

子宮頸部上皮内癌および dysplasia の病理組織学的研究

金沢大学医学部衛生学講座(主任 石崎有信教授)

国立金沢病院産婦人科(部長 遠藤幸三)

小島俊彦

(昭和46年1月28日受付)

子宮頸部の上皮内癌は、頸部の扁平上皮と円柱上皮との境界 (squamocolumnar junction, 以下 SCJ) の円柱上皮側に発生することはすでに周知の事実である。

その原因について、国立金沢病院産婦人科の遠藤、森越は、良性の子宮頸部について広汎な組織学的研究を行なった¹⁾⁻⁴⁾。その研究成果は次のようである。

非癌子宮頸部の SCJ では、完全な扁平上皮層と円柱上皮層が、明瞭な境界を成して連合するものはむしろ少なく、全体の20%に満たない。大多数において、扁平、円柱上皮の何れにも属さない上皮帯が介在する。この上皮帯を Fluhmann⁵⁾ の提案に従って移行上皮帯と命名して詳細な検索を行なった。

頸部の頸管腺の存在する部分を頸管 (endocervix)、存在しない部分を子宮腔部 (ectocervix) と規定すると、移行上皮帯はほとんど全例が endocervix 側に存在する。すなわち、移行上皮帯の占居部位は、上皮内癌の発生部位にはほぼ一致している。

移行上皮帯の上皮の所見はきわめて複雑で、大別すると、いわゆる扁平上皮化生 (squamous metaplasia)、菲薄な扁平上皮、層形成の不完全な扁平上皮などが見られる。さらに加えて、移行上皮下の基質では炎症細胞浸潤が強く、これに影響されて上皮の所見はいよいよ複雑化している。しかし、これらの上皮を仔細に観察すると、大多数のものは、いわゆる扁平上皮化生といわれる組織像である。この組織変化は、円柱上皮下に単層の未熟細胞の並列するものから、順次増殖分化の過程を経て、新生扁平上皮に達するまでのあらゆる段階の上皮像を示すもので、きわめて多様である。この扁平上皮化生は、近年の学説によれば、頸管内に存在する予備細胞 (reserve cell) とその増殖過程にある上皮である。すなわち、上皮内癌の好発部位と増殖各段階にある予備細胞の豊富に存在する部分と

が一致するわけで、予備細胞およびその増殖過程の上皮が、癌上皮の起源となるという推定が成り立つわけである。

そこで、遠藤¹⁾⁻³⁾、森越⁴⁾ は、研究の焦点を予備細胞増殖上皮にしぼり、550例の摘除全頸部について、その上皮の動勢を検索して次のような知見を得た。

頸部における予備細胞およびその増殖上皮の出現率は92.2%で、成人では、頸部に常在する上皮成分である。予備細胞は円柱上皮下に単列に出現し、その後増殖して、新生扁平上皮に分化するまでのあらゆる段階の上皮像が頸管内に見られるが、増殖分化が進行するにしたがって、SCJに近接して占居するようになる。そのため、扁平上皮端から頸管内に向って、約10mmの部位、すなわち、移行上皮帯に、予備細胞の増殖分化した上皮が密集する。換言すれば、移行帯を占める主要な上皮は、予備細胞が増殖、多層化して、表層に向って扁平上皮層の層形成を示すような上皮群である。

したがって、癌化を起し易いのは、まだ未分化の状態の予備細胞ではなく、これが増殖分化して、扁平上皮の形態に近ずいた上皮であろうという仮説が成り立つわけである。

以上のような良性頸部上皮の研究成果の上に立って、著者は、今回、頸部の初期悪性変化、上皮内癌と dysplasia に関して、病理組織学的検索を行なった。

本研究の目的は、頸部の初期変化の一般的な病理組織学的知見を深めると共に、上述の良性上皮の研究から得た、遠藤、森越の、子宮頸癌の予備細胞を起源とする所論を、さらに立証せんとするものである。

研究材料および研究方法

I. 研究材料

検索した材料は、1960年より1967年までの8年間

Histopathological Study on Carcinoma in Situ and Dysplasia of the Uterine Cervix. Toshihiko Kojima, Department of Hygiene (Director; Prof. A. Ishizaki), School of Medicine, Kanazawa University and Department of Obstetrics and Gynecology (Chief: Dr. K. Endo), National Kanazawa Hospital.

に、国立金沢病院産婦人科において扱った子宮頸部の上皮内癌116例、dysplasia 45例で、これらは、頸部円錐切除術、または手術で全摘除した子宮より得たものである。

病変上皮ならびにそれに伴う予備細胞増殖上皮の占居部位と占居量については、手術操作による頸部上皮の人工的剝脱のあるものを除外した上皮内癌57例、dysplasia 23例を検索した。

II. 研究方法

頸部円錐切除標本および全剔除により得た子宮頸部を、前壁を切開してペニヤ板上に頸管をよく拡げて虫ピンで固着し、10% formalin 液に24時間固定後、頸管軸に沿って16~24個に等割し、再び 20% formalin 液に12~24時間固定後、6~8μの paraffin 切片を作製し、Hematoxylin-Eosin 染色を施して鏡検した。病変上皮とそれに伴う予備細胞増殖上皮の拡がりの計測には、オリンパス光学工業K.K. の WF 10X, Micro 接眼レンズと、Carl Zeiss の Object Micro-meter を使用した。

研 究 成 績

I. 臨床所見

1. 年齢分布

表1に示す如く、上皮内癌は35~39歳が37例 (31.9%) で最も多く、40~44歳が29例 (25.0%) でこれに続く。最若年者は28歳、最高令者は70歳であった。平均年齢は41.1歳である。

dysplasia の最も多い年代は40~44歳で13例 (28.9%)、45~49歳が9例 (20.0%) でこれに続く。最若

表1. 上皮内癌, dysplasia の年齢分布

疾患名 年齢	上皮内癌		dysplasia	
	症例数	%	症例数	%
20~24	0	0	1	2.2
25~29	3	2.6	4	8.9
30~34	17	14.7	8	17.8
35~39	37	31.7	7	15.6
40~44	29	25.0	13	28.9
45~49	14	12.1	9	20.0
50~54	7	6.0	2	4.4
55~59	8	6.9	1	2.2
60歳以上	1	0.8	0	0
計	116	100.0	45	100.0

年者は24歳、最高令者は55歳で、平均年齢は39.0歳であった。

予想に反して、dysplasia が最も多く分布する年代は上皮内癌のそれより5歳高いが、平均年齢は dysplasia が上皮内癌より2.1歳若い。

2. 経産歴

経産数は表2に示す如く、上皮内癌, dysplasia ともに0~8回であった。3回経産婦が上皮内癌39例 (33.6%)、dysplasia 12例 (26.7%) で両者とも最も多い。平均経産数は、上皮内癌が2.6、dysplasia が2.7で、両者間に有意の差はない。未産婦は上皮内癌では5例 (4.3%)、dysplasia では4例 (8.9%) にみられた。

3. 主 訴

表3に示す如く、最も多い訴えは性器出血で上皮内

表2. 上皮内癌, dysplasia の経産数分布

疾患名 経産数	上皮内癌		dysplasia	
	症例数	%	症例数	%
0	5	4.3	4	8.9
1	21	18.1	6	13.3
2	30	25.9	11	24.4
3	39	33.6	12	26.7
4	10	8.6	7	15.6
5	6	5.1	4	8.9
6	4	3.4	0	0
7	0	0	0	0
8	1	0.9	1	2.2
計	116	100.0	45	100.0

表3. 上皮内癌, dysplasia の主訴

疾患名 主 訴	上皮内癌		dysplasia	
	症例数	%	症例数	%
不正性器出血	62	53.4 } 76.7	26	57.8 } 66.7
接触出血	27		4	
腰 痛	13	11.2	2	6.7
下 腹 痛	11	9.5	4	8.9
腹部膨満感	5	4.3	0	0
帯 下	13	11.2	5	11.1
対癌検診	6	5.2	1	2.2
そ の 他	2	1.7	5	8.9

癌89例 (76.7%), dysplasia 30例 (66.7%) の過半数以上にみられた。この内、接触出血の頻度は、上皮内癌27例 (23.2%), dysplasia 4例 (8.9%) であり、その他の訴えは、病変と関連はない。

4. 子宮頸部肉眼所見 (表4)

頸部の肉眼所見で最も多いのは、上皮内癌, dysplasia ともに良性ピランで、上皮内癌89例 (76.7%), dysplasia 39例 (86.7%) にみられた。一方、癌を疑わせるピランは少なく、上皮内癌, dysplasia ともに4%強にすぎない。また、頸部に全く所見のないものが、上皮内癌に18例 (15.5%), dysplasia に4例 (8.9%) とかなり多くみられた。

5. 合併症 (表5)

上皮内癌の合併症は、子宮筋腫12例 (10.3%), 骨盤内炎症6例 (5.1%), 妊娠5例 (4.3%) などがみられた。

dysplasia の合併症は、子宮筋腫6例 (13.3%), 骨盤内炎症, パルトリン氏腺腫が各1例 (2.2%) みられた。

6. 細胞診成績 (表6)

当科では、1958年より細胞診を開始し、1962年から、30歳以上の新患全例にこれを行なっている。

1963年からは診断規準を改め、class IIIの内、炎症による良性異型と推定したものを IIIa, 上皮内癌に達しない初期悪性変化、すなわち、dysplasia と推定したものを IIIb とし、上皮内癌、および浸潤癌と推定したものを、それぞれIV, Vとした。すなわち class IIIb 以上は悪性変化、IIIa 以下は良性変化である。

細胞診を行なった上皮内癌107例の内、class IIIb 以上は102例 (95.3%), dysplasia 40例の内、class IIIb 以上は34例 (85.0%) の正診率である。また、class IV を上皮内癌, dysplasia を class IIIb と推定した場合の適中率は、それぞれ、52.3%, 32.5%である。

臨床的に重要な点は、細胞診で前癌変化を見逃す場合、すなわち false negative であって、この比率はできるだけ低率でなければならない。上皮内癌ではこの比率は4.7%で低く、細胞診の信頼性が高い。また単に class III とした2例を除くと、false negative は、107例中3例 (2.8%) のみとなる。

II. dysplasia の組織学的所見

1. 診断規準と分類

dysplasia は上皮内癌の診断規準にまで達しない上皮異常である。上皮異常の内、予備細胞増殖上皮, parakeratosis, hyperkeratosis, leukoplakia など、明らかに良性のものは、もちろんこれに含まれない。dysplasia が上皮内癌に先行するものであること

表4. 上皮内癌, dysplasia の子宮頸部所見

疾患名 所見	上皮内癌		dysplasia	
	症例数	%	症例数	%
良性ピラン	89	76.7	39	86.7
癌性ピラン	5	4.3	2	4.4
leukoplakia	4	3.4	0	0
所見なし	18	15.5	4	8.9
計	116	99.9	45	100.0

表5. 上皮内癌, dysplasia の合併症

疾患名 合併症	上皮内癌		dysplasia	
	症例数	%	症例数	%
子宮筋腫	12	10.3	6	13.3
骨盤内炎症	6	5.1	1	2.2
妊娠	5	4.3	0	0
膣上部切断術後	2	1.7	0	0
卵巣嚢腫	4	3.4	0	0
子宮内膜症	1	0.8	0	0
子宮内膜 polyp	1	0.8	0	0
Bartholin氏腺腫瘍	0	0	1	2.2

表6. 上皮内癌, dysplasia の細胞診成績

疾患名 Class	上皮内癌		dysplasia	
	症例数	%	症例数	%
I	1	0.9	0	
II	1	0.9	2	5.0
III	2	1.9	2	5.0
IIIa	1	0.9	2	5.0
IIIb	11	10.3	13	32.5
IV	56	52.3	18	45.0
V	35	32.7	3	7.5
計	107	99.9	40	100.0

