原 著

子宮頸部・腔原発の明細胞腺癌 6 例の細胞学的検討

東京慈恵会医科大学附属柏病院 病院病理部¹⁾, 同 産婦人科²⁾東京慈恵会医科大学附属第三病院 病院病理部³⁾東京慈恵会医科大学附属青戸病院 病院病理部⁴⁾日本医科大学松戸歯学部病理⁵⁾梅澤 敬¹⁾ 春間 節子¹⁾ 金網友木子¹⁾ 加藤 弘之¹⁾山口 裕¹⁾ 安田 允²⁾ 福永 真治³⁾ 根本 淳⁴⁾宇都宮忠彦⁵⁾

目的: 子宮頸部および腔に原発する明細胞腺癌の細胞形態の特徴と類似病変との鑑別点を中心に検討した。

方法: 1996~2000 年の 5 年間に、慈恵医大柏病院産婦人科で摘出された子宮頸部原発 5 例、腔原発 1 例の明細胞腺癌を対象とし、術前の擦過細胞診標本を細胞学的に検討した。

成績: 明細胞腺癌の細胞学的特徴は、① 裸核状腫瘍細胞の出現。② hobnail 細胞の出現。③ 核形は円形~卵円形で核縁の肥厚は認めない。④ クロマチンパターンは細顆粒状で密に均等分布。⑤ 核小体は大型明瞭、形状は円形で単一が主体。⑥ 細胞質は豊富で顆粒状~淡明。⑦ 硝子様物質の出現。⑧ 少数例だが bizarre な多核巨細胞が混在するものや逆に多形性の乏しい例が存在するであった。組織学的に腫瘍表層部で 3 例は乳頭状、3 例は充実性増殖を示し、胞体は淡明から好酸性で顆粒状、細胞異型の乏しいものから多形性の著しいものまで明細胞腺癌のパリエーションは多彩であった。

結論: 上記の細胞学的所見を認識することにより、細胞診による明細胞腺癌の診断は可能であると考えられる。

Key words: Clear cell adenocarcinoma—Cervix—Vagina—Cytology

Cytology in 6 cases of clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix and vagina

Takashi UMEZAWA¹⁾, C.T., I.A.C., Setsuko HARUMA¹⁾, C.T., I.A.C., Yukiko KANETSUNA¹⁾, M.D., Hiroyuki KATOU¹⁾, M.D., Yutaka YAMAGUCHI¹⁾, M.D., Makoto YASUDA²⁾, M.D., Masaharu FUKUNAGA³⁾, M.D., Jun NEMOTO⁴⁾, C.T., I.A.C., Tadahiko UTSUNOMIYA⁵⁾, D.D.S

¹⁾Department of Clinical Pathology, ²⁾Department of Gynecology, Kashiwa Hospital, Jikei University

³⁾Department of Clinical Pathology, Daisan Hospital, Jikei University

⁴⁾Department of Clinical Pathology, Aoto Hospital, Jikei University

⁵⁾Department of Pathology, Nihon University School of Dentistry at Matsudo

論文別刷請求先 〒277-8567 柏市柏下 163 の 1 東京慈恵会医科大学附属柏病院 病院病理部 梅澤 敬

平成 13 年 3 月 26 日受付

平成 13 年 6 月 15 日受理

I. 緒 言

明細胞腺癌 (clear cell adenocarcinoma: 以下 CCA) は女性生殖器、とりわけ卵巣や子宮体部に代表されるが子宮頸部や腔原発も認められる^{1~10)}。子宮頸部原発の CCA は、子宮頸部腺癌の 4% にすぎない¹⁾。一方、腔原発の腺癌は、全女性生殖器でも頻度の少ない腔癌の 5% とされ²⁾腔原発の CCA はきわめてまれである。そのため子宮頸癌や腔癌としての CCA の認識不足から、細胞診による組織型推定がしばしば困難であるが、予後不良であるため治療開始前に診断することは重要である。今回われわれは、子宮頸部、腔原発の CCA の細胞学的検討により、若干の細胞学的知見が得られたので報告する。

