症 例

卵巣原発移行上皮癌の 1 例

——捺印ならびに腹水の細胞像——

横道 憲幸¹⁾ 戸澤 晃子¹⁾ 大原 樹¹⁾ 星川 咲子²⁾小池 淳樹³⁾ 高木 正之⁴⁾ 木口 一成¹⁾ 鈴木 直¹⁾聖マリアンナ医科大学産婦人科¹⁾, 同 病院病理部²⁾, 東海大学医学部付属八王子病院病理診断科³⁾,聖マリアンナ医科大学診断病理学教室⁴⁾

背景：卵巣原発の移行上皮癌は卵巣癌のなかでも比較的まれであり，捺印細胞診や腹水細胞診について報告はあるものの，細胞像に関する一定の見解が得られていない．今回卵巣原発移行上皮癌の 1 例を経験し，卵巣腫瘍捺印細胞診や腹水細胞診の特徴等に関して考察したので報告する．

症例：72 歳，女性．半年前からの腹部腫瘤感のため受診．臍上まで及ぶ腹部腫瘤を触知し，画像検査上，両側卵巣に一部充実性部分の混在する嚢胞性病変を認め，卵巣癌疑いで開腹手術を施行した．迅速病理診断では悪性腫瘍と診断した．卵巣捺印細胞診では腫瘍細胞はシート状～乳頭状の細胞集塊や裸核状を呈し，核異型が強く，同様に腹水細胞診では腫瘍細胞は N/C 比が高く，結合性の強い乳頭状集塊が多数認められた．病理組織学的に間質の浸潤を伴う尿路上皮様の異型細胞の増殖を認め，プレナー成分を認めず，さらに免疫染色の結果から卵巣原発移行上皮癌と診断した．

結論：今回，卵巣腫瘍捺印細胞診では表層上皮性悪性腫瘍を考えたが，組織型の推定は困難であった．卵巣原発移行上皮癌の細胞所見の定義は一定しておらず，その特徴を明らかにするにはさらに症例の蓄積が必要である．

Key words : Ovary, Transitional cell carcinoma, Ascites, Imprint smear, Case report

I. はじめに

卵巣原発の移行上皮癌 (primary transitional cell carcinoma) は表層上皮性・間質性腫瘍に分類され，卵巣癌全体の 0.38% を占める比較的まれな疾患である¹⁾．今回，術後病理検査にて移行上皮癌と診断したが，卵巣腫瘍捺印細胞診や腹水細胞診では組織型の推定が困難であった 1 例を経験したので報告する．

II. 症 例

患 者：72 歳，女性，2 経妊 2 経産，閉経 53 歳．

主 訴：腹部腫瘤感．

既往歴・家族歴：特記すべきことなし．

A case report of transitional cell carcinoma of the ovary

Noriyuki YOKOMICHI¹⁾, M. D., Akiko TOZAWA¹⁾, M. D., Tatsuru OHARA¹⁾, M. D., Sakiko HOSHIKAWA²⁾, C. T., I. A. C., Junki KOIKE³⁾, M. D., Masayuki TAKAGI⁴⁾, M. D., Kazushige KIGUCHI¹⁾, M. D., Nao SUZUKI¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, St. Marianna University School of Medicine

²⁾Department of Hospital Pathology, St. Marianna University Hospital

³⁾Division of Diagnostic Pathology, Tokai University Hachioji Hospital

⁴⁾Department of Diagnostic Pathology, St. Marianna University School of Medicine

論文刷請求先 〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2 の 16 の 1 聖マリアンナ医科大学産婦人科 横道憲幸

平成 24 年 1 月 12 日受付

平成 24 年 7 月 2 日受理

Photo. 1 T2-weighted magnetic resonance imaging with gadolinium enhancement showing right ovarian tumor mass (arrow).

現病歴：6 ヶ月前から自覚する腹部腫瘤感のため近医を受診。卵巢腫瘍が疑われ、精査目的で当院紹介受診となった。腹部に臍上まで及ぶ腫瘤を触知し、画像検査上両側卵巢に一部充実性部分の混在する嚢胞性病変を認め、卵巢癌が疑われ精査加療目的に入院となった。内診では、子宮は前傾前屈、鶏卵大で、両側付属器に一塊となった新生児頭大の腫瘤を触知した。血清腫瘍マーカーは CA125 が 2,300 U/ml, CA54-61 が 14,400 U/ml と高値を示した。腹部 MRI 検査では右卵巢は小児頭大 (Photo. 1), 左卵巢は鵝卵大に腫大しており、両側性の卵巢腫瘍と考えた。腫瘍内部は、充実性部分と嚢胞性部分が混在しており、隔壁構造を認めた。CT では肺転移や肝転移はなく、リンパ節腫大も認めなかったが、肝脾周囲に腹水貯留があり、深部静脈血栓症と肺静脈血栓塞栓症を合併していた。以上より、深部静脈血栓症と肺静脈血栓塞栓症を合併していたため下大静脈フィルターを挿入後、手術を施行した。