は、多くの学者によって認められている³⁾⁵⁾⁻¹³⁾。

一般には dysplasia の進行度として、low, high degree の分類が広く用いられている¹⁴⁾。しかしこれには、良性異型が多く含まれている。ことに、予備細胞増殖の複雑な上皮像を異型上皮として dysplasia の範疇に加えられているようである。著者らの dysplasia の判定規準は、ほぼ high degree に相当す

るものであり、low degree のものの多くは良性と認めて *dysplasia* としていない。その鑑別が困難なときは、細胞診の所見を参考にしている。すなわち、*dyskariosis* または、3rd type differentiated cell (Graham)¹⁵⁾ の存在を確認した場合に *dysplasia* と決定している。したがって、著者らの判定規準では、*dysplasia* はすべて上皮内癌に先行する前癌変化である。

dysplasia に特有の組織像は正常上皮の原形を保持していることである。細胞学的には *dysplasia* を代表する細胞は、*dyskariosis* (核異型) である。すなわち、核に悪性変化を示す異型があるが、細胞質は正常の成熟能力をもち、良性細胞の形態を保っていることである。

dysplasia から上皮内癌に進行すると *dyskariosis* は減少し、細胞質が乏しくまた胞質境界の不鮮明な未分化細胞が増加してくる。

このように、細胞質の変化がないか、または少ないことが *dysplasia* の特徴であるから、組織学的には原上皮の形態が保持され、層形成もかなり残っている。

上皮内癌は上皮全層が悪性細胞で置換され、*dysplasia* では全層が悪性化せず、下層のみ悪性化するという見解¹⁶⁾⁻¹⁹⁾があるが、これには同意できない。著者の観察では、すべての *dysplasia* はその組織形態の如何にかかわらず、全層が異型化している。上皮内癌と異なる点は、細胞の異型の程度が低いということだけである。もし表層が異型化しないとすれば、細胞診で *dysplasia* を診断できないことになり、細胞診の定説¹⁵⁾²⁰⁾に相反するわけである。

核分裂像は、上皮内癌では全層にわたってみられるが、*dysplasia* では下半層にしかみられないようである²¹⁾。

腺内侵入像 (glandular involvement) は *dysplasia* でも上皮内癌と同様によく観察される。この腺内侵入像は、上皮内癌、*dysplasia* などの悪性上皮のみならず、明らかに良性である各発育段階の予備細胞増殖上皮でもみられる³⁾⁻⁵⁾²²⁾ので、これを悪性上皮の特徴と考えるわけにはいかない (後述)。

dysplasia と初期の上皮内癌との鑑別は困難で、観察者の主観により何れとも診断されるものである。

dysplasia の分類は、現在まで、病変の進行度によってのみ行なわれている⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾²³⁾²⁴⁾。

dysplasia を詳細に観察すると、種々の組織形態がある。著者は、全層に分化のないものを未熟型、成熟扁平上皮に近い分化のあるものを成熟型とし、未熟型と成熟型の中間にあるものを中間型に分類し、さらに

中間型を化生型、2層型、棘細胞型に細分類した。各組織型の頻度は表7に示した。1個の頸部でも、2種以上の組織型を認めるのがふつうであるから、各症例を1つの組織型として分類することはできない。

2. 組織所見

1) 未熟型 (immature type)

本型は、上皮層に全く分化がなく、未熟な細胞からなる *dysplasia* である。しかし、悪性細胞の特徴たる、核の過染、形態異常、大小不同、配列の不正、核分裂像など、上皮内癌のきめ手となる異型性の低い点で上皮内癌の診断規準に達しない。

本型は、次に述べる化生型とともに、通常にみられる *dysplasia* で、45例中24例 (53.3%) にみられた。

上皮内癌の古い診断規準では、上皮全層が未熟で分化のない細胞から成ることが条件とされている。子宮頸部上皮内癌は扁平上皮層から発生し、悪性化するにたがって未熟化するとされていた。すなわち、未熟なほど悪性化が強いという考え方である。しかし、上皮内癌が扁平上皮のみから発生するという見解²⁵⁾⁻²⁷⁾は誤りで、予備細胞増殖のあらゆる段階から発生するものが主であることを我々 (遠藤, 森越, 著者) は主張している¹⁾⁻⁴⁾。発育初期の予備細胞増殖上皮 (予備細胞増殖, reserve cell proliferation) は、未熟な細胞の重積でほとんど分化がない。これが悪性化すると、最初から未熟細胞から成り立っているので、未熟型の *dysplasia* の存在は当然である (写真1)。

定型的な未熟型は、上皮層は一般に菲薄で (5~15層, 50~150 μ)、核は類円型で濃染し、長径を垂直にして比較的整然たる配列をなし、異型の程度は低く、胞質に乏しいので核の密集度は高く、細胞境界は不明確である。本型に分類されるものの内、仔細にみると、わずかに表層に向かって分化のみられるものもかなり存在する。

単層円柱上皮層に接続する未熟型 *dysplasia* では、しばしば、病変上皮の表面が単層円柱上皮で覆われるものが見られる。

これは、良性上皮で、円柱上皮下に予備細胞が増殖 (proliferation) する像と同一である。Meyer²⁷⁾以前の旧説によると、これは、円柱上皮下に扁平上皮が進入する像とされている。しかし、近年の予備細胞に関する見解では、このような水平的増殖は否定され、円柱上皮下に出現した単層の予備細胞が増殖したものである。すなわち、上皮層内の水平的増殖ではなく、垂直的増殖と認めている。

dysplasia における上述の所見も、同様に既存の予備細胞増殖が異型化したものであって、異型化した上

皮が、円柱上皮下に伸展したものではない。

この点は、上皮内癌の場合にも当てはまるもので、我々のグループは、上皮内癌が、旺盛な上皮内伸展によって成立するものとする古典的な見解を否定し、広汎な上皮野が一せいに悪性化するという見解をもっている。

写真1, 2で見るように、円柱上皮をかぶった未熟型 dysplasia をさらに側方にたどると、円柱細胞は扁平化し、遂に消失する。また、病変が進行して上皮内癌となったものでも、表層に単層の扁平細胞を見ることがある。すなわち、未熟型 dysplasia または上皮内癌の表層の扁平細胞は、且つての円柱上皮の名残りで見ることが出来る。

本型の内、上皮層がきわめて菲薄で、1~2層の細胞からなるものがみられる(写真3)。この場合、表面が凹凸不平のものは、多くは表層の分化細胞が剝脱したものである。

菲薄な苔状の dysplasia は、基質の炎症が強い部分に多く出現する。この型では、一般に、核は濃染し、配列も不正で、内部構造は不明瞭であり、炎症細胞浸潤が上皮内にまでおよぶものがある。

未熟型 dysplasia では、一般に、基質内炎症細胞浸潤が多い。

腺内侵入像はしばしばみられる(24例中14例, 58.3%)。これは、上皮内癌で問題となる組織像であるが、dysplasia に限って言えば、上皮が悪性化した後腺内に進展したものではない。

良性の予備細胞過形成(reserve cell hyperplasia)では、上皮下層は基質内に伸長し、中心部は腔を形成するものをしばしば見る(写真4)。dysplasia における腺内侵入像は、このような良性組織像を原型としたものに過ぎない。したがって、腺内侵入像は、未熟型よりも、次項に述べる中間型に多くあらわれる筈である(写真5)。

上皮内癌の場合でも、著者らは上皮内伸展を認めることができないので、腺内侵入像という表現は不当で、既存の腺内の悪性上皮の垂直的増殖と考えている。

2) 中間型 (intermediate type)

未熟型と成熟型の中間に位置するものが、中間型である。未熟型 dysplasia の原型を予備細胞またはその増生〔proliferation〕上皮とすると、中間型 dysplasia は、予備細胞増殖の進んだ、すなわち、予備細胞過形成 (hyperplasia) および扁平上皮化生 (狭義) を原型とみることが出来る(写真4)。ここでいう扁平上皮化生とは、squamous metaplasia (squamous columnar prosoplasia, Flumann⁵⁾) の最終段階

たる扁平上皮の形成が、終末に近づいた状態である。すなわち、既に扁平上皮としての形態を整えた新生上皮であるが、成熟扁平上皮と比べると、中層以下には未熟細胞が多く、単列の基底細胞はなく、透明層は欠如し、基底面の凹凸不平が著しいなどの差異がある。

i) 化生型 (metaplastic type)

上記の予備細胞過形成にあたる上皮に類似した構造を示す(写真5)。すなわち、上皮の厚薄は一様でなく、きわめて菲薄なものから、上皮下層が乳頭状に増殖したもので、さらには腺腔内に達するものが見られる。

上皮層の下半は未熟な細胞からなり、基底細胞を欠く。

各細胞は種々の程度の異型を示すが、その程度は軽く、異型性も比較的均等である。

前項で述べたように、いわゆる腺内侵入像はしばしば見られ、25例中15例 (60.0%) に存在した。

ii) 2層型 (2 layers type)

予備細胞増殖の末期にある上皮は、成熟扁平上皮と比べるとなお未完成で、詳細に見ると実に多様な組織像を呈する³⁴⁾。その内、層形成が表層の成熟層と下層の未熟層で分画的な境界をなすものがあり、これが dysplasia の起源上皮をなすものが多いので1つの群とした。本型の頻度は45例中12例 (26.2%) である。

2層型の dysplasia は同型の良性上皮から漸次的に移行し、両者が隣接するものも多く見られる(写真6, 7)。

良性上皮では、表面の成熟層は、濃縮核は長軸を水平とし、長楕円形で大きさはほぼ均等で、配列は正しい。悪性化すると、濃染、大小不同、配列不正など、未熟細胞と同様の異型性をあらわす。上皮の下層が異型化し、表層が正常を保つことはなく、悪性化は上皮の全層に同時に起る。

上皮の基底は、化生型ほど伸長するものは少なく、成熟扁平上皮とこの点で著差はないが、ときに伸長して腺腔に達するものも見られる(写真9)。

良性の2層性扁平上皮の下層の未熟細胞層を構成する細胞の未熟度は、種々である。原始予備細胞同様の最も未熟なものから、かなり分化した中間細胞まで多様である。後者から発生した dysplasia は成熟型に近い。また菲薄な良性2層性上皮では、未熟細胞層は透明な円形のごく未熟な細胞から成るものが多い。上皮下基質の炎症細胞浸潤は強く、未熟細胞層と表層細胞の間に炎症細胞が侵入して未熟細胞層を破壊し、表層の成熟層だけを残すものも見られる。またその破壊後に、成熟層下に単層の未熟細胞が新生す

る状態も見られる。このような菲薄2層上皮に *dysplasia* の発生が比較的高い頻度で見られる(写真6, 8)。

以上のように、2層性 *dysplasia* の組織形態はいちじるしく多様で、層分化が上層と下層で画然と分離していること以外には、均一性を認めることはできない。

また、この型の *dysplasia* の起源を、すべて予備細胞増殖による新生上皮に求めることはできない。SCJより隔たった扁平上皮層にも、下層が未熟細胞から成る2層型の上皮を認めることがある。これは、扁平上皮の *parakaratosi*s と称されるもので、占居部位から見ても、予備細胞増殖で生成されたものとは考えられない。

要するに、上述の2層性 *dysplasia* は形態学的な分類であって、単一の起源上皮を示すものではない。

iii). 棘細胞型 (prickle cell type)

