原 著

子宮体部明細胞腺癌の細胞学的検討

北海道大学医学部産婦人科学教室

晴山 仁志 久米麻美子 大河内俊洋 武田 直毅
西谷 雅史 大久保 仁 櫻木 範明 牧野田 知
藤本征一郎

比較的まれな腫瘍である子宮体部明細胞腺癌の5症例の臨床像とともに、組織所見、細胞所見を検討した。

組織学的には、papillary type 1例、tubulocystic type 3例、solid type 1例に細分類された。子宮内膜細胞診の背景は、組織学的なtypeに関係なく多数の赤血球と種々の炎症細胞を伴っていた。solid typeではシート状に配列した明るい豊富な細胞質をもつ腫瘍細胞がみられ、核は類円形で、papillary typeおよびtubulocystic typeよりも小型のものが多く、中等度の大小不同と細顆粒状のクロマチンパターンを示し、核小体は小型で1個のものが多かった。papillary typeとtubulocystic typeでは細胞境界の不明瞭な重積性の腫瘍細胞が多く、一部にやや平面的な配列をもつ集団が認められた。核は腫大し楕円形、大小不同は高度で、細顆粒状または粗顆粒状のクロマチンパターンを示した。また核小体は腫大し数の増加も観察された。

以上からsolid typeでは豊富な細胞質が特徴で細胞診断は容易であった。一方papillary typeとtubulocystic typeでは核小体の腫大と核の腫大、大小不同の強いやや平面的な配列をもつ腫瘍細胞集団の混在が特徴と思われる、細胞学的推定診断は可能であったが難しかった。

Key words : Clear cell adenocarcinoma—Cytology—Histology—Endometrium

I. はじめに

明細胞腺癌は頻度の比較的低い婦人科悪性腫瘍で、卵巣、子宮頸部、子宮体部、膣のいずれにも発生する

が、部位別では卵巣の発生が最も多いといわれている。しかし子宮体部に発生する明細胞腺癌は比較的まれである。今回われわれは当科で経験した5症例の子宮体部明細胞腺癌の臨床像とともに細胞像、組織像について検討したので報告する。

II. 対象と方法

1979年1月から1992年10月までに北海道大学産婦人科で初回手術治療を行った子宮体癌162例のうち病理組織学的に確認した明細胞腺癌5症例（平均年齢65.8歳：60~72歳）を対象に、それらの臨床所見および子宮内膜細胞診所見（オネストブラシで採取）と病理組織所見を中心に検討した。また子宮体部明細胞腺癌をChristopherson¹⁾の示した分類を用いて組織

Cytologic and histologic findings of endometrial clear cell adenocarcinoma

Hitoshi HAREYAMA, M.D., Mamiko KUME, M.D., Toshihiro OHKOHCHI, M.D., Naoki TAKEDA, M.D., Masashi NISHIYA, M.D., Hitoshi OHKUBO, M.D., Noriaki SAKURAGI, M.D., Satoru MAKINODA, M.D., Seichiro FUJIMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University School of Medicine

論文別刷請求先 ☎ 060 札幌市北区北14条西5丁目 北海道大学医学部産婦人科教室 晴山仁志

平成5年5月28日受付

平成5年10月29日受理

学的に細分類した。

細胞診所見については背景、細胞集塊の出現様式(特に重積性)、細胞質の大きさ、細胞境界、核の形、核の大小不同、核クロマチン、核小体の数を検討しさらに比較的平面的な配列を有する場所での100個の細胞の細胞質、核、核小体の長径と短径をそれぞれマイクロメーターで計測した。また内膜型腺癌8例(各50個の細胞)の細胞集塊の核と核小体の長径と短径を同様に計測し、比較検討した。

III. 成績

臨床進行期はIa期3例、Ib期1例、II期1例、術後進行期(FIGO [1989])はIb期1例、Ic期1例、IIIa期1例、IIIc期2例であった。筋層1/3以内の浸潤を2例に認め、そのうちの1例に頸部浸潤とリンパ節転移を認めた。筋層1/3を越える浸潤を認めた3例は中等度あるいは高度の脈管侵襲を伴い腔断端、腹腔、肺に再発、転移をきたし死亡した(表1)。

