

病理診断アトラス (15)
女性生殖器系 2 : 卵巣・子宮

¹東京女子医科大学八千代医療センター嘱託

²聖隷佐倉市民病院病理科

³東京慈恵会医科大学病院病理部

⁴東京慈恵会医科大学病理学講座

カワカミ マキオ ヤマダ リツコ スズキ マサブミ
河上 牧夫^{1,2}・山田 律子³・鈴木 正章⁴

(受理 平成 21 年 2 月 23 日)

Atlas of Diagnostic Pathology (15)
Female Reproductive System 2: Female Genital Organ

Makio KAWAKAMI^{1,2}, Ritsuko YAMADA³ and Masabumi SUZUKI⁴

¹Yachiyo Medical Center, Tokyo Women's Medical University

²Seirei Sakura Citizen Hospital

³Department of Pathology, Clinical Service, Tokyo Jikeikai Medical University

⁴Department of Pathology, Tokyo Jikeikai Medical University

In order to construct a logical framework to understand the versatility and pathohistological appearance of the female reproductive organ system, we established three general principles regarding: 1) developmental analogies between female and male reproductive organs, 2) a segmental comparison of local stress distribution and 3) benign and malignant counterparts.

Concerning 1), we referred to a) extraordinary abnormal differences in female/male germ cell production rates, b) elaboration of a few germ-cells and hidden tissue-forming ability of the theca matrix in contrast to intratubular speedy spermatogenesis in surrounding clusters of Ledig cells, c) prior structuring of the distal segment of Mueller's duct controlled by the biological lunar clock of the ovarian cycle in contrast with the modificatory prostatic role of spermatic activity.

With respect to 2), gender differences in cyclic hormonal latitude play a cardinal role in pathological manifestation. The following are significant: a) a high potential coelemic epithelial inclusive growth in the ovary with contrast to extraordinary productivity of spermatogenesis in the testis, b) polarization to heterofunctional distal tube of preparatory moratorial endometrium and bulky myometrium, c) contagious and hormonal stress of intercalated portion of squamocolumnar junction in the external ostium of the genital tract.

Regarding 3), the following can be observed: a) a predominant malignant germ cell tumor in the testis reveals contrast to frequent teratogenic manifestation in the ovary, b) rather wide and straight dysplasia seen in malignant phases in the epithelial system of Mueller's duct in addition to lower malignant potency in sex-cords, the theca matrix and myometrial components.

Key words: pathogenesis, female genital organ, ovary, endometrium, uterus

はじめに
本稿の「病理診断アトラス」の趣旨に沿って記述

するにあたり有機的に祖述することを心掛けたい
が、それには単なる「展覧会の絵」に終わらぬべく、

はじめに観察視座を定位しておくことが適当と思われる。従来の産婦人科病理項目を大項目、中項目、小項目に分けて漫然と展示することを避けるにはそれなりの理由がある。

秩序の有無にかかわらず、いかなる生体部分をとっても、そこにうごめくのは細胞と間質の二大要素であり、組織形態上の差異が生ずるのはそれらの alignment や layout を決定する原理原則が大きく関与しているからであろう。

筆者の担当する産婦人科病理に話を限定した場合、そこには一体どのような原理原則が働いているのであろうか。

①多細胞個体においては受精卵から桑実期、三胚葉期を経て複雑な個体体制が成立するが、Richard Dawkins の指摘するごとく、個体は生命持続の渡河を支援する“渡し舟”に過ぎず、永続するのは受益者たる利己的遺伝子“selfish gene”である¹⁾。

②生体に生ずる水性（尿）、固性（糞塊）、細胞性（個体に収まらない減数分裂細胞 monoploidic haploid としての胚細胞）を体外に排出する特化器官の出現が要請される。

③現実には体腔にその機能の場が付与されたが、その機能集約の場として登場するのが paravertebral line に生じた urogenital ridge である。こうして生じた原腎管に異様とまで言える管系の infolding 現象とそれに連なる中腎管（Müller 管、Wolf 管）の区間分化が生ずる（図 1）。

④傍腎管は受精のチャンスを付与された上記 monoploidic 細胞をいかに排泄させるかという機能命題の実現のため、発生進化を遂げた結末像と言える。

⑤同時に雌雄分化が平行して生ずるが、雌雄の組織化には互いに部位相同性を指摘できる（図 2）。

⑥ここでは話を女性性器に限定するが、生理的調和を逸脱した場合、どのような組織の異常偏向が生ずるのであろうか。多様な以下のアトラス図はその答えである。

女性生殖器の器官分化と分化組織の implication

上記のごとく傍腎管 Müller 管にルーツを持つ女性生殖器が男性のそれと異なる点は、胚細胞の受精可能な成熟卵への過程と、異常なまでに壁筋肉組織を発達させた子宮の lunar rhythm に依存した内膜の脱落更新サイクル像であろう。この二事象の内縁相関は女性個体の避けることの出来ない“月経”現象に端的に表現されている²⁾。この生殖器が個体史の

中で被る stress のあり方は尋常ではない。この観点から次章では疾患の部位頻度と種質頻度を表示するが、ここでは予め生殖器の各区間の組織構制について祖述しておきたい。

1. 卵巣

卵巣は子宮底部の両翼に拡がる卵管が、子宮側壁との間に張った間膜内に収まった扁平楕円体構造である。その組織構制は以下のごとくすこぶる特異的である。図 3 は矢状断面にて構造特性を図示したものであるが、基本的には髄質の angioconnective tissue を頭巾のように一定の厚さを持った皮質 thecafibrous matrix が被包し、その台座の部分で頭巾の紐を離断的に残存させて頸部となる台座に安置した構成となっている。皮髄質は加齢とともに変化するが、その変貌振りは原始卵胞の数、成熟過程の進退、theca の変質、髄質血管の粗大化に集約されよう。図 4~6 は剖検例で観察したその特性描写である。ここで不思議なのは theca 内に現れる原始卵胞のその後の経過である。浅層への卵胞移動にもかかわらず、一般に想定されている卵巣表面に穿破・卵放出の像がなかなか見られず、相対的にはむしろ深部へと髄質内に移動した感さえあることである。

男性の精子産生に比して圧倒的に少ない胚細胞（卵）産生とそれを成熟卵へと支援する卵胞や褥床となる theca matrix（性索・間質）の介在は卵巣の実質部を成す。卵巣内の異常な腺管陥入は原腎管構造固有の中胚葉腺管の内蔵動向である。前者はその経過が月のリズムサイクルに同調し、ovarian clock として子宮内膜に干渉するのに対し、後者は卵巣疾患の増殖病変の特質を露呈する。各論であらためてこの implication を思い知らされる。図 7 は卵巣の加齢組織像である³⁾。

2. 卵管

腹腔内への放出卵を拾い収納して子宮腔へと搬送する異常な迷路状海綿構造の壁を持つ組織で、被覆上皮は気管線毛上皮のような long hair を持っている。後者はおおよそ 1cm/min の速度で運搬するが、ここではいかがであろうか。それにしてもこの異常な迷路的海綿構造は卵の移動速度を抑え、滞留延長を促すが、子宮腔での着床の準備のモラトリウム構造であろうか。絨毛と構造がアクセルとブレーキとして分化したとしか言いようのない構造である。卵管疾患の多くはこの labyrinth matrix が陰に陽に関連している。

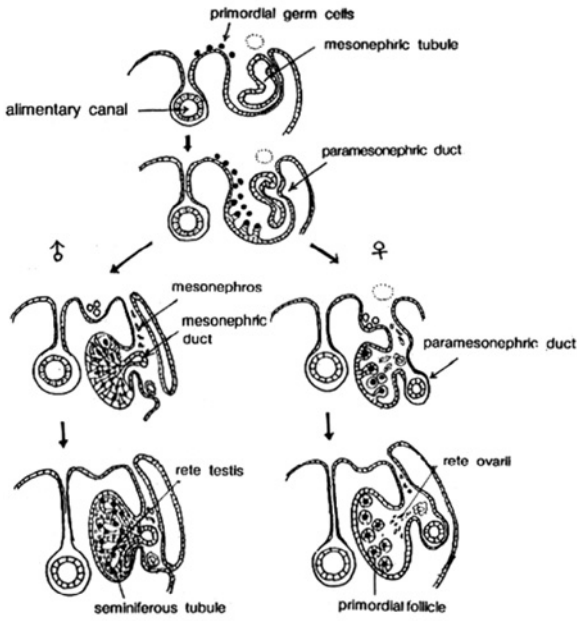


図1 生殖器の組織発生

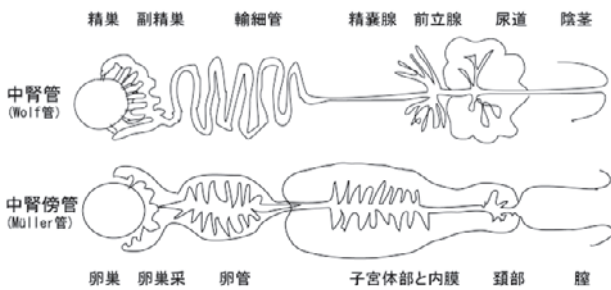


図2 中腎管の雌雄分化比較
上：男性，下：女性。

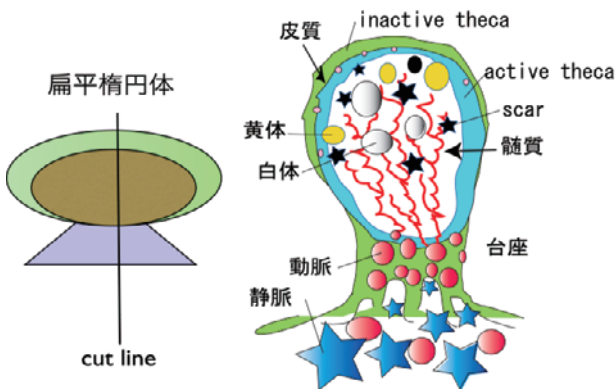


図3 卵巣の機能構造

3. 子宮内膜

Ovarian clockに規定される内膜は増殖-分泌-流
失の月例サイクルを飽きずに繰り返す。その基本像
は図8にまとめた。ここでのstressはestrogen-
progesteroneの波動的リズムの変調に翻弄されたり
、ホルモン慢性失調に伴う異常増殖の危機である。

