原 著

腔原発と思われる悪性黒色腫の細胞学的検索

(癌研究会附属病院婦人科)

増淵 一正 藤井 純一 十蔵寺 新
木村 光男 山崎 正道

は じ め に

腔に原発する悪性黒色腫は、非常に稀れな疾患とされている。原発性黒色腫の報告は、1948年 Mino u Mino および Livingstone¹⁾ の諸家の報告を総合した18例、1959年、Freund²⁾ の1例、本邦では1952年、初鹿野³⁾ の報告後、1963年、山田³⁾、1969年、足立、滝⁴⁾、1969年、山本⁵⁾ らによる4例を見るのみである。報告例の多くは組織学的検索のみで細胞学的検索はほとんどされておらず、わずかに山田および足立らによる細胞診的検索およびその細胞学的規準が論じられているのみである。今回私どもは腔原発と推察出来る1例を経験したので、その細胞学的所見について報告する。

症 例

患者：Ⅱ〇文〇、65歳、主婦

初診：昭和44年1月17日

主訴：不正性器出血

家族歴：夫は47歳で肝疾患で死亡。

既往歴：著患なし。

月経歴：初潮15歳4カ月、閉経50歳6カ月、その間の月経周期は30日型、持続日数5日、月経時障害なし。

現病歴：昭和43年10月頃より腔壁腫瘍に気づいていたが、性器出血もなく放置していた。最近になり性器出血著明となり当科を直接訪れた。

初診時所見：全身状態良好であり特に貧血も認めない。内診所見では、子宮は前傾前屈やや萎縮性で小、硬度ならびに移動性に異常なく、左右付属器およびダグラス

窩にも変化を認めない。腔鏡診ならびに触診にて図1のように、腔後壁の中央やや左側に黒褐色、拇指頭大、有茎の腫瘍を認め、表面は比較的平滑であるが触診により容易に出血する。その他の腔粘膜には異常を認めない。直腸診でも両側子宮旁結合組織には全く異常所見はない。直ちに腔門蓋部および腔壁腫瘍より擦過スミアを採取し、同時に腫瘍の Punching biopsy を行なったが、その結果悪性黒色腫と判明し加療を奨めた。

治療および入院経過：

入院時の諸検査：

身長154cm、体重51.0kg、胸部、脊椎および胃腸レ線透視検査には異常を認めなかった。血液検査では、血色素量67%、10.7g/dl、ヘマトクリット値36%、赤血球数 366×10^4 、白血球8,500、尿検査では、黄色、比重1.023、pH 6、蛋白なし、糖なし、ビリルビン陰性で沈査所見も正常であった。生化学的検査では、蛋白7.7g/dl、A/G比0.8、チモール混濁反応0.8単位、黄疸指数9単位、コレステロール237mg/dl、尿素-N 15mg/dlブドウ糖83mg/dl、アルカリフォスファターゼ16単位、G. O. T. 17単位、G. P. T. 5単位、Fe 88 μ g/dl、Na 144mEq/L、K 4.0mEq/L、Cl 101mEq/L、Ca 10.1mg/dlであった。なお、膀胱鏡および腎機能検査には異常を認めず、さらに眼底検査および耳鼻科的検査においても正常であった。

昭和44年1月30日腔式腫瘍剔除術を施行した。その際腫瘍上方に直径約1mm程度の転移巣を発見し、周囲健全組織と共に剔除した。術後ラジウム腔内照射を行ない腔壁の深さ0.5cmで約6,000Rを照射した。さらに2月25日に左側腹膜外骨盤淋巴節廓清術を行ない、剔除淋巴節についても組織学的検索を行なったが、転移を認めていない。術後3週間を経過した頃より、子宮腔部7時の部位に小さな褐色斑を発見し、しだいに大きくなる傾向を認めたので、3月8日にその組織の Punching biopsy による組織検査を行ない転移を証明したため、腹式単純子宮全剔除術を実施した。

Cytologic studies in malignant melanoma of the vagina.
Department of Gynecology, Cancer Institute Hospital,
Tokyo.