組織学的には表に示すごとくpapillary type 1例(写真1a), tubulocystic type 3例(写真2a), solid type 1例(写真3a)に細分類された。細胞診の背景は全例に出血と種々の炎症細胞を伴っていた。papillary type および tubulocystic type では、細胞質の乏しい不明瞭な細胞境界をもつ腫瘍細胞が重積性の細胞集塊を形成していた(写真1b)。部位によっては細胞境界がやや明瞭で平面的な配列をもつ集団もみられた(写真2b)。核形は楕円形のものが多く、高度の核の大小不同と細顆粒状または粗顆粒状のクロマチン

パターンを示した(写真2b)。核小体は $2.5\mu\text{m}$ 以上に腫大し、3個以上に増加したのも観察された。比較的平面的な配列をもつ個所での細胞質、核、核小体の長径と短径の計測($M\pm SD$)では細胞質の長径は $20.2\pm 4.9\mu\text{m}\sim 30.0\pm 7.0\mu\text{m}$ 、短径は $16.5\pm 3.0\mu\text{m}\sim 20.1\pm 5.2\mu\text{m}$ 、核の長径は $13.6\pm 2.7\mu\text{m}\sim 16.5\pm 4.4\mu\text{m}$ 、短径は $11.4\pm 2.3\mu\text{m}\sim 13.6\pm 4.2\mu\text{m}$ 、核小体の長径は $2.8\pm 0.9\mu\text{m}\sim 3.1\pm 1.3\mu\text{m}$ 、短径は $2.6\pm 0.5\mu\text{m}\sim 2.8\pm 0.9\mu\text{m}$ であった(表2)。

一方solid type では、重積性の少ないシート状に配列した明るい豊富な細胞質をもつ腫瘍細胞集団がみられた。核は類円形でやや小型のものが多く、中等度の大小不同と細顆粒状のクロマチンパターンを示した。また核小体は小型で1個のものが多かった(写真3b)。細胞質、核、核小体の計測では、細胞質の長径は $23.9\pm 5.5\mu\text{m}$ 、短径は $19.2\pm 3.8\mu\text{m}$ 、核の長径は $13.4\pm 2.7\mu\text{m}$ 、短径は $12.4\pm 2.4\mu\text{m}$ 、核小体は円形で直径は $2.4\pm 0.2\mu\text{m}$ であった(表2)。

papillary type および tubulocystic type と solid type の核と核小体のそれぞれの平均長径と平均短径の計測結果は表3のとおりであった。papillary type および tubulocystic type と solid type の核の長径と短径は内膜型腺癌の核の長径($p<0.0001$)と短径($p<0.0001$)よりも有意に増大していた。核小体の大きさは、papillary type および tubulocystic type が長径、短径ともに内膜型腺癌($p<0.05$, $p<0.0001$)よりもそれぞれ有意に増大していた。しかしsolid type の核小体の大きさは内膜型腺癌の核小体と

表1 症 例

症例	年齢	経妊(産)	閉経	主訴	臨床進行期	FIGO (1989) 分類	組織分化度	筋層浸潤	頸部浸潤	脈管侵襲	リンパ節転移	卵巣転移	腹腔洗浄細胞診	E.R.	P.R.	手術	術後治療	再発	転帰
1. M.O.	61	5(2)	48	性器出血	Ib	IIIc	3	1/3以内	+(粘膜と間質)	+	+	-				単摘 両付摘 リンパ郭清	CAP	-	生存 (5年6月)
2. M.I.	72	4(4)	46	性器出血	Ia	Ib	2	1/3以内	-	-	-	-	-	-	-	拡大全摘 両付摘 リンパ郭清	-	-	生存 (4年6月)
3. S.S.	65	6(6)	48	性器出血	II	IIIa	3	1/3~1/2	+(粘膜と間質)	+	-	-	+	-	-	広汎全摘 両付摘 リンパ郭清	CAP	+(腔断端) (腹腔)	死亡 (1年1月)
4. H.I.	60	5(3)	48	下痢	Ia	IIIc	2	2/3を超える	+(粘膜と間質)	+	+	-	-	-	-	拡大全摘 両付摘 リンパ郭清	CAP	+(腔断端)	死亡 (1年2月)
5. M.N.	71	4(4)	51	褐色帯下	Ia	Ic	2	2/3を超える	-	+	-	-	-	-	-	拡大全摘 両付摘 リンパ郭清	CAP	+(腔断端) (肺)	死亡 (2年4月)