II. 対象と方法

1996～2000年の5年間に摘出され、組織学的に確定した子宮頸部原発5例、腔原発1例のCCAを対象とした。いずれの患者も胎生期にdiethylstilbestrol(以下DES)の暴露歴はない。細胞診標本は、術前に5例が子宮腔部、1例が腔壁より綿棒擦過により採取し95%エタノール湿固定後、Papanicolaou染色を施行した。これらの細胞診標本をもとに標本背景、出現パターン、核所見(核形、核縁、クロマチンパターン、分布)、核小体の形状と数、細胞質の性状と形状、hobnail細胞、硝子様物質、多核巨細胞の出現を摘出腫瘍の組織標本との比較を加え検討した。摘出標本は10%中性緩衝ホルマリン固定、パラフィン包埋し厚さ3ミクロンに薄切後Hematoxylin-Eosin染色を施行した。組織標本は細胞像と対比させるため腫瘍表層部を対象とした。子宮頸部原発は腔部細胞診で2例が腺癌、他はすりガラス細胞癌、未分化癌、頸管円柱上皮過形成、腔原発は腔壁細胞診でCCAと診断されている(Table.1)。

III. 結 果

6例のCCAの臨床病理学的特徴をTable.1に示す。6例の平均年齢は60歳(41～79)で4例は閉経、主訴は全例とも不正出血であった。臨床病期はIb1期が3例、Ib2期が1例、IIb期が1例、IIIa期が1

例、組織学的に1例が微小浸潤扁平上皮癌と共存し、腹水細胞診は症例1がClass Vであった。IIIa期と診断された症例1は術後1年で死亡、他は8ヵ月から5年のfollow-upで再発は認めない。

CCA 6例の細胞学的特徴のまとめ (Table 2)

1. 標本背景

壊死を伴っていたのは4例、好中球を主体とする炎症所見は全例に共通してみられた。

2. 出現パターン

2例(症例1, 2)はhobnail細胞が細い血管軸やライトグリーン好染性の無構造な硝子様物質を取り囲む乳頭状集塊(Photo.1a, 2a), 2例(症例3, 5)は多辺形腫瘍細胞がシート状(Photo.3a, 5a), 他の2例(症例4, 6)は小集塊や孤立性の出現が主体であった(Photo.4a)。裸核状腫瘍細胞は全例にみられ(Photo.6a), 孤立性の出現は症例5で欠如し、他の5例には多数出現していた(Photo.6b)。

3. 核所見

核形は全例とも円形から卵円形、核縁は円滑で肥厚はみられなかった。クロマチンパターンは6例とも細顆粒状に均等分布し5例は濃染傾向を示したが、症例5はクロマチンの増量は目立たなかった。核の大小不同は5例にみられ症例4は多形性が著しくbizarreな多核巨細胞を認めた(Photo.4a)。症例5の核は小型円形で均一、核異型の乏しいCCAであった(Photo.5a)。

4. 核小体の所見

核小体は5例が明瞭、形状は6例とも円形で単一が

Table 1 Clinicopathologic features in 6 cases of clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix and vagina

Case	Primary site	Age (yr)	FIGO (Stage)	Symptom	Gravida /Para	Meno pause	Vaginal smear (Class)	Cytologic diagnosis	Ascites (Class)	Associated neoplasm	Tumor size (mm)	Treatment	Follow-up
1	Cervix	41	IIIa	VB	G3/P3	No	V	Adenocarcinoma	V	Pure	UK	TAH+BSO+LNX Chemo	DOD, 1 yr
2	Cervix	68	Ib1	VB	G0/P0	48	V	Adenocarcinoma	I	Pure	UK	TAH+BSO+LNX Chemo	NED, 5 yr
3	Cervix	49	IIb	VB	G1/P0	No	V	Glassy cell carcinoma	I	Pure	20	TAH+BSO+LNX Chemo	NED, 3.3 yr
4	Cervix	79	Ib2	VB	G2/P2	55	V	Undifferentiated carcinoma	I	Pure	70	TAH+BSO+LNX	NED, 1.4 yr
5	Cervix	64	Ib1	VB	G5/P2	52	V, III	SCC, EGH	ND	MSCC	20	TAH+BSO+LNX	NED, 1.1 yr
6	Vagina	59	Ib1	VB	G5/P2	52	V	Clear cell adenocarcinoma	ND	Pure	20	PV+LNX	NED, 8 months

VB: Vaginal bleeding, TAH: Total abdominal hysterectomy, BSO: Bilateral salpingo-oophorectomy, LNX: Lymphadenectomy, PV: Partial vaginectomy, Chemo: Chemotherapy, FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics, DOD: Dead of disease, NED: No evidence of disease, SCC: Squamous cell carcinoma, EGH: Endocervical glandular hyperplasia, MSCC: Microinvasive squamous cell carcinoma, UK: Unknown, ND: Not done

