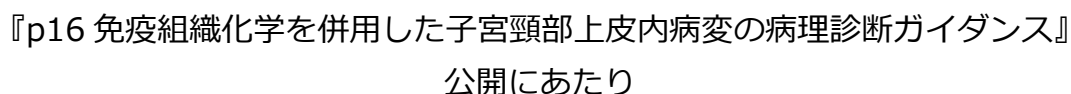


p16 免疫組織化学を併用した
子宮頸部上皮内病変の
病理診断ガイドンス

2026 年 7 月 21 日

一般社団法人日本病理学会



なお、作成にご尽力いただいた熊本大学 病理診断科 教授 三上芳喜 先生をはじめとする日本病理学会の先生方、日本産科婦人科学会 藤井多久磨 先生、田口 歩 先生、および日本婦人科腫瘍学会 安彦 郁 先生、山下 博 先生に心より深謝申し上げます。

2026 年 7 月吉日
一般社団法人日本病理学会 理事長 小田義直
同 常任理事・医療業務委員長 佐々木毅

『p16 免疫組織化学を併用した子宮頸部上皮内病変の病理診断ガイドンス』

作成班

■委員長

〈日本病理学会〉

三上 芳喜 熊本大学病院 病理診断科

■委員

〈日本病理学会〉

柳井 広之 岡山大学病院 病理診断科
笹島 ゆう子 帝京大学医学部 病院病理部
前田 宜延 富山赤十字病院 病理診断科
森谷 鈴子 滋賀医科大学医学部附属病院 病理部
外岡 暁子 がん研究会がん研究所 病理部

〈日本産科婦人科学会〉

藤井 多久磨 東京都予防医学協会
田口 歩 東京大学医学部附属病院 産婦人科

〈日本婦人科腫瘍学会〉

安彦 郁 金沢大学医薬保健研究域医学系 産科婦人科
山下 博 東京医療センター 産婦人科

(順不同)

目次

1	■ はじめに	1
2	■ p16 とは	2
3	■ p16 と HPV 感染・腫瘍化との関係	3
4	■ 子宮頸部の HPV 関連腫瘍（上皮内病変、浸潤癌）における p16 の発現と 免疫組織化学の診断精度向上への寄与.....	5
5	■ LAST ガイドラインに準拠した診断アルゴリズム.....	7
6	■ p16 免疫組織化学の判定基準および判定用語（報告様式）	9
7	■ 判定の具体例.....	12
	(1)判定例①正常、扁平上皮化生、卵管類内膜化生、間質細胞など	12
	(2)判定例②LSIL/CIN1（完全な陰性例と non-block positive 症例）	17
	(3)判定例③HSIL/CIN2（陽性例）	22
	(4)判定例④HSIL/CIN3（陽性例）	26
	(5)判定例⑤上皮内腺癌（陽性例と陰性例）	32
	(6)判定例⑥扁平上皮癌－HPV 関連および HPV 非依存性	36
	(7)判定例⑦腺癌－HPV 関連および HPV 非依存性.....	39
	(8)判定例⑧小細胞神経内分泌癌.....	42
	(9)判定例⑨内膜の類内膜癌、漿液性癌	44
8	■ 他のマーカー（Ki-67、pRb）との併用の有用性.....	48

1 はじめに

p16^{INK4A}（以下、p16）免疫組織化学は、子宮頸部扁平上皮癌の前駆病変である扁平上皮内病変（squamous intraepithelial lesion: SIL）の診断において、形態学的評価を補完し、診断の再現性および客観性を向上させるために有用な補助的手法として国際的に広く認知されている。特に軽度病変（low-grade SIL: LSIL）と高度病変（high-grade SIL: HSIL）の鑑別が困難な境界病変において診断の不一致を低減し、適切な患者管理と治療方針の決定に寄与する点で、その臨床的有用性は高く評価されている。

2013年に米国病理医協会（College of American Pathologists: CAP）および米国コルポスコピー・頸部病理学会（American Society for Colposcopy and Cervical Pathology: ASCCP）が共同で発出した Lower Anogenital Squamous Terminology（LAST）ガイドラインは、子宮頸部を含む下部生殖器および肛門領域の扁平上皮病変に対する統一的な診断体系を提示した。このガイドラインでは、ベセスダシステムにおいて細胞診判定用語として用いられてきた LSIL および HSIL を、それぞれ CIN 1 ならびに CIN 2・CIN 3 に代わる組織診断用語として採用することが提唱されるとともに、p16 免疫組織化学が診断的価値を有する補助的検査として明確に位置づけられた。この考え方は 2020 年に刊行された WHO 女性生殖器腫瘍分類第 5 版に継承されており、わが国においても p16 免疫組織化学を用いた診断体系の導入が進みつつある。さらに、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社の「ベンタナ OptiView CINtec p16 (E6H4)」が 2024 年 6 月に体外診断用医薬品として承認され、2025 年 1 月には SIL の診断補助を目的として保険適用となった。これにより、p16 免疫組織化学は単なる研究的手法の枠を超え、婦人科病理診断における標準的な補助的検査として実施可能な環境が整備された。こうした背景のもと、診断精度の維持・向上を図るためには、p16 免疫組織化学の染色法および判定方法の標準化が不可欠である。

本ガイドンスは、日本病理学会が編集主体となり、子宮頸部上皮内病変を対象として、病理医による p16 免疫組織化学の適正な利用法、実際の判定例に基づいた評価の要点、および解釈上の留意事項を体系的に整理して提示するものである。これにより、診断の均てん化と国際標準との整合性を確保し、婦人科診療における病理診断の質の向上に寄与するとともに、患者への最適な医療の提供に資することを目的としている。なお、本ガイドンスでは参考として、上皮内病変以外の病変、すなわち浸潤癌を含む腫瘍性病変の鑑別診断における p16 免疫組織化学の有用性についても、判定例を提示して解説する。しかしながら、これらの病変に対する「ベンタナ OptiView CINtec p16 (E6H4)」の使用は保険適用の対象外であり、実施に際しては通常の免疫組織化学検査として取り扱う必要がある点に留意いただきたい。

2 | p16 とは

p16 は 9 番染色体短腕 (9p21) 上の *INK4/ARF* 腫瘍抑制遺伝子座に位置する *CDKN2A* 遺伝子によりコードされる 16 kDa のがん抑制タンパクである。*CDKN2A* 遺伝子座では p16 および p14^{ARF} の 2 種類のタンパクがコードされていることが知られている。p16 はサイクリン依存性キナーゼ (cyclin-dependent kinase: CDK) 阻害分子として機能し、CDK4/6 に結合してその活性を抑制することで、cyclin D-CDK4/6 複合体による網膜芽細胞腫タンパク (retinoblastoma protein: pRb) のリン酸化を阻害する。その結果、低リン酸化状態に保持された pRb が転写因子である E2F を拘束し、E2F 依存性転写が抑制されるため、G1 期から S 期への移行に関与する遺伝子群の発現が抑制され、細胞周期の進行が停止する^{1,2}。一方、p14^{ARF} はユビキチンリガーゼである MDM2 による p53 の分解を抑制することにより p53 経路を安定化し、細胞周期停止やアポトーシス誘導に関与する p53 の機能を増強する。

p16 は細胞老化 (senescence) のマーカーでもあり、正常細胞では発現量が低いか、あるいはほとんど発現していないが、分裂の亢進やがん化のストレス因子にさらされた場合に過剰に発現し、不適切な細胞分裂を抑制することでがん化を防ぐ防御機構としての役割を担っている^{1,2}。

発がんにおける p16 の役割は複雑で、がんの抑制にかかわる因子としての p16 の機能は多くのがん種において異常が認められている。p16 をコードする *CDKN2A* の遺伝子変化はがんの発生段階と進行段階の両方で起こり、多くのがんにおいて高頻度に不活性化がみられる。ホモ接合性欠失による遺伝子変化が特に多く、中皮腫や肺癌などを含めてがん種横断的にみられる。生殖細胞系列における遺伝子変化は、常染色体顕性 (優性) 遺伝形式をとる膵臓がん・悪性黒色腫症候群 (家族性異型多発母斑黒色腫症候群) や家族性膵がんなどの原因として知られている。

一方、子宮頸がんや中咽頭がんでは、ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus: HPV) 感染に関連して、p16 の過剰発現がみられる。したがって、p16 免疫組織化学は子宮頸部を含む下部生殖器・肛門部の HPV 関連腫瘍およびその前駆病変を診断するために有用な代替マーカーとして位置づけられている。

3 | p16 と HPV 感染・腫瘍化との関係

HPV は、がん誘発型のハイリスク群 (high-risk HPV) と、主として尖圭コンジローマなどの良性病変を生じるローリスク群 (low-risk HPV) に分類される。ハイリスク HPV は子宮頸癌のほか、腔癌、外陰癌、肛門癌ならびに一部の頭頸部癌の発生に関与することが知られている。一方、ローリスク HPV は HSIL や浸潤癌の原因となることはまれで、発がんリスクが極めて低い。ハイリスク HPV 感染は初交後に急速に増加し、累積感染率は 80%を超えるとされる。感染の多くは無症候性で自覚することなく経過し、約半数は 6 ヶ月以内、約 90%は 3 年以内に自然消失する。しかし、約 10%の女性では感染が持続して子宮頸部に SIL が発生し、さらにごく一部が子宮頸癌に進展する³。

HPV 感染の初期段階では、ウイルスゲノムは基底細胞内に低コピー数で維持される。この段階ではウイルス遺伝子の発現は限定的であり、明らかな形態学的異常を示さないこともある。すなわち、HPV 感染がただちに腫瘍化を意味するわけではない^{4,5}。その後、産生型感染 (productive infection) が成立すると、上皮細胞の分化に伴ってウイルス DNA が増幅され、E4、L1 および L2 タンパクが発現する。複製された HPV DNA は L1 および L2 で構成されるカプシド (capsid) に包まれてウイルス粒子となり、最終的に表層から放出される^{4,5}。この過程では、E4 タンパクによって有棘細胞の細胞質内のケラチンネットワークが破壊され、LSIL に特徴的な細胞変化であるコイロサイトーシス (koilocytosis) が生じる⁶。

一方、ハイリスク HPV 感染が持続した場合には、E6/E7 発現制御異常を特徴とする形質転換型感染 (transforming infection) へ進展することがある。この過程では、しばしば HPV DNA の宿主ゲノムへの組み込みを伴いながら、E6 および E7 オンコプロテインの発現が亢進する。E6 タンパクは p53 の分解を促進し、E7 タンパクは網膜芽細胞腫タンパク (retinoblastoma protein: pRb) の機能を障害する。その結果、p53 を介した DNA 損傷応答やアポトーシス誘導機構が抑制されるとともに、pRb による細胞周期制御が破綻し、制御不能な細胞増殖が促進される^{4,5}。

特に E7 による pRb 機能の抑制により、pRb-E2F 複合体が解離して E2F 転写因子が活性化されるため、細胞周期異常が誘導される。これに対する負のフィードバック機構により p16 発現が著明に亢進することから、びまん性かつ強陽性 (block positive) の p16 発現は、形質転換型感染を反映する所見であると考えられている⁷。このため、p16 免疫組織化学はハイリスク HPV 関連腫瘍性病変を評価するための有用な代替マーカーとして広く利用されている。

ただし、E6 タンパクおよび E7 タンパクによる細胞周期制御機構の破綻のみで発がんが成立するわけではない。実際には、宿主免疫応答からの逃避、HPV DNA の宿主ゲノムへの組み込みに伴う遺伝子異常の蓄積、扁平上皮・円柱上皮接合部に存在する境界細胞 (junctional cells) をはじめとする HPV 感染の標的細胞の特性、ホルモン環境、喫煙などの宿主因子が複合的に関与

し、多段階的な過程を経て子宮頸癌が発生すると考えられている⁸。

4 子宮頸部の HPV 関連腫瘍（上皮内病変、浸潤癌）における p16 の発現と免疫組織化学の診断精度向上への寄与

p16 免疫組織化学は、潜在的に腫瘍化を起こしうるハイリスク HPV 感染を検出するための代替マーカーとして子宮頸部病変の診断に寄与している⁹⁻¹¹。

扁平上皮内病変では、p16 の過剰発現、すなわち先述したように block positive と呼ばれるびまん性の陽性像は腫瘍化が生じている、あるいは腫瘍化をきたす可能性のあるハイリスク HPV 感染に関連した状態であることを意味する。これに対してローリスク群の HPV 感染に関連した状態では、不連続な斑状の染色パターンを示す場合はあるものの、通常は陰性である。したがって p16 免疫組織化学が block positive とされる陽性像を示す場合は、前癌病変かそれ以上の状態であることが示唆される。

すべてのハイリスク HPV 感染で p16 の発現がみられることはなく、一過性の感染状態やハイリスク HPV 陽性の LSIL の半数では p16 の発現は認められないとされている。一方、LSIL においても 30～50%程度の症例で上皮の基底側に p16 の陽性像がみられる。したがって、LSIL と HSIL の判別にあたっては p16 免疫組織化学のみを単独で使用すべきではなく、形態学的基準に基づいた評価をあわせて行うべきである¹²。加えて、SIL の扁平上皮癌への進展のリスクを予測するものでもない。その一方で、HSIL とそれらに類似する良性病変（未熟扁平上皮化生、萎縮、いわゆる未熟コンジローマ、上皮の修復性変化、接線方向で薄切された組織標本でみられる上皮、など）との鑑別において、p16 の免疫組織化学は極めて有用である。

ハイリスク HPV 関連子宮頸部上皮内腺癌についても、形態的なバリエーションである重層性粘液産生上皮内病変（stratified mucin-producing intraepithelial lesion : SMILE）も含め、ほぼ例外なく p16 がびまん性に陽性である。腺病変においても扁平上皮病変と同様に良性病変（卵管類内膜化生、微小腺管過形成、など）との鑑別の補助診断として有用である。

p16 免疫組織化学の使用は、子宮頸部生検における診断一致率を向上させると報告されており、CIN 2 以上の病変の偽陰性率が 40%強減少し、その検出感度も向上したとされている⁹。LAST ガイドラインに則した CIN 2 症例ないし HSIL 類似例などにおける診断一致率の検討でも、その感度および特異度に、それぞれ 11.8%、9.7%と有意な増加が認められ、p16 免疫組織化学は診断精度の向上に大いに役立つものとされている¹⁰。

子宮頸部の扁平上皮癌は HPV 関連扁平上皮癌および HPV 非依存性扁平上皮癌に分類されている。前者の HPV 関連扁平上皮癌は非角化型、類基底型に多く、後者の HPV 非依存性扁平上皮癌は角化型に多いといわれている。頭頸部領域の扁平上皮癌では p16 免疫組織化学によって判定されるハイリスク HPV 感染の有無が重要な予後の指標となるほか、放射線療法への反応性を予測する指標にもなるといわれている¹³⁻¹⁶。

子宮頸部においても外陰部と同様に、HPV 関連扁平上皮癌に比較して HPV 非依存性扁平上皮癌が予後不良であることが報告されている¹⁷。しかし、形態像のみからハイリスク HPV の関与を確定することは困難であるため、p16 免疫組織化学の実施が有用な代替的方法となる¹²。

浸潤性腺癌も扁平上皮癌と同様に、HPV 関連腺癌および HPV 非依存性腺癌に分類されている。HPV 非依存性腺癌には胃型、明細胞型、中腎型などが含まれており、類内膜癌も事実上は HPV 非依存性である。これらの中でも胃型粘液性癌は HPV 関連腺癌より予後不良といわれている¹⁷。多くの場合、組織学的特徴に基づいて HPV 関連腺癌と HPV 非依存性腺癌を鑑別することが可能であるが、生検標本などで組織量が限られる症例では鑑別が困難であることがあり、そのような場合には p16 の免疫組織化学が補助的な役割を担う¹²。

5 LAST ガイドラインに準拠した診断アルゴリズム

SIL の診断に際して LAST ガイドラインでは H&E 染色標本の評価に基づいて p16 免疫組織化学の実施が推奨される場合と推奨されない場合を示している¹⁰。診断アルゴリズムを図 5-1 に示す。

(1) p16 免疫組織化学を行うことが推奨される症例

組織像から CIN2 と考えられる場合、LSIL を除外する目的で p16 免疫組織化学を行うことが推奨される。この理由の一つとして、病理医間での CIN2 の診断一致率が低いこと、p16 免疫組織化学を併用することで診断一致率が向上することが挙げられる¹⁸⁻²⁰。H&E 染色標本で CIN2 と診断される症例のうち、p16 陰性例は p16 陽性例に比べて自然消退する頻度が高いことが報告されており、p16 陰性例を HSIL としない根拠となっている^{21,22}。

上皮内で N/C 比の高い傍基底型細胞が多くみられる未熟扁平上皮化生、萎縮上皮、再生上皮との鑑別を要する場合、および接線方向で薄切された標本で表層の分化した細胞が観察できない場合には HSIL との鑑別のために p16 免疫組織化学を行うことが推奨される。

(2) p16 免疫組織化学を全例に行うことが推奨されない場合

H&E 染色標本の所見から病変が確実に CIN1 あるいは CIN3 と考えられる場合、p16 免疫組織化学を全例に行うことは推奨されない。

LSIL/CIN1 のうち 40～50%が p16 陽性となる^{9,23}。また、LSIL/CIN1 のなかでは p16 陽性であることと浸潤癌への進行リスクとの関連は認められていない^{24,25}。これらのことから LSIL/CIN1 の全例に p16 免疫組織化学を行う意義は乏しいとされている。ただし、CIN1 あるいは SIL ではないと考えられる場合でも細胞診及び HPV 検査で HSIL、ASC-H、ASC-US かつ HPV16 陽性、AGC (NOS) のいずれかである場合は p16 免疫組織化学を行うことが推奨される。

(3) p16 免疫組織化学の評価と組織診断

免疫組織化学の評価は次項で述べる基準にしたがって行う。p16 陽性と判定された場合、H&E 染色標本の所見が HSIL に合致すれば HSIL と診断する。

免疫組織化学で p16 陽性である場合、LSIL/CIN1 と HSIL あるいは HSIL と浸潤癌の鑑別は p16 免疫組織化学所見のみではできない。

p16 陰性の上皮内病変では HPV 関連前駆病変はほぼ否定できるが、HPV 非依存性前駆病変は除外できない^{10,26}。

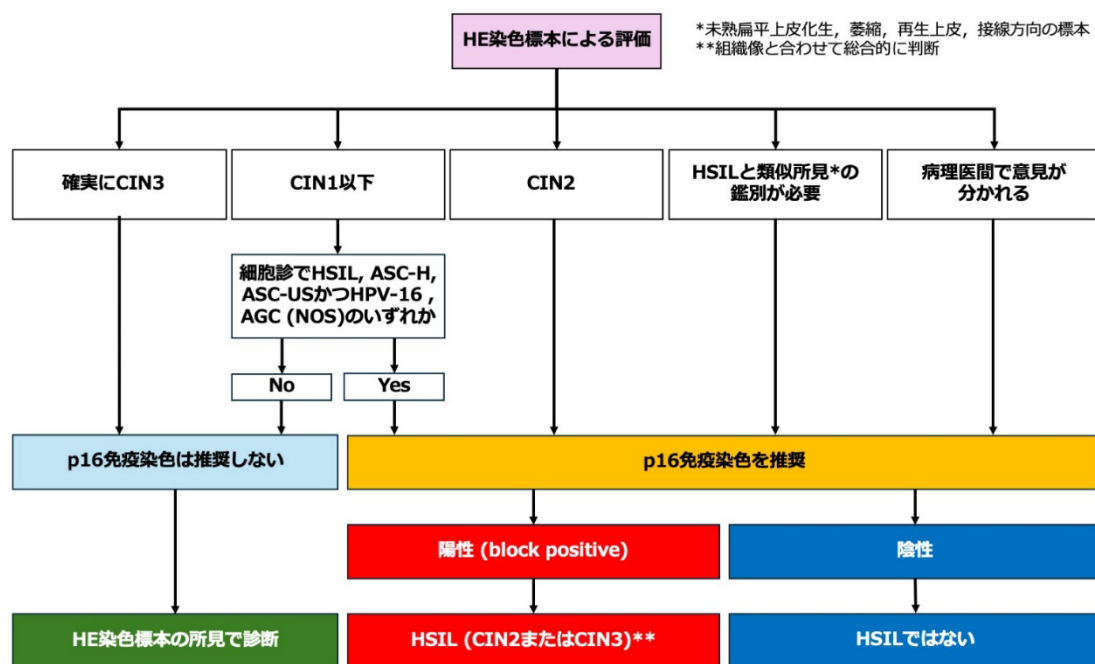


図 5-1. p16 免疫組織化学を含む SIL 診断のアルゴリズム.

