症 例

Microglandular パターンを伴った子宮内膜類内膜腺癌の 1 例

自治医科大学病理学教室¹⁾, 同 産婦人科学教室²⁾

川井 俊郎¹⁾ 藤井 丈士¹⁾ 高屋敷典生¹⁾ 久保野幸子¹⁾
大和田倫孝²⁾ 斎藤 建¹⁾

今回われわれは、子宮内膜に発生した microglandular adenocarcinoma の 1 例を経験したので報告する。症例は 65 歳女性、不正性器出血を主訴とし受診した。超音波検査にて内膜増殖症が疑われ内膜細胞診、組織診が施行された。その細胞像は、小型でやや大小不同を示す微小腺管構造が特徴的で、粘液貯留により嚢胞状に拡張した腺管内には好中球がみられ、一部で集簇し微小膿瘍状を呈した。腺管周囲の重積性の構成細胞は円形核、細顆粒状のクロマチン、明瞭な核小体をもち核間距離は不均等であった。細胞内粘液による核圧排像やシート状配列にみられた豊富な細胞質から、高分化な粘液性腺癌と診断された。

生検組織診でも、頸部に発生する microglandular hyperplasia に類似した組織像であったが、内膜から得られた検体であること、細胞異型がみられることから診断確定のため子宮内膜全面搔爬が行われた。その組織像もほとんど生検と同様であったが、一部に類内膜腺癌の組織像が得られ、microglandular adenocarcinoma と診断、子宮が摘出された。手術標本では、腫瘍の大部分は microglandular な構造を有する乳頭状増殖であったが、深部の腫瘍は定型的な類内膜腺癌 (G 1) で、子宮筋層に浸潤していた。

Key words : Uterine cancer — Cytology — Microglandular adenocarcinoma — Case report

I. はじめに

子宮内膜 microglandular adenocarcinoma (以下 MGA) は子宮体部粘液性腺癌の一亜型とされる¹⁾きわめてまれな腫瘍である。子宮頸部にはしばしば微小

腺過形成 (microglandular hyperplasia : 以下 MGH) が発生し、MGA との鑑別が問題となる。今回われわれは子宮内膜 MGA の 1 例を経験したので、その細胞像と組織像に加え、若干の文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者 : 65 歳, 3 妊・2 産

主 訴 : 不正性器出血

家族歴, 既往歴 : 特記すべきことなし。経口避妊薬の使用なし

現病歴 : 平成 10 年 8 月上旬から不正性器出血を自覚、8 月 11 日当院産婦人科を受診した。超音波検査により内膜肥厚の所見があり、子宮内膜増殖症の疑い

A case of endometrial adenocarcinoma with microglandular hyperplasia-like pattern

Toshiro KAWAI¹⁾, M.D., M.I.A.C., Takeshi FUJII¹⁾, M.D., Norio TAKAYASHIKI¹⁾, M.D., Sachiko KUBONO¹⁾, C.T., I. A.C., Michitaka OOWADA²⁾, M.D., Ken SAITO¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Jichi Medical School

論文別刷請求先 〒 329-0431 栃木県河内郡南河内町大字薬師寺 3311 の 1 自治医科大学病理学教室 川井俊郎

平成 11 年 7 月 14 日受付

平成 11 年 10 月 15 日受理

で子宮内膜細胞診, 組織診が施行された. エンドサイト法による細胞診陽性 (Class V), 組織診でも内膜癌が疑われたが診断の確定のため9月24日子宮内膜全面搔爬術を施行し, 組織学的にMGAと診断された. 11月9日子宮および両側付属器・大網摘出, リンパ節廓清が行われた. 術後の経過は良好で, 術後8ヵ月, 外来にて経過観察中である.

III. 細胞所見

背景は粘液性で, 多数の散在する好中球と少数のマクロファージがあり, 壊死組織は認められなかった. 比較的単調で豊富に採取された腫瘍細胞は, ごくわずかに含まれた非腫瘍性内膜腺細胞と比較して大型の細胞で, 低倍では乳頭状を示し, その中の小型でやや大小不同を示す微小腺構造が特徴的であった (Photo.

