

子宮頸部腺異形成に関する病理形態学的研究

中 西 慶 喜

広島大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 藤原 篤教授)

国立病院四国がんセンター (指導: 森脇昭介副院長)

受付平成2年11月6日

受理平成3年1月9日

子宮筋腫を主とする非癌子宮441例, 子宮頸部扁平上皮癌347例, 腺扁平上皮癌76例, 腺癌・扁平上皮癌共存型33例, 腺癌38例, 計935例の手術材料を対象として, 子宮頸部腺異形成について検討し, 以下のような結論が得られた。

1) 腺異形成は非癌症例中23.6%に認められ, 癌症例のうち非癌頸管上皮が残存していた扁平上皮癌343例, 腺扁平上皮癌61例, 共存型32例, 腺癌32例のなかで腺異形成はそれぞれ19.5%, 21.3%, 37.5%, 34.4%に観察された。共存型と腺癌を合わせた発現頻度35.9%は非癌症例に比べ有意に高かったが ($p < 0.05$), 扁平上皮癌と腺扁平上皮癌では非癌症例との間に有意差は認められなかった。

2) 腺異形成の局在, 程度を検討した結果, 非癌症例 (441例) の腺上皮では下部が47例と最も多く, 中部31例, 上部18例であり, 被覆上皮では下部, 中部に10例ずつ認められ, 上部は1例にすぎなかった。異形成の程度は軽度84例, 中等度31例, 高度2例であった。扁平上皮癌 (343例) の腺上皮では下部が32例と最も多く, 中部20例, 上部7例であり, 被覆上皮では下部に6例, 中部に7例認められた。異形成の程度は軽度59例, 中等度12例, 高度1例であった。腺扁平上皮癌 (61例) の腺上皮では下部が10例と最も多く, 中部3例, 上部1例であり, 被覆上皮には下部に1例認められた。異形成の程度は軽度4例, 中等度6例, 高度5例であった。腺癌 (32例) + 共存型 (32例) の腺上皮では下部が17例と最も多く, 中部は4例であり, 被覆上皮には下部に3例みられた。異形成の程度は軽度5例, 中等度11例, 高度8例であった。また22例の初期腺癌のうち18例が下部腺上皮に, 4例が中部腺上皮に認められ, 被覆円柱上皮にその主病巣をおく例はなかった。

3) 免疫組織化学的な検討では CA125 の陽性率は正常頸管上皮55%, 腺異形成42%, 腺癌33%であり, CA19-9 ではそれぞれ56%, 56%, 72%, CEA では17%, 44%, 94%, keratin では24%, 44%, 83%, EMA では83%, 89%, 100%, secretory component では26%, 31%, 56%, HMFG-1 では62%, 67%, 39%, HMFG-2 では50%, 61%, 94%であった。

4) 初期腺癌の連続切片を作成し, 癌の進展および周囲の随伴病変を観察すると, 腺癌に腺異形成が随伴性にみられるものと, みられないものがあり, 腺異形成から進展する腺癌と de novo に発生する腺癌の二通りが考えられた。

5) 以上の結果から, 腺癌+共存型では非癌症例に比し, 腺異形成の出現頻度が高く, 異型度が強くなる傾向が認められた。局在については腺異形成は腺上皮領域, とくに下部において多く存在し, 初期腺癌の発生部位と類似していた。また腺異形成における CA125, CEA, keratin, EMA, secretory component, HMFG-2 の陽性率は正常頸管上皮と腺癌との中間に位置していたことより, 腺異形成は扁平上皮異形成と同様に良悪性の境界病変であり, 一部のものは将来腺癌へ進行する前癌病変であることが示唆された。

Key words: Uterine endocervix, Glandular dysplasia, Adenocarcinoma in situ, Morphology, Immunohistochemical study

近年、子宮頸部浸潤癌に占める腺癌の割合が増加の傾向にあるといわれている¹¹⁾。これはI～IV期の扁平上皮癌の絶対数が減少傾向を示す一方、腺癌の絶対数は著変なく、相対的な腺癌の比率増加が一因である。浸潤性扁平上皮癌が減少した理由として、前癌病変としての異形成の性格が明確になり、子宮癌検診により早期発見、早期治療が可能になったことが第一にあげられる。しかし腺癌においては、同じ検診が施行されているにもかかわらず早期診断が困難な現状である。この原因は、組織学的にその前癌病変や初期病変がいまだ不明確であり、細胞診上の判定基準も明確ではなく false negative を招きやすい点などが考えられている³²⁾。また予後に関しては、腺癌は扁平上皮癌に比べてリンパ節転移が多く、放射線感受性が低いことより一般に不良とされている^{11, 18)}。以上のような理由により腺癌の予後改善のためには早期腺癌の発見、ひいては形態学における前癌病変の確立が望まれるところである。

1987年に刊行された「子宮頸癌取扱い規約」²³⁾では「頸管上皮または被覆円柱上皮に細胞異型がみられるが、上皮内腺癌の基準をみたさないもの」を腺異形成 glandular dysplasia とよぶことが提唱された。しかし腺異形成が頸部腺癌の前癌病変としての性格を持つものか否かについては現段階では明らかではない。そこで本研究では子宮良性・悪性疾患の摘出標本にみられた腺異形成に関し、病理組織学的ならびに免疫組織化学的検討を行い、子宮頸部腺癌の前癌病変としての意義について検討したので、その成績について報告する。

材料と方法

1. 研究材料

昭和59年から昭和63年の5年間に国立病院四国がんセンターにおいて摘出された子宮筋腫を主とする非癌子宮441例、子宮頸部扁平上皮癌347例および昭和42年から昭和63年の22年間に経験した子宮頸部腺癌・扁平上皮癌混合型（以下混合型）109例、子宮頸部腺癌38例、計935例の手術材料を対象とした。子宮頸癌の組織分類・進行期分類は子宮頸癌取扱い規約に従い、その内訳は扁平上皮癌では大細胞非角化型319例、角化型26例、小細胞非角化型2例で、混合型では腺扁平上皮癌76例、腺癌・扁平上皮癌共存型（以下共存型）33例で、腺癌では内頸部型36例、類内膜型2例であった。

2. 研究方法

1) 切片の作成

摘出材料を前壁正中線（12時の位置）で縦軸方向に

切開し10%ホルマリン液固定後、子宮頸部は頸管縦軸に沿って放射状に約5mm幅に等分割して、パラフィン包埋ブロックから Hematoxylin-Eosin (H & E) 染色を施した。

2) 腺異形成の組織学的分類および局在

子宮頸癌取扱い規約では腺異形成は頸管上皮または被覆円柱上皮に細胞異型がみられるが、上皮内腺癌の基準をみたさないと定義されている。今回の研究では腺異形成を異型の程度により軽度、中等度、高度の三型に分類した。局在については Fig. 1 に示すように移行帯から頸管・内膜接合部までの頸管を3部に分け、上1/3を上部、中1/3を中部、下1/3を下部とし、複数の腺異形成病巣が非連続性に共存するときは、各々についてその局在、程度を検討した。

腺異形成の頻度の有意差は χ^2 検定を用いて行った。

3) 免疫組織化学的検討

正常頸管上皮66例、腺異形成36例（軽度11例、中等度17例、高度8例）、上皮内腺癌6例、微小浸潤腺癌5例、浸潤腺癌7例、再生上皮5例、hyperplasia 6例の計131例について免疫組織染色により検討した。使用した一次抗体は抗 CA125 抗体、抗 CA19-9 抗体、抗 carcinoembryonic antigen (CEA) 抗体、抗 keratin 抗体、抗 epithelial membrane antigen (EMA) 抗体、抗 secretory component (SC) 抗体、抗 human milk

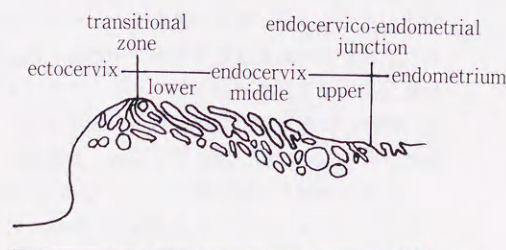


Fig. 1. Three portions of the endocervix

Table 1. Primary antibodies used for immunohistochemistry

Antibody	Source	Type of antibody	Immunized animal	Dilution
CA125	CIS	monoclonal	mouse	× 1
CA19-9	CIS	monoclonal	mouse	× 1
CEA	BDS	polyclonal	sheep	× 200
Keratin	DAKO	polyclonal	rabbit	× 400
EMA	DAKO	monoclonal	mouse	× 100
SC	DAKO	polyclonal	rabbit	× 200
HMFG-1	OXOID	monoclonal	mouse	× 20
HMFG-2	OXOID	monoclonal	mouse	× 20

Table 2. Avidin-biotin-peroxidase complex method used for the immunohistochemical stainings

