症 例

子宮頸癌放射線治療後 25 年を経て発生した子宮肉腫の 1 例

野田産婦人科皮膚科医院¹⁾, 癌研究会附属病院婦人科²⁾, 癌研究会附属病院細胞診断部³⁾野田 信之¹⁾ 秦 宏樹²⁾ 久保 久光²⁾都竹 正文³⁾ 平田 守男³⁾

放射線誘発癌の判定規準を満たした症例として、今回、子宮頸癌放射線治療後 25 年を経て発生した子宮頸部肉腫の 1 例をとりあげ、その診断および治療効果判定に際して、細胞診が有用であったことを報告する。症例は 65 歳女性で、25 年前に子宮頸癌 IIIb 期（非角化大細胞型扁平上皮癌）の診断で、放射線治療を受け、治癒、経過は良好であった。主訴は不正性器出血で、肉眼診で子宮頸部に小鶏卵大腫瘤形成をみ、細胞診で肉腫が強く疑われ、組織診で紡錘細胞肉腫と診断された。細胞所見は紡錘形、楕円形ないし不整形の悪性細胞が孤立散在性に配列し、核膜の肥厚は少ないが、切れ込みのある不整を呈し、核クロマチンは細顆粒状ないし細網状で均質増量し、著明な核小体腫大を認め、間質由来の悪性腫瘍が強く示唆された。組織診では、小型紡錘形細胞のみで占められ、特徴的分化を示す細胞、上皮由来の細胞の出現を認めなかったことから、紡錘細胞肉腫と診断された。さらに放射線治療中に、治療効果判定のため経時的に施行した細胞診、組織診から、本腫瘍の放射線による細胞変化は軽度であった。

Key words : Uterine cervical spindle cell sarcoma—Cytology—Postirradiation for cervical carcinoma—Case report

I. 緒 言

General population での子宮肉腫の頻度は全子宮悪性腫瘍の 0.32%⁶⁾ から 2~3.5%⁷⁾ とされ、部位別頻度は、体部 85~90%、頸部 5~15%²⁾ とされているが、Pelvic irradiation 既往ある子宮悪性腫瘍群を包括する

選択的母集団では、その頻度が有意に増加する傾向があり^{12,13)}、また発生した子宮肉腫の 5~10%^{1,3,10,11)} に Pelvic Irradiation 既往があると報告され、子宮肉腫発生は Pelvic Irradiation と有意の因果関係をもつことが示唆されている。悪性腫瘍照射後の放射線誘発癌の判定には、重複癌の判定規準¹⁴⁾と放射線誘発癌の判定規準⁴⁾をともに具備することが必要とされている^{8,9)}。両判定規準を満たした放射線誘発癌の症例として、今回、子宮頸癌放射線治療後 25 年を経て発生した子宮頸部肉腫の 1 例をとりあげ、本腫瘍の Work-up に際して、細胞診が有用であったことを報告する。

II. 症 例

患 者：M.T., 65 歳, 6 経妊 5 経産。

主 訴：不正性器出血。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴 1：1 次癌発生。

A case of uterine cervical sarcoma which developed after having undergone radiotherapy for cervical squamous cell carcinoma twentyfive years ago

Nobuyuki NODA¹⁾, M.D., Hiroki HATA²⁾, M.D., Hisamitsu KUBO²⁾, M.D., F.I.A.C., Masafumi TSUZUKU³⁾, C.T., I.A.C., Morio HIRATA³⁾, C.T., C.F.I.A.C.

¹⁾ Noda Clinic of Obstetrics & Gynecology & Dermatology, Kanagawa 250, Japan

²⁾ Department of Gynecology, Cancer Institute Hospital, Tokyo 170, Japan

³⁾ Department of Gynecology, Cancer Institute Hospital, Tokyo 170, Japan

論文別刷請求先 ☎250 小田原市栄町 1 の 6 の 19 野田信之
昭和 59 年 7 月 26 日受付

昭和 59 年 11 月 2 日受理

昭和32年10月16日, 癌研究会附属病院婦人科で, 子宮頸部扁平上皮癌Ⅲb期と診断され, 組織像は, 写真1に示すごとく, 典型的な非角化大細胞型扁平上皮癌であった. 同病院放射線科で, 線量合計, 外照射 2,250 R, 内照射 5,400 mgh の放射線治療を受け, 寛快治癒, 昭和32年12月23日退院, 経過は良好であった.