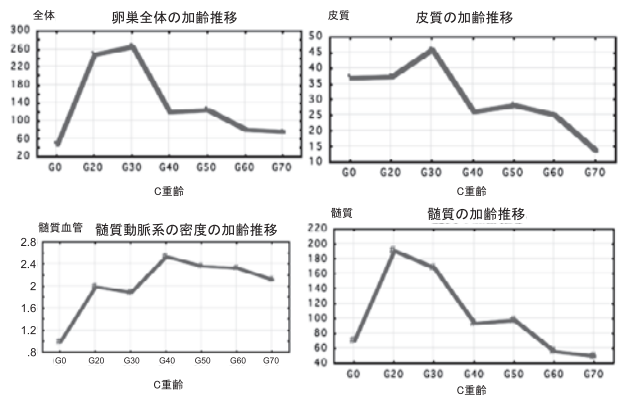


図4 卵巣の加齢推移

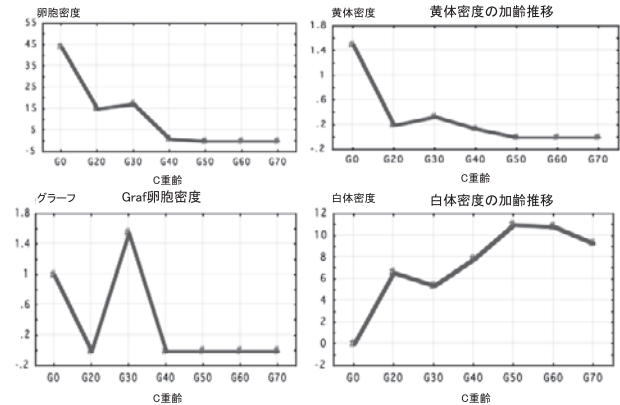


図5 卵胞の加齢推移

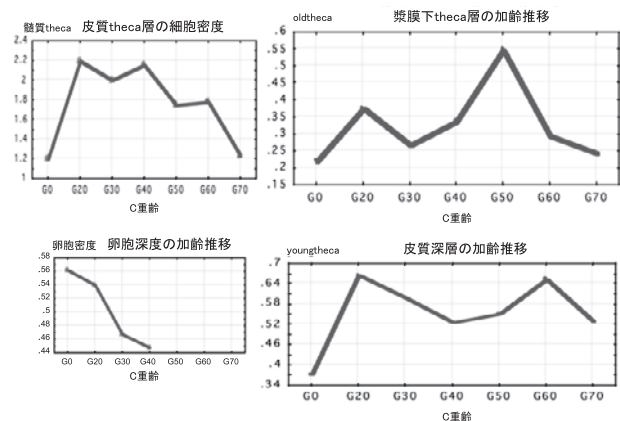


図6 皮質 theca 層の加齢推移

4. 子宮筋層

通常の卵通過にはこれほどの筋組織の存在は不要
である。この筋は胎児娩出の予定準備構造であらう
が、もともと子宮管の血管平滑筋の集約的発達に依
存する。

一般的に生ずる脈管傍流としての組織液はその通
路を筋束間に隠然的に発達させるため、妊娠時の多

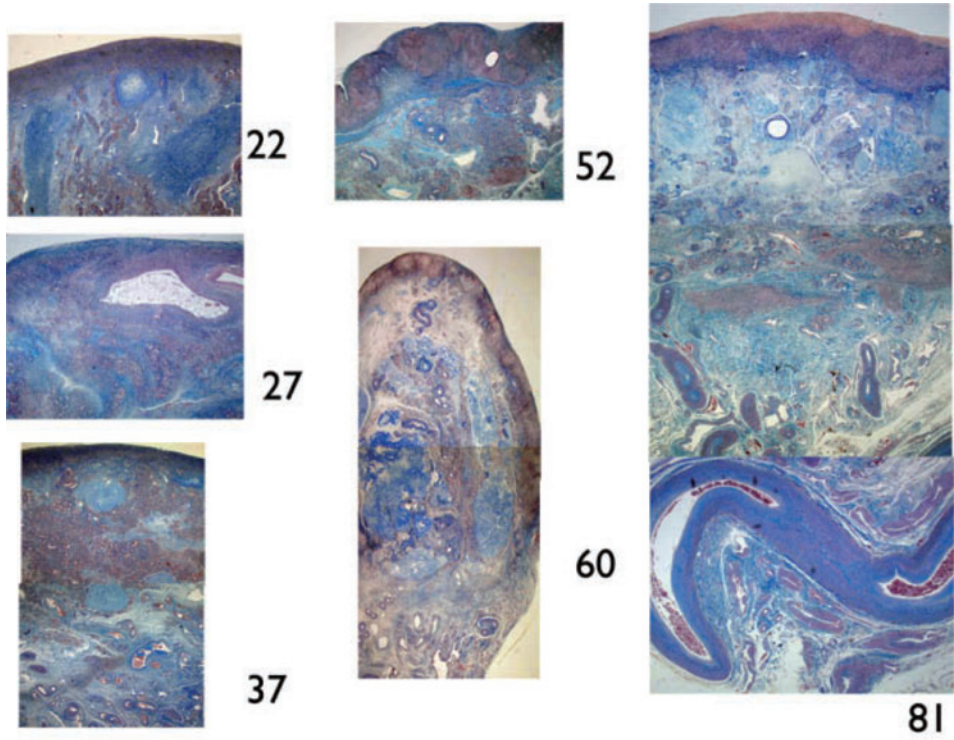


図7 卵巣加齢変容
数字は年齢

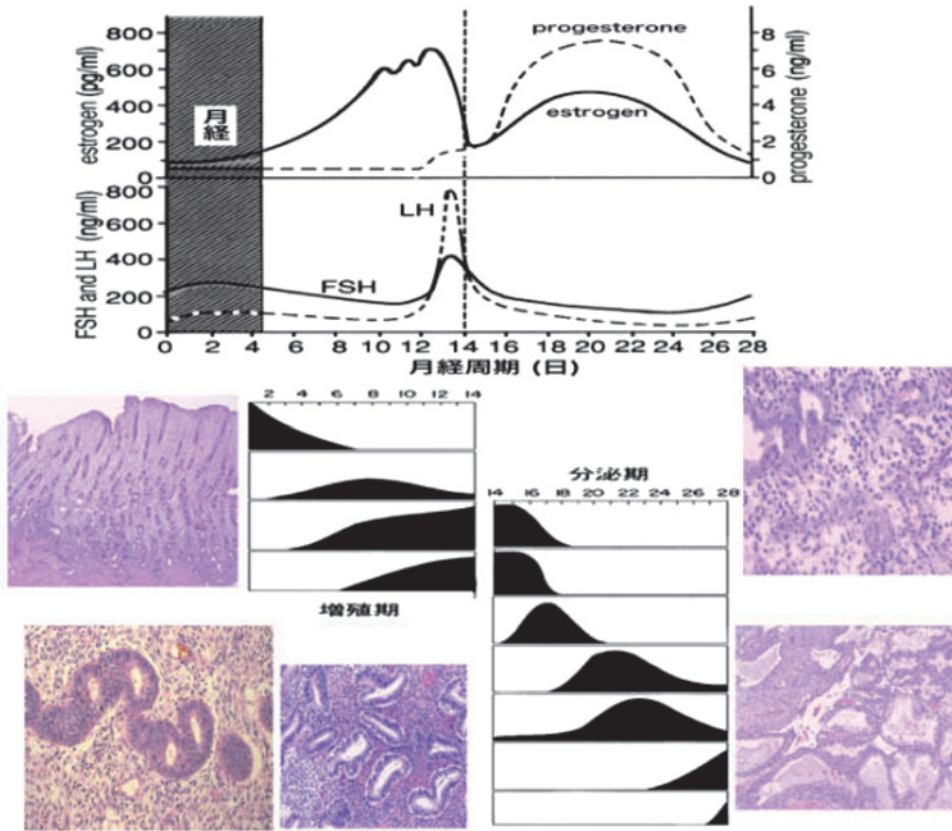


図8 月経周期の血中ホルモン値と組織像の推移

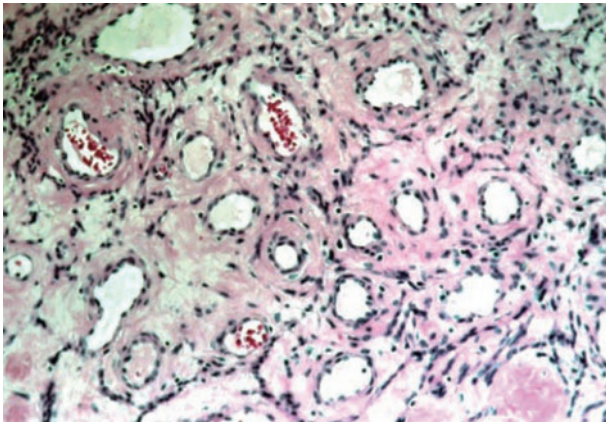


図9 筋腫の高度萎縮

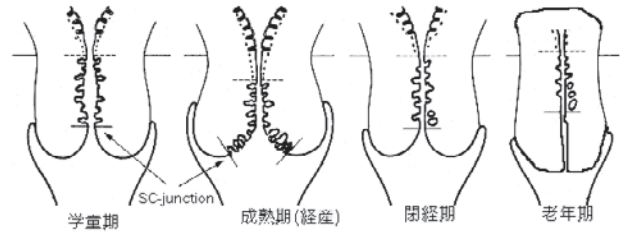


図10 子宮頸部の加齢変化

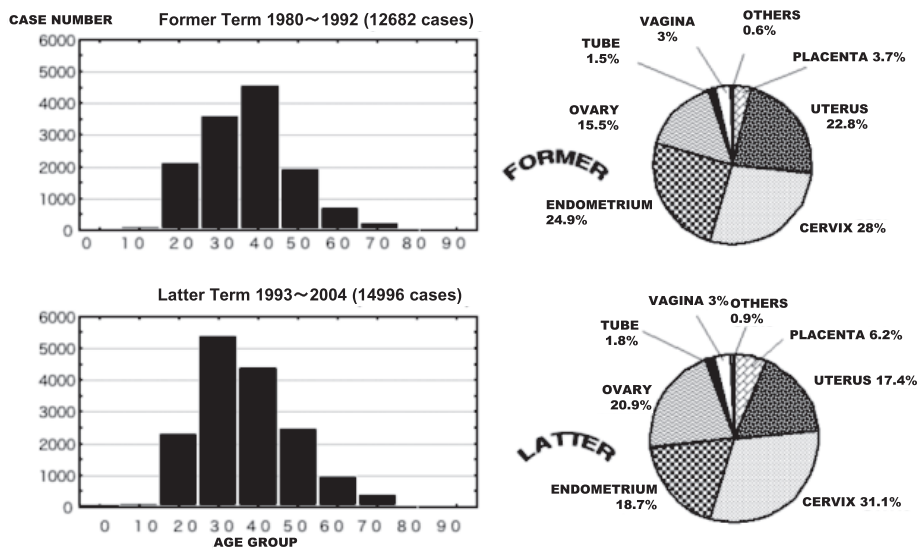


図11 産婦人科病理検体
左：年齢分布，右：部位別分布。

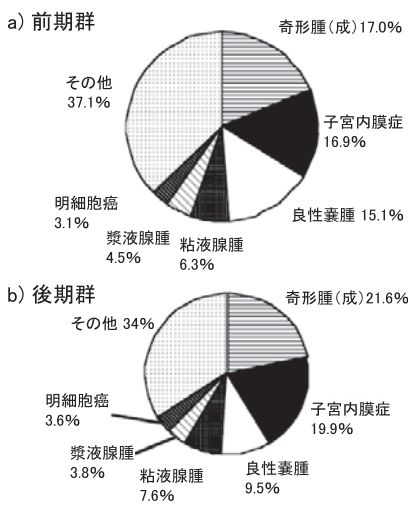


図12 卵巣疾患分布

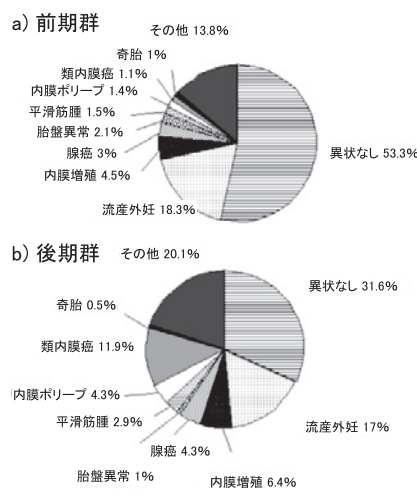


図13 子宮内膜の疾患別分布

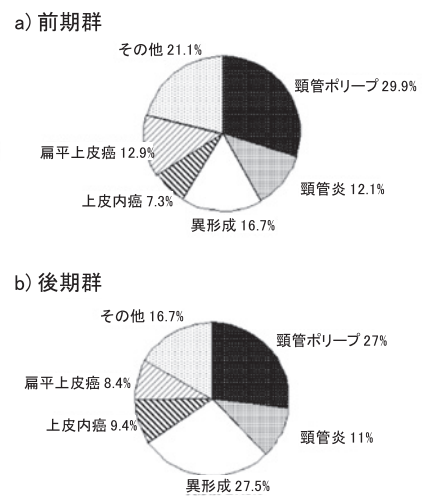


図14 子宮頸部疾患別分布

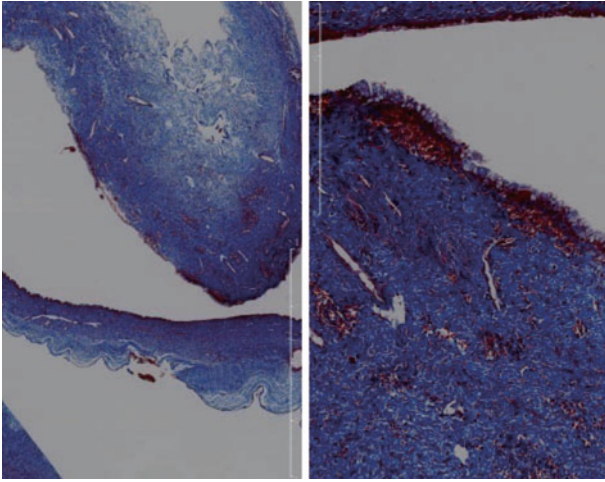


図 15 単純嚢胞 simple cyst

