

綜 説

子宮頸部の悪性腺腫

石井 恵子

信州大学医学部臨床検査医学教室

Adenoma Malignum of the Uterine Cervix

Keiko ISHII

Department of Laboratory Medicine, Shinshu University School of Medicine

**Key words:** adenoma malignum, uterine cervix, gastric pyloric mucin, HIK1083

悪性腺腫, 子宮頸部, 胃幽門腺型ムチン, HIK1083

I はじめに

子宮頸部の悪性腺腫は1870年独のGusserowにより初めて記載<sup>1)</sup>された, 組織学的に良性を思わせるにも関わらず, 放置されると転移や播種をきたし, 治療に対する反応が悪く予後不良と考えられている子宮頸部の特殊な型の腫瘍である。その名が示すように細胞異型が乏しく, 組織学的診断が困難であった。しかし最近我々のグループは, 本腫瘍が産生分泌するムチンは既存の頸管腺粘液細胞のムチンの性状とは全く異なり, 胃幽門粘膜型の形質を発現していることを明らかに<sup>2)3)</sup>し, その性質を利用することにより早期発見を可能にした<sup>4)5)</sup>。

経験上, 多くの悪性腺腫は異型を欠く胃上皮化生様腺管 (炎症やホルモン等の刺激に対し二次的に起きてくる真の意味の化生でないと思われるため, 敢えて化生様と呼ぶ) を伴っている。また, リンパ節転移を伴う進行例では明らかな癌化・浸潤像を認めることより, 子宮頸部の悪性腺腫は, 胃幽門粘膜型の形質発現を示す胃上皮化生様病変から, 明らかな腺癌までのスペクトラムの中に位置付けられる特異な腫瘍と考えられる。さらに約2割ほどの頻度で腸型の形質を発現する腺管が混在することも明らかとなり (図1), 現在は子宮

頸癌取り扱い規約で内頸部型腺癌の特殊形として分類されているが, 内頸部型, 腸型と同等に胃型として整理されるべき病変と考える (図2)。

II 胃幽門粘膜型の形質表現とは

胃幽門粘膜型の形質発現とは, 形態的に胃の幽門粘膜と同様な表層粘液細胞よりなる腺窩部分と, 腺粘液細胞よりなる幽門腺という2方向分化 (類器官構造) を示し, 機能的にもそれぞれが特異的なムチンを産生分泌している状態を言う<sup>6)</sup> (図3)。これらのムチンはヒトの上皮性ムチンにおいては唯一中性を示し (ただし十二指腸のBrunner腺は幽門腺と同様の性格を持つ), 表層粘液細胞型ムチンは galactose oxidase cold Schiff (GOS) あるいは galactose oxidase cold thionin Schiff (GOCTS) に強く反応し<sup>7)8)</sup>, 一方幽門腺細胞型ムチンは paradoxical Concanavalin A stain-

