

# 外陰の papillary hidradenoma の組織学的検討

京都大学医学部婦人科学産科学教室

小西 郁生 藤井 信吾 刈谷 方俊 森 崇英

## A Light and Electron Microscopic Study of Papillary Hidradenoma of the Vulva

Ikuo KONISHI, Shingo FUJII, Masatoshi KARIYA  
and Takahide MORI

*Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto*

**概要** 外陰に発生する稀な良性腫瘍である papillary hidradenoma の2例について、光顕及び電顕的検討を行なった。

症例は26歳及び41歳の婦人で小陰唇外側にそれぞれ小指頭大、帽針頭大の皮膚腫瘍をみとめ、いずれも腫瘍の単純摘出を施行した。腫瘍は組織学的に乳頭状増殖を示す腺構造で構成され、その腺腔は2～3層に重層した立方上皮で囲まれていた。上皮細胞の細胞質はエオジン好性で、腺腔に向つて細胞質の一部が滴状に突出している像が観察された。しかし上皮細胞の核異型は軽度であり、周囲組織への浸潤もみとめられず、2例とも papillary hidradenoma と診断された。

電子顕微鏡による観察では、腺腔に面する上皮細胞の細胞質に cristae の不明瞭な大型の mitochondria、電子密度の低い分泌顆粒、lipid を含む lysosome 様構造が観察され、また分泌顆粒を多数含んだ細胞質の apical portion が腺腔に向つて突出する像もみとめられた。上皮の基底部には、その細胞質に dense bodies を伴う filaments を有し、上層の上皮細胞とは microvilli 及び desmosomes をもつて結合する紡錘形細胞が観察され、これは典型的な myoepithelial cell と考えられた。

以上の所見は、外陰の papillary hidradenoma の構成細胞が形態学的に、apocrine 汗腺の上皮細胞と極めて類似していることを示しており、本腫瘍は apocrine 汗腺への分化がみられる皮膚付属器腫瘍のひとつではないかと考えられた。

**Synopsis** Papillary hidradenoma is a rare benign tumor, which occurs mostly on the labia majora or in the perianal region. Two cases were studied by light and electron microscopy.

Light microscopically, these lesions were seen to consist of papillary adenomatous structures, whose lumina were lined by two to three layered cuboidal epithelial cells. Nuclear atypia and mitotic figures of these epithelial cells were rare. Nipple-like projections of their eosinophilic cytoplasm toward the lumina, resembling those of "apocrine" secretion, were frequently observed.

Electron microscopy revealed that the epithelial cells lining the lumina had many secretory granules, lysosome-like structures with lipid, and large atypical mitochondria in their cytoplasm. The apical portion of the cytoplasm, which contained numerous secretory granules, often protruded toward the lumina. These ultrastructural features were considered to be similar to those of apocrine gland secretory cells. Moreover, in the basal layer of epithelium, spindle-shaped cells with features of typical myoepithelial cells were identified.

These light and electron microscopic findings suggest that papillary hidradenoma of the vulva is one of the tumors of skin appendages with direction of differentiation toward the apocrine glands.

**Key words:** Papillary hidradenoma • Vulva • Ultrastructure • Apocrine sweat gland tumor

### 緒 言

Papillary hidradenoma は1878年 Werth<sup>16)</sup>が初めて記載した外陰の良性腫瘍であり、通常大陰唇や肛門周囲の真皮内に発生して小さな隆起性皮膚病変を形成し、組織学的には腺癌を思わせるよう