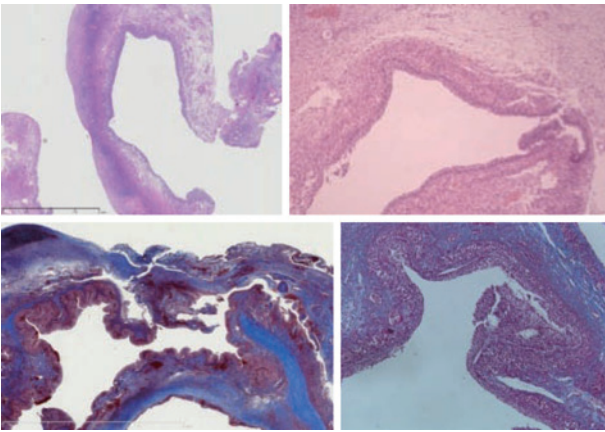


図 16 卵胞嚢胞 follicular cyst

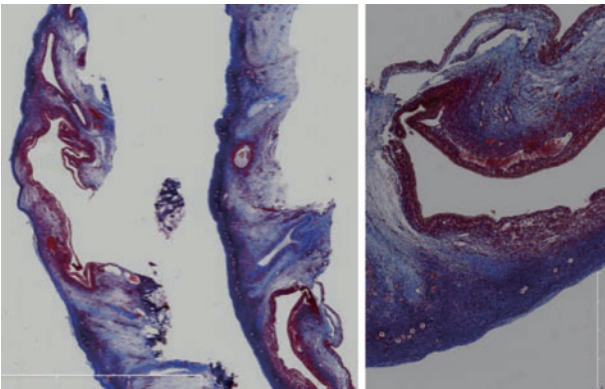


図 17 Stein-Leventhal 症候群

量組織液負荷に対応した構造でもある。事実、高度に筋成分が退縮した状態では、血管との密な関係が露呈してくる (図9)。

また全体の一様な増殖能の喪失は nodular hypertrophy (myoma) を招来し、異所性に“入れ子構造”として miniature uterine complex を生じさせることもある (adenomyosis)。高齢化と共に退縮が強まると腔管内に下降して子宮脱の原因となる。

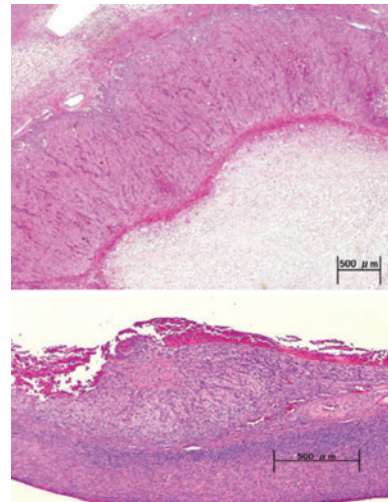


図 18 顆粒膜黄体嚢胞 corpus lutein cyst

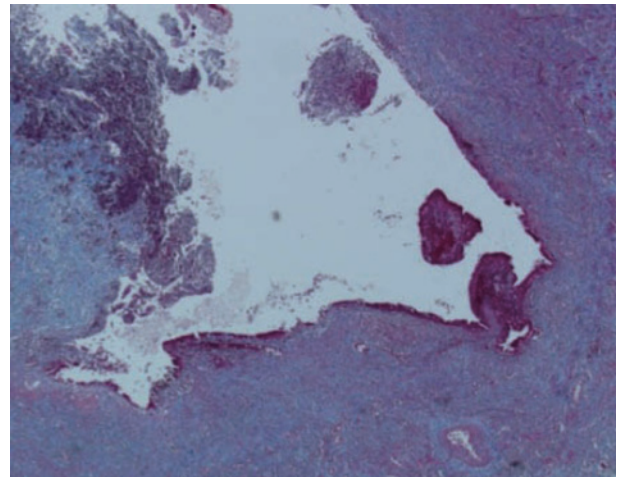


図 19 内膜嚢腫 chocolate cyst

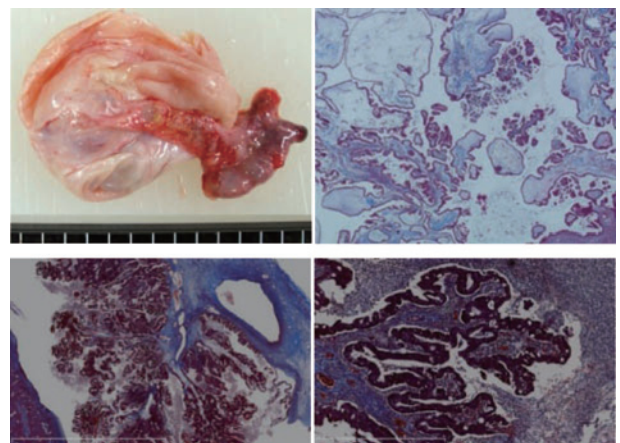


図 20 漿液性腫瘍
上：良性，下悪性。

5. 子宮頸部

Müller管の出口手前に膣円蓋 portio が形成されるが、この場の最大の組織特性は上皮に対する刺激

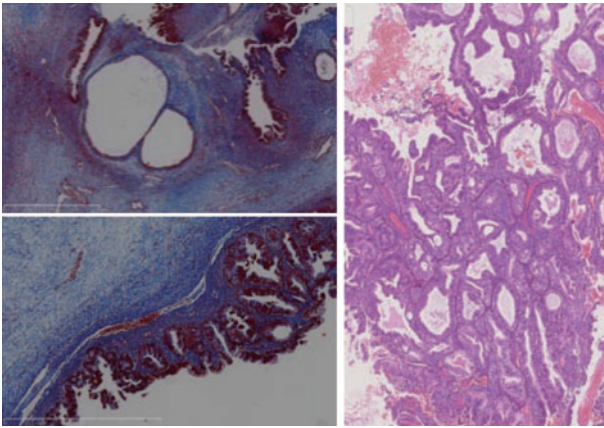


図 21 粘液性腫瘍 mucinous tumor
左：良性/borderline, 右：悪性.

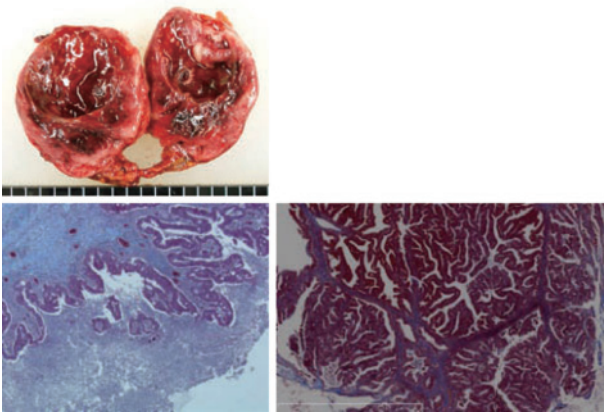


図 22 類内膜癌

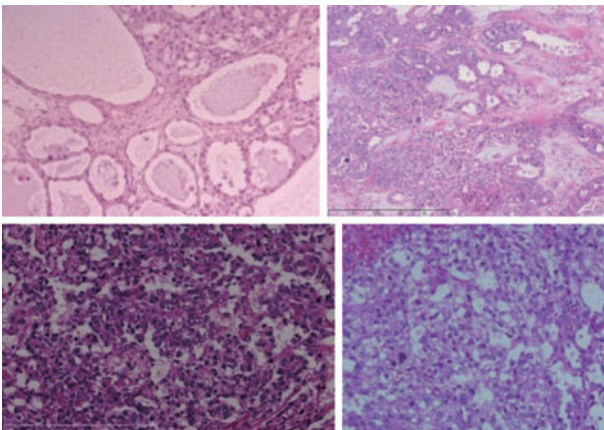


図 23 明細胞腫瘍
左上：良性, 左下：高悪性, 右上：低悪性.

