症 例

内膜癌の術中腹腔内洗浄液細胞診を契機に発見された 卵巣の表在性漿液性乳頭状腺癌の1例

関西医科大学病理学第二講座¹⁾，大阪府済生会中津病院検査技術科病理²⁾

垣 貴司¹⁾ 仙崎 英人¹⁾ 萩本美都子²⁾ 池谷 武彦²⁾
 大原真由美²⁾ 三村 裕子²⁾ 赤松 孝子¹⁾ 螺良 愛郎¹⁾

はじめに：子宮内膜癌の手術中，腹腔洗浄液細胞診により，両側性の卵巣表在性漿液性乳頭状腺癌（ovarian serous surface papillary carcinoma；OSSPC）が発見された症例を経験したので報告する。

症例：症例は58歳，女性。閉経後不正性器出血を主訴に受診。内膜細胞診ならびに組織診にて子宮内膜癌と診断され，子宮・両側付属器摘出術および骨盤内リンパ節郭清術が施行された。術中，肉眼的には両側卵巣に著変は認めなかったが，腹腔洗浄液細胞診にて少数のミラーボール状パターンをともう大小不同のブドウ房状・八頭状の細胞集塊を認め，卵巣原発の悪性腫瘍の存在が強く疑われ，組織学的に OSSPC が両側卵巣に確認された。

結論：腹腔洗浄液細胞診は，肉眼上異常を認めない卵巣の OSSPC を診断する上において有用性が示唆された。

Key words : Ovary—Peritoneal cytology—Ovarian serous surface papillary carcinoma

I. はじめに

卵巣の表在性漿液性乳頭状腺癌（ovarian serous surface papillary carcinoma；OSSPC）は，肉眼的に正常大な卵巣において外方性に乳頭状に増殖する腫瘍であり，早期診断の困難性が報告されている^{1,2)}。今

回われわれは子宮内膜癌の手術中，腹腔洗浄液細胞診において OSSPC の存在が疑われ，術後組織検査において確定診断がついた症例を経験したので，術中の腹腔洗浄液細胞像，組織像を中心に報告する。

II. 症 例

患 者：58歳，女性

主 訴：閉経後不正性器出血（閉経51歳）

既往歴：40歳頃より高血圧に対して内服加療中

家族歴：高血圧（母），血縁者に卵巣癌の発生はない

臨床経過：1ヵ月前より，疼痛を伴わない不正性器出血が出現し近医受診。細胞診において子宮内膜癌が疑われ紹介受診。手術目的にて入院となった。術前検査で施行された子宮内膜細胞診では Class V，内膜生検においても類内膜腺癌の診断であった。術前の CT 検査では，有意な腹水の貯留や腹膜・大網の肥厚は認められず，両側付属器の腫大も指摘されなかった。子

A case of ovarian serous surface papillary carcinoma of the ovary detected by peritoneal washing cytology

Takashi YURI¹⁾, M.D., Hideto SENZAKI¹⁾, M.D., Mitsuko HAGIMOTO²⁾, C.T., I.A.C., Takehiko IKEYA²⁾, C.T., I.A.C., Mayumi OOHARA²⁾, C.T., I.A.C., M.D., Yuko MIMURA²⁾, C.T., I.A.C., Takako AKAMATSU¹⁾, C.T., I.A.C., Airo TSUBURA¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology II, Kansai Medical University

²⁾Division of Pathology, Clinical Laboratory, Osaka Saiseikai Nakatsu Hospital

論文別刷請求先 〒570-8506 大阪府守口市文園町10の15 関西医科大学病理学第二講座 垣 貴司

平成14年4月10日受付

平成14年6月21日受理

宮内膜癌 I 期の術前診断のもと、腹式子宮・両側付属器摘出術・骨盤内リンパ節郭清術が施行された。開腹時、腹水の貯留はなく、両側卵巣も正常大で、腹膜表面も平滑であったが、生食による術中腹腔洗浄液細胞診において、卵巣原発の悪性腫瘍の併存が強く疑われ、再度腹腔内の検索が行なわれたが、肉眼的には腫瘍は認められなかった。しかし、組織診により両側卵巣の OSSPC の小病巣が見出されたため、子宮内膜癌 (類内膜腺癌) pT_{1b}N₀M₀、卵巣癌 pT_{1c}N₀M₀ の二重癌と診断され、カルボプラチン・サイクロフォスファミドを含む化学療法が施行され、3 クール施行後、画像診断・血清腫瘍マーカー値において再発兆候認められず、退院となった。

