

子宮腺筋症の5症例における異所内膜腺管上皮の電顕像 殊に増殖期内膜及び高分化型内膜腺癌との比較に関連して

浜松医科大学産婦人科学教室

早田 隆 川島 吉良

Ultrastructure of the Ectopic Endometrial Glandular Epithelium in Five Cases of Adenomyosis —With Particular Reference to the Normal Proliferative Endometrium and Endometrial Adenocarcinoma—

Takashi HAYATA and Yoshiro KAWASHIMA

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

概要 子宮内膜症は屢々みられる疾患であるにも拘らずその発生病理は今なお不明であるが、腺筋症腺管上皮の超微形態像を明らかにする事もその本態への一つのアプローチであろう。

今回、光顕的に増殖期様を呈する腺筋症腺管上皮を増殖期内膜と比較検討し、内膜腺癌との関連でその超微形態学的特徴を捉えんとした。

教室例腺筋症76症例中、5症例（正所内膜が増殖期2例、分泌期3例）について検討した。これらの電顕像を総括すると以下の如くである。

核の所見：腺筋症腺管上皮の核膜は緊満し極めて平滑で、類円ないし楕円形核を有している。増殖期内膜と比較すると、核質はより微細で核膜付着クロマチンが少ない。内膜腺癌とは、癌細胞の核質の粗大と核膜の不整により明瞭に区別される。

細胞質の所見：粗面小胞体、遊離リボソーム、細線維状構造等細胞内小器官の出現頻度は、増殖期内膜と内膜腺癌のほぼ中間である。高分化型内膜腺癌にみられる myelin 体はない。ミトコンドリアは大小不同性を増すが、内膜腺癌における不整形、クリステ破壊等はない。ゴルジ装置は出現部位が一定しなくなる様で、内膜腺癌になるとゴルジ装置の判別は不可能である。

かように、超微形態学的に腺筋症腺管上皮の特徴を捉える事は甚だ困難であるが、本報告の5症例からは、平滑な核膜及び微細な核質等の核所見と、粗面小胞体、ミトコンドリア、細線維状構造等の胞体の所見で、増殖期内膜腺管上皮と区別できるようである。一方、腺癌との類似点は少ないが、本症は一部高分化型子宮内膜腺癌にみられる胞体内の超微構造を有している。

よつて、本報告の5症例における電子顕微鏡学的所見から、子宮内膜症が類腫瘍性増殖の可能性を有している事が示唆された。

Synopsis Although we encounter endometriosis not infrequently, the exact nature of this entity has not yet been determined. In order to study the morphogenesis of this disease, we chose the adenomyotic glandular epithelium as distinct ectopic glands and examined them in the electronmicroscope, comparing them with the proliferative phase of the endometrium and the uterine body adenocarcinoma.

Five cases were selected from 76 histologically proven cases of adenomyosis at our University. Epon blocks were ultrasectioned with a Porter MT II microtome, stained with uranium acetate and lead, and observed in a JEM 100 C electronmicroscope.

The characteristics of adenomyotic glandular epithelium compared to the normal proliferative endometrium were: 1) expanded smooth nuclear membrane with scattered fine chromatin and zero to one irregularly surfaced nucleoli, 2) in cytoplasm, rough ER and free ribosomes are distinct, mitochondria are round to oval in shape with moderate irregularity, and microfibrillar structures and interdigitations are present in moderate amounts.

Although there are few similarities to endometrial cancer, these findings would suggest that adenomyosis may be an intermediate between the normal proliferative endometrium and endometrial cancer.

Key words: Electronmicroscope • Adenomyosis • Proliferative endometrium • Endometrial cancer

緒言

子宮内膜症は、婦人科臨床上、屢々遭遇する疾患であるにも拘らず、その発生機序ないし本態については明確でないのが現状である。ところで、子宮内膜症の本態を知るためには、異所性に存在するいわゆる子宮内膜の性状を明らかにしなければならない。そのためには、子宮内膜症における異所内膜腺管上皮の超微形態学的特徴を明らかにする事も一方法であろう。

今回、われわれは、異所内膜として内性子宮内膜症（子宮腺筋症）に着目し、その5症例につき、本症の内膜様腺管上皮と、正所内膜及び内膜腺癌のそれとを、電子顕微鏡学的に比較検討し、本症の特徴を形態学的に捉えんとした。

