症 例

子宮頸部 verrucous carcinoma の1例

—その細胞診断学的検討—

神奈川県予防医学協会

千綿 教夫 中島 玉恵

東京都がん検診センター

佐藤 伸子 石田 禮載

佐々木研究所附属杏雲堂病院

杉下 匡 天神 美夫

子宮頸部 verrucous carcinoma は、扁平上皮癌の稀有な一亜型である。疣贅状腫瘤形成、著明な悪性進展、頻回の再発傾向、しかも稀な局所転移と、全くみられない遠隔転移、コルポ診上の明らかな浸潤癌像に対し、細胞診陰性、しばしば過少診断される生検組織診上の良性判定など、特異な臨床像をもっている。

50歳、4妊2産婦の子宮頸部にみられた本症の1例を報告した。細胞診には、軽度の核異常細胞以上の悪性像は認められないが、炎症、悪性所見をみない比較的きれいな背景のなかの大きさ、形状に全く統一性を欠いた無数の角化片、真珠形成、角化細胞、中層型細胞の細胞質内空胞の存在、および頸部擦過細胞診と頸管内擦過細胞診とが全く同様な角化の強い所見であったことなどは、留意すべき点であろうと思われた。

Key words: Cervix—Cancer—Verrucous type—Cytology

は じ め に

Studies of Cytological Figures of Verrucous Carcinoma of the Uterine Cervix —Based on a Report of a Case—

Norio CHIWATA, M.D. and Tamae NAKASHIMA, C.T., I.A.C.

Kanagawa Health Service Association

Nobuko SATO, M.D. and Norikoto ISHIDA, M.D.

Tokyo Metropolitan Service Center of Cancer

Tadashi SUGISHITA, M.D. and Yoshio TENJIN, M.D., M.I.A.C.

Department of Gynecology, Kyoundo Hospital, Sasaki Institute

Reprint request ㊟231 横浜市中区日本大通 58 神奈川県
予防医学協会

昭和56年3月4日受付

コルポ診、細胞診および生検組織診成績の discrepancy の1つとして、コルポ診は陽性であるが、細胞診生検組織診ともに陰性の場合がある。子宮頸部 verrucous carcinoma は、そのような discrepancy を示す扁平上皮癌の一亜型である。

臨床的に悪性を思わせる経過をとる疣贅状の男性性器の病変の存在について、Martens ら (1804), Ricord (1851) の図示あるいは論及がみられるが、症例としては Buschke (1896) が初めて陰茎癌の外観を呈しているにもかかわらず、病理組織所見に悪性を証明し得ない Condyloma acuminatum の2例を報告した。同様な例について Buschke and Loewenstein (1925)⁴⁾ は3例を

追加し Loewenstein (1939) はこの type の giant condyloma は男性のみにみられるようだとした。これらは、Buschke-Loewenstein tumor と呼ばれている。

一方、Blair (1941), Friedell ら (1941) は、比較的前後の良い発育の緩慢な疣贅状の口腔内悪性腫瘍を報告、Ackerman (1948)¹¹⁾ は、高齢者の口腔内に発生し高分化型で緩慢な発育をなし、しばしば非常に攻撃的な局所の侵襲をみせ、局所転移は稀で遠隔転移の全くみられない疣贅状扁平上皮癌 31 例を検討し verrucous carcinoma と命名した。

その後も引き続いて相互に関連なく、症例の報告がなされていたが、Coethals (1963)⁸⁾ は Mayo clinic における口腔内 verrucous carcinoma の 55 例を報告し、同様な病変は口腔内のみならず陰茎亀頭にも発生し、ときには女性外陰にもみられるようであるとした。Kraus (1966)¹⁰⁾ は verrucous carcinoma 105 例について検討し、giant condyloma (Buschke-Loewenstein tumor) として報告されている症例は verrucous carcinoma と同一のものようであると述べている。

子宮頸部の同様病変について、Gilbert (1966)⁷⁾ は自験例 1 例を報告し、文献より集められた 19 例とともに表示した。verrucous carcinoma として発表されたのは外陰については Kraus (1966)¹⁰⁾、子宮頸部については Jennings (1972)⁹⁾ が最初である。本邦においては、これまで明石ら²⁾、山崎ら²⁰⁾、岸ら¹¹⁾による 4 例の報告をみるのみである。

