

ヒトの正常絨毛膜絨毛, 胞状奇胎, 侵入奇胎における剝離細胞の
光顕—走査電顕—透過電顕法による鑑別

三好正幸 伊東英樹 工藤隆一

札幌医科大学産婦人科学講座 (主任 橋本正淑 教授)

Identification of the Exfoliated Cells in Human Normal Villi,
Hydatidiform Moles and Invasive Moles
by Consecutive LM-SEM-TEM Examination

Masayuki MIYOSHI, Eiki ITO and Ryuichi KUDO

Department of Obstetrics and Gynecology, Sapporo Medical College

(Chief : Prof. M. HASHIMOTO)

ABSTRACT Identification of cytotrophoblasts (CTs) and syncytiotrophoblasts (STs), is often difficult cytologically. For clarifying their morphologic features, cytologic examination of normal chorionic villi, hydatidiform moles and invasive moles was performed on scraped and imprinted smears, obtained from the uterine cervix and corpus. The same cells on these smears were examined consecutively by light microscopy (LM), scanning electron microscopy (SEM) and transmission electron microscopy (TEM). The findings are presented as follows :

1) SEM examination revealed that in normal chorionic villi, the surface of CTs had an overlapping structure like a mica or roof-tile-like structure with occasional small wart-like projections on the surface. In the hydatidiform and invasive moles these features remained unchanged.

2) Under SEM examination of normal chorionic villi, STs had densely packed fine short microvilli (MV) which are regular in shape and spread over the surface, thereby differentiating STs and CTs. The surface features of STs in both hydatidiform and invasive moles were basically similar to those of normal STs, although branched MV slightly increased in number.

3) TEM examination of CTs and STs revealed the same findings on the cell membrane as those obtained by SEM. Consequently the various surface features were useful for differentiation between them.

4) The surface of multinucleated histiocytes, when examined by SEM, had an appearance resembling the surface of a floatstone. Consequently SEM examination can easily differentiate multinucleated histiocytes from the STs which they resemble on LM examination.

5) In the case of TEM examination on a tissue specimen of invasive mole, the demonstration of long winding membranous protrusions into the intercellular space or regular MV also could provide the basis of identification of their origination from CTs and STs.

6) In comparison with examination by a single method, consecutive LM-SEM-TEM examination of the same cells was more useful for differentiation of CTs, STs and histiocytes.

(Received December 11, 1990 and accepted December 21, 1990)

Key Words: Chorionic disease, Exfoliated cells, Cytology, Ultrastructure

1 緒 言

産婦人科領域の経産細胞診は、主として子宮頸癌、子宮体癌の診断に利用され、頸部扁平上皮細胞、頸管円柱上皮細胞および子宮内膜上皮細胞のPapanicolaou染色(Pap.染色)所見が、もっぱら日常観察の対象となる。しかし、例えば正常妊娠、流産、胎状奇胎妊娠および侵入奇胎の場合は、絨毛細胞がしばしば細胞診標本に出現する。また流産の際には、絨毛細胞の他、脱落膜由来の細胞や、母体、胎児血球が混在し、ときに絨毛合胞細胞(syncytiotrophoblast, ST)との鑑別が困難ないわゆる多核組織球も出現する。また、胎状奇胎の場合出現するLanghans細胞(cytotrophoblast, CT)に、異型化、多核化を生じ、ときに異型STとの鑑別が困難となる。さらに侵入奇胎における異型CT, STは、胎状奇胎のそれらとの間で明かな形態上の相違点を見いだすことがほとんど不可能である。このため、胎状奇胎と侵入奇胎との鑑別は、もっぱら臨床像や、摘出した子宮の組織標本により決定されており、細胞診上の光顕所見により判定、診断する方法は、現在の所全く無い^{1,2)}。

