症 例

絨毛癌の1症例

——細胞診像と免疫細胞化学的および電顕的観察——

秦野赤十字病院婦人科¹⁾, 昭和大学医学部第1病理学教室²⁾,
 癌研究会附属病院³⁾, 神奈川県立成人病センター婦人科⁴⁾

高橋 亨正¹⁾ 河合 清文¹⁾ 上田 稔¹⁾ 諸星 利男²⁾
 上野ミヨ子²⁾ 平田 守男³⁾ 岡島 弘幸⁴⁾ 鈴木 忠雄⁴⁾

6年の潜伏期間をもち、子宮頸部より発生した異時性絨毛癌の1症例を経験し、内膜吸引および摘出材料について、細胞診、組織学的、電顕的および免疫細胞化学的検索を行った。腫瘍は組織学的に合胞細胞より中間型細胞さらに Langhans 細胞にいたる Trophoblast 由来の一連の腫瘍細胞より形成され、無構造浸潤性に増殖する。量的には中間型腫瘍細胞が最も頻りにみられた。細胞診上はむしろ異型の強い合胞細胞が多くみられた。免疫細胞化学的には hCG 陽性の腫瘍細胞も Langhans 細胞様性格を示すものがみられた。電顕的にもより Langhans 細胞に類似を求めることのできる腫瘍細胞がほとんどで、典型的な合胞細胞および Langhans 細胞は認めることができなかった。

Key words : Choriocarcinoma——Cytology——Immunocytochemistry——Electron microscopy
 ——Case report

は じ め に

絨毛癌を内膜吸引標本より積極的に診断することは決して容易でないといわれている。今回、内膜吸引細胞診により絨毛癌腫瘍を疑い、摘出物の検索により異時性の

絨毛癌と診断した症例を経験したので、その電顕的、免疫細胞化学的検索を行った結果に若干の考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : T.K., 50 歳, 4 回妊娠 2 回分娩。

最終妊娠 : 昭和 52 年妊娠 2 ヶ月にて自然流産。

現 症 : 昭和 58 年 10 月末より性器出血少量続き、12 月 26 日より間歇的に多量となり、59 年 1 月 6 日当外来初診。

初診時所見 : 陰、子宮腔部に異常所見を認めず、子宮手拳大。附属器に異常なく性器出血多量 (Hb 5.2 g/dl)。妊娠反応ゴナビス 2,056 倍まで陽性。胸部 X-P に異常なく、一般生化学的検査正常。

経 過 : 貧血改善のため輸血を施行し、昭和 59 年 1 月 11 日、子宮筋腫+絨毛癌を疑い、腹式単純子宮全摘術+両側付属器切除術施行。術後 Methotrexate 治療。

初診時細胞診所見 : 子宮腔部および頸管よりの擦過標本に著変は認めなかった。内膜吸引標本では、強い血性

Heterochronic choriocarcinoma——A case report with cytologic, immunocytochemical and electronmicroscopical study

Kosei TAKAHASHI, M.D., Kiyofumi KAWAI, M.D. and Minoru UEDA, C.T., J.S.C., I.A.C.

Hadano Red Cross Hospital

Toshio MOROHOSHI, M.D. and Miyoko UENO, C.T., J.S.C.

1st Department of Pathology, Showa University School of Medicine

Morio HIRATA, C.T., J.S.C., I.A.C.

Cancer Institute Hospital

Hiroyuki OKAJIMA, M.D. and Tadao SUZUKI, M.D.

