症 例

ダグラス窩に発生した明細胞腺癌の1例

北里大学医学部産婦人科¹⁾, 同 大学院医療研究科臨床細胞学²⁾

前原 大介¹⁾ 上坊 敏子¹⁾ 佐藤 倫也¹⁾ 池田 泰裕¹⁾

関本 僚平¹⁾ 蔵本 博行^{1,2)}

明細胞腺癌は子宮内膜症と関連のあることが報告されているが、内膜症の好発部位であるダグラス窩に発生することはまれである。われわれは、ダグラス窩に発生した明細胞腺癌の1例を経験し、その診断に細胞診が有用であったので、細胞所見・病理所見を臨床経過とともに報告する。

症例は54歳、不正性器出血を主訴に平成10年2月6日近医を受診したところ、腫瘍と診断され、当院を紹介受診。子宮・両側付属器は正常で、腔後方に発生した腫瘍により腔は膨隆していたが、腔粘膜は平滑だった。膨隆部を穿刺し、腫瘍内溶液および内腔の擦過細胞診を施行した。大型の核・豊富な明るい細胞質を有する細胞が、シート状・乳頭状に出現し、hobnail patternを示唆する集塊もあった。組織学的には、腫瘍細胞は明るく豊富な細胞質を有し核小体が目立つ異型性の強い細胞からなり、腫瘍は充実性・乳頭状または小腺管を形成しつつ発育していた。hobnail patternを呈する部分も多く、核は大型で大小不同性・多形性に富み、1~2個の明瞭な核小体を有していた。ダグラス窩腹膜に子宮内膜症の所見を認めたことから、内膜症に由来する明細胞腺癌の可能性が示唆された。

Key words : Douglas pouch—Clear cell adenocarcinoma—Endometriosis—Cytology—Case report

I. はじめに

明細胞腺癌は、グリコーゲンに富む淡明で大型の癌細胞、または細胞の遊離面近くに核が突出する hobnail 型の細胞からなる特異な組織像を有する悪性腫瘍である。卵巣に最も高頻度に見られ、上皮性卵巣悪性

腫瘍中の5.6~16.2%を占めるという¹⁾。その他に子宮内膜²⁾、腔³⁾などにも発生することが知られている。本症は子宮内膜症と深い関連を有することが報告されており、卵巣に発生したものでは50%以上が内膜症を合併しているという^{1,4)}。さらに、卵巣以外の内膜症から発生したと考えられる明細胞腺癌の報告もまれながらみられる^{5~8)}。

われわれはダグラス窩に発生した、このまれな明細胞腺癌を経験し、診断に細胞診が有用であった。われわれの知る限り、ダグラス窩の明細胞腺癌を細胞診断したとする報告は認められないので、臨床経過とともに細胞所見・病理所見を報告する。

II. 症 例

症 例 : 54 歳

主 訴 : 不正性器出血

Clear cell adenocarcinoma arising in the Cul de Sac—A case report—

Daisuke MAEHARA¹⁾, M.D., Toshiko JOBO¹⁾, M.D., F.I.A.C., Rinya SATO¹⁾, M.D., Yasuhiro IKEDA¹⁾, M.D., Ryouhei SEKIMOTO¹⁾, M.D., Hiroyuki KURAMOTO²⁾, M.D., F.I.A.C.

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

²⁾Department of Clinical Cytology, Postgraduate School of Medical Science, Kitasato University

論文別刷請求先 〒228-8555 相模原市北里1の15の1 北里大学医学部産婦人科 前原大介

平成11年6月11日受付

平成11年10月15日受理

Photo. 1 Pelvic MRI revealing a cystic lesion with a small solid area behind the uterine cervix

月経歴：初経 12 歳，閉経 50 歳，月経困難症はなかった。

妊娠歴：1 経妊 1 経産

臨床経過：平成 10 年 1 月 20 日，不正性器出血を認めたため近医を受診した。腔壁細胞診が陽性であったため，腔癌の診断で 2 月 9 日当院を紹介受診した。

