子宮頸部の扁平上皮化生

東北大学医学部産婦人科学教室
野 田 起一郎

子宮腔部びらの治癒と扁平上皮化生

周知のように子宮腔部には仮性びらんが頻発する。その頻度は性成熟期に多く、更年期に近づくにしたがって減少するといわれているが、私どもが健康な一般婦人を対象として行なった集団検診の資料からこの点を調査してみると表1の如くである。全婦人の約36%に肉眼的に腔部びらんを認めたが、20~30才代ではこれが約60%にのぼった。したがって、この年代では腔部びらの存在そのものはむしろ生理的状态であるといえる。この腔部びらは組織学的には本来重層扁平上皮で蔽われるべき子宮腔部表面が頸管内膜と同様な一層の高円柱上皮で蔽われた状態(仮性びらん)であり、その発生の機序は頸管内膜の外反により説明されている(Hamperl, Kaufmann, 竹内)。すなわち、性ホルモンことに estrogen の増量などの要因による頸管内層の肥大に伴って、頸管内層が腔側へ外反して腔部びらんが発生するという(図1)。

このように発生した腔部びらの消失あるいは治癒の機序としては、次の3つが考えられる。1) 腔部びらの発生の逆の過程、すなわち、外反した頸管内層の内反によるびらん面の消失。2) びらん周囲の原生扁平上皮

図 1

のびらん面への伸展。3) 円柱上皮下の予備細胞の増生、扁平上皮化生という過程をたどる扁平上皮の新生(間接化生)による治癒の3つである。

閉経期前後になると子宮腔部の縮小とともにびらん面も縮小してくる。内反による縮小と考えられる。事実老年期には扁平円柱上皮境界は頸管内に上昇する。周囲原生上皮の伸展による治癒については、Meyer 説の円柱

表 1 健康婦人における子宮腔部びらの年令別頻度

年 令	20~25	~30	~35	~40	~45	~50	~55	~60	~65	~70	~75	計
腔 び	41	500	1673	2829	2896	2510	2135	1161	530	145	41	14461
ら +	68	532	1477	2050	1766	1217	658	298	94	18	0	8178
部 ん 頻度%	63	52	47	42	38	33	24	21	15	11		36.1%

Squamous metaplasia in the uterine cervix
Kiichiro NODA
Department obstetrics and gynecology,
School of Medicine, Tohoku University

上皮下への侵入による過程は Fluhmann の指摘するように良性の扁平上皮に円柱上皮を破壊するという悪性性格を求めることになり不合理であるが、びらん辺縁部に生じた真びらの治癒にさいしては周囲の扁平上皮の伸

展による過程の存在は否定できない。biopsy による欠損部の修復にさいして、しばしば観察されるところである。

図 2

しかし、閉経期以前におけるびらんの治癒の主役は円柱上皮下の予備細胞 (R・c) の増生とその化生によるものと考えられる。腔部びらんの部位を組織学的に観察すると、しばしば幼若な扁平上皮組織を認めることができるが、これは colposcopy では転位帯内にあらわれる変換帯として認識され、不規則なかたちで島状に存在したり、あるいは周囲原生上皮と連続している。これが次第に増大して互いに癒合してついにはびらん面全面を蔽うようになる。組織学的にこの幼若扁平上皮の成り立ちを詳細に検索すると、びらん面を蔽う一層の円柱上皮下に暗い細胞質と円形核 (円柱上皮核より大きな) をもった細胞があらわれ (図 2)、これが一層に配列し、さらに多層化する像がしばしば認められ、これと前述の幼若な扁平上皮との間に連続的な移行を認めることができる。これが腺上皮下の R・c 増生にはじまる扁平上皮化生であり、その終局像は周囲原生上皮と区別のできない成熟扁平上皮である。したがって、一般にはこれら一連の扁平上皮化生は子宮腔部びらんの治癒に関連した生理的な上皮変化であるといえることができる。そして、腔部びらんの長期存続例は R・c の増生、扁平上皮化生が何らかの因子により障害されているものと考えることができよう。

扁平上皮化生細胞の剝離細胞学的所見

上述のように子宮腔部における扁平上皮化生とは、円柱上皮下の R・c の増生から成熟扁平上皮に至る一連の変化をさすが、病理組織学的にはこれを、1) 予備細胞増生、2) 初期化生、3) 中期化生、4) 晩期化生の 4 つの段階に区別することができる。

