

子宮頸部腺癌早期診断上の問題点

新潟大学医学部産科婦人科学教室

小幡 憲郎 佐々木綾子 竹内 正七 石黒 義隆

Clinico-Pathologic Study on Early Diagnosis of Cervical Adenocarcinoma

Norio OBATA, Ayako SASAKI, Shoshichi TAKEUCHI
and Yoshitaka ISHIGURO

Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata University, School of Medicine, Niigata

概要 子宮頸部腺癌94例 (clinical stage 0~II) を臨床病理学的に検討し、頸部腺癌早期診断における問題点を明らかにした。

I. 頸部腺癌診断の遅れ

1) 上皮内頸部腺癌の頻度：上皮内腺癌の頻度は4.26% (4/94) であるのに対し扁平上皮内癌のそれは36.50% (150/411) であつた。

2) 子宮頸管壁浸潤の深さ：浸潤の比較的浅い α , β 型の頻度は頸部腺癌、頸部扁平上皮癌それぞれ、26.67% (24/90), 61.79% (228/369) であつた。

II. 既往検診成績

1) 既往細胞診：腺癌診断前3年間に細胞診を受けた49例、延べ109検体中76検体 (69.72%) に異常細胞が出現した。

2) 既往組織診：精密検診を受けた29例、延べ39生検の内、腺異形成 glandular dysplasia 以上の異常を指摘されたものは18検体 (46.15%) に過ぎず、他に異型上皮 (扁平上皮) 5例であつた。異常を指摘されなかつた16検体中2例 (12.50%) は再検討の結果腺異形成とすべきものであつた。異型腺上皮とされた14例中7例、5例、2例は再検討の結果それぞれ腺異形成、上皮内腺癌、微小浸潤腺癌とされた。

III. 頸部腺癌の発生部位

腺癌発生部位の推定が可能であつた17例中11例、6例はそれぞれ腔部、頸管内に発生しており、変換帯領域、円柱上皮領域に発生するものはそれぞれ12例、5例であつた。また、4例は被覆円柱上皮に病変を認めなかつた。

以上の結果から、(1) 腺異形成ならびに上皮内腺癌が頸部腺癌の“precursor lesion”であること、(2) 頸部腺癌の診断の遅れは明らかであり、その理由として、①生検組織診の“underdiagnosis”, ②通常の試験切除診ではこれらの“precursor lesion”を取り損なう場合があり得る事、等が挙げられる。

積極的な円錐切除診が必要である。

Synopsis We studied 94 cases of adenocarcinoma of the uterine cervix, with emphasis on early diagnosis of cervical adenocarcinoma, histopathologically.

The results are as follows:

1. The number of cases was 4 in Stage 0 (adenocarcinoma in situ, ACIS), 51 in Stage I, and 39 in Stage II.

The proportion of ACIS to invasive adenocarcinoma was 4 of 94 (4.26%) and was significantly lower than that of cervical squamous cell carcinoma.

2. Thirty-nine cervical biopsies of 29 cases, taken 1~3 years prior to the clinical presentation of cancer, were available for study.

1) In 2 of 16 “negative specimens”, areas of glandular dysplasia were found on review.

2) Areas of ACIS and adenocarcinoma with early stromal invasion were also found on review in 5 and in 2 of 14 specimens diagnosed as atypical glands, respectively.

This study strongly suggests that “atypical glands” such as glandular dysplasia and ACIS are precursor lesions of invasive adenocarcinoma of the uterine cervix and that the delay in diagnosing cervical adenocarcinoma may be due partly to “underdiagnosis” of cervical biopsy specimens.