開腹所見では子宮は正常大、右卵巢は小児頭大、左卵巢は鵝卵大であり、臍部腹膜に 2 cm 大の腫瘤が 1 個、横隔膜表面に 1 cm 大の腫瘤が 2 個、大網にも 2 cm 以下の腫瘤が 5~6 個散在し、さらに上行結腸腸間膜にも 2 cm 大の腫瘤が 1 個と腹腔内に散発する播種巣を認めたため、腹式単純子宮全摘術、両側付属器切除術、大網切除術、腸管膜部分切除術を施行した (sub-optimal 手術)。リンパ節は触診上腫大を認めなかった。迅速病理診断では悪性腫瘍 (ブレンナー腫瘍や性索間質系腫瘍の疑い) と診断された。術後診断は transitional cell carcinoma (TCC) pT3cNxM0 (ダグラス窩に 2 cm 以上の播種あり) であった。

Photo. 2 Cytological findings of intraoperative ascites smears. a : Cancer cells show high N/C ratios and papillary clusters (Pap. staining, $\times 100$). b : Cancer cell clusters contain calcification (arrow) (Pap. staining, $\times 400$).

III. 細胞所見

術中腹水細胞診では N/C 比が高く、結合性の強い乳頭状集塊が多数認められ (Photo. 2a), 集塊上には石灰化小体を認め (Photo. 2b), 陽性 (推定診断は carcinoma, 組織型は判定困難) の診断であった。

摘出腫瘍断面の卵巢腫瘍捺印細胞診では、腫瘍細胞は、軽度の重積と一定方向に流れのみられるシート状配列を示す集塊や乳頭状構造を呈し、裸核状の核を有する細胞が認められた (Photo. 3a)。細胞質はライトグリーンに淡染し、辺縁不明瞭であった。核は類円形~楕円形で、大小不同著明であった。核縁は薄く、核クロマチンは細顆粒状で均等に分布し、核小体が 1~少数個認められた (Photo. 3b)。一方、

Photo. 3 Cytological findings of intraoperative imprint smears.

a : The imprint cytology shows papillary clusters (Pap. staining, $\times 100$). b : High power view of 3a showing tumor cells with irregularly shaped nuclei, fine granular chromatin, and nucleolus (Pap. staining, $\times 400$). c : Cell cluster shows in part sheet-like pattern (Pap. staining, $\times 100$). d : High power view of Photo. 3c (Pap. staining, $\times 400$).

別の視野では弱拡大像では重積性があり、乳頭状あるいは樹枝状の細胞集塊の形態の方が多くみられ、鑑別として高分化型の類内膜腺癌が考えられた。組織像でみられる lumen といわれる管腔構造は捺印細胞診では認めなかった (Photo. 3c, d)。

IV. 病理肉眼・組織所見

肉眼所見：右卵巢腫瘍は $17 \times 9 \times 15$ cm 大、内部は白色充実性、肉眼的に出血、壊死を認めた (Photo. 4c)。左卵巢腫瘍は $9 \times 7 \times 5$ cm 大で同様の所見を認めた (Photo. 4d)。

組織所見：弱拡大像では、癌細胞が正常尿路上皮に類似した重層構造を呈しており、血管を伴う結合組織の周辺に腫瘍細胞が増生する乳頭状構造を呈していた (Photo. 5a)。

また中拡大の像では、尿路上皮癌に特徴的な lumen といわれる構造が散見された (Photo. 5b)。強拡大の像では核異型の強い所見と充実性部分が多い所見が存在していた。以上より、尿路上皮癌の診断基準²⁾に従って、urothelial carcinoma, high grade (細胞異型および構造異型は G3) に相当することから、TCC of the ovary, papillary type, G3 と診断した。なお、今回の症例では病理組織学的に卵巢間質の浸潤を伴う移行上皮巢の増殖がみられ、良性、境界領域のブレンナー成分を認めず、また一部正常な卵巢組織の存在が確認され、他の組織型の癌の混在を認めなかったことから純粋型と考えた。免疫染色学的にも腫瘍細胞は CK7 陽性、CA125 陽性、CK20 陰性、CEA 陰性を示した。

Photo. 4 Macroscopic findings.
a : Uterus and right and left ovarian tumors. b : Omentum. Solid tumors are palpable in several part. c, d : Cut surface of the right and left ovarian tumor masses. The tumors are solid, yellow, white, and accompanied by hemorrhage or necrosis.

