症 例

子宮体部ミューラー管混合腫瘍の3例

東京都立墨東病院検査科¹⁾, 同 産婦人科²⁾

三浦 弘守¹⁾ 宮田 清美¹⁾ 仁平 博子¹⁾ 鈴木不二彦¹⁾

青木 幹雄¹⁾ 望月 博²⁾ 守矢 和人²⁾

子宮体部ミューラー管混合腫瘍は比較的まれで予後不良な疾患であり、術前に診断を得ることは困難なことが多い。

当院において1987年から1989年の3年間に術前の細胞診で診断し得た3例の本腫瘍を経験したので報告する。症例は67歳, 54歳, そして54歳の閉経後の婦人で, 3例とも不正性器出血を主訴として来院した。外来で子宮頸部, 子宮内膜細胞診(1例は増淵式吸引法, その他はエンドサイト法)が行われた。子宮内膜細胞診ではそれぞれに共通して, 血性壊死背景のなかに腺癌細胞の集塊と, 多彩な形態を示す肉腫様細胞が同時に認められた。また腺癌細胞の胞体内に硝子様物質が少数みられた。エンドサイト法は吸引法と比較すると変性の少ない腫瘍細胞が多数採取された。最終病理組織診断は, 2例が癌肉腫, もう1例は中胚葉性混合腫瘍であった。

子宮頸部および体部の細胞診において, 腺癌細胞のほかに奇怪な形の異型細胞を認めた場合には, 本腫瘍の存在も疑ってスクリーニングすることが重要である。

Key words : Uterine corpus—Cytology—Müllerian mixed tumor—Case report

I. 緒 言

ミューラー管混合腫瘍(以下MMTと略す)は癌腫および肉腫成分からなる組織学的に特徴的な腫瘍である。しかしながら本腫瘍は, 術前の生検や細胞診で悪性と判定できても, MMTと診断することは困難な場合が多い。

今回われわれは術前の細胞診でMMTと診断し得た3症例を経験したので, 特に細胞診所見を中心とし

た検討, 吸引法とエンドサイト法での細胞採取量の比較, そして若干の文献的考察を加え報告する。

II. 症 例

症例1 : 67歳。2回妊娠2回分娩。50歳閉経

主 訴 : 不正性器出血

既往歴 : 22歳で右卵巣腫瘍にて卵巣摘出

臨床経過 : 1987年3月頃より不正性器出血に気づき, その後水様帯下が持続したので当院婦人科を受診した。子宮頸部擦過, 子宮内膜細胞診(吸引法)で癌肉腫が疑われ, 子宮内膜生検では子宮内膜間質肉腫の診断であったため子宮全摘術が施行された。

細胞診所見 : 壊死背景に比較的小型でN/C比大の腺癌細胞の集塊が数カ所に散見された(写真1)。また核形不整で大型の核小体が目立つ裸核状や, 多核の肉腫由来と思われる細胞が孤立散在性に認められた(写真2)。これらのなかには変性が強いため, 腺癌か肉腫由来なのか判定困難な腫瘍細胞も混在していた。

Three cases of Müllerian mixed tumor of the uterine corpus
Hiroshy MIURA¹⁾, C.T., Kiyomi MIYATA¹⁾, C.T., Hiroko
NIHIRA¹⁾, C.T., Fujihiko SUZUKI¹⁾, M.D., Mikio AOKI¹⁾, M.
D., Hiroshi MOCHIZUKI²⁾, M.D., Kazuto MORIYA²⁾, M.D.

¹⁾Clinical Laboratory, ²⁾Obstetrics and Gynecology, Tokyo
Metropolitan Bokutoh General Hospital

論文別刷請求先 ☎ 130 東京都墨田区江東橋4の23の15
東京都立墨東病院検査科 三浦弘守

平成4年3月11日受付

平成4年9月4日受理

写真1 症例1: N/Cの高い腺癌細胞集団 (Pap. 染色, ×200)

写真2 症例1: 核形不整, 核小体明瞭な肉腫由来と思われる細胞 (Pap. 染色, ×500)

