

子宮頸部腺癌・扁平上皮癌混合型におけるサイトケラチンと ビメンチンの免疫組織化学的検討

岡山大学医学部産科婦人科学教室(主任: 工藤尚文教授)

湯 浅 徹

Immunohistochemical Study of Cytokeratin and Vimentin Expression in Mixed Type of Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix

Toru YUASA

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

(Director : Prof. Takafumi Kudo)

概要 岡山大学医学部産科婦人科学教室と水島協同病院で1975年から1994年までに診断及び治療を行った子宮頸部腺癌・扁平上皮癌混合型23症例について5種類の抗体(35 β H11, 34 β E12, DE-K10, LL002, Vim 3B4)を用いて、サイトケラチンとビメンチンの免疫組織化学的染色を行い以下の成績を得た。コントロールとして用いた57例の子宮頸部、体部の諸種の組織において高分子サイトケラチンは、いずれも扁平上皮系の組織に対して陽性を示し、腺上皮系組織に対してはすべて陰性と扁平上皮系組織に特異的な発現を示した。また、ビメンチンは子宮体部の腺上皮系組織に対して特異的な発現を示した。対象とした子宮頸部の腺癌・扁平上皮癌混合型組織では高分子サイトケラチンの発現は腺癌・扁平上皮癌共存型においては全4例の扁平上皮癌部分に認められたが、腺癌部分では認められなかった。腺棘細胞癌においては高分子サイトケラチンの発現が全4例の扁平上皮化生部分に認められたが、腺癌部分では1例に一部発現を認めたものの残り3例には発現が認められなかった。一方、腺扁平上皮癌12例における高分子サイトケラチンの発現は、コントロール群の腺上皮系組織と異なり腺癌部分でも4例に陽性であった。また、腺癌部分陰性の8例においては、扁平上皮癌部分でも6例が陰性と高分子サイトケラチンの発現が少なく、コントロールとした子宮頸部の扁平上皮系組織とは大きく異なっていた。また、子宮頸部の腺癌・扁平上皮癌混合型にはビメンチン陽性例は認められなかった。今回の症例の検討により、腺癌・扁平上皮癌混合型組織におけるサイトケラチンやビメンチンの染色性の差は主に由来細胞の差によるものと考えた。すなわち、ビメンチン陽性の腺癌・扁平上皮癌混合型は子宮体部由来の可能性が示唆され、腺癌部分に高分子サイトケラチン陽性の症例は予備細胞由来、腺癌部分に高分子サイトケラチンが陰性の症例は腺上皮由来の細胞骨格をもつ可能性が示唆された。

Synopsis To clarify the pattern of cytokeratin and vimentin expression in mixed adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix, twenty-three cases of formalin-fixed paraffin-embedded specimen were examined immunohistochemically using a panel of four different monoclonal anti-cytokeratin antibodies and anti-vimentin antibody. Fifty-seven cases of benign or malignant tissue were selected for controls. The results were summarized as follows.

1) In four cases of co-existing adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, their immunostaining patterns were compatible with original histological cell type. 2) In four cases of adenoacanthoma, high molecular weight cytokeratin (HCK) was positive in each acanthomatous component and only a small part of one adenocarcinomatous component. 3) In twelve cases of cervical adenosquamous carcinoma, HCK were positive in four adenocarcinomatous components. Out of eight cases with non-stained adenocarcinomatous components, six cases showed negativity for HCK even in the squamous cell carcinomatous component. 4) Though vimentin was negative in all cases of mixed

type of cervical carcinoma, some cases of mixed type endometrial carcinoma were stained positive for vimentin. It was indicated from our study that adenosquamous carcinoma of the cervix could originate either in reserve cells or columnar epithelium and that vimentin positive cases could originate in the endometrial gland.

