

細胞標本作製法

細胞標本作製法

- A. 塗抹固定法
 - ① 塗抹法
 - ② 集細胞法
 - ③ 溶血処理
 - ④ 固定法
 - ⑤ 液状化検体細胞診 (liquid based cytology ; LBC)
- B. セルブロック法
- C. 細胞転写法
- D. 染色法
 - ① Papanicolaou 染色
 - ② Giemsa 染色
 - ③ アルシアンブルー染色
 - ④ PAS 反応 (periodic acid Schiff reaction)

本文中の図表番号は、2015年版に対応する。
ただし、今回の補遺版で追加・修正された図表については、下線を付けて表記し、区別した。

細胞標本作製法

細胞診は婦人科，呼吸器をはじめとして，消化器，泌尿器，体腔液，乳腺，甲状腺，リンパ節など，ほぼ全身にわたる臓器が対象となる。標本作製は診断するうえで最も大切な過程である。細胞診検体は採取後，速やかに塗抹，固定し，適切な染色を施す必要がある。

標本作製法については，臓器別，検体別にそれぞれ詳細な方法，重要なポイントなどが異なるので，本項では，各分野に大部分共通する基礎的事項について記述する。専門的事項は各領域の項を参照されたい。また細胞診検体を遺伝子検査やゲノム検査に供する場合は，「がんゲノム診療における細胞検体の取扱い指針」（以下，ゲノム診療用細胞検体指針）の推奨事項を参照されたい。

生検体の取り扱いについては感染対策を十分にとる必要がある。个人防护具を適切に使用し，また標本作製は安全キャビネット内で行うことが望ましい。固定，染色に用いる有機溶媒の取り扱いについては労働安全衛生法，有機溶剤中毒予防規則を遵守して使用することが求められる。

A. 塗抹固定法

① 塗抹法

検体の種類，採取法，性状などにより適切な塗抹法を選択し，標本作製する。粘稠度の低い液状検体では，剥離防止剤がコーティングされたスライドガラスを使用する。

a. 直接塗抹法

擦過材料（子宮頸部や体部内膜などの婦人科材料，気管支擦過材料など）は，採取器具から直接スライドガラスに塗抹を行う。実際には医師が担当することが多いため，細胞検査士が携わることは少ない。塗抹後は直ち（1秒以内）に固定液に入れるが，擦過材料は乾燥しやすいため，十分留意が必要である。

b. 引きガラス法

体腔液，尿などの液状検体および穿刺材料などに用いられる。粘稠性の検体には不適である。遠心沈殿後，上清を除き，赤血球層の上に存在する有核細胞層（バフィーコート）を適量（10～15 μ L）キャピラリー等で採取し，スライドガラスの片側に滴下し，引きガラスで引く。癌細胞などの大型細胞は，塗抹の引き終わりや辺縁部に集まりやすい。

Papanicolaou (Pap.) 染色用に湿固定する場合，引き終わりが乾燥しやすいのでスライドガラスの端5mm程度の位置で止めるとよい（[図1上](#)）。スライドガラスの末端まで塗抹すると（オーバーラン），端の部分はカバーガラスがかからないので注意が必要である。塗抹後は直ちに固定液に浸す。固定液に入れる際，最初から固定容器の溝に沿って入れようとする，途中で引っかかる場合が多く，塗抹面に段ができ固定操作不良となる（[図1下](#)）。塗抹面に段ができないように底まで一気に浸漬し，その後ゆっくりと固定容器の溝に沿って入れる（[図2](#)）。

塗抹の長さは，引きガラスとスライドガラスとの角度を小さくすると長くなり（[図3上](#)），

大きくすると短くなる (図3下)。また、同様に引きガラスを早く引くと短くなり、遅く引くと長くなる。検体の粘稠度や量に応じて角度と速度を調整する。

c. すり合わせ法

喀痰、粘稠性の分泌物、穿刺材料、体腔液、尿などに用いられる。2枚のスライドガラスをすり合わせて塗抹する方法である。喀痰では、小豆大の量を均一になるように前後左右に2〜3回すり合わせて塗抹する。体腔液や尿などの液状検体では、遠心沈殿後、上清を除き、赤血球層の上に存在する有核細胞層（バフィーコート）20〜30 μ Lをキャピラリー等で採取し、2枚のスライドガラスを合わせて伸展させ、左右に引き、直ちに固定液に入れる。液状検体では、固定液に入れた瞬間に有核細胞が固定液面まで上昇しガラスに固着するため、フロスト部分ぎりぎりまでの塗抹は避ける。また、固定液に入れる際は、引きガラスの場合と同様、スライドガラスを底まで一気に浸漬し、段ができないよう注意が必要である。

d. 捺印法

手術中に提出された未固定の臓器、腫瘍に用いる。組織をピンセットやガーゼ等で持ち、割面をスライドガラスに接触させ直ちに固定する。細胞が採取されにくい場合は、スライドガラスの端で組織面を軽く擦過した後に捺印すると細胞が採取されやすい。

e. 圧挫法

スライドガラスに小組織片を載せ、もう1枚のスライドガラスで挟み、軽く圧をかけ組織を押し潰す。その後はすり合わせを行うか、左右に引かず上下に剥がし、直ちに固定する。組織構築などをよく反映した標本ができる。

f. たたきつけ塗抹

ブラシ先端をピンセット等でつまみ、しなりを利用してスライドガラスに直接たたきつけて塗抹する。

g. 吹き付け塗抹

穿刺吸引検体で行われる塗抹法である。吸引後、針を抜く際はシリンジ圧をフリーにして大気圧に戻してから抜く。穿刺吸引細胞診検体は、基本的に針の中の細胞を塗抹するので、圧がかかった状態で針を抜くと採取した針中の検体が注射筒内に飛散し、塗抹不能となる。

塗抹方法は、注射針をシリンジから外し、注射筒を引いて空気を入れ、針を再度装着し、スライドガラスに吹き付けて塗抹する。吹き付けた検体量が少量の場合は、そのまま直ちに固定液に入れる。量が多い場合は、針で伸ばすか、あるいはスライドガラスで挟み軽く圧をかけた後、左右に引くことなく上下に剥がし、直ちに固定する。

② 集細胞法

a. 遠心沈殿法

体腔液、尿、髄液、胆汁、腺液などの液状検体は、遠心分離により細胞成分を遠心沈殿し、沈渣を塗抹して標本を作製する。回転数は2,000〜3,000 rpm、3〜5分が推奨されるが、細胞が壊れやすい髄液では700〜900 rpm程度が適正である。遠沈後、上清を除き、赤血球層の上に存在する有核細胞層（バフィーコート）をキャピラリー等で採取し塗抹する (図4)。体腔液では、抗凝固剤を入れるとフィブリンの析出を抑えることができるが、いずれも細胞毒性があるので入れすぎないように留意が必要である。

b. 遠心直接塗抹法（オートスメア法，サイトスピン法）

専用機器と専用チャンバーを用いて、遠心による沈渣部分の細胞をそのままスライドガラスに直接塗抹する方法である。チャンバー内検体の細胞成分全てが狭い範囲に集細胞されるため、細胞数が少ない液状検体に適している。細胞数の多い検体や粘稠度の高い検体には不向きである。

c. 膜濾過法（ポアフィルター法）

専用機器と専用フィルターを用いて陰圧により検体をフィルターで濾過する方法である。セットされたポアサイズ以上の細胞だけがフィルター上に捕捉され、フィルターごと固定、染色する。細胞回収率が極めて高く、細胞数が少ない検体に適している。

③ 溶血処理

検体に多量の赤血球が含まれている場合、集細胞時に溶血処理を行うと有核細胞の観察が容易となる。溶血剤には、0.9%塩化アンモニウム溶液、1.2%シュウ酸アンモニウム、サポニンなどがある。0.9%塩化アンモニウムは溶血にやや時間がかかるが、細胞変性が少ない。いずれも遠沈後、上清を捨て沈渣に溶血剤を加え混和し、3～5分ほどおいてから再遠沈し、沈渣を塗抹する。

④ 固定法

a. 湿固定（Pap. 染色・PAS 反応色素染色，免疫細胞化学染色等）

固定液には脱水凝固を原理とする95%エタノールを用いる。立体構造の観察に適しているが、細胞の収縮等の形態変化がみられる。細胞塗抹後は直ち（1秒以内）に95%エタノールに浸す。固定前乾燥は禁忌である。

b. 乾燥固定（Giemsa 染色，脂肪染色等）

乾燥とメタノールによる脱水作用を原理とする。細胞集塊は乾燥により平面的な構造になり、細胞は膨化する。細胞塗抹後、標本を冷風により急速乾燥させ、メタノールで固定する。

⑤ 液状化検体細胞診（liquid based cytology；LBC）

スパーテルやブラシで採取した細胞を専用の細胞保存液に浮遊させ、フィルターや荷電作用等を用いた吸引吸着転写法や、比重と荷電作用を利用した重力沈降静電接着法によりスライドガラスに細胞を固着させる方法である。細胞回収率が高く、均一な厚さの標本を作製することができる。液状検体にも応用可能であり、保存液中の細胞は遺伝子検査等にも応用が可能である。詳細は婦人科の項を参照されたい。なお、がん遺伝子パネル検査に細胞診検体を用いる場合は、検査に必要な十分な核酸量を得ることが重要となる。LBC検体の至適DNA/RNA抽出法・条件は、使用するLBC保存液と核酸抽出キットの組合せにより異なることから、核酸収量の高い組合せを選択することが求められる（ゲノム診療用細胞検体指針を参照）。

B. セルブロック法

セルブロック法は液状検体中にある細胞成分をパラフィン包埋し、組織学的に観察する方法であり、組織標本と同様に多数の切片作製が可能である。パラフィンブロックとして保存されるため、後日、必要に応じて免疫組織化学検索や特殊染色などに応用することができる有用な技法である。近年実装されているがんゲノム医療においても組織検体と同様に使用される可能性がある。このため、中性緩衝ホルマリンによる適切な固定や、検体採取後できるだけ迅速に固定すること、がんゲノム医療に用いる時には腫瘍細胞割合を評価することなどの注意が必要である（ゲノム診療用細胞検体指針を参照）。セルブロック法には、基本的に遠心沈殿を利用した方法と、さらにその細胞沈殿物を固化・ゲル化する方法がある。多くの方法が開発されてきたが、コロジオンバック法、クライオバイアル法、アルギン酸ナトリウム法などは簡便で日常的にも容易に利用可能である。詳細は体腔液の項（本ガイドライン別巻）を参照されたい。

C. 細胞転写法

封入剤を用いてスライドガラスから細胞を剥がし取り、他のスライドガラスへ移す方法である。移す際にいくつかに分割し、複数のスライドガラスに分割することも可能である（図5）。スライドガラスを破損した場合や、1枚しかない標本に複数の免疫染色をしたい場合などに有用であり、さらにはカバーガラスからはみ出た部分のみ転写することも可能である（図6）。

D. 染色法

日常の細胞診で用いられているPap.染色、Giemsa染色、アルシアンブルー染色、PAS反応について記述する。染色法は原法、変法あるいは施設により様々な改良や工夫が加えられており、本項では代表的な方法、染色液について記載する。また、染色液はいずれも染色性の安定した市販品が購入できるので、組成を中心に簡潔に記載する。

① Papanicolaou 染色

a. 目的

腔スメアでホルモンの作用を知る目的で行われていたShorr染色を改良したもので、細胞を多彩な色に染め分けられ、特に角化を示す細胞の同定が容易である。また、固定液、染色液、染色過程でアルコールを多用するため透明感が高く、細胞重積を示す細胞集団でも個々の細胞や核の構造を明瞭に観察できる。

b. 原理

3種類の酸性色素Orange G（オレンジG）、Eosin Y（エオジンY）、Light green SF yellowish（ライトグリーンSF yellowish）を用い、それぞれの色素の分子量の差と細胞質の分子的構造の違いを利用した染色法である。色素の分子量の大きさはオレンジG < エオジンY < ライトグリーンSF yellowishであり（図7）、分子量の大きな色素は分子量の小さな色素に比べ、①運動性が少なく拡散速度が遅い、②親水性が少なく全体として負電荷が小さい、とい

う特徴がある。したがって、細胞質構造の緻密な細胞（角化細胞など）には分子量の小さなオレンジ G が入りやすく、疎な細胞には両方入るが、分子量の大きなライトグリーン SF は親水性、溶解性が少なく、正電荷を併有するため細胞内に吸着されやすい。EA-50 染色液に含まれる Bismarck brown（ビスマルクブラウン）は類脂質を染め、細胞質の染色性には関与しないといわれている。

c. 試薬

(1) ギル・ヘマトキシリン 5 (Gill's Hematoxylin V) 染色液

ヘマトキシリン	5 g
硫酸アルミニウム	44 g
エチレングリコール	250 mL
蒸留水	730 mL
ヨウ素酸ナトリウム	0.52 g
氷酢酸	60 mL

ヘマトキシリンを蒸留水約 100 mL に溶かす。溶けにくい時は少し温めるとよい。残りの蒸留水に硫酸アルミニウムを溶解する。この液にヘマトキシリン液を加えよく攪拌し、さらにヨウ素酸ナトリウムとエチレングリコールを加え、最後に氷酢酸を入れる。

(2) OG-6 (Orange G) 染色液

保存液として 10% オレンジ G 水溶液を作製し、使用時に下記のごとく混合する。

95% エタノール	950 mL
10% オレンジ G 水溶液	50 mL
リンタングステン酸	0.15 g

(3) EA-50 (Eosin-Azur) 染色液

I 液	10% ライトグリーン SF yellowish 水溶液	2 mL
	95% エタノール	198 mL
II 液	10% エオジン Y 水溶液	10 mL
	95% エタノール	190 mL
III 液	10% ビスマルクブラウン水溶液	2.5 mL
	95% エタノール	47.5 mL

I 液, II 液, III 液をそれぞれ 45 mL, 45 mL, 10 mL 加え、それにリンタングステン酸 0.2 g と炭酸リチウム飽和水溶液を 1 滴加える。

d. 染色法

染色液や水の pH, 染色液への出し入れ回数, 時間, 温度などで染色性が微妙に変化するため、施設によりそれぞれ工夫されており、現在では自動染色機を用いている施設も多い。本項では染色法の概略を記述する。