写真3 症例1の摘出標本。子宮内腔にポリープ状に突出する腫瘍

病理組織所見: 子宮体部内腔に突出する6.5×4.3×3.7 cm大のポリープ状の腫瘍が認められ, 表面は平滑であった (写真3)。組織学的に腫瘍は不規則な腺管構造を示す腺癌の部分と, 類円形または紡錘形細胞からなり, 核分裂像も目立つ未分化な肉腫が混在し, 癌肉腫と診断した (写真4)。この腫瘍は子宮筋層のなかにわずかに浸潤していた。

症例2: 54歳。4回妊娠2回分娩。53歳閉経
主 訴: 不正性器出血

写真4 症例1: 腺癌と類円形または紡錘形細胞からなる肉腫で硝子球を認める (H-E 染色, ×100)

既往歴: 15歳でレックリングハウゼン病, 51歳で胃潰瘍

臨床経過: 1985年に不正性器出血で当院婦人科を受診し, 子宮筋腫と診断された。1989年7月再び不正性器出血を認め来院し, 子宮頸部擦過, 子宮内膜細胞診(エンドサイト法)で癌肉腫と診断した。子宮内膜生検では平滑筋肉腫であり, 子宮全摘術が施行された。

細胞診所見: 重積性を示し配列に乱れのある腺癌細胞集塊 (写真5) とともに, 楕円形で大型核を有する紡錘形で結合性に乏しい細胞集塊 (写真6), 細胞質が豊富で奇怪な形の核異型細胞や多核巨細胞など (写真7), 肉腫由来と思われる腫瘍細胞が認められた。

病理組織所見: 子宮体部内腔に3.2×2.0×1.2 cm大のポリープ状の腫瘍が認められ, 先端部は壊死を伴っていた。また数個の子宮筋腫と内膜症を合併していた。組織学的に腫瘍は紡錘形細胞が柵状に配列し, 異様な多形, 多核巨細胞が混在する肉腫の部分と, 管腔を形成し一部扁平上皮への移行を示す癌腫の部分が認

写真 5 症例 2：重積性と配列に乱れのある腺癌細胞集塊 (Pap. 染色, ×200)

写真 6 症例 2：大型核を有し、結合性に乏しい紡錘形肉腫細胞 (Pap. 染色, ×200)

写真 7 症例 2：核異型を示す多核巨細胞 (Pap. 染色, ×200)

写真 8 症例 2：紡錘形細胞と、多核巨細胞が混在する肉腫部および癌腫 (H-E 染色, ×50)

写真 9 症例 3：腺癌細胞集塊。胞体内に硝子様物質を認める (矢印) (Pap. 染色, ×200)

写真 10 症例 3：肉腫細胞には横紋様構造がみられる (矢印) (Pap. 染色, ×500, 左上×800)

められ癌肉腫と診断された (写真 8)。腫瘍は内膜に限局していた。

症例 3：54 歳。4 回妊娠 2 回分娩。52 歳閉経

主 訴：不正性器出血

既往歴：特記事項なし

臨床経過：1989 年 9 月、4～5 日間の不正性器出血がありその後白色帯下が持続したので当院婦人科を受診した。子宮頸部擦過、子宮内膜細胞診 (エンドサイト法) で中胚葉性混合腫瘍と診断し、子宮内膜生検では腺癌であったため、子宮全摘術が施行された。

写真 11 症例3：肉腫由来と思われる多核巨細胞 (Pap. 染色, ×500)

細胞診所見：核小体明瞭で核腫大を伴うがN/C比は大きくない腺癌細胞の集塊が散見され、これらの胞体内にはライトグリーン〜エオジン好性の硝子様物質が少数認められた(写真9)。また横紋様構造を認める紡錘形の細胞(写真10)や、大型の多核細胞(写真11)など肉腫由来と思われる細胞も多数混在していた。

病理組織所見：子宮体部内腔には、 $4.4 \times 3.7 \times 3.0$ cm 大の結節性の腫瘍が認められ、その表面では数個の娘結節を伴っていた。組織学的には腺扁平上皮癌の部分とともに、細長い胞体内に横紋を有する横紋筋肉腫、未熟な軟骨細胞からなる軟骨肉腫や、骨組織など異所性起源を示す肉腫成分が認められ中胚葉性混合腫瘍と考えられた(写真12)。腫瘍は筋層浅部まで浸潤していた。

