症 例

腔原発と考えられる悪性リンパ腫の1例

——特に腔および尿についての細胞所見——

弘前大学医学部産科婦人科学教室

菅 三知雄 熊谷 幸江 福士 明
佐藤 重美 高野 敦

弘前大学医学部第2病理学教室

佐藤 達資 工藤 一

われわれは、腔や尿の細胞診中に、リンパ球様細胞が多数出現してみられた悪性リンパ腫の1症例を経験した。

患者は71歳の女性で、不正性器出血や尿閉を訴えて当科を受診した。

腔スメア (Pap. 染色) では小型、円形～類円形の細胞が孤立散在性にみられた。軽度の大小不同がみられ、細胞質に乏しく、核は大部分類円形であるが、一部に切れ込みを示すもの (cleaved cell) もみられた。核縁は肥厚傾向にあり、核クロマチンは細～粗顆粒状を呈しており、一部では不規則な凝集を示していた。分裂像は比較的良好にみられたが、核小体はあまり目立たなかった。尿や腹水中にも同様の細胞が認められた。

以上の細胞所見および腔生検による組織所見から、本症例は LSG 分類における非ホジキンびまん性リンパ腫の小細胞型に相当するものと思われた。また、剖検所見では、骨盤臓器が腫瘍によって広く浸潤されていたが、病変部の状態からみて腔が原発部位と推定された。

悪性リンパ腫の診断に際し、剝離細胞診は有意義なものと思われた。

Key words: Malignant lymphoma — Genitourinary region — Cytology

I. はじめに

悪性リンパ腫が、女性生殖器に二次性の臓器浸潤をき

A case report of malignant lymphoma probably originating from the vagina — Especially on the cytologic findings in vaginal smear and urinary sediment —

Michio SUGA, M.D., Yukie KUMAGAI, C.T., J.S.C., Akira FUKUSHI, M.D., Shigemi SATO, M.D. and Atsushi TAKANO, M.D.

Dept. of Obstet. & Gynecol., Hirosaki University School of Medicine

Tatsusuke SATO, M.D. and Hajime KUDO, M.D.

2nd Dept. of Pathology, Hirosaki University School of Medicine

論文別刷請求先 ☎018-33 秋田県北秋田郡鷹巣町花園町10の5 北秋中央病院産婦人科

昭和57年5月31日受付

たすことは、比較的良好にみられるが⁶⁾、原発することは、きわめてまれである^{3,4)}。いずれの場合にしても、腔スメアなどによる剝離細胞診が、その診断上有力な手がかりを与えることがある^{7,11,20)}。

今回、われわれは、初診時の腔および尿細胞診でリンパ系異型細胞が認められ、腔生検では悪性リンパ腫と診断、その後、剖検により、腔、子宮、膀胱、直腸などに腫瘍浸潤のみられた症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者：71歳，主婦，8回経産。

主 訴：不正性器出血，尿閉。

図 1 外陰部所見

前庭部から陰壁にかけて固く膨隆している。

月経歴：初経 13 歳，閉経 53 歳。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：61 歳，胃潰瘍手術。

現病歴：昭和 55 年 11 月下旬，少量の性器出血が出現したため某医を受診。前陰壁に径約 5 cm の腫瘤を指摘されて，12 月 5 日当科に紹介された。初診では，特に前陰壁が固く隆起しており，下腹部には腫瘤が触知された。まもなく尿閉の状態となり，導尿を要するようになったため，一時某医に入院したが，12 月 23 日に当科に転院した。その間，全身倦怠感，腹部の膨満感や疼痛，右大腿部痛，坐位時の会陰，外陰部の疼痛などの症状が出現するようになった。

