

症 例

子宮頸部コンジローマ様癌の1例

病理センター、細胞診断室、細胞検査士¹⁾、細胞診指導医²⁾

病理センター、遺伝子診断室（中越遺伝子診断研究会）、臨床検査技師³⁾、病理医⁴⁾

いし ざわ しげ かず¹⁾ は せ がわ ひで ひろ とう たもつ きね ふち のり こ¹⁾
石 澤 重 一¹⁾、長谷川 秀 浩³⁾、伊 藤 保¹⁾、杵 渕 典 子¹⁾
こ すぎ ひさ よし かた ぎり たか みつ おお はし たま き い からし とし ひこ^{2,4)}
小 杉 久 良¹⁾、片 桐 丘 充¹⁾、大 橋 珠 紀¹⁾、五十嵐 俊 彦^{2,4)}

子宮頸部コンジローマ様癌 (condylomatous carcinoma) は、1997年刊行の「子宮頸癌取り扱い規約・第2版」に新たに特殊型として加えられた扁平上皮癌の一亜型である(1)。今回われわれは子宮頸部に発生したコンジローマ様癌の1例を経験したので、その細胞学的特徴を中心に、組織所見及び Polymerase chain reaction (PCR) 法によるヒト乳頭腫ウイルス (以下 HPV と略す) の検索結果を含め報告する。症例は81歳女性で、肉眼的に萎縮した子宮腔部に小指頭大の易出血性である乳頭状隆起病変を認めた。細胞診所見では血性背景に少数の核異型がある koilocytosis, dyskeratosis など HPV 感染が考えられる細胞変化及び smudged 様濃染核を示す傍基底型の異型細胞が、集合性あるいは散在性に認められ、多彩な細胞像を呈していた。生検材料による組織診では、線維血管性間質を軸として著名な乳頭状増殖を示しておりコンジローマ様癌と診断された。また PCR 法により HPV の検索を行ったところ HPV16型 (High-risk type) が検出された。子宮頸部に発生するコンジローマ様癌は比較的良好な組織型であり、細胞診所見からの診断は大変困難であると思われるが、子宮頸部細胞診で koilocytosis をはじめとする特徴的な細胞所見から発見される可能性もあり、HPV16型や18型などの高リスク群が子宮頸部や陰、外陰の腫瘍の発症に関与していることが疑いの余地もない(2)、肉眼像及び組織所見、HPV 検索などの所見と併用することで診断に至ることも可能と思われる。

キーワード：子宮頸部コンジローマ様癌、細胞診、HPV-16、パラフィン包埋標本抽出 DNA、PCR、症例報告

I. はじめに

子宮頸部に発生する扁平上皮癌の特殊型 special type として、コンジローマ様癌 (condylomatous carcinoma) は最近の子宮頸癌取り扱い規約 (1997) や WHO の組織型分類では warty (疣状) の表面を呈し、HPV 感染の細胞像を示す扁平上皮癌とされ、HPV16型を主体とする HPV 感染を伴う(3)。しかし細胞像に関する報告も比較的にまれではあるが少数みられる(4)。また肉眼的に乳頭状隆起を示すその他の乳頭状腫瘍である良性疾患の尖形コンジローマ (condyloma acuminatum) や、悪性腫瘍では疣状癌 (verrucous carcinoma) や乳頭扁平上皮癌 (papillary squamous cell carcinoma) との識別することも大切

である。細胞採取時に表層部分のみしか得られなかった不適検体からは、病変の全体像の把握は細胞像や組織診での正確な鑑別は困難であろうが、今回子宮頸部で認められた多彩に多数出現した細胞から condylomatous carcinoma の1症例を経験することができ、その細胞及び組織学的所見と同時に実施した HPV 検索の結果を交えて報告する。

II. 症例

症 例：81歳、女性

既 往 歴：特記事項なし

妊娠分娩：妊娠歴なし

現 病 歴：平成14年6月初診。内診にて atrophic な portio 部に小指頭大 (1.5×1.5×1.0cm) の突起物あり。同部位易出血性。細胞診にて Class IV と診断され HPV 感染を伴った扁平上皮癌が強く疑われた。生検組織診において、condylomatous carcinoma が考えられた。生検採取後平成15年9月現在再発は認めていない。