Photo. 5 Histological findings.
a : The papillae are lined with epithelial cells more than 3 to 6 cell layers thick and with cellular features similar to normal urothelium (H. E. staining, $\times 100$). b : "Lumen pattern", which is recognized a characteristic of urothelial carcinoma, can be seen (arrow). c : Irregularly shaped nuclei contained in solid parts of the tumor suggest G3.

Table 1 Imprint cytological findings of ovarian tumor

	Kato (2004)	Saito (2005)	Tanaka (2005)	Ichikawa (2010)	The present case
Nucleus	round to oval, anisokaryosis	round to oval, anisokaryosis	No atypia	round, anisokaryosis	round, anisokaryosis
Chromatin	fine granular	showing proliferation	—	coarse granular	fine granular
Nucleolus feature & number	eosinophilic, one or a few	very large, one or two	—	small	one or a few
Cell arrangement	clustered or scattered	atypical clusters with 8-10 layered cells	Sheet-like cluster, aggregated	Sheet-like cluster, aggregated	Sheet-like cluster, dendritic pattern
Cytoplasm	pale, ill-defined, partially varying in size and shape	—	pale, varying in size and shape	pale	pale, ill-defined
Nuclear grooves	—	absent	present	unclear	unclear

Table 2 Cytological findings of intraoperative ascites smears

	Abe (2006)	Ichikawa (2010)	The present case
Nucleus	round to oval, small	round to oval, small	round, small
Chromatin	—	hyperchromasia	hyperchromasia
Nucleolus	—	small	small
Cell arrangement	Isolated or aggregated	Sheet-like	papillary
Cytoplasm	opaque	relatively abundant	relatively abundant
Nuclear grooves	present	absent	unclear

V. 考 察

移行上皮癌はそのほとんどが尿路系原発であり，卵巣原発はまれである．卵巣移行上皮癌は WHO や日本の卵巣腫瘍取扱い規約による分類で，悪性移行上皮癌のうち，背景に良性または境界悪性のブレンナー腫瘍成分を欠くものと規定されている³⁾．

卵巣原発移行上皮癌は単一あるいは，混在型上皮性悪性腫瘍の構成成分として発生する．いずれの場合も組織学的特徴から他の卵巣腫瘍と区別することは可能である．移行上皮癌では組織学的特徴として血管を伴う結合組織の周辺に腫瘍細胞が増生する乳頭状構造を呈し，嚢胞内腔の腫瘍細胞の表層は平滑で，比較的豊富な細胞質を有し，細胞境界は明瞭で，核溝がみられるのが特徴である．卵巣原発の移行上皮癌と尿路系原発の尿路上皮癌は組織型が類似しているが，免疫組織染色では異なるパターンを示す．尿路系原発では cytokeratin20 と CEA がほぼ陽性となり，卵巣原発では cytokeratin7 が陽性となる⁴⁾．

今回，組織診から移行上皮癌，中でもまれな純粋型と診断された本症例において，捺印細胞診，腹水細胞診の細胞像に関して検討を行い，緒家の報告と対比し，考察してみ

た．卵巣移行上皮癌の細胞像に関する報告は，捺印細胞像の報告が 4 例⁵⁻⁸⁾，腹水細胞像の報告が 2 例^{8,9)}あったのみであった．これまでに報告のあった捺印細胞の特徴を Table 1 にまとめた⁵⁻⁸⁾．本症例の捺印細胞診ではシート状～乳頭状の細胞集塊や裸核状の細胞の存在を呈し，軽度の重積や一定方向に流れのみられるシート状配列を認めた．また，核異型が強いのが特徴であり，これは Table 1 にあげられた諸家らの報告とおおむね矛盾しないものであった．

また，腹水細胞像の特徴について，腫瘍細胞は孤立性で重積していることが多く，一部は平面的結合を示して出現し，核は小型で N/C 比は高く，核縁の切れ込み，核のくびれなど核形が不整で，核溝を有し，核クロマチンが強く濃染しないことであるとの阿部らの報告がある⁹⁾．一方，市川らの報告では細胞質が比較的豊富で核溝は認めず，核クロマチンの増量や小型核小体を認める点が阿部らと異なっており，これらの細胞像の相違を TCC の分化度の違いによるものであるとしている⁸⁾ (Table 2)．本症例の腹水細胞診では結合性の強い乳頭状集塊を多数認め，石灰化も認められた．腫瘍細胞は N/C 比が高く，異型が強かった．これらの所見は本症例が TCC，grade 3 であり，悪性度が高かったためと考えられる (Table 2)．今回，細胞の所見から良

