症 例

原発性卵管癌の細胞・組織所見および電顕所見について

東京電力病院産婦人科¹⁾, 同 研究室²⁾, 同 検査室³⁾慶応義塾大学医学部産科婦人科学教室⁴⁾, 同 病理学教室⁵⁾太田 博明¹⁾ 木村 高²⁾ 菊池 和子²⁾ 藤田 俊之³⁾野沢 志朗⁴⁾ 秋葉 琢磨⁴⁾ 栗原 操寿⁴⁾ 細田 泰弘⁵⁾

72歳, 7回経妊経産婦が淡血性帯下および下腹部重圧感を主訴として来院した。術前反復細胞診では異型細胞は検出されなかったが, 内診所見およびCT-scan像などにより卵巣癌を疑い, 開腹手術を施行した。術後の病理学的検索にて原発性卵管癌であることが判明した症例を経験したので, その病変部捺印細胞所見・組織所見・電顕所見を報告するとともに若干の考察を加えた。

1) 従来よりいわれているごとく, 腺癌細胞の同定は可能であったが, 卵管癌の特徴的な細胞所見はみいだせなかった。

2) 進行例にもかかわらず, 卵管癌の特徴所見といわれている樹枝状構築を示す乳頭状発育を認めたことから, 卵管癌を疑った。その連続切片より, 悪性との移行像ともいえるべき所見と病変部が卵巣部よりも卵管部が広範囲であること, 卵管より卵巣への連続性が確認されたことなどにより, 原発性卵管癌と診断した。

3) 卵管癌の超微形態学的特徴所見とされている ultramicroscopic alveolar space をみいだした。

4) 本症例の origin として, cilia および secretory granule の存在をみいだし得なかったことから, peg cell ないしは indifferent cell より発生したものと推察した。

Key words : Primary tubal carcinoma—Cytology—Electron microscopy—Ultramicroscopic alveolar space

は じ め に

原発性卵管癌は婦人科悪性腫瘍のなかでも極めてまれな疾患であり, 術前の正診率は非常に低く, その早期発見・診断は極めて困難である。しかし, 近年細胞診の著しい普及などにより, 比較的初期の卵管癌でも発見され

るものもあり, さらに超音波検査法やCT-scanなどを用いる診断技術の向上により, 最近本症の報告が散見されつつあり, 本邦でも100余例が報告されている。

今回, われわれは卵巣癌の疑いで手術し, その病理学的検索により, 卵管癌であることが判明した症例を経験したが, 転移・蔓延を伴う進行癌にもかかわらず, 術前の反復細胞診では異型細胞を検出することはできなかった。

Cytological, histological and ultrastructural findings in primary carcinoma of the fallopian tube

Hiroaki OHTA¹⁾, M.D., Takashi KIMURA²⁾, C.T., I.A.C., Kazuko KIKUCHI²⁾, M.T., Toshiyuki FUJITA³⁾, M.T.

Tokyo Denryoku Hospital, Obstetrics & Gynecology¹⁾, Research Laboratory²⁾, Clinical Laboratory³⁾

Shiro NOZAWA, M.D., M.I.A.C., Takuma AKIBA, M.D., Soju KURIHARA, M.D., F.I.A.C.

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keio University

Yasuhiro HOSODA, M.D.

Department of Pathology, School of Medicine, Keio University

論文別刷請求先 ☎160 東京都新宿区信濃町9の2 東京電力病院産婦人科 太田博明

昭和59年11月6日受付

昭和60年4月19日受理

た。その手術時摘出材料の病変部捺印細胞像および組織像と電顕像を中心に若干の文献的考察を含め報告する。

1. 症例

患 者：72歳。7回経妊経産。50歳時閉経。

主 訴：淡血性帯下と腹部重圧感。

上記主訴を認め、3月17日、当院を受診した。子宮は鷲卵大にて弾性硬、左右付属器はおのおの超鷲卵大と超手拳大の囊腫状腫瘍を認めた。子宮腔部・頸管擦過細胞診および子宮腔内吸引細胞診は反復して行ったが、異常を認めなかった。CT-scanでは両側付属器腫瘍は腸管および子宮と癒着しており、cysticな陰影を呈し、特に左側はenhancement著明にて、vascularityの強いsolidな陰影を一部に有し、卵巣癌を疑った。さらに注腸透視ではsigmoid colonに伸展不良部位を認めるとともにNischeも認め、腫瘍の浸潤が疑われた。以上所見より卵巣癌の疑いのもとで、5月11日手術を施行した。開腹時少量の腹水を認め、腹膜および後腹膜に腫瘍細胞の播種を認めた。子宮は鷲卵大、右卵巣は囊腫状を呈し、超手拳大にて後腹膜と癒着していた。右卵管は拇指頭大の太さのレトルト状を呈していた。左付属器は超鷲卵大に

