症 例

子宮頸部悪性腺腫の2例

成田赤十字病院病理検査課¹⁾, 同 婦人科²⁾, 同 病理部³⁾

千葉大学教育学部保健教育⁴⁾, 埼玉医科大学総合医療センター病理部⁵⁾

中原 裕子¹⁾ 栢尾 純子¹⁾ 斉藤 忠¹⁾ 石井 譲²⁾

外丸 和弘²⁾ 田丸 淳一⁵⁾ 武田 敏⁴⁾ 三方 淳男³⁾

背景: 子宮頸部擦過細胞診で悪性腺腫 (Adenoma malignum) が示唆された2症例を経験したので報告する。

症例: 症例1は48歳, 症例2は41歳, ともに経産婦で帯下の異常を主訴に来院した。症例1, 2ともに頸部は腫大し, 画像診断で腫瘍病変並びに多嚢胞形成がみられた。両者ともCA 125の上昇を認めたがその他検査値には異常を認めなかった。子宮頸部擦過細胞診では多量の粘液を背景に, 細胞質内に黄〜黄緑色の異常粘液を含む異型細胞の出現をみた。核は基底部に位置しクロマチンは細顆粒状融解状で, 核内にはときに著明な核小体を認めた。粘液による核の圧排像も観察された。臨床からの詳細な情報の提供とこれら細胞診所見より悪性腺腫が示唆され, 円錐切除組織診にて診断が得られ, 摘出手術が施行された。粘液染色では症例1, 2ともPAS染色は強陽性なのに対し, ALBやHID-ALB染色では染色性の低下がみられた。HIK 1083は症例1, 2ともに陽性を示していた。

結論: 細胞異型に乏しいとされる悪性腺腫は, 臨床所見や特殊染色の結果を考慮することで診断が可能と思われた。

Key words: Uterine cervix—Adenoma malignum—Cytochemistry—Endocervical scraping cytology—Case report

I. はじめに

Two cases of adenoma malignum of the uterine cervix
Hiroko NAKAHARA¹⁾, C.T., I.A.C., Junko KAYAO¹⁾, C.T., C.M.I.A.C., Tadashi SAITO¹⁾, C.T., I.A.C., Jo ISHII²⁾, M.D., Kazuhiro TOMARU³⁾, M.D., Jun-ichi TAMARU⁵⁾, M.D., Bin TAKEDA⁴⁾, M.D., Atsuo MIKATA³⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, ³⁾Department of Pathology, Narita Red Cross Hospital

⁴⁾Department of Health Education, Chiba University School of Education

⁵⁾Department of Pathology, Saitama Medical Center, Saitama Medical School

論文別刷請求先 〒286-8523 成田市飯田町90の1 成田赤十字病院病理検査課 中原裕子

平成11年12月9日受付

平成12年11月2日受理

内頸部型粘液性腺癌に属する悪性腺腫 (Adenoma malignum, 以下AM) は, 1870年Gusserowが初めて報告した病変で¹⁾, 子宮頸部腺癌の1.54%にみられる比較的まれな腫瘍である²⁾。また細胞異型に乏しく, 細胞学的にも組織学的にも正常の頸管腺上皮に類似するために診断に苦慮することが多く, 早期からリンパ節転移を来すことから予後不良とされている。今回われわれは子宮頸部擦過細胞診にて示唆され, 早期に術前診断の出来たAMの2症例について検討したので報告する。

II. 症 例

1. 症例 1

患 者: 48歳, 主婦, 4妊3産

主 訴: 白色粘液性帯下

家族歴/既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 96年8月頃より白色粘液性帯下を認め、97年8月他院にて子宮頸部腫瘍が疑われ、同年12月当院婦人科を受診した。初診時所見では子宮頸部は鶏卵大に腫大しており、画像診断にて多嚢胞形成(最大1.5cm)が認められた。入院時検査ではCA125が高値(60.6 U/ml, 正常値35 U/ml以下)を示したものの他の数値は正常範囲内であった。子宮頸部擦過細胞診および子宮頸部円錐切除術によりAMと診断され広汎性子宮全摘術が施行された。子宮摘出材料において子宮前壁が腫大しており、同部の剖面は白色調で表面は粘稠性だった。多数の嚢胞化した腺管もみられた(Photo. 1)。臨床進行期はIIa期で、術後35ヵ月を経過した現在(2000年11月現在)も再発は認められていない。

2. 症例 2

患 者: 41歳, 主婦, 2妊1産

主 訴: 水様性帯下の増加

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 慢性甲状腺炎(87年～)

