特 集

悪性腺腫と鑑別を要する分葉状頸管腺過形成の細胞の見方と捉え方

畠 榮¹⁾ 三上 芳喜²⁾ 秋山 隆¹⁾ 定平 吉都¹⁾

川崎医科大学附属病院病院病理部¹⁾, 京都大学医学部附属病院病理部²⁾

Key words : Adenoma malignum—Lobular endocervical glandular hyperplasia—Cytology—Uterine cervix

目的：悪性腺腫と鑑別を要する分葉状頸管腺過形成 lobular endocervical glandular hyperplasia (以下 LEGH) の細胞学的特徴を明らかにするため, 正常頸管腺, 腺異形成, 上皮内腺癌などの子宮頸部腺系病変の細胞像と比較検討した。

方法：頸部スメアで異型腺細胞が認められた 85 例の子宮頸部腺病変を対象として, 背景, 細胞の出現形態, 核所見ならびに細胞質内粘液の染色性などを検討した。また, Ioffe らによるスコアリング・システムによる半定量的な異型腺病変の評価法の意義についても検討した。

結果：全集塊中のシート状大型集塊の出現頻度は腺異形成 50%, LEGH 42%, 悪性腺腫 21% であった。2, 3 層の核重積を示す柵状集塊は上皮内腺癌 17%, 微小浸潤腺癌 11%, LEGH 5%, 悪性腺腫 12% であった。4 層以上の重積は上皮内腺癌 9%, 微小浸潤腺癌 35% の頻度で認められたのに対して, LEGH, 悪性腺腫では 0.3%, 2% にすぎなかった。核異型は LEGH では認められなかったが, 悪性腺腫では明らかな核形不整, クロマチン構造の粗造化, 核小体の明瞭化が認められた。核内細胞質内封入体は LEGH の 1/3, 悪性腺腫の 2/3 の症例で認められた。LEGH と悪性腺腫では細胞質内粘液が黄色から淡黄色の色調を呈していたのに対して, 他の病変ではヘマトキシリン好性であった。Ioffe らの基準に準拠すると腺異形成, LEGH, 悪性腺腫, 上皮内腺癌および浸潤腺癌のスコアの平均値はそれぞれ 3.5, 3.8, 4.2, 6 であった。

結論：LEGH ならびに悪性腺腫は黄色調を呈する細胞質内粘液と核内細胞質内封入体がみられる点で他の頸部腺病変から区別される。両者の判別には細胞集塊の形態と核の異型性, すなわち核形不整および大小不同, クロマチン構造の粗造化, 核小体の明瞭化, などが重要であると考えられた。

I. はじめに

Cytology discrimination point of adenoma malignum and lobular endocervical glandular hyperplasia

Sakae HATA¹⁾, C.T., Yoshiki MIKAMI²⁾, M.D., Takashi AKIYAMA¹⁾, M.D., Yoshito SADAHIRA¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology, Kawasaki Medical School Hospital

²⁾Division of Histopathology, Kyoto University Graduate School of Medical Science

論文別刷請求先 〒 701-0192 岡山県倉敷市松島 577 川崎医科大学附属病院病院病理部 畠 榮

平成 17 年 5 月 2 日受付

平成 17 年 11 月 28 日受理

近年, いわゆる悪性腺腫が胃型の形質を有すること, 黄金色の細胞質内粘液を有することが報告されて以来, 細胞診断学の領域においてこの疾患が再び注目されることとなった。しかし, これらの所見は必ずしも特異的なものではないことが早くから指摘されていた。特に, 1999 年に初めて記載・報告された分葉状頸管腺過形成 lobular endocervical glandular hyperplasia, not otherwise specified (LEGH) とよばれる¹⁾ 良性病変は悪性腺腫と同様,

HIK1083 陽性所見で特徴づけられる胃型形質を有することが明らかとなり²⁾, かつ黄色調の細胞質内粘液を有する腺細胞が頸部スメアで認められることも確認されるに至った³⁾. そこで今回われわれは悪性腺腫の診断の鍵となる所見を明らかにするため, 正常頸管腺, 腺異形成, 上皮内腺癌などの子宮頸部腺病変の細胞像を比較検討した.