研究方法

i) 研究材料

組織学的に確認し得た教室の子宮腺筋症76症例中5症例（表1）に正所及び異所内膜腺管上皮の

表1 腺筋症5症例の正所及び異所内膜像

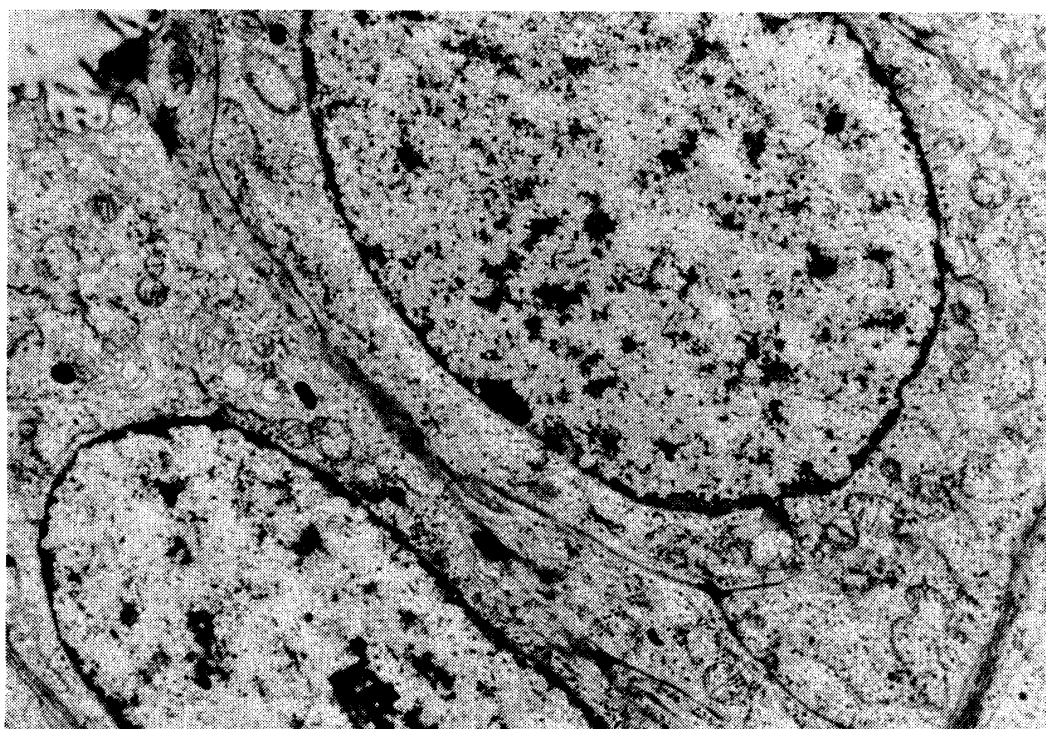
症 例	年 齢 経妊・経産	主 訴	最終月経から	正所内膜	異所内膜
1. K. T.	51歳 2 G 1 P	不正周期	18日	*prol. EM	**prol.
2. I. N.	44歳 3 G 3 P	過多月経	16日	prol. EM	prol.
3. I. S.	52歳 4 G 2 P	過多月経	30日	***25th day EM	prol.
4. Y. Y.	30歳 0 G	不妊	21日	27th day EM	prol.
5. I. K.	39歳 4 G 3 P	下 腹 痛	52日	27th day EM	prol., partly ****sec.

*proliferative endometrium 増殖期内膜

***25th day endometrium 25日型子宮内膜

**proliferative 増殖期内膜様

****secretory 分泌期内膜様

写真1 K.T. 51歳（7,500×，酢酸ウラニウム鉛重染色）
増殖期内膜上皮，機能層

電顕像を得た。年齢は30歳から52歳に亘り未妊婦1人が含まれる。

症例1, 2は, それぞれ, 月経周期の18, 16日に手術され, 組織学的に正所内膜は増殖期像を呈し, 異所内膜は増殖期内膜様を呈していた。症例3, 4, 5は分泌期に手術され, 正所内膜の日付診はNoyes, R.W. et al.⁶⁾による子宮内膜周期の組織学的規準によると, それぞれ, 25, 27, 27日で, 腺筋症を構成する腺管は, 症例5の極く一部を除いて増殖期内膜腺管様であった。

ii) 研究方法

これら5症例の光顕用資料は, 10%ホルマリン液で固定後, パラフィン包埋し, 厚さ5 μ で薄切し, ヘマトキシリン, エオジン染色を施した。電顕用には, 新鮮材料を細切(最大径1mm)し, 直ちに2.5%グルタルアルデヒドにて4 $^{\circ}$ C, 2時間, 固定した。Epon 812にて包埋し, 電顕用ブロックを作成し, Porter MT II型ミクロトームで超薄切片を作成し, 酢酸ウラニウム鉛重染色を施し, 日本電子100C電子顕微鏡で鏡検した。

