 原 著

腹水細胞診によるⅢ、Ⅳ期上皮性卵巣癌の組織型診断

癌研究会附属病院婦人科¹⁾, 同 細胞診断部²⁾

加藤 友康¹⁾ 清水かほり¹⁾ 荒井 祐司²⁾ 手島 英雄¹⁾
 梅澤 聡¹⁾ 清水 敬生¹⁾ 都竹 正文²⁾ 山内 一弘¹⁾
 荷見 勝彦¹⁾

目的: Ⅲ、Ⅳ期上皮性卵巣癌の腹水細胞診における各組織型に特徴的な集塊に注目し、腹水細胞診による組織型推定の可能性を検討した。

方法: 1991年から1996年までに腹水細胞診を施行したⅢ、Ⅳ期卵巣癌91例のPapanicolaou染色標本を対象とした。

成績: 腹水細胞診陽性は67例(74%)あり、組織型別では漿液性腺癌が54例中44例(82%)、明細胞腺癌が18例中14例(78%)、粘液性腺癌が12例中7例(58%)、類内膜腺癌が7例中2例(29%)であった。漿液性腺癌の特徴は100個以上の小型細胞から成る大型の乳頭状集塊で33例(75%)にみられ、うち16例(49%)はその集塊内に砂粒体を伴っていた。明細胞腺癌では、14例中10例(71%)にmirror ball patternを示す集塊、8例(56%)に間質の石灰化を認めた。粘液性腺癌ではシート状の集塊と細胞質内の粘液が全例にみられた。類内膜腺癌の特徴は管腔状集塊であった。上記の特徴的集塊の出現頻度は67例中52例(78%)であった。

結論: 腹水細胞診はⅢ、Ⅳ期上皮性卵巣癌の組織型推定に有用と考えられた。

Key words: Ascites cytology—Epithelial ovarian cancer—Histologic diagnosis—Advanced stage

I. はじめに

上皮性卵巣癌の組織型は取り扱い規約により、大き

Presumptive histologic diagnosis of stage III or IV epithelial ovarian cancer by ascites cytology

Tomoyasu KATO¹⁾, M.D., F.I.A.C., Kahori SHIMIZU¹⁾, M.D., M.I.A.C., Yuji ARAI²⁾, C.T., C.F.I.A.C., Hideo TESHIMA¹⁾, M.D., F.I.A.C., Satoshi UMEZAWA¹⁾, M.D., F.I.A.C., Yoshio SHIMIZU¹⁾, M.D., Masafumi TSUZUKU²⁾, C.T., C.F.I.A.C., Kazuhiro YAMAUCHI¹⁾, M.D., F.I.A.C., Katsuhiko HASUMI¹⁾, M.D.

Department of Gynecology¹⁾, Department of Cytology²⁾, Cancer Institute Hospital

論文別刷請求先 〒170-8455 東京都豊島区上池袋1の37の

1 癌研究会附属病院婦人科 加藤友康

平成12年6月14日受付

平成13年1月19日受理

く漿液性腺癌、粘液性腺癌、類内膜腺癌、明細胞腺癌に分類される¹⁾。FIGO臨床進行期Ⅲ、Ⅳ期例の治療方針はこの組織型によって大きく異なる。粘液性腺癌、明細胞腺癌ではシスプラチンに対して感受性が低いため、他の抗癌剤を用いて化学療法を行うか、周到的な周術期管理をして開腹手術に臨まなければならない^{2~4)}。漿液性腺癌と類内膜腺癌であれば、シスプラチンに対して感受性が高く同剤を中心とした術前化学療法と拡大手術の組み合わせで長期生存が期待できる^{2,5)}。このように組織型の診断は治療戦略の決定に必須である。

上皮性卵巣癌の組織型診断は原則として原発巣を対象とし、病理組織学的に行われる。ただし胸水や腹水が貯留し試験開腹の適応も得られないⅢ、Ⅳ期症例では、腹水細胞診標本が唯一の形態学的診断根拠とな

