

子宮内膜細胞診のポイント

大分県内膜ワークショップ

久留米大学病院 病理診断科・病理部

山口知彦



本日の内容

- 不正性器出血
- 検体処理法の違いによる細胞像の比較
- 正常子宮内膜の組織像とLBCを用いた子宮内膜の細胞像
- 本日の子宮内膜細胞診標本について

本日の内容

- 不正性器出血
- 検体処理法の違いによる細胞像の比較
- 正常子宮内膜の組織像とLBCを用いた子宮内膜の細胞像
- 本日の子宮内膜細胞診標本について

ホルモンバランスについて

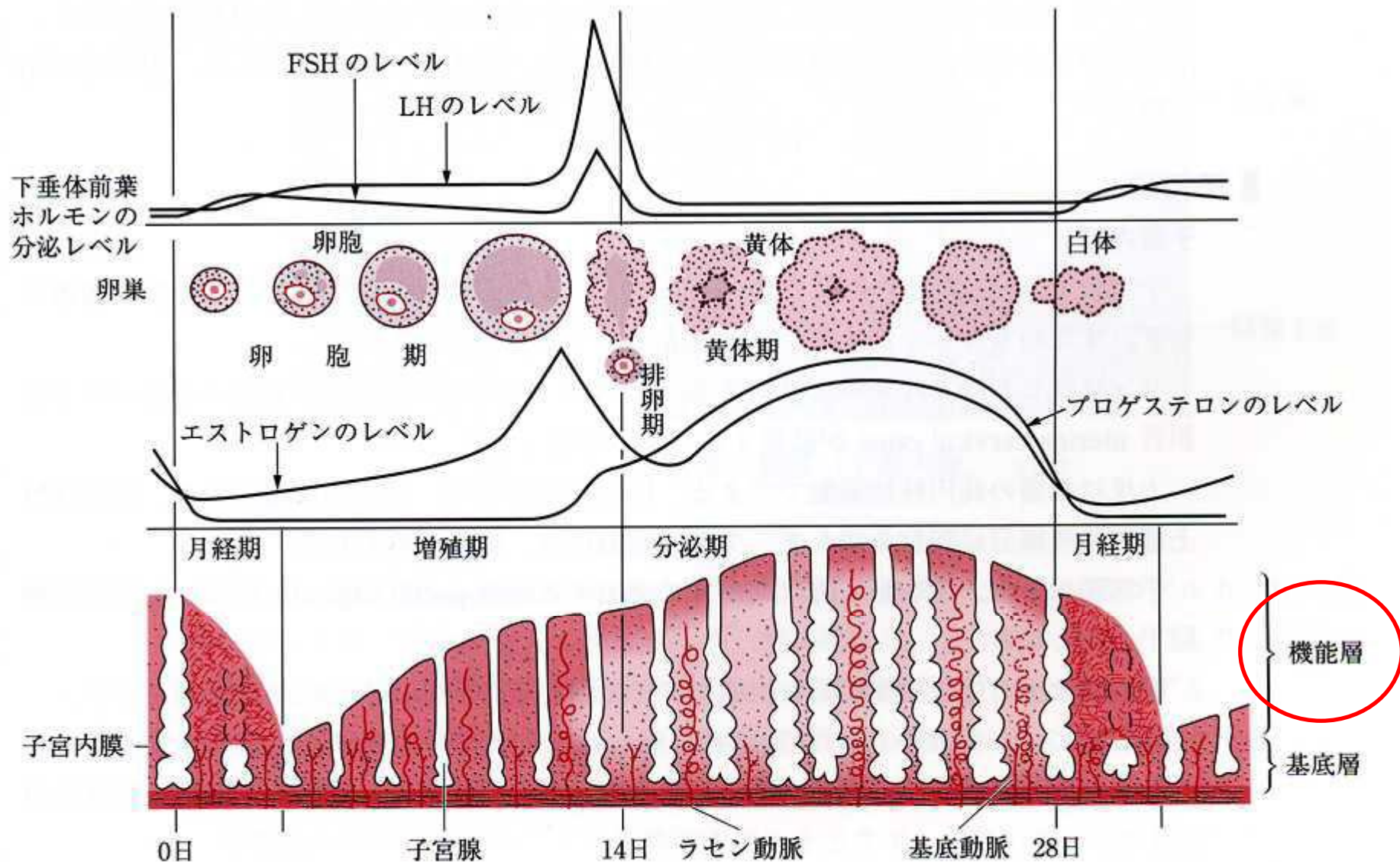
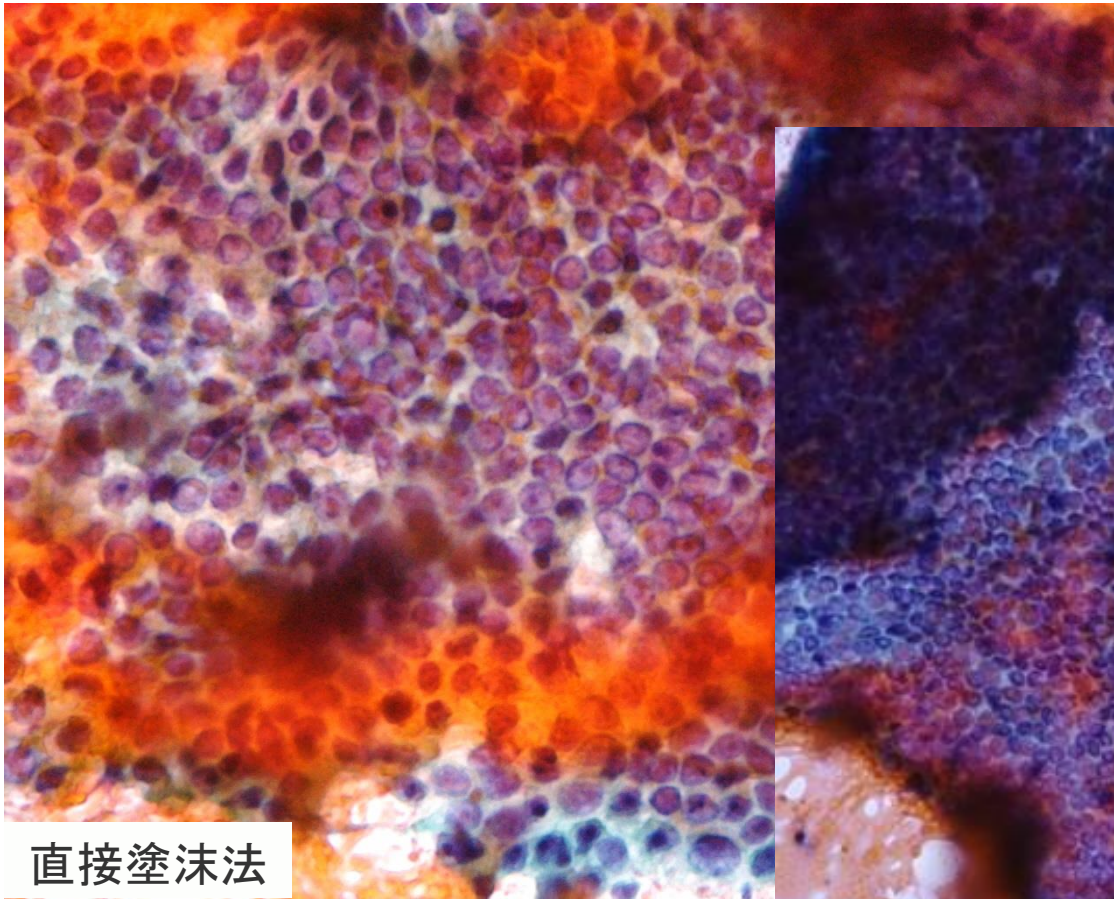


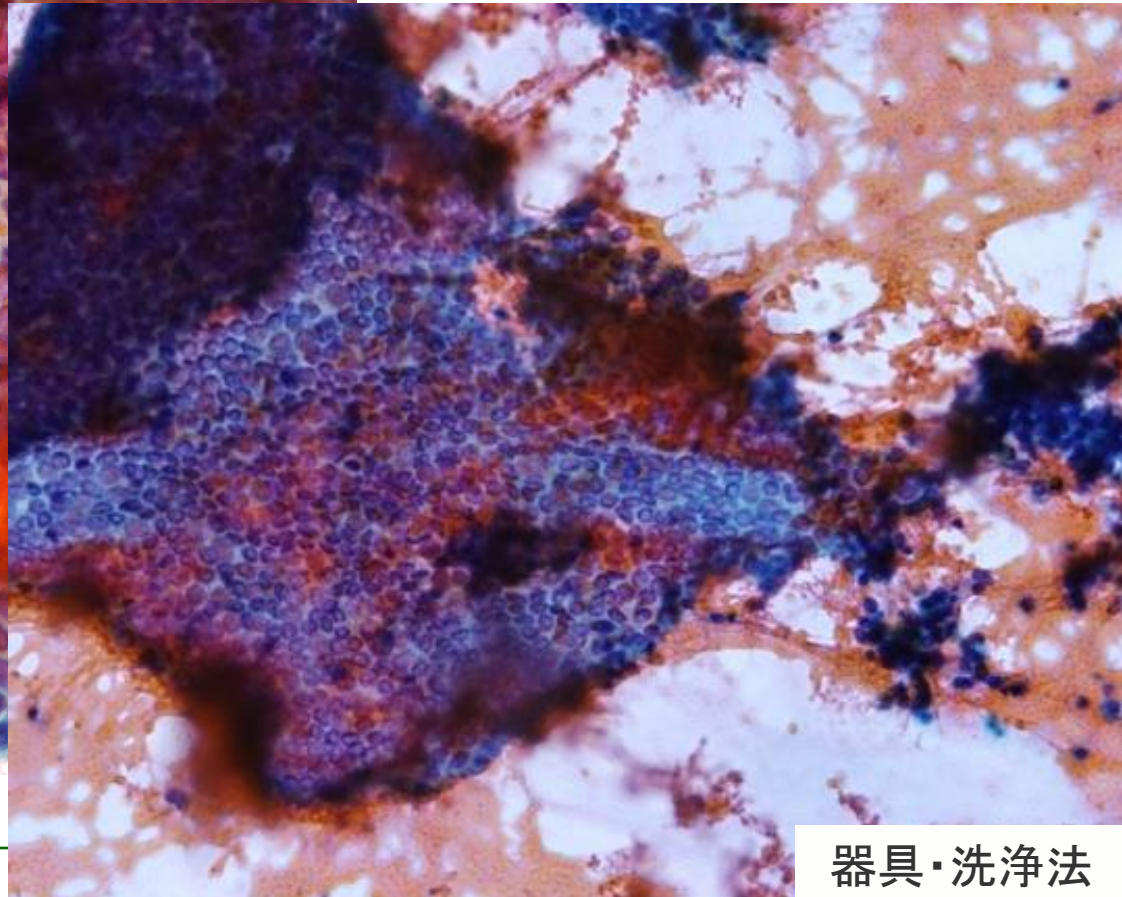
図 14-14 性周期

内膜細胞診の出血性背景

子宮内膜スミアでは出血による背景のため、ときに鏡検しづらい検体に遭遇し、細胞判定に少なからず影響を与えている



直接塗沫法



器具・洗浄法

子宮出血について

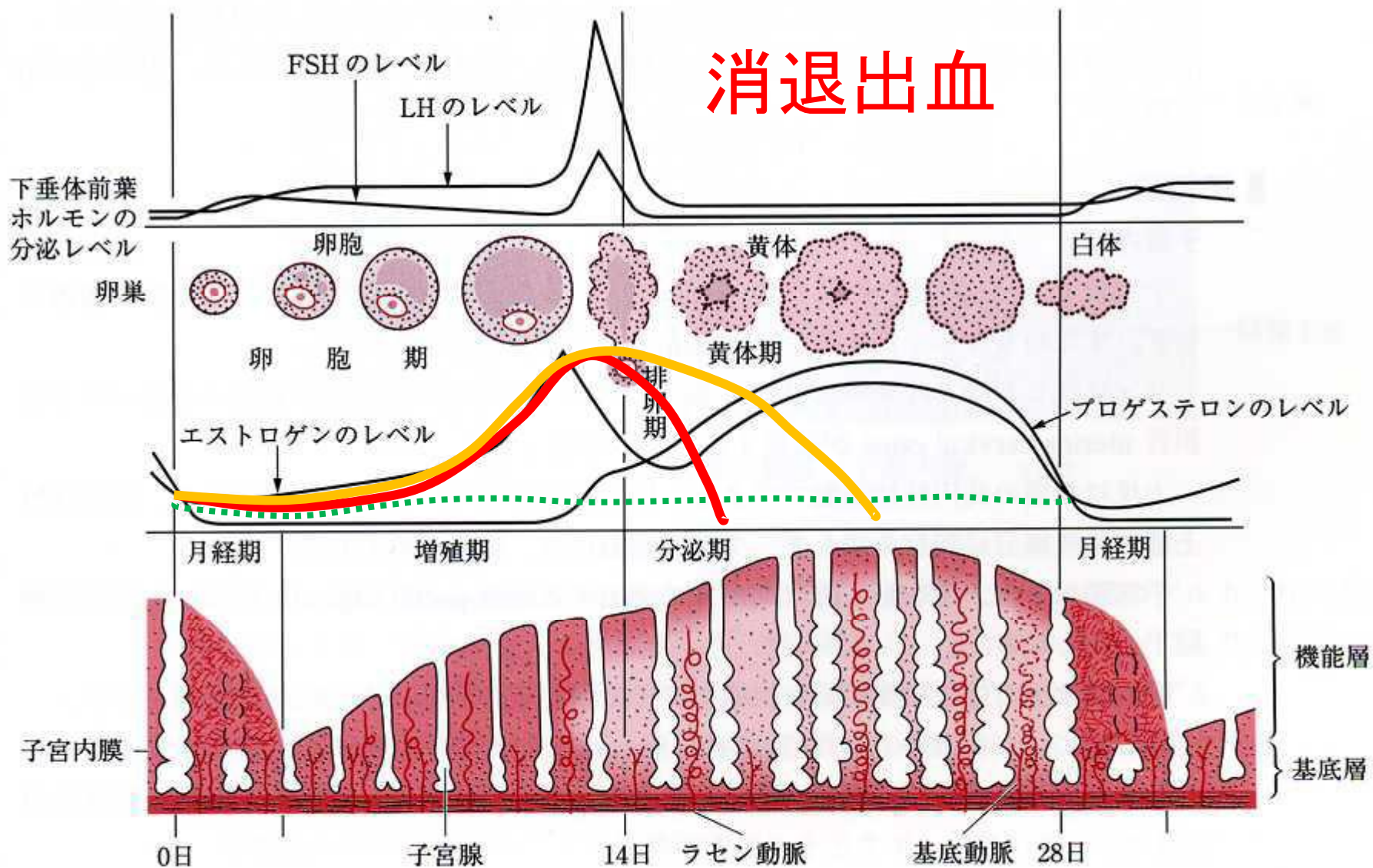
■ 機能的出血

エストロゲンとプロゲステロンの分泌のバランスが崩れ起こる

- ・正常の月経のようにエストロゲンとプロゲステロンの両方の分泌が減少することによって起こる**ホルモンの消退出血**といい、プロゲステロンの分泌が起こらずエストロゲンのみの減少により**消退出血**が起こる事がある
- ・エストロゲンが減少せずに持続的に分泌されると子宮内膜が異常に厚くなり、ついには栄養が回らなくなり出血を来すものを**破綻出血**といい、多量に出血することがある

■ 器質性出血

腫瘍や炎症、外傷などによる局所の組織障害があり、その部位から出血を起こす



消退出血

図 14-14 性周期

破綻(はたん)出血

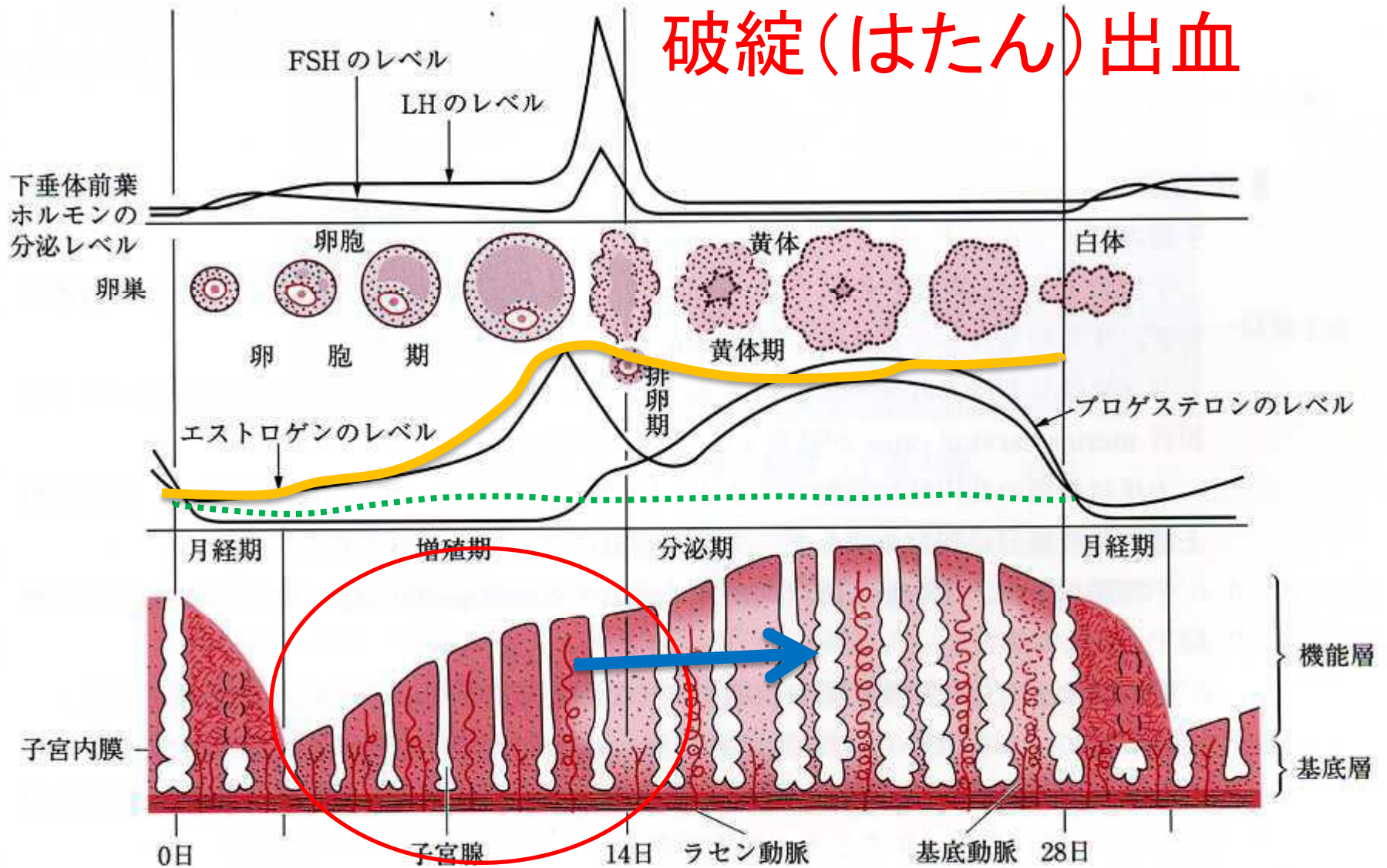


図 14-14 性周期

無排卵を伴う機能性出血

1. Endometrial glandular and stromal breakdown(EGBD)

プロゲステロンの分泌がなく、増殖期のままでエストロゲンの分泌が低下する(エストロゲン消退出血)と内膜腺管と間質が崩壊
一つの症状であって、決して腫瘍性病変ではない

2. 不整増殖期(Disordered proliferative phase(DPP))

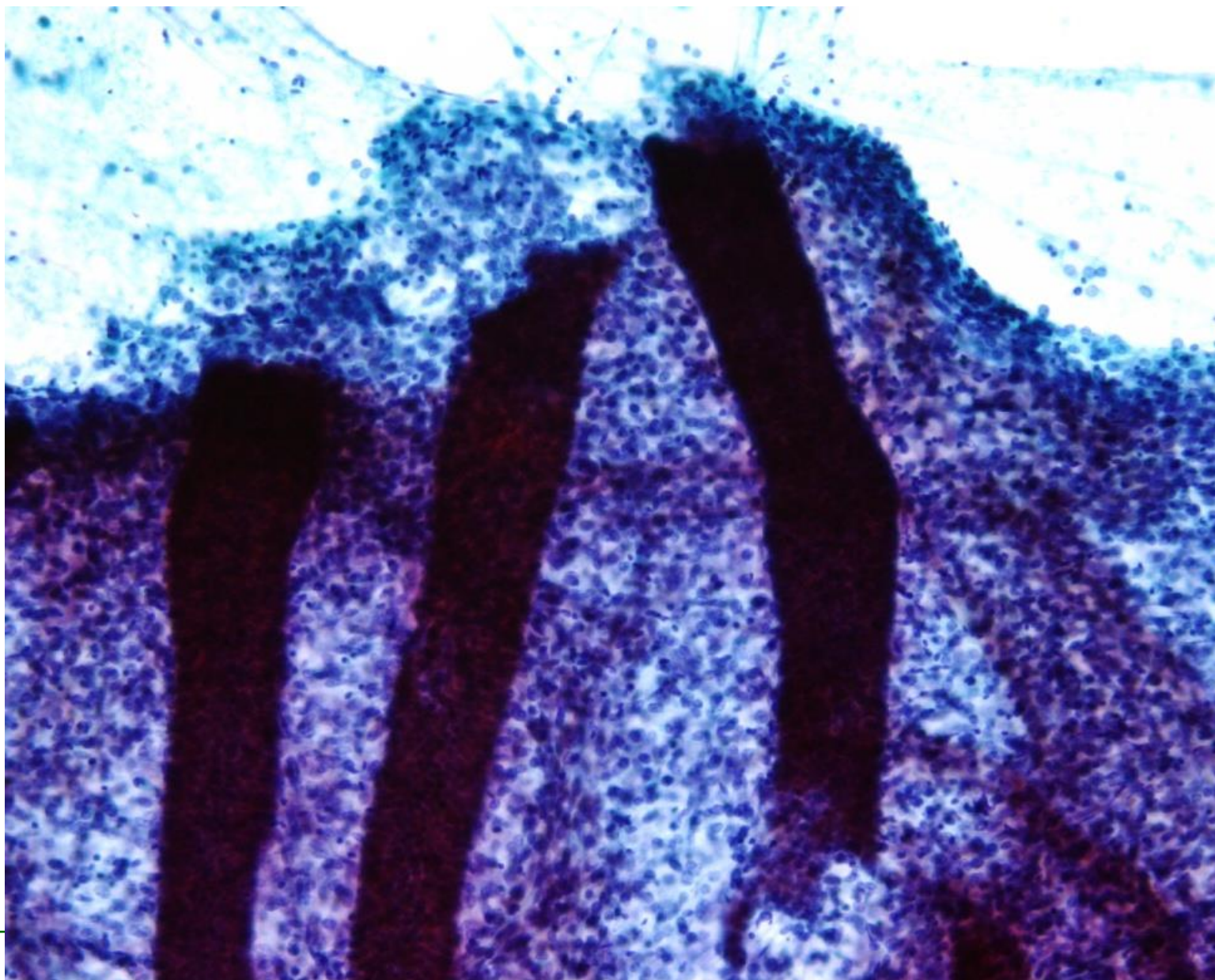
排卵がなくエストロゲン分泌が続くときにみられる。増殖期内膜であり、一部に不整に拡張した腺管が認められる。不整増殖期(DPP)は単純型子宮内膜増殖症と連続した病変である