入院時所見：身長 151 cm，体重 45 kg。表在性リンパ節は，右浅鼠径節が小豆大に数個触知されるのみである。肝脾腫は認められない。下腹部に小児頭大ほどの腫瘤を触れるが，腹水の貯留もあり，その境界ははっきりしない。両側下肢に浮腫がみられる。大陰唇，小陰唇には著変はみられないが，陰前壁から前庭部にかけて固く膨隆している（図 1）。内診では，陰壁は一樣に固く，特に前壁が半球状に膨隆して陰口が狭くなっており，また，子宮が挙上されているため，子宮腔部は触知できなかった。コルポ診でも同様に子宮腔部の観察が困難であった。直腸診では，粘膜面は平滑であるが，特に前壁側（後陰壁）が一樣に固く触れた。

臨床検査所見：ツ反は陰性。赤沈は 1 時間値 2 mm，2 時間値 6 mm。末梢血検査では，白血球（特に好中球）の増多（ $8,300/\text{mm}^3$ ），血小板の減少（ $9.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ ）がみられる他は正常範囲内である。TEG では軽度の低凝固性（Ma., 31 mm）を示した。生化学的検査では，総蛋白量は減少（5.4 g/dl），クレアチニン（1.9 mg/dl），BUN（24 mg/dl），尿酸（13 mg/dl）はそれぞれ軽度増量，LDH

図 2 剖検時摘出標本

膀胱，子宮，陰の前面正中線より割を入れている。

は 2,300 u/l と著増していたが，その他は正常範囲内であった。

レ線学的検査では，胸腹部の単純 X-P に異常所見はみられなかったが，DIP では，腎盂，尿管の造影が著しく遅延し，両側ともに拡張していた。膀胱造影法では，粘膜面や腔内に著変をみなかったが，膀胱の伸展性が乏しかった。

超音波断層検査では，膀胱壁の肥厚，膀胱後方の充実性腫瘤などを認めた。

臨床経過：入院後まもなくイレウス状態となったが，保存的処置により軽快した。数回の腹腔穿刺（初回には MMC 10 mg を注入した）を施行して，計 3,900 ml の腹水を排液した。

臨床所見や尿，腹水の細胞診所見および陰生検による組織学的所見などにより，泌尿生殖器領域に増生，浸潤した悪性リンパ腫と診断し，外陰部を含めて下腹部に Linac 外照射を開始したが，入院約 1 ヶ月後に急性心不全にて死亡した。

剖検所見：陰，子宮，両側の卵管や円靱帯，膀胱は全体的に腫大しており，その断面は白色調で，腫瘍の増生，浸潤により各壁が一樣に固く肥厚していたが，特に前陰壁では腫瘤形成様となっていた（図 2）。さらに，両側卵管，尿道周囲，右腸腰筋，骨盤部軟組織などへの浸潤もみられた。リンパ節（特に腹腔内）は腫瘍転移により腫大していたが，いずれも大きさは拇指頭大以下であった。組織学的検索により，肝，脾，腎，卵巣へも転移が認められた。他に両側尿管症，左卵巣のう腫，右肺中葉形成不全の所見がみられた。

図 3 腔擦過スミア (Pap. 染色, $\times 100$)
多くのリンパ球様細胞が散在性に出現している。

図 5 腔擦過スミア (Pap. 染色, $\times 500$)

図 4 腔擦過スミア (Pap. 染色, $\times 500$)

図 6 腔擦過スミア (Pap. 染色, $\times 500$)
分裂像や核小体が散見される。

図 7 腔擦過スミア (May-Giemsa 染色, $\times 500$)

III. 細胞, 組織学的所見

綿棒での擦過により腔壁から採取したスミアの Papapanicolaou 染色標本では、扁平上皮細胞や好中球とともに、小型、円形～類円形のリンパ球様細胞が散在性に多数出現していた (図 3)。大きさは $5.2 \sim 9.8 \mu$ で、軽度の大小不同がみられた。N/C 比は大、細胞質に乏しく、核はほとんどが類円形であるが、一部に核形の不正がみられ、くびれや割目状などを示す、いわゆる cleaved cell が出現していた。核クロマチンは細～粗顆粒状を呈しており、一部では不規則な凝集を示していた。核縁は肥厚傾向を示すものもみられた (図 4, 5)。分裂像は比較的良好にみられたが、核小体は目立たず、少数に 1~2 個認められる程度であった (図 6)。May-Giemsa 染色では網状の核クロマチンパターンを示す細胞が多かった (図 7)。また、尿および腹水より得られたスミアにも、同様の細胞が多数認められた (図 8, 9)。