のあり方の激変に対応して円柱上皮と扁平上皮の境界線が確定されることである(図 10)。この移行帯は分娩の寡多で決まるが、多回分娩婦では腔方向に移動するのに対し、高齢とともに内部に挙上していく傾向がある。炎症性病変の好発区間でもあり、そのため dysplasia などの温床になる。性交による papilloma virus 感染が発癌に大きく関与するのは周知の

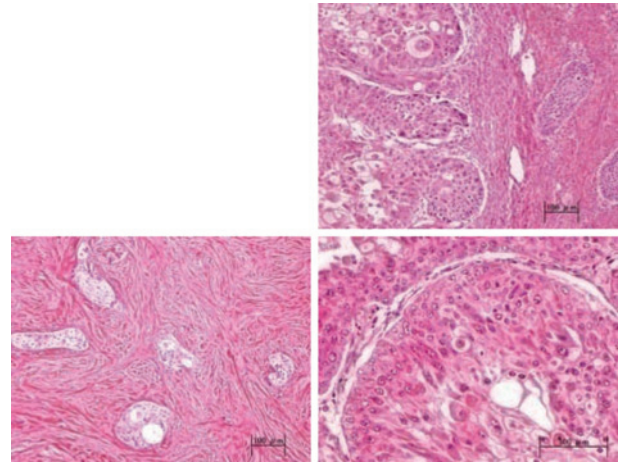


図 24 Brenner 腫瘍
左：良性 右：悪性.

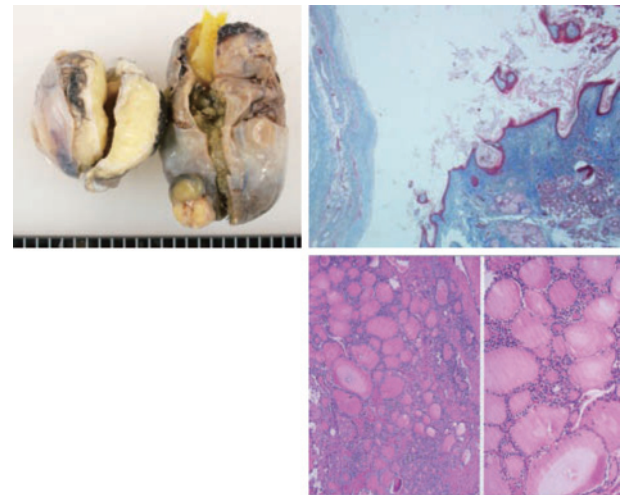


図 25 成熟奇形腫
上：成熟奇形腫, 下：卵巢甲状腺腫 struma ovarii.

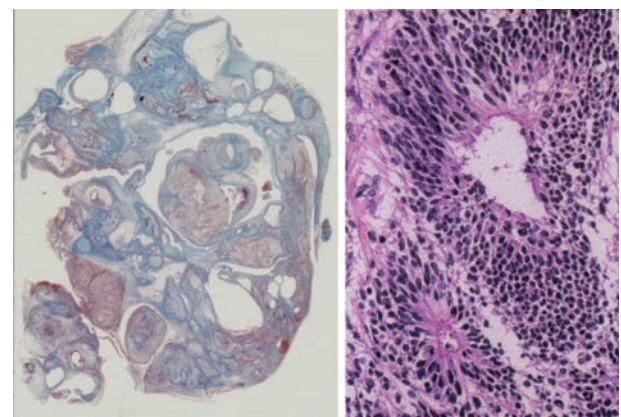


図 26 未熟奇形腫

事実である。

6. 腔

子宮口から腔口まで一定の長さを持った管で、内壁は扁平上皮被覆性である。少数の粘液腺が介在し

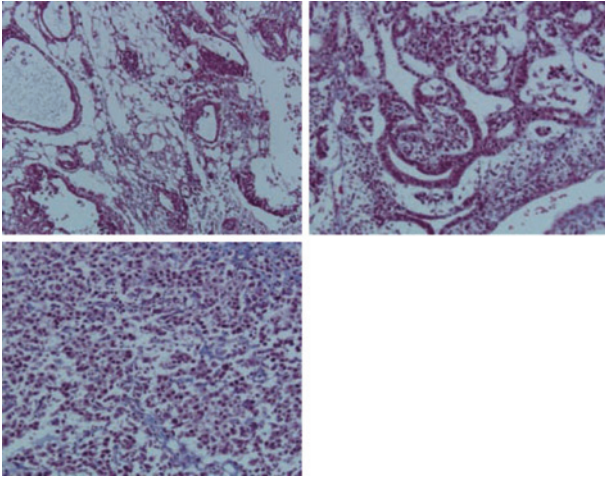


図 27 胚細胞腫瘍

上：卵黄囊腫瘍 yolk-sac-tumor, 下：未分化胚細胞腫 dysgerminoma.

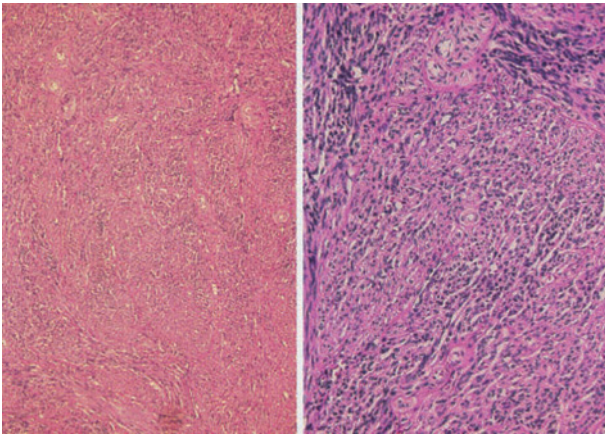


図 28 莖膜細胞腫 thecoma

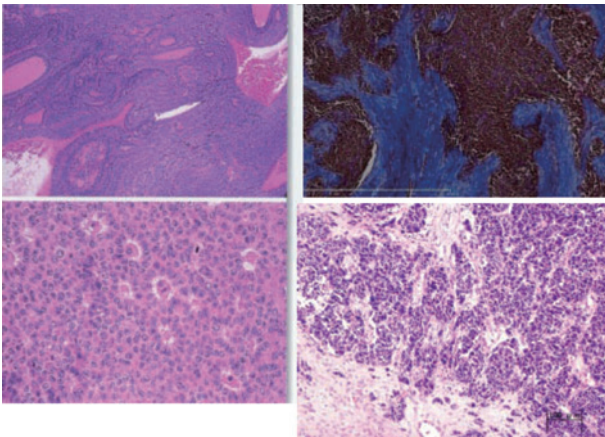


図 29 顆粒膜細胞腫 granulosa cell tumor
左：良性, 右：悪性.

ているが、奥 1/3 までが Müller 管に相応している。

7. 外陰

肉厚花弁状構造は内側の小陰唇と外側の大陰唇に区別されるが、ここには両側面に発達した Bartholin

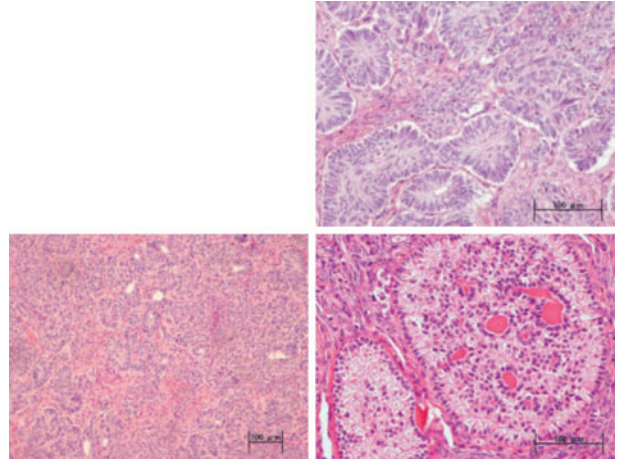


図 30 Sertoli-Leydig 細胞腫

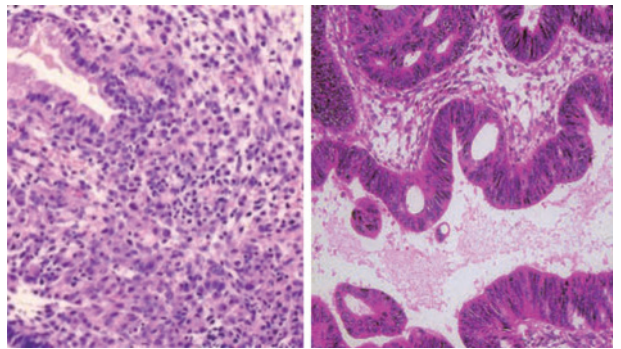


図 31 転移性卵巣癌

左：胃癌 Krukenberg, 右：結腸癌.

