

## 摘出標本における子宮頸部腺異形成と子宮頸部 扁平上皮異常との関連に関する研究

小千谷総合病院産婦人科

\*秋田赤十字病院産婦人科

\*\*香川医科大学母子科学講座

\*\*\*県立がんセンター新潟病院産婦人科

安田 雅弘 田中 耕平\* 黒瀬 高明\*\*  
笹川 基\*\*\* 半藤 保\*\*

### A Study on the Association between Glandular Dysplasia and Cervical Squamous Neoplasia in Surgical Specimens

Masahiro YASUDA, Kohei TANAKA\*, Takaaki KUROSE\*\*,  
Motoi SASAGAWA\*\*\* and Tamotsu HANDO\*\*

*Department of Obstetrics and Gynecology, Ojiya Hospital, Niigata*

*\*Department of Obstetrics and Gynecology, Akita Red Cross Hospital, Akita*

*\*\*Department of Perinate-Gynecology, Kagawa Medical School, Kagawa*

*\*\*\*Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata Cancer Center Hospital, Niigata*

**概要** 子宮頸部腺癌の自然史解明の糸口とするため、摘出標本における腺異形成の出現頻度につき検討した。対象は子宮頸部扁平上皮異形成19例、子宮頸部扁平上皮癌66例、子宮頸部腺癌5例、子宮筋腫・子宮腺筋症などの良性疾患で子宮頸部に病変のないもの(正常子宮頸部)52例の計142例の摘出子宮頸部を用いた。腺異形成の診断は子宮頸癌取扱い規約に基づき、またNg(1983)のendocervical columnar dysplasiaの診断基準も参考にした。腺異形成を詳細に検討すると頸管腺に類似したものと内膜腺に類似したものの2種類あることが判明した。そこで、さらに腺異形成をI型(endocervical type)、II型(endometrioid type)に分け、細胞異型の程度によりI型、II型をそれぞれa;軽度異型、b;高度異型に細分類した。腺異形成は正常子宮頸部17.3%、扁平上皮異形成15.8%、扁平上皮癌24.2%、子宮頸部腺癌100%に合併していた。腺異形成の型別頻度を検討し、細胞異型の軽度なIa、IIaを除外した腺異形成の頻度は正常子宮頸部0%、扁平上皮異形成15.8%、扁平上皮癌13.6%、子宮頸部腺癌100%であった。Ia、IIaを腺異形成とするには細胞の異型が軽度で、診断上主観の相違を生じやすいと思われ、腺異形成を仮にわれわれのいうIb、IIbのみとすると扁平上皮系の異常に腺上皮系の異常(腺異形成)が伴いやすいという結果になった。頸部腺癌は扁平上皮異形成、扁平上皮内癌などの扁平上皮系の異常を伴うことが多いといわれている。本研究の結果より逆に、扁平上皮系の異常に腺上皮系の異常(腺異形成)が伴うことが判明した。これはmulti-potentな予備細胞が扁平上皮系および腺上皮系の異常の母細胞であるという考えに合致する。子宮頸部腺癌の自然史を解明するうえで重要な示唆を与えると考えられた。

**Synopsis** To clarify the pathogenesis of cervical adenocarcinoma, we studied the biological properties of glandular dysplasia (GD). The coexistence of squamous neoplasia with cervical adenocarcinoma has been demonstrated. We analyzed the incidence of the coexistence of GD with squamous neoplasia in this study.

Materials were surgically removed uterine cervix specimens (n=142), 52 benign disease cases, 19 squamous dysplasias of the uterine cervix, 66 squamous cell carcinomas of the uterine cervix and 5 cervical adenocarcinomas. Diagnosis of GD was based on the general rules for clinical and pathological management of uterine cervical cancer and Ng's criteria (1983). We divided GD into

two types: I: endocervical type, and II: endometrioid type. These fell into subtypes, a (mild) and b (severe) based on the observed degrees of cell atypia.

1. GD coexisted in 17.3% of benign disease cases, 15.8% of squamous dysplasias, 24.2% of squamous cell carcinomas and 100% of cervical adenocarcinomas.

2. GD Ib and IIb were not found in any of the benign disease cases, but were present in 15.8% of squamous dysplasias, 13.6% of squamous cell carcinomas and 100% of cervical adenocarcinomas.

