原 著

卵巣未熟奇形腫の捺印細胞像の検討

大阪府済生会野江病院病理¹⁾, 同 産婦人科²⁾, 大阪市立大学医学部第2病理学教室³⁾清水 恵子¹⁾ 小椋 聖子¹⁾ 村田 匡好²⁾ 高尾 由美²⁾
吉田 昌弘²⁾ 桜井 幹己³⁾

卵巣未熟奇形腫5症例の捺印細胞像の検討を行った。卵巣を対象とする細胞診は、病期の決定のために腹水や腹腔内洗浄液に対して主として施行されているが、われわれはさらに術中に卵巣捺印細胞診を行い、腫瘍の組織型、悪性度を類推し、組織診が確定するまでの治療方針の決定、および組織切片の切り出し部位の選択にもその情報を活用している。われわれが経験した未熟奇形腫症例では、特に捺印細胞診からの情報が腫瘍の正確な grading を行う上で有用であった。未熟奇形腫の構成成分中、特に悪性度の判定上重要視されている未熟な神経細胞は剝離性が高く、捺印細胞診標本中に各腫瘍の悪性度に比例した数が出現しており、その細胞像は細胞境界不明瞭、N/C大、微細で増量した核クロマチンを持つ小型異型細胞で、容易にスクリーニングで確認できる細胞であった。

Key words : Ovary—Imprint smear—Cytological finding—Immature teratoma

I. 結 言

卵巣未熟奇形腫は卵巣腫瘍全体の1%以下の頻度で、比較的まれな腫瘍であるが、若年層に発生することが多く、その予後も良性から悪性まで多様であり、詳細な病理学的検索が不可欠である。本腫瘍の予後は腫瘍組織の分化度に相関するとの報告が多く、Norrisら¹⁾は、未熟神経組織の占める量的割合により grade 0 から grade 3 まで分類し、この分類が現在で

は広く使用されている。われわれは術中捺印細胞診を施行した5例について、その細胞像から、組織像との相関性、正確な grading への有用性を検討したので報告する。

II. 対象と方法

当院で1991年から1995年の5年間に経験した未熟奇形腫は5症例であった(表1)。症例の内容は、年齢は23歳から36歳(平均26.2歳)、主訴は下腹部痛が全例にみられ、腹部膨満感も4例でみられた。既往歴は4例は特にないが、1例は2年9ヵ月前にgrade1の未熟奇形腫にて対側の卵巣摘出術を受けていた。腫瘍マーカーは1例のみでCA125の上昇を認めたが、他の4例は軽度上昇または正常範囲で、生化学検査では全例異常を認めなかった。腫瘍の大きさは295gから2,800g(平均1,168g)、進行期分類はIa期3例、Ib期2例、手術時の腹水貯留は2例で認めたが、その細胞診標本中には異型細胞は認めなかった。組織診においては、grade1が2例、grade2が3例であっ

A cytological study of immature teratoma of the ovary

Keiko SHIMIZU¹⁾, C.T., I.A.C., Seiko OGURA¹⁾, C.T., I.A.C., Masayoshi MURATA²⁾, M.D., Yumi TAKAO²⁾, M.D., Masahiro YOSHIDA²⁾, M.D., Masami SAKURAI³⁾, M.D., F.I.A.C.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Gynecology, Osaka Saiseikai Noe Hospital