る。

上皮性卵巣癌の腹水細胞診の特徴は^{6,7)}, 漿液性腺癌では, 壁が薄く外方に突出した大型の空胞をもつ細胞集塊や, しばしば砂粒体を伴うことは周知のことである⁸⁾. 粘液性腺癌は細胞質に粘液を持つ癌細胞の出現, 類内膜腺癌は管腔状の集塊が特徴であり, 明細胞癌では mirror ball pattern⁹⁾, collagenous stroma を有する集塊¹⁰⁾, hobnail 細胞¹¹⁾が特徴とされている。

III, IV期症例の多くは, 癌性腹膜炎の状態であり腹水細胞診標本に多数の癌細胞が認められる。そこで, 個々の細胞所見よりも細胞集塊に注目し, 卵巣癌の組織型の識別が可能かを検討した。

II. 対象ならびに方法

1991年から1996年までの6年間に, 癌研究会附属病院婦人科で術前または術中に腹水細胞診が施行された上皮性卵巣癌は174例であった。174例のFIGO進行期分類の内訳は, I期が67例, II期が16例, III期が81例, IV期が10例であった。本研究ではIII, IV期計91例を対象とした。

術前に経皮穿刺法にて, または術中開腹時に腹水をフィブリン析出予防のEDTA添加スピッツに採集した。毎分1500回転5分間遠沈し, 塗抹標本を作成した。Papanicolaou 染色標本を検討対象とした。

初回治療が開腹症例の場合(76例)は原発巣の生

検ないし摘出標本を, 化学療法を先行させた症例の場合(15例)は化学療法後の手術時摘出標本を用いて病理組織診断を行った。91例の各組織型の内訳は, 漿液性腺癌が54例, 明細胞腺癌が18例, 粘液性腺癌が12例, 類内膜腺癌が7例であった。うち術前化学療法を行った15例の組織型は漿液性腺癌が14例, 明細胞腺癌が1例であった。

III. 結 果

1. 各組織型別および進行期別の腹水細胞診陽性率 (Table 1)

91例中67例が腹水細胞診陽性であった。進行期別の腹水細胞診陽性率はIII期が72.8%, IV期が80.0%であった。陽性67例の内訳は, 44例(65.7%)が漿液性腺癌, 14例(20.9%)が明細胞腺癌, 7例(10.4%)が粘液性腺癌, 2例(3.0%)が類内膜腺癌であった。

組織型別の陽性率は, 漿液性腺癌が54例中44例(81.5%), 明細胞腺癌が18例中14例(77.8%), 粘液性腺癌が12例中7例(58.3%), 類内膜腺癌が7例中2例(28.6%)であった。

2. 腹水細胞診の組織型別特徴 (Table 2)

以下, 各組織型について陽性率の高い順にその特徴を述べる。

Table 1 Positive rates of peritoneal cytology by FIGO stage and histological type of ovarian cancer

Stage	Histological type					Total
	Serous	Mucinous	Endometrioid	Clear cell		
III	78.7% (37/47)	58.3% (7/12)	40.0% (2/5)	76.5% (13/17)		72.8% (59/81)
IV	100.0% (7/7)	— (0)	0.0% (0/2)	100.0% (1/1)		80.0% (8/10)
Total	81.5% (44/54)	58.3% (7/12)	28.6% (2/7)	77.8% (14/18)		73.6% (67/91)

Table 2 Peritoneal cytological findings in epithelial ovarian cancer and positive rates

Histological type	Characteristics	Positive rate
Serous	large papillary clusters	33/44(75%)
	large papillary clusters with psammoma body	16/33(49%)
Mucinous	sheet-like arrangement of clusters with mucin in cytoplasm	7/7(100%)
Endometrioid	tubular clusters	2/2(100%)
Clear cell	Clusters showing so-called mirror ball pattern	10/14(71%)
	Cell ball clusters with collagenous stroma	2/14(14%)
	calcification in stroma	8/14(56%)

Photo. 1 Serous adenocarcinoma in ascitic fluid. A papillary cluster is composed of more than 100 adenocarcinoma cells (Papanicolaou stain, $\times 10$).