Kazumasa Masubuchi, Jun-ichi Fujii, Shin Juzoji, Mitsuo.
Kimura, Masamichi Yamazaki.

その後 3 月 25 日に行なった肝シンチグラムでは、肝正面中央部に欠損像を認めたため肝血管造影法を行なったところ、一部血管の異常走行を見、悪性黒色腫の肝転移を疑われている。その後 4 月 8 日に一応退院させ、現在経過観察中であるが、最近外陰部に鶏卵大の腫瘤を触知し、再発を認めているので予後は不良と思われる。

細胞学的所見：

図 2 および図 3 はそれぞれ弱拡大および強拡大の初診時の擦過スミアを示している。図 2 で見られるように、1 個の中間細胞および少数の白血球を除くと、他はすべて異型細胞と考えられる。すなわち、明らかに細胞質内にメラニン色素を含んでいる一見組織球を思わせる形を持った細胞、また中には色素が凝集して一つの塊りとなっているもの、顆粒状で一面に分布しているもの、さらに未だ色素顆粒を作らず細胞質内に色素が溶解しているように見えるもの、および全く色素を含まず明るい細胞質を持っているものなど、さまざまな形態を観察することが出来る。

これら異型細胞に共通している所見は、比較的大きい核質比、核の偏在および大小不同性、好酸性の明るい細胞質等であり、さらに核のみに注目すると、菲薄ながら多少の不正を伴っている核膜、クロマチン微細顆粒の比較的均等な分布であり、最も印象的なのは核小体の増強である。多いものは 2 ないし数個の核小体を持ち、それらの中には鋭い辺縁を示すものも見られる。

次にそれほど多くは見られないが、図 4 に示すように核内に空胞を持ったものが見られ、この空胞のために核が膨大し半月状を呈している。この空胞内には特に粘液性物質を含んでいるようには思われない。また図 5 に示すように巨大多核細胞もかなり多く見られ、いずれも核は極度に偏在し、核小体の著しい増強が特徴的である。さらに扁平上皮分化型の癌細胞に見られるような、いわゆる tadpole type の長い尾を持った異型細胞が見られ、この細胞でも核は極度に偏在し、細胞質内にはメラニン色素を持っている。

組織学的所見：

図 6 は組織診である。すなわち、Medullary な腫瘍であり、腫瘍組織の中を細かい線維細胞の束が不規則に入り込んでいて、腫瘍細胞は比較的大型、不規則多角型である。核は大型かなり不規則な楕円型で、偏在する傾向が強く粗大なクロマチンに富み、著明に好酸性で大きな核小体を 1 ないし数個持っている。細胞質は中等度好酸性で、その量は多く、メラニン色素顆粒を大量に含む細胞が多数示されている。2 個ないし数個の核を持つ巨細胞も多く、又核分割像も多数認められる。これらの所見

から悪性黒色腫と診断された。組織学的分類は Pleomorphic-cellar type である。

考 案

以上示した多くの異型細胞は、従来からいわれる扁平上皮癌、腺癌あるいは肉腫等の悪性腫瘍細胞の基準を一応みんな持合わせたまことに paradoxical な異型細胞という印象を受ける。そこで図に示されている異型細胞の中で、細胞質内に全くメラニン色素を含んでいない異型細胞がメラニン色素を産生する前の段階のものか、あるいは全く別な性格を持った細胞であるのかを知る目的で、腫瘍から得た擦過スミアおよび組織について DOPA 反応およびパバニコロウ染色を同時に採取した標本について実施した結果、標本内に現われているほとんど全部の異型細胞に、メラニン色素の前段階物質とされている DOPA (Dioxyphenylalanin) を酸化する酵素、すなわち Tyrosinase 活性を証明することが出来た。この事実は春日¹⁰⁾が行なった悪性黒色腫の組織培養の実験において、経時的に組織を追跡すると、ある時間的経過の後、急激にメラニン色素の産生が起こることと考え合わせると興味ある事実である。また山田らの悪性黒色腫の剝離細胞学的規準として挙げられている 4 項目、すなわち、

