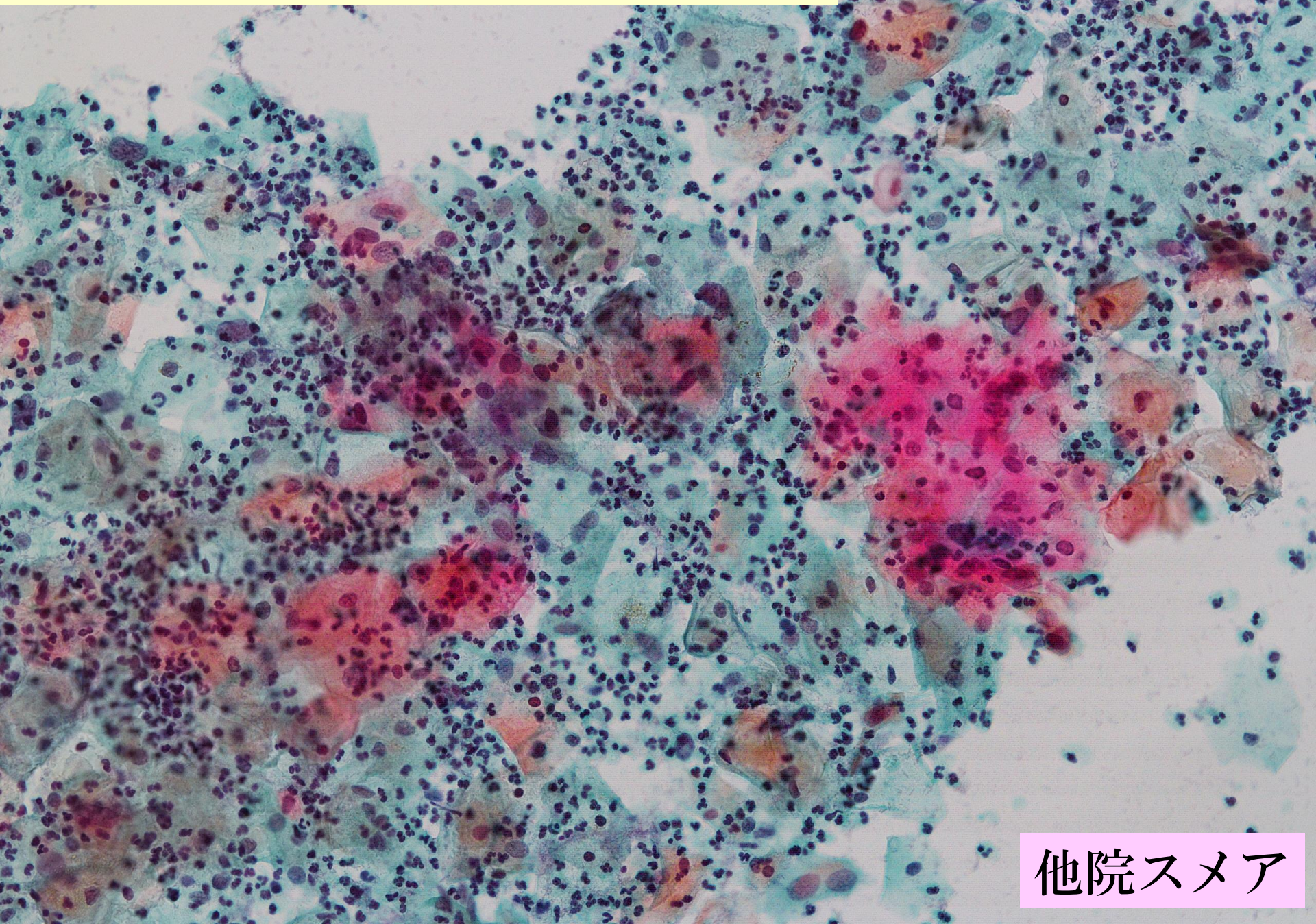
52F SCCが確認された症例



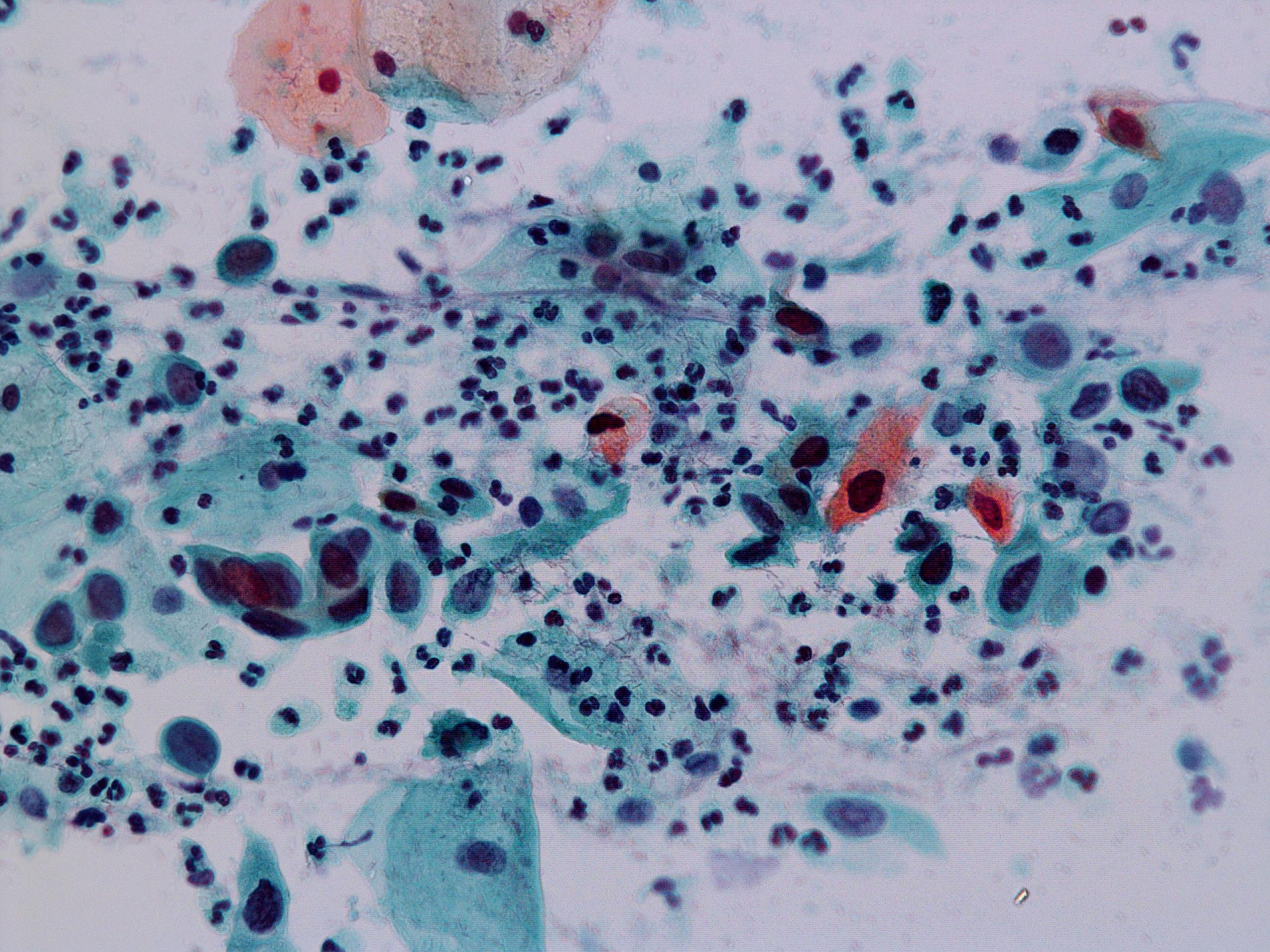


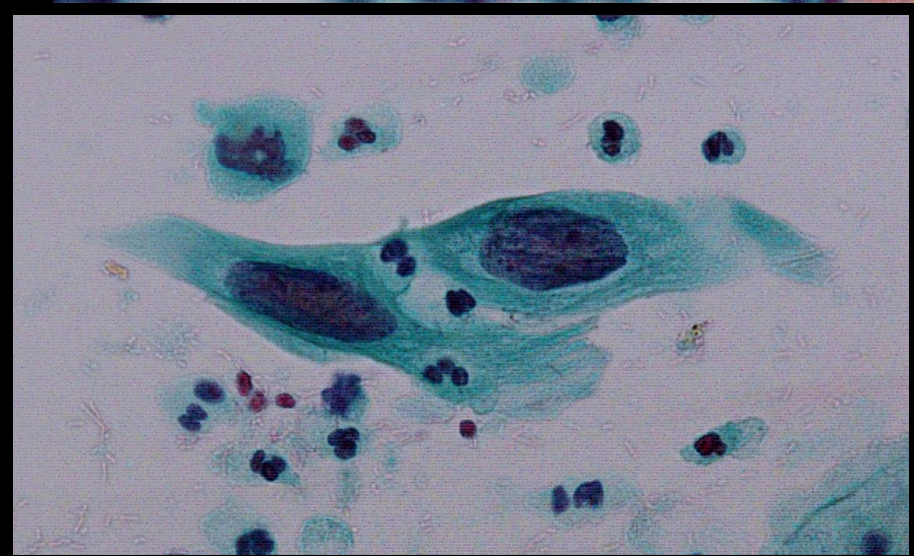
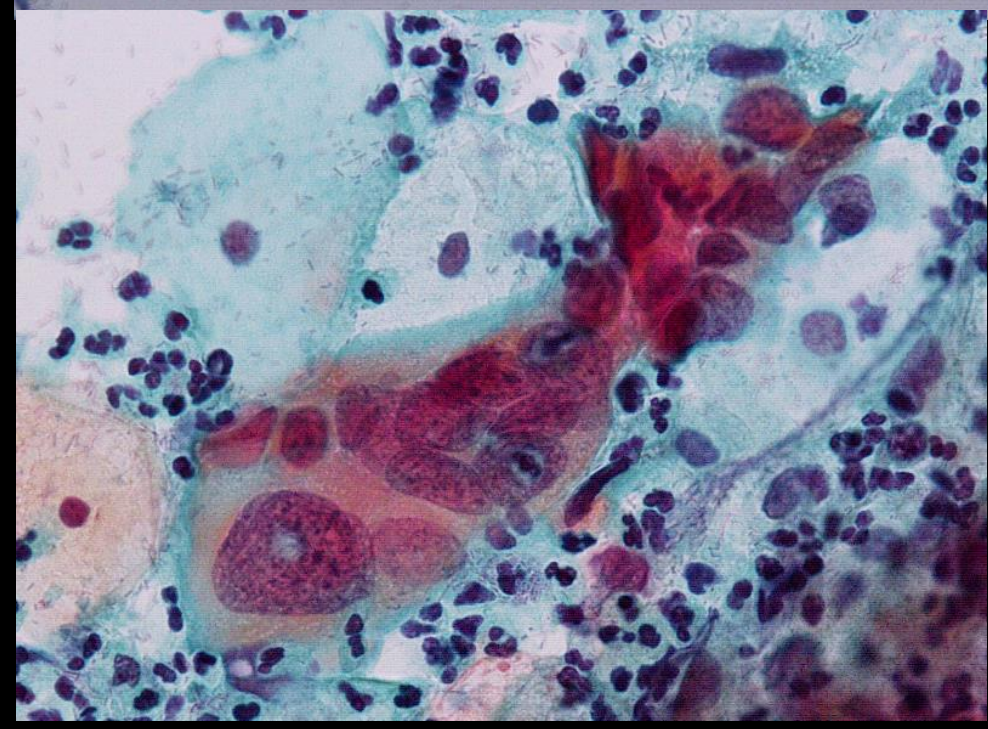
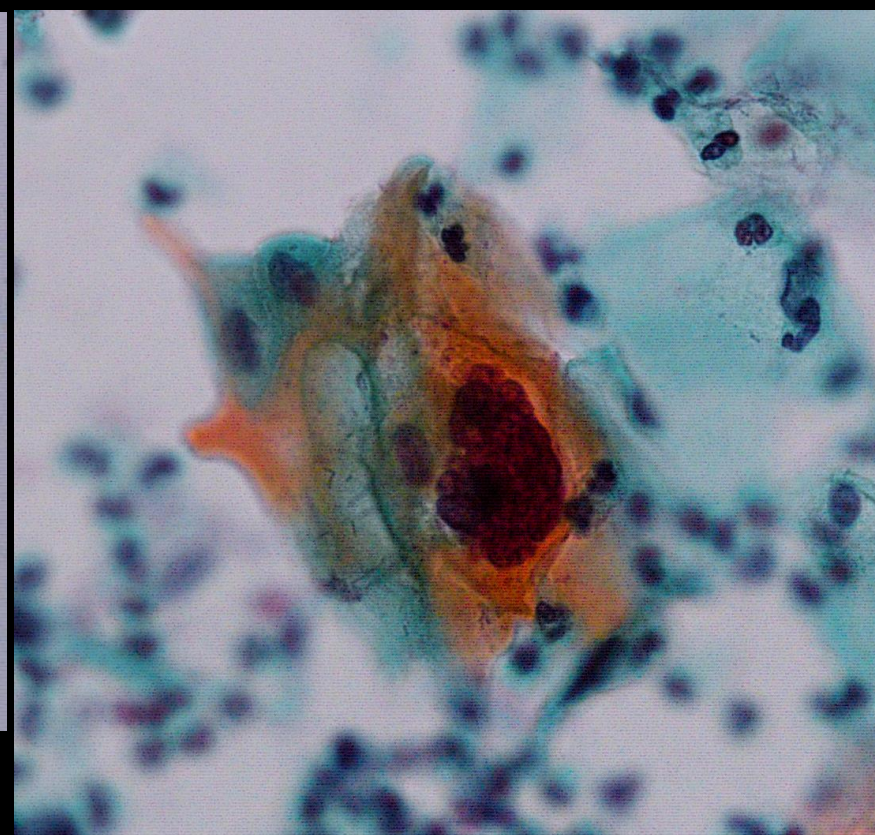
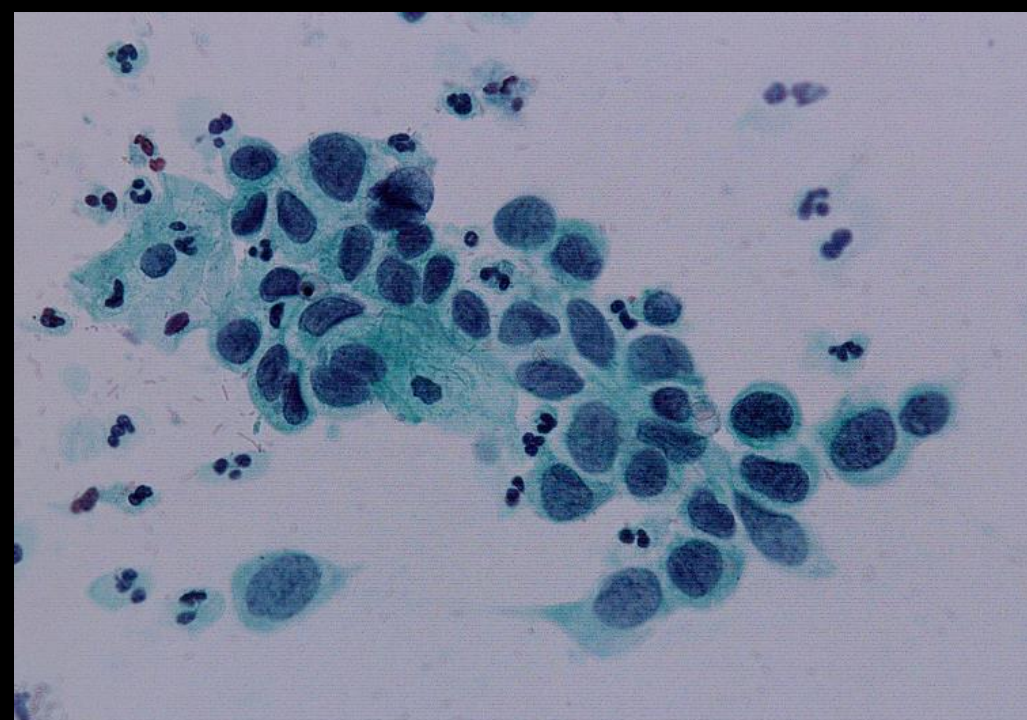


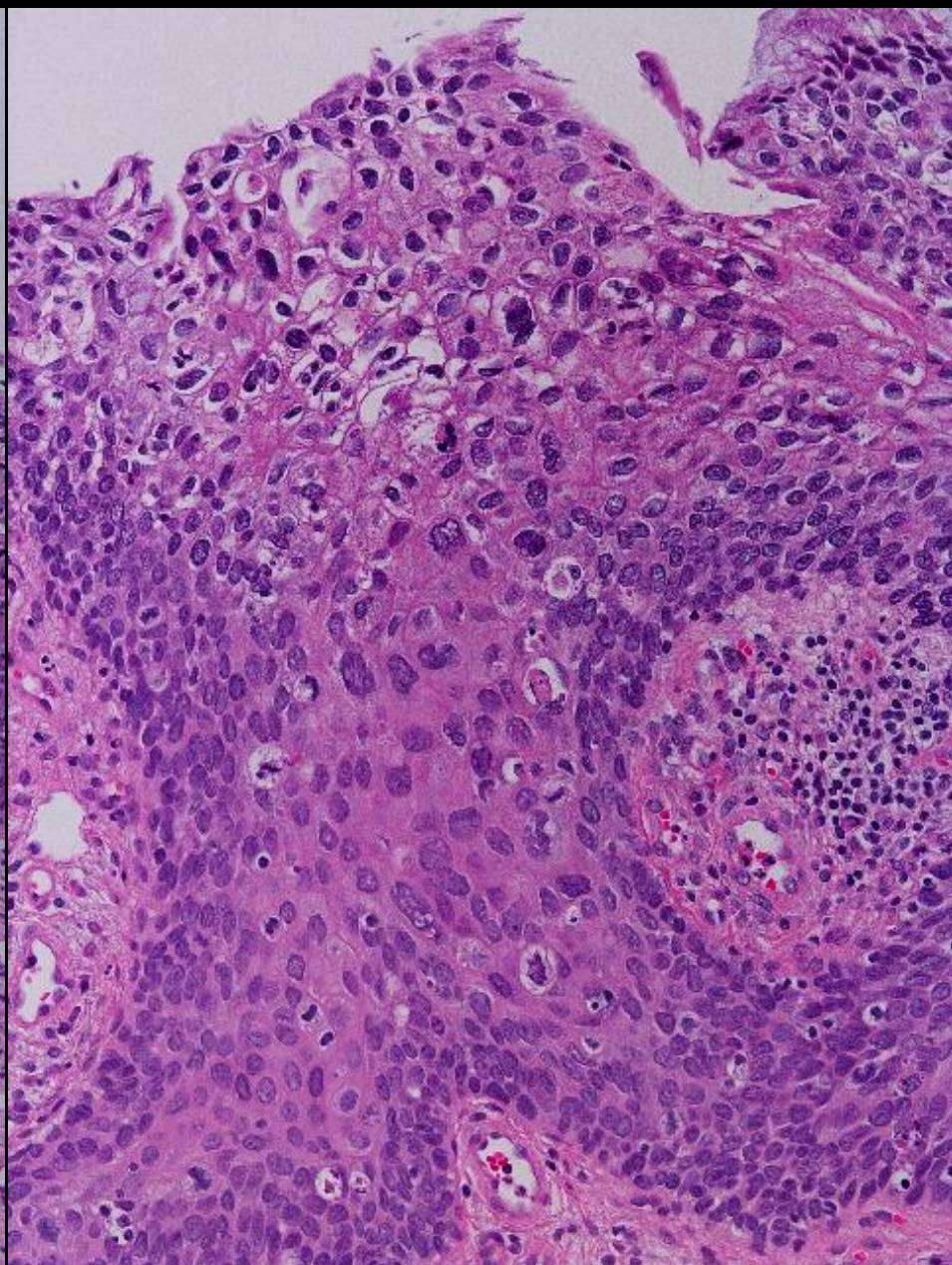
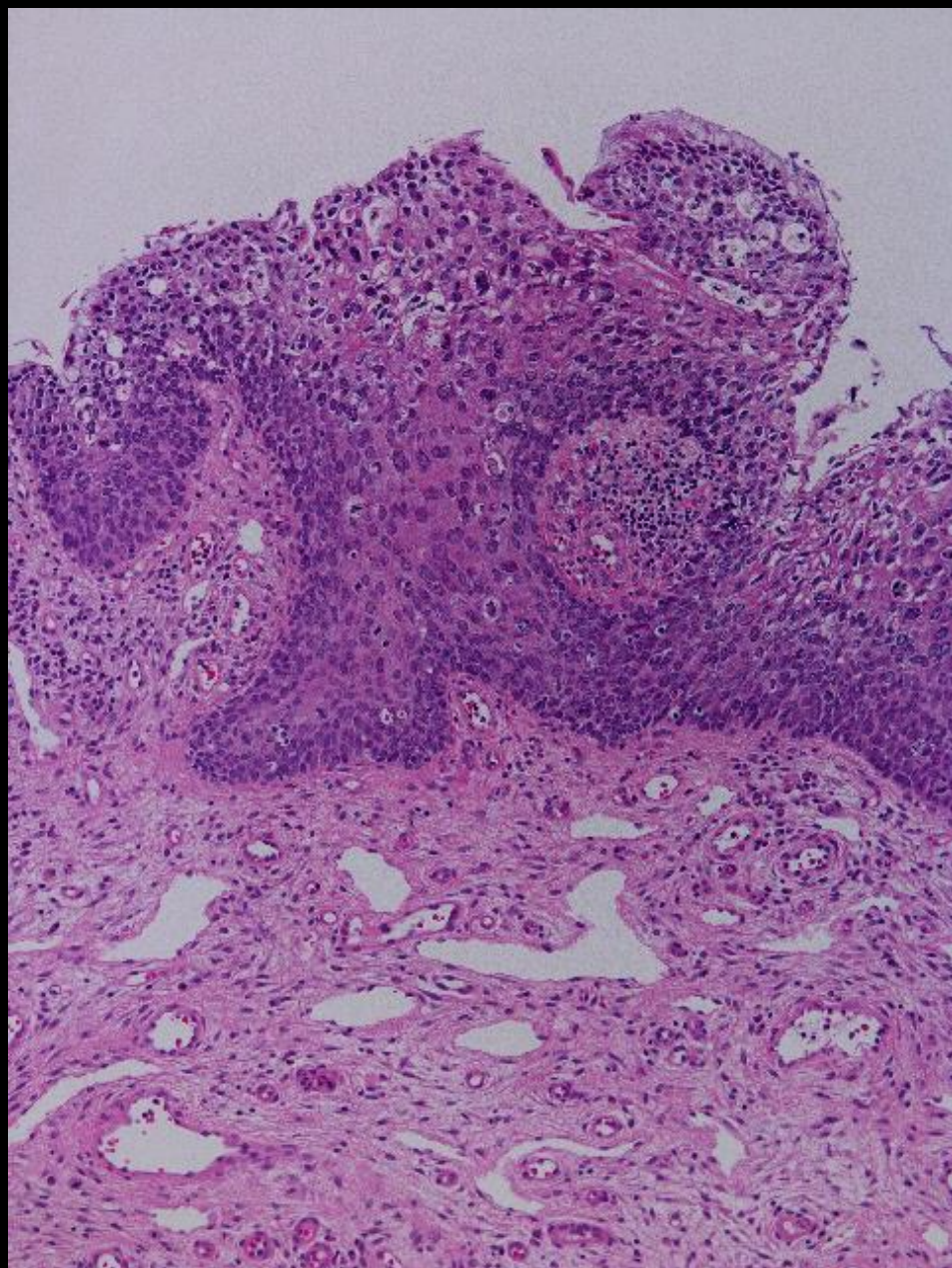
30代前半 妊娠15週 他院スミアでSCC



