

## 病理診断アトラス (14)

## 女性生殖器系 1：子宮内膜・胎盤

東京女子医科大学病院病理科

ヤマモト トモコ  
山本 智子

(受理 平成18年12月25日)

## Atlas of Diagnostic Pathology (14)

## Female Reproductive System I: Endometrium and Placenta

Tomoko YAMAMOTO

Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical University

The endometrium is greatly affected by sex-steroid hormones. It is immature in childhood, shows histological alteration depending on menstrual cycle, and becomes atrophic after menopause. Inflammation, dysfunctional bleeding and endometrial polyps are representative non-neoplastic lesions. The latter two lesions should be differentiated from endometrial hyperplasia or carcinoma, considering various metaplastic lesions and artifacts, especially in biopsy specimens. Endometrial hyperplasia has a pre-cancerous nature, and is classified into simple, complex, simple atypical and complex atypical hyperplasia. Complex atypical hyperplasia develops into carcinoma at a high frequency. Differentiation of atypical hyperplasia from well-differentiated adenocarcinoma is often difficult in small biopsy specimens. Endometrial carcinoma includes endometrioid adenocarcinoma, serous adenocarcinoma, clear cell adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and undifferentiated carcinoma. Endometrioid adenocarcinoma is most common and sub-classified into Grade 1 to 3, depending on atypia. There are tumors consisting of epithelial and mesenchymal components: adenofibroma, adenosarcoma, carcinosarcoma and carcinosarcoma. Immunohistochemistry is sometimes required to confirm characteristics of the components. During pregnancy, the placenta changes histologically with the development of a fetus. Cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts are observed in chorionic villi, and intermediate trophoblasts in the area of implantation. Trophoblastic diseases include hydatidiform moles, choriocarcinoma, placental-site trophoblastic tumors and persistent trophoblastic disease. Chorionic villi swell more than 2 mm in diameter with cistern formation in hydatidiform moles, which are sub-classified into complete and partial moles. Choriocarcinoma is pregnancy-related or non-pregnancy-related. Atypical trophoblasts proliferate with severe hemorrhage and necrosis.

**Key words:** normal endometrium, endometrial hyperplasia, endometrial carcinoma, trophoblastic disease

## はじめに

子宮体部は、性ホルモンによる影響を大きく受ける部位のひとつである。特に内膜は、性成熟期には月経周期に伴う変化を示し、ホルモンの異常にも関連して、非腫瘍性から腫瘍性病変まで種々の病変が形成される。本項においては、内膜に焦点をあて、正常状態での内膜の変化とともに、外科病理の分野

で問題となりやすい内膜増殖性疾患の組織像、妊娠に関連した代表的な腫瘍性疾患を中心に述べる。

## 1. 正常の内膜の変化

内膜組織は、内膜腺と内膜間質から形成されるが、胎児～小児期には未発達で、胎児期には腺腔形成に乏しく、小児期においても、管状の腺が疎に分布しているのみである(図1a)。性成熟期になると、平均

28日(22~35日前後)の子宮内膜周期を示すようになる。排卵前の増殖期,排卵後の分泌期,月経期に大きく分けられる。

内膜腺,間質ともに,増殖期にはエストロゲンの作用を,分泌期には排卵後の卵巣での黄体形成に伴い,エストロゲンとプロゲステロンの作用を受ける。受精卵の着床がない場合は,エストロゲン,プロゲステロンの消退により,月経が始まる。

分泌期はほぼ14日と一定であるが,増殖期は一定しない。内膜深部の基底層は,ホルモンに反応しないが,上部の機能層はホルモンの変化に反応し,組織の変化を示すため,組織所見により,いずれの時期の内膜かを推定することができる。

増殖期においては,内膜腺は管状で,増殖後期になるにつれ,核の偽重層性配列が明瞭となる。核分裂像も観察される。間質細胞は小型で,細胞質には乏しい(図1b)。増殖後期になるに従って,腺や間質の増生により,内膜の厚さは増す。