Kanagawa Medical Center for Adult

論文別刷請求先 ☎257 秦野市桜町1の4の5 秦野赤十字病院婦人科 高橋亨正

昭和 59 年 6 月 28 日受付

昭和 59 年 11 月 2 日受理

図2 摘出子宮および付属器。腫瘍は内子宮口(矢印)より底部に広がる。

背景に多数の腫瘍細胞が集塊状ないし散在性にみられ、その大部分は、核縁がやや不整な大型の類円形の核をもち、クロマチン構造は粗で、比較的大型の1~2個の核小体が見られ、細胞質は多角形あるいは紡錘形を示す。細胞質はレース状でときに小空胞形成が見られ、異型性も著しい。2核あるいは多核の腫瘍性細胞もみられるが、これらの腫瘍性細胞の多くはむしろ Langhans 細胞(以下L型と略)に類似を求めることができた(図1-a)。また円形、核縁肥厚、核小体の腫大を伴う異型細胞が多核または、集塊状にみられ、これらは合胞体細胞(以下S型と略)に類似性が求められた(図1-b)。なお有尾性を示すものは、ほとんどみられなかった。以上の所見は、いわゆる有尾型S型細胞が認められず、またS型細胞と思われる腫瘍細胞の核異型が強いことから、胎状奇胎は否定しうる。L型細胞と思われる大型細胞も絨毛癌とするには小型であることから細胞診では破壊性胎状奇胎以上を疑った。

病理所見：子宮は11×8×6 cm 大で、断面には、灰白色調で海綿状硬な一塊となった腫瘍性病変を内子宮口付近および子宮底部に認める。この腫瘍組織は内膜より突出するように隆起し、多量の出血を伴う。内子宮口付

図3 腫瘍組織像(H-E染色, ×100)。L型、S型および中間型腫瘍細胞より形成され、筋層へ浸潤(矢印)する。

近にて最も深く連続性に浸潤し、筋層深部に及んでいる(図2)。

組織学所見：内膜病変部は、組織学的に多核連続性で索状配列を示す多数のS型腫瘍細胞と単核で淡明な細胞質をもつL型腫瘍細胞からなり、L型腫瘍細胞は中心部に充実性に増殖し、その外側にS型腫瘍細胞が配列する傾向がある。これらのL型およびS型腫瘍のいずれにも類似を求めることのできる中間型腫瘍細胞も少なからず存在した。これらの腫瘍細胞は不規則無構造に増殖浸潤し、絨毛癌構造を認めたい(図3)。血管内には腫瘍塞栓が多出し絨毛癌と診断した。なお筋層内には平滑筋腫が認められた。

塗抹標本における免疫組織化学的検索⁹⁾：抗 hCG 抗血清に対して、S型腫瘍細胞のほとんどが陽性の所見を示し、L型および中間型腫瘍細胞は陰性反応を示した(図4-a, b, 連続切片法)。

捺印細胞所見：摘出腫瘍捺印標本は、多量の赤血球を背景に、内膜吸引標本よりさらに異型性の強いL型と考える腫瘍細胞が集塊状ないし単離性に多数認められた(図5-a)。合胞性S型細胞類似の異型細胞は、内膜吸引細胞と同様、索状に配列する傾向があり(図5-b)、またL型細胞と判別しがたい細胞もみられた。本例のごとき中間型腫瘍細胞を示す場合、従来からの絨毛癌における細胞診の判定基準から、絨毛癌と診断することは難しかった。

抗 hCG 血清を用いた免疫細胞化学的検索を捺印標本についても行った。索状に多核連続性に連なるS型腫瘍細胞においてのみ陽性所見が得られた(図6-a)。ときに腫瘍細胞塊より萌芽状に突出するS型腫瘍細胞が明らかな陽性を示した。L型腫瘍細胞は陰性所見を示した。これらの検索はエタノールおよび乾燥固定24時間後の標

図7 電顕像(×3,000), 腫瘍細胞の多くは中間型細胞としての性格を示すが, 微絨毛(長い矢印)やデスモゾーム(短い矢印)などL細胞の性格もあわせもつ。

本についてそれぞれ行ったが, 双方とも hCG に対してよく反応して染色性についての差異はなかった。しかし, エタノール固定の方が細胞構造は良く保たれ, より良好な方法と思われた。