表層の分化層以下の下層が、棘細胞 (spinal cell, prickle cell) から成る良性扁平上皮の異型化したものと見ることができる。この細胞は、また傍基底細胞 (parabasal cell) ともいわれ、正常扁平上皮の基底細胞の上部を占める。細胞は多角形をなし、明瞭な細胞間橋を有し、中間細胞 (intermediate cell) の下方にある。すなわち、基底細胞より分化したものとみられる。

dysplasia 化すると、核の濃染、軽度の増大と多角化、核分裂像などが見られる(写真10)。本型は、Friedell ら⁶⁾²⁸⁾ の prickle cell hyperplasia with anaplasia にあたる。彼らは、すべての上皮内癌は、まず prickle cell が増殖し、さらにこれが anaplasia を起して発生するとしたが、著者は、*dysplasia* の一つの型に過ぎぬと認めている。その頻度は45例中6例 (13.3%) である。

本型では、他の中間型 *dysplasia* と同様に、基底膜は波状を呈することが多い。層の厚さは一定せず、菲薄なものから正常扁平上皮より厚いものまでみられる。

腺内侵入像は、ときにみられる。

基質内炎症細胞浸潤は中等度にみられるが、上皮内炎症細胞浸潤はあまりみられない。

この *dysplasia* の起源上皮は、占居部位から見て、大多数は予備細胞増殖上皮と考えられる。

3) 成熟型 (mature type)

本型は、その組織像から、成熟扁平上皮、または完成に近い化生上皮に由来するとみられる *dysplasia* である。本型の頻度は低く、45例中2例 (4.9%) に

みられたにすぎない。本型と中間型との鑑別は時にかなり困難で、人為的になされるものも止むをえない。とくに、棘細胞型との区別がむずかしいものがある。

本型では、正常扁平上皮の基底細胞層にあたる細胞層がみられること、下層から順次表層に向かって細胞が分化していくことが特徴である(写真11)。

細胞境界は鮮明である。核は、下層から層の中央にかけては、類円形のものが多く、表層では濃縮傾向が強い。時に多核化もみられる。核小体は1~2個鮮明にみられる。核縁はほぼ平滑である。

基底膜は、一般に波状を示さない。

腺内侵入像のみられるものもあるが、これは化生上皮に由来するものであろう。

基質内炎症細胞浸潤は軽度で、上皮内炎症細胞浸潤はあまりみられないようである。

成熟型 *dysplasia* は、上皮内癌上皮の周辺に見られることが多い。すなわち、上皮内癌の比較的進行したもの (B型) では、ectocervix の扁平上皮層にまで病変がおよぶものが多いが、この末端に近い部分では、変化は漸次弱まり、その部分のみを見れば上皮内癌の規準に達せず、*dysplasia* の範疇に入る所見である。

III. 上皮内癌の組織学的所見

1. 診断規準と分類

上皮内癌の診断規準は、上皮層の全層が悪性細胞で置換され、しかも基質内侵入像のないことである。

上皮内癌と *dysplasia* の差異は本質的なものではなく、細胞の異型度の差である。すなわち *dysplasia* と比べると上皮内癌では、胞質は減じ、核の配列は不正となり、核の多形性、大小不同性、染色性の異常は増大する。

腺内侵入像は著明であり、腺腔を充満し、正常頸管腺の大きさを超えて増大する。また、上皮層は肥厚し下層に増殖するものも多く見られ、腺内侵入像と区別がつきがたいものがある。しかし、基底膜破綻の所見はなく、基底面は平滑で、凹凸はない。

上皮内癌と *dysplasia* を明確に判別することは不可能であって、上皮内癌上皮の全体を見ると、異型性の強い部分と弱い部分があり、その移行は漸次的である。異型性の弱い部分だけを切りとって見ると上皮内癌の診断規準に達せず、*dysplasia* の範疇に属することもある。

上皮内癌では、細胞の退形成 (anaplasia) によって胞質が減少することが、*dysplasia* との差異とされている。そのため細胞診では、*dyskariosis* より胞質の少ない 3rd type differentiated cell (Graham¹⁵⁾)

の出現が特有とされる。

細胞の異型化が進行すると、細胞の成熟能力が失われるので、これは当然の所見である。したがって、核が密集し、不規則に配列する所見が、もっとも一般的な所見である。

しかし、上皮内癌のかなりの頻度において分化のあるものが認められる。これは、すでに国際的にも確認されている (International Committee on Histological Definition, 1961)¹⁴⁾。

分化度による上皮内癌の分類は、遠藤ら³⁾、Fluhmann⁵⁾、Friedell ら²⁸⁾、細川²⁹⁾、Koss²⁰⁾、増淵³⁰⁾、Old ら³¹⁾、Reagan ら³²⁾ など数多くの学者によってなされている。

著者は、dysplasia と同様の分類法により、上皮内癌を未熟型、中間型、成熟型に分類し、中間型をさらに、化生型、2層型、棘細胞型に細分類した。

未熟型は、上皮全層に全く層化、分化の見られぬものである。

化生型は、中間型の内でもっともよく見られるもので、正常扁平上皮の中間細胞 (intermediate cell) 程度の分化のみられるものである。

2層型は、比較的分化の強い表層と、未熟な下層とが明確に区分されるものである。

棘細胞型は、表層数層以外は、細胞間橋の著明な棘細胞に類似した細胞より成る上皮内癌である。

成熟型は、正常扁平上皮の層化に近い分化を示すもので、まれにしか見られない。

この分類は前項で述べたように、相当する良性上皮への相似性による分類である。dysplasia では、変化上皮は該当する起源上皮の原形を止めているので、各標本をそれぞれの型に区分することは比較的容易であるが、上皮内癌では、形態上の偏差が大きく、原形態を求めることは必ずしも容易ではない。ことに中間型の内、化生型は、前述のように予備細胞過形成を原型としたものに対する命名であるが、上皮内癌では、予備細胞過形成との相似性を求めることはより困難となる。

2. 組織所見

1) 未熟型 (immature type) (写真12)

本型は、上皮内癌の内でもっとも頻度が高く、116例中102例 (87.9%) に認めた。

本型の構成細胞は比較的小さく、互いに密接し、細胞質に乏しく、細胞境界は不鮮明である。

核は過染性で、核顆粒は粗く、核小体は不明瞭である。核の多形性と大小不同は、あまり著明ではないが、dysplasia と比べれば大きい。

未熟型上皮内癌を仔細に観察すると、dysplasia の場合と同じく、全く分化のないものはむしろ少なく、表層に向って僅かの分化を示すものが多い。核は、初期では長軸を垂直にして比較的整然と配列するが、進行すると全く不整となる。最表層は、1～2層の濃縮した小さな核を有する扁平な細胞で覆われ、上皮表面は平滑になっている。この扁平細胞層が剝脱すると、上皮表面は凹凸不平になる。また、上皮全層が基質から剝離して、基底膜と基質の間に空隙を作ったり、上皮内でも細胞間に小さな間隙がみられたりすることがよくある。これは、上皮内癌、dysplasia など頸部初期悪性変化上皮全般に共通してみられるが²¹⁾²⁴⁾、このような傾向は分化型より未分化型に強いようである。

核分裂像は、上皮全層にわたってみられるが、その頻度は、標本によりまた部位により区々であるが、dysplasia より高い。

上皮層の厚さは多様で、いちじるしく菲薄で2～3層のものから、正常扁平上皮よりも肥厚し30層 (250 μ) 以上に及ぶものまで存在する。一般に、菲薄なものが肥厚したものより、個々の細胞の異型性は強いようである。

基底膜は、比較的平坦なものと、多少、波状を呈するものがある。増殖傾向のあるものでは波状になる。

基質内には、炎症細胞浸潤がしばしばみられる。しかし、その程度は標本により差がある。時には、上皮内にまで炎症細胞が侵入して上皮が破壊されている像がみられる。

腺内侵入像は本型では高頻度に見られ、102例中100例 (98.0%) に認めた。

2) 中間型 (intermediate type)

i) 化生型 (metaplastic type) (写真13)

本型は未熟型に次いで一般的な上皮内癌で、中間型のうちではもっとも頻度が高く、116例中56例 (48.3%) にみられた。

化生型では、基底層から表層に向って、漸次的分化を示すが、角化層、前角化層を欠き、良性化生上皮の層化度と同様である。

細胞質は未熟型より豊富で、下層より上層に向って核の間隔は大きくなる。細胞境界は一般に不明確なものが多く、上層に向ってやや明瞭になる。

核は過染性で、核形は多様である。核の大小不同は未熟型より強く、成熟型より弱い。核顆粒は粗く、核小体はときにみられる。

細胞質内に空胞をみることがある。

層の厚さは、一般に正常扁平上皮よりやや菲薄で、250 μ 前後のものが多い。菲薄なものもあるが、未熟型

にみられたような極度に菲薄なものはない。

核分裂像は全層にわたってみられ、その頻度は1～3個/強拡大の程度である。

基底膜は波状を呈することが多い。その形態は、予備細胞過形成上皮の基底面に類似する。

基質内には、未熟型と同様に種々の程度の炎症細胞浸潤を伴う。しかしその程度は、未熟型よりは軽いようである。未熟型でみられるような、炎症細胞による上皮破壊像はあまりみられない。

腺内侵入像は本型でもしばしばみられ、56例中52例(92.9%)に認めた。

ii) 2層型 (2 layers type) (写真14)

本型は中間型の内、化生型について頻度の高いもので、116例中29例(25.0%)にみられた。本型は、表層の分化層と下層の未熟層が画然と分離しているものである。上層と下層の厚さは一様ではない。分化層が極端に菲薄なものでは、未熟型との区分はできなくなる。

未熟層の厚さは多様で30層(300 μ)以上あるものから20層(200 μ)程度のものまで存在するがあまり菲薄なもののみられない。

未熟層の組織形態はさまざまで、未熟型、化生型、棘細胞型など種々である。いずれの組織形態であるにせよ、基底細胞層はみられない。

表層の分化層は、濃染した長軸を水平にした成熟細胞層からなり、角化の程度はさまざまで、核が殆んど萎縮消失しているものから角化不全でいわゆる *parakeratosis* の程度のものまでである。

表層と下層が接する付近では、細胞質内に空胞をもつ細胞が数多くみられることがある。

基質内炎症細胞浸潤は本型でもしばしばみられるが、その程度は種々である。上皮内炎症細胞浸潤はときにみられる。

腺内侵入像は29例中28例(96.6%)にみられた。

本型の増殖態度について、初期浸潤癌から浸潤癌までを観察すると、表層成熟層は原形態のまま残り、未熟層が盛んに増殖して下方に伸長し、基質内に浸潤を開始する。かなり深部にまで増殖した未熟な浸潤癌でも、表層に成熟層の残留しているのがみられる。

以上の所見から、2層型上皮内癌の表層成熟層は増殖力が弱く、未熟層に強いものと認められた。

iii) 棘細胞型 (prickle cell type) (写真15)

本型は、棘細胞型の *dysplasia* から進行した上皮内癌である。*dysplasia* では、細胞の配列の異常は少ないが、上皮内癌へ進むと、配列の乱れ、核異型が著るしくなる。しかし、未熟型と比べて異型性の少ない

ものが多い。

本型では、他型と同様に基底細胞層はないが、表層には未熟型にみられるような1～2層の扁平細胞を認めることが多い。

核分裂像は、全層にわたり1～3個/強拡大みられる。

基底膜は、化生型に似た波状を示す。

基質内炎症細胞浸潤は、軽度にかみられない。

腺内侵入像は、9例中8例(88.9%)にみられた。

3) 成熟型 (mature type) (写真16)

本型は、正常扁平上皮に近い層化を示す上皮内癌である。本型は上皮内癌のうち、もっとも頻度が低く、116例中わずか3例(2.6%)に見られたにすぎない。

正常扁平上皮では、基底細胞層、傍基底細胞層、中間層、前角化層、角化層の5層が観察されるが、成熟型上皮内癌では、未熟型上皮内癌に似た核密度の高い細胞層よりなる下層、それより核密度の疎な細胞層よりなる中間層、扁平な角化細胞層よりなる上層の3層が認められる。

