症 例

胃原発絨毛癌の捺印細胞診の1例

養生会かしま病院病理細胞診¹⁾, いわき市立常磐病院病理科²⁾,福島労災病院病理科³⁾, 同 内科⁴⁾金子 隆子¹⁾ 望月 衛²⁾ 箱崎 半道³⁾ 猪狩 咲子⁴⁾

58歳男性の胃に発生した絨毛癌の捺印細胞診所見につき報告する。黒色便を主訴に当院を受診。上部消化管内視鏡検査で、胃噴門部に巨大な粘膜下腫瘍様病変を認めた。胃全摘術・脾部分切除術・脾摘出術を施行。手術中に横隔膜脚部浸潤部の腫瘍捺印細胞診を行い、さらに摘出胃腫瘍の腫瘍捺印細胞を観察した。パパニコロウ染色標本では、出血・壊死を背景とし、大型異型細胞が、孤立散在性ないし小型細胞集塊を形成し多数出現していた。腫瘍細胞は3つに大別することが可能であった。すなわち、1) 類円形大型核、大型明瞭な核小体、およびライトグリーン好染性で厚みのある細胞質をもつN/C比大の単核細胞、2) 豊かな細胞質をもつ大型多核細胞、3) 腫大した核と比較的豊かな細胞質を併せ持つ単核細胞、の3者であった。1) は、細胞性栄養膜細胞 (CT)、2) は合胞体栄養膜細胞 (ST)、3) は中間型栄養膜細胞 (IT) に類似の細胞形態であった。本腫瘍は、低分化型癌、悪性黒色腫、悪性リンパ腫との鑑別が問題となる。しかし、1) 上皮性の細胞配列を示すこと、2) 繊細かつ厚みを持った細胞質を持つこと、3) CT, ST, IT に相当する3相性の細胞出現様式をとることに留意すれば本腫瘍の診断は可能と考えた。

Key words : Stomach—Imprint cytology—Choriocarcinoma—Differential diagnosis
—Case report

I. はじめに

絨毛癌は通常、妊娠に関連して胎盤に発生する悪性

腫瘍であるが、胎盤以外にもまれながら卵巣、睾丸、後腹膜、縦隔、肺などに発生することが知られている。また、胃原発例も本邦で約60例ほど報告されている^{1~5)}。しかし、胃原発絨毛癌の捺印細胞像に関する報告は、小林らの学会発表⁶⁾以外にわれわれの知る限りではなく、他の胃悪性腫瘍との細胞学的鑑別点について、必ずしも十分に検討されているとはいえない。

今回われわれは、58歳男性に発生した1例を経験し、原発巣と浸潤部の腫瘍捺印細胞像を観察した。本報告ではその細胞像を提示するとともに、捺印細胞診における鑑別診断につき考察したい。

なお、本症例の臨床経過・内視鏡所見に関する要旨は当院内科の佐藤らがすでに報告している⁷⁾。

Imprint cytology of primary gastric choriocarcinoma—A case report—

Takako KANEKO¹⁾, C.T., J.S.C., Mamoru MOCHIZUKI²⁾, M.D., M.I.A.C., Hando HAKOZAKI³⁾, M.D., Sakiko IGARI⁴⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology and Cytology, Kashima Hospital

²⁾Department of Pathology, Iwaki Municipal Joban Hospital

³⁾Department of Pathology, ⁴⁾Department of Internal Medicine, Fukushima Rosai Hospital

論文別刷請求先 〒971 いわき市鹿島町下蔵持字中沢目22の

1 養生会かしま病院病理細胞診 金子隆子

平成9年1月30日受付

平成9年6月13日受理

II. 症 例

1. 臨床経過

症例は58歳、男性。黒色便を主訴として当院を受診。受診の1ヵ月前より、労作時息切れ・動悸・眩暈が出現。ただちに行われた上部消化管内視鏡検査で、胃噴門部に巨大な粘膜下腫瘍様病変を認め、表面には凝血塊が付着していた。手術目的で即日入院となった。入院時に実施された胃透視検査で、胃噴門部後壁から胃体部にかけて約7×8cmの隆起性病変を認めた(写真1)。腹部CT検査で、胃体上部後壁から胃外性に臍前面まで浸潤・発育する巨大な腫瘤が観察された。内視鏡下生検検査で、非上皮性の悪性腫瘍が疑われたため、さらに精査を行う予定であったが、貧血が急激に進行したため、入院後約20日で手術を施行した。