Key words: Adenocarcinoma in situ • Glandular dysplasia • Adenocarcinoma • Uterine cervix

緒 言

子宮頸部異型扁平上皮, 扁平上皮内癌の診断基準ならびにこれらの病変の頸部扁平浸潤癌の前病変“precursor lesions”としての臨床病理学的意義に関しては一定の見解が得られている。

一方, 上皮内腺癌あるいは腺異形成が頸部腺浸潤癌の“precursor lesions”であるという確実な報告⁶⁾⁷⁾は少ない。上皮内腺癌あるいは腺異形成の診断基準が明らかとなっていないために, “precursor lesions”としてのこれらの病変の臨床病理学的意義は過小評価⁷⁾⁸⁾されていると指摘するものが多い。

今回, 筆者が直接検鏡し得た頸部腺癌の既往組織診について検討し, 頸部腺癌早期発見のための方策につき検討したので報告する。

研究対象ならびに方法

I. 研究対象: 昭和46年~60年の15年間に新潟県で手術療法を受けた原発性子宮頸部腺癌症例の内, 摘出子宮標本を筆者らが直接検討し得た94例を研究対象とした。対象症例の組織学的内訳は, 内頸部型89例 (adenoma malignum 8例を含む), 類内膜型4例, 明細胞型1例である。

進行期分類では, 0期4例, I期51例, II期39例である。なお0期4例中1例は扁平上皮内癌との共存例 (co-existence of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma), 3例は摘出子宮 (子宮筋腫) の検索で発見されたものである。

II. 研究方法:

1. 病理組織学的診断²⁾⁴⁾⁸⁾¹²⁾

(1) 腺異形成, 上皮内腺癌の診断基準: 頸管腺上皮あるいは被覆円柱上皮に細胞異型が見られ, mitosis を欠くものを腺異形成, mitosis を認め, 間質浸潤を欠くものを上皮内腺癌とした (写真1, 2)。

(2) 微小浸潤腺癌の診断基準²⁾⁸⁾: ①上皮内腺癌の一部に芽出 (epithelial buds) が見られるもの, ②solid epithelial pegs の見られるもの, あるいは, ③腺上皮の増生が著明で, 腺腔内にpseudo-glandular formation が見られるもの, を微小浸潤像とした (写真3)。

2. 腺癌浸潤の深さ: 癌の組織学的拡りを頸管

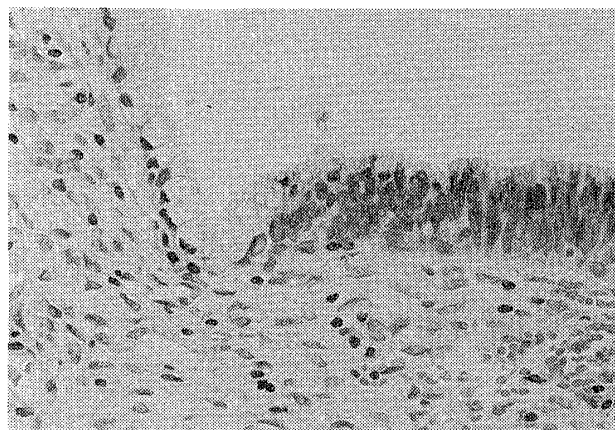


写真1 腺異形成 glandular dysplasia (H-E 染色, ×100)