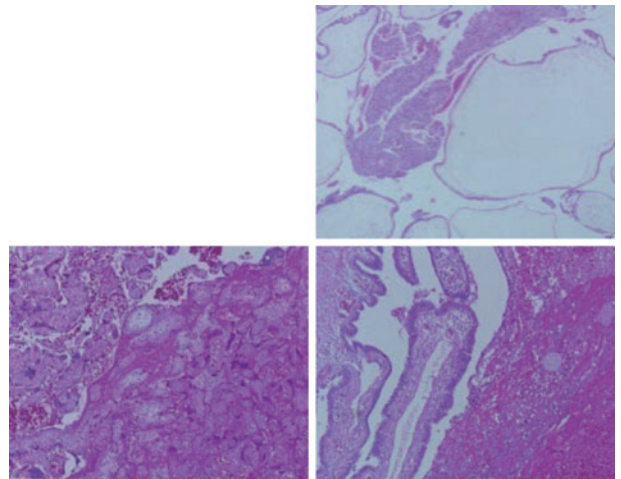


図 32 卵管妊娠 tubal pregnancy

腺などの粘液腺が配在している。この部は皮膚との界面条件ゆえに melanoma などの皮膚の固有疾患に加えて、ここでの病的発現はこの種の腺構造の異変によるものが少なくない。

生殖器疾患概論

以上の組織構造面での縦断的予備考察を基に、以下は疾患を各論的に横断してみよう³⁾。図 11 左は女性性器の病理検体の年齢層頻度である。ここでは

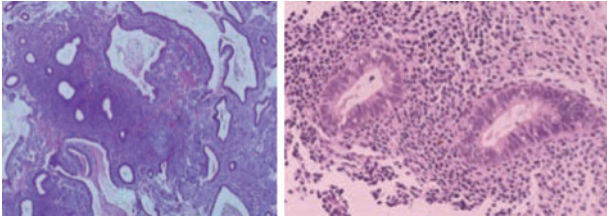


図33 機能性出血 irregular shedding

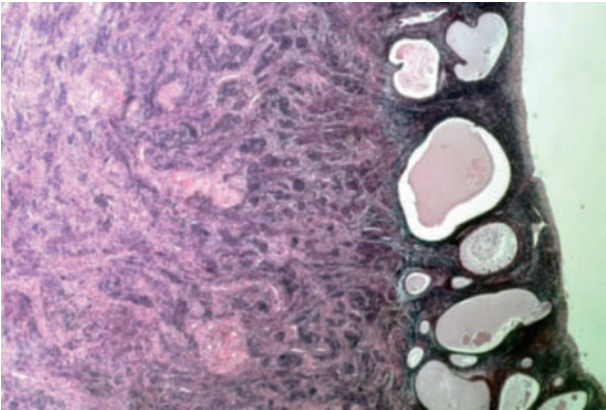


図34 高齢者の内膜萎縮 endometrial atrophy

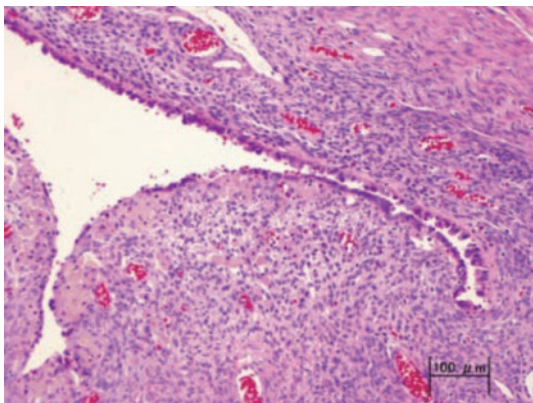


図35 子宮内膜症 endometriosis

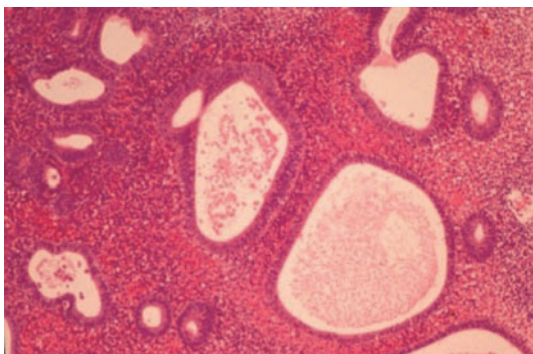


図36 内膜増殖症 endometrial hyperplasia

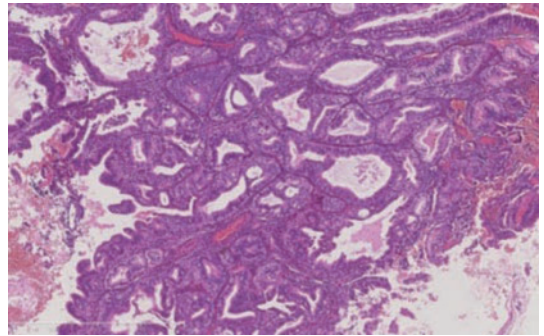


図37 子宮内膜癌 endometrial carcinoma

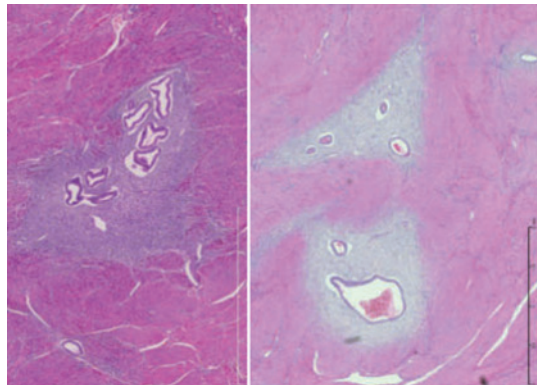


図38 子宮腺筋症 adenomyosis

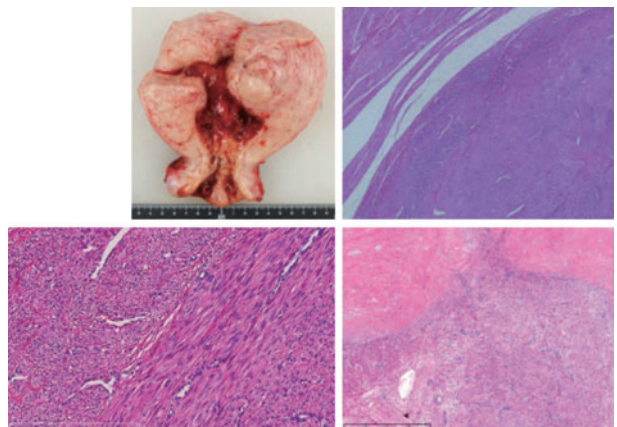


図39 子宮の平滑筋腫 leiomyoma

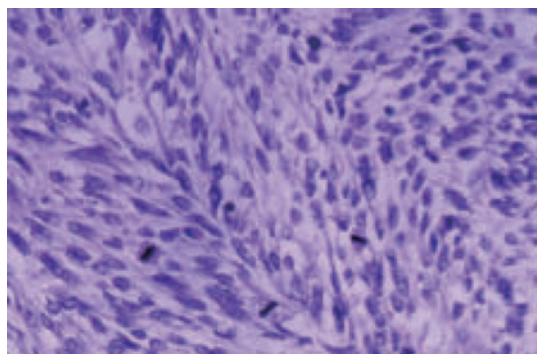


図40 平滑筋肉腫 leiomyosarcoma

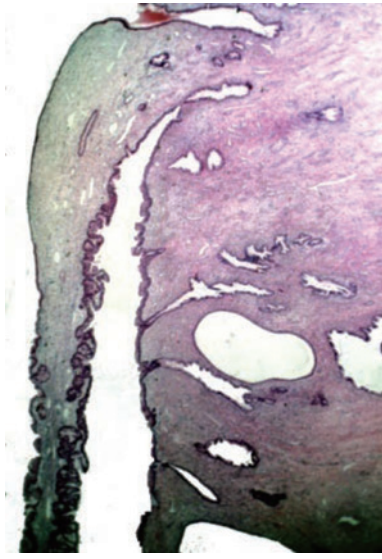


図 41 頸部ポリープ cervical polyp

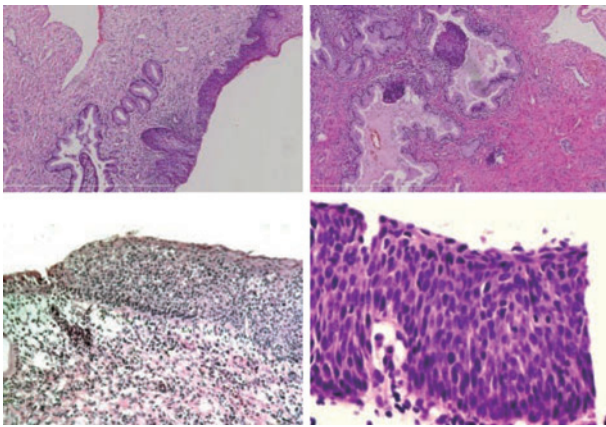


図 42 子宮頸部の異型扁平上皮（軽度，中等度，高度）

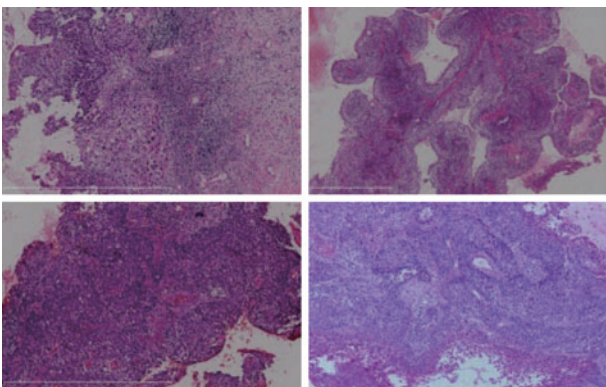


図 43 顕性悪性の扁平上皮癌

1980年を区切りとして前後の年代に分けて表現しているが、共通して30~40歳代の圧倒的な発病性が注目される。生殖年齢の始めと閉経前の更年期に集約している。この現象は乳腺疾患の頻度とも共通して観られ、生殖関連器官が急速に失効していく時期と重なっている。一方、世代と共に頻度のピークが10年ほどシフトしているのは時代嗜好的な環境背

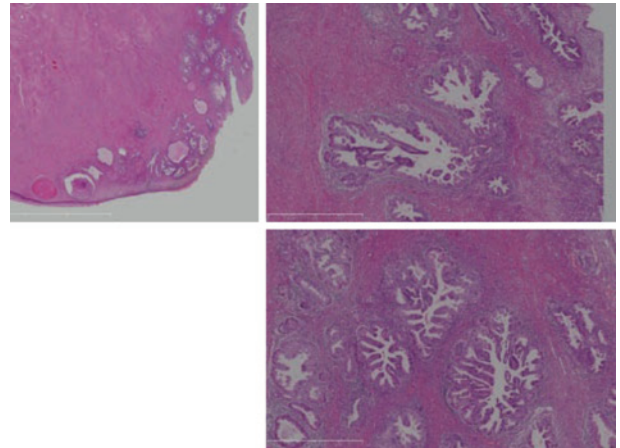


図 44 悪性腺腫 adenoma malignum

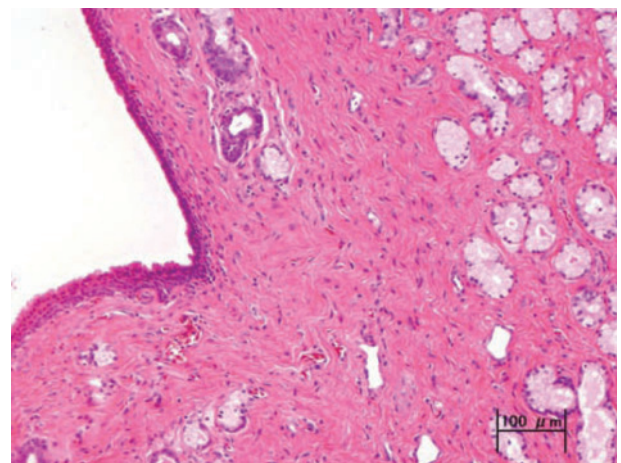


図 45 Bartholin 嚢胞

景を無視できない。図 11 右は疾患部位の頻度である。半数近くを子宮（内膜と筋層が半々）が占め、1/3を子宮頸部、1/5を卵巣が占め、この三者で95%となる。

次にそれぞれの疾患内容を吟味してみよう。図 12 は卵巣疾患である。一般には卵巣疾患は嚢胞性と充実性に分け、それぞれで良性、悪性を区分するのが通常分類である。この図でみると2/3を占める良性疾患では、① dermoid cyst を始めとする奇形腫系、② endometriosis を代表とする化生系と、③ 腹腔上皮陥入腺由来の嚢胞性疾患、がそれぞれ三等分している。①は卵胞成熟と不可分に関係する。圧倒的に多いのは未受精卵の展開する分断的組織形成で、多くは皮膚・鰓弓器官までで、成熟型類皮嚢胞が多く、その癌化は1/100より遥かに低頻度である。これは腸管・神経管の二胚葉構制を採ることが少なく、観察に当たっては表皮に対置する神経板組織を捜す必要がある。時に神経管神経胚細胞を伴う未熟型を観る。②は月経に呼応して内出血するチョコ

