 原 著

子宮頸部細胞診にみられた卵巣癌の細胞像について

東北大学産婦人科¹⁾, 宮城県対がん協会細胞診センター²⁾

高野 忠夫¹⁾ 佐藤 信二^{1,2)} 榎本 明美¹⁾ 吉田 祐司¹⁾

永瀬 智¹⁾ 今野 良¹⁾ 岡本 聡¹⁾ 渡辺 康子²⁾

及川 和子²⁾ 矢嶋 聡¹⁾

子宮頸部細胞診が陽性であった卵巣癌 6 例と子宮内膜癌 9 例の子宮頸部細胞診所見を, 臨床的事項を併せて比較検討し, 以下の結果を得た。

1. 卵巣癌の組織別頻度は, 漿液性嚢胞腺癌 4 例, 類内膜腺癌・明細胞腺癌混合型 1 例, 粘液性腺癌 1 例であり, 漿液性嚢胞腺癌において頸部細胞診出現率が比較的高かった。

2. 子宮内膜癌の組織型は, 9 例すべて類内膜腺癌であり, 臨床進行期は I 期が 6 例, II 期が 2 例, III 期が 1 例であった。

3. 卵巣癌の細胞像の特徴は, 背景が清で, 辺縁が明瞭な乳頭状あるいは球状の小集塊を形成し, 集塊出現数が少なく, また細胞質に白血球の取込みを認めない大型の空胞が出現し, 一個の大型核小体を持つことであった。

4. 子宮体癌の細胞像の特徴は, 腫瘍性背景で, 辺縁が不明瞭な乳頭状あるいは球状の比較的小集塊を形成し, 集塊出現数が多く, また細胞質に白血球の取込みが多い大型の空胞が出現することであった。

5. 両者の鑑別の要点は, 背景, 細胞集塊の出現数とその直径, 細胞集塊の辺縁構造, 細胞質内の大型空胞, 核小体の大きさと考えられた。

Key words : Ovarian carcinoma—Cervical cytology—Endometrial carcinoma—Cytomorphology

I. はじめに

卵巣癌由来の細胞が子宮頸部細胞診に出現するのは比較的多いといわれている。また, 日常の子宮頸部細胞診では腺癌と推定できてもその原発巣として卵巣癌を推定するのは困難な場合が多く, 子宮頸部以外に原発した腺癌を推定した場合, 卵巣癌と子宮内膜癌との鑑別は重要である。今回われわれは 6 例の卵巣癌を経験したので, 頸部細胞診上鑑別が重要になると思われる子宮内膜癌の子宮頸部細胞診所見を, 臨床的事項および組織所見を併せて比較し, 両者の鑑別の要点を検討したので報告する。

A study on cervical cytology of ovarian cancer

Tadao TAKANO¹⁾, M.D., Shinji SATO^{1,2)}, M.D., Akemi ENOMOTO¹⁾, M.D., Yuji YOSHIDA¹⁾, M.D., Satoru NAGASE¹⁾, M.D., Ryo KONNO¹⁾, M.D., Satoshi OKAMOTO¹⁾, C.T., Yasuko WATANABE²⁾, C.T., Kazuko OIKAWA²⁾, C.T., Akira YAJIMA¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Tohoku University

²⁾Center for Clinical Cytology, Miyagi Cancer Society

論文別刷請求先 ☎ 980-8574 仙台市青葉区星陵町 1 の 1 東北大学医学部産婦人科 高野忠夫

平成 9 年 8 月 25 日受付

平成 9 年 12 月 20 日受理

II. 対象および方法

1992 年より宮城県対がん協会で経験した子宮頸部細胞診に卵巣癌細胞が出現した 6 例（漿液性囊胞腺癌：2 例，類内膜腺癌・明細胞腺癌混合型：1 例，粘液性囊胞腺癌：1 例）と子宮頸部細胞診に子宮内膜癌細胞が出現した 9 例（すべて類内膜腺癌，臨床進行期 I 期：6 例，II 期：2 例，III 期：1 例）について検討した。各症例の臨床的事項，細胞所見の検討を行い，さらに子宮頸部スミアより卵巣癌と子宮内膜腺癌との鑑別が可能かどうかに関しても細胞計測を行い検討した。細胞計測の方法は，標本に出現する集塊すべてについて対物レンズ・マイクロメーターを用いてその長径を計測し，出現している悪性細胞が少ないプレパラートもあるため，細胞については 1 症例につき平均 200 個を計測対象にした。

