症 例

子宮頸癌に著明な色素沈着を示した転移性外陰癌の2症例

新潟大学医学部産科婦人科学教室

五十嵐俊彦 後藤 明 児玉 省二 小幡 憲郎
半藤 保 竹内 正七 永井江津子

子宮頸癌に著明な色素沈着を示した転移性外陰癌の2症例を経験した。第1症例は、初回治療後3年目に外陰部黒色病巣を示し、第2症例は、初回治療時に外陰部黒色病巣が認められた。

外陰部腫瘍表面からの擦過細胞診上、シート状配列をした扁平上皮癌細胞中に、メラニン顆粒を有する細胞が多数認められた。また樹枝状突起を有するメラニン顆粒含有細胞も認められた。外陰部組織診上、上皮内癌および、癌病巣境界部皮膚にメラニン顆粒含有細胞が多数認められた。

子宮頸癌の外陰部転移病巣の発見に、黒色病変および細胞診が重要であると考えられた。

Key words : Vulva—Scraping cytology—Pigmentation—Cervical cancer—Metastasis

はじめに

外陰部の前癌病変および早期癌は、ISSVD (International Society for the Study Vulvar Disease, 1976)⁵⁾により、(1) Vulvar dystrophies, (2) Paget's disease of the vulva, (3) Squamous cell carcinoma in situ (CIS), に分類される。昭和46年より昭和55年までに当科で治療された外陰部前癌病変および癌の19症例中、Vulvar dystrophies 1例、Paget's disease 6症例(1症例のみCIS)、進行癌12症例であり、早期に外陰癌を見つけることが必要と思われた。従来、外陰癌に白斑が先行することが指摘され、白斑病巣の細胞診・組織診が重要視されている。

今回われわれは、子宮頸癌症例において、黒色病変を

伴った転移性と考えられる外陰部上皮内癌2症例を経験した。

今後、外陰部悪性腫瘍の早期発見のための一所見として、色素沈着異常(白斑ならびに黒色斑)が再認識される必要があると考えられたので、とくに外陰部黒色斑について文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1: 67歳

既往歴: 昭和51年5月より52年3月まで、皮膚筋炎の診断で新潟大内科に入院し、ステロイド治療をうけた。以後、プレドニソロン5mg/日を継続投与されている。

月経歴: 閉経45歳

現病歴: (1) 入院までの経過: 昭和53年5月より性器出血、53年9月褐色帯下持続し、54年1月18日に当科を受診、子宮頸癌の診断で54年2月5日当科に入院。

(2) 入院後の経過(図1): 病理検査所見より、子宮頸癌、進行期IVa(膀胱浸潤)、large cell, non-keratinizing typeと診断された。昭和54年2月14日より6月4日まで、全骨盤腔照射4,000R、中央遮蔽2,000R、旁大動脈領域照射4,600R、RALS(Remote After-Loading System)A点線量平均2,544Rが施行された。

54年11月27日陰壁および陰部細胞診上、悪性細胞が

Metastatic squamous cell carcinoma in situ in vulva associated with pigmentation

Toshihiko IGARASHI, M.D., Akira GOTO, M.D., Shoji KODAMA, M.D., Norio OBATA, M.D., Tamotsu HANDOU, M.D., Syoichi TAKEUCHI, M.D., Etsuko NAGAI, C.T., J.S.C.,

Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata University, Faculty of Medicine

論文別刷請求先 ☎951 新潟市旭町通1の757 新潟大学医学部産科婦人科学教室 五十嵐俊彦

昭和58年11月21日受付

図1 第1症例経過表

写真1 シート状配列を示す扁平上皮細胞内に、メラニン顆粒含有細胞が認められる。また、メラニン顆粒を含有した樹枝状突起も認められる (Pap. 染色, ×1,000)

認められた。放射線大腸炎と皮膚筋炎に対して、プレドニソロン総量 18,960 mg が投与された。照射後の再燃に対しては、放射線大腸炎の悪化のために、58年1月よりブレオマイシンが 60 mg 投与されたのみであった。