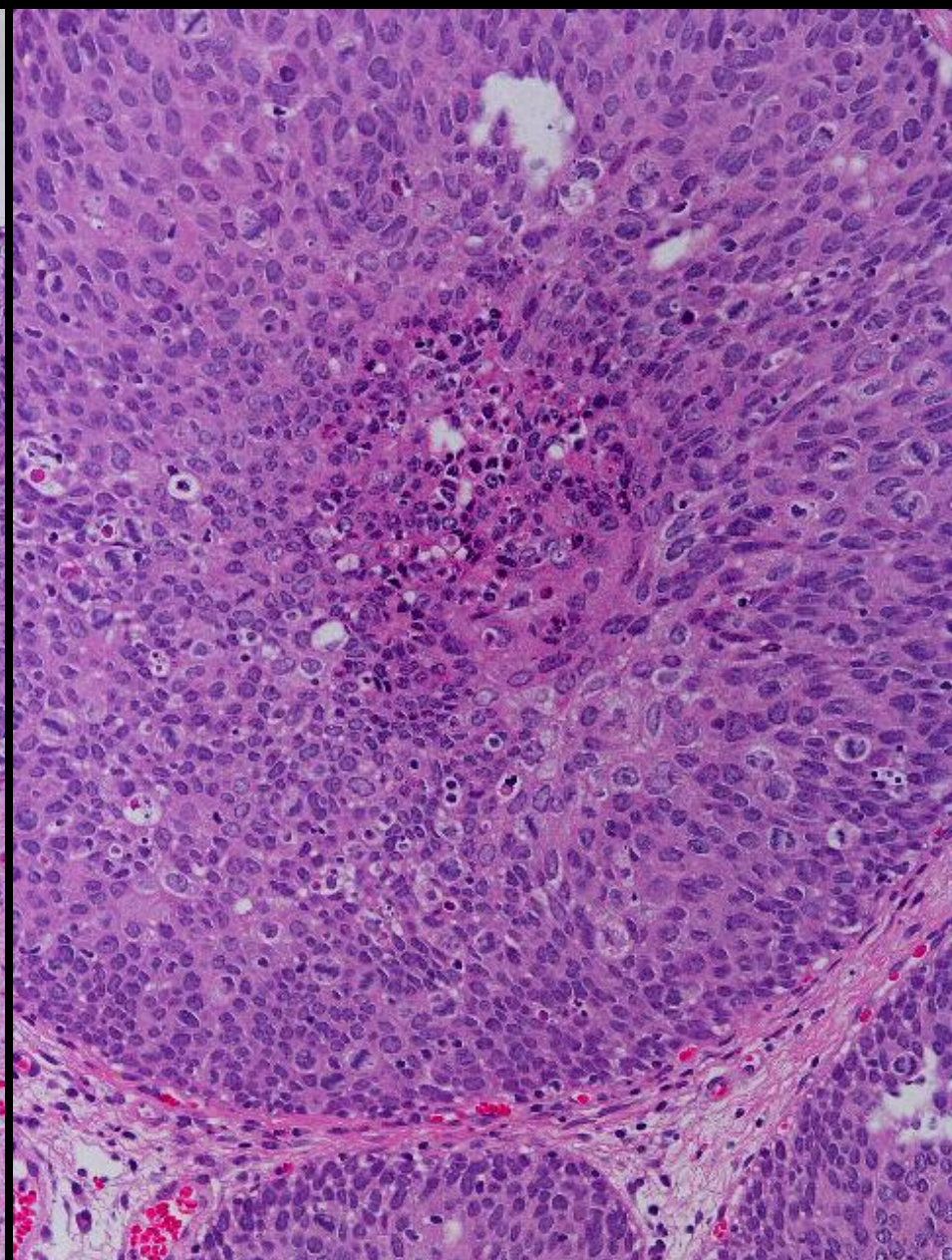
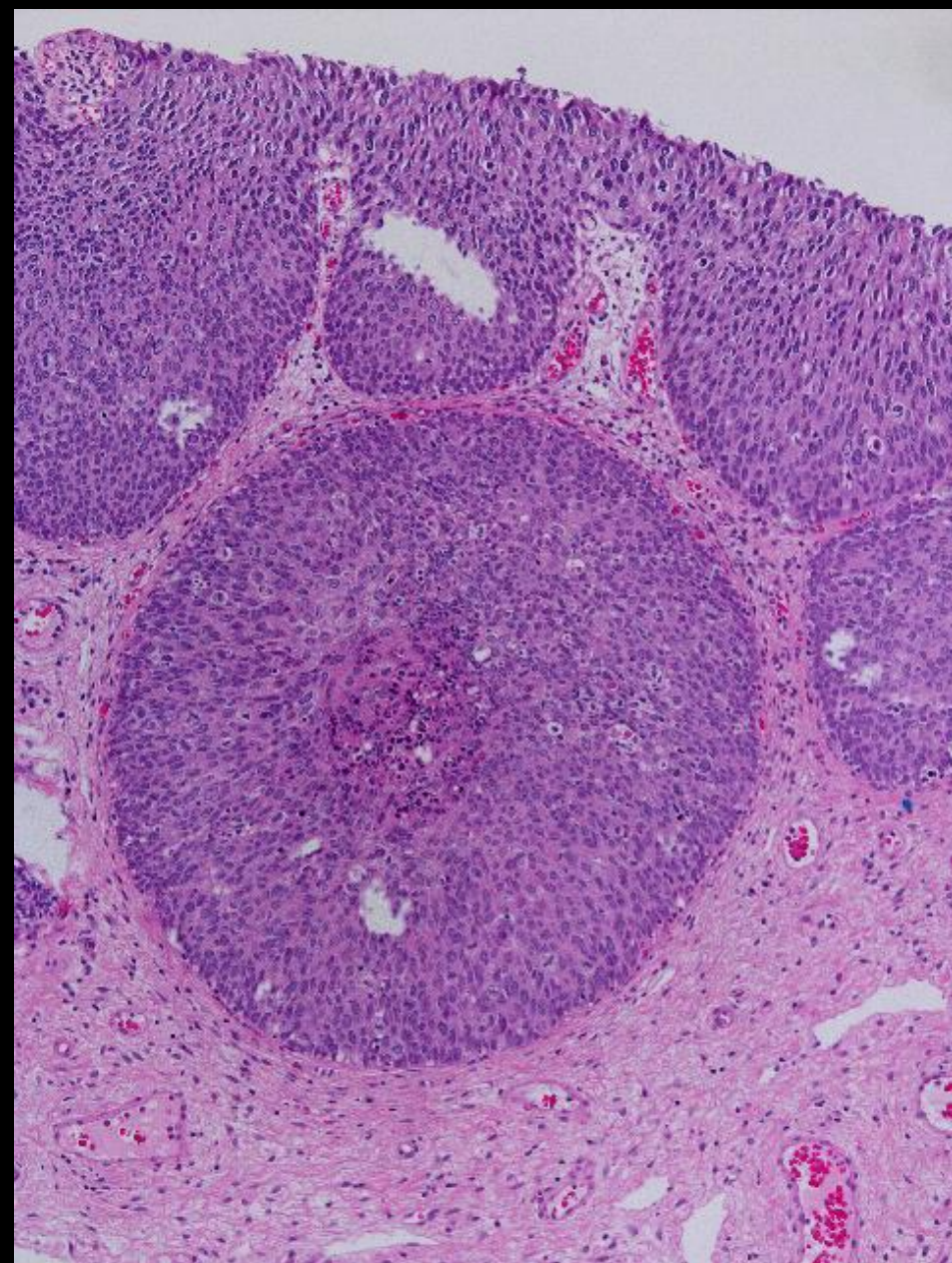
他院スミア







異型の強い細胞、多形性はあるが、浸潤はしていない



輝度の高い角化型異型細胞はあるが、浸潤していない。

# 本例の今後の臨床的対応に関する discussion

婦人科サイドより：

細胞診、組織診、コルポ所見のどれかで微小浸潤を疑う所見があれば円錐切除を行う。

コルポ所見：white plaque (浸潤疑う所見なし)

組織診：2点生検はいずれも HSIL (CIS)

細胞診：他院で SCC

他院細胞診標本の検討：

- ・強い異型、多形性、角化細胞あり
- ・壊死背景なし

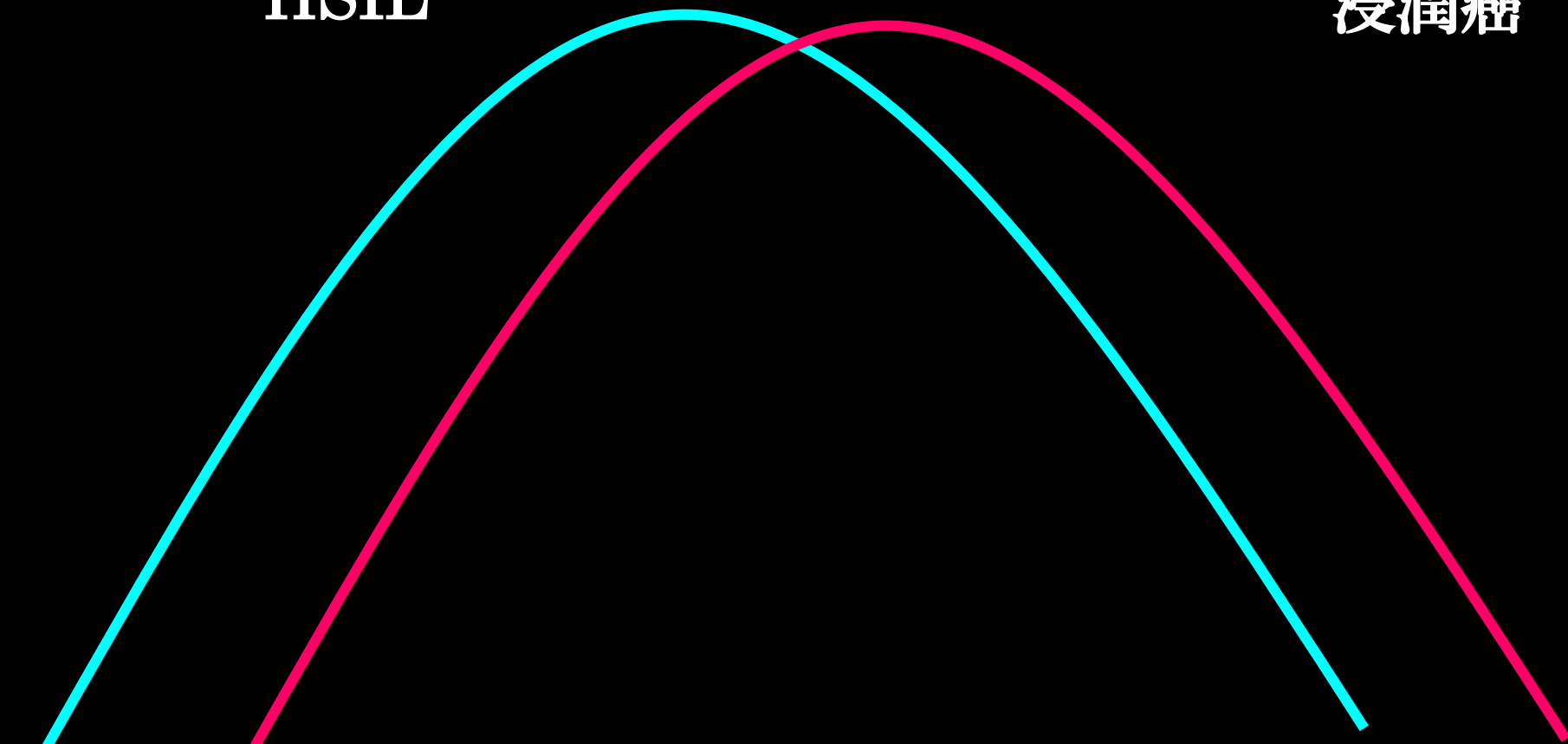
「浸潤癌を疑う所見」といわれる所見の幾つかはあることはあるが・・・

- 角化細胞
- 異型の強い細胞
- 高度のクロマチン増量
- 核の大小不同

浸潤そのものを直接反映する所見ではない

— HSIL

— 浸潤癌



異型性・多形性

弱 ←————→ 強

角化細胞

無 ←————→ 多



## Cytology (keratinizing HSIL)

- the presence of **keratin-forming cancer cells of variety of shapes** with abundant orange or yellow opaque, thick cytoplasm, accounting for the term “pleomorphic dysplasia.”
- **Tadpole (caudate) cells, spindly squamous cancer cells** and squamous “pearls”
- The nuclei of such cells, although enlarged and of irregular shape, are often pyknotic and not amenable to a detailed microscopic analysis (**India ink nuclei**).

## Clinical significance (keratinizing HSIL)

“Because of the possibility that an invasive cancer may be present, an adequate colposcopic evaluation and biopsies of cervix are particularly important for this group of lesions and must include the adjacent vagina.”

Keratinizing HSIL では浸潤癌と overlapする所見を呈する細胞が出現することが明記され、組織診断、臨床所見を総合して判断することが必要であると述べている。

CIN3 → occult invasive cancer  
5-25年

CIN → 無症状/微小浸潤癌  
約10年

Subclinical carcinoma → 症状を呈する癌  
約4-5年

Herrington CS, et al. Cervical squamous intraepithelial lesions.  
In: Mutter GL et al. ed Pathology of the Female Reproductive  
Tract. 3<sup>rd</sup> ed. 2014, Churchill Livingstone Elsevier, p.200

妊娠中の人だと普通より早く進行するという話を聞いたのですが・・・

Mailath-Pokorny M, et al.

BMC Pregnancy Childbirth 16: 74, 2016

妊娠中のCINは非妊娠中よりも消退する率が高い

Origoni M, et al.

Eur Rev Med Phamacol Sci 18: 851-60, 2014

妊娠中のCINが非妊娠中と比べて病変が進展するリスクが高いということはない

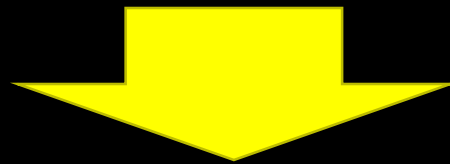
Serati M, et al.

Acta Obstet Gynecol Scand 87: 1296-300, 2008

妊娠中のCIN2-3: 出産後持続52.7%, 消退 42.3%  
浸潤癌に進展した症例はなし

## 先程の症例の discussion (続き)

- 細胞診の所見は、HSILでもあり得る範囲内
- 浸潤の可能性は完全には否定しきれないが、現時点で浸潤といえる証拠は不十分
- 出産までの間(25週)にリンパ節転移をきたす浸潤癌に移行する可能性は低そう



- 本人への十分な説明
- 現時点ではすぐ円錐切除はせず、3か月ごとに細胞診、コルポスコピー±生検で厳重に follow up していく

# その後の経過

妊娠 28週

細胞診 HSIL, 組織診 CIN3

妊娠 38週

無事出産

出産後1ヶ月

細胞診 HSIL, 組織診 CIN3

出産後2ヶ月

LEEP 施行

HSIL (CIN3) 断端陽性

出産後1年

細胞診 HSIL

円錐切除 HSIL (CIN3) 断端陰性

# 私の個人的意見

- **試験対策・スライドセミナー**  
1個の答を誘導し、それに見合う一見合理的で明快な解説がなされる傾向  
→ 初学者に有効
- **実務**  
類似した細胞所見であっても複数の病変の可能性があり、患者さん個人の置かれている状況によっても異なる解釈や臨床とのやりとりがありえる。

## Topics 4

# 腹水細胞診の疑陽性とは — 異型上皮が出現しうる良性疾患とは？ —



# 婦人科腫瘍の病期分類と 腹水(腹腔洗淨) 細胞診

子宮頸癌 規定なし

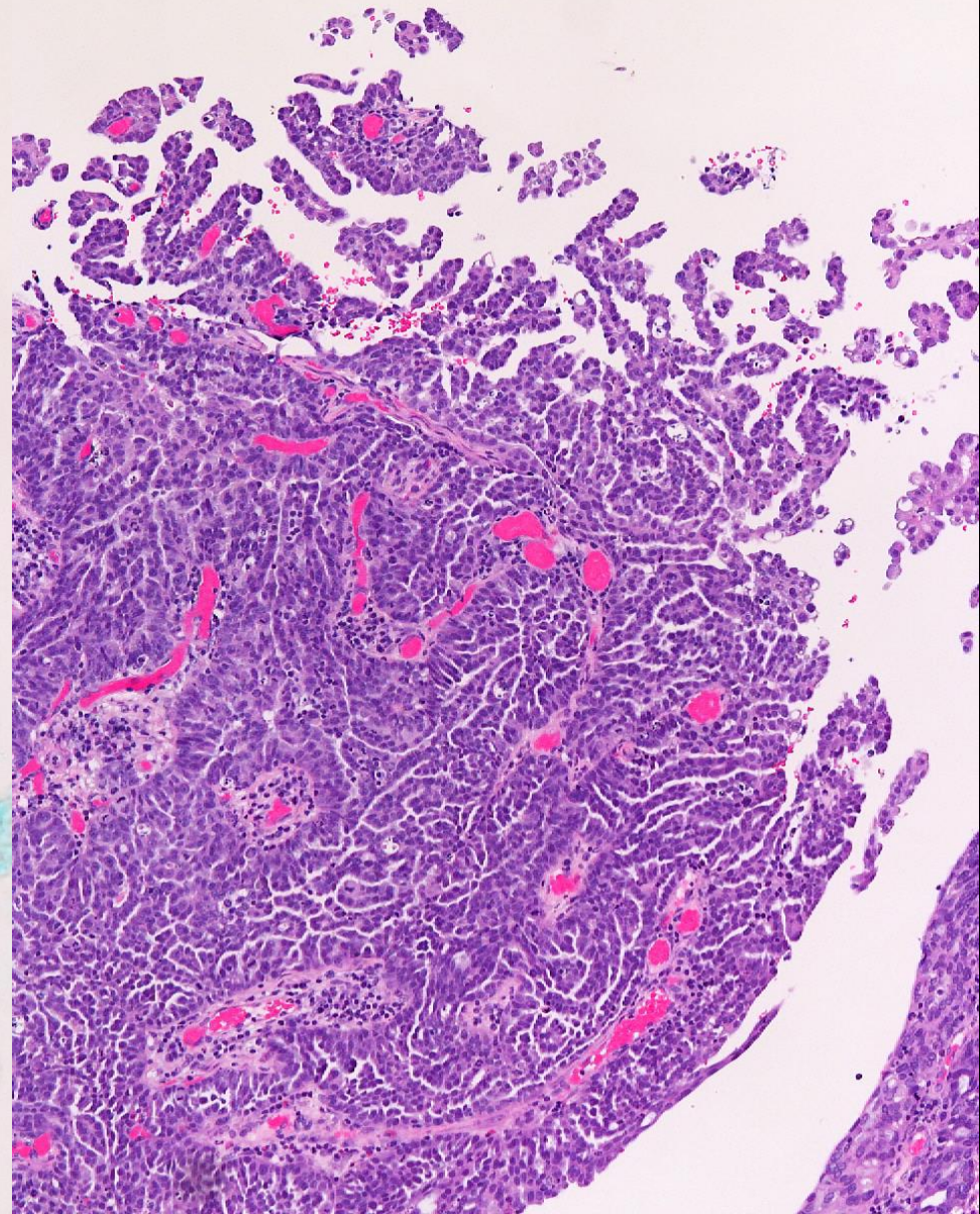
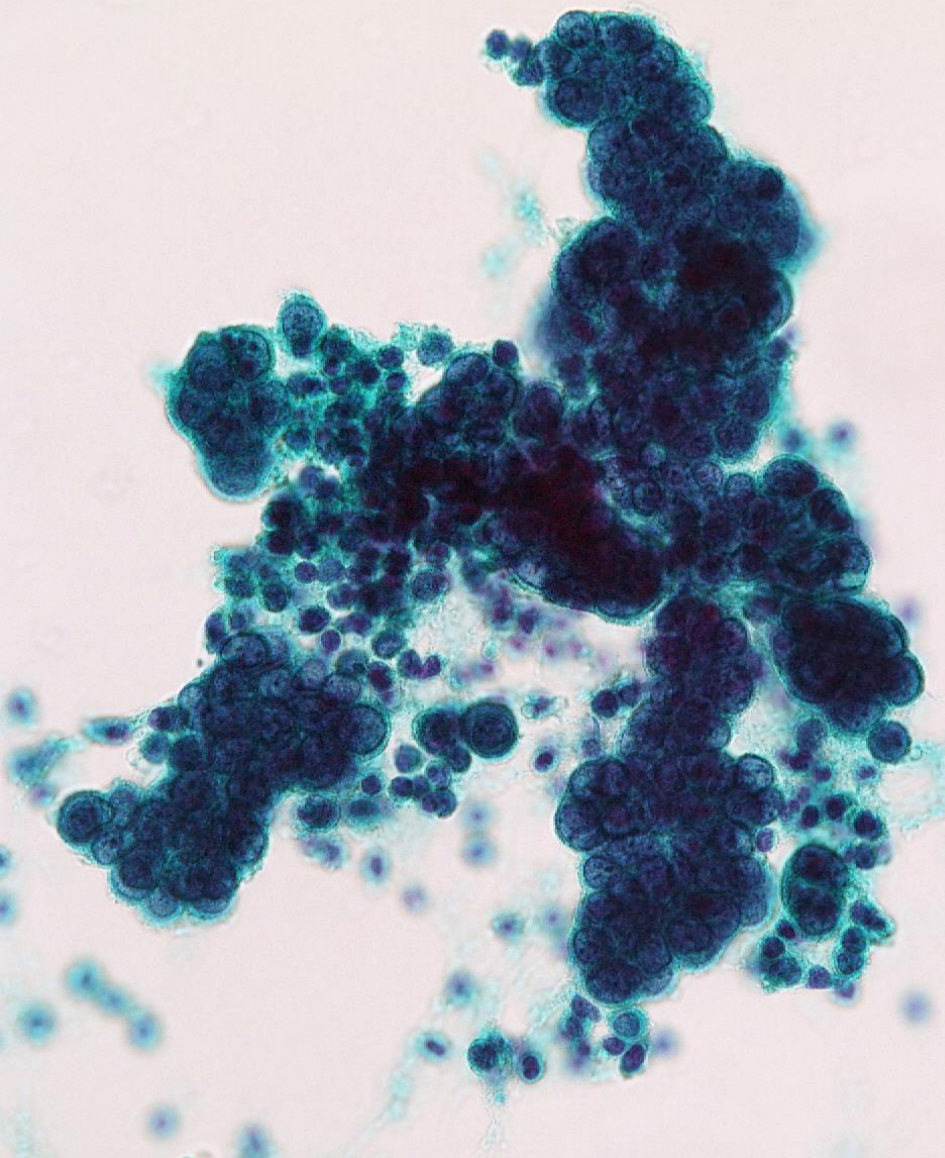
## 子宮体癌

注2: 腹腔洗淨細胞診陽性の予後因子としての重要性については一貫した報告が無いので IIIA期から細胞診は除外されたが、将来再び進行期決定に際し必要な推奨検査として含まれる可能性があり、全ての症例でその結果は登録の際に記載すること。

