症 例

Placental site trophoblastic tumor (PSTT) の1症例

宝塚市立病院中央検査室病理¹⁾, 同 産婦人科²⁾, 兵庫県立西宮病院病理³⁾,
兵庫医科大学産科婦人科学教室⁴⁾

小松 敏也¹⁾ 伊熊健一郎²⁾ 太子 やえ¹⁾ 興 裕 隆³⁾
竹村 正⁴⁾

子宮頸部が原発と考えられる Placental site trophoblastic tumor (PSTT) について, 細胞診断学的所見を中心として報告する。

患者は, 9 年前に妊娠中絶の既往のある 44 歳の主婦で, 性交時出血を主訴として来院した。初診時所見では, 外子宮口付近にポリープ様隆起物を認めた。

細胞診所見では単核, 多核といった特徴的な細胞がみられ, 特に多核細胞は単核細胞に比して細胞がより大型, かつ核小体はいつそう明瞭であった。術前生検の病理学的診断とも合わせ PSTT を含む絨毛性疾患を疑い, 右卵巣を残して単純子宮全摘及び付属器摘除の手術を行った。

摘出病理標本の免疫酵素抗体法所見では, 腫瘍細胞は hPL の局在性が強く hCG の局在性は弱く, 最終的に PSTT と診断した。また Papanicolaou 染色細胞診標本を脱色して行った hPL 染色でも, 長円形ないしは短紡錘形の単核細胞により強い hPL の局在性をみた。

単核もしくは 2~3 核の特徴的な intermediate trophoblast (IT) から構成される PSTT の診断にも細胞診断学はきわめて重要であることが示唆された。

Key words : Uterus—Cytology—Immunohistochemistry—Placental site trophoblastic tumor—Intermediate trophoblast

I. はじめに

Placental site trophoblastic tumor : A case report
Toshiya KOMATSU¹⁾, C.T., I.A.C., Kenichiro IKUMA²⁾, M.D.,
Yae TAISHI¹⁾, C.T., I.A.C., Takashi KOROGI³⁾, M.D.,
Tadashi TAKEMURA⁴⁾, M.D.

¹⁾Division of Pathology in Central Laboratory and
²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Takarazuka
Municipal Hospital

³⁾Department of Pathology, Hyogo Prefecture Nishinomiya
Hospital

⁴⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo Medical
College

論文別刷請求先 ☎ 665 宝塚市小浜 4 丁目 5 の 1 宝塚市立
病院中央検査室病理 小松敏也

平成 2 年 12 月 13 日受付

平成 3 年 2 月 22 日受理

1976 年に Kurman らによって報告された“trophoblastic pseudotumor”は⁵⁾, その後悪性の経過を取った症例の報告などから, 1981 年に Scully ら⁹⁾により“Placental site trophoblastic tumor (PSTT)”と命名された。さらに, Nude mouse への移植が可能であったこと²⁾からも PSTT は“偽腫瘍”ではなく“真の腫瘍”であるとされている。

また 1984 年 Kurman ら^{6,7)}により, PSTT は今までに確立されていた 2 種類のトロホプラスト (syncytiotrophoblast : ST 並びに cytotrophoblast : CT) とは異なり, human placental lactogen (hPL) を多く含む中間型トロホプラスト (intermediate trophoblast :

IT) から構成される腫瘍であることが明らかにされてきた。

われわれも PSTT の 1 例を経験し臨床的な面を検討した内容についてはすでに報告したが³⁾、今回は、特に細胞診断学的所見を中心に検討を行ったので病理組織学的ならびに免疫組織化学的所見を合わせ報告する。

II. 症 例

患 者：44 歳，主婦，4 回経妊 2 回経産

最終妊娠：1980 年に人工妊娠中絶

現病歴：1988 年 10 月末に性交時出血を主訴として来院

初診時所見：子宮腔部は平滑であったが，外子宮口にポリープ様隆起物を認めた．内診では子宮は前屈正常大，両側付属器部も含め正常所見であった。

術前の腫瘍マーカー値：hCG 2.0 mIU/ml 以下， β -hCG 0.6 ng/ml 以下，hPL 1 μ g/ml 以下，CA 125 10 U/ml 以下，SCCAg 1.0 ng/ml 以下，CA 19-9 5.0 U/ml 以下，CEA 0.65 ng/ml，CA 15-3 25 U/ml 以下，SLX 32.1 U/ml，尿中 hCG 10~20 IU/l で全て正常範囲であった。