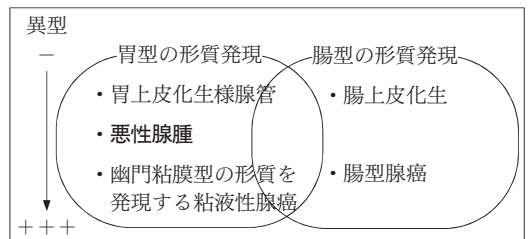


図1 悪性腺腫の位置付け

別刷請求先: 石井 恵子 〒390-8621  
松本市旭3-1-1 信州大学医学部臨床検査医学

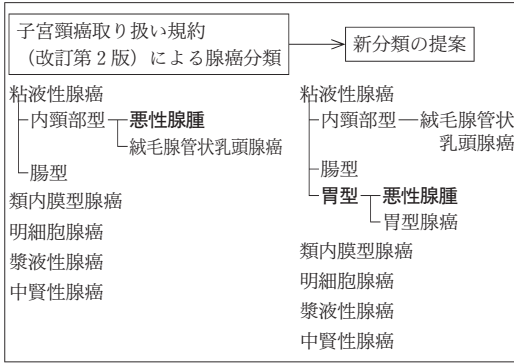


図2 子宮頸部腺癌における悪性腺腫の新分類の提案

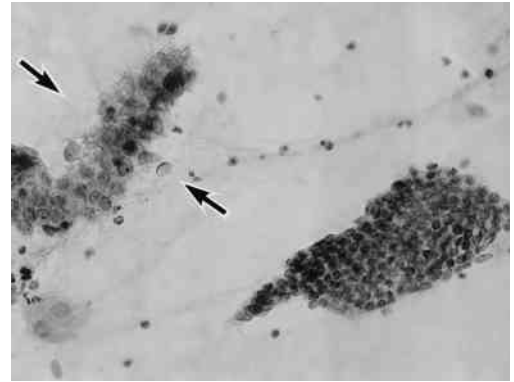


図4 胃上皮化生様腺管の細胞像

胃上皮化生様細胞(矢印)は頸管腺粘液細胞(右)と比べ大きく、核小体が目立つ。(×325)

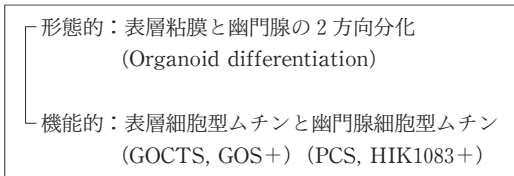


図3 胃幽門粘膜型の形質発現

ing (PCS) でIII型の反応を示し<sup>9)10)</sup>, 非還元末端にa1-4結合したGlcNAcを含む糖鎖を有するムチン<sup>11)</sup>である。後者のムチンに対しては、その特異糖鎖(非還元末端に $\alpha$ 結合した糖鎖を持つムチンは他には知られていない)に対するモノクローナル抗体HIK1083(M-GGMC-1, 関東化学)<sup>11)</sup>が開発された。さらにその糖転移酵素( $\alpha$ 4GnT)の遺伝子も単離・同定され<sup>12)</sup>, 免疫染色やPCRでの検出が可能となっている。

ちなみに現在胃以外で胃幽門粘膜型の形質を発現する病変・変化としては、十二指腸や小腸の再生上皮<sup>9)</sup>, 膵胆道系の幽門腺化生(胃上皮化生と呼ぶべきかもしれない)および腺癌<sup>13)</sup>, 卵巣の粘液性嚢胞腺腫および腺癌<sup>14)</sup>, 粘液型肺胞上皮癌<sup>15)</sup>等がある。

### III 悪性腺腫の臨床的特徴

水様性帯下が特徴的であるが、初期には自覚がなく、診察時にわかることがある。帯下が恒常的に増加した場合は尿失禁だと訴えることもある。画像上では、子宮頸部(腔部よりでなく、むしろ内膜より)の嚢胞形成(多発することが多い)・腫大および粘膜肥厚などがエコーやMRIで認められることが多い<sup>16)</sup>。また、卵巣嚢腫を約20%に伴い、Peutz-Jeghers症候群に合併しやすいことも知られている<sup>17)</sup>。

### IV 悪性腺腫および関連病変の細胞学的特徴

悪性腺腫の発生母地あるいは前駆変化と考えられる胃上皮化生様病変の細胞は全く異型を欠き、既存の頸管腺粘液細胞と類似した粘液細胞であるが、円柱状で細長い頸管粘液細胞と比べるとむしろ立方状で大型である(図4)。両者の最大の違いは細胞質のムチンの色で、子宮頸部の最も一般的な検査法である細胞診で用いられるパパニコロウ染色で酸性ムチンはピンク調、中性ムチンは黄色調を示す。つまり頸管腺粘液細胞はピンク調、胃上皮化生様細胞は黄色調<sup>18)</sup>となる。これは頸管腺粘液細胞が酸性のスルホムチンを含むのに対し、胃上皮化生様細胞のムチンは中性であることによる。従来形態異常に注目して異常細胞をスクリーニングしてきた細胞診に、色という視点も加味した見方が要求されるが、具体的には、ピンク調を示す頸管腺粘液細胞と同時に明らかな色調の違いを認める黄色調粘液細胞が出現している場合をtwo-color patternと言い、その黄色調粘液細胞に異型がなくてもスクリーニングで拾い上げる必要がある。ただし、黄色調の粘液細胞集塊が単独で見られる場合は染色液の問題もあり、すぐに胃上皮化生様細胞と断定することはできない。客観的にそれを証明するには、標本を脱色して、ついでHIK1083を用いた免疫染色を行うとよい。異型を少なからず伴った悪性腺腫の細胞は、核腫大・核縁不整・核小体顕在化・不規則立体配列などの形態異常<sup>19)</sup>(図5)とともに、悪性度と比例して細胞質にシアロムチンの発現が見られるため粘液の色がオレンジ調となり、頸管腺粘液細胞との色調の差はむしろ目立たなくなる。なお、悪性腺腫あるいは明らかな癌化を伴う