研究成績

i) 電子顕微鏡学的所見

光顕的に増殖期内膜様を呈する子宮腺筋症の5症例の腺管上皮を, 症例1, 2の正所増殖期内膜及び高分化型内膜腺癌2例と比較検討してみた。

写真1は症例1の正所増殖期内膜腺管上皮である。少しくtangential cutであるが, 内膜腺管を構成する円柱上皮は密に配列し所により重層化している。核は胞体の基底膜側に位置し, 明瞭な核小体を有するものが多い。写真左上に, 絨毛を容れた管腔を認めることから写真の細胞群は, 子宮内膜の機能層である事がわかる。

核は桿状ないし楕円形を呈し, 散在する核質を有し, 核膜付着クロマチンも多い。核小体は1ないし2個で, 整なるものが多いが, 大きく複雑な形態を有する核小体もある。概して核膜はゆるやかに陥凹しており, 軽度に不規則といえよう。

一方, 胞体にはほぼ均等大の桿状ないし楕円形のミトコンドリアと, 狭い内腔を有する細長い粗面小胞体が豊富である。遊離リボソームや, 小型で暗調の類円形顆粒としてみられるライソソーム

様顆粒は多いが, グリコゲン顆粒はあまり認められない。ゴルジ装置は豊富で, 細胞の比較的自由端に近く存在している。時に細線維状構造を認めるが, myelin体は全くみられない。細胞間接着装置(デスモゾーム)は, 隣接細胞間に良く発達しているものの, interdigitationはそう多くない。微絨毛は均等大であるが, 長さや間隔がやや不揃いであり, 自由端にのみ存在する。

写真2は, 同一症例の腺筋症腺管上皮である。核は類円ないし楕円形を呈し, 核膜は極めて平滑なるも, 詳細に観察すると処々に小陥凹を認め得る。核小体はたかだか1個を有するものも多く, 写真2の如く, 3個みられる事もまれにある。核小体は概して不規則な形態を有し, 大小不同も著明である。核質は増殖期と同様にほぼ均等に散在するが多くは微細で, 写真右中, 左下の核の如く, 核質の粗な部分が目立つ細胞も増加している。

胞体に注目すると, いわゆる明るい細胞と暗い細胞が出現し, 増殖期内膜腺管上皮様細胞から成る暗い細胞と, 変性かとも思われる程細胞内小器官の減少した明るい細胞が混在している。ミトコンドリアは類円ないし卵円形となり大小不同が目立つ。胞体は粗面小胞体や遊離リボソームに富むが, ライソソーム様顆粒は増殖期に比べてむしろ少ないようである。グリコゲン顆粒は増殖期内膜同様あまり認められない。ゴルジ装置の出現頻度は, 増殖期内膜腺管上皮とはほぼ同様であるが, 出現部位が, 増殖期内膜腺管上皮のように一定でなくなる。細線維状構造は屢々みられる。myelin体は増殖期内膜腺管上皮同様全くみられないようである。

写真3は, 腺筋症腺管上皮自由端における写真2の拡大である。すなわち, 細胞間接着装置は増殖期内膜腺管上皮同様, 良く発達している。interdigitationは本例の如く腺筋症上皮にはむしろ良く発達している。微絨毛は増殖期内膜腺管上皮とほぼ同様, 均等大で自由端にのみ見られる。

写真4は, 症例5である。すなわち, 正所内膜が27日型を示し, 腺筋症腺管が光顕的に増殖期内膜様を呈する部位の電顕像である。腺筋症腺管上皮は, 左下の間質細胞とは基底膜により明瞭に区