1. Slides were dewaxed in xylene and taken through the graded alcohols to distilled water
2. Endogenous peroxidase activity was blocked with absolute methanol and 0.3% hydrogen peroxide for 20 min
3. Wash in TBS for 5 min (3 times)
4. For demonstration of CA125, CA19-9 and keratin, the sections were exposed to 0.1% trypsin for 30 min at 37 °C
5. Incubate with protein blocking agent for 10 min
6. Wash in TBS for 5 min (3 times)
7. Incubate with optimally diluted primary antibody for 60 min
8. Wash in TBS for 5 min (3 times)
9. Incubate with secondary antibody for 60 min
10. Wash in TBS for 5 min (3 times)
11. Incubate with avidin-biotin-peroxidase complex for 30 min
12. Wash in TBS for 5 min (3 times)
13. Expose for 5-10 min to diaminobenzidine tetrahydrochloride in TBS containing 0.003% hydrogen peroxidase
14. Wash with distilled water
15. Slides were counterstained with 1.0% methyl green, dehydrated in the alcohols, cleared in xylene and mounted

fat globule-1 (HMFG-1) 抗体、抗 human milk fat globule-2 (HMFG-2) 抗体の8種類であり、Table 1 にこれらの抗体の入手先、抗体種類、免疫動物、希釈倍率を示した。染色手法は Table 2 に示すように Lipshaw 社製 A B A ユニバーサルキットを用い、avidin-biotin-peroxidase complex 法 (ABC 法) の間接酵素抗体法による。まず、パラフィン包埋組織切片をキシレンにて脱パラフィンし、アルコール系列で親水化したのち、0.3%過酸化水素加メタノールに20分間浸して内因性ペルオキシダーゼ活性の除去を行い、0.9% NaCl 加、5 mM Tris 緩衝液 (pH7.4) (以下 TBS) で洗浄した。その後 CA125, CA19-9, keratin についてはトリプシン処理を行い抗原性の賦活化を計った。次に組織蛋白との非特異反応を阻止するため protein blocking agent で10分間反応させた。一次抗体は Table 1 に示すような倍率に TBS で希釈し60分間反応させた後 TBS にて洗浄した。二次抗体としてビオチン標識ロバ抗ウサギ・抗マウス・抗ヤギ血清を用い60分間反応させ、TBS で洗浄した。ついでアビジン・ペルオキシダーゼ試薬と30分間反応させた後 TBS で洗浄した。呈色反応は0.003%過酸化水素を加えた DAB 溶液で5～10分間行い、水洗した。核染色には1%メチルグリーンを用い、脱水後透徹封入した。なお一次抗体のかわりに TBS を使用した対照切片を作成し、非特異的反応の生じていないことを確認した。

免疫組織染色の陽性率の有意差は χ^2 検定を用いて行

った。

4) 初期腺癌の随伴病変

腺癌の組織発生を検索するため、初期腺癌数例の連続切片 (100～150枚) を作成し、癌の進展および周囲の随伴病変を観察した。

成績

1. 腺異形成の組織学的判定基準

腺異形成の組織学的判定基準を Table 3 に示した。軽度腺異形成 low-grade glandular dysplasia は正常上皮に比し核は大型化し紡錘型で、軽度の重層化を示すが、上皮の層を越えない (Photo. 1a, b)。中等度腺異形成は軽度と高度の中間型で、核の重層性が上皮の層を越え、腺管の走行に多少の乱れがみられる (Photo. 2a, b)。高度腺異形成 high-grade glandular dysplasia では N/C 比は大きく、核形の不整や大小不同が目立つようになり、クロマチンに富むが、核分裂像はほとんどみられない (Photo. 3a, b)。しばしば高度腺異形成か上皮内腺癌かの鑑別が困難なものがあるが、規約により判別がむずかしい場合は上皮内腺癌に分類した。なお hyperplasia (Photo. 4) や再生上皮 (Photo. 5) では構造異型や細胞異型を伴うこともあるが腺異形成とは別枠とし、今回の研究では除外した。

2. 腺異形成の頻度および局在

Table 4 に示すように非癌症例441例中104例 (23.6%) に腺異形成が認められた。癌症例のうち癌腫の浸

Table 3. Differential diagnosis of glandular dysplasia from adenocarcinoma in situ

	Low-grade glandular dysplasia	High-grade glandular dysplasia	Adenocarcinoma in situ
Nucleus	Spindle	Spindle ~ irregular	Spindle ~ irregular
Hyperchromasia	Rare	Usually	Common
Mitosis	(-)	Rare	Usually
N/C ratio	Low	High	High
Nuclear pseudo-stratification	Less than two thirds of the height of the epithelium	More than two thirds of the height of the epithelium	More than two thirds of the height of the epithelium
Structural atypism	(-)	(+)	(+)

Table 4. Incidence of glandular dysplasia

Gynecologic diseases	A No. of cases	B No. of cases with non-cancerous glandular epithelium	C Glandular dysplasia (%)*
Non-cancerous	441	441	104 (23.6)
Squamous cell carcinoma	347	343	67 (19.5)
Adenosquamous carcinoma	76	61	13 (21.3)
Co-existence	33	32	12 (37.5)
Adenocarcinoma	38	32	11 (34.4)
Total	935	909	207 (22.8)

* C/B × 100

潤により非癌頸管上皮の観察が全くできなかった扁平上皮癌4例, 腺扁平上皮癌15例, 共存型1例, 腺癌6例を除いた扁平上皮癌343例, 腺扁平上皮癌61例, 共存型32例, 腺癌32例のなかで腺異形成はそれぞれ67例 (19.5%), 13例 (21.3%), 12例 (37.5%), 11例 (34.4%) に観察された。腺異形成の頻度の有意差を χ^2 検定を用いて行くと, 共存型と腺癌を合わせた発現頻度35.9% (23/64) は非癌症例に比べ有意に高かったが ($p < 0.05$), 扁平上皮癌と腺扁平上皮癌では非癌症例との間に有意差は認められなかった。

非癌症例の腺異形成は104例 (117病変) に認められ, その平均年齢は44.4才で, 88例 (84.6%) が49才以下と性成熟期に多く, 60才以上では20例中1例 (5%) にも観察された (Table 5)。非癌症例中18例に術前の生検ないしは手術材料にて異形成がみられ, 軽度5例, 中等度3例, 高度10例であった。そのうち腺異形成は軽度に1例, 高度に2例併存していた。局在はTable 6に示すように腺上皮では下部が47例 (40.2%) と最も多く, 中部31例 (26.5%), 上部18例 (15.4%) と内膜に近づくにつれ減少する傾向にあった。被覆上

Table 5. Age distribution in glandular dysplasia

Age (years)	No. of cases	No. of cases with glandular dysplasia (%)
25-29	2	1 (50.0)
30-34	6	2 (33.3)
35-39	71	15 (21.1)
40-44	128	35 (27.3)
45-49	130	35 (26.9)
50-54	66	13 (19.7)
55-59	18	2 (11.1)
Over 60	20	1 (5.0)
Total	441	104

皮では下部・中部に10例 (8.5%) ずつ認められ, 上部には1例 (0.9%) のみみられた。腺上皮異形成の平均年齢は44.3才, 被覆上皮異形成では45.9才であった。異形成の程度は軽度84例 (71.8%), 中等度31例 (26.5%), 高度2例 (1.7%) であり, その平均年齢

Table 6. Incidence of glandular dysplasia in non-cancerous uterus

Grade	glandular epithelium				covering epithelium				Total
	lower	middle	upper	total	lower	middle	upper	total	
Mild	39 (33.3) [45]	17 (14.5) [45.1]	12 (10.3) [44.4]	68 (58.1) [44.9]	9 (7.7) [44.4]	7 (6.0) [48]	0	16 (13.7) [46]	84 (71.8) [45.1]
Moderate	8 (6.8) [43.1]	13 (11.1) [42.6]	5 (4.3) [41.8]	26 (22.2) [42.6]	1 (0.9) [44]	3 (2.6) [46.7]	1 (0.9) [44]	5 (4.3) [45.6]	31 (26.5) [43.1]
Severe	0	1 (0.9) [44]	1 (0.9) [42]	2 (1.7) [43]	0	0	0	0	2 (1.7) [43]
Total	47 (40.2) [44.7]	31 (26.5) [44.0]	18 (15.4) [43.6]	96 (82.1) [44.3]	10 (8.5) [44.4]	10 (8.5) [47.6]	1 (0.9) [44]	21 (17.9) [45.9]	117 (100) [44.6]

() % [] mean age (years)

Table 7. Incidence of glandular dysplasia in squamous cell carcinoma of the cervix

Grade	glandular epithelium				covering epithelium				Total
	lower	middle	upper	total	lower	middle	upper	total	
Mild	25 (34.7) [43.9]	15 (20.8) [44.3]	7 (9.7) [39.3]	47 (65.3) [43.4]	6 (8.3) [42.2]	6 (8.3) [47.2]	0	12 (16.7) [44.7]	59 (81.9) [43.6]
Moderate	7 (9.7) [41.9]	4 (5.6) [46]	0	11 (15.3) [43.4]	0	1 (1.4) [46]	0	1 (1.4) [46]	12 (16.7) [43.6]
Severe	0	1 (1.4) [66]	0	1 (1.4) [66]	0	0	0	0	1 (1.4) [66]
Total	32 (44.4) [43.5]	20 (27.7) [45.8]	7 (9.7) [39.3]	59 (81.9) [43.7]	6 (8.3) [42.2]	7 (9.7) [47]	0	13 (18.1) [44.8]	72 (100) [43.9]

() % [] mean age (years)