If GD was defined as only Ib and IIb, GD coexisted with squamous neoplasia in this study. Our results support the theory that both cervical squamous atypia and cervical glandular atypia are derived from reserve cells.

**Key words:** Glandular dysplasia • Cervical adenocarcinoma • Cervical squamous neoplasia

## 緒 言

子宮頸部扁平上皮癌は、前癌病変である扁平上皮異形成の詳細な検討によりその自然史がかなり明らかにされた<sup>1)</sup>。しかし子宮頸部腺癌については、扁平上皮異形成と対比される腺異形成に関して、形態学上明確でない点があるのみでなく、腺癌の前駆病変としての地位は確立していない<sup>2)</sup>。子宮頸部腺癌の成り立ちを解明するためには腺異形成の検討が必要と考えられる。

子宮頸部腺癌は扁平上皮異形成、扁平上皮内癌などの扁平上皮系の異常を伴うことが多いといわれている<sup>3)</sup>。これは、multi-potent な予備細胞が扁平上皮系および腺上皮系の異常の母細胞であるという考えを支持する所見である<sup>4)</sup>。したがって逆に、扁平上皮系の異常に腺上皮系の異常が伴うとも考えられる。そこで扁平上皮系の異常に腺異形成がどの程度合併するか、摘出標本について検討した。

## 研究材料および研究方法

### 1. 研究材料

対象は香川医科大学付属病院産婦人科にて治療が行われた子宮頸部扁平上皮異形成19例、子宮頸部扁平上皮癌66例、子宮頸部腺癌5例および子宮筋腫・子宮腺筋症などの良性疾患で子宮頸部に病変のないもの(正常子宮頸部)52例の計142例の摘出子宮頸部を用いた。

### 2. 研究方法

摘出子宮頸部の Hematoxylin Eosin 染色標本における腺異形成の有無を検討した。

腺異形成の診断は子宮頸癌取扱規約<sup>5)</sup>に基づき、また Ng<sup>6)</sup>の endocervical columnar dysplasia の診断基準も参考にした。

腺異形成を詳細に検討すると、頸管腺に類似したものと、内膜腺に類似したものの2種類あることが判明した。そこでわれわれは腺異形成をさらに二つに分類した。すなわち細胞の背が高く、原形質の豊富な頸管腺に類似したものをI型(endocervical type)、細胞の背が低く内膜腺に類似したものをII型(endometrioid type)とした。また細胞異型の程度によりI型、II型をそれぞれa;軽度異型、b;高度異型に細分類した。I型については核・細胞質比(N/C比)に注目し、N/C比が2/3未満をIa、2/3以上をIbとした。II型については核の大小不同の軽度なものをIIa、高度なものをIIbとした(図1、図2)。

有意差検定は $\chi^2$ 検定又はFisherの直接確率計算法を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

## 研究成績

### 1. 各疾患における腺異形成の頻度

各疾患における腺異形成の頻度は正常子宮頸部9例(17.3%)、扁平上皮異形成3例(15.8%)、扁平上皮癌16例(24.2%)、子宮頸部腺癌5例(100%)であった(図3)。腺異形成は子宮頸部腺癌において有意に高頻度に認められた。

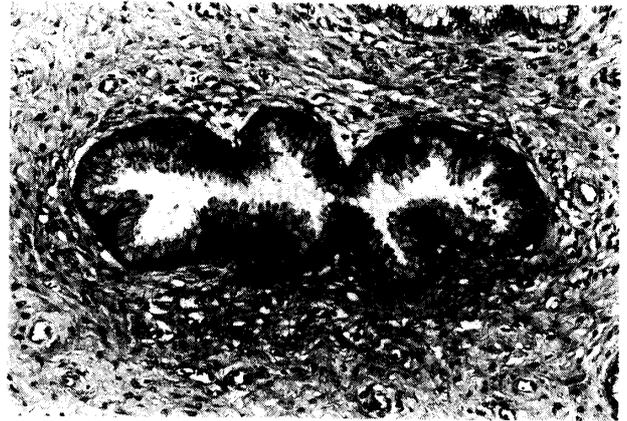
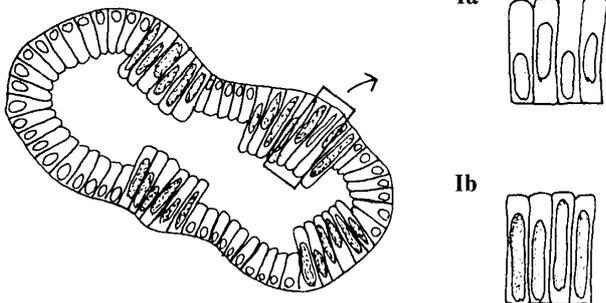
### 2. 腺異形成の型別頻度