なお、卵巣癌・子宮内膜癌とも子宮頸部細胞診にはスパーテルを用い、子宮内膜細胞診にはエンドサイトを用いた。

判定基準は、－：出現みられず，＋：標本全体で50%以上にみられたもの，±：50%未満にみられた，とした。

III. 結 果

1. 臨床的事項

① 卵巣癌（表1）：6例の平均年齢は54歳で、3例が閉経後であった。主訴は、腹部膨満感が1例、不正性器出血が1例で、その他4例が無症状で集団検診を受診した。

症例 1 を除き腹水を認め、腹水細胞診を施行した 4 例はすべて陽性であった。子宮内膜細胞診は腹水を認めない症例 1 は疑陽性であったが、残りの 5 例は陽性であった。

全例に開腹術を施行し、症例 1, 2, 3 は卵巣癌の内
膜・頸部浸潤を認めなかったが、症例 4, 5 は内膜・頸
部浸潤を認め、症例 6 は子宮摘出不可能であったため
内膜・頸部浸潤の有無は不明であった。

子宮頸部細胞診陽性であった卵巣癌症例の特徴は、検診を受けるまで無症状であること、腹水を伴っている例が多いこと、半数は子宮内膜・頸部浸潤を認めないことであった。

② 子宮内膜癌(表2):症例の平均年齢は59歳で,5例が閉経後であった。主訴は,不正性器出血が5例,その他4例が無症状で集団検診を受診した。

腹水細胞診は症例 9 のみ陽性であった。

表 1 卵巢癌症例

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6
年齢 (歳)	70	48	43	50	54	61
主訴	なし	なし	腹部膨満感	不正性器出血	なし	なし
月経歴	閉経後	閉経前	閉経前	閉経前	閉経後	閉経後
腹水	—	+	+	+	+	+
腹水細胞診	n.d.	陽性	陽性	陽性	n.d.	陽性
子宮内膜細胞診	疑陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
組織型	漿液性	漿液性	漿液性	漿液性	類内膜・ 明細胞混合	粘液性
内膜浸潤	—	—	—	+	+	不明
頸部浸潤	—	—	—	+	+	不明

表 2 子宫内膜癌症例

[illegible]

表 3 卵巣癌の細胞所見

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6
背景	清	軽度腫瘍性	清	軽度腫瘍性	清	軽度腫瘍性
細胞出現数	±	±	+	+	+	±
集塊形態 (乳頭状あるいは球状)	+	+	+	±	+	+
集塊の長径 (平均) (μm)	166.7	245.8	186.3	170.8	250.3	258.2
集塊辺縁	平滑	平滑	平滑	平滑	平滑	平滑
類円形細胞	±	±	+	+	±	±
細顆粒状クロマチン	+	+	+	+	+	±
大型空胞	+	+	+	±	±	±
白血球の取込み	—	±	—	—	—	±
核の大きさ (長径平均) (μm)	11.1	10.4	11.4	10.9	11.2	10.1
核の大きさ (短径平均) (μm)	7.6	7.3	8.5	7.2	7.7	7.2
核の丸さ (長/短平均)	1.5	1.4	1.3	1.5	1.5	1.4
核小体数 (平均)	1.2	1.3	1.2	1.2	1.3	1.2
核小体径 (平均) (μm)	3.5	2.5	3.2	3.1	3.3	3.1

写真 1 乳頭状に出現した細胞集団。辺縁は円滑で明瞭、細胞質に大型空胞を認めるが白血球の取込みは認めない、核腫大、大小不同、クロマチンは細顆粒状、1個の大きな核小体を認める (Pap. $\times 100$)

写真 3 粘液性空胞を持った異型細胞が乳頭状集塊で出現している (Pap. $\times 100$)

写真 2 中央の砂粒体を異型細胞が取り囲んでいる (Pap. $\times 100$)

全例に手術療法を施行し、症例 7, 8 に頸部浸潤を認め、症例 9 は骨盤リンパ節転移、卵巣浸潤を認めた。

2. 子宮頸部細胞診所見

① 卵巣癌 (表 3): 頸部浸潤のない漿液性嚢胞腺癌 (症例 1, 2, 3) では背景は清で、腫瘍細胞は立体的で結合の強い乳頭状あるいは球状集塊でかつ散在性に出現し、辺縁は明瞭で、細胞質に大型空胞を認めたが白血球の取込みはみられなかった (写真 1)。細胞、核は類円形で大小不同が著明であり、クロマチンは細顆粒状、核小体は大型で一個認めた (写真 1)。さらに、症例 3 では砂粒体を認めた (写真 2)。

