症 例

子宮頸部 Adenoid Basal Carcinoma

その細胞学的特徴と組織学的鑑別

——本邦第1例報告——

長野県厚生連篠ノ井総合病院検査科¹⁾, 同 病理科²⁾, 同 産婦人科³⁾
 中村恵美子¹⁾ 滝沢 雅美¹⁾ 清水 敏夫¹⁾ 塚田 浩教¹⁾
 西沢 由理¹⁾ 川口 研二²⁾ 木村 薫³⁾

子宮頸部 adenoid basal carcinoma (ABC) は、1966 年に Baggish, Woodruff によって、basal cell variant の扁平上皮癌として初めて記載された。本疾患は細胞異型の弱い basaloid cell が小型の充実性細胞巣を形成し、部位によっては扁平上皮や腺上皮様分化や adenoid cystic carcinoma (ACC) 様構造を示す浸潤性病変である。浸潤部の間質反応は乏しく、脈管侵襲やリンパ節、および遠隔転移はまれであり、予後は一般に良好である。また高率に扁平上皮内癌 (CIS) を合併する。これまでに英文で 20 例あまりの報告があるが、われわれが調べた限りでは、本邦での報告は認め得ない。今回、われわれは癌検診で発見された CIS を伴う 60 歳の ABC 例を経験した。細胞診では、N/C 比でクロマチン増量の著明な小型の類円形ないし紡錘形細胞からなる重積性の細胞集塊がみられ、一部に腺腔様構造もみられた。細胞像からは、腺異形成、腺癌、小細胞非角化型扁平上皮癌および腺様嚢胞癌が考えられた。組織学的には皮膚の基底細胞癌 (BCC) に類似していた。免疫組織化学的にも、CAM 5.2 が陽性であったが、epithelial membrane antigen (EMA), S-100 蛋白, CEA はいずれも陰性であり、BCC と類似の所見を示した。また局所での浸潤が主体で、転移はほとんどみられない点も皮膚の BCC と共通していた。これらのことにより ABC と BCC は腫瘍発生のうで類似性の高い腫瘍と考えられた。

Key words: Adenoid basal carcinoma—Cytology—Case report

I. はじめに

Adenoid basal carcinoma of the uterine cervix—the first case report in Japan

Emiko NAKAMURA¹⁾, C.T., J.S.C., Masami TAKIZAWA¹⁾, C.T., I.A.C., Toshio SHIMIZU¹⁾, C.T., I.A.C., Hiromichi TSUKADA¹⁾, M.T., Yuri NISHIZAWA¹⁾, M.T., Kenji KAWAGUCHI²⁾, M.D., Kaoru KIMURA³⁾, M.D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Department of Surgical Pathology, ³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Shinonoi General Hospital

論文別刷請求先 ☎ 388 長野県長野市篠ノ井会 666 の1 篠ノ井総合病院検査科 中村恵美子

平成 6 年 8 月 15 日受付

平成 7 年 4 月 28 日受理

子宮頸部 adenoid basal carcinoma (以下 ABC) は、閉経後の比較的高齢者にみられるまれな腫瘍で、1966 年に Baggish, Woodruff により浸潤性扁平上皮癌の中から分けられた。組織学的には、扁平上皮様分化を示す小型の未分化な基底細胞様の細胞からなる癌で、皮膚腫瘍にみられる cylindromatous pattern や adenoid cystic variety を示し、上皮内癌を伴うことが多い。またその予後は一般に良好とされている。鑑別疾患として、小細胞非角化型扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、adenoid cystic carcinoma (以下 ACC) など

があげられる。これらの癌は比較的早い時期に転移を起こし予後不良であるのに対して、ABCは局所での浸潤が主で、転移もほとんどみられない予後良好な腫瘍であることから、鑑別の意義はきわめて大きい。またABCは肉眼所見に乏しく、高率に合併する扁平上皮内癌や上皮内腺癌、あるいは微小浸潤癌に対する精査の過程で偶然発見されることが多いのも特徴である。われわれは子宮癌検査でclass V、生検組織で初期浸潤癌の疑いと診断され、摘出子宮頸部の組織学的検索で本邦第1例と考えられるABCを認めたので、その細胞および組織所見について述べ、さらに鑑別疾患や組織発生についても考察を加え報告する。

II. 症 例

患 者：60歳，女性，主婦
主 訴：子宮頸癌の精査目的
家族歴：特記すべきことなし

写真1 重積性の強い小型細胞よりなる不整形細胞集塊と出血性背景 (Pap. 染色, $\times 200$)

写真3 腺腔様構造を示す細胞集塊 (Pap. 染色, $\times 250$)

