原 著

卵巣癌における腹水細胞診とその組織像

弘前大学医学部産科婦人科学教室

本山 悌一 佐藤 重美

島 功 品川 信良

I. 緒 言

腹腔内臓器であるため、卵巣癌には子宮頸癌のような直達診断法がなく、現在のところ、その早期診断は不可能といっても過言ではない。事実、諸家の報告でも、卵巣癌の多くは開腹時すでに腹腔内への進展が見られている。

卵巣癌における細胞診は、術中擦過細胞診はもちろんのこと、腹水細胞診も早期診断法としての意義はきわめて少ないといえるが、卵巣腫瘍の場合、良性・悪性を問わず、腹水の発現頻度はかなり高く、また腹水は他の疾患によってもしばしば認められるため、良性・悪性の鑑別、さらには将来への展望として、治療方針の決定あるいは治療効果の判定に重要な意義を持たせることが期待される。

そこで今回われわれは、主として進行癌ではあるが、手術により病理組織像を確認しえた症例について、腹水細胞の所見を病理組織別に分析を行い、あわせて擦過細胞診との比較も行ったので報告する。

II. 研究材料および方法

昭和 47 年 9 月から昭和 51 年 12 月までに、弘前大学医学部付属病院産婦人科および国立弘前病院産婦人科において、手術により病理組織像を確認しえた

漿液性嚢胞腺癌 10 例

ムチン性嚢胞腺癌 4 例

A study of the relation between cytologic features of ascites and their histopathologic patterns in ovarian cancers

Teiichi MOTOYAMA, M.D., Shigemi SATO, M.D., Isao SHIMA, M.D., and Shinryo SHINAGAWA, M.D.
Dept. of Obst. & Gynec., Faculty of Medicine, Hiro-saki University

昭和 52 年 6 月 8 日受付

Krukenberg 腫瘍 5 例

について検索し、腹水細胞診において明らかに陽性と認められた

漿液性嚢胞腺癌 9 例

ムチン性嚢胞腺癌 2 例

Krukenberg 腫瘍 3 例

の計 14 例について、細胞および核の形態分析を行った。分析細胞核数は、漿液性嚢胞腺癌 777, ムチン性嚢胞腺癌 217, Krukenberg 腫瘍 177 であった。

腹水は開腹直後に採取し、3.7% クエン酸ソーダを被検液の 1/10~1/15 量加え、1,500 r.p.m. で 7~8 分間遠心沈殿し、沈渣をスライド上に塗抹した。染色は、Papanicolaou 染色および Giemsa 染色をほぼ全例に行ったが、このほか時には、PAS 染色、mucicarmine 染色、alcianblue 染色なども行った。細胞および核の形態分析は、すべて Papanicolaou 染色の標本について行った。細胞と核および核小体の計測は、400 倍顕微鏡拡大下で microscopic measure を用いて行った。

III. 成 績

1. 標本背景

腹水量は、最も少ないもので 30 ml (漿液性嚢胞腺癌の 1 例)、最も多いものでは 6,000 ml (ムチン性嚢胞腺癌の 1 例) であった。漿液性嚢胞腺癌の 2 例、ムチン性嚢胞腺癌の 1 例、Krukenberg 腫瘍の 1 例は著明な血性腹水であった。組織分類別による血性の程度の差は認められなかった。赤血球以外の腹水細胞診上の背景については、表 1-A のごとく、漿液性嚢胞腺癌では、リンパ球、分葉白血球は多くの例で中等度以上の増加が見られ、中皮細胞、食細胞も他の 2 群に比べて増加している傾向があった。ムチン性嚢胞腺癌では、リンパ球、分葉白血球は中等度増加していたが、中皮細胞、食細胞は他の 2 群に比べて少なかった。Krukenberg 腫瘍では、リ

表 1 General finding

	Serous cystadenocarcinoma	Mucinous cystadenocarcinoma	Krukeberg tumor
A. Background			
1. lymphocyte	+	+	+
2. granulocyte	+	+	+
3. mesothelial cell	+	+	+
4. macrophage	+	+	+
B. Cell clumping			
1. muscat appearance	+	+	+
2. branching appearance	+	+	+
3. sheet appearance	—	—	+
4. isolated cell	+	+	+