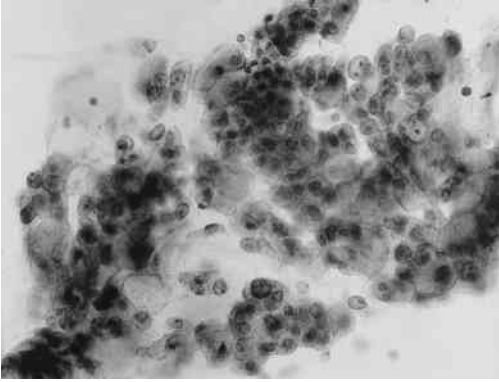


図5 悪性腺腫の細胞像

悪性腺腫細胞は核の大小不同・核縁不整・核小体顕在化・不規則立体配列等の異型を示す。(×325)

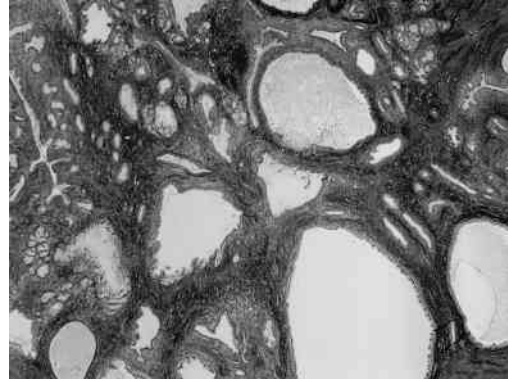


図7 Lobular arrangement をとり、嚢胞状拡張腺管を伴った胃上皮化生様～過形成変化(×9)

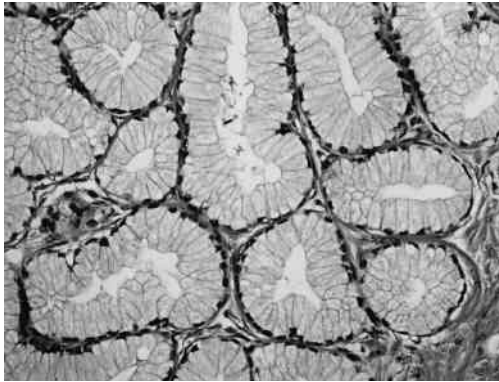


図6 核が基底側に圧排された幽門腺様の胃上皮化生様腺管(×245)

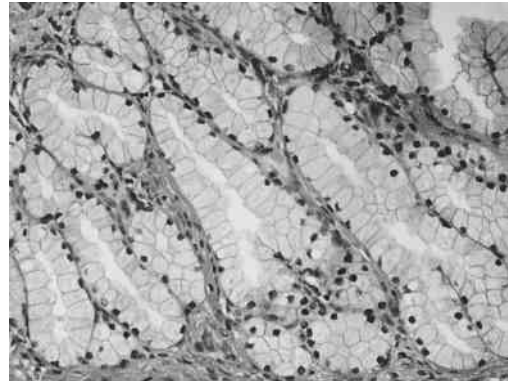


図8 核が不整円形化し、不規則に基底部から浮上した悪性腺腫腺管(×245)

症例でも、粘膜表面に異型細胞が出現している例は少なく、異型を欠く胃上皮化生様病変しか見られない場合が多いので、異型がなくても黄色調の粘液細胞を認めたら悪性腺腫の可能性を常に考えることが大切である。