思春期から更年期、老年期まであらゆる年齢層に起こる

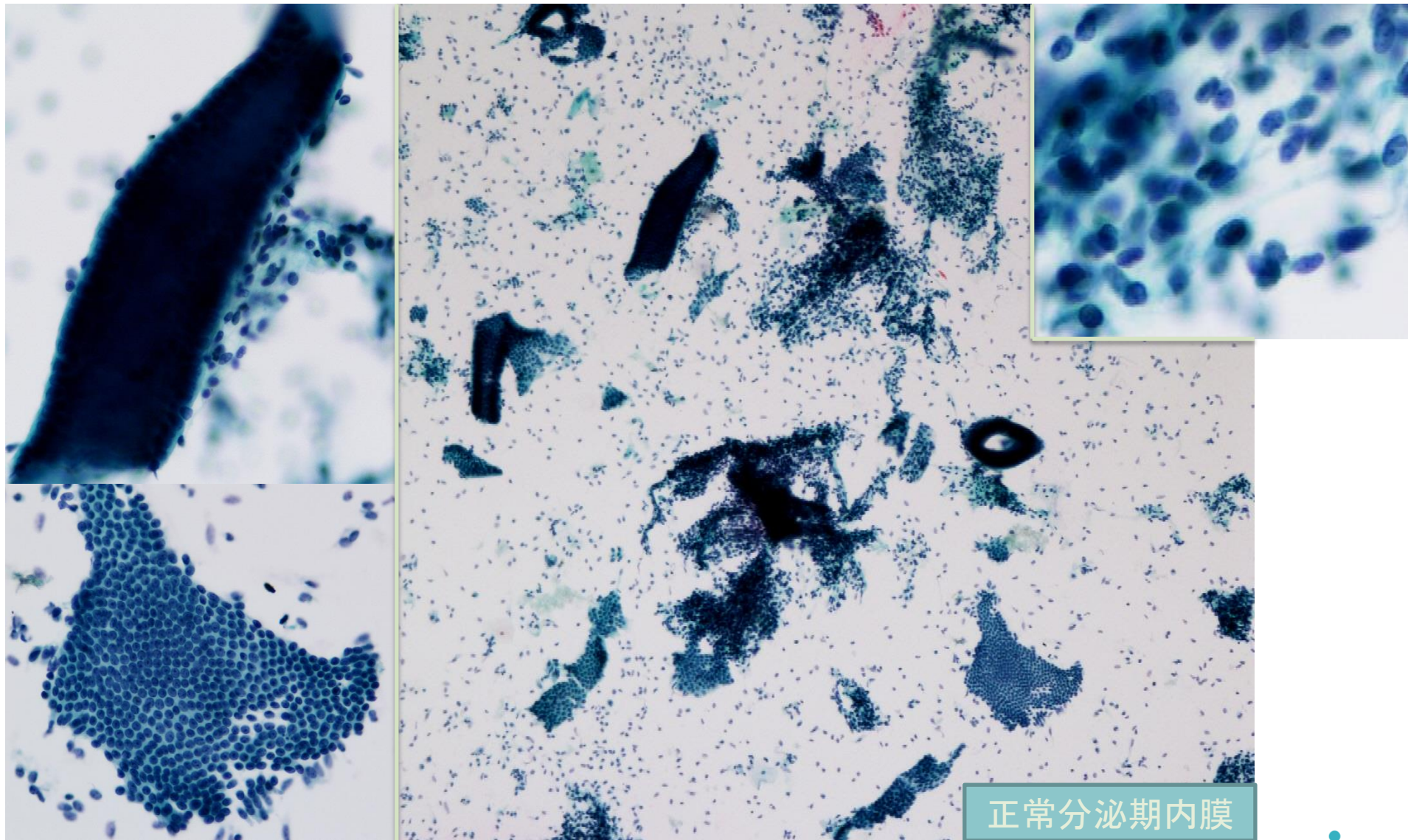
本日の内容

- 不正性器出血
- 検体処理法の違いによる細胞像の比較
- 正常子宮内膜の組織像とLBCを用いた子宮内膜の細胞像
- 本日の子宮内膜細胞診標本について

器具洗浄法で処理した子宮内膜の細胞像



LBC法を用いた子宮内膜の細胞像



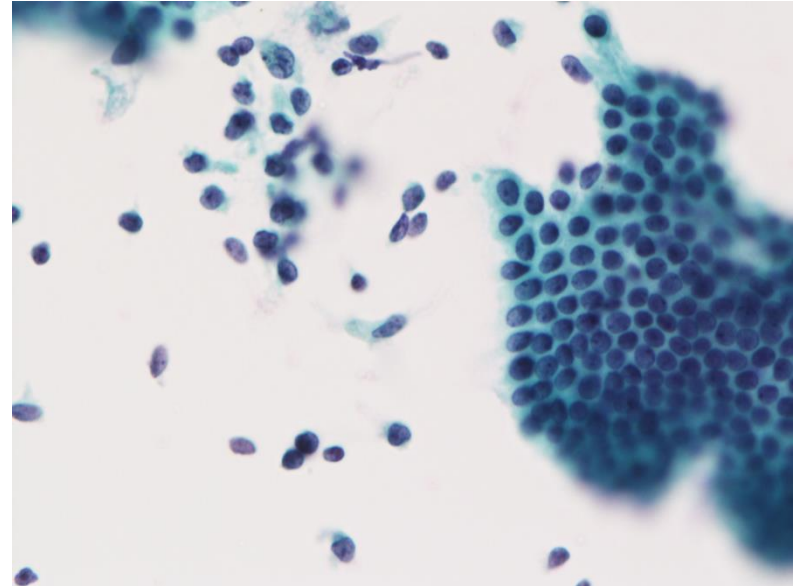
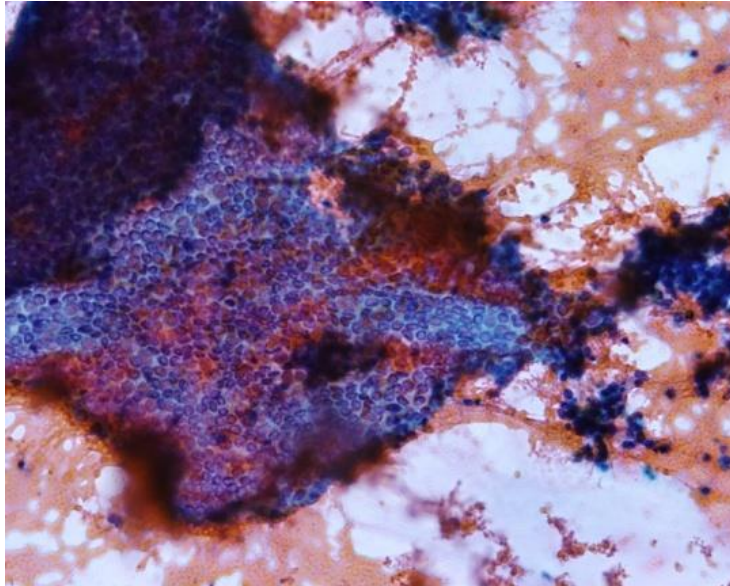
正常分泌期内膜

出血性および腫瘍性背景の所見

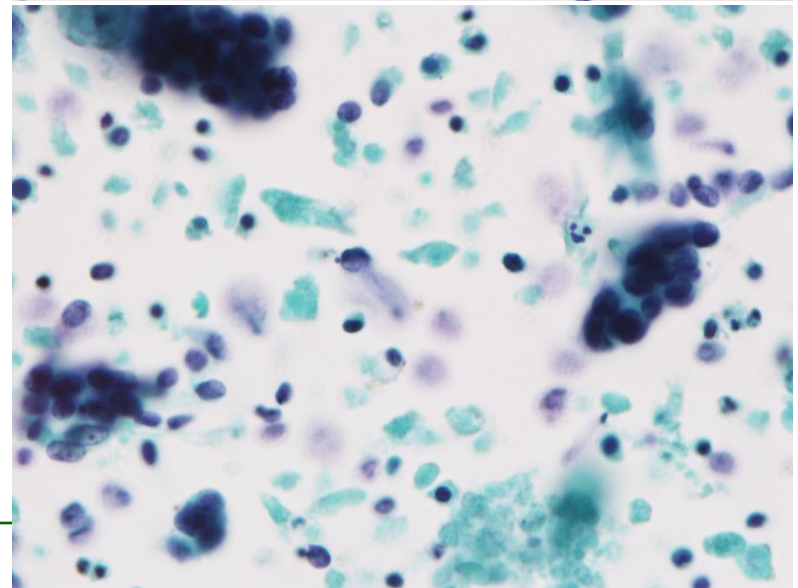
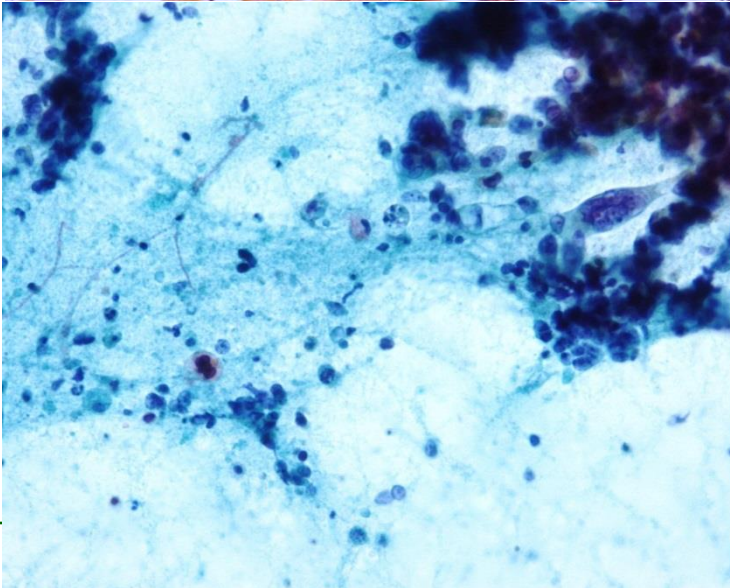
器具・洗浄法

LBC法

赤血球



壊死物質

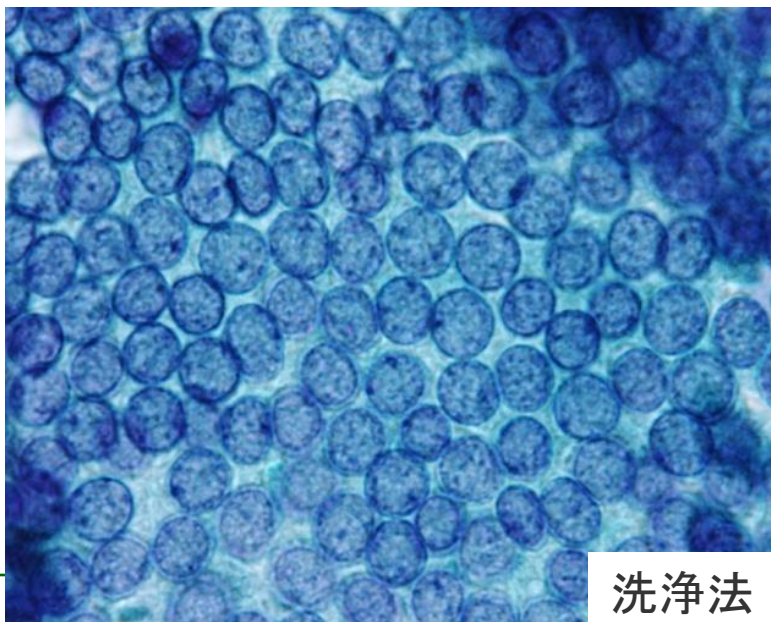


検体処理法の違いによる細胞像の比較

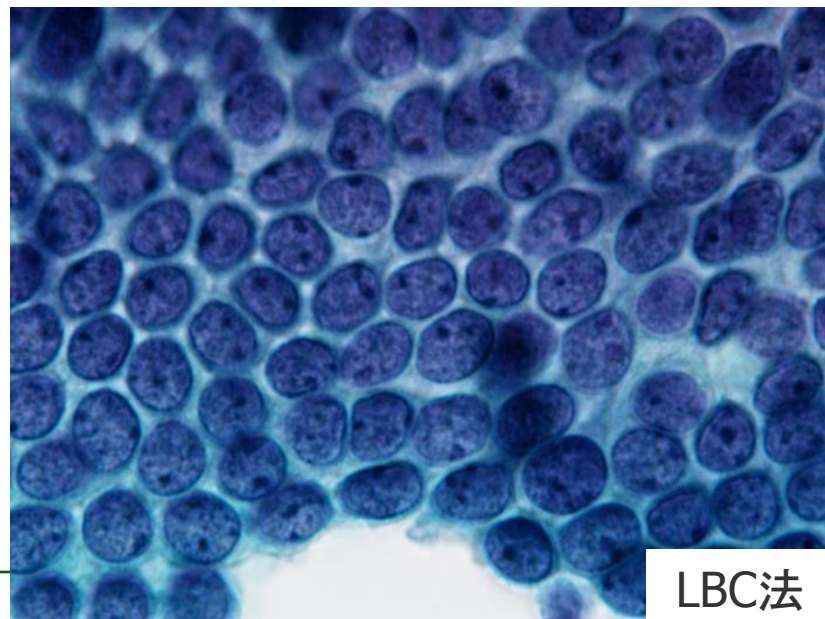
	洗浄法	LBC法
細胞の保存状態	細胞への負荷 (生食水での器具の洗浄)	採取時の状態
上皮成分と間質成分	一塊	分離
背景の赤血球	明瞭	不明瞭
壊死物質	不明瞭	明瞭

増殖期内膜

× 1,000

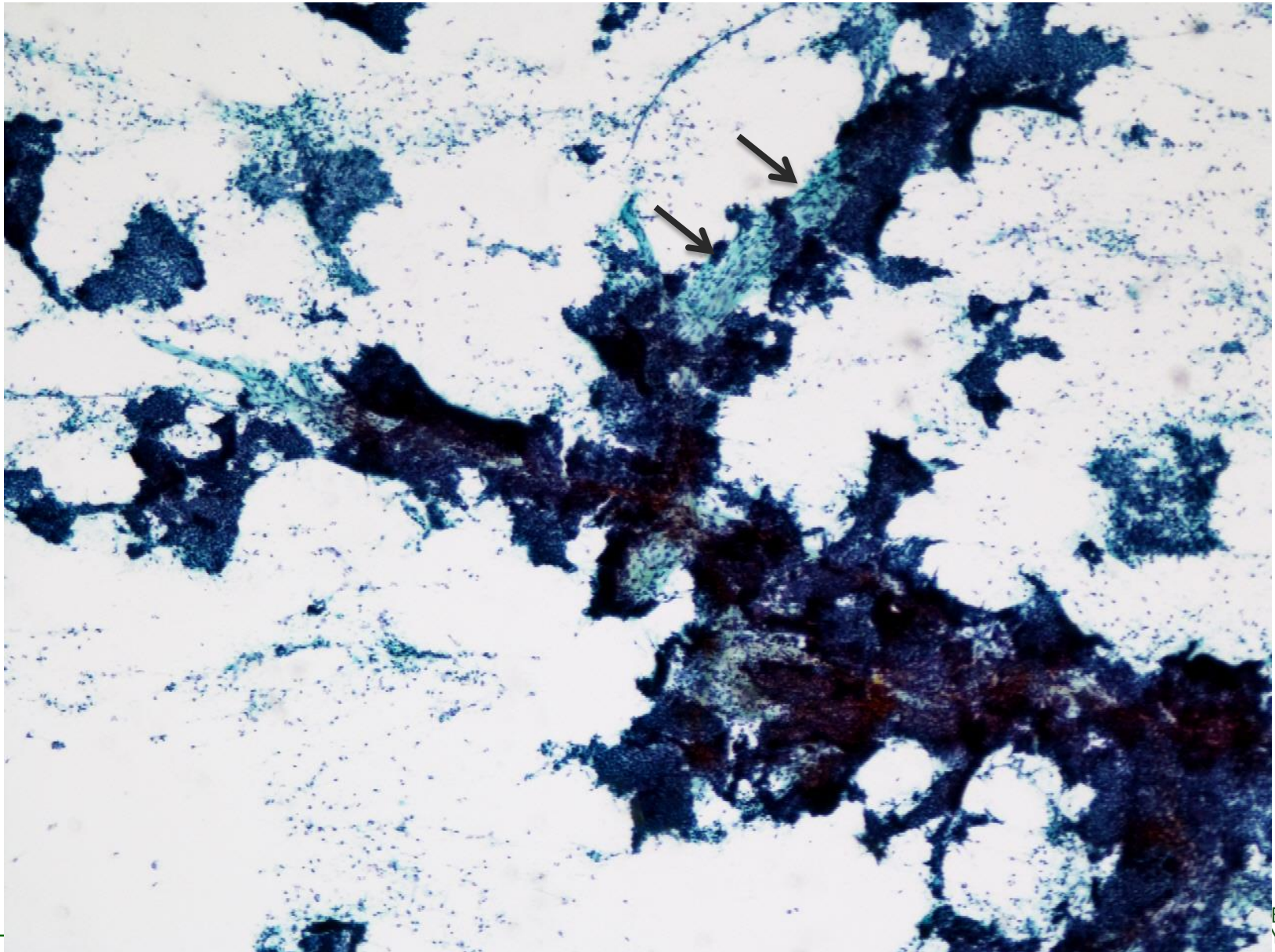


洗浄法

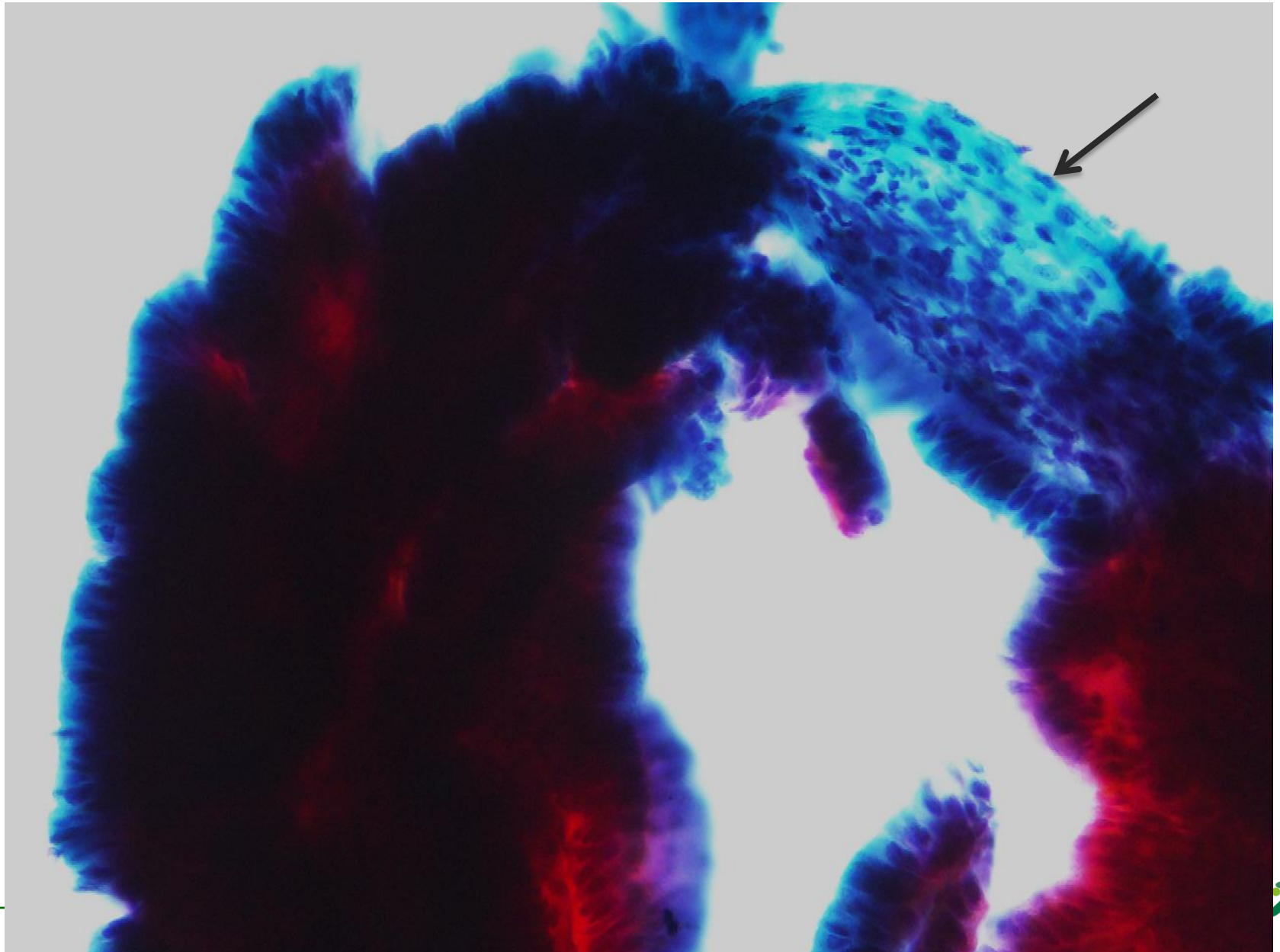


LBC法

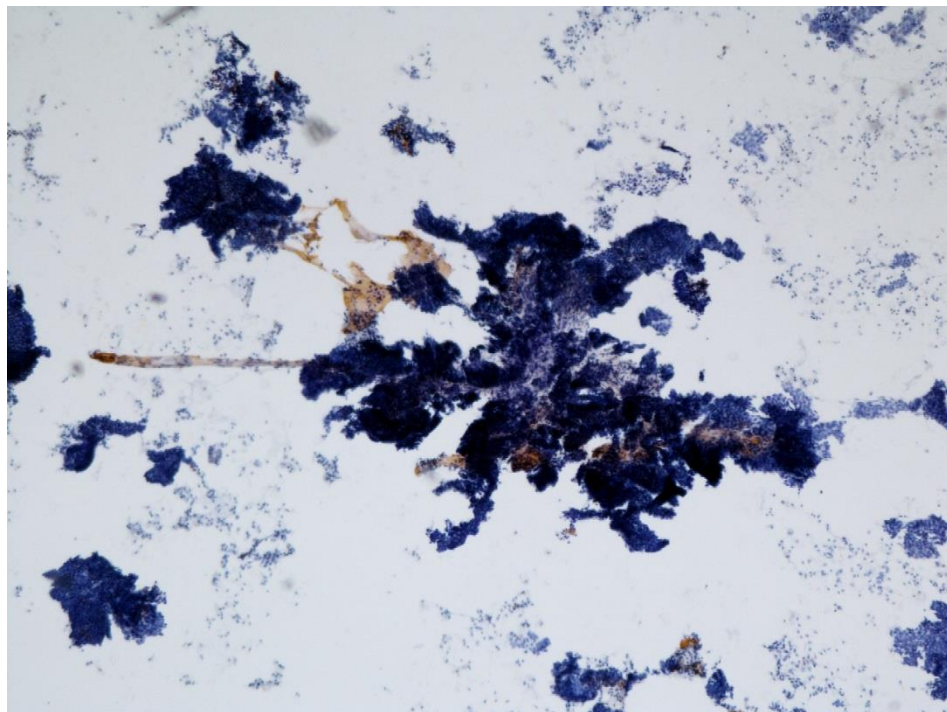
洗浄法における類内膜腺癌の細胞像



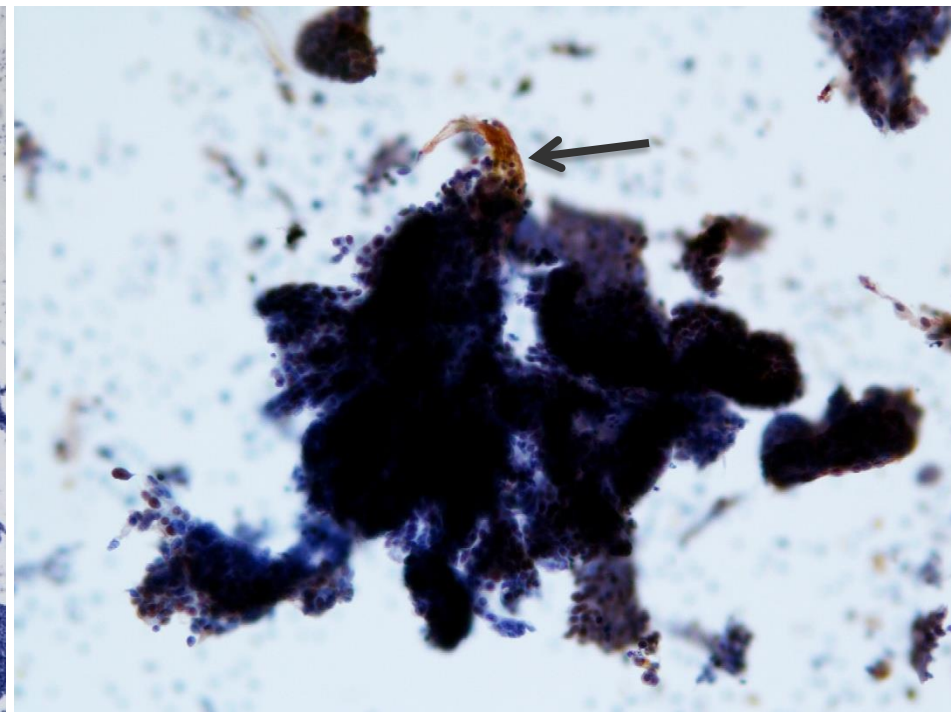
LBC法における類内膜腺癌の細胞像



間質成分 (stromal A) のfibronectin発現



洗浄法



LBC法

類内膜腺癌Grade 1

洗浄法とLBC法における細胞所見の比較

	洗浄法			LBC法		
	正常 または良性	内膜増殖症	類内膜 腺癌	正常 または良性	内膜増殖症	類内膜 腺癌
壊死物質	0.0	0.0	40.7	0.0	0.0	36.6
Stromal A	0.0	14.7	49.4	0.0	0.0	17.0
樹枝状集塊	0.0	0.0	35.8	0.0	0.0	19.5
重積性集塊	27.0	58.8	90.1	57.8	100	100