Photo. 2 Smear of ascitic fluid. Serous adenocarcinoma with a psammoma body (Papanicolaou stain, $\times 100$).

Photo. 3 Clear cell adenocarcinoma in ascitic fluid. The cluster shows the so-called mirror ball pattern with calcification (Papanicolaou stain, $\times 40$).

Photo. 4 Clear cell adenocarcinoma in ascitic fluid. The cell ball cluster shows collagenous stroma containing calcification (Papanicolaou stain, $\times 100$).

(1) 漿液性腺癌

まず、明細胞腺癌と共通してみられる、核小体の目立つ細胞 10 数個から成る球状ないし不規則乳頭状集塊が多く症例で認められた。漿液性腺癌の特異的な所見として、100 個以上の小型細胞から成る細胞密度の高い大型乳頭状集塊が挙げられる (Photo. 1)。この集塊の出現率は 44 例中 33 例 (75%) であった。これに砂粒体を伴う症例が 33 例中 16 例 (48.5%) に認められた (Photo. 2)。

細胞所見は、大小不同が強く、核は類円形から楕円形で、厚い細胞質を持つことが特徴であった。

(2) 明細胞腺癌

明細胞腺癌の特徴である mirror ball pattern⁹⁾を Photo. 3 に示した。顕微鏡の微動操作により、1 層の細胞配列から成る球状集塊が中空であることが解る。

この mirror ball pattern の出現率は 14 例中 10 例 (71.4%) であった。Photo. 4 に明細胞腺癌の特徴の一つである collagenous stroma を有する集塊¹⁰⁾を示した。この collagenous stroma は Papanicolaou 染色ではライトグリーンに好染した。この集塊は 14 例中 2 例 (14.3%) に認められた。

さらに間質の石灰化が明細胞腺癌では特徴的であった。細胞の重積が強い乳頭状ないし球状集塊は 14 例全例にみられ、うち 8 例 (57.1%) の間質に石灰化を認めた。これら 8 例には mirror ball pattern や collagenous stroma を有する集塊の中心に石灰化を認める症例が含まれる。mirror ball pattern を示す 10 例には、顆粒状ないしびまん性の石灰化が 3 例 (30%) に認められた (Photo. 3)。collagenous stroma を有する集塊では層形成を認めるが、同心円状でなく辺縁

Photo. 5 Mucinous adenocarcinoma in ascitic fluid. A sheet-like cluster arrangement is seen with mucin in cytoplasm (Papanicolaou stain, ×40).

Photo. 6 Endometrioid adenocarcinoma in ascitic fluid. Note the tubular cluster of adenocarcinoma (Papanicolaou stain, ×40).

に顆粒状の集簇を伴う石灰化を2例中1例(50%)に認めた(Photo. 4)。

細胞所見については、核は円形から類円形で、中型から大型円形の核小体を単個有する。辺縁がやや肥厚しているが明るく広い細胞質が特徴として認められた。

(3) 粘液性腺癌

粘液性腺癌の集塊はシート状、小乳頭状で、他の組織型に比し、集塊を構成する細胞数は少ない。細胞質は泡沫状で、灰色～黄色に染色される粘液を持つ(Photo. 5)。核小体はやや小型であった。これらの特徴は全例に認められた。

(4) 類内膜腺癌

類内膜腺癌の集塊は子宮内膜に類似した管腔状で、細胞密度が高いことが特徴であった(Photo. 6)。管腔状の集塊は2例中2例(100%)にみられた。

IV. 考 察

進行卵巣癌に対する治療法のうち、化学療法は大きな比重を占める。上皮性卵巣癌の化学療法ではシスプラチンがレジメの中心を成し、その感受性は組織型により大きく異なる²⁻⁴⁾。進行期症例、特に全身状態が悪く試験開腹の適応も得られないような場合では、組織型を推定するには穿刺細胞診による腹水細胞診所見が大事な指標となる。III, IV期の腹水細胞診陽性67例の組織型は44例(65.7%)が漿液性腺癌、14例(20.9%)が明細胞腺癌であった。シスプラチンに対して漿液性腺癌は感受性が高く、明細胞腺癌は感受性が低いことが知られている。したがって、漿液性腺癌

