症 例

子宮頸部乳頭状扁平上皮癌の1例北里大学医学部産婦人科¹⁾, 同 病理²⁾, 同 大学院医療研究科臨床細胞学³⁾隅越かつ子¹⁾ 上坊 敏子¹⁾ 新井 努¹⁾ 川口 美和¹⁾
渡辺 純²⁾ 蔵本 博行³⁾

背景: 子宮頸部乳頭状扁平上皮癌は、組織学的にまれな乳頭状構造を示す扁平上皮癌であり、生検で浸潤病変を診断することは困難なことが多いとされている。

症例: 61歳, 2経妊1経産。肉眼的に子宮頸部に乳頭状に隆起した腫瘍を認め、浸潤癌を疑う所見であった。細胞所見としては ① 著明な腫瘍壊死性背景の中に孤立性または大小の集塊を形成して多数の異型細胞が出現していた。② 異型細胞は比較的小型であるが多形性に富み核大小不同もみられた。③ 核は円形~長円形でクロマチンは増量し細顆粒状であった。④ 核小体は余り目立たず、小型なものが1, 2個みられる程度であった。⑤ 細胞質は厚く、ライトグリーン好染性であった。⑥ 一部のクラスターでは乳頭状構造が目立ち、血管を含む間質の介在を認めた。生検組織所見では浸潤所見は明らかではなかったが、手術標本では、腫瘍組織は著明な乳頭状増殖を示し、血管の増生を伴う間質組織を覆うように腫瘍細胞が認められた。また深部では非角化型扁平上皮癌が間質へ浸潤していた。

結論: 細胞診では明らかな浸潤癌の所見であったが組織診では浸潤が確認できなかったことから、本疾患における浸潤の診断においては細胞所見が有用である。

Key words : Uterine cervix—Papillary squamous cell carcinoma—Case report

I. はじめに

子宮頸癌で最も良くみられる組織型は扁平上皮癌である¹⁾。子宮頸部扁平上皮癌はいくつかのまれな亜

Papillary squamous cell carcinoma of the uterine cervix—
A case report—

Katsuko SUMIKOSHI¹⁾, M.D., Toshiko JOBO²⁾, M.D., F.I.A.
C., Tsutomu ARAI¹⁾, M.D., Miwa KAWAGUCHI¹⁾, M.D., Jun
WATANABE²⁾, M.D., Hiroyuki KURAMOTO³⁾, M.D., F.I.A.
C.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, ²⁾Department
of Pathology, School of Medicine Kitasato University

³⁾Department of Clinical Cytology, Postgraduate School of
Medical Sciences, Kitasato University

論文別刷請求先 〒228-8555 相模原市北里1の15の1 北
里大学医学部産婦人科 隅越かつ子

平成12年8月17日受付

平成12年8月30日受理

型があり、予後と治療にはそれぞれ差があるため、正しい診断は重要である。われわれは、非常にまれな子宮頸部乳頭状扁平上皮癌 (Papillary squamous cell carcinoma : PSCC) の1例を経験したので、その細胞所見、組織所見とともに臨床経過を報告する。本腫瘍は、臨床的には悪性と判断されるが組織学的には浸潤の判定が困難であるとされる²⁾。

II. 症 例

症 例: 61歳, 女性, 2経妊1経産, 閉経54歳

主 訴: 不正性器出血

既往歴: 右股関節脱臼, 慢性C型肝炎

現病歴: 平成11年8月頃より不正性器出血あり、平成12年3月30日、当院婦人科を初診した。子宮頸部に辺縁不整で乳頭状に隆起した3×3cm, 易出血性

Photo. 1 Colposcopic findings of the uterine cervix. A papillary tumor can be observed occupying the entire portio vaginalis

Photo. 3 Nuclei are round or oval and nucleoli are not prominent. Anisonucleosis and a high N/C ratio are observable (Pap. $\times 20$)

Photo. 5 Fibrous stromal fragment of capillaries in a cytologic specimen (Pap. $\times 10$)

の腫瘍を認め、肉眼的には浸潤癌と診断された。なお、腔、子宮傍結合織への浸潤は認めなかった。コルポスコープでは、子宮内頸部から腔部にかけて乳頭状病変が観察された (Photo. 1)。MRIT 2 強調画像で

Photo. 2 Abundant tumor cells in a necrotic background. Cellular clusters and scattered cells are visible (Pap. $\times 20$)