手術時所見：1988 年 12 月 5 日に腹式単純子宮全摘術・左側付属器摘出術・右側卵管摘出術を施行した．子宮は過驚卵大で表面平滑，両側卵管卵巣は正常であり，そのほかの腹腔内所見にも異常所見を認めなかった。

摘出臓器所見 (写真 1)：摘出子宮は 125 g，子宮体部には異常を認めないが，外子宮口部に黄褐色調を呈するポリープ様突起物を認めた．剖面では内子宮口上部から子宮頸部にかけて比較的境界明瞭な腫瘍組織 (4×3×1 cm) が子宮筋層まで浸潤していた。

III. 細胞診所見

子宮腔部擦過細胞診 (VC スメア) (写真 2)：炎症性背景に多数の角化扁平上皮細胞を伴う白血球の 4~5 倍の大きさの異型細胞が，単個もしくは小集団で出現している．これらの細胞は基本的には，円形もしくは類円形で境界は比較的明瞭，細胞質はライトグリーンでレース状に染まるものから濃く染まるものまで多様である．核は円形のものや半月状で辺縁に位置するものもある．核縁はスムーズなものや不規則なものもあ

り，クロマチンは細顆粒状から粗顆粒状，核小体は増大し明瞭に認められる．また一部に 2 核のものも認められた．以上のような所見より腺上皮系異型細胞は否定されたが，非角化型の扁平上皮系異型細胞との鑑別は困難であった。

子宮頸管搔爬細胞診 (CC スメア) (写真 3)：VC スメアとは異なり，短紡錘形および丸みの少ない多辺形の大細胞がみられ，主として前者は単核，後者では 2~3 個の多核のものが多かった．染色態度については，単核細胞は繊細レース状でライトグリーンに淡染するが，特に大型多核細胞では重圧感のある厚い好酸性細胞質を有しており，two-tone 様に染まるものもみられた (写真 8-c)．核型は単核，多核細胞とも類円形であり，クロマチンは細顆粒状，核小体は両者とも増大していた．以上の所見，特に単核または多核の大型細胞から絨毛性細胞の存在が浮かび上がった。

IV. 術前生検の病理学的所見 (写真 4)

かなりの部分の粘膜上皮は剥脱し，上皮下間質は浮腫が著しく，各種の炎症細胞がみられた．この間質中にやや淡明または弱好酸性の細胞質を有する類円形の大細胞が充実性胞巣を形成していた．その核は，大型類円形で核小体もやや増大していた．充実性胞体の辺縁部には，前述の大型細胞から移行したと思われる紡錘型細胞がみられた．細胞間橋はみられず，構築的には腺管形成や角化巣形成はみられなかった．また，脈管侵襲もみられなかった．以上より，N/C 比の不足や小円形細胞の浸潤欠如から定型的ではないが，細胞診所見とも合わせ，PSTT を含む絨毛性疾患を考えた上で手術が決定された。

V. 摘出標本の病理組織学的所見ならびに組織診と細胞診の特殊染色所見

病理組織学的所見 (写真 5) としては，基本的には類円形で，細胞質はやや淡明か弱好酸性で単核一部多核の大型細胞が，数個あるいは 10 数個からなる充実性小胞巣を形成していた．さらに，これらの充実性小胞巣は，周囲にきわめて薄い繊維性間質を伴いながら大きな胞巣を形成し，粘膜間質から筋層に存在しており筋層内の胞巣は筋束間に位置するものの平滑筋の破壊はみられなかった．また絨毛構造および ST, CT はみられなかった．なお，核分裂像は 10 強拡大視野中で