図 1 Distribution of the size of the cell cluster

ンパ球は中等度増加していたが、分葉白血球は少なかった。中皮細胞、食細胞は中等度増加していた。

2. 腫瘍細胞の出現形態

悪性細胞は、いずれの例においても、多かれ少なかれ集塊として出現していた。組織型別による細胞集塊の形は表 1-B に示すごとくであり、大きさは図 1 のような分布を示した。細胞集塊の大きさは、集塊の長径と短径との和の 1/2 をもって表した。漿液性嚢胞腺癌においては、孤立性に巨大悪性細胞が出現することがかなり多く、集塊をなす場合には様々の大きさをとったが、全体的にはむしろ 50 μ 以下の小型集塊が多かった。マスケット状あるいは樹枝状の形をとるものが多かった。ムチン性嚢胞腺癌では、孤立性に悪性細胞が出現することもあるが、むしろ 50~100 μ くらいの集塊をなして出ることが多く、ほとんどマスケット状を呈した。Krukenberg

腫瘍では、単一悪性細胞の出現はまれで、比較的小型の細胞集塊として出てくることが多かったが、時には大型集塊として出ることもあった。マスケット状、樹枝状のほかにはシート状をとるものも少なくなかった。

3. 核の形態

1) 核の大きさ

核の長径と短径との和の 1/2 を核の径とし、これによって核の大きさを表すと、図 2 のような分布が見られた。3 群とも 10 μ 以下のものが約 80% を占めた。ムチン性嚢胞腺癌では、ほとんどが 15 μ 以下の小型核であった。漿液性嚢胞腺癌、Krukenberg 腫瘍では、10 μ 以下の小型核が主体をなすが、20 μ を超える大型の核も散見され、分散の傾向が見られた。最大核径は漿液性嚢胞腺癌の 43.8 μ であった。

図 2 Distribution of the nuclear size

表 2 Morphological analysis of the nuclei

		Serous cystadenocarcinoma (%)	Mucinous cystadenocarcinoma (%)	Krukenberg tumor (%)
nuclear shape	round-like	88.3	81.9	80.8
	irregular	11.7	18.1	19.2
chromatin pattern	fine granular	91.9	90.7	91.0
	coarse granular	8.1	9.3	9.0
chromatin distribution	equal	90.3	90.7	91.0
	unequal	9.7	9.3	9.0
nuclear membrane	irregular thickness	19.0	21.2	19.2
number of nucleolus	2 ≤	9.3	7.5	9.6
size of nucleolus	2.5 μ ≤	11.7	6.2	9.6

2) 核 形

表 2 に示すごとく, 3 群とも円形もしくは楕円形核が多く, 特に漿液性嚢胞腺癌においては, 88.3% と他の 2 群に比べてやや多かった。漿液性嚢胞腺癌では巨大不正核が目立つ反面, 比較的小型の核ではほとんどが円形あるいは楕円形を呈していた。

3) クロマチンの性状

3 群とも 90% 以上の核で, クロマチンパターンは細顆粒状を呈したが, ムチン性嚢胞腺癌に粗顆粒状を示すものがやや多かった。

4) クロマチン分布

クロマチン分布も, 3 群とも, 90% 以上の核でほぼ均一分布を示した。

5) 核 膜

核膜の不整肥厚は, ムチン性嚢胞腺癌にやや多く, 21.2% に見られた。

6) 核小体数

2 個以上の核小体が見られた核は, 漿液性嚢胞腺癌では 9.3%, Krukenberg 腫瘍では 9.6% であったが, ムチン性嚢胞腺癌では 7.5% で, 前の 2 群に比べてやや少なかった。

7) 核小体の大きさ

核小体の大きさを, その長径と短径との和の 1/2 で表すと, 2.5 μ 以上のものは, 漿液性嚢胞腺癌では 11.7%, ムチン性嚢胞腺癌では 6.8% であった。なお, 最大の核小体径は, 漿液性嚢胞腺癌の 17.5 μ であった。

図 3 Serous cystadenocarcinoma (S.H)
孤立悪性巨細胞。多核で重積性強く、核小体も
著明である。Pap. 染色 (×400)

図 4 Serous cystadenocarcinoma (S.H)
マスカット状の集塊。核の重積性強く、核の
大小不同も目立つ。Giemsa 染色 (×400)