最下層には正常扁平上皮にみられるような1列の基底細胞層がみられるものもあるが、一般に下層の細胞の配列はかなり乱れている。

層の厚さは症例により差があり(30～60層, 300～700 μ)一定ではないが、未熟型でみられるような菲薄なものはない。

成熟型の特徴は、上皮基底面が他の型と比べて平滑であること、表層には核の長軸を水平にした角化層を認めることである。

本型は *ectocervix* に占居することが多く、したがって、腺内侵入像の見られることはまれである。

3. 進行度による上皮内癌の分類

上皮内癌の初期では、細胞の悪性変化はあっても、後述のような増殖像には乏しい。進行すると増殖像が認められるようになる。

当科では、前者を上皮内癌A、後者を上皮内癌Bに分類した。

上皮内癌Aでは、上皮層の厚さは正常上皮と差異はなく、下方増殖は存在しても軽度である。細胞の異型とくに配列の乱れが少なく、ときに *dysplasia* との判別は困難である。腺内侵入像は存在するけれども、正常腺腔の大きさを超えることはない。

上皮内癌Bでは、上皮層は一般に肥厚し、下方増殖も多くなる。腺内侵入像は数を増し、正常腺の大きさ以上に膨大する。核の異型も強く、とくに配列の乱れ、核分裂像が著明である。良性上皮との境界では、良性細胞を破壊、圧排する側方浸潤像が認められるこ

とがある。基底面には、ときに基底膜の破綻を疑わしめる像も見られ、初期浸潤癌との判別が困難なものがある。

増淵³⁰⁾、細川²⁹⁾らは、増殖像を欠くものを良性としているが、これには同意できない。

Hamperl³³⁾はA型を einfacher Ersatz (simple replacement)、B型を plumpes Vorwuchern と区別している。

IV. 上皮内癌, dysplasia 各組織型の頻度

dysplasia と上皮内癌の各組織型の頻度は、表7のようである。すなわち、dysplasia では未熟型と化生型がほぼ同頻度で、両型ともに過半数にみられ、上皮内癌では未熟型の頻度が最も高く約90%にみられ、次いで化生型の頻度が未熟型の約半分である。dysplasia から上皮内癌に進行すると未熟型が増加する点が目立っているが、これは当然な成績といえよう。

表7. 上皮内癌, dysplasia の組織型

疾患名 組織型	上皮内癌		dysplasia	
	症例数	%	症例数	%
未熟型	102	87.9	24	53.3
中間型				
化生型	56	48.3	25	55.6
	2層型	29	25.0	12
棘細胞型	9	7.8	6	13.3
成熟型	3	2.6	2	4.9
計	199	171.6	69	153.8

V. 病変上皮 (上皮内癌, dysplasia) 相互, ならびに病変上皮から良性上皮への移行像について

上皮内癌における変化上皮のひろがり、は、上皮内癌だけで全上皮野を占めるのではなく、上皮内癌と dysplasia の両方の組織像が混在するのが普通である。もっとも一般的な形では、中心に上皮内癌が位置し、周辺は dysplasia となり、良性上皮に移行する。しかし、上皮内癌からただちに良性上皮に移行するものも多い。また、上皮内癌の上皮野の中に、病変の程度が弱くなり、dysplasia と見なさるべき部分の介在することも少なくない。上皮内癌から dysplasia への移行は、ほとんどが漸次的で、突然に移行するものは少ない。

病変上皮は、ectocervix 側では扁平上皮に、endocervix 側では円柱上皮または予備細胞増殖上皮に移行する。

良性扁平上皮から病変上皮へは、突然に移行するものが比較的多いが、両上皮がもともと異質のものであったと思われる所見がある。すなわち、良性成熟扁平上皮より菲薄化した未熟型病変上皮に移行するもの(写真17)、扁平上皮の末端の腺管陥入部で病変上皮と化し、腺内侵入像となるもの(写真18)、扁平上皮より化生型 dysplasia ないしは上皮内癌に急変するもの(写真19)などがある。

以上のように、異なった性格の上皮の一方が病変上皮を成して接するときは突然に移行することが多いが、同一の厚さの扁平上皮層内で両者が移行する場合は、ほとんど漸次的である(写真20)。

endocervix 側の境界では、未熟型 dysplasia の所見で述べたように(写真2)、円柱上皮に移行する場合は突然で、予備細胞増殖上皮に移行する場合は漸次的なものが多い(写真21)。

上皮内癌の病変の進行したもの(上皮内癌B)や浸潤癌周辺の上皮内癌では、ときに良性上皮の圧排、破壊像が見られるが、上皮内癌や dysplasia のみの標本では、一般に、これを見ることはきわめて少ない。

VI. 病変上皮および、これに付随する予備細胞増殖上皮の占居部位

1. 病変上皮および、これに付随する予備細胞増殖上皮の頸管軸方向の占居部位

上皮内癌116例、dysplasia 45例の内、人工的な上皮欠損の少ない上皮内癌57例(上皮内癌A20例、上皮内癌B37例)、dysplasia 23例をえらび、各例に topography を作製し、頸部全域にわたって、病変上皮とそれに付随する予備細胞増殖上皮の占居部位を検索した。

SCJ は頸管腺の最外端をとり、最外端頸管腺が nabothian cyst になっている場合は、その中央を SCJ とした。

病変上皮と予備細胞増殖上皮の占居部位は、topography を SCJ より 5mm 毎に区分して、SCJ から、endocervix に向かって各区画を +1区、+2区、+3区、……と名づけ、反対に ectocervix に向かって、-1区、-2区、-3区、……とし、各症例の各区毎に、求める上皮の存在するブロック数(n)を数え、その平均値を図2~6、表8~12に示した。

等割ブロック数(b)は、20個を規準としそれ以外のものは、次式により補正した。

補正した数をNとすると、

$$\frac{n}{b} = \frac{N}{20} \quad \therefore N = \frac{20n}{b}$$

1) 病変上皮の占居部位

上皮内癌の症例では、再三述べたように、変化上皮の組織像は、上皮内癌と dysplasia の混在したものである (図1参照)。これらの鑑別を正確に行なうことは、事実上不可能であるのみでなく、両変化は悪性変化の程度の差に過ぎぬので、これを区別せずに変化上皮野全体として示すと、その占居位置は図2、表8

のようである。

一見して明らかなように、各病変共にもっとも高い頻度で占居する部位は、SCJ より endocervix 側 5 mm までの部分である。ここを頂点として周囲に分布している。その分布は多くは endocervix 内にある。

病変の占居範囲は病変の進行と共に拡大し、上皮内癌Bでは ectocervix の方に伸展するものが多い

図1 上皮内癌Bの1症例の topography

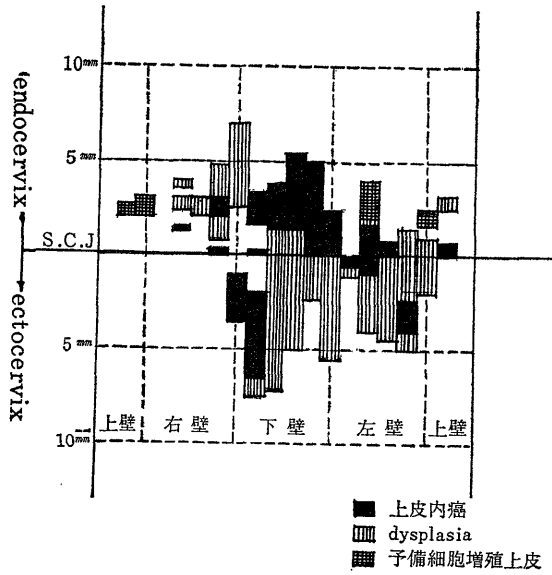
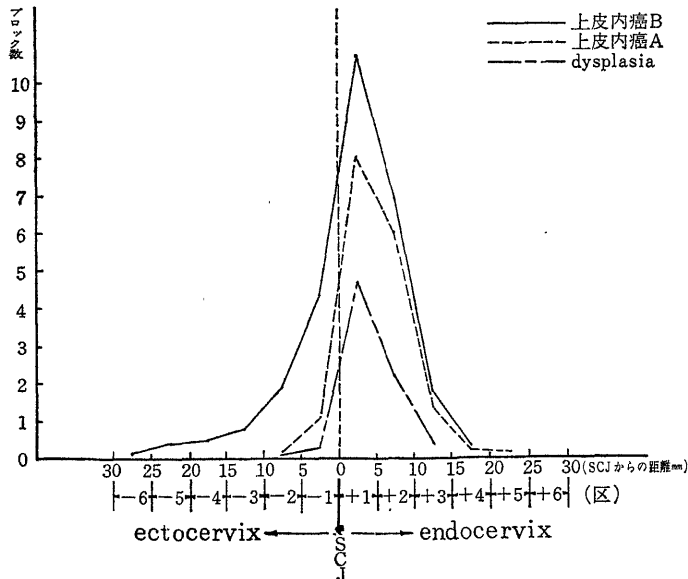


図2 全病変上皮の頸管軸方向占居部位



る。

次に、上皮内癌の組織型別の上皮内分布範囲を見ると、図3、表9のように、未熟型では SCJ の endo-

cervix 側 5 mm 内にあるものがとくに多く、 ecto-cervix にあるものは少ない。化生型、2層型、成熟型と分化が進むに従って ectocervix にあるものの頻

表8. 全病変上皮の頸管軸方向の占居部位 (数値はブロック数)

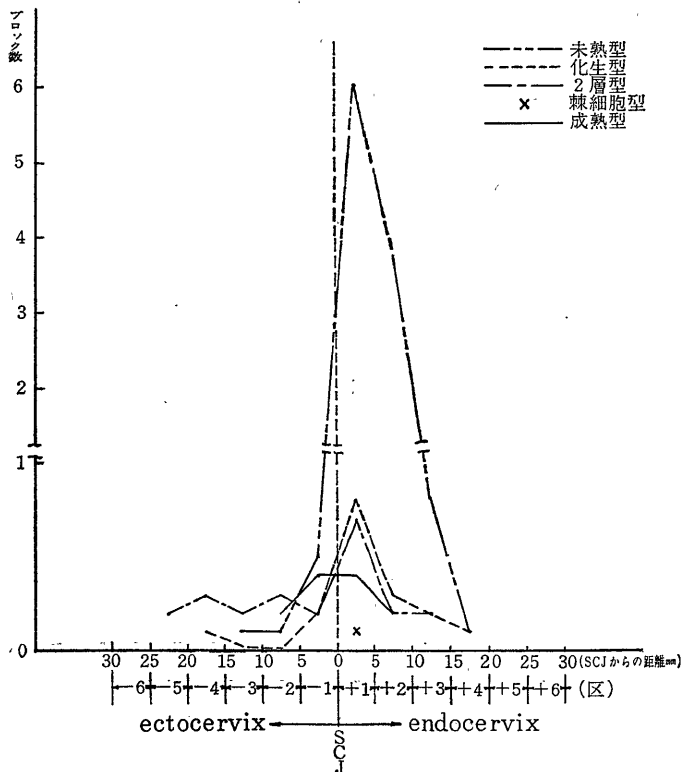
疾患名 区	dysplasia	上皮内癌A	上皮内癌B
+5		0.1	
+4		0.2	0.3
+3	0.4	1.4	1.8
+2	2.2	6.0	6.9
+1	4.7	8.0	10.7
-1	0.3	1.1	4.3
-2	0.1	0.2	1.9
-3			0.8
-4			0.5
-5			0.4
-6			0.1

表9. 上皮内癌各組織型の頸管軸方向の占居部位 (57例)