#### V 悪性腺腫および関連病変の組織学的特徴

悪性腺腫は多くの場合、頸管粘膜浅層に前述の異型を欠き胃上皮化生としか表現ができない腺管を伴う。同部は類器官構造(図6)と言う多くの場合拡張した導管様の腺管を中心に、腺房状の腺管が小葉状に分布する構造(lobular arrangement とも言う)をとり、時に筋層内にも広がるものの、腺管の破裂像やムチンの漏出は通常認められず、悪性腺腫で見られるような間質反応を欠く形態像を示す。また、隣接して嚢胞状に拡張した大小の腺管(図7)が見られることが多い。

形態的に悪性腺腫の腺管と胃上皮化生様腺管を区別することは初期においては困難な場合が多いが、悪性腺腫では細胞質の淡明化、核の歪み・大小不同、核縁不整、あるいは核の不規則な基底膜側からの浮上などの細胞異型が多少なりとも出現する(図8)。腺管構造も管状～嚢胞状のものに加え、異型度が増すとともに乳頭状増殖傾向(図9)を示し、腺管周囲には幼若な線維芽細胞の増生や炎症細胞浸潤といった間質反応が観察される。

#### VI 悪性腺腫の組織化学的特徴(胃上皮化生様腺管、子宮頸管腺との鑑別)

細胞学的特徴の項でも述べた通り、頸管腺粘液細胞のムチンはスルホムチン主体の酸性ムチンであるのに対し、胃上皮化生様腺管のムチンは中性を示し、悪性腺腫になると化生腺管とは異なりシアロムチンの発現

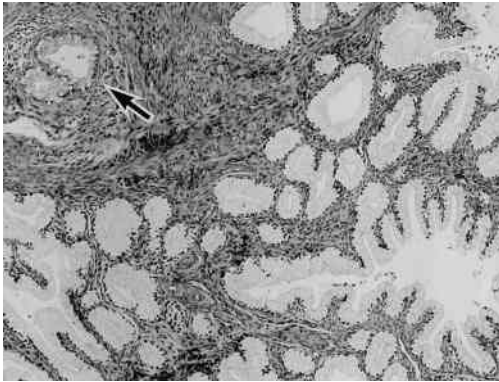


図9 乳頭状増生傾向を示す悪性腺腫

左上には異型度が増し、間質反応を伴う腺管（矢印）も見られる。（×90）

粘液染色	AB/PAS：酸性ムチンと中性ムチンの染め分け HID/AB：スルホムチンとシアロムチンの識別 GOCTS：胃表層細胞型ムチンの同定 PCS：幽門腺細胞型ムチンの同定（Ⅲ型ムチン）
免疫染色	HIK1083（関東化学）： 幽門腺細胞型ムチンに対するモノクローナル抗体

図10 組織化学的染色法

を認める。これらの腺管は古典的な粘液染色法である Alcian blue pH2.5/PAS (AB/PAS) および High iron diamine/Alcian blue pH2.5 (HID/AB)<sup>20</sup>あるいは pH1.0AB 染色で鑑別できる。すなわち酸性ムチンと中性ムチンを染め分ける AB/PAS を行うと、中性ムチンは PAS のみに反応して赤く染まる（しかし、PAS の単染ではムチンの性状に関わらず粘液すべてが陽性となるので、性状を知るためには AB との重染が必要である）。しかし、AB/PAS 染色では悪性腺腫も既存の頸管腺も酸性であるため同じ様な青味を帯びた色調に染まり、区別しがたい場合がある。その場合は、酸性ムチンが硫酸基を含む酸性度の強いスルホムチンであるのか、硫酸基を持たず酸性度が低いシアロムチンであるのかを同定する High iron diamine/Alcian blue pH2.5 (HID/AB) 染色が有用である。これにより、既存の頸管腺はスルホムチン優位であるため HID が陽性となり黒褐色を示すのに対し、悪性腺腫はシアロムチンが主体となるため水色となる。一方、幽門腺細胞型ムチンの証明には HIK1083 を用いた免疫染色あるいはレクチン染色である PCS が有効であるが、表層粘液細胞型ムチンはこれでは染まらず（頻度は少ないが表層粘液細胞型のみの変異の場合は、前