は軽度45.1才, 中等度43.1才, 高度43才とほとんど差がなかった。

扁平上皮癌症例の腺異形成は343例中67例 (72病変) に認められ, その平均年齢は44.0才であった。局在はTable 7に示すように腺上皮では下部が32例 (44.4%) と最も多く, 中部20例 (27.7%), 上部7例 (9.7%) であった。被覆上皮では下部に6例 (8.3%), 中部に7例 (9.7%) 認められた。腺上皮異形成の平均年齢は43.7才, 被覆上皮異形成では44.8才であった。異形

成の程度は軽度59例 (81.9%), 中等度12例 (16.7%), 高度1例 (1.4%) であり, その平均年齢は軽度, 中等度いずれも43.6才であり, 高度1例は66才であった。腺扁平上皮癌症例の腺異形成は61例中13例 (15病変) に認められ, 平均年齢は44.2才であった。その局在はTable 8に示すように腺上皮では下部が10例 (66.7%) と最も多く, 中部3例 (20%), 上部1例 (6.7%) であり, 被覆上皮では下部に1例 (6.7%) 認められた。異形成の程度は軽度4例 (26.7%), 中等度6例 (40

Table 8. Incidence of glandular dysplasia in adenocarcinoma of the cervix

Grade	glandular epithelium				covering epithelium				Total
	lower	middle	upper	total	lower	middle	upper	total	
Mild	1 (6.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	4 (26.7)	0	0	0	0	4 (26.7)
Moderate	4 (26.7)	1 (6.7)	0	5 (33.3)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	6 (40)
Severe	5 (33.3)	0	0	5 (33.3)	0	0	0	0	5 (33.3)
Total	10 (66.7)	3 (20)	1 (6.7)	14 (93.3)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	15 (100)

() %

Table 9. Incidence of glandular dysplasia in adenocarcinoma of the cervix including co-existence with squamous cell carcinoma

Grade	glandular epithelium				covering epithelium				Total
	lower	middle	upper	total	lower	middle	upper	total	
Mild	4 (16.7)	1 (4.2)	0	5 (20.8)	0	0	0	0	5 (20.8)
Moderate	6 (25)	2 (8.3)	0	8 (33.3)	3 (12.5)	0	0	3 (12.5)	11 (45.8)
Severe	7 (29.2)	1 (4.2)	0	8 (33.3)	0	0	0	0	8 (33.3)
Total	17 (70.8)	4 (16.7)	0	21 (87.5)	3 (12.5)	0	0	3 (12.5)	24 (100)

() %

%), 高度5例(33.3%)と非癌症例に比べ, 中等度-高度の頻度が高かった。

腺癌+共存型においては, 腺異形成は64例中23例(24病変)に認められ, その平均年齢は45.3才であった。局在は Table 9 に示すように腺上皮では下部が17例(70.8%)と最も多く, 中部は4例(16.7%)であり, 被覆上皮では下部に3例(12.5%)みられた。異形成の程度は軽度5例(20.8%), 中等度11例(45.8%), 高度8例(33.3%)で, 中等度-高度が約80%を占めた。

また22例の初期腺癌(上皮内腺癌11例, 微小浸潤腺癌11例)のうち18例が下部腺上皮に, 4例が中部腺上皮に認められ, 被覆円柱上皮にその主病巣をおく例はなかった。平均年齢は上皮内腺癌40.5才, 微小浸潤腺癌45.5才, 浸潤腺癌46.7才であった。

3. 免疫組織化学的検討

正常頸管上皮66例, 腺異形成36例(軽度11例, 中等度17例, 高度8例), 腺癌18例, 再生上皮5例, hyperplasia 6例の計131例における免疫組織染色の陽性例を Table 10 に示した。

CA125 は正常頸管上皮では55% (36/66) に陽性所見を示し, 腺癌では33% (6/18) に認められた。腺異形成は42% (15/36) に陽性所見がみられ, 軽度36% (4/11), 中等度53% (9/17), 高度25% (2/8) であった。再生上皮では40% (2/5), hyperplasia では17% (1/6) の陽性率を呈した。CA125 の組織局在は正常頸管上皮では腺腔側細胞膜に陽性所見が観察され, 腺癌では腺腔側細胞膜から一部胞体内に陽性所見がみられた。腺異形成では, Photo. 6 に示すように腺腔側の膜縁にその局在が認められた。

CA19-9 は正常頸管上皮では56% (37/66) に陽性所見を示し, 腺癌では72% (13/18) に認められた。

Table 10. Immunohistochemical reactivity of CA125, CA19-9, CEA, keratin, EMA, SC, HMFG-1 and HMFG-2 in endocervical lesions

Antibody	CA125	CA19-9	CEA	Keratin	EMA	SC	HMFG-1	HMFG-2
Normal gland (N=66)	36(55)	37(56)	11(17)*	16(24)*	55(83)	17(26)**	41(62)	33(50)*
Glandular dysplasia (N=36)	15(42)	20(56)	16(44)*	16(44)*	32(89)	11(31)	24(67)	22(61)*
Mild (N=11)	4(36)	6(55)	2(18)	4(36)	9(82)	0(0)	8(73)	7(64)
Moderate (N=17)	9(53)	6(35)	6(35)	6(35)	15(88)	7(41)	11(65)	9(53)
Severe (N=8)	2(25)	8(100)	8(100)	6(75)	8(100)	4(50)	5(63)	6(75)
Adenocarcinoma (N=18)	6(33)	13(72)	17(94)*	15(83)*	18(100)	10(56)**	7(39)	17(94)*
Regenerative epithelium (N=5)	2(40)	5(100)	1(20)	0(0)	4(80)	1(20)	0(0)	4(80)
Hyperplasia (N=6)	1(17)	2(33)	0(0)	1(17)	6(100)	2(33)	5(83)	2(33)

* : p<0.01, ** : p<0.05 () %

腺異形成は56% (20/36) に陽性所見がみられ, 軽度55% (6/11), 中等度35% (6/17), 高度100% (8/8) であった。再生上皮では100% (5/5), hyperplasia では33% (2/6) の陽性率を呈した。CA19-9 の組織局在は正常頸管上皮や腺癌では胞体内および細胞膜に陽性所見が観察された。腺異形成では Photo. 7 に示すように胞体内および腺腔側細胞膜に陽性を呈した。

CEA は正常頸管上皮では17% (11/66) に陽性所見を示し, 腺癌では94% (17/18) に認められた。腺異形成は44% (16/36) に陽性所見がみられ, 軽度18% (2/11), 中等度35% (6/17), 高度100% (8/8) であった。再生上皮では20% (1/5) の陽性率を呈し, hyperplasia ではその局在は認められなかった。CEA の組織局在は正常頸管上皮では腺腔側細胞膜に陽性所見が観察され, 腺癌では胞体内に陽性所見がみられた。腺異形成では Photo. 8 に示すように胞体内にびまん性に陽性所見が認められた。

Keratin は正常頸管上皮では24% (16/66) に陽性所見を示し, 腺癌では83% (15/18) に認められた。腺異形成は44% (16/36) に陽性所見がみられ, 軽度36% (4/11), 中等度35% (6/17), 高度75% (6/8) であった。再生上皮は全例陰性で, hyperplasia では17% (1/6) の陽性率を呈した。Keratin の組織局在は正常頸管上皮では下部の胞体内に陽性所見を示し, 腺癌に面した apical 側の胞体はほとんど陰性であった。腺癌では下部だけでなく apical 側の胞体にも局在が認められた。腺異形成では Photo. 9 に示すように胞体全体に弱陽性像が観察された。

EMA は正常頸管上皮では83% (55/66) に陽性所見を示し, 腺癌では100% (18/18) に認められた。腺

異形成は89% (32/36) に陽性所見がみられ, 軽度82% (9/11), 中等度88% (15/17), 高度100% (8/8) であった。再生上皮では80% (4/5), hyperplasia では100% (6/6) の陽性率を呈した。EMA の組織局在は正常頸管上皮では細胞膜から胞体内に陽性像が認められ, 腺癌では胞体内にびまん性に陽性所見がみられた。腺異形成では Photo. 10 に示すように細胞膜および胞体にびまん性に強陽性所見が観察された。

SC は正常頸管上皮では26% (17/66) に陽性所見を示し, 腺癌では56% (10/18) に認められた。腺異形成は31% (11/36) に陽性所見がみられ, 軽度0% (0/11), 中等度41% (7/17), 高度50% (4/8) であった。再生上皮では20% (1/5), hyperplasia では33% (2/6) の陽性率を呈した。SC の組織局在は正常頸管上皮や腺癌では胞体に陽性所見が観察され, 腺異形成においても Photo. 11 に示すように胞体内に陽性像が観察された。

HMFG-1 は正常頸管上皮では62% (41/66) に陽性所見を示し, 腺癌では39% (7/18) に認められた。腺異形成は67% (24/36) に陽性所見がみられ, 軽度73% (8/11), 中等度65% (11/17), 高度63% (5/8) であった。再生上皮では全例陰性で, hyperplasia では83% (5/6) の陽性率を呈した。HMFG-1 の組織局在は正常頸管上皮や腺癌では腺腔側細胞膜に陽性所見が観察され, 腺異形成についても Photo. 12 に示すように腺腔面の細胞膜や粘液に陽性所見がみられた。