III. 細胞所見 (写真1~6)

背景は出血性で、核異型のある少数の koilocytotic atypia を示した細胞 (写真1) と dyskeratosis を考えた異常角化細胞 (写真2~3) や細胞質が両染色を示す核内構造の不明瞭な、いわゆる smudged chromatin (写真4) および parabasal cell type の細胞に、N/C 比が高い粗な核クロマチンで、核形不正のある carcinoma in situ を示唆する細胞 (写真5) が認められた。またそれ以上に核異型が強く多彩な細胞形態を呈した invasive carcinoma (写真6) を疑う細胞などが多数認められたが、細胞診断では HPV 感染と思われる細胞の核クロマチンのパターンが、上記所見の変化により間質にまで浸潤したと考える癌の存在を、断定しきれないところもあり Class IV HPV 感染を伴った扁平上皮癌の疑いと診断した。

IV. 病理所見 (写真7~10)

生検による組織の全体像は (ルーベ像写真7) 1.5×1.5×1.0cm 大で、切除断端側のコンジローマ及び dysplasia 主体の部位と癌細胞増殖間に介在する線維血管性間質 fibrovascular stroma を軸とした著明な乳頭状増殖を呈した部位が認められた。(写真

8) 粘膜上皮は深層細胞に置換した極性に乱れのある上皮内癌様変化(写真9)を呈し、病変の表層部分にコイロサイトーシスも少数伴っていた。(写真10) 間質浸潤への有無の確認として、ラミニン及びⅣ型コラーゲンで基底膜成分の破綻もしくは欠損を、免疫組織学的に実施したが間質浸潤は認められなかった。その他 p53 (-) ki-67 (++) であった。以上の所見より組織学的に、コンジローマ様癌と診断された。

Ⅴ. HPV 検索 (写真11~12)

生検時のパラフィン包埋切片を用い、当センターで実施している E6 と E7 領域に設定したコンセンサスプライマーを使用した PCR 法によって 5)、HPV の DNA 検索 (Type16、18、31、33、35、52、58) を行ったところ、HPV16型および58型が検出された。

Ⅵ. 考察

本症例は子宮頸癌の中でも、発生頻度の少ないコンジローマ様癌であった。(外陰部では warty carcinoma と呼ばれてきた扁平上皮癌である) 今回認められた細胞学的な特徴としては、(1)Atypia のある koilocytosis の出現(2)dyskeratosis, parakeratosis 様の異常角化した異型細胞の出現(3)核内構造が変性を伴い不明瞭な、いわゆる smudged 様濃染核を呈した細胞の出現(4)細胞質が多染性また両染性を示す混濁した染色性の細胞の出現(5)深層細胞の N / C 比が高い異型細胞の出現など多数特徴のある細胞所見であった。

コンジローマ様癌以外で、肉眼的に乳頭状発育を示す鑑別診断上問題となる病変では、良性病変である尖形コンジローマがあり、両者の鑑別点として尖形コンジローマはコンジローマ様癌の表層部と同様の所見をとることがあるが、尖形コンジローマでは癌細胞は認められない。今回細胞診標本では koilocytosis と共に N/C 比の高い多彩な深層型の扁平上皮癌細胞が認められた。また HPV 感染は 6 型, 11 型 (low-risk HPV) が多くコンジローマ癌では HPV 16 型 (high-risk HPV) などが検出されており、診断上参考になる所見と思われる。

またその他の特殊型扁平上皮癌である verrucous carcinoma との鑑別としては、組織像は角化層が著しく顕著であり異型の弱い parakeratotic cells, dyskeratotic cells、中層型の異型細胞の癌と診断し得ることの困難な細胞を認めるが、通常 koilocytosis はほとんど見られる事がない。(分化の著しい部位では koilocyte 様に細胞質が明るく抜けて見えることがある) (6)。また verrucous carcinoma では HPV 6 型 (low-risk HPV) との関連を示唆する報告がありコンジローマ癌と HPV type の違いなどから、鑑別の参考になるとと思われる。特に治療法では放射線治療は効果がなく、むしろ転移を促進するとの考え方もあるといわれる治療方針の異なる verrucous carcinoma であるため識別が重要と思われる(7)。

次に papillary squamous cell carcinoma との鑑別としては、低分化で膀胱の乳頭状移行上皮癌に類似した組織像であり腫瘍細胞に成熟傾向が見られないことから、今回細胞診標本中にはこの様な所見は認められず papillary squamous cell carcinoma は否定的で