- ① 70% アルコール → 50% アルコール → 流水水洗 → 蒸留水
- ② ギル・ヘマトキシリンで染色 2～3 分

- ③ 流水水洗
- ④ 0.5～1%塩酸 70%アルコールで分別 1分
- ⑤ 流水で色出し 5分
- ⑥ 50%アルコール → 70%アルコール → 95%アルコール
- ⑦ OG-6 で染色 2分
- ⑧ 95%アルコールで分別 (2槽) 5～10回
- ⑨ EA-50 で染色 3分
- ⑩ 95%アルコールで分別 1分
- ⑪ 100%アルコール, キシレンで脱水・透徹
- ⑫ 封入

【注意点】

- (1) 95%エタノール湿固定標本を用い、乾燥させてはならない。
- (2) 核の色出しに、ぬるま湯やリン酸緩衝液、アンモニアなどの弱アルカリ溶液を用いることができる。弱アルカリ溶液を用いると色出し時間が短縮でき、かつ再現性が良いが、オレンジ G の染色が抑制され、細胞剥離のリスクがあるので注意が必要である。
- (3) OG-6 と EA-50 染色液の間にリタングステン酸や酢酸を入れると、染色の透明性と pH 低下によるエオジンの染色が抑制され、オレンジ G とライトグリーンの染まりが強くなる。
- (4) 核小体はヘマトキシリン、エオジン、ライトグリーンいずれにも染まる。ヘマトキシリン染色後の塩酸分別が不十分だとヘマトキシリンにより青紫色に染まる。EA-50 染色時間が短い、EA-50 染色液の pH が高い、あるいは核小体の構造が密な場合にはエオジンに染まりやすい。EA-50 染色時間が長い、EA-50 染色液の pH が低い、リタングステン酸・酢酸処理を行った場合や核小体の構造が疎な場合にはライトグリーンに染まりやすい。
- (5) オレンジ G, ライトグリーンなどの酸性色素は水によく溶けるが、無水アルコールには溶けにくい。したがって、OG-6 染色液, EA-50 染色液後の分別洗浄は 95%エタノールがよく、100%エタノールでは不十分となる場合がある。

2 Giemsa 染色

a. 目的

一般的に血液やリンパ球系細胞の観察を目的として広く用いられているが、乾燥固定で細胞剥離がないため、細胞診では脳脊髄液や体腔液、尿など液状検体や細胞数の少ない検体に有用である。組織や細胞成分が色素本来の色調と異なった染色性を示す異染性（メタクロマジー）を有し、粘液様物質（間質性粘液、基底膜物質）などは桃色～赤紫色に染まるため、その同定に有用である。一方、透過度が悪いと、粘稠性の検体や厚い標本、重積集塊の観察には不向きである。細胞質内顆粒の染色性に優れた May-Grünwald 染色や Wright 染色と、核の染色性に優れた Giemsa 染色の重染色法が広く用いられている。

b. 原理

塩基性色素のメチレンブルーは、酸化されるとアズール A、アズール B、アズール C やチオニンなど種々のチアジン系色素が生じる。これらの色素はメチル基の数が異なるだけであるが、その色調が少し異なるため、細胞を単に青色のみに染めるのではなく多種の色調に染め分けができる。これを Romanowsky 効果という (図 8)。Giemsa 染色液や May-Grünwald 染色液、Wright 染色液には塩基性色素としてメチレンブルーが、酸性色素としてエオジン Y が含まれているため、これらの染色液に水またはリン酸緩衝液を添加すると、塩基性色素であるチアジン系色素は正 (+) に、酸性色素であるエオジン Y は負 (-) に帯電する。水溶液中で正 (+) に荷電した塩基性色素は負 (-) に荷電したリン酸基やカルボキシル基を多く含む生体部位 (核など) に結合し、一方、負 (-) に荷電した酸性色素は正 (+) に荷電したアミノ基を多く含む生体部位 (赤血球や好酸性顆粒など) と結合する。

c. 試薬

(1) May-Grünwald 染色液

1%エオジン水溶液	1,000 mL
1%メチレンブルー水溶液	1,000 mL

上記を混合し数日間放置すると、暗紫紅色の沈殿が生じる。この沈殿を濾過し集め、冷たい蒸留水で何度も洗い、濾液に色がつかなくなるまで繰り返す。この残渣 (エオジン酸メチレンブルー) を乾燥させる。乾燥した粉末 0.25 g にメタノール 100 mL を加え、約 60°C に温めて溶解し、その後、濾過して保存液とする。

(2) Giemsa 染色液

アズール II ・ エオジン	3 g
アズール II	0.8 g
メタノール	310 mL
グリセリン	200 mL

アズール II ・ エオジン、アズール II を約 60°C に温めたグリセリンに溶解し、メタノールを加えた後、24 時間放置する。濾過して保存液とする。

(3) 1/15M リン酸緩衝液 (pH6.4)

リン酸二水素カリウム、無水	6.63 g
リン酸水素二ナトリウム	2.56 g
蒸留水	1,000 mL

使用時に 10 倍に希釈する (1/150 M リン酸緩衝液)。

d. 染色法

一般的に広く用いられている May-Grünwald (Wright) Giemsa 染色の概略を記述する。

- ① 塗抹、風乾
- ② May-Grünwald 染色液 (Wright 液) 2~3 分
- ③ 等量の 1/150M リン酸緩衝液 pH6.4 を加える 1~3 分

- ④ 軽く水洗
- ⑤ Giemsa 染色液 15～20 分
- ⑥ 軽く水洗
- ⑦ 乾燥後，封入

【注意点】

- (1) 乾燥は塗抹後，直ちにドライヤーの冷風を用いて短時間で行う。乾燥が不十分だと，染色が薄く，細胞形態にムラができる。特に，梅雨や夏期の湿度の高い時期は注意が必要である。
- (2) May-Grünwald 染色液（Wright 液）は蒸発しやすいので，多めに載せる方がよい。
- (3) 染色後の水洗は，余分な色素を落とす程度にする。水洗しすぎると色素が溶出する。
- (4) 水洗は水温が高い時は短めに，水温が低い場合は長めにするとよい。
- (5) 水や緩衝液の pH が高いと青味が強くなり，pH が低いと赤みが強くなる。
- (6) 標本はなるべくその日のうちに染めるのが望ましい。染色までに長時間（数日間）経過すると青味が強くなる。
- (7) リンパ節の捺印検体や骨髓穿刺液などは薄く染まる傾向があるので，若干長めに染めた方がよい。
- (8) 脳脊髄液は長めに染めると，リンパ系細胞を含め濃染するので，短く染める。

③ アルシアンプルー染色

a. 目的

アルシアンプルーは，フタロシアニンの中心部にある 2 個の水素原子が銅で置換された多価の塩基性色素で，主に酸性粘液多糖類（スルフォムチン，シアロムチン）の検出に用いられ，ヒアルロン酸，シアル酸，コンドロイチン硫酸のような polyanionic substance に特異性が高い。細胞診では，体腔液や脳脊髄液中の上皮性腫瘍，特に腺癌の同定やクリプトコッカスの証明に用いられる。

b. 原理

アルシアンプルーは銅フタロシアニンにメチレン架橋によって，イソチオウロニウム基が 4 つ結合している（図 9）。この中の正（+）に荷電したアミノ基が，酸性粘液多糖類のなかで負（-）に荷電しているカルボキシル基や硫酸基と結合することで青く染色される。なお，カルボキシル基や硫酸基は pH の値により解離の程度が異なり，pH 1 以下の強酸領域では硫酸基のみが解離して負（-）に荷電するため，硫酸基を有する粘液を選択的に染色可能であるが，pH が少し高くなるとカルボキシル基，硫酸基ともに解離し，アルシアンプルーと結合するようになる。また，核酸も負（-）に荷電したリン酸基を有するためアルシアンプルーと反応すると考えられるが，通常の条件下では組織切片で核は染色されない。これは，大きなイソチオウロニウム基があるため，立体障害によって DNA や RNA に色素が結合できないためと考えられている。しかし，染色時間が長い場合，染色温度が高い場合や DNA が変性する状態にあると，核も染色されることがある。

c. 試薬

0.1%アルシアンブルー染色液 (pH2.5)

3%酢酸水	100 mL
アルシアンブルー 8 GX	0.1 g

d. 染色法

- ① 水洗
- ② 3%酢酸水 2～3回
- ③ アルシアンブルー染色液 15～30分
- ④ 3%酢酸水で分別 2～3回
- ⑤ 水洗
- ⑥ ヘマトキシリンで染色 3分
- ⑦ 水洗
- ⑧ 脱水・透徹後，封入

【注意点】

- (1) 共染しやすいので，組織診断で用いられる1%溶液よりも薄めの染色液の方がよい。また，アルシアンブルーより共染の少ない染色法としてアルシアングリーンがある。
- (2) 核染はケルンエヒトロートが用いられることが多いが，細胞診ではヘマトキシリンを用いた方がよい。
- (3) アルシアンブルーが稀に核と反応することがあるので，ヘマトキシリンで核染を先に行ってもよい。
- (4) Pap. 染色脱色後の標本で染める場合，Pap. 染色液中に含まれるリタングステン酸がアルシアンブルーと反応して全体的に青く染まる場合があるので，注意が必要である。

④ PAS 反応 (periodic acid Schiff reaction)

a. 目的

多糖類の染色法として広く用いられている。組織内陽性物質には単純糖質であるグリコーゲンやセルロース，デンプン，上皮性粘液（ムチン）などの糖蛋白，粘液蛋白やリン脂質などがあるが，間質性粘液である酸性粘液多糖類は過ヨウ素酸では酸化されないため，通常 PAS 反応は陰性である。細胞診では主に体腔液中の反応性上皮細胞と腺癌細胞の鑑別や，変性空胞と粘液との鑑別，クリプトコッカスなどの真菌の確認に用いられている。また，赤痢アメーバもグリコーゲンをもっていることから PAS 反応陽性を示す。

b. 原理

過ヨウ素酸で糖質を酸化し2個のアルデヒド基を形成させ，これに Schiff (シッフ) 試薬を作用させて呈色させることに基づいている。過ヨウ素酸は，近接する水酸基 (-OH) をもつグルコースや近接する水酸基，アミノ基 (-NH) をもつグルコサミンなどジオールの炭素鎖 (C-C) 結合を酸化して開裂させ，ジアルデヒドを生成する (図 10)。このアルデヒド基にシッフ試薬が反応して赤紫色に呈色する。

C. 試薬

(1) 0.5%過ヨウ素酸水溶液

過ヨウ素酸	0.5 g
蒸留水	100 mL

(2) シッフ試薬 (boiled Schiff) : 加熱法

塩基性フクシン	1 g
1 N 塩酸	20 mL
重亜硫酸ナトリウム	1 g
蒸留水	200 mL
活性炭粉末	0.5 g

沸騰した蒸留水に徐々に塩基性フクシンを入れ、ガラス棒でよく攪拌し、5～10分再び加熱する。完全溶解したら50℃まで冷やし、濾過後、1 N 塩酸を加えよく攪拌する。流水で25℃になるまで冷却後、重亜硫酸ナトリウム1 gを加えよく攪拌し、褐色瓶に入れて冷暗所で保存する。1～3日放置すると液は赤紫色からオレンジないし黄色に変わる。この液に活性炭粉末(100 mLに対して約0.25 g)を加え、よく攪拌したのち濾過すると無色透明の液が得られる。

注) シッフ試薬の調製法には、上記のように加熱溶解して調製する方法と、室温でスターラーを用いて溶解するコールド・シッフ法がある。コールド・シッフ法には塩基性フクシンが加熱法に比べ2倍量含まれており、染まりにおいて両者に強い差はみられない。現在ではコールド・シッフ法を用いている施設も多い。次項にLillieの処方と、これを改良したMowryの処方を記載しておく。

(3) コールド・シッフ試薬

① Lillie の処方	
塩基性フクシン	1 g
二亜硫酸ナトリウム (ピロ亜硫酸ナトリウム)	1.9 g
0.15 N 塩酸水	100 mL
② Mowry の処方	
塩基性フクシン	2 g
亜硫酸ナトリウム	5 g
濃塩酸	8 mL
蒸留水	192 mL

いずれの方法ともスターラーで一晩攪拌すると黄色調を呈し溶解する。これに活性炭を加え、十分攪拌したのち濾過すると、無色透明の液ができる。

(4) 亜硫酸水

10%重亜硫酸ナトリウム水溶液	6 mL
1 N 塩酸水	5 mL
蒸留水	100 mL

d. 染色法

- ① 水洗
- ② 0.5%過ヨウ素酸水溶液 5～10分
- ③ 水洗
- ④ シッフ試薬 5～10分
- ⑤ 亜硫酸水（3槽） 各2分
- ⑥ 流水水洗
- ⑦ ヘマトキシリン染色液で核染 1～2分
- ⑧ 色出し水洗
- ⑨ 脱水・透徹後，封入

【注意点】

- (1) グリコーゲンは水に溶出しやすいので，95%エタノール湿固定の場合は早めに染色するか，あるいは塗抹乾燥後に95%エタノールで5分程度固定し染色するとよい。
- (2) 過ヨウ素酸による反応時間は，長すぎると過酸化となり共染の原因となる。
- (3) シッフ試薬は二酸化硫黄の臭いが弱くなったら新調する。
- (4) 亜硫酸水は，古いものを使用すると共染の原因となるので頻繁に交換する。

図 1 引きガラス法：良い例（上），不良な例（下）

図 2 湿固定法

図 3 引きガラス法：スライドガラスとの角度の違い

図 4 遠心沈殿法

図 5 細胞（分割）転写法 Cell transfer method

- ① マリノールをキシレンで 2 倍に希釈，混和する。
- ② 2 倍希釈マリノールを 1mL スライドガラスに塗布する。
- ③ 70～80℃のパラフィン切片伸展器で 20～30 分間マリノールを硬化させる。
- ④ 温水（50～60℃）に 15 分間浸し，マリノールを軟化させる。
- ⑤ 軟化したマリノールをピンセットなどで剥がす。
- ⑥ はさみで分割あるいはマーキング部分を切り取る。
- ⑦ 切り取った封入剤を水（湯）に浸し，新しいシランコートスライドガラスに貼り付ける。
この際，必ず裏表を間違えないように貼り付ける。間違えて貼り付けた場合，使用時キシレンに入れると細胞は全て剥がれ落ちるため，注意を要する。
- ⑧ 余分な水分をキムワイプで吸い取る。
- ⑨ 75℃のパラフィン切片伸展器で 30 分程乾燥させる。
- ⑩ キシレンでマリノールを除去し，使用する。