(数値はブロック数)

疾患名 区	未熟型	中間型			成熟型
		化生型	2層型	棘細胞型	
+4	0.1	0.1			
+3	0.8	0.2	0.2		
+2	3.9	0.3	0.2		0.3
+1	6.0	0.8	0.7	0.1	0.4
-1	0.5	0.2	0.2		0.4
-2	0.1	0	0.3		0.2
-3	0.1	0	0.2		
-4		0.1	0.3		
-5			0.2		

図3 上皮内癌各組織型の頸管軸方向の占居部位 (57例)



度が高くなり、成熟型では、ectocervix にあるものと、endocervix にあるものが、ほぼ同数になる。

同様の傾向は、dysplasia においても見られる(図4, 表10)。未熟型では、SCJ から endocervix 側 5 mm 以内にあるものの頻度が高く、分化度が進むに従ってその頻度は低下する。

上皮内癌には dysplasia が伴うのが普通である。上皮内癌 116 例中 109 例 (94.0%) (上皮内癌 A 57 例中 54 例, 上皮内癌 B 59 例中 55 例) に dysplasia を認めた。占居部位の検索に使用した症例では、上皮内癌 A は 20 例全例に、上皮内癌 B では 37 例中 34 例 (91.9%) に dysplasia が見られた。

この dysplasia の占居範囲は、図 5, 表 11 のように前述のものと同様の曲線を示し、SCJ より endocervix 側 5 mm にあるものをもっとも多い。しかし、

表10. dysplasia 各組織型の頸管軸方向の占居部位
(数値はブロック数)

疾患名 区	未熟型	中間型			成熟型
		化生型	2層型	棘細胞型	
+3	0.1	0.2			0.1
+2	1.2	0.8	0.1	0.1	0.2
+1	2.3	1.7	0.7	0.4	0.2
-1	0.1	0.2	0.1	0.1	
-2		0.1			

図4 dysplasia 各組織型の頸管軸方向の占居部位

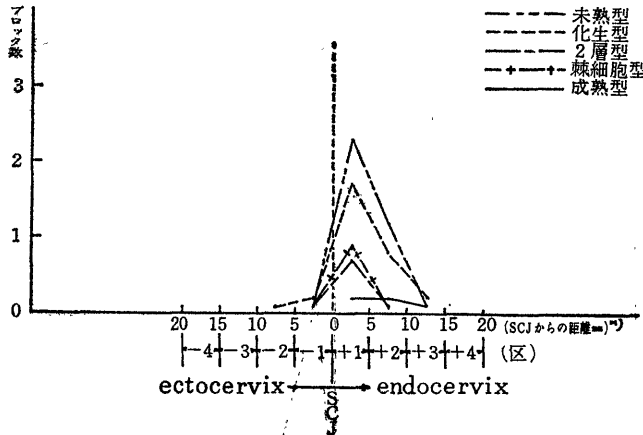


図5 上皮内癌に付随する dysplasia の頸管軸方向の占居部位

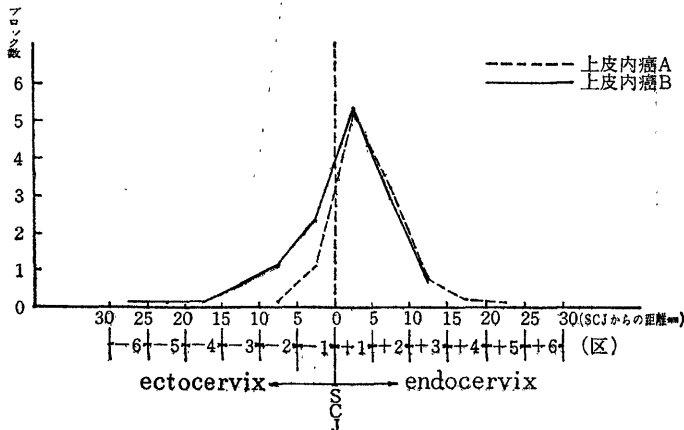


表11. 上皮内癌に付随する dysplasia の
頸管軸方向の占居部位
(数値はブロック数)

疾患名 区	上皮内癌 A	上皮内癌 B
+5	0.1	
+4	0.2	
+3	0.8	0.7
+2	3.2	2.9
+1	5.2	5.3
-1	1.1	2.3
-2	0.2	1.1
-3		0.6
-4		0.1
-5		0.1
-6		0.1

上皮内癌の変化上皮全体の占居範囲と比べれば、**ectocervix** 側および **endocervix** 側へのひろがりの割合が大きい。

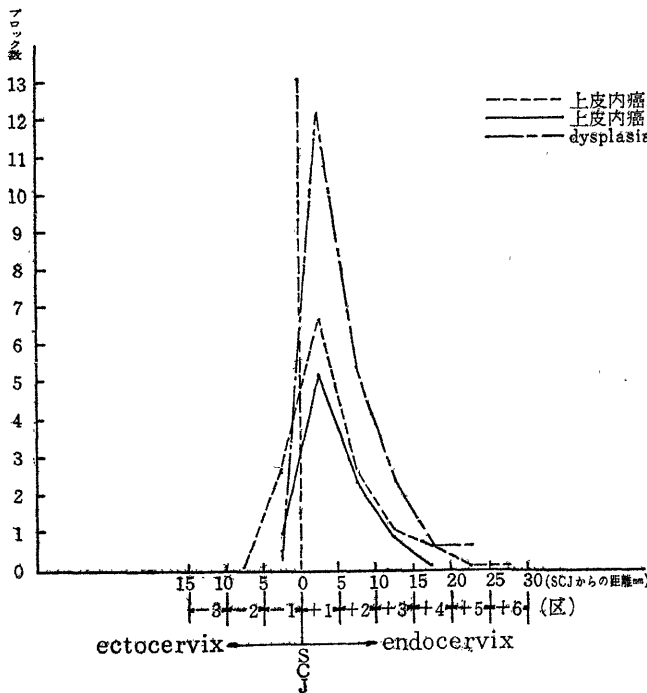
これは、多くの標本で、**dysplasia** が上皮内癌の周辺像を成すことから、当然の成績といえる。

2) 病変上皮に付随する予備細胞増殖上皮の占居部位

表12. 病変上皮に付随する予備細胞増殖
上皮の頸管軸方向の占居部位
(数値はブロック数)

疾患名 区	dysplasia	上皮内癌 A	上皮内癌 B
+6		0.1	
+5	0.7	0.1	
+4	0.7	0.7	0.1
+3	2.4	1.1	0.9
+2	5.4	2.8	2.4
+1	12.1	6.7	5.2
-1	0.3	2.7	1.0
-2		0.1	

図6 上皮内癌 dysplasia に付随する予備細胞増殖
上皮の頸管軸方向の占居部位



予備細胞増殖上皮は初期悪性変化とはほぼ同一の占居部位を有することから、これが悪性上皮の起源をなすという推定が行なわれていることは前述したようである。

上皮内癌や dysplasia が SCJ 部の移行上皮帯を占居しても、大多数の場合、これは頸部の全周ではなく一部に止まり、正常良性上皮も広い範囲を占めている。

予備細胞増殖上皮は、上皮内癌 116例中99例 (85.3%) (上皮内癌 A 57例中52例, 上皮内癌 B 59例中47例), dysplasia 45例中44例 (97.8%) に見られた。占居部位の検索に使用した症例では、上皮内癌 A 20例中19例 (95.0%), 上皮内癌 B 37例中31例 (83.8%), dysplasia 23例全例にこれを認めた。

変化上皮に付随する予備細胞増殖上皮の占居部位は図6, 表12の如くで、良性頸部における場合とほぼ同様である。

2. 病変上皮の頸管軸に垂直方向の占居部位

頸部を4区分して、各区画における病変の頻度を調査した。

頸部前壁、後壁、右壁、左壁をそれぞれ図7のように区分した。

dysplasia 23例, 上皮内癌 A 20例, 上皮内癌 B 37例のそれぞれの各区画に占居する頻度は表13で示される。

dysplasia と上皮内癌 B では、頸部後壁に占居する

図7 子宮頸部の区分

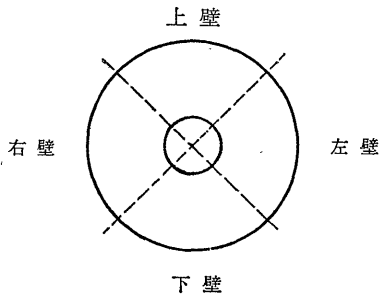


表13. 各病変上皮の頸管軸に垂直方向の占居部位

疾患名 部位	dysplasia		上皮内癌A		上皮内癌B	
	症例数	%	症例数	%	症例数	%
上 壁	13	56.5	14	70.0	29	78.4
下 壁	17	73.9	17	85.0	35	94.6
左 壁	14	60.8	17	85.0	33	89.2
右 壁	13	56.5	17	85.0	31	83.8

率がやや高いが、統計学的意味は低い。

VII. 病変上皮およびこれに付随する予備細胞増殖上皮の占居量

病変上皮の面積の測定は、Takeuchi ら¹¹⁾, 増淵ら³⁴⁾が行なっているが、著者の臨床病理材料では、これを正確に求めることは困難である。また、研究の目的からもその必要性は認めなかったため、次のような方法で概要の値を求めた。

20枚の等割標本のそれぞれにおける病変上皮の長さの総和 (mm) を1症例の病変の占居量とし、dysplasia, 上皮内癌 A, 上皮内癌 B の3者を比較した。等割ブロック数が20個以外のものは、占居部位の検索の場合と同様の方式で補正した。

3病変の平均値は表14のようである。すなわち、dysplasia, 上皮内癌 A, B と病変が進行するに従って、占居量は 14.2, 38.9, 76.7 と大きくなる。また、これらに伴う予備細胞増殖上皮は 49.1, 30.2, 21.9 と逆に減少する。

表14. 各病変上皮とそれに付随する予備細胞増殖上皮の占居量の平均値 (mm)

疾患名 上皮名	dysplasia	上皮内癌A	上皮内癌B
dysplasia	14.2	21.6	28.7
上皮内癌	—	17.3	48.0
付随する予備細胞増殖上皮	49.1	30.2	21.9
		38.9	76.7

各病変および予備細胞増殖上皮の占居量の詳細は表15, 16の如くである。

dysplasia の占居量は、2.0mm から 44.6mm で平均は 14.2 mm である。

上皮内癌 A の、付随する dysplasia を含めた病変上皮全体の占居量は、9.0mm から 107.1mm で平均は 38.9mm であり、うち、上皮内癌の占居量は 0.4 mm から 59.8 mm で平均は 17.3mm である。

上皮内癌 B の、病変上皮全体の占居量は、10.6 mm から 303.5 mm で平均は 76.7 mm, うち、上皮内癌の占居量は 6.2mm から 240.4mm で、平均は 48.0 mm であった。

dysplasia, 上皮内癌 A, 上皮内癌 B に付随する予備細胞増殖上皮の占居量分布はそれぞれ、5.7 mm から 252.5 mm, 0 mm から 65.2 mm, 0 mm から 106.7 mm で、その平均値は前述の通りである。

表15. 各病変上皮の占居量分布

疾患名 占居量 mm	dysplasia	上 皮 内 癌 A			上 皮 内 癌 B		
		上皮内癌	付随する dysplasia	上皮内癌+ dysplasia	上皮内癌	付随する dysplasia	上皮内癌+ dysplasia
0	0	0	0	0	0	3	0
0 ~ 10.0	11	11	10	1	4	10	0
10.1~ 20.0	6	2	1	6	7	9	6
20.1~ 30.0	2	4	5	3	10	3	4
30.1~ 40.0	2	0	0	3	1	2	4
40.1~ 50.0	2	1	2	2	5	3	5
50.1~ 60.0		2	1	1	2	2	2
60.1~ 70.0			0	1	0	1	2
70.1~ 80.0			0	1	2	1	1
80.1~ 90.0			0	1	1	1	2
90.1~100.0			0	0	1	1	1
100.1~110.0			1	1	1	1	1
110.1~120.0					0	0	0
120.1~130.0					1	0	1
130.1~140.0					0	1	0
140.1~150.0					0	0	3
150.1 以上					3	0	3
計	23	20	20	20	37	37	37