悪性の鑑別を診断することが可能であったが、組織型として漿液性腺癌や類内膜腺癌が鑑別にあげられたものの、細胞像から移行上皮癌を推定することは困難であった。尿路上皮癌の組織にみられる特徴的な lumen とは内腔のことであるが、これは類内膜腺癌の管腔と似た構造となっているため、捺印細胞診において両者の鑑別が困難な原因の一つと考えられた。

一方、尿路上皮系腫瘍が最も多い膀胱腫瘍の細胞診との対比についても考察した。膀胱尿路上皮系腫瘍の、特に尿路上皮癌は個々の細胞所見だけでは尿路上皮癌と判定できる特徴所見に乏しく、組織型は検体の採取部位や、また他の癌を否定できるかによって推定できることも多い。また、尿路上皮癌のなかには扁平上皮癌や腺癌への分化、移行、混在を示すものがあり、これらの細胞を認めた場合には尿路上皮癌の診断が困難となる¹⁰⁾。以上からも、卵巣腫瘍は組織型が多種にわたり、鑑別診断がより困難となる場合が多いが、卵巣移行上皮癌においても所見の出現パターンで鑑別できる可能性もあるため、細胞診で卵巣移行上皮癌も念頭に置く必要があると考えられた。

Abstract

Background : Primary transitional cell carcinoma (TCC) of the ovary, a surface epithelial-stromal tumor, is a relatively rare histological type of ovarian cancer. A few cases of imprint cytology and ascetic cytology of TCC have been reported, but cytological consensus is lacking. We report on a primary ovarian TCC case with intraoperative ascites and imprint smear cytology.

Case : A 72-year-old woman with a 6-month history of lower abdominal fullness was referred to our hospital. Radiography showed bilateral ovarian cancers consisting of cystic and solid parts. Rapid histological findings, during abdominal surgery, showed a malignant (suspected Brenner or cord/stromal) tumor. Imprint smear cytology showed sheet or papillotubular arrangements, apparently naked nuclei and nuclear atypia.

Intraoperative ascites also showed numerous papillotubular binding clusters with an increased nuclear/cytoplasmic ratio. We diagnosed primary TCC of the ovary because, in addition to the immunohistochemical findings, histological examination showed proliferating transitional clusters with interstitial infiltration. No benign or borderline Brenner tumor components were observed. Partially normal ovarian tissue was also demonstrated.

Conclusion : We assessed surface epithelial malignant tumors from imprint smear cytology findings, but estimating the histological type remained difficult. Although TCC is a relatively rare ovarian cancer, further examination is needed to reveal its cytological features.

文 献

- 1) 宇津木久仁子. わが国における卵巣癌の各組織型頻度. 産婦人科の世界 2007; 59 (増刊号): 98.
- 2) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 編. 泌尿器科・病理・放射線科 腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約 第1版. 東京: 金原出版; 2011.
- 3) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 編. 卵巣腫瘍取り扱い規約 第2版. 東京: 金原出版; 2009.
- 4) Ordonez, N. G. Transitional cell carcinoma as of the ovary and bladder are immunophenotypically different. Histopathology 2000; 36: 433-438.
- 5) 加藤智美, 小川史洋, 清水禎彦, 鎌田孝一, 満木凡子, 望野唯明・ほか. 日臨細胞誌 2004; 43 補冊: 517.
- 6) 齊藤良明, 柳本邦雄, 中村祐司, 前本直子, 大庭孝男, 大塚俊司・ほか. 日臨細胞誌 2007; 46 補冊: 438.
- 7) 田中加奈子, 佐藤香織, 西島良美, 吉田朋美, 平戸純子, 中島孝・ほか. 日臨細胞誌 2007; 46 補冊: 438.
- 8) 市川亮子, 長谷川清志, 塚田和彦, 加藤利奈, 宇田川康博, 田中浩一・ほか. 日臨細胞誌 2010; 49: 185-189.
- 9) 阿部徳子, 眞田照一郎, 原田智子, 佐竹立成, 中島伸夫. 日臨細胞誌 2006; 45 (6): 346-347.
- 10) 泌尿・生殖器の細胞診 細胞診を学ぶ人のために 第4版. 東京: 医学書院; 228.