表1 子宮頸管腺，幽門腺化生様腺管，悪性腺腫の組織化学

	頸管腺	幽門腺化生	悪性腺腫
HE	好塩基性	好弱酸性	淡明
AB/PAS	青	赤	赤青混在
HID/AB	黒褐色	—	水色
HIK1083	—	++(D)*	+(F)*~—
パパニコロウ	ピンク	黄色	オレンジ
ムチンの性状	スルホムチン	中性ムチン	シアロムチン

\*D: diffuse, F: focal

述の PAS 変法である GOS あるいは GOCTS/PCS が有効<sup>9)</sup>、である。)、また HIK1083 が陽性となってもそれのみでは胃上皮化生様病変なのか悪性腺腫なのかの鑑別は困難であることを忘れてはならない。なお、上記の胃の2種類のムチンを識別するのに、それぞれのコア蛋白に対する抗体；MUC5（表層細胞型ムチン）、MUC6（幽門腺細胞型ムチン）が知られているが、いずれも頸管腺とも若干反応を示すため、その有用性は HIK1083 には劣る。

以上の正常頸管腺，幽門腺様化生腺管，悪性腺腫の組織化学的染色性<sup>21)</sup>は表1に，組織化学的染色法については図10にまとめた。

## Ⅶ 鑑別すべき病変

画像上，子宮腔部よりに嚢胞を認める場合は Nabothian cyst との鑑別が必要となる。この cyst は頸管腺が拡張したものであるから，鑑別には腺管の粘液の性状を調べるとよい。

異型を欠き胃幽門粘膜型の類器官構造を示す胃上皮化生様～過形成病変を，米の Nucci らは lobular endocervical glandular hyperplasia と名付け良性病変<sup>22)</sup>としているが，これは悪性腺腫の前駆病変あるいは発生源地である可能性が考えられ，手術材料では悪性腺腫への移行がないかを詳細に検索すべきで，生検の場合は良性として片付けずに嚴重な経過観察が必要である<sup>23)</sup>。

## Ⅷ 予後と細胞診スクリーニング法

今まで経験した悪性腺腫では，手術材料の組織検索ですでに腺癌とすべき分化の低い浸潤腺管を含む症例は，リンパ節あるいは肺などへ転移をきたし，化学療法などを追加したにも関わらずほとんどが術後2年以内に亡くなっている。これに対し，胃上皮化生様腺管と異型が軽度の悪性腺腫に典型的な腺管で占められて

いた症例はいずれも経過良好で、最長6年を経て再発転移を認めていない。このことより、異型が明らかとなる前に発見することが求められる。そのためには自覚症状のない検診時の頸部スメアで、異型がなくともtwo-color patternを背景に認める黄色調の粘液細胞をスクリーニングすることが第一歩である。ちなみに3年間の調査の結果、検診時のスメアにおいて黄色調粘液細胞がスクリーニングされ、幽門腺細胞型ムチンが証明された症例の頻度は0.016%で、一万人に一人以上は見つかる数字であった<sup>24)</sup>。

### IX 組織学的診断法

まず組織切片を用いて胃幽門粘膜型の形質発現を証明する場合は、基本的には類器官分化を示すので2種類のムチンの存在を一度に証明できるGOCTS/PCS染色を行うとよい。しかし実際には手技が煩雑であることと、経験上、腺窩上皮への分化が見られなくても幽門腺の形質発現はほとんどの症例に見られるため、HIK1083を用いた免疫染色を行うだけでもよい。頸管分泌物の採取ができる場合は、前述した免疫染色より簡単に迅速(10分もあれば結果がでる)に行うことができる。HIK1083にラテックスを標識した液と頸管分泌物を反応させるラテックス凝集反応が有用である<sup>25)</sup>。この方法は疑陽性を防ぐ吸収試験を合わせて行うため、信頼度が高く、またコストも免疫染色と比較し安価な検査法である。

このようにして組織切片あるいは頸管分泌物を用いて幽門腺細胞型ムチンの発現の有無を見た場合、陰性であれば悪性腺腫は否定してよい。ただし陽性であった場合は、悪性腺腫であるとすぐに決めることはでき