図 6 細胞転写法：カバーガラスからはみ出た部分のみ転写する場合

図 7 Pap. 染色に用いられる色素の特性

図 8 Romanowsky 効果

図 9 アルシアンブルーの構造

図 10 糖質の過ヨウ素酸酸化によるジアルデヒドの生成

外陰・腔・子宮頸部

総論

- A. 頸部細胞診の基本
- B. 性器感染症の診断
- C. 報告様式

各論

- A. 外陰腫瘍
- B. 腔腫瘍
- C. 性器悪性黒色腫
- D. 子宮頸部の生理的変化および良性変化
- E. 子宮頸部上皮性腫瘍性病変
- F. 子宮頸部間葉性腫瘍, 上皮・間葉性混合腫瘍およびリンパ性腫瘍
- G. 子宮頸部の二次性腫瘍
- G. 子宮頸部細胞診のバイオマーカー

図譜

本文中の図表番号は、2015年版に対応する。
ただし、今回の補遺版で追加・修正された図表については、下線を付けて表記し、区別した。

総論

A. 頸部細胞診の基本

① 採取法と採取器具

子宮頸部の細胞採取は、主たる病変の好発部位である扁平上皮-円柱上皮境界 (squamocolumnar junction ; SCJ) から採取することが重要で、特に化生細胞や頸管腺細胞の出現が適正標本の指標となる。細胞採取は双合診、コルポスコピー等の腔内操作の前に行うことが望ましく頸管粘液や血液、分泌物が多い場合は採取細胞量が不十分で不適正標本になることがあるため、綿球等で十分除去することが重要である。採取器具には、ヘラ、ブラシ、綿棒等がある (図 1)。

a. ヘラ (プラスチック製, 木製)

頸管内に挿入できるタイプが適しており、採取細胞量が多いが出血する場合がある。

b. ブラシ

閉経後に SCJ が頸管内に入り込んでいる場合や頸管狭小例でも、細胞が多量に採取されるが、強く擦過すると出血することがある。液状化検体細胞診 (liquid based cytology ; LBC) の場合は、ブラシの部分が軸から外れる製品が適する。

c. 綿棒

出血は少ないが細胞採取率が低く不適正標本率が高いため、妊娠女性や妊娠の可能性のある女性に対して使用する以外は不適當である。

② 標本作製法

a. 直接塗抹法 (従来法)

SCJ を中心に細胞採取後直ちにスライドガラスに塗布し、95%エタノールや滴下式固定剤で速やか (遅くとも 5 秒以内) に固定する。直接塗抹法は、乾燥しやすいので素早く固定しなければならない。採取した細胞の塗抹は厚さやムラが生じないように薄く広く塗り、細胞分布が均一になるよう心がける。固定時間は 30 分以上であるが、長時間の保存には適さないのが可能な限り早め (遅くとも 1 週間以内) に染色する (図 2, 3)。

b. 液状化検体細胞診 (LBC) (BD SurePath, ThinPrep, TACAS)

国内において使用可能であり、検査精度が確立されている代表的な方法は、大別して重力沈降静電接着法と吸引吸着転写法がある。いずれも、細胞採取後直ちに採取器具を固定保存液の入ったバイアルに入れるため、細胞乾燥はなく、採取された全ての細胞が回収され検査に反映される。標本作製処理工程において、血液、炎症細胞や粘液等を分離あるいは除去し均一化された一定量の検体をサンプリングするため、背景所見は減弱する。使用器具、薬剤、使用方法は、各社の仕様書を遵守することで薄層塗抹標本となるが、国内で正式に準拠しているベセスダシステム 2001 に基づく適正標本の条件に適応する標本作製法として有用である (図 2, 4)。

また、細胞診標本作製後の残り検体から各種遺伝子検査への応用が可能である。

(1) 重力沈降静電接着法 (BD SurePath, TACAS)

表面が陰性に荷電した細胞と陽性荷電ガラスが吸着し塗抹される。比重の大きい細胞から沈降するため質量の大きい細胞集塊や異型細胞が優先的に吸着し、電氣的吸着ができない箇所は塗抹されないで細胞重積が少ない薄層塗抹標本となる。また、塗抹工程で外的圧力をかけることがないので、細胞集塊や組織構築が立体的に保持される。

(2) 吸引吸着転写法 (ThinPrep)

細胞溶液を攪拌、分散し均一化した後、フィルターを用いて吸引し、フィルター膜面に収集された細胞が空気圧によりスライドガラスに転写され薄層塗抹標本となる。

3 染色法

a. Papanicolaou (Pap.) 染色

以前は染色液のヘマトキシリン、Eosin-Azur (EA), Orange G (OG) を自作していた頃もあったが、現在は一部の施設でヘマトキシリンが自作されている以外は、EA, OG は市販品が使用されている。Harris のヘマトキシリンは、核の繊細な染色性を特徴とするが、水銀を含有しているため処理の問題で用いられなくなり、現在は Gill のヘマトキシリンなどが使用されている。EA も婦人科用にはライトグリーンの含有量が多いものが用いられていたこともある。また、染色法は様々な方法や変法があるが、各施設ごとに自動染色機や手染めで調整して行っているのが現状である。

b. その他

Shorr 染色などが教科書的には残っているが、子宮頸部に関しては一般的な Pap. 染色以外是用いられていない。

4 判定法

a. 直接塗抹法 (従来法)

採取器具による細胞所見の違い

子宮頸部の細胞採取法は、主に上皮表面の「剥離細胞」採取を目的とした「綿棒」法と、ある程度深部の細胞も採取することを目的とした「ブラシ、ヘラ」法に大別できる。「綿棒」採取と「ブラシ、ヘラ」で採取された細胞像では、特に上皮内扁平上皮癌 (CIS) や異形成細胞の出現に差がみられる。綿棒擦過の場合は、主に剥離細胞を採取してくるため細胞は孤立散在性に出現する傾向があり (図 5)、一方ブラシ、ヘラ擦過の場合は、細胞が細胞集塊で出現する傾向にある (図 6)。

b. 液状化検体細胞診 (LBC)

(1) 直接塗抹法 (従来法) との細胞所見の違い

直接塗抹法と LBC の一番の違いは「背景」の所見である。直接塗抹法では、検体が採取され、塗抹されたものが標本となるため、炎症細胞、粘液、壊死が存在する場合は標本上に反映される (図 7)。LBC では、検体採取後に液状処理し、一定量の検体がサンプリングされるため、採取された検体の均一な標本が作製されることになる。そのため直接塗抹法よりも背景所見が乏しく、癌細胞も突然出現するかのような印象を受ける (図 8)。

(2) 処理法による細胞所見の違い

LBCにもいくつかの方法があり、原理により細胞所見に差がみられる。大別すると、重力による細胞沈下と荷電による吸着法、フィルター上に集細胞し逆転写する方法である。前者において細胞集塊が立体的に見え、後者において細胞集塊が平坦に見える傾向がある。

B. 性器感染症の診断

細胞診による感染症の診断は、細菌培養よりも正診率は劣るものの、細胞診断においては感染症を常に心にかけておくべきである。感染症の診断には、対物100倍の高倍率での検鏡が必要である。

① ウイルス性感染症

ヘルペス感染症 (図9)

Herpes simplex と Herpes zoster いずれにおいても水疱辺縁を強く擦過するか、つぶしてその基底部分から細胞採取する。水疱の表面を擦過するのみでは、特徴的な細胞は採取されない。

【細胞所見】

感染初期は、扁平上皮細胞の核内に核質が粗大顆粒状、凝集状になる。次いで、核内に小空胞を認める。その後、すりガラス状の好酸性核内封入体 (ground glass) が出現する。この核内封入体は、核質が無構造化し淡染し明暈に囲まれる。核縁肥厚、細胞中央部に核が集まり、相互に押し合っできる相互圧排型の多核化が認められる。

② 細菌, 真菌, 原虫, その他

a. トリコモナス症 (図10)

トリコモナス原虫は、傍基底細胞核程度の大きさで西洋ナシ、円形、楕円形で淡灰色、ピンク色に染色される。細胞質に好酸性顆粒を認めることもある。生食浮遊液では鞭毛運動を認めるため診断は容易だが、細胞診では固定、染色の過程で鞭毛が消失するため診断が難しいことがある。

【細胞所見】

炎症を伴うと背景に多数の白血球を認め、多数の白血球が丸く塊として出現する。いわゆる cannon ball と呼ばれる形態を形成する。扁平上皮細胞には核周囲明暈、核腫大、多核、変性核質を認め、細胞質は淡オレンジ色、オレンジ調を帯びた赤色に染色される。レプトトリックス、球菌感染を伴うことがある。

b. カンジダ症 (図11)

真菌症のほとんどはカンジダ感染 (candida albicans) である。カンジダは、ゴマ粒を撒いたように散在する芽胞と分枝状構造を示す仮性菌糸からなる。仮性菌糸は、強拡大すると分節部で枝分かれしている。

【細胞所見】

カンジダの菌糸を軸とした扁平上皮細胞の集塊をみつければ、診断可能である。

c. ガードネレラ膣炎 (図 12)

グラム陽性桿菌で病原性はないとされているが、有臭性白色または黄色帯下を認めることがある。膣内異物、避妊器具等の刺激や体力低下時に発症する。以前はコリネバクテリウムと呼称された。

【細胞所見】

最も特徴的な所見は、小細菌が均一に扁平上皮細胞に付着した clue cell (糸球状細胞) である。細胞は灰色を呈する。背景に桿菌の集塊を認める。デーデルライン桿菌は消失し、細菌が多く出現する割に白血球は少ない。

d. レプトトリックス症

【細胞所見】

毛髪状の極めて細長い分節状で、灰色を呈する細菌である。臨床症状を現すことがないので重要な意義は少ないが、トリコモナスと共存することが多い。

e. クラミジア感染症

クラミジアは円柱上皮、化生細胞に基本小体 (elementary body) として感染し、原始体 (initial body) に変化し増殖する。48 ~ 72 時間後に基本小体に戻り、細胞崩壊後に周囲に広がる。

【細胞所見】

感染した細胞質内に微細な好酸性クラミジア粒子を認め、次第に大型空胞、封入体を形成する。クラミジア封入体は、一般に均一な大きさで、辺縁が明瞭である。感染細胞の核腫大、クロマチン過染となり異型細胞と判断される場合がある。クラミジア感染は、細胞診よりは核酸増幅法 (PCR 法, LCR 法)、抗原検査法の診断が有用である。

f. 放線菌症

真菌様であるが、分枝する細長い菌糸を出し発育する細菌群である。子宮内避妊具 (intra-uterine device ; IUD) 使用時に認めることが多く、骨盤内感染症となれば腫瘍を形成することがあり、報告用紙に存在を記載する。

【細胞所見】

糸状菌で分節構造を示す。種々の大きさの不規則なクモの巣状の集塊を呈する。病巢中に黄色顆粒 (硫黄顆粒) を認め、その中に放射状分枝を認めることが特徴とされる。

g. 濾胞性頸管炎

上皮下に、胚中心を有するリンパ濾胞の形成を伴うリンパ球浸潤を認める。マクロファージの浸潤が認められることもある。経過の長い症例では形質細胞の割合が多くなる。クラミジア感染症で見られることがある。

【細胞所見】

成熟・未熟リンパ球、形質細胞、細網細胞の混在を認める。炎症により扁平上皮細胞の細胞質に空胞化、染色性の低下、多染性、核周囲明暈等を認める。核は 2 核、多核化、核内空胞、核質濃縮、核崩壊等を認める。

h. HPV 感染 (尖圭コンジローマ)

外陰部の尖圭コンジローマを擦過しても細胞採取は難しい。

【細胞所見】

異角化細胞 (dyskeratocyte)、錯角化細胞 (parakeratotic cell) がみられる場合がある。

C. 報告様式

① ベセスダシステム 2014 子宮頸部細胞診報告様式 (通称：ベセスダシステム 2014)

従来日本で使用されてきた細胞診判定の報告様式は、Pap. 分類を一部修正した日母 (旧：日本母性保護産婦人科医会、現：日本産婦人科医会) 細胞診クラス分類であり、クラス I～V の 5 段階に分けて評価、報告されていた。その後、近年の細胞診断学、分子生物学の進歩に伴い、子宮頸癌の発癌機構の一部が明らかにされ、医学的エビデンスを考慮した分類を作成する必要性がでてきたことから、現在まで主として、日本産婦人科医会による「ベセスダシステム 2001 準拠子宮頸部細胞診報告様式 (通称：ベセスダシステムあるいは医会分類)」が用いられてきた。この間ベセスダシステムは 2014 年に改訂され、報告様式そのものの改訂は無かったが、クラス分類を併記した対応表や腺系病変のカテゴリーである非 HPV 関連の胃型腺系病変について齟齬が生じてきたため、2013 年 3 月末、厚生労働省は各都道府県に対して、従来の日母分類の使用を止め、2014 年 4 月からはベセスダシステムに一本化することを通知した。これによって併記も解消されることになる (表 1)。

② 検体の適否

「適正」もしくは「不適正」を明示し、不適正の場合にはその理由を記載する。不適正には、検体が不合格 (例：検体にラベルがない、スライドの破損など) のため鏡検による評価そのものが除外される場合と、鏡検はされるが、評価するには不適正な場合がある。適正検体の条件は、保存状態が良く、鮮明に見える扁平上皮細胞が直接塗抹法では 8,000～12,000 個、LBC の場合は 5,000 個以上である。

③ 細胞診判定の基本的な概念

細胞診断をする際に最も重要な判断の基準になるのは、HPV と子宮頸癌および前駆病変との関係であり、高リスク型 HPV の持続感染が、子宮頸癌の発生に深く関与することである。高リスク HPV の陽性率は、軽度異形成：約 80%、中等度および高度異形成：90～100%、上皮内癌および浸潤癌：ほぼ 100% である。子宮頸部腺癌では 93% に高リスク HPV が検出される。

④ 結果の解釈と取り扱い指針

ASC-US の場合には、約 50% に HPV 感染が認められ、腫瘍性病変の存在あるいは今後の病変進展の可能性がある。HPV 検査または 6 か月後の細胞診が勧められている。

