原 著

非上皮性悪性腫瘍の剝離細胞診断
筋原性肉腫の剝離細胞像

国立がんセンター研究所病理

山 田 喬

同愛記念病院外科

垣 花 昌 彦 小崎伊佐夫 田 林 晃

県西部浜松医療センター外科* 中検病理**

室 久 敏三郎* 土 井 久 平**

剝離細胞診の第一義的目的は、剝離細胞の形態を判定することにより、悪性が否かを診断することにあるが、さらにこれを進めて、その腫瘍の組織発生源を明らかにすることが出来れば、その効用はより大きくなる¹⁹⁾。しかし現在剝離細胞診の対象は主として上皮性の悪性腫瘍であり（血液リンパ系腫瘍は除いて）、非上皮性悪性細胞についての形態学的知見は乏しい。

その発生頻度から云っても、非上皮性細胞由来の腫瘍を経験することは少ないが、治療との兼ねあいから云っても、この腫瘍の形態を正しく認識することは望ましい。一般に非上皮性悪性腫瘍は、その発生の由来が多様であることと、上皮性悪性細胞以上に多分化な形質発現を示すから、その診断を細胞の形態によってのみ行なうことはきわめて困難であることも充分推定される。

そこでわれわれはまず非上皮性悪性腫瘍を、筋原性、脂肪原性、神経原性、線維血管原性、骨軟骨原性のそれぞれの肉腫に大別して、その剝離細胞の形態を整理し、そしてそれぞれの病理組織学的背景との相関を考慮しつつ検索した。

たとえ頻度は少なくとも採取され細胞学的診断の対象になりうる非上皮性悪性腫瘍の形態学的認識の基礎を現時点で一応設定したいと思うからである。本編では、筋原性肉腫の剝離細胞像を平滑筋肉腫および横紋筋肉腫に分けて検討した。

症 例

対象例 11 例中、平滑筋肉腫 7 例、横紋筋肉腫 4 例で

表 1 筋原性肉腫症例
平滑筋肉腫症例

症例(整理番号)	年齢, 性	原発部	採取法
1 I. S. (S-244-69)	47. m	後腹壁	直接塗抹
2 Y. K. (S-271-69)	62. m	肝門部	"
3 I. A. (S-181-72)	56. f	子宮	"
4 K. U. (6322)	67. m	膀 胱	キモトリプシン洗滌法
5 K. K. (C-2389)	13. f	胃	直接塗抹
6 M. Y. (不明)	68. m	胃	直視下洗滌法
7 M. K. (SN-3419)	66. f	鼠頭部	直接塗抹*

* 甲状腺転移巣を擦過塗抹

横紋筋肉腫症例

症例(整理番号)	年齢, 性	原発部	組織型	採取法
1 T. S. (6406)	4. m	膀 胱	Botryoid	キモトリプシン洗滌法
2 K. N. (S-24-72)	7. m	左肩甲部	Embryonal	直接塗抹
3 S. I. (S-52-72)	71. f	卵巢*	Pleomorphic	"
4 M. S. (S-230-72)	2. m	右外聴道	anaplastic	"

* 悪性奇型腫の一部

Exfoliative cytology on malignant neoplasms of the non-epithelial origin: Cytologic morphology of myogenic sarcomas.

Takashi YAMADA

Div. of Path., Nat. Cancer Center Res. Inst.

Masahiko KAKIHANA, Isao KOSAKI, Akira TABA-YASHI

Dept. of Surgery, Fraternity Memorial Hospital.

Binsaburo MUROHISA, Kyuhei DOI

Dept of Surgery and Path., Hamamatsu Medical Center.

図 1 症例 1, 分化型平滑筋肉腫剥離細胞像 (×400)

図 2 症例 1, 分化型平滑筋肉腫組織像 (×100)

あり, 前者の 2 例 (膀胱 1, 胃 1) と後者の 1 例 (膀胱) はキモトリプシンの¹⁾あるいは直視下洗滌法により臨床的に細胞を採取したものである. 他の 8 例は手術材料あるいは部検材料から直接塗抹することにより細胞を採取した (表 1).