既往歴：初経16歳，閉経45歳，2経産

現病歴：1993年2月，他院での癌検診で頸部擦過細胞診class IVと判定された。コルポスコピー下に生検され，子宮頸部扁平上皮癌（小細胞非角化型）と診断された。同年3月，精査，治療の目的で当院産婦人科を紹介された。生検の結果，初期浸潤癌の疑いと診断され4月19日に準広汎性子宮全摘出術兼リンパ節廓清術が施行された。

III. 細胞診所見

出血性背景に，不規則な細胞配列を示す不整形の重積性細胞集塊がみられた（写真1）。集塊は細胞質に乏しく比較的均一な小型の紡錘状または類円形細胞からなっていた。核は円形ないし類円形で，N/C比は大，クロマチンは濃縮状で核形の不整があり，核小体は不明瞭であった。重積性細胞集塊のほかに，シート状配列を示す細胞集塊（写真2）や，一部に腺腔様配

写真2 類円形から紡錘状の基底細胞様細胞からなる細胞集塊 (Pap. 染色, $\times 132$)

写真4 扁平上皮型異型細胞のシート状集塊 (Pap. 染色, $\times 250$)

写真5 子宮頸部弱拡大。小型の腫瘍胞巣が間質反応をほとんど伴わず、密な浸潤を示している。表面は平滑である (H-E 染色, ×5)

写真7 adenoid cystic carcinoma 様の偽腺腔構造を示し浸潤する細胞集塊 (H-E 染色, ×10)

写真6 基底側に nuclear palisading を示す充実性胞巣 (H-E 染色, ×25)

写真8 中心に扁平上皮への分化を混在する ACC 様細胞集塊 (H-E 染色, ×25)

列を伴う細胞集塊もみられた (写真3)。また背景には、細胞質の比較的広い扁平上皮型異型細胞の集塊も散見された (写真4)。

IV. 病理組織学的所見

摘出子宮は腔長 5.0 cm で、頸部は平滑で肉眼的に病変を指摘することはできなかった。

組織学的には、比較的小型の不整形な充実性胞巣が間質反応をほとんど伴わず、頸部の 2/3 の深さまで浸潤していた (写真5)。腫瘍胞巣の辺縁では、小型紡錘状で N/C 比の高い基底細胞様の細胞の核が palisading 配列を示していた (写真6)。腫瘍胞巣には、敷石状充実性配列を示すものから cystic に拡張するもの、扁平上皮への分化を伴うものおよび ACC 類似の偽腺腔を作るものまで多彩な像が認められた (写真7, 8)。また表層には扁平上皮内癌を伴ってい

写真9 表層にみられた上皮内癌 (H-E 染色, ×25)

た (写真9)。郭清されたリンパ節は 31 個で、転移は認められなかった。

V. 免疫組織化学的所見

CAM 5.2 (Becton Dickinson), S-100 蛋白

(DAKO), α -smooth muscle actin (α -SMA) (DAKO), CEA (DAKO), および EMA (DAKO) を labelled streptavidin biotin complex 法で染色した。CAM 5.2 はほぼすべての癌細胞に陽性であったが、CEA と EMA は胞体の豊富な polygonal な細胞にのみ陽性であった。また S-100 蛋白と α -SMA はいずれも陰性であった。

VI. 考 察

1966 年, Baggish & Woodruff¹⁾ は特徴的な組織構築と臨床像を示す basal cell type の子宮頸癌 3 例を adenoid basal carcinoma (ABC) として報告した。その後の報告^{2,3)}は少なく、Ferry & Scully (1988)⁴⁾ による総括的な 14 例の報告を合わせても、現在まで 20 例あまりの記載がみられるのみである。われわれが調査し得たかぎり国内での報告はなく、本例は本邦第 1 例目の子宮頸部 ABC と思われる。

子宮頸部 ABC は浸潤性病変であるにもかかわらず、腫瘍形成や潰瘍形成などの肉眼所見に乏しい^{5,6)}。組織学的には、基底細胞様の未分化な細胞が皮膚の cylindroma や basal cell carcinoma (BCC), あるいは adenoid cystic carcinoma (ACC) 様の構築を呈し、部位によっては扁平上皮への分化も認められる。浸潤部周囲の間質反応が乏しいのを特徴とし、また扁平上皮型の上皮内癌の合併が高率に認められる。予後は通常の浸潤性扁平上皮癌に比べて、きわめて良好である^{5,6)}。