写真2 K.T. 51歳 (5,900×, 酢酸ウラニウム鉛重染色)
腺筋症上皮

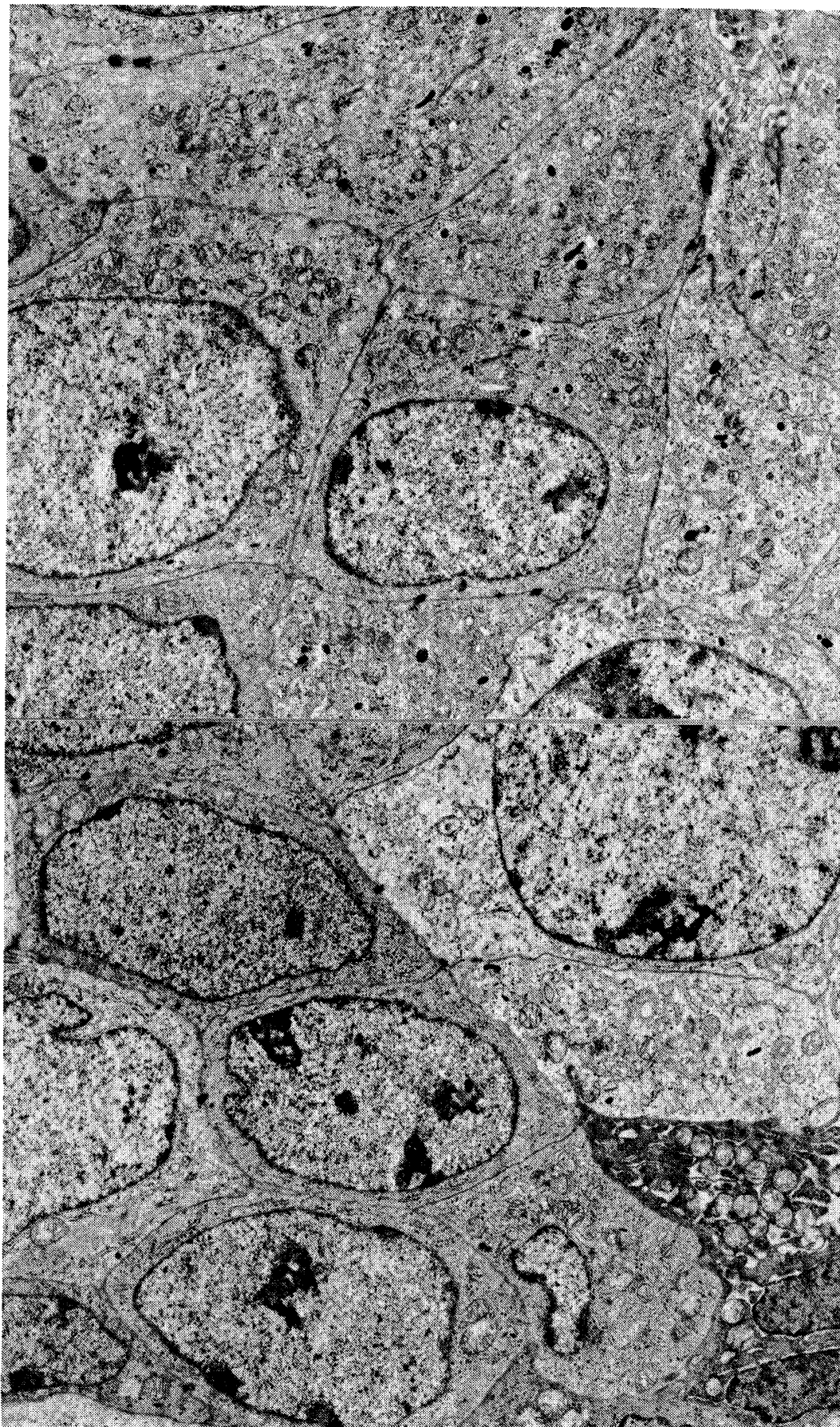


写真3 K.T. 51歳写真2管腔側の拡大(11,000×, 酢酸ウラニウム鉛重染色)