³⁾Department of Pathology, Osaka City University Medical School

論文別刷請求先 ☎ 536 大阪市城東区今福東2の2の33 大阪府済生会野江病院病理 清水恵子

平成8年6月10日受付

平成8年9月6日受理

表 1 卵巣未熟奇形腫症例

症例	年齢	主訴	既往歴	腫瘍マーカー	生化学検査	腫瘍の大きさ	進行期	手術時腹水	組織学的 grade	予後
1	23 歳	下腹部痛 腹部膨満感	特になし	CA 125 上昇 CA 19-9 軽度上昇	正常範囲	2,800 g	I a	認めず	1	5 年生存中
2	24 歳	下腹部痛 腹部膨満感	特になし	CA 125, AFP, SCC すべて軽度上昇	正常範囲	295 g	I b	貯留 細胞診(陰性)	2	4 年 8 ヶ月生存中 術後 1 年で横隔膜に 転移性成熟奇形腫
3	24 歳	腹部膨満感	2 年 9 ヶ月前 未熟奇形腫 (G 1)	正常範囲	正常範囲	665 g	I a	認めず	1	4 年 6 ヶ月生存中
4	36 歳	下腹部痛 腹部膨満感	特になし	CA 125 軽度上昇 CA 19-9 軽度上昇	正常範囲	1,180 g	I b	貯留 細胞診(陰性)	2	1 年 1 ヶ月生存中
5	24 歳	下腹部痛 腹部膨満感	特になし	正常範囲	正常範囲	900 g	I a	認めず	2	9 ヶ月生存中

表 2 組織学的 grade と捺印細胞診標本上の未熟神経細胞出現量 (1 枚当たり)

症例	Papanicolaou 染色	Giemsa 染色	組織学的 grade
1	大集団 0.25 カ所 中集団 0.25 カ所 小集団 0.5 カ所	大集団 3 カ所 中集団 2.5 カ所 小集団 4 カ所	1
2	大集団 7 カ所 中集団 11 カ所 小集団 18 カ所	大集団 17 カ所 中集団 55 カ所 小集団 60 カ所	2
3	大集団 0 カ所 中集団 0.5 カ所 小集団 2.5 カ所	大集団 4 カ所 中集団 5 カ所 小集団 7 カ所	1
4	大集団 2.4 カ所 中集団 2.6 カ所 小集団 2.7 カ所	大集団 3 カ所 中集団 10 カ所 小集団 11 カ所	2
5	大集団 1.3 カ所 中集団 2.3 カ所 小集団 3.2 カ所	大集団 4.5 カ所 中集団 11.5 カ所 小集団 7.5 カ所	2

大集団——50 個以上の細胞集団

中集団——10 個以上, 50 個未満の細胞集団

小集団——10 個未満の細胞集団

た。予後については、全例生存中であり、期間は 9 ヶ月から、最長 5 年となっているが、このうち 1 例のみ、術後 1 年で横隔膜に転移性成熟奇形腫を認めている。これらの症例を対象として以下の点について検討した。

1) 未熟神経細胞の細胞像の特徴

集塊の特徴、個々の細胞像の特徴、組織学的 grade による細胞像の相違の有無について検討した。

2) 組織学的 grade と、捺印細胞診標本上の未熟神経細胞の出現量との相関性

組織切片は、腫瘍の大きさに応じて 10~15 カ所よ

表 3 未熟神経細胞の免疫組織染色所見

症例	CMG-A	GFAP	S-100	組織学的 grade
1	弱陽性：多数 陽性：少数	ND	ND	1
2	弱陽性：多数 陽性：少数	ND	ND	2
3	弱陽性：多数 陽性：少数	ND	ND	1
4	弱陽性：多数 陽性：少数	陽性：少数 強陽性：極少数	陽性：少数 強陽性：極少数	2
5	弱陽性：多数 陽性：少数	陽性：少数 強陽性：極少数	ND	2

ND——実施せず

り無作為に切り出した。捺印細胞診標本もなるべく広範囲から捺印し、10~25 枚の Papanicolaou 染色標本と Giemsa 染色標本を作製した。そしてそれぞれの標本について、25 mm×60 mm の範囲の塗抹標本中の未熟神経細胞の出現量を大集団 (50 個以上の細胞集団)、中集団 (10 個以上, 50 個未満の細胞集団) および小集団 (10 個未満の細胞集団) として計数し、標本一枚当りの各集団の平均出現値を算出した (表 2)。

3) 未熟神経細胞の免疫組織学的特徴

glial fibrillary acidic protein (以下 GFAP とする)、chromogranin A (以下 CMG-A とする)、S-100 protein (以下 S-100 とする) の染色性についてストレプトアビジン・ビオチン法にて検討した。