Key words: Uterine cervix • Mixed type of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma • Immunohistochemistry • Cytokeratin • Vimentin

緒 言

腺癌と扁平上皮癌の両要素を伴った腺癌・扁平上皮癌混合型は、子宮頸癌取り扱い規約¹⁾では腺扁平上皮癌、腺棘細胞癌、腺癌・扁平上皮癌共存型に分類されている。さらに腺扁平上皮癌には、変異型として粘表皮癌と低分化型のすりガラス細胞癌が含まれている。このように腺癌・扁平上皮癌混合型の組織像多彩であり、治療前組織診断の決定とそれに基づく治療法の選択さらには発生等の面でなお多くの課題を有している。サイトケラチンは、細胞骨格の主要な中間径フィラメントの中でも特にさまざまな上皮性腫瘍に含まれ、腫瘍によって発現を異にしていることが知られている²⁾³⁾。Moll et al.²⁾は、サイトケラチンを、分子量の異なる19種類のサブタイプに分類し、サイトケラチンやビメンチンなどの中間径フィラメントの分布の相違から、癌の鑑別や由来の推測の可能性について報告した。今回、ホルマリン固定標本を使用し、抗ヒトサイトケラチン抗体と抗ウシビメンチン抗体を用いて子宮頸部の腺癌・扁平上皮癌混合型組織(以下混合型群と略す)における中間径フィラメントの発現様式を検討し、免疫組織化学的にこれらの組織の特徴を明らかにすることを目的として本研究を行った。

研究対象及び方法

対象は、岡山大学医学部産科婦人科学教室及び水島協同病院で1975年から1994年までに手術を行ったⅠ、Ⅱ期の頸部腺癌・扁平上皮癌混合型23例(腺扁平上皮癌12例、粘表皮癌2例、すりガラス細胞癌1例、腺棘細胞癌4例、腺癌・扁平上皮癌共存型4例)である。なお、術前に放射線療法や化学療法などを行った症例は除外した。対照群として子宮頸部の腺癌6例(内頸部型3例、類内膜型3例)、扁平上皮癌9例(大細胞非角化型3例、角化型3例、小細胞非角化型3例)、上皮内癌3例、異

形成3例、予備細胞増殖5例、扁平上皮化生5例、基底細胞5例また子宮体部の内膜癌13例(内膜型腺癌3例、腺扁平上皮癌5例、腺棘細胞癌5例)、内膜増殖症5例、正常内膜3例の計57例を用いた。

方法は、摘出子宮組織のホルマリン固定パラフィン包埋切片を用い、脱パラフィン後、酵素抗体(ABC)法により行い、ジアミノベンチジンで発色させた。一次抗体としてDAKO社製抗ヒトサイトケラチン8 [Clone 35 β H11: サイトケラチン8と反応(以下Ck8)], 抗ヒト高分子サイトケラチン [Clone 34 β E12: サイトケラチン1, 5, 10, 14と反応(以下CkH)], 抗ヒトサイトケラチン10 [Clone DE-K10: サイトケラチン10と反応(以下Ck10)], 抗ウシビメンチン [Clone Vim 3B4(以下Vim)], NOVOCASTRA社製NC-034 [Clone LL002: サイトケラチン14と反応(以下Ck14)]を50倍希釈で使用した。前処置としてCk8, CkH, Vimは、0.5%トリプシンで37°C30分間酵素処置を行い、Ck14はマイクロウェーブ600W, 5分間3回の処置を行った。なお、腺癌、扁平上皮癌混合型の組織型の判別には、HE染色のみではなくAlcian blue染色, PAS染色, d-PAS染色を行った。また、20年を経過した症例においても上記抗体に対する染色性が得られ検討可能であることを確認したうえで本研究を行った(写真1)。

研究成績

各組織に対するサイトケラチン及びビメンチンの染色結果を表1, 2に示した。顕鏡下で対象細胞の半数以上に染色性の認められたものを陽性、半数未満に染色性の認められた場合は一部陽性とした。

Ⅰ. 子宮頸部混合型群のサイトケラチン及びビメンチンの染色結果(表1)