レート嚢胞に代表される。その他, theca stroma には諸種の化生組織が潜在する。それらはホルモン活性を示し, 卵胞成熟の支援機能組織の性索間質系として一括されているが, 腫瘍化するのは頻度的に少ない。③は特に卵巣に高頻度に観られるが, 多くは単純嚢胞や良性腫瘍としての漿液性~粘液性嚢胞の形をとる。後二者はそれぞれに境界異形病変を経て悪性へと進展する基盤となるが, 男性性器での杯細胞腫瘍化の相対的高頻度とは対照的である。これは卵発生とは比較にならない精巣での spermatogenesis の圧倒的生産性の高さに由来すると言える。

図 13 は子宮内膜の病理組織検体疾患種である。irregular shedding などの機能性出血が過半数以上を占めているが, 妊娠関連生検例やその他の非特異ケースを除外すると内膜増殖症-内膜癌群は 1 割前後である。これは月経周期との同軌障害の多さを示唆する。一方, 腫瘍性病変をみると 1980 年までの前半で 11.7% (良性 1.6%, 境界型 4.7%, 悪性 5.4%) であった頻度が, 後半では 26.6% (良性 4.5%, 境界型 6.3%, 悪性 15.8%) と倍増している点が注目される。子宮筋層はほとんどが良性の子宮筋腫である。

図 14 は子宮頸部疾患種である。1/3 の頸部ポリープ, 1/2 に迫る dysplasia-borderline-malignant sequence の異常上皮増殖病変, 11% 前後の頸部炎が代表的である。年代記的には後半の dysplasia の著増に注目したい。

以上の項目に比して膣, 卵管, 外陰疾患は生殖器検体の 5% 未満で, 年代記的推移もみられない。

以上は病的 manifestation の誘発 stress 分布を示した。形態表現に関しては, ① Müller 管の固有性質として中胚葉由来の上皮系組織ゆえに stroma への陥入現象を固有性状とする, ②間葉組織の pluripotency を誘発する傾向がある点が特筆される。

生殖器疾患各論

1. 卵巣

原腎管由来の胚細胞発生と卵成熟に機能を特化した両側の楕円体充実器官はその習性とも言える一連の成熟過程の不調が種々の病像を発現させる。それらの二大表現形は嚢胞と腫瘍である。

1) 嚢胞性病変

卵巣嚢胞は mesothelial inclusion によるもの以外は卵胞由来がほとんどである。ここでは, ①単純嚢胞 simple cyst, ②卵胞嚢胞 follicular cyst, ③顆粒膜黄体嚢胞 corpus lutein cyst, ④莢膜黄体嚢胞 theca

lutein cyst, ⑤多嚢胞性卵巣症候群 polycystic ovary syndrome を列挙する。

①単純嚢胞 simple cyst (図 15) は serous inclusion cyst とも称されるが, 単房型で内覆細胞は円柱上皮, 卵管上皮, 時に内膜上皮のことがある。上皮下は一定の厚みを持った硬化性間質のことが多い。

②卵胞嚢胞 follicular cyst (図 16) は内層は顆粒膜細胞, 外層は内莢膜細胞より成り, 単房型, 多発性, 片側性, 両側性を問わず小嚢胞で, 直径 5cm を超えることはない。下垂体性ゴナドトロピンの異常分泌による。多嚢胞性卵巣症候群 polycystic ovary syndrome (図 17) は Stein-Leventhal syndrome とも称し, 女性の数%に観られ決して稀ではない。①持続性無排卵, ② androgen ホルモンの過剰分泌, ③両側卵巣皮質の 10mm 未満の多発性小 follicular cyst の形成とその消失硬化巣の存在によって定義されるが, これは黄体化ホルモン (LH) 依存性の卵巣 androgen 生産過剰による持続性無排卵状態である。組織像は上記③に集約されるが, その結果として卵胞閉鎖や間質莢膜細胞過形成, 被膜肥厚がみられる。

③顆粒膜黄体嚢胞 corpus lutein cyst (図 18) は黄体の融解性小嚢胞で, 単房性, 多数の顆粒膜大型黄体細胞より成り, 一定の経過で消退する。Progesterone の持続のため月経不順の原因となる。

④莢膜黄体嚢胞 theca lutein cyst は多発性両側性の内莢膜層の黄体化した卵胞嚢胞の一種である。高ゴナドトロピン血症による誘発状態とも言える。

⑤内膜嚢腫 endometrial cyst, chocolate cyst (図 19) は卵巣内に異所性に生じたこの嚢胞は内膜間質を伴った腺管上皮より成るものの, 月経に同軌しない adenomyosis のそれとは異なり月経性出血を繰り返す点で他に類をみない機能的嚢胞の一種である。このため組織像は内覆上皮の潰瘍や hemosiderosis 沈着に至る新旧の出血所見を伴う点に特色がある。

2) 腫瘍

子宮癌に次いで多い悪性腫瘍であるが, 複合細胞系より成るゆえに“腫瘍の銀座”と称しても良いほど多種多様な腫瘍が好発する。それに対し他種の病変は比較的少ない。特に嚢胞性腫瘍は良悪性間に対応性を持っているので, 良悪を対置して表示する。ここでは腫瘍の発生組織別に, (1) 体腔上皮性 coelomic epithelial origin, (2) 胚細胞腫 germ cell origin, (3) 性索間質性 sex cord/stromal origin, (4) 転移性 extraneous origin に大別して述べる。

(1) 腹腔上皮系

周期的排卵に伴う被覆上皮の反復離解との関連が強く示唆される(排卵抑制状態では生じにくい)この上皮性腫瘍は全卵巣腫瘍の約60%を占めるが、悪性の90%は上皮由来である。表現型は頻度順に、①漿液性 serous, ②粘液性 mucinous, ③類内膜性 endometrioid, ④明細胞性 clear cell, ⑤移行上皮性 transitional cell に大別できる。大半は非機能性で、非粘液性腫瘍の多くにCA125抗原性を発現する。

①漿液性腫瘍(図20)の発生は20~60歳の広い範囲にわたるが、通常、嚢胞性のcystadenomaの形を取り、単房型、両側性の比率が高い。単層立方上皮で被覆され、ところにより micropapillary 突出を伴う。悪性化には境界期が介在し、low malignant potentialを有する。このstageでは両側発生が他種に比して圧倒的に高率である。組織型は乳頭状突出が上皮の多層化、核異型、核分傍像の亢まりを伴っている。定義では間質浸潤が始まった時点で悪性腫瘍と呼ばれることが多いが、上皮内癌 CIS との鑑別は議論の余地を残している。悪性腫瘍は40~60歳台で35歳未満は稀である。Sexual cystadenocarcinoma は卵巣癌の1/3を占めるが、半数以上は両側性である。柔らかく脆弱な内壁で、しばしば低分化型ほど出血壊死に陥った充実部を混在させる。砂粒体 psammoma body の併発率が高いのもこの腫瘍の特徴である。

②粘液性腫瘍(図21)も基本的には前者に準ずるも、内覆上皮の粘液分泌性高円柱上皮、多房性、巨大化、やや高齢者寄りの好発性に特色がある。良性では壁は薄く、充実部に乏しい。境界型は乳頭状増殖は乏しいものの、充実部が混在し、浸潤との鑑別に苦慮するが、基準は漿液性腫瘍のそれに準ずる。

この粘液性腫瘍に5%ほどではあるが、腹膜偽粘液腫 pseudomyxoma peritonei を合併することがある。これは虫垂粘液嚢腫に伴うそれと同様に腹膜面に粘液含有円柱上皮の小嚢胞が生着する疾患であるが、予後は不良である。

Mucinous cystadenocarcinoma は卵巣癌の約10%で、巨大化したものが少なくない。組織像は高円柱上皮過分泌粘液によって特徴づけられるが、低分化型では胞巣・索状配列、核分傍像の多発、間質浸潤所見が多くなる。

③類内膜腫瘍 endometrioid tumor (図22) は閉経後に好発し、前二者とは対照的に境界型に乏しく大半が悪性である。類内膜腺癌は卵巣癌の約20%を占

め、両側性も1/2~1/3と高率である。組織像は子宮内膜癌と同様で、嚢胞形成に加えて充実性増殖率が高い。子宮内膜癌との合併率が15~50%と高いのもこの腫瘍の特徴である。

④明細胞腫瘍(図23)はかつては mesonephroid 腫瘍として腎癌の亜型と想定されていたが、子宮内膜症や類内膜癌との共存から今日ではそれらとの関連性が注目されている。卵巣癌の10%以下であるが、閉経後に発症し、40%は両側性である。組織像は淡明胞体の hobnail~円柱上皮が、乳頭上皮性嚢胞状から充実性細腺管性に増殖し、しばしば出血壊死を伴う。

⑤ Transitional tumor (図24) はほとんど良性で、密な線維性間質に圍繞された移行上皮様充実胞巣の島嶼状増殖型を示す。Walthard 細胞巣、尿路生殖残渣、卵巣網由来説などが挙げられるが、Brenner 腫瘍と呼ばれる。更年期以降の発生が大半で、顕微鏡レベルの小巣として観られることが少なくない。

(2) 胚細胞系

胚細胞に由来する腫瘍で閉経期後は著減する。全卵巣腫瘍の1/4を占める程、popular である。成人ではほとんど良性の成熟奇形種(皮様嚢腫 dermoid cyst)や成熟嚢胞奇形種であるが、若年~小児期では大部分が悪性という頻度 bias が存在する。