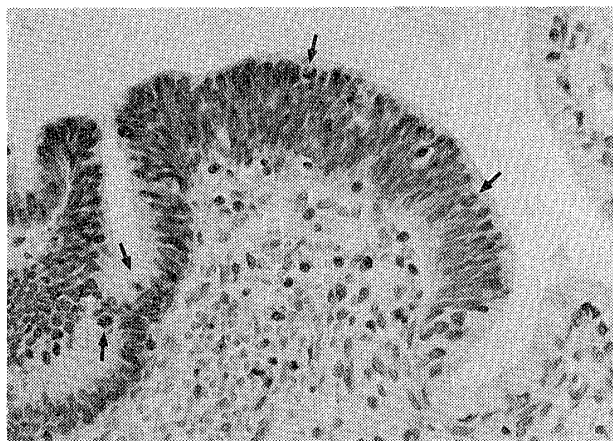


写真2 上皮内腺癌 adenocarcinoma in situ (H-E 染色, ×100), mitosis (↑) が散見される。

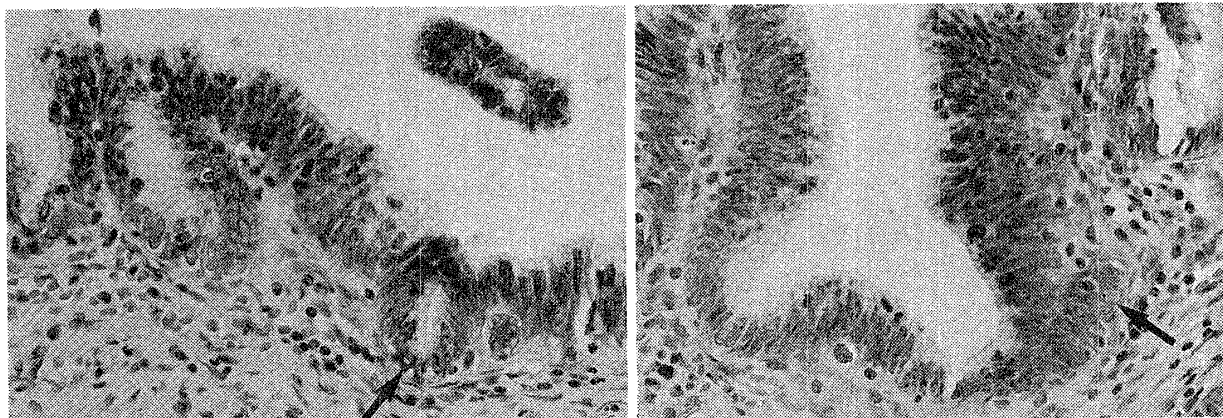
壁への浸潤の深さで検討した。摘出子宮標本で, 頸管壁浸潤の深さが, 頸管壁内側1/3以下, 2/3以下, 頸管壁全層に及ぶもの, 頸管壁を越えるものに大別し, それぞれを α , β , γ , δ とした。

結 果

I. 子宮頸部腺癌診断の遅れ

(1) 上皮内癌の頻度 (浸潤癌 I, II 期例に対する頻度): 上皮内腺癌の頻度は4.26% (4/94) であった。

(2) 頸管壁浸潤の深さ: 頸部浸潤腺癌90例 (上皮内腺癌4例を除く) の浸潤の深さは, α 型11例, β 型13例, γ 型51例, δ 型15例であった。一方, 頸部扁平上皮癌 (進行期 I, II 期例369例) では, α 型165例, β 型63例, γ 型110例, δ 型30例である。浸潤の程度の軽い α 型の頻度は扁平上皮癌で, 癌の



(A)

(B)

写真3 微小浸潤腺癌 microinvasive adenocarcinoma (H-E 染色, $\times 100$)

A: infolding of the atypical glandular epithelium (epithelial bud with glandular formation) ($\uparrow$). B: atypical gland with solid epithelial peg ($\uparrow$).

拡りの高度な γ , δ 型は頸部腺癌で有意に高率であつた ($p < 0.01$).

このように、頸部腺癌の組織学的な拡りが頸部扁平上皮癌と比べ高度なことの理由として、①頸部腺癌の診断の遅れ、②頸部腺癌の発育スピードが速い、等が推測される。

II. 子宮頸部腺癌例の既往検診歴

上記のように、頸部腺癌例は扁平上皮癌と比べ癌の拡りの高度な例が多い。その原因を明らかにするため、確定診断前3年間の既往検診歴を検討した。

(1) 既往検診歴(細胞診): 94例中1回以上子宮癌検診を受診したのは49例、延べ検診回数は109回であつた。このうち、細胞診でなんらかの異常を指摘されたものは31例、延べ検診回数63回にすぎなかつた。細胞診で異常を指摘されなかつた18例