粘液性嚢胞腺癌では、腫瘍細胞は結合の強い乳頭状集塊が表層細胞主体の背景の中、少数出現していた。細胞質には粘液性空胞も認めた (写真 3)。

表 4 子宮内膜癌の細胞所見

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6
背景	腫瘍性	腫瘍性	軽度腫瘍性	腫瘍性	腫瘍性	軽度腫瘍性
細胞出現数	+	±	±	±	+	+
集塊形態 (乳頭状あるいは球状)	+	+	+	+	+	+
集塊の長径 (平均) (μm)	211.8	155.0	158.3	305.0	1275	931.3
集塊辺縁	不整	不整	不整・平滑	不整	不整	不整
類円形細胞	+	±	+	+	±	+
細顆粒状クロマチン	±	+	+	±	±	±
大型空胞	+	+	+	±	—	—
白血球の取込み	+	+	+	+	—	—
核の大きさ (長径平均) (μm)	12.6	9.0	9.0	9.7	9.3	8.8
核の大きさ (短径平均) (μm)	10.3	7.2	7.8	7.9	7.7	7.2
核の丸さ (長/短平均)	1.2	1.3	1.2	1.1	1.3	1.2
核小体数 (平均)	1.6	2.2	1.5	1.8	1.9	1.6
核小体径 (平均) (μm)	1.9	2.1	2.0	2.1	2.0	2.1

表 5 子宮内膜癌の細胞所見

	症例 7	症例 8	症例 9
背景	腫瘍性	軽度腫瘍性	軽度腫瘍性
細胞出現数	+	+	±
集塊形態 (乳頭状あるいは球状)	+	+	+
集塊の長径 (平均) (μm)	335.7	1040.0	816.7
集塊辺縁	不整	不整	不整
類円形細胞	+	—	±
細顆粒状クロマチン	±	+	+
大型空胞	+	—	—
白血球の取込み	±	—	—
核の大きさ (長径平均) (μm)	9.1	9.6	9.5
核の大きさ (短径平均) (μm)	7.9	7.9	7.4
核の丸さ (長/短平均)	1.2	1.2	1.3
核小体数 (平均)	1.7	1.4	1.5
核小体径 (平均) (μm)	2.0	1.8	2.1

写真 4 軽度腫瘍性背景の中に、散在性の乳頭状・球状に出現する異型細胞を認める。核の大小不同はあまり目立たない (Pap. $\times 40$)

なお、全例において正常子宮内膜細胞は認めなかった。

集塊の最大長径は平均すると $214.5 \mu\text{m}$ ($100 \sim 643 \mu\text{m}$) であり、計測集塊数は平均 10.6 個であった。核の長径は平均 $10.9 \mu\text{m}$ 、短径は平均 $7.6 \mu\text{m}$ で核の丸さ (長径/短径) は平均 1.4 であり、核小体数は平均 1.2 個、核小体径は平均 $3.1 \mu\text{m}$ であった。

② 子宮内膜癌 (表 4, 5): 背景は、白血球、組織球、壊死物質がみられ軽度炎症・腫瘍性であり (写真 4)、正常子宮内膜細胞は、症例 6 にのみ認めた。細胞出現数は多く、集塊の辺縁がぼつれ、その周囲に腫瘍細胞を認めた (写真 5)。小型の核小体を認め、細胞質に大型空胞を認め、中に白血球の取込みを認めた (写真 6)。

写真 5 多数の異型細胞が出現しており、辺縁は不整型でほつれを認める (Pap. $\times 40$)

写真 6 細胞質に白血球を取込んでいる大型空胞を認める (Pap. $\times 100$)

集塊の最大長径は平均すると $580.9 \mu\text{m}$ ($75 \sim 2500 \mu\text{m}$) であり、計測集塊数は平均 34.7 個であった。核の長径は平均 $9.6 \mu\text{m}$ 、短径は平均 $7.9 \mu\text{m}$ で核の丸さ (長径/短径) は平均 1.2 であり、核小体数は平均 1.7 個、核小体径は平均 $2.0 \mu\text{m}$ であった。

以上より、子宮頸部細胞診に出現した卵巢癌細胞は、子宮内膜癌と比較して小型の集塊 ($P=0.018$) で出現し、大きい核小体 ($P=0.001$)、大型の空胞 ($p<0.05$) を持つという特徴が認められた (Mann-Whitney U test)。