数値:%表示

1-3. 内膜細胞診の正診率

		病理組織診断			
		正常または良性	内膜増殖症	内膜癌	正診率
洗浄法					
	陰性	98	8	5	82.7%*
細胞診	疑陽性	13	25	12	79.0%#
	陽性	0	1	64	
LBC法					
	陰性	36	2	1	80.7%*
細胞診	疑陽性	9	6	4	83.3%#
	陽性	0	0	25	

* : 全体の正診率, # : 内膜癌の正診率

LBCの細胞像について

直接塗沫法



重積性集塊



自然沈降法

シュアパス

TACAS

器具・洗淨すり合わせ法



すり合わせて平面的



フィルター法

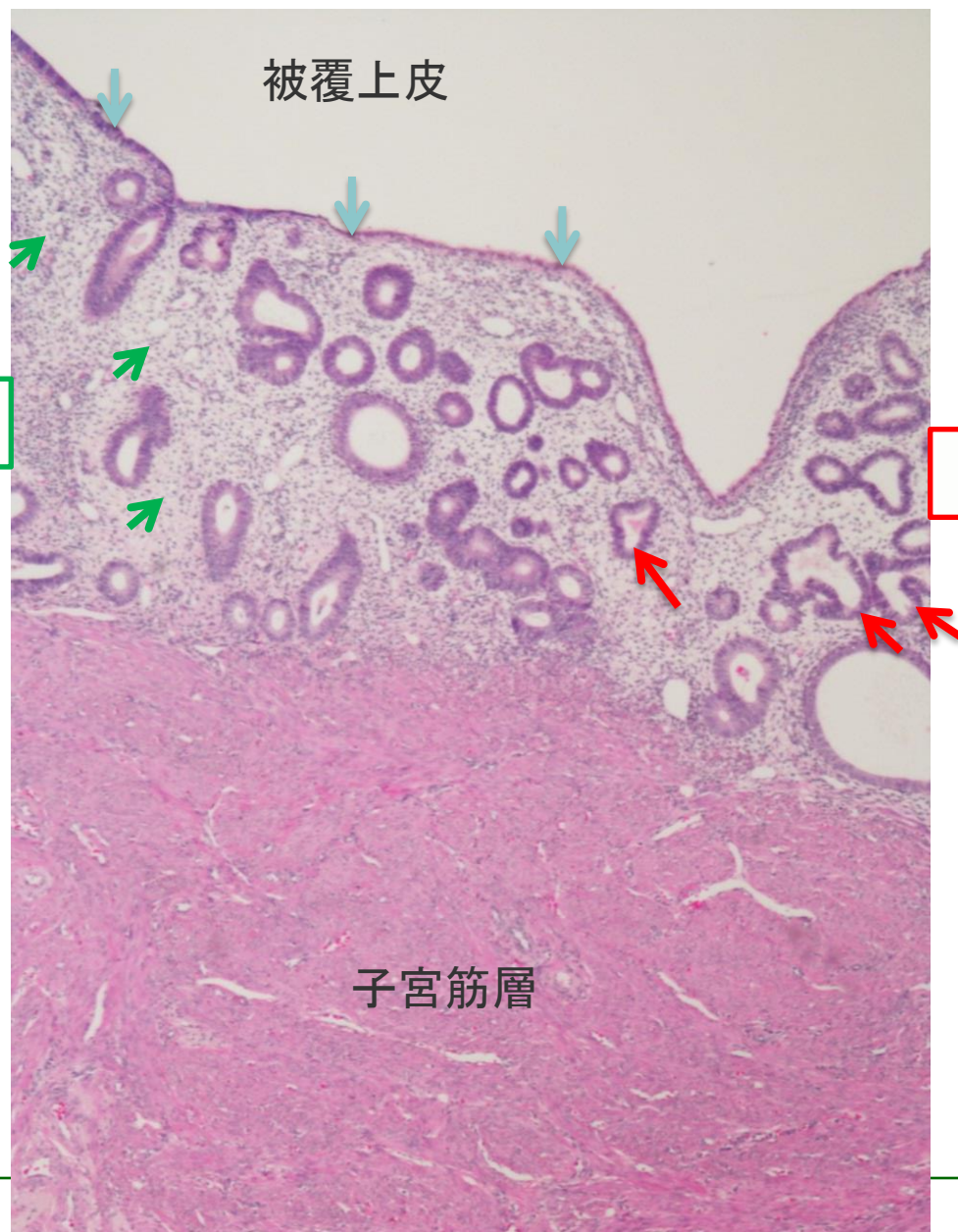
ThinPrep

Cellprep

本日の内容

- 不正性器出血
- 検体処理法の違いによる細胞像の比較
- 正常子宮内膜の組織像とLBCを用いた子宮
内膜の細胞像
- 本日の子宮内膜細胞診標本について

正常子宮內膜組織像

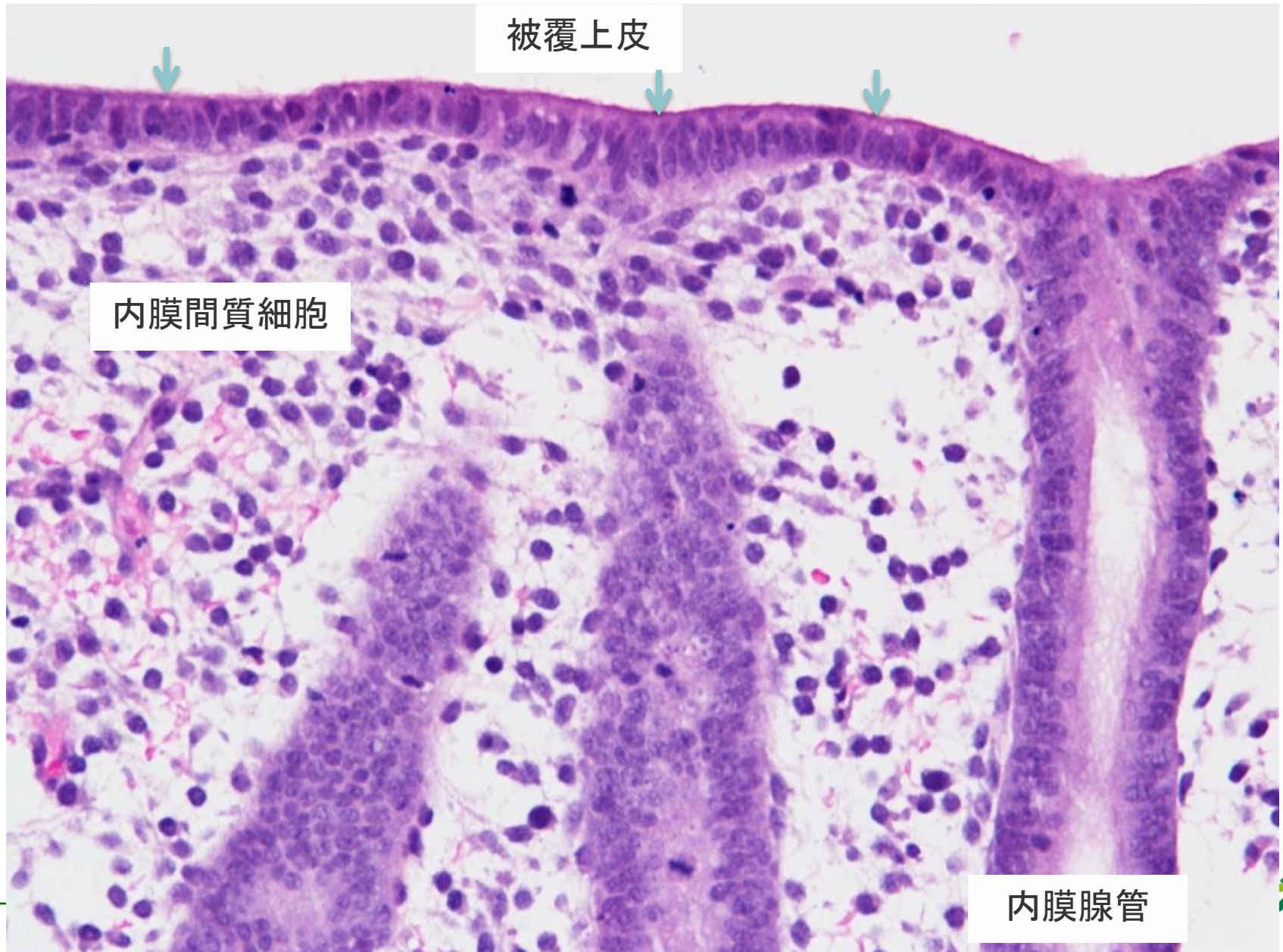


内膜間質細胞

内膜腺管

子宮筋層

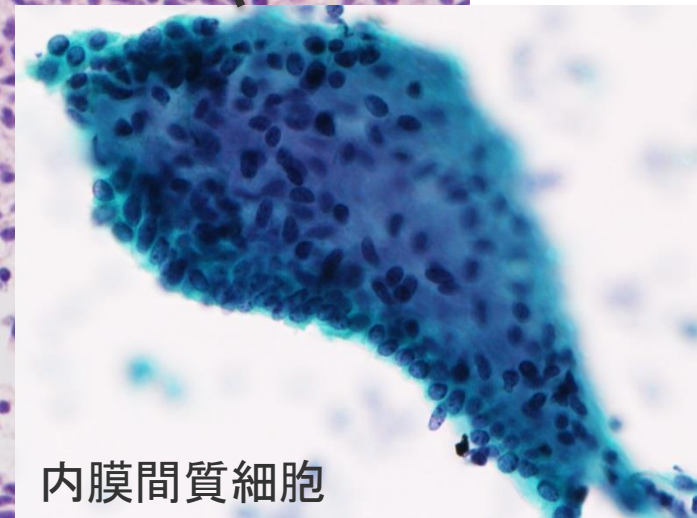
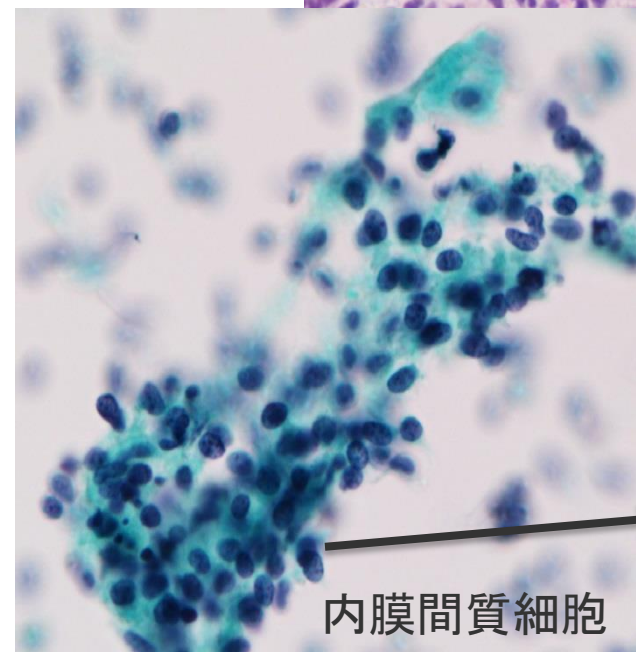
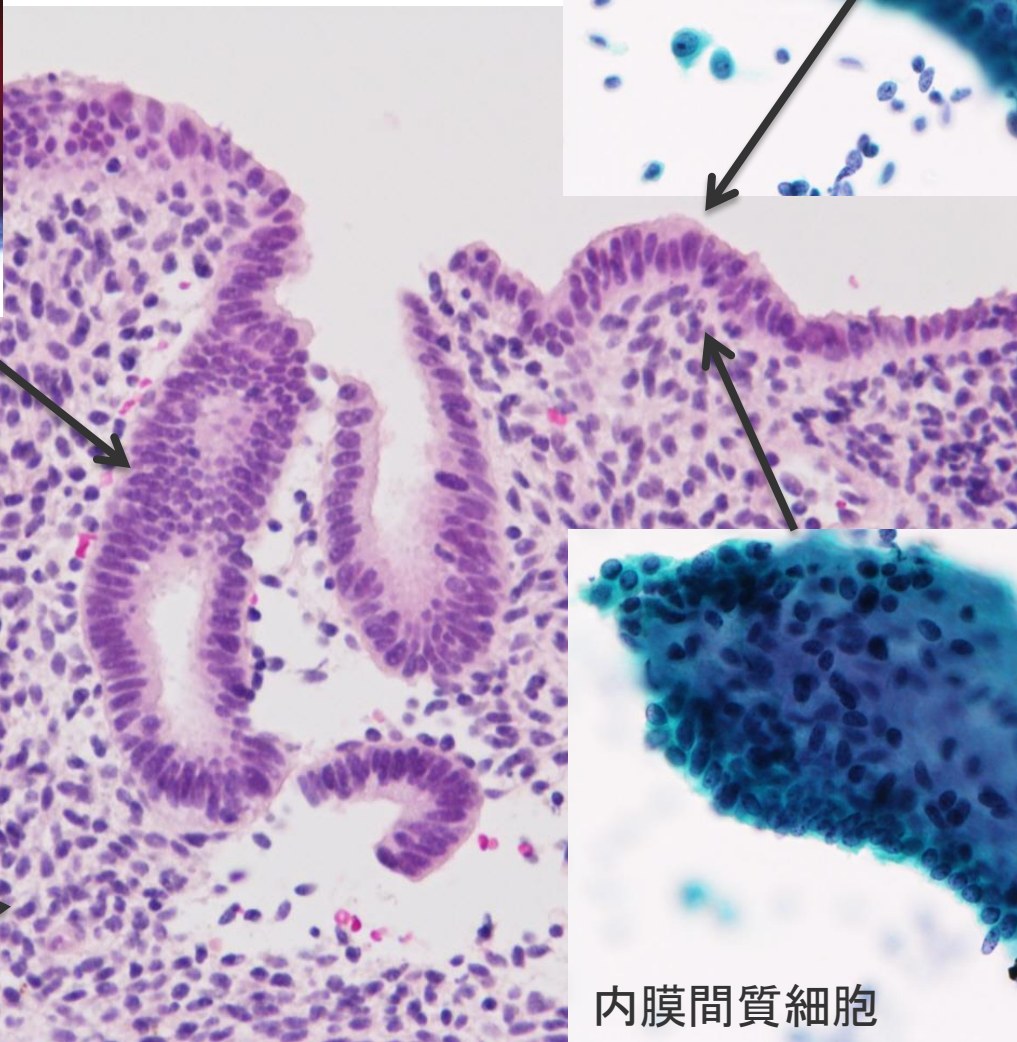
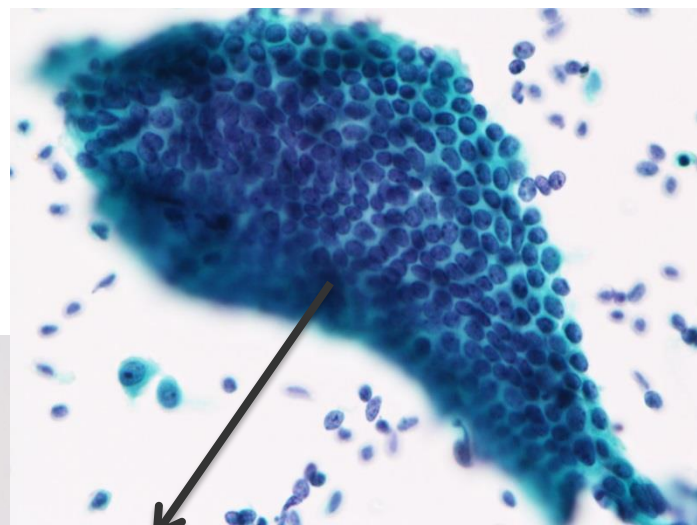
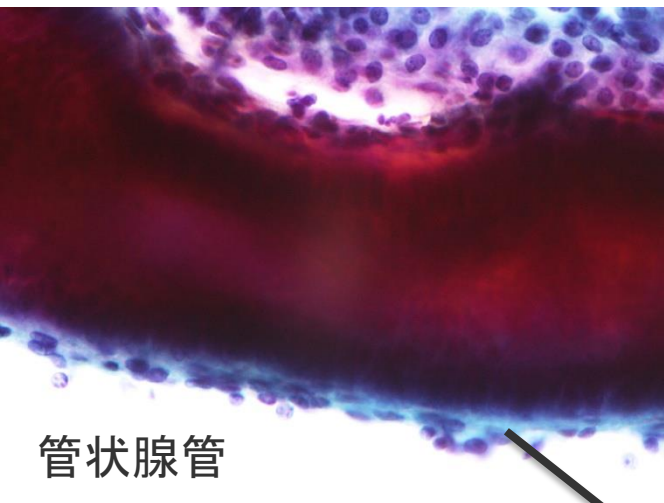
正常子宮內膜組織像



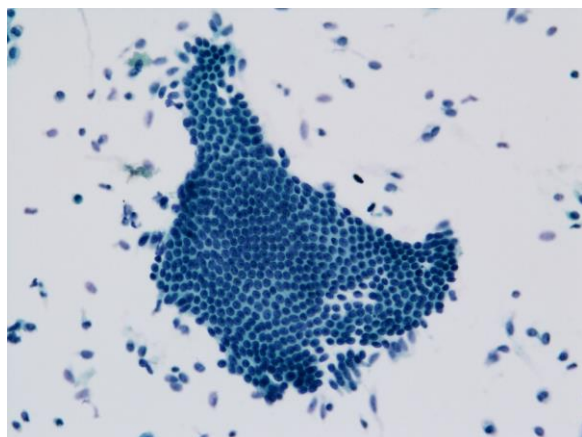
正常子宮内膜(増殖期)

LBC法

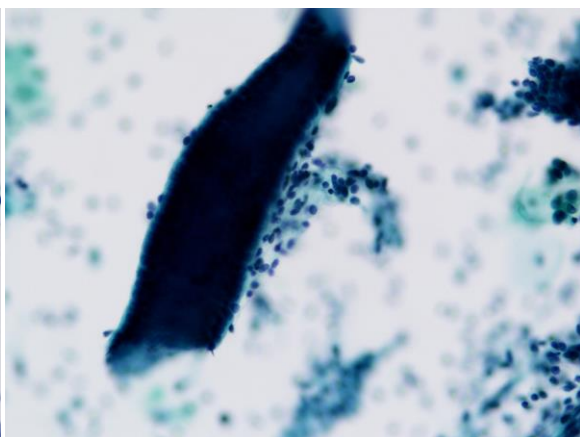
シート状集塊



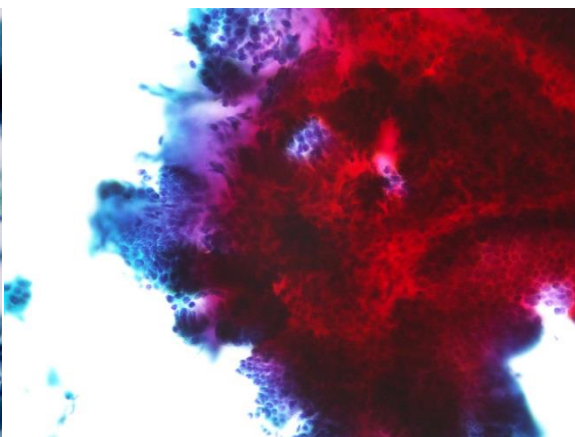
内膜細胞診標本に出現した細胞集塊の形状



シート状集塊



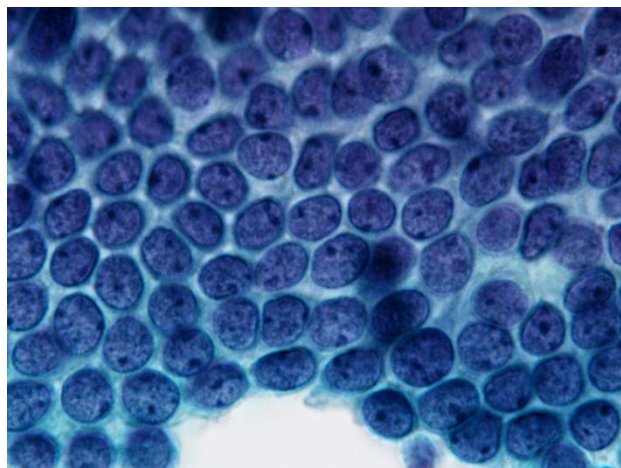
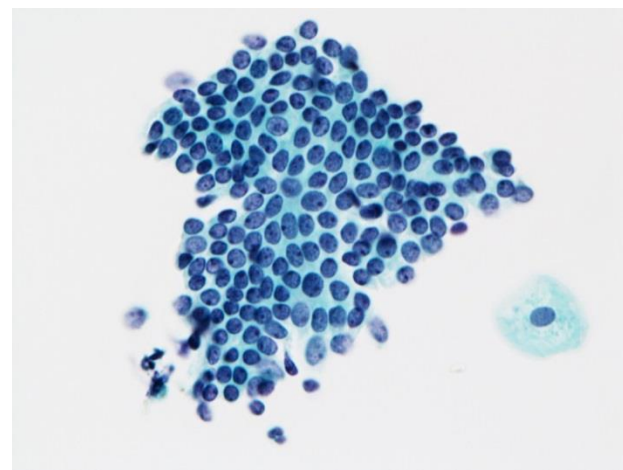
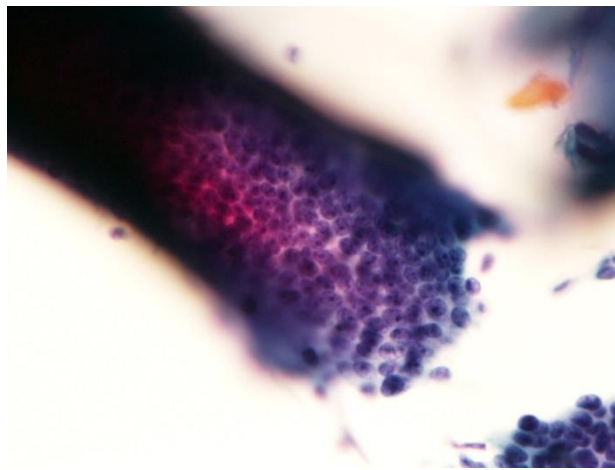
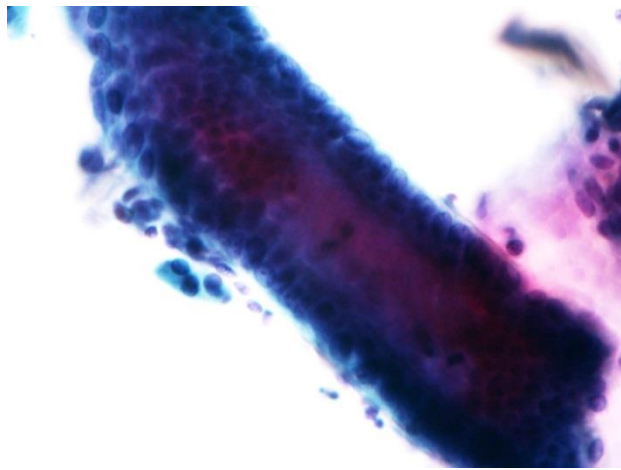
管状集塊