頸部の混合型群ではCk8は腺癌部分、扁平上皮癌部分共にほとんどの症例に陽性であった(写真

表1 子宮頸部混合型群のサイトケラチン及びビメンチンの染色結果

		Ck8	CkH	Ck10	Ck14	Vim
腺癌・扁平上皮癌共存型						
	(N = 4) 腺癌部分	4/ 4	0/ 4	0/ 4	0/ 4	0/ 4
	扁平上皮癌部分	4/ 4	4/ 4	1(1)/ 4	4(4)/ 4	0/ 4
腺棘細胞癌	(N = 4) 腺癌部分	4/ 4	1(1)/ 4	0/ 4	0/ 4	0/ 4
	扁平上皮化生部分	4(1)/ 4	4/ 4	3(3)/ 4	3(3)/ 4	0/ 4
腺扁平上皮癌	(N = 12) 腺癌部分	12/12	4/12	0/12	1(1)/12	0/12
	扁平上皮癌部分	12/12	6/12	3(3)/12	4(4)/12	0/12
粘表皮癌	(N = 2)	2/ 2	2/ 2	0/ 2	2(2)/ 2	0/ 2
すりガラス細胞癌	(N = 1)	1/1	0/ 1	0/ 1	0/ 1	0/ 1

分子は陽性及び一部陽性総数, ()内は一部陽性症例数

表2 対照群のサイトケラチン及びビメンチンの染色結果

		Ck8	CkH	Ck10	Ck14	Vim
頸部						
腺癌	(N = 6)	6/6	0/6	0/6	0/6	0/6
扁平上皮癌	(N = 9)	9(2)/9	9/9	3(3)/9	8(6)/9	0/9
上皮内癌	(N = 3)	3/3	3/3	1(1)/3	3(3)/3	0/3
異形成	(N = 3)	3/3	3/3	0/3	0/3	0/3
扁平上皮化生	(N = 5)	5/5	5/5	5/5	5(4)/5	0/5
予備細胞増殖	(N = 5)	5/5	5/5	0/5	0/5	0/5
基底細胞	(N = 5)	5(5)/5	5/5	0/5	5/5	0/5
体部						
内膜型腺癌	(N = 3)	3/3	0/3	0/3	0/3	2(1)/3
子宮内膜増殖症	(N = 5)	5/5	0/5	0/5	0/5	4/5
内膜腺	(N = 3)	3/3	0/3	0/3	0/3	1/3
腺扁平上皮癌	(N = 5) 腺癌部分	5/5	0/5	0/5	0/5	2(1)/5
	扁平上皮癌部分	5/5	3(3)/5	1(1)/5	1(1)/5	0/5
腺棘細胞癌	(N = 5) 腺癌部分	5/5	0/5	0/5	0/5	4(3)/5
	扁平上皮化生部分	5(1)/5	5(3)/5	3(3)/5	3(3)/5	0/5

分子は陽性及び一部陽性総数, ()内は一部陽性症例数

2).

CkH は腺癌・扁平上皮癌共存型の扁平上皮癌部分で4/4例(100%),腺癌部分0/4例(0%)と扁平上皮癌部分のみ陽性であった。また,腺棘細胞癌においては扁平上皮化生部分では4/4例(100%)陽性であったが,腺癌部分では1/4例(25%)に一部陽性であった(写真3)。そして腺扁平上皮癌では扁平上皮癌部分6/12例(50%),腺癌部分4/12例(33%)と扁平上皮癌,腺癌部分共に他の組織とは異なった陽性率を呈した(写真4, 5, 6)。さらに腺扁平上皮癌の特殊型とされる粘表皮癌では2/2例(100%)陽性,すりガラス細胞癌の1例では陰性であった。