PAS, Acid phosphatase, α -Naphthylacetate esterase の各染色ではいずれも陰性であった。

腔壁腫瘍部から採取した標本について組織学的検査を行ったところ、表層扁平上皮下には、小型、円形で核質に富み、細胞質の乏しいリンパ球様細胞がびまん性に増生し、浸潤していた。腫瘍細胞の核が血管内皮細胞のそれよりも小さく、LSG 分類によるびまん性リンパ腫の小細胞型と診断された (図 10, 11)。また、剖検後の組織検査では、放射線照射によると思われる細胞の変性や崩壊像が著明であった。

生前の血液塗抹標本、胸骨穿刺による骨髓塗抹および

図8 尿沈渣スミア (Pap. 染色, ×330)
上皮細胞に混じてリンパ腫細胞がみられる。

図9 腹水スミア (Pap. 染色, ×330)
リンパ腫細胞が多数認められる。

図10 膣生検組織標本 (H-E 染色, ×50)
扁平上皮下に小型のリンパ腫細胞がびまん性に増生している。

その組織標本の検査では、異型細胞を認めなかった。

IV. 考 案

悪性リンパ腫はリンパ組織に原発する悪性腫瘍であり、リンパ節の他にほとんどすべての臓器に発生がみられる。節外性リンパ腫 (extranodal lymphoma) の頻度は、菅野ら¹⁶⁾の統計では約27%, Freeman ら⁴⁾によれば、非ホジキン悪性リンパ腫では約24%にみられ、部位別にみると、鼻腔や Waldeyer 咽頭輪、胃腸管、眼窩を含む結合織、皮膚などに比較的多く、女性生殖器原発のものは1,467例中16例ときわめて少ない。

Chorlton ら³⁾は、AFIP のファイルより集めた子宮または膣原発の悪性リンパ腫13例と granulocytic sarcoma 2例について臨床病理学的な検討を行っている。発生部位別には、子宮頸部8例、体部3例、膣4例であり、おもな症候としては、下腹部または骨盤部腫瘍が大部分にみられ、次に、不正性器出血、会陰部不快感、帯下などがみられるという。FIGO 分類に準じた臨床進行

図11 図10の拡大所見 (H-E 染色, ×200)
腫瘍細胞の核は血管内皮細胞の核よりも小さい。

期別にはI期が6例、II, III, IVの各期が3例ずつとなっている。I期例の5年生存率は60%であるが、IV期例では長くて4.5ヵ月の生存後全例死亡している。また、末期には約20%に白血病化のみられることも指摘している。組織学的所見としては、上皮性腫瘍の場合と異なり、細胞の結合性を示すことがなく、また、臓器固有の構造を温存しながら、周囲に浸潤してゆくことなどが特徴とされている。

細胞診との関連では、Whitaker²⁰⁾が子宮頸部原発例について検討しており、細胞診が診断上有用であることを主張している。細胞診の行われた13例のうち、陽性所見を認めたのは5例であった。しかしながら、陰性例の組織学的な観察では、腫瘍細胞の出現に必要と思われる表層上皮の欠損が認められないことが多く、それが陽性率の低い原因であろうと推察している。

また、Katayama ら⁷⁾は、子宮頸部を二次的に侵した悪性リンパ腫について細胞学的な観察を行っており、細胞診はリンパ腫の婦人科領域への浸潤を確かめる意味でも有意義であると述べている。