分泌初期,特に排卵後2~3日においては,内膜腺に核下空胞が観察されるのが特徴的である(図1c)。分泌中期になると,腺に分泌像がみられるようになり,間質の浮腫も出現する。分泌後期には,腺の鋸歯状の変化が目立つ。間質においては,螺旋動脈周囲からの間質細胞の前脱落膜変化が観察される(図1d)。

月経期には,内膜は小凝集を示しながら崩壊し,好中球の浸潤等を伴う(図1e)。詳細な日付け診は,成書を参照されたい<sup>12)</sup>。閉経後は,腺,間質ともに,徐々に萎縮を示す。内膜腺細胞は立方状となり,偽重層性配列もなくなる。部分的に腺の拡張を伴うこともある(図1f)。

妊娠すると,内膜間質の脱落膜化が顕著となる(図1g)。内膜腺には,時にArias-Stella現象といわれる,核の大小不同等の目立つ,一見腺癌様の異型腺管がみられることがある。癌細胞に比べると,核クロマチンは繊細で,核膜の肥厚等も目立たず,正常の腺との移行像がみられる点で鑑別される(図1h)。ホルモン剤を使用している場合には,間質細胞に偽脱落膜変化がおこることがあるが,腺組織は萎縮性である。

## 2. 非腫瘍性内膜病変

非腫瘍性内膜病変としては,炎症,機能性出血,内膜ポリープ等が挙げられる。炎症性疾患は,組織学的には,好中球浸潤を示す急性炎,リンパ球,形質細胞浸潤を示す慢性炎に分けられる。急性炎に関

しては,月経期内膜やホルモンの不均衡等の際にも好中球浸潤がみられるので,月経周期の確認等が必要である。慢性炎に関しては,組織所見のみから確定診断を行うことは難しい。内膜炎は,細菌感染による非特異的炎症がほとんどであるが,特異性炎症を来す主要なものとして結核が挙げられる。また,高齢者において子宮留膿腫がみられる際には,背景に悪性腫瘍が存在する可能性が高い。

機能性出血の原因としては,無排卵性月経(anovulatory cycle),成熟不規則内膜(irregular maturation),剥脱不規則内膜(irregular shedding)等が代表的なものである<sup>12)</sup>。無排卵性月経では,卵胞が黄体にならないため,プロゲステロンの効果がなく,分泌期に入っても増殖期型の像を呈したままである。生検検体においては,単純型あるいは複雑型子宮内膜増殖症との鑑別が難しい場合がある(図2a)。成熟不規則内膜は,プロゲステロンの機能異常によるもので,増殖期,分泌期の所見が混在する。剥脱不規則内膜は,月経後もプロゲステロン効果の続くもので,腺と間質の不均衡がみられる。いずれの場合においても,ホルモンによる組織変化は基底層にはみられないが,生検検体においては,基底層が混在して採取されている場合もあり,注意が必要である。

内膜ポリープは,内膜腺および間質組織の非腫瘍性増生により形成される(図2b)。腺組織の部分的な拡張や,不整な増生を示すことがあり,生検材料でポリープが断片化し,肉眼像の不明確な場合には,内膜増殖症との鑑別が困難である。間質に線維化が目立ち,比較的太い筋性血管が含まれる場合は,内膜ポリープの可能性が高い<sup>2)</sup>。

## 3. 化生性変化および悪性所見と見誤りやすい所見

化生性変化は,ホルモン環境の異常,炎症等の刺激,腫瘍等に関連して発生する。線毛上皮化生(卵管上皮化生)やmoruleを含む扁平上皮化生が代表的であるが,粘液上皮化生,hobnail change,淡明細胞上皮化生,好酸性上皮化生,表層合胞体化生,乳頭状上皮化生,Arias-Stella現象等も含まれる(図1h,2c-e)。一般に扁平上皮化生は悪性病変に頻度が高く,線毛上皮化生が癌にみられることは極めて稀といわれている<sup>12)</sup>。