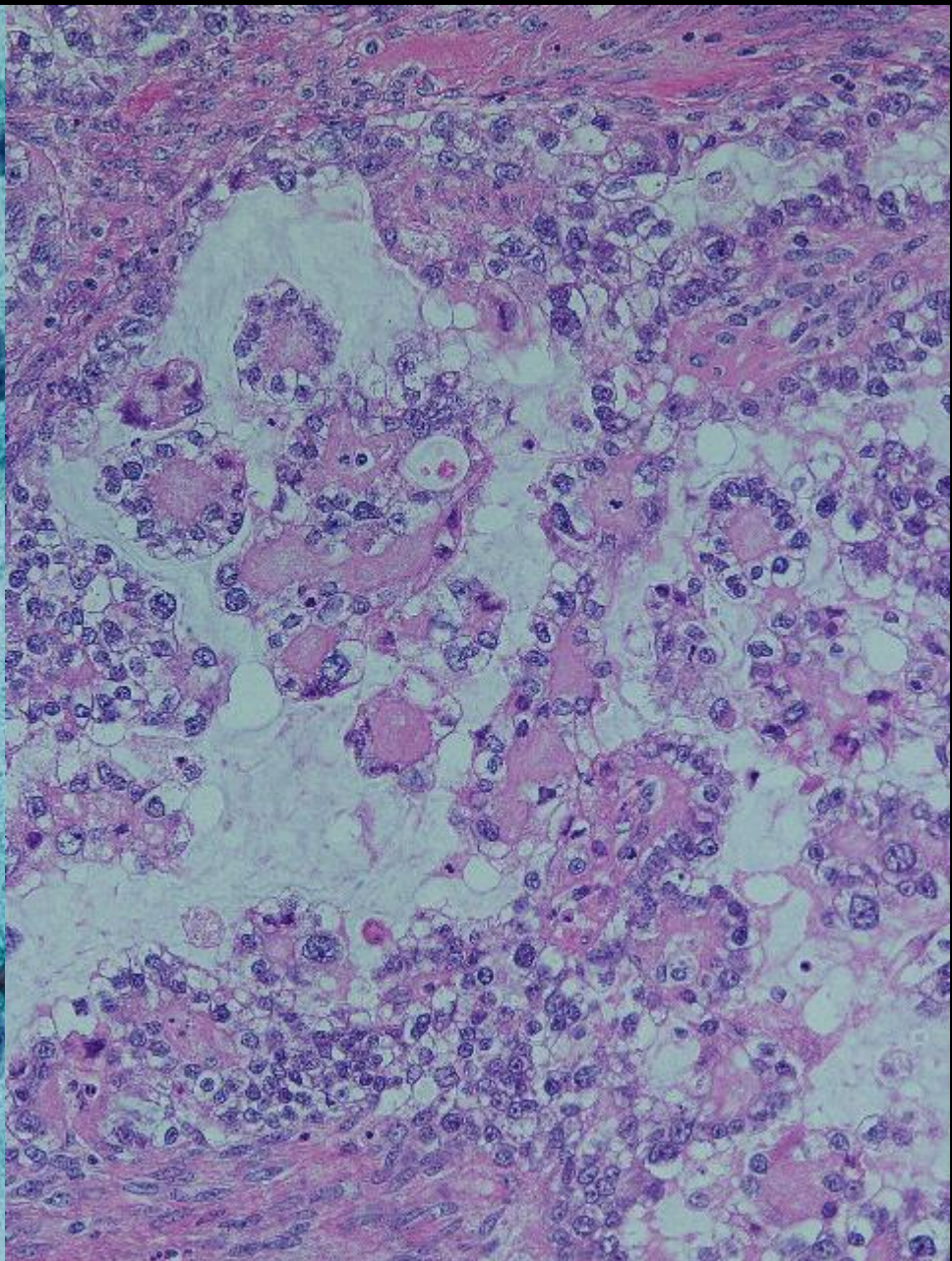
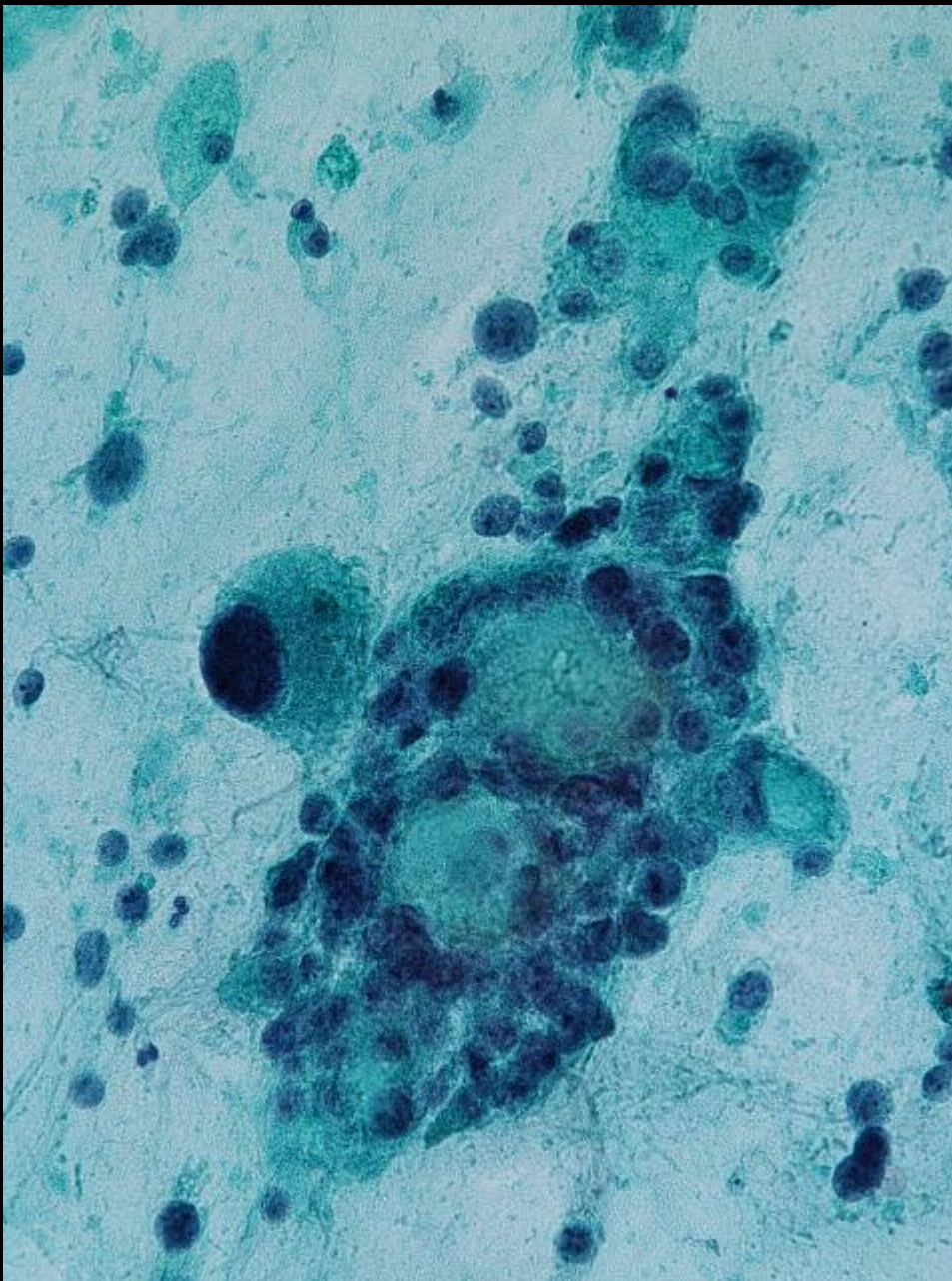
## 卵巣癌

IC3期：腹水または腹腔洗淨細胞診に悪性細胞が認められるもの

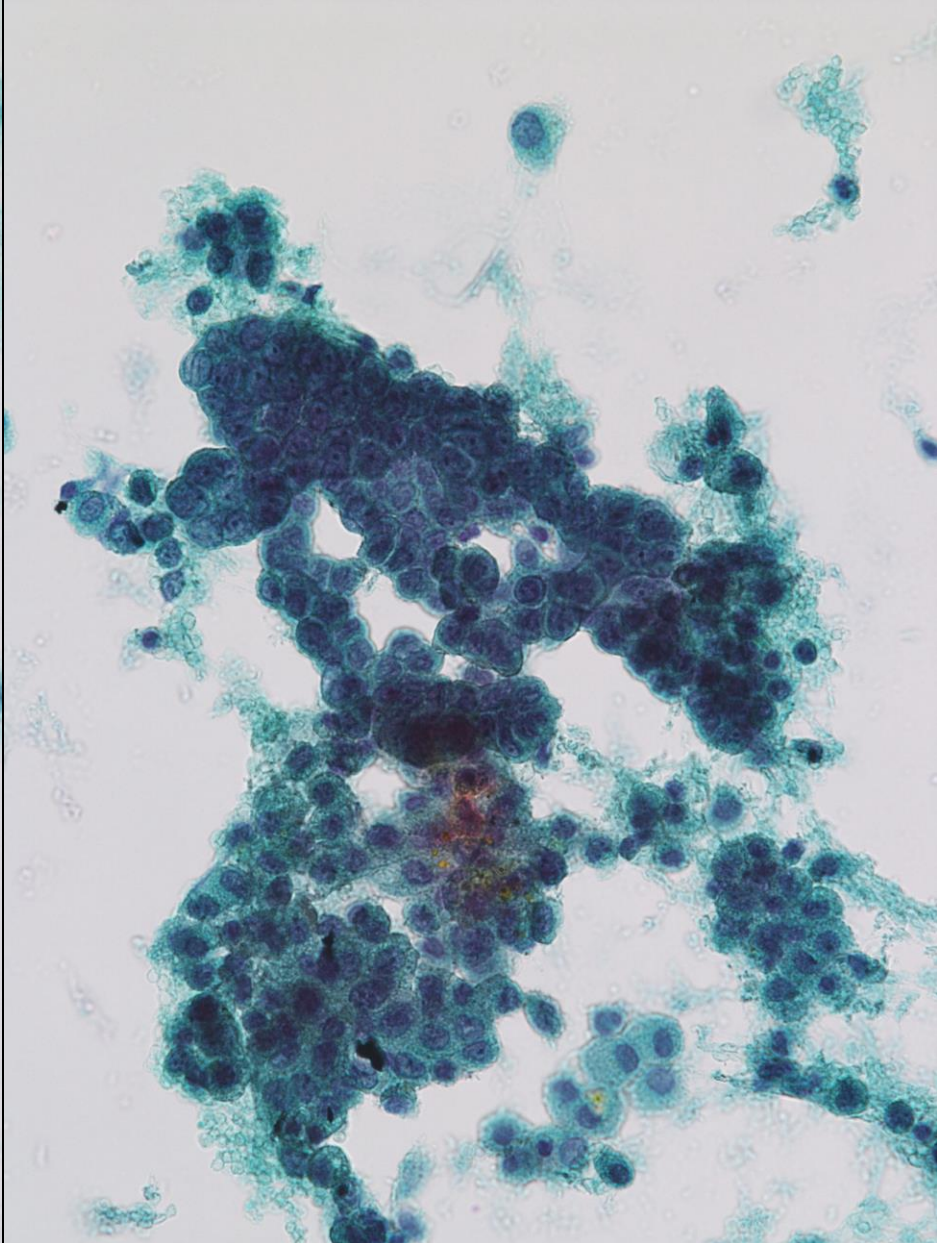
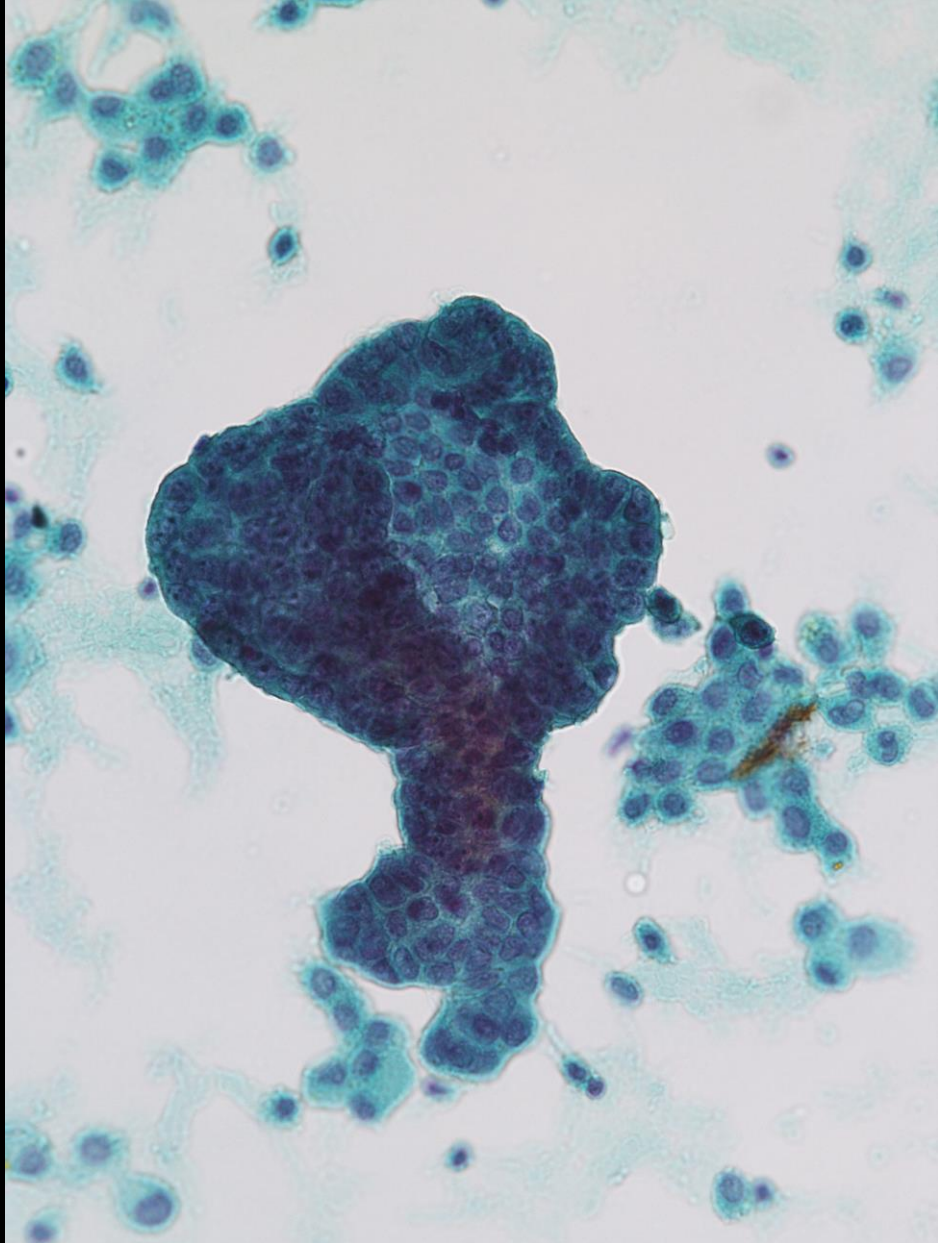
# 腹水中に出現した high-grade serous carcinoma

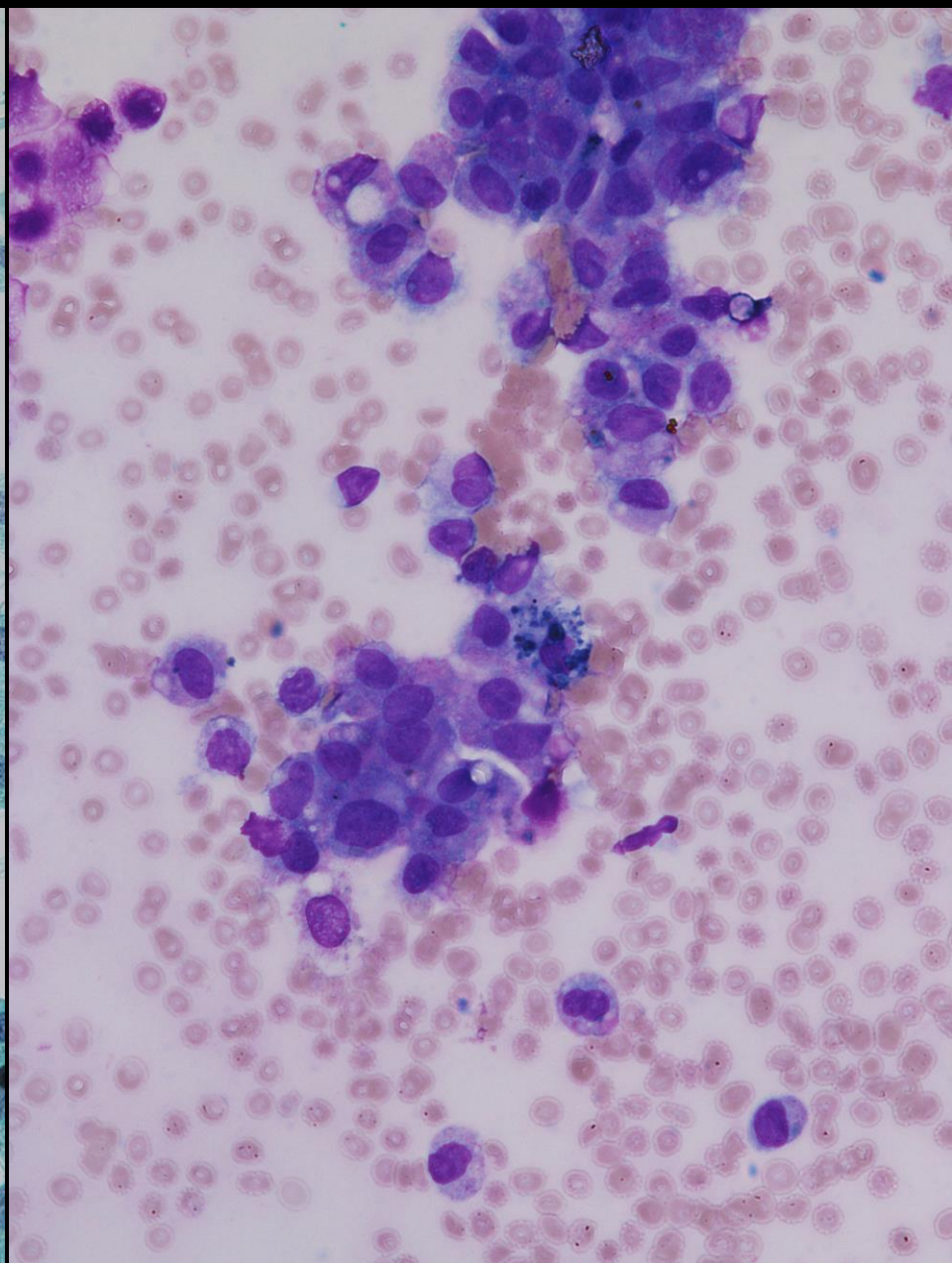
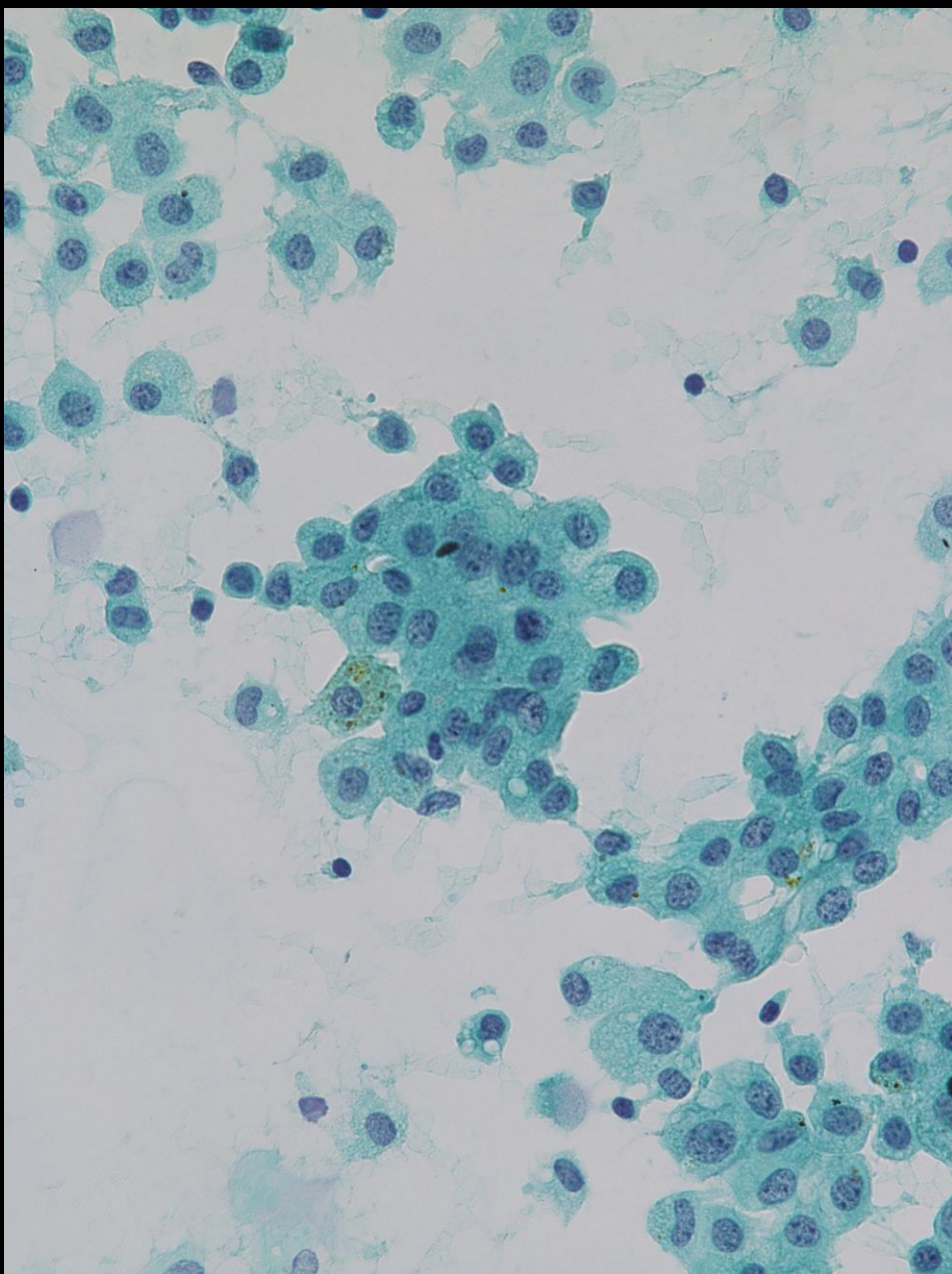


# 腹水中に出現した clear cell carcinoma



48F 内膜全面搔爬で類内膜癌 (G2) + APAM と診断  
子宮全摘 + 両側付属器切除時の洗浄腹水

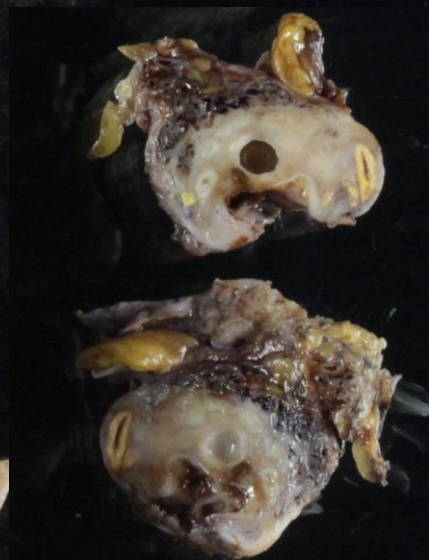
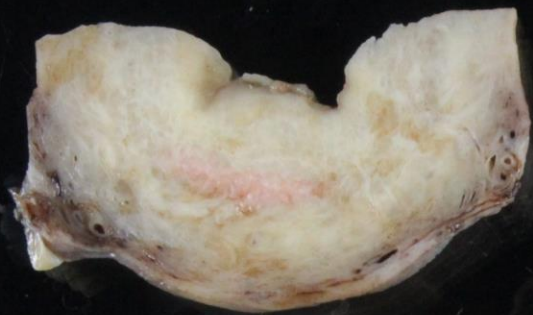