図 5 Serous cystadenocarcinoma (S.H)
クロマチンは粗大顆粒状で分布も不平等、核小
体も著明である。Giemsa 染色 (×400)

図 6 Mucinous cystadenocarcinoma (T.M)
小型の核小体が目立ち、不整肥厚を示す核縁も
やや多い。Pap. 染色 (×400)

図 7 Mucinous cystadenocarcinoma (T.M)
細胞質は比較的厚味を持っている。
Pap. 染色 (×400)

図 8 Krukenberg tumor (S.T)
核小体が目立つが、細胞質は少ない。
Pap. 染色 (×400)

図 9 Krukenberg tumor (S.T.)
印環型悪性細胞。
Pap. 染色 (×400)

図 10 Krukenberg tumor (S.T.)
核小体が目立ち、核の大小不同も著明である。
Giemsa 染色 (×400)

4. 腫瘍表面擦過細胞診像との対比

同一の対象群において、漿液性嚢胞腺癌の 9 例、ムチン性嚢胞腺癌の 4 例、Krukenberg 腫瘍の 3 例、計 16 例が腫瘍表面擦過細胞診陽性であった。なお、割面擦過細胞診においては、それぞれ 9 例、4 例、4 例の、計 17 例が陽性であった。3 群とも擦過細胞診に比べ、腹水細胞診において、変性が強く、細胞質縁不鮮明のことも多く、かつ核の重積性は幾分粗になっていたが、核内構造においては、両者に著明な差はなかった。

1) 漿液性嚢胞腺癌

腹水細胞診に比べ、擦過細胞診においては集団性出現が多く見られた。マスカット状あるいは樹枝状を呈し、重積性が著明なことは腹水細胞像と同様であった。

2) ムチン性嚢胞腺癌

擦過細胞診像でも、ほとんど小型の細胞集団として出現していることが多かった。

3) Krukenberg 腫瘍

擦過細胞診においても標本上に悪性細胞の出現は少なかった。比較的小型の細胞集団として塗抹されてくるが、マスカット状、樹枝状、シート状など、その出現形態はむしろ多彩であり、細胞質の少ない核小体の目立つパターンが特徴的であった。

IV. 考 察

婦人科領域における細胞診、特に子宮腔部擦過細胞診は、子宮頸癌の早期診断法として今日絶大な偉力を発揮しており、mass screening 法としても、無くてはならない方法の一つになっている。しかし、卵巣癌に対する細胞診、特に腹水細胞診は、早期診断法としての意義が薄いばかりではなく、種々の点で腔細胞診とは異なっ

ている。河津⁶⁾、加藤⁴⁾も指摘しているように、主に以下の点を十分認識する必要がある。

- (1) 腹水から判定に必要な細胞数を採取することは、必ずしも容易ではないこと。特に Krukenberg 腫瘍においては、多量の腹水があっても十分な細胞数が集められないことが、しばしば経験される。
- (2) 腹水中には、血球成分をはじめ、中皮細胞、食細胞など、出現する細胞の種類が多く、かつまたそれらの細胞自体も多様性を示す。
- (3) 腹水細胞は退行変性を来しやすい。
- (4) 確定診断としての組織検査が容易でないことがある。

卵巣癌を対象とした細胞診の種類には、腹水細胞診のほか、開腹時に腫瘍の表面あるいは割面を擦過する細胞診と腔内容細胞診とがある。術中擦過細胞診については、既に当教室の島¹¹⁾が報告しているように、凍結切片診に近い正診率が得られ、腹水細胞診よりもはるかに高い正診率が得られている。Wagman & Brown¹⁴⁾は、肉眼的には正常と見られた卵巣に術中擦過細胞診を行うことにより、472 例中 8 例に悪性変化を発見できたとして、開腹手術時、閉腹時までに screening しておくことが卵巣癌の早期発見に有効な方法であろうと述べている。また、当然のことながら、擦過細胞診のほうが組織型の推定も腹水細胞診よりは容易である。しかし、この方法は開腹時にのみ限られ、これによって経時的に治療効果を観察していくことは不可能である。腔内容細胞診で卵巣癌を発見しえた例は、Graham ら²⁾、Rubin & Frost¹⁰⁾ 増淵ら⁸⁾によって報告されてきているが、一般に検出率は低い。