今回受診の約1年半前に、患者は胃潰瘍の診断で約2ヵ月ほど当院で入院加療を受けているが、当時の胃透視検査では明らかな腫瘍性病変は認められていない。また、入院時検査にて著明な貧血を認める他に、肝機能・腎機能検査に異常所見はなく、血中CEA、CA 19-9など腫瘍マーカーの値も正常範囲であった。血清hCG(human chorionic gonadotropin)は経過中測定されていない。さらに、両側睾丸も触診上異常を認めない。患者の家族歴に特記事項はない。

写真1 入院時胃透視検査。胃噴門部後壁から胃体部にかけて大きな隆起性病変を認める(→)

手術は、胃全摘術・臍部分切除術・脾摘出術を行った。術中所見では、肝に明らかな転移巣はなかったが、横隔膜脚への浸潤、および第8番所属リンパ節への転移が疑われたため、同部の術中迅速捺印細胞診を施行した。前者からの捺印細胞診標本中には、核小体明瞭な大型異型細胞がみられ、上皮性悪性腫瘍の浸潤と診断した。後者には腫瘍の転移はなかった。

患者は術後約3ヵ月で一旦退院したが、退院後2ヵ月目の腹部CT検査で大動脈周囲リンパ節に腫大を認め、化学療法を開始した。しかし、治療の効なく、術後約6ヵ月で死亡した。剖検は許可されなかった。

2. 腫瘍捺印細胞診細胞像

1) 横隔膜脚浸潤部の術中迅速腫瘍捺印細胞診像

パパニコロウ染色標本中には、出血・壊死を背景として、N/C比大でほぼ裸核状の異型細胞が多数出現していた。異型細胞は小型の細胞集塊を形成するものと、孤立散在性に出現するものが混在し、前者では細胞間に上皮性の結合が認められた。細胞間橋はみられなかった。核は大小不同が著しく、直径60~100μmを示す大型核もみられた。核形は円形~類円形を示すものが主体であったが、核縁の切れ込みを示す不正形核も認められた。多核細胞も混在していた。核クロマチンは細顆粒状であった。好塩基性・大型不整形の核小体が核中心位に1~数個認められた。細胞質はわずかで繊細、厚みを有していたが、層状構造は認められなかった。核内封入体や細胞質内顆粒はみられなかった。

2) 摘出胃腫瘍の捺印細胞像

パパニコロウ染色標本中には、術中に採取された浸潤部腫瘍の捺印細胞像と、ほぼ同様の腫瘍細胞が多数出現していた。しかしN/C比の高い裸核状の細胞に混じて、比較的豊富な細胞質を持つ腫瘍細胞がより多く出現していた。これら2種類の細胞の核はともに、細顆粒状で明るいクロマチンを有し、細胞質はライトグリーン好染性で厚みがあり、細胞性栄養膜細胞(cytotrophoblast, CT)の細胞像に類似していた(写真2)。また、少数ながら合体栄養膜細胞(syncytiotrophoblast, ST)(写真3)に類似した多核の腫瘍細胞も確認された。さらに、腫大した核と豊かな細胞質を併せ持つ中間型栄養膜細胞(intermediate trophoblast, IT)に類似の腫瘍細胞も認められた(写真4)。核分裂像が目立った。

ギムザ染色標本中にも、パパニコロウ染色標本中にみられたものに類似した大型腫瘍細胞が多く出現して

写真2 摘出胃腫瘍の捺印細胞像, 類円形核とわずかな細胞質を持つ細胞性栄養膜細胞に類似の腫瘍細胞, 細胞質は繊細かつ厚みを持っている (Pap. 染色, 対物 40 倍)

写真4 摘出胃腫瘍の捺印細胞像, 不整形核と比較的豊かな細胞質を持ち, 中間型栄養膜細胞に類似している (Pap. 染色, 対物 40 倍)

いた。腫瘍細胞の多くは単核で, 核の大小不同性が著明であり, 大型不整形を示す核小体を持っていた。多核細胞も混在していた。

写真3 摘出胃腫瘍の捺印細胞像, 多核腫瘍細胞, 合胞体栄養膜細胞に類似の形態を示している (Pap. 染色, 対物 40 倍)

写真5 手術摘出胃新鮮標本肉眼像。胃噴門部から胃体部にかけて, 粘膜下腫瘍様の隆起性病変を認める

3. 病理所見

1) 手術摘出標本肉眼像

腫瘍は胃体部から噴門部にかけての小弯側に位置し, 大きさ約 $7.0 \times 8.0 \times 6.0$ cm の粘膜下腫瘍様隆起性病変として認められた。隆起性病変の頂部には不整形の潰瘍が形成され, 凝血塊の付着を認めた (写真5)。固定標本の剖面像では, 腫瘍は粘膜から漿膜面を越え, 脾尾部へ直接浸潤していた。