細胞診で腺系の異常がみられた場合には、コルボスコピー、子宮腔部の生検、頸管および内膜の細胞診、組織生検により、病変の検索に努める。

表 1 ベセスダシステム 2014 子宮頸部細胞診報告様式

結 果	略 語	英語表記	推定される病理診断
陰性	NILM	Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy	非腫瘍性所見, 炎症
意義不明な異型扁平上皮細胞	ASC-US	Atypical Squamous Cells, of Undetermined Significance	軽度扁平上皮内病変疑い
軽度異型扁平上皮内病変	LSIL	Low grade Squamous Intraepithelial Lesion	HPV 感染 CIN1 (軽度異形成)
HSIL を除外できない異型扁平上皮細胞	ASC-H	Atypical Squamous Cells, cannot exclude HSIL	高度扁平上皮内病変疑い
高度異型扁平上皮内病変	HSIL (注 1)	High grade Squamous Intraepithelial Lesion	CIN2 (中等度異形成) CIN3 (高度異形成, 上皮内癌)
扁平上皮癌	SCC	Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌
異型腺細胞	AGC (注 2)	Atypical Glandular Cells	上皮内腺癌または腺癌疑い
上皮内腺癌	AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>	上皮内腺癌
腺癌	Adenoca	Adenocarcinoma	腺癌
その他の悪性腫瘍	Other malig	Other malignant neoplasms	その他の悪性腫瘍

(注 1) HSIL を考え, しかも浸潤が疑われる場合にはサブカテゴリーの「浸潤を疑う所見を有する HSIL」と表記する。

(注 2) AGC のサブカテゴリーとしてベセスダシステムでは「AGC-endocervical」「AGC-endometrial」のサブカテゴリーの追記が推奨される。「AGC-endometrial」以外の AGC では「AGC-NOS」および「AGC-FN」の区別も併せて推奨される。

1. AGC-endocervical

① AGC-NOS (Non Otherwise Specified)

② AGC-FN (Favor Neoplastic)

鑑別を要する組織型: AIS, Endocervical adenocarcinoma (usual type), Mucinous carcinoma, Clear cell carcinoma 等

2. AGC-endometrial

図 1 採取器具

- a：ヘラ
- b：サイトピック
- c：サイトブラシ
- d：HPV サンプラー
- e：サーベックスブラシ
- f：Jフィットブラシ
- g：綿棒

図 2 塗抹標本

- a：直接塗抹法（均一塗抹）
- b：直接塗抹法（不均一塗抹）
- c：液状化検体細胞診（LBC）

各 論

A. 外陰腫瘍

① 外陰上皮内腫瘍 (vulvar intraepithelial neoplasia ; VIN)

【臨床像】

小陰唇，会陰に多く発生し，2つのタイプが存在する。HPV感染（HPV16, 18, 31, 33, 35, 51 など）が検出されるタイプの通常型のVINは，閉経前の比較的若年者に多く，多中心性に病変を生じることが多い。一方，HPV感染を伴わない分化型のVINは高齢者に多く，硬化性苔癬，扁平上皮過形成と関連するとされる。肉眼的には孤立性あるいは多発性の斑状，丘疹様の病変で，白色を呈したり，色素沈着を認めることも多い。

【病理組織像】

HPV感染に伴うVINの組織像には，上皮の分化が消失し，異型のある傍基底型の細胞が増殖する基底細胞型と，コイロサイトーシス，多核化とともに表層の疣贅様の構造，過角化，錯角化が特徴的なコンジローマ様型のパターンがあり，互いに共存する。子宮頸部上皮内腫瘍と同様に，VIN 1～VIN 3の3段階に分類される。分化型のVINの組織では，表層上皮が厚く，錯角化，釘脚の延長などを認める。分枝の深部に角化真珠形成を認めることもある。

【細胞像】

正常の無核の扁平上皮細胞は，錯角化細胞に置換されて出現する。組織像と同様，表層型の異型細胞やコイロサイトーシスも出現する（図14）。硬化性苔癬，扁平上皮過形成と異形成の細胞像での鑑別は難しい。病理組織像で述べたVIN 1～VIN 3の細胞診での鑑別も子宮頸部と異なり，困難な場合が多い。

付：WHO分類（第5版，2020）では，HPVに関連した扁平上皮内病変とHPVと関連のない扁平上皮内病変に分類され，VIN1を軽度（Low-grade squamous intraepithelial lesion: LSIL），VIN 2と3を高度（High-grade squamous intraepithelial lesion: HSIL）に細分類している。

② 外陰扁平上皮癌

【臨床像】

外陰原発の悪性腫瘍は，全女性性器癌の約4%とされ，扁平上皮癌はその90%程度を占める。外陰扁平上皮癌の大部分は陰唇（特に大陰唇）に発生し，好発年齢は60～70歳代である。VINと同様2つのタイプが考えられ，約2/3と大部分を占めるのは高齢者に発症し，分化型のVIN，硬化性苔癬，扁平上皮過形成に関連した高分化の角化型扁平上皮癌である。もう1つは，比較的若年者に発症するHPVに関連した類基底細胞癌，コンジローマ様癌などの扁平上皮癌である。

【病理組織像】

一般的な角化型（角化真珠形成あり）のほかに，非角化型，基底細胞様型（子宮頸部上皮内

癌に類似した小型で細胞質の乏しい均一な細胞からなる)、コンジローマ様型(表層が疣贅様の構造で角化異常を伴う)、疣状癌(外向性の乳頭状発育と深部での膨張性浸潤を示す上皮突起の形成が特徴的な高度に分化した扁平上皮癌)、棘細胞腫様、巨大腫瘍細胞を伴う型、その他に分類される。

【細胞像】

子宮頸癌の細胞像と同様で、腫瘍の分化度を反映した細胞像となる。多数の錯角化細胞とともに、VIN 3 と同様の異型細胞のみ出現する場合もある。傍基底型細胞に核の大小不同、粗大顆粒状の核クロマチン、核小体の肥大など核異型を認める(図 15)。過角化、錯角化を示すオレンジ G 好性の表層細胞において、核濃縮のみられない大きな異型核に核小体の腫大を伴う。

付:WHO 分類(第 5 版, 2020)では、扁平上皮癌として角化型、非角化型、基底細胞様型、コンジローマ様型、疣状癌の 5 つに細分類されている。

3 パジェット病

【臨床像】

乳腺以外に発生するパジェット病のうち、外陰は最も好発する部位である。病変は表皮内に増殖する上皮内腺癌で、真皮への浸潤を伴うものもある。60 歳代に好発する。強い掻痒感を訴え、湿疹様の紅斑に鱗屑、白斑などを伴った病変を主に大陰唇に認める。

【病理組織像】

パジェット病は、大型の明るい胞体をもつパジェット細胞が、扁平上皮層内に、散在性または集簇性に認められる(図 17)。毛包、皮脂腺、汗腺などの皮膚付属器を侵襲する像を認めることもある。

免疫組織化学的には、パジェット病では扁平上皮との鑑別に、EMA, CAM5.2, CEA が有用とされている。

【細胞像】

細胞診ではパジェット細胞を確認できるのは約半数の症例に過ぎず、孤在性あるいはシート状集塊として認める。パジェット細胞は大型で、細胞質は豊富で、核は大型で偏在傾向を示し、明瞭な核小体を有する(図 16-1)。印環細胞癌などの低分化腺癌や、相互封入像(図 16-2)、細胞質内メラニン顆粒を認めることもあり、腺癌や悪性黒色腫との鑑別が必要である。悪性黒色腫では、腫瘍細胞は散在傾向が強く、明らかな上皮性結合は示さない。また、メラニン顆粒も細かく、胞体全体に分布することが多い。

B. 腔腫瘍

1 腔上皮内腫瘍 (vaginal intraepithelial neoplasia ; VAIN)

【臨床像】

HPV 感染など危険因子も共通するにもかかわらず、子宮頸部上皮内腫瘍より頻度は低く、好発年齢も 60 歳以上と高齢である。約半数の症例は多中心性の病変で、主に腔の上部 1/3 に

発生する。また約半数例で良性疾患を含めた子宮全摘の既往を有する。一般的に無症状で、視診上病変ははっきりしないが、隆起性の、表面が粗い白色やピンク色の上皮を認めることもある。

【病理組織像】

VAIN 1～VAIN 3 に分類される。VAIN 1 は、コイロサイトーシスを伴い、核の腫大、核縁の不整、粗大なクロマチン、多形性などの異型が基底層から 1/3 以内に認められる。VAIN 2 では、異型細胞は 1/3 を超えて存在するが中～表層では分化傾向を残している。VAIN 3 では、核・細胞質比 (N/C 比) の高い異型扁平上皮細胞にはほぼ全層が置換される。

【細胞像】

きれいな背景の中に異型細胞を認める (図 18)。表層、中層、深層型の異型細胞の出現形態により、VAIN の程度を推定する。基本的には、細胞学的にも子宮頸部上皮内腫瘍と同様のパターンを示し、同様の基準で診断される。

付: WHO 分類 (第 5 版, 2020) では、腔上皮内腫瘍は LSIL (condyloma/VAIN1) と HSIL (VAIN 2 および 3) に相当する。

2 腔扁平上皮癌

【臨床像】

腔に発生する扁平上皮癌は、全女性性器癌の約 1% と稀であるが、腔癌の組織型としては最も多く約 90% を占める。分類上、腔病変が子宮頸部に及ぶものは子宮頸癌、外陰に及ぶものは外陰癌に分類される。患者の年齢分布は広く、約 10% が 40 歳以下で発生する一方で 50% 以上の症例は 70～90 歳代に発症する。HPV16 との関連が指摘されている。

症状は子宮頸癌と同様に、無痛性で血性の帯下を認める場合が多いが、無症状ながら腔細胞診で偶然発見される場合もある。

【病理組織像】

角化型、非角化型、基底細胞様型、コンジローマ様型、疣状癌に分類されるが、非角化型が多い。子宮頸部の扁平上皮癌と同様の所見である。

【細胞像】

子宮頸部の扁平上皮癌と同様に、非角化型、角化型などの組織像を反映した細胞像を示す。腫瘍性の背景に、核縁の肥厚、核クロマチンの粗糙化などを伴い、N/C 比の増大した異型扁平上皮細胞、大型の異型扁平上皮細胞や無核の細胞質の厚い角化細胞、ファイバー状、オタマジャクシ状などの異型扁平上皮細胞を認める (図 19)。

付: WHO 分類 (第 5 版, 2020) では、扁平上皮癌は腫瘍発生の概念よりもまず HPV 関連癌、非関連癌とに分類されており、組織パターンとして、角化型、非角化型、基底細胞様型、疣状癌、乳頭状 (papillary) に分類されている。組織像は HPV 関連癌と非関連癌は類似している。

C. 性器悪性黒色腫

【臨床像】

悪性黒色腫の 3% が外陰、0.3% が腔にごく稀に子宮頸部に発生し、早期に転移を起こしや

すく、予後は不良である。特に発見時に深い浸潤を有する例の多い腔悪性黒色腫では、5年生存率も10～20%とされる。外陰での好発部位は小陰唇、陰核である。外陰では出血、腔では出血、帯下、腫瘍感を訴える症例が多い。ともに閉経後の発生が多く、平均では60歳代である。組織診断の精度低下の可能性もあり、可能な限り全切除生検が勧められるが、部分切除が予後の悪化に關与する証拠はなく、全切除不可能な場合には部分生検を行ってもよい。

【病理組織像】

悪性黒色腫はメラノサイト由来の悪性腫瘍であり、外陰、腔に発生する粘膜型の悪性黒色腫も表在拡大型、結節型、粘膜/末端黒子型に分類される。異型メラニン細胞は上皮内にも認められる(図21)。異型細胞は、類上皮、樹状、紡錘形の細胞からなることが多く、メラニンは多量に含むものから全く含まないものまでである。表在拡大型は、浸潤部分では比較的均一で核小体の目立つ大型の悪性メラニン細胞を認めるが、上皮内にも同様の細胞が存在し、表皮真皮接合部に広く広がる。結節型では、紡錘形、多角形の異型細胞を認め好酸性の豊富な細胞質、大型の核、大型の核小体をもつ。末端黒子型は、細胞異型の強い樹状あるいは紡錘形細胞が拡散して浸潤する像を認める。免疫組織化学的には、S-100、NSE、HMB-45などが陽性になる。

【細胞像】

メラニン顆粒は茶褐色で、腫瘍細胞の胞体内では微細顆粒状で均等に分布する。多形細胞型、円形細胞型、紡錘細胞型に分けられるが混在して出現することも多い。腫瘍細胞は、孤立散在性に出現する(図20)が、類上皮様の配列を示すこともある。細胞質はライトグリーンに染色され、核は円形～類円形、角膜は薄く、核縁の不整を示すものが多い。核の偏在、核内細胞質封入体、多核細胞を認める。核小体は著明で、複数個認めるものもある。無メラニン悪性黒色腫の診断は難しいが、メラニン顆粒の存在以外の既述したような異型細胞の出現形態や核所見より悪性黒色腫の存在を疑い、S-100、HMB-45など免疫組織化学的に診断をつける必要がある。

D. 子宮頸部の生理的变化および良性変化

① 子宮頸部の生理的变化と化生

【病理組織像】

子宮頸部は、腔壁から連続する重層扁平上皮領域と、その体部側の頸管内膜より構成される。重層扁平上皮は、基底細胞、傍基底細胞、中層細胞、表層細胞で構成される。血中エストロゲンにより表層細胞への成熟・分化が生じ、中層および表層細胞は細胞質にグリコゲンを蓄積する。頸管内膜は、細胞質内粘液を有する一層の高円柱上皮に覆われている。円柱上皮の基底側には、予備細胞と呼ばれる小型円形細胞が存在するが、正常では目立たない。間質内には生理的に軽度のリンパ球浸潤を認める。

扁平上皮と円柱上皮との移行部を扁平上皮-円柱上皮境界(SCJ)と呼ぶ。SCJ近傍の上皮が損傷すると、予備細胞が賦活化し、扁平上皮化生(squamous metaplasia)が起こる。早期には、傍基底細胞類似の賦活化した予備細胞が重層化し、表層への分化を欠き、未熟扁平上皮化生と呼ばれる。生来のSCJと扁平上皮化生によって形成されたSCJの間を移行帯と呼ぶ。