III. 考 察

子宮体部ミューラー管混合腫瘍(以下MMTと略す)は本邦では子宮体部悪性腫瘍手術例の約4.0%とその発生頻度は低い⁸⁾が、近年本腫瘍の報告例も徐々に増加しつつある⁹⁾。しかしこれまでにMMTの細胞診について発表された文献のうちには^{10,12,14)}、上皮性の悪性腫瘍細胞しか認められなかったというもののや、手術後に初めてMMTと診断され、標本を再検したところ数カ所に肉腫由来と思われる細胞を認めることができたというものが多く、細胞診のみでMMTと診断し得たという報告は少ない。この理由には、非上皮性悪性腫瘍細胞が剥離しにくいことや、たとえ肉腫様細胞が認められても腫瘍がボリープ状発育を示すために腫瘍体積に比し血液供給が少なく、腫瘍細胞が変性壊死に陥り判定困難な場合が多いことがあげられている²⁾。またこの腫瘍の表面は比較的平滑でしっかりし

写真 12 症例3：腺癌の部分とともに横紋筋への分化を示す肉腫成分がみられる (H-E 染色, ×50)

ているため剥離細胞も少なく、肉膜吸引法では腫瘍細胞が得られにくいことも一要因と考えられる。しかし擦過法であるエンドサイトやMi-Markを使用した場合には、広範囲に腫瘍細胞を採取できる細胞診の方が肉膜組織生検よりも診断価値があるとの報告もある^{5,11,13,15)}。今回の症例でも細胞診では上皮性と非上皮性の悪性細胞が同一標本上に出現しておりMMTと診断することができたが、生検組織診では1例は腺癌で、他の2例は肉腫と診断されている。

本症例の内膜細胞採取方法は症例1では増淵式吸引法で、症例2と3ではエンドサイトが用いられた。症例1は症例2および3と比較すると標本上に採取された細胞量は明らかに少なく、出現している腫瘍細胞も少量で変性が強く、腺癌細胞と肉腫由来と思われる細胞は数カ所に認められるのみであった。それに比べ、症例2と3では標本全体に腫瘍細胞が多数みられ、腺癌細胞集塊と多彩な形態の非上皮性の悪性細胞が集簇性あるいは散在性に認められた。これはエンドサイトを使用したことにより上皮性腫瘍細胞のほかに、ある程度の深さから広範囲に変性の少ない肉腫細胞が採取されたものと思われ、擦過法であるエンドサイトを使用することはMMTなどを診断するうえで有用であると考えられる。しかし、横紋筋肉腫のような特徴のある非上皮性細胞以外ではその剥離細胞像から肉腫の組織型まで推定することは困難なように思われる。

MMTでは癌腫、肉腫部の細胞質の内外に硝子球物質が高率に存在することが知られており、岩本⁶⁾や楠山⁹⁾らもMMTの細胞診で腫瘍細胞に硝子球の存在を報告している。この硝子球の大部分はPAS陽性、ジアスターゼ抵抗性であり、免疫染色で α -fetoprotein陰性、 α -1-antitrypsin陽性である³⁾。本症例で

も硝子球は病理組織像で症例1と3の胞体内外に多数、細胞診では症例3の腺癌細胞の胞体内に少数認められ、この所見は必ずしもMMTに特異的なものではないが、細胞診断学的特徴の一つと思われる。

MMTの組織発生は最近ではミューラー管中胚葉起源説が定説となっており、その分類は一般的に癌腫のほかに肉腫成分がhomologous(子宮内膜間質肉腫、平滑筋肉腫)なものは癌肉腫、heterologous(横紋筋肉腫、軟骨肉腫または骨肉腫)なものは中胚葉性混合腫瘍と大別されている⁷⁾。しかしながらこれらの肉腫成分は、反応性で真の腫瘍というよりもdesmoplastic reactionとの考えもあり、肉腫というよりは癌の一型とすべきであるという報告もある^{1,4)}。

MMTは本邦ではこれまで比較的にまれな疾患として扱われてきたが、近年の人口の高齢化や、老人保健法の実施による子宮体癌検診者の増加に伴い、本腫瘍と遭遇する機会も多くなることが予想される。したがって標本上に上皮性の悪性腫瘍細胞の他に奇怪な形の異型細胞を認めた場合には、MMTの存在も疑ってスクリーニングすることが重要である。

なお、本論文の要旨は、第31回日本臨床細胞学会総会(長崎)にて発表した。

Summary

Müllerian mixed tumor (MMT) of the uterine corpus is rare and the prognosis is very poor.