子宮頸部 ABC の細胞診所見について記載した論文は認め得ない。本症例では壊死や炎症細胞のほとんどない出血性背景に、結合性の強い大小の重積性細胞集塊がみられた。構成細胞は N/C 比の大きな小型の紡錘形ないし類円形の細胞であった。核は小型、不整形で、著明なクロマチン増加を伴っていたが、核小体は不明瞭であった。また小型の紡錘状細胞が扁平上皮様のシート状配列を示す集塊や、細胞質の乏しい未分化な小型細胞の腺腔様配列を認める集塊もみられた。背景に子宮頸部扁平上皮の中層および表層に由来する異型細胞が散見されたこともあって、細胞診による組織型の推定はきわめて困難であった。扁平上皮とも腺上皮ともとれる小型の未分化な細胞像から、小細胞非角化型扁平上皮癌、腺異形成、腺癌、腺扁平上皮癌、および ACC などが考えられた。

病理組織像からふりかえてみると、われわれの観

察した細胞診所見は頸部に浸潤する多彩な腫瘍胞巢を反映していたものと考えられる。すなわち、基底細胞様細胞の集塊に扁平上皮様分化、囊胞状腺構造、および ACC 様の偽腺腔構造を認め、さらに背景に異型扁平上皮細胞の混在を認めた。細胞学的な鑑別として、小細胞非角化型の扁平上皮癌では、はるかに細胞異型が強く、核の大小不同が目立ち、しかも腺様構造を示すことはまれで、細胞の散在傾向が強い。また small cell carcinoma (SCC) でも細胞は散在傾向を示し、核も ABC に比べて大型で異型が強い。さらに腺構造やシート状配列もみられないのが普通である。一般に、腺癌では細胞も大きく、核は遍在し、核異型も強く、核小体も目立つ。また腺異形成および上皮内腺癌では比較的柔らかな厚みのない細胞質で、核は遍在しており、クロマチンも繊細である。ACC の細胞像とは類似性が高いと考えられるが、われわれは子宮頸部の ACC は経験していない。しかし他臓器の ACC から類推すると、扁平上皮様のシート状配列や小型の紡錘状異型細胞からなる重積性の強い集塊は、ACC においては出現しにくいと考えられる。

腺上皮とも扁平上皮とも判定しかねる小型の異型細胞からなる重積性の細胞集塊がみられ、腺腔様配列を混在する場合には、ABC を疑ってみる必要がある。また背景に扁平上皮型の上皮内癌や異形成に由来する細胞がみられ、上記の小型の腫瘍細胞との間に細胞異型の不均衡や不連続性がみられる場合は、ABC の可能性が高まる。

病理組織学的にも、小細胞非角化型の扁平上皮癌、SCC および ACC が鑑別されなければならない。小さな組織片では確定診断のつけられない場合があるが、切除材料の全断面を観察すれば、その特徴的構築と細胞異型の程度から診断は比較的容易であろう。しかし本疾患がかなりまれなこともあって、その概念を知らない場合は小細胞型の扁平上皮癌、腺扁平上皮癌または ACC などと混同されていることが考えられる。

このほか、鑑別疾患としてあげられるまれな腫瘍に basaloid carcinoma (類基底細胞癌) の報告⁷⁾がある。これは vulva に好発する腫瘍で、Ferry & Scully⁴⁾ は ABC と同一視している。しかし記載をみる限り、ACC や扁平上皮癌の要素がないことや、肉眼的に潰瘍を作りやすいなど異なった点がある。また食道においても、ACC から分けられた同様の組織像を示す腫瘍の報告⁸⁾があるが、予後がきわめて悪いという点で異なっている。

免疫組織化学的検索はABCと上記のすべての病変の鑑別に役立つ。扁平上皮癌, SCC, 腺扁平上皮癌, および basaloid carcinoma の腫瘍細胞は上皮性腫瘍マーカーとされる cytokeratin (CAM 5.2) および EMA がともに陽性であるのに対して, ABC の基底細胞様細胞は CAM 5.2 陽性であるが, EMA は陰性である。鑑別が特に問題となる ACC では, S-100 蛋白と CEA が陽性であり, 二細胞性を示していることが証明される⁴⁾。