と明細胞腺癌との腹水細胞診による鑑別は頻度およびシスプラチン感受性の両面からIII, IV期卵巣癌の治療の要になると考えられる。

両組織型の腹水細胞診所見では、核小体の目立つ細胞10数個から成る球状ないし不規則乳頭状集塊が共通してみられる。漿液性腺癌は細胞数が100個以上から成る乳頭状集塊が特徴で、75%の症例にみられた。一方、明細胞腺癌ではmirror ball patternが特徴的で、その出現率は71.4%であった。畠らもmirror ball patternが7例中5例(71.4%)、collagenous stromaを有する集塊が7例中7例(100%)であったと報告している¹⁰⁾。本研究ではmirror ball patternの出現率に差はなかったが、collagenous stromaを有する集塊は14例中2例(14.3%)のみ認められた。この相違は、検討対象の進行期の差異と考えられる。畠らの対象は7例中5例がI期、1例がIII期、1例が再発例であるのに対し¹⁰⁾、本研究では14例全例がIII, IV期であるためと考えられた。腹腔内に癌細胞が少数存在しているI期ではcollagenous stromaを有する集塊は出現しやすく、腹膜播種により癌細胞が多数ある進行例では出現しにくい可能性が考えられる。これらの所見は他の組織型にはみられない特徴で、漿液性腺癌と明細胞腺癌の約70%の症例が鑑別可能となる。

石灰化様式による鑑別では、漿液性腺癌では前述した本組織型に特徴的な集塊内に砂粒体が33例中16例(48.5%)、明細胞腺癌では間質内の石灰化が14例中8例(57.1%)に認められた。畠らも、collagenous stromaの中心部に一致して同心円状から顆粒状を呈する石灰化を8例中3例(37.5%)に認めたと報告している¹⁰⁾。この石灰化は漿液性腺癌に特徴的な砂粒体

とは異なる。層形成を認めることもあるが、同心円状ではなく辺縁に顆粒状の集簇がみられる。砂粒体には同心円状の層形成がみられ、小体を成している。砂粒体と間質の石灰化は、それぞれ漿液性腺癌と明細胞腺癌の半数例に認められ、鑑別診断の根拠となると考えられる。

さらに重積性の弱い集塊の細胞所見から鑑別を検討した。核形は漿液性腺癌では類円形から不整形と多彩、明細胞腺癌は円形であった。細胞質は前者が狭く厚く、後者は広く薄くみえる。また、PAS染色やAl-b染色も鑑別の補助診断となる⁷⁾。坂本らは、漿液性腺癌ではPAS染色陰性の例が多いが、集塊の中に陽性細胞が混在していたり、細胞質の辺縁部に陽性所見を認めることがあるのに対し、明細胞腺癌では細胞質がPASに顆粒状からびまん性に染まり、強陽性を示すと報告している。

類内膜腺癌の特徴は、子宮内膜に類似した管腔状の集塊と高い細胞密度である。乳頭状集塊を形成することが多く、この場合は漿液性腺癌との鑑別は難しい。また、類内膜腺癌の腹水細胞診陽性率は28.6%と他の組織型に比べ低かった。腫瘍が消化管や膀胱を巻き込むものの腹膜播種を形成していないため、腹水細胞診が陰性であった症例がⅢ期1例、Ⅳ期2例にみられた。類内膜腺癌の腹腔内進展様式が他の組織型と異なることが陽性率の低い原因と考えられた。

粘液性腺癌の特徴は集塊がシート状配列を成すことと、細胞質が泡沫状で灰色～黄色に染色される粘液を持つこと、この2点である。この所見は7例中7例にみられ、診断は他の組織型に比し容易である。