円柱上皮には、線毛上皮で置換された卵管化生、杯細胞または嗜銀細胞を混在する腸上皮化生が生じ得るが、腸上皮化生の周囲には上皮内腺癌（AIS）を認めることが多い。

閉経後、血中エストロゲンの低下により、扁平上皮は萎縮性変化を示す。すなわち、中層・表層細胞への分化が失われ、上皮層のほぼ全層が傍基底細胞で占められ、菲薄化する。閉経後には移行上皮化生を認めることもある。移行上皮化生は、N/C比が高く紡錘形核ないし長円形核を有する細胞が基底膜に垂直に6層から30層に重層化し、表層近くでは渦を巻き、ときに基底膜に水平に配列する。核クロマチンは繊細で核に縦溝を認めるものが混在する。妊娠中には、円柱上皮にアリアス・ステラ反応を、頸部間質に脱落変化を認めることがある。

子宮頸部に炎症が加わると、扁平上皮の過角化、錯角化、再生異型を認める。円柱上皮には、核の大小不同、核クロマチンの濃縮、核小体の明瞭化を認め、細胞質が好酸性変化を示すことがある。放射線治療後や化学療法後には、扁平上皮および円柱上皮に核腫大や反応性核異型を認める。

【細胞像】

基底細胞が擦過細胞診に採取されることは稀である。傍基底細胞は、長径15～30 μm 、類円形で、細胞質は厚くライトグリーン好性である（**図22**）。核クロマチンは細顆粒状で、核縁不明瞭で、核小体が見られることもある。中層細胞は、長径35～50 μm 、比較的深層由来の舟形を呈するものから表層に近い大型多角型細胞まで、大きさ、形ともに多様である。細胞質はライトグリーンに淡染し、透明感がある。核は傍基底細胞より小さく、クロマチンは微細で、濃縮を示さない点が表層細胞とは異なる。中層細胞が細胞質内グリコーゲンを多量に含むと、辺縁が厚く中央が黄色調を呈し舟形細胞と呼ばれる（**図23**）。舟形細胞は妊娠中にみられることが多いが、妊娠時以外にも、血中プロゲステロンが上昇した状態で出現することがある。表層細胞は、長径50～70 μm と中層細胞より大型、多稜形、豊富な細胞質を有し、細胞質は、オレンジ好性ないしライトグリーン好性で透明感がある。クロマチンの濃縮した小型の核が特徴的である。頸管円柱上皮は、細胞質に豊富な粘液を有し、高円柱状を呈する。側面像は柵状配列を示し、平面像は蜂巢状集塊として観察される。前者では核が基底側に偏在し、後者では核間距離が均一である。核は類円形で、核の大小不同や形の不正は認めず、クロマチンは微細である。変性により裸核状になりやすい。

萎縮性変化が起こると、出現する扁平上皮の主体は傍基底細胞となり、中層や表層細胞は極端に少ないか欠如する（**図24**）。扁平上皮化生細胞は、多稜形で、ライトグリーン好性の厚い細胞質を有し、シート状あるいは孤細胞性に出現する（**図25**）。しばしば細胞突起がみられる。核は中心性で軽度に腫大し、核小体を認めることがある。修復細胞は、炎症後などの再生性変化で出現し、豊富な細胞質を有する細胞がシート状ないしリボン状の流れるような配列を示し、平面的な集塊を形成する（**図26**）。核は腫大し、核小体が明瞭化するが、N/C比は低く、クロマチンは繊細で増加を認めない。妊娠時には、細胞診中に脱落膜やトロホブラストを認めることがある。

月経周期12日目までは、頸部細胞診に子宮内膜細胞を認めることがあり、これをexodusと呼ぶ（**図27**）。中心に子宮内膜間質細胞を、その周囲に内膜腺が取り囲むドーナツ状の構造を呈する。核は変性により小型化し、濃縮状となる。

放射線治療後や化学療法後には、扁平上皮および円柱上皮に反応性異型を認める。放射線治

療後の変化は長期にわたり、扁平上皮細胞の大型化、細胞質の多染性、泡沫化、核の腫大、濃縮、崩壊、多核化を認め、ときに核小体もみられる (図 28)。

【細胞診の判定区分】

NILM

【鑑別診断・ピットフォール】

未熟扁平上皮化生細胞では N/C 比が高いこと、萎縮では主な出現細胞が N/C 比の高い傍基底細胞であることから、両者は HSIL との鑑別を要する。HSIL では、粗なクロマチンが増加し不均一に分布する。未熟扁平上皮細胞では、クロマチンが増加するものの細顆粒状で均一に分布する。萎縮では、通常クロマチンの増加は認めない。萎縮に炎症が加わると、核形不整、クロマチンの濃縮、細胞質の染色性の変化がみられるが、クロマチンの不均一な分布はみられない。しかし実際には、細胞診でこれらと HSIL との鑑別が困難で、ASC-H と判定せざるを得ない例もある。

放射線治療後や化学療法後の反応性異型は、N/C 比の増加が軽度で、核クロマチンの粗顆粒状変化や不均一な分布は認めない。細胞診の判定にあたっては、治療の既往を確認することも重要である。

卵管上皮化生細胞は、正常頸管腺に比して、核腫大、核の偽重層化、ロゼット形成、集塊からの核の突出を示し、AIS に類似した像を示す。AIS の核クロマチンが粗顆粒状であるのに対し、卵管上皮化生では細顆粒状で、“washed-out” と表現される淡さを呈するのが鑑別点である。線毛を認めれば、さらに鑑別の参考になる。

E. 子宮頸部上皮性腫瘍性病変

① 扁平上皮病変および前駆病変

(squamous cell tumors and precursors)

a. 扁平上皮内病変 (Squamous intraepithelial lesion ; SIL) / 子宮頸部上皮内腫瘍 (cervical intraepithelial neoplasia ; CIN)

子宮頸部上皮内腫瘍は、CIN 1 ～ CIN 3 の 3 つのカテゴリーに分類される。従来の異形成 (dysplasia) と上皮内癌 (carcinoma *in situ*) が含まれる概念で、CIN 1 は軽度異形成、CIN 2 は中等度異形成に相当する。CIN 3 には高度異形成および上皮内癌が包括されている。ベセスダシステムでは 2 つのカテゴリーに分類される SIL (squamous intraepithelial lesion) の概念が採用されている。SIL を LSIL (low-grade SIL) と HSIL (high-grade SIL) に分類することは、これらが浸潤癌への進行のリスクの異なる独立した診断カテゴリーであるとの認識に立脚している。

そして WHO 分類 (2014) では、ベセスダシステムで用いられてきた SIL の用語が組織診断名として採用された。すなわち、CIN1 が LSIL、CIN2 および CIN3 が HSIL とされた。3 分類法である CIN から 2 分類法である SIL に変更された理由として、① 同じ用語を用いるために細胞診判定との整合性が得られること、② LSIL が HPV による感染症であるのに対して HSIL は腫瘍であり、両者は異なる病態であると考えられるようになったこと、③ CIN2 と

CIN 3 の判別の診断者間再現性が必ずしも高くないこと、などが挙げられる。

本ガイドラインでは、子宮頸癌取扱い規約（第4版，2017）に準じて記載する。それによると、本邦では CIN 2 までは経過観察，CIN 3 を治療対象とすることが一般的であるため、病理診断報告書には SIL と CIN を併記することが望ましい（例：HSIL/CIN2， HSIL/CIN3）。

なお、この項では各項目における組織像，細胞像についての解説にとどめている。HPV 感染との関連やベセスダシステムによる報告様式などについては他項を参照されたい。

表 2 は削除

(1) LSIL/CIN 1

【病理組織像】

重層扁平上皮の表層側で HPV 感染による細胞変化であるコイロサイトーシスがみられる。上皮の基底側 1/3 の範囲で、扁平上皮細胞の層形成や極性の乱れが上皮の下層 1/3 に限局する扁平上皮内異型病変である。未熟な異型細胞が重層扁平上皮の下層 1/3 に分布し、核分裂像を認める。中層～表層には分化がみられるが、成熟は不十分であり表層細胞にも異型が認められる（この領域の細胞が細胞診標本に出現する）。

WHO 分類第 4 版（2014 年）では、LSIL は HPV 感染による病変として厳密に定義されることになった一方で、CIN 1 はその同義語として記載されている。つまり、LSIL という一つのカテゴリの中に、① HPV 感染，② 腫瘍 neoplasia (CIN1) という 2 つの異なる病態が含まれている。コイロサイトーシスは、HPV 感染による細胞変化であり、下層にみられる腫瘍性異型とは分けて考える。腫瘍性異型が認められなくても、コイロサイトーシスが認められれば LSIL/CIN 1 とする。なお、コイロサイトーシスは所見名であり、HSIL でも認めることがある。そのため診断名として使用するべきでない。

LSIL/CIN1 では、重層扁平上皮の基底側では細胞異型や極性の乱れは認められないか軽微である。それに対して、細胞の極性の乱れや細胞の多形性が顕著で、異常核分裂が認められる場合には、これらが重層扁平上皮の下 1/3 に留まっても、HSIL/CIN2 と診断する。

【細胞像】

きれいな背景に、核腫大，軽度の核型不整を伴う表層型～中層型の扁平上皮細胞が、孤立性またはシート状に出現する（ 30）。核クロマチンは概ね均一であるが、ときに粗顆粒状あるいはスマッジ状で、核小体は不明瞭である。2 核または多核の細胞がしばしば認められる。コイロサイトーシスは、そのみの単独所見であっても CIN に含まれる。

(2) HSIL/CIN 2

【病理組織像】

N/C 比が高く、核クロマチンの増量，核の大小不同や多形性，核の極性・配列の乱れ，核形不整を示す基底細胞型の異型細胞が重層扁平上皮の基底側 2/3 の範囲で認められる。核小体は不明瞭で有ることが多い。核分裂が増加し，異常核分裂がみられることもある。上皮の表層ではコイロサイトーシスが認められることがある。

【細胞像】

中層～傍基底型の扁平上皮細胞に、核腫大，核の大小不同，核型不整が認められる。核クロ

マチンは細顆粒状～不均等で、核小体は目立たない（図 31）。2核または多核の細胞がしばしば認められる。

(3) HSIL/CIN 3

【病理組織像】

HSIL/CIN2 でみられる異型が上皮の基底側 2/3 をこえる範囲に及ぶ。扁平上皮の全層にわたって核異型や核分裂を認めることもある。表層分化が保持されている場合にはコイロサイトーシスがみられることもある。形態的には、比較的小型で均一な細胞で構成されることがある一方で、多形性に富む例がある。また上皮が菲薄化していたり、表層で角化が目立つ場合もある。

【細胞像】

高度異形成では、傍基底型の扁平上皮細胞に核腫大がみられ、核の細胞質に対する直径は約 60～70%となる。核縁は不整でしわが寄るように見える（クルミ状核）。クロマチンの分布は不均等で核小体は目立たない（図 32）。

上皮内癌では、傍基底型扁平上皮細胞の核の細胞質に対する直径が 80%を超えており、細胞質は狭小で、核は緊満している。核クロマチンは細顆粒状～顆粒状で密に充満し、核小体は目立たない。しばしば敷石状に出現し、集団として均一な細胞所見を呈するのが特徴である（図 33）。

付：WHO 分類第 5 版（2020）での変更点

HSIL として ICD-O コードは同一であるが、CIN2 と CIN3 が別に記載されている。

b. 扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma)

重層扁平上皮への分化を示す浸潤癌である。扁平上皮癌は、角化傾向を指標にして角化型、非角化型の 2 型に分類される。この 2 型で扁平上皮癌のほとんどを占めるが、特殊型として乳頭状扁平上皮癌、類基底細胞癌、コンジローマ様癌、疣状癌、扁平移行上皮癌、リンパ上皮腫様癌がある。

(1) 角化型扁平上皮癌

【病理組織像】

角化真珠などの角化傾向の顕著な扁平上皮癌である。角化真珠は角化のパターンの一つで、上皮細胞集塊の中で同心円状に配列する層状の角質層からなる好酸性の球状構造物として認められる。豊富な好酸性細胞質を有するよく分化した腫瘍細胞が充実性胞巣を形成したり、索状に配列して増殖する。細胞境界は明瞭で、細胞間橋が容易に認められる。ケラトヒアリン顆粒を伴っていることが多い。核は腫大し、クロマチンの増量を示す。核分裂は他の組織型と比較して少ない。

【細胞像】

出血・壊死性の背景に、オレンジ G 好性の細胞質を有する異型角化細胞を含む異型扁平上皮細胞が多数出現する（図 35）。細胞質は類円形～紡錘形で、核は大型で強い核型不整を示し、クロマチンは粗糙～濃染傾向を示す。オタマジャクシ型細胞 (tadpole cell)、蛇型細胞 (snake cell)、線維型細胞 (fiber cell) など奇怪な形状の細胞質を有する細胞も多く認められる。

(2) 非角化型扁平上皮癌

【病理組織像】

単一細胞角化の出現を認めることはあるが、一部にとどまり、かつ角化真珠の形成を欠く扁平上皮癌である。角化型と比較して腫瘍細胞の多形性が目立ち、核分裂が多い。多稜形の細胞の充実性シート状あるいは胞巣状増殖で構成される。

【細胞像】

細胞質は多稜形でライトグリーンに染まる傍基底型、中間型悪性細胞が、散在性あるいは緩い集塊状に出現する（図 36）。核は増大し、大小不同も著明で不整形を伴い、クロマチンは顆粒状から粗顆粒状で不均等分布を示す。不整な核小体を有することが多い。紡錘形細胞は目立たず、集塊状に出現するとしばしば腺癌との鑑別が難しい。

付：微小浸潤扁平上皮癌（microinvasive squamous cell carcinoma）

微小浸潤扁平上皮癌は組織型ではなく、進行期で規定されるものであるため、WHO 分類第 4 版（2014 年）で削除され、子宮頸癌取り扱い規約第 4 版もそれに従って分類している。しかし、組織診断名としての使用を妨げるものではないとしている。

【病理組織像】

微小浸潤を示す扁平上皮癌である。微小浸潤とは癌細胞の間質内浸潤を組織学的に確認することができ、かつ浸潤の深さが表層基底膜より計測して 5 mm 以内、またその縦軸方向の広がり方が 7 mm 以内のものと定義される。円錐切除以上の検体によって診断される。

【細胞像】

上皮内癌と類似する傍基底型異型細胞が出現するが、上皮内癌に比して数が多く、核の大小不同や角化、核小体明瞭化など多彩性に富む傾向がある（図 34）。異型細胞集団の周囲に微量の壊死を伴うことがある。