Ck10は,腺癌・扁平上皮癌共存型の扁平上皮癌

部分1/4例(25%),腺棘細胞癌の扁平上皮化生部分3/4例(75%)(写真7),腺扁平上皮癌の扁平上皮癌部分3/12例(25%)に一部陽性であり,いずれの組織型の腺癌部分も陰性であった。また粘表皮癌の2例とすりガラス細胞癌の1例でも陰性であった。

Ck14は腺癌・扁平上皮癌共存型の扁平上皮癌部分4/4例(100%)と,腺棘細胞癌の扁平上皮化生部分3/4例(75%)に一部陽性であった。腺癌・扁平上皮癌共存型や腺棘細胞癌の腺癌部分では陰性であった。腺扁平上皮癌の扁平上皮癌部分では4/12例(33%)一部陽性で,腺癌部分では1/12例(8.3%)一部陽性であった。粘表皮癌では2/2(100%)陽性,すりガラス細胞癌の1例では陰性であった。

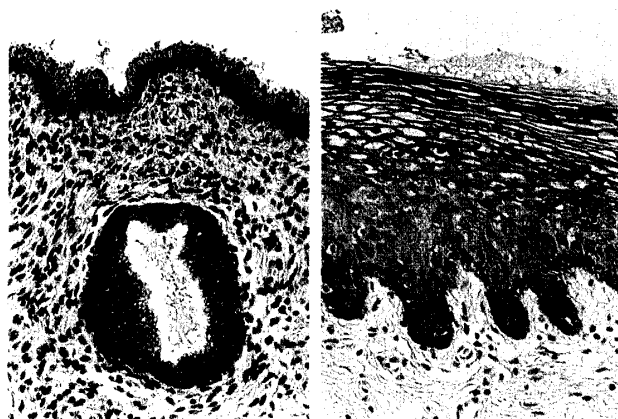


写真1

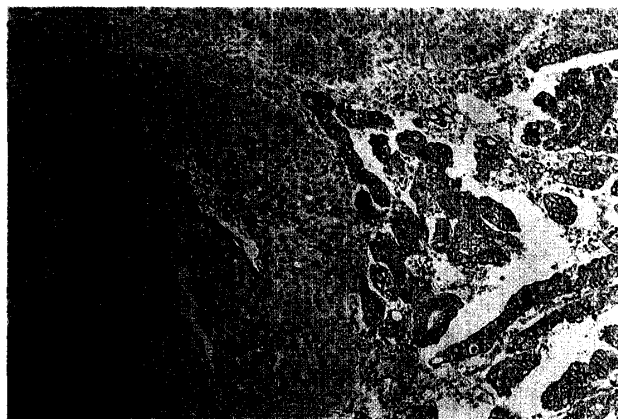


写真2



写真3

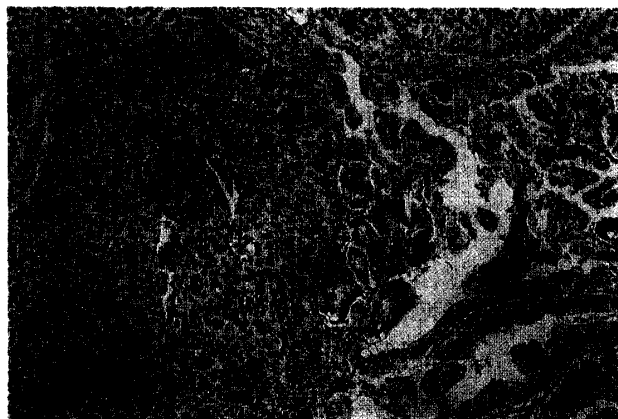


写真4

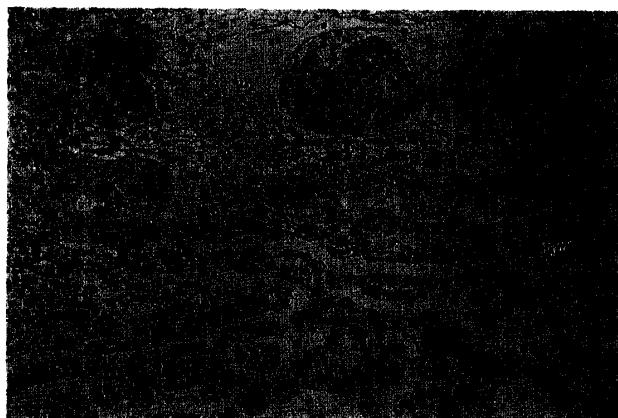


写真5



写真6



写真7



写真8

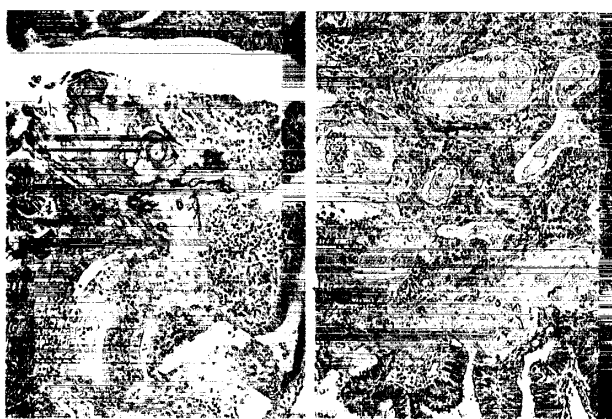


写真9

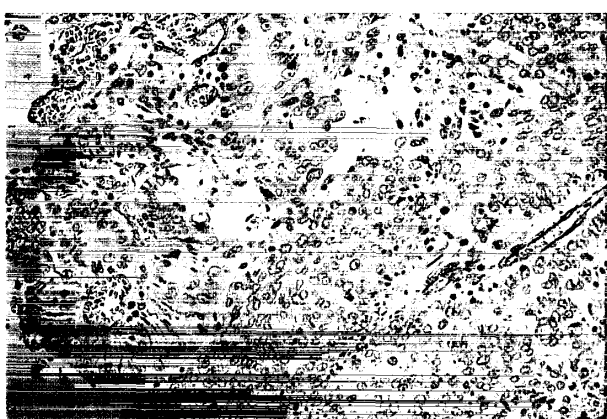


写真10

なお、ビメンチンは子宮頸部の混合型群において全例陰性であった。

II. 対照群の染色結果(表2)