表2 組織型と細胞所見

細胞所見 症例	組織型	背景	重積性	細胞質	細胞質		核				核小体	
					境界	長径 × 短径(M±SD)	核形	長径 × 短径(M±SD)	大小 不同	核縁 クロマチン	数	長径 × 短径(M±SD)
1. M.O.	papillary	赤血球 白血球 組織球	+	乏しい	不明瞭	20.2±4.9 × 16.5±3.0	楕円 × 不整	13.6±2.7 × 11.4±2.3	+	不明 過染	不明	
2. M.I.	tubulo-cystic	赤血球 白血球 組織球	+	豊富 レース状 もある	不明瞭	30.0±7.0 × 20.1±5.2	楕円	16.5±4.4 × 13.6±4.2	+	明瞭 細顆粒	1個	3.1±1.3 × 2.7±0.7
3. S.S.	tubulo-cystic	赤血球 白血球	+	乏しい	不明瞭	24.3±10.4 × 16.8±4.8	楕円	14.9±5.2 × 12.7±3.8	+	明瞭 細顆粒	1~3個	3.0±1.1 × 2.8±0.9
4. H.I.	tubulo-cystic	赤血球 リンパ球	+	乏しい	不明瞭	23.7±5.5 × 19.1±3.7	楕円	14.6±3.1 × 13.0±2.6	+	明瞭 粗顆粒	1~2個	2.8±0.9 × 2.6±0.5
5. M.N.	solid	赤血球 リンパ球 組織球 白血球	+	豊富 レース状	明瞭	23.9±5.5 × 19.2±3.8	円 × 楕円	13.4±2.7 × 12.4±2.4	+	明瞭 細顆粒	1個	2.4±0.2 × 2.4±0.2

表3 子宮体部明細胞腺癌と内膜型腺癌細胞の核, 核小体の長径, 短径

	核		核小体	
	長径	短径	長径	短径
papillary	14.9±4.1 ^a	12.7±3.4 ^d	3.0±1.1 ^e	2.7±0.7 ^j
tubulocystic				
solid	13.4±2.7 ^b	12.4±2.4 ^e	2.4±0.2 ^h	2.4±0.2 ^k
内膜型腺癌	9.9±2.9 ^c	9.0±2.5 ^f	2.6±1.2 ^g	2.4±1.2 ⁱ

M±SD, a vs c: p<0.0001, b vs c: p<0.0001, d vs f: p<0.0001, e vs f: p<0.0001, g vs i: p<0.05, h vs i: N.S., j vs l: p<0.0001, k vs l: N.S.

ほぼ同じ値を示した(表3)。

以上の子宮内膜細胞診像の観察から solid type の場合, 明細胞腺癌の推定は容易であった。しかし papillary type と tubulocystic type では, 重積性の細胞集塊の混在, 核の腫大, 大小不同と核小体の腫大が共通の所見として観察され, 明細胞腺癌としての細胞診断の推定は可能であったが難しかった。

IV. 考 察

婦人科臓器に発生する明細胞腺癌のうち卵巣原発が最も多く, 子宮頸部, 腔, 子宮体部の順に少なくなっている。1939年 Schiller は腎細胞癌に類似した卵巣 mesonephroma を報告した。当初この腫瘍は mesonephric duct 由来の腫瘍と考えられてきたが, 近年は

電顕の検索を含めて Müllerian duct 由来が支持されている²⁻⁴⁾。子宮体部の明細胞腺癌は子宮体癌の3~5.5%の頻度^{1,5-7)}といわれている。しかし以前は予後のきわめて良好な secretory adenocarcinoma も含まれていた^{2,8,9)}。

本邦での子宮体部明細胞腺癌の発表は少なく, 癌研究会附属病院における頻度は1.2% (8/677例)であった¹⁰⁾。今回の当科での検討では1979~1992年の間に5症例(5/162例)を認め, 3.1%の頻度であった。