そのほかカルチノイド腫瘍も鑑別にあげられるが, その組織学的鑑別は困難ではない。

最後に組織発生から子宮頸部 ABC を考えてみる。基底細胞 basal cell あるいは類基底細胞 basaloid cell から構成される腫瘍は皮膚や唾液腺に多くみられ, 生物学的悪性度の点で ACC との鑑別が問題となる。特に唾液腺の basal cell adenoma と診断される腫瘍の一部には, ACC と同様の生物学的態度を示すものがあり, 形態像のみからその予後を判定することの難しさを示している。このような基底細胞型の腫瘍の特徴は, N/C 比の大きな核クロマチンに富む未分化な基底細胞が充実性胞巣の辺縁で核の palisading 配列を示すこと, また特異な間質反応を示したり, 腺上皮および扁平上皮への分化傾向や ACC 様構造を混在したり, 多彩な病理組織像をとることにある。このようにしてみると, basal cell type の癌としての特徴をもつ子宮頸部の ABC は, 本来, 唾液腺成分の存在しない子宮頸部の被覆扁平上皮における基底細胞を origin とする基底細胞癌と考えることもできる。免疫組織化学的研究の結果^{9,10)}もこれを支持するものであり, また腫瘍の生物学的態度や完全切除により治癒可能な予後のよい腫瘍である点も皮膚の基底細胞癌に似ており, 腫瘍発生を考えるうえで興味深い共通点といえる。しかし, 腺異形成や扁平上皮内癌を高率に合併する点は特異的といえるし, また human papilloma virus との関連も不明であり, 今後は子宮頸部の特異性を踏まえた検討が課題である。

VII. 結 語

子宮頸部 ABC はきわめてまれな腫瘍であるが, 特徴的な組織像から診断は比較的容易である。細胞診では, クロマチンの増量を示す小型細胞の重積性細胞集塊, 扁平上皮様のシート状集塊, 集塊における腺腔様配列などに注意すれば, ある程度組織型を推測するこ

とは可能と思われる。その際小細胞非角化型扁平上皮癌や ACC との鑑別が最も重要となる。

Summary

Adenoid basal carcinoma (ABC) of the uterine cervix is an extremely rare disease and only 20 cases have previously been reported in English. We present the first Japanese case of ABC, occurring in a 60-year-old female who underwent a modified radical hysterectomy with a tentative diagnosis of early-invasive epidermoid carcinoma. Cytologic smear results of the cervix are summarized as follows: 1) dense cellular aggregates and rather flat cellular sheets composed of small, basaloid cells with oval to elongated nuclei, dense chromatin, and inconspicuous nucleoli were present. 2) glandular structures were sometimes seen in cellular aggregates. 3) atypical intraepithelial squamous components were present in the background. Histologically, ABC is characterized by small nests and cords of uniform round or oval small cells, with scant cytoplasm and small dark nuclei. There are some foci with squamous differentiation, pseudoglandular structures, usually seen in adenoid cystic carcinoma, intraepithelial atypical squamous components and little stromal reaction. In view of its excellent prognosis, ABC should be distinguished from squamous cell carcinoma with basaloid features, small cell carcinoma, adenoid cystic carcinoma and adenosquamous carcinoma.

文 献

- 1) Baggish, M.S., Woodruff, J.D. Adenoid-basal carcinoma of the cervix. *Obstet. Gynecol.* 1966; 28: 213~218.
- 2) Baggish, M.S., Woodruff, J.D. Adenoid basal lesions of the cervix. *Obstet. Gynecol.* 1971; 37: 807~819.
- 3) Van Dinh, T., Woodruff, J.D. Adenoid cystic and adenoid basal carcinomas of the cervix. *Obstet. Gynecol.* 1985; 65: 705~709.
- 4) Ferry, J.A., Scully, R.E. "Adenoid cystic" carcinoma and adenoid basal carcinoma of the uterine cervix. A study of 28 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1988; 12: 134~144.
- 5) Kurman, R.J., Norris, H.J., Wilkinson, E. Atlas of tumor pathology, third series fascicle 4, tumors of the cervix, vagina, and vulva. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1990: 101~103.
- 6) Clement, P.B., Young, R.H. Tumors and tumorlike lesions of the uterine corpus and cervix. New York:

- Churchill Livingstone, 1993 : 123~124.
- 7) Daroca, Jr. P.J., Dhurandhar, H.N. Basaloid carcinoma of uterine cervix. *Am. J. Surg. Pathol.* 1980 ; 4 : 235~239.
- 8) Rosai, J. Basaloid carcinoma. *Ackerman's Surgical Pathology*, 7th ed, CC Mosby, St Louis, 1989 : 480~481.
- 9) Wick, M.R., Swanson, P.E. Primary adenoid cystic carcinoma of the skin. A clinical, histological, and immunocytochemical comparison with adenoid cystic carcinoma of salivary glands and adenoid basal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1986 ; 8 : 2~13.
- 10) Gatter, K.C., Pulford, K.A.F., Vanstapel, M.J., Roach, B., Mortimer, P., Woolston, R.E., et al. An immunohistological study of benign and malignant skin tumours : epithelial aspects. *Histopathology* 1984 ; 8 : 209~227.
-