IV. 考 察

子宮頸癌における細胞診は診断精度が高く、しかも簡便かつ短期間で判定が可能なきわめて有用な検査法として認められている。

子宮頸部に頸部原発以外の腺癌細胞が出現した場合には、ともすると子宮内膜癌のみと考えがちであるが、まれに卵巢癌細胞が出現することがある。一般に卵巢癌は、進行するまで無症状で早期発見が困難であることが多く、これら卵巢癌細胞の子宮頸部細胞診への出現は卵巢癌発見のための一つの重要なサインとなる。このように、子宮頸部に子宮頸部原発以外の腺癌細胞が出現した場合、原発臓器推定の上からも、卵巢癌と子宮内膜癌の鑑別が重要な意味を持つてくる。

Ng らは子宮頸部または腔細胞診が陽性であった子宮外悪性腫瘍 66 例を解析し、臓器別に卵巢癌 28 例、消化器癌 13 例、卵管癌 5 例、膵臓癌 4 例、尿道癌 3 例、乳癌 3 例などと報告している。さらに、文献を集計し、子宮頸部または腔細胞診が陽性の子宮外悪性腫

瘍 300 例中、73% が卵巢癌、10% が卵管癌、9% が消化器癌であったと報告している¹⁾。

一方、子宮外悪性腫瘍症例において、細胞診で癌細胞が観察される頻度について、卵管癌では、頸部細胞診で 37.9%、内膜細胞診で 80.0%²⁾、卵巢癌では頸部細胞診で 16.7%³⁾～30.0%⁴⁾、内膜細胞診で 33.9%³⁾ との報告がみられる。

卵管癌や卵巢癌など子宮外悪性腫瘍細胞が細胞診に出現した場合の細胞学的特徴として、腫瘍性背景を欠如することがあげられており^{1,2)}、さらに卵巢癌では乳頭状の集塊を形成するという¹⁾。今回の検討でも、同様の結果が得られた。

また、卵巢癌における内膜吸引細胞診の結果は病理組織型によって異なることが知られている^{5,6)}。すなわち、漿液性腺癌で最も高い陽性率を認め、粘液性囊胞腺癌ではその陽性率は低く、これは卵巢癌組織における細胞間の接着の程度と関連し、漿液性腺癌では、組織よりの細胞剥離が比較的容易に行われることに起因するという⁷⁾。また、卵巢癌の子宮転移例では、各組織型に類似した細胞像を示すという報告もある⁸⁾。今回の症例においては、漿液性囊胞腺癌が 6 例中 4 例と多くみられ、また、子宮に転移を認めた症例 6 例では、粘液性囊胞腺癌を示唆する細胞像を呈していた。一方、漿液性囊胞腺癌においては、砂粒体を伴う症例を認めた。子宮内膜癌では 30% の症例に砂粒体がみられるという報告があるが⁹⁾、子宮頸部細胞診で認めた場合、漿液性卵巢癌の可能性も考慮すべきであると思われる。

腹水量と子宮内膜吸引細胞診との関係では、漿液性囊胞腺癌では腹水量と腹水細胞診の陽性率はよく相関

するが、腹水量と子宮内膜吸引細胞診陽性率は必ずしも相関しないという報告^{10,11)}や、腹水量そのものよりも腹水の有無が重要であり、腹水が存在する場合の陽性率は腹水がない場合の2.1倍であるという報告⁵⁾がある。今回の検討では、腹水を認め細胞診を施行した例はすべて腹水細胞診も陽性で、腹水中には多数の腫瘍細胞が同様のパターンで出現していた。さらにこれらの症例は、子宮内膜細胞診も陽性であり、子宮頸部細胞診が陽性の例では、腹水が存在すれば子宮内膜細胞診も高率に陽性となることが示された。

子宮頸部細胞診陽性細胞の由来に関しては、1) 経卵管・経子宮内腔的な腹腔内悪性細胞の採取、2) 卵管・子宮内膜原発の悪性病変からの細胞、3) 卵管・子宮内膜・子宮頸部への転移巣からの細胞、4) これらの混在が考えられる⁷⁾。今回の検討では、子宮の直接浸潤を示した症例は1例のみであり、また卵巣癌細胞集塊は、最大長径が0.64 mm以下であり直径1 mmの卵管を通過することが可能であったと推測された¹²⁾。さらに腹水細胞診、子宮体部細胞診もほとんどの例が陽性であったことから、子宮頸部細胞診に出現した卵巣癌細胞は、腹水中の腫瘍細胞が経卵管^{5,6,13)}・経子宮内腔的に出現したものと考えられた。

今回の検討から、子宮頸部細胞診にみられる卵巣癌細胞は子宮内膜癌細胞に比べて、背景が清で、比較的小型で辺縁明瞭な細胞集塊として出現するがその出現数は少なく、細胞質には大型の空胞を認めるが白血球の取込みは少なく、さらに大型に核小体を1個持つものが多いという特徴がみられた。

実際に、細胞像のみで卵巣癌と子宮内膜癌とを確実に鑑別するのは困難であるが、以上の点に留意し卵巣癌を疑い、さらにその検索を進めることが卵巣癌の早期発見率の向上につながると思われる。

Summary

We performed a comparative analysis of positive cervical cytologies between 6 cases of ovarian carcinoma and 9 of endometrial carcinoma, in addition to clinical features.