一塊となりsigmoid colonと癒着していた。型のごとく、単純全摘術および両側付属器切除術を施行した。

摘出物所見（写真1）：子宮腔を開くと、子宮底部よりポリープ状に腫瘍が下垂していた。右卵巣腫瘍は漿液性の内容を有し、内腔は光沢を有し、平滑であったが、卵巣の反対側の卵巣腫瘍表面に灰白色、弾性軟の腫瘍が付着するように隆起していた。右卵管腫瘍（写真2）は開くと灰白色、弾性軟にて充実性を呈し、少量の貯留液を認めた。左付属器腫瘍は灰白色、弾性軟にて、一塊となり卵巣と卵管の区別はつかなかった。

2. 腹水細胞診および捺印細胞診所見

腹水細胞診標本および右卵管腫瘍の捺印細胞診標本はほぼ同様の細胞所見を呈した。すなわち、比較的小型で、N/C比大にて、やや大小不同を呈する腺性悪性細胞が散在的にあるいは小集団や組織片様に出現したが（写真3）、多くはブドウ状配列を呈した（写真4）。核は円形ないし楕円形で不整形を呈するものはなく、多くはやや偏在傾向を示した。核クロマチンはおおむね顆粒状、ときに粗大顆粒状を呈し、一部核縁に不定凝集して核膜の肥厚を来とし、中央淡染性にて、1個から複数個を有す

写真 1

写真 3

写真 2

写真 4

る核小体の肥大が目立った。細胞質は比較的乏しく、light green に淡染し、泡沫状を呈し、ときに細胞質内空胞を認めた(写真5, 6)。

3. 組織所見

子宮内膜は老人性の萎縮性内膜を呈し、ポリープ状に下垂した組織は内膜腺ポリープであり、悪性所見はみられなかった。右卵巣腫瘍の内腔面は1層の細胞からなる

serous cystadenoma の像で、卵管と反対側の漿膜面に径約 1.5 cm の突出した腫瘍が認められ、組織学的には乳頭状腺癌と髄様胞巣状腺癌の混在する像であった(写真7, 8)。この病変は漿膜面に位置する点や増殖の範囲などから、卵巣原発のものではなく転移性のものと判断された。右卵管腫瘍は乳頭状腺癌と髄様胞巣状腺癌であり(写真9)、一部の筋層まで浸潤した像(写真10)を認

写真 5

写真 8

写真 6

写真 9

写真 7

写真 10

めるも、その部位より卵巣漿膜面におよぶ浸潤は認めなかった。一塊となった左付属器腫瘍においても乳頭状腺癌と髄様胞巣状腺癌の像が混在した(写真11)。左卵管の連続切片を作製し、詳細に観察したところ、主として乳頭状腺癌の像が左卵管内膜面にみられ、その増殖は一部では既存の内膜と密接な関係を有し、異型性に乏しい部分では正常卵管内膜上皮とかなりの類似を示す部分も認められた。また癌増殖の1つの特徴として卵管に粘膜置換性増殖像がみられ、増殖は卵管を主体とし、卵管より卵巣への連続性が認められ、卵管原発と見なされた。

4. 電顕所見

左卵管腫瘍の一部を電顕観察に供した。

腫瘍細胞は明細胞と暗細胞が混在し、細胞間には

desmosome 様構造および interdigitation がみられ、細胞自由縁にはやや貧弱な microvilli が認められた(写真13)。数個の腫瘍細胞に囲まれた内腔に microvilli がみられるいわゆる ultramicroscopic alveolar space も観察された(写真14)。その alveolar space にはごくまれに cilia もみいだされた(写真15)。核は陥入を有する不整形を呈するものが多く、核クロマチンは不均等な凝集を示し、核小体は大型で複数個みられるものが多かった。またときに核分裂像や有窓性の核小体も認められた(写真13)。ほとんどの腫瘍細胞質内には free ribosome が豊富にみられ、polysome の形態を呈するものが多かった。また大小不同性を呈する mitochondria や長い紐状に伸びた rough-endoplasmic reticulum (r-ER) (写真