総括と考察

上皮内癌と dysplasia の平均年齢については、表17の如く多数の報告がある。著者の症例の平均年齢は、上皮内癌が41.1歳、dysplasia が39.0歳で、海外の報告の平均年齢よりやや高い。これは、細胞診を行なう対象に、20歳代の若年層を除外していることが主な原因であろう。多くの報告では、上皮内癌と子宮頸癌の平均年齢は約10年の差があり、上皮内癌は、平均10年ないしはそれ以上持続するものと考えられている^{5) 9) 20) 28) 35) 36) 42) 43)}。当科では、約7年の差である。このように頸癌では、治療を行なわない場合には数年で全経過が終るのに対し、上皮内癌の持続年数の長いことは、その発育がきわめて緩慢であるためと考えられる。

上皮内癌、dysplasia などの初期悪性変化には、臨床所見が認められないのが普通で^{5) 6) 8) 18) 44)}、子宮腔部のピランに癌を疑わせる所見、すなわち、癌性ピランの存することは少ない。しかし、性器出血、とくに、少量の spotting を見ることは比較的多く、著者の症

例の過半数に見られたが、これは、他の良性疾患の通常の訴えであるから、初期悪性変化に特有のものとすることはできない。

初期病変の診断には細胞診の価値は高く、細胞診上、異型細胞 (dyskariosis) 以上を認めたものは、95%程度の確率で初期病変が存在した。しかし、細胞診のみで dysplasia、上皮内癌、真癌を鑑別することは、現在なお適確でない。

初期悪性変化の組織像は、現在、上皮内癌と dysplasia とに分類されている。しかし、両者の移行は漸次的なものであって、明確に組織学的に鑑別することは実際上不可能であり、主観によって撰択せざるをえない。この事実は、上皮内癌も dysplasia も共に、癌化への一連の連続的な過程であることを示すものと言えよう。著者の所見では、dysplasia でも核の異型は常に上皮の全層に見られる。基底層に異型細胞が現われ、漸次、表層に波及するという所見、すなわち基底細胞増殖 (basal cell hyperactivity^{16) 17)} の組織像を見ることはできなかった。細胞学的に dysplasia

表16. 病変上皮に付随する予備細胞増殖上皮の占居量分布

疾患名 占居量 mm	dysplasia	上皮内癌 A	上皮内癌 B
0		1	7
0 ~ 10.0	2	3	11
10.1~ 20.0	3	2	5
20.1~ 30.0	4	3	4
30.1~ 40.0	7	6	2
40.1~ 50.0	1	1	3
50.1~ 60.0	1	3	2
60.1~ 70.0	1	1	0
70.1~ 80.0	1		0
80.1~ 90.0	0		1
90.1~100.0	0		1
100.1~110.0	0		1
110.1~120.0	2		
120.1~130.0			
130.1~140.0			
140.1~150.0			
150.1 以上	1		
計	23	20	37

に特有な異型細胞が出現することは、この事実を裏書している。もし、深層だけに異型があらわれ、表層が正常ならば、剝脱細胞中に異型細胞は出現しえないわけである。

dysplasia, 上皮内癌の組織像は多様であるが、著者はこれを、未熟型、中間型、成熟型に分類し、さらに中間型を、化生型、2層型、棘細胞型に細分類した。

dysplasia の細胞の特有所見は、核に異型を起すが、細胞質はなお正常の成熟能力を有することである。したがって、その組織像は、起源性上皮の原形をなお保持していることを意味する。細胞の悪性化とは、細胞としての規律を外して、自律性を獲得することである。細胞分裂が起り、増殖によって核の密集度が高まり、配列が乱れて、既存の層形成は次第に消失していく。dysplasia から上皮内癌へと病変が進行するにしたがって、増殖能力が増加し、核の密集度が高まって未熟型の増加することは、表7の通りである。

dysplasia は増殖能力がまだ低く、したがって起源

上皮の形態を止めているので、これとの類似性を求めて起源上皮を推定することができる。

上皮内癌へと病変が進行すると、上皮の形態は乱れて起源上皮との類似性は失なわれるが、それでもなお多くの例で、若干の起源上皮の原形を止めているのがみられる。

上皮内癌の進行したものでは、上皮の下方増殖、側方浸潤像など、かなりの増殖像を認めるようになる。しかし、真癌と比べれば、なお増殖力は弱い。

細胞学的には、上皮内癌に特有の細胞は、第3型分化細胞とされる。これは、dyskariosis と癌細胞との中間型であって、癌細胞より異型性は低く、明瞭な境界を持った少量の細胞質を保有している。このことは、増殖力が真癌に及ばないことを示している。

癌の特性は、その自律的な増殖にあるから、増殖力のない組織像は上皮内癌と見なさぬとする学者²⁹⁾³⁰⁾もあるが、これは、上述のような悪性変化の漸次的進行を認めず、癌細胞は mutation によって発生するから、一律に悪性細胞の特徴をもたねばならぬという旧説に基づくものである。

我々(遠藤, 森越, 著者)の見解は、癌発生に関する field theory の立場に基づくものである。著者の得た上述の組織学的知見は、field theory を立

表17. 上皮内癌 dysplasia の平均年齢

報告者	上皮内癌	dysplasia
Christopherson ら ³⁵⁾	39.4	36.5
Fluhmann ⁵⁾	36.6~41.6	
Friedell ら ²⁸⁾	39.0	
Giglio ら ²⁵⁾	38.3	
Graham ら ³⁶⁾	38	34.9
Gray ら ³⁷⁾	37~38	30~32
Green ³⁸⁾	40.8	白人 39.79±10.5 非白人 38.31±11.1
Reagan ら ²⁴⁾³²⁾	41.6	
浜田 ³⁹⁾	43.2	
増淵 ³⁰⁾	42.8	
Kaminetzky ら ¹⁸⁾		34.4
Lambert ら ⁴⁰⁾		35.0
Mckay ら ⁹⁾		34.9
Villasanta ⁴¹⁾		38.1
著者	41.1	39.0

証している。

もし、上皮内癌も真癌も同様の増殖力を示すものとするならば、まず、悪性変化としての dysplasia の存在は否定しなければならない。このような、良性上皮から癌への中間的存在は認めることができないわけである。また、上皮内癌と良性上皮は常に突然に移行し、しかも移行部に側方浸潤像が必ずなければならず、上皮内癌から dysplasia への漸次的移行は説明がつかない。細胞学的にも、各病変に特有の細胞のあることも説明できない。

著者の得た知見は、すべて field theory (Willis, 1953)⁴⁰⁾ により説明できる。この説によれば、まず、一定のひろがりの上皮野が、potential neoplastic field に変化し、徐々に癌に転化していく。Willis は癌の成立について、腫瘍化 (neoplastic transformation) と腫瘍性増殖 (neoplastic proliferation) の2つの段階のあることをあげている。dysplasia と上皮内癌は前者の段階であり、増殖力はまだ旺盛ではない。

著者の検索では、dysplasia から上皮内癌へ進むにしたがって、変化上皮のひろがりが増大することが認められた。これは、病変が増殖によって上皮層内を伸展するためではない。

potential neoplastic field は、発癌性刺激 (carcinogenic stimulus) と感受性組織 (susceptible tissue) との関連で発生する。発癌性刺激の本態は現在不明であるが、これが性器に作用して、これに感受性のある部分に癌が発生すると考えられる。感受性は頸部の SCJ が高く、その周辺に向かって減弱するものとすれば、neoplastic field はまず SCJ に発生し、周辺に向かって漸次これが拡大することが理解できる。旧説のように、単一または数個の細胞が突然変異により癌化し、これが上皮内を周辺に伸展するという見解は、あらゆる病理組織所見と一致しない。初期悪性変化は、一定のひろがりをもった上皮野に一せいに発生するものと考えべきである。

上皮内癌が10年あるいはそれ以上も持続し浸潤癌に発展しないのは、増殖力が微弱なためである。上皮内癌が、基底膜が障壁となって、長期にわたって基質内侵入が防止されるとは考えられない。もし、単一の癌細胞が上皮内に広く伸展して上皮内癌の上皮野が成立するものとするれば、そのような強い増殖力が、組織構造上さして抵抗性があると思われぬ基底膜を貫通しえないとは到底考えられない。

dysplasia から上皮内癌へと病変が進行するにつれて、変化上皮の頸部内における占居範囲は拡大する

が、その中心は、遠藤、森越の研究⁴¹⁻⁴⁾における良性上皮の移行上皮帯の占居部位に一致する。すなわち、占居部位からみて、初期病変の多くは予備細胞増殖上皮を起源とするものと推定できる。

著者は、遠藤、森越の知見に基づき、予備細胞を起源として増殖分化した上皮を予備細胞増殖上皮として、病変上皮との同定を行なった。すなわち、遠藤、森越らの研究によると、予備細胞は初期出現、増生、過形成、扁平上皮化生の過程で増殖分化する。はじめの2期では、予備細胞の原形は保持されるが、過形成では分化を起し層形成が明瞭となり、扁平上皮化生では、ほぼ扁平上皮の形態を整える。しかし、なお中層以下では、未熟細胞が多く、透明層が欠如し、基底面が凹凸不平であるなど、成熟扁平上皮と異なっている。

上皮内癌または dysplasia の予備細胞起源を論ずる場合に、このような新生扁平上皮は、予備細胞起源上皮として一般には扱われないものと思われるが、遠藤、森越らは、中層以下に未熟性のあるこれらの新生上皮が、その占居部位からも、また dysplasia との組織像の類似性からも、悪性変化の起源として重視すべきものとしている。

著者は、dysplasia の未熟型は予備細胞および予備細胞増生、化生型は予備細胞過形成ないし扁平上皮化生、2層型、棘細胞型は扁平上皮化生を含む良性扁平上皮を起源とするものとした。未熟型、化生型が頻度においてきわめて高いことから、dysplasia の主要な起源上皮は予備細胞増殖上皮であることが推察されるわけである。Johnson ら⁴²⁾ のいう reserve cell dysplasia は、予備細胞増殖上皮を起源とした dysplasia に相当する。

また、病変上皮の組織型が既存の良性上皮の形態をあらわす傾向のあること、とくに成熟扁平上皮層に発生する dysplasia や上皮内癌が成熟型の組織型であること、一枚の標本に2種以上の病変上皮がよく見られることは、明らかに上述の field theory を裏書するものである。もし、1個の癌細胞が増殖し、上皮内を伸展するものなら、全病変上皮野の組織型は同一でなければならない。

次に、境界像について見ると、上皮内癌および dysplasia から良性上皮への移行は、漸次的なものが多くことが認められた。これも、上述の著者らの field theory の立場を裏書するものである。しかし、また一方、少なからざる頻度で突然に移行するものも認められた。この場合、病変上皮の起源上皮が、隣接する良性上皮と異なった種類のものと思われる所見が比較的多い。これは、隣接する良性上皮の一方が癌化

したためであろうと推定される。

以上、著者は本研究において、子宮頸部の初期悪性変化が、主として頸部の移行上皮帯の予備細胞増殖上皮から発生し、その発生方式は、単一または数個の悪性細胞の上皮内伸展によって成立するものではなく、一定の広さの上皮野に漸進的に出現するものであるという見解を立証しえたと考えている。