①奇形腫：未受精卵による単独の早発行動が、胚の諸成分の分断的組織化という奇々形態を生み出すことになるが、大半は branchiopharyngeal 分化に及ぶ表皮板とそれに対置する神経板の複合体から成る。

a) 成熟奇形腫(図25a)：卵巣腫瘍の1/4を占める嚢胞性良性腫瘍であるが、ピークが20歳前後の若年層に好発する。大半が皮脂腺、毛・毛嚢などの皮膚付属器を有するが、半数に平滑筋、軟骨、歯、気道上皮を含む。表皮系のみ場合は特に類皮嚢胞 dermoid cyst, thyroglossal duct 系のみは卵巣甲状腺腫 struma ovarii (図25b) と別称する。稀に悪性転化を示すが、3/4は扁平上皮癌で、続いてカルチノイド腫瘍、基底細胞癌、腺癌である。

b) 未熟奇形腫(図26)：胎芽組織を含む(多くは未熟な神経組織や骨・軟骨)三胚葉奇形種で、若年女性に好発する。充実性分葉状増殖を示し、多数の小嚢胞を含む。しばしば骨盤腔転移を示し、高悪性群では予後不良である。

②内胚葉洞腫瘍(卵黄嚢腫瘍) endodermal sinus tumor (yolk sac tumor)(図27a)：未熟卵黄嚢の間

葉に酷似する高悪性腫瘍で30歳未満の若年女性に好発する。組織型は海綿状空隙の網状蜂窩状構造を採り、その中に突出する乳頭状線維血管間質のSchiller-Duval小体は半数以上に観られる。 α -fetoprotein産生腫瘍でもある。

③未分化胚細胞腫 dysgerminoma (図27b)：精巣のseminomaに酷似する未熟胚細胞の髓様増殖で、20歳未満女性の卵巣悪性腫瘍の10%を占める。大型腫瘍のことが多く、glycogen richな腫瘍細胞は淡明で、扁平中心核を有し、粗大な髓様胞巣を成す。seminomaと同様に分隔間質のリンパ球介在が特徴的である。

④絨毛癌：胎盤絨毛の被覆細胞である細胞性およびHCG分泌の合胞体性trophoblast型腫瘍細胞より成る稀な腫瘍で、早熟性徴、月経不順、急速乳房発育を伴って若年層に生ずる。高悪性群だが、一般に化学療法感受性が高い。

(3) 性索間質系

機能性卵巣腫瘍の大半を占めるこの腫瘍は発生途上の性索あるいは間質に由来し、しばしば女性器(顆粒膜細胞と莢膜細胞)あるいはそれらと相同の男性器(Sertoli細胞とLeydig細胞)に分化する特徴を有する。良性から悪性までのspectrumが広い。

①卵巣線維腫 ovarian fibroma：最も多い卵巣間質の良性腫瘍で、閉経前後をピークとするも裾幅の広い発生頻度を示す。硬白色充実性結節で、線維芽細胞と多寡の膠原線維より成る。多量腔水症を発症するMeigs症候群を合併することでも知られる。

②莢膜細胞腫 thecoma (図28)：閉経後の女性に発生する良性のestrogen産生卵巣腫瘍である。5~10cmの灰黄色充実性結節は顆粒状脂質含有の紡錘状~円形の莢膜細胞より成る。間質膠原線維の増生を伴い、胞巣化莢膜細胞を圍繞することもある。一般に不順月経の誘発や乳房腫大を伴い、子宮内膜増殖症や内膜癌を合併することがある。

③顆粒膜細胞腫 granulosa cell tumor (図29)：これも閉経期後の女性に発生するエストロゲン産生腫瘍であるが、前者と異なり局所浸潤や稀に遠隔転移を来すことがあるので、potential malignant tumorとして扱われる。しかし土着性autochthonousが高く、初診時の90%以上は卵巣に限局して発見される。マクロ像は脂質含有黄色顆粒膜細胞腫の黄色域と帯状白色間質域の混成腫瘍で限局性に出血を伴うこともある。ミクロ像は前者は、a) 島嶼状、b) 索状、c) 瀰漫性のバターの増殖型を示し、コーヒー

豆様の有溝長細胞増殖域に偽ロゼット状の花冠配列(Call-Exner体)を伴う点はよく知られた形態特徴である。機能性腫瘍ゆえに内膜増殖症やその癌化を誘発しやすい。

④Sertoli-Leydig細胞腫(図30)：アンドロゲン分泌の精巣胎芽への分化能を有する低悪性卵巣腫瘍で、男性胚細胞腫arrhenoblastoma、アンドロblastoma androblastomaはそのsynonymである。妊娠可能年齢をピークに幅広く発生する。片側性の充実性黄褐色腫瘍で、好酸性胞体の大型Leydig細胞胞巣と充実性未熟細腺管を成すSertoli細胞の索状間質よりなる点に組織像の特徴がある。乳頭上皮や腺管、軟骨などheterogenous tissueを伴うこともある。過半数の機能型では男性化徴候(多毛症、男性型陰毛、陰核肥大、太低声)を呈する。

(4) 転移性腫瘍

頻度は卵巣癌の3%以下であるが、乳癌、結腸癌、胃癌の順である。とりわけ間質内に印環細胞が浸潤するKrukenberg腫瘍(図31a)は75%以上が胃癌由来で、次いで結腸癌(図31b)である。後者は原発巣を巡って判定に苦慮することが少なくない。カルチノイドは腸管カルチノイドの転移のことが多いが、原発性との鑑別に苦慮する。その組織型は転移、原発のいかに問わず、通常のZell Balken構造、すなわち毛細血管を取り巻く網工ネットワーク構造である。

2. 卵管

この内表面の異常に広い迷路状管は急性、慢性を問わず、感染成立の温床でもある。

1) 卵管炎

多くは上行感染で、病原菌として淋菌、大腸菌、クラジミア、マイコプラズマが多い。性器結核もここに初発病変を作りやすい。急性、慢性の炎症像は一般のそれに共通するが、慢性化するとPIDとしてその後の種々の合併症(卵管蓄膿症、卵管閉塞など不妊の原因の一つ)を招来させる。

2) 卵管妊娠(図32)

外妊の95%を占めるほどに圧倒的高率の受精卵着床部である卵管は、炎症や通過運動異常が誘因となるが、壁が薄いだけに容易に卵管破裂を惹起しやすい。組織像は絨毛やtrophoblastなどの胎盤成分の確認である。

3. 子宮内膜

体内で周期的サイクルの最も激しい組織である内膜は月経後の前半の増殖相と後半の分泌相に二分さ

れる。estrogen 刺激下の腺管増生は過伸展、蛇行する腺管と密生細胞増多の間質より成るが、Graaf 卵胞の黄体化に伴う progesterone 分泌下の拡張腺管の鋸歯状分泌上皮と間質の弛緩、脱落膜様の疎鬆化に代表される分泌相を経て、腺管の断裂、好中球遊出性間質融解を特徴とする月経相に入る。経血約 35 ml 後の剥脱表面からは残存上皮の再生、内膜再建の営みが始動する。ここで、妊娠すれば、胎芽由来の trophoblast の分泌する HCG により黄体分泌が持続して、内膜間質の脱落膜化や glycogen-rich な淡明胞体の上皮化が進行する。

1) 機能性出血 irregular shedding (図 33)

「器質性疾患によらない異常出血」の定義によるが、ほとんどは視床下部-下垂体-卵巣系の内分泌異常や卵巣機能不全-特に無排卵性月経-による。それらによる卵巣時計サイクルの乱れやホルモンの分泌異常が標的器官である内膜のあり方に深く干渉する。①月経の不定期発来 irregular shedding はしばしば腺管と間質の機能相のギャップ像や予定にマッチしない組織離断融解像を、② hormonal imbalance の持続はしばしば内膜増生像を誘発する。

2) 萎縮性内膜 (図 34)

卵巣 hormon の桎梏から開放された内膜は機能層を欠いた基底層に退縮し、残存腺管は microcystic に拡張する。間質細胞の胞体は著減している。

3) 急性/慢性内膜炎

通常は病原菌を通さない頸部バリアーの破綻による上行感染によるが、多くは流産、分娩、医原性機器操作の後に合併しやすい。

4) 内膜結核

二次結核の一分象として合併するが、腎結核などに併発して起こることもある。

5) 子宮内膜症 endometriosis (図 35)

「子宮以外の部位に内膜組織が生ずる状態」で、生殖年齢の 3% にみられるが、閉経後に消失する。頻度的には卵巣、子宮付属器、ダグラス窩、時に骨盤腔や肝臓下などの腹膜に生ずることもある。病理発生論では化生説、播種説、血腔散布説などが共存している。組織像は、しばしば嚢胞化を伴う異所性内膜組織の存在であるが、月経周期に伴う出血性消長のためチョコレート嚢胞と化すことが少なくない。腺管・間質の退縮のいかに問わず、 hemosiderosis 性線維化、時に周囲組織との癒着を示すこともある。

6) 子宮内膜ポリープ endometrial polyp

子宮内腔に突出する内膜の局所性過形成組織であ

る。閉経前後に好発し、estrogen 過敏、または progesterone 不応性組織の離解による変化と考えられている。多くは底部に好発し、①周囲の月経周期相に準じない円柱上皮被覆、②腺管の嚢胞状拡張、③線維腫状間質とコイル状拡張肥厚血管より構成される。ただし前癌性に乏しい。

7) 内膜増殖症 endometrial hyperplasia (図 36)

加齢とともに増加し、無排卵性の polycystic ovary や肥満、estrogen の腫瘍や投与など過多局面に好発しやすい。単純腺管増生から異型性増生の一連の段階を辿る内膜全体の内膜増殖である。異型度の多寡により、①単純性 simple 増殖症、②複雑性 complex 増殖症、③異型 atypical 増殖症の 3 型に分類している。①は単層腺管上皮増生で間質に富み、構造的複雑性に乏しく、腺癌に移行するのは 1% 以下であるが、②は細胞異型は乏しいが間質は減少し、大小不均等な腺管構造の複雑な集簇性増殖を示し、3% 以上で癌化する。③は腺管の fusion や back to back 像、管内突出や管芽構造の出現などの構造異型が、細胞異型の充まりを伴うもので、前二者の癌化期間が 10 年レベルであるのに対しおよそ 4 年で 30% 以上が腺癌に移行する。以上は結腸ポリープに観られる過形成-腺腫-carcinoma の多段階発癌進展に相同な事象と言えよう。

8) 子宮内膜癌 endometrial carcinoma (図 37)