現病歴 2: 2次癌発生.

昭和57年12月3日, 不正性器出血を主訴として, 癌研究会附属病院婦人科を受診した. 内診所見では, 子宮は超手拳大, 子宮頸部に小鶏卵大腫瘤形成, 腫瘍は旁結合織へ浸潤, 両側骨盤壁まで達していた. 腫瘤よりの擦過細胞診 (Papanicolaou stain) から, 間質に由来する肉腫が強く疑われ, 組織診から, 紡錘細胞肉腫と診断された. 12月13日, 放射線治療を目的として入院した.

入院時所見: 身長 148.5 cm, 体重 56.8 kg と軽度肥満を示す本症例の入院時諸検査成績では, 血液, 尿一般, 肝機能, 腎機能, 胸部X線像などに特記すべき異常所見は認められなかった. 本腫瘍の浸潤および遠隔転移の有無を目的として検査された C.T. scanning では, 膣, 子宮体部, 腹腔に浸潤像が認められたが, 肝, 肺などへの遠隔転移は認められなかった. 膀胱鏡検査では, 本腫瘍による圧排像が認められたが, 膀胱粘膜上皮は正常であった. さらに直腸にも異常は認められなかった.

放射線治療と経過: 総量合計, 外照射 6,000 R, 内照射 3,000 R を施行した結果, C.T. scanning で本腫瘍の縮小が認められたが, 治療効果判定のため経時的に施行した細胞診, 組織診から, 本腫瘍の放射線による細胞変化は軽度であった. 患者は治療の効なく, 全身状態は急速に悪化し, 昭和58年1月20日死亡した.

III. 子宮肉腫の細胞診所見および組織診所見

放射線治療前の所見: 細胞診では, 写真2, 3に示すごとく, 細胞の大きさは小から中等度で, 細胞形は紡錘形, 橢円形, 不整形と種々の形態をとり, 核膜の肥厚は少ないが, 核形は切れ込みのある不整を示す. 核クロマチンは細顆粒状ないし細網状で均質増量し, 著明な核小体腫大がみられる. 細胞の配列は孤立散在性で, 非上皮性悪性腫瘍を示唆する所見であり, 間質に由来する肉腫が強く疑われた. 組織診では, 写真4, 5に示すごとく, 小型紡錘形細胞の増殖で占められ, 間質細胞肉腫, 線維肉腫, 中胚葉性混合腫瘍などが考えられたが, 特徴的分化を示す細胞, 上皮由来の細胞の出現を認めなかったことから, 紡錘細胞肉腫と診断された.

放射線治療による所見: 放射線治療中, 治療効果判定

のため, 経時的に細胞診, 組織診を施行した. 写真6および写真7はそれぞれ線量 1,600 R, 2,600 R に達した時の細胞診であるが, 壊死物質のなかにいぜんとして数は少ないが, 放射線治療前の所見とほとんど変化の認められない肉腫細胞が散見され, また写真8は線量 3,000 R に達した時の組織診であるが, 肉芽組織のなかに埋没するように異型細胞の核濃縮崩壊像, 細胞質の壊死融解像を認めるほかにいぜんとして放射線治療前の所見に近い肉腫細胞が散見され, 本腫瘍の放射線による細胞変化は軽度であった.

IV. 考 案

子宮肉腫の全子宮悪性腫瘍に占める頻度は低く, 0.32%⁶⁾ から 2~3.5%⁷⁾ とされ, 部位別頻度は, 体部 85~95%, 頸部 5~15%²⁾ とされている. 癌研究会附属病院婦人科において, 1961年から1983年の23年間に, 発生した全子宮悪性腫瘍 7,782 例中, 子宮肉腫は 41 例で, その発生頻度は 0.53% であった.