採取細胞は 1:1 エーテル, アルコール湿潤固定, ヘマトキシリン, エオジンあるいはパパニコロ染色を行ない検索した.

剥離細胞像と組織学的背景

平滑筋肉腫: いずれも分化の程度の差こそあれ, 線維状の筋肉腫細胞が剥離した. 直接塗抹の分化型の例では, 図 1 に示すごとく, 細胞質の中央に位置した細長い核と線と線維状構造が縦に走る紡錘ないし線維状の細胞質よりなる細胞より構成された細胞群である. 細胞相互にあまり形態学的差がなく単調で, 核分裂像も少ない. 一見悪性の印象を与えない. その組織像は図に示すごとくよく分化した平滑筋肉腫である (症例 1). これに対し症例 2 では細胞の大小不同がやや強く, 核分裂像も稀ならず認めた. 多核細胞を混えた巨細胞, 特に細長い巨細胞が目立ち, 核型は不整で, 切りこみ, 陥凹もみられ

図 3 症例 2, 平滑筋肉腫剥離細胞像 (×400)

図 4 症例 2, 組織像 (×100)

ロマチン凝集像も著明であった (図 3). その組織像は図 4 に示すごとく, 症例 1 に比較して細胞型は大きく分裂像もやや多く認める平滑筋肉腫であった.

症例 3, 7 は症例 2 と同様な分化度を示す細胞組織像であり, 症例 5 は症例 1 と同様な分化型の平滑筋肉腫であった.

キモトリプシン洗滌法により採取した症例 4 の膀胱平滑筋肉腫の細胞は, 合併した炎症性変化のために多少変性しているが, 大型な紡錘状の異型細胞が剥離すると共に, 図 5 に示すごとく一見相互封入を思わせる細胞が発見された. しかし相互の巻き合いは疎で, しかも核クロマチンは変性しているが微細であり, 核膜は薄く扁平上皮癌細胞とは明らかに異なる. その組織像は図 6 に示すごとく, 症例 2 よりさらに未分化な所見であり, 短い紡錘状の細胞より構成される平滑筋肉腫であった.

症例 6 は巨大な胃平滑筋肉腫であり, 図 9 に示すごとく, その表面のごく一部が壊死となり, 胃内腔と交通し,

図5 症例4のキモトリプシン洗滌により得られた異型細胞 (×1000)

図6 症例4の平滑筋肉腫組織像 (×200)

大部分は胃粘膜により被覆されていた。直視下洗滌法により、この細い潰瘍内に洗滌液を注入して採取したものである。したがってごく少数の細胞のみしか得られなかったが、図7、図8のごとき細胞が認められた。多くの細胞の形態は潰瘍部の壊死と炎症のため必ずしも明瞭ではないが、しかし図7、8に示すごとく、核膜は薄く、なクロマチンは微細顆粒状であり、しかも細胞質は胃癌細胞に比較すると、やや均質である。図8の左下に見えるような連珠状の三核細胞は胃癌細胞にはきわめて稀である。全体としては紡錘状の細胞が多い。臨床的には、これらの細胞所見と、レ線内視鏡所見より、平滑筋肉腫と術前に診断しえた例である。

以上の症例の剥離細胞を通覧すると、平滑筋肉腫細胞はいずれも線維状ないし紡錘状細胞であり、その細胞の種類は単調である。核は一般に不整形ないし卵円形であり、核クロマチンは微細、核膜は薄いが見え、連珠ないし不整の多核細胞がある。細胞質は比較的均一で、膀胱内に剝離した細胞のごとく変性に陥ると、ガラス状に均質となる。これらの細胞の形態は、その腫瘍の分化の程度により多少異なり、細胞異形の著明な例は分裂像も多

図7 症例6胃直視下洗滌により得られた異型細胞 (×1000)

図8 症例6胃直視下洗滌により得られた異型細胞 (×1000)

図9 症例6の胃平滑筋肉腫 (×3.5)