外陰部病変は57年3月より明瞭となり、漸次その黒色を増してきた。

外陰部黒色病巣の擦過細胞診上、悪性細胞は、孤立散在性またはシート状に配列していた。核の大きさは20～30 μ で、大小不同性が認められ、核クロマチンは粗顆粒状に不均等に分布していた。核縁は不均等に肥厚し、各細胞間においても不均一であった。核小体は不明瞭であった。核型は類円形、楕円形で、背景は比較的きれいで、壊死細胞、白血球、赤血球は認められなかった。また、孤立散在性またはシート状に配列した悪性細胞の一部に、明瞭なメラニン顆粒が認められた。シート状配列の細胞群において、メラニン顆粒含有細胞の細胞質が突起状に周囲の細胞に延びた像も認められた (写真1)。

腔壁擦過細胞診上、外陰部擦過細胞診上認められた悪性細胞と同様な細胞が認められた。

子宮腔部擦過細胞診上、悪性細胞はシート状または分散して認められた。核の大きさは30 μ 程度で、大小不同性、クロマチンの不均等な分布が認められた。細胞質は角化傾向が認められた。

写真2 CIS病巣の有棘層に、樹枝状突起を有するメラニン含有細胞を認める (H-E 染色, ×200)

写真3 癌病巣境界部皮膚の基底層において、メラニン顆粒含有細胞の増加が認められる (H-E 染色, ×100)

外陰部組織診上、CIS病巣、癌病巣境界部皮膚および周囲皮膚において、それぞれ、前者では基底層および有棘層に、後2者では基底層に、メラニン顆粒を含有する細胞およびメラノサイトの数が増加していた (写真2, 3)。

その後、昭和58年5月30日に患者は自然気胸を併発

し死亡した。

剖検上、扁平上皮癌は子宮頸部、膣、外陰および膀胱に認められ、その他の臓器には転移は認められなかった。子宮頸癌の病巣は、子宮に接する膀胱壁に認められる扁平上皮癌の粟粒性病巣と連続性であった。膣壁病巣は多発性粟粒大で非連続性の CIS であった。外陰部病巣も CIS で、尿管内には癌細胞は認められなかった。以上の所見より、子宮頸癌と外陰部癌の組織像は類似しており、子宮頸癌の外陰部への転移が十分に考えられた。

症例 2: 59 歳

既往歴: 昭和30年、イレウスで開腹。昭和45年、Weber-Christian 症候群の診断で、新潟大内科に入院。

月経歴: 閉経 55 歳

現病歴: (1) 入院までの経過: 昭和54年より性器出血および左下腹痛持続、57年4月より性器出血量が増加し、57年11月に左下腹部腫瘍を自覚し、11月19日当科を受診。子宮頸癌、卵巣腫瘍および外陰癌の診断で12月13日に入院。

(2) 入院後の経過: 外陰部黒色病巣擦過細胞診、膣壁擦過細胞診上、扁平上皮癌細胞が認められた。外陰部黒色病巣擦過細胞診上、著しく大きなメラニン顆粒を多数含有する細胞が分散して認められた。

子宮膣部擦過細胞診上、クロマチンが粗網状、分布不均等で、核の大小不同の著明な扁平上皮癌細胞が認められた。

組織診より、子宮頸癌、進行期 IIIb, large cell, non-keratinizing type と診断され、外陰部黒色病変は上皮内癌であった。

58年1月17日に、広汎性子宮全摘出術および単純外陰切除術が施行された。術後病理組織検査上、子宮頸癌は pT3bpNR(1)pM1 で、左卵巣のう腫内に子宮病巣と非連続性に扁平上皮癌病巣(3胚葉成分は認められず、のう腫内はすべて癌病巣であった)が認められた。外陰部摘出標本上、黒色病変に連続して、CIS 病巣が認められ、断端部には悪性所見は認められなかった。また、術中の膣残存部分の組織診により、膣の子宮側6時方向、膣口部3, 6, 12時方向に、それぞれ CIS 病巣が非連続性に確認された。以上の所見より、子宮頸癌の膣浸潤部分と外陰部病巣とは非連続性であるが、それらの病巣間が非常に接近しており、組織像が同様な扁平上皮癌であることより、子宮頸癌の外陰部への転移と考えられた。また、外陰部摘出標本における CIS 病巣には、メラニン顆粒やメラノサイトが認められず、癌病巣境界皮膚および周囲皮膚において、表皮・真皮境界部にメラニン顆粒およ