本研究の目的は、子宮頸部 verrucous carcinoma の 1 例について、細胞診断学上の特異点を明らかにしようとしたものである。

症 例

患 者：50 歳，4 回妊娠 2 回経産，職業なし。

家族歴：夫は 14 年前心筋梗塞にて死亡，母親は子宮癌にて死亡。

現病歴：2 ヶ月来の性器出血あり，ときに鮮血黒ずんだ凝血を混じたが，現在は少量の出血をみるのみである。

初診時所見：昭和 54 年 10 月 11 日，身長 148 cm，体重 57 kg，肥満型で全身状態良好，内診上子宮は前傾前屈，子宮体は鶏卵大やや軟，子宮頸部平滑不整形，両側附属器正常，右旁結合織に軽度の抵抗触知。

コルボスコピー所見：外子宮口は，ほとんど全周にわたり，exophytic で不規則な乳頭状の腫瘤をなし，一部に異常血管，出血巣がみられた。腔壁に異常所見はない

が，分泌物はかすかに悪臭を帯びていた（図 1）。

臨床診断：子宮頸癌第 II 期。

細胞診所見：初診時細胞診，一部に軽度の円形腫大核，細顆粒状クロマチン，豊富なレース状細胞質をもつ数個の細胞集団あり，また，わずかに 1 カ所に中層型細胞の軽度不整形濃縮核をもったシート状配列の集団がみられ class II b と判定された。

昭和 54 年 10 月 18 日 2 回目，および 22 日 3 回目細胞診では，中層型の非常に弱い核異常細胞あり class III a と診断された。

3 回の細胞診を通し，検鏡に際して最初に目につくのは，視野一面に広がった多数の角化細胞，角化片，真珠形成，および ghost cells であった。核は濃縮し円形正常大から小型で，細胞質は eosinophilic 一部 orangeophilic で辺縁は多くは明瞭であったが，その形態は円形，楕円形，稜形，さく状と極めて多種多様で奇怪な形のものも少なくなかった。高倍率では細胞質内の空胞をもつものも認められた（図 2，3）。

旁基底型細胞も少数出現しており，円形でやや濃縮した正常大から小型の核を有し，核縁軽度に肥厚，ときに 2 核もみられた。N/C 比は正常，細胞質は cyanophilic で厚いものが多く辺縁は明らかであった。高倍率では空胞もかなり明瞭であった。

中層型細胞は，表層細胞大からやや小型のものまで種々であったが，核はほとんど正常大，クロマチン細顆粒状，淡染のものでは核の立体的な感じがうかがわれた。2 核のもの，核小体の明らかなもの，核縁の肥厚あるもの，不整形濃縮核のシート状集合なども認められた。細胞質に空胞をみる細胞が多く，1 個の大きなものから石鹼泡状のものまで種々で，しばしば白血球を入れていた。空胞が細胞の一侧に存するもの，perinuclear halo およびその拡大した形のもの，空胞が大きく核が辺縁に圧排されているものと，その大きさ，形状，位置は多様で統一性がみられなかった（図 4，5）。

背景は比較的きれいで，多核白血球はリンパ球，プラズマ細胞とともに散在性で目立たず，全体として強い炎症の存在は否定される所見であった。

なお，腔部擦過細胞診と頸管内擦過細胞診は，ほとんど同様な所見を呈した。腔部擦過細胞診において，初回，2 回目，3 回目の細胞診を比較すると，初回には角化片，真珠形成など非常に著明であり，2 回目はそれらの減少と中層型細胞の増加がみられ，3 回目は軽度の異型核をもった中層型細胞が増加してきた。背景もわずかながら汚さを増していった。初回に腔部擦過細胞診に顕著であった角化所見は，3 回目細胞診ではかえって頸管

図 1 コルポ像

図 2 細胞像 (Pap. 染色, $\times 200$)

図 3 細胞像 (Pap. 染色, $\times 200$)

図 4 細胞像 (Pap. 染色, $\times 400$)

図 5 細胞像 (Pap. 染色, $\times 400$)

図 6 組織像 (H-E 染色, $\times 40$)

内擦過細胞診に強く残されていた。

生検組織診所見：表層は角化が極めて強く、中層細胞層には軽度の増殖があり、多くの部分で軽度の Koilocytotic atypia 様の変化を伴っていた。旁基底細胞にも軽度増殖がみられたが、細胞密度は高くなく、核は中央に位置し核分裂像は少なかった。1～3個の核小体を認めるものもあった。

間質内には rete pegs が侵入しており、さらに、分化した扁平上皮細胞で満たされた充実性の上皮胞巣が標本

の全面に認められた。細胞質は豊富でクロマチン細顆粒状、核異型は軽度であった。上皮胞巣の中央には囊胞状に拡大した部分があり、角化片あるいは錯角化の細胞で充てんされていた。わずかにみられる胞巣間の間質部には、リンパ球、プラズマ細胞および少数の好酸球が浸潤していた (図6, 7)。

