症 例

術前の子宮内膜擦過細胞診で診断し得た子宮内膜間質肉腫の1例

東邦大学医学部第2病理¹⁾, 東京医科大学八王子医療センター臨床検査部²⁾,

同 産婦人科³⁾, 大森日赤病院病理部⁴⁾

石川由起雄¹⁾ 工藤 圭美²⁾ 桑原 淳²⁾ 小松崎 栄²⁾

岡部 一裕³⁾ 赤坂 喜清¹⁾ 増田 隆夫¹⁾ 木口 英子^{1,4)}

子宮内膜間質肉腫はまれな悪性腫瘍で、内膜細胞診で診断されることは少ない。今回、子宮内膜擦過により、術前に内膜間質肉腫と診断し得た症例を経験したので報告する。

症例は、50歳の女性。内膜擦過細胞診では、集簇性または散在性に類円形または紡錘形の異型細胞を認めた。細胞質は狭く、細胞境界は不明瞭。核は類円形、微細顆粒状の核クロマチンをみ、核膜肥厚なく、一部に大型核も散見され、分裂像も観察された。細胞像にて内膜間質肉腫と診断。摘出腫瘍組織の免疫組織化学では、 $\alpha 1$ -antitrypsin および $\alpha 1$ -antichymotrypsin 陽性で、子宮間質肉腫の組織発生を考察するうえで興味ある結果と考えられた。

Key words: Endometrial stromal sarcoma—Cytology—Immunohistochemistry—Case report

I. はじめに

子宮内膜間質肉腫 (endometrial stromal sarcoma, 以下 ESS) は、子宮原発悪性腫瘍の約 0.2% を占めるまれな腫瘍である¹⁾。一般に、ESS は摘出子

宮の病理組織診により確診され、術前の内膜細胞診による診断率は低い。これは ESS の表面に正常内膜組織が被覆していることが多いためと思われる。

今回、術前の内膜擦過細胞診により、多数の腫瘍細胞を認め、ESS と診断し得た 1 例を経験したので報告する。また、これまで記載されていない $\alpha 1$ -antitrypsin および $\alpha 1$ -antichymotrypsin の免疫組織化学の結果も併せて報告する。

II. 症 例

患 者: 50 歳, 女性

主 訴: 不正性器出血および下腹部痛

月経歴: 28 日周期, 順

妊娠歴: 妊娠 3 回, 分娩 1 回

家族歴および既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 平成 8 年 4 月より不正性器出血出現。

同年 5 月に近医受診し、子宮内膜の塗抹細胞診にて、異型上皮細胞 (Class IV) が認められたため、子宮内膜癌が疑われ、6 月に東京医科大学八王子医療セ

A case of endometrial stromal sarcoma diagnosed by endometrial scraping cytology

Yukio ISHIKAWA¹⁾, M.D., Tamami KUDO²⁾, C.T., J.S.C., Jun KUWABARA²⁾, C.T., J.S.C., Sakae KOMATSUZAKI²⁾, C.T., Kazuhiro OKABE³⁾, M.D., Yoshiaki AKASAKA¹⁾, M.D., Takao MASUDA¹⁾, M.D., Hideko KIGUCHI^{1,4)}, M.D.

¹⁾Second Department of Pathology, Toho University School of Medicine

²⁾Department of Pathology Section, ³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Hachioji Medical Center, Tokyo Medical University

⁴⁾Department of Pathology, Omori Japanese Red Cross Hospital

論文別刷請求先 〒143-8540 東京都大田区大森西 5 の 24 の 16 東邦大学医学部第 2 病理学教室 石川由起雄

平成 11 年 6 月 18 日受付

平成 11 年 9 月 3 日受理

ンター産婦人科を紹介受診。

経 過：上記医療センター産婦人科外来での内診では、子宮は手拳大に腫大していたが、子宮腔部には異常を認めなかった。内膜擦過細胞診を施行したが、出血が多いため内膜生検は施行できなかった。細胞診にてESSと診断され、同年6月中旬入院。翌7月に拡大子宮全摘出術および両付属器切除術を施行した。以後、外来で経過観察していたが、2ヵ月後、骨転移判明、半年後全身状態悪化し、死亡。

III. 細胞所見

子宮内膜擦過細胞診では、壊死性・出血性背景を伴って、多数の異型細胞を認めた (Photo. 1~4)。異型細胞は類円形あるいは紡錘形で、孤立性または集簇性

Photo. 1 Endometrial scraping cytology shows a cluster composed of atypical cells with round nuclei. Mitotic figures are sometimes seen in these cells (Pap. stain×20)