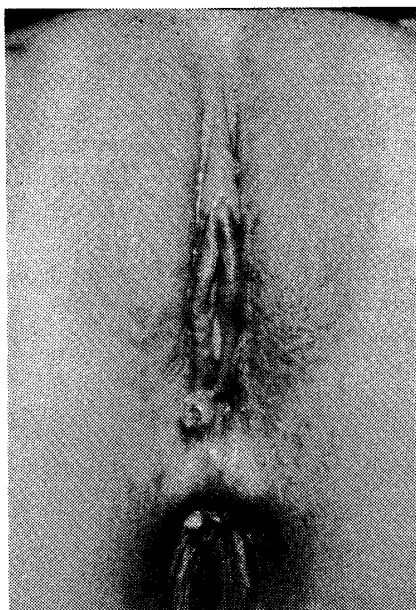
な乳頭状増殖を示す腺構造が特徴とされている。その発生頻度は稀であり、現在までに欧米では約300例の報告<sup>17)</sup>がみられるが、本邦では芳沢ら<sup>2)</sup>の1例、藤井ら<sup>1)</sup>の1例(本論文の症例(1))をみるのみである。

本腫瘍にみられる腺組織が何に由来するかについては、その発生母地として汗腺組織、乳腺組織、Wolff氏管遺残組織などが考えられてきたが、1941年に McDonald<sup>9)</sup>は本腫瘍の組織像が apocrine 汗腺に類似していることを初めて指摘し、以降 apocrine 汗腺由来とする説が一般的に受け入れられているようである<sup>11)</sup>。ところが、本腫瘍は apocrine 汗腺を欠くとされる小陰唇にも発生することが知られ<sup>9)17)</sup>、またその微細構造についての報告も少なく<sup>4)15)</sup>、その組織発生については現在もなお不明な点が多い。我々は外陰に発生した papillary hidradenoma と考えられる2例を組織学的に検討し、うち1例では電顕的観察も行なったので報告するとともに本腫瘍の組織発生についても若干の考察を行なった。

#### 症例及び研究方法

症例(1)は26歳の未婚未妊婦人で3年前より無痛性の外陰腫瘍を自覚し、腫瘍の縮小傾向をみとめないため来院した。初診時陰唇交連右外側に、小指頭大で皮膚表面に赤褐色・乳頭状のびらん面を形成し、触診上やや硬く周囲組織とは境界明瞭な腫瘍がみとめられた(写真1)。試験切除標本の組織学的所見から本腫瘍が疑われたため、昭和51年10月25日腫瘍の単純切除を行なった。

写真1 症例(1) 陰唇交連右外側に小指頭大の腫瘍がみとめられる。



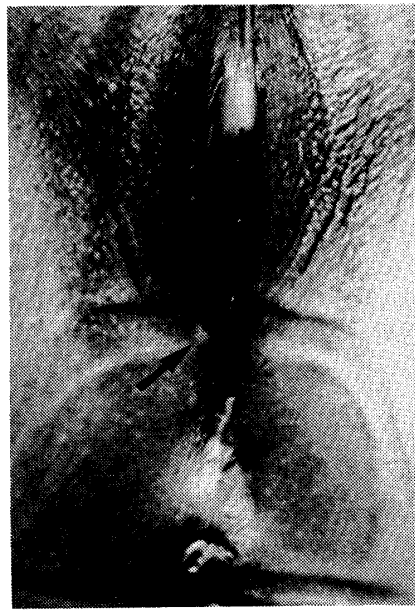
症例(2)は41歳の1回経妊1回経産婦人で下腹腫瘍を訴えて当科を受診し、子宮内膜症と診断された。初診時、患者は全く自覚していなかったが、右小陰唇下外側に帽針頭大の隆起性皮膚病変がみとめられた(写真2)。昭和58年6月2日子宮内膜症に対する単純子宮全摘除術及び右チョコレート嚢腫切除術を施行したが、同時に外陰腫瘍の摘出を行なった。なお、2例とも外陰腫瘍摘出後の経過は順調で、症例(1)は7年3カ月、症例(2)は7カ月经過するも再発の徴候をみとめていない。

研究方法：摘出した標本は10%中性ホルマリンに固定しパラフィン包埋の後ヘマトキシリン・エオジン染色に供した。また症例(2)では摘出後ただちに4% glutaraldehyde in 0.1 M cacodylate buffer にて固定し、1%四酸化オスミウムで後固定し、エタノール系列で脱水した後、エポン812に包埋した。超薄切片を作成し酢酸ウラニル・クエン酸鉛で重染色して Hitachi HU-11D 電子顕微鏡にて観察した。