1) 予備細胞増生 reserve cell hyperplasia は円柱上

皮下の R・c の数層の増生をさし、表層には円柱上皮をもち、核、細胞質に未だ扁平上皮細胞の特徴を全く認めることができない段階のものをさす。

2) 初期化生 immature metaplasia は、細胞質の多面化と角化傾向 (eosinophilie) あるいは細胞質内の層状構造など扁平上皮を示唆する所見がようやく発現したものをさし、表面の腺上皮の存否は問わない。

図 3

3) 中期化生 premature metaplasia は明らかな扁平上皮性格の発現を認める場合であり、特に細胞間橋の発現を指標とする。(図 3)

4) 晩期化生 mature metaplasia は本来の扁平上皮とほとんど区別し難いが、グリコーゲンが少ないことや存在部位などから、化生上皮由来であることが明らかな場合である。

以上の化生上皮細胞はその存在部位から考えても、プールスミア中にはほとんど観察されないし、したがって自己採取スミアにもこれを認めることはきわめて稀であるが、近年さかんに行なわれる頸腔部の擦過スミア中にはほとんど常にこれを観察することができる。

これら化生上皮細胞は剝離細胞学的には腺上皮性格の一部を有するものから、成熟角化細胞に至るまで多彩な形態を示し得るが、前述のような組織学的に観察される諸種の段階の化生上皮に対比したかたちでこれを理解することができる。

1) 予備細胞増生 (図 4)

細胞の大きさは 15μ 以下、大部分は irregular であるか一部 polygonal, cyanaphilic な細胞質をもち、細胞質縁は不明で, syntical な場合がある。微細な細胞質内空胞を認めることが多い。核は $8\sim 10\mu$, 正円あるいは卵円形で中心に位置し, chromatin は微細顆粒状で小さな chromocenter をもつが、核小体は認められる場合とない場合とがある。しばしば mitosis を認める。擦過細胞診では集団としてあらわれることが多く、集団の表面に

図 4

図 6

図 5

腺上皮を認めることが多い。単独で出現した場合は histiocyte と鑑別困難な場合がある。

2) 初期化生細胞 (図 5)

細胞の大きさは15~30 μ ，円あるいは卵円形の細胞形態を示し，cyanophilic で homogenous dense な細胞質をもち，細胞境界はR・c 増生の場合よりも明瞭であることが多い。核は8 μ 以下，円，卵円形で中心に位置し，chromatin pattern は微細顆粒状である。核小体は明らかな場合と不明な場合とがある。

3) 中期化生細胞 (図 6)

細胞の大きさは30 μ 以上，polygonal で intermediate cell に近い。細胞質は一部 orangeophilic で dense，細胞境界は明瞭で細胞は相互に離解しやすい。核は8 μ 以下で円，卵円形で中心に位置する。chromatin は一部に irregular clumping が認められ，核小体は認められない。

4) 晩期化生細胞

一般の成熟扁平上皮とほぼ同様の所見を示し，parabasal, intermediate, superficial を区別することができるが，細胞質は一般に dense で Keratohyaline 顆粒は認められない。

子宮頸癌の組織発生と扁平上皮化生

前述したように子宮腔部における種々の成熟段階の扁平上皮化生はその多くはびらんの治癒に関連した生理的な変化であるが，時には強い炎症や頸管ポリープの存在などに伴って，squamocolumnar prosoplasia (Fluhmann) と呼ばれるような腺上皮の増生を伴う複雑な過剰化生を認める一方，強い細胞異型を示し，分化の異常や極性の異常を伴う化生上皮を認めることがある。異型化生 atypical metaplasia というべきであろうが，近年は一般に dysplasia と呼ばれ，国際学会でもこの語を採用している。

この dysplasia は高度と軽度とに分類するのが一般的であるが，軽度のものはほとんど意味がない。高度 dysplasia はその分化の程度により，予備細胞異型増生，初期化生異型，中期化生異型，晩期化生異型とその化生の各段階に対比して分類することができる。

表 2 Dysplasia (marked) の progression

Galvin	(1955)	65.7% (23/ 35)	~ 4年
Greene	(1955)	9.1% (13/142)	~ 4年
Reagan	(1955)	15.4% (10/ 65)	/
Peckham	(1957)	15.7% (38/242)	~ 8年
Figge	(1962)	8.7% (4/ 46)	~ 7年
Scott	(1962)	5 % (21/416)	~ 9年
Stern	(1963)	12 % (11/ 94)	~ 7年
Koss	(1963)	46.1% (12/ 26)	~10年
Nieburgs	(1963)	66.7% (8/ 12)	~ 8年
三 谷	(1964)	11.8% (4/ 34)	/
橋 本	(1965)	24.6% (14/ 57)	~ 6年
野 田	(1966)	22.4% (17/ 76)	~ 5年
Hall	(1968)	29.1% (7/ 24)	~14年
Wahi	(1969)	4.4% (3/ 68)	/
Sedlis	(1970)	24 % (38/168)	~ 5年
大 塚	(1971)	16.9% (10/ 59)	~ 7年
野 田	(1971)	14.7% (77/516)	~ 8年