腫瘍は粘膜下にあり中心部が壊死により粘膜に開口している。と思われる。

細胞塊として剝離する時は相互封入のごとき細胞配列を示すが、細胞間隙は広く、細胞間橋はなく、上皮性細胞のそれとは異なる。

横紋筋肉腫：平滑筋肉腫にくらべて、その剝離細胞は多彩であり、しかもその組織学的型によりかなり異なる。

従来横紋筋肉腫は1) 多形性型 Pleomorphic type 2) 胎児性型 embryonal type (Stobbe & Dargeon) 3) 胞巣状型 alveolar type に大別され、胎児性型の亜型として、ぶどう状型 botryoid type (Horn) があるといわれているので^{4,6,8,9,13,14,17)}、それぞれの組織型に整理し

図 10 横紋筋肉腫剥離細胞像, 症例 3 から採取 ($\times 1000$)

図 12 種々の横紋筋肉腫細胞, 症例 3 から採取 ($\times 200, \times 1000$)

図 11 横紋筋肉腫剥離細胞像, 症例 3 から採取横紋筋細胞 ($\times 1000$)

図 13 症例 3 の横紋筋肉腫組織像, 多形性型 ($\times 100$)

て剥離細胞像を記載したい。

多形性型である症例 3 はその名のごとく構成細胞は最も多彩であった。この標本は卵巣に発生した悪性奇型腫のかなりの部分を占める横紋筋肉腫である。その剥離細胞は線維状の細胞と円型細胞の混合集団であり前者には典型的な縦紋と横紋がみられ、核は細胞のほぼ中央に位置している (図 10)。これに対し、やや大型な円型細胞で、多少偏在した核、そして一般に大型な単在性の核小体を示す細胞であり、その細胞質に強くエオジンに染る顆粒状物質の充満した細胞が認められた。前記の線維状細胞がリボンならば、その間に赤いビーズが散在するかの感じがあった。後者は横紋筋芽細胞, Rhabdomyoblast (Enzinger and Shiraki)¹⁾であろうと、推定された。多核細胞、特に 4~5 個あるいはそれ以上に縦に連珠状に配列した多核細胞、ラケット状の細胞、小型紡錘状細胞等も混在し、きわめて多彩であった (図 10, 11, 12)。その組織像も図 13 に示すごとく、多彩な組織像で

図 14 症例 2 から採取した横紋筋肉腫細胞 ($\times 400$)

あった。胎児型の症例 2 は、あまり特徴のない小型紡錘細胞に混じって図 14, 15 にみられるような一部横紋が僅かに見える大型の横紋筋肉腫細胞が少数混在し、横紋筋芽細胞はみられなかった (図 16)。

症例 1 はぶどう状型 (Botryoid 型) の肉腫からキモト

図 15 症例 2 から採取した横紋筋肉腫細胞 (×1000)

図 16 症例 2 の胎児型横紋筋肉腫組織像 (×100)

図 17 症例 1 の膀胱をキモトリプシン洗滌することにより得られた横紋筋肉腫細胞 (ぶどう状型) (×1000)

リプシン洗滌により細胞を得たが、炎症がかなり強く、その剥離細胞数は必ずしも多くない。しかし明らかに横紋筋肉腫細胞を思わせる大型の線維状細胞が出現し、これに加えて少数の小型異型細胞がみられた。図 17, 18, 組織像では明らかに図 19 に示すごとく明確な横紋がみ

図 18 症例 1 より得られた横紋筋肉腫細胞 (×1000)

図 19 症例 1 の横紋筋肉腫組織像, ぶどう状型 (×40, ×400)

図 20 症例 4 の剥離細胞像, 粉化横紋筋肉腫 (×1000)

られたが、剥離細胞では変性のため、あまり明確ではなかった。

症例 4 はきわめて未分化型なるため、小型円型の異型細胞がみられるのみで、あまり特徴的所見は少なく、細

図 21 症例 4 の横紋筋肉腫組織像 (×100)