#### 結 果

肉眼的所見：摘出した腫瘍の大きさは、症例(1) 10×8×8mm、症例(2) 4×4×3mm であり、白色調を呈し、周囲組織とは境界明瞭であつた。その割面はいずれも淡黄色で多房性の微小な嚢胞がみと

写真2 症例(2) 右小陰唇下外側に帽針頭大の隆起性病変(矢印)がみとめられる。



められ、内容液は無色・透明・漿液性であった。

光顕所見：症例(1)(2)とも腫瘤は表皮直下の真皮内に存在し、組織学的には複雑に配列した腺構造で構成されていた(写真3, 4)。その上皮細胞は単層または2～3層に重層した立方上皮で、エオジン好性の均一な細胞質を有し、腺腔に向つてその細胞質の一部が滴状に突出した像がしばしば観察された(写真5, 6)。また分泌物と考えられるエオジン好性の物質が貯留している腺腔もみとめられた(写真6)。また上皮の基底部分には楕円形の核・エオジン好性の細胞質を有する紡錘形細胞が観察された。これらの上皮細胞の増殖は症例(1)では著明で、軽度の核異型をみとめ細胞分裂像も散見された(写真5)が、症例(2)ではこれらは観

写真3 腫瘤の光顕像(症例(1))。乳頭状増殖を示す腺構造がみとめられる。HE染色, ×100。

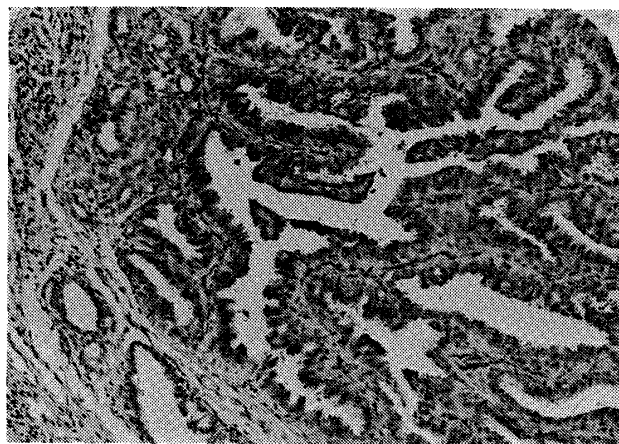


写真4 腺腔は単層または2～3層に重層した立方上皮で構成されている。(症例(2))。HE染色, ×200。

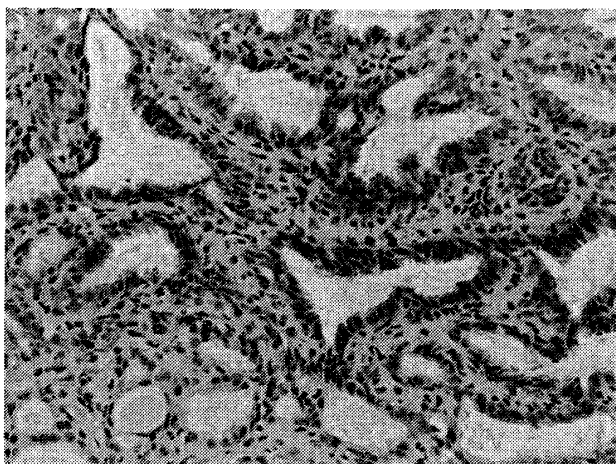


写真5 上皮細胞の細胞質の apical portion が腺腔に向つて滴状に突出した像をみとめる。Inset：核分裂像と軽度の核異型をみとめる。(症例(1))。HE染色, ×400。