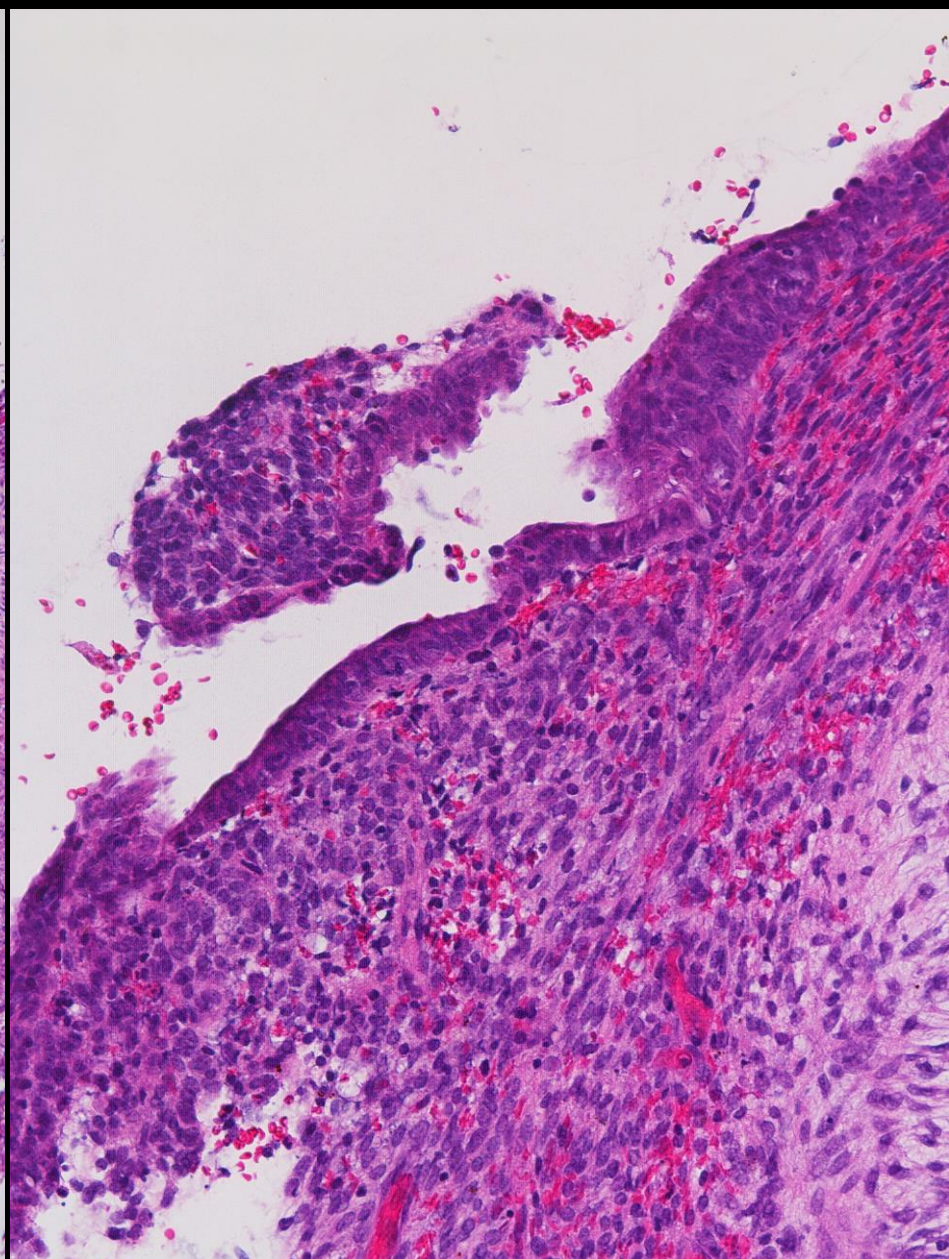
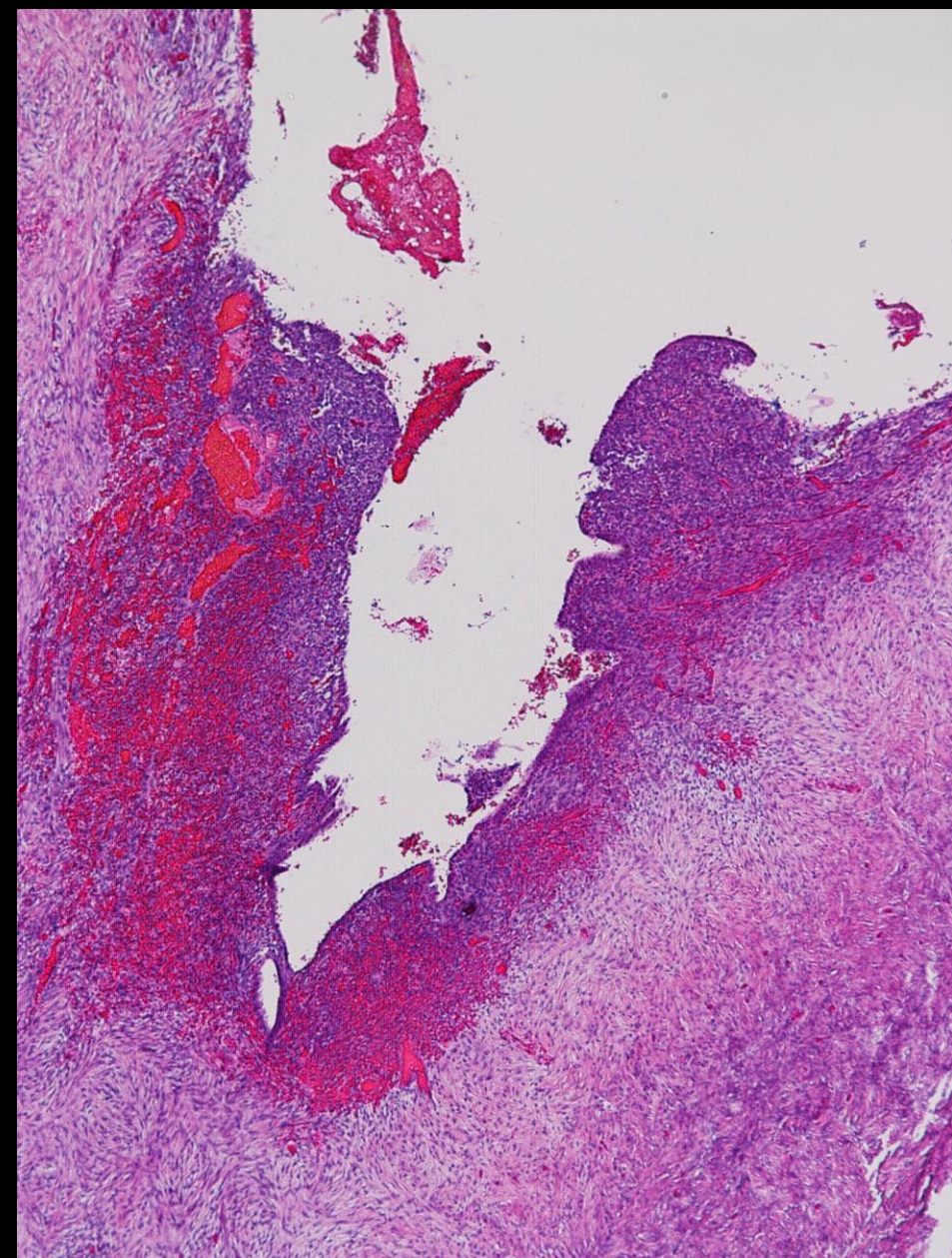


背景に多数の組織球

一部はヘモジデリンを含有

組織学的に癌  
は搔爬で取り  
切れており、  
APAMがわず  
かに残存





左卵巢：1cm大の内膜症性嚢胞

## 洗淨腹水細胞所見

- ・ 異型の乏しい上皮の集塊
- ・ 結合性良好
- ・ 背景に多数の組織球
- ・ ヘモジデリン含有組織球

## 手術検体所見

- ・ 癌の残存なし
- ・ APAMの一部のみ残存
- ・ 左卵巣子宮内膜症

内膜に限局し、搔爬で取りきれりような low-grade endometrioid carcinoma が腹水に出ることは稀

**腹水中の上皮は良性で、おそらく内膜症由来**



# 腹水中に出現しうる良性の細胞

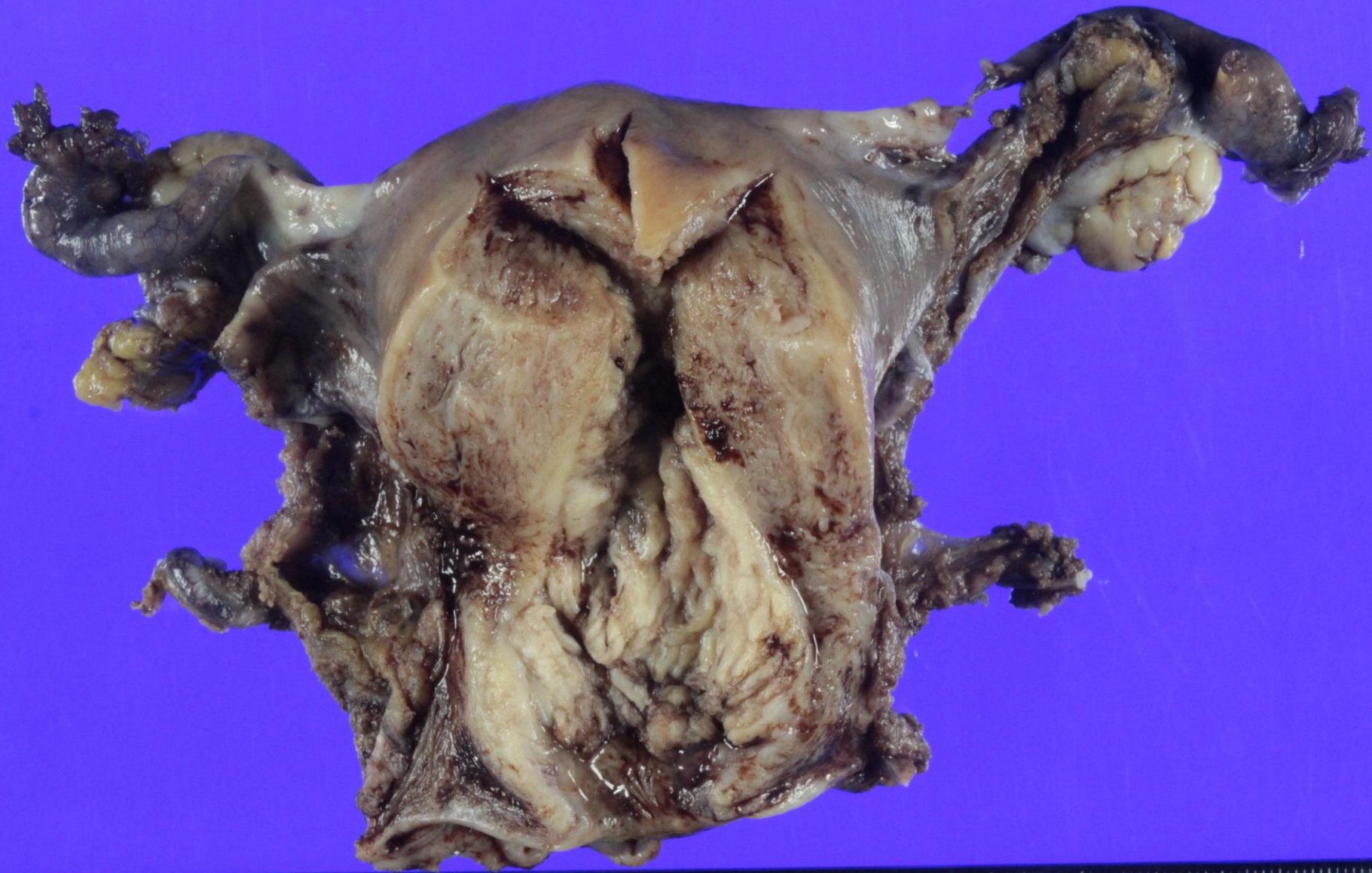
血液系細胞（組織球、リンパ球, etc)

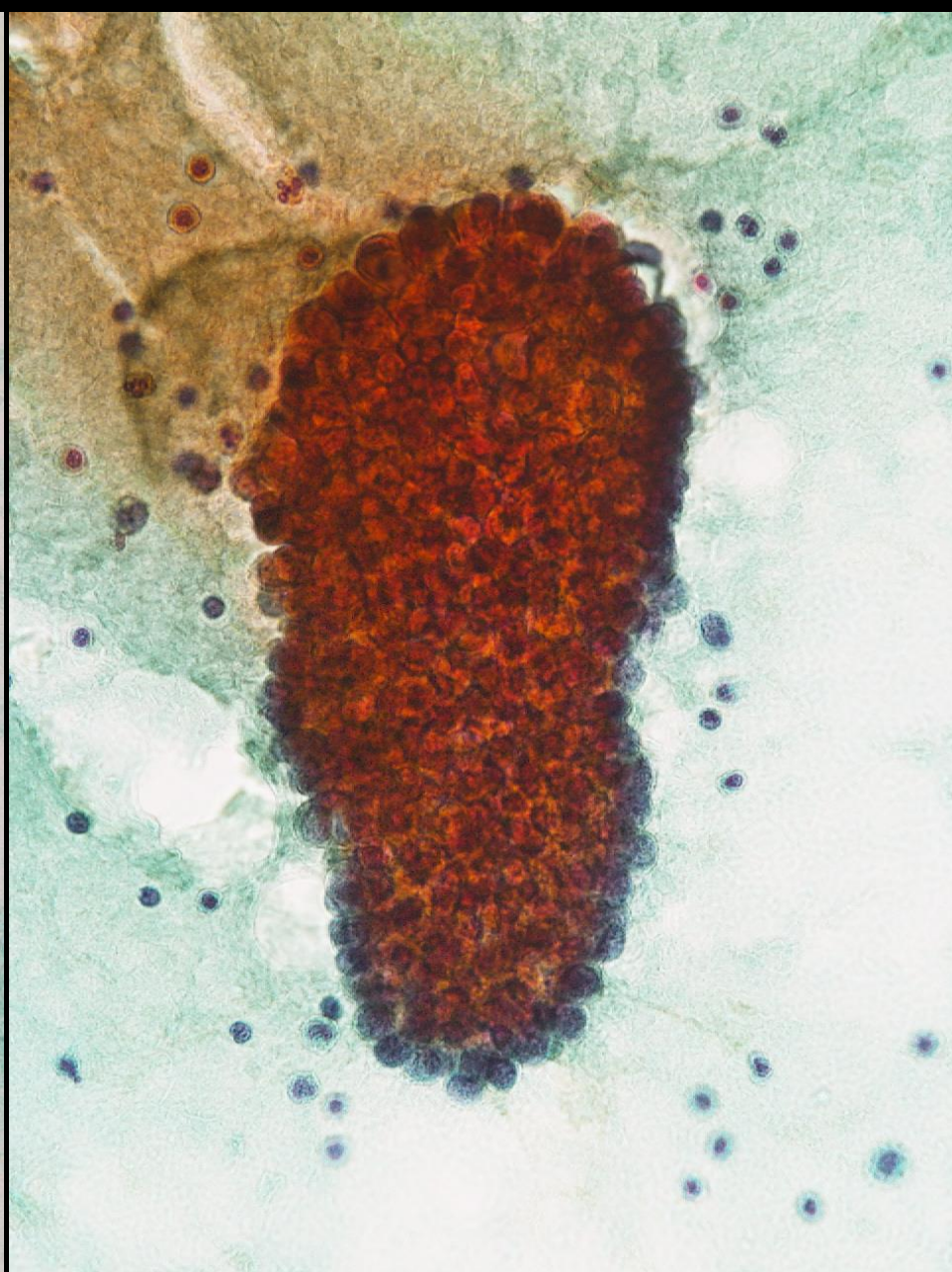
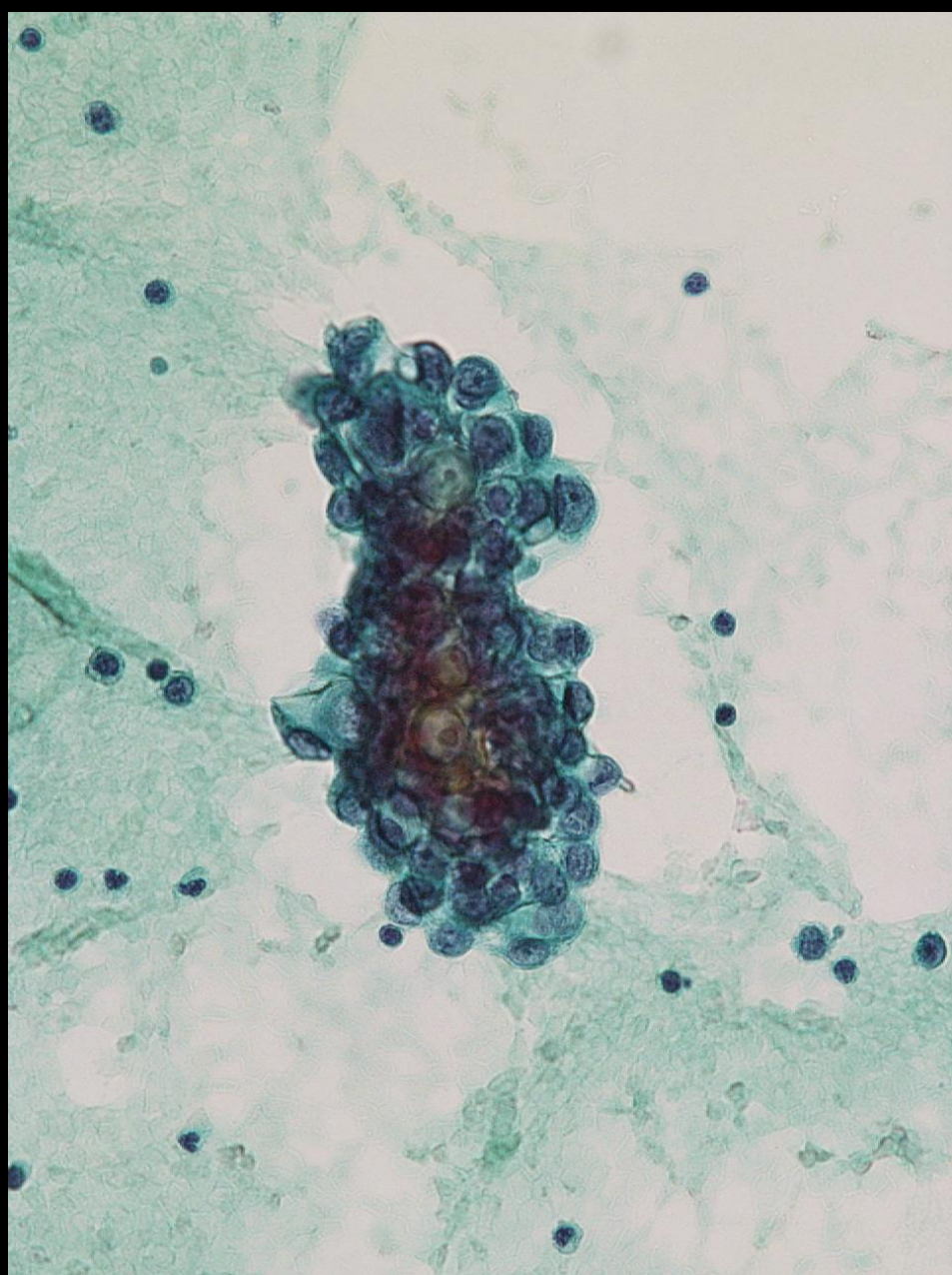
中皮細胞

良性上皮細胞

- 腹腔鏡, 子宮内操作による逆行性上皮播種
- 良性嚢胞性病変の rupture
- 剥離した卵管上皮
- endometriosis
- endosalpingiosis

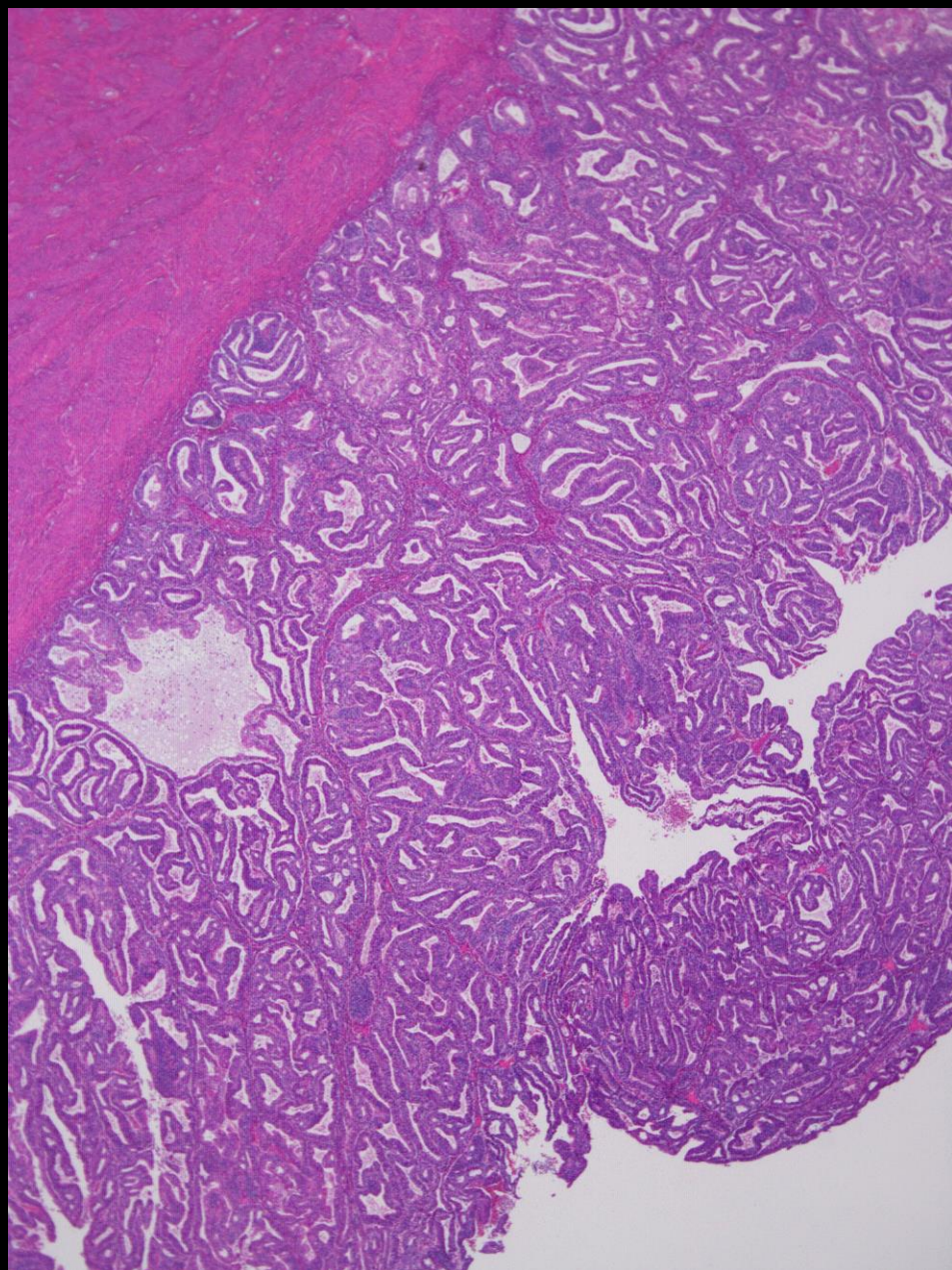
55F 子宮体癌 (endometrioid G1)にて子宮全摘+両側付属器切除



