症 例

腔壁に発生した Verrucous carcinoma の 1 例

東京慈恵会医科大学産婦人科教室¹⁾, 同 病理学教室²⁾安田 允¹⁾ 青木 雅弘¹⁾ 高梨 裕子¹⁾ 山田 恭輔¹⁾神谷 直樹¹⁾ 猪又 出²⁾ 古里 征国²⁾

きわめてまれな腔壁の Verrucous squamous cell carcinoma を経験し, その細胞診, 組織学的特徴を透過型電顕, 光顕および HPV 感染を含めて検討した。

腫瘍表面の擦過細胞診で, 腫瘍細胞はライトグリーン好性の細胞質, perinuclear halo を持つ中層型から旁基底型の dysplastic cell と軽度のクロマチン増量を示す裸核細胞を散在性に認めた。

組織像では表層に軽度角化を伴った乳頭状の腫瘍細胞の増殖と核分裂像を多く認めたが, koilocytosis は少なかった。基底膜側の大部分は扁平の圧排像を示し, 一部に間質部への乳頭状侵入を認め Verrucous carcinoma と診断した。また in situ ハイブリッド法による HPV の検索では 6, 11 型の陽性所見を認め, 本症と HPV 感染が示唆された。

電顕による観察では核の不整が目立ち, 細胞質 organella の発達は幼若型と成熟型の扁平上皮型細胞が混在していたが, viral particle は認められなかった。

以上の所見より尖型コンジロームおよびパピローマとの鑑別が可能であった。

Key words : Vagina—Verrucous carcinoma—Cytology—Histology—Human papillomavirus

I. はじめに

腔壁の Verrucous carcinoma はきわめてまれであり, WHO 分類では Squamous cell carcinoma の一亜型として取り扱われている。

本症患は臨床的に非常に緩慢な経過を示し, 遠隔転移はまれであるものの, 放射線感受性が低いなどの生

物学的特性が指摘されている^{4,5,9)}。

今回, われわれは腔壁に発生した Verrucous carcinoma の一例を経験したので, 細胞診, 組織診および透過電顕上の特徴について検討するとともに摘出標本を in situ ハイブリッド法にてヒト パピローマ ウイルス (以下 HPV) の 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35 型につき検索したので報告する。

II. 症 例

患 者 : 64 歳, 主婦

月経歴 : 初経 14 歳, 閉経 45 歳

妊娠歴 : 2 経妊, 2 経産

既往歴 : 特記すべきことなし

家族歴 : 特記すべきことなし

主 訴 : 黄色帯下

現病歴 : 昭和 62 年 7 月初めより黄色帯下が増量し

A case of Verrucous carcinoma of the vagina

Makoto YASUDA¹⁾, M.D., Masahiro AOKI¹⁾, M.D., Yuko TAKANASHI¹⁾, M.D., Kyosuke YAMADA¹⁾, M.D., Naoki KAMIYA¹⁾, M.D., Izuru INOMATA²⁾, M.D., Masakuni FURUSATO²⁾, M.D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, ²⁾Department of Pathology, Jikei University school of Medicine

論文別刷請求先 ☎ 227 千葉県柏市柏下 163 の 1 東京慈恵会医科大学付属柏病院産婦人科 安田 允

平成 2 年 5 月 17 日受付

平成 2 年 10 月 12 日受理

写真 1 再診時 腫瘍擦過細胞診 (Pap. 染色, $\times 500$)

写真 2 腫瘍部コスボスコピー写真

同年 8 月 4 日精査目的にて当科を受診す。

初診時所見：肉眼的に帯下は白色，中等量，顕微鏡検査においてトリコモナス，カンジダなどの感染を認めなかった。外陰部所見は膣入口部の 5 時方向に小さな発赤した部位を認める以外，特に疣贅状の隆起は認めなかった。内診所見では，子宮は後傾後屈で鳩卵大，硬度正常，付属器，旁子宮結合組織にも異常なく，子宮腔部ピランなどの所見はなかった。