初診時の内診では，子宮・両側付属器には異常を認めず，子宮傍結合組織も両側軟，帯下は淡黄色透明であった。腔粘膜は平滑であったが，腔上端右後方に発生した腫瘍によりクルミ大に膨隆していた。子宮腔部にビランはなく，この腫瘍のために左上方に圧排されていた。腔壁・子宮頸部・内膜の細胞診は陰性であったので，2 月 20 日膨隆部を穿刺し，淡黄色透明な内容液を約 10 ml 採取した。さらに穿刺孔からサイトブラシを挿入し内腔の擦過細胞診を施行するとともに，ブラシに付着した組織片を病理検査に提出した。これらはいずれも明細胞腺癌を示唆するものであった。

測定した腫瘍マーカー（CA 125，CA 19-9，CA 72-4，CEA， α -FP，TPA，NSE，SCC，STN，SLX）のうち，CA 125 のみが 85 u/ml と軽度上昇していた。

腫瘍穿刺後 16 日目に撮影した腹部 CT では，子宮頸部右後方に径 2 cm 大の充実性腫瘍を認めたが，液体の貯溜は明らかではなかった。なお CT 上子宮内膜・両側付属器・肝臓・腎臓・リンパ節などには異常所見を認めなかった。

穿刺後 35 日目に撮影した MRI では，子宮頸部後方に 3.5×3.0 cm の，嚢胞性で壁の一部が充実性の腫瘍を認めた（Photo. 1）。

以上の画像所見と細胞診・病理所見から，原発臓器は明らかではなかったが，ダグラス窩にある明細胞腺癌と診断した。平成 10 年 3 月 24 日，ダグラス窩腫瘍摘除を含む準広範子宮全摘出術・両側付属器摘出術・骨盤リンパ節郭清を施行した。

開腹時所見：淡赤色透明な腹水約 5 ml を認めたが，細胞診は陰性であった。子宮・両側付属器は肉眼的には正常で，ダグラス窩腹膜には子宮内膜症と判断されるブルーベリースポットをわずかに認めた。腫瘍は，子宮と直腸との間で正中から右寄りに存在し，3.5×3.0×1.5 cm のサイズであった。腫瘍と子宮，ダグラス窩の間には強固な癒着があり，腫瘍は術中に破綻した。

術後経過：カルボプラチン（AUC 6.5×（Ccr+25）×5 日）・シクロフォスファミド（100 mg/m²×5 日）・塩酸ピラルビシン（40 mg/m²×1 日）併用化学療法を，平成 10 年 10 月 12 日までに 6 コース施行した。CA 125 は術後 55 日目に陰性化し，現在まで再上昇は認めていない。診察上，画像上も再発徴候を認めていない。

III. 細胞所見

腫瘍内溶液の吸引細胞診標本の背景には好中球，赤血球の出現もなくきれいで，少数の異型細胞を認めた。異型細胞は比較的大型で，細胞質は泡沫状で空胞を有するものもあり，軽度の核偏在傾向を認めた。核の大小不同は著明で，明瞭な核小体を 1~2 個有していた（Photo. 2）。細胞集塊は乳頭状で，核が集塊から突出しており，hobnail pattern を示唆する所見とも考えられた。なお，mirror-ball pattern⁹⁾は観察されなかった。

腫瘍内腔をサイトブラシで擦過して採取した細胞診標本の背景にも腫瘍壊死物質はみられなかった。より新鮮な腫瘍細胞が出現し，N/C 比の比較的高い細胞と N/C 比が低く大型の細胞質を有する細胞を認めた（Photo. 3）。N/C 比の高い細胞は乳頭状の集塊を形成して出現していた（Photo. 3）。一方大型の細胞はしばしばシート状の集塊を形成し，その細胞境界は明瞭で細胞質は泡沫状であった（Photo. 4）。クロマチンは微細で，1~2 個の明瞭な核小体がみられ