Table 2 Cytologic findings in 6 cases of clear cell adenocarcinoma

Cases	1	2	3	4	5	6
Background	Inflammation Necrosis	Inflammation Necrosis	Inflammation Necrosis	Inflammation Necrosis	Inflammation	Inflammation
Cell cluster						
Papillary	+	+	-	-	-	-
Sheet-like	-	-	+	+	+	+
Naked nuclei	+	+	+	+	+	+
Scattered	+	+	+	+	-	+
Nuclei						
Nuclear shape	Round to oval	Round to oval	Round to oval	Round to oval	Round	Round to oval
Nuclear membrane	Regular	Regular	Regular	Regular>irregular	Regular	Regular
Chromatin structure	Finely granular	Finely granular	Finely granular	Finely granular	Finely granular	Finely granular
Chromatin distribution	Regular	Regular	Regular	Regular>irregular	Regular	Regular
Nucleoli						
Size	Large	Large	Large	Large	Small	Large
Shape	Round	Round	Round>Irregular	Round to irregular	Round	Round
Number	Single>multiple	Single	Single>multiple	Single>multiple	Single	Single
Cytoplasm	Finely granular	Clear	Finely granular	Finely granular	Finely granular	Clear
Nuclear pleomorphism	+	+	+	+	-	+
Hobnail pattern	+	+	-	-	-	-
Hyaline-like granules	+	+	-	-	-	-
Multinucleated giant cells	-	-	-	+	-	-

- : negative, + : diffuse

Photo. 1 Case 1. a : Hobnail cells with large round nuclei (Pap. stain, $\times 60$), b : Hobnail pattern (H-E. stain, $\times 40$). **Photo. 2** Case 2. a : Tumor cells of papillary pattern showing large nuclei with a prominent nucleolus and clear cytoplasm. Hyaline-like granules (arrows) (Pap. stain, $\times 100$), b : Clear cell adenocarcinoma with hyalinized stroma (H-E. stain, $\times 40$).

主体であった (Photo. 2 a, 3 a). 症例4に出現した多核巨細胞の核小体は不整形で多数 (Photo. 4 a), 症例5の核異型が乏しいCCAは小型であった (Photo. 5 a).

5. 細胞質の所見

細胞質は全例とも豊富で微細顆粒状～淡明, 細胞境界は明瞭であった. 症例2は細胞質に透明感を示す腫

瘍細胞が主体 (Photo. 2 a), 他はライトグリーン好染性で顆粒状や淡明を示すものが混在していた (Photo. 3 a, 5 a, 6 b).

組織学的所見

摘出材料の組織学的検索では6例とも乳頭状, 管

Photo. 3 Case 3. a : A sheet of tumor cells with a prominent round nucleolus and finely granular cytoplasm (Pap. stain, $\times 100$), b : Solid sheets of tumor cells showing polygonal, large nuclei with a nucleolus, and a moderate amount of eosinophilic, finely granular cytoplasm (H-E. stain, $\times 40$).

Photo. 5 Case 5. a : A sheet of tumor cells showing small nucleoli and clear cytoplasm (Pap. stain, $\times 40$), b : A solid sheet of tumor cells with small nuclei (H-E. stain, $\times 40$).

状、微小嚢胞状、充実性増殖、hobnail patternを呈する腫瘍細胞が種々の割合で混在、移行する形態をもち、個々の細胞の胞体は淡明～好酸性で顆粒状、細胞異型の乏しいものから多形性の著しいものまで多彩であった。腫瘍表層部では2つの増殖パターンに分けられ3例(症例1, 2, 6)は乳頭状(Photo.1 b), 3例(症例3, 4, 5)は充実性であった(Photo.3 b, 5 b)。充実性増殖を示すCCAの組織像はそれぞれ異なり、症例3は明瞭な核小体を有する大型核と好酸性で顆粒状の胞体を示す腫瘍細胞のシート状増殖(Photo.

Photo. 4 Case 4. a : Tumor cells with nuclear pleomorphism and bizarre multinucleated giant cells (Pap. stain, $\times 40$), b : A sheet of pleomorphic tumor cells (H-E. stain, $\times 40$).

Photo. 6 Case 4. a : Tumor cells with naked nuclei and large nucleoli (Pap. stain, $\times 100$), b : Scattered large tumor cells (Pap. stain, $\times 100$).