生検検体において内膜増殖症や癌と見誤りやすいものとして,microglandular hyperplasiaを示す頸部粘膜の混入がある(図2f),細胞が立方状で細胞異型に乏しく,頸部型の粘液産生を示す点等から鑑別

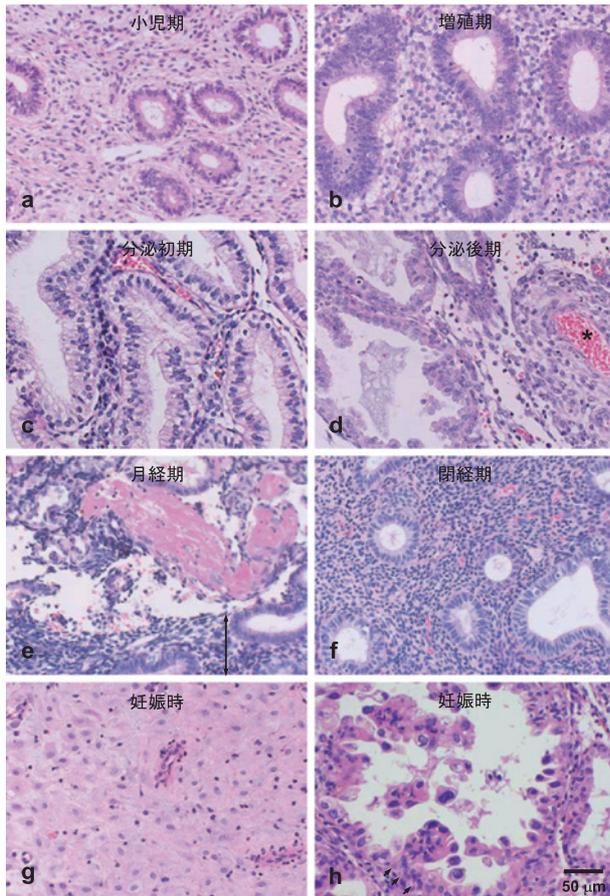


図1 正常の内膜の組織変化

小児期の内膜組織は未熟であるが (a), 性成熟期には月経周期に伴う組織変化を示し (b-e), 閉経期には萎縮性となる (f). 増殖期には内膜腺は管状で, 核は偽重層性配列を示す (b). 分泌初期には核下空胞が特徴的である (c). 分泌後期には腺は迂曲し, 螺旋動脈周囲性の前脱落膜化もみられる (d). 月経期には, 基底層 (矢印) を残し, 剥離崩壊する (e). 妊娠時には間質細胞は脱落膜化し (g), 上皮は時に Arias-Stella 現象を呈する. 核の大小不平等が目立つが, 異型に乏しい部分 (矢頭) との移行像がみられる (h).

星印: 螺旋動脈, a-h: HE 染色.

できる. Gland in gland (telescoping), 組織の断片化等の artifact, 機能性出血等で間質細胞の凝集した stromal blue balls 等にも注意が必要である (図 2g, h)<sup>2)</sup>.

#### 4. 内膜増殖症 (endometrial hyperplasia)

内膜増殖症は, 現行の 1996 年版の子宮体癌取り扱い規約では, 細胞異型の有無により, 子宮内膜増殖症と子宮内膜異型増殖症に分類され, さらに構造異型の有無によりそれぞれ単純型と複雑型に細分される<sup>3)</sup>. 2003 年版の WHO 分類でも同様である<sup>4)</sup>. 細胞異型は, 核の配列の乱れ, 腫大, N/C 比の増大, 大小不同, クロマチンの粗造化, 核小体の肥大等によ