現病歴: 98年5月頃より帯下増加にて近医を受診したところ子宮頸部腫瘍が疑われ、同年6月当院婦人科を受診した。入院時検査ではCA125が高値(53.1 U/ml)を示したものの他の数値は正常範囲内であった。子宮頸部擦過細胞診および生検材料にて悪性病変、腺癌を強く疑い、同年8月広汎性子宮全摘術ならびに骨盤内リンパ節郭清が施行された。子宮摘出材料では子宮頸部後壁に腫大がみられ、剖面は粘稠性であった(Photo. 2)。また本症例においては、リンパ節転移もみられた。臨床進行期はIIa期で術後27ヵ月を経過した現在(2000年11月現在)も再発は認められていない。

III. 細胞所見

1. 症例 1

子宮頸部擦過細胞診では多量の粘液を背景に腫瘍細胞は大型のシート状、蜂巢状集塊として出現してい

た。また腺房状、リボン状や腺腔様配列、一部に核が外方へ突出する花弁状配列もみられた。高円柱状腫瘍細胞の細胞質内には黄～黄緑色の粘液がみられ、腫瘍細胞の産生する異常粘液により核が圧排される様子も観察された。核は円～類円形が主体で、中には長楕円形核もみられた。核は大小不同性に乏しく、クロマチンは細顆粒状で融解状を示し、核縁の肥厚がみられた。核小体は1～数個みられ、大型の核小体が目立った(Photo. 3)。一部には異型を伴った高分化腺癌に相当する細胞もみられた。

手術捺印標本でも異型に乏しい腫瘍細胞の大型シート状集塊や、高円柱状細胞の柵状配列がみられ、子宮頸部擦過細胞診でみられた細胞に類似していた。これらの細胞にはHIK1083陽性の粘液を認めた(Photo. 4)。

2. 症例 2

子宮頸部擦過細胞診での腫瘍細胞の特徴は症例1のそれと同様であり、乳頭状増殖を示す腫瘍細胞の細胞質には多量の黄色粘液が充満し、核が強度に圧排されていた(Photo. 5)。個々の細胞に大小不同や核分裂像もみられた。

手術時捺印標本でも黄緑色の多量の異常粘液により核が圧排されており(Photo. 5)、粘液産生能の著しい様子が観察された。蜂巣状を呈する集塊の辺縁部では核密度が上昇するものの、核は基底部に位置していた。結合性の低下により散在する細胞も出現していた。これらは子宮頸部擦過細胞診にみられた細胞と同様と思われた。

IV. 病理組織所見

1. 症例 1

子宮摘出材料において、細胞異型に乏しい高円柱上皮よりなる腺管が不規則な分岐を示しながら筋層深く浸潤していた。また腔内へ突出するヘアピン状発育もみられた。腫瘍細胞の核は基底部に位置しており、細胞質内には多量の粘液を含み、間質への粘液の遊出も認めた。一般に深部浸潤腺管ほど細胞異型は強く、一部には核異型を伴い明らかに腺癌を疑う細胞もみられた。

特殊染色を行ったところ、腫瘍細胞はPeriodic Acid Schiff染色(以下PAS)に強陽性を示したが、Alcian Blue染色(以下ALB)では明らかに酸性粘液の染色性が低下しており、不均一な染まり方をして

いた。さらに High Iron Diamin-Alcian Blue 染色 (以下 HID-ALB) では黒紫色に染まるスルホムチンと青色に染まるシアロムチンが混在していた。またグリメリウス染色では腫瘍腺管内に好銀性顆粒を有する細胞がみられた。免疫組織化学では HIK 1083 は陽性を示した (Photo. 6)。CEA はごく一部の細胞に陽性、p 53 は陰性であった。

2. 症例 2

子宮摘出材料において著明な粘液産生性の高円柱上皮細胞が複雑な乳頭状、嚢胞状の腺腔を形成して深部に浸潤、増殖していた。リンパ節転移巣の腫瘍細胞もほぼ同様の所見で不規則な腺腔形成もみられた。腫瘍細胞は PAS が強陽性を示していたのに対し、ALB、HID-ALB では著明な染色性の低下および不均一な染まり方がみられた。グリメリウス染色は陰性だった。免疫組織化学では HIK 1083 陽性、CEA はごく一部の細胞に陽性を示していた。CA 125 は発現の減弱がみられた。リンパ節転移巣の細胞のみが p 53 陽性であった。