対照群ではCk8は子宮頸部、体部の発生部位及び組織型を問わずすべての症例に一部陽性以上の染色性が認められた。CkH, Ck10, Ck14はいずれも扁平上皮系の組織に対して陽性を示し、腺上皮系の組織に対してはすべて陰性と扁平上皮系に特異的に発現がみられた(写真8, 9)。中でもCkHはほとんどすべての扁平上皮系組織に対して38/40例(95%)と高い陽性率を示すと共に、予備細胞増殖5/5例(100%)、頸部異形成3/3例(100%)とCk10, Ck14ではみられない特異性を示した。Ck10及びCk14は、それぞれ扁平上皮化生を認めた部位に対して8/10例(80%)、8/10例(80%)と共に高い陽性率を示した。Ck14は頸部の扁平上皮癌及び上皮内癌に対して11/12例(91%)、基底細胞5/5例

(100%)と高い陽性率を示したのに対しCk10は、それぞれ4/12例(33%)、0/5例(0%)と低い点で両者は異なっていた。また、ビメンチンは子宮頸部では間質を除いてすべての組織型で陰性であったが、体部の腺上皮系組織に対しては13/21例(61%)に陽性であり発生部位、組織型による特異性の違いを示した(写真10)。

考 案

サイトケラチンは、Moll et al.²⁾により分子量の異なる19種類に分類され、高分子サイトケラチンには1から6までと、9から16までが属し、低分子サイトケラチンには7, 8と17から19までが属している。低分子サイトケラチンは主として腺上皮に、高分子サイトケラチンは主に扁平上皮に認められることが報告されている⁴⁾⁵⁾。Gown and Vogel³⁾はCk8やCkHを用いて、腺癌や扁平上皮癌で染色性に特異的違いがあり、たとえ癌化した