1~2個程度認められ、一部に好酸性の強い細胞質と不整型で濃縮した核を有する変性細胞所見もみられた。

特殊染色を行った所見を写真6に示した。alcian-blue染色ではこれら大型細胞内に粘液を認めず、鍍銀標本では胞巣内に細網繊維はなく、azan mallory染色でもこれらの細胞は青染しなかった。これらのことより腺癌あるいは肉腫の存在が否定的となった。

酵素抗体法による免疫組織化学的所見(写真7)でのhPL染色(PAP法)においては、腫瘍細胞中単核細胞の約2/3が陽性、多核細胞の約1/2が陽性であった。一方hCG染色(PAP法)では両細胞ともに極少数のみ陽性であった。

なお子宮頸管搔爬細胞診のPapanicolaou染色標本を脱色して行ったhPL染色(写真8-b, 8-d)においても、組織での所見と同様に、単核細胞により強いhPLの局在性がみられた。

これらの結果から、本腫瘍は最終的にITで構成されたPSTTであると確定診断を行った。

VI. 考 察

1895年Marchandが“atypical chorioepithelioma”として報告した特殊な絨毛性疾患は、1910年Ewingにより生理的な反応である“syncytial endometritis”と腫瘍性格を有する“syncytioma”に分類された(伊熊ら³⁾; 1990)。さらに1976年Kurmanら⁵⁾により、syncytiomaや子宮肉腫と診断されていた自験例12例について検討したところ、これらはトロホプラスト由来の腫瘍様組織であるとして“trophoblastic pseudotumor”と命名した。その後、1981年Scullyら⁹⁾は2例の死亡報告例に着目し再検討した結果、悪性経過を取る症例があることから“placental site trophoblastic tumor (PSTT)”と呼ぶことを提唱した。

このような歴史的変換の中でようやく1984年Kurmanら^{6,7)}によってPSTTの病態が明らかにされてきた。すなわち、PSTTは、今までに確立されていた2種類のトロホプラスト(STおよびCT)とは異なり、免疫組織化学的にはhPLを多く含みhCGは少ない中間型トロホプラスト(IT)からなる腫瘍であるとした。なお、このITは正常妊娠において、胎盤着床部の脱落膜や子宮筋層内にも存在する細胞である。病理組織学的所見としては中型から大型の多角型ないし円形、時には紡錘型の腫瘍細胞で構成され、これらの細胞は主として単核であるが多核も認められる^{5,8,10,13)}。これら

の特徴ある細胞は、自験例においてもhPLの局在性に富み、hCGの局在性は少なかったことよりITと同一し得た。また、写真6のごとく特殊染色により浸潤形式についても他の悪性腫瘍のそれとは異にする所見も得られた。すなわち、本症例におけるITは他の腫瘍でみられるような近接組織への破壊性浸潤は示さず、むしろ筋束を分け入るように侵入することが明確になった。

このようにPSTTを構成するITについての細胞診学的所見について検討した報告は、著者らの報告⁹⁾以外には新垣ら(1988)¹⁰⁾だけであり、自験例を更に特殊染色法を行い比較検討を行った。

VCスミアでは、細胞境界明瞭な大型細胞が単個もしくは小集団で出現しており、核・細胞質・集合形式などの所見は多彩をきわめ、非角化型扁平上皮系異型細胞との鑑別が困難であった。しかし、CCスミアからは、重圧感のある厚い好酸性細胞質を有し、two-tone様に染まる特徴的な大型多核細胞が出現しており、絨毛性疾患の存在が浮かび上がった。

このことは新垣らの報告¹⁰⁾と同様に、PSTTでは単核または2~3核といった多核細胞のITがみられることが特徴的で、CTとSTの両者が出現する他の絨毛性疾患との鑑別も必要となってくる。しかし、これらのCT・IT・STといった絨毛性細胞をPapanicolaou染色細胞診だけで鑑別同定をすることは困難な場合もあると考えられる。