V. 子宮頸部および胃粘膜の粘液との比較

1. 材料と方法

AM に出現する粘液および腫瘍細胞の形態学的特徴を明らかにするために、子宮頸管腺および胃粘膜の粘液との比較検討を試みた。検討に際し選択した材料は AM の自験例 2 例、子宮筋腫切除例の正常頸管腺 3 例、子宮頸部腺癌 1 例、早期胃癌切除例における非癌部の幽門腺および表面粘液細胞各 2 例である。これらの材料のホルマリン固定パラフィン包埋切片を用い、特殊染色および免疫染色における各粘液の染色態度について検討を行った。免疫染色で使用した抗体は HIK 1083 (関東第一化学)、CEA および p 53 (DAKO 社) で、手技は ENVISION 法 (DAKO 社) にて行った。なお判定は標本中に出現している対象となる各細胞の 80% 以上に陽性所見を認めた場合に 3+ とし、80~60% を 2+, 60~30% を +, 30~10% を +/-, 10% 以下を - とした。

2. 結果

正常の頸管腺粘液は PAS, ALB, HID-ALB がほとんどすべての細胞で強陽性であり、スルホムチンが主体であることが示唆された。HIK 1083 と CEA は全く陰性であった。通常の子宮頸部腺癌では PAS, ALB, HID-ALB は粘液産生細胞の 1/3 以下で強~

弱陽性、HIK 1083 は陰性であった。胃の幽門腺細胞は PAS, ALB, HID-ALB, HIK 1083 はすべて陽性であるのに対し、表面粘液細胞は PAS のみ強陽性を示していた。AM の 2 症例ではほとんどの細胞で PAS は強陽性を示し、ALB は 1/3 以上の細胞で陽性ないし弱陽性で HID-ALB とともに正常頸管腺粘液に比べて染色性が低下していた。HIK 1083 は 2 症例ともに陽性であり、症例 1 では陽性細胞は 60~80% に達した。CEA もごく一部の細胞で陽性であった。上記より AM の粘液は胃の幽門腺粘液染色態度に近似する結果であった。以上の結果を Table 2 に示した。

VI. 考 察

われわれは子宮頸部擦過細胞診にて示唆された AM を 2 症例経験した。その細胞所見の中でも特に粘液の特徴に注目した。2 症例の細胞形態学的特徴として、多量の粘液を背景に腫瘍細胞は大型のシート状集塊や蜂巣状、柵状配列で出現していた。個々の細胞は高円柱状で黄色粘液を有する細胞や、異常粘液により核が圧排される像も観察された。核は円~類円形で緊満感があり、クロマチンは微細顆粒状、核小体は 1~2 個、時に大型のものも認めた (Table 1)。これらの細胞所見は芳賀ら²⁾、および荒井ら³⁾の報告とほぼ同様であった。通常正常の頸管腺粘液は Papanicolaou 染色においては淡赤~淡紫色を呈し、PAS, ALB はともに陽性で、さらに酸性粘液の中でもスルホムチンを主体とする粘液である。今回われわれが経験した AM は 2 症例とも Papanicolaou 染色で黄色調粘液を認め、PAS は強陽性を示すのに対し、ALB では明らかに酸性粘液の染色性が低下していた。加えて、スルホムチンの減少とともにシアロムチンが証明され、同一腺管でも両者が混在していた。Toki ら⁵⁾もこれに類似する所見を述べており、酸性粘液の染色性の低下、スルホムチンとシアロムチンの染色性の逆転も注目すべき所見の 1 つではないかと思われる。この異常粘液は胃型粘液であるとする報告がある^{4~8)}。これらの報告によると、AM では高率に胃上皮化生様細胞が認められており、免疫染色において AM の粘液は胃幽門腺由来粘液を認識する HIK 1083 抗体に陽性を示す。AM の一部はこの胃上皮化生様の腺管群より発症している可能性が示唆されている。われわれの症例 1, 2 で出現していた粘液も PAS で

Table 1. Cytomorphological features in endocervical columnar cell lesions

	Benign endocervical glands	Endocervical adenocarcinoma	Adenoma malignum
Appearance	<ul style="list-style-type: none"> • Sheets • No stratification 	<ul style="list-style-type: none"> • Irregular configuration • Abnormal stratification • Papillary growth pattern • Nuclear overlapping 	<ul style="list-style-type: none"> • Abnormal configuration : acinar and palisade pattern • Nuclear protrusion and abnormal stratification
Mucinproduction	<ul style="list-style-type: none"> • Absence of mucous background • Mucous glands with polarity 	<ul style="list-style-type: none"> • Often mucous background • Mucin-rich cytoplasm 	<ul style="list-style-type: none"> • Prominent mucous background • Yellowish or polychromatic mucin • Mucin-rich cytoplasm and compressed nuclei
Nuclear findings	<ul style="list-style-type: none"> • Small, round nuclei • Isokaryosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Oval, or round nuclei • Anisokaryosis • Intranuclear crease 	<ul style="list-style-type: none"> • Oval and elongated nuclei • Admixture of anisokaryosis and isokaryosis
Chromatin pattern	<ul style="list-style-type: none"> • Fine granular • Homogeneous distribution 	<ul style="list-style-type: none"> • Coarse, hyperchromatic • Heterogeneous distribution • Nuclear dissolution 	<ul style="list-style-type: none"> • Fine or coarse chromatin • Partial hyperchromasia
Nucleoli	<ul style="list-style-type: none"> • Unclear • One, or absent 	<ul style="list-style-type: none"> • Prominent nucleoli • Perinucleolar halo 	<ul style="list-style-type: none"> • Prominent, basophilic nucleoli