HMFG-2 は正常頸管上皮では50% (33/66) に陽性所見を示し, 腺癌では94% (17/18) に認められた。腺異形成は61% (22/36) に陽性所見がみられ, 軽度64% (7/11), 中等度53% (9/17), 高度75% (6/8) であっ

た。再生上皮では80% (4/5) で, hyperplasia では33% (2/6) の陽性率を呈した。HMFG-2 の組織局在は正常頸管上皮では胞体内に陽性所見がみられ, 腺癌では腫瘍細胞の胞体および細胞膜に陽性所見が認められた。腺異形成では Photo. 13 に示すように胞体内に強く陽性像が観察された。

免疫組織染色の陽性率の有意差は χ^2 検定を用いて行い, CEA, keratin および HMFG-2 では正常頸管上皮, 腺異形成, 腺癌の間に有意差が認められた ($p < 0.01$)。SC では正常頸管上皮と腺癌との間には有意差があったが ($p < 0.05$), 腺異形成との間には有意差は認められなかった。CA125 と EMA では腺異形成の陽性率は正常頸管上皮と腺癌の間に位置したが, 有意差はみられなかった。また CA19-9 と HMFG-1 においては一定の傾向は示さなかった。

4. 初期腺癌の随伴病変

初期腺癌の連続切片における検討から, 腺異形成を併存する癌と, 併存しない癌が認められた。Photo. 14 に微小浸潤腺癌の連続切片を示した。14-9 で確認された cleft の微小浸潤腺癌病巣は, 連続する深部 tunnel (14-23) では腺異形成の像を呈していた。Photo. 15 に上皮内腺癌の連続切片を示した。15-1 では正常の腺窩上皮であるが, 15-2 では核の配列に軽度の乱れがみられ, 15-3 以下では癌細胞が既存の腺管を置換し, 非癌上皮との境界が明瞭で上皮内腺癌とみなされた。連続標本において腺異形成は認められなかった。

考 察

子宮頸部腺癌の頸部浸潤癌に占める比率が最近増加傾向にあることが指摘されている。その理由として, 荷見ら¹¹⁾ は腺癌群 (腺癌+腺扁平上皮癌) の絶対数の増加のためだけでなく, 浸潤扁平上皮癌の減少のためであろうと推測し, また浸潤扁平上皮癌が減少した理由として, 上皮内癌が増し全扁平上皮癌の55%を占めるようになってきたことをあげている。これは扁平上皮癌では前癌病変としての異形成の性格が明確になり, 子宮癌検診により早期発見, 早期治療が可能になったことが最も大きな理由である。

一方上皮内腺癌の腺癌に占める割合は少なく, 蔵本ら¹⁸⁾ は3.5% (2/57), 中井ら²¹⁾ は3.7% (7/191), 小幡ら²⁵⁾ は4.3% (4/94), 坂本ら²⁷⁾ は3.9% (7/180) の頻度で認められたと報告しており, 当院では5.3% (2/38) であった。また欧米では Betsill ら²¹⁾ の9.3% (20/215), Boon ら³¹⁾ の9.6% (5/52), Tobón ら³⁵⁾ の10.1% (11/109) と本邦に比べ約2倍の頻度で認め

られている。子宮癌検診が施行されているにもかかわらず扁平上皮癌に比べ腺癌の早期診断が困難な原因は, その組織発生や進展様式などについて不明な点が多く, また細胞診上の判定基準も明確ではなく, 初期の腺癌では細胞診の偽陰性が否定できないと武田ら³²⁾ は述べている。

腺癌は扁平上皮癌に比べリンパ節転移が多く, 当院で骨盤リンパ節廓清が施行された Ib 期以上の浸潤癌では, 扁平上皮癌が21.7% (135/622) の転移率であったのに比べ腺癌では25.8% (8/31) にみられた。また放射線感受性が低いことより一般に予後は不良とされており, 一層早期発見, 早期治療が望まれるところである。

1987年に刊行された「子宮頸癌取扱い規約」²³⁾ では「頸管腺上皮または被覆円柱上皮に細胞異型がみられるが, 上皮内腺癌の基準をみたくないもの」を腺異形成 glandular dysplasia とよぶことが提唱された。規約委員会の病理系委員である坂本²⁶⁾ は, 腺異形成の本態は現段階では不明といわざるをえないが, 異型病変の一つの概念でまとめて共通の討議の場にのせる基盤が提供されたという点で, その意義は大であると述べ, 三つの類型を示している。すなわち, 一つはN/C比の高い異型腺上皮細胞から成るもので, 核はほぼ基底膜側に沿って配列するが, 正常細胞に比べ, 核は濃染傾向を示す。第2のタイプはN/C比は低いが細胞内局在部位に若干の乱れがみられたり, 腺腔構造が全体に不整を示す。第3のタイプは比較的小型の腺腔構造が密在し, 腺症 (adenosis) の所見を呈する。いずれにせよその臨床的意義については不明であり今後究明されるべき点が多く含まれていると報告している。本研究では子宮良性・悪性疾患の摘出標本にみられた腺異形成に関し, その頻度, 局在, 免疫組織化学的所見などについて検討し, 腺癌との関連性を追求した。

1. 腺異形成の頻度および局在に関する検討

Brown ら⁵⁾ は cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 105 例のうち16例 (15.2%) に glandular atypia が認められ, control 群の2%に比し高頻度でみられたと報告している。さらにその平均年齢は36.9才であり, glandular atypia から上皮内腺癌に進行するには1.5~3年, 浸潤癌には12~20年かかるだろうと推測している。中井ら²¹⁾ は上皮内腺癌の平均年齢は45.2才であったと報告し, 蓮尾¹²⁾, 蔵本ら¹⁸⁾, 吉田³⁷⁾ の述べた頸部腺癌全体の平均年齢46.6~50.7才よりやや若年傾向を示している。今回の成績では, 非癌子宮23.6% (104/441), 扁平上皮癌19.5% (67/343),

腺扁平上皮癌21.3% (13/61), 腺癌+共存型35.9% (23/64) に腺異形成が観察され, 平均年齢はそれぞれ44.4才, 44.0才, 44.2才, 45.3才と, 性成熟期に多くみられる傾向にあった。これは性成熟期婦人では内頸部領域は肥厚しているが, 閉経期になると S-C junction が上方に移行するとともに, 腺上皮が萎縮するため内頸部の面積, 体積がともに減少することによっての原因があると考えられた。また上皮内腺癌の平均年齢は40.5才で, 微小浸潤腺癌45.5才, 浸潤腺癌46.7才であり, 進行するにつれ平均年齢は高くなる傾向にあった。

共存型と腺癌を合わせた発現頻度35.9% (23/64) は非癌症例に比べ有意に高かったが ($p < 0.05$), 扁平上皮癌と腺扁平上皮癌では非癌症例との間に有意差は認められなかった。初期腺癌例の多くに高度異形成や扁平上皮癌を伴うことが報告されており^{32, 34)}, 今回の成績では22例の初期腺癌中17例が扁平上皮癌との共存型であり, 5例の純粋腺癌中1例に高度異形成をみ, 初期腺癌は扁平上皮系異常を多く合併してみられた。これは腺癌や扁平上皮癌の発癌過程を考えるうえで興味深い事実である。しかし高度異形成10例中2例に, 上皮内癌109例中19例に腺異形成がみられ, 両者をあわせた発現率17.6%は他の症例とほぼ同様であり, Brown ら⁵⁾ の報告とは異なっていた。

初期腺癌の占拠部位について Noda ら²⁴⁾ は23例中14例が下部頸管に, 8例が中部頸管に, 1例が上部頸管に認められ, 表層のみに観察された例はなかったと報告している。また Teshima ら³⁴⁾ は30例中27例が下部に発生していたと述べている。瀬戸²⁹⁾ は解剖学的相似性および粘液染色性から頸部腺癌系の発生母地は cleft (導管) 或いは tunnel の cleft 開口部近傍 (導管介在部) が考えられると報告しているが, 一枚の H & E 標本で cleft か tunnel かを判定するのは困難であり, 今回は頸管上皮を腺上皮と被覆上皮に分けて検討した。自験例では初期腺癌22例中18例が下部腺上皮に, 4例が中部腺上皮に存在しており, 被覆円柱上皮にその主病巣をおく例はなく, ほぼ一致した成績が認められた。

一方腺異形成は下部腺上皮に多く認められ, 初期腺癌の分布と似ていた。異型度に関しては非癌症例および扁平上皮癌では軽度が最も多く, 腺扁平上皮癌や腺癌+共存型では中等度以上の腺異形成が大部分を占めていた。年齢分布については軽度, 中等度, 高度の間で明らかな差は認められず, また腺異形成の平均年齢は上皮内腺癌より約4才高かった。今回診断した腺異形成が腺癌の前癌病変であるという仮定にたてば, 腺

異形成は初期腺癌の平均年齢より低くならなければならないが, 結果は逆であった。これは規約上の腺異形成の定義が曖昧であるため, 今回の研究では腺異形成を広義に解釈しており, この点今後さらに検討すべき課題が残されていると考えられた。