Photo. 4 A papillary structure can be observed in some cellular clusters (Pap. $\times 10$)

子宮頸部に 3.5×3 cm の腫瘍影を認めた。腹部 CT でも子宮頸部は腫大していたが、リンパ節、肝、腎などに異常所見を認めなかった。胸部 X 線、IVP、注腸造影、膀胱鏡には異常所見を認めなかった。腫瘍マーカーは、SCC ; 1.1 ng/ml (正常値 : 1.5 ng/ml), CA 19-9 ; 56 U/ml (正常値 : 37 U/ml), CEA ; 2.67 ng/ml (正常値 : 2.5 ng/ml), CA 125 ; 6 U/ml (正常値 : 37 U/ml) であった。子宮頸癌 Ib1 期の診断のもと、平成 12 年 5 月 2 日、広汎性子宮全摘出術・両側付属器切除術・骨盤リンパ節郭清を施行した。腹水は認められなかった。腹腔内細胞診陰性、骨盤リンパ節の腫大は認められなかった。術後 24 日目に CEA, CA 19-9 は正常化し、8 月 7 日現在再発の徴候なく経過観察中である。

III. 細胞所見

子宮腔部から綿棒で採取した標本では、著明な腫瘍壊死性背景の中に、孤立性または大小の集塊を形成して多数の異型細胞が出現していた (Photo. 2)。異型細胞は比較的小型であるが多形性に富み核大小不同もみられた。核は円形～長円形でクロマチンは増量し細顆粒状であった。核小体は余り目立たず、小型なものが1, 2個みられる程度であった (Photo. 3)。N/C比は高く、細胞質は厚く、ライトグリーン好染性であった。集塊の多くは重積性著明で、一部の集塊では辺縁が平滑な乳頭状構造が目立つものの (Photo. 4)、腺管構造や核の偏在は認めなかった。また血管を含む間質の出現を認めた (Photo. 5)。

Photo. 6 Narrow fibrovascular cores and broad edematous stromal cores in a biopsy specimen. Stromal invasion of the epithelium lining is not visible (HE. $\times 4$)

Photo. 8 Papillary exophytic tumor in the cervix

以上の所見から、浸潤扁平上皮癌を疑い、細胞学的にはクラスVと診断した。

IV. 病理組織所見

1. 生検

一部浮腫状の間質を有する血管の周囲をとり囲むように腫瘍細胞の増生を認めた (Photo. 6)。異型細胞はクロマチンに富み、表面全層を置換しているものの間質への浸潤はなく、高度異形成～上皮内癌に相当する所見であった (Photo. 7)。ほぼ全層にわたって多数の分裂像が観察された (Photo. 7) が、halo はみられなかった。浸潤所見は明らかではなかった。

2. 手術標本

肉眼的に、子宮頸部全周性に乳頭状増殖を示す7×

Photo. 7 High-power view of PSCC with a narrow fibrovascular core. Mitotic figures are present throughout the entire thickness of the epithelium (HE. $\times 10$)

Photo. 9 Low-power view of the resected uterine cervix showing a prominent papillary architecture (HE. $\times 4$)

Photo. 10 High-power view of the full-thickness of epithelium composing a papilla showing disorganization and cytologic atypia simulating carcinoma *in situ* (HE, ×10)

3.5×1.5 cm の腫瘍を認めた (Photo. 8)。組織学的には、腫瘍組織は著明な乳頭状増殖を示し (Photo. 9)、腫瘍の表層を占める乳頭状部分では、血管の増生を伴う間質組織を覆うように腫瘍細胞が存在し (Photo. 10)、間質の一部は浮腫状であった。表層では生検標本と同様に間質への浸潤は明らかではなかったが、深部では非角化型扁平上皮癌の漿膜まで 2.8 mm に及ぶ浸潤を認めた (Photo. 11)。脈管侵襲はみられず、リンパ節転移および子宮傍結合組織への浸潤も認められなかった。以上の所見から組織学的に、乳頭状扁平上皮癌 pT 1 b-1 N 0 M 0 と確定診断した。

