

診 療

子宮頸部悪性腺腫 (Adenoma Malignum) の 腫瘍細胞の性格に関する検索

熊本大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 岡村 均教授)

片渕 秀隆 荒金 太 福松 之敦

松浦 講平 伊藤 昌春 岡村 均

Clinical and Histologic Features of Minimal Deviation Adenocarcinoma (Adenoma Malignum) of the Uterine Cervix

Hidetaka KATABUCHI, Futoshi ARAGANE, Yukitoshi FUKUMATSU,

Kohei MATSUURA, Masaharu ITO

and Hitoshi OKAMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kumamoto University Medical School, Kumamoto

(Director: Prof. Hitoshi Okamura)

Key words: Adenoma malignum • Gn-RH analogue • MRI

緒 言

adenoma malignum と呼ばれている子宮頸部の悪性腺腫 minimal deviation adenocarcinoma は、内頸部型腺癌の高分化型に属し、細胞異型に乏しいために診断が極めて困難である。そのために術前の臨床的立場からの検索はほとんど成されず、また術後目的に応じた材料が得られないことから、病理組織学的観点に立つた検索も不十分である。

今回われわれは、治療前の臨床的検討において新しい補助診断の試みを行ない、さらに術後の摘出標本について免疫組織化学的ならびに超微形態学的観察を行ない得た1例を経験し、その腫瘍細胞性格について若干の新しい知見を得たので報告する。

症 例

症例は4回経妊2回経産の42歳の主婦で、初経は15歳、月経周期は整順で経時障害はなく、最終月経は1989年5月17日から4日間である。家族歴・既往歴に特記すべき事項はない。

現病歴: 1988年1月頃から無色透明で無臭の水様性帯下の増量を自覚し、下着を1日に3回替えるようになった。同年4月、近医を受診し、子宮腔部細胞診を受けたが異常を指摘されなかつた。同年8月、症状に変化なく、さらに不正性器出血を認め同医を再受診、子宮頸管ポリープを指摘され摘除術を受けたが、その組織診断は明らかにされなかつた。1989年2月、水様性帯下の軽減をみず他医を受診したが、異常を指摘されないまま、

同年5月26日当科を受診した。

外来検査: 視診上、外陰部は湿潤で、頸管粘液を豊富に認めたが、子宮腔部に異常はみられなかつた。触診にて、子宮頸部の腫大はなかつたが硬く、両側子宮傍組織は触知しなかつた。コルポスコピーで頸管内に数個の黄色脳回様の腫瘤を認めたために同部を生検、組織学的に深部に及ぶ多数の頸管腺がみられ、細胞の異型は乏しい一方で、一部に乳頭状構造がみられた。なお、子宮腔部細胞診はclass Iであつた。外来にて、Gn-RH analogue 1日900 μ gの経鼻投与を20日間行なつたが、頸管粘液の量に変化はみられず、その加温・乾燥後の検鏡では $+$ のシダ葉状結晶を認めた。投与後20日目の内分泌環境は、 E_2 35pg/ml, LH 1.7 mIU/ml, FSH 9.2mIU/mlであつた。

以上の検索から、adenoma malignum を疑い、手術療法目的にて同年6月19日入院となつた。

入院時検査: 身長156.0cm, 体重46.0kg, 体温36.4 $^{\circ}$ C, 血圧104/82mmHg, 脈拍76/分整。血液像, 血液生化学, 血沈に異常はみられなかつた。腫瘍マーカーはSCC抗原0.3ng/ml, carcinoembryonic antigen (CEA) 0.9ng/ml, CA125 19.5 U/mlといずれも正常範囲内であつたが、CA19-9が50.4U/mlと軽度上昇を示していた。Dot blot法に基づくHuman Papilloma Virus-DNAの検索は陰性であつた。また、IVP, 膀胱鏡, 直腸鏡にも異常所見は認められなかつた。