1) 核内空胞形成、時にこの空胞内に好酸性物質を含有する。

2) 一部には結節状凝集もみられるが、多くは微細なクロマチン顆粒凝集、およびその核内平等分布 (Grundmann の Ordnung II)。

3) 菲薄、円滑な核膜。

4) 細胞相互封入あるいは類上皮性の細胞配列。

5) 細胞質内メラニン顆粒。

ただし細胞の大小不同および核小体等の形態は症例により著しく異なる。

さらに悪性黒色腫の核の形態学的特徴は多形成細胞型 (Pleomorphic-cellar type) のすべて、星状細胞型 (Stellate-cellular type) の 1/3 に認められた。また核の特徴とメラニン色素含有の有無については、核の形態学的特徴を有する例の多くは、メラニン色素が比較的少ないと述べている。

そこでわれわれの症例から観察し得た、悪性黒色腫の細胞診断的な特徴として、

A) 細胞の配列および大きさ

散在性であり特有のグループの形成は見られない。大小不同性が著しい。

B) 細胞質および核質比

- 1) 好酸性の比較的明るい細胞質
- 2) 細胞質内のメラニン色素顆粒
- 3) 比較的大きい核質比

C) 核の状態

- 1) 核の極度の偏在
- 2) 核膜は菲薄であるが辺縁の不正を示す
- 3) クロマチン顆粒の比較的均等な分布（中には粗大、凝集顆粒も見られる）
- 4) 核小体の増強および異型
- 5) 巨大多核細胞の出現
- 6) 核内空胞の存在
- 7) 核分割像の出現

これらのことが挙げられると思う。この観察結果を、先に述べた山田の判定規準に比較してみると、第4項に挙げられている類上皮性の配列が確かめえなかったが他の項目についてはほぼ同じ所見を示した。また核の特徴も山田の観察と同じく、細胞質内にメラニン色素を含んでいない異型細胞、あるいはわずかに色素を含んでいる異型細胞により顕著に現われる。そして細胞質内に顆粒状あるいは凝集状にメラニン色素が産生された異型細胞は、むしろ核の特徴は前者に比して弱くなる傾向が見られる。

したがって、メラニン産生前の奇怪な核の特徴を示す異型細胞だけでも、腫瘍の肉眼的観察所見を加味するならば、細胞診学的にある程度推察が可能であると考ええる。この症例からの経験では、肉眼的に黒色を呈する腫瘍表面からの擦過スミアでもメラニン色素を含んだ異型細胞はごくわずかであり、大部分はメラニン色素を含まない異型細胞によって占められていたことから考えると、意義あるものと思う。次に細胞の形態のみを論ずる場合には、腺上皮癌との鑑別が必要であるが、悪性黒色腫では細胞の重積性、粘液産生細胞を欠如している。さらに肉腫、特に細網肉腫、横紋筋肉腫との鑑別は非常に困難であろうが、悪性黒色腫の著しい多形性およびDO PA反応の助を得るならば区別されるのではなかろうか。

しかしながら確定診断を得る場合には、細胞診学的にはメラニン色素を含む細胞の証明、生化学的には、DO PA反応によるTyrosinase活性の証明、山本の指摘しているアイソトープによる色素代謝の検索、さらに組織検査等が必要であることは当然である。以上わずか1例の自験例から得たものなので確定的なことはいえないが、大方のご批判をいただきたいと思う。

む す び

私どもは性器出血を主訴として来院した悪性黒色腫の一例を経験し、その細胞学的検索を試みた。

稿を終えるにあたり、終始ご指導をいただいた癌研病理の青木、春日両先生に感謝いたします。

Summary

Malignant melanoma arising primarily in the vagina is extremely rare and only about 30 cases have been reported to date. There are no cytological details in all of these reports, except for 2 cases.

We have made cytological examination in one case of primary malignant melanoma of the vagina in a 65-year-old woman. Chief complaint was genital bleeding. A tumor was found in the vagina, as shown in Fig. 1, by initial examination and the tumor was diagnosed as malignant melanoma by means of punching biopsy and scraping smear from the surface of the tumor. Extrication of the tumor and irradiation treatment were carried out. About one month later, radical hysterectomy was carried out and metastasis was not found in any of the lymph nodes by pathological examination.