II. 材料と方法

子宮頸部擦過細胞診検体ならびに子宮頸管内ブラシ細胞診検体で異型腺細胞が検出され, かつ病理組織学的に診断が確定された88例(非腫瘍性病変56例, 腺異形成6例, 上皮内腺癌9例, 微小浸潤腺癌2例, LEGH 9例ならびに悪性腺腫6例)を対象として, (1) 背景, (2) 腫瘍細胞の出現形態, (3) 核所見, (4) 細胞質内粘液の染色性, を中心に検討した. 対照として正常頸管腺5例ならびに子宮頸部浸潤腺癌(高分化～低分化型腺癌)12例を用いた. また, Ioffe ら⁴⁾ が提唱した腺異形成および上皮内腺癌の組織学的判別を目的としたスコアリング・システムの一部を細胞診断用に改変して検討した. すなわち, 細胞所見を, (1) 核の重積性, (2) 核の異型度, (3) 核分裂像出現率を0～3の4段階に分け, 数字を合計してスコア化した. 背景ならびに子宮頸部腺細胞内の黄色調粘液の有無についても半定量的に評価した (Table 1).

III. 結 果

1. 子宮頸部腺系病変の細胞像

1) 背景ならびに粘液の染色性

腺異形成, 上皮内腺癌, 微小浸潤腺癌, LEGH, 悪性腺腫の背景は全例清明であった. LEGH および悪性腺腫の背景は黄色調から黄褐色調の粘液が種々の程度で認められた. 構成細胞は既存の頸管粘液腺細胞と類似しており, 全例で細胞質内粘液は黄色～淡褐色調を呈していた (Photo. 1 a～d). 腺異形成, 上皮内腺癌, 微小浸潤腺癌, 分化型腺癌や浸潤腺癌の一部では細胞質内粘液の染色性はヘマトキシリン好性であった.

2) 出現形態ならびに頻度

おのおのの病変における細胞集塊の形態的特徴と全集塊中の出現頻度の平均値を Table 2 に示す. シート状の大型集塊の出現率は腺異形成で50%, LEGH で42%, 悪性腺腫で21%であった. 細胞集塊辺縁の全周を高円柱状の粘液細胞で覆われた大型シート状集塊はLEGH, 悪性腺腫の全例でみられたが, 他の腺系病変では認められなかった. 一方, 平面的な細胞集塊の一部に小腺腔を有するものはLEGH 9例中4例 (44%) に出現していたが (Photo. 2 a～c), 悪性腺腫や他の腺系病変では認められなかった. 柵状配列や核下部に細胞質を伴った羽毛状配列は非腫瘍性例では56例中28例 (50%) の症例にみられたが, 上皮内腺癌, 微小浸潤腺癌, 悪性腺腫, LEGH では全例に認められた. 2, 3層の核偽重積を示す柵状集塊は上皮内腺癌16.7%, 微小浸潤腺癌11.3%, LEGH 6.3%, 悪性腺腫12.1%の頻度で

Table 1 Diagnosis of modified Ioffe scoring

Feature	Score
Stratification	
None (no stratification or without cord structure)	0
Mild (up to one third of epithelial thickness)	1
Moderate (up to two thirds of epithelial thickness)	2
Up to luminal surface	3
Nuclear atypia	
As normal	0
Small (normal size) or slightly enlarged uniform nuclei, minimal hyperchromasia, dispolarity, no nucleoli	1
Nuclear enlargement (up to 3×normal), moderate anisocytosis, hyperchromasia, dispolarity, occasional small nucleoli	2
Large nuclei (>3×normal), marked anisocytosis, hyperchromasia, severe dispolarity, frequent prominent nucleoli	3
Mitoses and apoptoses	
None	0
Positive	1
Golden mucin in cord-like glandular cells	
None	0
Positive	1

Total score : 0～3=benign, 4～5=endocervical glandular dysplasia (EGD), 6～8=adenocarcinoma *in situ*