電顕所見: 本腫瘍は電顕的に典型的な2種の Trophoblast (L型およびS型細胞)に, より類似を求めることのできるものも少数ながら存在したが, 多くは中間的性格を示す腫瘍細胞群より形成される。すなわち, 典型的なS型腫瘍細胞は多核で, 核の形態は不整・長楕円形を示すものが多く, 細胞質内には多数の小空胞, ライソゾーム, 脂肪様顆粒などを含み, 細胞小器官に富む。細胞表面には多数の微絨毛を認める。一方L型腫瘍細胞は不整類円形の核をもち, 比較的大型の核小体を認め, 細胞質内にはグリコーゲン顆粒を認める以外, わずかに小器官を認めるのみで, 比較的空虚であった。しかし, 最も頻繁にみられた中間的性格を示す腫瘍細胞は図7のごとく, 単核で, わずかに脂肪顆粒を認めるが, 小器官は少なく, 全体に細胞質は空虚である点などはむしろL型細胞に似るが, 一方細胞表面にはすでに微絨毛の形成がみられるものであった。

考 察

絨毛癌は一般に妊娠と関連し発症する子宮絨毛癌が最

も普通で, 非妊娠性のものとしては奇形腫等胚細胞腫瘍に起因するもの, 他の腫瘍の分化異常によるものなどが考えられる。妊娠性絨毛癌の場合, 先行する妊娠より発症にいたる臨床的潜伏期間期はさまざまで, 半藤ら⁹⁾によれば, 先行妊娠より20年以上の潜伏期間をもって発症した症例は, 組織学的にも確認された42例中2例(4.8%)あったという。本症例は先行妊娠(妊娠2ヵ月にて自然流産)後6年の比較的長期の潜伏期を経過した異時性絨毛癌と考えられる。

子宮絨毛癌は通常体部に発症することが多いとされる³⁾。本症例では頸部から体部にかけて出血を伴う腫瘍性病変を認めるが, 頸部において最も深く浸潤増殖しており, 子宮頸部初発の可能性が考えられる。

絨毛癌は病理組織学的に, 基本的に2種の Trophoblasts (L型細胞およびS型細胞)より構成される一連の腫瘍性絨毛性疾患に属する。本症例においては組織学的にL型およびS型腫瘍細胞に加えて中間的ともいふべき腫瘍細胞群の存在も多数確認できた。川島ら⁵⁾は中間型の存在頻度が高いものは予後不良であることを示唆するとともに, 組織学的な予後判定因子としてL型細胞, S型細胞の形態的变化などをあげている。本症例においては, S型細胞は多核連続性があり, 単核解離するものは少ない。しかし中間型細胞が多数みられ, またL型細胞の異型性も著しく, 全体として島嶼状構造を示す部分

も存在するが、周囲組織への浸潤像から判断して川島らのⅡ群またはⅢ群に相当する予後不良例と思われる。

絨毛癌の細胞診では一般に異型性の強いL型細胞およびS型細胞を認めることができる^{6,7)}。しかし本症例では、S型異型細胞に加えて従来いわれていることと異なり、やや小型のL型異型細胞がみられた。これらの小型L型異型細胞は、組織的、電顕的および免疫細胞化学的に認められる中間型の細胞との関連性が形態的に深く示唆された。

免疫細胞化学的に hCG の存在は正常 Trophoblasts でも絨毛疾患でもS型細胞に認められることが知られている⁴⁾。中間型細胞は、ときに陽性であることもあり、それぞれ症例ごとに異なるといわれている。本症例では中間型腫瘍細胞のほとんどは陰性で、機能形態的にL型細胞としての性格を示すことが証明された。

また電顕的にも多数の中間型腫瘍細胞が認められたが、表層の微絨毛の存在を除けばより多くの点でL型細胞との類似性がみられた。しかしながら、L型およびS型細胞と中間型細胞との鑑別境界をどこに引くかということは極めて難しいと思われる。したがってL型細胞、中間型細胞およびS型細胞それぞれに組み分けするのでなく、むしろ中間型細胞群はL型細胞とS型細胞を両極として広がるスペクトル様性格を示すものと位置づけることが最も実際的であると考えられる。