の細胞診標本(46標本)を再検討したが、33標本は異常細胞を認めず、13標本で異常細胞を認めた。これらの異常細胞は、扁平上皮系が5標本、腺型細胞が8標本であつた。

(2) 既往検診歴(組織診): 既往検診で異常を指摘された31例中精密検診を受けたものは29例、延べ生検回数39回であつた。

39回の生検組織診の診断は表1に示すごとくであり、少なくとも頸部腺癌の発生に関連すると推測される診断を受けたものは異型腺上皮 atypical glands 14検体、腺癌の疑い4検体、計18検体に過ぎなかつた。

既往生検組織標本を既に記した診断基準によつて再検討した結果を表1に示した。このように組織診断に若干の相違が見られることは上皮内腺癌あるいは微小浸潤腺癌の診断基準に共通の見解が

表1 子宮頸部腺癌既往組織診の再検討

既往組織診断	再 検 討 結 果						計
	異常なし	頸 管 炎	異型上皮 (扁平上皮)	腺異形成	腺上皮内癌	腺 癌*	
異常なし	8			1			9
頸 管 炎		6		1			7
異型上皮 (扁平上皮)			5				5
異型腺上皮				7	5	2	14
腺癌(疑)					1	3	4
計	8	6	5	9	6	5	39

29例延べ39検体、腺癌*: 微小浸潤腺癌

得られていないためと考えられる。

既往検診標本を再検討した結果、全く異常を指摘されなかつた16例中2例(12.50%)は今回の診断基準では腺異形成とすべきものであり、また異型腺上皮とされたもの14例中7例は腺異形成、5例は上皮内腺癌、2例は微小浸潤腺癌とすべきものである。したがって、既往の生検30検体中9例(30.00%)の診断は underdiagnosis であつた。

この表からは、少なくとも生検組織診で腺異形成以上の病変が見られた場合は、腺癌の存在を想定した積極的検索と follow up が必要であることが示唆された。

しかしながら、再検討後もなお19検体ではその後の病変を推測しうる所見は得られていない。その理由として、腺癌病変は精密検診後に発生した、あるいは生検部位が不適切であつたなどが推測される。

III. 子宮頸部腺癌の発生部位

摘出子宮で病巣が限局しており、腺癌発生部位の推定が可能な17例について検討したのが表2である。

子宮腔部に発生したものは子宮頸管内に発生したものの約2倍多く、また、変換帯領域に発生するものは円柱上皮領域に発生するものの約2倍多かつた。さらに、子宮頸管被覆円柱上皮に病変の見られない症例は4例であつた。

IV. 子宮頸部腺癌早期発見への試み

筆者らは治療方針のコンサルテーションを求められた場合、生検で異型腺上皮以上の病変が見られた症例には積極的に広汎性子宮全摘術を勧めてきた。

今日まで5例について子宮摘出を行つたがいずれも α 型の限局した頸部腺癌であり、そのうち2例は Ia 期症例²⁾であつた。そして、これらの症例

はいずれも通常の cone biopsy を行えば病巣の払りは十分に把握できるものであつた。したがって、生検で異型腺上皮を認めたものには積極的な cone biopsy 等の検索を進めることが頸部腺癌早期発見のために必要であると考えられた。

考 案

頸部腺癌の診断が頸部扁平上皮癌と比べ遅延しているか否かについては進行期分類で見ると両者に殆ど差が認められない¹⁾³⁾⁵⁾。しかしながら、今回の成績から明らかなように、癌の組織学的払りを頸管壁への浸潤の深さで見ると、頸部腺癌症例は扁平上皮癌症例と比べ組織学的に進行例が多いと判断された。さらに、頸部腺上皮内癌の頻度は、新潟県子宮腫瘍登録成績(昭和57年~59年)で見ると6.25%(2/32)であるのに対し、扁平上皮系腫瘍では23.62%(150/635)が上皮内癌である。Christopherson et al. (1979)⁹⁾は頸部上皮内腺癌の頻度を7.58%(10/132)と報告している。他に0.70%(Dougherty et al., 1964¹⁰⁾), 1.80%(Mikuta et al., 1969¹³⁾)などの頻度が報告されている。全国子宮頸癌調査成績³⁾によれば、上皮内腺癌の報告はなく、上皮内腺扁平上皮癌2例が報告されているにすぎず、その頻度は0.03%である。