腹水細胞診は、採取時期、採取方法によって、ダグラス窩あるいは腹壁穿刺による術前および術後の細胞診

と、術中の細胞診とに分けて考えられる。Graham & Graham¹⁾ は、1,149 名の無症状の婦人にダグラス窩穿刺を行ったところ、24 例の陽性を得、そのうち 2 例は偽陽性であったが、20 例は卵巣の境界病変、2 例は微小浸潤を伴う卵巣癌であったと報告している。この方法も、卵巣癌の早期発見法としてはかなり有力な方法と考えられるが、渡辺ら¹⁵⁾の述べるように、細胞診の大きな利点、①簡便にして容易であること、②患者に苦痛を与えないこと、などが子宮癌検診を広く行きわたらせている一つの理由でもあることを考えると、screening 法としてはまだ問題がある。術中腹水細胞診は、われわれの成績でも 19 例中 14 例 73.8% の正診率しか得られず、同時に施行した擦過細胞診、特に刮面擦過細胞診の 89.5% に比べればかなり低率である。疑陽性例、陰性例は、判定に十分な細胞数がなかったこと、細胞の変性が著しく、判定が困難であったことなどによる。

腹水中における卵巣悪性腫瘍細胞の形態については、寺島ら¹³⁾が胎児性癌と漿液性嚢胞腺癌とを中心に、化学療法、isotope 療法などによる経時的変化にも言及しつつ、詳細な報告をしているのをはじめ、幾つかの報告を見るが、その診断学的な基準についてはまだほとんど確立されていないと言っても過言ではない。Koss⁷⁾ は、漿液性嚢胞腺癌について、腔細胞診中に現れた場合も、不正核や大きな核小体を持ち、かつ空胞を伴う単一細胞あるいは重積性の強い乳頭状の細胞集団として現れるのが特徴的であると述べ、また psammoma body がある場合には診断の助けとなるとしているが、この特徴は腹水細胞においてもほぼあてはまる。Ackerman⁵⁾ は、組織所見として記載しているが、われわれの腹水の成績でも、ムチン性嚢胞腺癌には、cilia, psammoma body は認められず、Krukenberg 腫瘍においても認められなかった。cilia, psammoma body が認められる場合には漿液性嚢胞腺癌が強く疑われるが、認められないこともしばしばあり、低分化のものでは認められないことが多い。寺島ら¹³⁾は、腹水細胞診においては、標本背景ならびに細胞集塊はきわめて重要な所見の一つであるとし、それによって primary site を推察することもある程度可能であると述べている。

一般に、腺房状あるいはマスカット状の細胞集塊を形成するときには、腺癌が疑われ、さらに孤立型の巨大悪性細胞を伴うときには漿液性嚢胞腺癌であることが多い。寺島ら¹³⁾も、重積性の強いマスカット状あるいは孤立散在性が漿液性嚢胞腺癌の特徴としているが、50 μ 以下の小集塊を形成するだけのこともあるので注意を要する。

ムチン性嚢胞腺癌では核の重積性は少なくなる。Naib⁹⁾ もムチン性嚢胞腺癌では細胞の集合性はやや粗であり、細胞質が認められるものではむしろ豊富であるが、1～数個の粘液空胞を形成するものも多いと述べている。胃癌から卵巣への播種性転移は、低分化型腺癌、印環細胞癌などが多いと考えられるが、印環型を呈するときには、ムチン性嚢胞腺癌の印環型悪性細胞に比べ細胞質は少ない。また、非印環型の悪性細胞も細胞質はあまり豊富ではない。

島¹¹⁾が腫瘍表面擦過細胞診において述べているように、腹水細胞診においても、Krukenberg 腫瘍の場合、十分な細胞数が得られないことがある。漿液性嚢胞腺癌の核の形態分析に関しては、寺島らの成績とほぼ一致した成績を得た。しかし、核小体の数と大きさについての分析結果はかなりの違いがある。これは、われわれが 400 倍顕微鏡下においてのみ、明瞭に核小体と判別できるものだけをとりあげたことによるものかもしれない。