2. 免疫組織化学的検討

CA125 は1981年に Bast ら¹¹⁾ がヒト卵巣漿液性嚢胞腺癌より抽出した細胞株 (OVCA433) を免疫原として作製したモノクローナル抗体 (OC125) により認識される抗原で, Kabawat ら¹⁶⁾ によると, 正常組織では Müller 管由来の子宮頸管, 子宮内膜, 卵管上皮, 体腔上皮である胸・腹・心膜に局在が認められている。de Bruijn ら⁸⁾ は子宮頸管高円柱上皮について, CA125 の局在は luminal surface から細胞質の apical 側に認められ, また頸管粘液中の CA125 値は極めて高値を示したと報告している。また丸山ら¹⁹⁾ は正常頸管腺上皮では内腔に面した膜縁に陽性像を認め, 子宮頸部腺癌については33例中9例 (27.3%) に胞体内および膜縁にその組織内局在を認めている。

今回の成績では, 正常頸管上皮の55%に陽性所見を認め, 腺癌の陽性率は33%であり, 腺異形成は42%と中間の陽性率を示した。局在部位に関しては丸山ら¹⁹⁾ の報告と同様に, 正常頸管上皮では腺腔側細胞膜に陽性所見を呈し, 腺癌では腺腔側細胞膜を主体とし一部胞体内に認められた。腺異形成では腺腔側細胞膜に陽性像が認められ, 正常頸管上皮における局在と一致していた。

CA19-9 は1979年 Koprowski ら¹⁷⁾ が, ヒト結腸・直腸癌由来の培養細胞 (SW1116) により得られたモノクローナル抗体を用いて見出した糖鎖抗原で, 免疫組織学的に消化器癌を中心とした各種の腺癌の組織内に高率に認められている。丸山ら¹⁹⁾ は正常頸管腺上皮には CA19-9 の局在は認められなかったが, 頸部腺癌では33例中16例 (48.5%) に陽性を示し, 16例中12例は胞体内に局在を認めたと報告している。

今回の自験例では, 丸山ら¹⁹⁾ の報告と異なり, 正常頸管上皮においても56%に陽性所見を認め, 腺癌の陽性率は72%であり, 腺異形成は56%と正常頸管上皮とほぼ同様の陽性率を示した。局在部位はすべてにおいて胞体内を中心に認められた。

CEA は1965年 Gold ら¹⁰⁾ がヒト大腸癌と胎児の結腸粘膜に対する共通抗原として報告し, 現在では非腫瘍性疾患においてもその局在が確認されている。頸部腺癌における CEA の組織内局在については多くの報告があり, Speers ら³⁰⁾ は14例中13例 (92.9%), Steeper ら³¹⁾ は10例中10例 (100%) が陽性であった

と述べている。また Hurlimann ら¹⁴⁾ は正常頸管腺上皮は陰性で、上皮内腺癌では67%、浸潤腺癌では77%の陽性率を示したと報告している。一方 Cooper ら⁷⁾ は、20例の頸部腺癌中17例が陽性像を呈し、うち10例が胞体内に強陽性所見を示したが、正常頸管上皮においても腺腔側細胞膜に陽性像がみられ、例外的に胞体内に弱陽性所見を観察することがあると述べている。

自験成績では、正常頸管上皮の17%に陽性所見を認め、腺癌の陽性率は94%であり、腺異形成は44%と中間の陽性率を示し、有意差が認められた ($p < 0.01$)。また Cooper ら⁷⁾ の報告と同様に、組織局在は正常頸管上皮では腺腔側細胞膜に観察されたのに対し、腺癌では胞体内にみられ、腺異形成では腺癌と同様の染色態度を示した。

Keratin は上皮細胞の中間径フィラメントであるが、数多くの分子量の異なる subtype の存在が確認されており、上皮細胞の種類、部位によってその含有する subtype が微妙に異なることが明らかになっている^{20, 36)}。Hurlimann ら¹⁴⁾ は正常頸管腺上皮は陰性で、上皮内腺癌では44%、浸潤腺癌では89%の陽性率を示し、胞体内に存在したと報告している。関口ら²⁸⁾ は正常頸部腺上皮では細胞内局在は basal および basolateral 側の胞体に認められ、apical 側はほとんど陰性であったのに対し、腺癌では apical 側の胞体にも局在がみられたと報告している。

今回の成績では、正常頸管上皮の24%に陽性所見を認め、腺癌の陽性率は83%であり、腺異形成は44%と中間の陽性率を示し、有意差が認められた ($p < 0.01$)。Hurlimann ら¹⁴⁾ の報告と異なり、正常頸管上皮にもその局在がみられたことは、使用した抗体の subtype の相違によると思われるが、詳しくは記載されていない。組織局在に関しては関口ら²⁸⁾ の報告とほぼ同様であったが、正常頸管上皮における陽性率は低かった。関口らは55~57 KD 分子を認識する抗体を使用しているが、今回の検討では主に56 KD と64 KD 分子を認識する抗体を用いたためと思われる。

EMA は1977年に Ceriani ら⁶⁾ によって人乳の脂肪球被膜より得られた抗体が認識する抗原で、Heyderman ら¹³⁾ はこの抗原が乳腺上皮のみならず分泌能を有するあらゆる上皮に局在することを報告している。組織局在について福田ら⁹⁾ は、正常頸管腺においては luminal surface に強陽性所見が観察され、腺癌においては高分化型では luminal surface に、中等度または低分化型では luminal surface から細胞質全体に強陽性を呈したと報告している。

自験成績では、正常頸管上皮、腺異形成、腺癌のいずれにおいても高率に陽性像が存在し、その局在は主に胞体内であった。また再生上皮や hyperplasia においてもほとんどの症例で陽性像を呈し、EMA は良悪性の鑑別には有用ではなかった。

SC は正常腸管粘膜上皮細胞で産生される分子量65,000~75,000の糖蛋白である²²⁾。Hurlimann ら¹⁴⁾ は正常頸管上皮では胞体の apical 側に弱陽性所見が観察され、上皮内腺癌では11%に、浸潤腺癌では47%に陽性像がみられたと報告している。

自験例では、正常頸管上皮の26%に陽性像がみられ、腺癌の陽性率は56%であった。腺異形成は31%と中間の陽性率を示し、なかでも中等度ないし高度症例ではそれぞれ41%、50%と高値を示した。局在に関しては Hurlimann ら¹⁴⁾ の報告と異なり、正常頸管上皮では核下部の胞体内に陽性所見を認めた。

HMFG-1 および HMFG-2 は Taylor-Papadimitriou ら³³⁾ によって報告された EMA に対する monoclonal 抗体の一つである。Brown ら⁴⁾ は頸部腺癌では HMFG-1 が胞体内に陽性像を呈するのに反し、正常頸管腺では内腔に面した細胞膜に陽性像が認められ、腺異形成では胞体内にみられ、腺癌と同様であり、腺異形成と癌との関連が示唆されたと報告している。

今回の成績では HMFG-1 はすべてにおいて腺腔側細胞膜に陽性所見が認められ、Brown ら⁴⁾ の報告とは異なる結果が得られた。また陽性率では正常頸管上皮62%、腺癌39%であり、腺異形成は67%と正常頸管腺上皮に近い値を示した。HMFG-2 については正常頸管上皮の陽性率は50%で、腺癌では94%であり、腺異形成は61%と中間の陽性率を示し、有意差が認められた ($p < 0.01$)。組織局在は主として胞体内に観察された。

免疫組織化学的に腺異形成が良悪性境界病変であることを示唆するためには、その陽性率が正常頸管上皮と腺癌との間に位置すること、ないしは組織局在が正常頸管上皮と異なり腺癌に類似することを証明する必要があると考えられる。今回の検討成績から CA125, CEA, keratin, EMA, SC, HMFG-2 に関しては腺異形成の陽性率は正常と癌との中間に位置し、CEA, keratin, HMFG-2 では有意差が認められた。また CEA, keratin においては腺異形成は腺癌と同様の染色態度を示し、HMFG-2 ではすべてにおいて同じ局在を呈した。以上より頸部腺癌の形態学的マーカーとしての有用性が示唆された CEA, keratin において、腺異形成は良悪性境界病変としての生物学的性格

を保持していると考えられた。

3. 初期腺癌の随伴病変に関する検討

伊藤ら¹⁵⁾ は、腺異形成症例93例を follow up した結果上皮内腺癌へ2例、腺癌へ1例、腺扁平上皮癌へ1例の計4例の進展を確認したと報告している。扁平上皮の異形成はコルポスコピー下に観察し追跡可能なため、異形成が扁平上皮癌の前癌病変である信頼性は高いが、腺異形成はその存在部位からもコルポ所見に乏しく、またコルポ診上不可視領域にあることが多く、腺異形成を follow up した結果腺癌が発見されたからといって、腺異形成が腺癌に進展したか、de novo に発生したかは不明である。一方 Teshima ら³⁴⁾ は腺腫や異形成病変の段階を経ることなく、正常にみえる上皮から直接発生する de novo 腺癌の存在を指摘している。