Table 2 Cytological features in endocervical glandular lesions (percentage in total number of clusters)

	EGD	AIS	MIA	LEGH	AM	Adeno-carcinoma
Monolayered sheet	50.2	8.5	2.4	41.5	21.3	7.2
No stratification	23.4	7.5	3.4	17.7	13.3	1.8
Stratification (2~3)	3.6	16.7	11.3	6.3	12.1	1.2
Stratification (4<)	0.2	9	34.7	0.3	2	2.8
Feathering	9.1	18.2	9.4	1.5	3.7	3.5
Acini/rosettes	0.6	6.9	5.1	1	0.5	2.8
Cord structure	1	2.4	1.1	0.6	0	4.2
3D clusters	0	1.4	0.3	0	0	7.7

EGD : endocervical glandular dysplasia, AIS : adenocarcinoma *in situ*, MIA : microinvasive adenocarcinoma, LEGH : lobular endocervical glandular hyperplasia, AM : adenoma malignum

Table 3 Mean component scores in each diagnostic category.

Diagnosis	Stratification	Nuclear atypia	Yellow mucin	Total
Benign/reactive (n=56)	0.69	1.19	0	1.88
EGD (n=6)	1.66	1.83	0	3.49
LEGH (n=9)	1.54	1.23	1	3.77
AM (n=6)	1.58	1.66	1	4.24
AIS (n=9)	3	3	0	6
Adenocarcinoma (n=12)	3	3	0	6

EGD : endocervical glandular dysplasia, LEGH : lobular endocervical glandular hyperplasia, AM : adenoma malignum, AIS : adenocarcinoma *in situ*

あった。4層以上は上皮内腺癌9%, 微小浸潤腺癌34.7%の頻度で認められたがLEGH 0.3%, 悪性腺腫2.0%とほとんど認められなかった。対照に用いた正常頸部腺細胞は5, 6個程度の細胞よりなる柵状配列としてみられたが, 核の偽重積性は認められなかった。羽毛状集塊の出現率は非腫瘍性病変9.1%, 上皮内腺癌18.2%, 微小浸潤腺癌9.4%に対してLEGH, 悪性腺腫では1.5~3.7%であった。血管結合組織を芯とする真の乳頭状集塊はLEGHではみられなかったが, 悪性腺腫では細い血管結合組織を芯とする乳頭状構造が認められた。その細胞密度は高く, 乳頭の太さは不均一で, 先端部の腫大が認められた (Photo. 3 a, b)。

3) 核所見

子宮腺系病変で柵状配列の核には紡錘形核と, 楕円形の核を有するものの2種類があることが明らかとなった。紡錘形核は上皮内腺癌や腺異形成で認められた。一方, 類円形はLEGHで高頻度に認められた。

LEGHの核の大きさは均一でかつ小型で, 円形~類円形を呈し, 核クロマチンは微細顆粒状の分布も一様であった。核小体は欠如ないし微細なものが1個程度認められるのみであった。これに対して悪性腺腫の核は不整形で, 顕著な大小不同, 核クロマチン構造の粗造化や核小体の明瞭化が認められた (Photo. 4 a~d)。細胞質成分が核膜に囲

まれた状態で核内に存在し, その境界が明瞭かつ境界部の内側が平滑で, 外側にクロマチンの凝集が認められるものを核内細胞質封入体と定義して観察した。LEGHでは9例中3例 (33.3%)で明瞭な核内細胞質封入体が認められた (Photo. 5 a~c)。悪性腺腫でも6例中4例 (66.6%)で同様の封入体が認められた。これに対して, 他の腺系病変では封入体は認められなかった。なお, 正常頸管腺細胞も約3000例中1例 (未発表データ)の頻度で核内細胞質封入体が観察された。