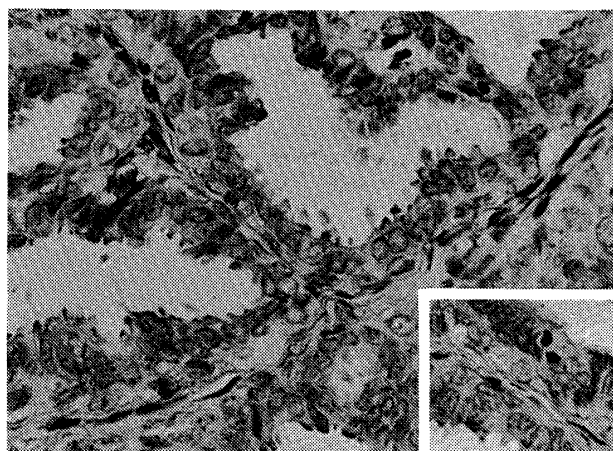
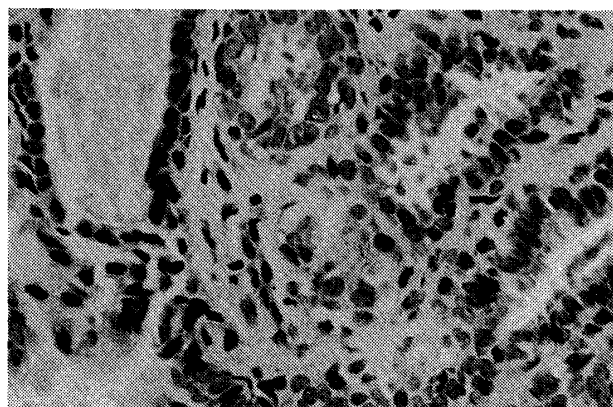


写真6 “Apocrine”様分泌像をみとめ、腺腔内に分泌物の貯留がみとめられる。(症例(2))。HE染色, ×400。



察されなかつた。しかし、2例とも腺構造全体は周囲組織とはよく境界され、浸潤と考えられる所見はみとめられなかつた。以上の組織学的所見から2例とも外陰に発生する良性腫瘍である papillary hidradenoma と考えられた。

電顕所見：腺腔に面する上皮細胞は、1～3個の大きな核小体を伴う円形の核を有し、その細胞質は全体に電子密度が高く暗調を呈し、また腺腔に対しては多数の microvilli を有していた(写真7)。細胞質には mitochondria, 粗面小胞体, Golgi 装置, free ribosomes が発達し、とくに mitochondria は通常の小型のもの他に, cristae の一部が不明瞭となり顆粒状の matrix を有する大型の

写真7 腫瘍を構成する上皮細胞の電顕像。×4,000.

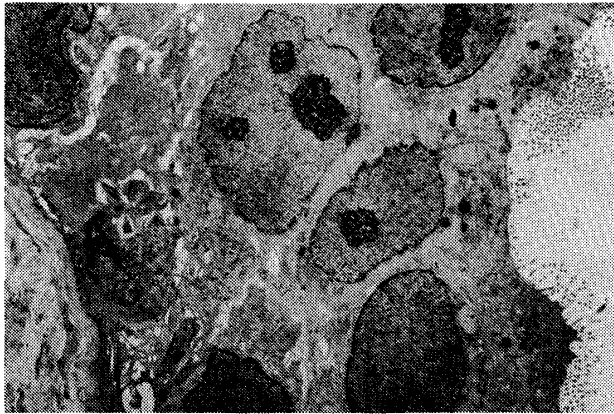
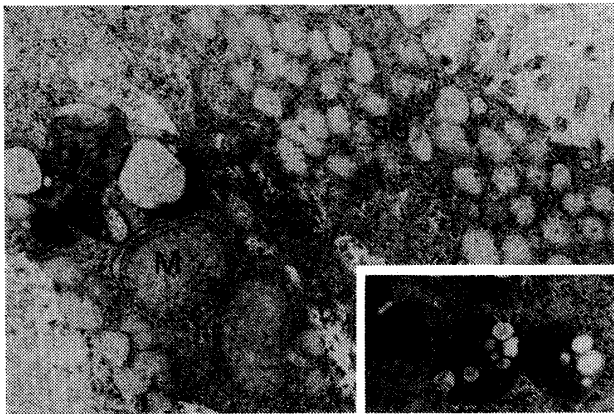