1) Six cases of ovarian carcinoma were diagnosed histopathologically as follows: 4 cases of serous cystadenocarcinoma, 1 case of mixed pattern with both endometrioid and clear cell adenocarcinoma and 1 case of mucinous cystadenocarcinoma. The positive rates of cervical cytology of serous cystadenocarcinoma were relatively high.

2) Nine cases of endometrial carcinoma were all diagnosed histopathologically as endometrioid adenocarcinoma and classified as follows: 6 cases of clinical stage I, 2 cases of stage II and 1 case of stage III.

3) In the ovarian carcinomas, there were small numbers of small clusters which exhibited papillary and spherical arrangements with smooth margins on a clear background, large vacuoles in the cytoplasm without inflammatory cells and large nucleolus.

4) In endometrial carcinomas, there were large numbers of relatively small clusters which exhibited papillary and spherical arrangements with irregular margins on a tumor diathesis and large vacuoles in the cytoplasm within inflammatory cells.

5) The essential points for differential diagnosis between ovarian and endometrial carcinomas are the background features, the numbers and the maximal diameters of cellular clusters, cluster margins, vacuoles in the cytoplasm and the nucleolus.

文 献

- 1) Ng, A.B., Teeple, D., Lindner, E.A., Reagan, J.W. The cellular manifestations of extrauterine cancer. *Acta Cytol* 1974; 18: 108~117.
- 2) Takashina, T., Ono, M., Kanda, Y., Sagae, S., Hayakawa, O., Ito, E. Cervicovaginal and endometrial cytology in ovarian cancer. *Acta Cytol* 1988; 32: 159~162.
- 3) 池田正典, 福田真樹, 伊藤耕造, 手島研作, 野田起一郎. 卵巣悪性腫瘍の細胞診断に関する研究. *日臨細胞誌* 1983; 22: 594~603.
- 4) Graham, R.M., Niekerk, W.A. Vaginal cytology in cancer of the ovary. *Acta Cytol* 1962; 6: 496~499.
- 5) Koss, L.G. Diagnostic cytology and its histopathological bases, Third edition, J.B. Lippincott: Philadelphia, 1979: 477~491.
- 6) Takashina, T., Ono, M., Kanda, Y., Sagae, S., Hayakawa, O., Ito, E. Cervicovaginal and endometrial cytology in ovarian cancer. *Acta Cytol* 1988; 32: 159~162.
- 7) 竹島信宏, 手島英夫, 南 敦子, 片瀬功芳, 梅澤 聡, 清水敬生・ほか. 卵巣癌, 卵管癌における増殖式反復吸引法の有用性について. *日臨細胞誌* 1994; 33: 1086~1091.
- 8) 鈴木孝浩, 伊東英樹, 竹原正輝, 小泉基生, 武田智幸, 福中規功・ほか. 転移性子宮腫瘍の細胞学および組織学的検討. *日臨細胞誌* 1997; 36: 167~173.

- 9) Hendrickson, M., Ross, J., Eifel, P., Martinez, A., Kempson, R. Uterine papillary serous carcinoma : a highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1982 ; 6 : 93~108.
 - 10) 藤本郁野, 韓 希平, 福田耕一, 山内一弘, 増淵一正, 坂本穆彦. 卵巣漿液性嚢胞腺癌の細胞診. *日臨細胞誌* 1986 ; 25 : 94~100.
 - 11) 藤本郁野, 郭 宗正, 平井康夫, 浜田哲郎, 荷見勝彦, 増淵一正・ほか. 卵巣漿液性嚢胞腺癌の細胞診と予後因子の検討—特に腹水細胞診について— *日臨細胞誌* 1987 ; 26 : 515~522.
 - 12) 岩谷弘明, 上坊敏子, 佐藤倫也, 新井正秀, 坂本伊豆美, 大野英治・ほか. 子宮内膜および卵巣由来明細胞腺癌における内膜細胞診所見の比較検討. *日臨細胞誌* 1995 ; 34 : 449~455.
 - 13) 加藤良樹, 上坊敏子, 蔵本博行. 子宮腔吸引細胞診による卵巣癌の診断. *日臨細胞誌* 1983 ; 22 : 696~702.
-