生検組織診断：高分化型扁平上皮癌。

治療および経過：昭和54年11月20日、広汎性子宮全摘出術施行、摘出標本組織像は前記生検組織像と同様

図 7 組織像 (H-E 染色, $\times 40$)

であったが、最深部では浸潤の開始が認められ verrucous carcinoma と診断された。リンパ節転移はみられなかった。術後順調に経過し健在である。

考 察

本症細胞診上には、多数の角化片、真珠形成および角化細胞を認め、大きさ、形状に不統一性が著しかった。細胞診上の角化の強い状態について、(1) 浸潤癌における扁平上皮の高度分化の場合があり、この時は悪性細胞の共存がみられる。(2) コルポ診上 keratosis を認める時に、しばしば過角化、錯角化、異角化の所見が明瞭となるが、本症に比してはるかに少数であり、おのおのの形状には規則性が保たれている。(3) psammoma bodies, keratin bodies は少数であり、鑑別を要することはない。小林¹²⁾は子宮腔部塗抹標本において、赤血球が多いこと、扁平上皮の形態的ばらつきの強いこと、濃染性の ghost cells のみられることの3点を浸潤癌の背景所見としてあげている。本症でも ghost cells の出現と強い扁平上皮の形態的ばらつきが認められたが、さらに多数の角化片、真珠形成とその形態上の不統一性が著明であった。

一般に perinuclear halo は、表層細胞の濃縮核の周囲の均一な狭い明るく抜けた暈輪として認められ、trichomonas 性炎症の 55~60% に存在している⁵⁾。koilocytotic atypia¹³⁾ は、おもに中層細胞の核をとりまいた大きな明るい部分で、不整形だがはっきりした辺縁をもち、軽度異型上皮¹⁵⁾ あるいは condyloma acuminatum^{17, 18)} との関連が論議されている。verrucous carcinoma は組織診上しばしば condyloma acuminatum と過少診断されることがあり、両者の組織像は類似している。しかし本症細胞診上には koilocytotic atypia は全く認められず、上記の統一性を欠いた多数の不整形空胞

が顕著であった。背景が比較的きれいで炎症所見が少なく、tumor diathesis も認められないのに、多数の空胞および角化片真珠形成の存在は、その由来を考えると適切な説明がつけ難く、核異常があまり認められないなかで、その不合理性こそが本症の特徴をなしているものように思われた。

腔部擦過細胞診と頸管内擦過細胞診とは、通常それぞれ異なった所見を呈しており、前者は表層および中層細胞を主たる内容とし、後者は多少とも頸管細胞が存在しているのが通例である。頸管内擦過細胞診に頸管細胞が全くなく、角化細胞角化片真珠形成が腔部擦過細胞診同様に多数に認められ、さらに数回の検査後に角化所見が腔部擦過細胞診より頸管内擦過細胞診により顕著に残されていたことは奇異な所見であった。初回の腔部擦過細胞診の全面にみられた角化所見は、7日後の2回目、4日後の3回目と次第に減少し、中層細胞がこれに代わり軽度の異型核が次第に増加した。これらの変化は、角化の強い表層細胞の内診コルポ診細胞診のたびかさなる擦過による剝離と、増生している中層細胞層の露出、角化表層細胞の頸管内残存によるものであろう。

子宮頸部 papilloma の細胞診については Pitkin (1963)²¹⁾、Koss (1968)¹⁴⁾、Qizilbash (1974)²²⁾らの報告があり、ほとんど正常細胞のみ、あるいは軽度の核腫大と核濃染、核異常細胞の出現という一般に軽度の変化にとどまるようである。ただ選択擦過細胞診では、多核細胞、多数の細胞質内封入細胞、細胞質内空胞、奇怪な形状および染色性の表層細胞などの特徴が山本、天神ら (1975)²⁵⁾によって明らかにされている。最近、清水 (1980)²³⁾ は、細胞診上の中層細胞の多核、核小体の著明化、細胞質内の空胞および組織診上の角化傾向を指摘している。