(Compiled from references 2 and 3 and our observation)

Table 2 Histochemical findings in adenoma malignum and other columnar cells

	Adenoma malignum		Endocervical glands		Gastric glands	
	Present case 1	Present case 2	Benign (n=3)	Adenocarcinoma (n=1)	Pyloric glands (n=2)	Surface mucous cells (n=2)
PAS	+++	+++	+++	+/-	++	+++
ALB	+	++	+++	+/-	+	-
HID-ALB	+/-	+/-	+++	+/-	+/-	-
HIK-1083	++	+/-	-	-	+	-
CEA	-*	-*	-	++	+	-
p 53	-	-*	-	-	-	-

PAS : Periodic acid schiff, ALB : Alcian blue, HID-ALB : High iron diamine alcian blue, CEA : Carcinoembryonic antigen, * : Weak, or few positive cells.

Classifications of positive cells : +++ : >80%, ++ : 80~60%, + : 60~30%, +/- : 30~10%, - : <10%

強陽性, HIK 1083 抗体を用いた免疫染色でも陽性を示した。これらの所見は前述のごとく, 正常頸管腺粘液とは明らかに異なる性状を示している。AM の細胞形態学的診断においては, この heterogeneous な粘液をいかに同定できるかが診断の重要なポイントとなろう。

次にその他の免疫染色および特殊染色所見について述べる。CA 125 は症例 2 において反応の低下がみられた。Toki ら⁵⁾によると CA 125 は正常頸管腺においては陽性だが, AM では発現が減弱すると述べている。また症例 2 では, リンパ節に転移する腫瘍細胞の

みに p 53 が陽性であった。一般に p 53 は子宮頸部腺上皮病変においては, 高悪性度群や病勢が著しく進行している症例でしばしば陽性となる⁹⁾ことより, 本症例も嚴重な follow up が必要であると考えられる。

グリメリウス染色は症例 1 で陽性, 症例 2 で陰性であった。好銀性顆粒は通常の子宮頸部腺癌に比して高率に出現するとされており⁹⁾, AM の特徴の 1 つと思われる。

最後に今回われわれが子宮頸部擦過細胞診で AM を診断しえた理由の 1 つとして, 症例 1 では帯下の異常な増加があるとの臨床側からの積極的なアピール,

および臨床所見の詳細な報告があった。AM における腫瘍の肉眼的特徴として子宮頸部の腫大、多嚢胞形成などが挙げられているが、これらの所見は時にコルポ診でも見いださう。一方、組織診において AM は前述したように隆起性病変とは異なり異型の弱い腺管の深部への浸潤を特徴としているため、生検だけでは正常の頸管腺や良性の過形成病変との鑑別が難しい。そのため頸部腫瘍を認め、本腫瘍の存在が疑われる場合には円錐切除術などによる深部の組織を含めた組織の採取が必要となる。われわれの症例 1 では子宮頸部擦過細胞診にて AM が示唆され、円錐切除術によって早期に術前の診断ができた。症例 2 は症例 1 の経験をもとに診断しえたといえよう。すなわち臨床との密接な関わりを大切にしながら、詳細な観察から腺異型を見落とさないことが重要であると思われる。

稿を終えるにあたりご協力を頂きました当院病理検査課葛生吉彦技師、当院婦人科諸先生方に深謝いたします。

本論文の要旨は第 37 回日本臨床細胞学会秋期大会（1998 年 11 月、仙台市）において発表した。

Abstract

Background: Cytomorphological diagnosis of adenoma malignum, a subtype of endocervical adenocarcinoma, is often difficult because the tumor cells closely resemble benign endocervical cells. We describe 2 cases of adenoma malignum diagnosed by endocervical scraping cytology.