III. 細胞所見

術中の腹腔内洗浄液から、数個ないし大きなものでは 100 個以上の細胞からなるブドウ房状および八頭状の大きささまざまな集塊が多数認められた (Photo. 1)。ギムザ染色でみると、構成細胞は大型で、N/C 比も高く、核は濃染し、単個で大型円形の核小体も認められ、明らかな腺癌細胞像であった (Photo. 2)。パパニコロウ染色標本では、八頭状細胞集塊の一部に少数のミラーボール状パターンが認められ (Photo. 3)、卵巣由来の腺癌を示唆する所見と考えられた。

IV. 病理組織所見

子宮体部後壁に腫瘍がみられ、組織学的には

Photo. 2 Peritoneal washing cytology. Tightly clustered cell balls with marked nuclear overlapping are visible (Giemsa stain, $\times 40$).

Photo. 1 Peritoneal washing cytology. Cell ball clusters of varying size are visible (Giemsa stain, $\times 10$).

Photo. 3 Peritoneal washing cytology. Mirror ball patterns of cell clusters with eccentrically located nuclei and enlarged nucleoli are visible (Pap., $\times 40$).

Grade 2 の類内膜腺癌で、筋層に浸潤はみられるが、筋層内 1/2 までにとどまっていた。卵巣は最大径左 1.8cm、右 1.6cm と腫大はみられず、肉眼的にも腫瘍性病変を思わす外表の細顆粒状の変化は認めなかった。しかし、組織のルーベ像において両側卵巣ともに卵巣表面に顆粒状の低い隆起を呈する部位がみられ (Photo. 4)、乳頭状の増殖を示し、砂粒体形成もみられる漿液性乳頭状腺癌の小病変を認めた (Photo. 5)。卵巣表層上皮は、癌巣と離れた部位では、扁平な核を呈したが、癌巣近傍においては核の腫大がみられ、腫瘍との移行像を呈し、卵巣原発と診断した。なお、卵巣には子宮内膜症はなく、類内膜腺癌の所見も認めなかった。

Photo. 4 Low-power view of a normal-sized ovary showing papillary excrescences (arrows) from its surface (HE stain, $\times 1$).

Photo. 5 Ovarian serous surface papillary carcinoma. The transition between normal ovarian surface epithelium and carcinoma cells can be identified. Scattered psammoma bodies are present (HE stain, $\times 4$).

V. 考 察

OSSPC はまれな疾患であり、腹膜への転移を認めない段階での早期発見例は少ない。OSSPC の卵巣は肉眼的に正常大であり、顕微鏡的に表層より外方性に乳頭状増殖する腫瘍細胞巣を認めるものである^{1,2)}。報告例によると、発症年齢は39~75歳(平均61歳)で、肉眼的に卵巣は多くの場合は正常か細顆粒状を呈する表面をみるのみであるが、全例両側性に腫瘍がみられ、予後は不良である^{1,3)}。腹膜・大網への腫瘍浸潤をきたした Stage III 以上の OSSPC 10 例と同じ Stage III 以上の漿液性腺癌 16 例との比較でも、OSSPC の予後がより不良(生存中央値12ヵ月対24ヵ月)である¹⁾。