写真 1 症例 1 の組織像，未熟神経成分がみられる（H-E 染色，対物×20）

写真 2 症例 1 の細胞像，不規則塊状を示す未熟神経細胞（May-Giemsa 染色，対物×100）

写真 3 症例 2 の組織像，胎生期の神経管に類似した未熟神経成分がみられる（H-E 染色，対物×10）

写真 4 症例 2 の細胞像，ロゼット様配列を示す未熟神経細胞（May-Giemsa 染色，対物×100）

写真 5 症例 3 の組織像，成熟した神経成分のなかに未熟神経成分がみられる（H-E 染色，対物×20）

写真 6 症例 3 の細胞像，中心部に核分裂像がみられる（May-Giemsa 染色，対物×100）

III. 結 果

1) 未熟神経細胞の細胞像の特徴

未熟神経細胞は疎な結合性を示す集団で出現してお

り，その細胞質は直径 20～30 μm でライトグリーン好染性，顆粒状または網状で境界不明瞭であった．核形は円形から類円形，一部で軽度の不整を認めた．核クロマチンは細または微細顆粒状で，小型の核小体を 1～2 個認めた（写真 8，10）．また Giemsa 染色では，

写真 7 症例4の組織像, 成熟した神経成分と未熟神経成分が混在してみられる (H-E 染色, 対物×20)

写真 8 症例4の細胞像, 網状から顆粒状の細胞質を持つ未熟神経細胞 (Papanicolaou 染色, 対物×100)

写真 9 症例5の組織像, 胎生期の神経管に類似した未熟神経成分がみられる (H-E 染色, 対物×20)

写真 10 症例5の細胞像, 軽度の核形不整と核の大小不同を示す未熟神経細胞 (Papanicolaou 染色, 対物×100)

未熟神経細胞のロゼット様配列が観察された (写真4, 6). これらの未熟神経細胞は神経芽細胞腫の細胞像に類似しており, 容易にスクリーニングで確認できる細胞であった. 組織学的 grade による未熟神経細胞の細胞所見の差異は認められなかったが, grade 2 の症例では未熟神経細胞のみでなく, 成熟した神経細胞も多数出現しており, 背景には壊死物質も観察された.

2) 組織学的 grade と, 捺印細胞診標本上の未熟神経細胞の出現量との相関性

組織学的 grade と捺印細胞診標本1枚当りの未熟神経細胞の出現量を表2に示す. grade 1 および grade 2 の未熟奇形腫では, 捺印細胞診標本における未熟神経細胞の出現量が明らかに grade 2 の症例で多く, 細胞診による未熟奇形腫の grade の推定は十分可能と思われた.

3) 未熟神経細胞の免疫組織学的特徴

症例1, 2, 3でCMG-Aを, 症例4でCMG-A, GFAP, S-100を, また症例5でCMG-AとGFAPを検討した (表3). CMG-Aはほとんどの未熟神経細胞の細胞質に対して弱陽性から陽性の所見を呈していたが, GFAPとS-100は一部の未熟神経細胞の細胞質に対して陽性から強陽性の所見を呈する傾向がみられた.

IV. 考 察

卵巣未熟奇形腫の予後は腫瘍組織の分化度に相関するとの報告が多く, Norris¹⁾は, 本腫瘍を未熟神経組織の占める量的割合と細胞分裂像により以下のように分類している.

grade 0…腫瘍組織はすべて成熟. 核分裂像はまれ, または認められない.