今回の初期腺癌の連続切片における検討から、腺異形成を併存する癌と、併存しない癌が認められた。腺癌に隣接して腺異形成が存在する場合、1) 腺異形成は腺癌の前癌病変である、2) 癌と同時に腺異形成が発生した、3) 腺異形成は癌に続発した、などが考えられるが、4) 形態的にはおとなしいが本態は癌とみなすべきであるといった判定基準上の問題点も含んでいる。腺異形成と癌が同時に発生したとすれば、組織学的には腺異形成と癌との間に明瞭な境界が存在するはずであるが、今回の検討では同一腺管における腺異形成と癌との間には移行像が観察され、明らかな境界は認められなかった。また癌は不可逆性の病変であり、現在までに癌から良性病変が発生したり、移行する例は知られていない。今回の検討では腺癌周囲の腺異形成の観察には十分な注意を払い、腺癌や腺異形成との鑑別困難な異型腺管は癌腺管と判定している。中井ら²¹⁾ は21例の初期腺癌中腺異形成が18例に共存していたと報告しているが、反応性の異型腺管や異型の軽度な癌腺管を腺異形成と判定しているのではなからうか。したがって腺異形成と腺癌が共存すれば、腺異形成から腺癌が発生した可能性が強い。しかし臨床病理学的に腺異形成が腺癌の前癌病変であるためには、腺異形成の先行を証明する必要がある、今後の課題と考える。

腺癌に随伴する腺異形成がみられない場合、de novo 癌である可能性と、腺異形成がすべて癌に置換された腺異形成由来の癌である可能性の二通りが考えられるが、一般的に微小癌の背景に前癌病変なるものが認められない場合には de novo 癌と考えるのが妥当のようである。すなわち H & E 標本で一見正常にみえるが前癌状態にある上皮から、ある日突然癌と認

識できる病変が発生するのである。このことより腺癌に腺異形成が伴う場合には腺異形成から腺癌が発生し、腺異形成を伴わない場合には de novo 癌と考えたい。

以上の検討成績から、子宮頸部腺異形成は腺癌の前癌病変であることが病理形態学的ならびに免疫組織化学的に示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始懇切なる御指導、御校閲を賜りました恩師・藤原 篤教授に深甚なる謝意を表します。また種々の御鞭撻、御教示を頂きました国立病院四国がんセンター・森脇昭介副院長に深く感謝の意を捧げます。

本論文の要旨は第19回日本婦人科病理・コルポスコピー学会学術集会(平成2年7月)において発表した。

参 考 文 献

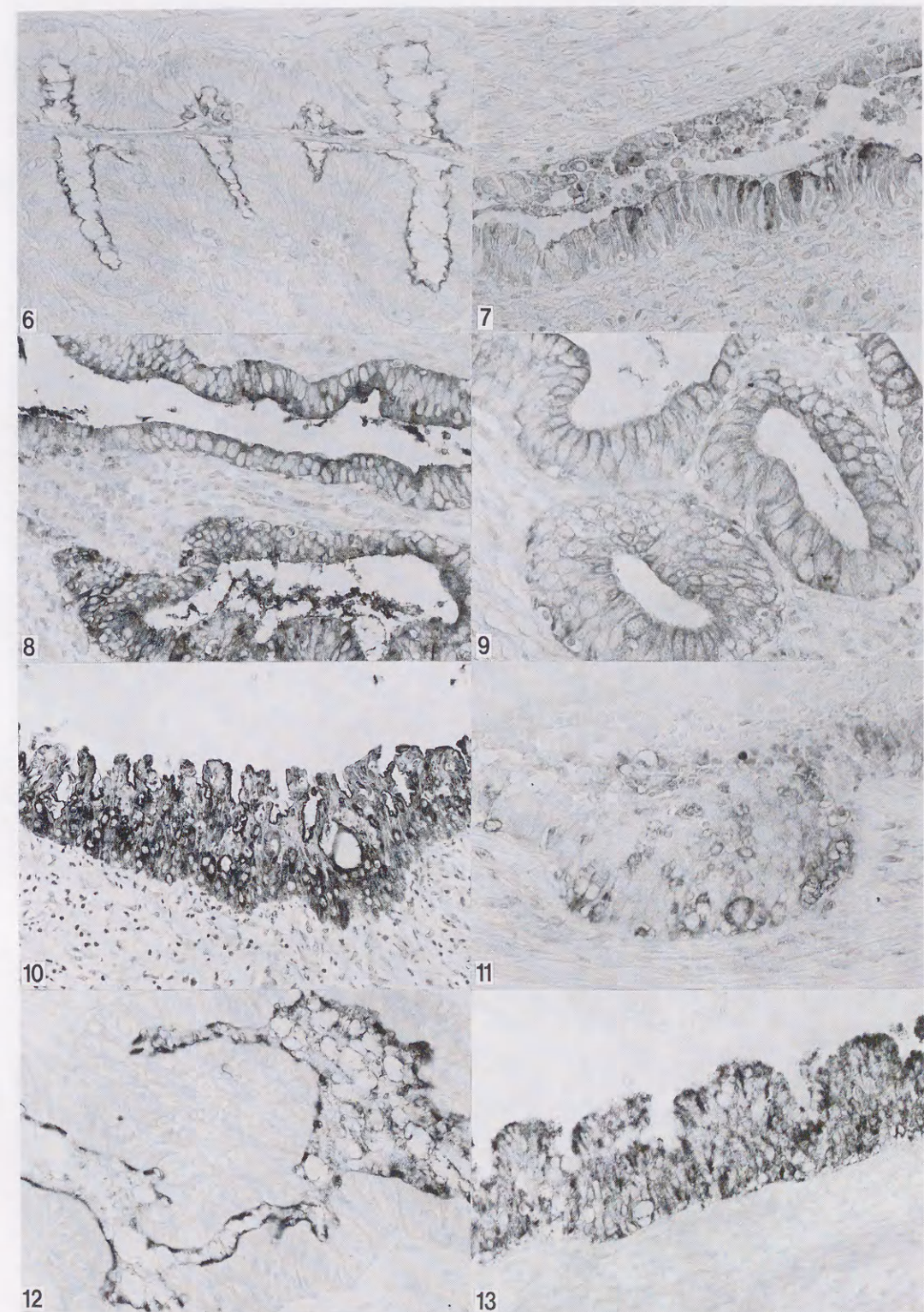
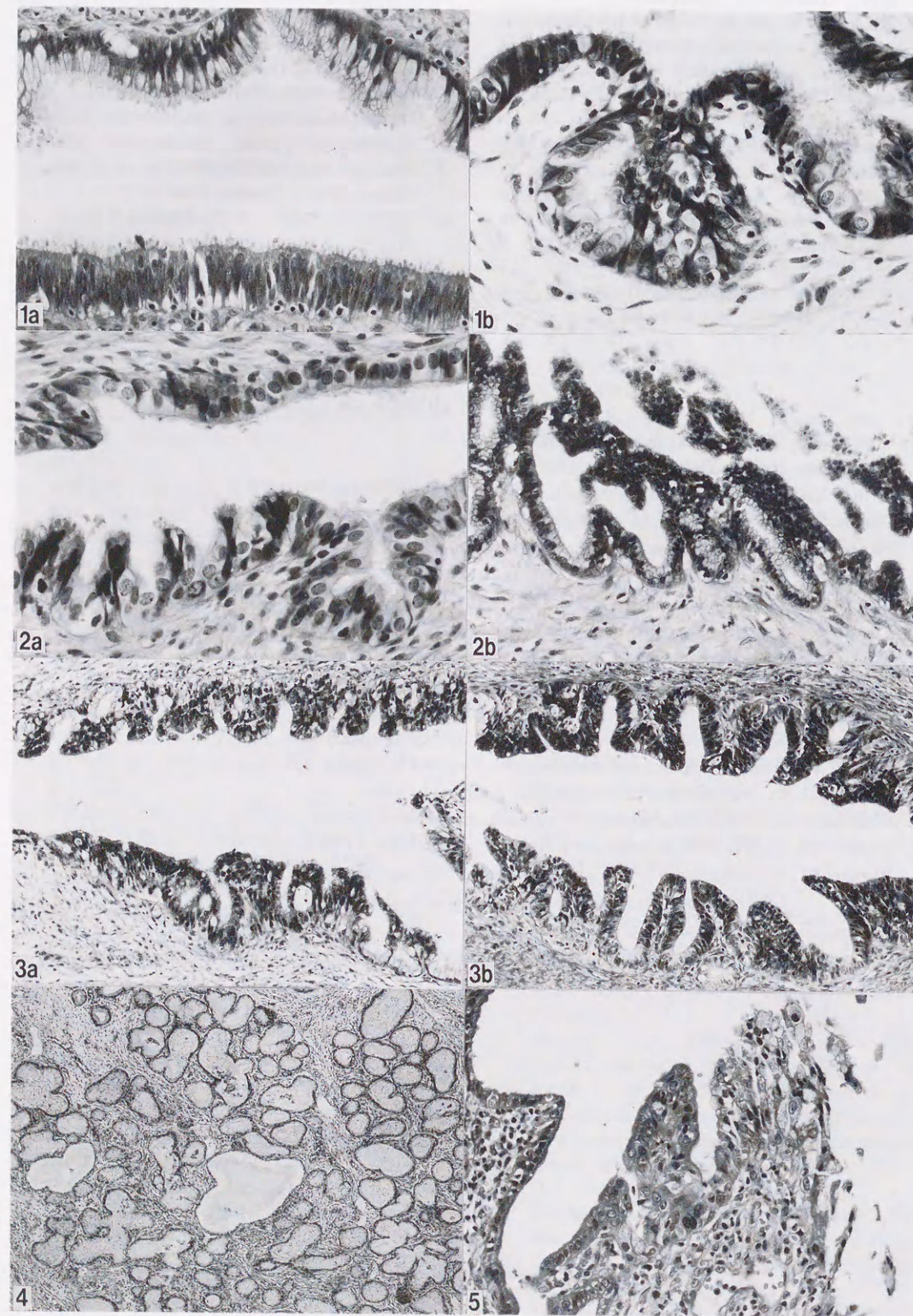
1. Bast, R.C.Jr., Feeney, M., Lazarus, H., Nadler, L.M., Colvin, R.B. and Knapp, R.C. 1981. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J. Clin. Invest.* 68: 1331-1337.
2. Betsill, W.L.Jr. and Clark, A.H. 1986. Early endocervical glandular neoplasia. I. Histomorphology and cytology. *Acta Cytol.* 30: 115-126.
3. Boon, M.E., Baak, J.P.A., Kurver, P. J.H., Overdiep, S.H. and Verdonk, G. W. 1981. Adenocarcinoma in situ of the cervix: An underdiagnosed lesion. *Cancer* 48: 768-773.
4. Brown, L.J.R., Griffin, N.R. and Wells, M. 1987. Cytoplasmic reactivity with the monoclonal antibody HMFG1 as a marker of cervical glandular atypia. *J. Pathol.* 151: 203-208.
5. Brown, L.J.R. and Wells, M. 1986. Cervical glandular atypia associated with squamous intraepithelial neoplasia: a premalignant lesion? *J. Clin. Pathol.* 39: 22-28.
6. Ceriani, R.L., Thompson, K., Peterson, J.A. and Abraham, S. 1977. Surface differentiation antigens of human mammary epithelial cells carried on the human milk fat globule. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74: 582-586.
7. Cooper, P., Russell, G. and Wilson, B. 1987. Adenocarcinoma of the endocervix—a histochemical study. *Histopathology* 11:

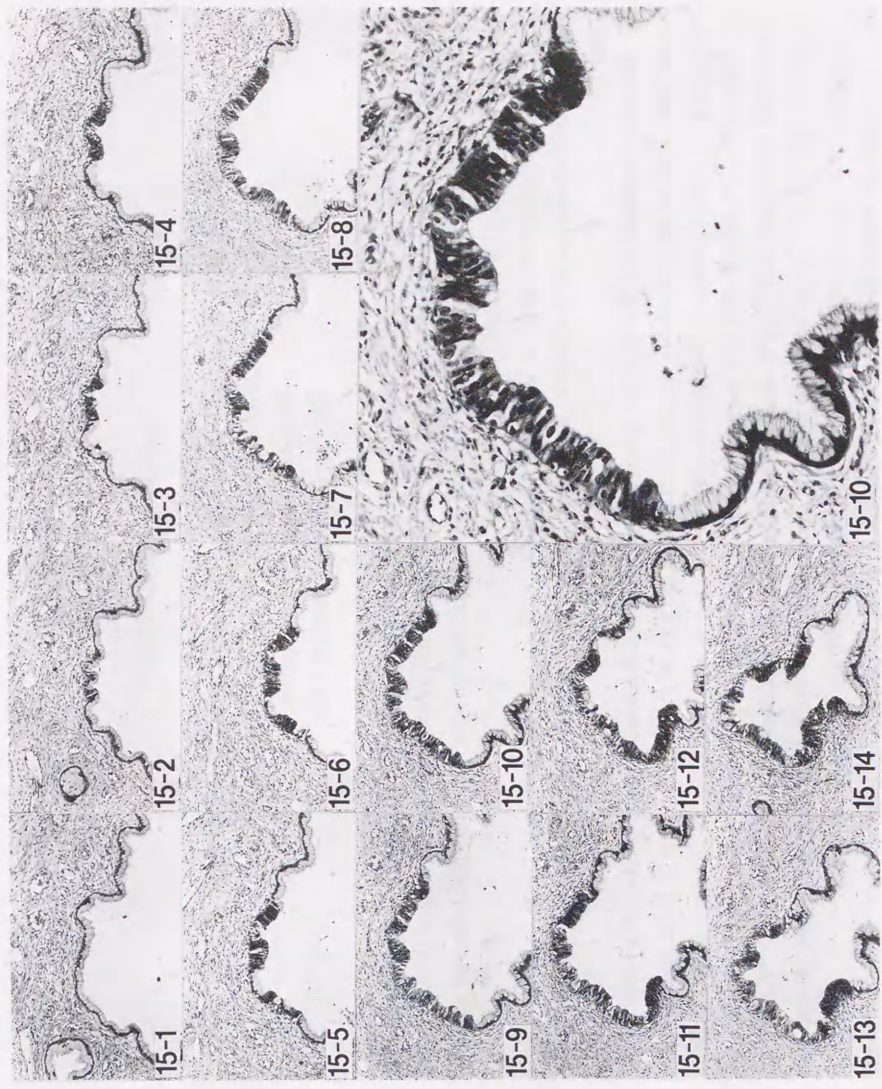
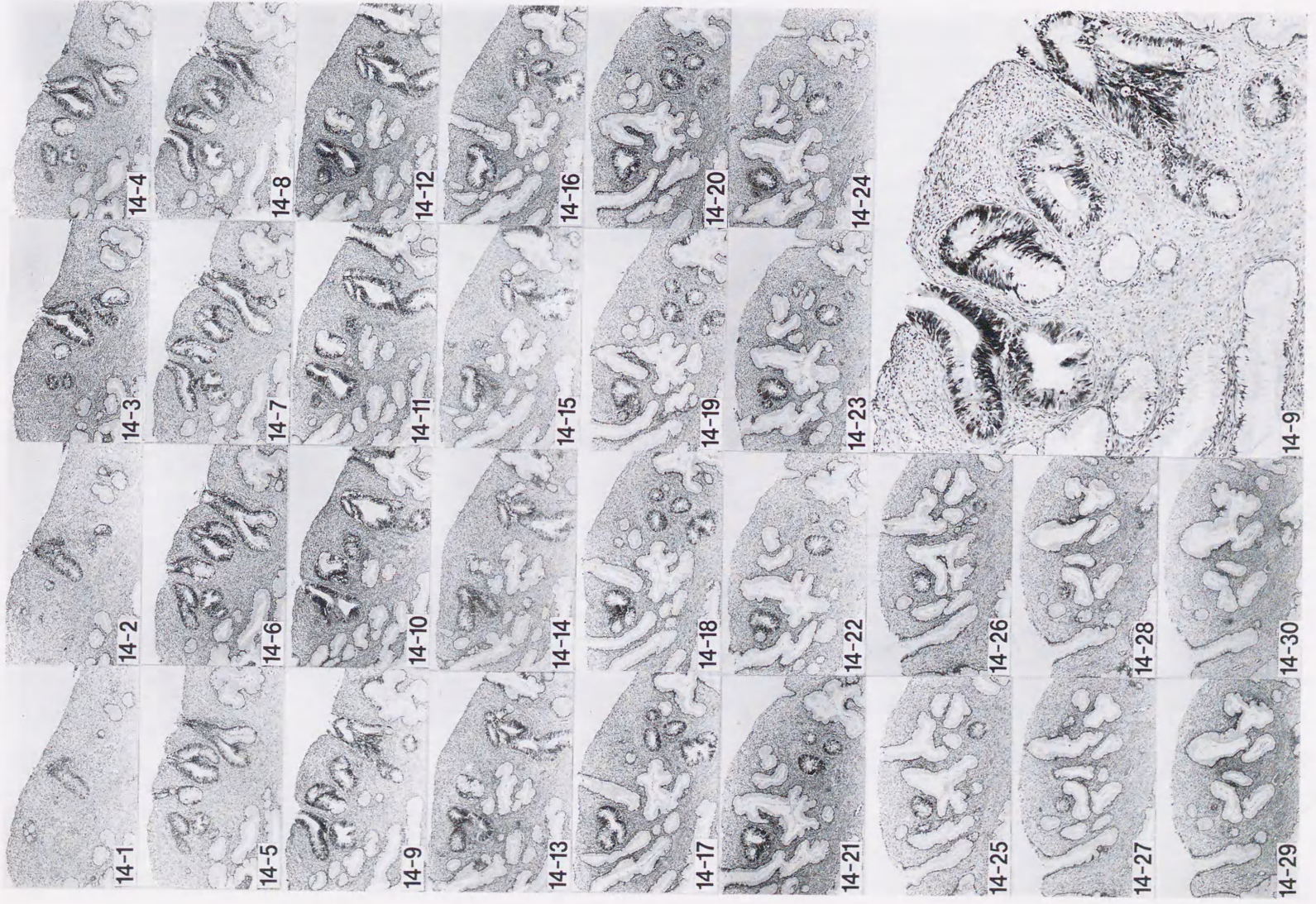
- 1321-1330.
8. de Bruijn, H.W.A., Calkoen-Carpay, T.B., Jager, S., Duk, J.M., Aalders, J.G. and Fleuren, G.J. 1986. The tumor marker CA 125 is a common constituent of normal cervical mucus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 154 : 1088-1091.
 9. 福田耕一, 藤本郁野, 増淵一正 1987. 子宮癌における Epithelial Membrane Antigen (EMA) の免疫組織化学的研究. *日産婦誌* 39 : 739-745.
 10. Gold, P. and Freedman, S.O. 1965. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J. Exp. Med.* 121 : 439-463.
 11. 荷見勝彦, 平井康夫, 手島英雄, 増淵一正, 坂本穆彦, 久保久光 1988. 子宮頸部腺癌の悪性度ならびに Biological behavior について. *産と婦* 55 : 373-376.
 12. 蓮尾泰之 1987. 子宮頸部腺癌の臨床病理学的検討. *医学研究* 57 : 275-283.
 13. Heyderman, E., Steele, K. and Ormerod, M.G. 1979. A new antigen on the epithelial membrane: its immunoperoxidase localisation in normal and neoplastic tissue. *J. Clin. Pathol.* 32 : 35-39.
 14. Hurlimann, J. and Gloor, E. 1984. Adenocarcinoma in situ and invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. An immunohistologic study with antibodies specific for several epithelial markers. *Cancer* 54 : 103-109.
 15. 伊藤圭子, 及川洋恵, 金野多江子, 岩淵一夫, 金田尚武, 佐藤 滋, 那須一郎, 東岩井久, 野田起一郎 1987. 子宮頸部腺癌形成の細胞像. *日臨細胞誌* 26 : 1038-1045.
 16. Kabawat, S.E., Bast, R.C.Jr., Bhan, A.K., Welch, W.R., Knapp, R.C. and Colvin, R.B. 1983. Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2 : 275-285.
 17. Koprowski, H., Steplewski, Z., Mitchell, K., Herlyn, M., Herlyn, D. and Fuhrer, P. 1979. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genetics* 5 : 957-972.
 18. 蔵本博行, 上坊敏子, 脇田邦夫, 林 玲子, 下田隆夫, 植松伊豆美 1986. 子宮頸部腺癌の臨床病理学的検討. *産婦の実際* 35 : 1365-1374.
 19. 丸山千鶴, 山道 昇, 小西二三男 1988. 子宮頸部腺癌の組織化学的検討—その粘液組成と腫瘍マーカー CA125, CA19-9, CEA の組織内局在について. *日産婦誌* 40 : 429-436.
 20. Moll, R., Franke, W.W., Schiller, D. L., Geiger, B. and Krepler, R. 1982. The catalog of human cytokeratins: Patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 31 : 11-24.
 21. 中井庸二, 永野忠義, 芝本拓巳, 中山貴弘, 江崎洋二郎, 小原 明, 清水 保, 大西 勉, 涌谷桐子, 吉良敏彦, 田村博昭, 小澤 満 1988. 子宮頸部初期腺癌の臨床病理学的検討—縮小手術の適応の可否について—. *日本婦人科悪性腫瘍化学療法研究会誌* 4 : 358-362.
 22. 名倉 宏 1986. 免疫グロブリン 1. 局所免疫と IgA. *病理と臨床* 4 : 275-284.
 23. 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 1987. 子宮頸癌取扱規程. 金原出版, 東京.
 24. Noda, K., Kimura, K., Ikeda, M. and Teshima, K. 1983. Studies on the histogenesis of cervical adenocarcinoma. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1 : 336-346.
 25. 小幡憲郎, 佐々木綾子, 竹内正七, 石黒義隆 1987. 子宮頸部腺癌早期診断上の問題点. *日産婦誌* 39 : 771-776.
 26. 坂本穆彦 1988. 子宮の境界病変. *病理と臨床* 6 : 1130-1137.
 27. 坂本穆彦, 北川知行, 菅野晴夫 1984. 子宮頸部腺癌の組織学的浸潤度と骨盤リンパ節転移. *癌の臨床* 30 : 138-144.
 28. 関口 勲, 鈴木光明, 玉田太朗 1988. 子宮頸部腺癌および扁平上皮癌における human keratin protein の免疫組織化学的研究. *日臨細胞誌* 27 : 849-854.
 29. 瀬戸輝一 1976. 子宮頸部腺癌の病理組織学的概観—主として混成癌の解釈について—. *産と婦* 43 : 1403-1412.
 30. Speers, W.C., Picaso, L.G. and Silverberg, S.G. 1983. Immunohistochemical localization of carcinoembryonic antigen in microglandular hyperplasia and adenocarcinoma of the endocervix. *Am. J. Clin. Pathol.* 79 : 105-107.
 31. Steeper, T.A. and Wick, M.R. 1986. Minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix ("adenoma malignum"). An immunohistochemical comparison with microglandular endocervical hyperplasia and conventional endocervical adenocarcinoma. *Cancer* 58 : 1131-1138.
 32. 武田雅身, 伊藤圭子, 及川洋恵, 東岩井久, 手島研作, 野田起一郎 1984. 子宮頸部腺癌のスクリーニング—特に follow up 例の細胞所見の解析—. *日臨細胞誌* 23 : 541-548.
 33. Taylor-Papadimitriou, J., Peterson,