結 論

子宮頸部の上皮内癌116例、*dysplasia* 45例について病理組織学的観察を行なった。

1. 上皮内癌、*dysplasia* とともに、その組織形態から未熟型、中間型、成熟型に分類し、中間型をさらに、化生型、2層型、棘細胞型に分類して、その組織像を記述した。

2. 上皮内癌では未熟型の頻度が高く、87.9%にみられ、*dysplasia* では、未熟型と化生型の頻度はほぼ同じで、それぞれ、53.3%、55.6%であった。上皮内癌、*dysplasia* とともに、成熟型の頻度は低く、5%に満たなかった。

3. 上皮内癌、*dysplasia* とともに、1個の頸部に2種以上の組織像をみることが多く、各症例を1つの組織型に分類できなかった。また上皮内癌の94.0%に*dysplasia* が伴っていた。

4. 病変上皮から良性上皮への移行は、漸次的なものが多く、突然に移行するものは少なかった。また、突然に移行するもののほとんどは、異なった性格の上皮の一方が病変上皮を成して接するときに見られた。

上皮内癌の側方浸潤像は、あまりみられなかった。

5. 病変上皮は、上皮内癌、*dysplasia* とともに、SCJより*endocervix*側5mmの範囲に占居するものももっとも多く、*endocervix*内に限局するものが大半を占める。*dysplasia*から上皮内癌Bへと病変が進行するにつれて、*ectocervix*に伸展するものが多くなる。

6. 組織型別にみると、上皮内癌、*dysplasia* とともに、未熟型のほとんどは*endocervix*内に占居し、化生型、2層型、成熟型と分化が進むにつれて、*ectocervix*に占居するものが多くなる。

7. *dysplasia*から上皮内癌Bへと病変が進行するにつれて、変化上皮の占居量は増加し、逆に、付随する予備細胞増殖上皮の占居量は減少する。

本研究の要旨は、第28回日本癌学会総会において発表した。

稿を終るに臨み、御懇切なる御指導、御校閲を賜った恩師石崎有信教授に謹んで感謝の意を捧げると共に、終始、御懇篤なる御指導、御校閲を賜った恩師遠藤幸三部長に、衷心より感謝の意を表します。

文 献

- 1) 遠藤幸三・森越 進：産婦世界，13，1165 (1961).
- 2) 遠藤幸三・森越 進：臨婦産，16，697 (1962).
- 3) 遠藤幸三・森越 進・小島俊彦・小林清二・立岩 孝・西島啓輔・松本裕史：医療，22，275 (1968).
- 4) 森越 進：十全医会誌，73，517 (1966).
- 5) Fluhmann, C. F.: *The Cervix Uteri and Its Diseases*, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1961.
- 6) Friedell, G. H.: *Clin. Obst. & Gynec.*, 5, 1127 (1962).
- 7) Held, E.: *Arch. Gynäk.*, 188, 376 (1957).
- 8) Johnson, L. D., Nickerson, R. J., Easterday, C. L., Stuart, R. S. & Hertig, A. T.: *Cancer*, 22, 901 (1968).
- 9) McKay, D. G., Terjanian, B., Poschyachinda, D., Younge, P. A. & Hertig, A. T.: *Obst. & Gynec.*, 13, 2 (1959).
- 10) Novak, E. R. & Woodruff, J. D.: *Gynecologic and Obstetric Pathology*, 5th Ed., Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1962.
- 11) Takeuchi, A. & McKay, D. G.: *Obst. & Gynec.*, 15, 134 (1960).
- 12) 竹内正七：臨婦産，22，13 (1968).
- 13) 山辺 徹：産婦の実際，14，993 (1965).
- 14) Wied, G. L.: *Acta cytol.*, 6, 235 (1962).
- 15) Graham, R. M.: *The Cytologic Diagnosis of Cancer*, 2nd Ed., Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1963.
- 16) Galvin, G. A. & Telinde, R. W.: *Am. J. Obst. & Gynec.*, 57, 15 (1949).
- 17) Galvin, G. A. & Telinde, R. W.: *Am. J. Obst. & Gynec.*, 70, 808 (1955).
- 18) Kaminetsky, H. A. & Swedlow, M.: *Am. J. Obst. & Gynec.*, 82, 903 (1961).
- 19) Reagan, J. W., Seidemann, I. L. & Saracusa, Y.: *Cancer*, 6, 224 (1953).
- 20) Koss, L. G.: *Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases*, Philadelphia, Lippincott, 1961.
- 21) Reagan, J. W.: *Dysplasia of the Uterine Cervix. In Dysplasia, Carcinoma in situ and Micro-invasive Carcinoma of the Cervix*

- Uteri, Gray, L. A. Compiled, p 294, Springfield, Charles C. Thomas Publisher, 1964.
- 22) **Hertig, A. T. & Gore, H.** : Tumor of the Female Sex Organs, Part 2, Tumor of the Vulva, Vagina and Uterus, Armed Forces Institute of Pathology, 1960. 23)
- de Brux, J. & Wenner-Mangen, H.** : Acta cytol., 5, 349 (1961). 24) **Reagan, J. W., Hicks, D. J. & Scott, R. B.** : Cancer, 8, 42 (1955). 25) **Giglio, F. A., Dowling, E. A. & Jones, W. N.** : Am. J. Obst. & Gynec., 93, 193 (1965). 26) **Glücksmann, A. & Cherry, C. P.** : Micro-invasive Carcinoma of the Cervix; Histopathological Aspects. In Dysplasia, Carcinoma in situ and Micro-invasive Carcinoma of the Cervix Uteri, Gray, L. A. Compiled, p 351, Springfield, Charles C. Thomas Publisher, 1964.
- 27) **Meyer, R.** : Surg., Gynec. & Obst, 73, 14 (1941). 28) **Friedell, G. H., Hertig, A. T. & Younge, P. A.** : Carcinoma in situ of the Uterine Cervix, Springfield, Charles C. Thomas Publisher, 1960. 29) 細川勉 : 女子性器癌から見た発癌過程の病理組織学的研究, 第15回日産婦総会宿題報告要旨, 1963.
- 30) 増淵一正 : 子宮頸癌の早期診断に関する研究, 第11回日産婦総会宿題報告要旨, 1959. 31) **Old, J. W., Wielenga, G. & von Haam, E.** : Cancer, 18, 1598 (1965). 32) **Reagan, J. W. & Hicks, D. J.** : Cancer, 6, 1200 (1953). 33) **Kern, G.** : Carcinoma in situ, Berlin, Springer-Verlag, 1964. 34) 増淵一正・天神美夫・三原宏・青木秀夫 : 日臨細胞誌, 6, 4 (1967). 35) **Christopherson, W. M. & Parker, J. E.** : Carcinoma in situ. In Dysplasia, Carcinoma in situ and Micro-invasive Carcinoma of the Cervix Uteri, Gray, L. A. Compiled, p 349, Springfield, Charles C. Thomas Publisher, 1964. 36) **Graham, J. B., Sotto, L. S. J. & Paloucek, F. P.** : Carcinoma of the Cervix, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1963. 37) **Gray, L. A., Barnes, M. L. & Lee, J. J.** : Ann. Surg., 151, 951 (1960). 38) **Green, G. H.** : Australian & New Zealand J. Obst. & Gynec., 2, 49 (1962). 39) 浜田 宏 : 日産婦誌, 13, 119 (1961). 40) **Lambert, B. & Woodruff, J. D.** : Cancer, 16, 1141 (1963). 41) **Villasanta, U.** : South. M. J., 61, 1018 (1968). 42) **Johnson, L. D., Easterday, G. L., Gore, H. & Hertig, A. T.** : Cancer, 17, 213 (1964). 43) **Jordan, M. J., Bader, G. M. & Day, E.** : Am. J. Obst. & Gynec., 89, 160 (1964). 44) **Younge, P. A.** : Clinical Findings in Early Lesions of the Cervix, In Dysplasia, Carcinoma in situ and Micro-invasive Carcinoma of the Cervix Uteri, Gray, L. A. Compiled, p 177, Springfield, Charles C. Thomas Publisher, 1964. 45) **Marcus, S. L.** : Am. J. Obst. & Gynec., 96, 945 (1963).

Abstract

In the previous reports by Dr. Endo and Dr. Morikoshi of our group, they studied 550 benign uterine cervixes, concluding that most cases of cervical cancer might result from the various stages of proliferation of reserve cells growing predominantly in the so-called transitional zone.

To reassure the above conclusion of theirs, the author examined 116 cases of carcinoma in situ and 45 cases of dysplasia of uterine cervix histopathologically.

Dysplasia and carcinoma in situ were classified histologically into the following types, namely, (1) immature, (2) intermediate, and (3) mature.

The results were:

The incidence of the former 2 types was high and that of the latter was extremely low. Carcinoma in situ showed a high incidence than dysplasia, as far as the immature type was concerned.

The tissue involved by dysplasia retained to some extent the characteristics of normal mucosa. So, judging from the histological pattern, almost all of dysplasia seemed to originate in every stage of growing process of reserve cells.

The author could ascertain the fact that dysplasia and carcinoma in situ had a tendency to locate predominantly in the area covering 5 mm from the squamocolumnar junction (SCJ) to the cervical canal.

This location proved to be similar to that observed in every stage of growing process of reserve cells, which had already been reported by Dr. Endo and Dr. Morikoshi.

The area involved by early malignancies enlarged itself according as they advanced from dysplasia through carcinoma in situ A to that in situ B.

The demarcation between carcinoma in situ and dysplasia or benign mucosa was generally of gradual transition, while what is called abrupt demarcation was recognized in a few cases, and most of them were observed only when altered mucosa and adjacent mucosa were of different structure, i. e. stratified squamous epithelium and metaplastic epithelium.

The histological findings lead to the conclusion that early malignancies do not arise from the growth of malignant cells but from the potentially neoplastic field of some definite range.

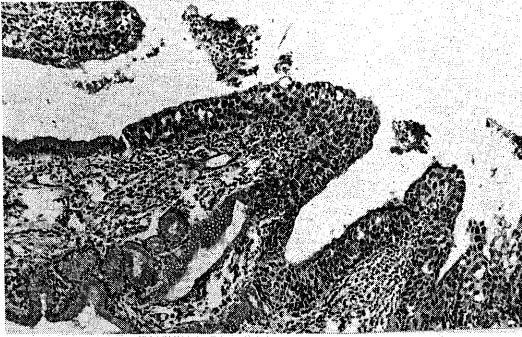


写真1 未熟型 dysplasia. 予備細胞増生起源とみられる。(×65)

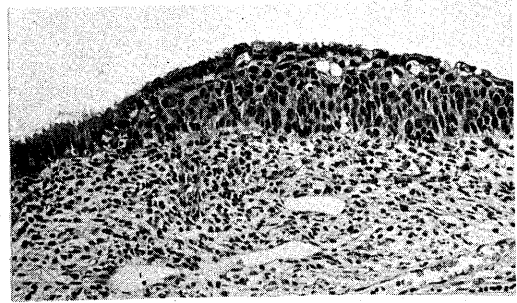


写真2 未熟型 dysplasia. 病変上皮の表面は単層円柱上皮で覆われている。(×190)

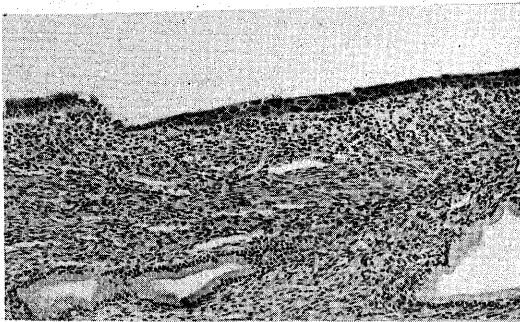


写真3 未熟型 dysplasia. 菲薄なもの。予備細胞起源。(×75)