網肉腫細胞を思わせる形態を示した。線維状の細胞は全く認められなかった (図 20, 21)。

考 察

平滑筋肉腫の悪性度は一般に低く、特に消化器の平滑筋肉腫の大部分は予後のよいものとされている。Penn^{er}¹²⁾ の報告した例は 5 cm 大の浸潤性の平滑筋肉腫が何ら治癒せずに自然に退縮したという。このような例は例外としても一応原発巣さえ切除出来れば多くの予後はそれほど悪いとは云えず、したがってこの腫瘍を一律に悪性として断定するのに若干の躊躇を感じる。少なくとも“但し書き”が必要であろう。しかしこの事実、逆に他の悪性腫瘍細胞との鑑別診断に大きな意義が生まれて来る。

奇異なことに組織像においても、その浸潤発育性の所見や細胞異型よりも、分裂像の出現頻度が、患者の予後に最も関係があるといわれる^{11,15)}。しかも剥離細胞像は分化の度合により差があるが、一般に未分化になるにつれて grotesque な多核細胞 (Koss) など出現すると^{5,18)}、細胞の形態からは悪性が強いのではないかという感覚的予測が生まれやすい。その反面正常筋線維や線維細胞などは明らかに区別出来ることになる。剥離細胞所見での悪性の度合も分裂細胞発見頻度により判定すべきであり、細胞異型は次に評価する必要がある。

横紋筋肉腫の細胞像、特に多形性型のそれは多彩である。Horn & Enterine⁶⁾ によると、多形性型の組織標本における横紋筋肉腫細胞は、

1. Broad elongated straplike or ribbonshaped cells.
2. Multiple nuclei arranged in random.
3. Large syncytial cells with multiple nuclei and bright eosinophilic cytoplasm.
4. Longitudinal striation or myofibrillen and less often cross striation.

と報告しているが、われわれの報告例の剥離細胞所見も多くはこれに一致する。最も特徴的な所見は細胞質における横紋と、特有な好酸性顆粒を含む横紋筋芽細胞であり、この 2 つの所見が認められればまず横紋筋肉腫と断定出来るであろう。しかし胎児性型は、より特徴が少ない紡錘細胞が大部分を占め少数の大型線維状の横紋筋細胞が出現する可能性が高いからその同定は必ずしも容易ではない。平滑筋肉腫細胞を含めて、この筋原性肉腫細胞のうち線維状の細胞は、線維肉腫や神経性肉腫との区別がむずかしいが、その細胞質の境界が線維肉腫では、より不明瞭である。脂肪肉腫の分化型では類粘液細胞が出現する。この場合は脂肪顆粒の細胞質内貯溜により区別しうる。平滑筋肉腫細胞と横紋筋肉腫細胞との鑑別には PAS 染色が有用であるといわれる。グリコーゲンが横紋筋肉腫にのみ存在するから両者の区別は容易であろう。

本編に示した細胞の大部分は直接塗抹標本における細胞像であるが、通常の臨床において細胞を採取しうる細胞は、この所見ほどに特徴的な所見が見出し難い場合もあろう。松田、建石の報告した子宮のぶどう状筋肉腫の擦過細胞像¹⁰⁾ もまた Hajdu & Koss の示した筋肉腫細胞も⁵⁾、それほど明瞭に筋肉腫細胞の特徴を示しているとは限らない。変性による細胞形態の修飾、殊に横紋の不明瞭化は診断を迷わせる最大の原因となる。われわれの症例でも組織では明らかに横紋が見えても膀胱洗滌液中の剥離細胞では全く認められなかった例がある。Beassler & Voth²⁾ によると Botryoid 型の横紋筋肉腫の電顕像において特有な層状構造を示す核小体が観察されるといわれる。将来電顕の検索によらなくとも通常の染色標本の観察により、この筋原性肉腫の特徴的な核内構造が見出されるかもしれない。

結 語

筋原性肉腫の 11 例 (平滑筋肉腫 7, 横紋筋肉腫 4) の剥離細胞像を記載した。それぞれの腫瘍の分化の度合によってその形態は異なるが、平滑筋肉腫では、特異な線維状巨細胞、不整形細胞、連珠状核が配列する多核細胞が出現するが、その細胞の種類は多くは単調である。これに対し横紋筋肉腫 (特に多形性型では) では分化した横紋のみえる細胞から好エオジン性顆粒の充満した横紋筋芽細胞等多彩な細胞像がみられた。

Summary

Touch smears and lavage specimens and corresponding histologic sections were examined from eleven patients with myogenic sarcomas (leiomyos-

arcoma 7, rhabdomyosarcoma 4). And the morphological Characteristics of the tumor cells were elucidated.