初診時の腔細胞診では中層から旁基底型の細胞が大多数を占め，標本背景はリンパ球系の小細胞が出現し，いわゆる萎縮性腔炎の所見であり，悪性を疑わせるものはなかった。また同時に行った帯下の培養検査においても特に細菌は認められなかった。しかし，膣入口部に炎症を思わせる発赤した小部分を認めたので外陰炎と診断し，リンデロン VG クリームを塗布し，外来にて経過観察とした。

再来時所見：昭和 63 年 1 月 25 日，外陰部の腫瘤感にて再び来院す。外陰部の肉眼所見は膣入口部の 2 時から 8 時にかけ境界明瞭な 2×3 cm 大の乳頭状隆起

写真 3 腫瘍部 Punch biopsy 組織写真 (H-E 染色, $\times 80$)

を認めた。内診所見では子宮腔部，子宮体部および付属器に異常所見を認めなかった。また鼠径リンパ節の腫大などの所見もなかった。そして腫瘍部の擦過細胞診，コルポ診，試験生検を施行した。

再来時の腫瘍擦過細胞診では細胞質はライトグリーン好性を示す中層から旁基底型の異型細胞と裸核細胞を散在性に認めた。また一部に細胞質がエオジン好性を示す異型細胞や Tadpole cell も散見された。核は大小不同が著明であり，核縁は比較的明瞭で，円形や楕円形のものが多く，一部に不整なものも認めた。クロマチンは顆粒状から細顆粒状で，軽度の濃染を示した。また Ghost cell も散見された (写真 1)。

コルポ診所見では乳頭部先端に拡張血管を持った易出血性の乳頭状に増殖する病変部を認め，同部の酢酸加工では特に変化は示さず，定型的な warty atypia であった (写真 2)。

生検による組織所見：腫瘍細胞は狭少の間質に沿って乳頭状に増殖しており，全層性に比較的極性を保っている。表層の腫瘍細胞の細胞質は明るく抜ける傾向を認め，いわゆる koilocytotic atypia の所見であった。中層部では軽度の異型細胞を認めるものの核分裂像は乏しかった (写真 3)。生検の所見より，① condyloma acuminatum，② squamous cell papilloma，③ verrucous carcinoma などが考えられたが，carcinoma と断定することは出来ず，Giant condyloma acuminatum と診断し，手術適応と判断した。

昭和 63 年 3 月 12 日入院。入院時検査では SCC などの腫瘍マーカーを含めて異常所見を認めなかった。

同年 3 月 15 日，腫瘍および周囲組織の部分切除術を行い，病理組織標本を検査するとともに in situ ハイブリッド法にて HPV の 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35 型に

写真 4-A 摘出腫瘍組織写真 (H-E 染色, ×50)

写真 5 摘出腫瘍組織写真 (H-E 染色, ×500)

写真 4-B 摘出腫瘍組織写真 (銀染色, ×250)

写真 6 摘出標本の HPV 6, 11 型陽性所見

つき検索した。なお術後の経過は良好で、外来にて維持化学療法 (UFT 200 mg/day) を1年間行った。現在再発所見もなく健康である。

抽出標本の病理所見は、H-E 染色の弱拡大では腫瘍表層に軽度の角化を伴った表皮に被われ、腫瘍細胞は狭小の間質を有し、乳頭状に増殖する像を示した。一方、基底膜側では扁平状の圧排像や乳頭状の侵入像および基底膜の不整部を認めた。また間質部には中等度の小細胞浸潤を認めた (写真 4-A)。

基底部の銀染色では明らかな基底膜の破綻と腫瘍細胞の侵入部を認めた (写真 4-B)。

強拡大では腫瘍細胞の角化異常、核分裂像、異型細胞などが目立ち腫瘍構築は極性の乱れを認めた。細胞増生は均一であるものの、central fibrovascular core の狭小などの所見から condyloma acuminatum や squamous papilloma と鑑別でき、verrucous carcinoma と診断した (写真 5)。