表 1 非ホジキンリンパ腫病理組織新分類¹⁵⁾

I. 濾胞性リンパ腫 (Follicular lymphoma)		旧 名
1. 中細胞型	(Medium-sized cell type)	PDL, Nod.
2. 混合型	(Mixed type)	Mixed, Nod.
3. 大細胞型	(Large cell type)	Histiocytic, Nod.
II. びまん性リンパ腫 (Diffuse lymphoma)		
1. 小細胞型	(Small cell type)	CLL, WDL, Lymphoplasmacytoid
2. 中細胞型	(Medium-sized cell type)	PDL**
中間型*	(Intermediate type)	
3. 混合型	(Mixed type)	Mixed L & H**
4. 大細胞型	(Large cell type)	Histiocytic**
免疫芽球型*	(Immunoblastic type)	
5. 多形細胞型	(Pleomorphic type)	Mixed L & H, Hist. Pleo.
6. リンパ芽球型	(Lymphoblastic type)	PDL**
7. バーキット型	(Burkitt type)	Burkitt

* 準亜型

** その一部

本邦では、塚原¹⁸⁾、赤堀¹¹⁾の症例報告があり、いずれも子宮頸部原発の細網肉腫で、腔スミアにより腫瘍細胞ないしは異型細胞を観察している。

腔原発例は子宮の場合よりもさらに少ないといわれており¹¹⁾、最近では斎藤¹⁴⁾、西¹²⁾の報告がみられる。

今回の症例は原発部位の確定が困難であるが、前医受診時、前腔壁に腫瘤の形成を指摘されていること、また、剖検所見で広範に臓器浸潤がみられるが、特に前腔壁が最も肥厚、膨隆していることなどから、腔に原発したものではないかと推察される。

一般に、悪性リンパ腫の分類として、従来本邦では赤崎の分類²⁾(リンパ肉腫、細網肉腫、ホジキン病、巨大濾胞性リンパ腫に分類)が慣用され、また、国際的には Rappaport の分類¹³⁾が汎用されてきた。

しかしながら、近年、リンパ球に関する新知見が得られたことにより、これまでの細網肉腫あるいは組織球型リンパ腫(Rappaport)のほとんどがリンパ球系の腫瘍であることなどが明らかにされてきており、それに伴い悪性リンパ腫の新しい分類も試みられている。

最近、わが国では、悪性リンパ腫病理組織診断研究グループ(Lymphoma Study Group, 以下 LSG)により、特に非ホジキンリンパ腫に関して種々検討された結果、わが国の実態に則した新分類(LSG 分類)が提案されるに至った(表1)¹⁵⁾。

悪性リンパ腫の一般的な細胞像に関する報告は少ないが^{5,8,9,17,19)}、栗田¹⁰⁾は LSG 分類に基づいて各型の細胞所見、特に T, B 細胞型の細胞形態学的特徴について詳細に観察している。

本症例の細胞所見では、小リンパ球に類似し、形、大

さの比較的揃った細胞が散在性に多数出現しており、一部には cleaved cell がみられることなどから、旧来の分類ではリンパ肉腫、LSG 分類では非ホジキンびまん性リンパ腫の小細胞型に相当するものと思われる。

日常の細胞スクリーニングに際して、特にリンパ球様細胞が多数みられるような場合には、悪性リンパ腫の可能性を考慮することが必要であり、また、注意深い観察により、その診断は必ずしも困難ではないように思われた。鑑別疾患としては濾胞性頸管炎、神経芽細胞腫、未分化癌、白血病などがあげられる^{8,12,19)}。

V. む す び

病変部の増殖や浸潤の状態から、腔原発と推定された悪性リンパ腫の1例について、特にその細胞診所見を報告した。本例は、LSG (Lymphoma Study Group) のいう、非ホジキンびまん性リンパ腫の小細胞型に属するものと思われる。

稿を終えるにあたり、ご校閲を賜りました本学産科婦人科学教室・品川信良教授ならびに血液学のご検索、ご教示して下さいました医療短期大学部・河村節子教授に深謝致します。

なお、本論文の要旨は、第22回日本臨床細胞学会総会(1981年、東京)において発表した。

Summary

A case of malignant lymphoma, in which atypical lymphocytic cells were revealed by the cytologic examination of vaginal smear and urinary sediment, was presen-

ted.