腫瘍細胞と中皮細胞、食細胞との鑑別については、既に高橋¹²⁾の成書、金子³⁾の記述などに詳しく、諸家の報告においても粘液染色を有効とする説が多い。確かに PAS 反応陽性が粘液陽性とは限らず、粘液には mucicarmine 染色が最も特異性が高いと考えられるが、染色液作製・保存の面で PAS 染色に比べてやや難しくなるため、われわれも PAS 染色だけを用いた例が多かった。しかし、腫瘍細胞が必ずしも粘液陽性とは限らず、また粘液反応の態度によって組織型を推定することも不可能であった。

V. 結 語

卵巣癌の腹水細胞像より組織型が推定できるかどうかを検討してみた。

- (1) 細胞集塊の形状や大きさから、ある程度、組織型を推察することは可能であった。
- (2) 孤立散在性の悪性細胞のほかに、大小様々なマスカット状の細胞集塊があり、さらに cilia, psammoma body が認められたときには、漿液性嚢胞腺癌である可能性が強かった。
- (3) Krukenberg 腫瘍では悪性印環細胞の出現が多いが、印環型をとるものも、とらないものも、細胞質は少ないことが多かった。
- (4) PAS 染色の所見による鑑別は不可能であった。

本論文の一部は昭和 51 年 7 月 4 日第 17 回日本臨床細胞学会総会（札幌市）において発表した。

Summary

A cytomorphological study of malignant cells in the ascites of ovarian cancer was made. Cytological specimens were obtained from the patients with ovarian carcinoma at the operation. The results of this study are as follows.

1. The shape and size of cellular clusters were helpful in identifying the histopathologic patterns to some degree.
2. In serous cystadenocarcinoma, isolated and scattered malignant cells or cellular clusters of various sizes were frequent, and cellular clusters mostly appeared like muscats. The presence of cilia or psammoma bodies in ascites strongly suggested that the primary site was serous cystadenocarcinoma of the ovary.
3. In Krukenberg tumors, malignant signet ring cells were found occasionally. Generally, cytoplasmas were scanty in Krukenberg tumors, but abundant in mucinous cystadenocarcinoma.
4. PAS staining was not helpful in identifying the tumor type.

文 献

- 1) Graham, J.B. & Graham, R.M.: Cul-de-sac puncture in the diagnosis of early ovarian carcinoma, J. Obst. Gynaec. Brit, 74: 371~378, 1967.
- 2) Graham, R.M., et al: Vaginal cytology in cancer of the ovary, Acta Cytol., 6: 496~499, 1962.
- 3) 金子 仁: 細胞診教本(田中昇編), pp. 268~282, 宇宙堂八木書店, 東京, 1972.
- 4) 加藤 俊, 安部 宏: 卵巣癌(腹水など)の細胞診, 産婦世界, 24: 639~646, 1972.
- 5) 加藤 俊, 寺島芳輝: 現代産科婦人科学大系 8 B, pp. 136~137, 中山書店, 東京, 1973. より引用.
- 6) 河津竜介: 婦人科における腹水の細胞診, 産婦世界, 15: 583~591, 1967.
- 7) Koss, L.G.: Diagnostic cytology and its histopathologic bases, pp. 264~268, Lippincott, Philadelphia, Toronto, 1968.
- 8) 増淵一正・他: 細胞診で検出された卵巣癌の一例, 日臨細胞診, 9: 197~200, 1970.
- 9) Naib, Z.M.: Exfoliative cytopathology, pp. 189~197, Little, Brown, Boston & Co, 1976.
- 10) Rubin, D.K. & Frost, J.K.: The cytologic detection of ovarian cancer, Acta Cytol., 7: 191~195, 1963.
- 11) 島 功: 卵巣腫瘍の術中擦過塗抹細胞診, 日臨細胞診, 14: 127~135, 1975.
- 12) 高橋正宜: 図説癌の細胞診断, pp. 153~167, 医学書房, 大阪, 1965.
- 13) 寺島芳輝・他: 卵巣悪性腫瘍の細胞診—特に胎児性癌の腹水中の腫瘍細胞について—, 産婦治療, 30: 541~549, 1975.
- 14) Wagman, H. & Brown, C.L.: Ovarian cytology, An application of cytology in an attempt at the early detection of ovarian carcinoma, Brit. J. Cancer, 25: 81~84, 1971.
- 15) 渡辺行正, 寺島芳輝: 卵巣癌, 臨婦産, 24: 901~905, 1970.