子宮頸部 condyloma acuminatum の細胞診について Naib and Masukawa (1961)¹⁹⁾ は 19 例において、多数の腫大浮腫状の中層細胞、cyanophilic で角化の少ない細胞質、均一な円形核小体、種々の大きさ、形、数の核内封入体をあげ、perinuclear halo、細胞質内空胞、2核などは二次的变化によるものであろうとしている。Koss (1968)¹⁴⁾ は、軽度-中等度の核腫大、軽度過染性の大きな扁平上皮細胞が主であり、perinuclear halo も散見され、ときには核異常細胞との鑑別が困難であるが、核内封入体は認められず、Naib and Masukawa の場合のそれは、同時に存在した herpetic infection によるものであろうと述べている。Bibbo and Wied (1974)²⁰⁾ は、condyloma acuminatum からの剝離細胞は2核の錯角化細胞と多核の腫大した表層中層および旁基底細胞を主

とし、ときに perinuclear halo, 細胞質内空胞, nuclear molding, 核小体, 核内封入体様所見をみせていると報告している。Meisels (1976)^{17,18)} は、特有な2つの所見として dyskeratotic change を示す細胞と balloon cell (koilocytotic atypia) の存在をあげている。

これらの報告にみられるごとく, papilloma と condyloma acuminatum を同定しうる明確な細胞診上の pattern は確立されていないが, verrucous carcinoma を加えた三者の細胞診所見には共通した類似性が認められるようである。

papilloma では軽微な変化にすぎないが, condyloma acuminatum では perinuclear halo, 空胞, 多核が認められ, 角化はあまり強くない。本検討例の verrucous carcinoma では, 角化が極めて強く, 空胞, 多核も顕著であった。さらに角化片, 真珠形成, 空胞の形状, 大きさに, 全く統一性を欠如していたことは, papilloma および condyloma acuminatum との大きな相違点であろうと思われる。

子宮頸部の papillary な病巣で悪性病変であったものの頻度について 5.2% (Kazal, 1958)¹⁰⁾, 3.9% (Farrer, 1961)⁶⁾, 2.8% (Pitkin, 1963)²¹⁾, 9.4% (Gilbert, 1966)⁷⁾, 5.1% (Qizilbash, 1974)²²⁾ などの報告がある。verrucous carcinoma の頻度については, papilloma, condyloma acuminatum, Buschke-Loewenstein tumor (giant condyloma acuminatum) および高分化型扁平上皮癌などとの鑑別が必ずしも容易でなく, 真の頻度は把握し難いようである。東京都がん検診センターにおける昭和47年10月より昭和55年3月までの7年6ヵ月間の総受診者数 116,941 名, 頸部扁平上皮浸潤癌 135 例, 上皮内癌 186 例であった。本症1例は頸癌総数の 0.31% (1/321), 浸潤癌の 0.74% (1/135), 総受診者数の 0.0009% (1/116,941) であった。

最近女性性器 verrucous carcinoma が増加しているといわれる (Partridge, 1980)²⁰⁾。Wood (1978)²⁴⁾ は腔部原発の verrucous carcinoma がこれまで6例報告されているが, その5例は1976年以後の2年間に発表されており, 外陰および子宮頸部の例も, もう少し多いもののように思われると述べている。verrucous carcinoma の頻度が真に増加しているのか, その全体像が明らかにされるにつれて報告例が増えてきたのか, 早急には推論し難いが, 細胞診成績が陰性であるだけに, 集団検診の場において, 本症への関心は十分に払われねばならないものと思われる。

コルポ診のみ単独に陽性で, 細胞診陰性, 生検組織診陰性の場合, 浅い生検組織診では過少診断に陥る危険が

ある。典型像とその深部の所見を示すに足る十分な厚さをもつ深い生検組織診が必要である。

本症の discrepancy は, コルポ診と細胞診生検組織診の間のみにとどまらず, 臨床的な悪性像と稀な局所ならびに遠隔転移, 細胞診上のきれいな背景のなかの全く統一性を欠いた多数の空胞, 角化片, 真珠形成など, 病態の所々に存在しているもののようである。

結 語

本邦で5例目の子宮頸部 verrucous carcinoma の1症例を報告するとともに, 文献を考察しつつ, その細胞診断学的特徴について論及した。

稿を終えるにあたり, ご助言を賜りました東京都がん検診センター坂井義太郎部長, 岡田利邦先生, 杏雲堂病院杉田道夫先生に深謝いたします。なおご協力いただいた杏雲堂病院五十嵐優子氏, 東京都がん検診センター松島榮子氏に感謝いたします。

Summary

Cervical verrucous carcinoma is a rare subtype of squamous cell carcinoma. This carcinoma presents some specific clinical characteristics such as verrucous phyma formation, remarkable malignant development, tendency of frequent relapse, rare regional metastasis, absence of remote metastasis, negative reaction in cytological diagnosis in spite of obvious infiltrative cancer in corposcopic diagnosis, benignant evaluation often under-diagnosed in histological biopsy diagnosis, etc.