Photo. 2 Cytological findings of tumor contents. Papillary aggregation of malignant cells with anisonucleosis and apparent nuclei (Pap., $\times 40$)

Photo. 4 Scraping smear from inside of the cystic tumor. Large cells with clear cellular rim are seen in a sheet-like arrangement (Pap., $\times 20$)

Photo. 3 Scraping smear from inside the cystic tumor by a Cytobrush. Two types of tumor cells; clear cells and hobnail cells are seen (Pap., $\times 20$)

Photo. 5 Histological findings of the tissue fragment obtained from the tumor revealing large cells with clear cellular border and cytoplasmic vacuoles (H-E, $\times 10$)

(Photo. 3, 4), 一部には分裂像もみられた (Photo. 4). 以上の所見から明細胞腺癌と診断した。なお, 子宮腔部・頸管・内膜から採取した細胞診には異常所見を認めなかった。腔壁の表面から採取した標本では, 非常にきれいな背景の中に少数の正常表層および中層扁平上皮細胞を認めるものの, 異型細胞の出現はなかった。

IV. 病理組織所見

腫瘍内腔を擦過したブラシに付着した組織片から作製した標本では, 炎症性細胞の浸潤を伴って充実性に増生した腫瘍細胞を認めた。細胞の大小不同性は著明で, 細胞質は豊富で明るく, 空胞を有する細胞もみられた。核の大小不同性も著明で, 明瞭な核小体もみられた (Photo. 5)。一部に管状構造を呈する部分もあ

り, 組織学的には明細胞腺癌と診断した。なお, 明るく豊富な細胞質にはPAS陽性所見を認めた。

摘出標本では, 子宮体部・頸管の粘膜は平滑で, 両側付属器にも異常所見を認めなかった。腫瘍は子宮頸部・腔壁の右後方に発生し, 子宮と強く癒着し浸潤していた (Photo. 6)。腫瘍内腔の一部には, 乳頭状の増生を認め, 組織学的には充実性, 管状, 乳頭状など多彩な所見が観察された (Photo. 7, 8)。充実性部分では, 細胞質は豊富で大小不同性・多形性に富んでいたが, 細胞質は比較的ダークであった (Photo. 7)。管状, 一部乳頭状パターンを示す部分では, N/C比の高い細胞がhobnail patternを呈していた (Photo. 8)。いずれの部分でも核は大型で大小不同性に富み, 1~2個の明瞭な核小体を認めた (Photo. 7, 8)。癌の子宮筋層への浸潤と脈管侵襲を認めた他, 腹膜面に外性子宮内膜症の所見を認めた。しかし, 組織標本上,

Photo. 6 Macroscopic findings of the excised specimen. The uterus and bilateral ovaries are normal. A cystic and partially papillary tumor is adherent to the right posterior wall of the uterus and vagina

Photo. 8 Histological specimen of the excised tumor showing intraluminal papillary tufting and neoplastic glands with atypical hobnail cells characteristic of clear cell adenocarcinoma (H-E, ×20)

明細胞腺癌と子宮内膜症との関連は明らかでなかった。摘出した付属器・リンパ節には転移を認めなかった。

V. 考 察

明細胞腺癌の組織所見は、その名称が示すごとく、明るく大型の細胞質を有する腫瘍細胞が大きな特徴である。しかし、本腫瘍がこのような組織パターンのみからなることはまれである。日本産科婦人科学会と日本病理学会による「卵巣腫瘍取り扱い規約」¹⁰⁾には、「淡明な胞体でグリコーゲンに富む癌細胞と、核が細胞の遊離面に近く突出する hobnail 型の癌細胞の両

Photo. 7 Histological specimen of the excised tumor showing a solid structure consisting of cells with abundant but slightly dark cytoplasm (H-E, ×20)