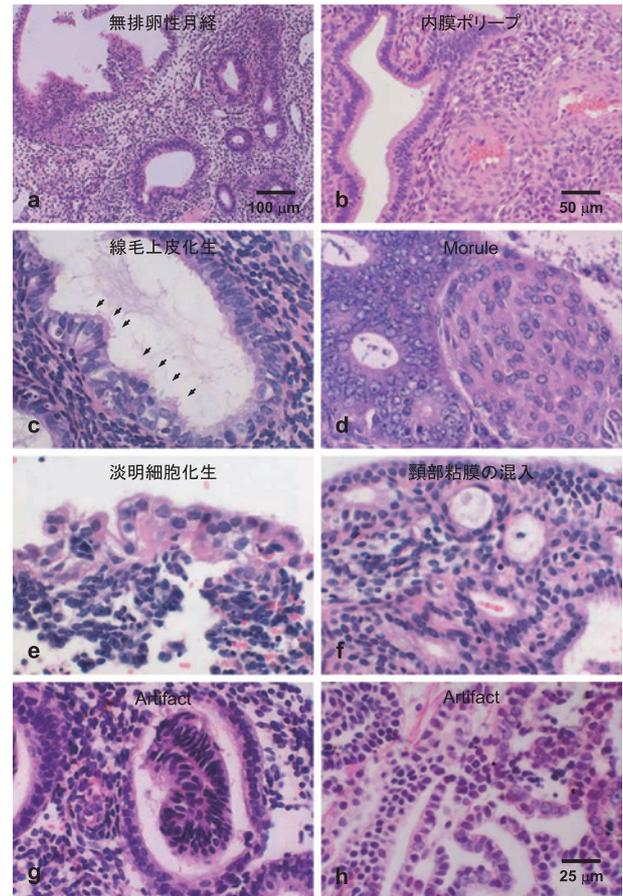


図2 非腫瘍性病変および化生性変化等

無排卵性月経, 内膜ポリープは, 内膜過形成に類似した変化を示すことがある (a, b). 内膜ポリープでは間質に筋性血管や線維化を伴う場合がある (b). 化生性変化には, 線毛上皮化生 (c), 扁平上皮化生の一型である morule (d), 淡明細胞化生 (e) 等がある. 悪性像と見誤りやすいものとして, 頸部粘膜の混入 (f), Gland in Gland (g), 組織の断片化 (h) 等がある. 矢頭: 線毛, a-h: HE 染色.

り判定する. 構造異型に関しては, 増殖期に類似した管状の腺増生を示し, 間質が比較的豊富なものが単純型であり, 腺構造が不整になり, 密な増生を示すと複雑型になる.

単純型増殖症は, Swiss-cheese pattern といわれる, 部分的に拡張した腺の増生が特徴的である (図 3a). 複雑型増殖症においては, 異型のない腺組織の密な増生がみられる (図 3b). 異型増殖症においては, 単純型異型増殖症は稀で, ほとんどが複雑型異型増殖症である. 細胞異型を示す腺の密な増生がみられる (図 3c). 異型増殖症でホルモン療法が行われた場合, 一見治療前にみられたような異型腺管が消失したようにみえても, 核の大小不平等を伴う腺が

観察されれば、病変の残存の可能性を考えた方がよい (図 3d)。

また、複雑型異型増殖症は、高分化な腺癌との鑑別も問題となる。間質浸潤の有無が診断の鍵になるといわれており、腺の back-to-back、篩状の構造、強い乳頭状増生等は癌を示唆するものである (図 3e)。また、泡沫細胞や好中球の浸潤をみる場合は、癌を合併する場合もあるといわれている (図 3f)。上記のごとく、それぞれの病変に特徴的な所見はあるが、少量の生検検体においては、診断が難しい場合も多く、疑わしい場合には、内膜全搔爬等の検索が必要である。

内膜増殖症の大きな原因は、排卵障害、エストロゲン産生腫瘍の存在、エストロゲン補充療法等による、長期のエストロゲン刺激といわれている。図 3b の複雑型増殖症は、卵巣の顆粒膜細胞腫の症例にみられたものである。内膜増殖症は、前癌病変としての性格を有しており、特に複雑異型増殖症で癌の発生頻度が高くなる。