このような理由から著者らは、教室の水内・明石³⁾, Ito and Kudo⁴⁾ および田中ら⁵⁾により開発された同一細胞の光顕(LM)―走査電顕(SEM)―透過電顕(TEM)の連続観察法により、まず、正常絨毛の多数のST, CT, 組織球についてくり返し観察を行い、それぞれの細胞の表面の微細構造、細胞間の微細構造の特徴を検討した。その結果、これらの細胞を鑑別することが可能と考えられたので、これらの構造上の特徴を手がかりに胎状奇胎、侵入奇胎の剝離細胞診を連続観察し、病的な状態におけるSTと組織球の鑑別及びSTとCTの鑑別を試みた。

2 材料および方法

2-1 材 料

材料は昭和63年4月から平成2年3月までに本学産婦人科外来、中央手術部ならびに関連病院において人工妊娠中絶時に採取した妊娠6週より12週までの正常妊娠絨毛18例、妊娠6週より10週までの流産の子宮内容清掃術により得た絨毛7例、胎状奇胎の内容清掃術によって得た組織5例(部分性奇胎を含む)、侵入奇胎の患者の子宮内から採取した擦過標本、および子宮全摘組織の各々2例である。

2-2 試料採取方法

細胞は通常のスライドガラスの他に、各々5~10枚の

フィルムスライド(X線フィルムの感光膜を10%NaOHで除去し、通常のスライドガラス大に切りそろえたもの)に捺印または塗抹した。なお、絨毛細胞を含む多核組織球のフィルム塗抹標本を採取するために、正常妊娠、流産患者より計50枚の経産細胞診を作製した。

従って最終的にLM-SEM-TEM連続観察した試料数は、正常絨毛92枚、流産絨毛35枚、胎状奇胎75枚、侵入奇胎擦過標本10枚、捺印標本20枚、その他の経産細胞診標本50枚、計282枚である。

2-3 LM-SEM-TEM 観察の試料作製法および観察

LM-SEM-TEM観察のための試料作製法は田中ら⁵⁾の方法により行った。絨毛細胞は他の細胞に比し厚く、Pap.染色の発色状態が固定液の影響を受け黒化しやすいので、固定法のみ独自の工夫を加え、以下の如く行った。

2-3-1 固 定

採取した細胞診標本を、直ちに磷酸緩衝液でpH7.4に調整した0.5% glutaraldehydeで4℃、30分間固定後、磷酸緩衝液で3回洗浄した。その後0.25% OsO₄で4℃、20分間固定し、磷酸緩衝液で3回洗浄した。

2-3-2 染 色

Pap.染色変法(田中ら⁵⁾の方法)で染色した。

2-3-3 封 入

表面微細構造を保護するために、カバーガラスの両端と中間の位置の3カ所に1.5~2.5mm幅のフィルムの小切片を置き、その上にカバーガラスを載せビオライトで封入した。

2-3-4 LM 観察

通常の細胞診と同様にLM観察し、標的となる細胞の写真撮影を行い、その部分のフィルムスライド裏に墨汁で5mm四方に標識した。

2-3-5 カバーガラスの剝離

フィルムスライドをキシロール中に24時間浸漬し、カバーガラスを剝離した。

2-3-6 酢酸イソアミルへの置換

フィルムスライドをキシロール・100%エタノール等量混合液、100%エタノール、100%エタノール・酢酸イソアミル等量混合液、酢酸イソアミルに順次5分間ずつ浸漬した。

2-3-7 臨界点乾燥(CPD)

酢酸イソアミル中で、フィルムスライドの標識部を眼科用鉗で切断し、HCP-1, CPD装置(日立製作所)で臨界点乾燥を行った。

2-3-8 SEM 観察

トリミングした試料を試料台(直径15mm×高さ7

mm) に木工用ボンドで接着し, EIKO, IB-5 により, 200 Å の厚さで白金パラジウムでスパッタ蒸着を行った。次に SEM (S-570, 日立製作所) で加速電圧 15kV にて観察, 写真撮影を行った。

2・3・9 TEM 試料作製

2・3・9・1 Hydration (水和処理)