一方抽出標本をホルマリン固定後パラフィン切片を DNA プローブを用い in situ ハイブリッド法により

HPV の 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35 型を検索した結果、6 型, 11 型に陽性の赤紫色反応を認めた (写真 6)。

透過型電顕像の中拡大では核の異型、不整が目立ち、また細胞質の organelle の発達未熟な細胞 (A, B) と成熟した細胞 (C, D) が混在している (写真 7)。

強拡大では比較的幼若な細胞 (A, B) を認め、細胞質には tonofilament が豊富であり、ケラトヒアリン顆粒もところどころにみられた (B)。また核クロマチン濃度が高く異常分布する細胞 (A) も認めた。desmosome の発達は比較的よい。しかしわれわれが検索した範囲では核内のウイルス感染を示唆する所見は認められなかった (写真 8)。

III. 考 察

外陰癌は女性性器癌の 3~4% を占めており、その大部分は扁平上皮癌で、悪性の Papillary squamous tumor の報告は少ない。Väyrynen²²⁾ らは 49 例の Verrucous carcinoma を報告しその発生部位は子宮

写真 7 透過型電顕像 (×1800)

写真 8 透過型電顕像 (×6000)

頸部 14 例，腔 10 例，外陰 21 例であったとし，Partridge¹⁰⁾ の 41 例では頸部 18 例，腔 3 例，外陰 7 例に認めたとしている．頸部と外陰の発生はほぼ同数であるが，腔部は両者に比し少ない．これら悪性腫瘍は 1804 年 Martens と Tileius⁵⁾ が男性性器の疣贅状悪性病変と報告して以来，種々の名称のもとに報告されていた．1948 年 Ackerman¹⁾ は口腔内の高分化型疣贅状扁平上皮癌の組織像と特異的性格より verrucous carcinoma と命名した．

Verrucous carcinoma は従来 pseudo epith-

eliomatous hyperplasia, giant condyloma acuminatum, well-differentiated squamous cell carcinoma, atypical squamous cell papilloma などの名称で呼ばれていたが，Ackerman¹⁾，Kraus⁸⁾，Ramzy¹⁵⁾ などによりその組織学的特徴は，1) 高度分化型扁平上皮の過形成，2) 乳頭状増殖，3) hyperkeratosis や parakeratosis を持つ，4) 腫瘍細胞は均一で高度の異形成を欠く，5) central fibrovascular core の不規則，断裂，6) 基底膜の球状圧排像，7) 真珠形成や極性を認める，ことなどと報告された．疣贅状悪性病

変の中で condyloma acuminatum や高度分化型扁平上皮癌との鑑別が重要となる。本例は condyloma acuminatum とは central fibrovascular core の性状および基底膜の圧排像などにより、また高度分化型扁平上皮癌とは未分化な組織像を有さない、浸潤像などの点より組織学的に verrucous carcinoma と診断した。しかし、初回の試験切除の結果では深い生検を行わなかったため、基底膜の浸潤形態や central fibrovascular core の性状を正確に読むことができず condyloma accuminatum や giant papilloma などと鑑別診断が困難であった。このことは本腫瘍領域の確定診断には knife biopsy などによる深い生検が必要かつ重要であることを示している。

婦人科領域に発生する verrucous carcinoma の細胞診は近年、報告を散見する^{3,13,17,19}。1974年、Qizilbash¹³は高度の異型性、大きなクロマチンに濃染した核をもつ非角化型細胞の出現や多数の無核細胞そして核の濃縮した角化細胞を伴った fiber cell 様のものが認められると報告した。また子宮頸部に発生した verrucous carcinoma の細胞診の特徴を Torres¹⁸、千綿³、佐藤¹⁶らは 1) Dyskaryosis (円形核腫大、細顆粒状クロマチン)、2) 角化片、角化細胞、3) 真珠形成、4) Ghost cell、5) 細胞内空胞 (Perinuclear halo, 不整形空胞)、などと報告している。しかし、Pitkin¹¹らは condyloma acuminatum や papilloma そして verrucous carcinoma の細胞分化は比較的正常であるため細胞診による鑑別診断は困難であり、特に verrucous carcinoma の細胞所見は陰性を示すことが多いとしている。このことは谷¹⁷らの文献検索の11報告、13症例において、初回細胞診で悪性と判定されたのは2例に過ぎなかったとの報告と一致する。