図 7

表 3

dysplasia の生物学的性格についてはそれを follow up した成績によれば、表 2 に示したように 4.4~66.7% の頻度で悪性化したという。報告者によりその頻度に大きな開きがあるのは、dysplasia の組織診断基準の不統一を物語るものであろうが、かなりの頻度で悪性化する病変であることは確実である。

子宮頸部における種々の段階の化生上皮に何らかの要因が加わり、上述のような dysplastic change が field として形成され、この field のなかに potential malignant な細胞が発生し、multicentric な増殖の中心となり、やがてそれらが融合して上皮内癌という病変が形成される。そして、この癌の上皮内伸展の種々の時相において上皮下への浸潤が起り、浸潤癌へ進展していくものと考えることができる(表 3)。

このような dysplasia は細胞診所見としては papanicolaou のいわゆる dyskaryotic cell として表現される。dyskaryosis とは異型核をもち、しかも細胞質の分化は正常な細胞をさすが、核の異型の程度により高度、軽度に分け、また、細胞質の所見から表層、中間、旁基底および腺細胞型の 4 つに分けることができる。そしてこのような各層の dyskaryotic cell の出現数 (differential count) によって、ある程度組織所見の推定ができる。図 7 はこの点に関する Koss のシェーマである。私どもはスミア上にあらわれた dyskaryotic cell の型とその程度あるいは組合せ pattern から、dysplasia の組織型を推定し、さらには dysplasia の follow up 過程

において上皮内癌への progression をいち早く診定すべく検討を続けているが、病巣から正しく擦過材料が得られた症例については、これが可能であるという成績を得ている。

本論文は第 10 回日本臨床細胞学会秋季大会教育講演として発表した。

Summary

The process of squamous metaplasia in the uterine cervix might be discussed more properly in context with inflammation, regeneration or repair for its initiation may be related to the inflammatory process. On the other hand, squamous metaplasia may be initiated by non-inflammatory stimuli such as chronic irritation of a physical nature or by chemical irritants. Although the process of squamous metaplasia is extremely common in the uterine cervix, it is not usually regarded as a change which necessarily antedates development of cancer. However, some of the chemical stimuli which initiate squamous metaplasia are also capable of inducing cancer in the uterine cervix of the experimental animals.

Squamous metaplasia can be arbitrarily subdivided into: 1. reserve cell hyperplasia, 2. immature squamous metaplasia, 3. premature squamous metaplasia and 4. mature squamous metaplasia. The cellular changes which can be related to each of them have been presented.

文 献

- 1) Hamperl, H., Kaufmann, C., Ober, K.G. and Schneppenheim, P.: Die Erosion der portio. Virchow's

- Arch., 331, 51, 1958.
- 2) Fluhmann, C.F. : The Cervix uteri and its diseases. Philadelphia, Saunders, 1961.
 - 3) Hamperl, H. and Kaufmann, C. : Obst. & Gynec. 14, 621, 1959.
 - 4) Howard, L., Jr. Erickson C.C. and Stoddard, L.D. : Study of incidence and histogenesis of endocervical metaplasia and intraepithelial carcinoma : Cancer, 4, 1210, 1951.
 - 5) 竹内正七 : 子宮頸癌の発生過程, 臨婦産, 22, 13, 昭43.
 - 6) Patten, S.F. : Diagnostic cytology of the uterine cervix. Williams & Wilkins, Baltimore, 1969.
 - 7) Von Haam, E. and Old, J. W. : Reserve cell hyperplasia, squamous metaplasia and epidermization : in L. A. Gray, Dysplasia, carcinoma in situ and micro-invasive carcinoma of the cervix uteri, Thomas, Springfield, 1964.
 - 8) Koss, L.G. : Diagnostic cytology and its histopathologic bases, Lippincott, Philadelphia, 1968.
 - 9) 野田起一郎他 : 子宮頸異型上皮の細胞診, 特に異型上皮の癌化と細胞診所見との関連., 産婦の世界, 24, 1028, 昭 47.
 - 10) 矢島聰他 : 子宮頸部異型上皮の検出, 管理における細胞診の意義, 産婦の世界, 24, 665, 昭 47.
-