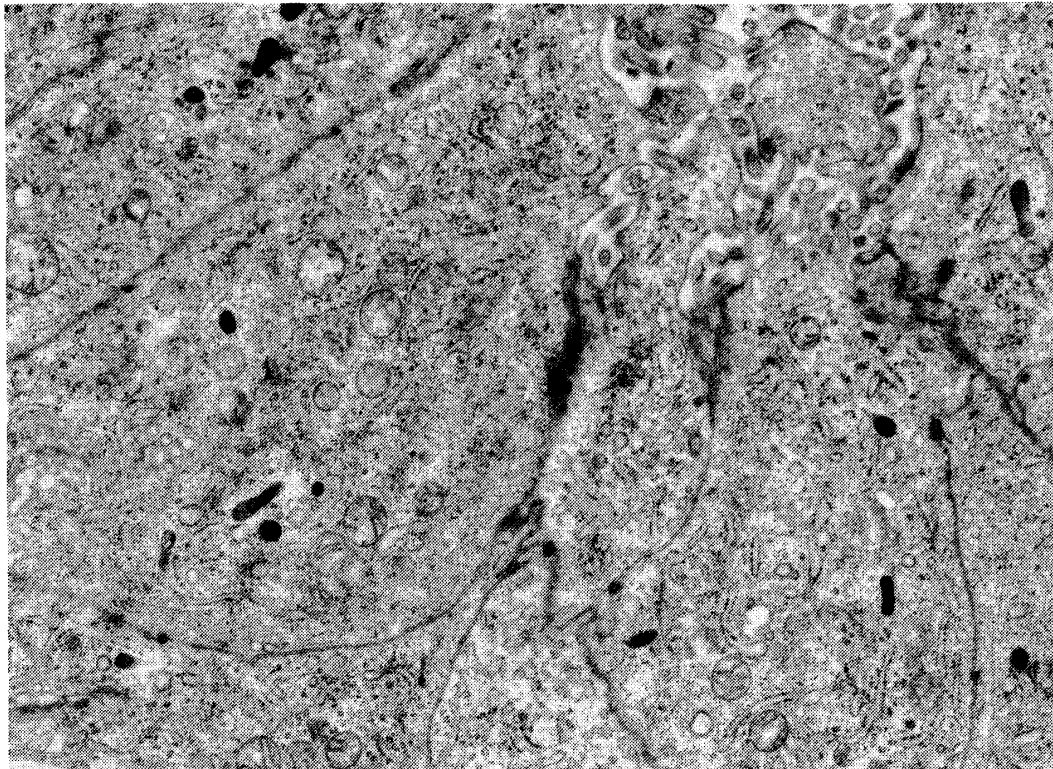


写真4 I.K. 39歳(5,900×, 酢酸ウラニウム鉛重染色)
増殖期内膜様子宮腺筋症上皮, 基底層

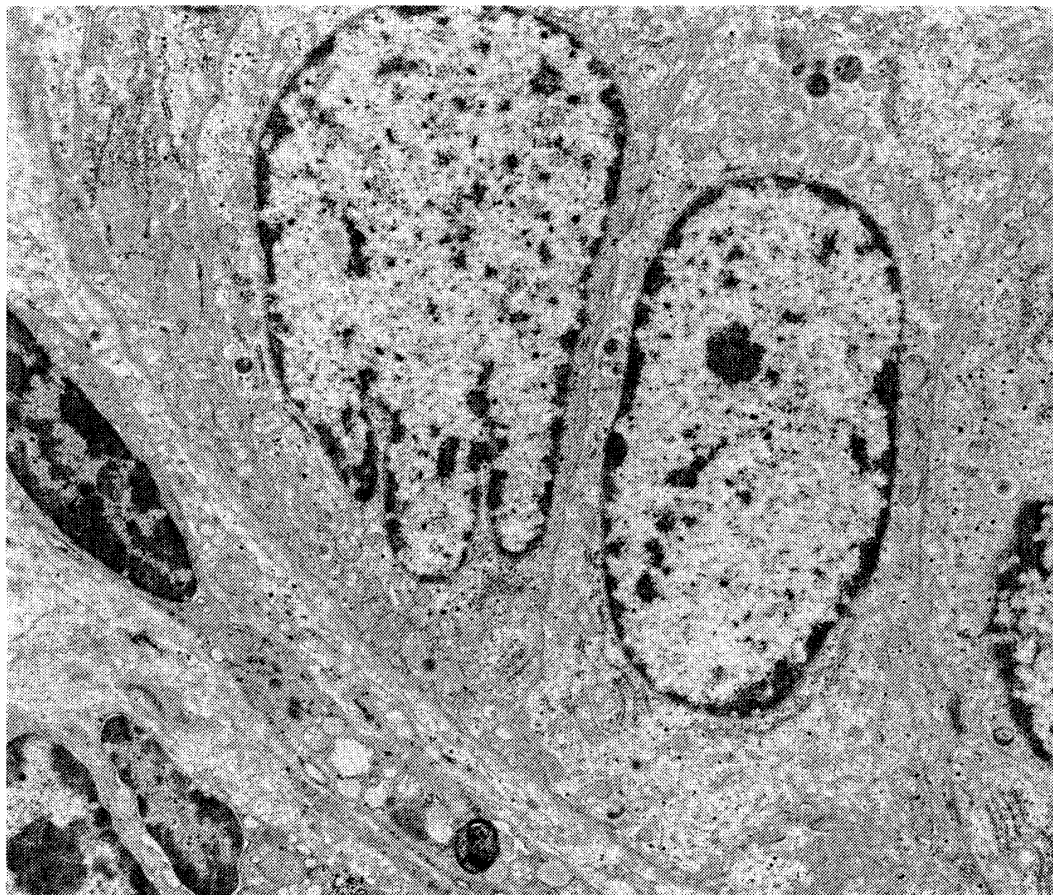


写真5 高分化型内膜腺癌 (7,000×, 酢酸ウラニウム鉛重染色)