場合でも多くの例で発生母地となる組織のサイトケラチンの組成が保持されていることを報告した。

ところで、今回の検討において子宮頸部の混合型群におけるサイトケラチンの発現様式はそれぞれの組織型によって表1のように異なっていた。このことは特に CkH の発現の仕方に反映されていた。腺癌・扁平上皮癌共存型における CkH の発現は腺癌部分では全例陰性、扁平上皮癌部分では全例陽性であり、それぞれ対照群における単一型の子宮頸部腺癌、扁平上皮癌と同様の染色性を示した。また、腺棘細胞癌においては、扁平上皮化生部分は CkH が全例陽性であり、腺癌部分では1例に一部分 CkH の発現がみられた。このことは腺癌由来と思われる組織から高分子サイトケラチンの発現をみるという点で興味深い。一方、腺扁平上皮癌では前二者とは異なった CkH の陽性像を呈した。すなわち、腺癌部分では CkH 陽性例が4/12例(33%)と前二者より比較的高率に認められ、逆に扁平上皮癌部分では CkH 陰性例が6/12例(50%)と低率になっており、CkH に対する染色性が単一型の腺癌及び扁平上皮癌でみられた発現率とは大きく異なっていた。このことは、子宮頸部腺扁平上皮癌では腺癌部分、扁平上皮癌部分がそれぞれの細胞集団の中に、単一型の腺癌、扁平上皮癌とは異なったサイトケラチンを細胞骨格としてもつ細胞群が存在していることを示唆している。また、腺扁平上皮癌の特殊型といわれる粘表皮癌は扁平上皮系、すりガラス細胞癌は腺上皮系組織のものに相当する高分子サイトケラチンの発現様式を示した。

従来、子宮頸部腺扁平上皮癌の発生母地として予備細胞、基底細胞、腺上皮などが考えられてきた^{6)~8)}。そして、予備細胞にはサイトケラチン5, 8, 14, 17, 18, 19が、基底細胞ではサイトケラチン5, 14, 15, 17が、また腺上皮には7, 8, 18, 19が存在することが報告されている⁴⁾⁵⁾。Dallenbach-Hellweg and Lang⁹⁾は、扁平上皮癌をサイトケラチンによって予備細胞タイプと扁平上皮タイプに分け、さらに基底細胞や予備細胞にさまざまなサイトケラチンの発現が認められること

表3 腺扁平上皮癌及び腺棘細胞癌のサイトケラチン発現様式

		症例数	CkH		Ck10		Ck14	
			A	S	A	S	A	S
頸部								
腺扁平上皮癌	6	—	—	—	—	—	—	—
	1	—	+	—	—	—	—	—
	1	—	+	—	+	—	+	—
	1	+	+	—	—	—	—	—
	2	+	+	—	+	—	+	—
	1	+	+	—	—	+	+	—
粘表皮癌	2		+		—		+	
すりガラス細胞癌	1		—		—		—	
腺棘細胞癌	1	—	+	—	—	—	—	—
	2	—	+	—	+	—	+	—
	1	+	+	—	+	—	+	—
体部								
腺扁平上皮癌	2	—	—	—	—	—	—	—
	2	—	+	—	—	—	—	—
	1	—	+	—	+	—	+	—
腺棘細胞癌	2	—	+	—	—	—	—	—
	3	—	+	—	+	—	+	—