Photo. 2 Atypical cells are round or spindle shaped with weakly stained cytoplasm (Pap. stain×20)

Photo. 3 The nuclei of atypical cells are sometimes irregular-shaped, and show granular chromatin. Mitotic figures are observed (Pap. stain×20)

Photo. 4 A multinucleic giant cell is also seen. There is an inflammatory background with neutrophils (Pap. stain×20)

にみられ、細胞境界は不明瞭であった。異型細胞に上皮性結合が認められず、円形または類円形の核は腫大し、核縁の肥厚はなく、一部に核縁不整や切れ込みを認めた。核クロマチンは微細顆粒状で、核小体の腫大はみられなかった。ときに大型核を有する bizarre cells も散見され、核分裂像も観察された。細胞質は、ライトグリーンに淡染されたが、PAS 陰性であった。

IV. 病理組織所見

摘出子宮は、15×10×10 cm 大で、子宮底部の腫大がみられた。剖面では、腫瘍は子宮底部側内膜隆起を伴って、底部筋層内へ及ぶ境界不明瞭な不整形結節状腫瘍 (3×2×3 cm) を形成し、出血を伴った淡黄色調であった。病理組織学的には、腫瘍はシート状に増殖する異型細胞から成り、腫瘍組織内にところどころ

Photo. 5 Histology of the uterine tumor. The tumor cells are round or spindle-shaped. They have round or spindle-shaped nuclei. Mitotic figures are observed (H-E stain $\times 20$)

Table 1 Immunohistochemical findings

vimentin	+
epithelial membrane antigen	—
S-100	—
desmin	—
α -smooth muscle action	—
$\alpha 1$ -antitrypsin	+
$\alpha 1$ -antichymotrypsin	+

Photo. 8 In the normal endometrium of this case, immunohistochemistry using an antibody against $\alpha 1$ -antitrypsin gave a positive reaction in the normal stromal cells but was negative in the normal endometrial glands (Immunohistochemistry using avidin-biotin complex method, $\times 20$)

平滑筋層から成る隔壁が認められた。

腫瘍細胞は、類円形あるいは短紡錘形の細胞で、円形または類円形の大小不同の核を有し、ときに大型核を有する細胞も散見された (Photo. 5, 6)。淡明な胞

Photo. 6 Atypical giant cells are scattered in the tumor (H-E stain $\times 20$)

Photo. 7 Immunohistochemistry using antibody against $\alpha 1$ -antitrypsin. The tumor cells are diffusely positive for $\alpha 1$ -antitrypsin (Immunohistochemistry using the avidinbiotin complex method, $\times 20$)

体を有するものが多いが、ところどころ好酸性胞体も観察され、細胞境界は不明瞭であった。核分裂像はかなり目立ち、40倍対物レンズ観察では、10視野に約12~20個の割合で認められた。

内膜面には正常内膜組織が被覆しているところと、好中球が浸潤し、正常内膜上皮を欠く部位が認められた。腫瘍は子宮底部筋層内へ浸潤し、脈管侵襲も目立ち、右卵巣内静脈腔内に転移を認めた。

摘出腫瘍組織の免疫組織化学の結果を Table 1 に示す。vimentin, $\alpha 1$ -antitrypsin および $\alpha 1$ -antichymotrypsin が陽性であったが、後2者は本例の正常内膜間質細胞に陽性、正常内膜腺上皮細胞や平滑筋細胞は陰性であった (Photo. 7, 8)。

細胞所見、光顕所見および免疫組織化学の結果を考慮して、high grade malignancy ESS と診断された。

V. 考 察

一般に、子宮内膜細胞診で診断される悪性腫瘍のほとんどは内膜癌であり、非上皮性悪性腫瘍が、細胞診で診断されることはまれである²⁾。子宮原発非上皮性悪性腫瘍には、平滑筋肉腫、ESS、癌肉腫、中胚葉性混合肉腫などがあるが、いずれもまれな腫瘍である。ESSは、子宮原発悪性腫瘍のうち約0.2%を占め^{1,3)}、内膜にポリープ状突出する外向性腫瘍形成型、筋層内へ浸潤する脈管侵入型がある⁴⁾。脈管侵入型では、子宮体腔内の腫瘍細胞出現が少ないのは当然であるが、外向性腫瘍形成型であっても、正常内膜組織が腫瘍表面を被覆することが多いため、内膜細胞診でESSの診断を得る機会が少ない。事実、ESSの多くは内膜細胞診より、術後の組織診で診断されることが多い⁵⁾。本例は、内膜擦過により粘膜下の腫瘍細胞を十分に採取し得たため、smearで豊富な腫瘍細胞を観察できたと思われる。子宮内膜下腫瘍を疑う例では、内膜の十分な擦過が、診断率の向上に寄与するものと考えられる。