3 b), 症例4は多形性が目立ち bizarre 多核巨細胞が混在し(Photo.4 b), 症例5は核は小型で均一、クロマチンの増量や核小体が目立たず細胞異型が目立たないCCAであった(Photo.5 b)。

IV. 考 察

子宮頸部や腔に発生するCCAは、アメリカで流産予防の目的に使用されたDESに胎生期に暴露された女性に発生することが知られている^{1,3)}が、本邦ではその投与歴がなく非常にまれな疾患である。そのため本邦での細胞診の報告例は少なく1990年以降、子宮頸部原発は5例⁵⁻⁸⁾、腔原発2例^{9,10)}で、いずれも1～

2例報告であり, まとまった数の検討はみられない。これらの報告をまとめるとシート状, レース状や淡明豊富な胞体, 細顆粒状クロマチン, 大型核小体がCCAに特徴的とされ細胞診での診断は可能であるとの報告が多い。一部の報告では裸核状腫瘍細胞やhobnail細胞がみられる。当病理の細胞診でCCAと診断できたのは6例中1例であった。

6例のCCAの細胞学的検討の結果, 以下の8項目の細胞診所見に留意すればCCAの診断は可能であると考えられる。①裸核状腫瘍細胞の出現。②hobnail細胞の出現。③核形は円形～卵円形で核縁の肥厚は認めない。④クロマチンパターンは細顆粒状で密に均等分布。⑤核小体は大型明瞭, 形状は円形で単一が主体。⑥細胞質は豊富で顆粒状～淡明。⑦硝子様物質の出現。⑧少数例だがbizarreな多核巨細胞が混在するものや逆に多形性の乏しい例が存在した。Taftら⁴⁾は, 大型核小体を有する裸核状腫瘍細胞が約3分の1にみられたとされるが, 今回の検討では全例に特徴的でありCCAの診断上, 最も重要な細胞所見であった。

組織学的には6例とも多彩であったが, 細胞像が反映されるのは主に腫瘍表層部における組織形態と思われる。組織学的に腫瘍表層部では乳頭状増殖と充実性増殖の2つのパターンに大別された。乳頭状増殖を示した3例のうち, 細胞診で2例は腺癌, 1例はCCAと診断した。腺癌と診断した2例(症例1, 2)は, 再検討の結果, 特徴的所見を捉えられれば乳頭状を示すCCAの診断は可能であった。充実性増殖を示した3例の細胞診では, 腺系由来を示唆する乳頭状集塊や核の偏在傾向は欠如し腺癌の診断も困難であった。しかし, 詳細に観察すると標本背景には, 単一の明瞭な核小体を有する裸核状腫瘍細胞, 淡明～顆粒状の細胞質を示す腫瘍細胞が混在しており, 充実性増殖を示していてもCCAの推定は可能であると考えられた。

すりガラス細胞癌と診断した症例3は, 組織学的に腫瘍表層部で明瞭な核小体を有する大型核と好酸性で顆粒状の多边形胞体を示す腫瘍細胞の充実性増殖であった。すりガラス細胞癌の文献報告¹⁾との細胞学的検討では, 両者に類似点が多いものの若干の差異があった。鑑別点として, ①裸核状腫瘍細胞の出現はCCAで特徴的であり, すりガラス細胞癌は合胞状, シート状, 孤立性で裸核状腫瘍細胞は欠如する。②CCAのクロマチンパターンは細顆粒状で均等に分布し核縁の肥厚は認めず, すりガラス細胞癌は粗大顆粒状で不均

等に分布し核縁が肥厚する。③CCAは単一の円形核小体が主体, すりガラス細胞癌は大型不整形が主体である。以上より, 細胞診により鑑別は可能と考えられる。

未分化癌と診断した症例4は, bizarreな多核巨細胞が混在し多形性が著しいためであったが, 組織学的に多核巨細胞はCCAの部分像であった。Taftら⁴⁾はまれとしているが, この症例のようにCCAはbizarreな細胞形態や多形性を示すこともあり, このような場合もCCAを考慮に入れて特徴的な細胞を探すことが必要である。