2. スコアリングを用いた子宮頸部腺系病変の評価結果

Ioffeらのスコアリング・システムでの核の偽重積の平均値は非腫瘍性病変0.69, 腺異形成1.66, LEGH 1.54, 悪性腺腫1.58, 上皮内腺癌以上3であった。核異型度は非腫瘍性病変1.99, 腺異形成1.83, LEGH 1.23, 悪性腺腫1.66, 上皮内腺癌以上3であった。なお今回検討した症例では核分裂像やアポトーシス像を認識することはできなかった。また胃幽门腺化生性病変のLEGHならびに悪性腺腫では黄色~淡褐色調に染色される粘液が認められスコア1を加えた。スコア合計は非腫瘍性病変1.88, 腺異形成3.49, LEGH 3.77, 悪性腺腫4.24, 上皮内腺癌以上6であった (Table 3)。しかし, 線毛細胞化生 (卵管上皮化生)を示す柵状配列集塊では核の偽重積性 (スコア3), 核の異型

度 (スコア 2), 核分裂像やアポトーシス像はスコア 0 で, 合計は 5 であった.

IV. 考 察

LEGH は偶発所見として認められることもあるが, 高度な例では著明な水様帯下がみられ, CT や MRI で頸部に多数の小嚢胞が描出されることから, 臨床的にも悪性腺腫を疑われることがある^{5,6)}. 近年頸部スメアで黄色調を呈する細胞質内粘液を有する高円柱細胞の柵状ないし大型シート状集塊が悪性腺腫に特徴的かつ診断的価値のある所見であるという報告が相次いだ⁷⁻¹⁰⁾. われわれの検討ではこれらの所見は LEGH においてもみられることが確認された. このことは, 悪性腺腫として検討され, 報告されてきた症例のなかに LEGH が含まれていた可能性を示している. LEGH と悪性腺腫の判別は, 通常腺細胞の良悪性を判断するために用いられる基準, すなわち核の大小不同, 核形不整, 重積の有無などに基いてなされる必要がある. 粘液の色調はあくまで鑑別診断を LEGH および悪性腺腫の 2 つに絞り込むための参考所見ととらえるべきであろう. 核内細胞質封入体も興味ある所見であるが, いずれにおいても認められたことから, 両者の判別には役に立たないと考えられた.

子宮頸部ブラッシングなどにより採取された材料中には柵状配列が認められるため, 核偽重積性を重視する Ioffe ら⁴⁾ のスコアリング・システムはある程度細胞診にも応

用可能と考えられた. このシステムは核の偽重積と核異型を数値化して評価するため, 再現性のある方法と考えられる. 今回の評価ではスコアの平均値は非腫瘍性病変 1.88, 腺異形成 3.49, LEGH 3.77, 悪性腺腫 4.24, 上皮内腺癌および通常の浸潤腺癌では 6 であった. 上皮内癌腺癌や浸潤腺癌ではおおむね核偽重積が 4 層以上と顕著で, かつ核の位置が円柱細胞の丈の上 1/3 に達しており, 組織診におけると同様の評価を行うことが可能であった. しかし, LEGH や悪性腺腫では豊富な細胞質内粘液の存在によって核が基底膜側に圧迫されており, 核の偽重積が軽度である傾向がみられた. 重積のスコアの平均値は LEGH で 1.54, 悪性腺腫では 1.58 で, 腺異形成の 1.66 よりもむしろ低い値であった. この結果からも, LEGH と悪性腺腫を鑑別するためのポイントが細胞集塊の形態, 核異型度であるといえる (Table 4). 具体的には, LEGH の核の大きさは均一かつ小型で, 円形ないし類円形を呈し, 核クロマチンは微細顆粒状で均一に分布している. 核小体は欠如ないし微細なものが 1 個認められる程度である. これに対して悪性腺腫の核形は不整で, 大小不同が顕著であり, 核クロマチン構造の粗造化や核小体が明瞭である.