本細胞像では、クラスター形成する腫瘍細胞に上皮性結合が認められず、紡錘形の異型細胞やbizarre cellsも観察され、分裂像も多かった。これら細胞像は、明らかに上皮性悪性腫瘍とは異なっていた。診断上、他の肉腫との鑑別が必要だが、平滑筋肉腫は紡錘形細胞が主体であり、未分化なものでも核濃染や核の大小不同が目立つ⁵⁾。また、癌肉腫や中胚葉性混合腫瘍では、上皮性および非上皮性の異型細胞が混在し、多彩な像を呈する⁵⁾。本例は、これら非上皮性悪性腫瘍の像とは一致せず、ESSが最も考えられた。

一般に、ESSは腫瘍細胞核の分裂像の頻度によりlow grade malignancy ESSとhigh grade malignancy ESSに分けられる^{6,7)}。本腫瘍組織には、400倍拡大10視野中に10個以上の分裂像が認められ、high grade malignancy ESSと考えられた。免疫組織化学においては、これまでの報告のごとく⁸⁾、vimentin陽性、desmin、epithelial membrane antigen、 α -smooth muscle actionおよびS-100は陰性であった。さらに、 α 1-antitrypsinおよび α 1-antichymotrypsinは、腫瘍細胞および正常内膜間質細胞に陽性で、内膜腺上皮細胞や平滑筋細胞には陰性であった。この両蛋白発現は、悪性組織球腫に顕著であるが、他の肉腫での発現も知られており、特異性に

乏しいと考えられている⁹⁾。しかし、これまでESSにおける α 1-antitrypsinおよび α 1-antichymotrypsinの発現態度に関する報告はなく、低分化型腺癌や平滑筋肉腫との鑑別診断への応用や、さらに細胞診標本における両蛋白発現性の有無を含めて、今後さらに症例を重ねて検討する必要があると思われる。

Abstract

Background: Endometrial stromal sarcoma is a rare malignant tumor, most of which are diagnosed by histopathology. We describe a case of endometrial stromal sarcoma diagnosed by endometrial scraping cytology before the operation.

Case: The patient was a 50-year-old woman. Preoperative endometrial scraping cytology revealed many atypical round or spindle-shaped cells. The cytoplasm of these cells were scanty and light-greenish, and the nuclei were round with evenly distributed granular nucleolar chromatin. Pleomorphic tumor cells with large nuclei were also recognized. The tumor was diagnosed as endometrial stromal sarcoma because of the cytologic features. Histologically, the tumor was composed of round or spindle-shaped cells, and they were positively immunostained with antibodies for vimentin, α 1-antitrypsin and α 1-antichymotrypsin.

Conclusion: We report the cytological findings of endometrial stromal sarcoma, a rare malignant tumor, with new immunohistochemical features.

文 献

- 1) Koss, L.G., Spiro, R.H. Endometrial stromal sarcoma. Surg. Gynecol. Obstet. 1965; 121: 531~537.
- 2) 櫻井幹己. 婦人科領域の細胞診概説. 病理と臨床 1995; 13: 119~129.
- 3) 古谷 博, 福田 勝, 植草利公. Endometrial stromal tumor について. -1 自験例と本邦 52 症例の検討-. 産科と婦人科 1987; 54: 198~206.
- 4) 高橋正宜. 子宮内膜生検細胞診. 病理と臨床 1985; 3 (臨増): 95~115.
- 5) 杉浦 甫, 松隈敬太. 子宮の非上皮性腫瘍の細胞像. 信田重光, 山田 喬, 天神美夫編, 臨床検査 MOOK, 細胞診 1985; 276~288.
- 6) Evans, H.L. Endometrial stromal sarcoma and poorly differentiated endometrial sarcoma. Cancer 1982; 50: 2170~2182.
- 7) Chang, K.L., Crabtree, G.S., Lim-Tan, S.K., Kempson,

- R.L., Hendrickson, M.R. Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1990 ; 14 : 415~438.
- 8) Lifschitz-Mercer, B., Czernobilsky, B., Dgani, R., Dallenbach-Hellweg, G., Moll, R., Franke, W.W. Immunohistochemical study of an endometrial diffuse clear cell stromal sarcoma and other endometrial stromal sarcomas. *Cancer* 1987 ; 59 : 1494~1499.
- 9) 向井万起男. 免疫染色の意義と評価. 牛込新一郎, 町並陸生編, 取扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス「軟部」, 東京: 文光堂, 1993 : 16~23.
-