写真 11

写真 12

写真 13

16) も、しばしば認められたが、Golgi 装置の発達は乏しく、ときに dense body 様構造物および lipolysosome 様構造物 (写真 17) も散見された。

考 按

1. 卵管癌の細胞診とその細胞所見について

卵管癌の術前の正診率は非常に低く、卵管癌は開腹時あるいは術後の組織学的検索にて初めて診断されるのがほとんどといって過言ではない。その理由は卵管癌の主訴が帯下・出血・疼痛・腹部腫瘍感など極めて日常的なものであり、仮に付属器に腫瘍を触知し得た場合でも、子宮卵管造影や内視鏡はもとより、近年めざましく進歩しつつある超音波診断法や CT-scan を駆使し、細胞診と組織診の病理学的検査を併用しても確診をうるに足る診断上の決め手がないからである。しかしながら細胞診の普及により、近年細胞診陽性の卵管癌症例が漸増している。ただし、細胞の採取時期・部位・方法など種々の方法^{11,13)}が試みられているものの、細胞の検出は自然発生的な侥幸に頼っているのが現状である。また仮に腺癌細胞を検出し得たとしても、さらに子宮体癌、頸部腺癌、

卵巣癌と鑑別し、卵管癌と病変を推定することは事実上不可能であると思われる。従来より卵管癌細胞所見の特徴をみいださんと試みられており^{6-8,18)}、本症例でも腫瘍捺印細胞所見について検討したが、卵管癌としての特徴はみいだせなかった。卵管癌の特徴所見の唯一のものとして樹枝状配列が挙げられている^{9,13)}が、この所見に関しても組織学的に分化型の卵管癌の特徴と考えられる卵管壁より樹枝状に乳頭状発育する部位からの剝離した場合に限られ、胞巣状ないしは髄様に発育増殖がみられる場合は本症例のごとく、ブドウ状配列を呈するものが多いと思われる。

2. 組織所見について

卵管癌が原発性か続発性かを判定するに当たり、病変が初期の場合においては卵管に病変が限局しているのが比較的容易であるが、本症例のごとく、病変が進行している場合には、その判定が困難なことも少なくない。したがって、その際、連続切片作製および各種特殊染色を施行するなどして、詳細にかつ慎重に検索を行う必要が生ずる。その判定基準は Hu, Taymour & Hertig²⁾ の肉眼的および組織学的基準 (表 1) により行われてきたが、さらに Sedlis¹²⁾ により改定されている (表 2)。卵管癌

写真 14

写真 15

の組織学的分類も Hu ら²⁾の分化度による分類(表3)が用いられており、第1度の乳頭型 papillary type が半数以上を占める¹⁴⁾といわれ、本症例も病変の主体は乳頭型で、卵管壁より卵管腔へ向かって、癌細胞が特徴のある樹枝状に増殖し、個々の細胞は立方または低円柱状の上皮からなり、核は円形ないし楕円形を呈した。しか

しながら病巣の中心部では一部腺管形成がみられ、胞巣型に属し、大半は充実性にて細胞は髄様に増殖する低分化型を示すいわゆる髄様型に属した。子宮および卵巣の腺癌と比べて、分化型である乳頭状発育を呈する乳頭状卵管癌では、上記のごとく特徴的な樹枝状の構築を示すことにより、鑑別は比較的可能と思われる。本症例にお

写真 16

写真 17

表 1 原発性卵管癌の肉眼的および組織学的基準
(Hu, Taymour & Hertig)

Gross	1. The main tumor, presenting itself as papillary growth, is found in the endosalpinx.
	2. The uterus and ovaries are normal, or present lesions other than carcinoma.
Microscopic	1. Carcinoma arises in the mucosa of endosalpinx, shows papillary pattern and histological characteristics of endosalpinx.
	2. Transition between benign and malignant tubal epithelium is demonstrable.
	3. Endometrium and ovaries are
	(a) normal
	(b) present benign lesion, or
	(c) are involved in a malignant lesion which by its smaller size, distribution and histological characteristics is assumed to be metastatic from the tube.

表 2 原発性卵管癌の組織学的基準 (Sedlis)

1. The tumor arises from the endosalpinx.
2. The histological pattern reproduces the epithelium of tubal mucosa.
3. Transition from benign to malignant epithelium is found.
4. The ovaries and the endometrium are :
(a) normal, or;
(b) with tumor smaller than the tumor in the tube.