臨床的に悪性腺腫が疑われながらも診断の確定が困難な場合の臨床的対応については, 現在十分なコンセンサスは得られていないが, 実際にはより頻度の高い疾患であり, LEGH であることが後に判明することのほうが多いと考えられる. LEGH は内子宮口付近に好発するため, 頸管内ブラッシング採取法などを用いて内子宮口側部より積極的細

Table 4 Cytologic findings in LEGH VS adenoma malignum

	LEGH	Adenoma malignum
Golden mucin	++	++
Tumor diathesis	-	-
Inflammation	- ~ ±	- ~ ±
Quantity of cells	+ ~ +++	+ ~ +++
Cord structure	++	+
3D clusters	-	-
Monolayered sheet	+ ~ ++	+ ~ ++
Multilayered strips	- ~ ±	- ~ +
Acini/rosettes	- ~ +	- ~ +
Feathering	- ~ +	- ~ +
Nuclear features		
Nuclear enlargement	+	+ ~ ++
Irregular nuclear contour	-	+
Prominent nucleoli	-	+
Mitoses	-	- ~ ±
Hyperchromasia	- ~ ±	+
Chromatin texture	mildly coarse	mildly/moderate coarse
Nuclear to cytoplasmic ratio	slightly/mildly increased	mildly increased
Overlapping nuclei	-	+
Loss of polarity	-	+

胞を採取することが診断に不可欠である^{2,11)}。しかし、細胞診にも限界があることを理解し、婦人科医や放射線科医との情報交換、組織診断との相関を確認することが重要であると考えられる。

Abstract

Objective : We reviewed the cytologic features of benign endocervical glandular cells, glandular dysplasia, and adenocarcinoma *in situ* (AIS) to determine diagnostic features of adenoma malignum and lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH).

Study Design : We studied the appearance of cell clusters and backgrounds, cell morphology, including nuclear features and staining patterns of intracytoplasmic mucin on Pap smears, in 85 cases of endocervical glandular lesions. We also studied the validity of histological scoring for discriminating between glandular dysplasia and adenocarcinoma *in situ*, proposed by Ioffe et al., in cytological diagnosis. The frequency of large monolayered sheets of cells in adenoma malignum, was 21%, in glandular dysplasia 50%, and in LEGH 42%. Clusters showing two to three layers of nuclear pseudostratification were seen in 17% of AIS, 11% of microinvasive adenocarcinoma, 5% of LEGH, and 12% of adenoma malignum. Clusters with more than four layer nuclear pseudostratification were only 0.3%, and 2% in LEGH and adenoma malignum. It was 9% in AIS and 35% in microinvasive adenocarcinoma. Irregular nuclear contour, coarse chromatin texture, and prominent nucleoli were observed in adenoma malignum. We saw no distinct nuclear abnormalities in LEGH, however in about 1/3 of LEGH and 2/3 of adenoma malignum, intranuclear cytoplasmic inclusions were also seen. Yellowish intracytoplasmic mucin was identified in both LEGH and adenoma malignum. Following Ioffe et al., the combined score was 3.5 in glandular dysplasia, 3.8 in LEGH, 4.2 in adenoma malignum, and 6 in adenocarcinoma.

Conclusion : LEGH and adenoma malignum are distinguished from other benign endocervical glandular lesion by yellowish intracytoplasmic mucin and intranuclear cytoplasmic inclusion. Adenoma malignum is distinguished from LEGH by the morphology of cell clusters, distinct nuclear abnormalities, i.e., irregular shape and size variation, coarse chromatin architecture and prominent nucleoli.