写真8 細胞質の腺腔側に、多数の分泌顆粒 (SG), lysosome 様構造 (Ly), crista の不明瞭となつた mitochondria (M)が観察される。×22,400. Inset: lysosome 様構造が発達したものと考えられる顆粒構造。×16,500.



mitochondria が観察された(写真8). また腺腔に近い部分の細胞質には、分泌顆粒と考えられる比較的電子密度の低い顆粒が多数みとめられるとともに、lipid を含む lysosome 様構造とこれが発達したものと考えられる電子密度の高い構造が観察された(写真8). さらに活発な分泌活動が行なわれていると考えられる腺腔では、分泌顆粒を多数含む細胞質の腺腔側が腺腔へ突出し、一部の分泌顆粒が空胞化している像が観察された(写真9).

一方、上皮の基底部には、楕円形の核を有する紡錘形の細胞が観察され、その細胞質には dense bodies を伴う filaments がよく発達し、また細胞膜には surface vesicles が多数みとめられた(写真10). しかし、この紡錘形細胞は、腺腔側の上層の上皮細胞とは microvilli の interdigitation 及

写真9 一部の空胞化した分泌顆粒を含む細胞質の apical portion が腺腔へ突出している。×4,000.

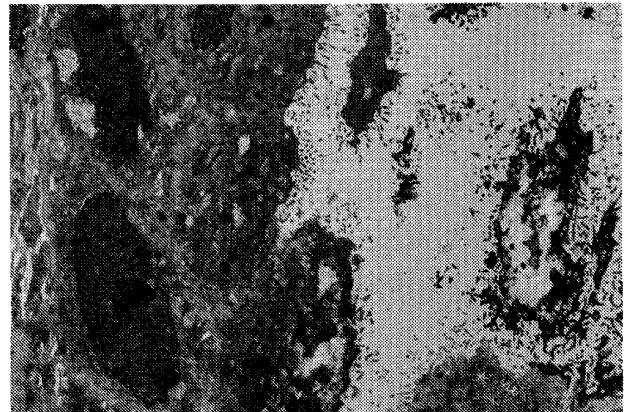
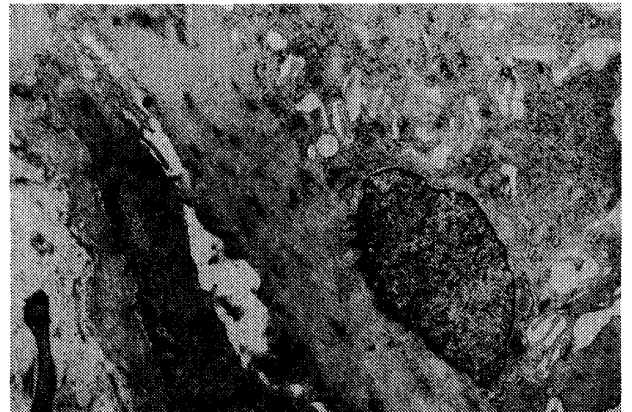


写真10 上皮の基底部には細胞質に dense bodies を伴う filaments を有する典型的な myoepithelial cell が観察される。×10,200.



び desmosomes で結合し、また基底部は basal lamina で間質と隔てられていた。これらの所見から上皮の基底部に観察される紡錘形細胞は平滑筋細胞と上皮細胞の両者の形態学的特徴を有する myoepithelial cell と考えられた。

### 考 案

外陰の papillary hidradenoma は思春期以降の婦人に発生し、大部分が直径2cm をこえない小さな腫瘍で、組織学的には汗腺上皮に類似した2層の立方上皮で構成された腺構造とその“apocrine”様分泌像が特徴とされている<sup>8)9)</sup>。本腫瘍は apocrine 汗腺腫瘍のひとつとされているが<sup>7)10)</sup>、皮膚附属器腫瘍の分類が近年の電子顕微鏡の導入によつて再検討されつつあり<sup>7)</sup>、本腫瘍の皮膚附属器腫瘍の中での位置づけもまだ不明確なものと考え