硬性子宮鏡による頸管内の観察では、粘膜ひだが消失し、外子宮口から約1cmの頸管内には全周

性に表面不整な突出物が数個認められたが、異型血管はみられなかつた。X線CT(CT)では子宮頸部にとくに異常所見は認められなかつたが、MRIにて子宮頸部の深層に及ぶ液の貯留を示唆する high intensity な小斑状陰影が散在性に観察された(写真1)。

入院経過：同年6月29日、子宮頸部腺癌の診断の下に、準広汎性子宮全摘出術、骨盤内リンパ節郭清術および旁大動脈リンパ節生検術を行なった。摘出子宮は重さ150g、頸部は硬く、断面で粘液を入れた大小不同の嚢胞が散見された。

術後経過は良好で、術後46日目に退院、現在術後1年5ヵ月を経て外来にて経過観察中であるが、再発の徴候なく順調に経過している。

病理組織学的所見：摘出標本のヘマトキシリン-エオジン(H-E)染色では、頸管腺の正常領域を越えた増殖が著明で、深部には貯留性嚢胞も観察された。病巣を構成する腺細胞の多くは円柱状で明るい胞体を有するが、異型は軽度であつた(写真2)。一部には、迂曲蛇行した腺管や大型の管腔内に小型腺管が形成され、腺細胞の重層化や核分裂も観察された(写真3)。鍍銀染色で腺管の基底膜の一部に不明瞭化がみられた。以上の病理組織学的所見から、adenoma malignum と診断した。なお、郭清されたリンパ節への転移はみられなかつた。

深部病巣の腫瘍細胞はアルシアン青染色をはじめとした粘液染色で陰性を示す一方(写真4a)、抗

CEA ポリクローン抗体(DAKO, Denmark)を用いた免疫組織化学では同部の細胞および管腔内に陽性像が観察された(写真4b)。

超微形態学的には、比較的浅い部位の腺管は、1層の丈の高い円柱細胞から構成され、円形ないし類円形の核はクロマチンが粗で、原形質内の管腔側にはオスミウム好性の顆粒が多数みられ、表面には微絨毛も観察された(写真5)。しかし、深部の腺管は細胞が多層化し、核は比較的大型で辺縁は不規則、クロマチンが増量し核小体もみられ、原形質内の分泌顆粒は消失し、基底膜 basement lamina の3層構造が不明瞭化し断裂している像



写真2 頸管腺が正常の領域を越えて増殖が著明である。(H-E染色, ×20)

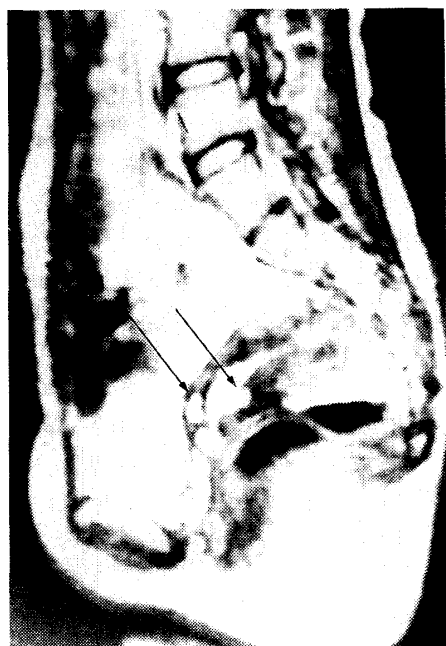


写真1 矢状断のT₂強調画像。子宮頸部に小斑状の high intensity な陰影が散在性にみられる。(←)

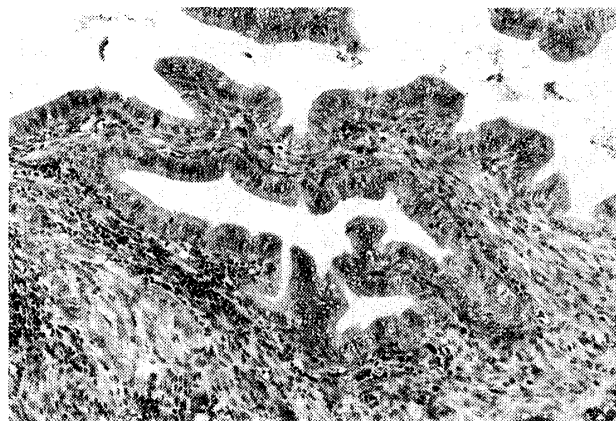


写真3 腺細胞の重層化や核分裂像が観察される。(H-E染色, ×200)