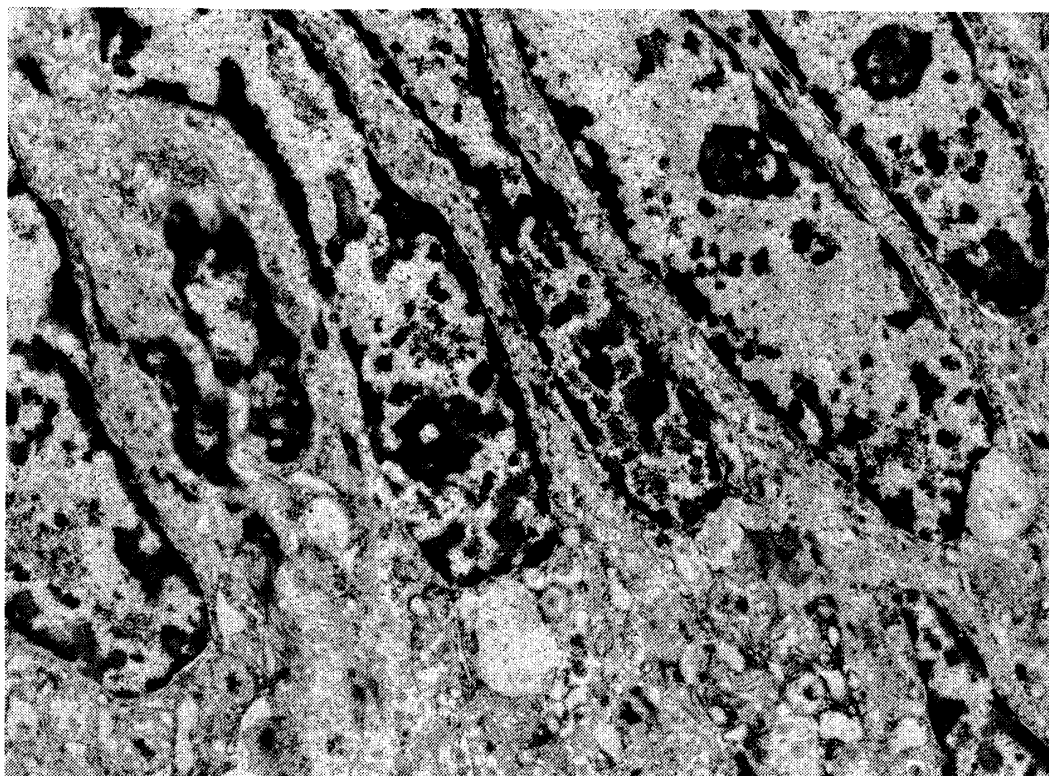


写真6 高分化型内膜腺癌 (7,500×, 酢酸ウラニウム鉛重染色)



分されている。本例の核質は比較的粗で、核小体はたかだか1個で整である。核膜は概して平滑であるが、基底膜側で写真の如く大なる陥凹を認める事もある。ミトコンドリアは類円ないし卵円形を呈し豊富で、粗面小胞体も良く発達している。ライソゾーム様顆粒は、基底膜とは反対側に比較的多くみられる。

写真5は、高分化型内膜腺癌の1例である。核は、形、大きさともに著しく不整で核質は極めて粗大である。

写真6は、他の1例の高分化型内膜腺癌である。粗面小胞体は、増殖期内膜腺管上皮はもちろん腺筋症腺管上皮よりはるかに多く運河状である。遊離リボゾームも豊富で、ミトコンドリアは大小不同が甚しく不整円形を呈しクリステ破壊像が著明である。ライソゾーム様顆粒は、大小不揃いで豊富である。ゴルジ装置様構造は明確でない。細線維状構造は多く、myelin体も屢々認め得る。細胞間接着装置を認める事は出来るが出現部位が全く一定しない。微絨毛は、本例では大小種々で甚だ増殖し細胞間の離開面にも見られる。

ii) 電子顕微鏡学的所見の総括

これら5症例の腺筋症腺管上皮の電子顕微鏡学的所見を、それぞれ、増殖期内膜腺管上皮及び高

表2 電顕による各腺管上皮所見

	増殖期内膜	腺筋症	内膜腺癌
核形質	桿状～楕円 散在, 核膜附着	類円～楕円 散在, 微細	細長 粗大
核小体	1～2個, 整	0～1個, 不整	増大, bizarre
核膜	少し不規則	極めて平滑	不整