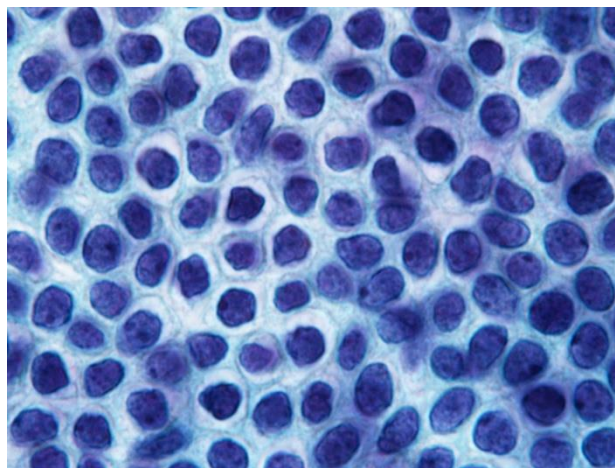
重積性集塊

	シート状集塊 %	管状集塊 %	重積性集塊 %
正常または良性病変	100.0 (45/45)	35.6 (16/45)	57.8 (26/45)
内膜増殖症	100.0 (8/8)	75.0 (6/8)	100.0 (8/8)
類内膜腺癌G1,G2	40.7 (11/27)	0.0 (0/27)	100.0 (27/27)
類内膜腺癌G3	66.7 (2/3)	0.0 (0/3)	100.0 (3/3)

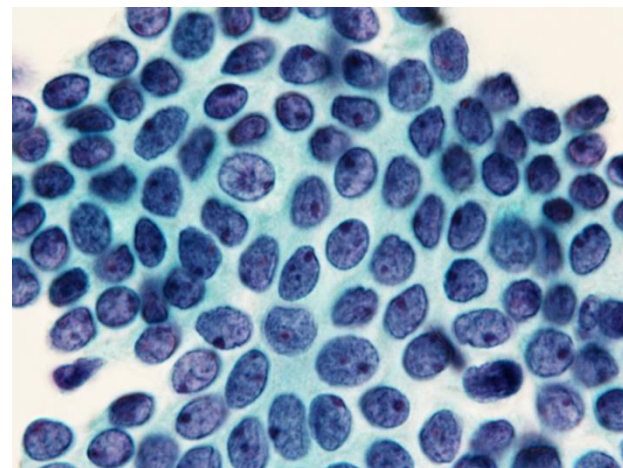
管状およびシート状集塊の形態



増殖期



分泌期

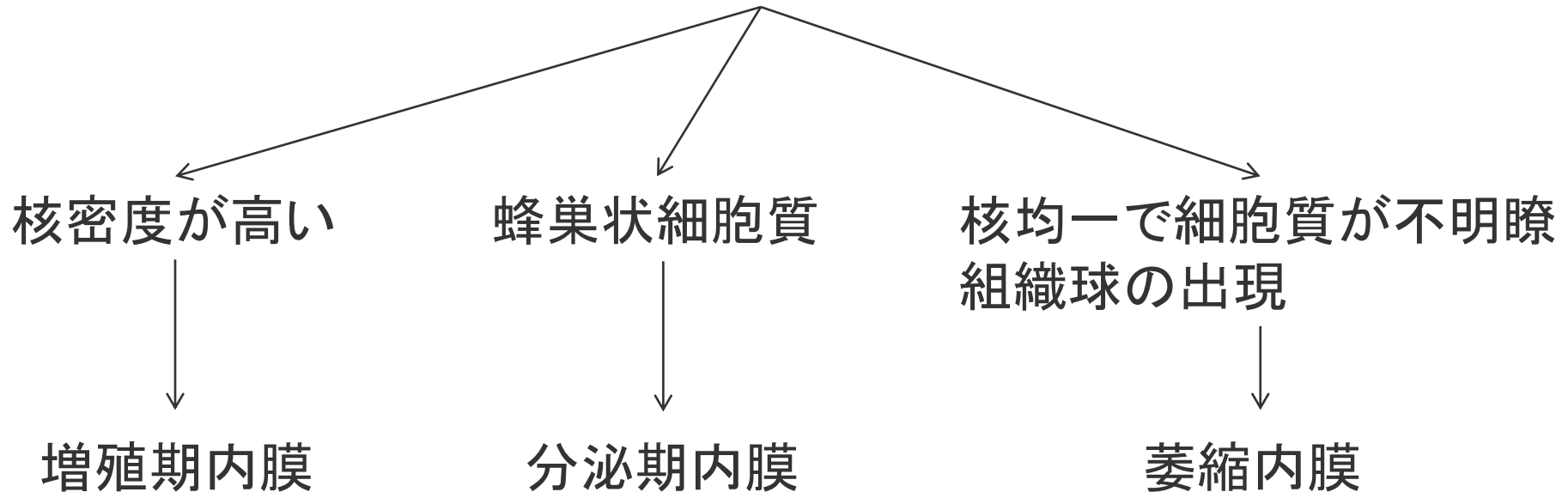


萎縮像

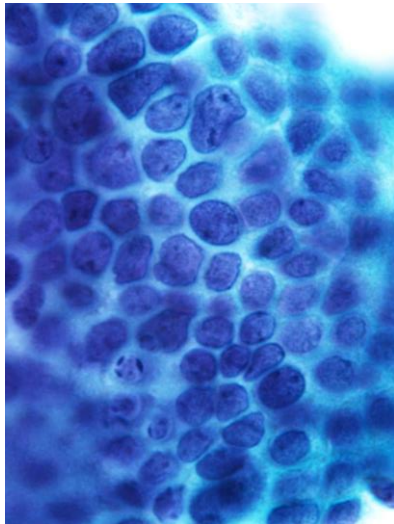
正常または良性病変の内膜細胞

・管状またはシート状集塊

・重積性がみられない



子宮内膜細胞における核の重積性



増殖期内膜

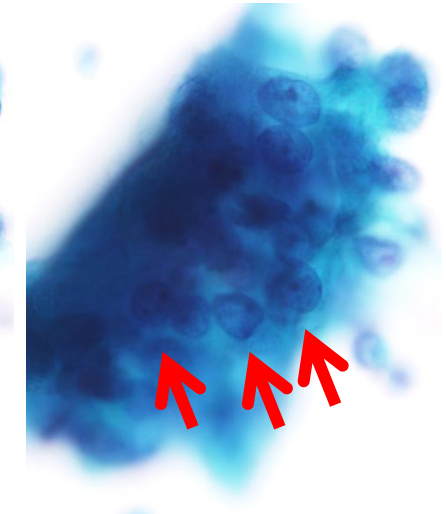
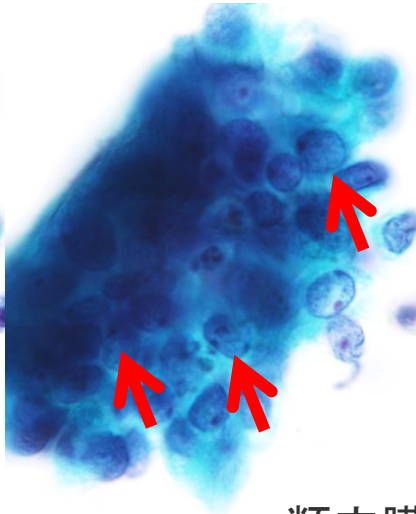
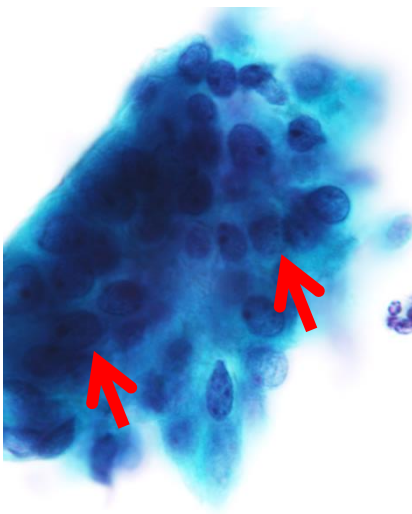


(増殖期内膜)

内膜細胞集塊は1～2層で、焦点をずらすと濃染性の子宮内膜間質細胞がみられる

(類内膜腺癌G1)

内膜間質はみられず、焦点をずらすと3層以上の重積がみられる



類内膜腺癌G1



正常子宮内膜とbreakdownの組織像

被覆上皮

間質細胞凝集塊

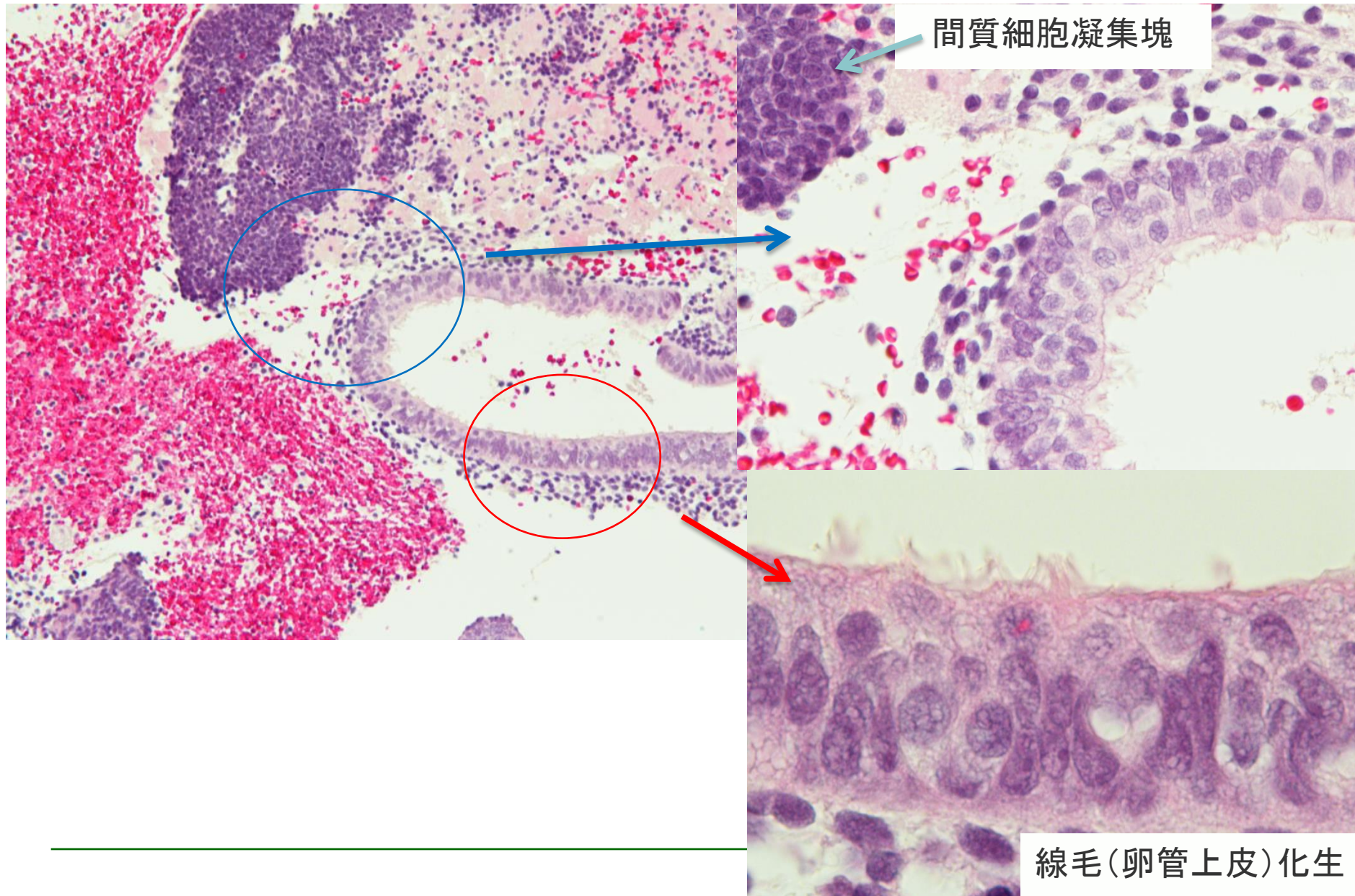
内膜間質細胞

内膜腺管

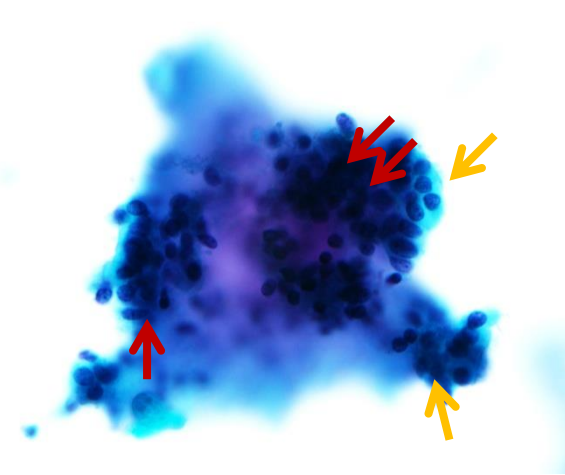
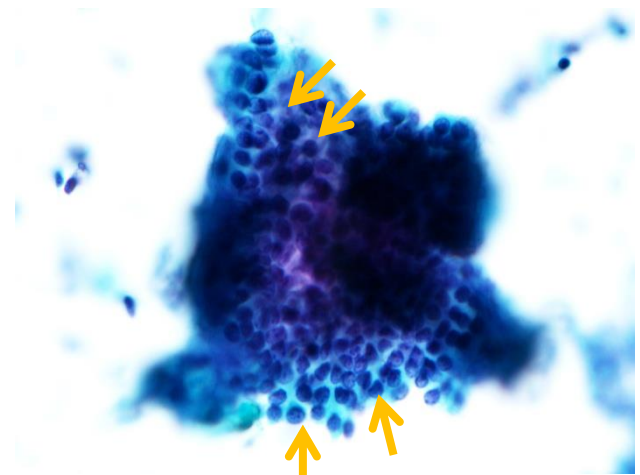
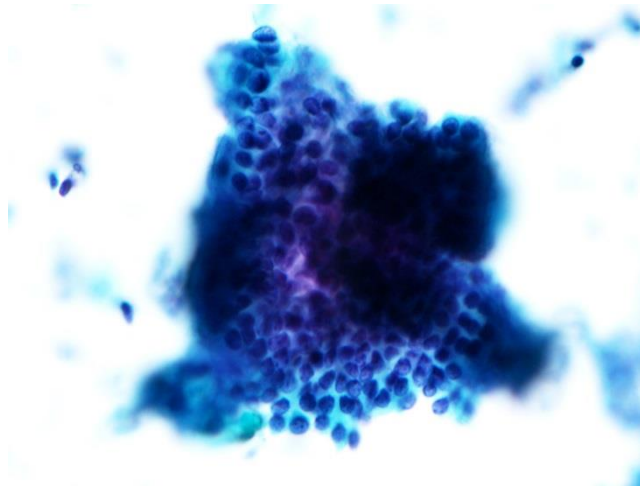
凝血塊

化生性変化を示した
内膜細胞

Endometrial glandular and stromal breakdown



化生細胞集塊と間質細胞凝集塊

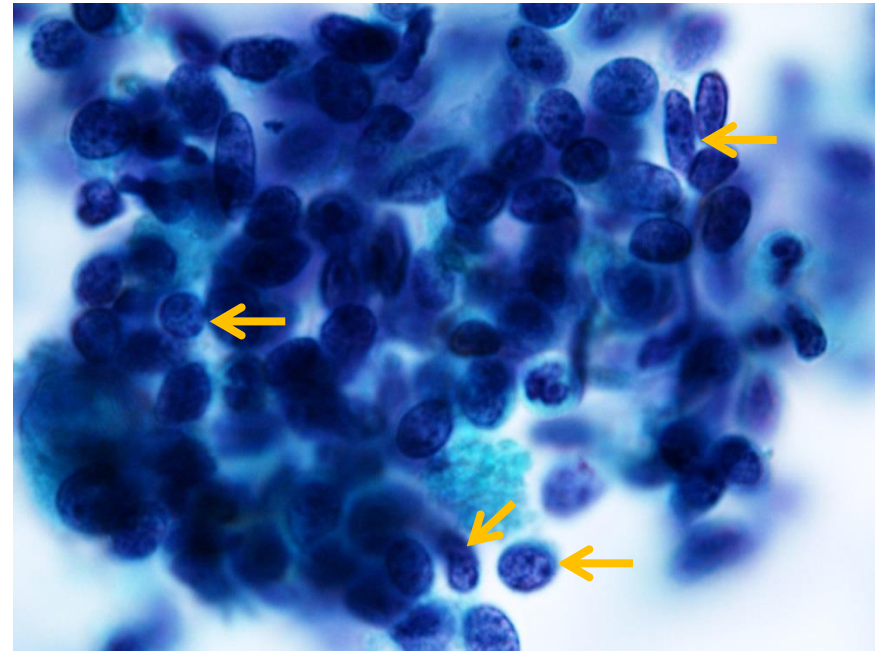


■ : 内膜細胞または化生細胞

■ : 間質細胞凝集塊

化生細胞集塊と間質細胞凝集塊

間質細胞凝集塊



子宮内膜間質細胞の核形

腎形, 紡錘形, 橢円形, 類円形など
多彩な核形を示す

線毛化生



Endometrial glandular and stromal breakdown

・不整形突出集塊

・重積あり(3層以上)