### 5. 子宮内膜癌 (endometrial carcinoma)

子宮内膜癌には種々のものが存在し、子宮体癌取り扱い規約では、類内膜腺癌 (endometrioid adenocarcinoma, 図 3e-h)、漿液性腺癌 (serous adenocarcinoma, 図 4a)、明細胞性腺癌 (clear cell adenocarcinoma)、粘液性腺癌 (mucinous adenocarcinoma, 図 4b)、扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma, 図 4c)、未分化癌 (undifferentiated carcinoma, 図 4d) に分類されている<sup>3)</sup>。大部分の内膜癌が類内膜腺癌である。類内膜腺癌は、しばしば扁平上皮への分化を伴う場合があり、重層扁平上皮成分を伴うものは、扁平上皮への分化を伴う類内膜腺癌 (endometrioid adenocarcinoma with squamous differentiation) と細分類される。重層扁平上皮成分の異型の有無により、adenocanthoma, adenosquamous carcinoma の名称が使われる場合もある。

また、腺上皮成分における分化の程度により Grade 1~3 に分類される (図 3e-g)。Grade 1 の癌は異型増殖症と、Grade 3 の癌は未分化癌等との鑑別が難しい場合がある。類内膜腺癌の中には、分泌型の像を呈するものが含まれており (図 3h)、明細胞性腺癌や異型増殖症等との鑑別が必要となる場合がある。未分化癌では、神経内分泌細胞への分化を示す場合があり、同定のためには、synaptophysin, chromogranin A, CD56 等の免疫組織化学的検討等が必要である。図 4d の小細胞性未分化癌は、synap-

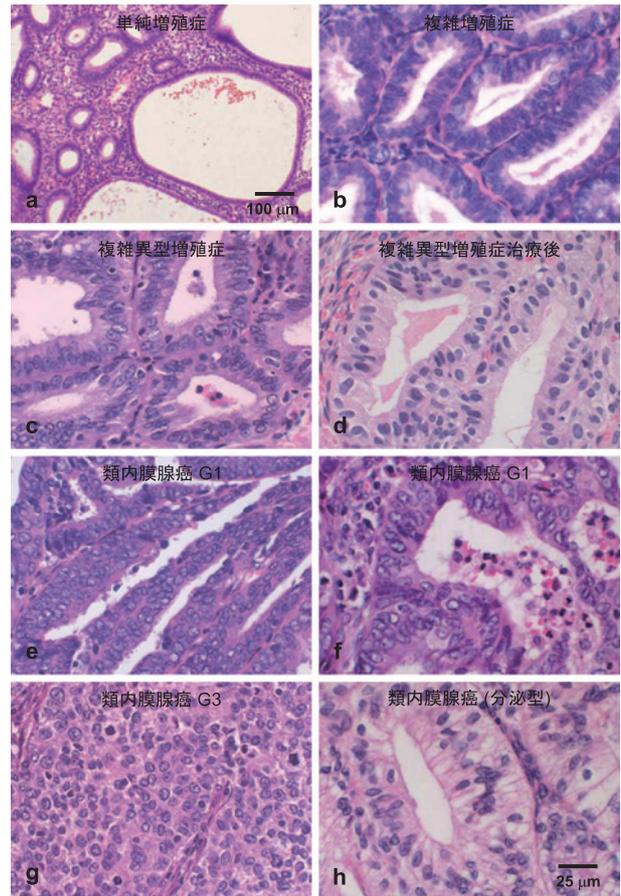


図 3 内膜増殖症～内膜癌

単純型増殖症 (a)、複雑型増殖症 (b) では、細胞異型は伴わないが、異型増殖症 (c) では、核や核小体の腫大、核の配列の乱れ等の異型を伴ってくる。異型増殖症の治療後では、一見核異型が乏しくなる (d)。Grade 1 の類内膜腺癌では back-to-back や乳頭状構造等がみられる (e)。好中球や組織球等の浸潤を伴う場合は、Grade 1 の類内膜腺癌が存在することが多い (f)。Grade 3 の類内膜腺癌では、腺腔形成に乏しくなる (g)。類内膜腺癌の一型として、分泌初期様の核下空胞を伴う分泌型の variant がある (h)。