分化型内膜腺癌と比較検討し、表2, 3に示した。すなわち、核、細胞質、細胞膜の各所見を、増殖期内膜腺管上皮、腺筋症腺管上皮、高分化型内膜腺癌につき表示した。

核の所見 (表2)

腺筋症腺管上皮を構成する細胞の核膜は緊満し極めて平滑で、核形として類円ないし楕円形を呈している。これらを増殖期内膜腺管上皮と比較すると、核質はより微細に散在し、核膜附着クロマチンを認めるものがあまりない。核小体は存在しても1個で、不整形を呈する事が多い。内膜腺癌とはかなり形態を異にするが、核質の粗大と核膜の不整が特に両者を明確に分けているようである。

細胞質の所見 (表3)

粗面小胞体、遊離リボゾーム、細線維状構造等の細胞内小器官については、その出現頻度を観る

表3 電顕による各腺管上皮所見

	増殖期内膜	腺筋症	内膜腺癌
胞体			
粗面小胞体	+	#	#
遊離リボゾーム	狭い内腔, 細長 +	目立つ #～#	#
ミトコンドリア	桿状～楕円	類円～卵円 膨化	不整円, クリステ破壊
大小不同	+	#	#
ライソゾーム様顆粒	+	±	#大小不同
グリコゲン顆粒	±	±	±
ゴルジ装置	+	+	?
細線維状構造	自由端に近い +	場所一定せず #	#
myelin体	-	-	+
細胞間接着装置 (デスモゾーム)	#	#	+
interdigitation	+	#	不規則 #
微絨毛	+	#	+
	均等大 自由端のみ	ほぼ均等大 自由端のみ	大小種々 離開面にも

と、腺筋症腺管上皮は、増殖期内膜腺管上皮と内膜腺癌のほぼ中間に位置していると言えよう。一方、ライソゾーム様顆粒は、腺筋症腺管上皮において増殖期内膜腺管上皮より少なく、内膜腺癌において大小不同のライソゾーム様顆粒が増加する。グリコゲン顆粒は3者間に差異を認め得ない。高分化型内膜腺癌にて屢々認め得る myelin 体は、腺筋症腺管上皮において増殖期内膜腺管上皮におけると同様、全く認め得ない。ミトコンドリアは腺筋症において大小不同性を増すが、内膜腺癌におけるが如き不整形はなく、クリステ破壊像も認め得ない。ゴルジ装置は増殖期内膜腺管上皮と出現頻度を異にしないが、出現部位が一定しなくなるようであり、内膜腺癌になるとゴルジ装置の判別は不可能となる。細胞膜に注目すると、細胞間接着装置は、増殖期内膜同様、良く発達しており、内膜腺癌に見られるような出現部位の不規則性はない。interdigitation となると、腺筋症5症例の多くはむしろ内膜腺癌のそれに匹敵する。微絨毛は増殖期内膜とほとんど区別がつかない。

考 案

古来より、子宮内膜症に関する記述は見られるし、又、日常临床上、屢々本症に遭遇する頻度はかなり多いにも拘らず、その発生病理については今一つ明確でない³⁾。

今回は、本症に関する超微形態学に関する報告がほとんど無い事から、電子顕微鏡学的に検討を加え光顕的に類似するところの増殖期内膜腺管上皮と比較検討し、腺筋症腺管上皮が増殖期内膜及び内膜腺癌との比較でどういう位置に当たるかを明らかにせんとした。

正常月経周期における子宮内膜の電子顕微鏡学的研究は多い⁴⁾。増殖、排卵、分泌期において、その超微形態学的特徴が明らかにされてきている。又、同一期においても、例えば内膜の機能層や基底層の如く内腔端からの距離によりその腺管上皮の形態を異にする。今回の報告は、可及的内腔端から各腺管を観察するとの立場から機能層（殊に表層上皮）の電子顕微鏡学的検討を行ったものである。又、周期等の異なる5症例を選んだのは、異なる環境下の腺筋症腺管上皮に共通してみられ