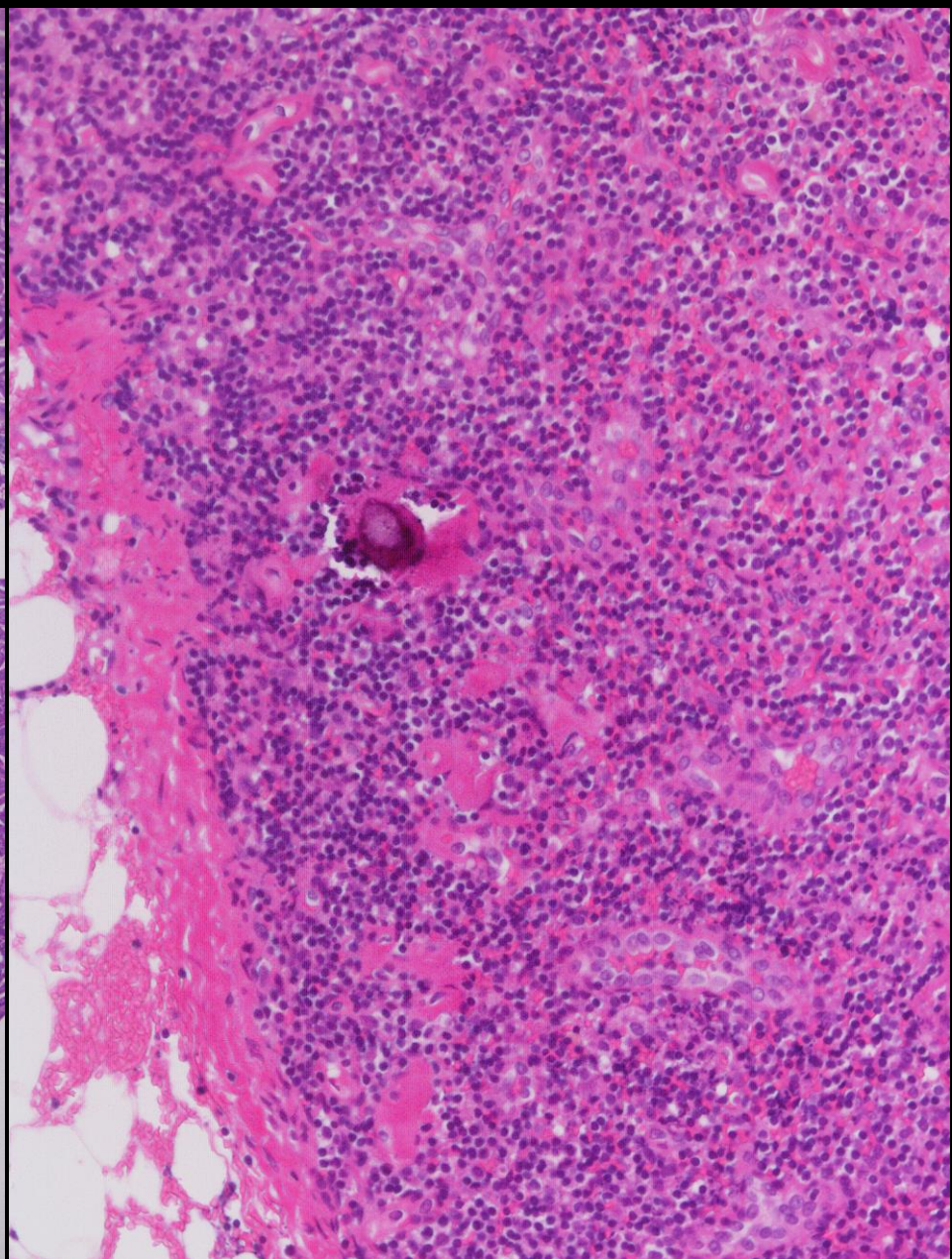


重積性のある上皮集塊が多数出現  
Psammoma body (+)

細胞異型は目立たない



頸部進展はあるが、筋層浸潤のない endometrioid ca, G1



郭清リンパ節内に石灰化が目立つ。転移なし

## 腹水細胞所見

- 重積した上皮集塊が多数出現
- 細胞異型は乏しい
- 結合性良好
- 上皮集塊内に psammoma bodies

## 手術検体所見

- 頸部浸潤あり、筋層浸潤なし
- 高分化 (G1) 類内膜癌
- リンパ節転移なし　リンパ節内石灰化目立つ

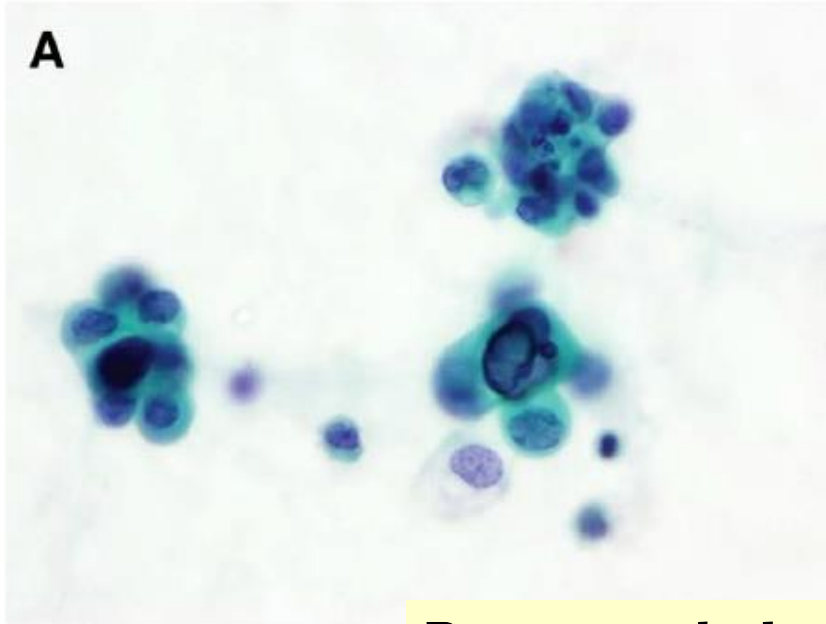
## 細胞診報告

高分化類内膜癌との鑑別は難しいが、おそらく  
良性の上皮 **endosalpingiosis?**

# Endosalpingiosis

- ほぼ常に “incidental” lesion
- 稀に肉眼で認識できる異常
- 好発部位  
卵巣表面、卵管表面、子宮漿膜、大網  
その他の骨盤腹膜、骨盤リンパ節
- 卵管と同様の上皮に裏打ちされる嚢胞構造
- Psammoma body
- 内膜間質や出血 (-) ⇔ endometriosis
- SBT との鑑別  
乳頭状構造、房状突出, 上皮剥離 → SBT

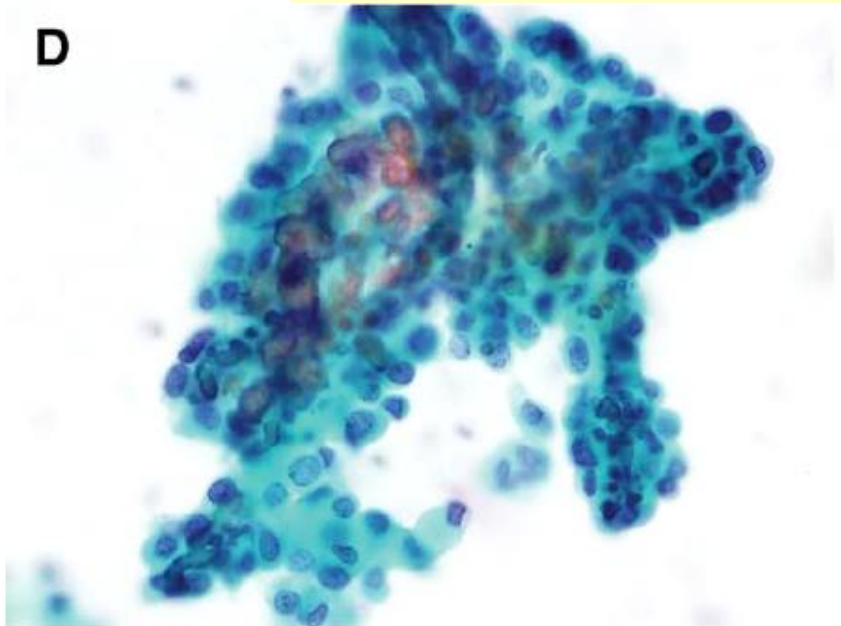
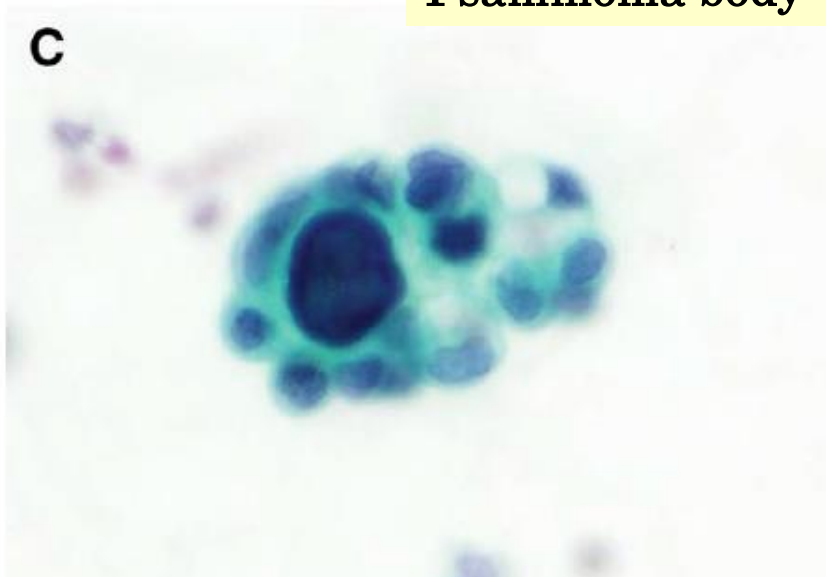
“Classic endosalpingiosis”



Psammoma body



Small branching papillary

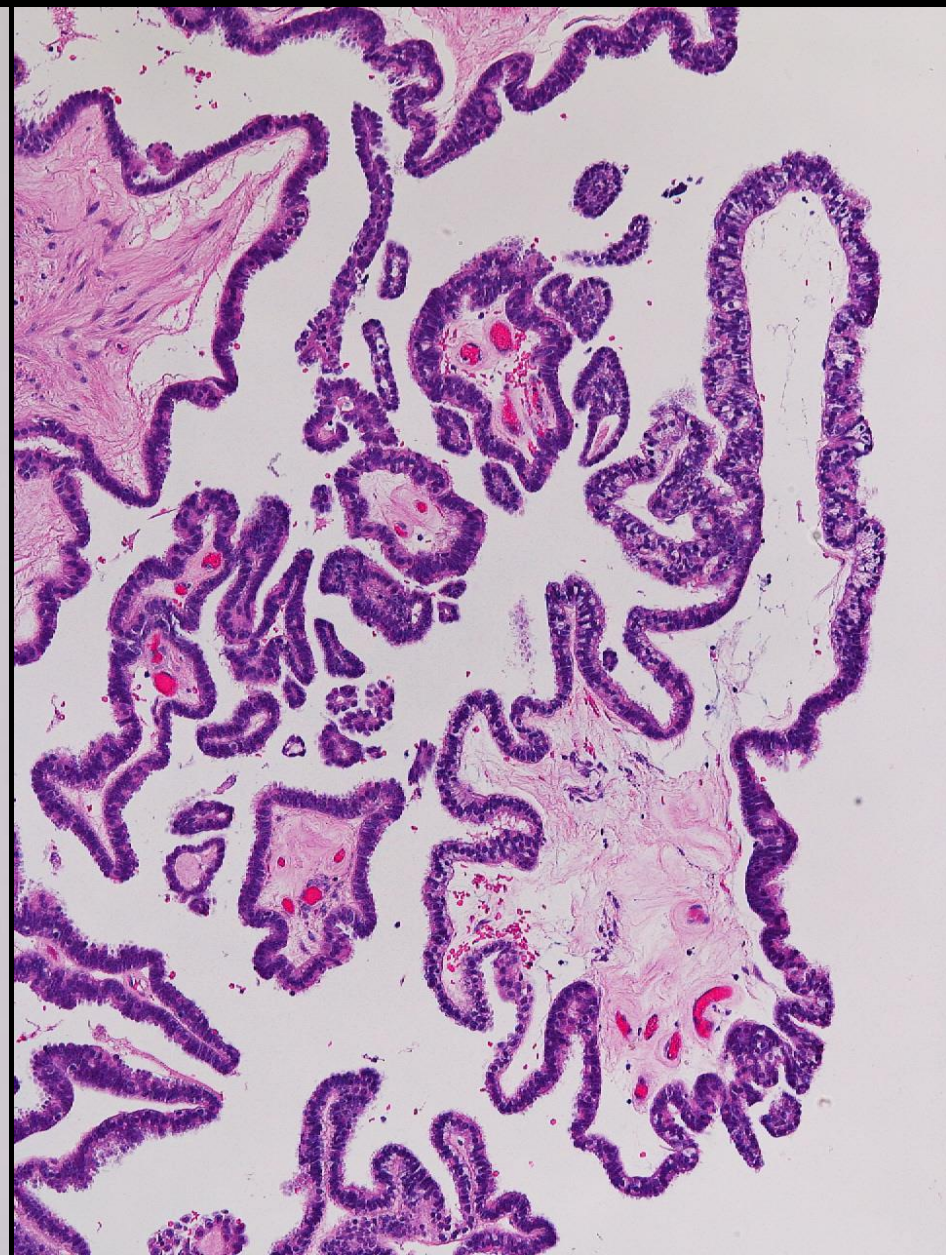
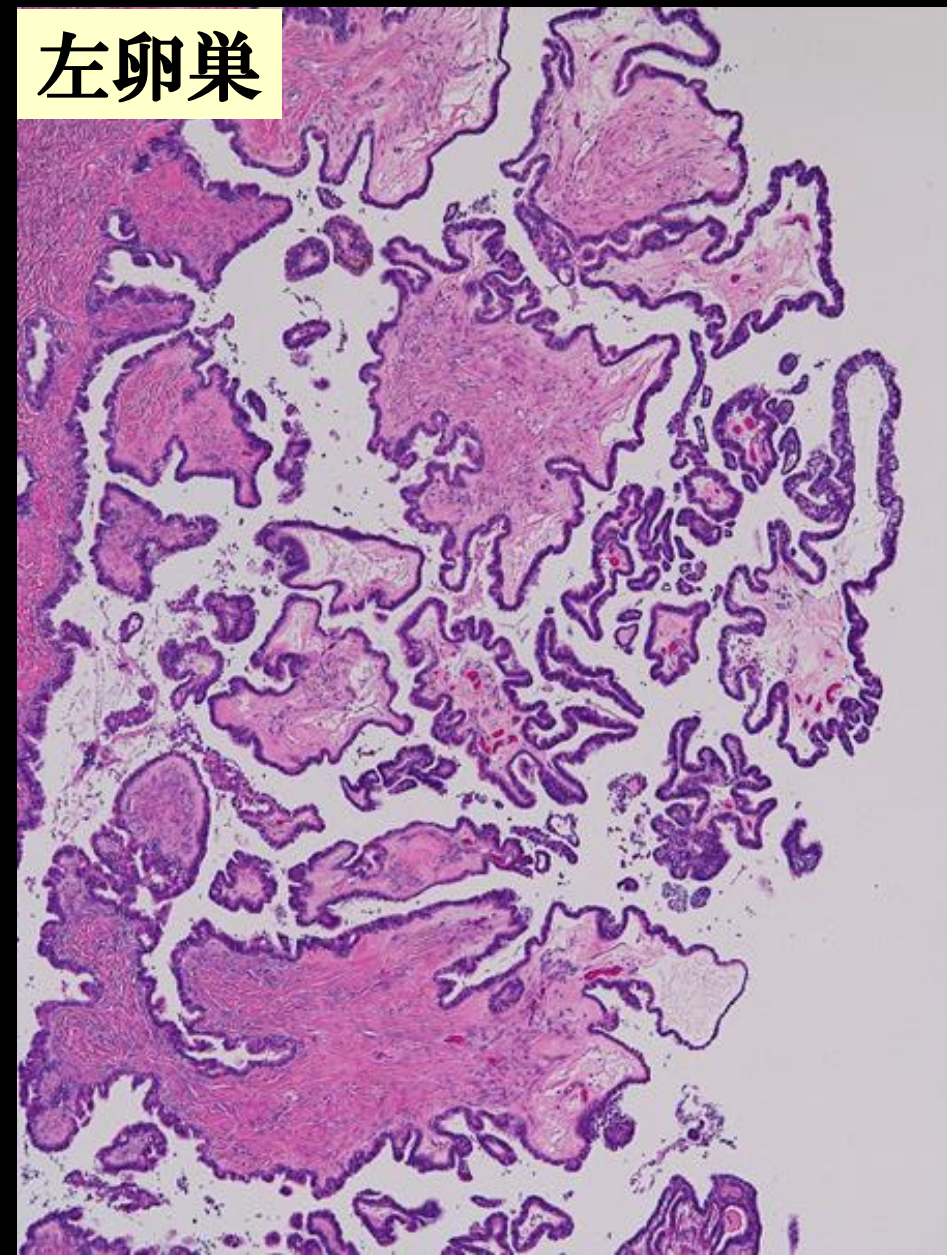