付：WHO 分類第 5 版（2020）での変更点

子宮頸部上皮性腫瘍は、発がんへの HPV の関与によって、HPV 関連、非依存性、特定不能に分類される。扁平上皮癌はほとんど HPV 関連であるが、5~7%が HPV 非依存性であり、その前がん病変が明らかでない。扁平上皮癌では、組織像のみから HPV の関与を判別することは困難で、*in situ* hybridization によるハイリスク HPV の m RNA の検出などが鑑別方法である。代替法として p16^{INK4a} 免疫組織化も使用可能である。ただし、現時点では両者の治療方法に違いがなく、実地臨床ではこれらを区別することは必須ではなく、「特定不能な扁平上皮癌（Squamous cell carcinoma, NOS）」という診断も許容される。

2 子宮頸部腺腫瘍および前駆病変 (Glandular tumors and precursors)

a. 上皮内腺癌（adenocarcinoma *in situ* ; AIS）

【病理組織像】

細胞学的に悪性の腺上皮細胞が、正常の内頸腺の構造を保ったまま上皮を置換して増殖するが、間質への浸潤を示さない病変である。腺管内で部分的にみられる場合は、正常内頸腺上皮

との境界は明瞭であり、フロントが形成される。

【細胞像】

きれいな背景に、柵状、放射状、羽毛状集塊を形成して出現する。重積異常、細胞配列の乱れ、核間距離の不均等が認められ、柵状配列では核の飛び出し像が特徴的である（図 37）。核は円形～楕円形で、軽度の大小不同、辺縁不整を伴うが、核縁は概ね平滑で肥厚は軽度である。核クロマチンは細顆粒状、核小体は小型あるいは不鮮明である。

b. 通常型内頸部腺癌 (mucinous adenocarcinoma, endocervical type)

WHO 分類 (2014) では、腺系浸潤性悪性病変として通常型内頸部腺癌、粘液性腺癌（胃型、腸型、印環細胞型）、絨毛腺管型、類内膜腺癌、明細胞腺癌、漿液性腺癌、中腎性腺癌、神経内分泌癌を伴う腺癌が挙げられている。日常診療の場では、通常型内頸部腺癌がこれらの 90% を占め、他の組織型はいずれも稀である。

【病理組織像】

内頸腺の円柱上皮に類似する細胞からなる粘液性腺癌である。複雑に分岐する腺構造を呈し、癒合腺管や篩状、乳頭状腺管が観察される。腫瘍細胞は高円柱状で核は重層し、核型不整や核小体明瞭化が顕著である。多数の核分裂像を認める。粘液の多寡は問わないため、粘液産生に乏しい症例も含まれる。

【細胞像】

重積の強い、柵状、腺管状、乳頭状集塊を形成して出現することが多い（図 38）。高円柱状で、ライトグリーン淡染性の比較的豊富な細胞質を有する。細胞質内粘液がときに観察される。核は偏在傾向が著明で軽度の大小不同を伴う。浸潤性扁平上皮癌に比して、背景のきれいな（壊死性背景が目立たない）症例もしばしば経験される。

付：WHO 分類第 5 版 (2020) での変更点

子宮頸部腺癌および上皮内腺癌では、HPV 関連か HPV 非依存性かが組織形態とよく対応している。最も頻度の高い通常型は HPV 関連である。HPV 非依存性腺癌は、胃型、明細胞型、中腎型、その他（類内膜癌を含む）に分類される。

③ 子宮頸部の腫瘍類似病変 (Tumor-like lesion)

a. 分葉状頸管腺過形成 (lobular endocervical glandular hyperplasia ; LEGH)

性成熟期に認める良性病変で、原因は不明である。水様性帯下の増加を主訴とする例のほか、無症状で偶然診断されるものがある。CT、MRI では同心円状に配列する小嚢胞の集簇像、コスモパターンとして捉えられることがある。AIS、胃型粘液性癌が併存していることがあるため、その診断と取り扱いには注意を要する。

【病理組織像】

導管類似の大型 / 拡張した腺管と、その周囲に中型～小型円形頸管腺が分葉状に増生する。増生する細胞は、正常の子宮頸管上皮に類似する高円柱上皮で、単層に配列し、核は偏在し腫大するが、異型は認めても軽度で、核分裂像を欠く。形態的に胃幽門腺に類似し、粘液形質も胃幽門腺と同様であり (HIK1083, MUC6 陽性) で、胃幽門腺化生とも呼ばれる。病変と周囲との境界は明瞭である。病変は、SCJ より高位に発生するが、SCJ 近傍まで広がる例もある。LEGH が癌細胞で置換される例や、LEGH 周囲に癌を伴うこともある。

【細胞像】

高円柱上皮が、結合性良好の平面的集塊を形成して多数採取される（図 29）。上皮は、正常頸管腺に比してより高円柱状で、細胞質に豊富な黄金色の粘液を有する。核は偏在し、腫大を示すが、集塊辺縁からの核突出や核異型は認めない。背景にも黄金色の粘液を認めることが多い。

【細胞診の判定区分】

AGC

【鑑別診断・ピットフォール】

高分化型腺癌との鑑別が重要である。平面的で結合性の良好な集塊を形成すること、核異型を欠くことが鑑別点である。背景の黄金色の粘液は、胃幽門腺型粘液を示唆する像であり、胃型粘液性腺癌でもみられることから、良悪性の決め手にはならない。

4 その他の上皮性腫瘍

a. 腺扁平上皮癌 (adenosquamous carcinoma)

【病理組織像】

腺癌と扁平上皮癌の両成分が移行・混在する癌である。特殊型としてすりガラス細胞癌があり、極めて低分化な腺扁平上皮癌として位置づけられている。

【細胞像】

腺癌由来の悪性細胞と扁平上皮由来の悪性細胞が同一標本上に出現する（図 39）。扁平上皮由来細胞は非角化型であることが多い。また腺系、扁平上皮系の中間的な形態を有する悪性細胞が出現することもある。

5 神経内分泌腫瘍

WHO 分類第 4 版（2014 年）の改定に伴い、子宮頸癌取り扱い規約第 4 版（2017 年）では、神経内分泌腫瘍が独立して、低異型度神経内分泌腫瘍と高異型度神経内分泌癌の 2 つに分類された。前者にはカルチノイド腫瘍、非定型的カルチノイド腫瘍が、後者には小細胞神経内分泌癌、大細胞神経内分泌癌が含まれる。

a. 小細胞神経内分泌癌 (small cell neuroendocrine carcinoma ; SCNEC)

【病理組織像】

肺の小細胞癌と同様の組織像を示す。N/C 比が高く裸核状で、核型不整が強く、索状配列や木目込配列、ロゼット構造などが観察される。多数の核分裂像を有する。核の大きさは肺の小細胞癌に準じて小型リンパ球の概ね 3 倍程度までが目安とされる。超微形態学的に神経内分泌顆粒を確認するか、Grimelius 染色あるいは免疫染色にてクロモグラニン A、シナプトフィジン、CD56 (NCAM) などの神経内分泌マーカー陽性を確認する必要がある。小細胞癌成分のみからなる純粋型と、腺癌や扁平上皮癌を伴う混合型がある。

【細胞像】

壊死性背景を伴うことが多く、孤立散在性あるいは結合の疎な集塊状に出現する。ときにロゼット構造を伴う。核線が目立つ点は重要な特徴的所見である。N/C 比は極めて高く裸核状で、

核は円形～楕円形，クロマチンは細顆粒状一部顆粒状で，核小体は目立たない（図 40）。

F. 子宮頸部間葉性腫瘍，上皮・間葉性混合腫瘍 およびリンパ性腫瘍

【病理組織像】

子宮頸部原発の間葉性悪性腫瘍は稀であり，癌肉腫や腺肉腫などの上皮・間葉性混合腫瘍を含めても子宮頸部悪性腫瘍の2%未満である。子宮頸部原発の肉腫で最も報告が多いのは胎児性横紋筋肉腫（ブドウ状肉腫）で，5歳未満に発生する。腔の胎児性横紋筋肉腫と同様の組織像を示すが，子宮頸部では軟骨形成を伴うことが多い。子宮体部の癌肉腫，腺肉腫，低異型子宮内膜間質肉腫はポリープ状に発育し下垂し，ときに外子宮口から露出し，臨床的に子宮頸部原発腫瘍が疑われることがある。子宮体部の平滑筋肉腫が頸部に浸潤することは珍しくなく，一方，子宮頸部原発平滑筋肉腫は極めて稀である。未分化子宮頸部肉腫は，特定の分化傾向を示さない稀な肉腫で，ポリープ様発育を示す例もある。腫瘍細胞は紡錘形で，胞体に乏しく，錯綜する。腫瘍細胞の核異型や核分裂像が目立ち，出血，壊死，粘液変性も認める。このほか，極めて稀な肉腫として，胞巣状軟部肉腫，血管肉腫，原始神経外胚葉性腫瘍（primitive neuroectodermal tumor；PNET），胞巣状横紋筋肉腫，脂肪肉腫，骨肉腫などがある。悪性黒色腫は外陰に比してさらに頻度が低いが，半数の症例は診断時に子宮外に進展している。女性生殖器原発の悪性リンパ腫は極めて稀で，節外性悪性リンパ腫の1%を占めるに過ぎないが，そのうち約75%が子宮頸部に発生する。ほとんどが，びまん性大細胞型B細胞リンパ腫で，70%がI期である。

【細胞像】（図 41～43）

癌肉腫，腺肉腫，低悪性度子宮内膜間質肉腫，平滑筋肉腫は「子宮体部」を，悪性黒色腫は本項「C. 性器悪性黒色腫」を，その他の肉腫は「軟部骨」を，悪性リンパ腫は「リンパ節」を参照のこと。

【細胞診の判定区分】

その他の悪性腫瘍

【鑑別診断・ピットフォール】

濾胞性頸管炎では異型を示す未熟リンパ球を認めることがあり，悪性リンパ腫との鑑別を要するが，異型細胞を認めても少数であり，形質細胞が混在する点が鑑別点である。

G. 子宮頸部の二次性腫瘍

【臨床像】

子宮頸部以外で発生した腫瘍が血行性，リンパ行性，腹腔内播種，あるいは直接浸潤によって頸部に進展することがある。その多くの原発巣は女性生殖器であり，頻度の高い順位に，子宮体癌（内膜），卵巣，腔である。子宮体癌では約8%が子宮頸部に転移する。これ以外に，乳腺，胃，大腸からの転移もある。悪性リンパ腫の多くは二次性である。転移性腫瘍の診断には細胞像だけでなく，臨床所見と既往歴が重要な情報となる。

【細胞像】(図 44)

転移性腫瘍を決定づける細胞像はないが、壊死を欠くきれいな背景の中に悪性細胞が出現する像は、原発性腫瘍より他臓器からの転移を疑う像である。ただし、大腸癌や膀胱癌が子宮頸部に直接浸潤している場合には、背景に壊死を認めることが多い。子宮頸部原発印環細胞癌は極めて稀である。頸部細胞診に印環細胞癌を認める場合には、第一に胃癌を含む消化管からの転移を疑う。大腸原発高分化腺癌では、頸部腺癌に比して腫瘍細胞がより高円柱状を呈する傾向にある。

【細胞診の判定区分】

その他の悪性腫瘍

G. 子宮頸部細胞診のバイオマーカー

① バイオマーカーの意義

子宮頸癌の発生に human papillomavirus (HPV) の持続感染と HPV DNA の宿主細胞ゲノムへの組み込み (integration) が重要な役割を果たしている。そこで HPV DNA integration により発現が亢進する遺伝子や遺伝子産物をバイオマーカーとし、細胞診 HSIL 例の検出精度の向上、ならびに細胞診 ASC-US/LSIL 例での消腿と進展予測の評価を可能とすることが期待される。

② バイオマーカーとその特徴

有用なバイオマーカーとして、p16^{INK4a}、Ki-67、minichromosome maintenance protein (MCM) -2/-7、HPV L1、HPV E6/E7 mRNA、human telomerase RNA gene (hTERT)、p63/p73、phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alpha polypeptide (PIK3CA) などが検討されているが、実臨床に应用されているものは一部に過ぎず、今後の研究成果に期待するところが大きい。子宮頸癌進展のリスク因子は HPV ジェノタイプである。子宮頸癌に進展させるリスクが高い型 (ハイリスク HPV: HR-HPV) として、HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 などが同定されている。HR-HPV が CIN への進展を予測できるバイオマーカーとも言える。

a. p16^{INK4a} (図 45, 46)

最も頻用されている有効なバイオマーカーである。細胞周期調節に密接に関与している p16^{INK4a} の発現は、がん抑制遺伝子 pRB を介するネガティブフィードバックにより、細胞中の pRB 機能が欠損すると亢進する。HPV のウイルス癌遺伝子蛋白の一つである E7 は、pRB に会合し不活化させるため p16^{INK4a} の発現が亢進する。メタアナリシスでは、細胞診結果が NILM、ASC-US/LSIL、HSIL での p16^{INK4a} 陽性率は、それぞれ 12%、45%、89%とされ、また CIN 2 以上の病変の検出感度は 81.7~100%、特異度は 61.9~92.0%、陽性予測率は 14.6~71.0%と報告されている。扁平上皮化生などの巣状に弱陽性となることがあるため、染色結果を解釈する際には、強陽性の細胞が陰性の細胞の介在を伴わずに連続して存在している場合 (block-positive) にのみ陽性とする必要がある。