Kurmanら⁶⁾は、正常妊娠・PSTT・胎状奇胎・絨毛癌の組織において、免疫組織化学的にhPL・hCG染色をして、これら3種類のトロホプラスト細胞について比較検討している。結果はいずれにおいても、CTはhPL・hCGともに陰性、ITではhPLが陽性であるのに対しhCGはほとんどが陰性、STはhPL・hCGともに陽性であったことから、特殊染色をすれば3者の識別は可能としている。

われわれも、これらのトロホプラストを正確に鑑別するためには、免疫組織化学的な手法が重要不可欠な検査法と考え、Papanicolaou染色細胞診標本を脱色してからhPL染色を行ったところ、IT細胞と判定していた細胞はhPL陽性であった。これらのことから、細胞学的特徴を熟知さえすれば、スクリーニングであるPapanicolaou染色標本だけでもIT細胞の鑑別は十分に可能と考える。

このような絨毛性細胞レベルにおける所見と臨床像所見の関係については、すでに1974年に川島⁴⁾が、絨

毛性腫瘍の構成細胞(CT, ST, 中間型)とその予後について報告している。それによると, 中間型細胞の存在頻度が低いものから I・II・III に分類したところ, I の生存率は 90% (9/10), II は 70% (24/33), III は 12.5% (1/8) であり, 中間型細胞の頻度の高いものが予後不良であるとした。

しかし, すでにわれわれが調査した 84 例の PSTT 報告例³⁾からしても, 決して IT 細胞の存在が予後を左右するのではなく, IT 細胞自体の形態や機能の違いが予後を決めると思われる。現時点での予後不良の指標は, ① 核分裂像の多いこと, ② 広範な壊死や出血が存在すること, ③ 明るい細胞質が多く細胞密度が高いもの, ④ IT 細胞の変性所見が乏しいこと, などの所見が報告されている^{6,8,11-13)}。今後は, 血中の hPL, hCG といった各種の腫瘍マーカー測定, 免疫組織学的染色法などの組織学的所見等を組み合わせて, さらに確立された判定基準のできることが期待される。本症例においては, これらの指標所見には乏しく, 術後約 20 ヶ月経過した現時点でも再発徴候もなく健在であるが, 今後も長期的に管理が必要である。

いずれにしても, 本疾患の予後の決め手は Bell ら (1987)¹⁾も示しているごとく, まず早期手術が一番と考えられる。そのためにもスクリーニングとしての細胞診にかけられる期待は, 想像以上に重要であり, 今後, 細胞診においては IT をはじめとして CT や ST といった絨毛性細胞の鑑別力をもって判定する必要性があると考えられる。

本論文の要旨は第 28 回日本臨床細胞学会秋季大会, 第 79 回日本病理学会, 第 82 回近畿産婦人科学会学術集会並びに第 64 回兵庫県産婦人科学会学術集会において発表した。

Summary

A placental site trophoblastic tumor (PSTT) was found in a 44-year-old woman 9 years after an induced abortion. The patient came to our clinic with a complaint of vaginal bleeding during intercourse. The initial examination revealed a polyp-like elevation at the ostium uteri.

Cytology of a curetted specimen from the uterine canal disclosed mononuclear and binuclear cells which were larger and had more conspicuous nucleoli than the cells observed in the smear. Based on pathological examination of biopsied tissue, the patient was suspected of having villous disease, including PSTT, and total abdominal hysterectomy revealed

a tumor occupying the cervical canal.

When immunohistochemical staining for hPL and hCG was performed, tumor cells were responded strongly for hPL and weakly for hCG, permitting a diagnosis of PSTT composed of intermediate trophoblasts.

When the Papanicolaou-stained cytological specimen was decolored and then stained for hPL, a positive response was clearer in oval or short spindle-shaped mononuclear cells, consistent with the reactions in the pathological specimen.

These results indicate that cytological examination is important to the diagnosis of PSTT consisting of mono- or binuclear intermediate trophoblasts.