が観察された(写真6)。また、腺管が孤立散在性にみられる深部病巣では、粘液の漏出 **melting down** が観察され、管腔構造が破壊され、一部に基底膜の構造を残しつつ、腺細胞の間質への遊出が認められた(写真7)。

考 案

子宮頸部のいわゆる **adenoma malignum** は、1870年に **Gusserow** が初めて報告した疾患で⁵⁾、本邦の1987年刊行の「子宮頸癌取扱規約」では、高分化型内頸部型腺癌に分類され、その診断根拠として、異常な核分裂像、不規則な外方突出、既

存頸管腺領域の深さを越えた浸潤等が記されている¹⁾。しかし、子宮頸癌の定型的な術前検査でその診断に至るのは非常に困難とされ、さらに術後の摘出標本においても誤診されやすい疾患である。**Scully et al.**のグループの26例の臨床病理学的検討では、12例(46.2%)が術中あるいは術後に、2例(7.7%)が術後の再発の時点で診断がついたと報告されている⁴⁾。その結果、本疾患の予後は不良とされ、過去に報告された57例の検討では、39例(68.4%)が10カ月から10年以内に再発ないしは死亡している⁴⁾。今回の症例も、水様性帯下とい

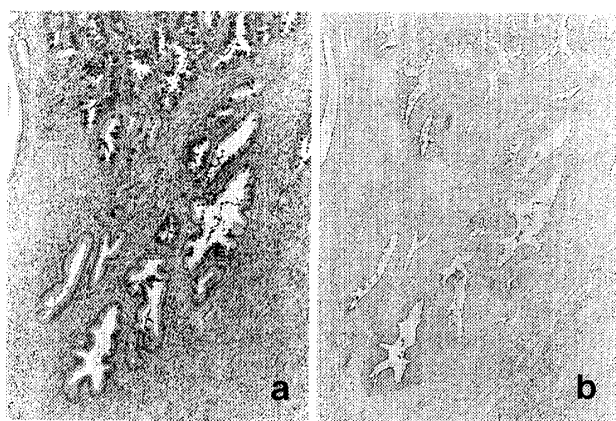


写真4 深部病巣。アルシアン青染色で陰性であるが、CEAは腺細胞や管腔内に陽性が見られる。(a:アルシアン青染色, $\times 100$, b:メチル緑核染色, $\times 100$)



写真5 電子顕微鏡写真。浅部では正常の分泌細胞としての性格を残している。BM:基底膜(酢酸ウラニウム+クエン酸鉛染色)



写真6 電子顕微鏡写真。深部では細胞の多層化と異型が見られ、基底膜(BM)の一部が断裂している。(↑↑)(酢酸ウラニウム+クエン酸鉛染色)



写真7 電子顕微鏡写真。管腔構造が破壊され、腺細胞の間質への遊出が見られる。基底膜(BM)の一部が残っている。(酢酸ウラニウム+クエン酸鉛染色)

う特異的な自覚症状が出現しているにもかかわらず、その診断に至るまでに、3回の専門医の受診と約17カ月の時間を要している。

われわれは今回の診断に際し、生検の結果を踏まえたうえで、正常の頸管腺が月経周期における内分泌環境、とりわけエストロゲン活性の影響下にあることに着目し、その鑑別診断の一助として Gn-RH analogue の投与を試みた。20日間の経鼻投与後、血中 E_2 の低下がみられた時点でも水様性帯下の減少をみなかった。玉舎の行なつた子宮頸癌の組織型別の性ステロイド受容体の検討では、扁平上皮癌に比べて低いものの腺癌の一部にもその受容体は検出されるところとしている²⁾。今回の症例ではその定量的検索は行なっていないが、少なくとも E_2 が低下している環境下でも症状に変化がみられなかったことは、頸管腺の正常からの逸脱を物語っているものと解釈できよう。