1). いくつかの嚢胞状に拡張した腺管内には, 腺管上皮との間に細胞成分に乏しい部を介して, 中央に好中球が集簇する微小膿瘍の像を示した (Photo. 2). この嚢胞部の外側には重積性の細胞があり, 核は円形でクロマチンは細顆粒状, 核小体は明瞭で多くは1個認められ, 核の大小不同は軽度だが核間是不均等, 細胞境界は不明瞭で細胞質は淡く, やや橙色がかった粘液をもつ細胞が混在した (Photo. 3). この充実性細胞集団の中にも好中球が散見された. 嚢胞構造を示さない重積性の強い部位においても, 明るい腺様の構造がうかがえた (Photo. 4). 小集塊で出現している腫瘍細胞は, 軽度重積性で核間是不均等, 粘液貯留による核の圧排像が認められた (Photo. 5). より平面的に配列し, 豊富な粘液状細胞質をもつ細胞も出現した (Photo. 6).

Photo. 1 Lower magnification of the endometrial smear showing a papillary structure composed of various-sized microglands (Pap., ×20)

Photo. 3 Tumor cells showing round nuclei, fine granular chromatin and small but distinct nucleoli. Note the mucin-filled cells in this cluster (Pap., ×100)

Photo. 2 Cystically dilated microglands with aggregations of neutrophils in the lumen (Pap., ×100)

Photo. 4 A cluster showing marked overlapping of nuclei and glandular clear spaces (Pap., ×40)

Photo. 5 A cluster composed of mucinous cells sometimes showing peripherally displaced nuclei by mucinous content (Pap., $\times 100$)

Photo. 6 A cluster showing abundant mucinous cytoplasm with scattered neutrophils (Pap., $\times 100$)

Photo. 7 Histological finding of the endometrial biopsy specimen: A papillary structure composed of several packed microglands (H-E, $\times 4$)

Photo. 8 Higher magnification showing micro-or cystically-dilated glands with luminal mucin and scattered or sometimes aggregated neutrophils (H-E, $\times 20$)

IV. 病理学的所見

1. 生検

微小な腺管構造からなる組織群は、中央に血管、間質からなる軸をもち、全体として乳頭状を示した (Photo. 7)。表層の上皮は扁平化し粘液をいれ嚢胞状となり、深部では立方から低円柱上皮により形成される腺管構造が明らかであった。嚢胞状の腺管内には好中球があり、その一部は集簇して微小膿瘍状を呈した。好中球浸潤は上皮内や間質にも散見された (Photo. 8)。全面搔爬により得られた生検材料もほとんど同様の組織所見であったが、標本の一部に、乳頭状の中央部つまり深部にあたる部位に、高円柱上皮が密に配列し、篩状構造や多数の分裂像がある組織が認められ、通常の内膜型腺癌と同じ組織像を示した

(Photo. 9)。粘液部はPAS、アルシアン・ブルー、ムチカルミン染色陽性で、免疫組織化学では、腫瘍細胞はCEA陽性であった。

2. 手術標本

肉眼的には、子宮底部から体部にかけて 3.3×3 cm の範囲の内膜が粗造に肥厚していた (Photo. 10)。組織学的には、表層部では生検で採取された組織と同様の微小腺過形成に類似した腫瘍の乳頭状増殖であった (Photo. 11)。しかし下部では高円柱上皮が密に増殖し、back-to-back 像や多くの核分裂像を有し、通常型の類内膜腺癌 (G 1) の所見であった (Photo. 12)。腫瘍組織は筋層内にわずかに浸潤していたが、リンパ節転移は認められなかった。

Photo. 9 Endometrial curettage specimen showing typical endometrial adenocarcinoma in addition to microglandular pattern (H-E, $\times 10$)

Photo. 11 Histological finding of the resected specimen: The surface tumor tissue has a microglandular pattern. The underlying typical endometrial adenocarcinoma has infiltrated into the muscle layer (H-E, $\times 4$)