試料を 100%, 85%, 65%, 45%, 25% エタノール液中に 30 分毎順次浸漬し, この後燐酸緩衝液中に 12 時間以上静置した。

2・3・9・2 Epon 包埋

試料台の上から, 標識部に Epon812 を充満したゼラチンカプセルをかぶせ, Epon 包埋を行った。

2・3・9・3 薄切

Epon 包埋した試料を冷蔵庫で約 10 分間程冷却し, 片刃カミソリで試料台から分離した。実体顕微鏡で観察しながら, LM 観察時の写真と比較し, 標的となる細胞のみを 1 mm 四方程度にトリミングを行った。この後, ultramicrotome-V (LKB) でフィルムスライド側より試料の薄切を行った。

2・3・10 TEM 観察

Reynolds 法によるクエン酸鉛 5 分, 酢酸ウラニール 7 分の電子染色を行い, TEM (100B または 1200EX, 日本電子) を使用し, 観察, 写真撮影を行った。

2・4 侵入奇胎組織標本と細胞診標本における TEM 像の比較検討

侵入奇胎の摘出組織の捺印に供した部分の HE 染色標本作製し, 更に当該組織を通常の方法により Epon 包埋した。準超薄切片をトルイジンブルーで染色し, なるべく壊死, 凝血の少ない部分をトリミングして超薄切片を作製し, 以下細胞診標本と同様に Reynolds 法による電子染色, TEM 観察, 撮影を行い, 細胞診標本よりの個々の細胞の TEM 所見と比較検討を行った。

3 結 果

3・1 正常絨毛

3・1・1 C T

妊娠初期 (妊娠 6 週~10 週) の正常絨毛から得られた捺印細胞診における CT の LM 像では, ほとんどが単核の細胞で, 一般に紡錘形を呈し, 細胞質は少なくともライトグリーンに染まった (Figs. 1a, 2a)。SEM 像では細胞表面は, 一般に平坦で microvilli (MV) 様突起は見られず, 所々に小さな疣状の突出物を有する。しばしば細胞の一端に尾様の細胞質突起が観察された (Figs. 1b, 2b)。TEM 像は細胞表面は SEM 所見に一致して全体に平坦で, 時に細かい不規則な凹凸があり,

これが疣状突出物に相当すると思われた。核は類円形で, 核膜はほぼ平滑で, しばしば線状の切れ込みを認めた。核質はほぼ均質で, 発達した鞠状の核小体を有していた。細胞質は狭く, 粗面小胞体 (rER) がやや発達し, 糸粒体も比較的少なく, 時にオスミウム好性の脂肪顆粒が認められた (Figs. 1c, 2c)。

3・1・2 S T

細胞は厚く, 濃いブルーに染まり, オスミウム酸のため, 全体にやや暗く LM 所見の透過性は悪いが, ほぼ同大の類円形の核が多数, 細胞の中心に集合して存在した (Fig. 3a)。SEM 像では形の揃った細く短い MV が細胞表面に密に分布し, 時に分枝したものもあった。その細胞群の所々に表面平滑な球形の CT が半分埋め込まれた形で付着して見られた (Fig. 3b)。TEM 像においては, 同様に形の揃った細く短い MV を有している細胞が ST であり, 円形, 核質均質なやや小型の核が数個~数十個同一細胞内に観察された。広い細胞質内には小空胞状の滑面小胞体 (sER) が充満し, 糸粒体は小型で, 中等度の電子密度を持つ円形の顆粒が核の周辺に見られた。時に, MV を容れた小胞が細胞質内に認められた。また, CT の細い細胞質突起が ST の細胞表面に, desmosome を介して接着していた (Fig. 3c)。

3・1・3 多核組織球

細胞診標本上, 電顕用固定のため細胞質の染色性が変化し, 黒色調を帯びてはいるが, しばしば細胞質に無数の微小空胞を有する単核組織球や多核組織球が出現した (Fig. 4a, 4c)。それらの SEM 所見では, 多数の球状の小隆起や無数の小陥凹が認められ, 全体的には軽石状の外観を呈していた (Fig. 4b, 4d)。

