原 著

細胞診で検出された卵巣癌の一例

癌研究会附属病院婦人科

増淵一正 林 仲聡 藤井純一
鈴木忠雄 山崎正道

1. はじめに

1949 年に Frech が卵巣癌患者の腔スミヤに癌細胞を発見したことを発表したのが第 1 例である。しかし一般に腔スミヤ上で卵巣癌細胞を認めることは稀とされている。今回私どもは術前に腔スミヤより癌細胞を検出した卵巣癌の 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。

2. 症 例

患者：田○節○, 62 歳, 医師

初診：1970 年 2 月 16 日

主訴：特別の訴えなし

家族歴：癌素因なし。夫は 57 歳で健在

既往歴：61 歳より痔瘻

結婚妊娠歴：34 歳に結婚し、妊娠 5 回分娩 3 回、最終分娩 43 歳。

月経歴：初潮 12 年 9 月，閉経 56 歳，その間の月経周期は 30 日型，持続日数 5 日，量中等度，月経時障害なし。

現病歴：1970 年 1 月 20 日健康検診で子宮筋腫を指摘された。同年 1 月 30 日某大学で精査を受け，検査の結果は腔細胞診 class I，子宮内膜吸引細胞診 class III，同日施行した子宮卵管造影では卵管通過性良好で骨盤腹

図 1 腔スミヤの弱拡大像。多数の表層細胞 (25%) の中に異常細胞群が見られる。背景はきれいで腔の炎症なし。

図 2 異常細胞群の強拡大像。卵巣癌由来の腺癌細胞である。

A case of Adenocarcinoma of the Ovary diagnosed by Vaginal Smear
Department of Gynecology, Cancer Institute Hospital, Tokyo.

Kazumasa Masubuchi, M.D., F.I.A.C. (hon.)

Chung Tsung Lin, M.D.

Jun-ichi Fujii, M.D.

Tadao Suzuki, M.D.

Masamichi Yamazaki, C.T.

膜の癒着は確かめられたが、子宮筋腫内および粘膜下筋腫は否定され、同じく子宮筋腫と診断され当院に紹介されて来院した。最近にホルモンの使用歴なし。

初診時所見：全身状態良好で特に貧血も認めない。内診所見では子宮は前傾前屈，大きき硬度ともやや増大しており，子宮の右側からダグラス窩にかけ超小児頭大の腫瘤があり，左側付属器には変化を認めない。直腸診で

図3 手術標本. 右側卵巣癌. 両側卵管, 子宮内膜, 左側卵巣は正常であった.

図5 卵巣癌の組織像. 乳嘴状腺癌である.

図4 腹水中の癌細胞群. 多少の変性変化が認められる.

は右側子宮旁結合織に軽度の抵抗あるも左側に変化なし. 腔鏡診では子宮腔部に糜爛もなく, その他の腔粘膜にも異常を認めず. 腔分泌液は白色粘液性で出血なし. 子宮腔部および頸管よりスミヤを採取したが判定結果は腔スミヤが class V と判定された (図1, 2). 2月24日に再び腔, 頸管および内膜よりスミヤを採取した結果でも腔スミヤおよび内膜吸引スミヤに腺癌細胞と判断される異型細胞が発見された.

入院: 1970年2月23日

入院時の検査成績: 身長 148 cm, 体重 46 kg, 栄養状態中等度. 胸部レ線, 心電図に異常なく, 血液検査では色素量 73%, 11.6 g/dl, ヘマトクリット値 40%, 赤血球数 420×10^4 , 白血球数 6,000. 尿検査では黄色, 比重 1021, 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 6.8 g/dl, A/G 比 1.3, 総ビリルビン 0.3 mg/dl, コレステロール 235 mg/dl, 尿素 N 14 mg/dl, ブドウ糖 85 mg/dl, アルカリフォスファターゼ 4.7 単位, Fe 53 μ g/dl, Na 141 mEq/l, K 4.5 mEq/l, Cl 102 mEq/l, Ca 88 mg/dl,

P 4.0 mg/dl, 尿酸 (血清) 5.1 mg/dl. ワッセルマン反応は陰性であった.