子宮頸癌の局所的な進展範囲を決定するために、画像診断として CT が汎用されてきた。しかし、CT では頸部間質に浸潤して広がる病巣の正確な把握は難しく、今回その欠点を補うために MRI を併用した。その結果、CT では頸部の状態が的確に描出されなかったのに対し、MRI では肉眼所見に一致した液の貯留が確認できた。今後、MRI や経腔的超音波断層法の普及が adenoma malignum の発見の一助になると考えられる。しかし、Clement and Young は adenoma malignum との鑑別を要するものとして頸部深層にみられるナボット嚢胞を挙げ、その混同を指摘している³⁾ことから、その過剰診断も留意すべき点である。

adenoma malignum の一部に免疫組織化学的に CEA が陽性を示す報告はすでにみられ⁷⁾、生検材料における CEA の検索は有用とされている⁵⁾。血清学的に CEA が正常範囲にあつた今回の症例でも、深部の病巣で粘液染色が陰性化するのにかわつて CEA が陽性を示したことは、深層の腫瘍細胞の分泌顆粒の消失、さらに多層化と異型の出現という超微形態学的所見から判断される腺細胞の脱分化の性格と一致する。adenoma malignum の電顕的検索は、われわれが渉猟し得

た範囲では Kudo et al. の報告をみるにすぎない⁶⁾。彼らは、core filament を有する microvilli や rootlet が腫瘍細胞に認められることから、腸上皮への化生を指摘しているが、今回われわれが示した一連の腫瘍細胞の浸潤像は示されていない。

光顕的には一見正常からの逸脱の少ない悪性腺腫の病巣において、免疫組織化学的および超微形態学的観察から、腺細胞の異型化、分泌能の低下、管腔の基底膜の断裂、さらに粘液の漏出につづく腺細胞の間質への遊出といったその増殖・浸潤の一端が確認された。

最後に、本症例の病理組織学的診断に際し、懇切な御助言を頂きました近畿大学医学部産科婦人科学教室野田起一郎教授に深謝申し上げます。

文 献

1. 日本産科婦人科学会他編：子宮頸癌取り扱い規約，57，金原出版，東京，1987。
2. 玉舎輝彦：産婦人科領域と関連した性ステロイドレセプター（受容体）の最近の話題（II）臨床，産婦治療，59：343，1989。
3. Clement, P.B. and Young, R.H. : Deep Nabothian cysts of the uterine cervix A possible source of confusion with minimal-deviation adenocarcinoma (adenoma malignum). Int. J. Gynecol. Pathol., 8: 340, 1989.
4. Gilks, C.B., Young, R.H., Aguirre, P., DeLellis, R.A. and Scully, R.E. : Adenoma malignum (minimal deviation adenocarcinoma) of the uterine cervix A clinicopathological and immunohistochemical analysis of 26 cases. Am. J. Surg. Pathol., 13: 717, 1989.
5. Gusserow, A.L.S. : Uber Sarcoma des Uterus. Arch. Gynaecol., 1: 240, 1870.
6. Kudo, R., Sagae, S., Kusanagi, T., Mizuuchi, H., Hayakawa, O. and Hashimoto, M. : Minimal-deviation adenocarcinoma (adenoma malignum) of the uterine cervix; four case reports. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 34: 179, 1990.
7. Michael, H., Grawe, L. and Kraus, F.T. : Minimal deviation endocervical adenocarcinoma: Clinical and histologic features, immunohistochemical staining for carcinoembryonic antigen, and differentiation from confusing benign lesions. Int. J. Gynecol. Pathol., 3: 261, 1984.

(No. 6947 平3・2・4受付)