a-h : HE 染色。

physin 陽性であった。

### 6. 内膜に関連したその他の腫瘍性病変

#### 1) 混合性腫瘍

上皮、間葉成分の増生による病変である。両成分ともに良性の場合は、線維腺腫 (adenofibroma, 間葉成分が平滑筋の場合は腺筋腫)、上皮成分が良性で間葉成分が悪性の場合は、腺肉腫 (adenosarcoma)、上皮成分が悪性で間葉成分が良性の場合は、癌肉腫 (carcinofibroma)、両成分ともに悪性の場合は、癌肉腫 (carcinosarcoma) とされている (図 4e-h)<sup>1)3)~5)</sup>。癌成分に関しては、内膜癌の項にみられる種々の組織型を呈するが、類内膜腺癌が大部分

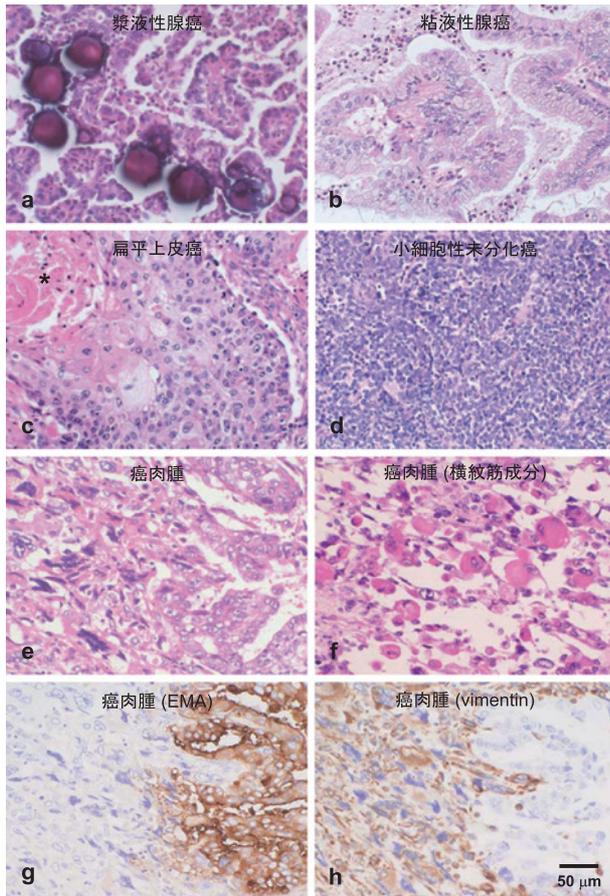


図4 内膜癌以外の悪性腫瘍

漿液性腺癌では、乳頭状の増生や砂粒体がみられる (a)。粘液性腺癌では、細胞質に粘液が観察され (b)、扁平上皮癌は、角化等の棘細胞性の分化を示す (c)。小細胞性未分化癌は、N/C 比の高い小型の異型細胞の増生を示す (d)。癌肉腫においては、上皮、間質成分ともに異型がみられる (e-h)。(e) は同所性癌肉腫の上皮および間質成分、(f) は異所性癌肉腫の横紋筋肉腫成分。(g, h) は (e) と同部位の免疫染色で、腺癌成分は EMA 陽性 (g)、肉腫成分は vimentin 陽性である (h)。星印：角化，a-f：HE 染色，g：EMA の免疫染色，h：vimentin の免疫染色。

である。肉腫成分に関しては、線維ないし平滑筋成分のみの場合を同所性 (homologous)、その他の成分を含むと異所性 (heterologous) という。

上皮成分、間質成分の正確な同定のためには、免疫組織染色が必要な場合もある。上皮成分は、一般に keratin, epithelial membrane antigen (EMA) 等が陽性で、間質成分は、成分の種類に関わらず、一般に vimentin 陽性を示す。平滑筋成分は smooth muscle actin 等、横紋筋は myoglobin 等、脂肪や軟骨は S-100 蛋白等が陽性である。