3・2 胞状奇胎

3・2・1 C T

LM 像では前述の正常絨毛由来の CT に比し, 大型の CT が出現した。特に 2~3 核を持つ CT は大きな細胞質を有していた。核はほぼ円形で核小体は明瞭, 核膜の切れ込みも認められた。細胞質はライトグリーン, またはライトブルーに染まり, 必ずしも均質ではなく小空胞状に見える部分も観察された (Figs. 5a, 6a)。SEM 像では正常絨毛由来のものに比し, 表面は一部平坦であるが, 大部分は不規則で薄い膜状の小突出物が重なり合い, 時には屋根瓦状や雲母状を呈していた。小疣状の突起物が所々に, また尾様の突起が細胞の一端に認められた (Figs. 5b, 6b)。TEM 像では LM ではほぼ円形と見られる核膜も, 所々不規則かつ線状に切れ込みを有し, クロマチンはほぼ均質であるが著明な核小体を認めた (Figs. 5c, 6c)。細胞質に関しては, 個々の

細胞でいくらか差異があり、LM でび慢性に小空胞を観察したものは (Fig. 5a) 小空胞状に拡張した ER を認め (Fig. 5c)、ライトブルーに比較的強く染まるもの (Fig. 6a) では小型の糸粒体と小胞状の ER が充満していた (Fig. 6c)。

3・2・2 S T

LM 像では、正常絨毛の場合と比較して核にやや大小不同があるが、あまり差異が見られなかった (Figs. 7a, 8a)。しかし細胞質はライトグリーン好性であるが、び慢性に小空胞で充満された細胞も認めた (Fig. 8a)。SEM 像では、その表面は形は揃っているが、短く細い分枝した MV が正常に比し多く密生して観察された (Figs. 7b, 8b)。TEM 像では、空胞を持たない ST は、小型の糸粒体が多く、しばしば小空胞が見られ核膜は不規則で、クロマチンは集塊をなして不均質に分布していた (Fig. 7c)。び慢性に小空胞を多数有する ST (Fig. 8a, 8c) は、拡大した空胞が細胞質に充満し、しばしば核を圧排していた。

3・3 侵入奇胎

3・3・1 C T

LM では侵入奇胎の CT は正常絨毛、胞状奇胎の CT に比しかなり大きく、しかも大小様々で、一端または両端に尾様の細胞質突起を有していた。核の数も 1~数個と様々で、細胞質の色調も、ライトグリーン好性の強いものから、淡く青色~青灰色、さらに一部淡く黄色を呈するものと多彩であった。また、細胞質の中にオスミウム好性物質を持つものも見られた。以下その代表的なものについて提示する。

Fig. 9a に示した 3 個の細胞について述べると、LM 上、左下にある円形の細胞は細胞質は狭く青色調を示し、単核であった。中央上の細胞は、灰黄色の部分も多く細胞質に持ち、さらに右の大きな細胞は、核の下方の青色調の部分と核の上方の黄色調の部分を持っていた。

Figs. 9b, 9c, 10a はこれらの細胞の SEM 像であるが、屋根瓦状あるいは雲母状の表面に MV 状の小突起が、不規則に散在していた。細胞質の色調と表面構造との間には明かな関連性はなかった。

Figs. 9d, 10b はそれぞれ Figs. 9c, 10a の細胞の TEM 像であるが、いずれも核膜は不規則に湾入し、しばしば深い切れ込みが入った部分も見られ、核質の凝集も不規則で核小体も不定型を呈した。しかし、細胞質に関しては、LM でみられる色調の違いと関連して TEM 像でも明かな構造の違いがある。左下細胞 (Fig. 9a 左下) の青色調の細胞質は、拡張した空胞が存在し、

しばしば中等度電子密度の球状物質を容れていた。また糸粒体も比較的多く観察された (Fig. 9d)。中央上細胞の黄色調の部分は、細胞質のほとんどが中等度電子密度の球状物質を入れた小空胞で占められていた (Fig. 10b)。この小空胞に接して所々高電子密度の微小顆粒状物が集合した部分を認めた。