A：腺癌部分

S：扁平上皮癌部分（腺棘細胞癌症例は扁平上皮化生部分）

から、その多分化能を考え、そこから腺扁平上皮癌が発生する可能性を示唆した。今回検討した12例の頸部腺扁平上皮癌においても高分子サイトケラチンである CkH の発現の仕方は一様ではなかった。そこで、CkH 発現の仕方によって以下の3群に分けた。すなわち、①腺癌部分、扁平上皮癌部分共に陽性のもの(4例)、②腺癌部分、扁平上皮癌部分共に陰性のもの(6例)、③腺癌部分陰性、扁平上皮癌部分陽性のもの(2例)の3群である。ところで、サイトケラチンは分化や癌化に伴って出現様式が変化することが Smedts et al.¹⁰⁾により報告されている。そこで子宮頸部、体部の腺扁平上皮癌及び腺棘細胞癌について CkH, Ck10, Ck14の高分子サイトケラチンがどのように発現しているかを表3に示した。今回の対照例での検討において、Ck10が予備細胞や基底細胞に発現していないことから考えると、Ck10の発現は発生母地を意味するのではなく、扁平上皮への分化の指標を示唆するものと考えられた。また、Ck14は基底細胞、上皮内癌全例になんらかの染色性が認められたが予備細胞は染色されず、一方子宮内膜よ

り発生した腺棘細胞癌の扁平上皮化生部分にも陽性を示しており、Ck14陽性が基底細胞由来を必ずしも示唆するものではないと考える。以上のことを考慮し、先述した3群について表3の高分子サイトケラチン出現様式の面からその由来を考えると、①の腺癌部分にCkHが陽性であった4症例は、対照群においては扁平上皮系にしか認められなかった中間径フィラメントを腺癌部分に発現したものであり、しかもこの型の発現が子宮体部の腺扁平上皮癌に認められなかったことを考え併せると、この発現様式は予備細胞の中間径フィラメントが保持されたものと考ええる。②の腺癌部分、扁平上皮癌部分共にCkHが陰性の6症例は、対照群における腺上皮系と同様であり腺上皮由来の細胞骨格のサイトケラチンの発現様式を示すものと考えられる。③のCkHが腺癌部分陰性、扁平上皮癌部分陽性の2症例は、上記2群と異なり二つの組織がそれぞれ異なる固有の染色性を示すことより複数のクローン性増殖の可能性についての考慮が求められる。より厳密には分子病理学的解析を要するところであるが我々の症例はいわゆる共存型とみなされるものを除外し、組織学的に腺癌、扁平上皮癌成分が密に混在しかつ両者の間の形態移行像も随所にみられるなど一元的組織発生を強く示唆する形態学的特徴を備えている。ふりかえて、③と同様のサイトケラチンの発現様式(表3)が、腺上皮由来と考えられる子宮体部の腺扁平上皮癌や腺棘細胞癌において認められることを考え併せると、これらは、腺上皮由来でありながら癌化の過程で後に扁平上皮の性格が加わってきたものと思われる。このように高分子サイトケラチンの発現からみた場合、従来指摘されている予備細胞由来に加え腺上皮に由来する子宮頸部腺扁平上皮癌の存在の可能性が考えられる。しかも我々の対象とした症例の限りでは後者が優位をしめていた。

さて、ビメンチンは間質や子宮体部の内膜癌や増殖期の内膜腺などに存在することが報告されているが³⁾¹¹⁾、今回の症例では子宮体部の腺扁平上皮癌と腺棘細胞癌の腺癌部分でそれぞれ2/5例(40%)、4/5例(80%)に染色性を認めた。一方、子

宮頸部の混合型群においては、ビメンチン陽性例が認められなかった。したがって、病巣が子宮頸部、体部にまたがって認められるような腺扁平上皮癌や腺棘細胞癌でビメンチン陽性の場合には体部由来の可能性が示唆される。

以上、サイトケラチンやビメンチンの免疫組織化学的染色を行うことによって通常の染色では認識できない子宮頸部の腺癌扁平上皮癌混合型の細胞骨格をなす中間径フィラメントの特徴点を明らかにし、ひいては組織型の鑑別やそれに基づく治療法選択の補助手段として有用である可能性を得た。