びメラノサイトの著明な増加が認められた。

術後、左腸骨・左仙骨部分に転移巣を認め、抗癌剤ベプレオマイシン 60 mg が投与されたが、その後、左鎖骨、頭蓋、両肺にも転移をきたした。

考 察

以下、子宮頸癌に著明な色素沈着をきたした転移性外陰癌2症例について、とくに(1)色素沈着の誘因、(2)メラニン沈着機構、(3)外陰部扁平上皮内癌病巣、癌病巣境界皮膚、周囲皮膚におけるメラニン顆粒およびメラノサイトの分布、(4)外陰部擦過細胞診所見について、文献的考察を加えて述べてゆきたい。

(1) メラニン沈着の誘因: 第1症例においては、放射線治療、副腎皮質ホルモン、皮膚筋炎および外陰部扁平上皮内癌が考えられる。放射線治療については、直接外陰部には照射されておらず、副腎皮質ホルモンについては、満月様顔貌、高血糖など全身所見が著明な割に全身の色素沈着が少なく、両者ともに直接的誘因とは考えにくいと思われた。第2症例においては、誘因と考えられるものは、外陰部扁平上皮内癌のみであった。また、外陰部色素沈着の頻度について、Fiedrich³⁾によれば、外陰部に dark lesions をみとめた110症例中、lentigo simplex 36症例(33%)、CIS 22症例(20%)、Nevi 21症例(19%)であったと報告されている。また、池田⁴⁾は20例の扁平上皮癌中2症例に癌病巣境界部皮膚の色素沈着を認めており、外陰癌に色素沈着が合併する可能性が否定できないと思われる。また、われわれは、当科で経験された外陰部 Paget 病8症例中2症例に、癌病巣境界部皮膚の色素沈着が認められた。Paget 細胞巣、真皮内および Paget 細胞巣より正常上皮へ移行する部分の基底細胞層に、メラニン顆粒が認められている。

(2) メラニン沈着機構: 上皮細胞内メラニン沈着機構については、Neubecher⁸⁾が論文中に引用しているように、Masson (1948)の主張する“メラノサイトの樹枝状突起からのメラニン顆粒のケラチノサイトへの分泌”または、Cowdry (1955)の主張する“ケラチノサイトによるメラニン顆粒の貪食”が考えられている。また両者ともに、同様の機構が癌細胞でもおこりうることが示唆されている。実際に、われわれの症例においても、癌病巣内のメラニン含有細胞の樹枝状突起が周囲の癌細胞に接している状態が観察された。

(3) 外陰部扁平上皮内癌病巣、癌病巣境界皮膚、周囲皮膚におけるメラニン顆粒およびメラノサイトの分布: (a) 癌病巣部: 池田⁴⁾は癌病巣部の色素沈着はまれ

で、色素沈着症例においては癌病巣境界部に少数ながら細胞体、樹枝状突起ともに大形なメラノサイトが、多量のメラニン顆粒を含有していたと報告している。また、池田⁴⁾は、Way や Mac-Carthy の主張する一般原則“Bowen 病や扁平上皮癌においては、マルピギー細胞の増殖が顕著となるにつれて、表皮の着色が減退する”を認めている。今回、われわれは、第1症例において CIS 病巣の有棘層および基底層に大きな樹枝状突起を有するメラニン含有細胞を認め、逆に第2症例においては CIS 病巣には、メラニン顆粒やメラノサイトは認められなかった。

(b) 癌病巣境界部皮膚：今回の2症例は、ともに癌病巣部分よりも境界部で色素沈着が強かった。メラニン顆粒含有細胞およびメラノサイトは表皮・真皮境界の定位位置にあり、メラノサイトは膨大化、樹枝状突起の著明な延長・増大およびメラニン顆粒の増加を伴っていた。また、池田⁴⁾は真皮内に色素含有細胞 (Chromatophore) の増加および細胞外色素沈着を認めているが、今回のわれわれの症例には認められなかった。また、今回の症例の病理所見は、Nigogosyan⁹⁾、Deppisch²⁾ の Figure と同様であった。