Case: Two Japanese women aged 48 and 41 reported abnormal vaginal discharge. Adenoma malignum or its related tumors were strongly suspected from pelvic examinations, endocervical scraping cytology, and conization of the uterine cervix. In both, tumor cells from endocervical scraping were mucin-producing cells with minor cellular or nuclear atypia and a few cell clusters resembling endocervical adenocarcinoma. Histological examination of the resected uterus revealed atypical hyperplastic mucous glands invading to the profound layer. Most tumor cells were positive for HIK 1083 antibody and PAS staining. These cells demonstrated a decreased reaction to alcian blue and high iron diamine-alcian blue.

Conclusion: For the cytological diagnosis of adenoma malignum, we found the staining property of mucin and its histochemical findings are sufficient for differentiation. The correct diagnosis is made with the aids of relevant clinical information.

文 献

- 1) Gusserow, A.L.S. Uber sarcom des uterus. Arch. Gynaekol. 1870 ; 240~251.
- 2) 芳賀厚子, 平井康夫, 荒井祐司, 秋山 太, 南 敦子, 神谷真由美・ほか. 子宮頸部悪性腺腫 (adenoma malignum) の臨床細胞学的検討. 日臨細胞誌 1995 ; 34 : 1082~1088.
- 3) 荒井祐司, 芳賀厚子, 平井康夫, 秋山 太, 都竹正文, 山内一弘・ほか. 子宮頸部腺癌—Adenoma malignum の細胞像について—. 日臨細胞誌 1999 ; 38 : 1~5.
- 4) Ishii, K., Katsuyama, T., Ota, H., Watanabe, T., Matsuyama, I., Tsuchiya, S., et al. Cytologic and cytochemical features of adenoma malignum of the uterin cervix. Cancer (Cancer Cytopathology) 1999 ; 87 : 245~253.
- 5) Toki, T., Shiozawa, T., Hosaka, N., Ishii, K., Nikaide, T., Fujii, S. Minimal deviation adenocarcinoma of the uterin cervix has abnormal expression of sex steroid receptors, CA 125, and gastric mucin. Int. J. Gynecol. Pathol. 1997 ; 16 : 111~116.
- 6) Toki, T., Ya-Li Zhai, Jong Sup Park, Fujii, S. Infrequent occurrence of high-risk human papillomavirus and of P 53 mutation in minimal deviation adenocarcinoma of the cervix. Int. J. Gynecol. Pathol. 1999 ; 18 : 215~219.
- 7) Ishii, K., Hosaka, N., Toki, T., Momose, M., Hidaka, E., Tsuchiya, S., et al. A new view of the so-called adenoma malignum of the uterin cervix. Virchows Arch 1998 ; 432 : 315~322.
- 8) 石井恵子, 岩原彩子, 唐沢秀樹, 渡辺達男, 町田智恵, 上条朋美・ほか. 異型のない黄色粘液細胞の出現が発見のきっかけとなった子宮頸部悪性腺腫の 2 例. 日臨細胞誌 2000 ; 39 : 99~103.
- 9) 森脇昭介, 杉森 甫. 取り扱い規約に沿った腫瘍鑑別アトラス—子宮頸部—. 東京 : 文光堂, 1991 ; 51~70.

写真説明

- Photo. 1** Case 1. Macroscopic findings revealed heavy mucous production and cystic changes of the uterine cervix (above).
- Photo. 2** Case 2. Macroscopic findings of uterine cervix. Note the increased thickness of the uterine cervix (below).
- Photo. 3** Case 1. Cytological findings of endocervical scraping. Acinic cell clusters (a : Papanicolaou stain, $\times 40$) and atypical mucous-producing cells with compressed nuclei (b : Papanicolaou stain, $\times 40$).
- Photo. 4** Case 1. Imprint smear from the cut surface of the uterine cervix. Tumor cells have round or oval nuclei with a fine chromatin pattern and abundant cytoplasm. Occasional atypical columnar cells are observed. These cells are positive for HIK-1083 antibody (a, c : Papanicolaou stain, $\times 40$, b, d : HIK-1083, b : $\times 20$, d : $\times 40$).
- Photo. 5** Case 2. Cytological findings of endocervical scraping. Most tumor cells have yellowish mucin and compressed nuclei (a : Papanicolaou stain, $\times 100$). Imprint smear from the cut surface of the uterine cervix. Hyperplastic mucous cells (b : Papanicolaou stain, $\times 100$).
- Photo. 6** Case 1. Histopathological findings of the uterine cervix. Atypical hyperplastic mucous glands are observed (a : H & E stain, $\times 10$). These cells show positive staining for HIK-1083 antibody (b : HIK-1083, $\times 10$).

Photo. 1

Photo. 2

Photo. 3

Photo. 4

Photo. 5

Photo. 6