このことの原因として、腺癌の発育スピードが早い、あるいは頸部腺癌の診断の遅れ、などが推測できる。腺癌の発育スピードが扁平上皮癌と比べ明らかに速いという報告は筆者らの検索では見られず、浸潤癌に限って見れば両者の進行期分類に殆ど差が無い¹⁾³⁾⁵⁾ことから不明といつてよい。頸部腺癌診断の遅れの理由としては、①初期病変は細胞診偽陰性になり易い、②生検組織診が偽陰性になり易い、③病理組織診断が underdiagnosis に陥り易い、等が挙げられる。

しかし、頸部腺癌初期病変に細胞診偽陰性例が多いという報告は筆者らの検索した範囲では見られない。筆者らの今回の成績では既往細胞診103検体(標本不良6検体を除く)中76検体(73.79%, 76/103)で再検討の結果なんらかの腺系異常細胞が認められており、同様の報告⁶⁾¹⁴⁾が散見される。

頸部扁平上皮癌では、異型上皮→上皮内癌→浸潤癌という癌の発生・進展過程が一般に認められ

表2 子宮頸部腺癌の発生(占居)部位

	変換帯領域	円柱上皮領域	計
子宮腔部	8	3	11
子宮頸管内	4	2	6
計	12	5	17

0期, I期症例17例

ており、この観点から癌の早期発見の実が上げられている。これと同じことが頸部腺癌の場合に該当するか否かは必ずしも明らかにされていない。頸部腺癌症例の retrospective study から, Boon et al. (1981)⁷⁾は頸部上皮内腺癌が precursor of cervical adenocarcinoma であると報告している。筆者らの成績も同様であつた。細胞診の所見から, Boddington et al. (1976)⁶⁾は同様の報告を行っている。

このように、頸部腺癌の場合にも、上皮内腺癌→浸潤癌という腺癌発生過程は存在すると考えられている。しかしながら、扁平上皮系の場合に見られるような異型腺上皮→上皮内腺癌という発生経路の報告は見られない。今回用いた診断基準⁸⁾で atypical glands を上皮内腺癌、異型腺上皮に分類すれば、腺異形成9例が既往生検で認められ、これらの腺異形成上皮が上皮内腺癌あるいは腺癌の precursor lesion である可能性はある。現在のところ、腺異形成に言及した報告は検索した範囲では見られない。上皮内腺癌の診断基準もその報告者により必ずしも一定でないのが現状である。一般には、atypical glandular epithelium が見られる場合を上皮内腺癌と診断している。そしてこの atypical glandular epithelium (cells) とは腺癌細胞と類似したものをいうことが多い。したがって、これらの診断基準でいう上皮内腺癌には、腺異形成が包括されているとみるのが妥当と考えられる。本邦でも、atypical gland(s)をその腺細胞異型の程度により、腺異形成 glandular dysplasia, 上皮内腺癌 adenocarcinoma in situ に分類しており、この診断は子宮頸部円錐切除またはそれに準じた方法によることが取り決められた²⁾。

Boon et al. (1981)⁷⁾は既往生検の診断はいずれも underdiagnosis であつたと報告している。筆者らの今回の検索では既往の生検30検体中9検体(30.00%)の診断が underdiagnosis であつた。頸部腺癌に癌の拡りの高度な例が多いことの理由の一つに、生検の underdiagnosis による診断の遅れがあることは明らかであろう。