今回のわれわれの腫瘍表面の擦過細胞診においても中層から旁基底型の異型細胞と軽度のクロマチン増量を示す裸核細胞を認めたものの悪性と診断することは困難であった。このことは細胞診のみの確定診断は困難であり、臨床経過、症状を参考にするとともに、十分な組織診が重要であることが確認された。

また Barua²らは verrucous carcinoma の細胞診による dyskaryotic cell を2つの type に分け、type 1は顆粒状のクロマチンと明瞭な核膜を持った類円形核が豊富な細胞質に囲まれた円形の細胞であり、type 2は細網状クロマチンと比較的細長い形の細胞質よりなる、小さくて赤いエオジン好性の細胞に分類されるとしている。われわれの症例でも type 1を示す旁基底

型の dyskaryotic cell を認めた。

透過型電顕所見は Partridge¹⁰、Kawagoe⁶、Prioleau¹²などにより報告されている。その特徴像は、1) 豊富な desmosome と interdigitating microvilli による細胞間結合、2) 豊富な tonofilament、3) keratinocyte に多量の glycogen 顆粒を含む、4) basal lamina は明らかでなく reduplication がみられる。などとしている。自験例では豊富な tonofilament を持ち、desmosome の発達も比較的よい。Basal lamina の reduplication は観察されなかったが従来の報告と一致していた。

ウイルス感染におけるコルポ所見は Reid, R. と Scalzi, P.¹⁴によると peripheral margin, color, vascular pattern, iodine staining の4項目が重要であるとし、18例の不顕性 HPV 感染を検討した結果、papilliferous countour 2例、indistinct whitening 2例、flocculated borders 3例、feathered edges 5例、irregular shapes 1例、satellite lesion 2例、straid borders 3例の軽度所見しか認められなかったのに対し、CIN では straight borders, peeling edge, internal border が多く両者では明らかな差があると報告している。

また verrucous carcinoma と HPV 感染との関連性を免疫学的に検索されている。性行為感染症として重要な尖形コンジローム、condylomata acuminata (papilloma) には HPV の6, 11型が90%以上に検出され²⁰、子宮頸癌、外陰癌やその前癌病変には HPV 16, 18型が40~80%に検出されたとの報告²¹をみる。今回の症例でも HPV の6, 11型に陽性所見を認めた。HPV 感染によって起こる疣贅は癌化と関連性が強いとされており今後さらにこの分野での研究が進むと考えられる。

IV. 結 語

腔壁に発生した verrucous carcinoma につき報告した。摘出標本にて最終診断が可能であった症例ではあるが、細胞診、コルポ診、生検による検討では苦慮した。本症例では HPV 感染との関連性が強く6型、11型の陽性所見を得た。臨床的には放射線の感受性が低いこともあり、腫瘍の発育状態や経過に悪性を疑う余地のある時には広く深い生検を行うとともに早期の手術療法が大切である。

稿を終るにあたり、寺島芳輝教授の御校閲に深謝致します。

Summary

A rare case of verrucous squamous cell carcinoma of vagina is reported. The cyto-histological features of this case were studied by means of transmission electron microscope and light micro-scope. HPV screening by in situ hybridization was done.

Cytologic examination revealed a large number of dysplastic cells with features of intermediate to parabasal cell type having cyanophilic stainability.