いても、進行癌にもかかわらず、特徴的とされる樹枝状構築を示す乳頭状発育を呈することから強く卵管癌を疑い、その連続切片において、卵管内膜上皮とある程度の類似性を示す異型上皮が既存の卵管内膜上皮を置換しつつ増殖する像がみられた。さらに卵巣の病変に関しては卵管の病変よりはるかに小範囲にとどまり、卵管より卵巣への病変の連続性が確認され、原発性卵管癌と診断した。

3. 電顕所見について

原発性卵管癌は女性性器悪性腫瘍のなかでも最もまれなものの1つとされており、その発症頻度は、低いものでは0.16%⁵⁾ともいわれ、したがってその報告も少なく、ましてや電顕的検索を行っているものは極めて少ない。

われわれの症例では腫瘍細胞間には desmosome 様構

表 3 原発性卵管癌の分化度による分類
(Hu, Taymour & Hertig)

Grade I. Papillary	The pure papillary growth is confined to the lumen of the tubes. The transition between normal and malignant epithelium is yearly seen. The high-power view shows the cells to be fairly well differentiated, columnar in shape, and mitotic figures are scanty.
Grade II. Papillary-Alveolar	There is beginning glandular formation and invasion of the tubal wall. The individual cells are undifferentiated with a moderate number of mitotic figures.
Grade III. Alveolar-Medullary	The growth is more solid with lack of papillary projections, and the cells are arranged in a medullary or glandular pattern. There is definite invasion in the lymphatic vessels of the tubal wall. Under high power the cells are seen to be poorly differentiated, show vacuolization, and abundant and atypical mitoses.

造および interdigitation が存在し、細胞自由縁には microvilli が存在し、超微形態のうえで上皮系の特徴を供えていた。また細胞の分化度とは無関係に観察される^{1,3,16)}という原発性卵管癌の特徴的所見とされている ultramicroscopic alveolar space もしばしば観察された。その alveolar space には microvilli が認められたが、ごくまれに cilia も観察された。この cilia は分化した卵管癌において認められる¹⁶⁾とされており、本症例の分化傾向がうかがえる。しかし一方では腫瘍細胞の核は多形性を有し、ときに核分裂像および nucleonema も観察され、さらに巨大かつ複数個の核小体が存在することは、未分化な性格を示唆しているともいえる。また細胞小器官については、ribosome の発達が著明で polyosome の形成がみられ、また大小不同性を呈する mitochondria の存在が目立ったが、卵管癌において同様の報告^{10,17)}も散見される。本症例では Golgi 装置はまれにしか認められなかったが、比較的発達を認めたという報告^{10,16,17)}が多い。本症においては長い紐状に伸びた r-ER が極めて特徴的であったが、川瀬ら⁴⁾も紐状の r-ER を暗調細胞に認めたと報告している。r-ER は蛋白合成に関与する小器官であるが、長い紐状に伸びることは何を示唆するのか不明である。その他、脂肪滴も比較的多数みられ、それらを取り込むように osmium 親和性の lypolysosome 様構造物も認められた。これらは腫瘍細胞内の変性した小器官の処理過程を示唆するものと思わ

れる。また lipid とは異なり単位膜を有する dense body も認められたが、いわゆる cytoplasmic membrane bound dense body ともいふべきものが、卵管癌症例に出現するとされている^{1,3)}が、卵巣の serous cystadenocarcinoma にも出現するともいわれているので、必ずしも卵管原発を支持する所見とはいえないものと思われる。

なお、本症例においては、secretory granule は、みられなかった。また、cilia は分化型卵管癌において、走査型電顕¹⁾ならびに透過型電顕¹⁶⁾にてみだされているが、本症例は光顕組織学的に乳頭型を示す部位が存在するにもかかわらず、cilia は alveolar space の一部にみだされたにすぎなかった。また、正常卵管内膜上皮は ciliated cell, secretory cell と peg cell, さらにいわゆる indifferent cell の 4 者より構成されているので、本症例の起源として、peg cell ないしは、indifferent cell より発生したものと推察することが可能ではないかと思われる。

なお、本論文の要旨の一部は第 24 回日本臨床細胞学会総会（岐阜）および第 15 回日本臨床電子顕微鏡学会総会（新潟）において発表した。

Summary

Primary carcinoma of the fallopian tube, one of the rarest female genital tract malignancies, has been clinically reported in only about 100 cases in Japan and ultrastructurally studied in only a few. The diagnosis of this condition is difficult and is rarely made preoperatively. Most cases are treated surgically when the tumor is at an advanced stage and the diagnosis is most often rendered only after histological examination of the excised tumors.