We reported, in this paper, a case with cervical carcinoma, who was 50 years old and had experienced pregnancy 4 times and delivery twice. In cytological diagnosis, no specific findings suggestive of malignancy have been verified, while dyskaryotic cells are present. Her background was relatively clear and free from inflammatory and malignant findings, but it seems worth noticing such findings as numerous keratotic fragments in various sizes and shapes, pearl formation, keratinized cells, vacuolization of intermediate type cells and the same remarkable keratinization found in cytological diagnosis of cells scraped from the portio and from the cervical canal.

文 献

- 1) Ackerman, L.V.: Verrucous carcinoma of the oral cavity, *Surgery*, 23: 670~678, 1948.

- 2) 明石勝英・他：私共の教室で経験した子宮腔部扁平上皮乳嘴腫について，日産婦誌，21：400～406，1969.
- 3) Bibbo, M. and Wied, G.L. : Identification of inflammatory reactions, tissue repair, viral infections and microbiologic classifications in cytologic specimens of female reproductive tract, Teaching Slide Sets in Cytology, Vol. 9, Tutorials of Cytology Chicago, 111, 1974.
- 4) Buschke, A. and Loewenstein, L. : Uber carcinomahnliche Condylomata Acuminata des Penis, Klin. Wchenschr., 4: 1726, 1925.
- 5) Ettore de Girolami: Perinuclear Halo Versus Koilocytotic Atypia, Obst. Gynec., 29: 479～487, 1967.
- 6) Farrer, H.K., et al. : Benign tumors of the uterine cervix, Am. J. Obst. Gynec., 81: 124～137, 1961.
- 7) Gilbert, E.F., et al. : Squamous Papillomas of the uterine cervix, Am. J. Clin. Path., 46: 115～121, 1966.
- 8) Goethals, P.L., et al. : Verrucous squamous carcinoma of oral cavity, Am. J. Surg., 106: 845～851, 1963.
- 9) Jennings, R.M., et al. : Verrucous carcinoma of the cervix, Cancer, 30: 430～434, 1972.
- 10) Kazal, H.L., et al. : Squamous cell papillomas of the uterine cervix, Cancer, 11: 1049～1059, 1958.
- 11) 岸 恭也・他：子宮頸部の verrucous carcinoma の1例，臨産婦，33: 399～402, 1979.
- 12) 小林康夫・他：婦人科塗抹標本の背景について，衛生検査.
- 13) Koss, L.G., et al. : Unusual pattern of squamous epithelium of the uterine cervix, Ann. N.Y. Acad. Sci., 63: 1245～1261, 1956.
- 14) Koss, L.G. : Diagnostic cytology and its histopathologic basis, 2nd ed. 169, Lippincott, Philadelphia, 1968.
- 15) Komorowski, R.A., et al. : Koilocytotic Atypia of the Cervix, Obst. Gynec., 47: 540～544, 1976.
- 16) Kraus, F.T., et al. : Verrucous carcinoma, Cancer, 19: 26～38, 1966.
- 17) Meisels, A., et al. : Condylomatous lesion of the Cervix and Vagina, Acta Cytol., 21: 371～390, 1976.
- 18) Meisels, A., et al. : Condylomatous lesion of the Cervix, Acta Cytol., 21: 371～390, 1977.
- 19) Naib, Z.M., et al. : Identification of Condyloma Acuminata Cells in Routine Vaginal Smears, Obst. Gynec., 18: 735～738, 1961.
- 20) Partridge, E.E., et al. : Verrucous carcinoma of the female genitalia, Am. J. Obst. Gynec., 15: 412～418, 1980.
- 21) Pitkin, R.M., et al. : Papillary squamous lesion of the uterine cervix, Am. J. Obst. Gynec., 15: 440～446, 1963.
- 22) Qizilbash, A.H. : Papillary Squamous Tumors of the Uterine Cervix, Am. J. Clin. Path., 61: 508～520, 1974.
- 23) 清水昭造：集団検診で発見した子宮腔部原発の乳頭腫について，産婦の実際，29: 327～330, 1980.
- 24) Wood, W.G., et al. : Verrucous Carcinoma of the Vagina, South Med., 71: 368～371, 1978.
- 25) 山本久美夫・他：子宮腔部 papilloma の臨床診断法，臨産婦，29: 701～707, 1975.
- 26) 山崎正人・他：子宮頸部の Verrucous Squamous Cell Carcinoma の1例，産婦進歩，29: 89～93, 1977.