Histological examination showed papillary growth with a marked tendency of keratinization, which involved irregular fibrovascular cores. A site of basement membrane ruptures was also recognized. Koilocytosis was not remarkable.

Detection for HPV revealed positivity in type 6 and 11, showing strong suggestion for HPV infection.

Transmission electron microscopic observation revealed various degree of anaplasia of nuclei and poorly developed organella. Well developed desmosomes and tonofilaments with keratohyaline granules were also demonstrated.

Above morphological feature it's able to discriminate this case from either condyloma and papilloma.

文 献

- 1) Ackerman, L.V. : Verrucous carcinoma of the oral cavity, *Surgery* 23 : 670~678, 1948.
- 2) Barua, R. et al. : Verrucous carcinoma of the cervix, *Cancer*, 30 : 430~434, 1972.
- 3) 千綿教夫・他 : 子宮頸部 Verrucous carcinoma の 1 例, *日臨細胞誌*, 20 : 583~588, 1981.
- 4) Foye, G. et al. : Verrucous carcinoma of the vulva, *Obstetrics and Gynecology*, 34 : 484~488, 1969.
- 5) Gallousis, S. : Verrucous carcinoma, *Obste. & Gynec.*, 40 : 502~507, 1972.
- 6) Kawagoe, K. et al. : Verrucous carcinoma of the uterine cervix, *Acta Obstet. & Gynec., Jpn.*, 36 : 617, 1984.
- 7) 岸 基也・他 : 子宮頸部の Verrucous carcinoma の一例, *臨婦産*, 33 : 399~402, 1979.
- 8) Kraus, A. et al. : Verrucous carcinoma, *Cancer*, 19 : 26~28, 1966.
- 9) Lucas, W.E. et al. : Verrucous carcinoma of the female genital tract, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 199 : 435~440, 1974.
- 10) Partridge, E.E. et al. : Verrucous lesion of the female genitalia, *Am. J. Obst. Gynec.*, 137 : 412~424, 1980.
- 11) Pitkin, R.M. & Kent, T.H. : Papillary squamous lesions of the uterine cervix, *Am. J. Obst. Gynecol.*, 85 : 440~446, 1963.
- 12) Prioleau, P.G. et al. : Verrucous carcinoma, *Cancer*, 45 : 2849~2857, 1980.
- 13) Qizilbash, A.H. : Papillary squamous tumors of the uterine cervix, *Am. J. Clin. Pathol.*, 61 : 508, 1974.
- 14) Reid, R. and Scalzi, P. : Genital warts and cervical cancer, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 153 : 611~618, 1985.
- 15) Ramzy, I. et al. : Verrucous carcinoma of the vagina, *A. J. C. P.* 65 : 644~653, 1976.
- 16) 佐藤英五・他 : 極めて稀な子宮頸部の Verrucous carcinoma の一例, *日臨細胞誌*, 24 : 575~581, 1985.
- 17) 谷 啓光・他 : 子宮頸部 Verrucous carcinoma と高分化型扁平上皮癌の 2 例, *日臨細胞誌*, 25 : 1092~1096, 1986.
- 18) Torres, E.F. et al. : Verrucous carcinoma of the cervix uteri, *Acta Cytol.*, 25 : 307~309, 1981.
- 19) 山崎正人・他 : 子宮頸部の Verrucous squamous cell carcinoma の一例, *産婦進歩*, 29 : 89~93, 1977.
- 20) Yoshikawa, H. et al. : Occurrence of human papillomavirus type 16 and 18 DNA in cervical carcinoma from Japan, Patient age and histological type, *Gann*, 76 : 667, 1985.
- 21) Yoshikawa, H. et al. : Human papillomavirus DNA in female condylomata, *Acta Obstet. Gynecol. Jpn.*, 37 : 1225, 1985.
- 22) Väyrynen, M. et al. : Verrucous squamous cell carcinoma of the female genital tract, report of three cases and survey of the literature, *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 19 : 351~356, 1981.