# 53F 左卵巢腫瘍にて子宮全摘＋両側付属器切除



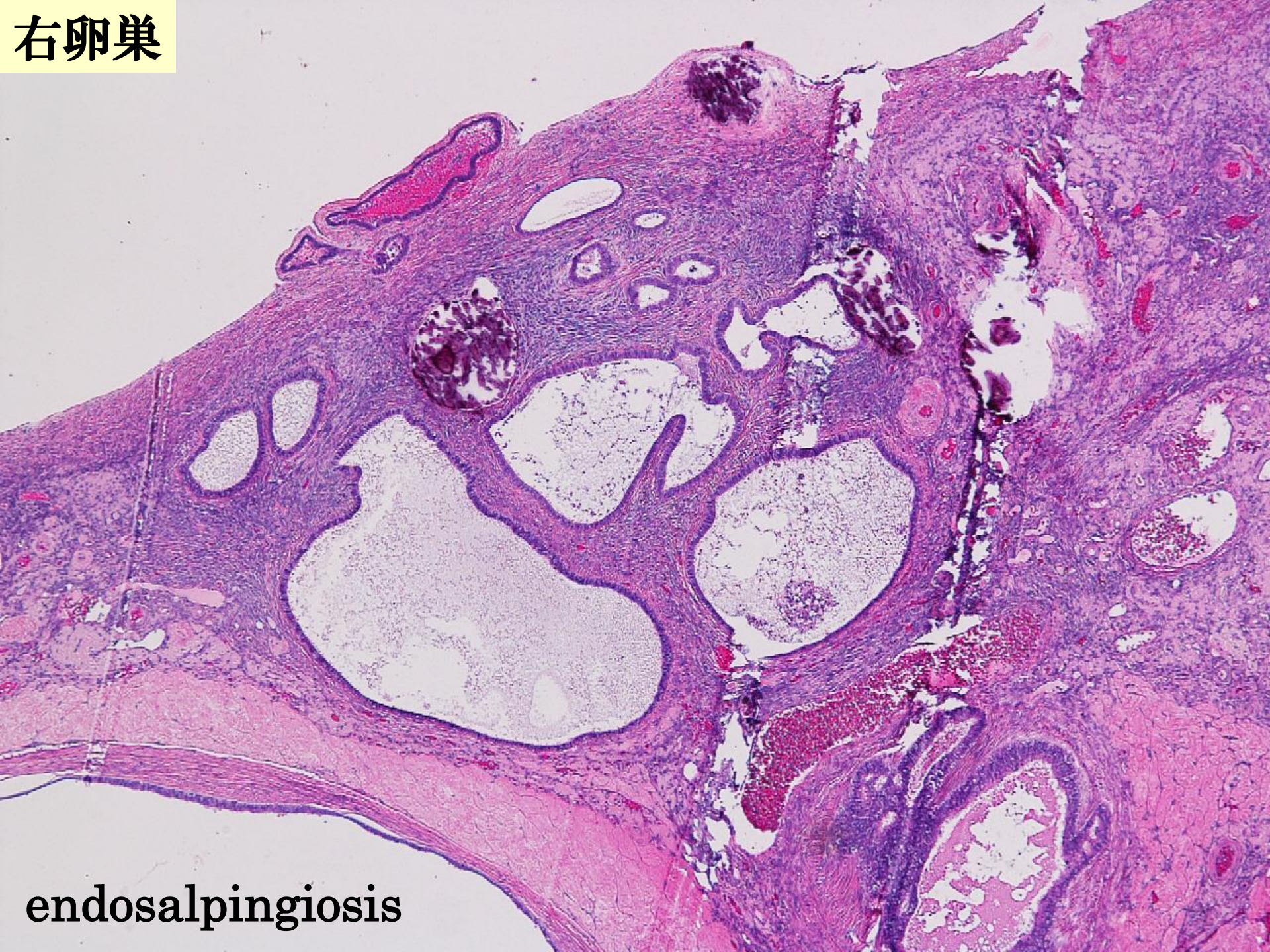


左卵巢



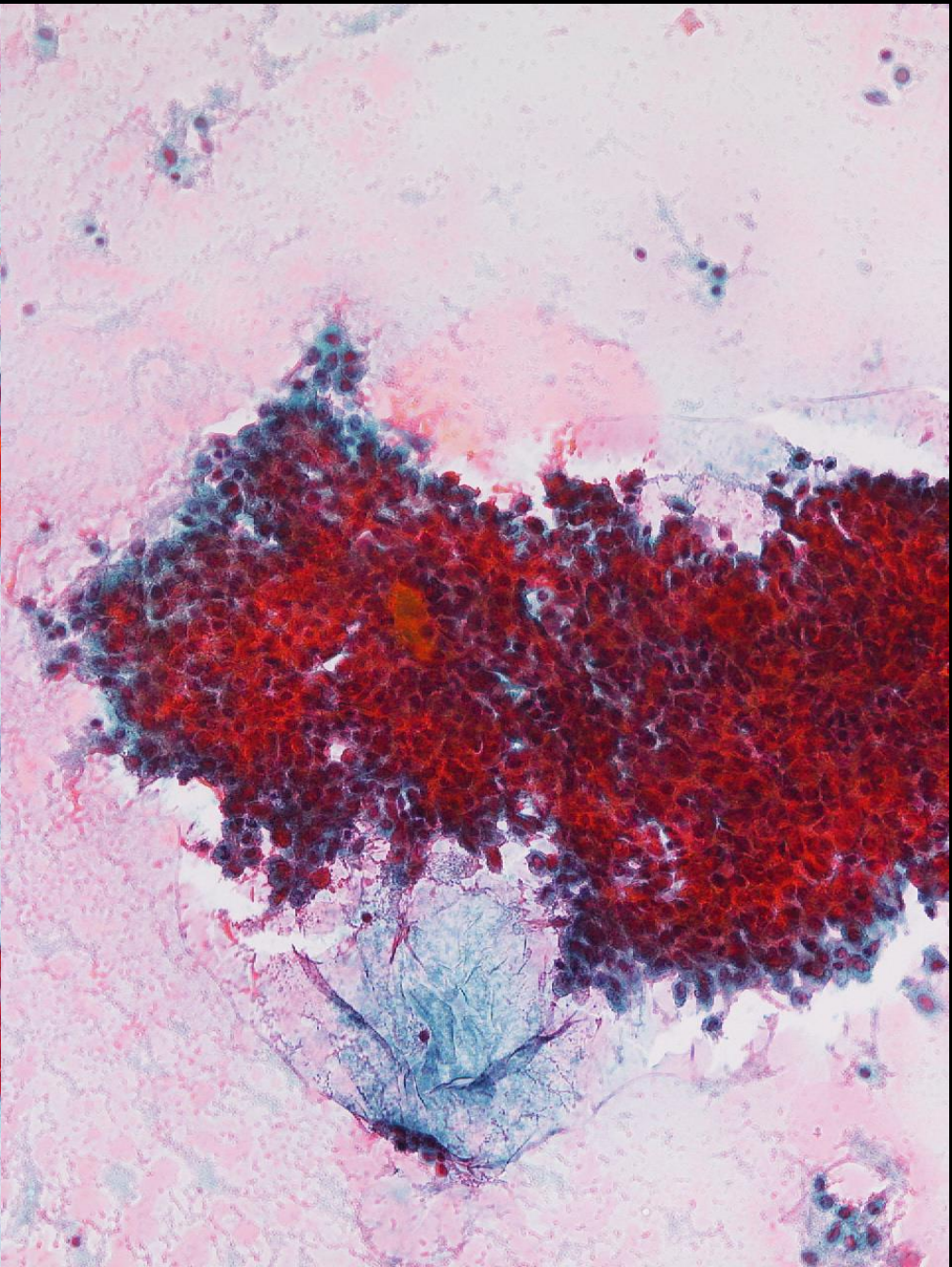
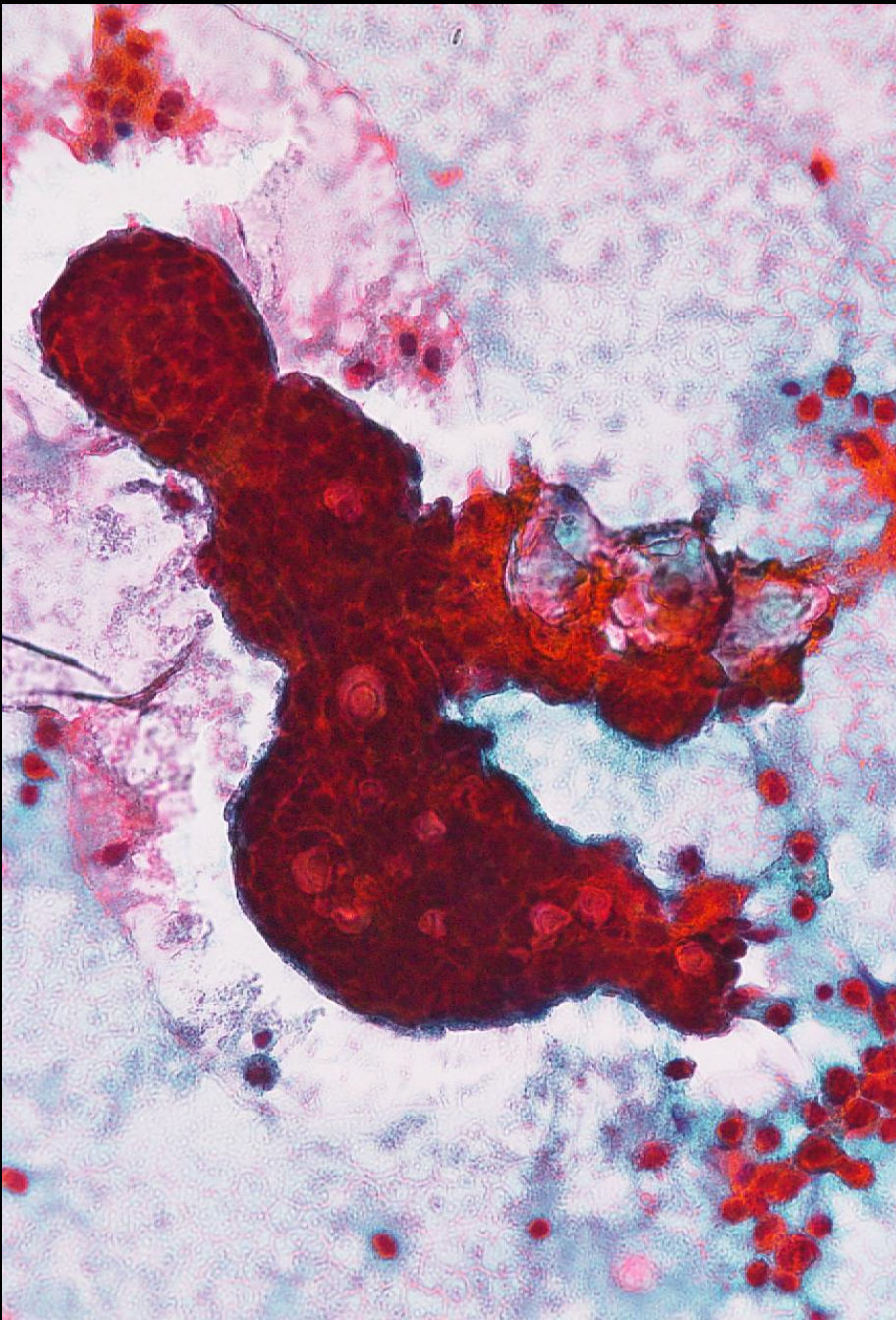
Serous borderline tumor (exophytic growth なし)

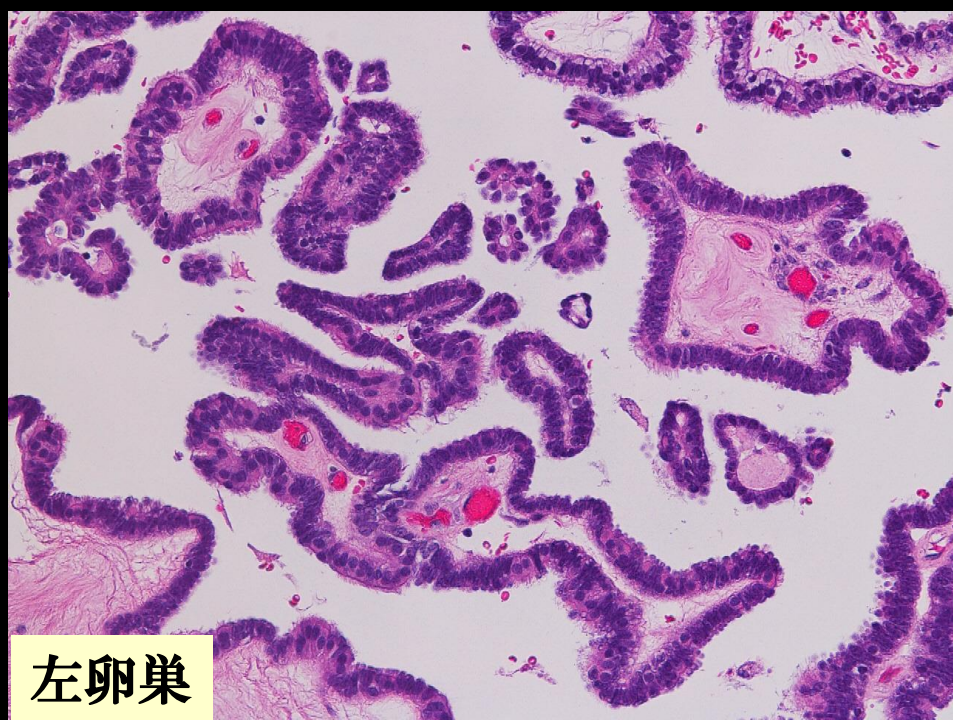
右卵巢



endosalpingiosis

# 腹腔洗浄細胞診：上皮様集塊が2箇所のみ

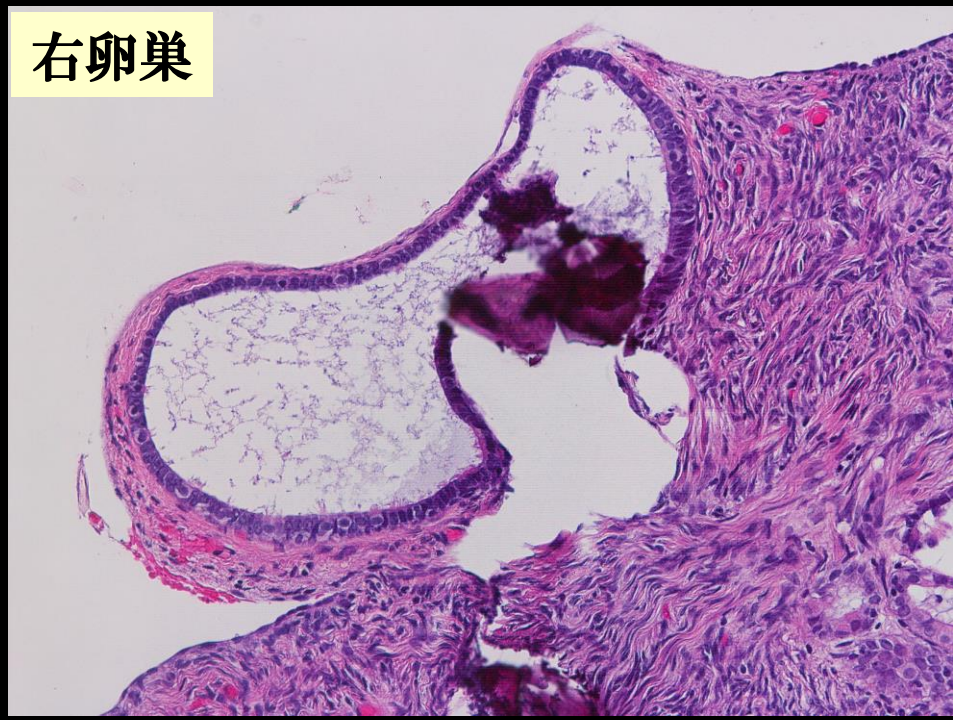




左卵巢



卵管采 (正常)



右卵巢

## 同一倍率での細胞像比較

- SBT
- Endosalpingiosis
- Normal fimbria

個々の細胞所見は  
ほとんど同じ！

## 本例の細胞所見

- 上皮集塊はごく少数である
- 異型は目立たない
- Psammoma bodyを取り囲んでいる
- 1個は乳頭状にみえなくもない

## 本例の手術所見

- 外向性発育はない
- implantは確認されていない
- 対側卵巣に endosalpingiosis がある

## 本例の細胞診報告

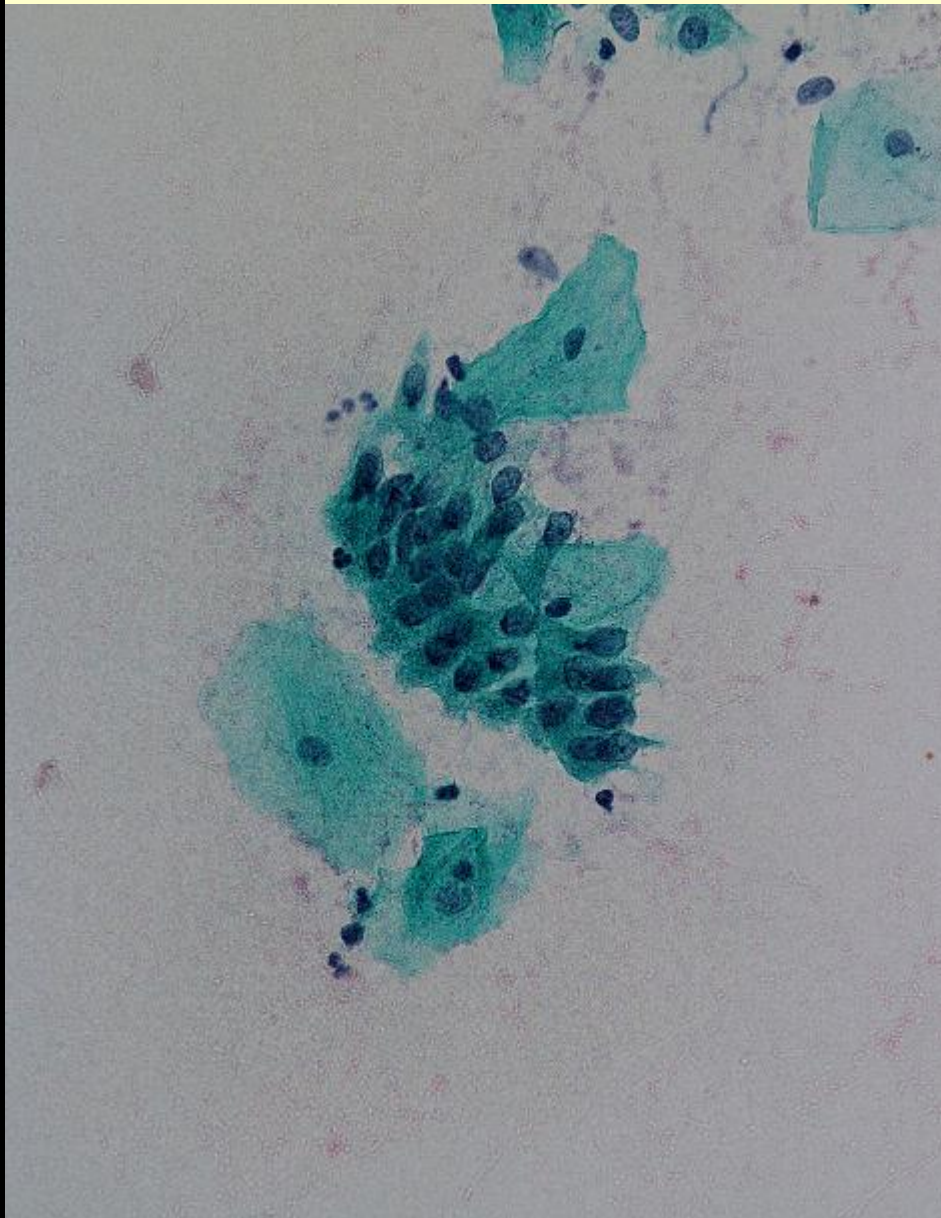
腫瘍なのか非腫瘍性上皮なのか鑑別困難

皆さんならどうされますか？

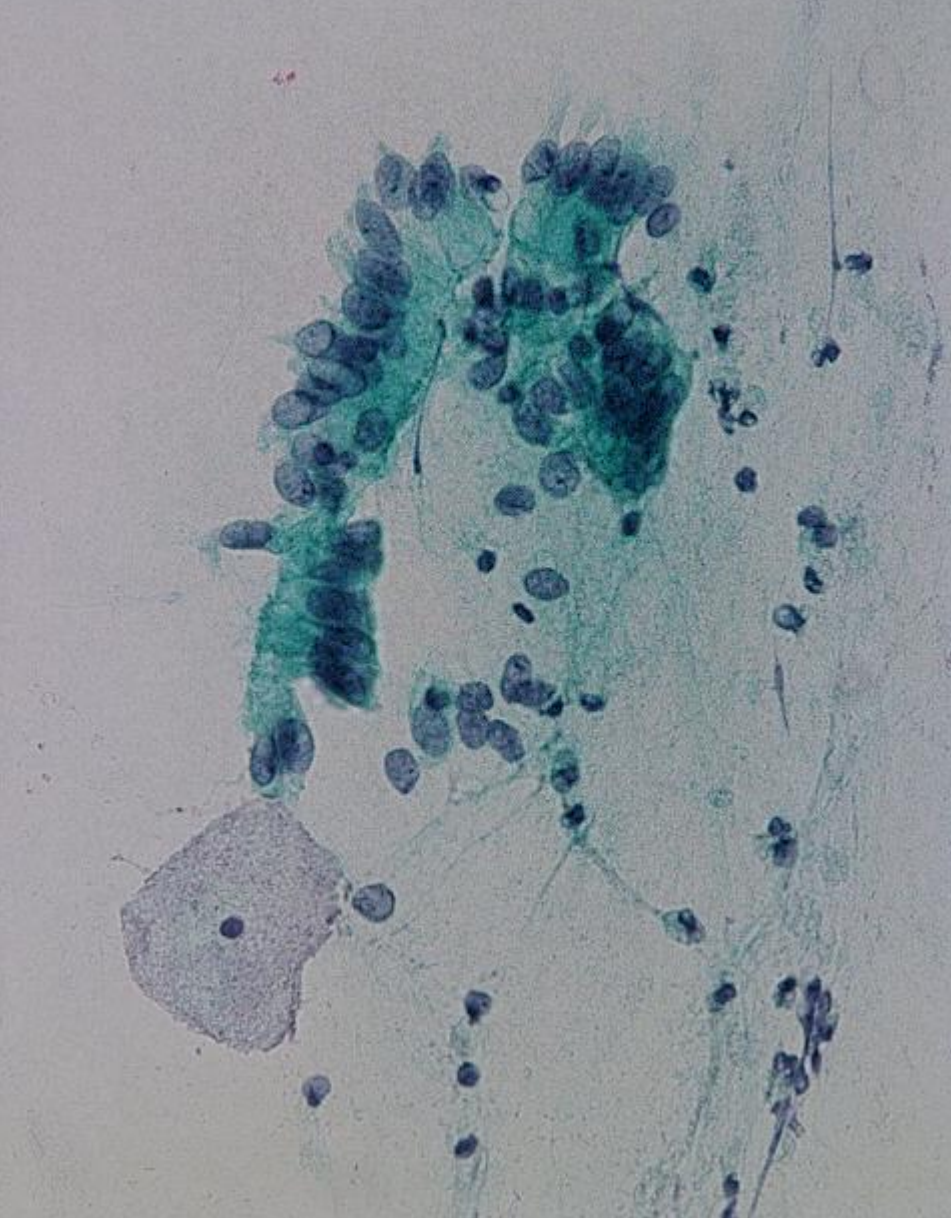
# 最近の症例から



40代前半 HSILにて円錐切除後



2016.5 AGC, NOS

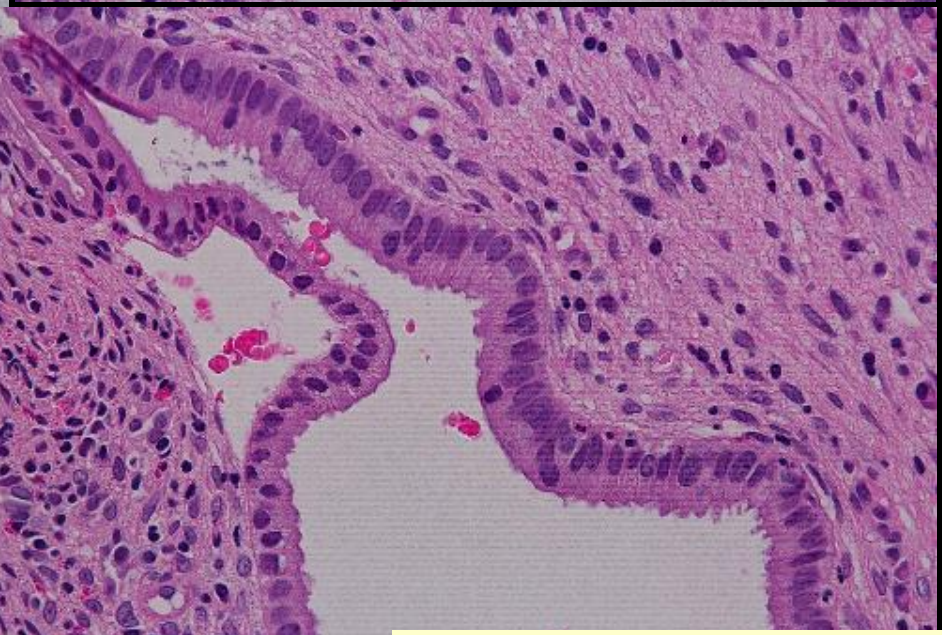
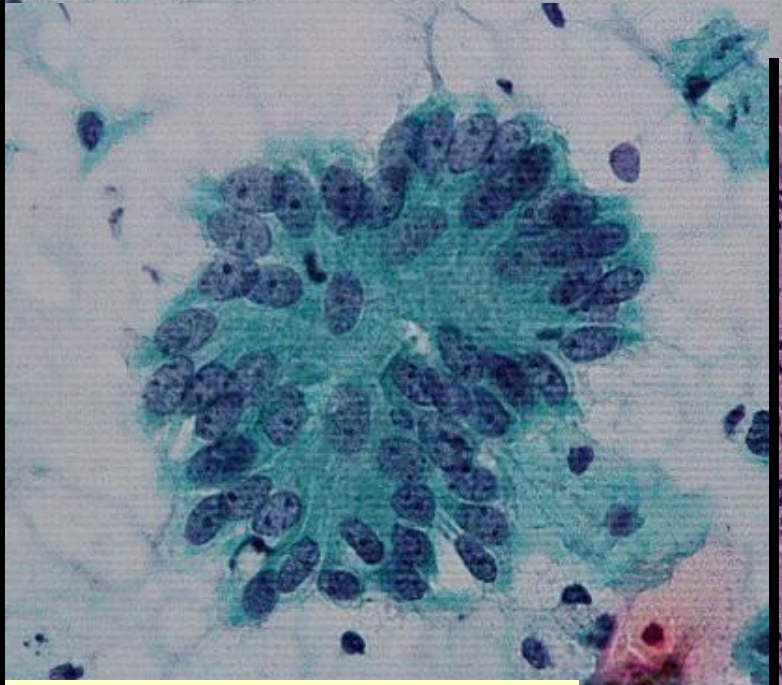
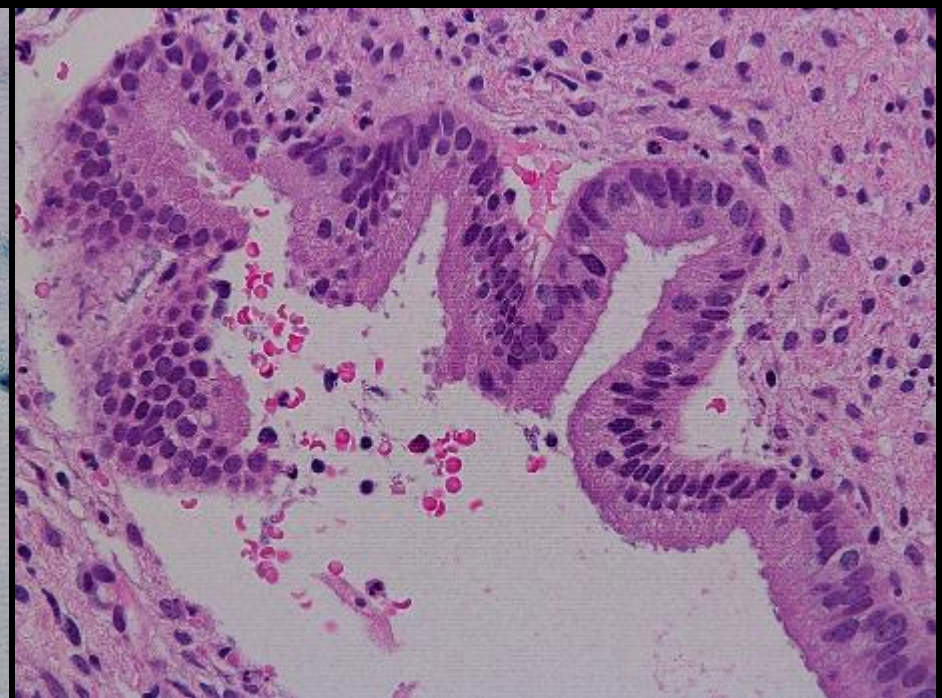
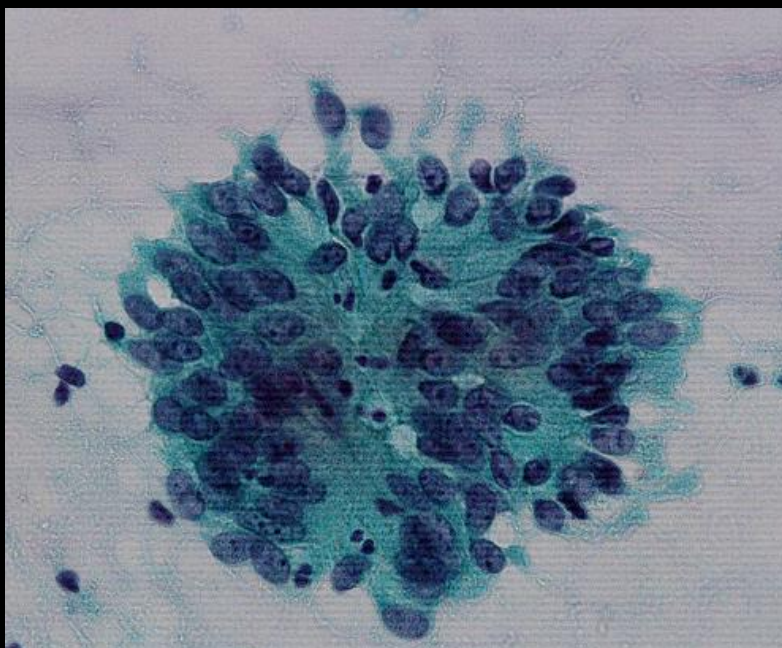