In the specimens of the leiomyosarcomas, there were many cells to be fibrous and unstriated, irrespective of the differentiation of the tumor. However, giant cells, irregular or round cells and multinucleation were frequently observed in the tumors of the undifferentiated type. Multinuclei arranged along the longer axis of cell were most commonly observed in all the leiomyosarcomas examined.

On the contrary, the cellular morphology of the rhabdomyosarcoma varied considerably each other according the histopathological types of the tumor. Among them the tumor of the pleomorphic type showed a plenty of cellular variety which was chiefly manifested by large fibrous cells presenting the transverse cross-striation and longitudinal fibrils in the cytoplasm and the myoblast with round shape and abundant granules of the eosinophilic nature in the cytoplasm. The other types of the tumor presented small spider-formed cells among which a small number of large fibrous cells with transverse cross-striation was found.

文 献

- 1) 安藤豊輔：蛋白融解酵素洗滌法による胃癌の剝離細胞学的診断—特にX線透視選択的胃洗滌法による細胞採取方法の改良, 同愛医誌, 4, 7~34, 1964.
- 2) Baessler, R. and Voth, D.: Pathologie und submikroskopische Morphologie des sogenannten sarcoma botryoides der grossen Gallengang. Z. Krebsforsch. 65, 44~55, 1962.
- 3) Berg, J. and McNeer, G.: Leiomyosarcoma of the stomach. A clinical and pathological study. Cancer 13, 25~33, 1960.
- 4) Enzinger, F.M. and Shiraki, M.: Alveolar rhabdomyosarcoma. Analysis of 100 cases Cancer 24, 18~31, 1969.
- 5) Hajdu, S.I. and Koss, L.G.: Cytologic diagnosis of metastatic myosarcomas. Acta Cytol. 13, 545~551, 1969.
- 6) Horn, R.C. and Enterline, H.J.: Rhabdomyosarcoma: A clinico-pathologic study and classification of 39 cases. Cancer 11, 181~199, 1958.
- 7) 稲田俊雄：膀胱腫瘍の剝離細胞診, 日泌尿会誌, 58, 156~175, 1967.
- 8) Keyhani, A. and Booher, R.J.: Pleomorphic rhabdomyosarcoma. Cancer 22, 956~967, 1968.
- 9) Mackenzie, A.R. et al.: Myosarcomas of the bladder and prostate. Cancer 22, 833~844, 1968.
- 10) 松田実, 建石龍平: Sarcoma botryoides の剝離細胞像について, 日臨細会誌, 7, 78~82, 1968.
- 11) Lumb, G.: Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissue presenting as large cystic space. J. Path. & Bact. 63, 139~147, 1951.
- 12) Penner, D.W.: Spontaneous regression of a case of myosarcoma. Cancer 6, 776~779, 1953.
- 13) 佐野量造：四肢軟部組織腫瘍の病理 (3)—横紋筋肉腫, 平滑筋肉腫—臨整外, 6, 238~246, 1971.
- 14) Stout, A.P.: Rhabdomyosarcoma of the skeletal muscles. Ann. Surgery 123, 447~472, 1946.
- 15) stout, A.P. and Hill, W.T.: Leiomyosarcoma of the superficial soft tissue. Cancer 11, 844~854, 1958.
- 16) Stout, A.P. Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. Cancer 15, 400~409, 1962.
- 17) 高木文一：骨格筋の病変, 臨床組織病理学 (宮地編), 644~646, 杏林書院, 東京, 1968.
- 18) 天神美夫他：子宮頸部肉腫の1例, 産婦人科の実際, 21, 263~271, 1972.
- 19) 山田喬：剝離細胞診学, 文光堂, 東京, 1970.