## 2) 内膜間質腫瘍

内膜間質に類した性質をもつ腫瘍細胞の増生によ

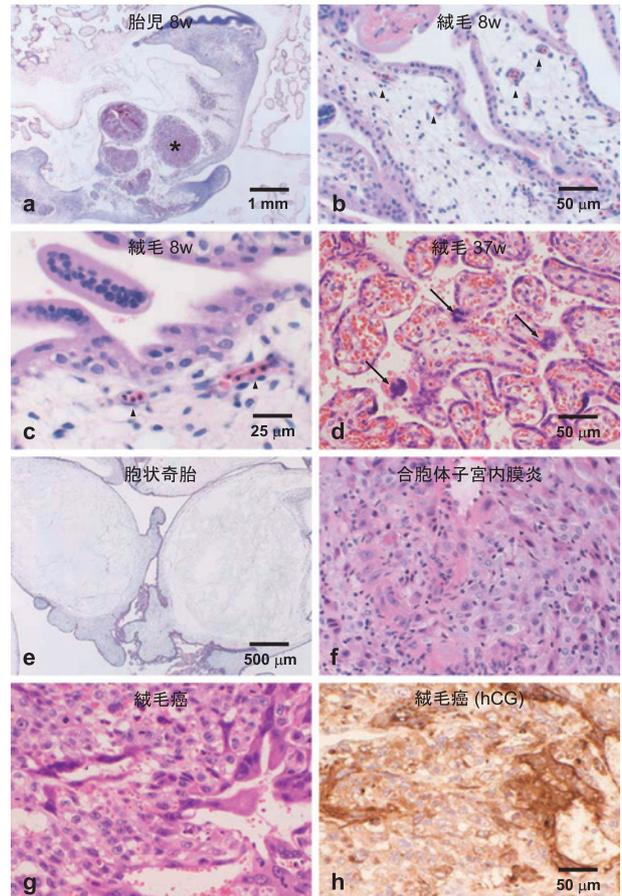


図5 妊娠に伴う変化

流産の検体にみられた胎児組織 (a)。胎児の肝臓等には有核赤血球がみられる (星印)。妊娠初期の絨毛には、二層のトロホプラストがみられ、血管内には有核赤血球 (矢頭) も観察される (b, c)。妊娠後期には、終末絨毛や syncytial knots (矢印) が目立つようになる (d)。胎状奇胎の絨毛は腫大し、槽形成を示す (e)。合胞体子宮内膜炎では、脱落膜化した細胞の間に核濃染、腫大を示す細胞が観察される (f)。絨毛癌では、異型を示すトロホプラストの増生がみられる (g, h)。主に合胞体栄養膜細胞部分が、hCG 陽性を示す (h)。a-g：HE 染色，h：hCG の免疫染色。

る病変で、異型度、増殖能等により、子宮内膜間質結節 (endometrial stromal nodule)、低悪性度子宮内膜間質肉腫 (endometrial stromal sarcoma, low grade)、高悪性度子宮内膜間質肉腫 (endometrial stromal sarcoma, high grade) に分類される<sup>1)3)~5)</sup>。

## 3) その他の腫瘍

胚細胞型腫瘍、悪性リンパ腫、転移性腫瘍等が含まれる。特に、卵巣、子宮頸部には類似した腫瘍が発生するので、これらの部位からの進展には注意が必要である。

## 7. 妊娠に関連する変化および絨毛性疾患

妊娠時の病変として外科病理で扱うことが多いの

は、妊娠初期には、掻爬検体における流産、妊娠、胞状奇胎等の診断である。分娩後の胎盤においては、多胎妊娠、感染、妊娠中毒症、奇形、腫瘍等がある。この項では、正常の胎盤組織および胎盤絨毛に関連した絨毛性疾患を記載する。絨毛性疾患は、胞状奇胎、絨毛癌、placental-site trophoblastic tumor (PSTT)、存続絨毛症の総称である<sup>1)5)6)</sup>。