6 p16 免疫組織化学の判定基準および判定用語（報告様式）

HSIL の診断においては陽性細胞の分布パターンが重要である。したがって SIL の診断にあたって p16 免疫組織化学を評価する際は、以下のような染色パターンを示している場合に「p16 陽性」と「p16 陰性」という用語を用いる¹⁰。

(1) HSIL における p16 block positive

HSIL では重層扁平上皮の基底層および傍基底層に連続的な p16 発現を示す細胞がみられる。連続的な陽性所見は最表層までみられることもあり（図 6-1）、表層では染色強度が減弱することもあるが（図 6-2）、上皮の基底側 1/3 を超えてみられる必要がある¹⁰。このような陽性所見は「**block positive**」と表現される。p16 陽性所見は核または核と細胞質の両方にみられる。なお、「**block positive**」は SIL の診断の際に限定して用い、HPV 関連扁平上皮癌や腺癌、上皮内腺癌の場合は、「**block-type positive**」の表現を用いることが望ましい。

染色強度は使用する抗体のクローンや発色系に依存する。ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社の CINtec p16 を用いる場合、染色強度は問わないが、それ以外の抗体クローンおよび発色系を用いる場合に「**block positive**」と判定するためには原則として強陽性であることが求められる。

p16 陽性細胞が限局性またはモザイク状にみられるのみである場合は「**block positive**」とは判定せず、陰性（「**non-block positive**」）とする（図 6-3）。

(2) 評価結果の記載法

HSIL の診断において p16 免疫組織化学所見を記載するときには陽性細胞の分布を考慮して以下の用語を用いる。

判定用語	判定基準
p16 陽性	病変部の重層扁平上皮が p16 block positive を示す
p16 陰性	重層扁平上皮に p16 陽性細胞が全くみられないか、みられても block positive の所見を満たさない（ non-block positive ）

p16 免疫組織化学は、他のバイオマーカーとは異なり、組織診断を補完し、診断の確定に寄与する検査法である。したがって、p16 の所見のみを独立して報告することは適切ではなく、組織診断名とともに報告すべきである。

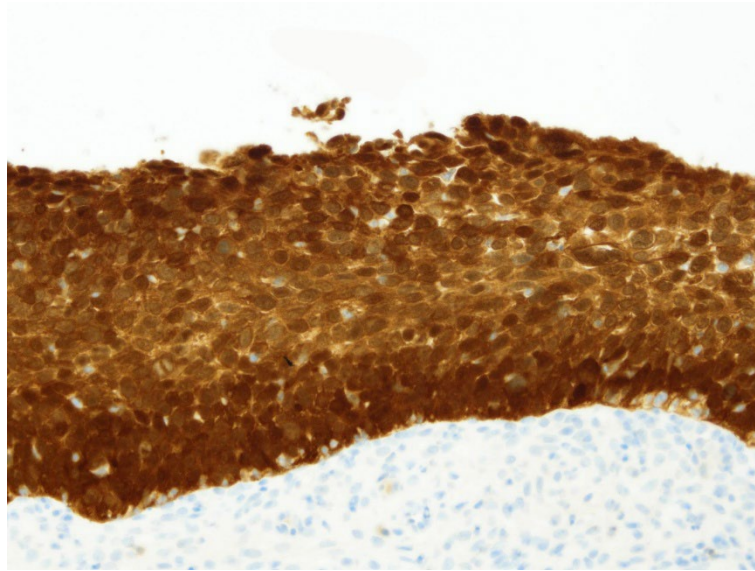


図 6-1.

p16 免疫組織化学陽性例 (block positive). 診断 : HSIL/CIN3.

重層扁平上皮の基底層から表層に至るまで、核および細胞質がともに p16 強陽性の細胞が連続して存在している。

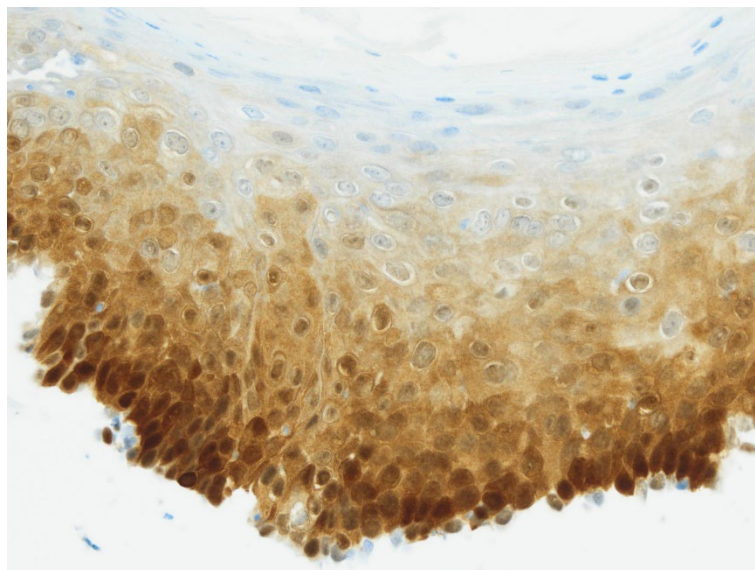


図 6-2.

p16 免疫組織化学陽性例 (block positive). 診断 : HSIL/CIN2.

基底層から中層にかけて核および細胞質において p16 陽性の細胞が連続性にみられる。表層では染色性が減弱し最表層では陰性であるが、病変の基底側 1/3 以上の範囲で陽性であることから、block positive パターンと評価される。

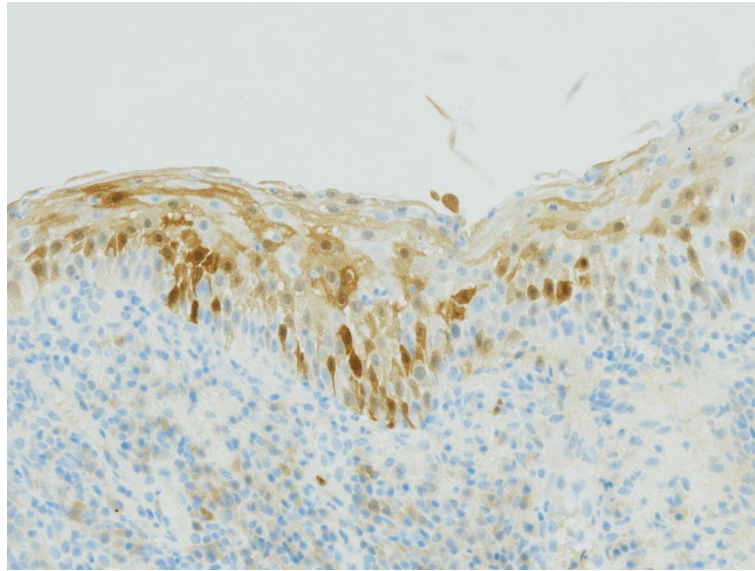


図 6-3.

p16 免疫組織化学陰性例 (non-block positive). 診断：扁平上皮化生.

p16 陽性細胞がモザイク状に散在して認められる. 連続性を示す block positive パターンは認められない.

(1)判定例

①

正常、扁平上皮化生、卵管類内膜化生、間質細胞など

正常重層扁平上皮や反応性変化を伴う重層扁平上皮、扁平上皮化生および予備細胞過形成では、p16 は全く陰性（図 7-1.1）、または陽性細胞が存在しても non-block positive である。Non-block positive な陽性所見を呈する場合、細胞質または核、あるいは双方に様々な染色強度で陽性を示す細胞が散在性ないしモザイク状に存在する（図 7-1.2、1.3）。概して染色強度は弱いことが多い。

通常、非腫瘍性重層扁平上皮で p16 が block positive になることはないが、形態学的に SIL とはいえない異型を示さない扁平上皮化生において p16 が block positive になることがまれにある²⁷。このような症例では、同一標本内に SIL が存在していたり、ハイリスク HPV が検出されたりすることが多く、形態学的には認識できない早期の SIL である可能性がある。

正常子宮頸部円柱上皮では、ほとんどの場合、p16 は全く陰性である。反応性変化の加わった子宮頸部円柱上皮や予備細胞過形成の表面を被覆する円柱上皮において、陽性細胞が散在性にみられることがある（図 7-1.4、1.5）。

卵管類内膜化生（tuboendometrioid metaplasia）では、種々の程度に陽性細胞がみられる²⁸。この場合、不均一な染色強度を示す陽性細胞が、陰性細胞と混在して縞模様を呈することが特徴的である（図 7-1.6、1.7）。時に広範に陽性となり、一つの腺管のほぼ全体が陽性細胞で占められていることがある（図 7-1.8）。正常円柱上皮との間に明瞭なフロント形成がみられることもあり、上皮内腺癌（adenocarcinoma in situ: AIS）との鑑別上、注意を要する。このような場合でも強拡大で観察すると、陽性細胞の染色強度が AIS の場合と比べると、やや不均一であり、細胞表面に線毛がみられるなどの違いがある。

p16 は子宮頸部間質細胞にもしばしば陽性となるが、その意義は不明である（図 7-1.3、1.5）。

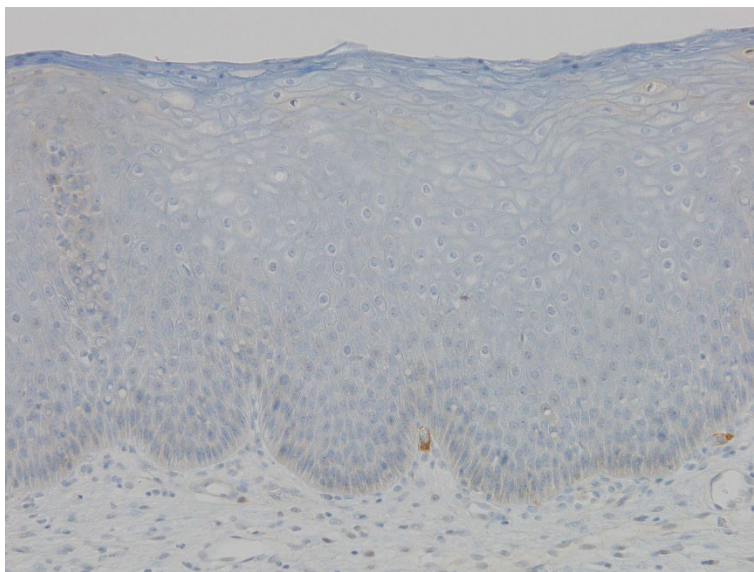


図 7-1.1.

正常重層扁平上皮における p16 免疫組織化学.

上皮全層にわたり p16 発現は認められず、陰性と判定される.

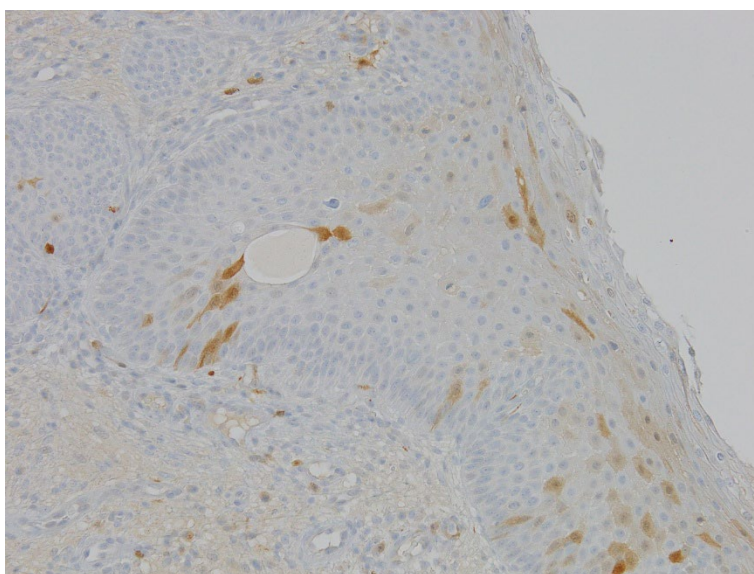


図 7-1.2.

扁平上皮化生における p16 免疫組織化学.

細胞質および核に弱～中等度の p16 陽性を示す細胞が、散在性に認められる。陽性細胞は限局的かつ不連続性の分布を示し、block positive パターンはみられないため、陰性 (non-block positive) と判定される.

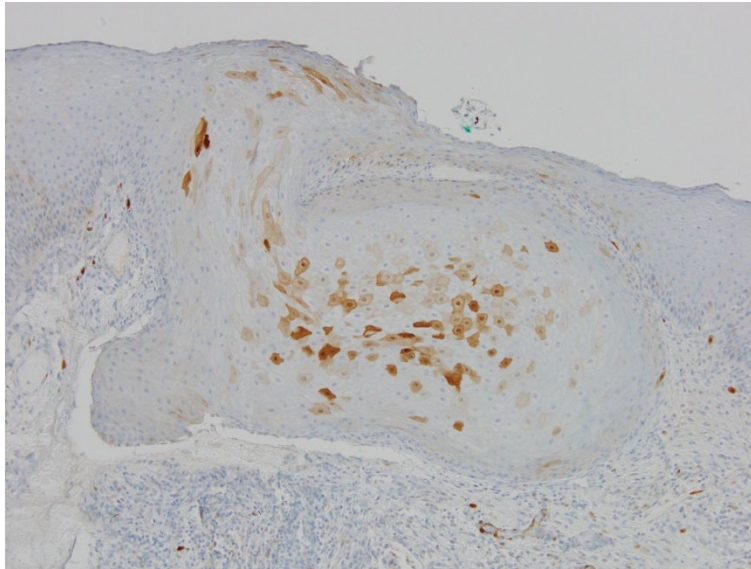


図 7-1.3.

反応性変化を示す扁平上皮における p16 免疫組織化学.

上皮内では、核および細胞質に種々の強度の陽性反応を示す細胞がモザイク状にみられる。上皮下では少数の間質細胞の陽性像もみられる（non-block positive）。

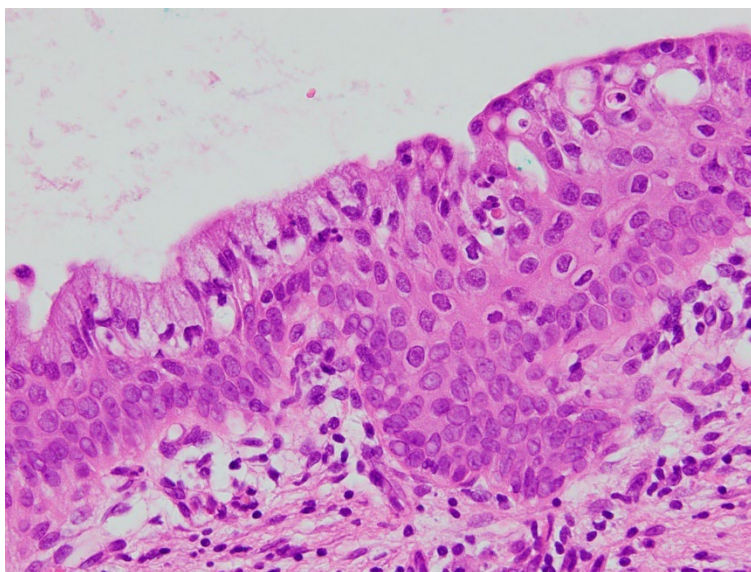


図 7-1.4.

予備細胞過形成および未熟扁平上皮化生.

表層は粘液産生円柱細胞により被覆されている。

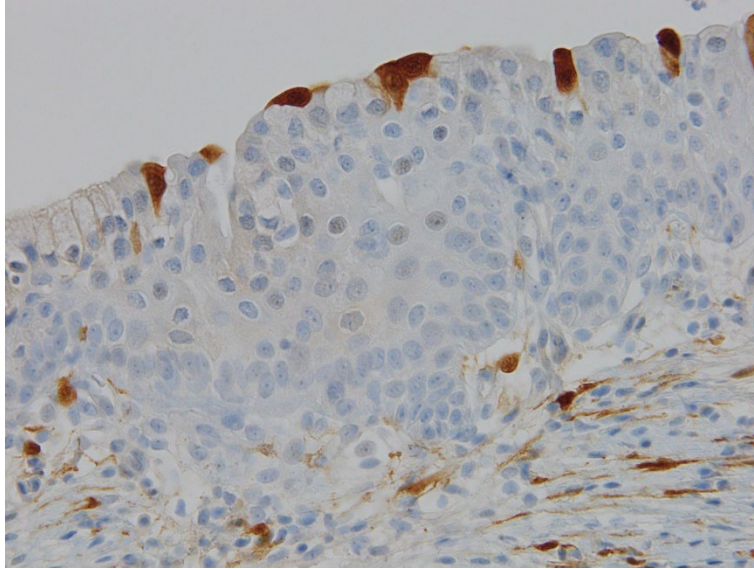


図 7-1.5.

予備細胞過形成および未熟扁平上皮化生における p16 免疫組織化学（図 7-1.4 と同一病変）.

被覆する円柱上皮細胞と上皮下間質細胞の一部が陽性であるが、予備細胞や未熟扁平上皮化生細胞は陰性である（non-block positive）.