ある(8),(9)。これらのことから肉眼像やコルポスコプ所見で乳頭状増殖を示す子宮腫瘍が認められた場合、細胞診での細胞像を熟知することにより、また組織診、HPV の検索などの総合的な情報を併用することで術前における確定診断に至ることも可能だと思われた。

文 献

1. 日本産婦人科学会、日本病理学会、日本医学放射線学会編、子宮頸癌取扱い規約、改訂第2版、金原出版、東京、1997、53-70
2. 寒河江悟、寺沢勝彦、西川鑑他：HPV 感染と子宮頸部。腫. 外陰腫瘍 病理と臨床 Vol. 20 No. 10 2002 1016-1023
3. 九島 樹：子宮頸部の特殊型扁平上皮癌 病理と臨床 Vol. 20 No. 11 2002 1130-1133
4. 中野正行、大森正樹他：子宮頸部に発生したコンジローマ様癌の1症例。日本臨床細胞 学会雑誌 2001 40. 467-470
5. 長谷川 秀浩、五十嵐 俊彦：Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 法による子宮頸癌関連 Human papillomavirus (HPV) の同定 2003 新潟県厚生連医誌 投稿中
6. 森脇昭介、杉森甫：取扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス「子宮頸部」東京文光堂本郷 94-96
7. 高橋正宣、工藤隆一、藤本郁野：婦人科細胞診の見方アプローチからゴールへ 文光堂114-115
8. 真野桂典、豊島長他：子宮頸部乳頭状扁平上皮癌の一例 日本臨床細胞 学会雑誌 1998 37 618-622
9. 梅澤聡、南敦子、山内一弘他：コルポスコプ、細胞診像が特徴的であった子宮頸部乳頭状扁平上皮癌の1例 日本臨床細胞 学会雑誌 1995 34. 1181-1185