#### 1) 正常胎盤の組織

受精卵の着床は受精後6~7日に始まり、13日頃までに成立する。着床後、胎児が発育するにつれ、胎盤にも組織変化がみられる<sup>1)</sup>。胎児の造血器や血管内には有核赤血球が存在するため、絨毛内の有核赤血球は胎児の存在を意味する(図5a-c)。妊娠初期(~14週)には、絨毛に、細胞性栄養膜細胞(cytotrophoblast)、合胞体栄養膜細胞(syncytiotrophoblast)の二層構造が明瞭である(図5c)。中期(15~28週)には、細胞性栄養膜細胞は退縮し、syncytial knotsの形成が始まる。後期(29~40週)には、絨毛は小型となり、syncytial knotsや間質の血管がより明瞭になる(図5d)。トロホプラストに関しては、上記二者の他に、胎盤着床部にみられる中間型栄養膜細胞(intermediate trophoblast)が知られるようになった。

免疫組織染色においては、human chorionic gonadotropin (hCG)は主に合胞体栄養膜細胞に、human placental lactogen (hPL)は主に中間型栄養膜細胞に陽性で、細胞性栄養膜細胞はいずれも陰性とされている<sup>1)5)</sup>。妊娠初期の掻爬検体においては、絨毛やトロホプラストの存在により、子宮内での妊娠が確認できる。

#### 2) 胞状奇胎 (hydatidiform mole)

絨毛が水腫性に、短径2mm以上の腫大を示す。槽形成が特徴的であり、絨毛全周性に種々の程度のトロホプラストの増生を伴う(図5e)。すべての絨毛に腫大がみられる場合を全胞状奇胎、一部のみの腫大ないし胎児成分がみられる場合を部分胞状奇胎という。全奇胎、部分奇胎の発生機序は異なる。奇胎が、

筋層に侵入したものを、侵入胞状奇胎という。癒着胎盤、侵入胎盤、絨毛癌等との鑑別が必要である<sup>1)5)6)</sup>。

#### 3) 絨毛癌 (choriocarcinoma)

妊娠性、非妊娠性のものがある。妊娠性のは、子宮に生じるものと、子宮外妊娠の成立しうる部位に生じるもの、胎盤内に生じるものに分類されている。出血、壊死の顕著な腫瘍で、異型の強いトロホプラストの増生を示す<sup>1)4)~6)</sup>。絨毛は含まない。合胞体栄養膜細胞様の細胞においてhCGの産生が目立つ(図5g, h)。胎盤着床部の合胞体子宮内膜炎(syncytial endometritis)では、腫瘍様の異型を示すこともあり(図5f)、また、侵入奇胎等で絨毛の目立たないものとの鑑別も難しく、多数の切片を検索することが重要である。

#### 4) PSTT と存続絨毛症

PSTTは、中間型栄養膜細胞の性質を有する細胞が、内膜や子宮筋層に増生し腫瘍を形成する、かなり稀な病変である。存続絨毛症は、妊娠後、hCG値その他の検索により、胞状奇胎や絨毛癌等が疑われるが、診断を確定できないものをいう。詳細は成書、規約等を参照されたい<sup>1)5)6)</sup>。

### 文 献

- 1) 宮地 徹, 森脇昭介, 桜井幹己:「産婦人科病理学診断図譜 第3版」, 杏林書院, 東京(1998)
- 2) 清川貴子:特集 子宮内膜増殖症, 病理と臨 22(4):344-400, 2004
- 3)「子宮体癌取扱い規約 第2版」(日本産婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編), 金原出版, 東京(1996)
- 4) *In World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Breast and Female Genital Organs* (Tavassoli FA, Devilee P eds), IARC Press, Lyon (2003)
- 5) *In Atlas of Tumor Pathology, 3rd Series, Fascicle 3, Tumors of the Uterine Corpus and Gestational Trophoblastic Disease* (Silverberg SG, Kurman RJ eds), Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC (1992)
- 6)「絨毛性疾患取扱い規約 第2版」(日本産婦人科学会, 日本病理学会編), 金原出版, 東京(1995)