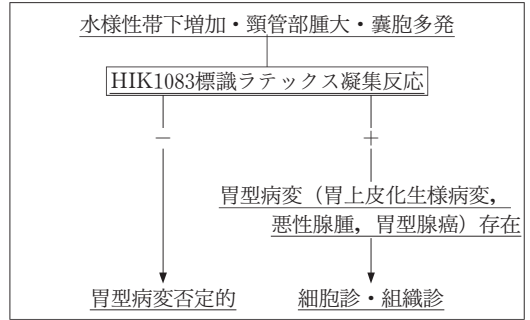


図11 悪性腺腫の診断チャート

ない。なぜなら、この反応のみでは胃上皮化生様病変なのか悪性腺腫なのかを区別することができないからである。両者の鑑別には形態を良く観察するとともに、粘液染色にてムチンの性状をさらに詳しく調べることが重要となってくる。しかし、幽門腺細胞型ムチンが証明できたら、異型細胞が出現していなくても、常に悪性腺腫合併の可能性を考えて、臨床所見・画像所見と併せた総合診断を行うことが肝心である。

### X おわりに

子宮頸部の悪性腺腫は胃幽門粘膜型の形質発現を示す腫瘍であるので、その性質を利用し、早期に子宮頸管粘液の性状の変化を検出することが早期悪性腺腫発見の鍵となる。最後に悪性腺腫の診断チャートを図11に示す。実際このチャートに則って検査を行うようになって、悪性腺腫を伴わない胃上皮化生様病変のみという症例の頻度が増え(実際経験した子宮頸部の胃幽門粘膜型病変の約2割がこれにあたる)、逆にover-surgeryを防ぐ臨床的対応の整備が望まれる。

### 文 献

- 1) Gusserow ALS: Ueber Sarcoma des Uterus. Arh Gynakol 1: 240-251, 1870
- 2) Toki T, Shiozawa T, Hosaka N, Ishii K, Nikaido T, Fujii S: Minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix has abnormal expression of sex steroid receptors, CA125, and gastric mucin. Int J Gynecol Pathol 16: 111-116, 1997
- 3) Ishii K, Hosaka N, Toki T, Momose M, Hidaka E, Tsuchiya S, Katsuyama T: A new view of so-called adenoma malignum of the Uterine Cervix. Virchows Arch 432: 315-322, 1998
- 4) Ishii K, Hidaka E, Katsuyama T, Ota H, Shiozawa T, Tsuchiya S: Ultrastructural features of adenoma malignum of the uterine cervix-Demonstration of gastric phenotype-. Ultrastruct Pathol 23: 375-381, 1999
- 5) 石井恵子: トピックス 子宮頸部悪性腺腫が産生する特異的ムチン. 臨床検査 44: 796-798, 2000
- 6) Katsuyama T, Ota H, Ishii K, Nakayama J, Kanai M, Akamatsu T, Sugiyama A: Histochemical characterization of gastric mucin-secreting cells and the surface mucous gel layer. In: Kasuya T,