2012年3月、米国病理学会（College of American Pathologists；CAP）と米国コルポスコピー子宮頸部病理学会（American Society for Colposcopy and Cervical Pathology；ASCCP）により、LAST（lower anogenital squamous terminology standardization）ガイドラインが提唱された。このガイドラインでは、細胞診用語であったSILを組織診断用語として採用し、CIN1をLSIL、CIN2およびCIN3をHSILとする2段階分類とするほか、LSIL、HSILの鑑別にp16^{INK4a}免疫組織化学の実施を推奨している。

b. Ki-67（MIB-1）

細胞周期G0以外にある細胞の核に認められる増殖マーカーである。CINのGradeの増加とともに陽性細胞数が増加し、上皮ではより表層へ陽性染色細胞が広がるのが認められる。CIN 2以上の病変検出に関しては、感度・特異度・陽性予測率はそれぞれ89%・65%・60%と他のマーカーに比べやや低いとされたが、赤血球、炎症細胞混在による不適切検体例での有用性も報告されている。また、ASC-US例においてCINを示唆する所見として、Ki-67陽性細胞が20%を超える場合が挙げられる。

c. HPV L1

HPVの外殻を構成するカプシド蛋白の一つ。主として核、ときに細胞質に認められ、病変の進行とともに発現は低下する。細胞診LSILにおいて、L1陰性例は陽性例より進展しやすいとされたが、p16^{INK4a}との二重染色の前方視的研究の結果でも、LSILの消滅・進展の良い予測マーカーとなる可能性が示された。

d. HR-HPV DNA

HR-HPV DNAテストにより、将来CIN2やCIN3以上の進展を予測できるというデータが蓄積され、予後予測マーカーとしての可能性が示されている。我が国では、HR-HPV DNAテストがASC-USのトリアージ法として用いられているほか、保険適応下にHPVタイピング検査によるHPV16、18、31、33、35、45、52、58型の検出が、CIN1/2患者の管理や治療方針決定に用いられている。このようにHR-HPV DNAテストはCIN2以上の病変の検出において高い感度を有する利点があるが、特異性が低いという欠点がある。

e. HPV E6/E7 mRNA

HR-HPV DNAテストの特異性を高める方法の一つである。HR-HPV DNAテストでは活動性HPV感染以外にも検出してしまう。HPV E6/E7 mRNAテストは非活性化HPV感染を区別することが可能であり、CIN病変をより特異的に検出できる。LBC法により採取された細胞で、HC2法によるハイリスクHPV DNA検出とHPV E6/E7 mRNA定量をCIN 2以上の病変検出に関して比較すると、感度は同等であるが、特異度はHPV E6/E7 mRNA定量が良いと報告され、検診への応用も示唆された。

③ 二重免疫細胞化学キット

a. CINtec PLUS（図47）

p16^{INK4a}とMIB-1の二重免疫染色キット。p16^{INK4a}の高発現はE7の活性化を反映し、増殖マーカーであるMIB-1の二重染色を行うことでHPVに感染しかつ増殖能を持つ細胞を検出するという考えである。メタアナリシスにより、CIN 2以上の病変検出の感度が81.8%、特異度は81.8%と高いことが確認された。また、HPV陽性群のトリアージとして、本二重染色

を行うことで CIN2/CIN3 病変の検出特異度を上げる。

b. BD-ProEx C

MCM-2 と TOP2A (topoisomerase α -II) の抗体カクテル (ProExC assay) である。MCM-2 は DNA 複製の開始・制御に関与する 6 つの蛋白質 (MCM2-7) の一つで、静止状態の細胞と細胞周期内の細胞を区別することができる。TOP2A との二重染色により、CIN 2 以上の病変検出の感度・特異度の向上と病変進展のリスク評価に対しても有用である可能性が報告されている。今後は、本アッセイの適応、判定の標準化を十分に検討する必要がある。日本では未発売。

4 今後の展望

CIN の診断と管理において有用なバイオマーカーが存在し、HSIL 例の検出精度の向上、ならびに ASC-US/LSIL 例での消腿と進展予測の評価が期待される。従来使用されているバイオマーカーを基盤に次世代の CIN 進展マーカーとして発癌や退縮の機序に着目した様々なマーカーを組み合わせることによって精度の高い検診・診療システムの確立が期待できる。そのためには、それぞれのマーカーの検査法・評価法の標準化、精度検証、費用対効果に加え前方視的臨床研究などの十分な検討が必要である。

付：WHO 分類 (2014) では、子宮頸部上皮内腫瘍は扁平上皮内病変 (squamous intraepithelial lesion) の軽度 (low-grade)、高度 (high-grade) に分類され、それぞれ CIN 1 と CIN 2 および 3 に相当する。

図 譜

図 4 正常扁平上皮細胞および頸管腺上皮細胞

LBC 法, Pap. 染色, 対物 10 倍
細胞重積が少なく, 分布が均一である。

図 8 頸部腺癌

LBC, 対物 40 倍
図 7 と同一症例。

図 26 修復細胞 20 歳代, 女性

ブラシ擦過, Pap. 染色, 対物 40 倍
豊富な細胞質を有する細胞が平面的で流れるような配列を示す集塊を形成する。核腫大, 核の大小不同, 核小体の明瞭化がみられるが, クロマチンの増加は認めない。

図 27 Exodus 30 歳代, 女性

ブラシ擦過, Pap. 染色, 対物 40 倍
中心に間質細胞を, その周囲に円柱上皮が取り囲む内膜組織を認める。

図 28 放射線治療後の変化 50 歳代, 女性

ブラシ擦過, Pap. 染色, 対物 40 倍
細胞質の両染色性, 空胞, 核腫大, 核小体明瞭化を示す大型細胞を認める。クロマチンの増加や核縁肥厚は認めない。好中球の集簇も認める。

図 29 分葉状頸管腺過形成 40 歳代, 女性

ブラシ擦過, Pap. 染色, 対物 40 倍
豊富な黄金色の粘液を有する高円柱上皮が平面的集塊を形成する。核クロマチンは細顆粒状で均等に分布し, 集塊辺縁からの核突出は認めない。

図 30 LSIL/CIN 1 40 歳代, 女性

頸部擦過, Pap. 染色, 対物 60 倍
きれいな背景に, 表層型扁平上皮細胞が出現している。核小体は不明瞭である。核周囲が明るく抜けるコイロサイトーシスを伴う。

図 31 HSIL/CIN 2 20 歳代, 女性

頸部擦過, Pap. 染色, 対物 60 倍
中層～傍基底型の扁平上皮細胞に, 核腫大, 核の大小不同, 核型不整が認められる。核クロマチンは細顆粒状～不均等で, 核小体は目立たない。

図 32 HSIL/CIN 3 (高度異形成) 30 歳代, 女性

頸部擦過, Pap. 染色, 対物 60 倍
傍基底型の扁平上皮細胞に核腫大がみられ, N/C 比は約 60~70%となる。核縁は不整でしわが寄るように見える (クルミ状核)。核小体は目立たない。

図 33 HSIL/CIN 3 (上皮内癌) 40 歳代, 女性

頸部擦過, Pap. 染色, 対物 60 倍
N/C 比は 80%を超えており, 核は緊満している。核クロマチンは細顆粒状で密に充満し, 核小体は目立たない。しばしば敷石状に出現する。

図 34 微小浸潤扁平上皮癌 50 歳代, 女性

頸部擦過, Pap. 染色, 対物 60 倍
上皮内癌と類似する傍基底型異型細胞が出現するが, 上皮内癌に比して数が多く, 核の大小不同や多核化など多形性を増している。

図 35 角化型扁平上皮癌 50 歳代, 女性

頸部擦過, Pap. 染色, 対物 20 倍

出血・壊死性の背景に、オレンジ G 好性の細胞質を有する異型角化細胞を含む異型扁平上皮細胞が多数出現する。

図 36 非角化型扁平上皮癌 60 歳代, 女性

頸部擦過, Pap. 染色, 対物 40 倍

多稜形でライトグリーンに染まる傍基底型, 中間型悪性細胞が, 散在性あるいは緩い集塊状に出現する。

図 37 上皮内腺癌 30 歳代, 女性

頸部擦過, Pap. 染色, 対物 40 倍

きれいな背景に, 柵状あるいは羽毛状集塊を形成して出現する。重積異常, 細胞配列の乱れ, 核間距離の不均等が認められ, 核の飛び出し像がみられる。

図 38 通常型内頸部腺癌 40 歳代, 女性

頸部擦過, Pap. 染色, 対物 40 倍

重積の強い乳頭状集塊を形成して出現する。細胞質内には粘液が観察され, 核小体明瞭な偏在核を有する。集塊辺縁のほつれが目立つ。

細胞診ガイドライン^① 婦人科・泌尿器 2015年版

【子宮体部】 p51-108 に対応

子宮体部

- WHO 分類, 取扱い規約改訂に伴う子宮内膜癌組織型名の変更
- 子宮内膜細胞診報告様式 The Yokohama System
- 免疫細胞化学

本文中の図表番号は、2015年版に対応する。
ただし、今回の補遺版で追加・修正された図表については、下線を付けて表記し、区別した。

● WHO 分類, 取扱い規約改訂に伴う子宮内膜癌組織型名の変更

2010年に細胞診ガイドライン（以下、本ガイドライン）執筆時には、組織型の名称は当時用いられていた子宮体癌取扱い規約第3版に準拠した。その後子宮体癌の分類として2014年にWHO blue book 第4版が刊行され、それを受けて子宮体癌取扱い規約も第4版が刊行された。組織型の対応表は以下の通りである。なお、2020年にWHO blue book 第5版が刊行されたのを受けて子宮体癌取扱い規約も改訂作業が進行中であるが、それには次回の改訂で対応する。

表 子宮内膜上皮性病変組織型名対応表

規約第3版（本ガイドライン）	規約第4版
子宮内膜増殖症	子宮内膜増殖症
子宮内膜異型増殖症	子宮内膜異型増殖症 / 類内膜上皮内腫瘍
類内膜腺癌	類内膜癌
(1) 扁平上皮への分化を伴う類内膜腺癌	a. 扁平上皮への分化を伴う類内膜癌
(2) 絨毛腺管型類内膜腺癌	b. 絨毛腺管型類内膜癌
(3) 分泌型類内膜腺癌	c. 分泌型類内膜癌
粘液性腺癌	粘液性癌
	漿液性子宮内膜上皮内癌
漿液性腺癌	漿液性癌
明細胞腺癌	明細胞癌
扁平上皮癌	
移行上皮癌	
	神経内分泌癌
	a. 低異型度神経内分泌腫瘍
	(1) カルチノイド腫瘍
	b. 高異型度神経内分泌癌
小細胞癌	(1) 小細胞神経内分泌癌
	(2) 大細胞神経内分泌癌
混合癌	混合癌
未分化癌	未分化癌 脱分化癌

● 子宮内膜細胞診報告様式 The Yokohama System

子宮内膜細胞診の報告様式として本ガイドラインでは記述式報告様式を紹介した。2018年、日本、ギリシャ、スイスのグループによりThe Yokohama System (TYS) が提唱された。

TYS 報告様式

(1) 標本の種類

直接塗抹標本

液状化検体標本

(2) 標本の適否

検体適正

検体不適正：TYS 0

(3) 記述式細胞診結果報告

- ・ 陰性 / 悪性および前駆病変でない ; Negative for malignant tumors and precursors :
TYS 1
 - 増殖期内膜 : endometrium in proliferative phase
 - 分泌期内膜 : endometrium in secretory phase
 - 月経期内膜 : endometrium in menstrual phase
 - 萎縮内膜 : atrophic endometrium
 - 良性反応性変化 : benign reactive change
(IUD, TAM 等による変化)
 - 子宮内膜ポリープ : endometrial polyp
 - 子宮内膜腺・間質破綻 : endometrial glandular and stromal break down
- ・ 内膜異型細胞 : atypical endometrial cells (ATEC)
 - ・ 内膜異型細胞 ; 意義不明 atypical endometrial cells, of undetermined significance
(ATEC-US) : TYS 2
 - 炎症により腫瘍性病変を否定できない
 - ホルモン環境異常により腫瘍性病変を否定できない
 - 医原性変化により腫瘍性病変を否定できない
 - ・ 内膜異型細胞 ; 内膜異型増殖症 / 類内膜上皮内腫瘍, または悪性腫瘍を除外できない
atypical endometrial cells, cannot exclude atypical endometrial
hyperplasia (AEH) /endometrioid intraepithelial neoplasia (EIN)
or malignant condition (ATEC-AE) : TYS 4
- ・ 異型を伴わない子宮内膜増殖症 ; endometrial hyperplasia without atypia : TYS 3
- ・ 子宮内膜異型増殖症 / 子宮内膜上皮内腫瘍 ; atypical endometrial hyperplasia/endome-
trioid intraepithelial neoplasia : TYS 5
 - ポリープ状異型腺筋腫 : atypical polypoid adenomyoma を含む .
 - なお, 漿液性子宮内膜上皮内癌を除く .
- ・ 悪性腫瘍 ; Malignant neoplasms : TYS 6
 - 全ての悪性腫瘍を含む
 - 漿液性子宮内膜上皮内癌 : serous endometrial intraepithelial carcinoma (SEIC) ,
類内膜癌 (G1, G2, G3, 扁平上皮への分化を伴う squamous differentiation) : endo-
metrioid carcinoma (G1, G2, G3, squamous differentiation), 漿液性癌 : serous
carcinoma, 明細胞癌 : clear cell carcinoma,
 - 粘液性癌 : mucinous carcinoma, 扁平上皮癌 : squamous carcinoma,
 - 混合癌 : mixed carcinoma,
 - 未分化癌 : undifferentiated carcinoma,
 - 内膜間質肉腫 : endometrial stromal sarcoma,

平滑筋肉腫：leiomyosarcoma, 癌肉腫（同所性，異所性）：carcinosarcoma (homologous type, heterologous type),
 その他の悪性腫瘍
 子宮外悪性腫瘍：extrauterine malignant tumor

TYS におけるカテゴリーと臨床的取り扱いは以下の表のとおりである。

表 The Yokohama System による子宮内膜細胞診報告様式

カテゴリー		臨床的取り扱い
1 検体不適正 Unsatisfactory for evaluation	TYS 0	・3 か月以内での再検 ・臨床医判断で，生検等の他の手法の検査を考慮（注）
2 陰性 / 悪性および前駆病変でない Negative for malignant tumors and precursors	TYS 1	臨床的なフォロー
3 内膜異型細胞；意義不明 Atypical endometrial cells of undetermined significance (ATEC-US)	TYS 2	・3 か月以内での再検 ・臨床医判断で，生検等の他の手法の検査を考慮
4 異型を伴わない子宮内膜増殖症 Endometrial hyperplasia without atypia	TYS 3	子宮鏡や内膜生検を含むフォロー
5 内膜異型細胞；異型増殖症 / 類内膜上皮内腫瘍，または悪性腫瘍を除外できない Atypical endometrial cells, cannot exclude atypical endometrial hyperplasia (AEH) / endometrioid intraepithelial neoplasia (EIN) or malignant condition (ATEC-AE) :	TYS 4	子宮鏡や内膜生検を含むより積極的なフォロー
6 子宮内膜異型増殖症 / 子宮内膜上皮内腫瘍 Atypical endometrial hyperplasia (AEH) / endometrioid intraepithelial neoplasia (EIN)	TYS 5	子宮鏡や内膜生検を含むより積極的なフォロー
7 悪性腫瘍 Malignant neoplasms	TYS 6	子宮鏡や内膜生検を含むより積極的なフォローおよびステージ決定