2) 病理組織光顕像

腫瘍組織は3種類に大別される腫瘍細胞の充実性・シート状増殖より構成されていた。すなわち, CT, ST, IT に相当する細胞である。CT に相当する細胞は腫瘍細胞の大多数を占め, 大型で明調な類円形核と

写真 6 胃腫瘍組織光顕像。細胞性栄養膜細胞に類似の腫瘍 (H-E 染色, 対物 40 倍)

写真 7 胃腫瘍組織光顕像。多核の腫瘍細胞。合体栄養膜細胞に類似の形態を示している (H-E 染色, 対物 40 倍)

写真 8 胃腫瘍組織光顕像。中間型栄養膜細胞に類似の腫瘍細胞 (→) (H-E 染色, 対物 40 倍)

写真 9 胃腫瘍組織のhCG免疫染色光顕像。細胞質に陽性所見を認める Syncytiotrophoblast (→) (パラフィン切片・LSAB法, 対物 40 倍)

好酸性の大型核小体を有していた。N/C 比は高く、好酸性の細胞質を持っていた (写真 6)。ST に相当する細胞は好酸性で豊かな細胞質を有する多核細胞であり、核クロマチンの増量を認めた (写真 7)。IT に相

当する細胞は、前2者の中間的な形態をとり、明調かつ不整形を呈する核と、好酸性で比較的広い細胞質を有していた(写真8)。手術摘出材料を全割し調べたが、腺癌成分の混在は認められなかった。

LSAB法(labelled-streptavidin bition法)を用いた免疫染色では、hCG(human chorionic gonadotropin)が大半の腫瘍細胞の細胞質に陽性(写真9)、hPL(human placental lactogen)が一部の腫瘍細胞の細胞質に陽性所見を示した。hCGは、CT、ST、IT3種のいずれの細胞にも陽性所見を見たが、CT、ITの細胞質にやや強く染色される傾向があった。hPLはCT、ITに陽性であったが、STは大多数が陰性を示した。その他、cytokeratin(polyclonal)、EMA(epithelial membrane antigen)がともに陽性、alpha-fetoprotein、CEA(carcinoembryonic antigen)はともに陰性であった。

III. 考 察

細胞学的、病理組織学的検討、および臨床像から、われわれは本症例を胃原発絨毛癌と診断した。その理由として、1) CT、ST、ITに相当する典型的な各種腫瘍細胞の出現、2) 免疫組織化学的にhCG陽性を示したこと、3) 精巣、縦隔を含め、他の臓器に原発とみなされる腫瘍性病変を臨床的に認めなかったこと、などを挙げることができる。

本例の捺印細胞診では、以下の悪性腫瘍が鑑別疾患として問題となる⁵⁾。すなわち、1) 低分化型腺癌、2) 低分化型扁平上皮癌、3) 悪性黒色腫、4) 悪性リンパ腫、の4者である。これらのうち、本例が上皮性の細胞配列を呈していること、核クロマチンが細顆粒状・繊細で凝集性に乏しいことから、悪性リンパ腫は除外することができる。悪性黒色腫は大型核小体を有し、細胞境界が不明瞭な場合があることから、特に無顆粒型悪性黒色腫と本例との鑑別が問題となる。しかし、悪性黒色腫の場合、核は大型かつ不整形を呈し、類円形核が増殖細胞の主体を占めることは少ない。また、悪性黒色腫は、核小体周囲に抜けたような領域を持つこと、なども鑑別点になると考える。本例は、低分化型腺癌、および低分化型扁平上皮癌との鑑別が最も問題になると思う。最大の鑑別点は、CT、ST、ITに相当する腫瘍細胞を同定することにあると考える^{2,8-10)}。すなわち、壊死性・出血性の背景中に、中心位を示す類円形核・厚みを持った繊細な細胞質を有す

るCT相当細胞が多く出現し、この中に、豊かで厚みのある細胞質を持った多核細胞が混在する細胞像である。また、この2者の中間的な像を呈するITの出現をみることもある。これに加え、1) 低分化型腺癌の細胞質は繊細であり、核偏在所見を示すことがあるが、本例のごとく厚みを有することは少ないこと、2) 低分化型扁平上皮癌は、厚みのある細胞質に核周囲性の層状構造をとる場合があること、などが本例との鑑別点となる。しかし、CT相当細胞のみが観察される場合、診断は困難であり、免疫組織化学の手を借りなければならぬであろう。