筆者らの成績では、細胞診で異常を指摘された

にも拘らず生検で腺癌の precursor と考えられる病変を指摘されないものが35.90% (14/39) 存在した。Atypical glands あるいは初期頸部腺癌は通常の試験切除診、頸管内搔爬診では発見されにくい事が報告されている⁴⁾¹¹⁾¹⁵⁾。このような生検組織診偽陰性例の生ずることの理由は、初期病変は小範囲に局限し⁴⁾頸管内に存在する例が多い¹⁵⁾こと、深部頸管腺に発生し被覆円柱上皮が involve されないものの多い⁴⁾こと、等であろう。

腺系異常細胞の出現、あるいは生検で atypical glands を認めた場合は積極的に cone biopsy を施行し、扁平上皮系腫瘍の場合以上に多数の標本を作成診断することの必要性²⁾⁴⁾⁷⁾⁹⁾が指摘されている。そして、atypical cervical glands の頸部腺癌の precursor としての臨床的意義に留意することが肝要である。また、cone biopsy による診断が上皮内腺癌であつても子宮摘出術が必要とする報告⁷⁾⁹⁾¹⁵⁾が多い事にも注目すべきであろう。

本論文内容の一部は第15回日本婦人科病理・コルポスコピー学会(新潟市, 1986)シンポジウム「子宮頸部腺癌をめぐる諸問題」で発表した。

文 献

1. 小幡憲郎, 竹内正七: 新潟県における子宮腫瘍地域登録成績。日産婦誌, 39: 420, 1987.
2. 「子宮頸癌・体癌取り扱い規約」委員会報告。日本産科婦人科学会子宮癌登録委員会, 1986.
3. 全国子宮頸癌調査成績(第2報)。日本産科婦人科学会子宮癌登録委員会, 1974.
4. Ali, Q.H.: In situ and microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. Am. J. Clin. Pathol., 64: 155, 1975.
5. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. FIGO, Stockholm, vol. 19, 1985.
6. Boddington, M.M. and Cowdell, R.H.: Adenocarcinoma of the uterine cervix: Cytological evidence of a long preclinical evolution. Brit. J. Obstet. Gynecol., 83: 900, 1976.
7. Boon, M.E., Baak, J.P.A., Kurver, P.J.H., Overdiep, S.H. and Verdonk, G.W.: Adenocarcinoma in situ of the cervix: An underdiagnosed lesion. Cancer, 48: 768, 1981.
8. Burghardt, E.: In situ and microinvasive adenocarcinoma. In Early Histological Diagnosis of Cervical Cancer. 335. W.B. Saunders, Philadelphia, 1973.

9. *Christopherson, W.M., Nealon, N. and Gray, L. A.* : Noninvasive precursor lesions of adenocarcinoma and mixed adenosquamous carcinoma of the cervix uteri. *Cancer*, 44 : 975, 1979.
10. *Dougherty, C.M. and Cotton, N.* : Mixed squamous cell and adenocarcinoma of the cervix. Combined, adenosquamous, and mucopidermoid types. *Cancer*, 17 : 1132, 1964.
11. *Friedell, G.H. and McKay, D.C.* : Adenocarcinoma in situ of the endocervix. *Cancer*, 6 : 887, 1953.
12. *Gloor, E. and Ruzicka, J.* : Morphology of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix : A study of 14 cases. *Cancer*, 49 : 294, 1982.
13. *Mikuta, J.J. and Celebre, J.A.* : Adenocarcinoma of the cervix. *Obstet. Gynecol.*, 33 : 753, 1969.
14. *Nguyen, G.-H. and Jeannot, A.B.* : Exfoliative cytology of in situ and microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Acta Cytol.*, 28 : 461, 1984.
15. *Weisbrot, I.M., Stabinsky, C. and Davis, A.M.* : Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Cancer*, 29 : 1179, 1972.

(No. 6085 昭61・11・14受付)