各疾患における腺異形成の型別頻度を表1に示した。正常子宮頸部はIaのみであり、扁平上皮異形成はIIbのみであった。扁平上皮癌では、Ia 4例、Ib 5例、IIa 3例、IIb 4例であった。子宮頸部腺癌ではIb 4例、IIb 2例でIb、IIbの合併したものが1例あった。

さらに細胞異型が高度であるIb、IIbのみの頻度を図4に示した。Ib、IIbの腺異形成は正常子宮頸部0例(0%)、扁平上皮異形成3例(15.8%)、

I型; endocervical type

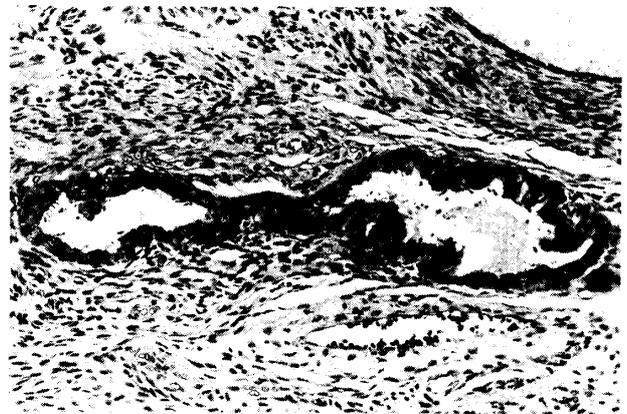
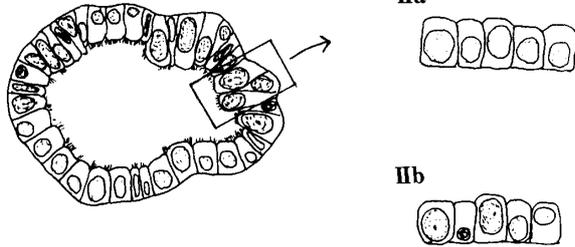
Ia...N/C比小  
Ib...N/C比大



Ib 頸管腺に類似し細胞異型が高度 (N/C 比大) (HE 染色, ×200)

II型; endometrioid type

IIa...核の大小不同 軽度  
IIb...核の大小不同 高度



IIb 内膜腺に類似し細胞異型が高度 (核の大小不同高度) (HE 染色, ×200)

図1 腺異形成の型別分類

表1 腺異形成の型別頻度

		I		II	
		a	b	a	b
正常子宮頸部	(n=52)	9			
子宮頸部扁平上皮異形成	(n=19)				3
子宮頸部扁平上皮癌	(n=66)	4	5	3	4
子宮頸部腺癌	(n=5)		4*		2*

\*: 1例にIb, IIb合併

図2 腺異形成の型別分類-IbとIIb-

扁平上皮癌 9 例 (13.6%), 子宮頸部腺癌 5 例 (100%) に認められた。Ib, IIb の腺異形成は扁平上皮異形成, 扁平上皮癌, 子宮頸部腺癌において正常子宮頸部に比し有意に高頻度に認められ, さらに子宮頸部腺癌においては扁平上皮異形成, 扁平上皮癌に比しより高頻度であった。なお, 子宮頸部腺癌において腺異形成は腺癌部分に隣接して存在したが移行像はみられなかった。