文 献

- 1) Nucci, M.R., Clement, P.B., Young, R.H. Lobular endocervical glandular hyperplasia, not otherwise specified : a clinicopathologic analysis of thirteen cases of a distinctive pseudoneoplastic lesion and comparison with fourteen cases of adenoma malignum. *Am J Surg Pathol* 1999 ; 23 : 886~891.
- 2) Mikami, Y., Hata, S., Melamed, J., Fujiwara, K., Manabe, T. Lobular endocervical glandular hyperplasia is a metaplastic process with a pyloric gland phenotype histopathology. 2001 ; 139 : 364~372.
- 3) Hata, S., Mikami, Y., Manabe, T. Diagnostic significance of endocervical glandular cells with "golden-yellow" mucin on pap smear. *Diagn Cytopathol.* 2002 ; 27 : 80~84.
- 4) Ioffe, O.B., Sagae, S., Moritani, S., Dahmouch, L., Chen, T.T., Silverberg, S.G. Proposal of a new scoring scheme for the diagnosis of noninvasive endocervical glandular lesions. *Am J Surg Pathol.* 2003 ; 27 (4) : 452~460.
- 5) Mikami, Y., Hata, S., Fujiwara, K., Imajo, Y., Kohno, I., Manabe, T. Florid endocervical glandular hyperplasia with intestinal and pyloric gland metaplasia : worrisome benign mimic of "adenoma malignum". *Gynecol Oncol* 1999 ; 74 : 504~511.
- 6) Yoden, E., Mikami, Y., Fujiwara, K., Kohno, I., Imajo, Y. Florid endocervical glandular hyperplasia with pyloric gland metaplasia : a radiologic pitfall. *J Comput Assist Tomogr* 2001 ; 25 : 94~97.
- 7) 佐々木綾子, 小幡憲郎, 竹内正七, 永井絵津子. 子宮頸部 Adenoma malignum の細胞診とその臨床病理学的検討. *日臨細胞誌* 1987 ; 26 : 35~42.
- 8) Szyfelbein, W.M., Young, R.H., Scully, K.E. Adenoma malignum of the cervix. cytologic findings. *Acta Cytologica* 1984 ; 28 : 691~698.
- 9) Ishii, K., Katsuyama, T., Ota, H., Watanabe, T., Matsuyama, I., Tsuchiya, S., et al. Cytologic and cytochemical features of adenoma malignum of the uterine cervix. *Cancer* 1999 ; 87 : 245~253.
- 10) 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. 子宮頸部腺病 Adenoma malignum の細胞像について. *日臨細胞誌* 1999 ; 38 : 1~5.
- 11) 畠 榮, 秋山 隆, 伊禮 功, 定平吉都. 子宮頸部の腺系病変の細胞診—子宮頸部上皮内腺系病変の見方ととらえ方について—. *日本臨床細胞学会中国四国連合会会報* 2004 ; 19 : 125~129.

写真説明

- Photo. 1** Cytology and histopathology of LEGH and adenoma malignum. The cytoplasm of LEGH and adenoma malignum cells is yellowish. (a, b) Yellowish mucus in LEGH. Pseudostratified elongated nuclei with similar patterns of chromatin granularity are visible. (Papanicolaou staining ; a $\times 100$, b $\times 100$). (c, d) Yellowish mucus in adenoma malignum. Oval or elongated nuclei with an abundance of evenly distributed but coarsely granular chromatin. (Papanicolaou staining ; c $\times 40$, d $\times 100$).
- Photo. 2** Cytology and histopathology of LEGH. (a, b) The LEGH appears as a sheet of crowded cells with round or oval nuclei and some acinal structures consisting of yellowish mucus-producing cells. (Papanicolaou staining ; a $\times 40$, b $\times 100$). (c) Immunohistochemistry for M-GGMC-1, which reacts with pyloric gland mucin ($\times 20$).
- Photo. 3** Papillary patterns in adenoma malignum. (a, b) Fingerlike projections (papillae) in adenoma malignum. (a : Papanicolaou staining, $\times 20$; b : HE staining, $\times 20$).
- Photo. 4** Nuclear findings for LEGH and adenoma malignum. (a, b) LEGH : Round to oval, occasionally elongated, nuclei with fine granular chromatin and small nucleoli (Papanicolaou staining ; a $\times 40$, b $\times 100$). (c, d) Adenoma malignum : Enlarged variably-sized round to oval nuclei with prominent nucleoli and hyperchromatic chromatin (Papanicolaou staining ; c, d $\times 100$).
- Photo. 5** Intranuclear cytoplasmic inclusions in LEGH. The inclusions are sharply defined and completely included into the nuclei. Nuclear grooves are also visible (Papanicolaou staining : a $\times 20$, c $\times 100$; H-E staining : b $\times 20$).

Photo. 1

Photo. 3

Photo. 2

Photo. 4

Photo. 5