られる。

今回の papillary hidradenoma の電顕的検討では、腫瘍を構成する上皮細胞の細胞質に汗腺上皮にみとめられる電子密度の低い分泌顆粒 (light granules<sup>3)5)6)</sup>) と同様の分泌顆粒が多数観察され、また上皮の基底部には典型的な myoepithelial cell の構造を有する紡錘形細胞が同定された。これらの所見は Tappeiner and Wolff<sup>15)</sup> 及び Hashimoto<sup>4)</sup> の報告とも一致し、本腫瘍の腺構造が汗腺上皮と形態学的に極めて類似していることは明らかである。

次に本腫瘍が微細構造の上からも apocrine 汗腺に類似しているかという点であるが、本腫瘍の中には、eccrine 汗腺にみられるような 2 種の上皮細胞—dark cell と clear cell の区別や intercellular canaliculi の発達<sup>3)12)</sup> はみとめられず、一方、apocrine 汗腺特有とされる lipid を含む lysosome 様構造<sup>12)</sup> とこれが発達したものと考えられる顆粒状構造 (dark granules<sup>5)6)</sup>), cristae の不明瞭となつた大型の atypical mitochondria<sup>3)6)</sup>、及び分泌顆粒を含む細胞質の一部が腺腔へ突出している像<sup>3)5)6)</sup> が観察された。細胞質の一部が滴状にちぎれて腺腔へ分泌されるという真の apocrine 分泌を示唆する像はみとめなかつたが、ヒト apocrine 汗腺においても電顕的にこのような分泌形式はほぼ否定されているようである<sup>3)5)12)</sup>。したがって本腫瘍の構成細胞は、形態学的に、eccrine 汗腺上皮よりも apocrine 汗腺により類似していると考えられた。

ところで、papillary hidradenoma は通常大陰唇や肛門周囲に発生するが、apocrine 汗腺を欠くといわれる小陰唇にも 27.2% の頻度でみとめられ<sup>1)</sup>、一方、apocrine 汗腺の豊富な腋窩には報告されていない。また人種では apocrine 汗腺が多いとされる黒人よりもむしろ白人に圧倒的に頻度が高く<sup>9)17)</sup>、これらが本腫瘍の apocrine 汗腺由来説を疑問視する根拠となつている。しかしながら、apocrine 汗腺腫瘍として分類されている他の皮膚腫瘍も、大部分が apocrine 汗腺のほとんど分布していない頭皮や顔面に発生すると報告されている<sup>7)10)</sup>。Mehregan & Rahbari<sup>10)</sup> によれば、良性の

apocrine 汗腺腫瘍は hyperplastic lesions (apocrine nevus), adenomatous lesions (apocrine cystadenoma, syringoadenoma papilliferum, and hidradenoma of vulva), less mature growths (cylindroma) の 3 つのグループに分類されているが、これらは形態学的に apocrine 汗腺に類似しているものの、成熟した apocrine 汗腺に直接由来するとは考えられていない。すなわち、皮膚附属器は胎生期に共通の primary epithelial germs から発生し、毛髪・皮脂腺・apocrine 汗腺がそれぞれ分化するとされているが、良性の皮膚附属器腫瘍の組織発生として、primary epithelial germs と同様の多分化能を有する細胞が何らかの原因により各種の皮膚附属器に類似した腫瘍を形成するものと考えられているようである<sup>7)</sup>。外陰の papillary hidradenoma は、今回の電顕的検討からも、apocrine 汗腺の方向への分化を示す良性腫瘍のうちの adenomatous lesions に含めてよいものであろう。また今回の 2 症例において上皮細胞の増殖の程度に差がみとめられ、これまでの報告例にもその組織像に多少の variation がみられる<sup>9)</sup>ことは apocrine 汗腺の方向への分化の程度が種々に異なる症例を含む entity であるとも考えられる。