文 献

- 1) Bell, J.R., et al.: The enigmatic placental site trophoblastic tumor—Experience with twelve patients, *Lab. Invest.*, 56: 5A, 1987.
- 2) Eckstein, R.P., et al.: Metastasizing placental site trophoblastic tumor: A case study, *Human Pathol.*, 16: 632~636, 1985.
- 3) 伊熊健一郎・他: 子宮頸部に発生した Placental site trophoblastic tumor の 1 例, 産婦進歩, 42: 603~611, 1990.
- 4) 川島吉良・他: 絨毛性腫瘍の予後に関する研究, 日産婦誌, 26: 732~740, 1974.
- 5) Kurman, R.J., et al.: Trophoblastic pseudotumor of the uterus: An exaggerated form of “syncytial endometritis” simulating a malignant tumor, *Cancer*, 38: 1214~1226, 1976.
- 6) Kurman, R.J., et al.: Immunocytochemical localization of placental lactogen and chorionic gonadotropin in the normal placenta and trophoblastic tumors, with emphasis on intermediate trophoblast and the placental site trophoblastic tumor, *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 3: 101~121, 1984.
- 7) Kurman, R.J., et al.: Intermediate trophoblast: A distinctive form of trophoblast with specific morphological, biochemical and functional features, *Placenta*, 5: 349~370, 1984.
- 8) 守矢和人, 青木幹雄: 子宮の trophoblastic pseudo tumor の 1 例, 産と婦, 47: 101~105, 1980.
- 9) Scully, R.E. and Young, R.H.: Trophoblastic pseudotumor: A reappraisal, *Am. J. Surg. Pathol.*, 5: 75~76, 1981.
- 10) 新垣京子・他: Placental-site trophoblastic tumor の 1 症例, 日臨細胞誌, 27: 77~80, 1988.

- 11) 辻村 俊・他: Placental-site trophoblastic tumor の1症例, 癌の臨床, 34: 2002~2006, 1988.
- 12) Yamamoto, Y., et al.: Placental-site trophoblastic tumor of the uterus; Clinicopathological and immunohistochemical observations of a case, Acta Pathol. Jpn., 37: 1979~1986, 1987.
- 13) Young, R.H. and Scully, R.E.: Placental-site trophoblastic tumor; Current status, Clin. Obstet. Gynecol., 27: 248~258, 1984.

写真説明

写真 1 摘出標本 (125 g): 黄褐色調を呈する腫瘍を子宮頸部から内子宮口上部にかけて認める

写真 2 子宮腔部擦過細胞診 (Pap., 各 $\times 250$)

a: 著明な核小体を認める

b: 2核の細胞で核は偏在している

c: 核は半月状で辺縁に位置するものもある

d: 細胞境界明瞭で細胞質はライトグリーンに好染する

写真 3 子宮頸管搔爬細胞診 (Pap., 各 $\times 250$): a, bともに主として単核細胞 ($\downarrow$) で構成されているが多核細胞 ($\square$) も少なからず認める. 特に多核細胞は単核細胞に比して細胞がより大型かつ核小体はいっそう明瞭である

写真 4 術前生検の組織像

a: 粘膜上皮は剥脱し, 上皮下間質は浮腫が著しく, 各種の炎症細胞を認める (H-E, $\times 10$)

b: 特徴的な細胞質を有する大型細胞が, 充実性胞巣を形成している (H-E, $\times 50$)

写真 5 摘出標本の組織像

a: 筋層内に侵入する IT ($\downarrow$) を認める (H-E, $\times 50$)

b: 核分裂像 ($\downarrow$) と変性した IT ($\square$) を認める (H-E, $\times 100$)

写真 6 特殊染色 (写真 5 a と同一連続切片: 各 $\times 50$)

a: alcian-blue 染色, b: 鍍銀染色, c: azan mallory 染色

写真 7 酵素抗体法染色 (連続切片: 各 $\times 50$)

a (hPL 染色): 血管壁に集中する多数の hPL 陽性腫瘍細胞を認める

b (hCG 染色): hCG 染色は陰性である

写真 8 Papanicolaou 染色 (a, c) と脱色後の hPL 酵素抗体法染色 (b, d) (各 $\times 250$)

単核細胞により強い hPL の局在性を認める. 多核細胞では hPL の局在性は比較的弱い

写真 1

写真 2

写真 3

写真 4

写真 5

写真 6

写真 7

写真 8