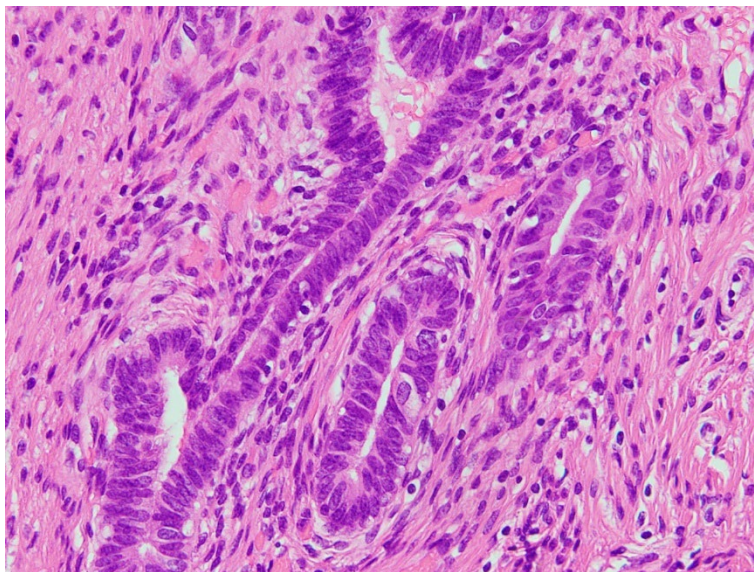


図 7-1.6.

卵管類内膜化生.

核腫大、核大小不同および重積がみられるため、上皮内腺癌の鑑別診断として重要である.

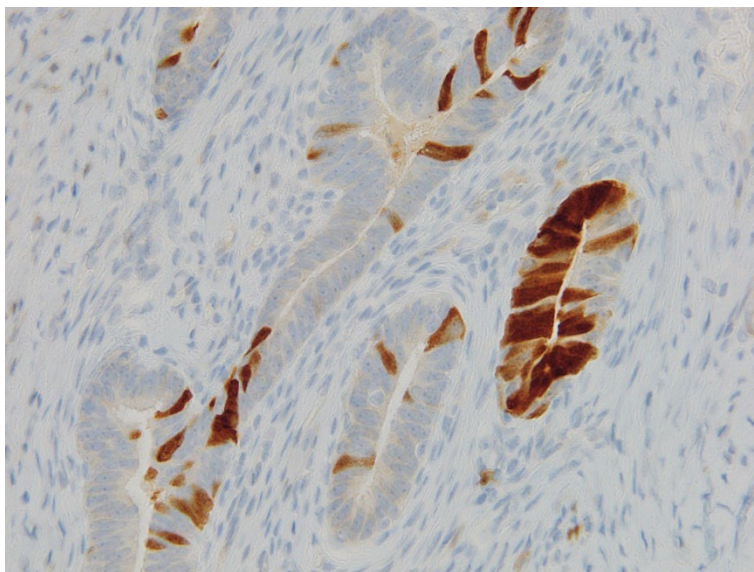


図 7-1.7.

卵管類内膜化生における p16 免疫組織化学（図 7-1.6 と同一病変）.

陽性細胞と陰性細胞が混在し、陽性細胞の染色強度も不均一であるため、縞状ないしモザイク状の発現パターンを示している。block positive には該当しない。

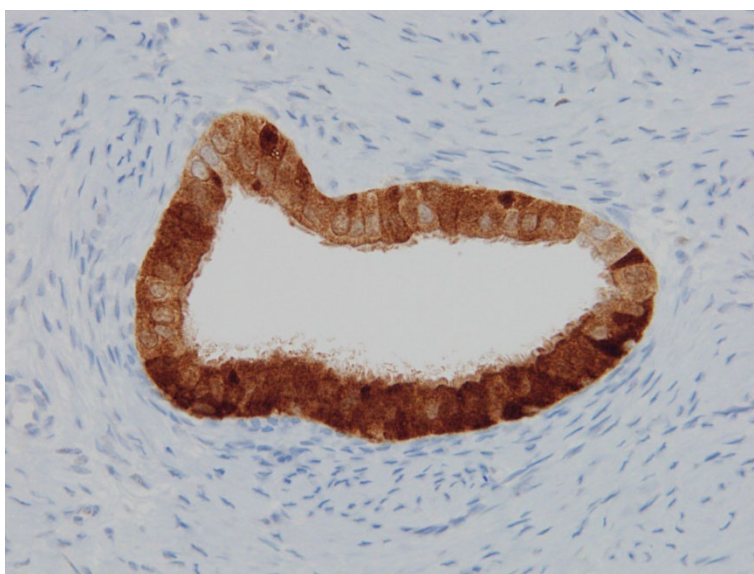


図 7-1.8.

卵管類内膜化生における p16 免疫組織化学.

卵管類内膜化生では腺上皮全体に連続性の p16 陽性所見を認めることがあるが、染色強度はやや不均一であり、線毛細胞も観察される。HPV 関連上皮内腺癌との鑑別に際しては、p16 の発現パターンのみならず、細胞異型を含めた形態学的評価が重要である。

LSIL/CIN1 においては、p16 は完全に陰性（図 7.2.1、2.2）から non-block positive、block positive に至るまで様々な染色パターンを呈しうる^{10,29}。non-block positive と解釈される染色性は、判定例①で記載したのとほぼ同様である。重層扁平上皮の全層または基底側半分において散在性またはモザイク状に核、細胞質、あるいはその両方に陽性を示す（図 7-2.3、2.4）。細胞質のみが弱く、かすかにあるいは泥水で汚れたようなぼんやりとした染まり方をするものも多い。上皮基底側半分で、様々な染色強度を示す陽性細胞がモザイク状に混在しながら比較的限局した分布を示す場合もある（図 7-2.5、2.6）²⁹。このような例を block positive と過大評価しないよう注意が必要である³⁰。外向性（低乳頭様）発育を示す LSIL では、表層側 1/3 に陽性細胞が見られやすいとの報告がある³¹。LSIL/CIN1 の少なくとも 30%で、p16 が block positive になる¹⁰（図 7-2.7、2.8）。

LSIL/CIN1 と HSIL/CIN2 の鑑別に迷う場合、p16 が完全に陰性または non-block positive であれば LSIL/CIN1 の診断を支持する。一方、p16 が block positive の場合には、p16 免疫組織化学結果のみをもって両者を鑑別することはできない。

LSIL/CIN1 と反応性異型上皮や偽コイロサイトーシス（pseudokoilocytosis）などの SIL に該当しない変化との鑑別に際しては、p16 の block positive 所見は LSIL/CIN1 を支持するが、それ以外の染色パターンを示す場合には p16 免疫組織化学は役に立たない。

形態学的に LSIL/CIN1 と認識される病変には、（1）真の腫瘍性病変、（2）HPV 感染状態にあるものの腫瘍化には至っていない病変、の両者が含まれている。p16 block positive を示す LSIL/CIN1 が、その後 HSIL へ移行するリスクの高い腫瘍性病変を意味するか、すなわち LSIL/CIN1 の予後予測のためのバイオマーカーとなりうるか、については長年にわたり議論され、多くの研究が行われてきた。p16 block positive LSIL/CIN1 は、その後の HSIL への進展率が高いとする報告が複数存在する一方で、専門家による中央診断で LSIL/CIN1 と診断された多数症例を対象にした研究では、p16 block positive であることは、その後の HSIL 発生に対して高い陽性的中率を示さなかったことが報告されている。むしろ、LSIL/CIN1 の予後予測における p16 免疫組織化学の意義は、p16 non-block positive 症例における陰性的中率の高さにあると考えられている³²。

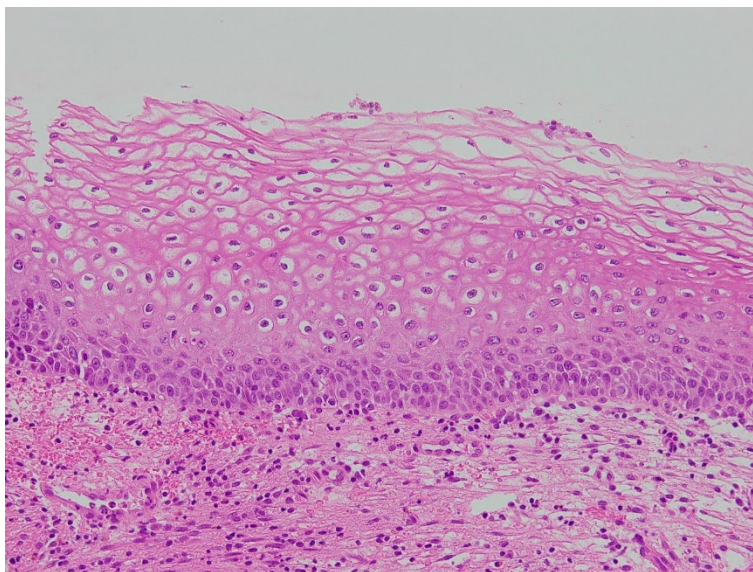


図 7-2.1.
LSIL/CIN1.

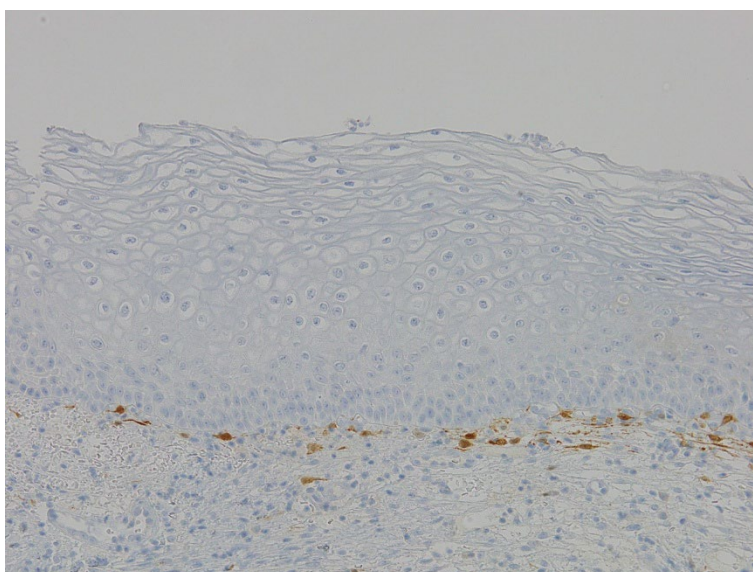


図 7-2.2.

LSIL/CIN1 における p16 免疫組織化学（図 7-2.1 と同一病変）.

病変部の重層扁平上皮は全層にわたり完全に p16 陰性である。一方、上皮直下の間質には p16 陽性の間質細胞が認められ、内部陽性対照が確認できる。

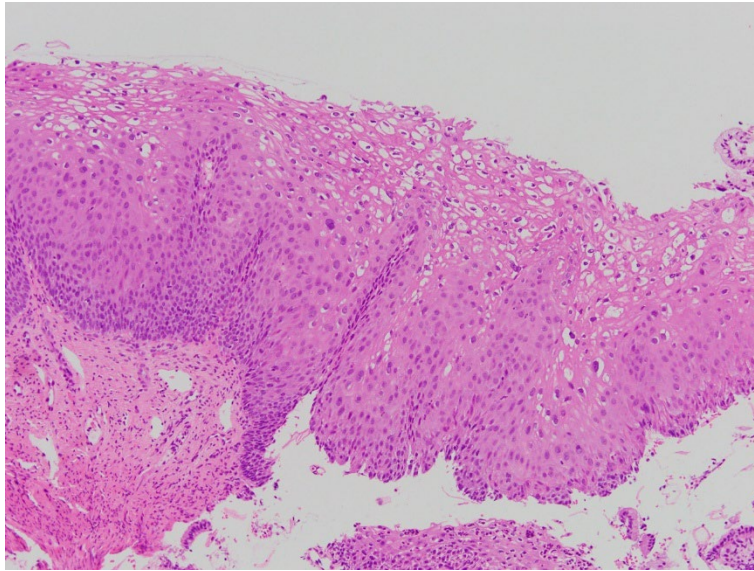


図 7-2.3.

LSIL/CIN1.

病変部の重層扁平上皮の表層側ではコイロサイトーシスが認められるが、基底側では顕著な細胞異型が認められない。

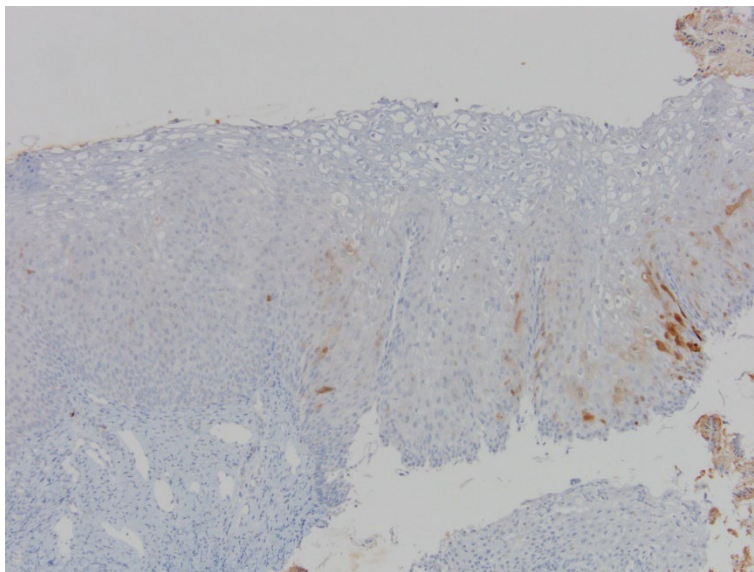


図 7-2.4.

p16 免疫組織化学（図 7-2.3 と同一病変）.

細胞質、核に弱～中等度陽性を示す細胞が散在性に存在している（non-block positive）.

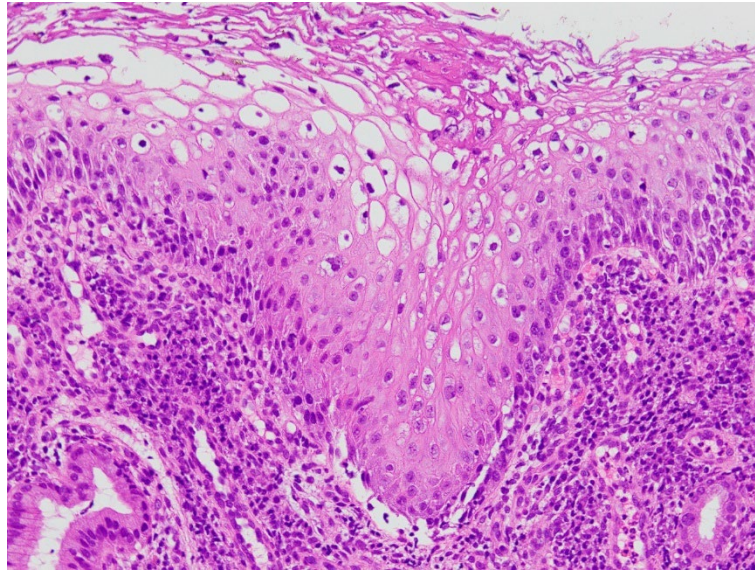


図 7-2.5.

LSIL/CIN1.

病変部の重層扁平上皮の表層側ではコイロサイトーシスが認められる．一方、基底側では細胞異型は軽度であり、顕著な異型を示す細胞の増生は認められない．

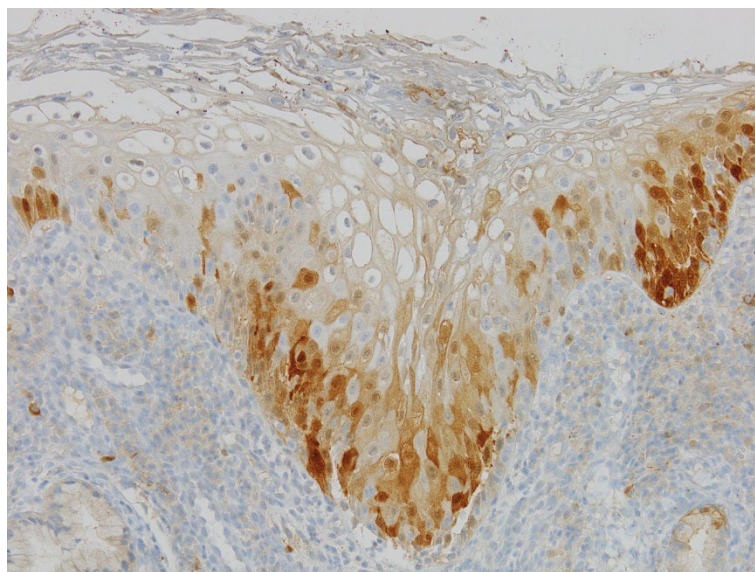


図 7-2.6.

LSIL/CIN1 における p16 免疫組織化学（図 7-2.5 と同一病変）.

基底側に連続性を示す p16 陽性細胞が存在しているが、染色強度が不均一であり、陽性細胞間に陰性細胞が介在しているため、モザイク状の発現パターンを呈している．そのため、本病変は p16 陰性（non-block positive）と判定される．

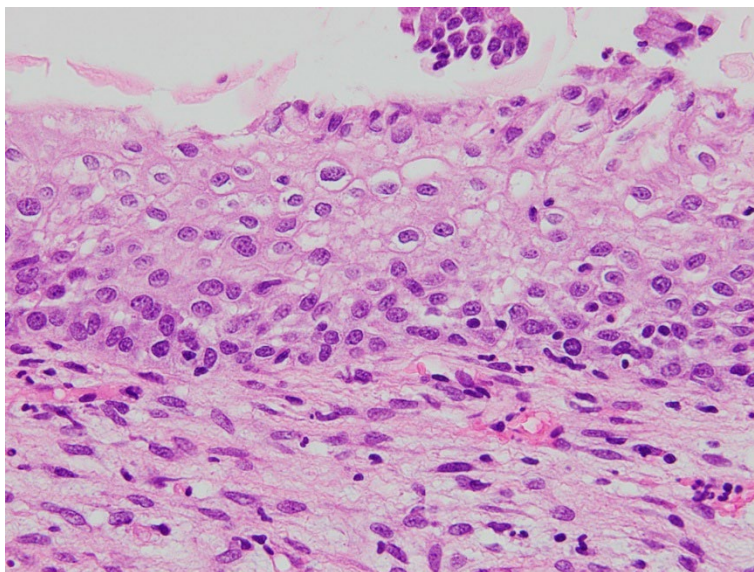


図 7-2.7.

LSIL/CIN1.

化生型の重層扁平上皮の表層部で、軽度ではあるがコイロサイトーシスが認められる。

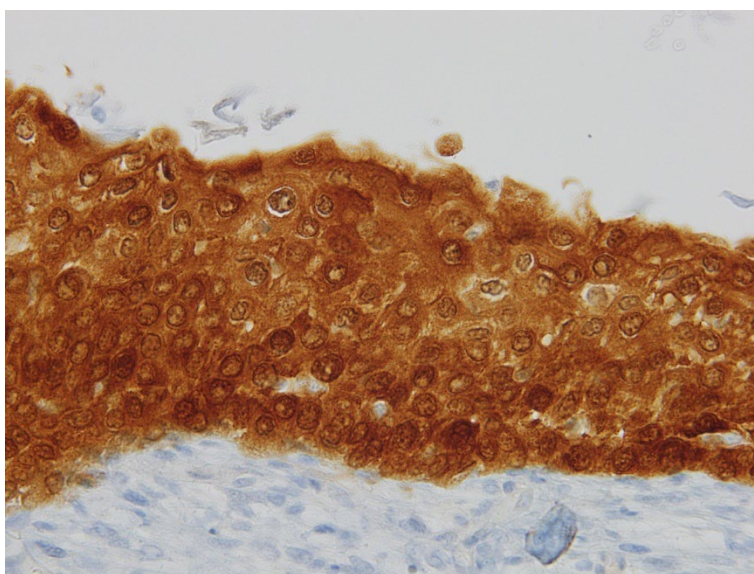


図 7-2.8.