The patient, a 72-year old para 7-0-0-7, presented at the hospital with bloody vaginal discharge and a sense of abdominal fullness. Physical examination upon admission was highly indicative of ovarian cancer. However, repeated cytologic examinations by every means possible were negative. In this paper, we describe the prominent features of the cytological, histological and ultrastructural findings.

1. So far, attempts to define cytologic clues characteristic of this tumor have been unsuccessful. There are no cytologic features yet known with which to distinguish carcinomas of the fallopian tube from those of

the endometrium, endocervix or ovary. We did not observe any distinctive features in the stamping smear of the excised tumors.

2. Tumors were found in the left fallopian tube and the right adnexal mass. Histological sections revealed a tree-like, papillo-alveolar carcinoma extending from the wall of the tube.

3. Characteristic ultrastructural features of fallopian tube carcinoma were observed, such as an alveolar space, a stretched rough endoplasmic reticulum, dense body-like structures and lipolysosome-like structures.

4. We believe the carcinoma most likely originated from peg cells or indifferent cells due to the fact that no cilia or secretory granules were seen during ultrastructural observation.

文 献

- 1) Ferenczy, A., et al. : Female reproductive system, pp. 242~244, John Wiley Sons, New York, 1974.
- 2) Hu, C.Y., et al. : Primary carcinoma of the Fallopian tube, Am. J. Obstet. Gynecol., 59 : 58~67, 1950.
- 3) Johnson, L., et al. : Ultrastructure of fallopian tube carcinoma, Cancer, 42 (3) : 1291~1297, 1978.
- 4) 川瀬哲彦・他 : 腫細胞診により診断された原発性卵管癌およびその電子顕微鏡的研究, 日臨細胞誌, 17(2) : 259~265, 1978.
- 5) 小林昭夫 : 子宮腔部細胞診により悪性細胞を検出した初期卵管癌の 1 例, 日臨細胞誌, 10(2) : 267~270, 1971.
- 6) Koss, L.G. : Diagnostic cytology and its histologic bases, pp. 268, J.B. Lippincott, Philadelphia, 1968.
- 7) 増淵誠夫・他 : 腔, 内膜細胞診および術中ダグラス窩液細胞診に出現した原発性卵管癌の 1 例, 日臨細胞誌, 16(2) : 278~281, 1977.
- 8) Naib, Z.M. : Fallopian tube adenocarcinoma, In Exfoliative Cytopathology 142 & 178, Little, Brown and Company, Boston, 1970.
- 9) 小川英式・他 : 子宮腔内吸引細胞診で悪性細胞を検出した原発性卵管癌の 1 例, 日臨細胞誌, 15 (2) : 188~195, 1976.
- 10) 奥田雄二・他 : 原発性卵管癌の微細構造, 日産婦誌, 32 (12) : 1927~1936, 1980.
- 11) Sedlis, A. : Primary carcinoma of the Fallopian tube, Obstet. Gynecol. Surg., 16 : 209~226, 1961.
- 12) Sedlis, A. : In Gynecological oncology, Primary carcinoma of the fallopian tube, H.R.K. Barber and E.A. Graber, Eds., pp. 198~207, Williams &

Wilkins, Baltimore, 1969.

- 13) 篠塚孝男・他：子宮腔内細胞診で検出された原発性卵管癌の 1 例, 日臨細胞誌, 13 (2) : 209~213, 1974.
 - 14) 高田道夫：卵管癌のすべて, 産婦人科 Mook, No. 10, pp. 166~184, 金原出版, 東京, 1980.
 - 15) 高階俊光：原発性卵管癌について, 産と婦, 49(9) : 54~70, 1982.
 - 16) Ushimaru, K., et al. : The electron microscopic observations on primary carcinoma of the fallopian tube, J. Clin. Electron Microscopy, 11 : 724~725, 1978.
 - 17) Ushimaru, K., et al. : The electron microscopic observations of primary carcinoma of the fallopian tube, J. Clin. Electron Microscopy, 15 : 562~563, 1982.
 - 18) Wachtel, E. : The cytology of tumors of the ovary and fallopian tubes, Clin. Obst. & Gynec., 4 : 1159~1171, 1961.
-