The patient, 71 year-old female, visited our hospital because of atypical genital bleeding and urinary retention.

The vaginal smear (Papanicolaou-stained) showed many scattered single cells, which were small, round or oval shaped and had scanty cytoplasm. The nuclei were mostly round-like and a few cleaved in shape, and had fine or coarse granular chromatin. Some mitotic figures were observed, however, one or two nucleoli were present in a few of the cells. Also in the urine and ascites, the same tumor cells were showed by the cytologic study.

On further examination of the vaginal biopsy specimen, this case was diagnosed as small-cell-type of non-Hodgkin's diffuse lymphoma by the classification of LSG. The origin of this lymphoma was presumed to be in the vagina, although the pelvic organs had been widely invaded by the tumor, as the result of autopsy.

We think that exfoliative cytology may be useful in establishing a diagnosis of malignant lymphoma.

文 献

- 1) 赤堀泰一郎・他：子宮頸部原発と推定された早期細網肉腫の1例, 産婦中四会誌, 31: 43~46, 1981.
- 2) Akazaki, K.: Malignant lymphoma, GANN Monograph, 7: 21~33, 1969.
- 3) Chorlton, I., et al.: Primary malignant reticulo-endothelial disease involving the vagina, cervix, and corpus uteri, Obstet. & Gynec., 44: 735~748, 1974.
- 4) Freeman, C., et al.: Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas, Cancer, 29: 252~260, 1972.
- 5) 船本康申・他：Non-Hodgkin 悪性リンパ腫の細胞像と核分裂指数——おもに Lukes と Collins の分類を用いて——, 日臨細胞誌, 17: 325~332, 1978.
- 6) Iliya, F.A., et al.: Gynecologic manifestations of reticulum cell sarcoma, Obstet. & Gynec., 31: 266~269, 1968.
- 7) Katayama, I., et al.: Cytologic diagnosis of reticulum cell sarcoma of the uterine cervix, Acta Cytol., 17: 498~501, 1973.
- 8) Koss, L.G.: Diagnostic cytology and its histopathologic bases, pp. 497~498, Third edition, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1979.
- 9) 栗田宗次・他：悪性リンパ腫の Papanicolaou 染色について, 日臨細胞誌, 11: 1~6, 1972.
- 10) 栗田宗次：新形態による悪性リンパ腫の細胞診, 日臨細胞誌, 19 (Suppl.): 74~78, 1980.
- 11) Lathrop, J.C.: Malignant pelvic lymphomas, Obstet. & Gynec., 30: 137~145, 1967.
- 12) 西 国広・他：腔壁原発性悪性リンパ腫（細網肉腫）の一例, 日臨細胞誌, 20: 427, 1981.
- 13) Rappaport, H.: Tumors of the hematopoietic system; Atlas of tumor pathology, sect. 3, fasc. 8, A.F.I.P., Washington, D.C., 1966.
- 14) 斎藤正実・他：腔壁のいわゆる細網肉腫の1例, 日臨細胞誌, 18: 237, 1979.
- 15) 須知泰山・他：非ホジキンリンパ腫病理組織診断の問題点——新分類の提案, 最新医学, 34: 2049~2062, 1979.
- 16) 菅野晴夫・他：悪性リンパ腺腫, 剖検例よりみたその経過, 日病会誌, 54: 250~251, 1965.
- 17) 田嶋基男：細胞論特論, pp. 259~276, 中山書店, 東京, 1970.
- 18) 塚原嘉治・他：子宮腔部に原発したと考えられる Extranodal lymphoma（細網肉腫）の一例, 日臨細胞誌, 16: 266~271, 1977.
- 19) 天神美夫・他：稀少症例の細胞診, pp. 160~167, 230~235, 文光堂, 東京, 1974.
- 20) Whitaker, D.: The role of cytology in the detection of malignant lymphoma of the uterine cervix, Acta Cytol., 20: 510~513, 1976.