LSIL/CIN1 における p16 免疫組織化学 (図 7-2.7 同一病変)。

びまん性かつ強陽性 (block positive) の p16 発現を認めるが、高度の細胞異型や核分裂の増加を認めず、HSIL を支持する所見に乏しいことから、LSIL/CIN1 と解釈される。

HSIL/CIN2 では、全ての症例で p16 は block positive となる。陽性細胞が基底側 2/3 までにとどまることもあれば、上皮全層を占めることもある（図 7-3.1、3.2、3.3、3.4）。このため、p16 陽性細胞が上皮のどのレベルまで存在するかは、CIN2 と CIN3 の鑑別には寄与せず、両者の鑑別は形態学的診断基準に基づいてなされる。CIN2 は CIN3 に比較して経過中に消退する割合が高く、特に若年者においてその傾向が顕著である³³。臨床的対応として無治療での経過観察も選択肢となるため、両者を鑑別する意義がある。

CIN1 と CIN2 の鑑別はしばしば問題となり、観察者間一致率も低い。p16 が block positive を示さない場合には、CIN1 と診断できるが、p16 が block positive である場合には両者の鑑別は主として形態学的所見に基づいて行われる（図 7-3.5、3.6）。

良性病変との鑑別が問題となる HSIL と p16 免疫組織化学については、判定例④でまとめて記載する。

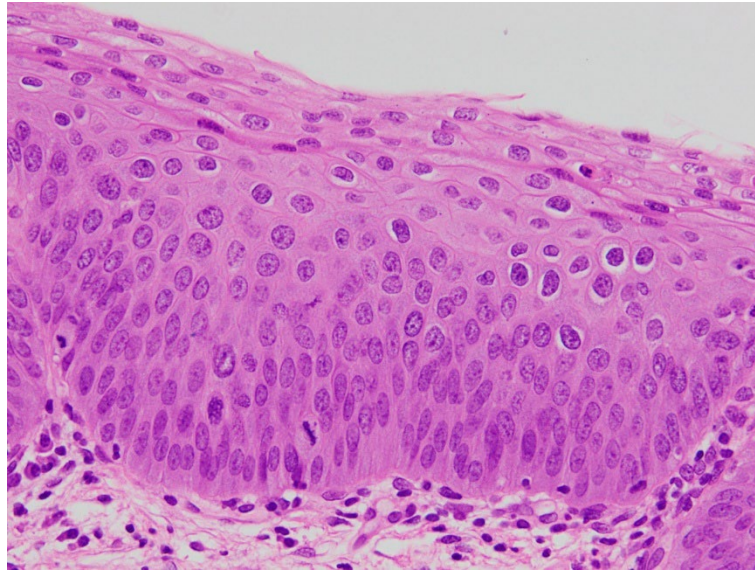


図 7-3.1.

HSIL/CIN2.

重層扁平上皮の基底側 1/3 程度の範囲で、核腫大、核大小不同、核クロマチン増量を伴う異型細胞の増殖がみられる。核分裂も認められる。

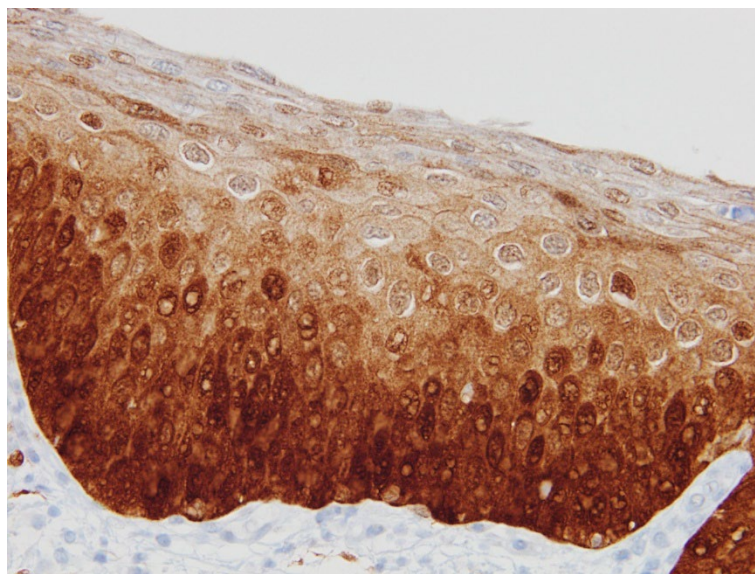


図 7-3.2.

HSIL/CIN2 における p16 免疫組織化学（図 7-3.1 と同一症例）.

基底側 2/3 の範囲でびまん性かつ強陽性の p16 発現（block positive）が認められる。表層側では染色性の減弱がみられ、染色強度の明瞭な層状分布を呈している。

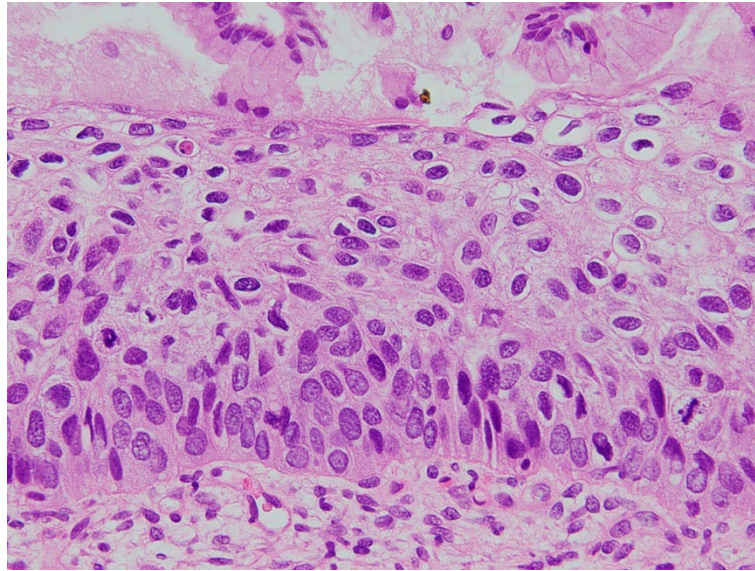


図 7-3.3.

HSIL/CIN2.

基底側 1/3 を超える範囲で、核腫大、核大小不同、核クロマチン増量を示す異型細胞の増殖がみられる。
一方、表層では分化・成熟傾向がみられる。

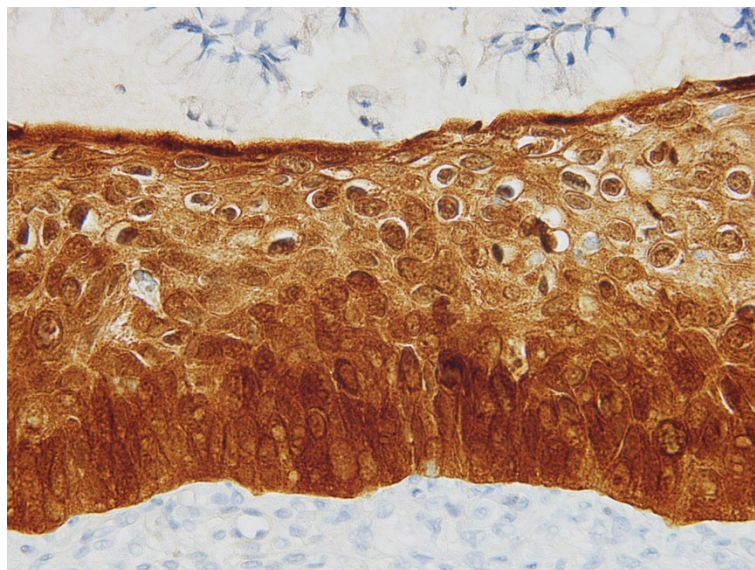


図 7-3.4.

HSIL/CIN2 における p16 免疫組織化学 (図 7-3.3 と同一症例).

病変部では p16 が全層かつびまん性に強陽性である (block positive).

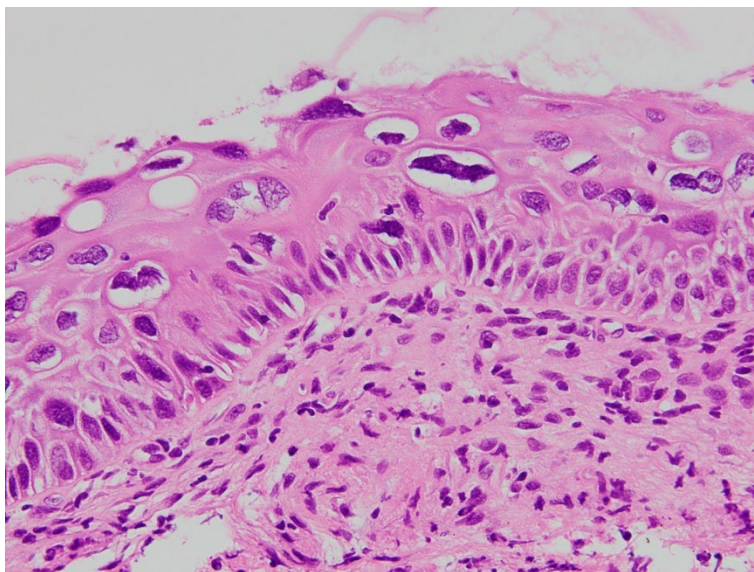


図 7-3.5.

HSIL/CIN2.

表層分化が明瞭であり、かつコイロサイトーシスが顕著であるため、LSIL/CIN1 との鑑別が問題となる症例である（いわゆる LSIL-like HSIL）。

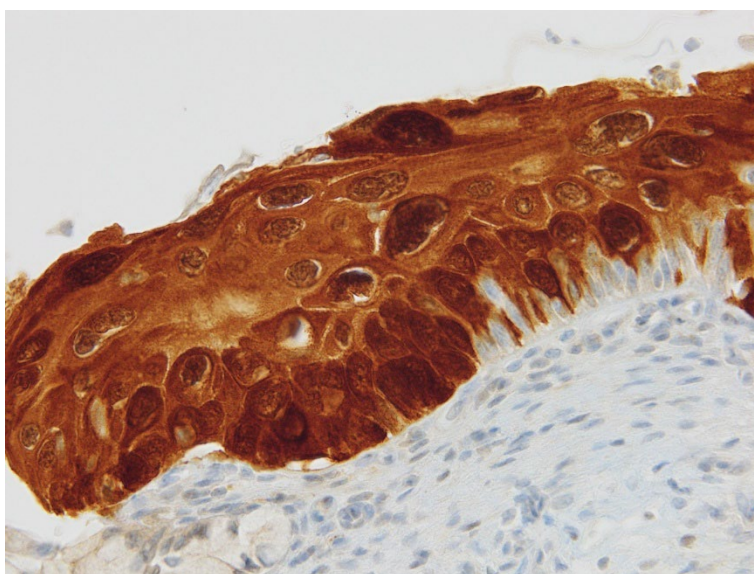


図 7-3.6.

HSIL/CIN2 における p16 免疫組織化学（図 7-3.5 と同一症例）。

p16 はびまん性に強陽性（block positive）である。これ自体は LSIL/CIN1 を否定する根拠とはならないが、本症例では LSIL/CIN1 の許容範囲を超える核異型を示す細胞が基底側に認められることから、HSIL/CIN2 と判定される。

HSIL/CIN3 では、p16 は block positive となる。全層性かつびまん性に強陽性を示すため、十分量の組織が採取されている場合には、判定に迷うことがほとんどない（図 7-4.1、4.2）。一方、微小な剥離上皮のみがびまん性に強く陽性を示す場合や、水平方向に薄切されてオリエンテーションが不明瞭な場合など、全層性であることを評価できない状況では過剰診断につながるため、注意が必要である³⁰。

HSIL（CIN2/3）の診断に際して、p16 免疫組織化学が有用なのは、良性病変との鑑別が問題となる場合である。炎症に伴う反応性異型上皮（図 7-4.3、4.4）、萎縮した重層扁平上皮、未熟扁平上皮化生では、N/C 比の高い上皮が表層まで存在するため、HSIL（CIN2/3）との鑑別が難しいことがある。これらの上皮変化は、いずれも p16 が block positive を示すことはない。予備細胞の過形成性変化あるいは未熟扁平上皮化生に細胞異型を伴う場合（異型未熟扁平上皮化生）、HSIL の thin variant（thin HSIL）との鑑別が非常に難しいことがある。thin HSIL は、予備細胞あるいは未熟扁平上皮化生細胞を発生母地として生じる HSIL と考えられており、p16 が block positive となる（図 7-4.5、4.6）（判定例 ① 図 7-1.4、1.5 と比較されたい）³⁴。表層に円柱上皮による被覆を伴わない thin HSIL では、萎縮との鑑別が問題となり、このような場合にも p16 が block positive を示すことから、HSIL と診断できる（図 7-4.7、4.8）。未熟コンジローマ（papillary immature metaplasia）は、未熟扁平上皮化生に類似した上皮が乳頭状に増殖する病変で、乳頭状扁平上皮癌（papillary squamous cell carcinoma）との鑑別が問題になることがある（図 7-4.9、4.10）。本病変は、低リスク HPV に関連する良性病変で、LSIL の一亜型と考えられている。p16 が block positive を示すことはない³⁵。

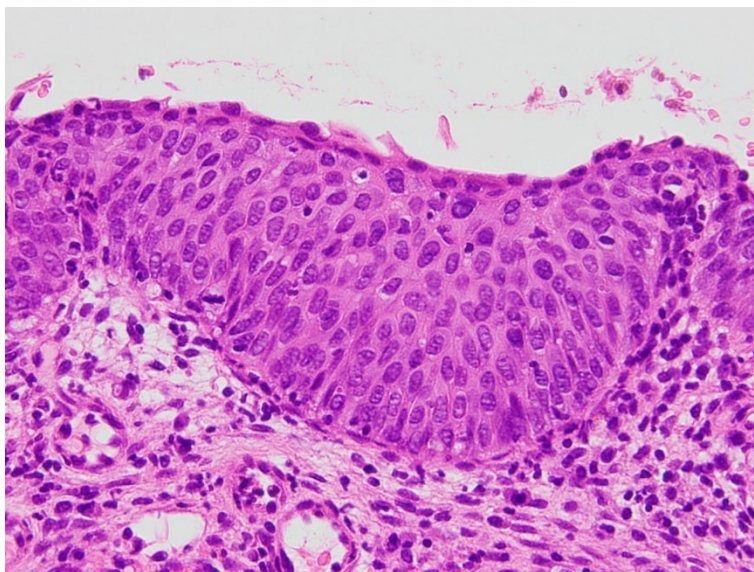


図 7-4.1.

HSIL/CIN3.

重層扁平上皮の全層で、核腫大、核大小不同、核クロマチン増量を伴う異型細胞の増殖がみられる。核分裂も認められる。

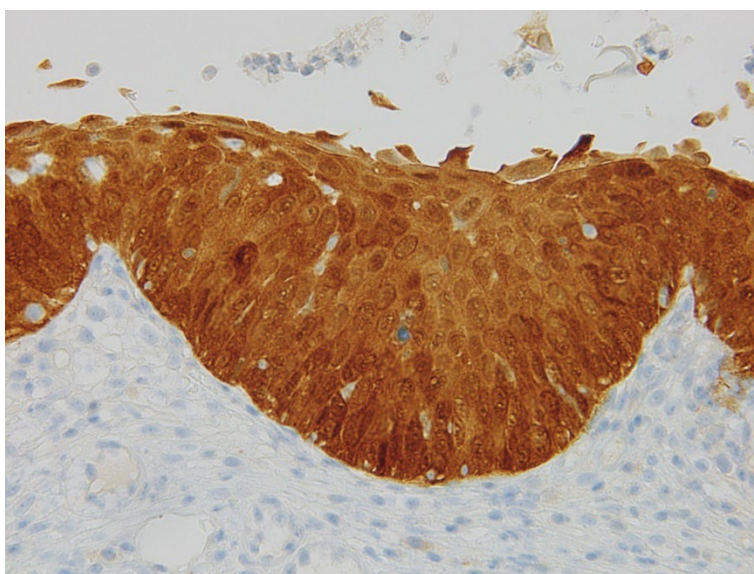


図 7-4.2.

HSIL/CIN3 における p16 免疫組織化学（図 7-4.1 と同一症例）.

全層性にびまん性強陽性細胞が存在している（block positive）.

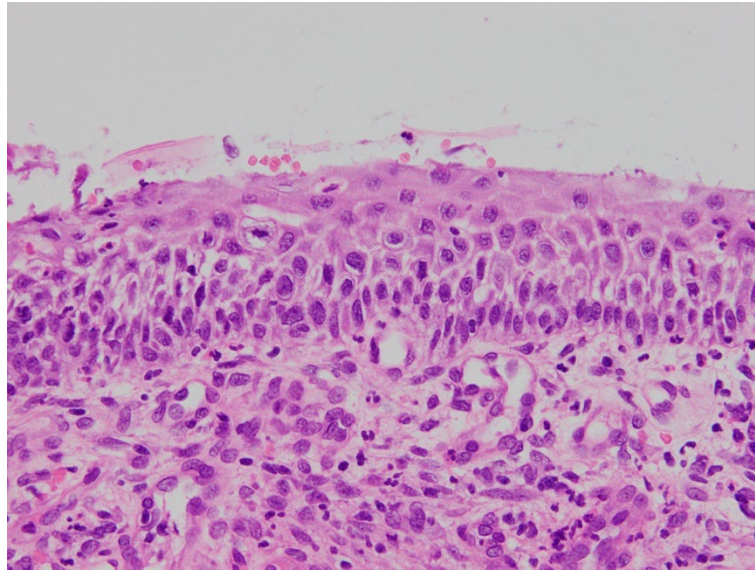


図 7-4.3.
炎症に伴う重層扁平上皮の反応性異型.

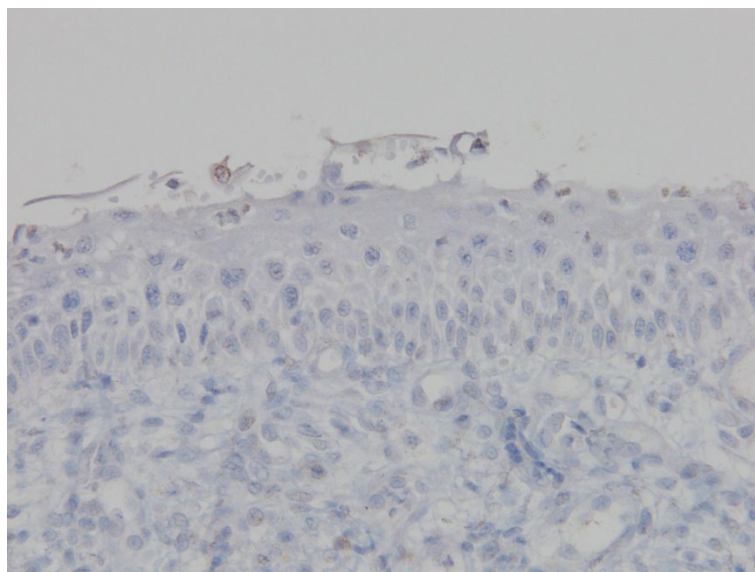


図 7-4.4.
反応性異型における p16 免疫組織化学 (図 7-4.3 と同一病変).
p16 は完全に陰性である. コイロサイトーシス、顕著な細胞異型がみられないことから、SIL は否定的で、反応性異型であると解釈される.