部位別頻度では, 体部 40 例, 頸部 1 例で, 子宮頸部肉腫の全子宮肉腫に占める頻度は 2.4% と, Fluhmann²⁾ の報告に比し, 低値であった. 放射線治療後発生した子宮悪性腫瘍を包括する選択的母集団では, 子宮肉腫の発生頻度は, 良性病変放射線治療群に関する Speert¹²⁾ の報告値 29%, 子宮頸癌放射線治療群に関する Thomas¹³⁾ の報告値 31.2% と有意に増加する傾向があり, また発生した全子宮肉腫に占める放射線照射既往肉腫の頻度は 5~10%^{1,3,10,11)} とされ, 子宮肉腫発生は Pelvic Irradiation と有意の因果関係をもつことが示唆されている. 癌研究会附属病院婦人科で, 子宮頸癌放射線治療後発生した子宮悪性腫瘍 12 例に占める子宮肉腫の頻度は 5 例で, 41.6% と有意の増加を示し, また, 発生した全子宮肉腫 41 例に占める放射線照射既往肉腫の頻度は 5 例で, 12.2% と類似した傾向を示し, 子宮肉腫発生は Pelvic Irradiation と有意の因果関係をもつことが示唆された.

しかし, 放射線との因果関係を論じる際, 放射線以外のさまざまな要因もまた発癌に関与している可能性がある. 個々の症例について放射線誘発発癌が否かを確認することは, 今後の Prospective study に期待する以外, 不可能といわざるを得ない. そこで, 悪性腫瘍照射後の放射線誘発発癌の判定には, 臨床的に, Warren & Gates¹⁴⁾ によって設定された重複癌の判定規準, Gool-den⁴⁾ によって設定された放射線誘発発癌の判定規準, 両者の具備が必要とされている^{8,9)}.

重複癌の判定規準は, (1) 1次癌, 2次癌とも, 組織学

的に悪性であることが確認され、(2) 2次癌が1次癌の転移でないことが証明できることである。放射線誘発癌の判定規準は、(1) 以前に悪性または良性病変のため、放射線の既往があり、(2) そののち長い期間を経て、癌が照射野内に発生し、(3) 組織学的に悪性であることが確認される必要がある。照射から癌発生までの期間は10年から20年、あるいはそれ以上と、報告者により異なる。本症例では、25年前の子宮頸部扁平上皮癌、および今回の子宮頸部肉腫が、それぞれ組織学的に、非角化大細胞型扁平上皮癌、および紡錘細胞肉腫と診断され、両者はともに組織学的に悪性であると同時に、組織型も異なるので、2次癌が1次癌の転移でないことが証明され、重複癌の判定規準を満たし、また、1次癌に対して放射線治療が施行され、そののち25年という長い期間を経て、組織学的に悪性である2次癌が照射野内に発生していたことから、放射線誘発癌の判定規準も満たしている。以上両判定規準を具備していることから、今回発生した子宮頸部紡錘細胞肉腫は、25年前の子宮頸部扁平上皮癌放射線治療によって誘発された、放射線誘発癌であるとして、臨床的にとりあつかった。

肉腫細胞は一般に被覆上皮でおおわれているので、細胞診による肉腫細胞検出は癌細胞検出に比し難しいとされている。最近、穿刺吸引細胞診、捺印細胞診など細胞採取法の確立、種々の特殊染色など細胞染色法の確立により、肉腫細胞の検出力は高まりつつある。Koss⁵⁾は、非上皮性悪性腫瘍の一般的特徴として、細胞配列は孤立散在性の傾向が極めて高く、細胞の大きさは大から小までさまざま、その形態も種類により著しく異なり、多形性を示し、核膜の肥厚は少ないが、核形は切れ込みのある不整を示し、核クロマチンは均質で増量し、細顆粒状の分布が多く、著明な核小体腫大が認められ、また特異な形態の多核細胞が認められるとしている。本症例では細胞診上、紡錘形、楕円形ないし不整形の異型細胞が孤立散在性に配列し、核膜の肥厚は少ないが、核形は切れ込みのある不整を示し、核クロマチンは細顆粒状ないし細網状分布で均質増量し、著明な核小体腫大を認めることから、間質に由来する肉腫と診断することができ、肉腫診断に対する細胞診の有用性が認識された。また放射線治療中、治療効果判定のため経時的に施行した細胞診に、放射線照射前とほとんど変化の認められない肉腫細胞が壊死物質を背景に出現していたことから、本腫瘍の放射線による細胞変化は軽度であり、治療効果判定に対する細胞診の有用性も認識された。