V. 考 察

子宮頸癌の多くを占めるのは扁平上皮癌であり¹⁾、いくつかの組織亜型がある。乳頭状扁平上皮癌 (papillary squamous cell carcinoma: 以下 PSCC) は、組織学的に膀胱の乳頭状移行上皮癌に類似する腫瘍である。上気道などにみられる⁴⁾が、子宮頸部にもまれに発生することが報告されていた⁵⁾。1986 年になって、Randall ら²⁾が 9 症例を臨床病理学的に検討して報告した。これにより、子宮頸部の PSCC が病理学的に独立した概念として確立されたといえよう。本邦でも、1995 年の梅澤ら⁶⁾、台丸ら⁷⁾の報告以来何例かの症例報告がみられる^{8,9)}。

PSCC の病理所見を Randall ら²⁾は以下のようにまとめている。① 細い血管線維性間質や広い浮腫状の線維性間質を軸にして、乳頭状構造を呈する。② 乳頭の表層は異形成～上皮内癌様の細胞で全層が占めら

Photo. 11 Nonpapillary invasive of squamous cell carcinoma is visible beneath the papillary component (HE, ×10)

れている。③ 核は大きく多形性に富み、クロマチンも増量しているが、核小体は目立たない。④ 上皮の全層で核分裂像を認める。⑤ 表層への分化傾向、角化傾向はわずかである。⑥ koilocytotic change はみられない。⑦ 腫瘍の深部では間質への浸潤を認め、浸潤部の組織型は通常の扁平上皮癌で、ときに角化傾向もみられる。

乳頭状構造が目立つことで知られている verrucous carcinoma との鑑別が問題となる。verrucous carcinoma は転移を伴うことがない¹⁰⁾のに対して、PSCC はしばしば遠隔転移やリンパ節転移を示し、治療方針も異なるからである。verrucous carcinoma では良性細胞で縁取りされている点、異型細胞で縁取りされている PSCC との重要な鑑別点である。近年では、verrucous carcinoma と PSCC の発癌因子が異なることも指摘されている。PSCC では HPV 16 型の DNA が証明される^{3,8,11)}のに対して、verrucous carcinoma では一般に low risk とされる 6 型が証明されたとの報告^{13,14)}がみられる。発癌因子の差が組織型、臨床経過に反映されているといえよう。PSCC は “squamotransitional cell carcinoma” と表現される^{11,15)}ように、膀胱などに発生する transitional cell carcinoma と類似する組織型でもある。しかし近年 PSCC と transitional cell carcinoma では免疫組織学的に異なるサイトケラチンが証明される (前者ではサイトケラチン 7、後者ではサイトケラチン 20) と報告され、異なる疾患であることが確認されている¹⁵⁾。

PSCC は浸潤癌であることが多いが、その構造上、浸潤部位は腫瘍の深層で証明されるため、表層の生検のみで術前に浸潤を証明することは難しい^{2,6,15)}とされ

る。われわれの症例でも術前の生検標本では浸潤は不明であった。大きな円錐切除により浸潤を証明することは可能であろうが、今回報告した症例のように大型腫瘍を形成している場合は、実際には施行困難であろう。

今回経験した PSCC 症例の細胞所見は内容抄録にまとめて記載した。その所見は梅澤ら⁶⁾の報告にほぼ一致するものである。真野ら⁸⁾は、背景がきれいで、細胞所見に多彩性がなかったことから上皮内癌との細胞診断を下している。確かに個々の細胞の多形性は少ないものの、彼ら⁸⁾も指摘しているように、上皮内癌としては採取される細胞量が多く、大小の集塊を形成している点に注目する必要がある。腫瘍の肉眼所見も加えれば臨床的には、浸潤癌と診断するのは困難ではないと考えられる。Randall ら²⁾も頸部細胞診が正しく浸潤の有無を判定していたと報告している。細胞診上 PSCC と正診するためには、扁平上皮癌にはまれな乳頭状集塊と血管を含む間質細胞の存在⁹⁾が決め手となろう。肉眼的に著明な乳頭状腫瘍を認め、組織標本では血管周囲を異形成～上皮内癌を示唆する細胞が縁取りしていて浸潤が明らかでない場合は、細胞所見が PSCC の診断の重要なポイントとなることを強調したい。

Abstract

Background : Papillary squamous cell carcinoma (PSCC) of the uterine cervix is a rare tumor. The cytologic and pathologic findings of a case of PSCC are reported.