子宮体部明細胞腺癌の診断時の平均年齢は63歳¹¹⁾, 65.3歳¹²⁾と通常の腺癌に比べ高齢傾向を示し, 当科でも平均65.8歳と高かった。しかし子宮頸部や腔に発生する明細胞腺癌は反対に若年者に多いことは興味深い。特に1971年 Herbst¹³⁾は, 妊娠初期に diethylstilbestrol を投与された母体から出生した若年女性の腔に明細胞腺癌が発生したことを報告した。

子宮体部明細胞腺癌の症状は, 不正性器出血が大部分で49/55例¹⁾を占めている。当科でも褐色帯下と不正性器出血が4/5例と多かった。一例は下痢を主訴に内科を受診し, 内科的精査で異常を認めずに当科に紹介されたが, その症例を含め細胞診像では全症例に多数の赤血球と炎症細胞を認めた。

子宮体部明細胞腺癌の予後は Christopherson¹⁴⁾によると子宮体癌の中で最も aggressive form で, 5年生存率は35.2%と報告されている。Abeler¹²⁾は97例の検討で42.3%であったと報告し, 当科でも5例

中3例が1年1ヵ月から2年4ヵ月で死亡している。特に筋層浸潤1/3を越えた3症例は中等度から高度の脈管侵襲を伴い術後に施行した化学療法 (CAP (CPM, ADM, CDDP) 療法) の効果も低く、全例に腔断端の再発を認めた。

核異型度を優先した最近の日本産婦人科学会の明細胞腺癌の組織学的分化度を採用すれば、全例がG2かG3でしかも検索し得た組織のエストロゲンおよびプロゲステロンレセプターが陰性であったこともさらに予後を不良にしている原因のひとつであることが推測された。

細胞診所見に関して、出血と種々の炎症性背景の中に solid type では上坊¹⁵⁾、竹村¹⁶⁾が指摘しているように重積性の少ないシート状に配列した淡明で豊富な細胞質の腫瘍細胞集団を認めた。核と核小体は papillary type および tubulocystic type よりも小型で、類円形を呈し、核の大小不同も軽度であった。また核の大きさは内膜型腺癌よりも増大していた。これらの特徴的な細胞診所見から明細胞腺癌の推定は容易であった。しかし secretory carcinoma との鑑別が必要であるといわれている。一般に secretory carcinoma は月経周期の17~20日目に類似した円柱状の細胞と高度に分化した核が特徴であると報告されている¹⁾。Tubulocystic type と papillary type では重積性の細胞集塊を形成する傾向が認められ、八木¹⁰⁾も同様の所見を報告している。核は楕円形が多く、大きさも内膜型腺癌よりも増大していた。また高度の核の大小不同と細顆粒状または粗顆粒状の核クロマチンパターンを示し、核小体は腫大し、数的増加も観察された。赤堀¹⁷⁾、手島¹⁸⁾が述べているように明瞭に肥大した核小体が共通の所見と推測され、また通常の腺癌に比して重積性は軽度で比較的平面的な配列を有する細胞集団も多く観察されることも診断の一助と考えられた。しかし子宮内腔側に発育する腫瘍の表面を擦過して得られる子宮内膜細胞診像は構成される組織像によって多彩な所見をとるため、papillary type と tubulocystic type での細胞診断は Taft¹⁹⁾ が報告しているように難しいが、推定診断は可能であった。

なお、本論文の要旨は第31回日本臨床細胞学会秋期大会 (宝塚) にて発表した。

Summary

Clear cell adenocarcinoma of the endometrium is relatively rare. Among 162 cases of endometrial carcinoma, 5 cases of clear cell adenocarcinoma have been identified in our department over the last 12 years. Histologic and cytologic findings of the 5 cases with clear cell adenocarcinoma were examined. The background of the smear, which contained red blood cells and variant inflammatory cells, was not clear. The cytologic features of the solid type included a sheet-like arrangement and abundant clear cytoplasm, both of which were characteristic. Tumor cells of the solid type had round nuclei which showed slight anisonucleosis, fine granular chromatin and small nucleoli. On the other hand, the tumor cells of papillary and tubulocystic types were found in clusters, but were seen in a sheet-like arrangement in some parts. These nuclei were large with fine or coarse granular chromatin and prominent large nucleoli. It may be difficult to cytologically differentiate clear cell adenocarcinomas from other adenocarcinomas of papillary and tubulocystic type.