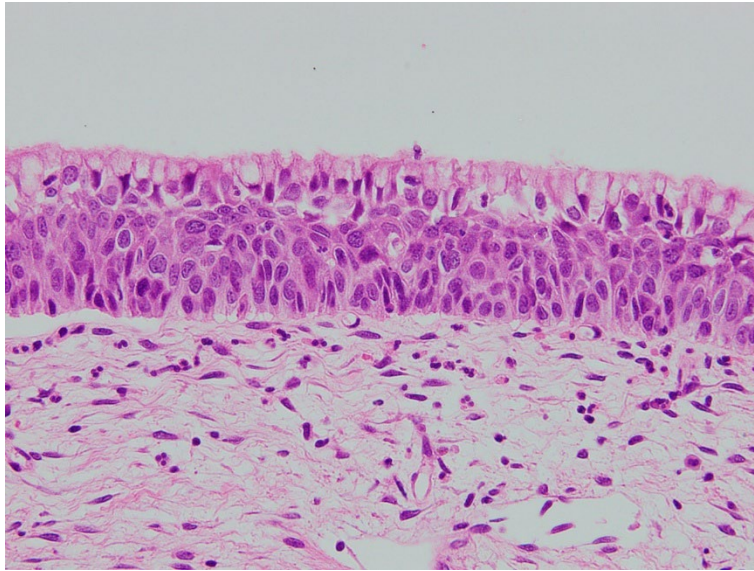


図 7-4.5.

HSIL の thin variant (thin HSIL).

形態学的に未熟扁平上皮化生に似ているが、核異型がみられ、細胞密度も高い。表面では粘液産生円柱上皮が被覆している。

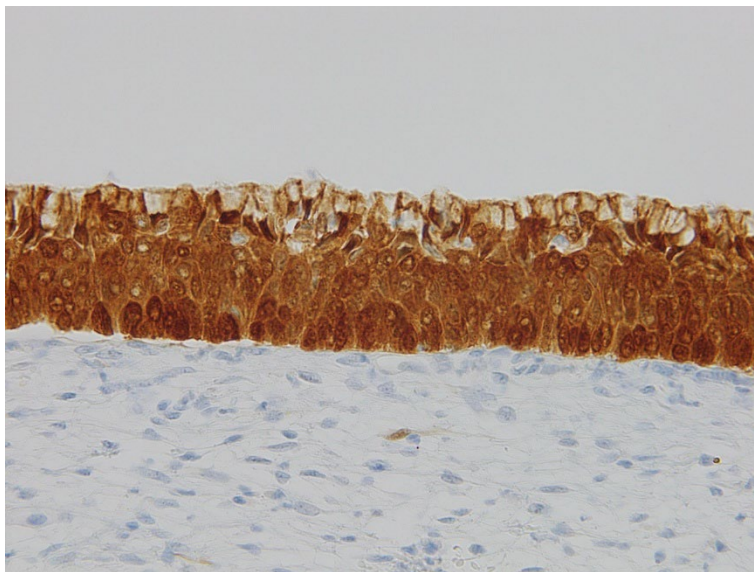


図 7-4.6.

thin HSIL における p16 免疫組織化学 (図 7-4.5 と同一症例).

p16 がびまん性に強陽性 (block positive) である。

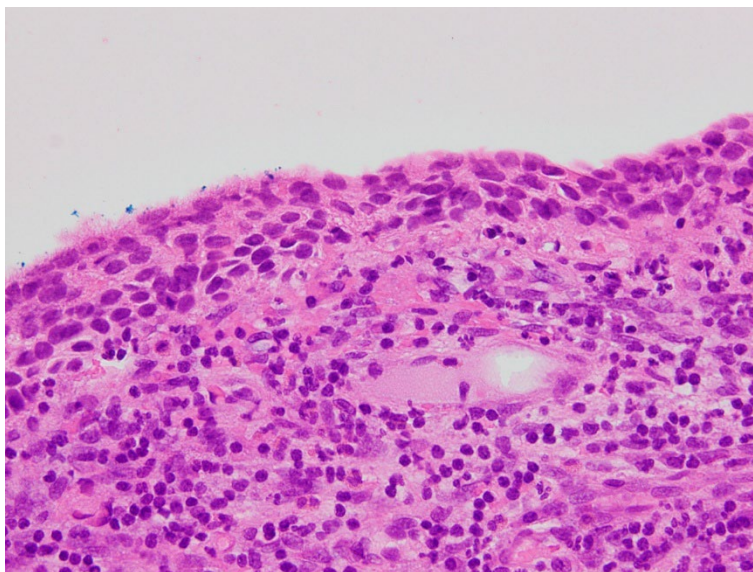


図 7-4.7.

萎縮重層扁平上皮に類似する thin HSIL.

通常の萎縮と比較して核クロマチンの増量や核の腫大、配列の乱れが目立つ.

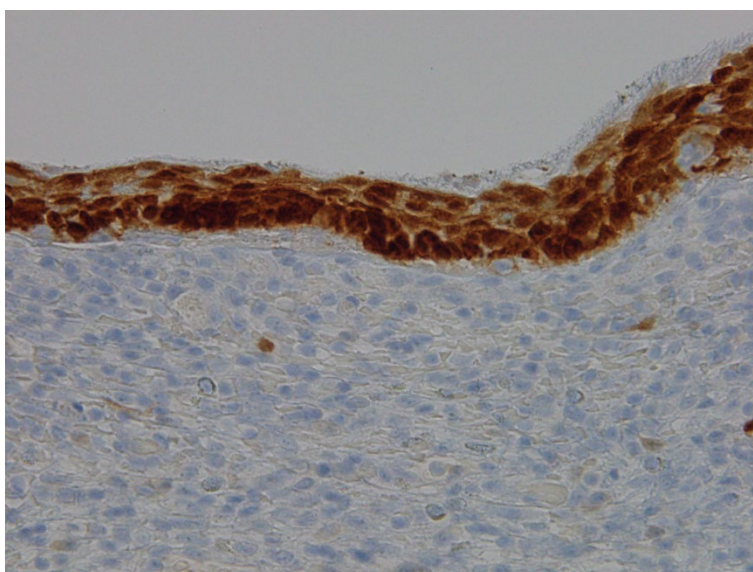


図 7-4.8.

thin HSIL における p16 免疫組織化学（図 7-4.7 と同一症例）.

p16 がびまん性に強陽性（block positive）である.

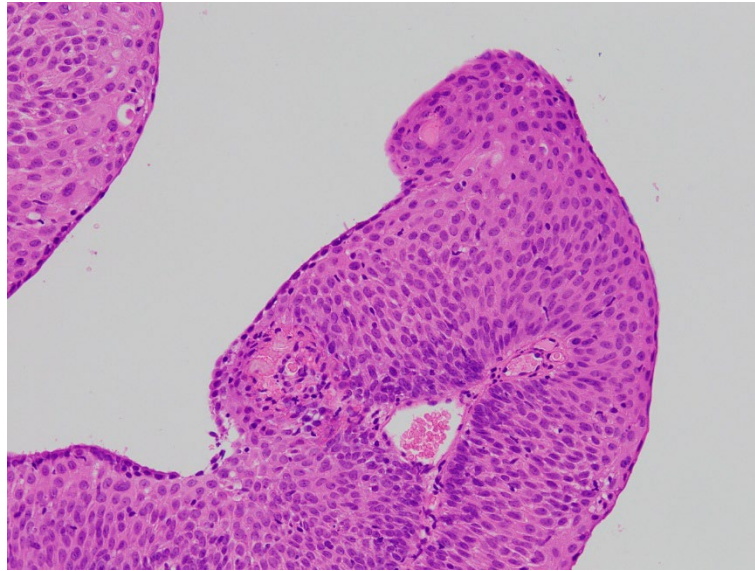


図 7-4.9.

乳頭状未熟化生（いわゆる未熟コンジローマ）.

未熟扁平上皮化生を示す上皮が線維血管性の芯を伴って乳頭状に増殖している．乳頭状扁平上皮癌に一見類似するが、核腫大は軽度で、著しい核大小不同、核形不整、核クロマチン増量はみられない．

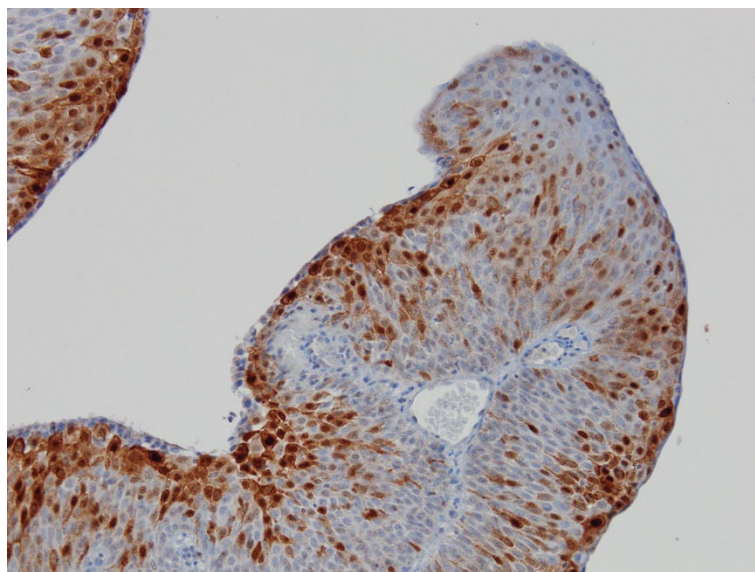


図 7-4.10.

乳頭状未熟化生における p16 免疫組織化学（図 7-4.7 と同一病変）.

p16 陽性細胞が表層側を中心に比較的多く存在しているが、モザイク状である（non-block positive）.

上皮内腺癌（adenocarcinoma in situ: AIS）のうち、HPV 関連 AIS では、p16 が block-type positive になる。隣接する非腫瘍性子宮頸部円柱上皮との間に明瞭なフロントを形成し、腫瘍の分布や広がりが明確に浮き彫りになる（図 7-5.1、5.2）。反応性異型との鑑別が困難である場合に p16 免疫組織化学は非常に有用である。HPV 関連 AIS との鑑別がしばしば問題となるのは、卵管類内膜化生である。形態学的に N/C 比のやや高い好塩基性を帯びた上皮であり、正常円柱上皮との間にフロントを形成することがあるのみならず、p16 も種々の程度に陽性となる。判定 ①でも記載したとおり、一腺管のほぼ全体が陽性細胞で占められる場合もある。卵管類内膜化生では、そのような場合でも HPV 関連 AIS に比べると、染色強度がやや不均一で、濃淡を示す陽性細胞が混在している。表面に線毛を確認できることも卵管類内膜化生の手がかりである（判定例 ① 図 7-1.8 を参照）。

かつて、異型が軽度の腺上皮に対し、腺異形成 glandular dysplasia という概念が提唱されていたが、p16 免疫組織化学が普及した現在においては、このような病変は良性（反応性）異型または AIS のどちらかに分類可能となったことから、腺異形成という診断用語は使用されなくなった。かつての腺異形成に相当する病変で、p16 が block-type positive、ER 陰性、Ki-67 標識率高値などの所見があれば、低異型度 AIS と診断するべきである（図 7-5.3、5.4）。

一方、頻度は低いが、HPV 非依存性の AIS もある³⁶。HPV 非依存性 AIS では、多くの場合、p16 が block-type positive にならないため、AIS の診断を確定するための補助としての p16 免疫組織化学の有用性は低い（図 7-5.5、5.6）。胃型 AIS では、核異型が目立たず、N/C 比が低いことも多いため、腺癌であること自体の認識が困難であることがある。形態学的特徴とともに胃型形質のマーカーや p53 異常発現の有無などを含めた検討が必要である。

子宮内膜癌の上皮内進展も子宮頸部 AIS との鑑別が問題となり得る。類内膜癌の頸部進展では、p16 は block-type positive ではなく、卵管類内膜化生と類似した染色パターンを呈する。エストロゲンレセプター（ER）の陽性所見も類内膜癌を支持する。一方、子宮内膜漿液性癌の上皮内進展では、HPV 関連 AIS と同様に p16 が block-type positive となり、ER も陰性であることが多いため、注意が必要である。漿液性癌では p53 異常発現がみられることや形態学的特徴の違いに注目して鑑別する（判定例⑨も参照されたい）。

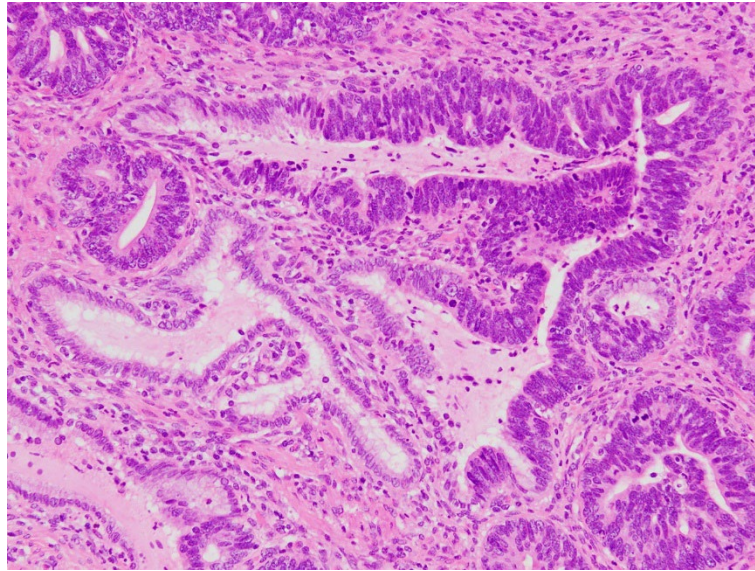


図 7-5.1.

HPV 関連上皮内腺癌（通常型）.

N/C 比が高く、核腫大と核重積、クロマチン増量を示す暗調の異型円柱細胞が既存の頸管腺上皮を置換して非破壊性に進展している。

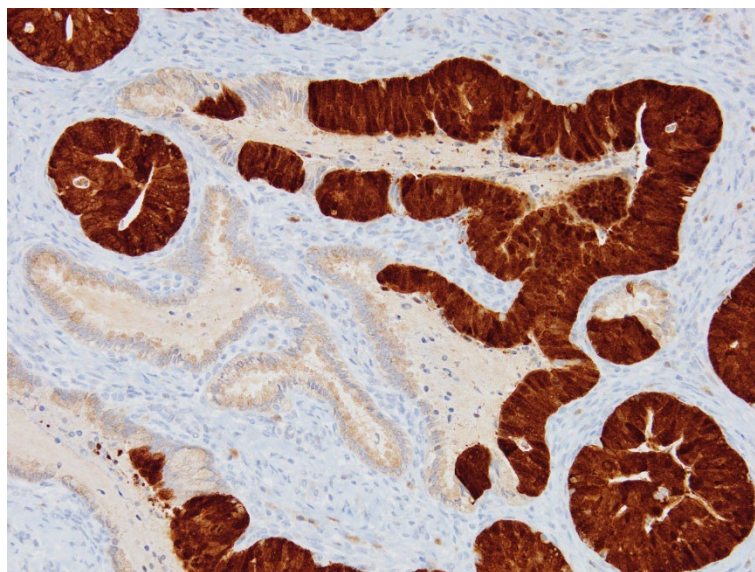


図 7-5.2.

HPV 関連上皮内腺癌における p16 免疫組織化学（図 7-5.1 と同一症例）.

異型円柱細胞が連続して p16 強陽性である（block-type positive）.

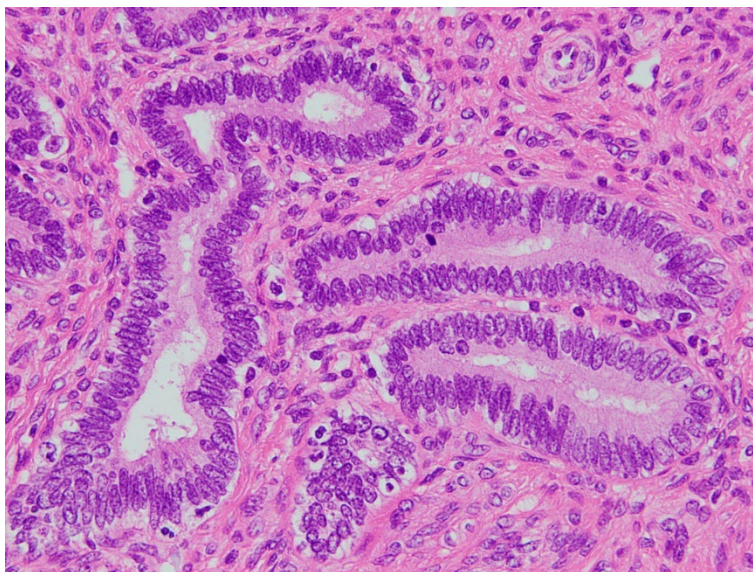


図 7-5.3.

低異型度の HPV 関連上皮内腺癌.

典型的な上皮内腺癌と比較すると、核異型や核の偽重層化が軽度である。このような病変はかつて腺異形成とされていた可能性がある。

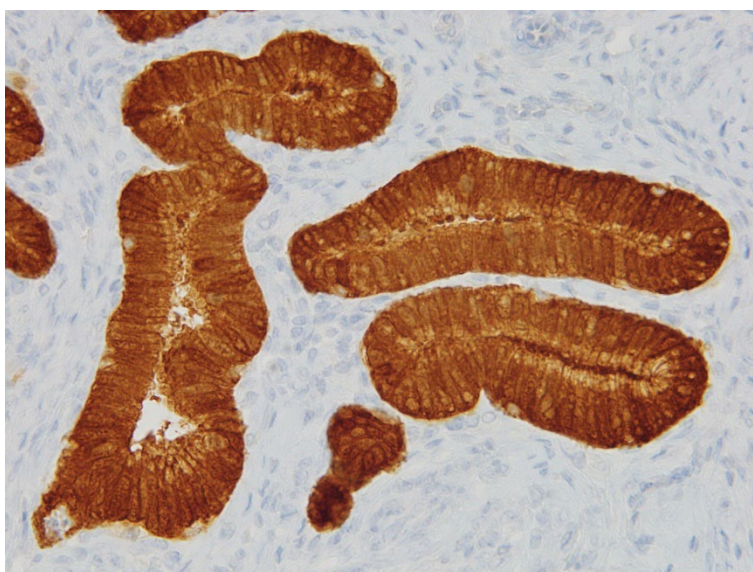


図 7-5.4.