This case is now under observation and recurrence of malignant melanoma has been noticed in vulvo-vaginal region in the latest examination.

Most of the cells in the smears were bizarre cells, as shown in Fig. 2-5, and their characteristics are as follows:

A) Aggregation of cell and size

- 1) Scattering, no tendency of grouping
- 2) Anisocytosis and anisokaryosis

B) Cytoplasm of cell and N/C ratio

- 1) Acidophilic cytoplasm
- 2) Melanin pigmentation
- 3) Low N/C ratio, relatively abundant cytoplasm

C) Nucleus

- 1) Extremely eccentric nucleus
- 2) Thin and irregular nuclear membrane
- 3) Even chromatin distribution (some cells)

Fig. 1 The finding of tumor in the vagina by specular examination.

Fig. 2 Bizarre cells in scraping smear. This specimen was taken at initial examination. Papanicolaou stain ($\times 400$).

Fig. 3 Marked melanin pigmentation in cytoplasm. Papanicolaou stain ($\times 1000$).

Fig. 4 Multinucleated giant cell have prominent nucleoli.

Fig. 5 Vacuolization in nucleus.

Fig. 6 Histology. H-E ($\times 1000$).

have chromatin clumping)

- 4) Prominent nucleoli
- 5) Giant malignant cells
- 6) Vacuoles in nuclei
- 7) Mitosis

Examination of scraping smears by DOPA reaction showed the presence of tyrosinase activity in all the atypical cells without melanin pigmentation, which resemble the cells of sarcoma, especially of reticulosarcoma.

文 献

- 1) Mino, R. A., Mino, V. H. and Livingstone, R. G.: Primary melanoma of the vagina, with a review of the literatures. Am. J. Obst. & Gynec. 56: 325, 1948.
- 2) Freund, D. R., Kegel, E. E. and Dugger, J. H.: Primary malignant melanoma of the vagina. Am. J. Obst. & Gynec. 78: 291, 1959.
- 3) 山田喬: 悪性黒色腫の剝離細胞診. 日臨細胞誌, 2: 94, 1963.
- 4) 足高善雄他: 悪性黒色腫の細胞学的所見. 日臨細胞誌, 4: 15, 1965.
- 5) 山本浩: 子宮腔部に原発した悪性黒色腫の 1 例. 産婦人科の世界 21: 掲載予定.
- 6) 初鹿野 浩: 腔壁黒色肉腫の 1 例: 癌, 43: 395, 1952.
- 7) Ariel, I. M.: Malignant melanoma of the vagina. Obst. & Gynec. 17: 222, 1961.
- 8) Ariel, I. M.: Five-years cure of a primary malignant melanoma of the vagina by local radioactive isotope therapy. Am. J. Obst. & Gynec. 82: 405, 1961.
- 9) Batsakis, J. G. and Dito, W. R.: Primary malignant melanoma of vagina. Am. J. Obst. & Gynec. 20: 109, 1962.
- 10) 春日 孟: 黒色腫と類縁疾患. 腫瘍病理学 (印刷中).

ハンデックス 細胞診オートステナー

(細胞診用自動染色装置)

本器は細胞診の染色作業を自動化したもので、従来の人手による繁雑さと、染色の不均一を解決してくれます。

又プログラムタイマーをかえる事により組織診の自動染色 (2001型) も可能であります。

プログラムタイマーは新考案の記憶方式を採用しております。

型式	2000-15型(細胞診用)	1回の染色スライド数	15~20枚)
	2000-40型("	"	40~50枚)
	2001-15型(組織診用)	"	15~20枚)
	2001-40型("	"	40~50枚)

2000-15型

ハンデックス検査機器発売元

白井松器械株式会社

本社 大阪市東区元伊勢町 5 3 7 TEL (06) 942-4181(代表) 540
東京営業所 東京都文京区本郷 3 丁目 13 番 12 号 TEL (03) 812-8419 113