者、またはいずれかよりなる腺癌で、管状、乳頭状、微小嚢胞状、あるいは充実性の構造を示す」と規定されている。さらに、腫瘍細胞は時に暗調な胞体を有することがあると記載されている。これらの組織パターンが単独で腫瘍全体を占めていることはまれで、90%以上の症例で2つ以上のパターンが混在しているという¹⁾。本症例は充実性部分と管状部分とからなる明細胞腺癌であったが、比較的ダークな細胞質であった。

明細胞腺癌の細胞所見の特徴は、① 豊富な明るい細胞質、② 大型で、著明な大小不同性を有する核、③ 大型の核小体、④ 核のクロマチンは微細顆粒状、⑤ mirror-ball pattern、⑥ 細胞境界明瞭なシート状配列、である²⁾。本症例では、細胞が比較的暗調であったことを除いて、これら明細胞腺癌の細胞所見の特徴をよく揃えていた。

明細胞腺癌の発生について、腔発生のもものでは diethylstilbestrol の胎内での被爆が関連することが知られている。一方、卵巣原発の明細胞腺癌では、子宮内膜症との関連が指摘されている^{1,4)}。まれながら、卵巣以外の内膜症から発生した明細胞腺癌の報告もみられる⁵⁻⁸⁾。本症例でも肉眼的にダグラス窩に内膜症の所見を認めたことから、組織学的な移行部は明らかではなかったものの、ダグラス窩内膜症に由来した明細胞腺癌と考えられる。

Abstract

Background : Clear cell adenocarcinoma of the Cul de Sac is extremely rare. Malignancy arising in endometriosis of

extragonadal sites is also an unusual event.

Case : A 54-years-old Gravida 1 Para 1 woman had been well until when she complained of metrorrhagia on January 20, 1998. On gynecologic examination, a cystic tumor with a size of 3.5×3.0 cm was found behind the vagina and the uterine cervix. In the cytological specimen aspirated from the tumor, there were large cells with a abundant cytoplasm and clear cell border arranged in a sheet and cells with a high nuclear/cytoplasmic ratio forming a papillary arrangement. Histologically, clear cell adenocarcinoma of the Cul de sac associated with pelvic endometriosis was diagnosed.

Conclusion : Cytology was useful in the diagnosis of rare clear cell adenocarcinoma of the Cul de Sac.

文 献

- 1) 西島正博, 上坊敏子, 金井督之, 蔵本博行. 卵巢明細胞腺癌の臨床像と予後. 産婦の世界 1997; 48: 9~18.
- 2) 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. 子宮内膜および卵巢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.
- 3) 田口雅之, 佐藤倫也, 上坊敏子, 今井 愛, 望月純子, 蔵本博行. 腔原発明細胞腺癌の1例. 日臨細胞誌 投稿中.
- 4) Heaps, J.M., Nieberg, R.K., Berek, J.S. Malignant neoplasms arising in endometriosis. Obstet Gynecol 1990; 75: 1023~1028.
- 5) Brooks, J.J., Wheeler, J.E. Malignancy arising in extragonadal endometriosis. Cancer 1977; 40: 3065~3073.
- 6) Hitti, I.F., Glasberg, S.S., Lubicz, S. Clear cell carcinoma arising in extraovarian endometriosis: Report of three cases and review of literature. Gynecol. Oncol. 1990; 39: 314~320.
- 7) Goldberg, M.I., Ng, A.B.P., Belinson, J.L., Hutson, E. D., Nordqvist, S.R.B. Clear cell adenocarcinoma arising in endometriosis of the rectovaginal septum. Obstet. Gynecol. 1978; 51: 38 s~40 s.
- 8) Ahn, G.H., Scully, R.L. Clear cell carcinoma of the inguinal region arising from endometriosis. Cancer 1991; 67: 116~120.
- 9) 西田正人, 蔵本博行, 巽 英樹, 三浦達雄, 新井正夫. 卵巢 Clear cell carcinoma の腹水細胞所見. 日臨細胞誌 1979; 18: 280~293.
- 10) 日本産科婦人科学会・日本病理学会. 卵巢腫瘍取り扱い規約, 第一部. 東京: 金原出版, 1990: 25.