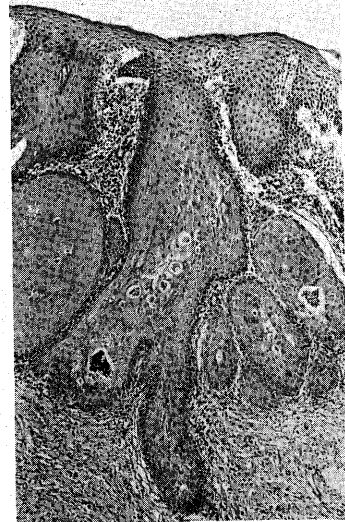


写真4 予備細胞過形成。層形成と下方増殖が著明。(×45)

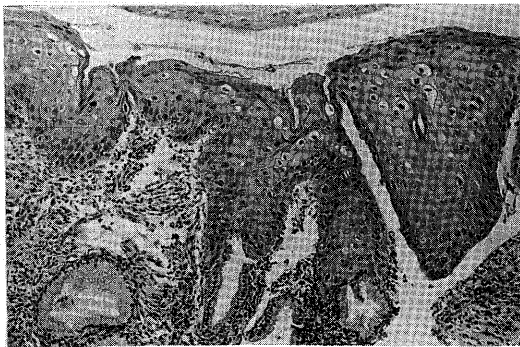


写真5 化生型 dysplasia. 予備細胞過形成上皮起源とみられる。下方増殖と腺内侵入像がみられる。(×70)

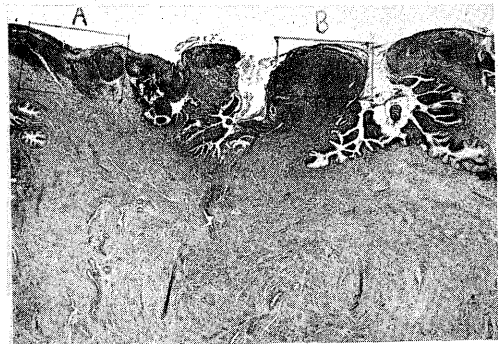


写真6 2層型を示す上皮。(×13)

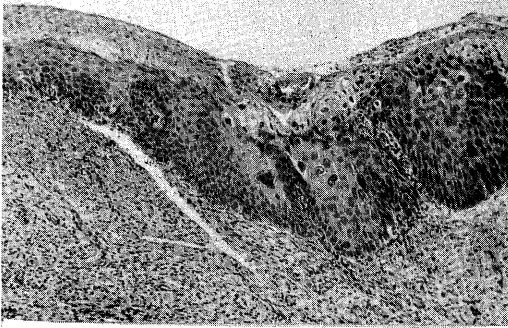


写真7 2層型 dysplasia. 良性2層性上皮(左)から, 2層型 dysplasia に移行する. 写真6のA部の拡大. (×60)

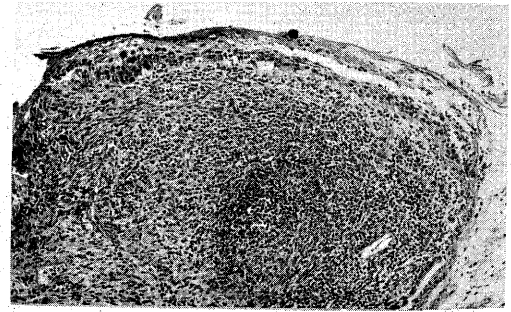


写真8 菲薄な2層型 dysplasia. 写真6のB部の拡大. 炎症細胞による上皮の破壊が著るしい. (×75)

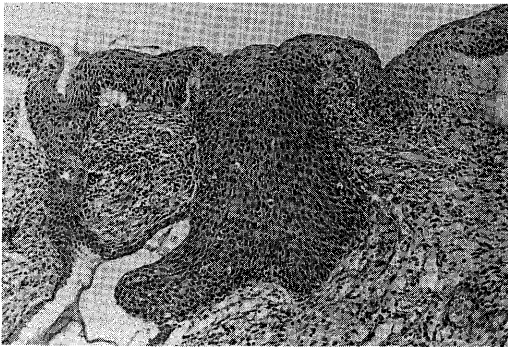


写真9 2層型 dysplasia. 下層が伸長して腺腔に達する. (×70)

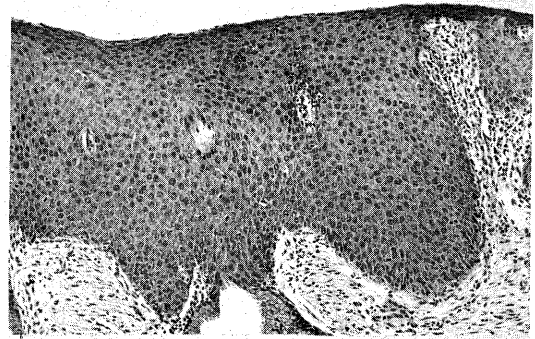


写真10 棘細胞型 dysplasia. 多角形の明瞭な細胞間橋をもつ細胞の優勢な dysplasia. (×70)

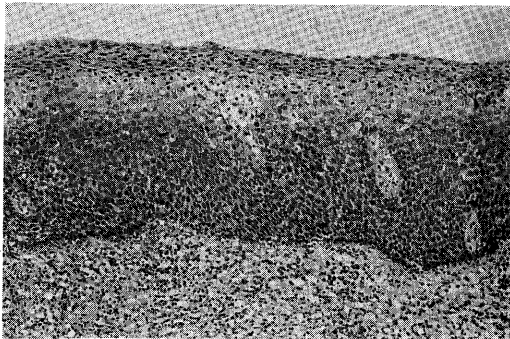


写真11 成熟型 dysplasia. 正常扁平上皮に近い分化がみられる. (×70)

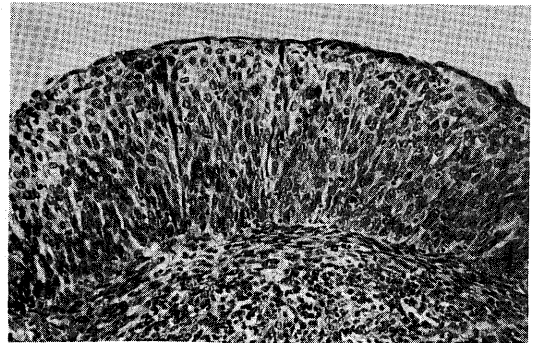


写真12 未熟型上皮内癌. 全層が未熟細胞より成るが, 最表層に1層の扁平細胞がみられる. (×105)

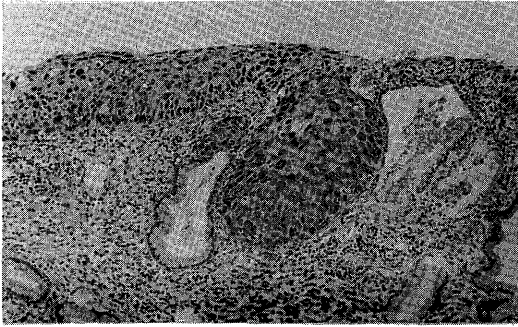


写真13 化生型上皮内癌。正常扁平上皮の中間層までの分化のみられる上皮内癌。(×70)

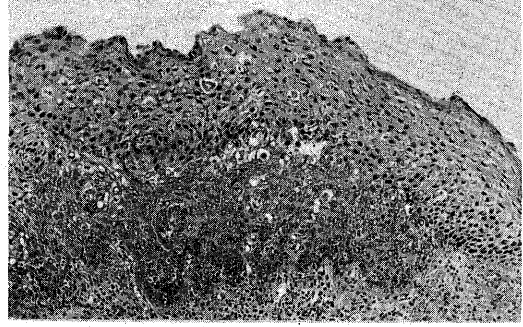


写真14 2層型上皮内癌。未熟な下層と分化した上層とが明確に区分される。(×70)

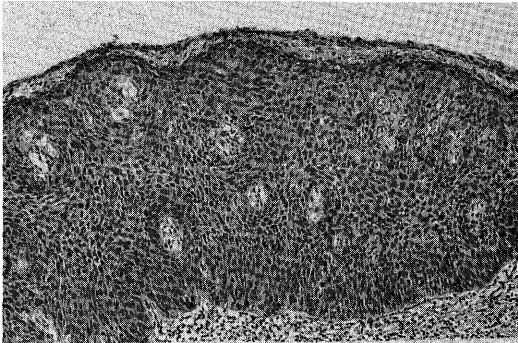


写真15 棘細胞型上皮内癌。写真10の dysplasia よりも、核の異型性が強い。(×70)

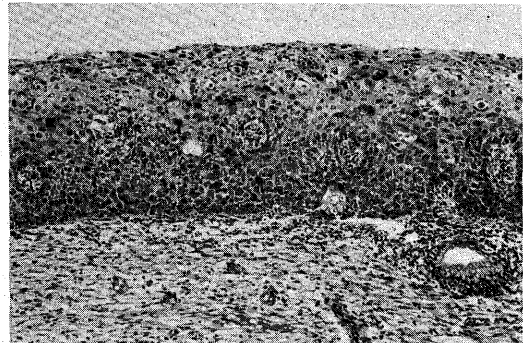


写真16 成熟型上皮内癌。表層に向かって正常扁平上皮に似た分化がみられるが、各細胞の異型性は強く、上皮内癌の診断基準に達する。(×95)

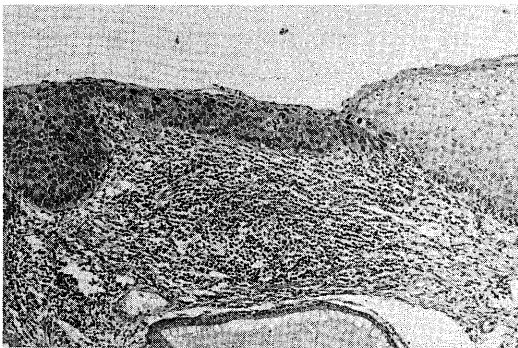


写真17 良性上皮より、菲薄な未熟型上皮内癌に突然に移行するもの。(×70)

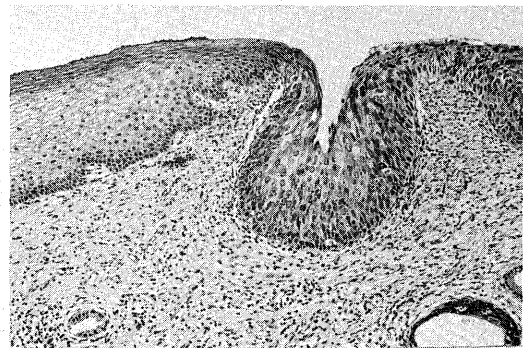


写真18 扁平上皮末端の腺管陥入部で突然上皮内癌となるもの。(×60)



写真19 扁平上皮より、腺内の上皮が化生型 dysplasia へ突然に移行するもの。(×18)



写真20 扁平上皮より病変上皮へ漸次的に移行するもの。(×70)

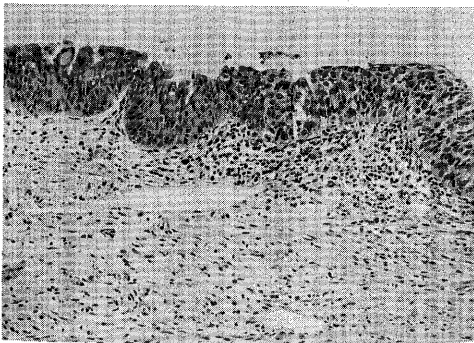


写真21 未熟型 dysplasia から予備細胞増生上皮へ漸次的に移行している。(×95)