2016.7 AGC, NOS

2016.7: 生検異型細胞なし  
(AGC原因不明)

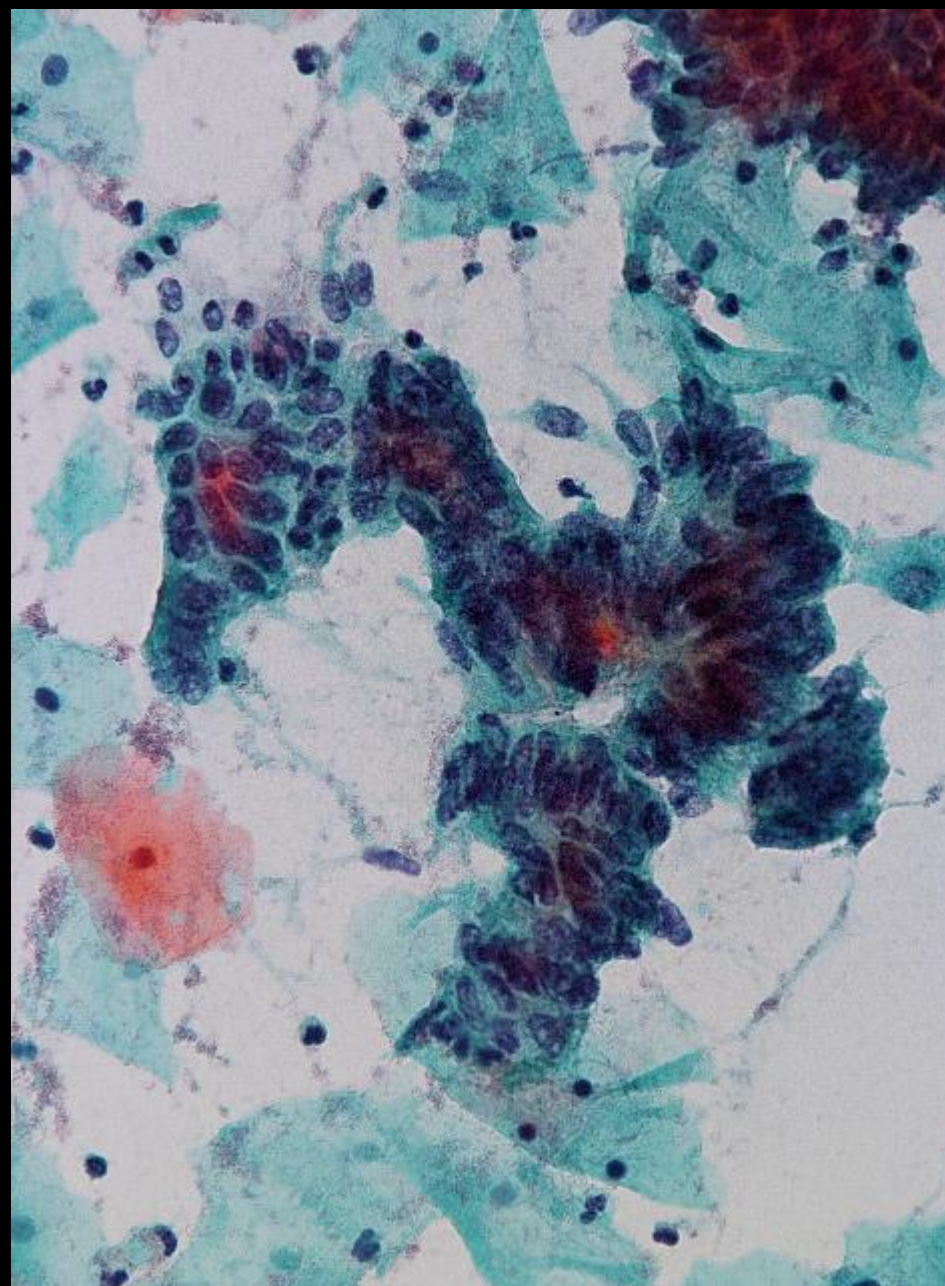
2016.10: NILM



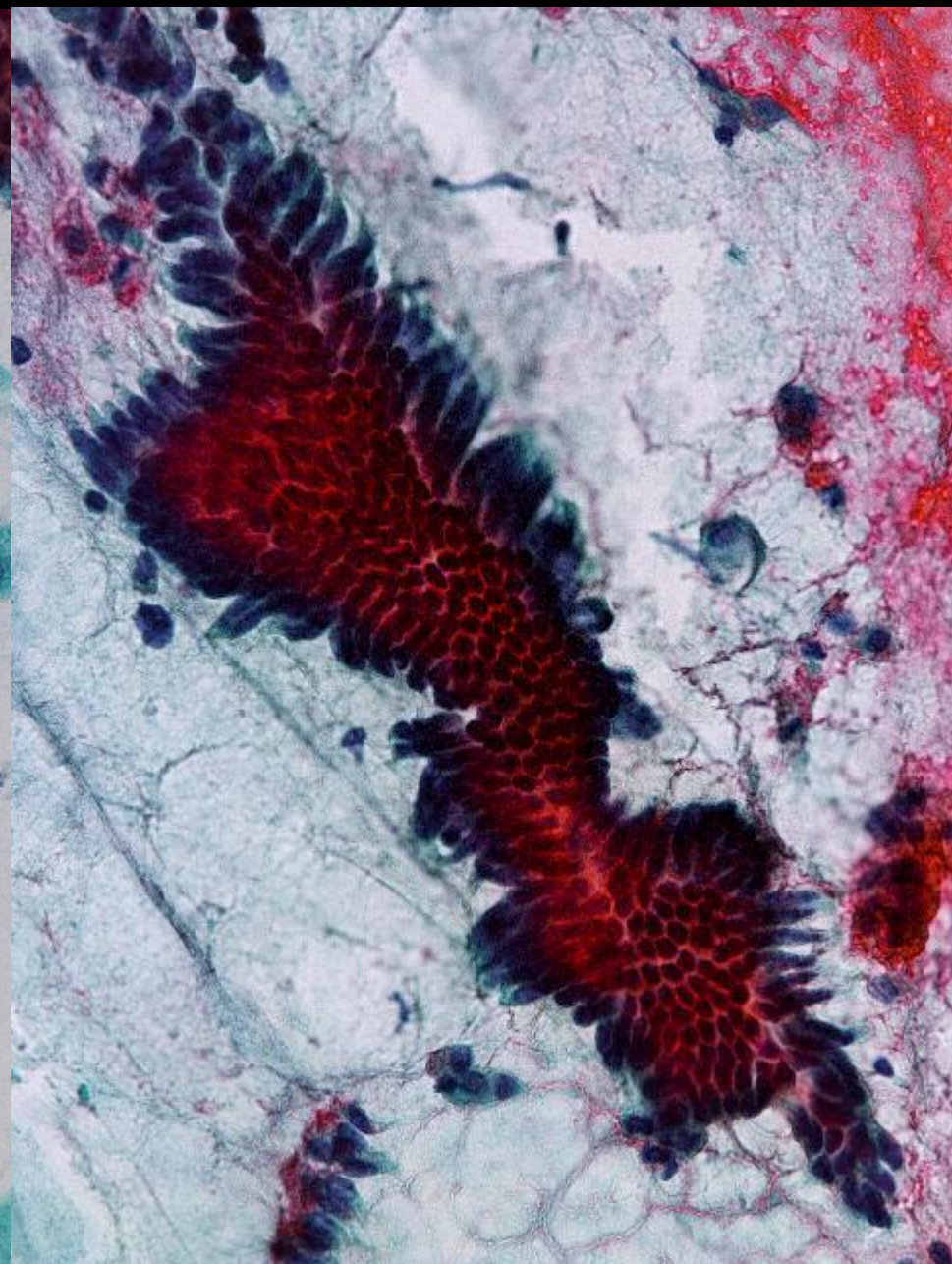


2017.5 AGC, NOS

2017.5 Bx 良性異型



2018.2 AGC, NOS



2018.4 AGC, NOS

## 40代前半 円錐切除後、繰り返す AGC

2014.: CIN3にて円錐切除 断端 (-)

2016.5: AGC, NOS

2016.7: AGC, NOS

2016.7: 生検 異型細胞なし

2016.10: NILM

2017.5: AGC, NOS

2017.5: 生検 炎症性異型+koilocytosis

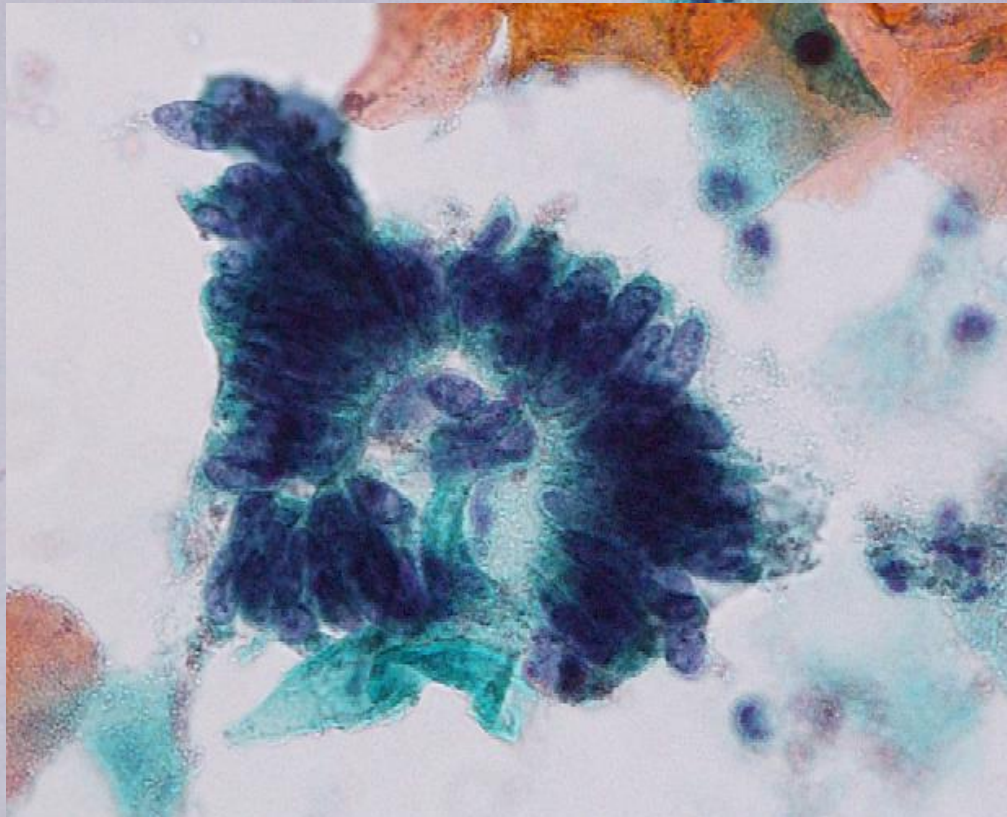
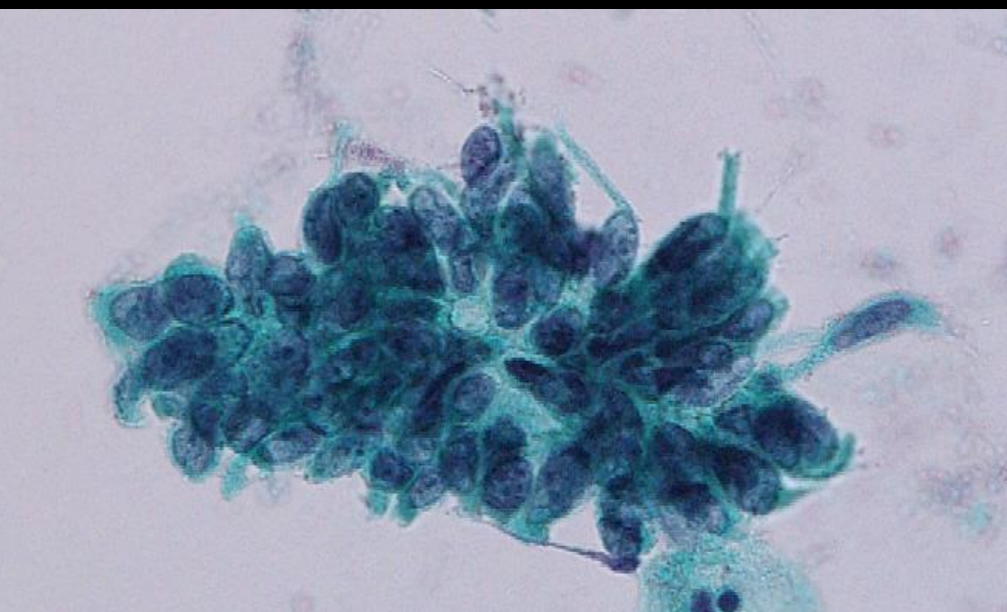
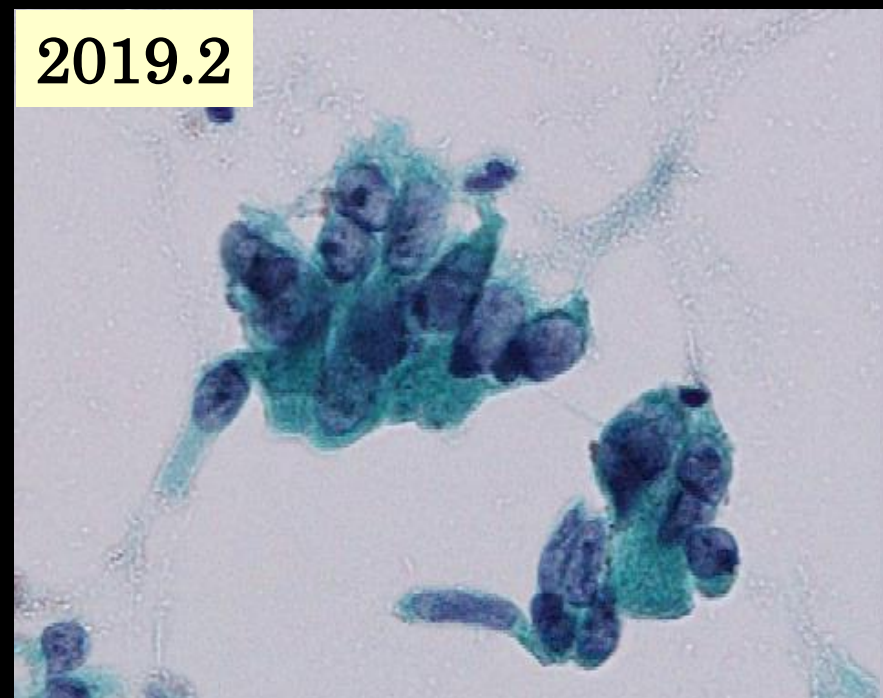
2017.10: NILM

2018.2: AGC, NOS

2018.4: AGC, NOS

2018.4: 生検 扁平上皮領域のみ採取 LSIL

2019.2



2018.7 AGC, NOS

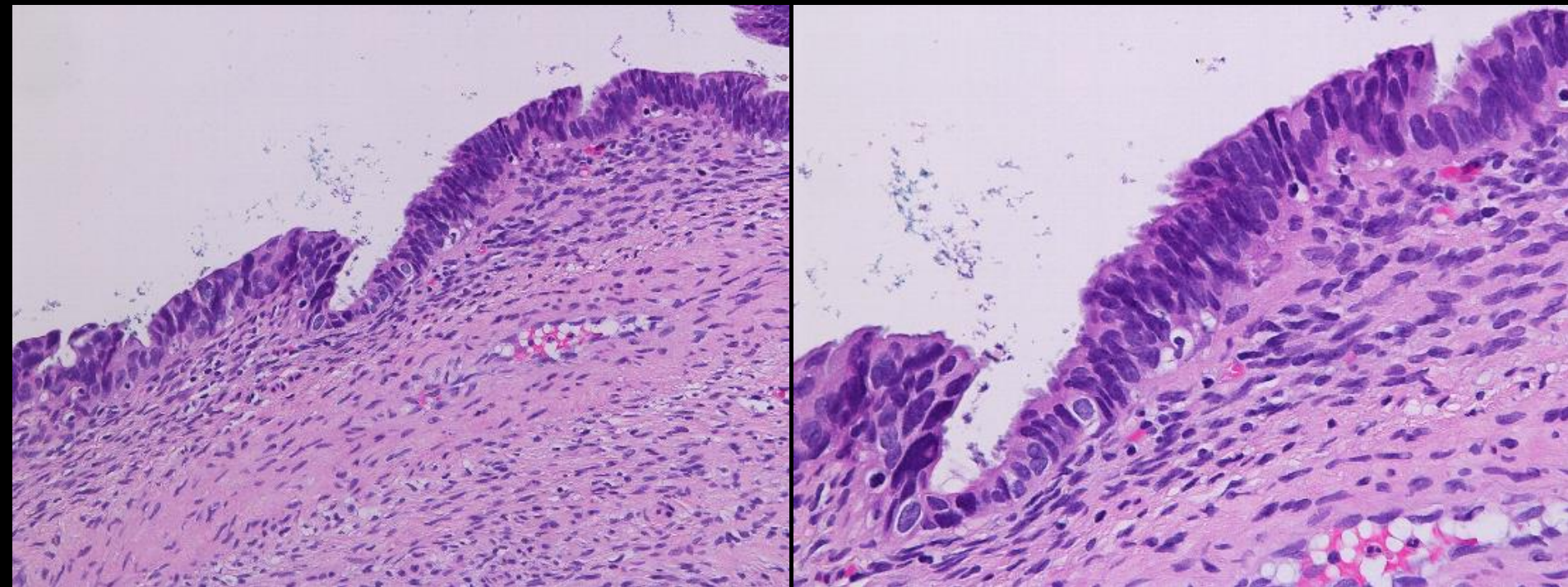
2018.9 AGC, NOS

2018.9 生検 頸部・内膜共に異型 (-)