さらに別なタイプの細胞も観察された (Fig. 11a)。この LM 像の細胞のうち左下の大きな核を持つ巨大な細胞は、細胞質は周囲のものに比べて青色調が強かった。その TEM 像であるが (Fig. 11b)、その細胞質は、全体に暗く微小空胞状の ER が発達し、周囲の細胞と明かに異なった。また、細胞表面より不規則な長桿状の細胞突起を伸ばし、一部細胞内の小腔に切れ込んでいるのが観察された。この暗調の細胞の上方に接触する 2 個の細胞は、下部の巨大細胞に比し小型で細胞質はやや明るい。同様に細胞表面に小桿状の不規則な突起を出し、細胞質内小空胞には不定形の中等度電子密度の無構造物を容れていた。

3・3・2 S T

侵入奇胎の ST については、その細胞の厚さが厚いことと、オスミウム酸による色調の黒色化のために LM 像 (Fig. 12a) では、核の大小が存在することと細胞質の染色性はほぼ均等である所見のみ観察された。SEM 像 (Fig. 12b) では、その表面には形の揃った細く短い MV がほぼ一様に密生し、MV には分枝したものが多く、TEM 像 (Fig. 12c) では分枝した細く短い MV が細胞表面に突出し、核質はほぼ均質であるが核膜の不整があり、明瞭な核小体を有し、核クロマチンは核膜に沿って見られた。小さな多形性の糸粒体が多く、ER も密に観察された。

3・3・3 侵入奇胎組織の TEM 像

侵入奇胎の捺印に供した部分の組織標本を見ると、所々に壊死性部分と凝血があり、子宮筋の間に塊をなして絨毛が侵入し、暗調の不整形巨大な ST と、細胞質のやや明るい CT が嵌入して認められた。この組織成分を Epon 包埋し、多数の Epon 樹脂ブロック中より、準超薄切片のトルイジンブルー染色所見を作製し、これらの中から壊死や凝血部分の少ない ST と CT をある程度含むブロック (Fig. 13a, トルイジンブルー染色) を選び、超薄切片を作製し観察した。その結果、トルイジンブルー染色標本に対応して、細胞質が暗調または幾分暗調で、中等度電子密度の球状物質を含む多数の小空胞が細胞質に充満し、小空胞の周囲には高電子密度の微小顆粒集団が見られる細胞と、細胞質が全体的に小器官に乏しく無構造でごく少数の小空胞と微小

顆粒集団を有する2種類の細胞が観察された。これら2種類の細胞は所々desmosomeで緊密に接着し, 所々開いた細胞間には, 無数の形の揃ったあるいは分枝したMVが充満していた。また, 拡大した細胞間に長く伸び迂曲した桿状の細胞質突起が多数見られた。これらのMVあるいは細胞質突起が, 前述の2種類の細胞のいずれの細胞膜から突出しているかをたどって見ると, 中等度電子密度の球状物質を容れる小空胞の充満した細胞が, 迂曲した長桿状の細胞質突起と連続し, 短く小さい形の揃ったMVは, 後者の細胞質が全体的に無構造な細胞より出ていることが分かる。

4 考 察

4.1 LM-SEM 観察による絨毛細胞の表面微細構造に関して

LM-SEM法を用いることによって, 正常絨毛細胞のCTとST間には, 細胞表面微細構造に大きな差があることが明らかになった。すなわち, CTの細胞表面はほぼ平坦で細胞膜は雲母状あるいは屋根瓦状に重積し, 時に不規則な小疣状の細胞質突起を有していた。これに対してSTの場合は, ほぼ形の揃った桿状の短く細いMVが密生し細胞表面を覆っていた。これらの特徴を手がかりに胎状奇胎, 侵入奇胎の剝離細胞を検索すると, CT表面の雲母状層状構造は, 重積性を示して不規則となり, 小疣状の細胞質突起がやや増加していた。一方, STのMVの密度にあまり変化は見られず, 分枝したMVの数が増加する傾向を認めたことから, 両者の鑑別は可能であった。Frenczy and Richart⁶⁾は, 胎状奇胎のSTには, 分枝状のMVが正常よりも多いと報告し, Spornitz and Hafez⁷⁾は奇胎絨毛の一部に分枝状のMVを観察している。従って, 正常絨毛でCT, STであると同定された細胞のSEM観察して得られた表面微細構造の特徴は, LMで鑑別が困難な細胞の判定に有用であることが示唆された。