(c) 周囲皮膚：正常皮膚の組織所見と同様と思われた。

(4) 外陰部擦掻細胞診所見：悪性細胞は、孤立散在性またはシート状に配列する。核の大きさは 20~30 μ で、細胞相互の大小不同、核クロマチンの粗顆粒状な不均一な分布が認められる。核小体は小さく、単発なことが多く、背景は比較的きれいであった。また、以上の扁平上皮内癌由来の細胞と同時に、メラニン顆粒を含有する細胞が、孤立散在性またはシート状配列扁平上皮細胞群中に認められた。メラニン顆粒は微細で細胞質内を充満するものから、粗大顆粒となって存在するものまで、その大きさについてはいろいろであった。また、樹枝状突起を有するメラニン顆粒含有細胞も認められた。

また、剝離細胞診上、癌細胞にシート状の結合を認めることは、悪性黒色腫のように上皮性結合を認め難い疾患との鑑別に有意義であると考えられる^{6,11)}。

ま と め

今回われわれは、子宮頸癌に黒色病変を伴う転移性外陰癌2症例を経験したので、病巣のメラニン顆粒の分布およびメラノサイトの動きについて、文献的考察を加えて報告した。外陰部悪性病変の発見の端緒として、従来白斑などが肉眼的所見として重視されてきているが、今

後、黒色斑についても同様に注意が必要と思われる。

なお、本論文要旨は、第22回日本臨床細胞学会秋期大会において発表した。

Summary

The view is widely held currently that vulvar carcinoma is preceded by leukoplakia, so that cytological and histological examination of leukoplakia is required to diagnose the early cancerous lesion.

Two cases of squamous cell carcinoma in situ of vulva with pigmentation, preceded by progressive uterine cervical carcinoma, has been reported in this paper. One case revealed melanin containing cells in the vulvar carcinoma lesion and the neighboring skin around carcinoma. And the other case showed melanin containing cells only in the neighboring skin around vulvar carcinoma.

The pigmentation disorders (not only hypo-pigmented condions but also hyper-pigmented lesions) are informative to detect the early metastasized vulvar carcinoma.

文 献

- 1) Blaustein, A. : Pigmentation Disorders, In Pathology of the Female Genital Tract, 2nd ed. 34, Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin, 1982.
- 2) Deppisch, L.M. : Cervical melanosis, Obstet. Gynecol., 62 : 525, 1983.
- 3) Fiedrich, E.G., Burch, K., Bahr, J.P. : The vulvar clinic : An eight-year appraisal, Am. J. Obstet. Gynecol., 135 : 1036, 1979.
- 4) 池田重雄 : 上皮性皮膚腫瘍に於けるメラノサイト及びメラニンの所見について, 日皮会誌, 73 : 141, 1963.
- 5) International Society for the Study of Vulvar Disease : New Nomenclature for Vulvar Disease I, Obstet. Gynecol., 47 : 122, 1976.
- 6) 垣花昌彦, 浦崎政浩, 福島範子・他 : Malignant Melanoma との鑑別診断に一考を要した乳房 Paget 病の剝離細胞像, 日臨細胞誌, 18 : 67, 1979.
- 7) 児玉省二, 岡田 久, 半藤 保・他 : 外陰部悪性腫瘍の臨床成績の検討 (過去 10 年間の教室統計), 日産婦, 新潟地方部会誌, 24 : 14, 1982.
- 8) Neubecher, R.D. and Bradshaw, R.P., Major : Mucin, melanin, and glycogen in Paget's disease of the breast, Am. J. Clin. Pathol., 36 : 40, 1961.
- 9) Nigogosyan, G., De La Pava, S., Pickren, J.W. : Melanoblasta [in [vaginal mucosa,] Origin for pri-

- mary malignant melanoma, *Cancer*, 17 : 912, 1964.
- 10) Rosai, J. : Malignant melanoma, In *Ackerman's Surgical Pathology*, 6th. ed. 933, Mosby Co., St. Louis, Toronto, London, 1981.
- 11) 山田 喬, 信田重光, 日高知昭・他 : Paget 病の剝離細胞診, 一特に悪性黒色腫との鑑別一, *日臨細胞誌*, 17 : 301, 1978.
-