表 4 捺印細胞診所見と組織診所見の比較

症例	細胞所見			組織所見		
	背景	出現細胞	推定 grade	組織学的 grade	追加 切り出し	最終診断 grade
1	きれい	主として Giemsa 染色に未熟神経細胞少数	1	1	ND	1
2	壊死性	未熟神経細胞の出現が目だつ	2-3	2	ND	2
3	きれい	主として Giemsa 染色に未熟神経細胞少数	1	0	実施	1
4	壊死性	成熟神経細胞と未熟神経細胞の出現が目だつ	2	2	ND	2
5	壊死性	成熟神経細胞と未熟神経細胞の出現が目だつ	2	2	ND	2

ND——実施せず

grade 1…軽度の未熟性を認める。神経上皮は低倍率（×40）で各スライドに1ヵ所以下。

grade 2…未熟性および神経上皮の出現は grade 1 より高い。神経上皮は低倍率（×40）で各スライドに3ヵ所以下。

grade 3…未熟性と神経上皮の出現が目だち、その出現は低倍率（×40）で各スライドに4ヵ所以上。

さらに、各 grade の5年生存率を grade 1 は82%、grade 2 は63%、grade 3 は30% とし、その予後との相関性を報告している。正確な grading には腫瘍全体からの組織標本の作製が必要²⁾とされているが、必ずしも多くの施設で実行できるものではない。卵巣を対象とする細胞診は、病期の決定のために腹水や腹腔内洗浄液に対して主として施行されている³⁾。これに加えてわれわれは術中に卵巣腫瘍捺印細胞診を行い、腫瘍の組織型、悪性度を類推し、組織診が確定するまでの治療方針の決定、および組織切片の切り出し部位の選択にもその情報を活用している。われわれが経験した未熟奇形腫症例では、5例すべてで術中捺印細胞診での組織型の類推とほぼ正確な grading が可能であった。また Papanicolaou 染色標本と Giemsa 染色標本を比較すると、5例すべてで Giemsa 染色標本中により多数の未熟神経細胞が出現していた。特に grade 1 の症例では、主として Giemsa 染色標本中に未熟神経細胞が出現しており、両者の併用が望ましいと思われた（表2）。さらに症例3においては、細胞診では grade 1 の未熟奇形腫の診断が可能であった

が、初回に切り出された組織切片中には未熟成分を見出せず、追加切り出しを実施し grade 1 の未熟奇形腫の最終診断がなされ、捺印細胞診からの情報が非常に有用であった（表4）。

未熟奇形腫の組織診断には、腫瘍断面の十分な観察と的確な部位からの切り出しが重要とされており⁴⁾、われわれは切り出し部位の選択にも捺印細胞診からの情報を活用している。腫瘍の全体像を一部の切片に反映させるためには、無作為に切り出しを行うことになる（当院では腫瘍の大きさに応じ10～15ヵ所より切り出し）。grade 1 の未熟奇形腫の場合は、捺印細胞診で未熟神経細胞を認めた部位からの切片を加えることにより、正確な grading が行えるものと考えている。

卵巣未熟奇形腫の臨床的取扱いについては、若年層に発生することが多いことから妊孕性の保存が討議されている⁵⁾。画像診断、血中の腫瘍マーカー、酵素値の測定などによる未熟奇形腫の術前診断は、ある程度は可能である⁶⁻¹¹⁾とされているが、腫瘍の grade の判定は形態学的所見に基づき決定されなければならない。しかし卵巣腫瘍に対する穿刺吸引細胞診は、穿刺後に起こる腫瘍内容の流出、これに伴う悪性細胞の腹腔内播種などが起こる可能性があるため¹²⁾、積極的に施行されていないのが現状である。したがって、われわれが実施している術中捺印細胞診による組織型類推と grading は、非常に臨床的意義が大きいと考えている。

また、未熟神経細胞の免疫組織学的特徴^{8,13,14)}を表3に示したが、これらの染色結果より細胞診標本の枚数に余裕がある場合は、CMG-AとGFAPの併用が望ましいと思われた。すなわち、CMG-Aはほとんどの未熟神経細胞に陽性所見を呈するが、染色性が弱いので判定に苦慮する場合がある。一方、GFAPは一部の未熟神経細胞にのみ強陽性所見を呈するので判定は容易であった。なお、GFAPとS-100の染色性はほぼ同様であり、どちらの抗体を使用してもよいと思われた。

以上、当院において経験した卵巣未熟奇形腫5例の捺印細胞像の臨床細胞学的検討を行った。卵巣未熟奇形腫症例に術中捺印細胞診を施行することの臨床的意義は大きいと思われた。

稿を終えるにあたり、ご指導いただきました田附興風会北野病院臨床病理部大林 正先生に深謝いたします。

本論文の要旨の一部は第34回日本臨床細胞学会総会において発表した。

Summary

We studied cytological findings in 5 cases of immature ovarian teratoma.