低異型度の HPV 関連腺癌における p16 免疫組織化学 (図 7-5.3 と同一症例).

p16 がびまん性に強陽性 (block-type positive) であり、低異型度の上皮内腺癌の診断を支持する。

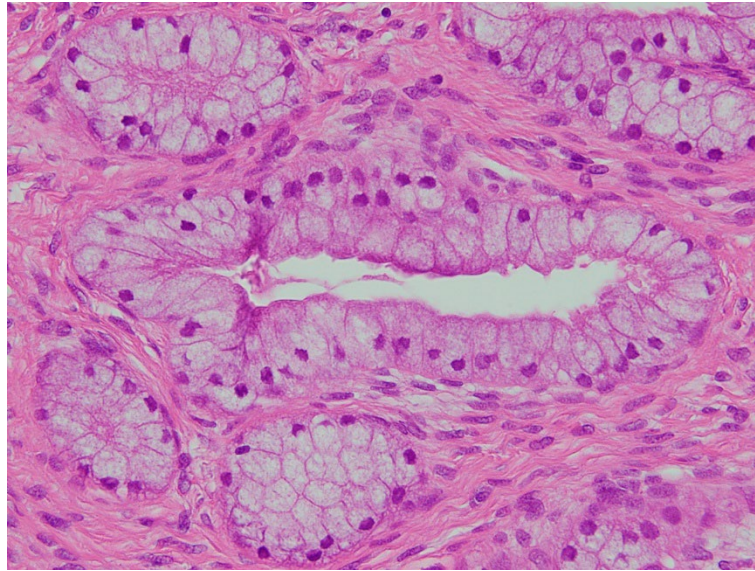


図 7-5.5.

胃型 HPV 非依存性上皮内腺癌.

核異型は目立たないが、淡好酸性の豊富な細胞質内粘液を持つ細胞境界明瞭な細胞からなり、形態学的に胃型 HPV 非依存性腺癌の特徴を示している.

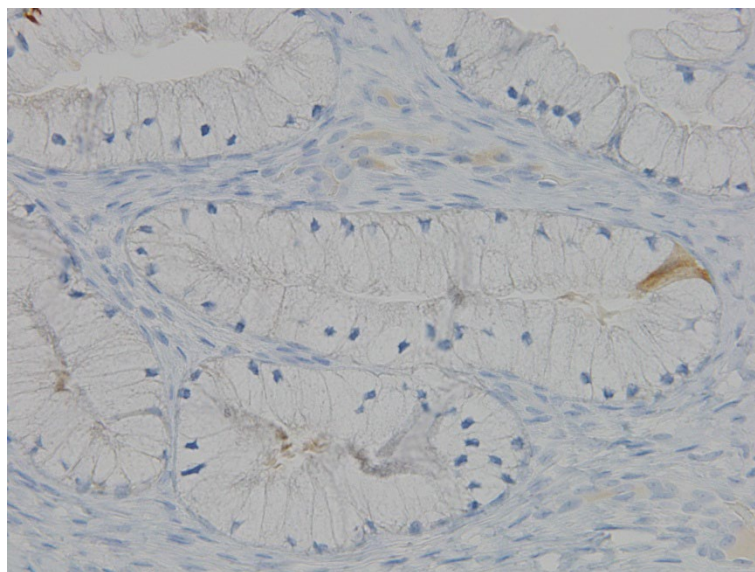


図 7-5.6.

胃型 HPV 非依存性上皮内腺癌における p16 免疫組織化学 (図 7-5.5 と同一病変).

p16 は一部で陽性細胞が混在しているのみで、陰性 (non-block-type positive) と解釈される.

HPV 関連扁平上皮癌は、子宮頸部扁平上皮癌の大部分を占める。発症年齢の中央値は 50 歳代で、HSIL よりも 20 歳ほど高いが、20～30 代の若年女性にもみられる。組織型としては非角化型（図 7-6.1）や類基底型が多いが例外もあるため、HPV in situ hybridization あるいは p16 免疫組織化学による確認が必要である。腫瘍細胞の核および細胞質に p16 のびまん性かつ強陽性（block positive）の発現がみられる（図 7-6.2）。

HPV 非依存性扁平上皮癌は、扁平上皮癌全体の数%を占めるに過ぎず、高齢者に頻度が高い。角化型パターンを取ることが多い（図 7-6.3）。p16 は陰性か、あるいはびまん性かつ強陽性の発現（block positive）を示さない（図 7-6.4）。

現時点では、HPV 関連扁平上皮癌および HPV 非依存性扁平上皮癌の治療方針に差はなく、実臨床において両者を分けて報告することは必須ではない。

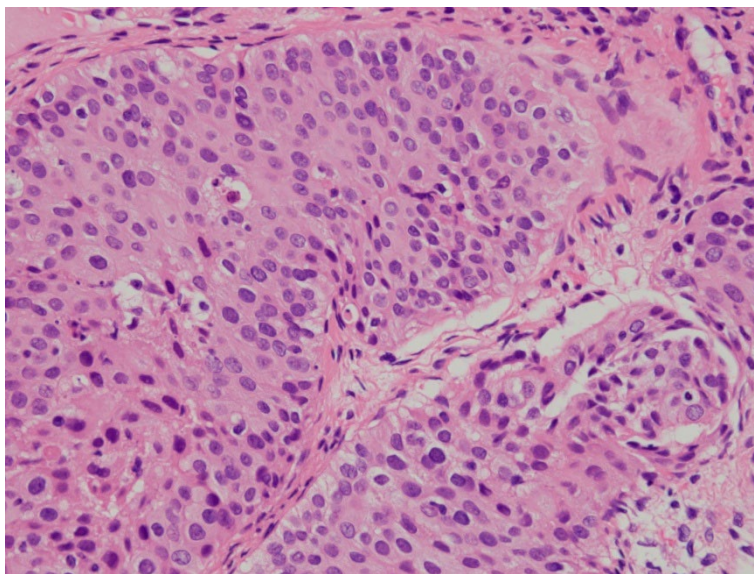


図 7-6.1.

HPV 関連扁平上皮癌。胞巣形成性に浸潤する非角化型パターンを示す扁平上皮癌。

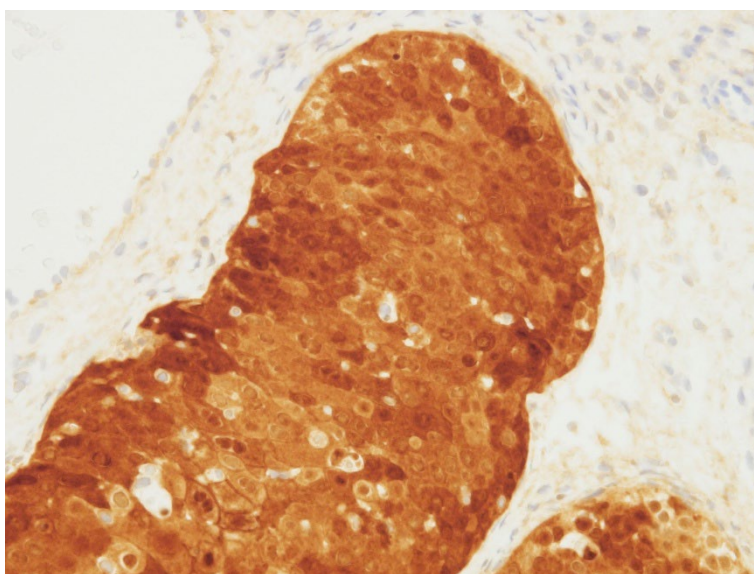


図 7-6.2.

HPV 関連扁平上皮癌における p16 免疫組織化学（図 7-6.1 と同一症例）。
腫瘍細胞の核および細胞質はびまん性強陽性（block-type positive）を示す。

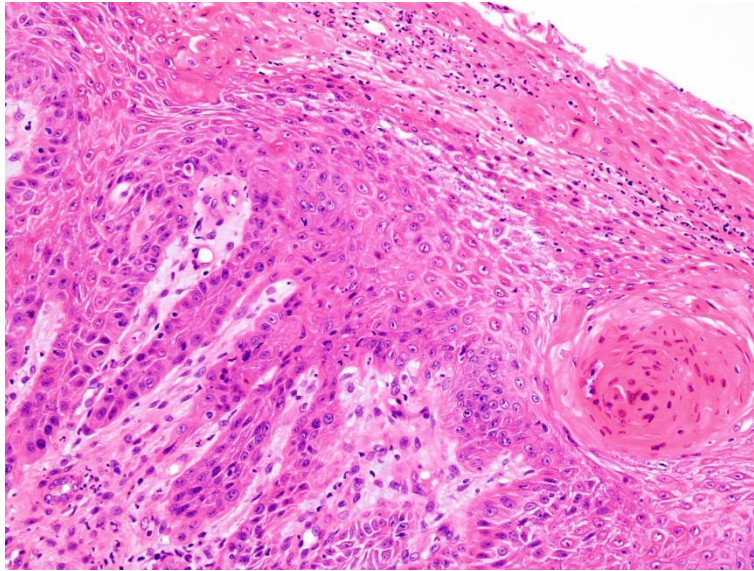


図 7-6.3.

HPV 非依存性扁平上皮癌.

表層は顕著な層状角化を示し、下方に上皮索を伸ばして浸潤する角化型パターンの扁平上皮癌の形態を示すことが多い.

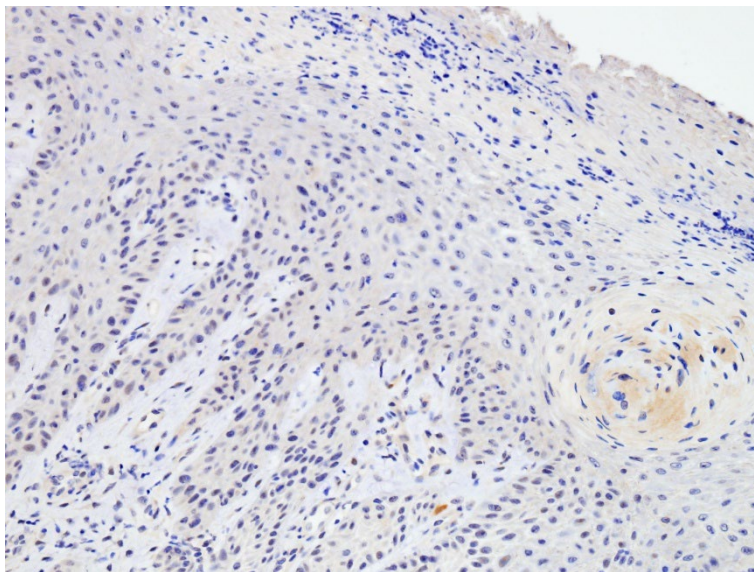


図 7-6.4.

HPV 非依存性扁平上皮癌における p16 免疫組織化学 (図 7-6.3 と同一症例).

腫瘍細胞は p16 陰性 (non-block-type positive) である.

HPV 関連腺癌は、ハイリスク HPV 感染により発生し、腺への分化を示す浸潤癌である。組織学的パターンとして、通常型内頸部腺癌（図 7-7.1）、特定不能な粘液性癌、腸型粘液性癌、印環細胞癌、絨毛腺管癌、浸潤性重層性粘液産生癌、微小乳頭状パターンを示す通常型内頸部腺癌が含まれる。通常は組織学的パターンから HPV 関連であることを類推できるが、HPV 非依存性腺癌との鑑別が困難な組織像を示す場合に p16 免疫組織化学が実施される（図 7-7.2）。

HPV 非依存性腺癌として、胃型、明細胞型、中腎型が挙げられ、子宮頸部にまれに発生する類内膜癌も HPV 非依存性である。

胃型腺癌は胃型形質を有する HPV 非依存性腺癌であり（図 7-7.3、7.4）、分葉状頸管腺過形成あるいは幽門腺化生が発生母地と考えられている。化学療法や放射線療法に対する抵抗性を示し、HPV 関連である通常型内頸部腺癌に比して予後不良である。

HPV 非依存性腺癌では、p16 は通常陰性（non-block-type positive）である。ただし、ときにびまん性に強陽性（block-type positive）を示すことが知られており³⁷、免疫組織化学の結果のみから HPV 関連腺癌と判断せず、組織形態と併せて総合的に評価する必要がある。

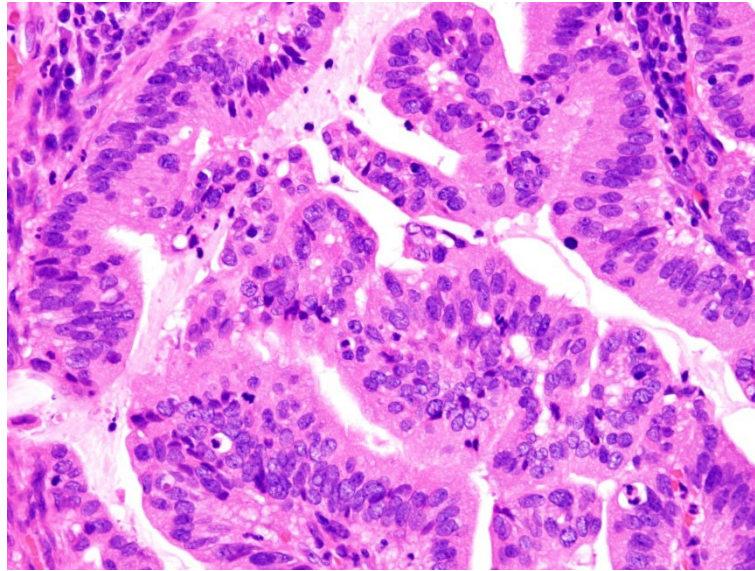


図 7-7.1.

HPV 関連腺癌（通常型内頸部腺癌）.

高円柱状の好酸性細胞質を有する腺上皮が複雑な腺構造を示して増殖する．腫瘍細胞の核は基底膜側に寄っているが、核分裂像は腺内腔縁側に位置する（floating mitosis）．多数の floating mitosis が弱拡大でも認識できるのが HPV 関連腺癌の特徴とされる．

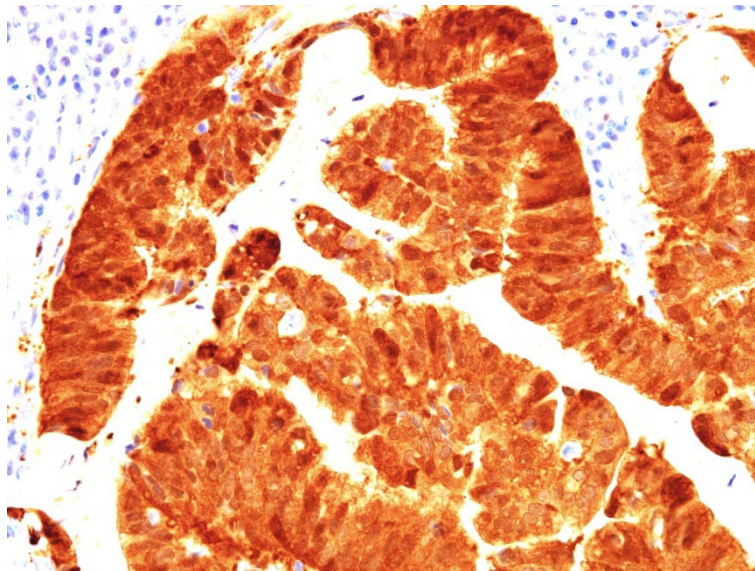


図 7-7.2.

HPV 関連腺癌における p16 免疫組織化学（図 7-7.1 と同一症例）.

腫瘍細胞の核および細胞質はびまん性強陽性（block-type positive）を示す．

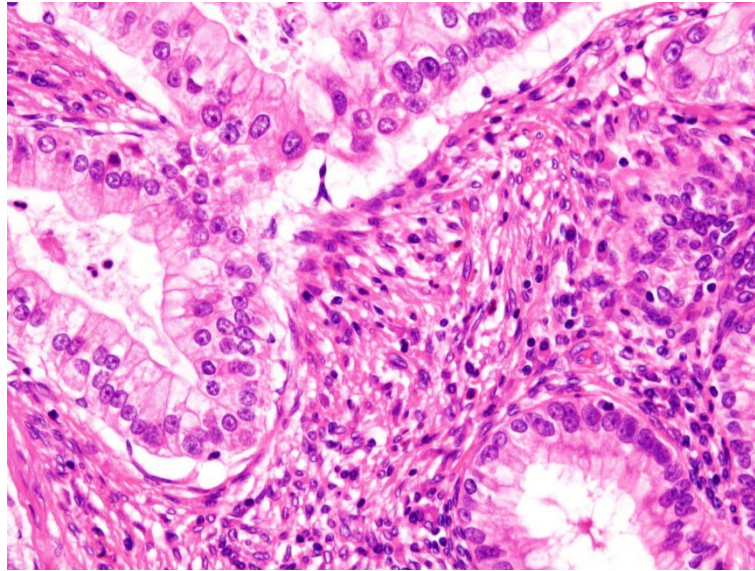


図 7-7.3.

胃型 HPV 非依存性腺癌.

細胞境界明瞭な淡明ないし淡好酸性の豊富な細胞質を有する腫瘍細胞で構成される腺癌である。腺腔形成は明瞭であることが多く、核分裂も少ないが、多くの症例で高度の破壊性間質浸潤を示す。

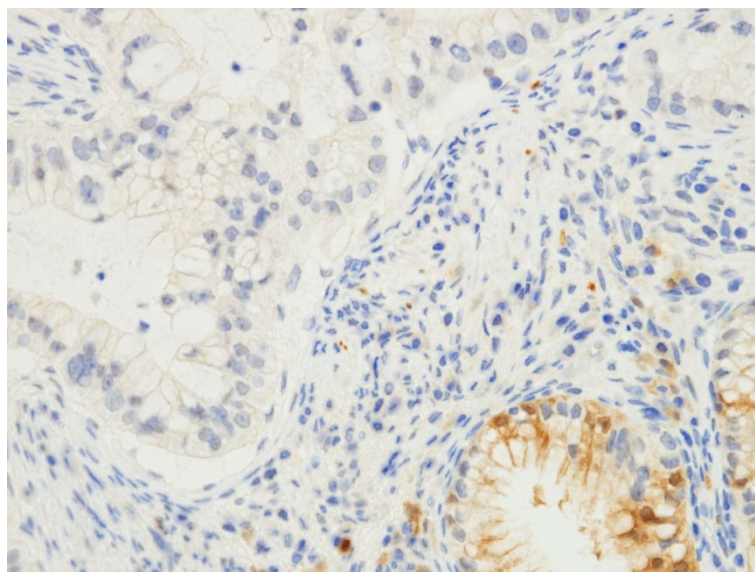


図 7-7.4.

胃型 HPV 非依存性腺癌における p16 免疫組織化学 (図 7-7.3 と同一病変).