考案

子宮頸部腺異形成は子宮頸癌取扱い規約<sup>5)</sup>では, 「頸管腺上皮または被覆円柱上皮に細胞異型が

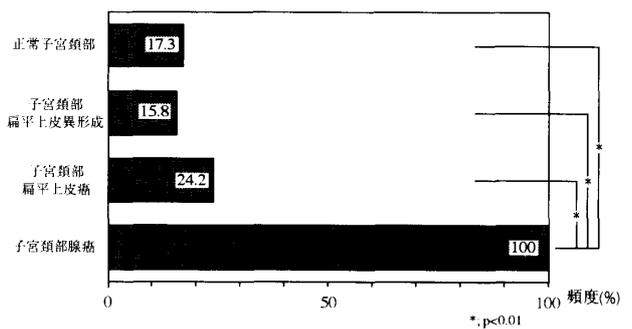


図3 腺異形成の頻度

みられるが, 上皮内腺癌の基準をみたさない。」と定義されている。さらに上皮内腺癌との鑑別は, 「細胞および核の大きさ, 形状, 核・細胞質比, 核クロマチンの状態などの細胞異型や, 重層化などの構造異型の程度によっておこなう。」とされている

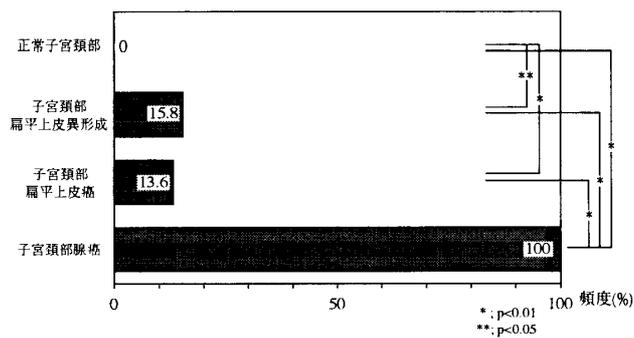


図4 腺異形成 (Ib, IIb) の頻度

る。一方、Ng<sup>6)</sup>は endocervical columnar dysplasia を、「正常ないし軽度腫大した腺で、乳頭状構造を示さず、円柱状で正常ないし軽度増大した異型細胞が正常細胞と混在し、単層配列を示すもの。核は軽度腫大し、細長く、密集せず、細胞間の局在はまちまちである。その核は過染性を示すが、クロマチン分布は均等で、核小体は目立たない。」としている。両者はほぼ同一の対象を指向すると考えられるが、Ng の基準は腺、細胞、核の所見をより明瞭に規定しているので、両診断基準を合わせ念頭において、腺異形成を検討した。

さて子宮頸部扁平上皮癌は、前癌病変である扁平上皮異形成の詳細な検討によりその自然史がかなり明らかにされた<sup>1)</sup>。すなわち、扁平・円柱上皮境界の円柱上皮領域の予備細胞の扁平上皮化生の過程で生じた異形成変化に始まり、高度異形成から上皮内癌、次いで微小浸潤癌さらに浸潤癌へ進展すると考えられている。一方、子宮頸部腺癌においては子宮頸部上皮内腺癌は浸潤腺癌の前駆病変としてほぼ確立された概念になっているが、腺異形成に関してはその本態や診断基準にまだ不明の点が少なくなく、腺癌の前駆病変としての価値は確立されていない<sup>2)</sup>。In-situ hybridization を用いた human papilloma virus (HPV) DNA に関する検討でも子宮頸部腺癌や子宮頸部上皮内腺癌に比べ腺異形成は HPV DNA の陽性率は低いと報告されており<sup>7-9)</sup>、腺異形成が子宮頸部腺癌の前駆病変であるかは明らかではない。

子宮頸部腺癌は扁平上皮異形成、扁平上皮内癌などの扁平上皮系の異常を伴うことが多いといわれる。すなわち Maier and Norris<sup>3)</sup>は子宮頸部腺

癌230例中99例 (43.0%) に cervical intraepithelial neoplasia (CIN) が合併していたと報告している。これは、multi-potent な予備細胞が扁平上皮系および腺上皮系の異常の母細胞であるという考えを支持する所見である。したがって逆に、扁平上皮系の異常に腺上皮系の異常が伴うとも考えられる。Brown and Wells<sup>10)</sup>は CIN grade III 105例中16例 (15.2%) に cervical glandular atypia が合併したのに対し、正常子宮頸部では100例中2例 (2.0%) であったと報告している。