卵巣に腫瘍が限局している場合は診断は容易であるが、卵巣・腹膜両者に腫瘍がみられた場合、卵巣原発か腹膜原発かが問題となる。1959年 Swerdlow ら⁴⁾が、“Mesothelioma of the pelvic peritoneum resembling papillary cystadenocarcinoma of the ovary”として報告して以来、同様の腫瘍にいくつかの病理組織学的名称が冠され、混乱が生じている。16例の解析では、腹膜から卵巣への転移とするよりも、卵巣原発の腺癌の亜型とすべきであるとする報告⁵⁾や、卵巣癌家系の女性において予防的卵巣摘出術後に腹腔内に卵巣癌と同様の腫瘍が発生した報告も存在し⁵⁾、今日では OSSPC, extraovarian SSPC (ESSPC) あるいは peritoneal SSPC (PSSCP) という診断名称を用いる傾向にある⁶⁾。しかし、腹膜表面も卵巣表面もともに

腹膜上皮で覆われており、腹腔内に広がっている漿液性腺癌が卵巣原発か腹膜原発かの同定の意義は乏しく^{7,8)}、また、PCR 法による ESSPC の検討では、6 例中 3 例にヘテロ接合性喪失パターンの相違が、また 1 例において p53 の変異の有無の違いが認められており、ESSPC の発生は女性の卵巣体腔上皮を含む Müller 管上皮において、多中心性に起こりうることが示唆された⁹⁾。しかし、本例では病巣が卵巣に限局しており、腹膜に腫瘍性病変はみられず、卵巣原発の de novo 癌と考えられる。

本例は子宮内膜癌の開腹手術時に、腹腔洗浄液細胞診にて偶然発見された OSSPC の 1 例であるが、子宮内膜癌 I b 期の腹腔洗浄液細胞診陽性率は 22% とする報告があり¹⁰⁾、当初腹腔洗浄液細胞診では、子宮内膜癌細胞の混入がまず疑われた。しかし、核の濃染した大型のミラーボール状パターンをともなうブドウ房状・八頭状の細胞集塊を多数認めたことより、子宮内膜腺癌由来の細胞よりむしろ、卵巣原発の悪性腫瘍の存在が示唆された。腹水中にミラーボール状の細胞集塊が出現したことより、卵巣明細胞腺癌、肺腺癌、胃癌、悪性中皮腫等が鑑別を要する疾患として考えられる。卵巣明細胞腺癌の場合、I 期の腹腔液洗浄細胞診では、collagenous stroma を有する細胞集塊、hobnail 細胞の出現が特徴とされており¹¹⁾、今回の症例では、これらの所見が認められなかったこと、および八頭状の不規則乳頭状の細胞集塊がみられたことより、漿液性乳頭状腺癌を疑った。また胃癌の場合、腹水中のミ

ラーボール状細胞集塊の出現率は、卵巣癌における出現率 43.5% に対し、6.9% と圧倒的に低いとされる報告や¹²⁾、大小不同が強く、類円形の核を有した細胞像が認められたことより、胃癌を除外し、卵巣の漿液性乳頭状腺癌を考えた。

体腔の細胞診のみでは、卵巣漿液性乳頭状腺癌と上皮型の悪性中皮腫はきわめて類似した所見（大型の核小体を伴う大小不同な乳頭状細胞集塊）がみられ、鑑別に困難なことが多いが、ヒアルロン酸の有無とともに免疫組織化学的には Ber-EP4 が両者の鑑別に有効（腺癌で陽性、悪性中皮腫で陰性）との報告¹¹⁾もあり、電顕的所見・臨床的なアスベストの曝露歴も含め鑑別が可能になってきている。

われわれは、術中の腹腔洗浄液細胞診を契機に発見された de novo の OSSPC の症例を経験したが、このような de novo の卵巣癌に関する検討はその診断上の困難さゆえ、あまりみられない^{12, 13)}。今回の検討により、卵巣癌の早期診断において腹腔洗浄液細胞診は有用であると考えられ、また、卵巣の悪性化機転の解明においても、腹腔洗浄液細胞診による早期発見の重要性が示唆された。

Abstract

Back ground : The detection of ovarian serous-surface papillary carcinoma (OSSPC) is difficult when no gross abnormalities are visible on the surface of the ovaries, and many cases of OSSPC are diagnosed at an advanced stage.