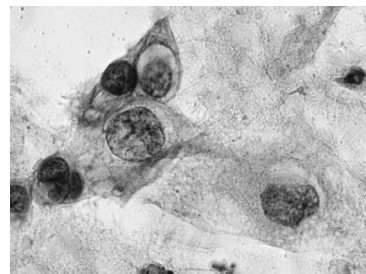


写真1 核異型を伴う小数の koilocytosis を認める

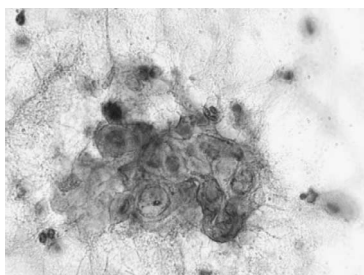


写真2 角化を示した dyskeratocyte cells

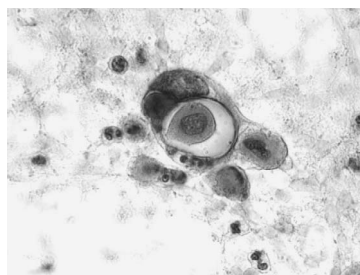


写真6 核異型が強く多彩な細胞形態を示す

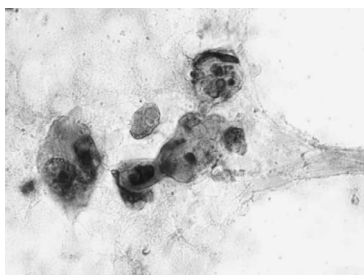


写真3 核内構造が不明瞭で核異型を認める



写真7 生検によるルーペ像（右が切除断端側）

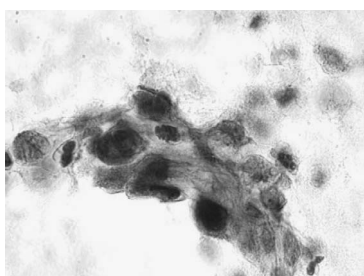


写真4 核内構造の不明瞭な、いわゆる smudged chromatin と細胞質が両染性を示す小集塊。

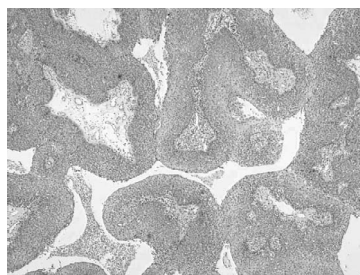


写真8 線維血管性間質を軸とした著明な乳頭状増殖を示す

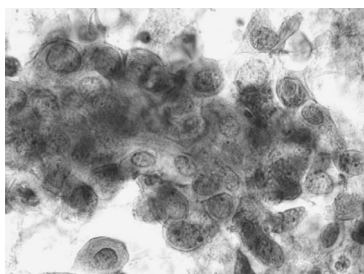


写真5 N/C 比の高い傍基底型異型扁平上皮細胞

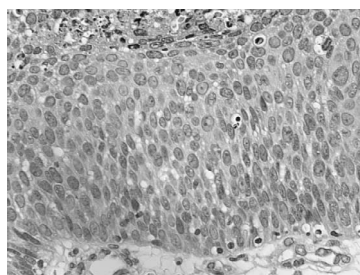


写真9 深層細胞に置き換え極性の乱れのある上皮内癌様を呈している

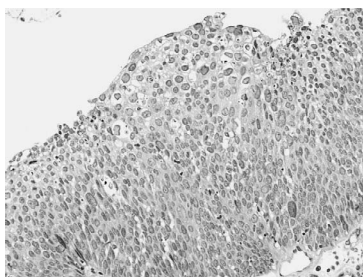
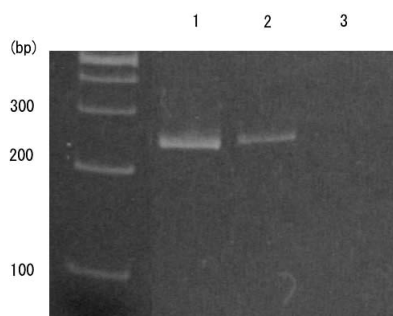
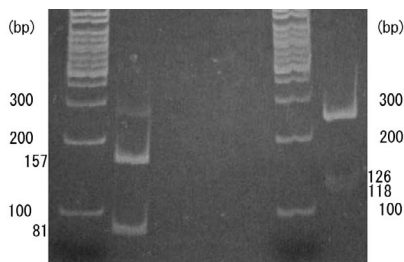


写真10 表層には異型を伴う koilocytosis が認められる



1-sample 2-positive control
3-Negative control

写真11 PCR-PAGE for HPV high-risk group



HPV type 16 HPV type 58
Digestion enzyme Ava II Digestion enzyme Acc I

写真12 PCR-RFLP for HPV subtype

Case Report A case of condylomatous carcinoma of uterine cervix with human papillomavirus infection type16

Department of Cytopathology, Pathology Center; Cyto-technologist 1), Cytopathologist 2)

Department of Genetic diagnosis (Chu-etsu genetic diagnosis study group), Pathology Center; Clinical technologist 3), Pathologist 4)

Shigekazu Ishizawa 1), Hidehiro Hasegawa 3), Tamotsu Itoh 1), Noriko Kinefuchi 1), Hisayoshi Kosugi 1), Takamitsu Katagiri 1), Tamaki Oh-hashi 1), Toshihiko Ikarashi 2,4)

Background: Condylomatous carcinoma of uterine cervix has been classified as one of the special histopathological subtypes of squamous cell carcinoma in uterine cervix in 1997 and is rare malignancy⁽¹⁾. The reason of its classification was based on the difficulty to discriminate from benign condyloma. We experienced a case of condylomatous carcinoma and reported its cytological findings, histological findings, and genetic analysis of Human Papilloma Virus (HPV) by Polymerase chain reaction (PCR). Case: An eighty-one-year old female showed small-finger-sized papillary lesion on the atrophic uterine cervical portion of easy contact bleeding. In cytology, there were several atypical cells were found scatteringly or in cluster with bloody background. These tumor cells revealed koilocytosis, dyskeratosis, and smudged nucleus, suggesting HPV infection. In histology, prominent fibrovascular prominences indicated condylomatous carcinoma. In genetic PCR analysis for HPV infection with DNA derived from paraffin-embedded tissues, HPV-16 subtype was confirmed and her viral infection was high risk for a development in uterine cervical carcinoma. Condylomatous carcinoma was easily diagnosed by both cytopathological and genetic analyses.

Key words: Congylomatous carcinoma of uterine cervix, cytology, HPV-16, DNA derived from paraffin-embedded specimens, PCR, Case report