頸管円柱上皮過形成と診断した症例5は, クロマチンの増量や核小体は目立たず, 細胞異型が乏しいCCAであった。Taftら⁴⁾の報告でも誤陰性例は, 核小体が乏しいため良性の頸管円柱上皮細胞や内膜細胞と診断されている。頸管円柱上皮過形成であれば, 細胞学的に高円柱状細胞の胞体内には好酸性の粘液を有しCCAとは鑑別可能である。修復細胞は, クロマチンは細顆粒状で均等分布, N/C比は維持され孤立性には出現しないとされるが¹⁾, CCAは核の位置, 胞体の形状や大きさは様々, 裸核状腫瘍細胞の出現, 胞体の染色性は淡染性であり鑑別は可能である。細胞異型が乏しいCCAは腺系の良性細胞や修復細胞との鑑別が必要であるが, 上記点に留意しCCAに特徴的な裸核状腫瘍細胞などを丹念に探す必要がある。

乳頭状を示すCCAは細胞診にて診断可能であるが, 充実型をとるCCAはその細胞異型により, すりガラス細胞癌, 未分化癌, 良性の頸管円柱上皮細胞や修復細胞と鑑別することが重要であった。今回の検討で明らかになった8項目の細胞形態に留意すれば, 細胞診によるCCAの診断は可能であり, 中でも①, ④はCCAの診断上最も重要であった。

症例2, 3, 4, 5の要旨は, 第39回日本臨床細胞学会秋期大会のワークショップ(2000年11月18日埼玉)において発表した。

Abstract

Objective : We clarified the cytological features of clear cell adenocarcinoma (CCA) involving the uterine cervix and vagina.

Study design : We studied smear specimens of CCA of the uterine cervix (5) and vagina (1) surgically treated and

histopathologically diagnosed.

Results : Cytological features of CCA involved tumor cells with naked compact, nuclei finely granular chromatin with equal distribution, round marked mononucleoli, granular-to-clear cytoplasm, hobnail cells, hyaline-like granules, comixing with bizarre polynuclear cells, or absence of polymorphism.

Conclusion : By recognizing cytological features and variations in CCA, we could diagnose carcinoma correctly and differentiate it cytologically from other similar lesions.

文 献

- 1) Noller, K.L., Decker, D.G., Dockerty, M.B., Lanier, A. P., Smith, R.A., Symmonds, R.E. Mesonephric (Clear cell) carcinoma of the vagina and cervix. A retrospective analysis. *Obstet. Gynecol.* 1974 ; 43 : 640~644.
- 2) Herbst, A.L., Scully, R.E. Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of 7 cases including of clear cell carcinomas. *Cancer.* 1970 ; 25 : 745~757.
- 3) Kaminski, P.F., Maier, R.C. Clear cell adenocarcinoma of the cervix unrelated to diethylstilbestrol exposure. *Obstet. Gynecol.* 1983 ; 32 : 720~727.
- 4) Taft, P.D., Robboy, S.J., Herbst, A.L., Scully, R.E. Cytology of clear-cell adenocarcinoma of genital tract in young females : Review of 95 cases from the registry. *Acta Cytol.* 1974 ; 18 : 279~290.
- 5) 重松敏之, 井町正士, 藤原孝恵, 塚本直樹, 中野仁雄. 子宮頸部明細胞腺癌の1例. *日臨細胞誌* 1993 ; 32 : 91~92.
- 6) 梅澤 聡, 平井康夫, 星 利良, 芳賀厚子, 山内一弘, 宇津木久仁子・ほか. 子宮頸部明細胞腺癌の1例. *日臨細胞誌* 1996 ; 35 : 600~603.
- 7) 今枝義博, 堀部良宗, 丹羽邦明, 中沢和美, 米谷国男, 是松元子・ほか. 子宮頸部明細胞腺癌の1例. *日臨細胞誌* 2000 ; 39 : 323~326.
- 8) 加勢宏明, 児玉省二, 倉林 工, 田中憲一, 永井絵津子, 山田 潔. 子宮頸部明細胞腺癌の2例. *日臨細胞誌* 2000 ; 39 : 527~530.
- 9) 田野口孝二, 田勢 亨, 我妻理重, 佐藤信二, 矢嶋聡, 岡本 聡. 細胞診にて診断し得た腔原発明細胞腺癌の1例. *日臨細胞誌* 1994 ; 33 : 1155~1159.
- 10) 蛭田啓之, 小林貴代, 戸羽美佐子, 山口みはる, 亀田典章, 落合和徳・ほか. 腔原発明細胞腺癌の1例. *日臨細胞誌* 1998 ; 37 : 240~243.
- 11) Pak, H.Y., Yokota, S.B., Paladugu, R.R., Agliozzo, C. M. Glassy cell carcinoma of the cervix : Cytologic and clinicopathologic analysis. *Cancer.* 1983 ; 52 : 307~312.