正常および異常絨毛由来のSTと多核組織球との鑑別についても同様のことが言える。通常, 細胞診標本上に現れる多核組織球はSTに比し, 核は多少とも偏在し数も20個以内と少なく, 細胞質は薄く泡沫状であり大小の空胞を有し, 細胞形が円形から楕円形であることが多いことより同定されている。しかし多核組織球の細胞質が厚みを帯び, 細胞形が紡錘状を呈す場合はSTとの鑑別が困難となることがある。このような場合も, 今回示したように, 多核組織球のSEM観察による特徴, すなわち球状の小隆起や多数の小陥凹が認められ, 細胞全体の外観が軽石状の表面微細構造を呈する

ことを確認できれば, STとの鑑別が可能である。

4.2 LM-SEM-TEM 観察による絨毛細胞の微細構造に関して

SEM観察所見に一致して正常CTの細胞表面は比較的平坦であり, 短く不規則な細胞質突起や小疣状の細胞質突起が所々に観察されるのみである。これに反し, 正常STは, ほぼ長さ形の揃った短く細い桿状のMVの多数の突出が見られる。CTにおける細胞膜の重積性やSTのMVの細胞質の突出と分枝の程度は, 正常絨毛よりは胎状奇胎, そしてさらに侵入奇胎において増加する傾向を認めた。この所見はSEMにおけるよりTEMにおいて明瞭であり, 侵入奇胎CTにおける長く伸び迂曲した細胞膜の細胞間への伸展もその一つであった。これらの変化は, 絨毛細胞が胎状奇胎, 侵入奇胎へと変化したことを示す一つの指標となることが示唆された。またCT, STの表面細胞膜の特徴から, 通常の細胞診で鑑別が困難である場合においても, これらの細胞をLM-SEMあるいはLM-SEM-TEM観察することにより, その由来を判定することが可能になる場合があることが示された。

次にCT, STの核構造の相違点について見ると, 正常絨毛においてはCTはほとんど単核で, 核膜はほぼ平滑, 核質は均質であり, 発達した鞠状の核小体を有し, しばしば線状の切れ込みを認めた。胎状奇胎のCTは大型で時に2, 3核を有するが, TEM所見でも, 正常絨毛のCTとの間に大きな相違を認めなかった。しかし, 侵入奇胎のCTの核は大型で, TEM所見上核膜の不規則な彎入を認め, クロマチンの凝集も不規則で, 一般に腫瘍細胞の核に認められる所見に類似する傾向を認めることが出来た。一方STは, 正常絨毛では, 核質均質な小型の核が, 胎状奇胎では, TEM所見上核膜がやや不整で, 核質の不均質な分布を示した。しかし侵入奇胎のSTの場合, 核は核膜の不整を認めるものの, 核質はほぼ均質で, 核クロマチンの凝集が核膜に沿って認められるのみであり, 以上の結果から, 核の所見は, 絨毛性疾患の悪性度判定に際し明確な基準にはなり得ないと考えられた。

次に正常絨毛のCT, STの細胞内構造の特徴についてみると, CTの細胞質には比較的明るく少量のrERと糸粒体が認められるが, Golgi装置の発達は乏しいとされている。これに比しSTは, いわゆるステロイドホルモン産生細胞の特徴として, 細胞質に充満する小胞状のsER, 指状のクリステを有する糸粒体と発達したGolgi装置および電子密度の高い脂質顆粒の存在が報告されている^{8,9)}。著者らが捺印細胞のLM-SEM-TEM