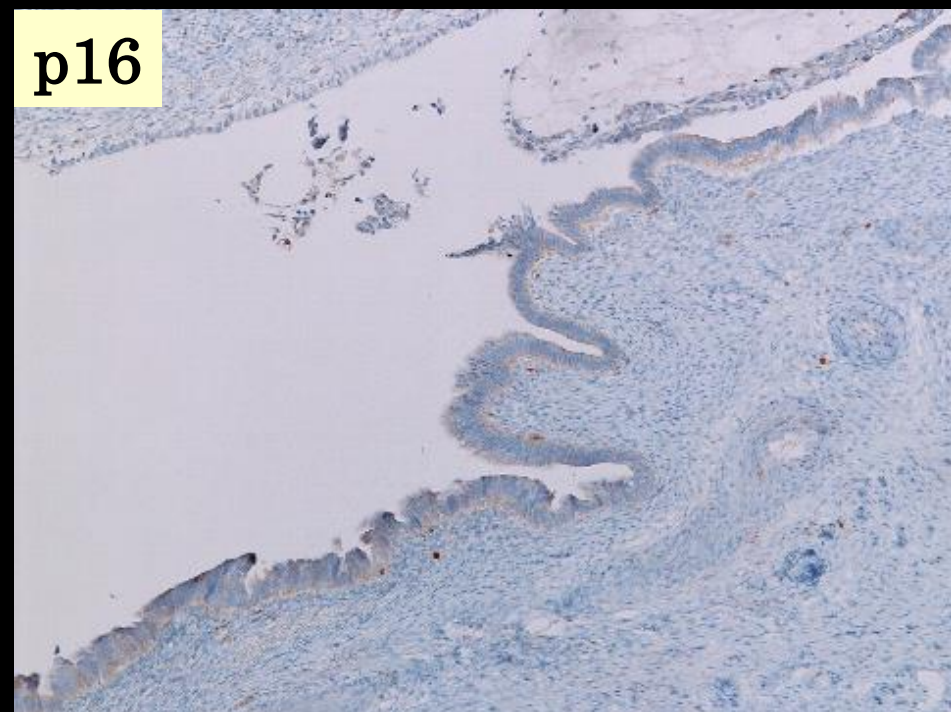
2019.2 AGC, NOS

2019.5 円錐切除

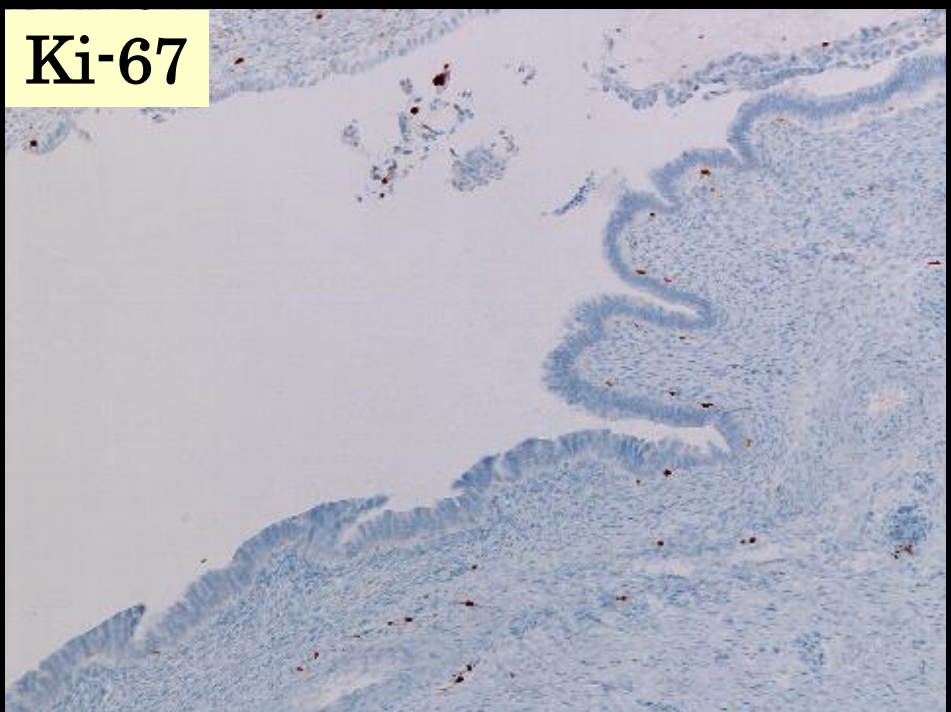
1/12 に異型高円柱上皮あり 線毛？



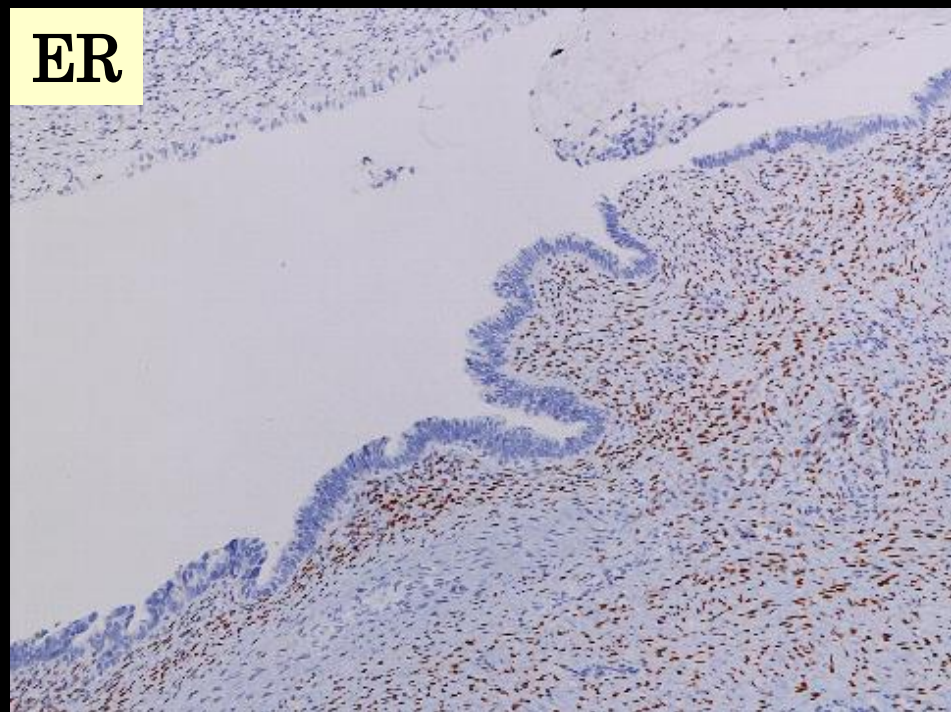
p16



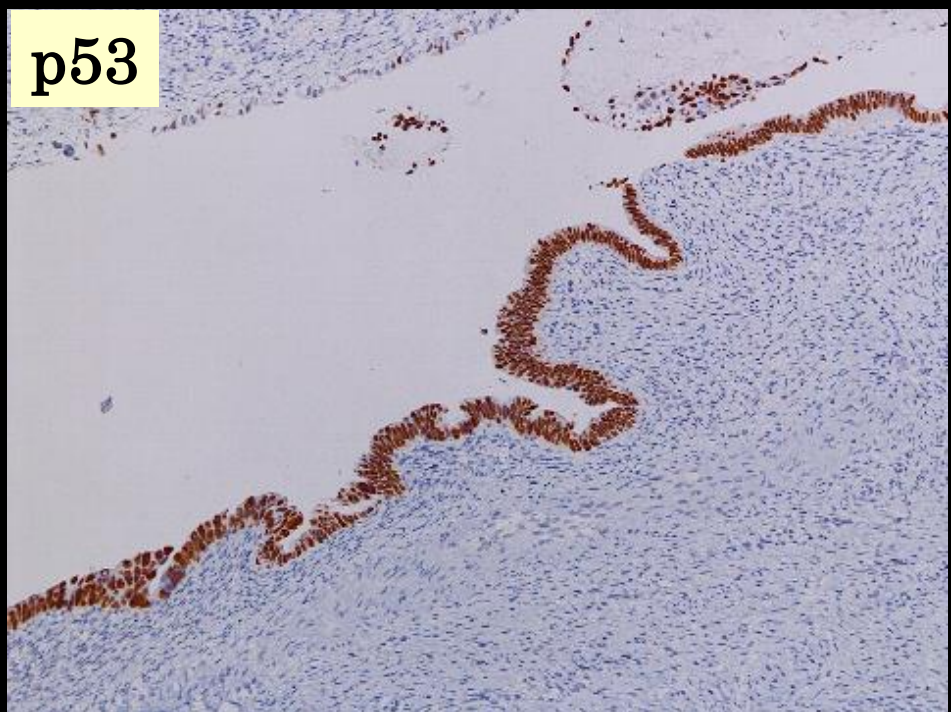
Ki-67



ER



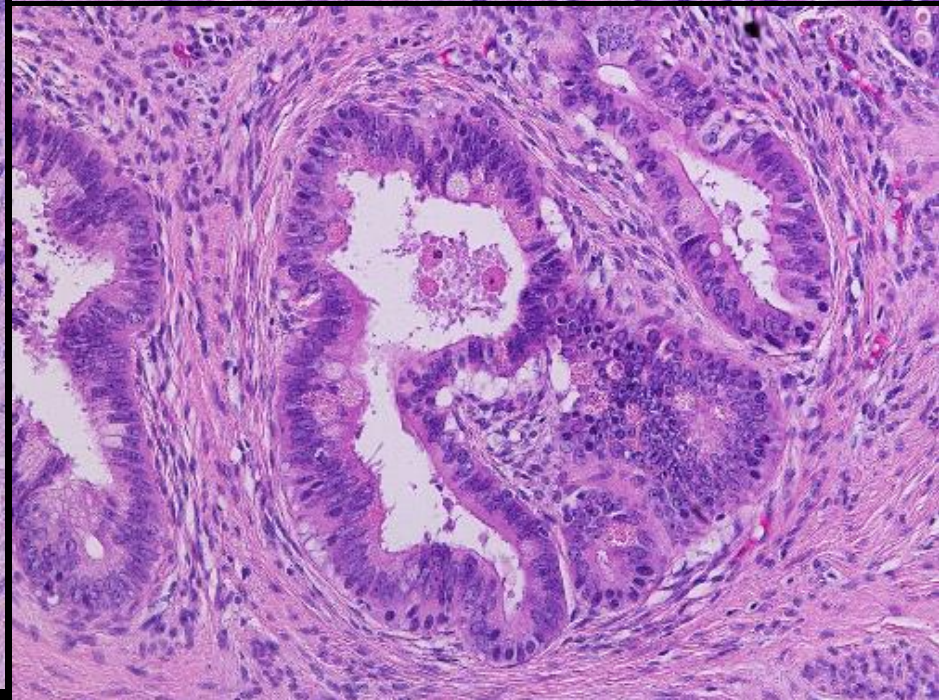
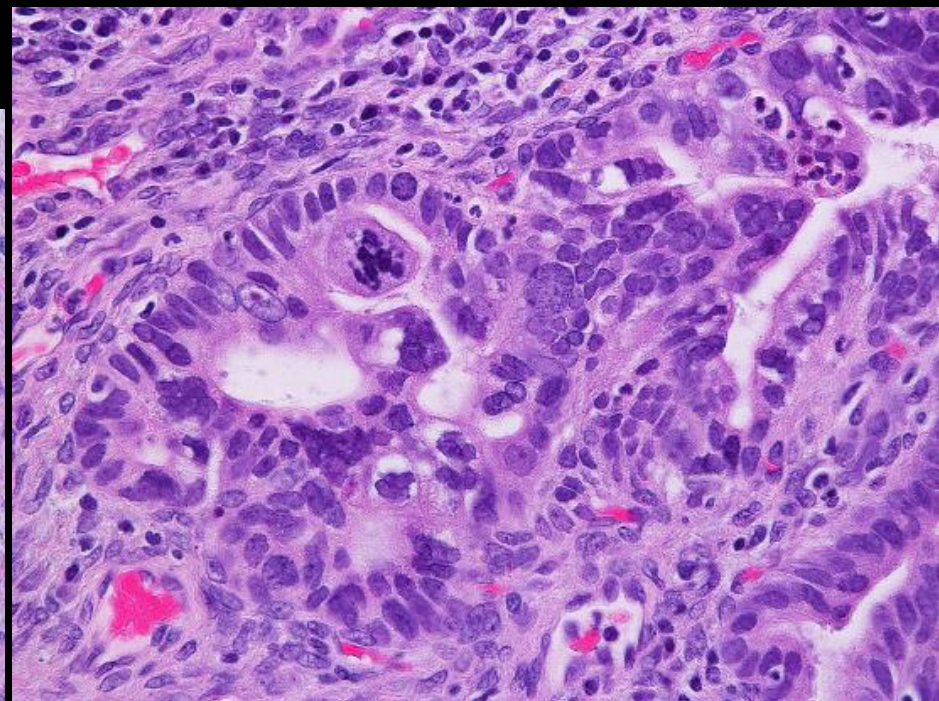
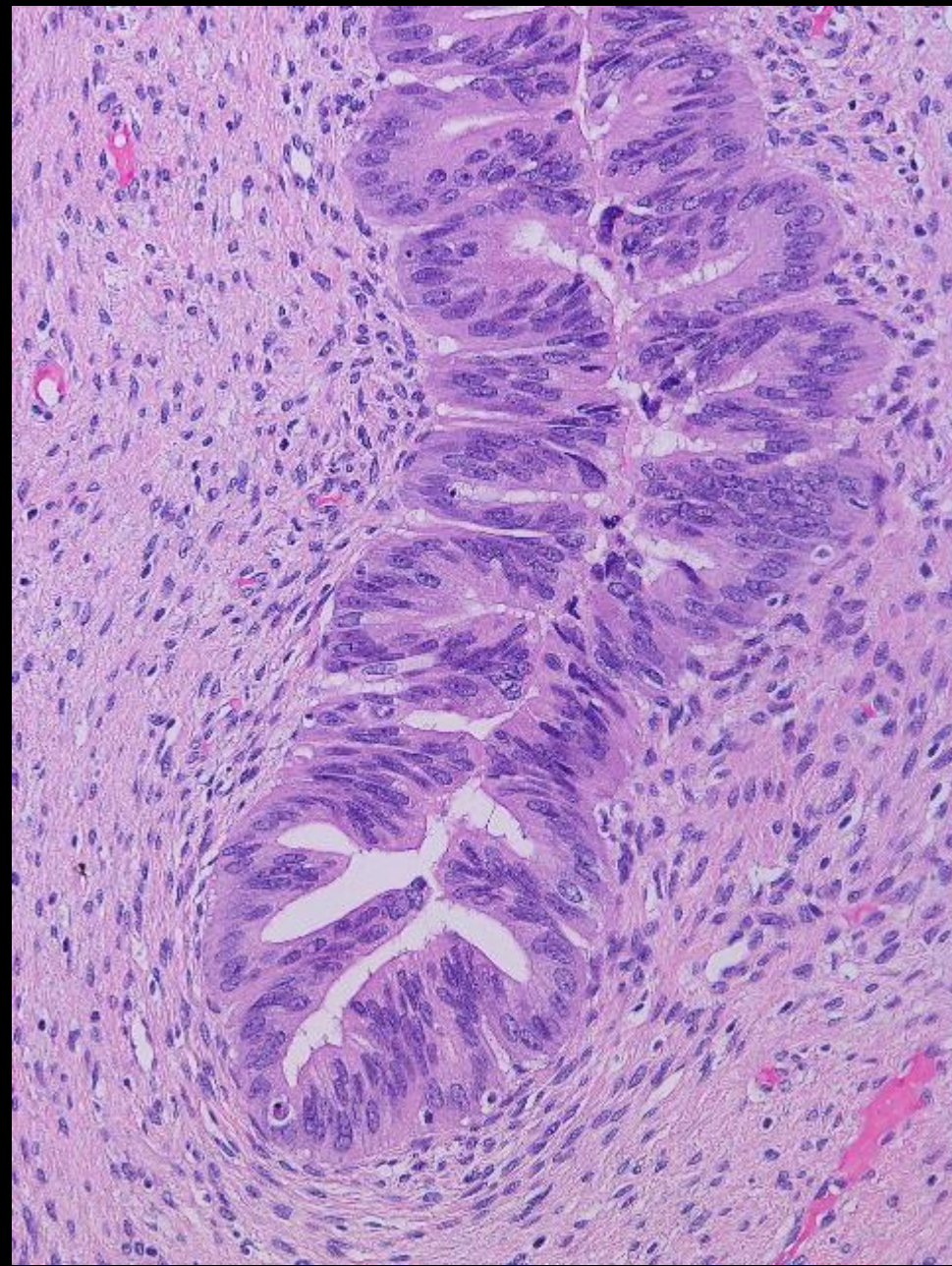
p53



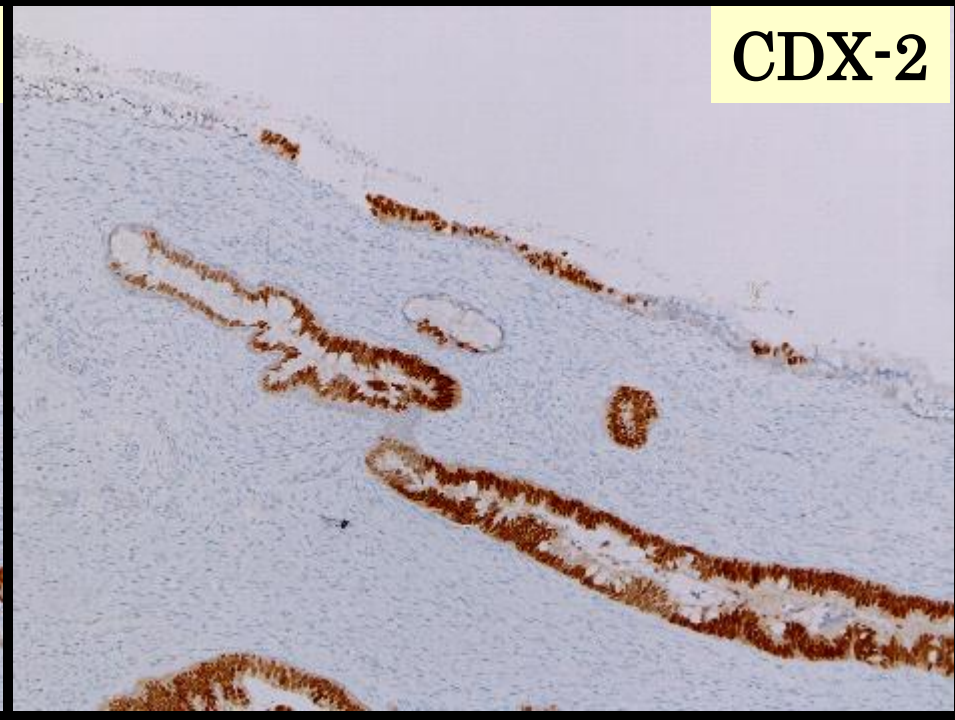
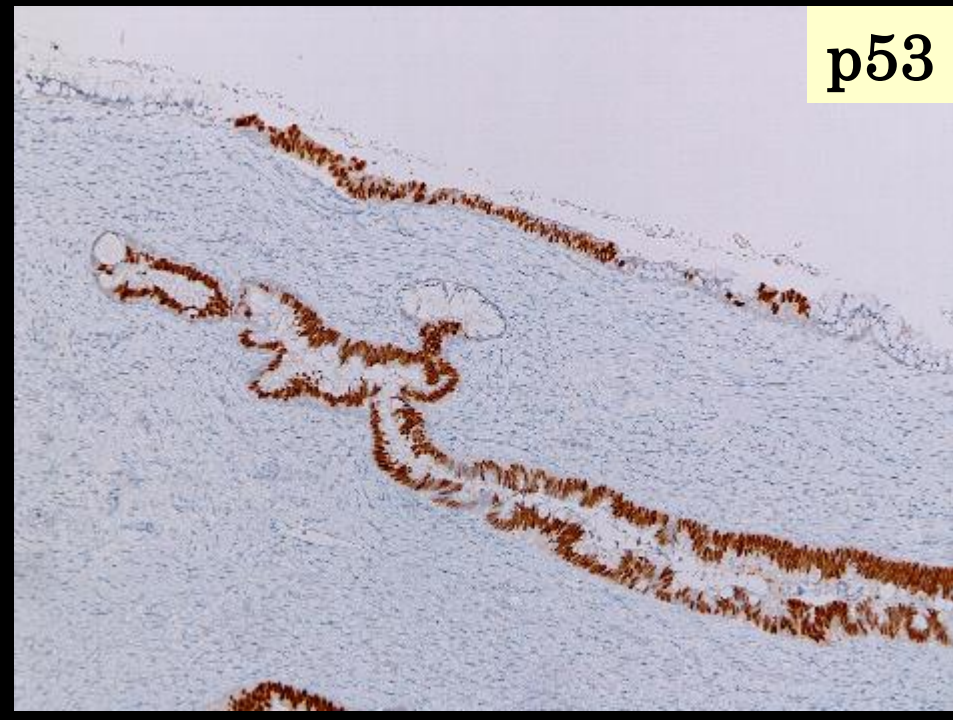
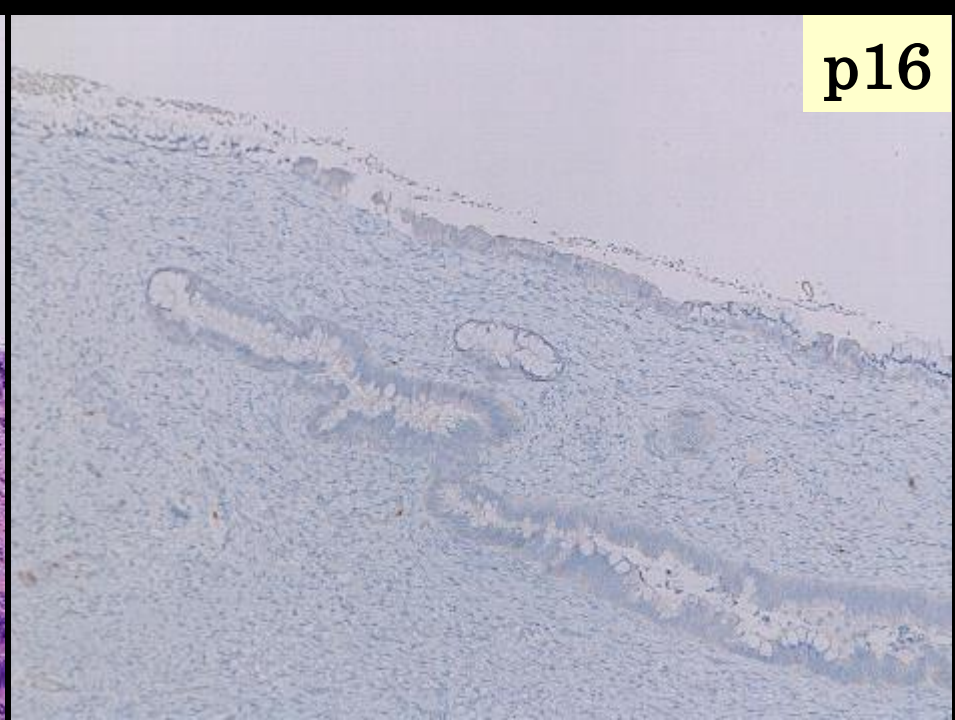
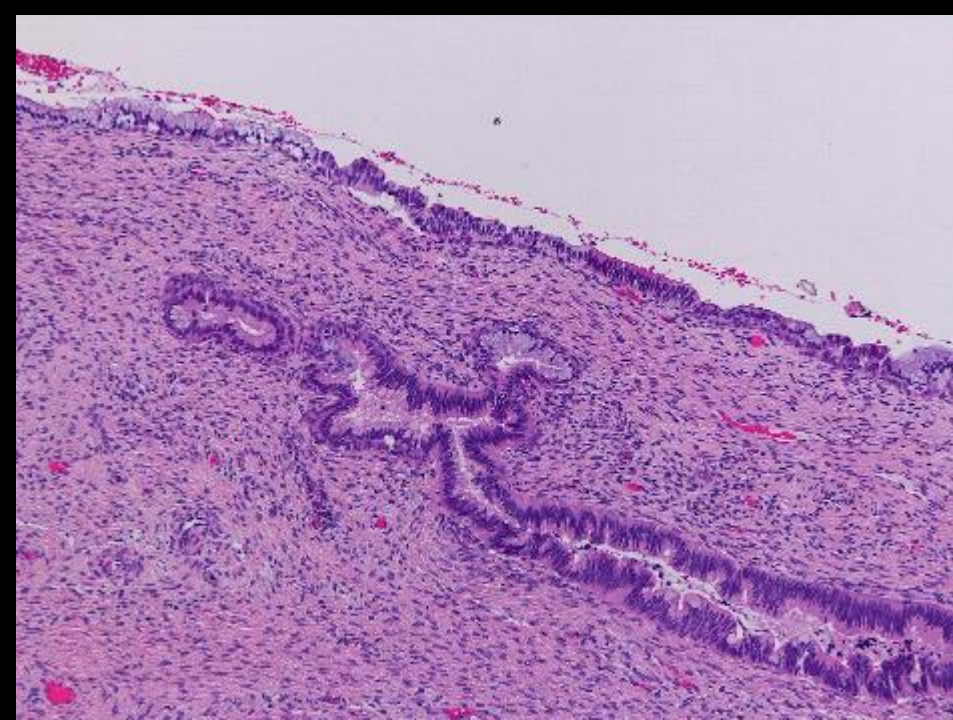
# 今後の対応についての個人的意見

- p53がびまん性強陽性であることから、腫瘍性 (AIS) が否定できない。
- 結果的に良性病変である可能性もあることを患者さんに説明し、納得を得た場合には診断的治療としての子宮全摘出も選択肢

# 子宮摘出検体







# 摘出検体の所見

- 形態的に卵管上皮化生に類似する異型上皮
- 異型円柱上皮が領域性をもって、正常上皮と明瞭なフロントを形成して増殖
- p53が異型上皮に一致してびまん性強陽性
- 通常のアIS と異なり、p16陰性
- 胃型の特徴や粘液形質は認められず
- CDX-2陽性、杯細胞
- 内膜、卵管、卵巣に異常所見なし

Intestinal-type の AISでは、p16(-), low Ki-67 index のことがある。Howitt BE, et al. *AJSP* 2013; 37:625-633

最終的にAISと診断

- 全経過3年で最終的に摘出検体で AIS と診断
- 組織標本でも診断が難しく、免疫染色や病変の分布を考慮して最終診断した
- 同じ細胞像に再び遭遇しても、すぐにAISとするべきか否か？
- 患者さんの年齢、妊孕性温存希望の有無、個人的な事情など多くの因子を考慮した方針決定
- 病理サイドと臨床サイドで、情報の共有、意思疎通がしっかりなされるべき

# 私が考える理想論

## 細胞検査士

良悪に関わらず、気になった異型細胞はできるだけ広く拾い上げ、癌の可能性のある病変を見落とさないようにする。

## 細胞診専門医（病理専門医）

異型細胞がどのような病変を反映しているのかを考え、グレーゾーンであっても可能性のある疾患をできるだけ鑑別に挙げ、臨床医が次に何をするのがよいか、その方向性を可能な範囲で伝える。

## 臨床医

臨床像と細胞診の診断が解離しないか総合的に検討し、診断に少しでも疑問があれば診断者に問いあわせ、discussionする。

細胞検査士

一番最初に  
拾い上げる

細胞診専門医  
病理専門医

最終診断  
(細胞診断の全  
責任を負う)

臨床医

患者さんの全情報  
を総合的に判断し  
診療方針を決定

- お互いの立場を理解し  
つつそれぞれの立場で  
全力を尽くす
- 良好な communication