女性性器悪性腫瘍の最も多いものの一つであるが、病理発生は子宮内膜が持続的に estrogen 刺激に晒されていることと関連する。肉眼像はび慢性またはポリープ状で、しばしば出血性壊死を伴うが、組織型は全体が腺組織で構成された類内膜癌 endometrioid ca で、高分化 (grade 1) ~ 低分化 (grade 3) が約 6 割を占めるが、扁平上皮混在型が全体の 1/3 を占める。この型の高分化型は adenoacanthoma、低分化型は adenosquamous carcinoma と呼称された。前二群に対し漿液型、粘液型、明細胞型、分泌型、癌肉腫は比較的稀である。

9) 癌肉腫 carcinosarcoma

ここで注目したいのは内膜に稀に遭遇する多胚葉性の悪性腫瘍の発現である。冒頭で述べたように女性生殖器の出自が中胚葉性 Müller 管で、そこに多様な組織分化の異常負荷 stress が加わって仮設的機能の遂行を強いている。それだけに増殖 control の失調は carcinoid を含めて一胚葉を超えた abnormal histogenesis に類落する potential を内蔵していると言えよう。就中その好発部位は卵巣と子宮なので

ある。

4. 子宮筋層

1) 子宮腺筋症 adenomyosis (図 38)

子宮筋層深部に内膜組織が存在する状態であるが、摘出子宮の 1/5 に認められ、比較的稀ではない。組織像は腺組織と内膜間質より成るが、周期出血の hemosiderosis を欠き、この点が子宮内膜症 endometriosis と異なる。多くは底部の集塊として出現するが、小規模ながら漿膜下型や内膜下型を示すこともある。多くは無症状なるも大型化すると不整出血や骨盤痛を招来する。adenomyoma の形をとったり、前癌性を示すことは極めて稀である。

2) 子宮筋腫 (図 39)

子宮平滑筋の結節性増殖で、女性生殖器の最も高頻度の病変である。小結節は成熟女性の 75% 以上にみられ、大半は閉経後は消退に向かう。発生部位は最も多い筋層内型や漿膜下、内膜下、頸部と大別される。無自覚性ゆえに時に巨大化していることがある。組織型は縦横錯綜する compact な筋束群よりなるが、胞体成熟度において hypertrophic type から胞体退縮ゆえの hypercellular regressive type など様々である。虚血性間質硬化が極度に進んだ硬化性結節も少なくない。棍棒状核は神経腫のそれとは対照的に両端鈍で、細胞の異型性に乏しく mitosis & apoptosis 活性も極めて低い。

3) 平滑筋肉腫 (図 40)

筋腫より 10 歳高齢側に頻度分布のピークを示す悪性筋腫で、周縁の不明瞭性、比較的多い娘結節に加えて、最も悪性徴候として重視されるのが、核分倍率 mitosis index の高さである。大型化しやすく、頸部側筋腫ほど悪性例が充まる傾向がある。

5. 子宮頸部

この部の三大病変は炎症、ポリープ、腫瘍である。

1) 子宮頸管炎

急性、慢性があるが、内在性の細菌や連鎖球菌、ブドウ球菌、腸球菌により生ずる。急性では好中球遊出を伴う浮腫性間質を呈するのに対し、慢性ではリンパ・形質球主体の細胞浸潤と腺管の時に扁平上皮化生を伴う増殖性炎症のパターンをとることは通常の炎症と変らない。

2) 頸部ポリープ (図 41)

最も popular な頸管粘膜の fibroepithelial polyp の一型で、子宮口に下垂するが、その構成の多くは円柱上皮被覆の頸部間質塊である。しかし扁平上皮化生や腺増生、Nabothial 粘液嚢胞腺管を有するこ

ともある。同じ頸部ポリープであっても内膜間質型の endometrial polyp や妊娠時の脱落膜間質の decidual polyp とは鑑別を要する。ただし癌性変化はほとんど観られない。

3) 扁平上皮性腫瘍

異型上皮 (軽度, 中等度, 高度) (図 42) から顕性悪性の扁平上皮癌 (図 43) までの進展途上像を包括する。女性悪性腫瘍の中で最も多く、サーベイランスの向上により死亡率が激減する領域だけにその理解が必須である。実践的には、①頸部上皮内腫瘍 (cervical intraepithelial neoplasia ; CIN), ②微小浸潤扁平上皮癌 (microinvasive squamous cell carcinoma), ③浸潤扁平上皮癌 (invasive squamous cell carcinoma) に大別される。①は多性交や早期性交との関連が強く示唆される。ウイルス性発癌が目されるが、HPV16, 18, 31, 33, 35 などが分離されている。異型性から carcinoma in situ (CIS) に至る一連の過程で、軽度, 中等度, 高度の三段階を区別し、一般に CIN-1 は上皮の基底層側 1/3 の異型上皮化, CIN-2 は表層近くまで, CIN-3 では全層にび漫性に異型細胞に占められるものをいう。細胞異型性の程度により、その線引きは多少移動する。各相とも平均 10 年前後で CIS に移行し、CIN-3 の 1/5 は 10 年以内に浸潤癌に進展するといわれている。②子宮頸癌進行期分類の初期段階 Ia 期に相応し、脈管侵襲やリンパ節転移はみられず、単純子宮全摘で完治する stage である。③一般に先行病変の CIN から進展するが、通常境界明瞭な結節性ないし潰瘍性病変として現れ、大部分は充実性の大型悪性扁平上皮より成るが、一部は癌真珠を伴うこともある。血行性に拡がることはないが、貫壁性に子宮周囲の parametrium に進展し、尿路閉塞を合併しやすい。

4) 腺癌

同域の悪性腫瘍の 10% 程度であるが、発見年齢は平均 56 歳と高い。時に CIS と併存し、多く HPV 感染が確認される。

5) 悪性腺腫 adenoma malignum (図 44)

頸腺の高分化腺管上皮による microcystic adenosis の形をとるが、名詞-形容詞矛盾の名称にその性格が端的に現れている。異型性が少ないため一見、良性にみえるも、ゆっくりした発育を止めず、壁内を置換する程に次第に拡がるのが特徴で、診断に際して病理診断医間の意見の齟齬の多い腫瘍である。

6. 腔

腔は扁平上皮で内覆された円筒であるが、腔カン

ジタ症、白斑症に加えて、円柱上皮によって置換される陰腺症 vaginal adenosis と扁平上皮癌、稀に胎児性横紋筋肉腫（ブドウ状肉腫）が挙げられる。陰腺症は妊娠早期の diethylstilbestrol (DES) 投与との関連があり、稀に明細胞癌に進展することが知られている。

7. 外陰部

1) 外陰部感染症

通常の皮膚と異なり、性交時感染の窓口と成りやすい。性感染症の代表的なものは細菌ではグラム陰性桿菌および球菌の類いで、鼠径部肉芽腫の calymmatobacterium, gardonella vaginalis, 軟性下疳菌、淋病の淋菌、スピロヘータでは梅毒の treponema pallidum, クラミジア、マイコプラズマが挙げられよう。これらは上行性感染を経て急性卵管炎、卵管蓄膿症、卵管卵巣膿瘍など、その後の慢性合併症の起点となる骨盤内炎症性疾患（pelvic inflammatory disease；PID）の誘因として注目される。

一方、ウイルスでは尖圭/扁平コンジローマのヒトパピローマウイルス、性器ヘルペスの単純ヘルペスウイルス 2 型、伝染性軟属腫ウイルスが代表的である。原虫では陰トリコモナス症が知られている。

性行為によらない感染症としては放線菌症や結核、カンジダ症が挙げられるが、これらは AIDS などの易感染性個体に好発しやすい。

2) Bartholin 腺嚢胞 (図 45)

左右に対置する Bartholin 腺は潤滑ムコイド物質産生に供しているが、導管が閉塞しやすく貯留嚢胞を形成、更にブドウ球菌などの感染を受けやすい。

3) 皮膚疾患

硬化性苔癬 lichen sclerosus, 白斑症としての squamous hyperplasia があるが、上皮内癌から扁平上皮癌への進展はいつも危惧される。この亜型に HPV-6 起因の疣贅状癌や高齢者女性に好発する extramammary Paget disease が挙げられる。悪性黒色症も生じやすいが、これらは皮膚病理アトラスを参照されたい。

あとがき

女性生殖器疾患は比較的単調な男性性器のそれに比して病的表現の多種多彩さに驚かされる。これも卵成熟の卵巣から moratorium 器官としての子宮内膜、頸腔管への Müller 管分化に負荷された区間分化を横軸に、各区部での lunar clock に同軌せる異常な

までの組織振幅を縦軸として展開される集約的な性の営みに帰すことができる。三木¹⁾はその高著で人に限らず生命個体が「食」と「性」に翻弄されることを生体観の本軸に据えて生命を論述しているが、組織アトラスに展開された異常事態の多彩性からも普く首肯・実感できよう。

また生殖器疾患の大半が、乳腺疾患と同様に、思春期から懐妊へのリズム的準備の上昇期と、関連器官セットの店仕舞的な更年期退行期に集約している点は、植物器官としての消化器系や動物器官としての神経系の疾患発生とは一線を画する点で示唆的である。

なお、本稿はあくまでも医学教育的配慮から通史的なまとめに留意しており、日常診療面からの鑑別診断上の記載は極力避けたため、病理専門医の方々からはご不満な面が多々あり得ることをお断りして擲筆したい。

謝 辞

本稿をまとめるに当たって使用した組織像の大半は筆者が往年の東京女子医科大学病理学学生実習用の資料からの採録であるが、一部は他施設のご協力を仰ぐことになった。特に、慈恵会医科大学産婦人科学の田中忠夫教授、安田基彦教授のご好意による高著「産婦人科病理アトラス」⁴⁾からの転用(図 24, 25 下, 26, 28, 29 左, 30, 31 左, 右)により不適・不足面を補填することが可能となり、ここにあらためて両教授に深甚の謝意を表したい。

疾患の通念的な記載に関しては Rubin⁵⁾, Robbins⁶⁾, 更に専門的には Ackerman⁷⁾のすぐれた成書を参考にさせて載いた。

文 献

- 1) Dawkins R: The Selfish Gene, Oxford Univ. Pr. Oxford (1981)
- 2) 三木成夫: 「生命の形態学」, うぶすな書院, 東京 (1990)
- 3) 山田律子, 河上牧夫, 鈴木正章ほか: 卵巣の自然歴 日本病理学会総会 (2004)
- 4) 「婦人科腫瘍病理アトラス」(安田 允, 田中忠夫監, 東京慈恵会医科大学産婦人科教室編), 金原出版, 東京 (2003)
- 5) Rubin E: Essential Pathology. 「カラー基本病理学」, 河原 栄, 横井豊治監訳. 西村書店, 東京 (2004)
- 6) Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Robbins Pathologic Basis of Disease, 5 ed. Saunders (1994)
- 7) Rosai J: Ackerman's Surgical Pathology, Mosby (1996, 2005)