V. 考 察

MGHは、Taylorら²⁾によって1967年“atypical endocervical hyperplasia”として初めて報告された疾患で、Candyら³⁾はその原因を経口避妊薬と考え“progestogen-induced adenomatous hyperplasia”と題して報告した。Kyriakosら⁴⁾はこの病変をMGHと命名し、以後経口避妊薬使用者や妊婦に多いことから、progesteroneによる変化と考えられてきたが、経口避妊薬を使用していない患者や閉経後にも発生することが指摘された。

他方MGHが注目されたもう一つの理由は腺癌との鑑別がある。Candyら³⁾は12例中7例を頸癌と診断し、経口避妊薬使用者における内頸部の増殖性病変

Photo. 10 Macroscopic appearance of the resected uterus showing a rough and hypertrophic endometrium

Photo. 12 Higher magnification of the Photo. 11. This adenocarcinoma shows both microglandular and endometrial patterns (H-E, $\times 10$)

の診断には注意が必要とされた。そしてMGHが良性病変であるという認識は広く定着していった。

しかしながらMGHにも異型を有する症例があることをYoungら⁵⁾は指摘し、癌に似た、つまり明細胞癌と診断された特徴ある組織像を伴ったMGHの5例を報告した。その組織像は、充実性、シート状細胞増殖、偽浸潤像、豊富な間質の硝子化、印環細胞、鉸型細胞 (hobnail cell)、中等度の核異型、ときに認められる分裂像であり、これらはすべて定型的なMGHに移行したと述べている。

さらにYoungら⁶⁾はこれとは反対のMGHに類似する子宮癌の6例を報告している。1例は頸部、5例は体部の発生で、4例はホルモン使用者であった。最初の病理学的検査で2例は良性と誤診、4例は良悪不明とされていた。明瞭な微小腺過形成の構造と、粘液性分泌物および多数の急性炎症細胞が認められた。子

宮摘出後すべての症例に、より定型的な癌の存在があり、3例は粘液性腺癌、2例は粘液性腺癌と内膜型癌の混合型、頸部発生は内頸型腺癌と診断された。Zaloudek ら¹⁾も最初 MGH と診断され、後に内膜異型増殖として子宮摘出された2例を報告し、内膜粘液性腺癌の亜型として microglandular adenocarcinoma と命名している。その病態は症例が少なくいまだ不明な点が多い。Young ら⁶⁾と Zaloudek ら¹⁾の8例中子宮体部に発生した7例の浸潤度は、4例が内膜内、1例が表層浸潤、2例が筋層1/3以内に浸潤していた。転移については記載がなく、2例が1年間生存と記載されているのみである。

次に MGH の細胞像について述べる。Yahr ら⁷⁾は MGH を有する25例の内頸部塗抹標本を検討し、10例に異常なし、15例に軽度の腫大した内頸細胞を認め、核の肥大や小さい核小体を示した。そのうち4例の中等度に腫大した内頸細胞は大きな空胞やムチン、中等度に肥大した核、均等に分布する細顆粒状のクロマチン、小型の核小体をもったと記載している。そして MGH のない7例の検討でも同様の細胞がみられ、Koss の教科書の記載のように、これらの変化は特異的なものではなく、MGH と無関係な再生変化や過形成と区別できないと結論づけている。本邦でも上坊ら⁸⁾が MGH の1例を報告しているが、腺由来のものであることを示唆する所見は認められなかったと記載している。しかし最近になって Alvarez-Santin ら⁹⁾は微小腺過形成の2〜3次元構造は特徴的と報告しており、これは組織学的構築を細胞診標本で観察可能とした、採取方法の進歩によるものと思われる。

検索の限りでは MGA の細胞像の記載はこれまでなく、Zaloudek ら¹⁾の2例ではパパニコロウ塗抹標本は正常であったと述べている。今回の症例では、大きな集塊において微小腺過形成様構造は明瞭であり、大小の粘液貯留腺管、好中球が散在あるいは集簇する像は MGH 的像として容易に認識された。

では良悪の鑑別はどうであろうか。MGH 様構造を形成する細胞が同時に採取されている非腫瘍性内膜腺細胞より大型の細胞集団であること、細胞内外の粘液産生がみられること、強い重積性や核間距離の不均等がみられることに加え、大量にかつ均一に内膜から採取されたことから陽性と判定した。