（注：高齢者などで内膜が萎縮していることが確認される場合には臨床的に「陰性」と判断される場合がある）

現行では対策型検診で陰性，疑陽性，陽性の3段階分類が正式に採用されている。TYS と3段階分類の対応は以下のようになる。

検診3段階分類	TYS
陰性	TYS 1, TYS 2
疑陽性	TYS 2, TYS 3, TYS 4, TYS 5
陽性	TYS 6

ガイドライン **図 30** に TYS カテゴリーを当てはめると，下図の通りとなる。

図 30-1

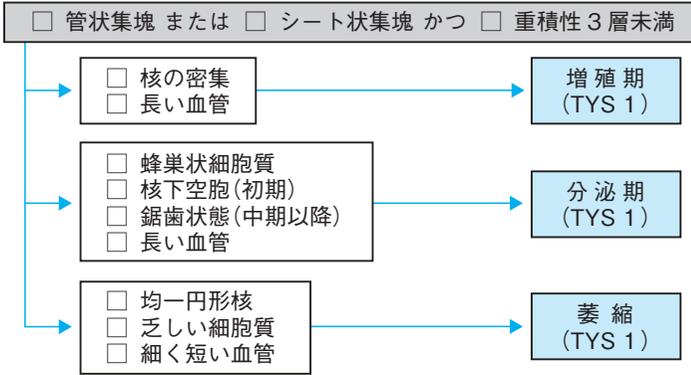


図 30-2

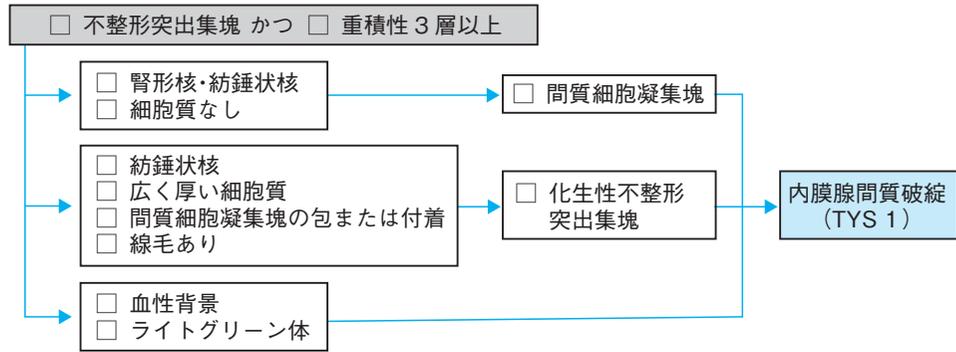


図 30-3

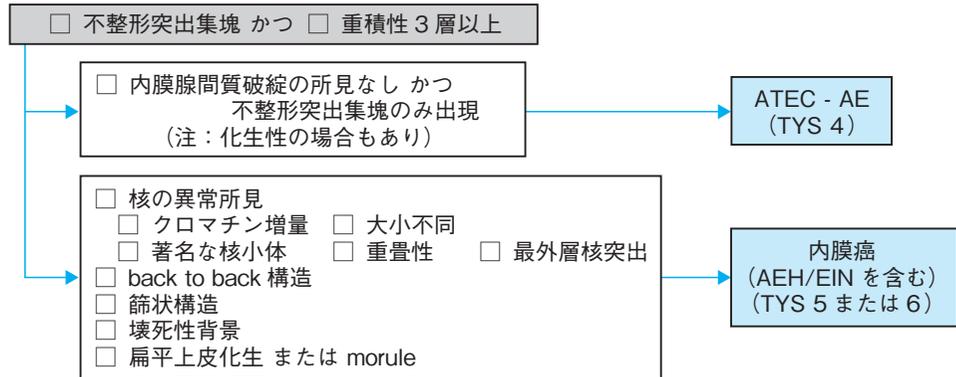


図 30-4



注) 「異型のない増殖症」において、「拡張・分岐集塊 5 個以上」については、現在のところ科学的根拠はない。

図 30-5



図 30 SP-LBC 標本での細胞判定法

● 免疫細胞化学

a. 分化度や悪性度判定のための染色

不正確な記述がある点を、以下のように訂正する。**図 79** に PTEN の染色を追加する。

誤	正
特に <i>PTEN</i> は、type 1 の子宮体癌では他の癌より高頻度で発現が、後述の type 2 の子宮体癌ではほぼ発現しない。	特に <i>PTEN</i> は、type 1 の子宮体癌では他の癌より高頻度でタンパク質の発現消失、あるいは減弱を示すが、後述の type 2 の子宮体癌ではほぼ発現が保たれる。

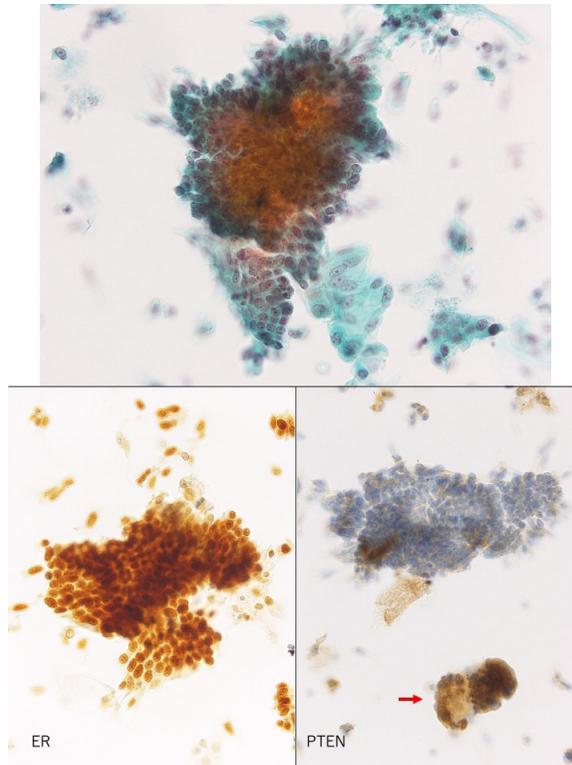


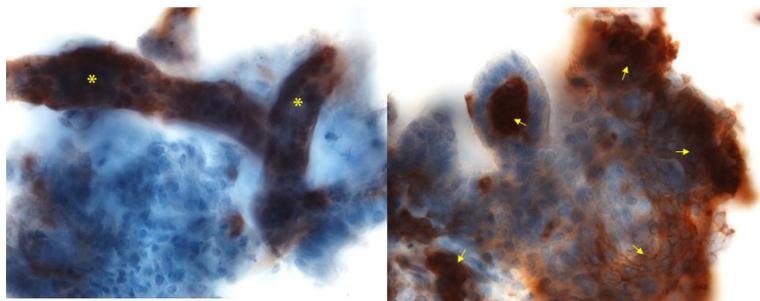
図 79 類内膜癌 (G1) 50 歳代前期, 女性

ブラシ採取 LBC 標本, 上: Pap 染色 対物 40 倍 下左: ER の免疫細胞化学, 対物 40 倍 下右: PTEN の免疫細胞化学, 対物 40 倍

ER は核内に局在しており, 殆どの細胞が陽性を示す。PTEN は発現の欠失を認める。一方, 正常内膜腺細胞は核, 細胞質ともに発現している (矢印)。

e. 子宮内膜良性病変と子宮体癌との鑑別における染色

EGBD と類内膜癌の鑑別に細胞診標本で CD10 の免疫染色を応用する試みを紹介する。



追加図 類内膜癌(G1) (左) と子宮内膜腺間質破綻 (右) での CD10 免疫細胞化学染色 (対物 40 倍)

ブラシ採取 LBC 標本,

類内膜癌 (G1) では, 癌細胞集塊の外側から貫通し, 内側で分岐する CD10 陽性の小管状構造 (*) を認め, これらは線維血管間質である。子宮内膜腺間質破綻では, 化生細胞集塊に付着ないし含有される間質細胞凝集塊 (矢印) に一致して, CD10 が陽性である。

卵巣

- 基本方針
- 主な改訂点 1
- 主な改訂点 2
- 主な改訂点 3
- 主な改訂点 4
- 図のタイトルの変更
- 文献

本文中の図表番号は、2015年版に対応する。
ただし、今回の補遺版で・修正された図表については、
下線を付けて表記し、区別した。

● 基本方針

2015年版の「卵巢」については、極めて完成度が高く、その内容の大半は、写真・イラスト等含めて現時点での利用に十分に耐えうるものと思われる。したがって、今回の改訂は必要最小限にとどめることとした。

● 主な改訂点 1

全編を通し、卵巢腫瘍取扱い規約第2版に基づく項目および組織型の名称を、卵巢腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約病理編第1版¹⁾に基づく名称に読み替えることとする。

● 主な改訂点 2

総論 E. 卵巢腫瘍細胞診への応用 2015年版 ① p131 ~

免疫細胞 / 組織化学と遺伝子解析の役割と意義

ゲノム医療、癌の個別化治療につなげる観点からも、卵巢腫瘍の分子遺伝学的知見が多数蓄積されている。WHO Classification of Tumours. Female genital tumours, 5th ed (以下WHO第5版)²⁾では、各卵巢腫瘍について原因と発生経路および最新の知見に基づいた記載がなされ、必要に応じて概念や定義、位置づけが再考された。

表3 卵巢腫瘍におけるマーカーの応用

腹水細胞診のセルブロック検体を対象とするマーカーの代表的かつ日常的なマーカーとして以下を追加する(卵巢腫瘍の組織型推定に有用なものに限定)。

組織型推定: Napsin A 明細胞癌に特異性が高く、他の卵巢上皮性腫瘍との鑑別に有用である。

● 主な改訂点 3

各論 A. 表層上皮性・間質性腫瘍 2015年版 ① p135 ~

低異型度漿液性腫瘍・粘液性腫瘍・類内膜腫瘍・漿液粘液性腫瘍において、微小浸潤を伴う境界悪性腫瘍は、浸潤巣の大きさが5mm未満の場合に診断される。

漿液性癌は低異型度漿液性癌、高異型度漿液性癌に分類され、組織発生の観点から両者は基本的に別個の腫瘍に位置づけられる。

低異型度漿液性癌は本邦では全漿液性癌の数%程度を占めるに過ぎない稀な腫瘍で、平均年齢は50代前半と高異型度に比べて年齢層が低い。組織学的には、比較的小型で均一な腫瘍細胞が乳頭状に増殖する像が基本で、境界悪性腫瘍を背景にしばしば有する。高異型度に比べて核分裂像は少なく高倍率10視野あたり通常3~5個である。p53の変異は見られない。

高異型度漿液性癌は、漿液性癌の大半を占める、もっとも頻度の高い卵巢上皮性悪性腫瘍である。好発年齢は60代前半であり、他の組織型に比べIII期で発見されることが圧倒的に多い。現在ではその発生は卵管であることがほぼ認められており、卵管漿液性癌が早期に卵巢に転移し発育するものと考えられている。この観点から、高異型度漿液性癌が想定される症例では、卵管が肉眼的に正常に見えてもSEE-FIMプロトコル(protocol of sectioning and extensively examining the fimbriated end; 卵管本体は2~3mm間隔の短軸、卵管采は長軸方向

の裁断による全割全包埋)に則って検索する必要がある。なお、WHO 第5版では、(1) 卵管が同定できない、あるいは卵管の遠位が卵巣とともに腫瘤に巻き込まれている場合、(2) 卵管が同定可能で漿液性卵管上皮内癌 serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) を伴っている場合には卵管原発と見なす診断基準を提案している。これに従えば、両側卵管が卵巣病変と離れており、かつ SEE-FIM プロトコルによる十分な検索がなされた上で卵管病変がない場合のみ卵巣原発とされる。組織学的には、N/C が高く強い核異型を示す腫瘍細胞が乳頭状～充実性に発育し多数の核分裂像を伴う。p53 の変異を伴う。BRCA1 あるいは BRCA2 の生殖細胞系列の病的バリエーションに起因する遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer : HBOC) の部分像として発症することがある。

粘液性腫瘍のうち内頸部様粘液性境界悪性腫瘍は、現在では漿液粘液性境界腫瘍の名称で呼ばれる。このカテゴリーには、従来混合上皮性境界悪性腫瘍とされていた腫瘍が含まれる。

移行上皮性腫瘍は、ブレンナー腫瘍と名称変更され、良性ブレンナー腫瘍、境界悪性ブレンナー腫瘍、悪性ブレンナー腫瘍を含む。従来このカテゴリーに含まれていた移行上皮癌は高異型度漿液性癌に包括された。

◎ 主な改訂点 4

各論 G. 腹膜腫瘍 2015年版 ① p145～

腹膜腫瘍のうち、従来腹膜原発漿液性癌とされてきたものは、前述の通り現在では卵巣高異型度漿液性癌と同様に、卵管上皮にその起源を有するとする立場が主流となっている。WHO 第5版では、十分な検索によって卵巣・卵管に病変がない場合に腹膜原発とされる。

◎ 図のタイトルの変更

2015年版 ① p126～

図 10-6 左下 低異型度漿液性癌

図 10-7 左下 高異型度漿液性癌

図 10-9 左下 高異型度漿液性癌

2015年版 ① p134

図 14 高異型度漿液性癌

2015年版 ① p147～

図 17, 18, 22, 23 高異型度漿液性癌

◎ 文献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本病理学会 (編) : 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約 病理編, 第1版, 金原出版, 2016
- 2) Cheng AN, Ellinson LH, Gilks CB et al : Tumours of the ovary. in WHO Classification of Tumours Editorial Board (ed) : WHO Classification of Tumours : Female Genital Tumours, 5th ed. IARC, Lyon, 2020, pp31-167

細胞診ガイドライン^① 婦人科・泌尿器 2015年版

【泌尿器】 p167-210 に対応

泌尿器

本文中の図表番号は、2015年版に対応する。
ただし、今回の補遺版で追加・修正された図表については、下線を付けて表記し、区別した。

2022年にパリシステム（The Paris System）の第2版及び泌尿器領域のWHO第5版が発刊された。今後これらは世界的に広く用いられることが想定される。日本臨床細胞学会として準拠した内容を提示する必要があると考える。出版が直近に行われたため、第2版での改正点が十分に検討出来ていない状況である。また、現状と前回の細胞診ガイドラインとの間に大きな齟齬はない。従って、今回の改定では変更事項の提示は行わず、2025年に発刊予定の細胞診ガイドライン全面改定時に刷新を行うこととした。