- ・核形が多彩
(腎形, 紡錘形, 類円形など)
- ・細胞質がみられず裸核状



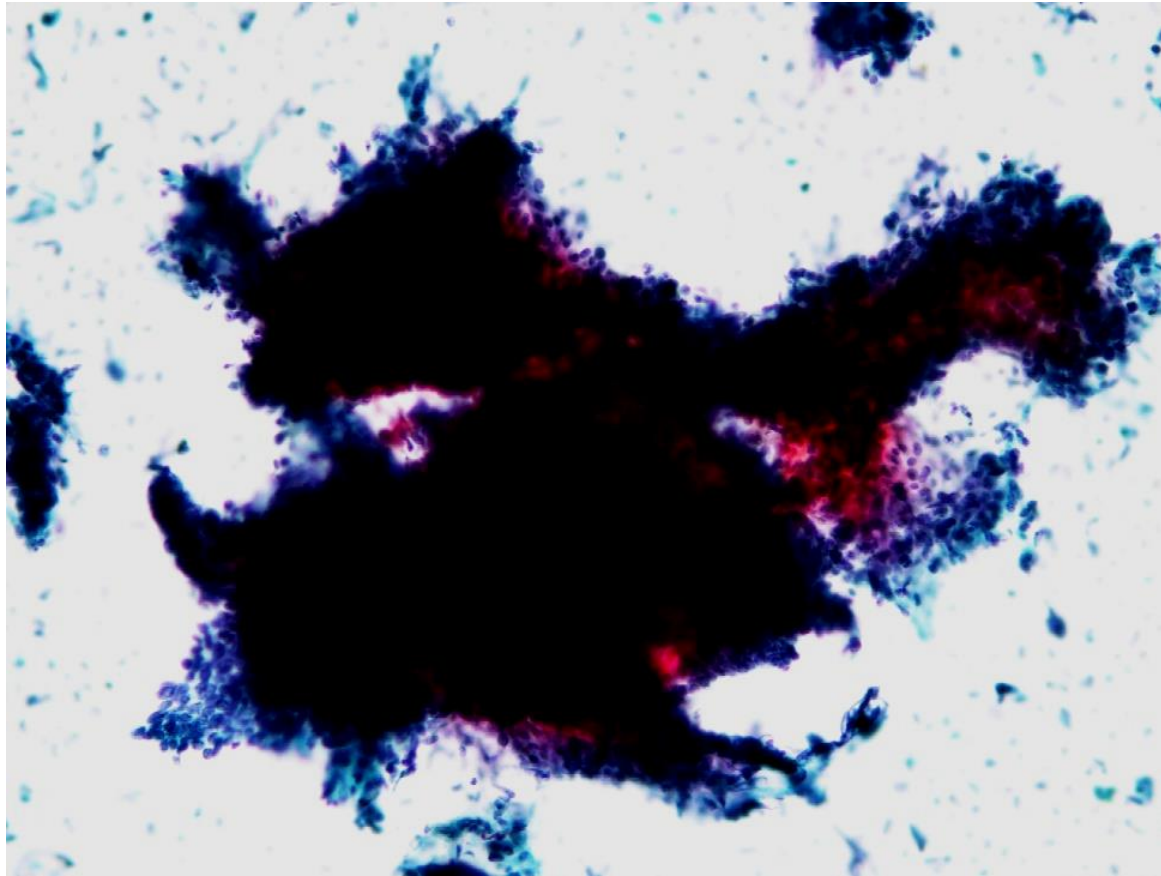
間質細胞凝集塊

- ・細胞質が広く, 厚い
- ・線毛あり(線毛化生)
- ・間質細胞凝集塊の付着



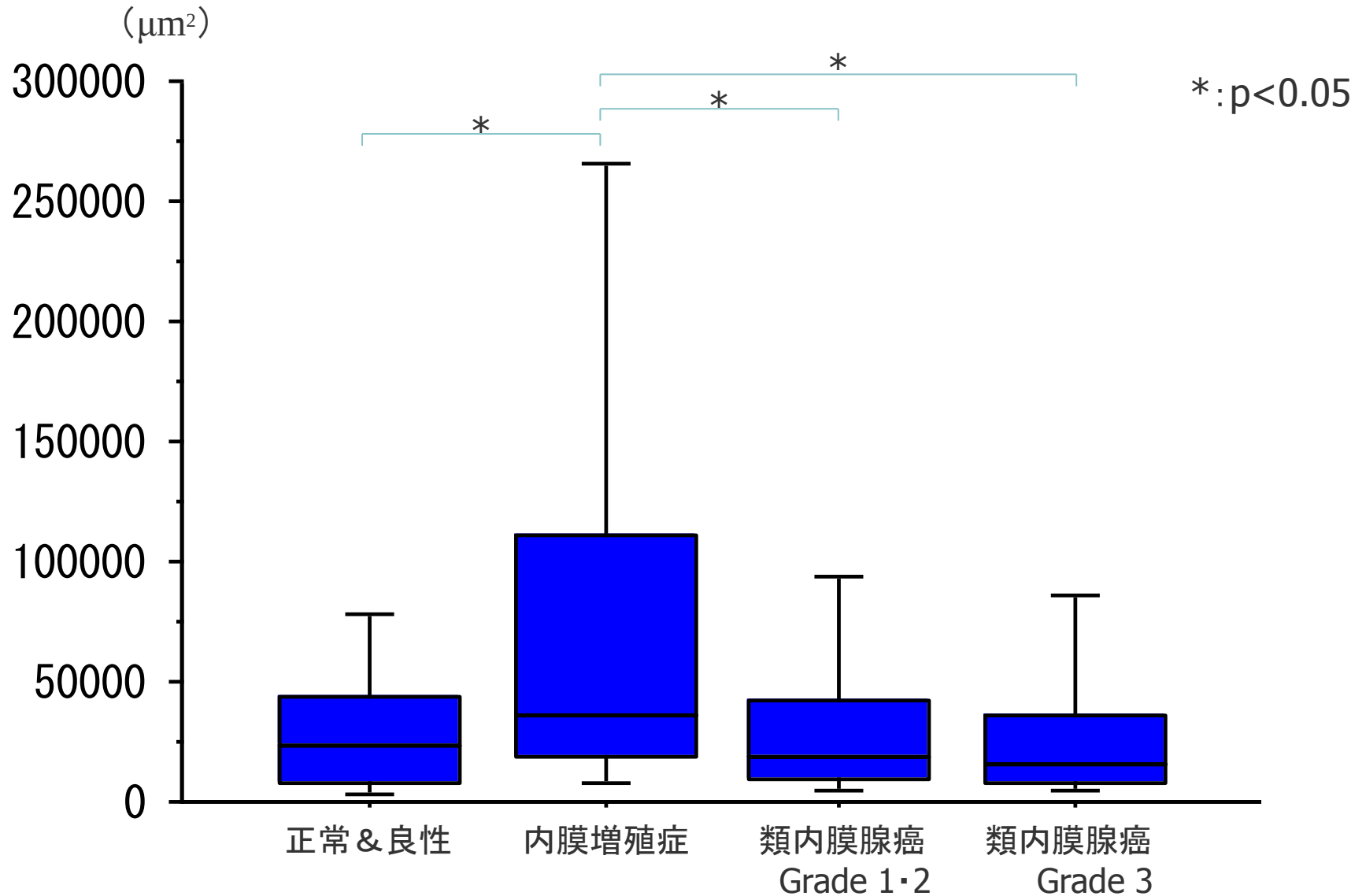
化生性不整形突出集塊

重積性集塊の画像解析

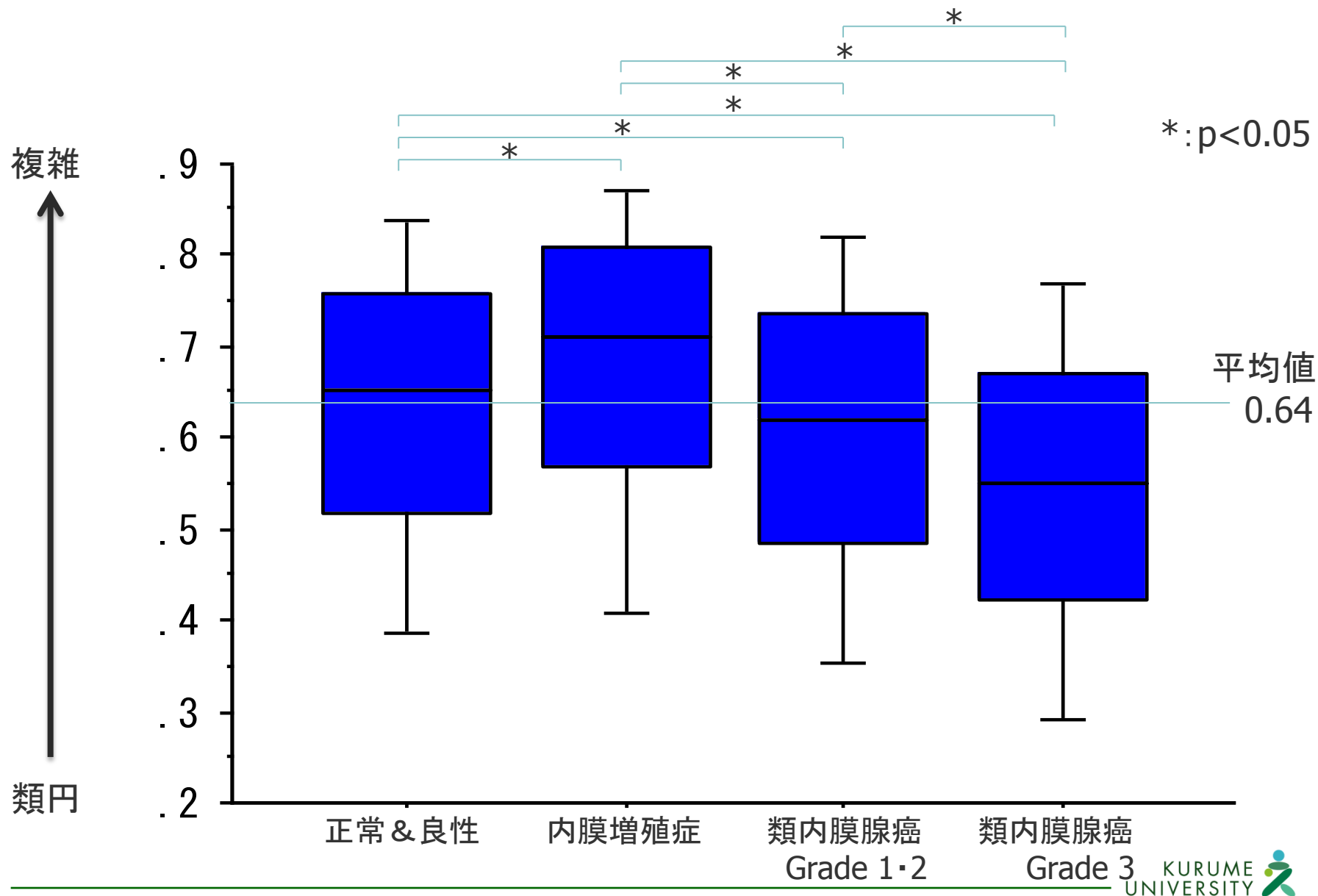


1. 画像解析処理装置NIS-Elements Documentation (Nikon)
用いて、4倍で撮影した内膜細胞集塊の面積と周囲長を計測した
2. 周囲長から細胞集塊の複雑性を算出した

LBC法で作製した重積性集塊の面積



重積性集塊辺縁の複雑性

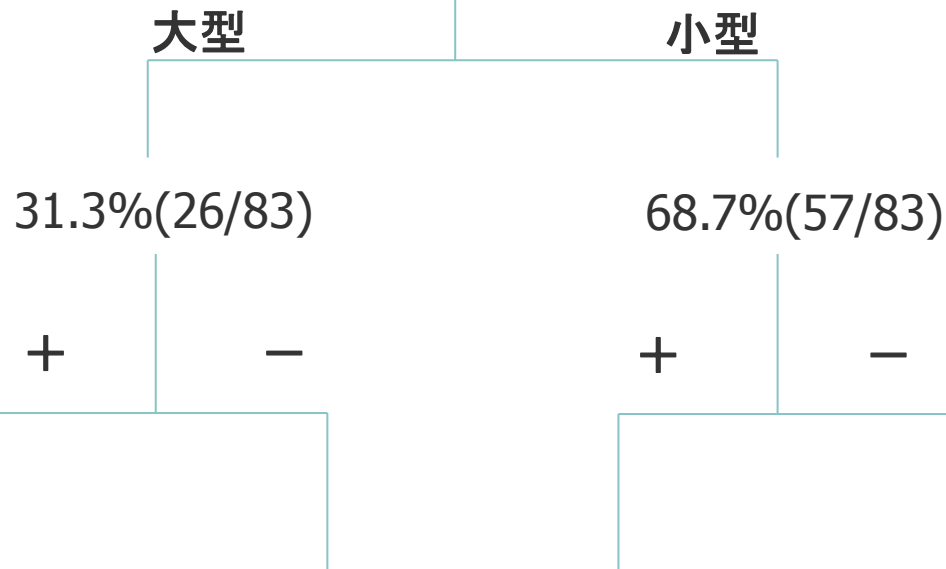


重積性集塊の面積と複雑性

重積性集塊

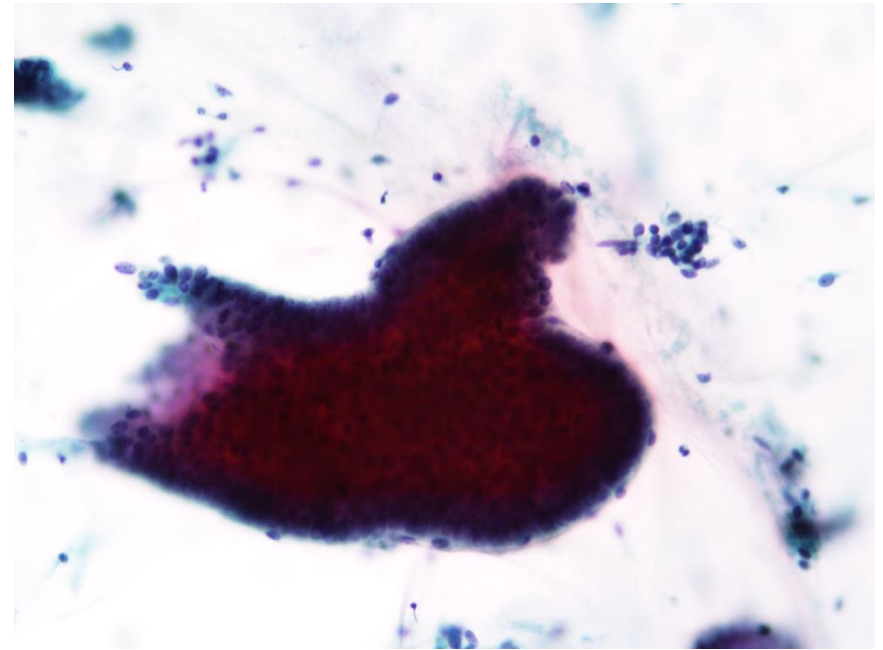
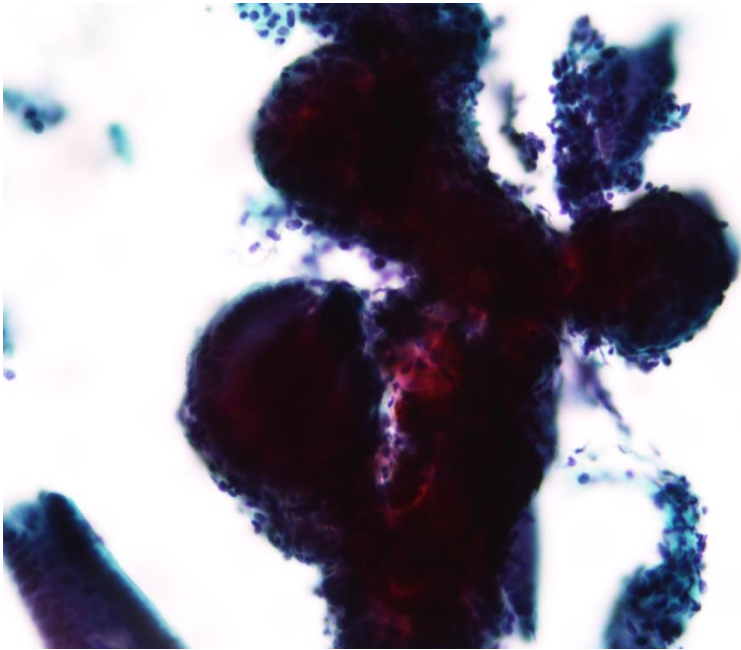
平均面積 ↑ : 大型
↓ : 小型
平均面積: **43,762** μm^2

複雑性平均 ↑ : +
↓ : -
複雑性平均: **0.64**



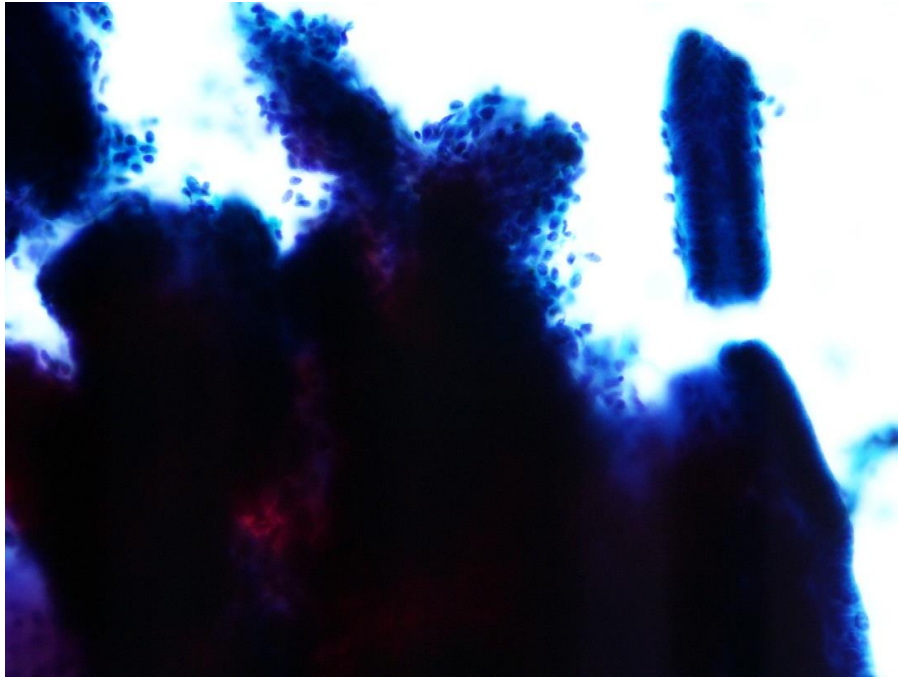
正常または良性病変	20.0%(9/45)	6.7%(3/45)	40.0%(18/45)	33.3%(15/45)
内膜増殖症	50.0%(4/8)	12.5%(1/8)	25.0%(2/8)	12.5%(1/8)
類内膜腺癌	10.0%(3/30)	20.0%(6/30)	20.0%(6/30)	50.0%(15/30)

異型のない内膜増殖症

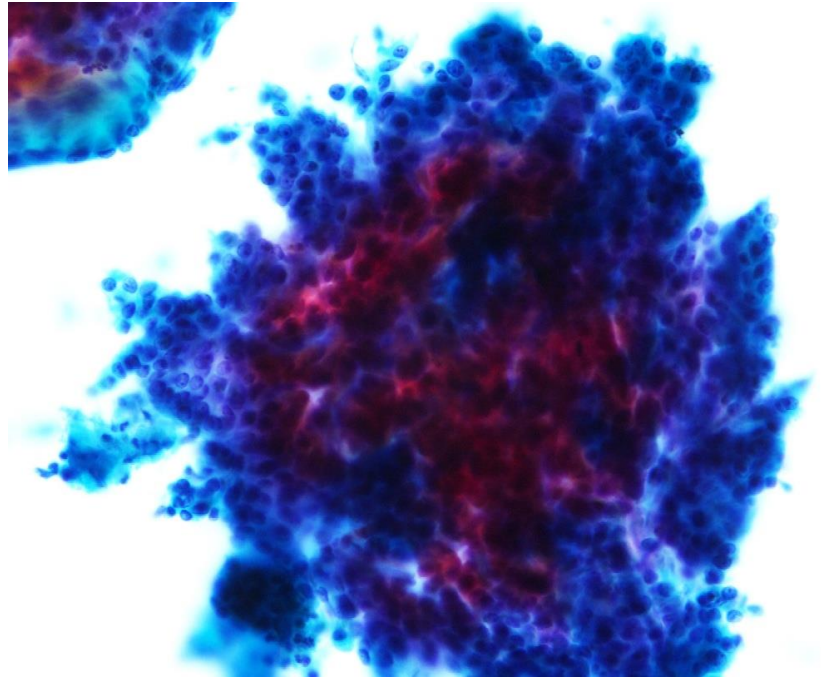


- ▶ 集塊の面積が大きい集塊の出現
- ▶ 拡張および分岐した集塊の出現
- ▶ 集塊辺縁には内膜間質細胞が付着

集塊辺縁のほつれ



内膜増殖症



類内膜腺癌Grade 1

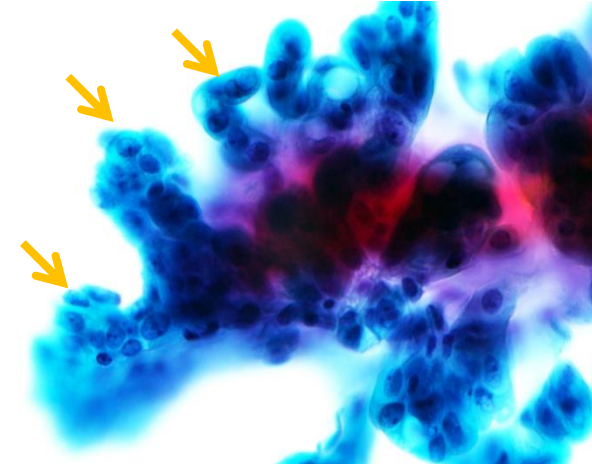
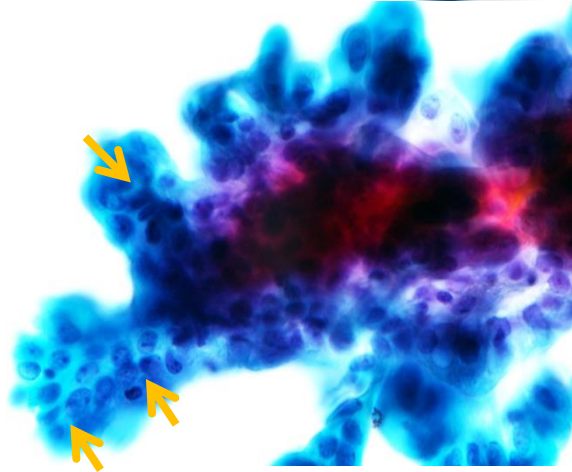
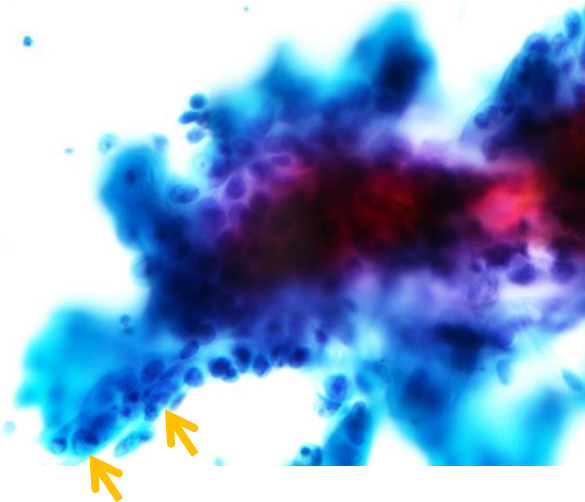
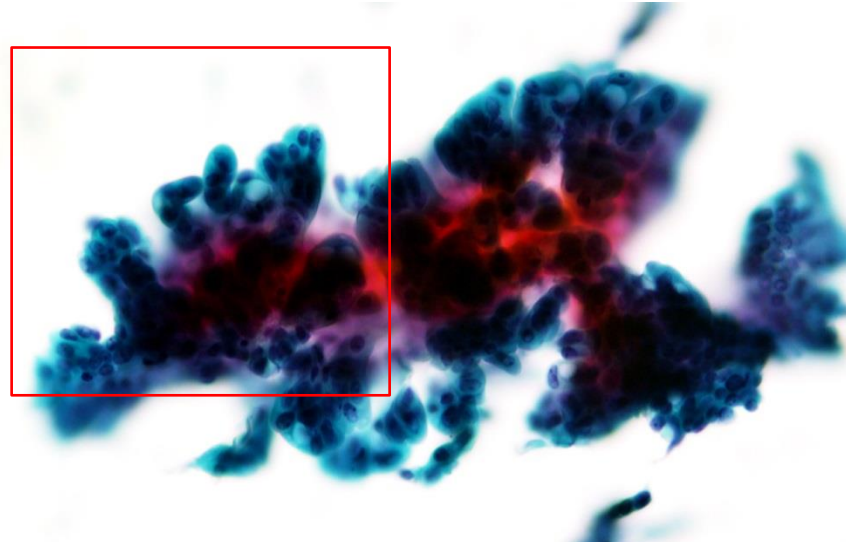
	集塊辺縁のほつれあり	
	%	
正常または良性病変	15.6	(7/45)
内膜増殖症	25.0	(2/8)
類内膜腺癌G1,G2	81.5	(22/27)
類内膜腺癌G3	100.0	(3/3)

内膜癌（異型内膜増殖症を含む）

- 3層以上の重積を有する不整形突出集塊
- 篩状～back to backの構造
- 核の異常所見
 - 微細顆粒状クロマチン
 - 核の大小不同
 - 集塊からのほつれ
 - 核小体

EGBDの所見がみられない不整形突出集塊

(化生性の場合もあり)



OSG式内膜細胞診判定様式

- ☐ 重積なし
☐ 管状集塊
☐ シート状集塊

- ☐ 核の密集
☐ 長い血管

増殖期

- ☐ 蜂巣状細胞質
☐ 核下空胞(初期)鋸歯状態(中期以降)
☐ 長い血管

分泌期

- ☐ 均一円形核
☐ 乏しい細胞質
☐ 細く短い血管

萎縮

- ☐ 腎形核・紡錘形核
☐ 細胞質なし

間質細胞凝集塊

- ☐ 紡錘形核
☐ 細胞質広く厚い
☐ 線毛あり(線毛化生)
☐ 間質細胞凝集塊の取り込みまたは付着

化生性不整形突出集塊

EGBD

- ☐ 血性背景
☐ ライトグリーン体

- ☐ 重積あり(三層以上)
☐ 不整形突出集塊

- ☐ EGBDの所見なしかつ化生性不整形突出集塊のみ出現
(注:化生性の場合もあり)

内膜異型細胞 (ATEC)

- ☐ 核の異常所見
☐ クロマチン増量
☐ 核大小不同
☐ 核小体
☐ 最外層核突出
☐ 重畳性
☐ 篩状
☐ back to back
☐ 壊死性背景
☐ 孤立散在性上皮細胞
☐ 扁平上皮化生 or morule
☐ 血性背景

癌(異型増殖症も含む)

- ☐ 重積なし
☐ 拡張分岐集塊5個以上

- ☐ 核異型なし

異型のない増殖症

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

検査日:

No.

氏名:

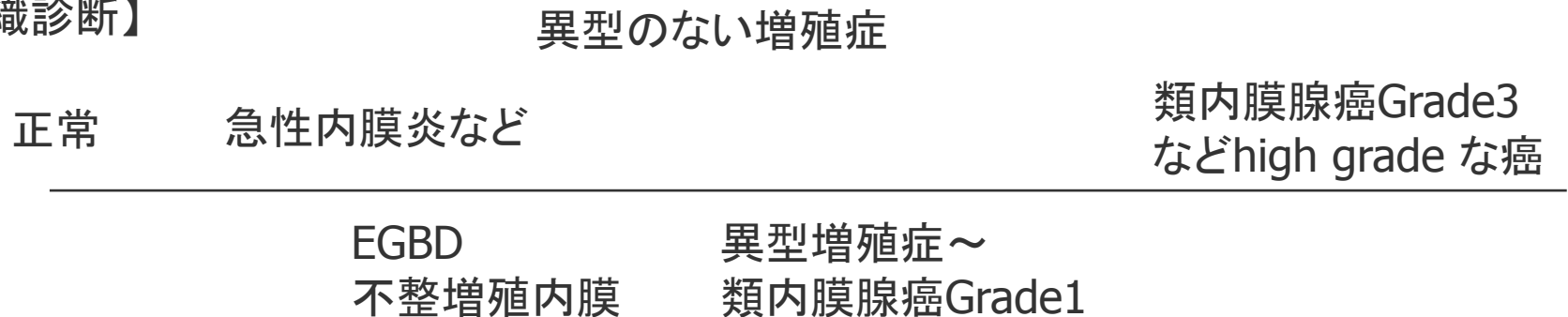
細胞検査士:

内膜細胞診の細胞判定について

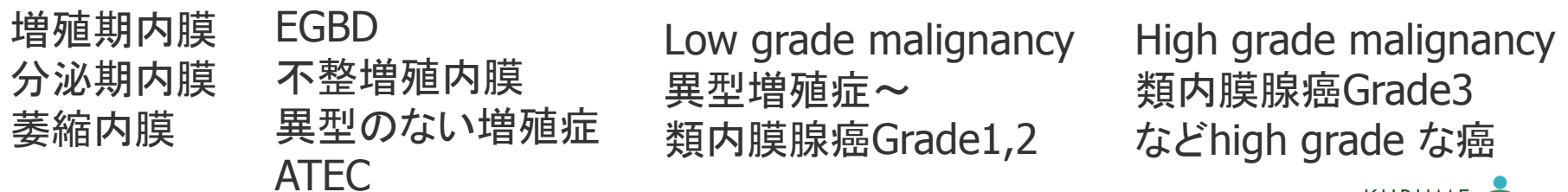
【OSG】



【組織診断】



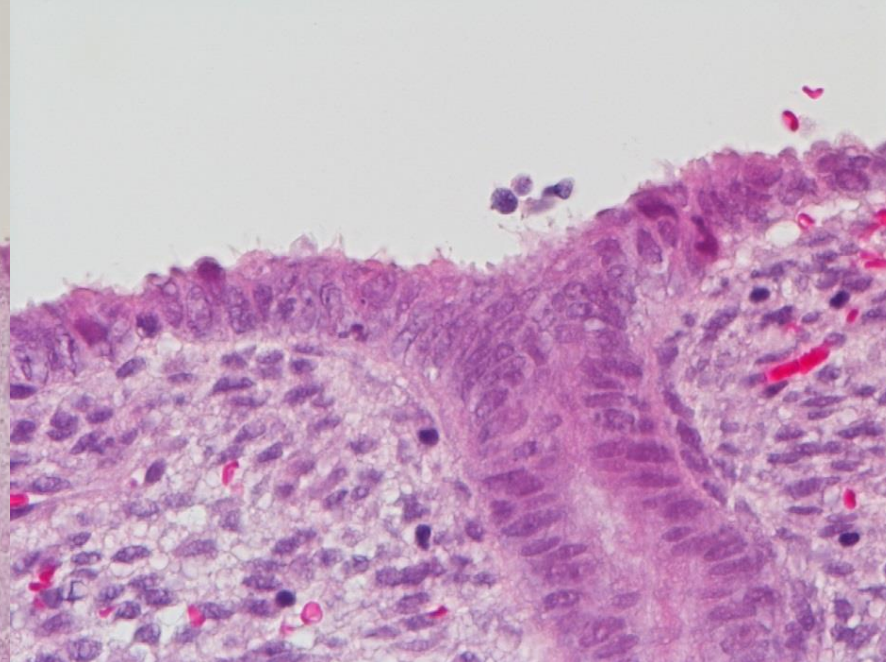
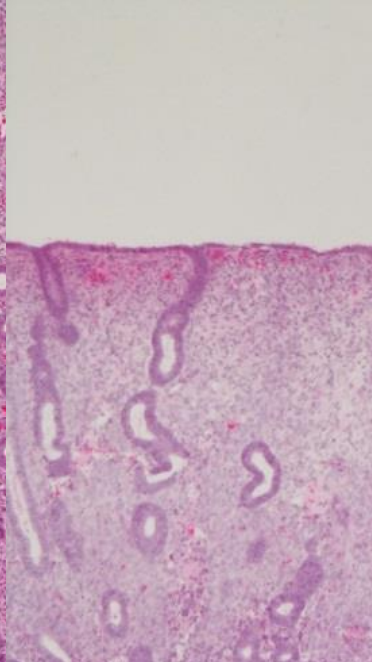
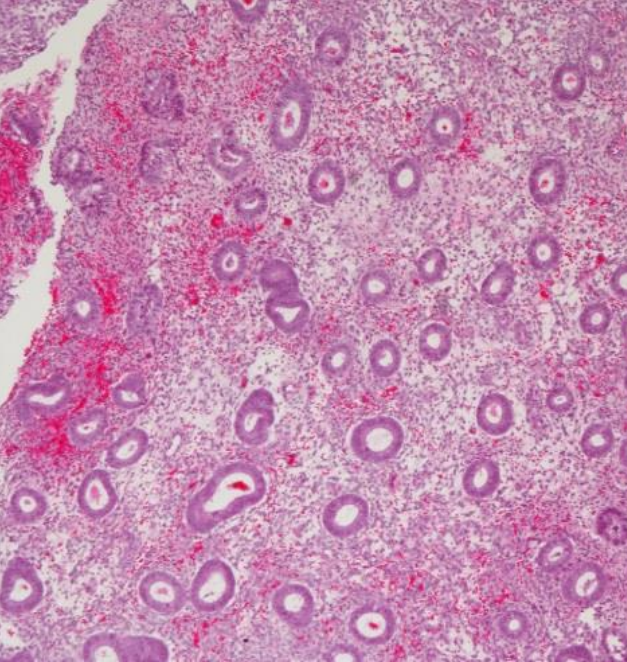
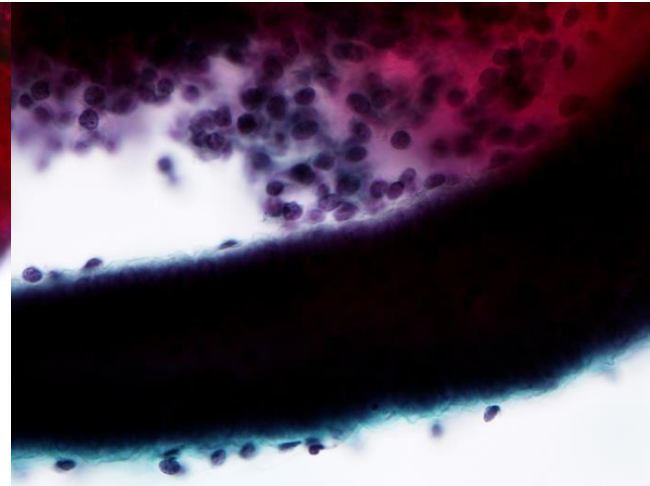
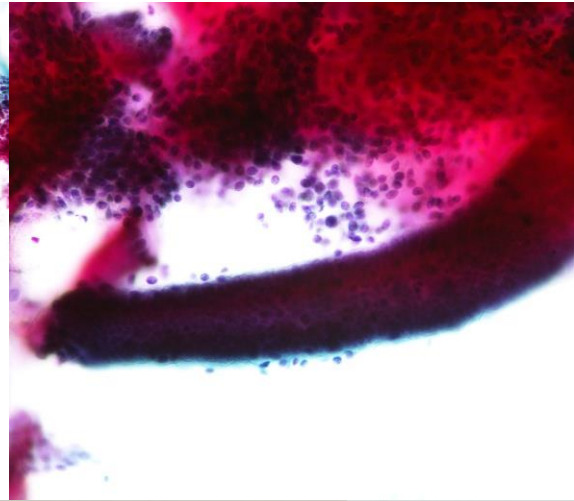
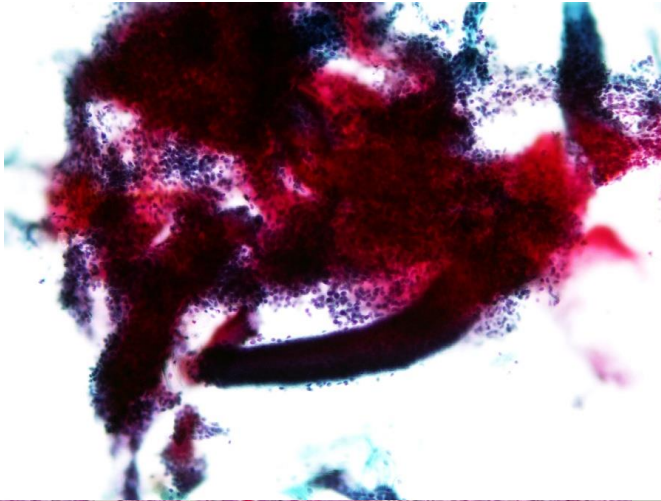
【今後はこうあるべきかも】



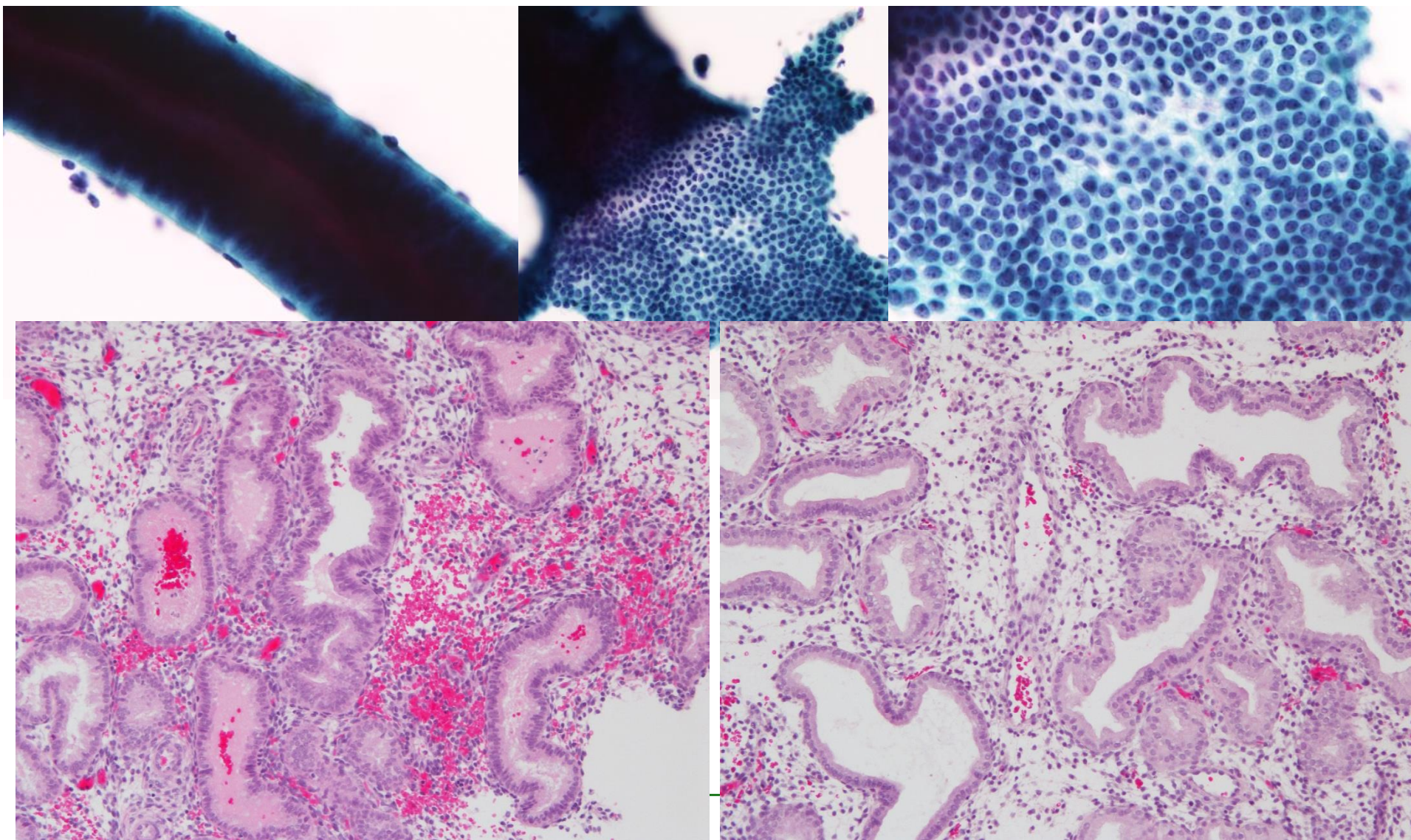
本日の内容

- 不正性器出血
- 検体処理法の違いによる細胞像の比較
- 正常子宮内膜の組織像とLBCを用いた子宮内膜の細胞像
- 本日の子宮内膜細胞診標本について

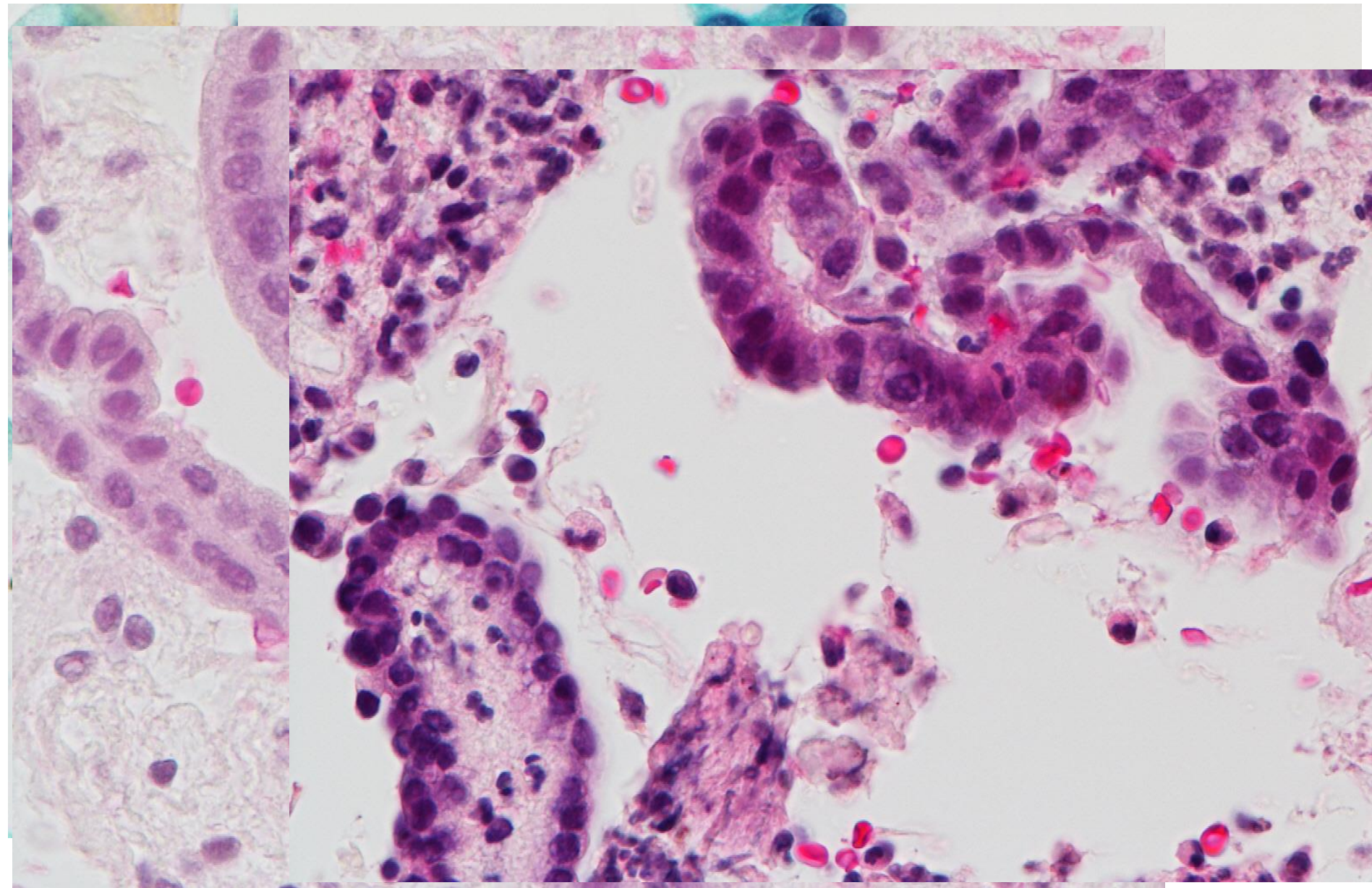
正常子宮內膜(增殖期內膜)



正常子宮內膜(分泌期內膜)

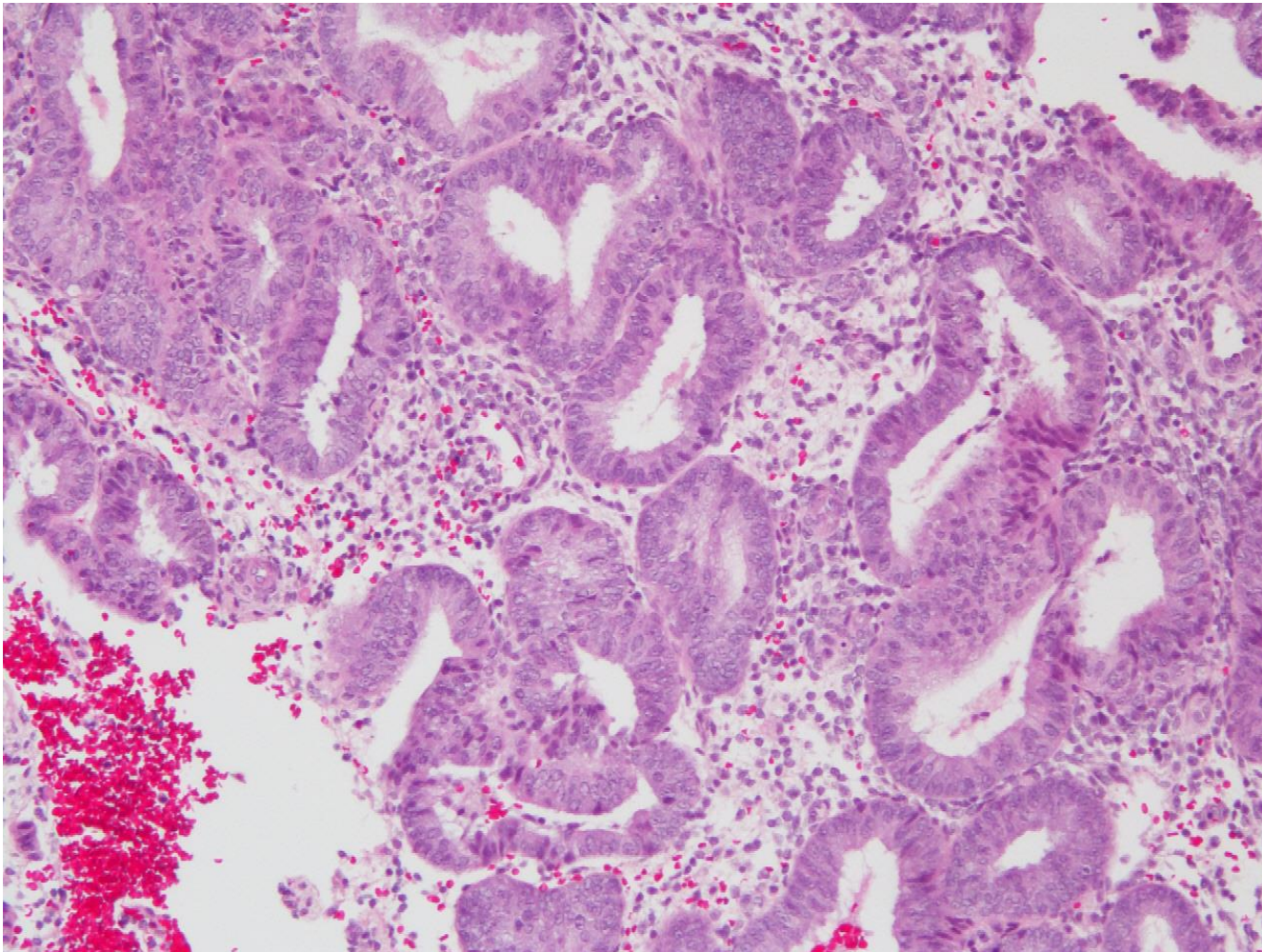


萎縮內膜



子宮内膜増殖症

組織構築によって、単純型simple型と複雑型complex型に分類されるが、現在ではこの両者を分ける必要がないといわれている。



異型のない子宮内膜増殖症

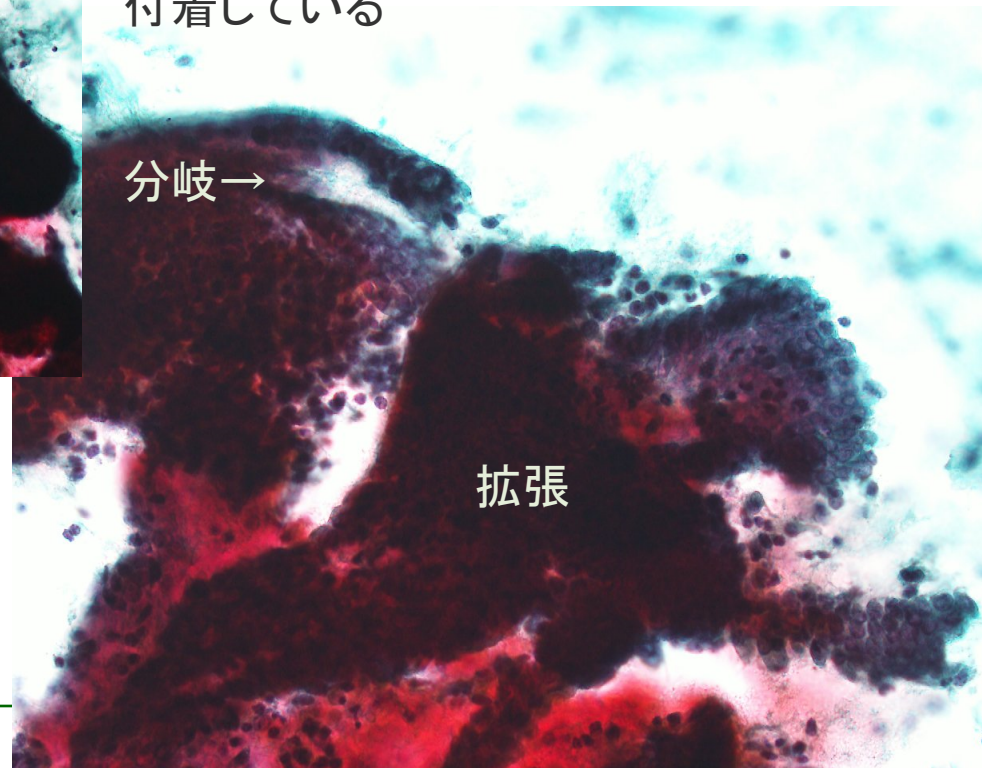
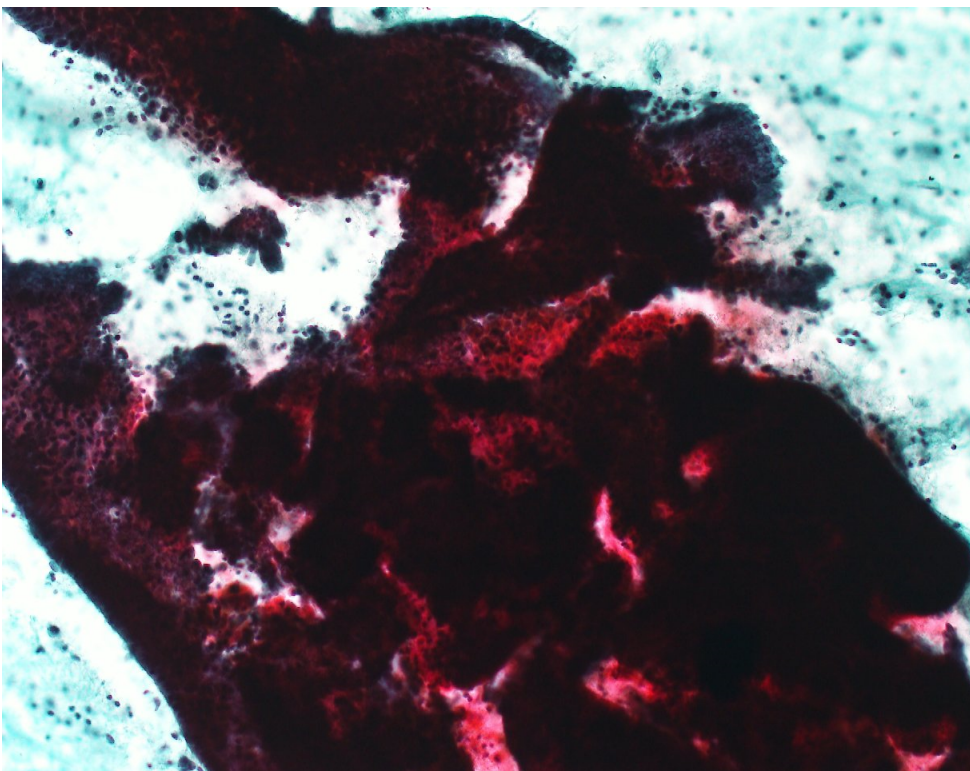
直接塗抹法