る所見を捉えんとしたがためである。

Wynn, R.M. et al.⁵⁾によれば、月経周期における子宮内膜腺管上皮の超微構造と生化学的事象との関連を示す構造物には、エストロゲン効果を示すものとして、小胞体、ミトコンドリア、ゴルジ装置、ライソゾーム顆粒等の細胞内小器管が挙げられるという。子宮内膜症を構成する腺管上皮の down growth や内膜腺癌の promoter としてのエストロゲンの役割を考える時、これら細胞内小器管を各疾患につき比較検討する事は極めて有意義であると思われる。

しかるに、内膜腺癌の超微形態学的特徴、換言すれば、腺癌細胞と正常子宮内膜腺管上皮との超微形態学的差異を明らかにする事は、癌の分化が進む程、即ち、光顕的にそれぞれの細胞形態像が類似する程困難を極める。Nilsson, O. et al.⁴⁾⁵⁾によれば、とりわけ初期の高分化型子宮内膜腺癌は、正常内膜腺管上皮と電子顕微鏡学的差異はあまり無いと言い、更に Thrasher, T.V. et al.⁷⁾は、内膜腺癌には異型核、核小体、及び他臓器の腫瘍によくみられる核内構造を認めたとし、癌が分化型である程正常内膜腺管上皮からあまり偏位せず、未分化癌では正常内膜腺管上皮からの偏りが大きいという。

Gompel, C.²⁾は、14例の内膜癌と正常子宮内膜腺管上皮との比較の結果、内膜癌に種々の形態学的変化を認めたにも拘らず、癌の特徴的变化として説明できなかった。

ところで、子宮内膜症と内膜腺癌の超微形態学的発生病理を考える際、興味深い報告として、外性子宮内膜症より発生したと思われる卵巣類内膜癌を、正常子宮内膜及び内膜癌と比較検討した報告¹⁾がある。しかるに結論としては、類内膜癌と分化型子宮内膜腺癌とは電子顕微鏡学的に区別し難く、両者を構成する細胞は増殖期子宮内膜腺管上皮様細胞であると言うに停つている。

かように、超微形態学的に子宮内膜症腺管上皮の特徴を捉える事は甚だ困難であるが、電顕像の総括に述べた如く本報告の5症例からは、平滑な核膜及び微細な核質等の核所見と、粗面小胞体、ミトコンドリア、細線維状構造等の胞体の所見で、

増殖期内膜腺管上皮と区別できるようである。一方、腺癌⁴⁾との類似点は少ないが、粗面小胞体や遊離リボゾームの増加、ミトコンドリアの膨化と変形、及び細線維状構造等の所見は、本症が、形態学的には、一部、高分化型子宮内膜腺癌にみられる性格を有する事が示唆される。

よつて、5症例という甚だ少ない症例数にも拘らず、各症例に共通する電子顕微鏡学的所見が、増殖期内膜上皮のそれとは明らかに異なり、高分化型子宮内膜腺癌との比較においても、子宮内膜症が、類腫瘍性増殖の可能性があると考えられる。

なお、本論文の要旨は第34回日本産科婦人科学会学術講演会(昭和57年、神戸)、及びXth World Congress of Obstetrics & Gynecology, San Francisco, USA, 1982にて発表した。

文 献

1. *Cummins, P.A., Fox, H. and Langley, F.A. :* An electronmicroscopic study of the endometrioid adenocarcinoma of the ovary and a comparison of its fine structure with that of normal endometrium and of adenocarcinoma of the endometrium. *J. Path.*, 113: 165, 1974.
2. *Gompel, C. :* Ultrastructure of endometrial carcinoma. Review of fourteen cases. *Cancer*, 28: 745, 1971.
3. *Molitor, J.J. :* Adenomyosis: A clinical and pathologic appraisal. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 110: 275, 1971.
4. *Nilsson, O. :* Electronmicroscopy of the human endometrial adenocarcinoma. *Cancer Res.*, 22: 492, 1962.
5. *Nilsson, O., Kottmeier, H.L. and Tillinger, K. G. :* Some differences in the ultrastructure of normal and cancerous human uterine epithelium. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 42: 73, 1963.
6. *Noyes, R.W., Hertig, A.T. and Rock, J. :* Dating the endometrial biopsy. *Fertil. Steril.*, 1: 3, 1950.
7. *Thrasher, T.V. and Richart, R.M. :* An ultrastructural comparison of endometrial adenocarcinoma and normal endometrium. *Cancer*, 29: 1713, 1972.
8. *Wynn, R.M. and Harris, J.A. :* Ultrastructural cyclic changes in the human endometrium. *Fertil. Steril.*, 18: 632, 1967.

(No. 5553 昭59・7・16受付)