連続観察法により得た正常絨毛 CT, ST の所見は必ずしも以上の所見には一致しないが, 上述の如き細胞質内の小器官の特徴は類似していた。胞状奇胎の CT の場合は, 個々の細胞で差異が大きく, 細胞質が多数の空胞で満たされるもの, 小胞状の ER が充滿するものを認めた。ST の場合, 細胞診に認められた多数の空胞を持つ細胞は, 変性所見である可能性がある。侵入奇胎の CT は小空胞が不規則に拡大し糸粒体が比較的多く観察されるもの, あるいは細胞質のほとんどが中等度電子密度の球状物質を容れた小空胞で占められるものなど様々であった。ST では小型の糸粒体が多数認められ, sER が密にみられるものが多かった。

従来, 胞状奇胎, 侵入奇胎の細胞診所見では, 正常の妊娠初期の絨毛細胞と比較して特に, CT の形態的变化が著しいとされている。正常絨毛においてもしばしば CT から ST への移行型 (transitional type) の存在が報告されており, CT は ST の予備細胞である^{10,11)}との見解がある。また, 奇胎由来の trophoblast では, 移行型の比率が多くなることが知られている¹²⁾。また電顕的に Okudaira and Straus¹³⁾, Wynn and Davies¹²⁾らは奇胎由来の CT を分類し, 同一症例においても, differentiation, degeneration の程度の異なる様々な CT が出現するとしている。著者らが観察した侵入奇胎より得られた CT には, Okudaira and Straus¹³⁾の報告したタイプ 3, すなわち, 大きな細胞で rER, Golgi 装置, 糸粒体, 脂肪顆粒が多く, MV, pinocytotic vesicle を欠くもの (Wynn and Davies¹²⁾の transitional trophoblast もしくは atrophic and degenerative trophoblast に相当する), と考えられる細胞が多く観察された。また, 侵入奇胎の CT の観察において, LM 所見との間で興味深い対応を示した TEM 所見として, 細胞質内に存在する中等度電子密度の球状物質を容れた小空胞と, それに接して見られる高電子密度の微細顆粒の存在がある。このような電顕所見について, Merkow *et al*¹⁴⁾は, 球状物質については脂肪顆粒, 微細顆粒についてはグリコーゲンと記載している。これらの存在する場所が, LM 上, 侵入奇胎の CT における細胞質の黄色調を帯びて染色される部分に一致した。

4.3 侵入奇胎組織の TEM 所見に関して

侵入奇胎組織の Epon ブロックからの超薄切片像では, 例えそれが HE 標本および多数の準超薄切片のトルイジンブルー染色標本により選別されたものであっても, この所見に対応する CT 系, ST 系細胞を識別することは困難であった。しかし, 剝離細胞の LM-SEM-TEM 観察で得られた所見を総合して, トルイジンブルー

標本を観察することにより, 組織内でもある程度 CT 系または ST 系かを推定することが可能となった。すなわち CT 系の細胞は, 細胞間隙に迂曲した長桿状の細胞質突起を持ち, 超薄切片像上, 細胞質が暗く, 中等度電子密度の球状物質を容れた小空胞を多数認める細胞である。これらの細胞と desmosome 結合し, 表面に形の揃った細く短い MV を持ち, 細胞内小器官に乏しい細胞は ST 系である。このように, 絨毛性疾患として多彩な変化を示す CT 系, ST 系細胞の鑑別は, 多くの場合において可能となった。

5 要 約

細胞診上鑑別困難な絨毛細胞の特徴を明らかにするため, 経産細胞診および捺印細胞診により, 正常絨毛, 胞状奇胎, 侵入奇胎から得られた絨毛細胞を, 光顕 (LM) — 走査型電顕 (SEM) — 透過型電顕 (TEM) 同一細胞連続観察法を用いて検討し, 以下の知見を得た。