Ⅲ、Ⅳ期の陽性例について各組織型の特徴的集塊の出現頻度をみると、漿液性腺癌が44例中33例(75.0%)、明細胞腺癌が14例中10例(71.6%)、粘液性腺癌が7例中7例(100%)、類内膜腺癌が2例中2例(100%)、計67例中52例(77.6%)であった。これらの特徴をもって腹水細胞診標本から各組織型を推定した場合、その正診率は77.6%であった。この正診率をさらに高くするには、漿液性腺癌と明細胞腺癌の診断率を向上しなければならない。それには本研究で示した集塊の特徴の把握に加えて、重積性の弱い集塊における個々の細胞所見やPAS染色の結果を考慮する必要がある。

本論文の要旨は、第39回日本臨床細胞学会総会(1998年6月、於札幌)で発表した。

Abstract

Objective : We histologically diagnosed stage III or IV ovarian cancer by ascites cytology.

Study design : Ascites cytology specimens from 91 patients with epithelial ovarian cancer were reviewed and correlated with tumor histology.

Results : Of the 91, 67 (74%) were positive for ascites cytology. In 44 (81.5%) of 54 patients with serous adenocarcinoma testing positive, 14 (78%) of 18 had clear cell adenocarcinoma, 7 (58%) of 12 had mucinous adenocarcinoma, and 2 (29%) of 7 had endometrioid adenocarcinoma. Serous adenocarcinoma was characterized by large papillary clusters, found in 33 (75%) cases. These clusters were accompanied by psammoma bodies in 16 (48%) cases. Among the 14 with clear cell adenocarcinoma, 10 (71%) showed a mirror ball pattern and 8 (56%) showed calcification in the stroma. Mucinous adenocarcinoma was marked by a sheet-like arrangement of clusters and mucin in the cytoplasm. Tubular clusters were seen only in endometrioid adenocarcinoma. These findings were present in 52 of 67 patients (78%).

Conclusion : Ascites cytology is useful in differentially diagnosing tumor histology in advanced epithelial ovarian cancer.

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会編. 卵巣腫瘍取扱い規約 第1部 組織分類ならびにカラーアトラス. 東京: 金原出版, 1990: 21~26.
- 2) 清水敬生, 荷見勝彦. FIGO Ⅲ, Ⅳ期卵巣癌の治療について—Neoadjuvant 化学療法を受けた患者の予後因子—. 日産婦誌 1993; 45: 665~672.
- 3) Omura, G.A., Brady, M.F., Homesley, H.D., Yordan, E., Major, F.J., Buchsbaum, H.J., et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: The Gynecologic Oncology Group Experience. J. Clin. Oncol. 1991; 9: 1138~1150.
- 4) Shimizu, Y. Individualized chemotherapeutic regimen for each histological subtype of ovarian carcinoma. Jpn. J. Cancer Chemother 1997; 24 (Suppl 1): 61~69.
- 5) 加藤友康, 清水敬生, 荷見勝彦. 進行卵巣癌に対するneoadjuvant chemotherapy後の直腸合併切除について. 日産婦誌 1994; 46: 1337~1342.

- 6) Koss, L.G. Diagnostic cytology and its histopathologic bases 3rd ed. Philadelphia : J.B. Lippincott, 1979 : 938.
 - 7) 坂本穆彦, 古田則行. 腹水細胞診 総論. 婦人科腫瘍の細胞診. 新女性医学体系40 : 中山書店, 1999 : 307~324.
 - 8) Riotton, G., Christopherson, W.M., Lunt, R.R. Cytology of Non-Gynaecological Sites. In International Histological Classification of Tumours. Seventeenth Volume. Geneva, World Health Organization, 1977 : 60, figure 169.
 - 9) 西田正人, 蔵本博行, 巽 英樹. 卵巣 Clear Cell Carcinoma の腹水細胞所見—Mirror Ball Pattern の提唱とその成因—. 日臨細胞誌 1979 : 18 : 280~294.
 - 10) 昌 榮, 鐵原拓雄, 三宅康之, 広川満良. 卵巣明細胞癌の細胞像. 日臨細胞誌 1996 : 35 : 549~555.
 - 11) Zirkin, H.J. Cytology of clear cell carcinoma of the ovary in ascitic fluid. Acta Cytol 1984, 28 : 777~778.
-