腫瘍発生学的に絨毛癌は2種の Trophoblasts がそれぞれ悪性化したとする二元的考え方と、より低分化型のL型細胞より分化型のS型細胞への連続的な分化過程が形態表現されているとする^{2,8)}一元的な考えによって説明されるが、本症例の観察からは後者の方がより論理的であると思われた。

おわりに

6年の潜伏期間を経た、異時性絨毛癌の1症例について細胞診、組織学的、電顕的、免疫細胞化学的検索を行った。腫瘍の発育浸潤形態からは原発部位として頸部の可能性が考えられた。

本症例は組織学的に絨毛癌の Criteria を満たすが、細胞診の所見では、異型性の強いS型が少なからず出現した。したがってS型でも異型が極めて強ければ破奇でなく絨毛癌を疑いうることを示唆する症例と考えたい。

Summary

A case of heterochronic choriocarcinoma which occurred six years after the last pregnancy, and was originated at the uterine cervix, is reported with cytologic, histological, electron microscopical and immunocytochemical examinations. Histopathologically the tumor is composed of malignant trophoblastic cells showing tumor-spectrum from syncytial to Langhans' type of tumor cells, including numerous intermediate types of tumor cells. In the cytologic specimen, syncytial type of tumor cells showing severe atypia and Langhans' type of tumor cells, which are relatively small in size, were found. Immunocytochemically hCG-positive tumor cells (syncytial type of tumor cells) were less than Langhans' type of tumor cells. Electron microscopically majority of tumor cells showed the characteristics of intermediate type with more similarity to Langhans' cells.

文 献

- 1) 半藤 保, 竹内正七: 絨毛上皮腫の病態論, 産婦人科シリーズ, No. 20 胎状奇胎のすべて, 竹内正七編集, p. 165~174, 1978.
- 2) 久松正典・他: 絨毛癌の形態学的検討ならびに pregnancy associated α_2 -glycoprotein による診断意義, 通信医学, 34: 751~758, 1982.
- 3) 絨毛性疾患登録委員会報告 (委員長 竹内正七), 日産婦誌, 34(10): 1805~1812, 1982.
- 4) 川生 明: 糖蛋白ホルモンの免疫組織化学—とくに hCG について—, 臨床病理, 47: 78~90, 1981.
- 5) 川島吉良: 絨毛性腫瘍の予後に関する研究, 日産婦誌, 26(8): 732~740, 1974.
- 6) 永野潤二, 塚原英克, 安田迪之: 悪性腫瘍の細胞診, 現代産科婦人科学大系, 婦人科診断学, 鈴木雅洲・他編, IV, p. 101~180, 中山書店.
- 7) 野田起一郎, 東岩井 久, 伊藤圭子: 絨毛性疾患, 産婦人科 Mook, No. 22, p. 161~165, 1982.
- 8) 奥平吉雄, 松井義明, 沢田益臣・他: 絨毛性疾患とその微細構造, 産婦人科の実際, 33(1): 97~108, 1984.
- 9) Sternberger L.A., et al.: The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry, Preparation and properties of soluble antigen-antibody complex and its use in identification of spirchetes, J. Histochem. Cytochem., 18: 315~333, 1970.

図 1 内膜スメアー (パパニコラウ染色, $\times 400$). 左: a; L型腫瘍細胞, 右: b; S型腫瘍細胞.

図 4 腫瘍組織像, 連続切片法 (左: a; H-E 染色, 右: b; PAP 法 (抗 hCG 抗血清利用), $\times 100$). S型細胞は hCG 陽性を, L型 (細い矢印) および中間型細胞 (太い矢印) は陰性を示す.

図5 捺印標本（パピニコウ染色，左：a；L型細胞， $\times 400$ ，右：b；S型細胞， $\times 200$ ）。

図6 捺印標本（PAP法（抗hCG抗血清利用）），左：a； $\times 100$ ，右：b； $\times 200$ ）。hCG陽性細胞はおもに腫瘍塊の外側（a）に存在し，ときに萌芽状（b，矢印）にみられる。