1970年2月26日右側卵巣癌の診断の下に開腹した. 腹腔内に約 800 ml の黄色の腹水が認められ子宮はほぼ正常大で右側卵巣が超手拳大で表面が乳嘴状の腫瘤を形成し, この腫瘤が子宮, 直腸およびダグラス窩にかけて強く癒着しており, 左側卵管および卵巣は正常であった. 癒着が強かったので腫瘤の一部をダグラス窩に残して単純子宮全切除および両側付属器 切除術を行なった (図3). 右下腹リンパ節が拇指頭大に腫大しており同時にこれを剔出した. 腹水の沈査細胞診でも class V と診断された (図4). 剔出標本の病理診断は右卵巣の乳嘴状腺癌 (図5). で両側卵管, 左側卵巣および子宮内膜には転移を認めず, 右下腹リンパ節に転移が証明された. 術後の経過は順調で, 3月24日に ^{198}Au 150 mCi の腹腔内注入を行ない, エンドキサン (100 mg/day) による化学療法併用も開始して3月31日に退院した. その後定期的経過観察中であるが現在のところ増悪の徴候を認めない.

細胞学的所見:

図1, 2は弱拡大および強拡大の初診時の腔スミヤの所見である.

図1: きれいな背景で腔に炎症のないことを示している. 62歳で閉経後6年の婦人としては異常に表層細胞が増加している. Maturation Index (M.I.) は (10: 65: 25) であった. これらの表層細胞中に異型細胞集団が見られる.

図2: 図1異型細胞群の拡大像であるが, これらの異型細胞に共通している所見は N/C 比の増大, 核の大小不同, 核形不正も著明で, いくらか紅染して増大した核小体が認められ, クロマチンは異常凝集をおこして粗大顆粒状を呈する. 細胞質境界は明瞭で細胞質内の空胞形成も認められ, 一部に perinuclear halo が認められる.

細胞の重積性も認められる。細胞質中の白血球浸潤は認められない。砂瘤体 psammoma body は認められない。典型的な腺癌細胞の像と一致する。

図 4 : 腹水中に発見された異型細胞で腔スミヤに認められた所見とほぼ一致するが、一部に変性の度が高い。
図 5 : 腫瘍の組織像であるが、乳嚢状腺癌の像である。

3. 考 案

卵巣癌の腔スミヤの癌細胞の検出率は低く Graham は腔スミヤ検査を行なった卵巣癌 119 例の中、35 例すなわち 30% に癌細胞を検出し、Rubin & Frost の 65 例の卵巣癌の腔スミヤの成績では 12 例に異型細胞が認められ、癌細胞と認められたのは 3 例のみであった。また腔スミヤに出現した癌細胞は卵巣癌自体から剝離して卵管、子宮腔内および子宮頸部を経て腔腔に出現する場合と卵巣癌が卵管、内膜あるいは頸管に転移し、転移巣から癌細胞が腔腔に排出されて腔スミヤで検出される 2 つの場合がある。前者すなわち卵巣癌が卵巣に限局している場合にはさらに腔スミヤによる検出率が低くなる。しかしながら Graham は卵巣癌のごく初期で腫瘍が肉眼的に完全にカプセルで覆われている時期ですでに腔スミヤ癌に細胞が検出された症例を報告しており、このことは卵巣癌の早期発見にも細胞診の利用が高く評価されることを示している。

腔スミヤに出現した卵巣癌細胞の形態は Hughes & Dodds, Papanicolaou, Wachtel 等の報告によると子宮内膜腺癌との鑑別が難しいが、卵巣癌の腺癌細胞の方がより大きく、紅染する著明な核小体、細胞質内の著明な空胞形成の諸点から或る程度鑑別が可能であるという。Papanicolaou はこの外に空胞内の白血球浸潤が少ないことを指摘し、癌細胞群は内膜腺癌のに比べて細胞群境界が著明であり、細胞の密集性、重積性がより強いと報告している。Wachtel & Plaster は癌細胞が卵管、子宮内腔を通して排出されるために、癌細胞が細胞群を形成せずに単離細胞として出現することが多いと報告している。Umiker は癌細胞の出現が継続的でなく、出現が中断する場合があり、このような時には卵巣由来の癌細胞を推測すべきであるといっている。Frost は上述の特徴をもった癌細胞が乳嚢状に配列して出現した時のみ卵巣癌由来が推測されるが、事実上これは非常に稀であり彼の統計では 65 例の卵巣癌の腔スミヤで 15 例に異常細胞を検出したが、この中の 3 例だけが形態的に癌細胞と断定出来、しかもその中の 1 例のみが卵巣癌由来の癌細胞と診断された。また Frost は卵巣癌患者の内膜を検