生殖器以外に原発する絨毛癌はまれであり、そのうち胃原発のものは、本邦で約60数例が報告されている⁴⁾。しかし、いずれも臨床所見や病理組織像に関する報告であり¹⁻⁴⁾、捺印細胞診の報告はわれわれの知る限りでは1学会報告のみであった⁶⁾、本腫瘍の予後はきわめて悪く、自覚症状出現後、ないし術後6ヵ月以内に死亡する例がほとんどであり⁴⁾、自験例の転帰とも一致していた。発生頻度は女性より男性が高く、好発年齢は胃癌のそれに近似している⁴⁾。術前診断は困難である例が多く、内視鏡所見も胃癌のそれに類似していることが多いとされる⁷⁾。また、組織学的にも、低分化～未分化癌と診断されることが多く、腺癌の成分を混在する症例が多いことも診断を困難にしている一因であると報告されている^{2,3)}。

本腫瘍の捺印細胞診にあたっては、胃にも絨毛癌がまれながら存在することを念頭に入れ、検鏡することがもっとも重要であると結論した。

本論文の要旨は第37回日本臨床細胞学会総会(盛岡市)にて発表した。

Summary

We herein describe a case of primary gastric chorionocarcinoma examined by imprint cytology.

A 58-year-old Japanese man visited our hospital because of tarry stools. Upper gastrointestinal endoscopy revealed a Borrmann's type 2 lesion in the cardia of the stomach. The patient underwent total gastrectomy, partial pancreatectomy and splenectomy.

The imprint materials obtained from the tumor showed both a loosely packed clump of cells and groups of isolated cells. Blood and a necrotic substance were conspicuous in the materials. Three types of malignant tumor cells were

identified as follows: 1) abnormal mononucleated cytotrophoblastic cells possessing large round nuclei, granular chromatin, prominent nucleoli, and scanty and thin cytoplasm; 2) abnormal multinucleated syncytiotrophoblastic cells possessing multiple enlarged nuclei and abundant eosinophilic cytoplasm; 3) abnormal mononucleated intermediate trophoblastic cells, possessing enlarged and irregular-shaped nuclei, and moderately abundant cytoplasm.

We believe that the following features on imprint cytology helped to differentiate gastric choriocarcinoma from other primary gastric malignancies, such as poorly differentiated carcinoma, malignant melanoma and malignant lymphoma: 1) epithelial arrangement of cells, 2) fine and thin cytoplasm 3) identification of three types of neoplastic cells consisting of cytotrophoblastic, syncytiotrophoblastic and intermediate trophoblastic cells.

文 献

- 1) 増田 亮, 磯山 徹, 板東隆文, 豊島 宏, 武村民子. 胃原発絨毛癌の1例. 一邦例45例の文献的考察. 癌の臨床 1990; 36: 1025~1030.
- 2) 海上雅光, 広田映五, 板橋正幸, 児玉哲郎, 大貫敬司, 北岡久三・ほか. 胃原発悪性絨毛性腫瘍の3例. 癌の臨床 1982; 28: 204~210.
- 3) 折居正之, 千葉茂樹, 磯貝圭輝, 中野 修, 佐藤邦夫, 佐藤俊一・ほか. 絨毛癌組織像を含む多彩な組織像を呈した進行胃癌の1例. 癌の臨床 1990; 36: 736~742.
- 4) 川島吉之, 石川 仁, 羽田真朗, 坂田一宏, 平井利幸, 浅海秀一郎・ほか. 胃原発絨毛癌の一例. 癌の臨床 1989; 35: 1466~1472.
- 5) 山田章彦, 金澤成道, 名方保夫, 山口 桂, 平良信弘, 山本格士・ほか. 肺原発絨毛癌の一例. 日臨細胞誌 1989; 28: 894~897.
- 6) 小林義男, 菅野尚子, 市原光子, 根本美智子, 石川博, 都築 靖・ほか. HCG産生を示した胃原発絨毛癌の一例. —その捺印細胞診—. 日臨細胞誌 1984; 23: 313.
- 7) 佐藤勝久, 渡辺 修, 安斉勝行, 佐野全生, 広石和正, 中山和久・ほか. 短期間に急速に発育した胃原発絨毛癌の一例. 消化器内視鏡 1995; 7: 1289~1296.
- 8) 笹川 基, 石井美和子, 山田 潔, 佐々木敏江, 半藤保. 絨毛性疾患でみられる Trophoblast の細胞形態学的観察—正常 trophoblast との対比において—. 日臨細胞誌 1991; 30: 639~645.
- 9) 並木恒夫. 胎盤の病理 (4). 病理と臨床 1990; 8: 931~935.
- 10) 並木恒夫. 東岩井久, 木村伯子, 森塚威次郎. 子宮体部, 卵巣の細胞診. 病理と臨床 1989; 7: 117~144.