- Tsuchiya M, Nagao M (eds), *Gastrointestinal function. Regulation and disturbances*, pp 145-165, Excerpta Medica, Tokyo, 1991
- 7) Katsuyama T, Ono K, Nakayama J: Recent advances in mucosubstance histochemistry. In: Kawai K (ed), *Gastric mucus secreting cells*, pp 3-8, Excerpta Medica, Amsterdam, 1985
  - 8) Ota H, Katsuyama T, Ishii K, Nakayama J, Shiozawa T, Tsukahara Y: A dual staining method for identifying mucins of different gastric epithelial mucous cells. *Histochem J* 23: 22-28, 1991
  - 9) Katsuyama T, Spicer SS: Histochemical differentiation of complex carbohydrates with variants of the Concanavalin A-horseradish peroxidase method. *J Histochem Cytochem* 26: 233-250, 1978
  - 10) 石井恵子, 勝山 努: コンカナバリンAパラドックス染色. 病理標本の作り方(病理技術研究会編), pp 76-77, 文光堂, 東京, 1992
  - 11) Ishihara K, Kurihara M, Goso Y, Urata T, Ota H, Katsuyama T, Hotta K: Peripheral  $\alpha$ -linked *N*-acetylglucosamine on the carbohydrate moiety of mucin derived from mammalian gastric gland mucous cells: epitope recognized by a newly characterized monoclonal antibody. *Biochem J* 318: 409-416, 1996
  - 12) Nakayama J, Yeh JC, Misra AK, Ito S, Katsuyama T, Fukuda M: Expression cloning of a human  $\alpha$ 1, 4-*N*-acetylglucosaminyltransferase that forms GlcNAc $\alpha$ 1  $\rightarrow$  4Gal $\beta$   $\rightarrow$  R, a glycan specifically expressed in the gastric gland mucous cell-type mucin. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 8991-8996, 1999
  - 13) Matsuzawa K, Akamatsu T, Katsuyama T: Mucin histochemistry of pancreatic duct cell carcinoma, with special reference to organoid differentiation simulating gastric pyloric mucosa. *Hum Pathol* 23: 925-933, 1992
  - 14) Shiozawa T, Tsukahara Y, Ishii K, Ota H, Nakayama J, Katsuyama T: Histochemical demonstration of gastrointestinal mucins in ovarian mucinous cystadenoma. *Acta Pathol* 42: 104-110, 1992
  - 15) Honda T, Ishii K, Ota H, Nakayama J, Kubo K, Katsuyama T: Mucinous bronchioloalveolar carcinoma with organoid differentiation simulating the pyloric mucosa of the stomach. Clinicopathological, histochemical and immunohistochemical analysis. *Am J Clin Pathol* 109: 423-430, 1998
  - 16) Doi T, Yamashita Y, Yasunaga T, Fujiyoshi K, Tsunawaki A, Takahashi M, Katabuchi H, Tanaka N, Okamura H: Adenoma malignum: MR imaging and pathologic study. *Radiology-Radiological Society of North America* 204: 39, 1997
  - 17) McGowan L, Young RH, Scully RE: Peutz-Jeghers syndrome with adenoma malignum of the cervix. *Gynecol Oncol* 10: 125-133, 1980
  - 18) 石井恵子, 岩原彩子, 唐沢秀樹, 渡辺達男, 町田智恵, 上条朋美, 山本孝子, 土屋真一: 異型のない黄色粘液細胞の出現が発見のきっかけとなった子宮頸部悪性腺腫の2例. *日臨細胞誌* 39: 99-103, 2000
  - 19) Ishii K, Katsuyama T, Ota H, Watanabe T, Matsuyama I, Tsuchiya S, Shiozawa T, Toki T: Cytologic and cytochemical features of adenoma malignum of the uterine cervix. *Cancer-Cytopathology* 87: 245-253, 1999
  - 20) 山上 修, 勝山 努: High iron diamine (HID)-アルシアン青 pH2.5 (AB pH2.5) 染色. 病理標本の作り方 (病理技術研究会編), pp 74-75, 文光堂, 東京, 1992
  - 21) 石井恵子: 第39回子宮癌研究会シンポジウム 2 「子宮頸部腺癌の診断と治療—扁平上皮癌とどう異なるのか?」(病理診断) 子宮頸部悪性腺腫の新しい見方. *産科と婦人科* 67: 1161-1166, 2000
  - 22) Nucci MR, Clement PB, Young RH: Lobular endocervical glandular hyperplasia, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of thirteen cases of a distinctive pseudoneoplastic lesion and comparison with fourteen cases of adenoma malignum. *Am J Surg Pathol* 23: 886-891, 1999
  - 23) Ishii K, Ota H, Katsuyama T: Lobular endocervical glandular hyperplasia represents pyloric gland metaplasia? *Am J Surg Pathol* 24: 325, 2000
  - 24) 石井恵子, 渡辺達男, 町田智恵, 矢口久江, 上条朋美, 岩原彩子, 山本孝子, 横内文子, 浅輪貴子, 堀川美

栄子：子宮頸部擦過細胞診に出現した黄色調粘液細胞の頻度と臨床病理学的意義。(抄録) 日本臨床細胞学会誌 39：149, 2000

- 25) Ishii K, Kumagi T, Kurihara M, Shiozawa T, Noguchi H, Tozuka M, Ota H, Katsuyama T: A new diagnostic method for adenoma malignum and related lesions: latex agglutination test with a new monoclonal antibody, HIK1083. Clin Chim Acta (in press)

(H 13. 5. 17 受稿)

---