増殖期相当の内膜腺管が不規則に
拡張・分岐を示し出現。

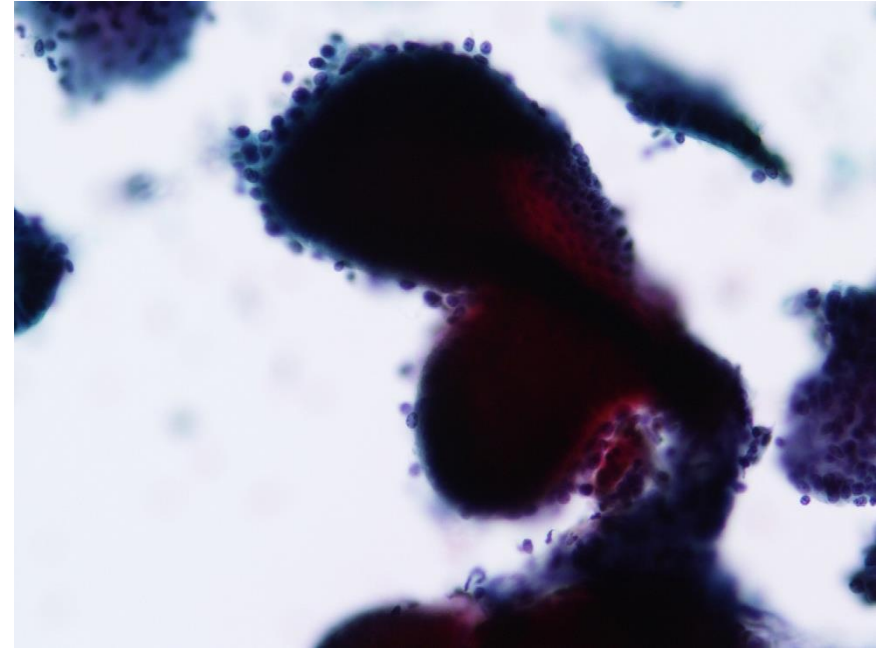
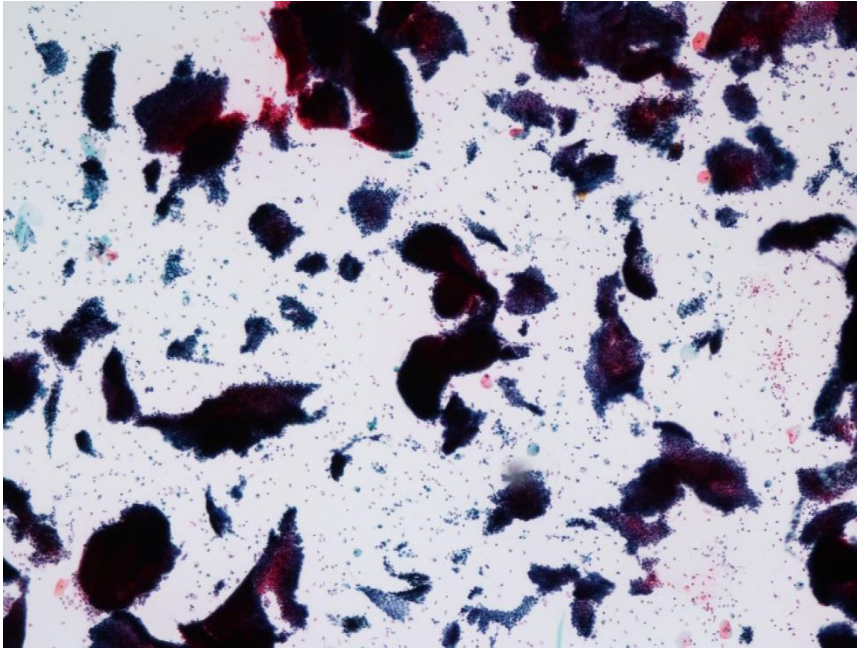
腺管の周囲には子宮内膜間質細胞が
付着している

分岐→

拡張



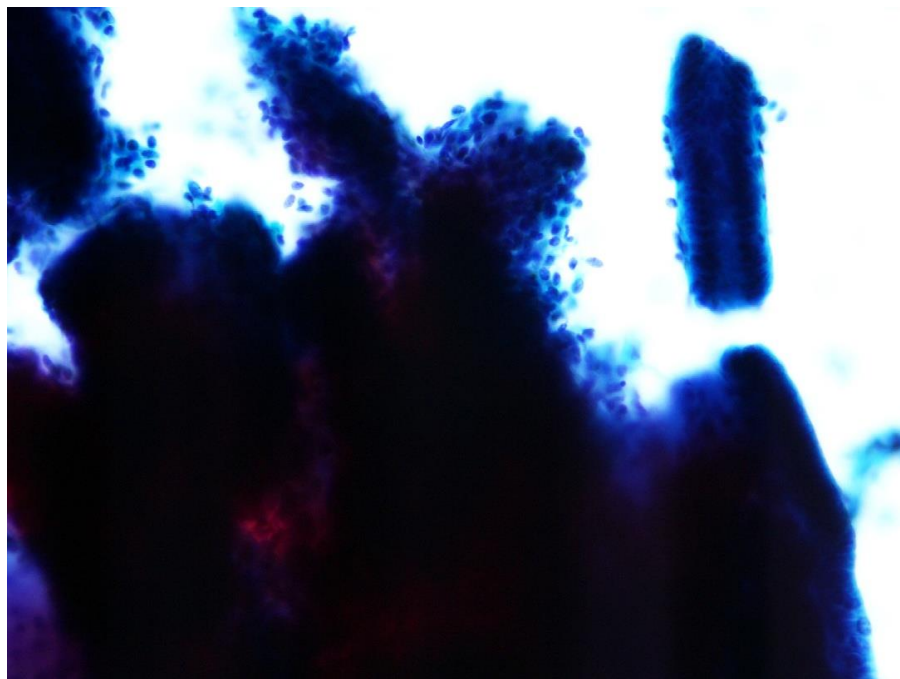
異型のない子宮内膜増殖症



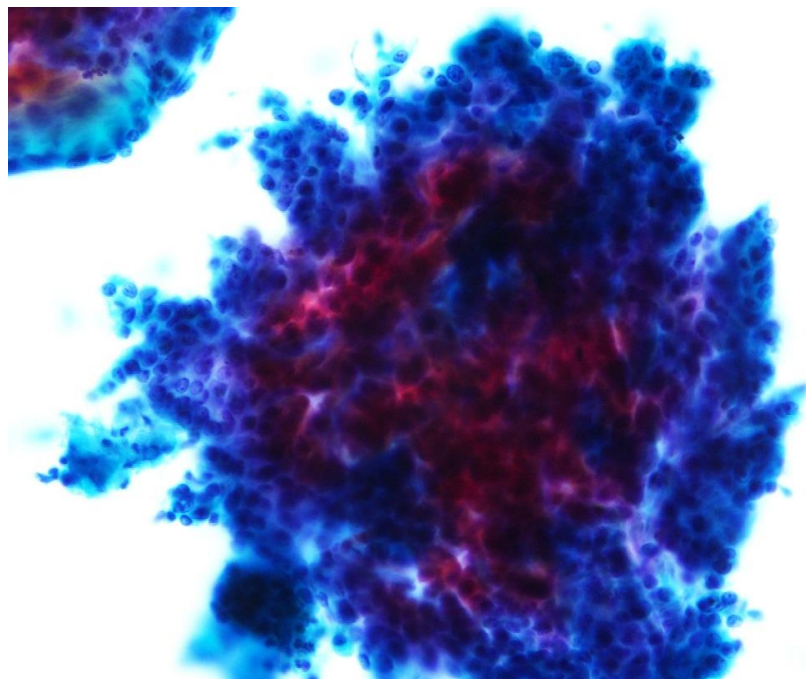
LBC法

- ▶ 集塊の面積が大きい集塊の出現
- ▶ 拡張および分岐した集塊の出現
- ▶ 集塊辺縁には内膜間質細胞が付着

集塊辺縁のほつれ



内膜増殖症



類内膜腺癌Grade 1

	集塊辺縁のほつれあり	
	%	
正常または良性病変	15.6	(7/45)
内膜増殖症	25.0	(2/8)
類内膜腺癌G1,G2	81.5	(22/27)
類内膜腺癌G3	100.0	(3/3)

子宮内膜癌におけるType分類の比較

ホルモン依存性や分化度から2つのTypeに分類されている

	Type I	Type II
子宮内膜癌の割合	4/5	1/5
月経の状態	閉経前後	閉経後
エストロゲン依存	あり	なし
内膜背景	増殖症	萎縮
組織型	類内膜腺癌	漿液性腺癌, 明細胞腺癌
悪性度	低悪性度	高悪性度
筋層浸潤	表層	深層

Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma.
Gynecol Oncol ; 1983, 15: 10~17

Type分類の免疫組織化学の比較

	Type I	Type II
PTEN 不活化	Up to 83%	11%
PIK3CA 変異	26–36%	5%
KRAS 変異	10–30%	0–10%
β -catenin /CTNNB1 変異	14–44%	0–5%
Microsatellite instability	20–45%	0–11%
p53 変異	10–20%	90%
HER2/neu 増幅	10–30%	18–80%
p16 不活化	10%	40–45%
E-cadherin 欠損	10–20%	60–90%

Norasate Samarnthai, Kevin Hall, and I-Tien Yeh.
Molecular Profiling of Endometrial Malignancies.
Obstetrics and Gynecology International; 2010: 1~16

類内膜腺癌

定義: 増殖期内膜腺上皮に類似性を示す腺癌

発生頻度: 全子宮体癌の約80%

子宮内膜異型増殖症とは間質浸潤の有無で区別される

類内膜腺癌は腺癌成分の形態によりGrade 1, 2, 3に分類される

▶Grade 1 (高分化型)

充実性増殖を占める割合が腺癌成分の5%以下であるもの

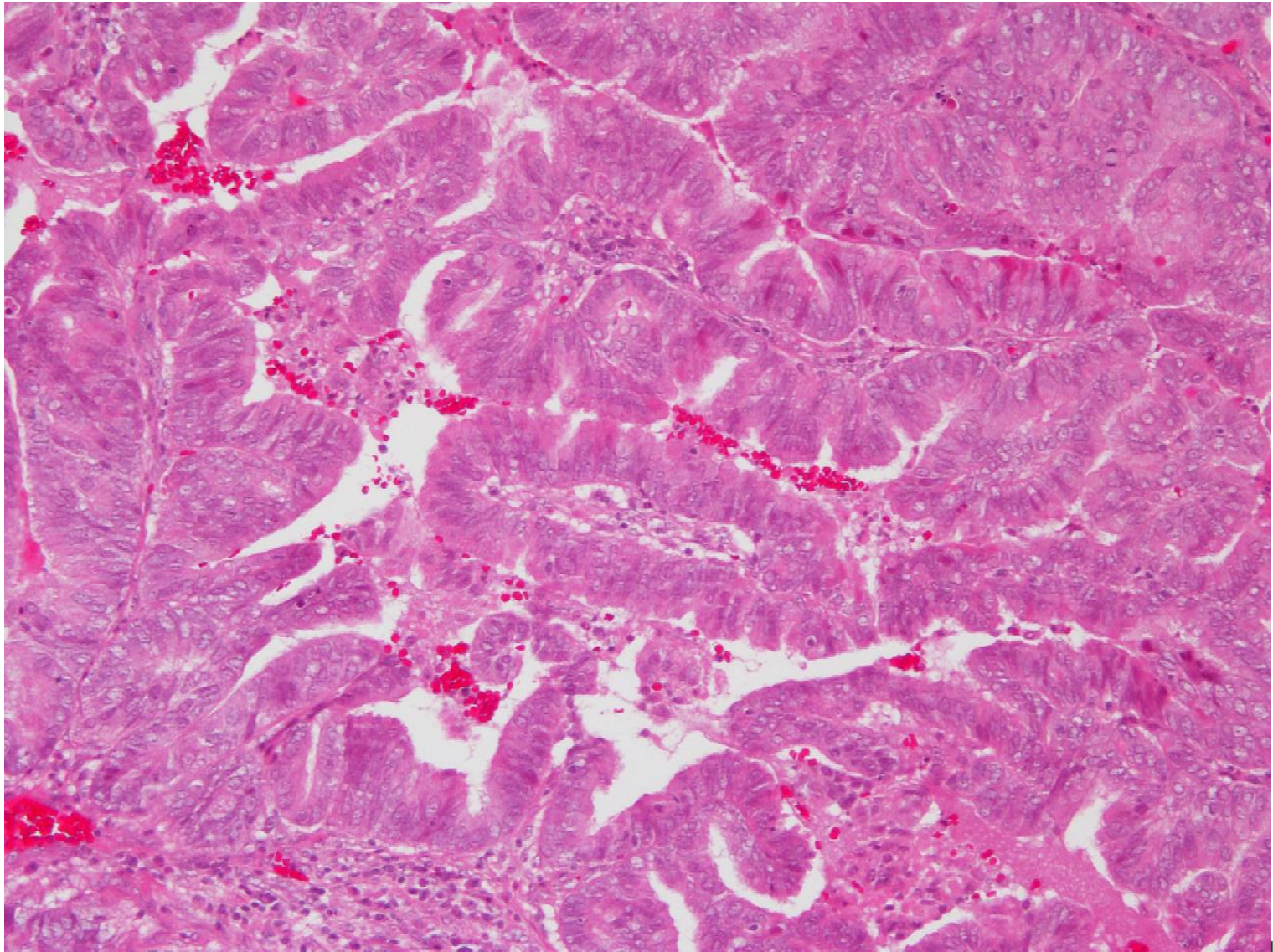
▶Grade 2 (中等度分化型)

充実性増殖を占める割合が腺癌成分の6～50%のもの, あるいは
充実性増殖を占める割合が5%以下でも細胞異型の著しく強いもの

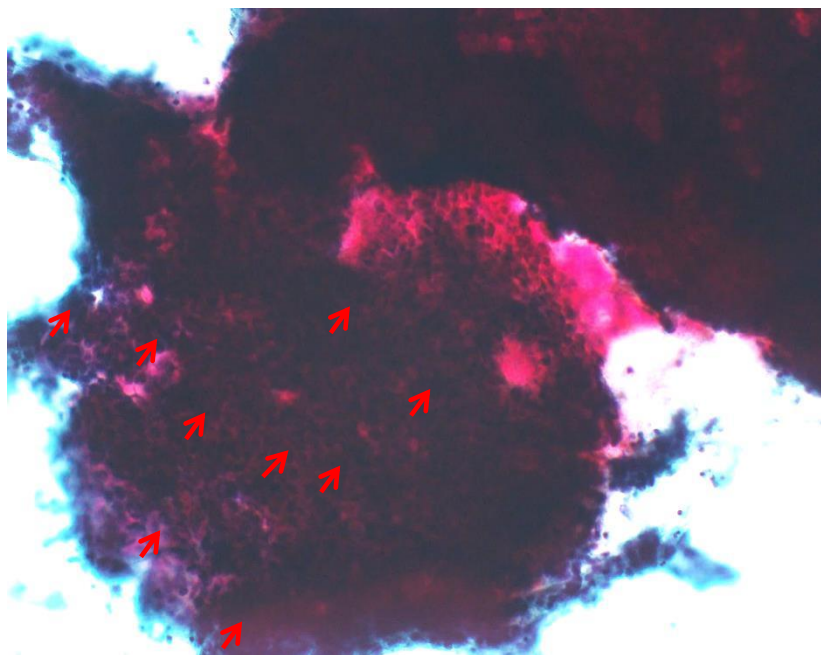
▶Grade 3 (低分化型)