腫瘍腺管は左上と右下に見られ、左上では p16 はほぼ完全陰性であるのに対して、右下の腺管ではまだら状の陽性像がみられる。したがって、全体として陰性 (non-block-type positive) であると解釈される。

子宮頸部神経内分泌癌（neuroendocrine carcinoma: NEC）は、肺、消化管、膵臓の神経内分泌癌と同様の形態を示す腫瘍で、小細胞型（small cell neuroendocrine carcinoma: SCNEC）と大細胞型（large cell neuroendocrine carcinoma : LCNEC）に分類される。SCNEC は肺の小細胞癌、LCNEC は肺の LCNEC と同様の組織像を示し、免疫組織化学的に chromogranin A、synaptophysin、CD56（NCAM）などの神経内分泌マーカーを発現する（図 7-8.1、8.2）。しばしば HSIL や AIS と併存し、腺癌あるいは扁平上皮癌との混合型として認められることがある。

混合型も含めて多くの子宮頸部原発の NEC が HPV 関連であると考えられており、特に SCNEC では HPV18 型の検出頻度が高いとされる。一方で、HPV 陰性例が約 1/3 を占めるとの報告もあり³⁸、HPV 非依存性の腫瘍発生機構の存在も示唆されている。

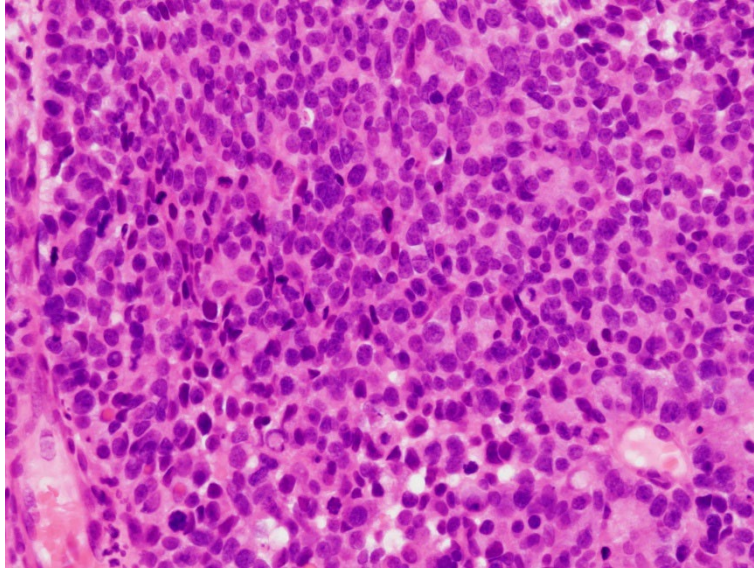


図 7-8.1.

小細胞神経内分泌癌.

クロマチンが増量した小型類円形核を有する細胞質の乏しい腫瘍細胞がびまん性に増殖する。核の相互圧排像が観察され、核分裂が散見される。

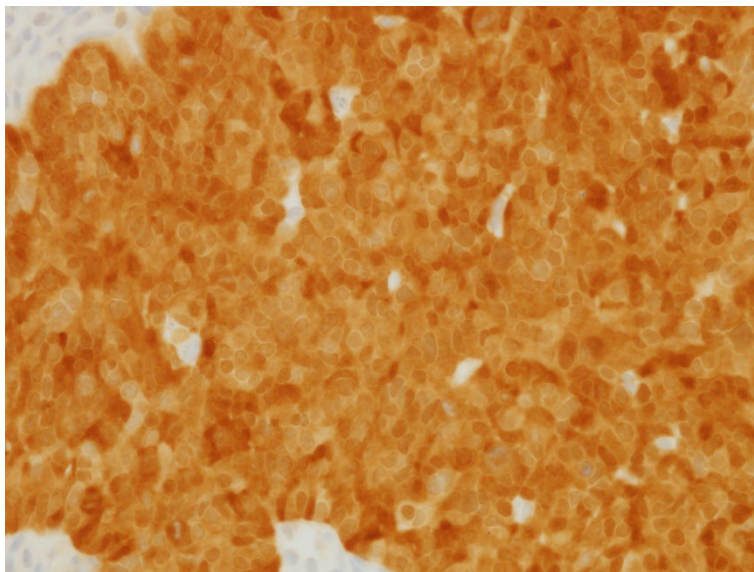


図 7-8.2.

小細胞神経内分泌癌における p16 免疫組織化学.

腫瘍細胞の核および細胞質においてびまん性の強陽性像（block-type positive）が観察される。

p16 免疫組織化学は内膜癌においては漿液性癌と類内膜癌の鑑別の一助として用いられる。漿液性癌ではびまん性かつ強陽性 (block-type positive) を示すことが多く、類内膜癌の多くは部分的陽性 (non-block-type positive) にとどまる (図 7-9.1)³⁹。ただし、p16 染色のみで両者を鑑別することは困難であり、他の免疫組織化学結果と合わせた総合的判断が推奨される。

また、高円柱状細胞の乳頭管状増殖を主体とする腺癌が峽部を中心に発生し、頸部原発の HPV 関連型腺癌か、体部原発の類内膜癌かの判断が難しい場合にも、p16 は有用である³⁹。前者ではびまん性かつ強陽性 (block-type positive) を示すことが多く、後者では部分的な陽性像 (non-block-type positive) にとどまるため、しばしば ER 染色と併用して鑑別が行われる。

一方、漿液性癌でも p16 はびまん性に陽性 (block-type positive) となることが多いため、子宮頸部の HPV 関連腺癌 (二次的な体部進展など) との鑑別の際には注意が必要である。通常、HPV 関連腺癌では TP53 遺伝子の変異はまれであり、E6 による p53 の分解が促進されるため⁴⁰、腫瘍細胞における p53 の染色性は野生型パターンを示す。これに対し、ほとんどの漿液性癌 TP53 遺伝子異常を有するため、p53 染色では変異型パターンを示す。この発現パターンの違いを利用し、p16 と p53 を組み合わせることで、両者の鑑別精度が向上する。参考として混合癌における染色性を示す (図 7-9.2、9.3)。

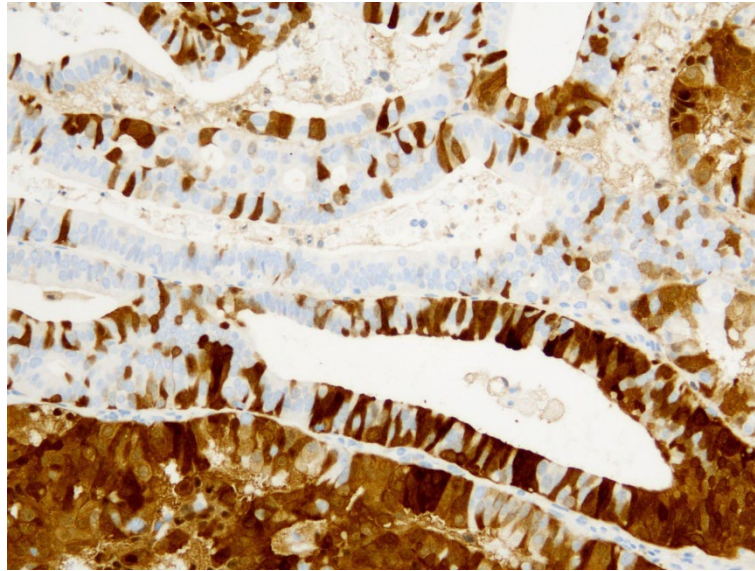


図 7-9.1.

類内膜癌における p16 免疫組織化学.

類内膜癌では、p16 染色陽性細胞は巣状に認められることが多く、びまん性の強陽性像（block-type positive）を呈することはまれである。ただし、図下部にみられるように線毛上皮化生（卵管上皮化生）を伴う部位では、比較的多くの細胞が陽性であるため、その解釈には注意を要する。

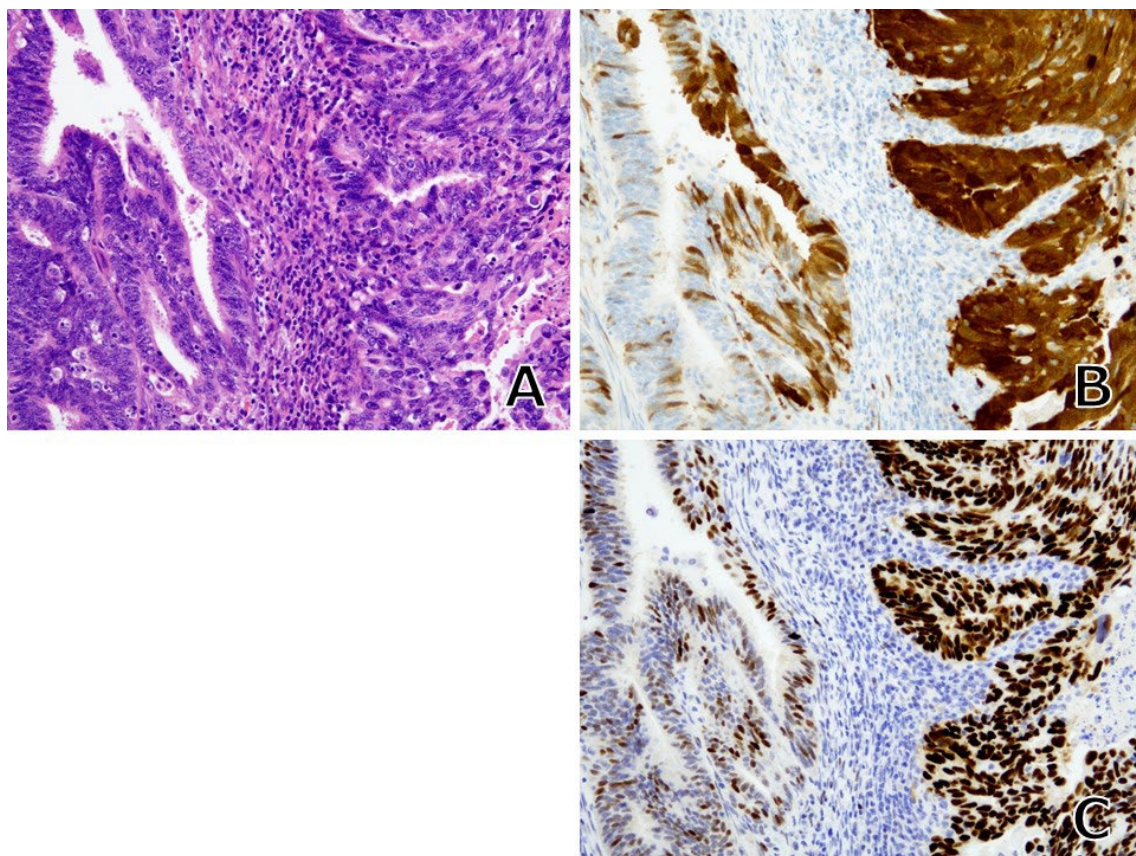


図 7-9.2.

子宮体部の混合癌（混合細胞腺癌）.

(A) 類内膜癌（左側）と漿液性癌（右側）で構成されている。(B) p16 免疫組織化学では、類内膜癌の線毛化生がみられる領域で細長い p16 陽性細胞が混在しているのに対して（解釈上は non-block-type positive で、p16 陰性）、漿液性癌の領域ではびまん性に強陽性（block-type positive）である。(C) p53 免疫組織化学。漿液性癌の領域ではびまん性に核の異常発現（変異型パターン）がみられるのに対して、類内膜癌では核の染色性が不均一で、強陽性細胞は 80%未満である（野生型パターン）。

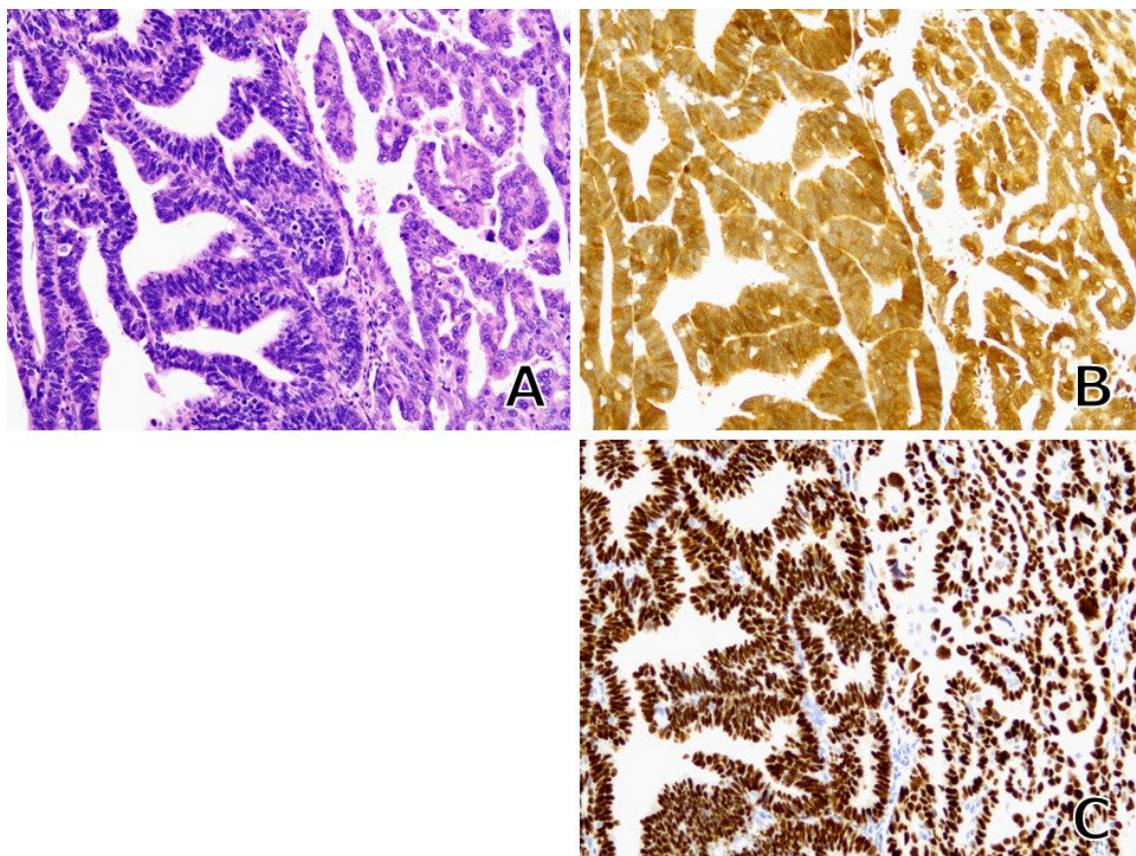


図 7-9.3.

子宮体部の混合癌（混合細胞腺癌）の漿液性癌成分（図 7-9.2 と同一症例）.

(A) 微小乳頭状発育を示す漿液性癌の典型像（右側）とともに、腫瘍細胞が高円柱状で類内膜癌に類似した領域（左側）が併存している。(B) p16 免疫組織化学では、いずれの成分も p16 がびまん性に強陽性である (block-type positive)。(C) p53 免疫組織化学ではいずれの成分においても核において異常なびまん性発現（変異型パターン）がみられる。従って、類内膜癌に類似した領域も漿液性癌であると解釈される。

8 他のマーカー（Ki-67、pRb）との併用の有用性

SIL/CIN の診断における p16 染色の有用性は広く認識されるに至っているが、Ki-67 免疫組織化学（以下 Ki-67 染色）との併用については、現時点では p16 染色単独使用に比べて有意な精度向上はないと考えられている。したがって、p16 染色と Ki-67 染色の併用を日常的に行う必要はないが、形態と p16 染色で HSIL の診断が困難な症例においては、有用であることがある。Ki-67 染色の評価法は確立されておらずこれまでに種々の評価法が提唱されているが、Ki-67 陽性細胞率を評価するものと陽性細胞の分布を評価するものに大別される。HSIL では概して基底側では陽性細胞率が 50%を超えており、さらに基底側との連続性の有無にかかわらず、表層側で 5%を超える細胞に陽性像がみられることが HSIL の診断の手がかりとなるとする報告もある⁴¹。一方、p16 陽性（block positive）かつ Ki-67 陽性細胞率が低い症例には、消退過程にある SIL が含まれ、その後 NILM となる場合もあることから、p16 染色単独での判定は過大評価につながる可能性がある。同時に、この群には短期間で HSIL に進展する症例も含まれるため、このような症例では慎重な経過観察が推奨される⁴¹。CIN のグレード判定にも参考となることから、両染色の併用は評価の難しい症例においては一定の有用性がある。

また、p16 が陽性（block-type positive）の腫瘍が必ずしも全てハイリスク HPV 陽性とは限らない。近年、特に頭頸部癌などのハイリスク HPV 関連腫瘍をより高い精度で診断するために p16 免疫組織化学に加えて pRb 免疫組織化学を併用する方法の有用性が報告されている⁴²。ハイリスク HPV の E7 が pRb に結合し、その機能的不活化やプロテアソーム依存性分解を促進するため、HPV 関連腫瘍では p16 のびまん性過剰発現（block-type positive）とともに pRb 発現の低下ないし消失がみられることがある⁴³。このため、SIL の診断において、p16 と pRb を併用することで、ハイリスク HPV の関与をより高い精度で推定できる可能性がある（**図 8-1、図 8-2**）。ただし、免疫組織化学の結果判定が困難である場合は、ハイリスク HPV の関与を確認するために HPV DNA/RNA in situ hybridization あるいは PCR などの特異的な検査を実施し、総合的に判断することが望ましい。

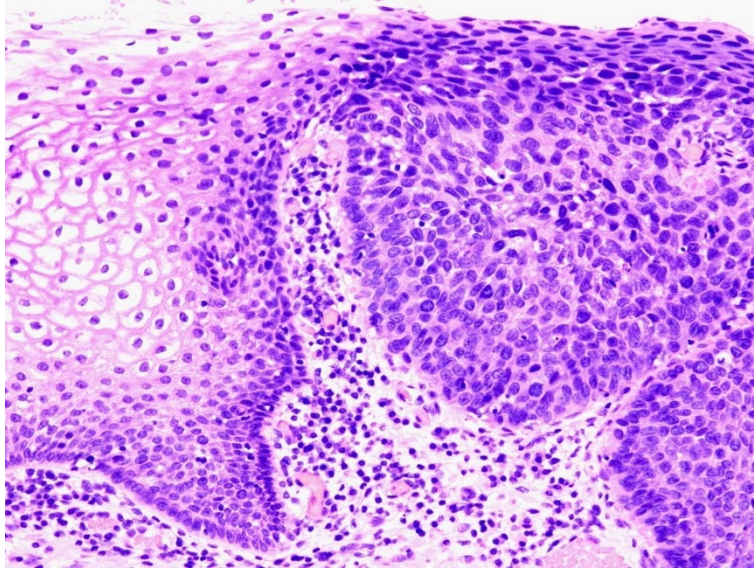


図 8-1.1.

HSIL/CIN3.

右半分に HSIL を認める。上皮では表層側でわずかに扁平上皮細胞の分化がみられるが、基底側 2/3 を超える範囲で核腫大がみられる。

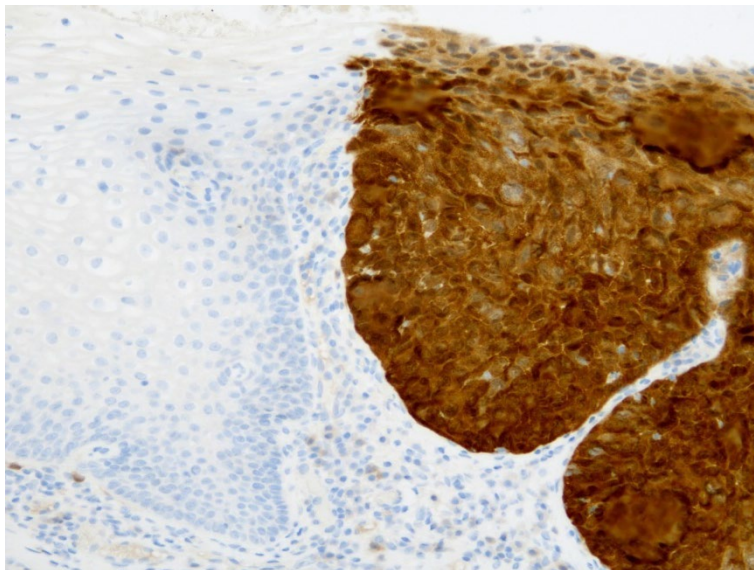


図 8-1.2.