In the three years from 1987 through 1989, three cases of MMT first diagnosed by cytology were diagnosed at our facility. The three patients were postmenopausal women, aged of 67, 54, and 54, who were admitted to our hospital, complaining of genital bleeding. We obtained endometrial specimens by Masubuchi's aspiration technique in one case and the endocyte scraping method in the other two cases. In all cases, the cytological features were characterized by admixture of adenocarcinoma cell clusters and sarcomatous cells showing pleomorphism on a background of bloody necrosis. In some of these cells, we found a few intracytoplasmic hyaline globules. With Masubuchi's aspiration technique it is possible to obtain a larger volume of tumor cells without degeneration than by the endocyte scraping method. Histologically, two cases were diagnosed as carcinosarcoma, and the other case as mixed mesodermal tumor.

This tumor is often difficult to diagnose correctly by cytology, because of the variety of cellular elements. Therefore, in the cytology of the uterine cavity, it is impor-

tant that cytologists think about the possibility of MMT when they recognize bizarre sarcomatous cells as well as adenocarcinoma cells in the same specimen.

文 献

- 1) Bitterman, P., Chun, B., Kurman, R.J.: The significance of epithelial differentiation in mixed mesodermal tumor of the uterus, *Am. J. Surg. Pathol.*, 14: 317~328, 1990.
- 2) Boram, L.H., Erlandson, R.A., Hajdu, S.I.: Mesodermal mixed tumor of the uterus, A cytologic, histologic, and electron microscopic correlation, *Cancer.*, 30: 1295~1306, 1972.
- 3) Dictor, M.: Ovarian malignant mixed mesodermal tumor: The occurrence of hyaline droplets containing α -1-antitrypsin, *Hum. Pathol.*, 13: 930, 1982.
- 4) Gorstein, F., Anderson, T.L.: Malignant mixed mesodermal tumor: carcinoma, sarcoma, or both?, *Hum. Pathol.*, 22: 207~209, 1991.
- 5) 日野 侃, 土岐政嗣, 小沢尚男子・他: 子宮原発悪性中胚葉性混合腫瘍の1例, *日臨細胞誌*, 22: 117~124, 1983.
- 6) 岩本久司, 山本 修, 小林千鶴子・他: 子宮中胚葉性混合腫瘍の細胞診, *日臨細胞誌*, 17: 360~365, 1978.
- 7) 泉 陸一: 中胚葉性混合腫瘍, *病理と臨床*, 8: 1231~1237, 1990.
- 8) 加藤友康, 手島伸一, 岸紀代美・他: 子宮体部のミュレリアン混合腫瘍の臨床病理学的研究, *病理と臨床*, 5: 805~809, 1987.
- 9) 楠山洋司, 吉田 恵, 安部哲哉・他: 子宮体部悪性中胚葉性混合腫瘍の1例, *和歌山医学*, 40: 293~299, 1989.
- 10) 松山茂麿, 徳永達也, 三森寛幸・他: 子宮中胚葉性混合腫瘍の剝離細胞診, *日産婦誌*, 37: 1125~1134, 1985.
- 11) Michard, P.J., Swingler, G.R., Cave, D.G.: Cytologic features of a mixed mesodermal tumor of the uterus demonstrated by cells obtained with the Mi-Mark endometrial sampler, *Acta Cytol.*, 24: 363~365, 1980.
- 12) 森山政司, 岩成 治, 都 仁哉・他: 子宮癌集団検診で発見された子宮体部癌肉腫の2例, *日臨細胞誌*, 27: 938~942, 1988.
- 13) 小川英式, 備前美輝子, 真木正博: 子宮体部悪性腫瘍の診断における Endocyte 法と増淵式吸引法との比較, *日臨細胞誌*, 23: 517~521, 1984.
- 14) 菅原照夫, 及川 衛, 中村逸郎・他: 子宮中胚葉性混合腫瘍の1例, *産婦人科の実践*, 39: 291~295, 1990.
- 15) 高橋健太郎, 山根由夫, 木島 聡・他: 子宮体部原発中胚葉性混合腫瘍の細胞診と組織診, *日臨細胞誌*, 23: 622~626, 1984.