- J.A., Arklie, J., Burchell, J., Ceriani, R.L. and Bodmer, W.F. 1981. Monoclonal antibodies to epithelium-specific components of the human milk fat globule membrane: Production and reaction with cells in culture. *Int. J. Cancer* 28 : 17-21.
34. Teshima, S., Shimosato, Y., Kishi, K., Kasamatsu, T., Ohmi, K. and Uei, Y. 1985. Early stage adenocarcinoma of the uterine cervix. Histopathologic analysis with consideration of histogenesis. *Cancer* 56 : 167-172.
 35. Tobón, H. and Dave, H. 1988. Adenocarcinoma in situ of the cervix. Clinicopathologic observations of 11 cases. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 7 : 139-151.
 36. van Muijen, G.N.P., Ruiter, D.J., Ponc, M., der Mey, C.H. and Warnaar, S.O. 1984. Monoclonal antibodies with different specificities against cytokeratins. An immunohistochemical study of normal tissues and tumors. *Am. J. Pathol.* 114 : 9-17.
 37. 吉田京介 1989. 子宮頸部腺癌の核DNAヒストグラムに関する研究—とくに組織学的広がりとの関連について—. *日産婦誌* 41 : 723-728.

Explanation of photoplates

- Photo. 1a. Mild glandular dysplasia. (H&E, ×200)
 Photo. 1b. Mild glandular dysplasia. (H&E, ×303)
 Photo. 2a. Moderate glandular dysplasia. (H&E, ×303)
 Photo. 2b. Moderate glandular dysplasia. (H&E, ×200)
 Photo. 3a. Severe glandular dysplasia. (H&E, ×100)
 Photo. 3b. Severe glandular dysplasia. (H&E, ×121)
 Photo. 4. Adenomatous hyperplasia. (H&E, ×40)
 Photo. 5. Regenerative epithelium with atypia. (H&E, ×200)
 Photo. 6. CA125 immunoreactivity in glandular dysplasia. (×303)
 Photo. 7. CA19-9 immunoreactivity in glandular dysplasia. (×303)
 Photo. 8. CEA immunoreactivity in glandular dysplasia. (×200)
 Photo. 9. Keratin immunoreactivity in glandular dysplasia. (×303)
 Photo. 10. EMA immunoreactivity in glandular dysplasia. (×200)
 Photo. 11. SC immunoreactivity in glandular dysplasia. (×303)
 Photo. 12. HMFG-1 immunoreactivity in glandular dysplasia. (×303)
 Photo. 13. HMFG-2 immunoreactivity in glandular dysplasia. (×200)
 Photo. 14. Serial sections of microinvasive adenocarcinoma. (H&E, ×25) (inset, ×76)
 Gradual transition from glandular dysplasia to adenocarcinoma.
 Photo. 15. Serial sections of adenocarcinoma in situ. (H&E, ×50) (inset, ×152)
 Adenocarcinoma in situ with abrupt transition to normal epithelium without glandular dysplasia. (de novo type)





Glandular Dysplasia of the Uterine Endocervix
A Morphological and Immunohistochemical Study

Yoshinobu NAKANISHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima University School of Medicine

(Director: Prof. Atsushi FUJIWARA)

Shikoku Cancer Center Hospital

(Director: Shosuke MORIWAKI)

The endocervical mucosa was evaluated morphologically and immunohistochemically in 935 cases (441 non-cancerous, 347 squamous cell carcinoma, 109 mixed type of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma and 38 adenocarcinoma of the cervix) to indicate the relationship between glandular dysplasia and endocervical adenocarcinoma. The following results were obtained.

- (1) Glandular dysplasia occurred in 35.9% of the cases with endocervical adenocarcinoma including co-existence with squamous cell carcinoma, significantly more than the 23.6% of the cases with non-cancerous uterus.
- (2) Glandular dysplasia was found in the glandular epithelium of the lower portion of the endocervix for the most part. Early stage adenocarcinoma of 22 cases was present in the lower portion in 18 cases and in the remaining 4 cases it located in the middle portion. No case was localized only in the covering epithelium.
- (3) Immunohistochemically CEA and keratin were useful to differentiate adenocarcinoma from the normal endocervical epithelium, and positive rate in glandular dysplasia was between the two lesions.
- (4) Reconstruction of the cancerous gland using serial sections of early stage adenocarcinoma showed that there were two types of adenocarcinoma accompanied with/without glandular dysplasia.
- (5) These findings suggested that glandular dysplasia is precancerous lesion of endocervical adenocarcinoma.