HSIL/CIN3 における p16 免疫組織化学 (図 8-1-1 と同一病変).

重層扁平上皮の右半分が HSIL である。p16 強陽性像が基底細胞から表層へ向けて連続性に観察され、陽性 (block positive) であると解釈される。

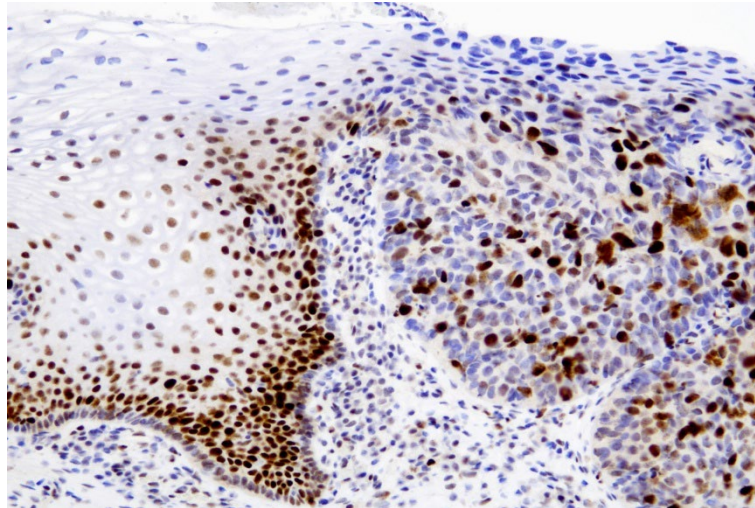


図 8-1.3.

HSIL/CIN3 における pRb 免疫組織化学 (図 8-1-1 と同一病変).

通常、ハイリスク HPV が感染していない重層扁平上皮では、左側のように傍基底層から表層へ向けてほぼ連続して核陽性像がみられる。重層扁平上皮の最基底層は陰性～弱陽性にとどまることが多く、また最表層では上皮の分化に伴い陰性細胞が増える傾向にある。一方、HSIL (写真右側) では核が陰性の細胞が多数混在しており、全体としてまだらな陽性像となる。表層では陽性細胞が減少し、評価が難しくなるため、基底側近くの細胞を観察するとよい。

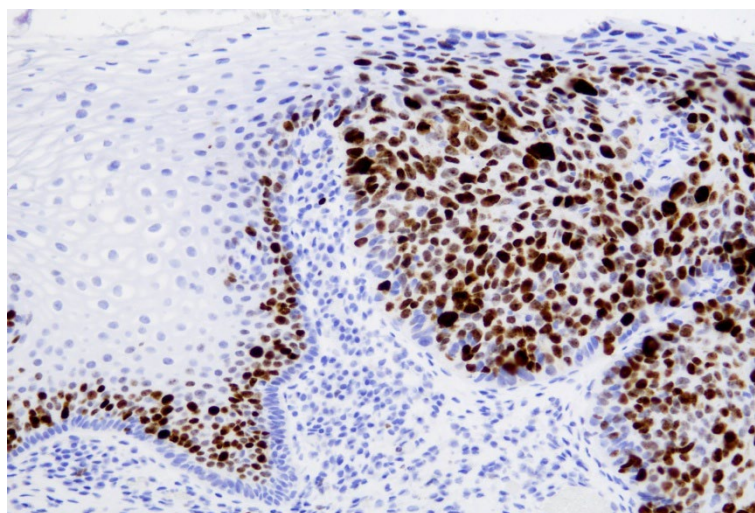


図 8-1.4.

HSIL/CIN3 における Ki-67 免疫組織化学 (図 8-1-1 と同一病変).

正常の重層扁平上皮 (写真左側) では通常 Ki-67 は傍基底層から数層の細胞でのみ核が陽性となる。一方、HSIL (写真右側) では腫瘍細胞の多くが全層にわたって陽性となる。

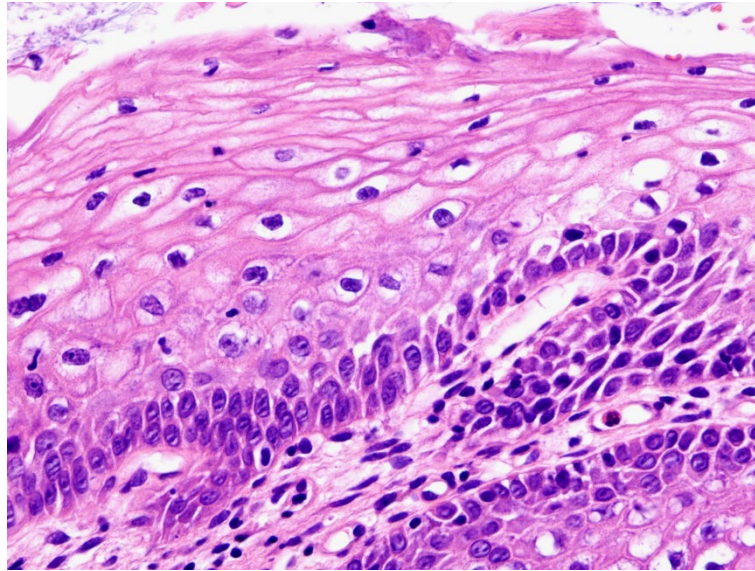


図 8-2.1.

LSIL/CIN1.

重層扁平上皮の基底側で軽度の核腫大がみられるが、HSIL を示唆する著しい核腫大、核大小不同、核形不整、核分裂の増加はみられない。

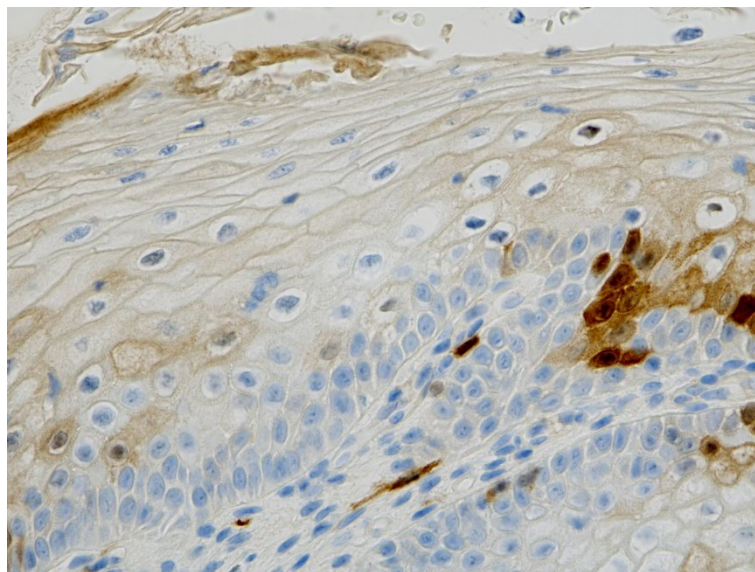


図 8-2.2.

LSIL/CIN1 における p16 免疫組織化学（図 8-2.1 と同一病変）.

陽性細胞はまだらであり、陰性（non-block positive）に相当する。

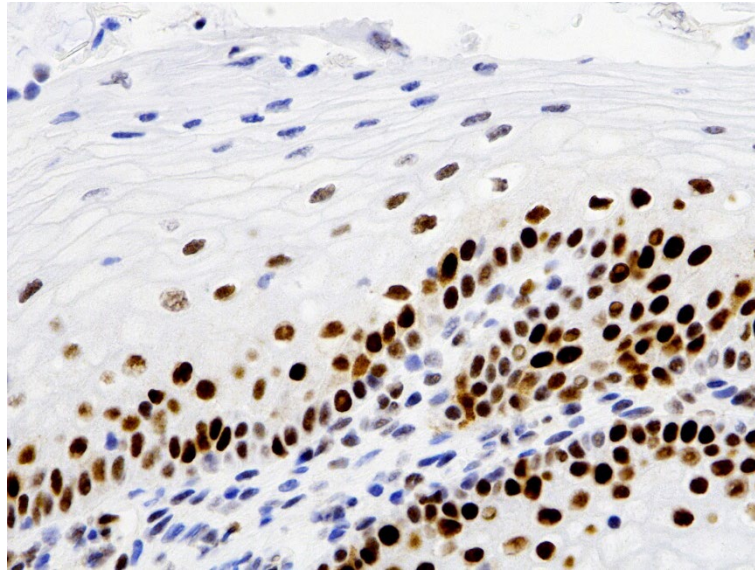


図 8-2.3.

LSIL/CIN1 における pRb 免疫組織化学 (図 8-2.1 と同一病変).

陽性細胞は基底側から連続して分布しており、HSIL でみられるまだらな陽性像はみられない。表層では陰性化する。

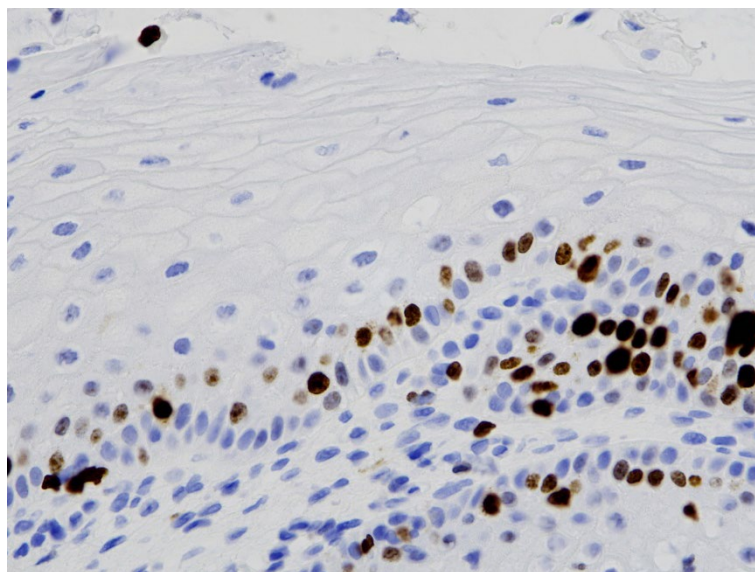


図 8-2.4.

LSIL/CIN1 における Ki-67 免疫組織化学 (図 8-2.1 と同一病変).

陽性細胞は傍基底側に限局しており、陽性細胞率も 50%以下である。

▣ 引用文献 ▣

1. Li J, Poi MJ, Tsai MD. Regulatory mechanisms of tumor suppressor P16(INK4A) and their relevance to cancer. *Biochemistry* 2011; **50**(25): 5566-82.
2. Romagosa C, Simonetti S, Lopez-Vicente L, et al. p16(Ink4a) overexpression in cancer: a tumor suppressor gene associated with senescence and high-grade tumors. *Oncogene* 2011; **30**(18): 2087-97.
3. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012; **30 Suppl 5**(0 5): F24-33.
4. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 2012; **30 Suppl 5**: F55-70.
5. Zheng K, Egawa N, Shiraz A, et al. The Reservoir of Persistent Human Papillomavirus Infection; Strategies for Elimination Using Anti-Viral Therapies. *Viruses* 2022; **14**(2): 214.
6. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)* 2006; **110**(5): 525-41.
7. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol* 2015; **25 Suppl 1**(Suppl Suppl 1): 2-23.
8. Reuschenbach M, Waterboer T, Wallin KL, et al. Characterization of humoral immune responses against p16, p53, HPV16 E6 and HPV16 E7 in patients with HPV-associated cancers. *Int J Cancer* 2008; **123**(11): 2626-31.
9. Stoler MH, Wright TC, Jr., Ferenczy A, et al. Routine Use of Adjunctive p16 Immunohistochemistry Improves Diagnostic Agreement of Cervical Biopsy Interpretation: Results From the CERTAIN Study. *Am J Surg Pathol* 2018; **42**(8): 1001-9.
10. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2012; **136**(10): 1266-97.
11. Cheng AS, Karnezis AN, Jordan S, Singh N, McAlpine JN, Gilks CB. p16 Immunostaining Allows for Accurate Subclassification of Vulvar Squamous Cell Carcinoma Into HPV-Associated and HPV-Independent Cases. *Int J Gynecol Pathol* 2016; **35**(4): 385-93.
12. 日本産科婦人科学会・日本病理学会編. 子宮頸癌取扱い規約 病理編 第5版. 東京: 金原出版; 2022.
13. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010; **363**(1): 24-35.
14. Gottgens EL, Ostheimer C, Span PN, Bussink J, Hammond EM. HPV, hypoxia and radiation response in head and neck cancer. *Br J Radiol* 2019; **92**(1093): 20180047.
15. Jordan RC, Lingen MW, Perez-Ordóñez B, et al. Validation of methods for oropharyngeal cancer

- HPV status determination in US cooperative group trials. *Am J Surg Pathol* 2012; **36**(7): 945-54.
16. Wright TC, Jr., Stoler MH, Ferenczy A, et al. The CERTAIN Study Results: Adjunctive p16 Immunohistochemistry Use in Cervical Biopsies According to LAST Criteria. *Am J Surg Pathol* 2021; **45**(10): 1348-56.
 17. Fernandes A, Viveros-Carreno D, Hoegl J, Avila M, Pareja R. Human papillomavirus-independent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2022; **32**(1): 1-7.
 18. Stoler MH, Schiffman M, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study G. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001; **285**(11): 1500-5.
 19. Carreon JD, Sherman ME, Guillen D, et al. CIN2 is a much less reproducible and less valid diagnosis than CIN3: results from a histological review of population-based cervical samples. *Int J Gynecol Pathol* 2007; **26**(4): 441-6.
 20. Tao AS, Zuna R, Darragh TM, et al. Interobserver reproducibility of cervical histology interpretation with and without p16 immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol* 2024; **162**(2): 202-9.
 21. Miralpeix E, Genoves J, Maria Sole-Sedeno J, et al. Usefulness of p16(INK4a) staining for managing histological high-grade squamous intraepithelial cervical lesions. *Mod Pathol* 2017; **30**(2): 304-10.
 22. Damgaard R, Jenkins D, Stoler MH, et al. p16(INK4a) and HPV E4 immunohistochemistry for the prediction of regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-A historical cohort study. *Int J Cancer* 2025; **157**(7): 1294-303.
 23. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, et al. p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2009; **35**(3): 210-20.
 24. Mills AM, Paquette C, Castle PE, Stoler MH. Risk stratification by p16 immunostaining of CIN1 biopsies: a retrospective study of patients from the quadrivalent HPV vaccine trials. *Am J Surg Pathol* 2015; **39**(5): 611-7.
 25. Sagasta A, Castillo P, Saco A, et al. p16 staining has limited value in predicting the outcome of histological low-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Mod Pathol* 2016; **29**(1): 51-9.
 26. Regauer S, Reich O. The Histologic and Molecular Spectrum of Highly Differentiated HPV-independent Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2023; **47**(8): 942-9.
 27. Goyal A, Ellenson LH, Pirog EC. p16 Positive Histologically Bland Squamous Metaplasia of the Cervix: What does It Signify? *Am J Surg Pathol* 2020; **44**(1): 129-39.
 28. Negri G, Bellisano G, Carico E, et al. Usefulness of p16ink4a, ProEX C, and Ki-67 for the diagnosis of glandular dysplasia and adenocarcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Pathol*

- 2011; **30**(4): 407-13.
29. Skapa P, Robova H, Rob L, Zamecnik J. p16(INK4a) immunoprofiles of squamous lesions of the uterine cervix-implications for the reclassification of atypical immature squamous metaplasia. *Pathol Oncol Res* 2013; **19**(4): 707-14.
 30. Clark JL, Lu D, Kalir T, Liu Y. Overdiagnosis of HSIL on cervical biopsy: errors in p16 immunohistochemistry implementation. *Hum Pathol* 2016; **55**: 51-6.
 31. Liang CW, Lin MC, Hsiao CH, Lin YT, Kuo KT. Papillary squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix: human papillomavirus-dependent changes in cell cycle expression and cytologic features. *Hum Pathol* 2010; **41**(3): 326-35.
 32. Mills AM. Biomarkers in Cervical Squamous Neoplasia: Diagnostic, Prognostic, and Predictive. *Arch Pathol Lab Med* 2025; **150**(3): e46-55.
 33. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; **360**: k499.
 34. Regauer S, Reich O, Kashofer K. Cervical Precancers Originate From Infected Proliferating Reserve Cells: A Comparative Histologic and Genetic Study of Thin and Thick High-grade Squamous Intraepithelial Lesions. *Am J Surg Pathol* 2022; **46**(4): 519-27.
 35. Hong SA, Yoo SH, Choi J, Robboy SJ, Kim KR. A Review and Update on Papillary Immature Metaplasia of the Uterine Cervix: A Distinct Subset of Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion, Proposing a Possible Cell of Origin. *Arch Pathol Lab Med* 2018; **142**(8): 973-81.
 36. Mikami Y, McCluggage WG. Endocervical glandular lesions exhibiting gastric differentiation: an emerging spectrum of benign, premalignant, and malignant lesions. *Adv Anat Pathol* 2013; **20**(4): 227-37.
 37. Carleton C, Hoang L, Sah S, et al. A Detailed Immunohistochemical Analysis of a Large Series of Cervical and Vaginal Gastric-type Adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2016; **40**(5): 636-44.
 38. Bellone S, Jeong K, Halle MK, et al. Integrated mutational landscape analysis of poorly differentiated high-grade neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2024; **121**(17): e2321898121.
 39. Yemelyanova A, Ji H, Shih Ie M, Wang TL, Wu LS, Ronnett BM. Utility of p16 expression for distinction of uterine serous carcinomas from endometrial endometrioid and endocervical adenocarcinomas: immunohistochemical analysis of 201 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; **33**(10): 1504-14.
 40. Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell* 1990; **63**(6): 1129-36.
 41. Ozono K, Kawakami F, Mikami Y. Significance and limitations of routine p16/Ki-67 immunohistochemistry as a diagnostic tool for high-grade squamous intraepithelial lesions of the

- uterine cervix. *Obstet Gynecol Sci* 2025; **68**(1): 79-89.
42. Yasutake N, Yamamoto H, Kuga R, et al. Immunohistochemical p16 overexpression and Rb loss correlate with high-risk human papillomavirus infection in endocervical adenocarcinomas. *Histopathology* 2024; **84**(7): 1178-91.
43. Boyer SN, Wazer DE, Band V. E7 protein of human papilloma virus-16 induces degradation of retinoblastoma protein through the ubiquitin-proteasome pathway. *Cancer Res* 1996; **56**(20): 4620-4.