Case report : A 61-year-old woman, G2 P1 complained of a bloody discharge lasting for 7 months. Pelvic examination revealed a papillary mass involving the uterine cervix. A cervical smear showed ① abundant atypical cells in a necrotic background, ② polygonal cells, ③ round or oval nuclei and hyperchromatic anisonucleotic nuclei, ④ barely visible nucleoli, ⑤ thick and basophilic cytoplasm, and ⑥ some cellular clusters with a papillary structure and fibrovascular component. The smear was diagnosed as an invasive squamous cell carcinoma. A cervical biopsy showed a papillary structure with marked cytologic atypia, although stromal invasion was not apparent. In the histological specimen of the extirpated uterus, numerous papillary structures with fibrovascular cores were evident. The cells in the epithelium lining the papillary structure were not mature and had not invaded the stroma. In the areas of deeper invasion, papillary structures were absent.

Conclusion : Cytological findings are useful for detecting invasive PSCC.

文 献

- 1) 植木 実. 婦人科腫瘍委員会報告. 日産婦誌 2000 ; 52 : 835~856.
- 2) Randall, M.E., Andersen, W.A., Mills, S.E., Kim, J.C. Papillary squamous cell carcinoma of the uterine cervix : A clinicopathologic study of nine cases. Int. J. Gynecol Pathol. 1986 ; 5 : 1~10.
- 3) Ollayos, C.W., Lichy, J., Duncan, B.W., Ali, I.S. Papillary squamous cell carcinoma of the uterine cervix : Report of a case with HPV 16 DNA and brief review. Gynecol. Oncol. 1996 ; 63 : 388~391.
- 4) Batsakis, J.G., Suarez, P. Papillary squamous carcinoma : Will real one please stand up ? Advances in Anatomic Pathol. 2000 ; 7 : 2~8.
- 5) Marsh, M.R. Papilloma of the cervix. Am. J. Obstet. Gynecol. 1952 ; 64 : 281~291.
- 6) 梅澤 聡, 南 敦子, 山内一弘, 杉山裕子, 平井康夫, 都竹正文・ほか. コルポスコープ, 細胞診像が特徴的であった子宮頸部乳頭状扁平上皮癌の1例. 日臨細胞誌 1995 ; 34 : 1181~1185.
- 7) 台丸 裕, 梅津 隆. 子宮頸部の乳頭状扁平上皮癌の1例. 癌の臨床 1995 ; 41 : 191~194.
- 8) 真野佳典, 豊泉 長, 藤井和之, 菊池義公, 永田一郎, 堂本英治・ほか. 子宮頸部乳頭状扁平上皮癌 (Papillary squamous cell carcinoma) の1例. 日臨細胞誌 1999 ; 38 : 239~243.
- 9) 斎藤みち子, 坪井文典, 林 吉枝, 湯藤恭子, 鹿渡あつ子, 山岡ふみ子・ほか. 移行上皮癌様集塊の認められた子宮頸部乳頭状扁平上皮癌の1例. 日臨細胞誌 1998 ; 37 : 465~468.
- 10) Partide, E.E., Murd, T., Shingleton, H.M., Austin, J. M., Hatch, K.D. Verrucous lesions of the female genitalia. Am. J. Obstet. Gynecol. 1980 ; 137 : 412~424.
- 11) Rose, P.G., Stoler, M.H., Abdul-Karim, F.W. Papillary squamous cell carcinoma of the vagina. Int. J. Gynecol. Pathol. 1998 ; 17 : 372~375.
- 12) Bergeron, C., Barrasso, R., Beaudenon, S., Flamant, P., Croissant, O., Orth, G. Human papillomaviruses associated with cervical intraepithelial neoplasia. Great diversity and distinct distribution in low-and high-grade lesions. Am. J. Surgical Pathol. 1992 ; 16 : 641~649.
- 13) Okagaki, T., Clark, B.A., Zachow, K.R., Twigg, L.B., Ostrow, R.S., Pass, F., et al. Presence of human

- papilloma virus in verrucous carcinoma (ackarman) of the vagina. Arch. Pathol. Lab. Med. 1984 ; 108 : 567~570.
- 14) Dinh, T.V., Powell, L.C., Hannigan, E.V., Yang, H.L., Wirt, D.P., Yandell, R.B. Simultaneously occurring condyloma acuminata, carcinoma *in situ* and verrucous carcinoma of the vulva and carcinoma *in situ* of the cervix in young woman. J. Reprod. Med. 1988 ; 33 : 510~513.
- 15) Koenig, C., Turnicky, R.P., Kannam, C.F., Tavassoli, F.A. Papillary squamotransitional cell carcinoma of the cervix. Am. J. Surgical Pathol. 1997 ; 21 : 915~921.
-