Young ら⁶⁾は、検体起源の知識なしには MGH と MGA の鑑別は出来ないと述べている。Jacques ら¹⁰⁾は116例の類内膜腺癌を検討し、7例に表層の変化と

して MGH に類似した構造を見出した。そして表層が下部の腺癌部より異型に乏しいことを指摘し、他の良性変化とともに生検での診断には注意が必要であると報告している。MGH が良性の変化であることは広く認識されてきたが、MGH の像を呈する内膜癌の亜型ないし内膜癌の表層変化が存在すること、異型のある MGH が存在することは重要で、特に内膜から MGH 様細胞が採取された場合には、その診断には慎重な配慮が必要であることを示した症例であった。

Abstract

Background : Microglandular adenocarcinoma of the endometrium is a newly recognized rare form of mucinous adenocarcinoma. We report the cytological and histological findings of a case of endometrial microglandular adenocarcinoma.

Case : A 65-year-old woman visited a hospital complaining of an irregular genital bleeding. Endometrial hyperplasia was suspected, and echo examination, endometrial cytology and biopsy were performed. The cytological preparation was characterized by a papillary proliferation composed of many microglands. Scattered and sometimes aggregated neutrophils in cystically dilated glands were seen. Overlapping of nuclei, glandular structures and abundant mucinous cytoplasm revealed a mucinous adenocarcinoma. Endometrial biopsy showed a histological pattern that mimicked a microglandular hyperplasia of the cervix. Finally, a diagnosis of endometrial microglandular adenocarcinoma was made by curettage specimen. Hysterectomy specimen showed surface conspicuous microglandular proliferation and underlying typical endometrial adenocarcinoma which had invaded into the uterine muscle layer.

Conclusion : When microglandular hyperplasia-like cells are seen in endometrial cytologic specimens, it is important to consider microglandular adenocarcinoma, a rare distinctive variant of endometrial mucinous adenocarcinoma.

文 献

- 1) Zaloudek, C., Hayashi, G.M., Ryan, I. P., Powell, C. B., Miller, T.R. Microglandular adenocarcinoma of the endometrium: A form of mucinous adenocarcinoma that may be confused with microglandular hyperplasia of the cervix. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1997; 16: 52~59.
- 2) Taylor, H.B., Irey, N.S., Norris, H.J. Atypical en-

- docervical hyperplasia in women taking oral contraceptive. JAMA 1967 ; 202 : 637~639.
- 3) Candy, J., Abell, M.R. Progestogen - induced adenomatous hyperplasia of the uterine cervix. JAMA 1968 ; 203 : 85~88.
 - 4) Kyriakos, M., Kempson, R.L., Konikov, N.F. A clinical and pathologic study of endocervical lesions associated with contraceptives. Cancer 1968 ; 22 : 99~110.
 - 5) Young, R.H., Scully, R, E. Atypical forms of microglandular hyperplasia of the cervix simulating carcinoma. Am. J Surg. Pathol. 1989 ; 13 : 50~56.
 - 6) Young, R.H., Scully, R.E. Uterine carcinomas simulating microglandular hyperplasia. Am. J Surg. Pathol. 1992 ; 16 : 1092~1097.
 - 7) Yahr, L.J., Lee, K.R. Cytologic findings in microglandular hyperplasia of the cervix. Diag. Cytopathol. 1991 ; 7 : 248~251.
 - 8) 上坊敏子, 蔵本博行, 大野英治, 今井忠朗, 伊藤陽子, 中 英男. 子宮頸部 Microglandular Hyperlasia の細胞および組織所見. 日臨細胞誌 1979 ; 18 : 275~279.
 - 9) Alvarez-Santin, C., Sica, A., Rodriguez, M.C., Feijo, A., Garrido, G. Microglandular hyperplasia of the uterine cervix. Acta Cytol. 1999 ; 43 : 110~113.
 - 10) Jacques, S.M., Qureshi, F., Lawrence, W.D. Surface epithelial changes in endometrial adenocarcinoma : diagnostic pitfalls in curettage specimens. Int. J. Gynecol. Pathol. 1995 ; 14 : 191~197.
-