本研究において、各疾患における腺異形成の頻度を検討したところ腺異形成は正常子宮頸部にも17%と比較的高頻度に合併していた。これは診断基準の受け取り方に最大の原因があると考えられ、坂本<sup>11)</sup>も述べているように、腺異形成の中には良性・悪性境界病変が含まれていると思われるが、そのほかにもより程度の軽い病態が混入している可能性が大きい。そこでわれわれは観察した腺異形成をさらに型別に分類し検討した。すなわち頸管腺に類似したものをI型、内膜腺に類似したものをII型とし、細胞異型の程度によりI型、II型をそれぞれa；軽度異型、b；高度異型に細分類した。各疾患における腺異形成の型別頻度を検討したところ、正常子宮頸部はIaのみで、扁平上皮癌ではIb、IIbの頻度が高かった。子宮頸部腺癌はIb、IIbのみであった。Ia、IIaを腺異形成とするには細胞の異型が軽度で、診断上主観の相違を生じやすいと思われる。そこで腺異形成を仮にわれわれのいうIb、IIbのみとするとその頻度は図4のようになり、正常子宮頸部には認められず、扁平上皮異形成、扁平上皮癌の約15%、頸部腺癌の100%に合併していた。腺異形成は、正常子宮頸部に比し、扁平上皮系の異常である扁平上皮異形成、扁平上皮癌に多く合併するという結果となり、扁平上皮系の異常に腺上皮系の異常(腺異形成)を伴うことが判明した。これは multi-potent な予備細胞が扁平上皮系および腺上皮系の異常の母細胞であるという考えに合致する。子宮頸部腺癌の自然史解明のうえで重要な示唆を与えたと考えられた。

今後、子宮頸部腺癌の自然史を解明するために

は腺異形成が腺癌の前癌病変であることの証明が必要であり、細胞診等を用いた腺異形成に対する follow up study による腺異形成→上皮内腺癌→浸潤腺癌の証明が重要であると考えられる。

#### 文 献

1. 手島研作, 堀井高久, 野田起一郎. 細胞の異型化から癌化へのタイムコース. 産科と婦人科 1985; 52: 285—291
2. 野田起一郎. 子宮頸部腺癌ならびに混合型癌の新組織分類. 産科と婦人科 1988; 55: 350—356
3. Maier RC, Norris HJ. Coexistence of cervical intraepithelial neoplasia with primary adenocarcinoma of the endocervix. Obstet Gynecol 1980; 56: 361—364
4. Beyer-Boon ME, Verdonk GW. The identification of atypical reserve cells in smears of patients with premalignant and malignant changes in the squamous and glandular epithelium of the uterine cervix. Acta Cytol 1978; 22: 305—311
5. 日本産科婦人科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編. 子宮頸癌取扱い規約 東京: 金原出版, 1987; 56
6. Ng AB. Microinvasive adenocarcinoma and precursors of adenocarcinoma of the uterine cervix. In: Compendium on Diagnostic Cytology, 5th ed. Chicago: Tutorials of Cytology, 1983; 148—154
7. Leary J, Jaworski R, Houghton R. In-situ hybridization using biotinylated DNA probes to human papillomavirus in adenocarcinoma-in-situ and endocervical glandular dysplasia of the uterine cervix. Pathology 1991; 23: 85—89
8. Okagaki T, Tase T, Twiggs LB, Carson LF. Histogenesis of cervical adenocarcinoma with reference to human papillomavirus-18 as a carcinogen. J Reprod Med 1989; 34: 639—644
9. Tase T, Okagaki T, Clark BA, Twiggs LB, Ostrow RS, Faras AJ. Human papillomavirus DNA in glandular dysplasia and microglandular hyperplasia: Presumed precursors of adenocarcinoma of the uterine cervix. Obstet Gynecol 1989; 73: 1005—1008
10. Brown LJR, Wells M. Cervical glandular atypia associated with squamous intraepithelial neoplasia: A premalignant lesion? J Clin Pathol 1986; 39: 22—28
11. 坂本穆彦. 子宮頸部腺癌の初期病変ならびに境界病変. 産科と婦人科 1988; 55: 359—363  
(No. 7690 平7・9・11受付)