査したところ、内膜の増殖または過形成を示すものが多く、卵巣癌の腔スミヤに出現した異型細胞は内膜増殖症由来の細胞との鑑別が重要であると述べている。

われわれの腔スミヤに出現した異常細胞は N/C 比の増大、核大小不同、核形不整、著明な核小体、粗大顆粒状に凝集したクロマチン、細胞質内の空胞形成等から腺癌細胞であり、細胞が大きく、著明な核小体、細胞質内空胞の白血球浸潤がなく、細胞群は細胞の重積性が強くないが配列が乳嚢状の面影を有している等より卵巣癌由来のものと推測された。本症例腔スミヤ採取の 2 週間前に卵管造影を行なっているので造影剤による卵管の機械的拡張が癌細胞の通過を容易にし、細胞群として出現したとも考えられる。

卵巣癌の組織型と癌細胞剝離性の関係は、Graham の統計的観察によると卵巣癌の組織的分類による差異はなかったという。

卵巣癌の特異的細胞診所見として、砂瘤体の出現があげられるが、われわれの症例ではこの砂瘤体を発見出来なかった。Frost によると砂瘤体は非常に稀にしか腔スミヤに出現しないという。

卵巣癌の腔スミヤに見られるホルモン細胞学的所見として、Frost は閉経 5 年以上の婦人では表層細胞の出現が 12% 以上のものはエストロゲン活性の異常上昇、すなわち異常 M.I. とし、26 例の閉経 5 年以上の卵巣癌患者の腔スミヤについて観察したところ、異型細胞が検出されたのは 7 例であったのに対して、異常 M.I. は 12 例すなわち 47% と高率を示した。彼はこの事実からこの年令期の婦人で腔スミヤより卵巣癌を検出するには、異型細胞の存在よりも異常 M.I. がより価値があると強調している。われわれの症例でも患者の年令は 62 歳で閉経後 6 年になるが M.I. は (10 : 65 : 25) で表層細胞が異常に多く、高いエストロゲン活性を示す興味ある所見が認められた。

む す び

私どもは腔スミヤに癌細胞と、異常に高いエストロゲン活性を示す所見から、卵巣癌と診断した症例を経験した。手術標本では卵巣の乳嚢状腺癌が確認され、卵管、子宮内膜および子宮頸部に転移を認めなかったのも、癌細胞は腹腔内より卵管等を経て腔腔に排出されたものと考えられる。

Summary

文 献

In 1949, Frech discovered the first example of ovarian cancer cells in vaginal smear but it is considered rare to find cancer cells in the vaginal smear, ovariau.

Cancer cells were detected in the vaginal smear from a 62-year-old woman, 6 years after menopause and having no subjective complaints. Ovarian source of the malignant cells in the smear was suspected from morphology of the cells which were large, had prominent nucleoli, without infiltration of leucocytes in vacuoles, and papillary arrangement of the cells. In addition, cyto hormonal study of the smear showed abnormal maturation index suggestive of a high estrogenic activity.

Pathological examination of postoperative specimens confirmed the presence of papillary adenocarcinoma in the right ovary, but no metastasis was found in both tubes or in the left ovary, and in the uterus. It was considered that the appearance of cancer cells in the vaginal smear was due to discharge of cancer cells in the peritoneal cavity into the vagina via the Fallopian tubes, uterine cavity, and the cervix.

- 1) Frech, H.C. & Savannah, Ga. : Adenocarcinoma of the ovary diagnosed by vaginal smear. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 57 : 802, 1949.
- 2) Umiker, W. et al. : Carcinoma of the ovary with malignant cells in the vaginal smear of an asymptomatic patient. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 66 : 674, 1953.
- 3) Graham, R.M. et al. : Screening for ovarian cancer by Cul-de-Sac aspiration. *Acta Cytol.*, 6 : 492, 1962.
- 4) Graham, R.M. et al. : Vaginal cytology in cancer of the ovary. *Acta Cytol.*, 6 : 426, 1962.
- 5) Rubin, D.K. & Frost, J.K. : The cytologic detection of ovarian cancer. *Acta Cytol.*, 7 : 191, 1963.
- 6) Hughes, H.E. & Dodds, T.C. : Handbook of diagnostic cytology, E. & S. Livingstone Ltd., 1968.
- 7) Papanicolaou, G.N. Atlas of exfoliative cytology. Published for the Commonwealth Fund by Harvard University Press, Cambridge, Mass. 1954.
- 8) Frost, J.K. : Gynecologic and Obstetric cytopathology. Novak's Textbook of Gynecologic and Obstetric pathology with clinical and endocrine relations. Saunders 1967.
- 9) Koss, L.G. & Durfee, G.R. : Diagnostic cytology. J.P. Lippincott, Philadelphia, 1961.