稿を終わるに臨み、御指導と御校閲を賜りました工藤尚文教授に深謝し、また直接御指導いただいた奥田博之助教授と田口孝爾助教授及び水島協同病院門田 尚副院長、坂口幸吉診療部長に厚くお礼申し上げます。また、標本作成等でお世話になった水島協同病院福田憲一、尾関孝二技師を初め、研究室諸兄に深く感謝します。

写真説明

写真1左 頸管腺(×200)手術1975年

腺上皮にCk8の染色性が認められる。

写真1右 腔部重層扁平上皮(×200)手術1975年

重層扁平上皮にCkHの染色性が認められる。

写真2 頸部腺扁平上皮癌(×100, 抗体Ck8)

腺癌部分及び扁平上皮癌部分共に染色性が認められる。

写真3 頸部腺棘細胞癌(×200, 抗体CkH)

扁平上皮化生部分に染色性が認められると共に腺癌部分にも一部染色性が認められる。

写真4 頸部腺扁平上皮癌(×100, 抗体CkH)

腺癌部分と扁平上皮癌部分共に染色性が認められない。

写真5 頸部腺扁平上皮癌(×200, 抗体CkH)

扁平上皮癌部分に染色性が認められ、腺癌部分には染色性が認められない。

写真6 頸部腺扁平上皮癌(×100, 抗体CkH)

腺癌部分と扁平上皮癌部分共に染色性が認められる。

写真7 写真3と同一症例(×200, 抗体Ck10)

扁平上皮化生部分に染色性が認められる。

写真8 体部腺扁平上皮癌(×200, 抗体CkH)

扁平上皮癌部分の一部に染色性が認められる。

写真9左 体部腺棘細胞癌(×100, 抗体Ck14)

扁平上皮化生の一部に染色性が認められる。

写真9右 写真9左と同一症例(×100, 抗体Ck10)

扁平上皮化生の一部に染色性が認められる。

写真10 体部腺扁平上皮癌(×200, 抗体Vim)

腺癌部分の細胞質内に顆粒状に染色性が認められる。

文 献

1. 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. 子宮頸癌取り扱い規約 東京：金原出版, 1987; 59—60
2. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982; 31: 11—24
3. Gown AM, Vogel AM. Monoclonal antibodies to human intermediate filament proteins. *AJCP* 1985; 84: 413—424
4. Weikel W, Wagner R, Moll R. Characterization of subcolumnar reserve cells and other epithelia of human uterine cervix. *Virchows Arch* 1987; 54: 98—110
5. 弓納持勉, 石井喜雄, 中沢久美子, 三添亜佐子, 細萱茂実, 久米章司. 子宮頸部の腫瘍化に伴うケラチンの免疫組織化学的検討. *医学検査* 1993; 42: 1356—1362
6. Glucksmann A, Cherry CP. Incidence, histology, and response to radiation of mixed carcinomas (adenoacanthomas) of the uterine cervix. *Cancer* 1956; 9: 971—979
7. Christopherson WM, Nealon N, Gray LA. Noninvasive precursor lesions of adenocarcinoma and mixed adenosquamous carcinoma of the cervix uteri. *Cancer* 1979; 44: 975—983
8. 瀬戸輝一. 子宮頸癌の扁平上皮癌と腺癌の境界 A. 坂元正一, 鈴木雅洲, 倉智敬一 編 現代産婦人科学大系 年間追補 1978-B 東京：中山書店, 1978; 78-B: 17—30
9. Dallenbach-Hellweg G, Lang G. Immunohistochemical studies on uterine tumors. *Path Res Pract* 1991; 187: 36—43
10. Smedts F, Ramaekers F, Pruszczynski M, Robben H, Muijen G, Lane B, Leigh I, Vooijs P. Changing patterns of keratin expression during progression of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Pathol* 1990; 136: 657—667
11. Dabbs DJ, Geisner KR, Norris HT. Intermediate filaments in endometrial and endocervical carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 568—576

(No. 7777 平8・6・10受付)