Case : A 58-year-old woman consulted our hospital for postmenopausal genital bleeding. Endometrial cancer was detected by a smear test and an endometrial biopsy, and the patient underwent a total abdominal hysterectomy, bilateral adnexectomy and intrapelvic lymphadenectomy. During the course of the operation, no remarkable gross abnormalities were found in bilateral adnexae. However, cell ball clusters of varying size with a few mirror ball patterns of cell clusters were defined by peritoneal washing cytology. Thus, serous surface papillary adenocarcinoma of the ovary was suspected and confirmed histopathologically.

Conclusion : Washing cytology may be a useful procedure for the early detection of OSSPC arising in normal-sized ovaries.

文 献

- 1) Gooneratne, S., Sassone, M. Serous surface papillary carcinoma of the ovary ; A clinicopathologic study of 16

- cases. Int. J. Gynecol. Pathol. 1982 ; 1 : 258~269.
- 2) Mills, H.E., Andersen, R.E. Serous surface papillary carcinoma. A clinicopathologic study of 10 cases and comparison with Stage III~IV ovarian serous carcinoma. Am. J. Surg. Pathol. 1988 ; 12 : 827~834.
- 3) White, P.F., Merino, M.J., Barwick, K.W. Serous surface papillary carcinoma of the ovary. A clinical pathologic, ultra-structural, and immunohistochemical study of 11 cases. Pathol. Annu. 1985 ; 20 : 403~418.
- 4) Swerdlow, M. Mesothelioma of the pelvic peritoneum resembling papillary cyst-adenocarcinoma of the ovary : Case report. Am. J. Obstet. Gynecol. 1959 ; 77 : 197~200.
- 5) Tobacman, J.K., Greene, M.H., Tucker, M.A., Costa, J., Kase, R., Fraumeni, J.F.Jr. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families. Lancet 1982 ; 2 : 795~797.
- 6) 名方保夫, 大久保恵理子. 八十嶋仁, 窪田 淋. 卵巣・腹膜の表在性漿液性乳頭状腺癌. 病理と臨床 2000 ; 18 : 411~414.
- 7) Mulhollan, T.J., Silva, E.G., Tornos, C., Guerrieri, C., Fromm, G.L., Gershenson, D. Ovarian involvement by serous papillary carcinoma. Int. J. Gynecol. Pathol. 1994 ; 13 : 120~126.
- 8) Zhou, J., Iwasa, Y., Konishi, I., Kan, N., Kannagi, R., Kobashi, Y., et al. Papillary serous carcinoma of the peritoneum in women : A clinicopathologic and immunohistochemical study. Cancer 1995 ; 76 : 429~436.
- 9) Muto, M.G., Welch, W.R. Evidence for a multifocal origin of papillary serous carcinoma of the peritoneum. Cancer Res. 1995 ; 55 : 490~492.
- 10) 池田正典, 野田起一郎. 子宮癌・卵巣癌と術中細胞診. 臨床病理 1990 ; 87 : 176~189.
- 11) 加藤友康, 清水かほり・ほか. 腹水細胞診における III, IV 期上皮性卵巣癌の組織型診断. 日臨細胞誌 2001 ; 40 (2) : 128~133.
- 12) 西田正人, 蔵本博行・ほか. 卵巣 Clear Cell Carcinoma の腹水細胞所見. 日臨細胞誌 1979 ; 18 (3) : 280~287.
- 13) Ordonez, N.G. Role of immunohistochemistry in distinguish epithelial peritoneal mesothelioma from peritoneal and ovarian serous carcinomas. Am. J. Surg. Pathol. 1998 ; 22 : 1203~1214.
- 14) Bell, D.A., Scully, R.E. Early de novo ovarian carcinoma. A study of fourteen cases. Cancer 1994 ; 73 : 1859~1864.
- 15) Scully, R.E. Early de novo ovarian cancer developing in benign ovarian lesions. Int. J. Gynecol. Obstet. 1995 ; 49 : 9~15.