V. 結 語

放射線誘発癌の判定規準を満たした症例として、子宮頸癌放射線治療後25年経て発生した子宮頸部肉腫の1例をとりあげ、その診断および治療効果判定における細胞診の役割を報告した。放射線治療前の細胞診で、紡錘形、楕円形ないし不整形の異型細胞が孤立散在性配列で出現し、核膜の肥厚は少ないが、その核形は切れ込みのある不整を呈し、核クロマチンは細顆粒状ないし細網状分布で均質増量し、著明な核小体腫大が観察されたことから、間質由来の悪性腫瘍細胞の存在が強く示唆された。組織診では、小型紡錘形細胞の増殖で占められ、特徴的分化を示す細胞、上皮由来の細胞の出現を認めなかったことから、紡錘細胞肉腫と診断された。さらに放射線治療中に、治療効果判定のため経時的に施行した細胞診、組織診から、本腫瘍の放射線による細胞変化は軽度であった。以上のごとく、本腫瘍のwork-upに際して、細胞診が重要な役割を演じた。

Summary

A case of uterine cervical sarcoma, is reported which developed after radiotherapy for cervical squamous cell carcinoma twenty-five years ago and which also fulfilled diagnostic criteria of radiation-induced cancer after radiotherapy for malignant tumor, and the role of scratch cytology in its diagnosis and determination of therapeutic effects of radiotherapy was reported in this paper.

Cytologic examination before radiotherapy showed the following findings: Atypical cells with spindle, elliptic or irregular configuration were identified in isolated and scattered arrangement. The nuclei showed irregular shapes with notches, but the thickening of their rims was slight. Nuclear chromatin with fine granular or reticular distribution was homogeneously increased. Prominent enlargement of the nucleoli was observed. These findings strongly suggested the presence of nonepithelioid malignant cells originated from mesenchyme.

Concurrently performed histology did not reveal characteristic-differentiated cells or epithelial-origin cells, but small spindle cell proliferation. Thus, it was diagnosed as spindle cell sarcoma.

Furthermore, the follow-up examination with cytology and histology to determine the effects of radiotherapy on the focal tissues revealed that cellular change of the present tumor subsequent to radiation exposure was slight.

It was concluded that scratch cytology played an important role in the work-up of the present tumor.

文 献

- 1) Aaro, I.A., et al. : Sarcoma of the uterus, Am. J. Obstet Gynec., 94 : 101, 1966.
- 2) Fluhmann, C.F. : The Cervix and Its Diseases, p. 473, W.B. Saunders Company, 1961.
- 3) Gilbert, H.A., et al. : The value of radiation therapy in uterine sarcoma, Obstet. & Gynec., 45 : 84, 1975.
- 4) Goolden, A.W.G. : Radiation Cancer, Brit. J. Radiol., 30 : 626, 1957.
- 5) Koss, L.G. : Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases, Third Edition, Lippincott Co., Philadelphia, Toronto, 1979.
- 6) 増淵一正・他 : 子宮肉腫について, 産婦実録, 9 : 77, 1960.
- 7) 三谷 靖・他 : 子宮肉腫について, 産婦治療, 20(4) : 361, 1970.
- 8) 三橋紀夫・他 : 重複腫瘍と照射歴との関連について, 日本医放会誌, 39 : 243, 1979.
- 9) 酒井邦夫・他 : 放射線治療後の発癌に関する全国調査成績, 日本医放会誌, 41 : 24, 1980.
- 10) Salazal, O.M., et al. : Uterine sarcoma, Cancer, 42 : 1152, 1978.
- 11) Salazal, O.M., et al. : Uterine sarcoma, Cancer, 42 : 1161, 1978.
- 12) Speert, H., et al. : Malignant tumors of the uterine fundus subsequent to irradiation, Am. J. Obstet Gynec., 57 : 261, 1949.
- 13) Thomas, W., et al. : Postirradiation malignant neoplasm of the uterine fundus, Am. J. Obstet. Gynec., 104 : 209, 1969.
- 14) Warren, S. & Gates, O. : Multiple primary malignant tumor, A survey of the literature and a statistical study, Am. J. Cancer, 16 : 1358, 1932.

写真 1 25 年前の組織像 (×100), 非角化型大細胞型扁平上皮癌

写真 4 組織診 (×40), 紡錘細胞肉腫

写真 2 細胞診 (×400)

写真 5 組織診 (×200), 紡錘細胞肉腫

写真 3 細胞診 (×1,000)

写真 6 細胞診 (×1,000), 1,600R 照射時

写真 7 細胞診 ($\times 1,000$), 2,600R照射時

写真 8 組織診 ($\times 200$), 3,000R照射時