文 献

- 1) Christopherson, W.M., et al.: Carcinoma of the endometrium: 1. A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma, *Cancer*, 49: 1511~1523, 1982.
- 2) Silverberg, S.G., De Giorgi, L.S.: Clear cell carcinoma of the endometrium. Clinical, pathologic and ultrastructural findings, *Cancer*, 31: 1127~1140, 1973.
- 3) Rorat, E., et al.: The ultrastructure of clear cell adenocarcinoma of endometrium, *Cancer*, 33: 880~887, 1974.
- 4) Roth, L.M.: Clear cell adenocarcinoma of the female genital tract. A light and electron microscopic study, *Cancer*, 33: 990~1001, 1974.
- 5) Photopoulos, G.J., et al.: Clear cell carcinoma of the endometrium, *Cancer*, 43: 1448~1456, 1979.
- 6) Webb, G.A., Lagios, M.D.: Clear cell carcinoma of the endometrium, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 156: 1486~1492, 1987.
- 7) Fanin, J., et al.: Endometrial adenocarcinoma histologic subtypes: clinical and pathologic profile, *Gynecol. Oncol.*, 32: 288~291, 1989.
- 8) Kurman, R.J., Scully, R.E.: Clear cell carcinoma of the endometrium: An analysis of 21 cases, *Cancer*,

- 37 : 872~882, 1976.
- 9) Kay, S. : Clear cell carcinoma of the endometrium, *Cancer*, 10 : 124~130, 1957.
- 10) 八木裕昭・他 : 子宮体部明細胞腺癌の細胞像の検討—特に重積性を呈する細胞集塊の細胞像について—, *日臨細胞誌*, 28 : 752~757, 1989.
- 11) Shakir, A.K., Tobon, H. : Primary clear cell carcinoma of the endometrium : A clinicopathologic study of 20 cases, *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 10 : 67~78, 1991.
- 12) Abeler, V.M., et al. : Clear cell carcinoma of the endometrium : A histopathological and clinical study of 97 cases, *Gynecol. Oncol.*, 40 : 207~217, 1991.
- 13) Herbst, A.L., et al. : Clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix in girls. Analysis of 170 registry cases, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 119 : 713~724, 1974.
- 14) Christopherson, W.M. : The significance of pathologic findings in endometrial cancer, *Clin. Obstet. Gynecol.*, 13 : 673~679, 1986.
- 15) 上坊敏子・他 : 子宮内膜 clear cell carcinoma の1例, *日臨細胞誌*, 24 : 715~720, 1985.
- 16) 竹村 正・他 : 子宮内膜 clear cell carcinoma の1例. その細胞像と組織像について, *産婦進歩*, 34 : 37~43, 1982.
- 17) 赤堀泰一郎・他 : 子宮原発明細胞癌の細胞像, *日臨細胞誌*, 26 : 251, 1987.
- 18) 手島英雄・他 : 子宮頸部 clear cell adenocarcinoma の4症例の細胞像. *日臨細胞誌*, 26 : 295, 1987.
- 19) Taft, P.D., et al. : Cytology of clear cell adenocarcinoma of genital tract in young females : Review of 95 cases from the registry, *Acta Cytol.*, 18 : 249~290, 1974.
-

写真 1a 症例 1 : papillary type の組織像
(H-E 染色, ×200)

写真 1b 症例 1 : 子宮内膜細胞診像, 細胞質の乏しい腫瘍細胞が集積性の細胞集塊を形成している
(Pap. 染色, ×200)

写真 2a 症例 2 : tubulocystic type の組織像
(H-E 染色, ×100)

写真 2b 症例 2 : 子宮内膜細胞診像, 核の大小不同と腫大した核小体をもつ腫瘍細胞が平面的な配列を形成している (Pap. 染色, ×200)

写真 3a 症例 5 : solid type の組織像 (H-E 染色, ×200)

写真 3b 症例 5 : 子宮内膜細胞診像, 明るい豊富な細胞質をもつ腫瘍細胞がシート状に配列している, 核の大小不同は中等度で核小体は小型である (Pap. 染色, ×200)