臨床的には、Meeker et al.<sup>9)</sup>、Woodworth et al.<sup>17)</sup> の多数例の検討により、本腫瘍が悪性経過をとることはごく稀であるとされ、むしろその組織像から adenocarcinoma と誤らないことも重要である。最近 Schramm<sup>13)</sup> は、本腫瘍でびらん面を呈する 1 例においてコルポスコピーと細胞診が診断に役立ったと報告している。しかし、本腫瘍から扁平上皮癌が発生し予後不良であつた症例も報告されており<sup>24)</sup>、また外陰の他の悪性腫瘍と鑑別する必要からも、腫瘍の完全な摘出と十分な組織学的検索を行なうべきと考えられる。

尚、本論文の要旨は第 69 回近畿産科婦人科学会に於て発表した。

#### 文 献

1. 藤井信吾, 伴 千秋, 山際裕史: Hidradenoma papilliferum vulvae の 1 例. 産と婦, 44: 944, 1977.
2. 芳沢隆一, 大内広子: 珍しい papillary hi-



- dradenoma の 1 例. 産婦の実際, 23 : 1011, 1974.
3. *Ellis, R.A.* : Eccrine, sebaceous and apocrine glands. In: *Ultrastructure of Normal and Abnormal Skin* (ed. A.S. Zelikson), 132. Lea and Febiger, Philadelphia, 1967.
  4. *Hashimoto, K.* : Hidradenoma papilliferum, An electron microscopic study. *Acta Derm. Venereol.*, 53 : 22, 1973.
  5. *Hibbs, R.G.* : Electron microscopy of human apocrine sweat glands. *J. Invest. Derm.*, 38 : 77, 1962.
  6. *Kurosumi, K., Kitamura, T. and Iijima, T.* : Electron microscope studies on the human axillary sweat glands. *Arch. Hist. Jap.*, 16 : 523, 1962.
  7. *Lever, W.F. and Schaumburg-Lever, G.* : Tumors of the epidermal appendages. In: *Histopathology of the skin*. 5th ed. 498. J.B. Lippincott, Philadelphia, 1975.
  8. *McDonald, J.R.* : Apocrine sweat gland carcinoma of the vulva. *Am. J. Clin. Pathol.*, 11 : 890, 1941.
  9. *Meeker, J.H., Neubecker, R.D. and Helwig, E. B.* : Hidradenoma papilliferum. *Am. J. Clin. Pathol.*, 37 : 182, 1962.
  10. *Mehregan, A.H. and Rahbari, H.* : Benign epithelial tumors of the skin. IV : Benign apocrine gland tumors. *Cutis*, 21 : 53, 1978.
  11. *Novak, E.R. and Woodruff, J.D.* : Benign tumors of the vulva. In: *Novak's Gynecologic and Obstetric Pathology*. 8th ed. 32. W.B. Saunders, Philadelphia, 1979.
  12. *Rhodin, J.A.* : Skin and appendages. In: *Histology*, 475. Oxford University Press, New York, 1974.
  13. *Schramm, G.* : Diagnosis of a papillary hidradenoma of the vulva by simultaneous cytology and colposcopy. *Acta Cytol.*, 23 : 57, 1979.
  14. *Shenoy, Y.M.V.* : Malignant perianal papillary hidradenoma. *Arch. Derm.*, 83 : 965, 1961.
  15. *Tappeiner, J. and Wolff, K.* : Hidradenoma papilliferum, Eine enzymhistochemische und elektronmikroskopische Studie. *Hautarzt*, 19 : 101, 1968.
  16. *Werth* : Zur Anatomie der Cysten der Vulva. *Centralblatt für Gynäkologie*, 22 : 513, 1878.
  17. *Woodworth, H., Dockerty, M.B., Wilson, R.B. and Pratt, J.H.* : Papillary hidradenoma of the vulva, A clinicopathologic study of 69 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 110 : 501, 1971.

(No. 5479 昭59・4・24受付)