Generally, ascites and washing fluid of the peritoneal cavity are applied for cytological examinations of ovarian tumors. The results obtained provide important information for determining the clinical stage. In this study, intraoperatively, we carried out cytological examinations of ovarian tumors, using imprint smears, to predict histological type and grade. These results were used to devise tentative treatments, and to select the most representative histological section for final diagnosis. In immature teratoma cases, the imprint smear results greatly facilitated determining the exact histological grade of the tumor. Immature neuroepithelial cells are the most important component of an immature teratoma. These cells were easily smeared onto slide glasses, and their amounts were proportional to the histological grade. Cytological finding of immature neuroepithelial cells were as follows. The cell size was approximately 20-30 μm , and the nuclear to cytoplasmic ratio was increased. The cytoplasm was not clear, and hyperchromasia was observed.

The unclear chromatin was finely granular. These cells were easily confirmed by cytological screening.

文 献

- 1) Norris, H.J., Zirk, H.J., Benson, W.L. Immature (malignant) teratoma of the ovary. A clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer* 1976; 37: 2359~2372.
- 2) Rosai, J. *Ackerman's surgical pathology*. seventh edition: The, C.V. Mosby Company, 1989: 1140~1169.
- 3) 日本産婦人科学会. 卵巣腫瘍取り扱い規約. 第2部: 金原出版, 1992: 3~5.
- 4) 宮地 徹, 森脇昭介, 桜井幹己. 産婦人科病理学診断図譜. 第2版: 杏林書院, 1987: 374~379.
- 5) 西田 敬, 西田富英. 卵巣充実性奇形腫の臨床, 病理学的検討. *日産婦誌* 1983; 35: 259~265.
- 6) 室月 淳, 小川哲司, 矢崎士朗, 早川澄夫, 山下 徹, 高橋克朗. AFP, CA 125 高値を示した卵巣未熟奇形腫の1例. *山形県病医誌* 1987; 21: 98~102.
- 7) 曾根昌雄, 葛西真由美, 窪田利幸, 原田一博, 鈴木博, 飯田 肇. 若年者に発生した卵巣巨大未熟奇形腫の1症例. *岩手県立病院医学会雑誌* 1987; 26: 99~102.
- 8) 相澤宥子, 桑江千鶴子, 相澤 浩, 久我文子, 福留伸幸, 小川浩美・ほか. 神経成分の腹膜への播種を伴った卵巣未熟奇形腫の1例. *日臨細胞誌* 1987; 26: 482~486.
- 9) 中 義章, 佐伯典厚, 船渡孝郎, 春田道男, 大嶋正人, 関 浅男. 卵巣充実性(未熟性)奇形腫の1症例. *日生医誌* 1988; 16: 105~108.
- 10) 小菅興正, 新美洋一, 丸山克久, 松下和彦. 卵巣未熟奇形腫の1例. *日産婦神奈川会誌* 1990; 27: 66~69.
- 11) 矢原司久, 小西郁生, 今井公俊, 片岡信彦, 慶徳美保, 岡村和美・ほか. 卵巣未熟奇形腫の術前診断に関する臨床的検討. *産婦の進歩* 1996; 48: 183~189.
- 12) 山田 喬, 花垣昌彦. 穿刺吸引細胞診アトラス: 文光堂, 1984: 31, 65~66.
- 13) 木口一成. 若年者に発生した卵巣未熟奇形腫の細胞・組織像・産婦人科の実際 1985; 34: 135~141.
- 14) Steeper, T.A., Mutai, K. Solid ovarian teratomas: An immunocytochemical study of thirteen cases with clinicopathologic correlation. *Pathol. Annu.* 1984; 19: 81~92.