充実性増殖を占める割合が腺癌成分の50%をこえるもの
あるいは充実性増殖を占める割合が6～50%以下でも細胞異型の
著しく強いもの

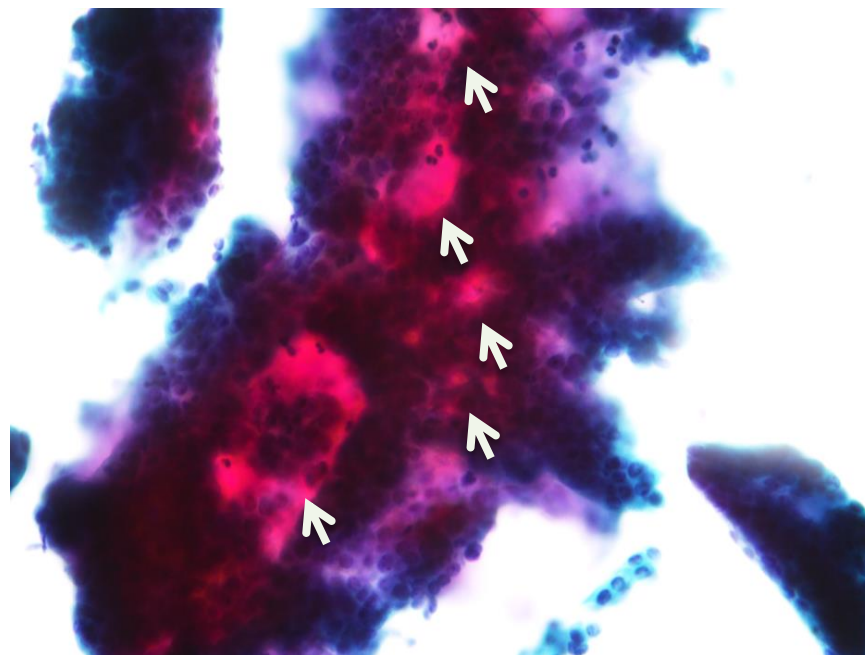
類内膜腺癌Grade1



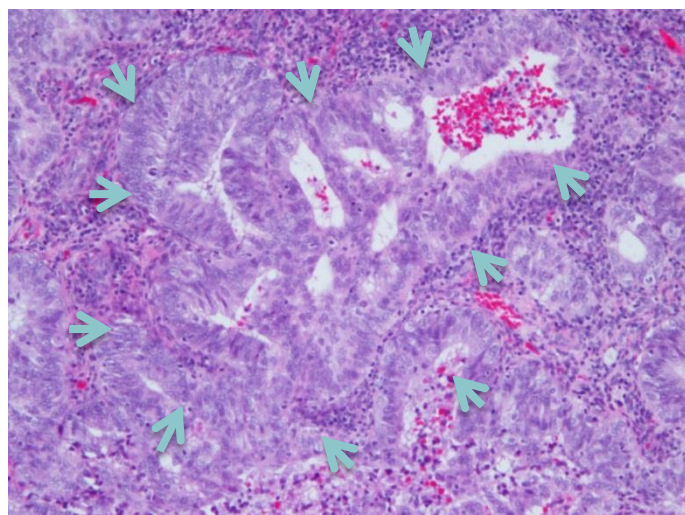
高分化型類内膜腺癌の細胞像



直接塗抹法



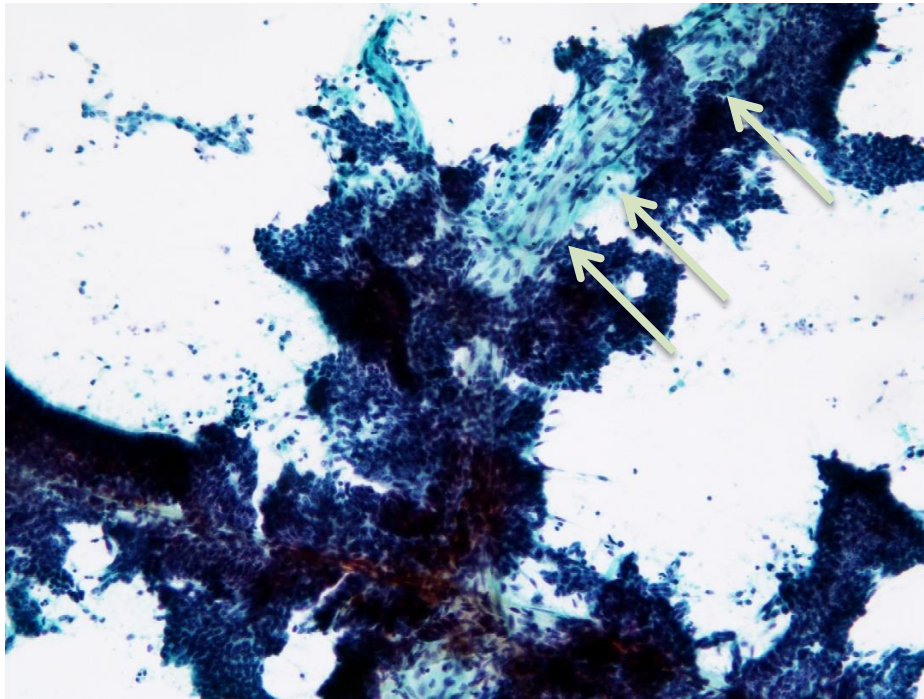
LBC法



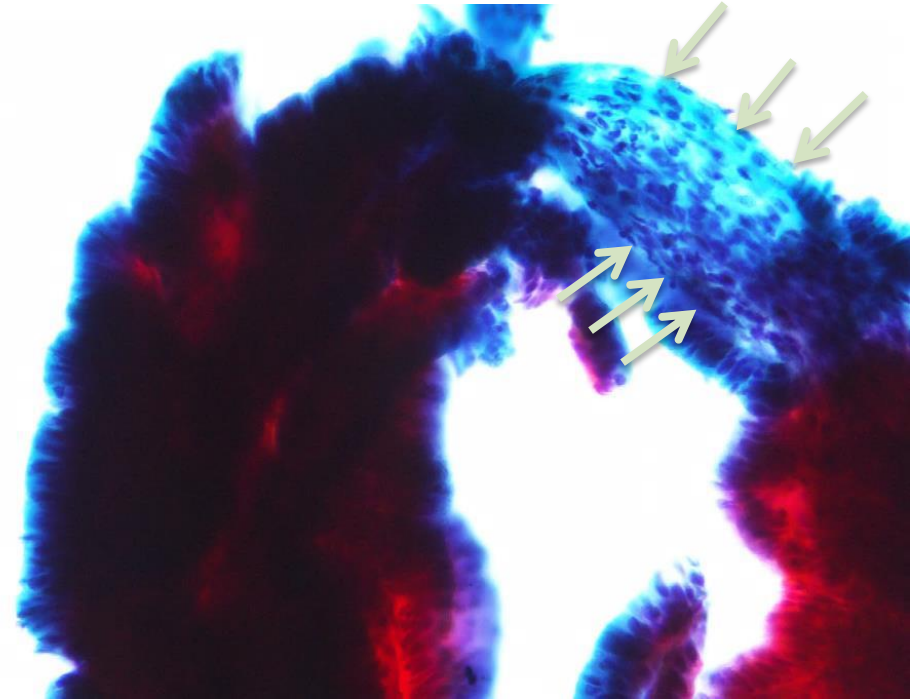
大型集塊内に大小の腺管が密集している

左図のような密集した腺管の塊を反映している

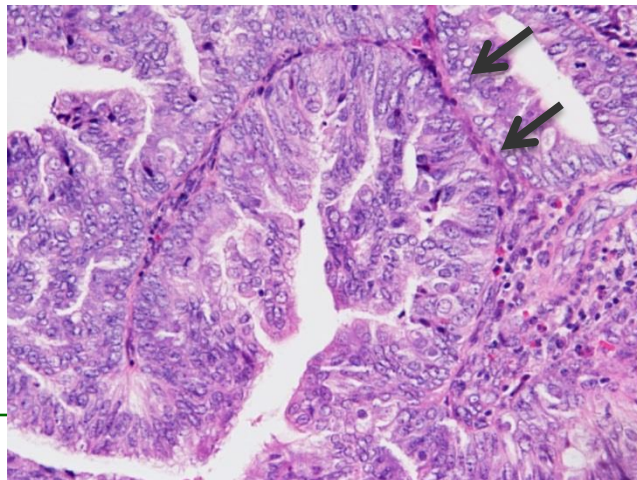
高分化型類内膜腺癌の細胞像



洗浄・すり合わせ法



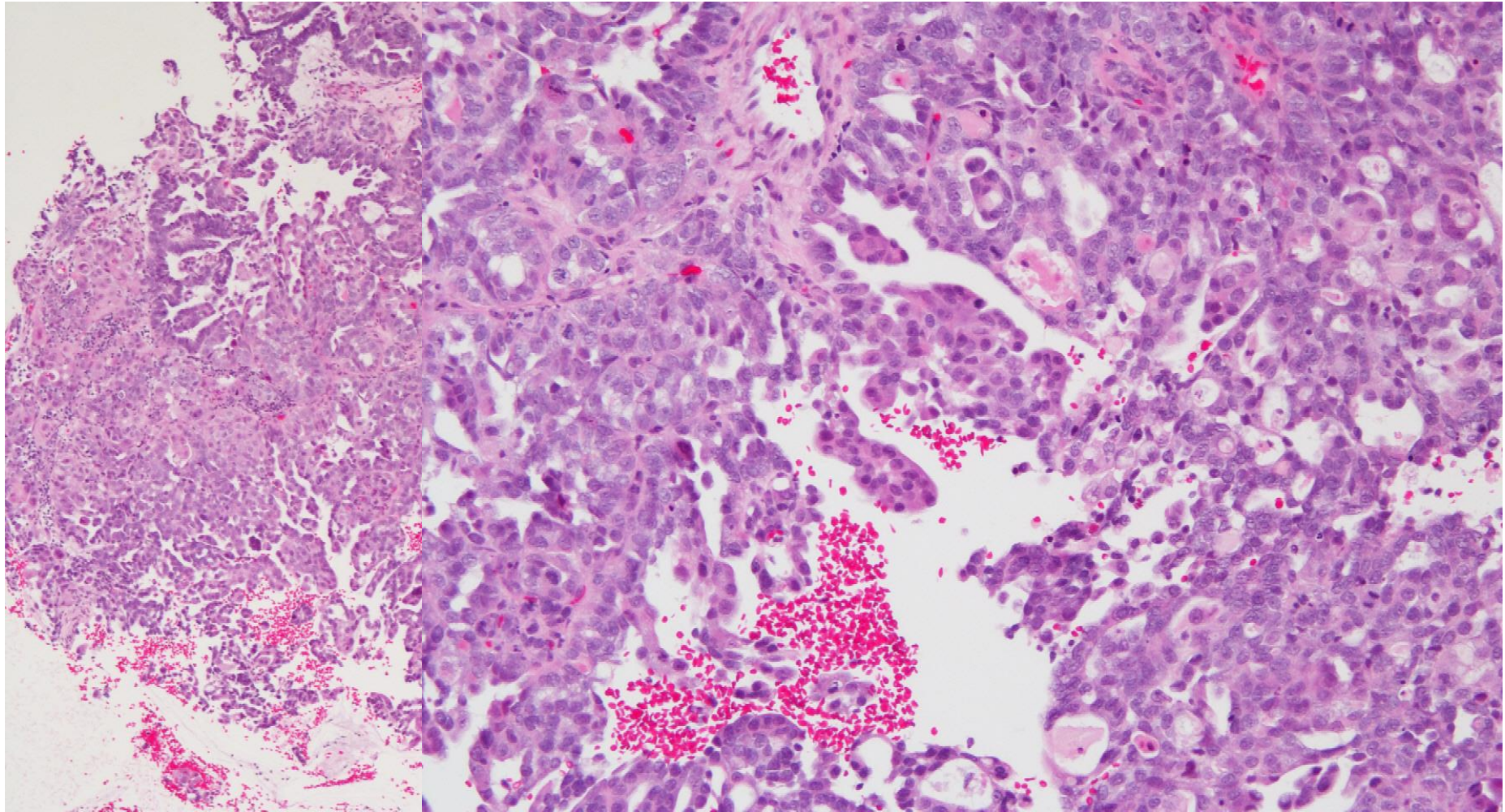
LBC法



左図の間質周囲に重層化する内膜腫瘍細胞

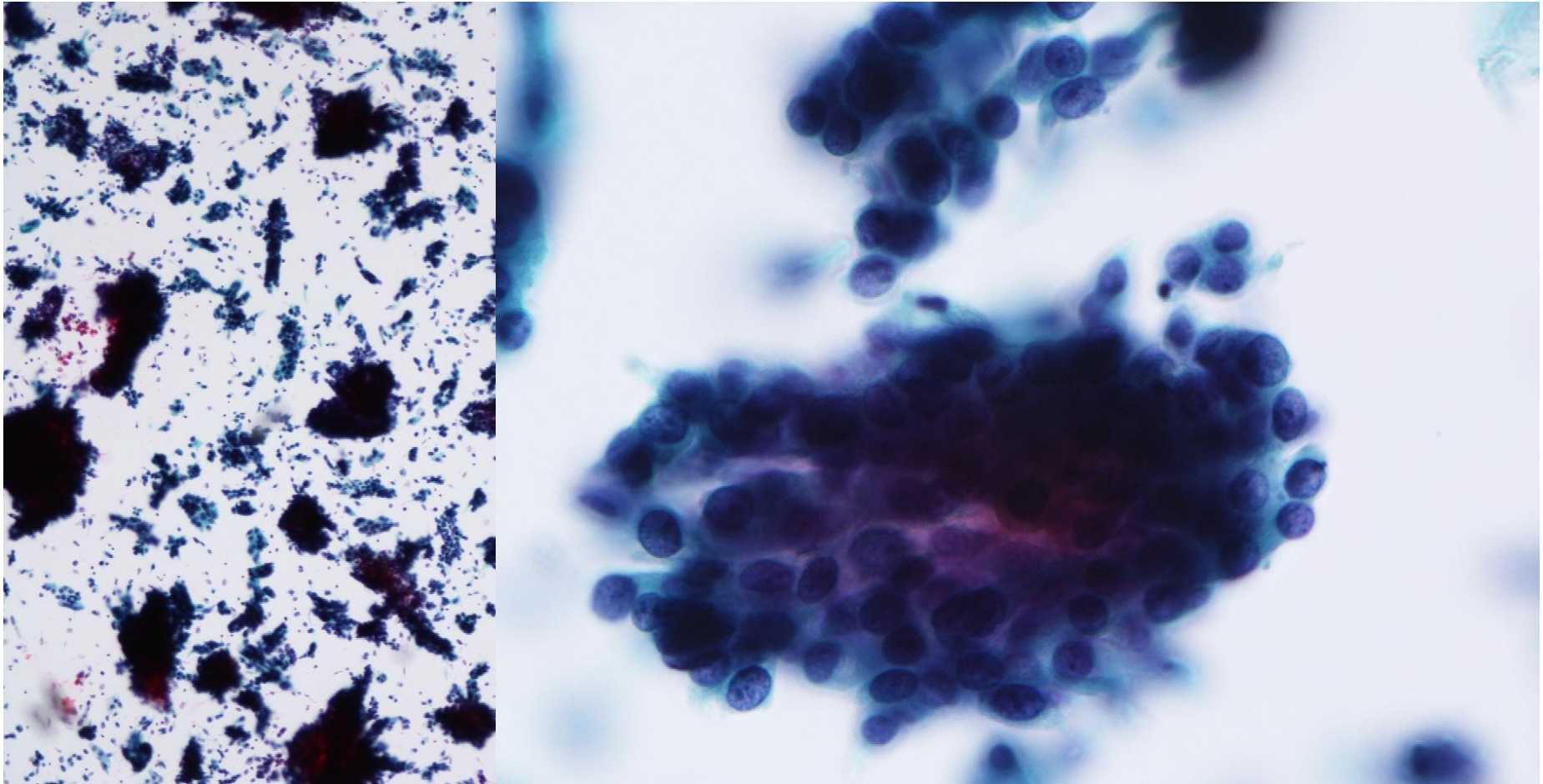
間質を中心に付着する内膜腫瘍細胞(上図)

類内膜腺癌Grade3



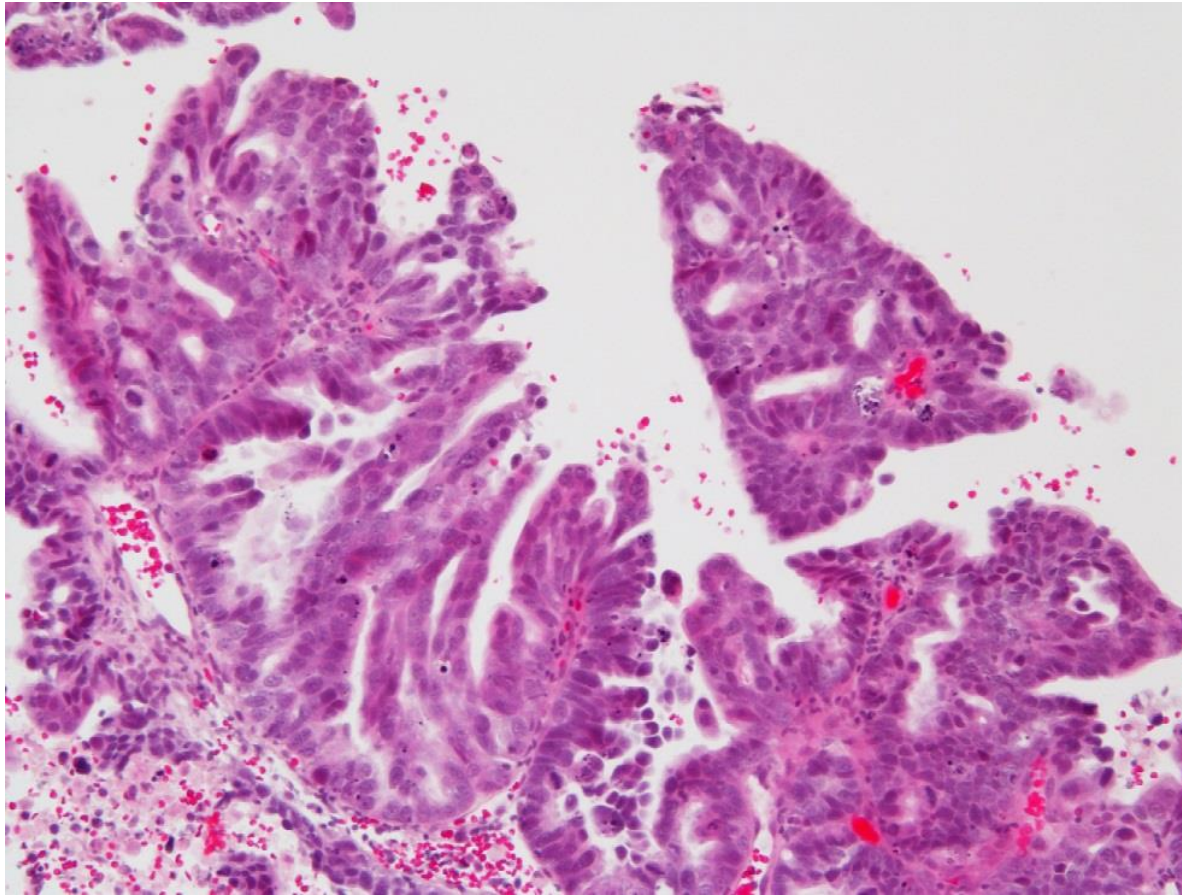
50%以上の充実部分が存在

低分化型類内膜腺癌の細胞像



核異型の強い腫瘍細胞が小集塊で出現する
細胞の大型化，著明な核の大小不同，核形不整，
核クロマチンの不均等分布，大型核小体など

漿液性腺癌



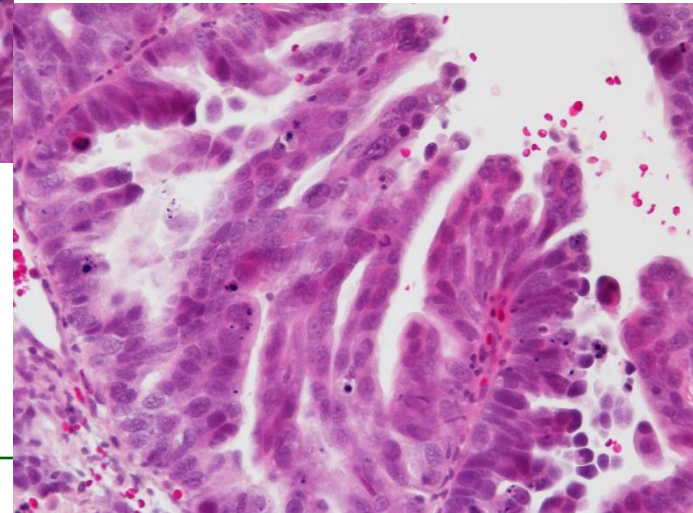
発生頻度: 全子宮体癌の5%

高度な異型を示す腫瘍細胞が複雑な乳頭状増殖および芽出を特徴とする

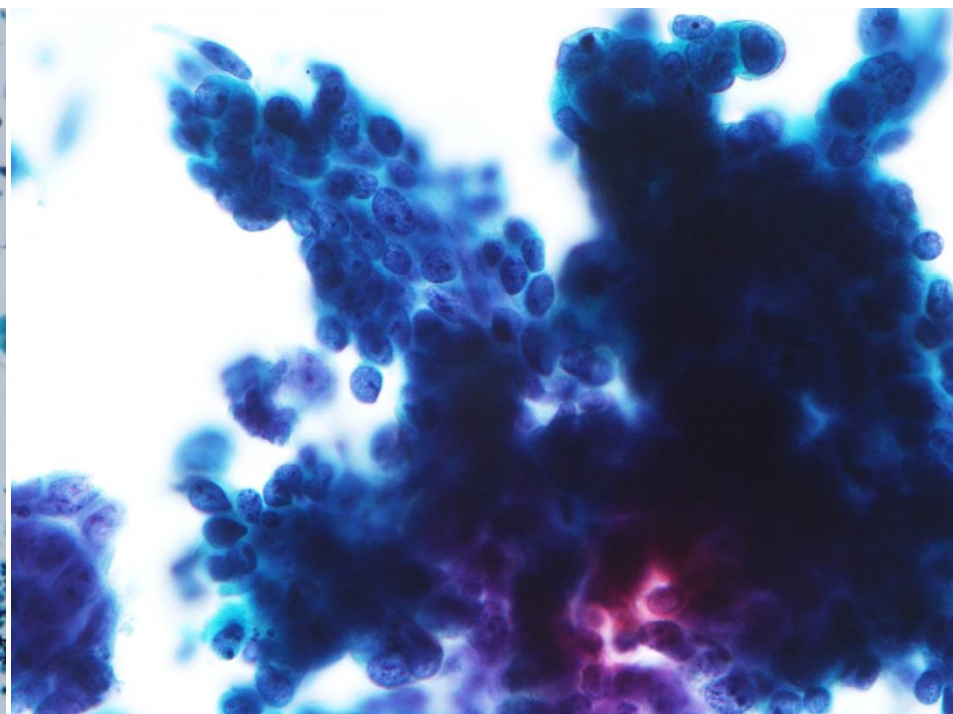
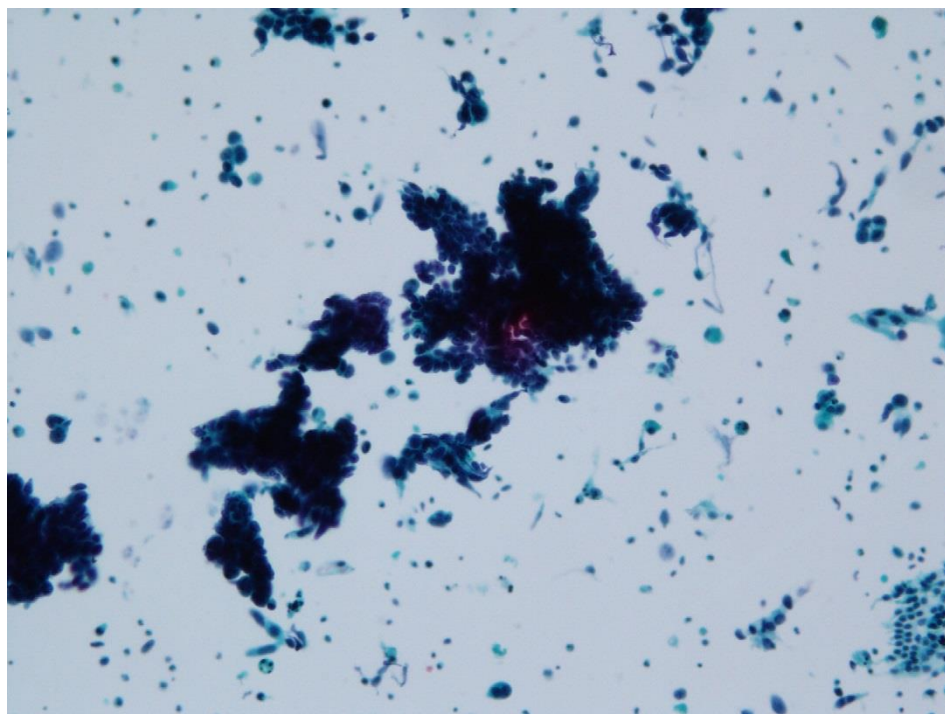
充実性増殖の場合もある

砂粒体psammoma bodyがみられることがある

p53に過剰発現を示す

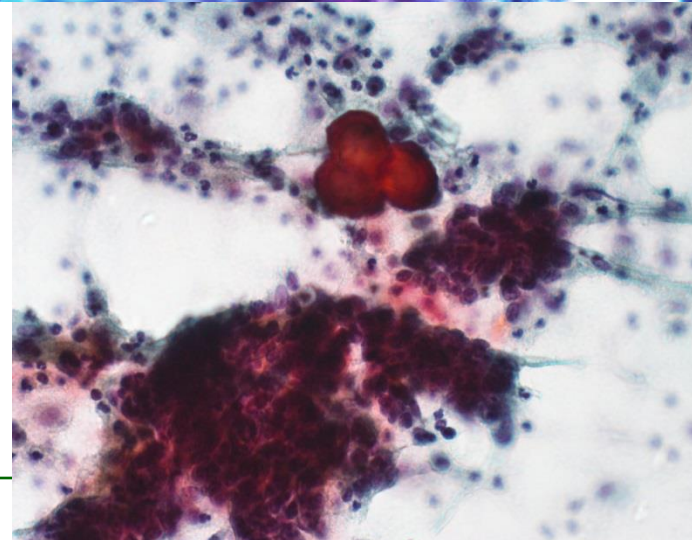


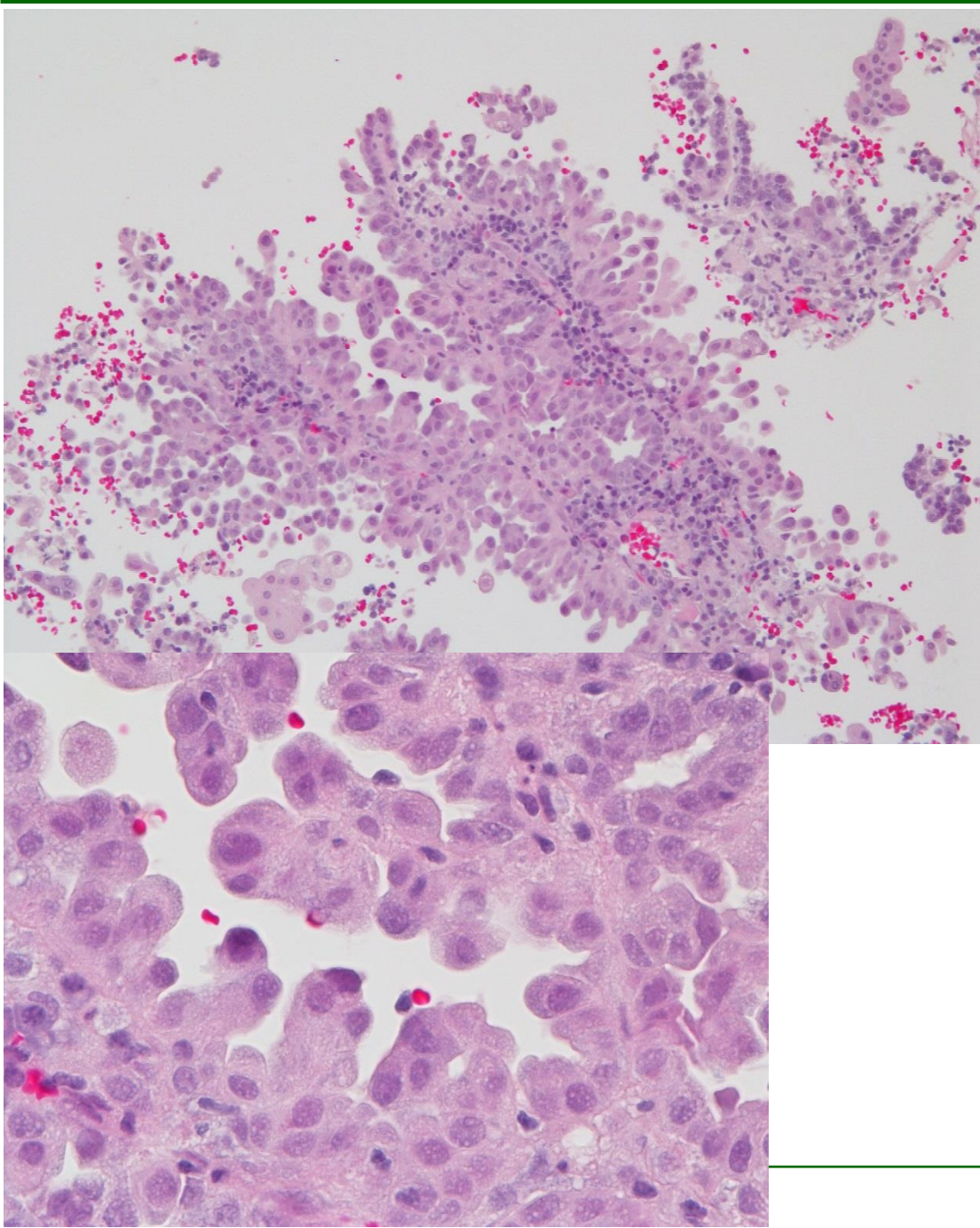
漿液性腺癌の細胞像



大小の乳頭状を示す細胞集塊が多数出現し、右写真のように背景に砂粒体をみることもある(まれ)

核異型は強く、核の大小不同、核形不整、大型で明瞭な核小体を伴う





明細胞腺癌

発生頻度：全子宮体癌の2%

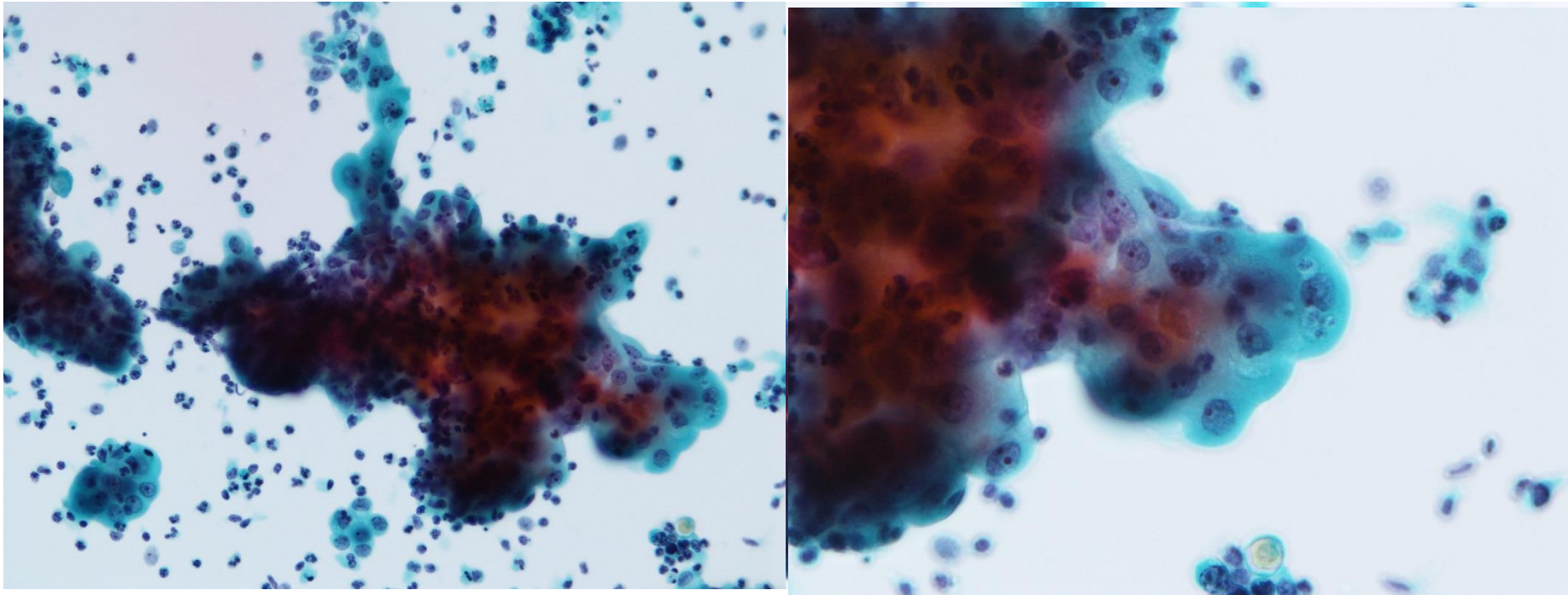
グリコーゲンに富む淡明な細胞質を持つ細胞や僅かな細胞質と大型核を有してhobnail状の形態をとる

核小体が腫大していることが多い

乳頭状，腺管状，充実胞巣状などの増殖形態

間質に好酸性の硝子様物質をみる
基底膜物質の蓄積，Ⅳ型コラーゲンやラミニンを含んでいる

明細胞腺癌の細胞像



シート状集塊で出現，明るくて豊富な細胞質を有し，細胞境界は明瞭
核の大小不同や核小体がみられる

*ミラーボール状の集塊で出現することもある

本日の子宮内膜をみる際のポイント

- 弱拡大(×4, ない場合は×10)で全体像を把握すること
- 子宮内膜腺管と子宮内膜間質細胞を確認すること
- 子宮内膜腺管の形(土管状, 蛇行している等)を確認すること
- 重積性集塊に着目すること
内膜上皮細胞か内膜間質細胞かを見極めること