- 1) SEM 所見上, 正常絨毛組織の Langhans 細胞 (CT) の細胞表面は屋根瓦状あるいは雲母状を呈し, 時に疣状小突起を有する特徴を示した。これらの特徴は胞状奇胎および侵入奇胎でも保たれていた。
- 2) 正常絨毛組織から得られた合胞細胞 (ST) の表面は形の揃った細く短い microvilli (MV) が密生し, CT との鑑別は可能であった。胞状奇胎および侵入奇胎では分枝した MV が増加したが, 本質的に表面構造は保たれていた。
- 3) TEM 所見上, 細胞膜の形態は SEM 所見に一致し, CT と ST の鑑別に役立つことがわかった。
- 4) 多核組織球は, SEM 所見で軽石状を呈し, ST と容易に鑑別された。
- 5) 侵入奇胎組織の組織超薄切片の TEM 所見における CT または ST の判定は, 細胞間隙における長く延びた細胞質突起および形の揃った MV から可能であった。
- 6) 同一細胞の LM-SEM-TEM 観察は, それぞれ単独では鑑別が困難な CT と ST, 組織球などの鑑別に有用であることが示された。

稿を終えるにあたり, 終始御指導いただいた恩師橋本正淑教授, 御校閲を賜った本学病理, 森 道夫教授に深甚なる謝意を表します。

文 献

1. 野田起一郎, 東岩井 久, 伊藤圭子: 絨毛性疾患, 野田起一郎編集: 細胞診のポイント, 産婦人科 MOOK, 22, 161-165, 金原出版, 東京 (1982).
2. 野田 定: 絨毛上皮に由来する異常細胞の鑑別診断. 婦人科鑑別細胞診断図譜 (第2版), 184-185. 医歯薬出版, 東京 (1984).
3. 水内英充, 明石英史: 子宮内膜細胞の表面微細構造に関する研究, 光顕および走査電顕による同一細胞観察. 日産婦誌 32, 1557-1566 (1980).
4. Ito, E. and Kudo, R.: Scanning electron microscopy of normal cells, dyskaryotic cells and malignant cells exfoliated from the uterine cervix. *Acta Cytol.* 26, 457-465 (1982).
5. 田中 恵, 伊東英樹, 工藤隆一: 同一剝離細胞の光顕, 走査電顕および透過電顕による連続観察, 子宮頸部上皮病変を対象として. 日臨細胞誌 30, 35-46 (1991).
6. Ferenczy, A. and Richart, R. M.: Scanning electron microscopic study of normal and molar trophoblast. *Gynecol. Oncol.* 1, 95-110 (1972).
7. Spornitz, U. M. and Hafez, E. S. E.: Hydatidiform mole, In: Hafez, E. S. E. and Kenemans, P.: Atlas of Human Reproduction by Scanning Electron Microscopy. 275-284, MTP Press, Lancaster (1982).
8. Wislocki, G. B. and Dempsy, E. W.: Electron microscopy of the human placenta. *Anat. Rec.* 123, 133-167 (1955).
9. 香坂三男: 人胎盤絨毛上皮の電子顕微鏡的研究, 特に正常胎盤絨毛上皮の微細構造. 日産婦誌 16, 11-16 (1964).
10. Pierce, G. B., Jr. and Midgley, A. R., Jr.: The origin and function of human syncytiotrophoblastic giant cells. *Am. J. Path.* 43, 153-173 (1963).
11. 奥平吉雄, 鈴木俊作, 奥平美奈子, 橋本隆史, 早川謙一: Syncytiotrophoblast 形成に関する電子顕微鏡的研究. *J. Electron Microsc.* 17, 47-54 (1968).
12. Wynn, R. M. and Davies, J.: Ultrastructure of hydatidiform mole: Correlative electron microscopic and functional aspects. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 90, 293-307 (1964).
13. Okudaira, Y. and Straus, L.: Ultrastructure of molar trophoblast, Observations on hydatidiform mole and choriocarcinoma destruens. *Obstet. Gynecol.* 30, 172-187 (1967).
14. Merkow, L. P., Acevedo, H. F., Gilmore, J. and Pardo, M.: Trophoblastic disease, A correlative ultrastructural and biochemical study. *Obstet. Gynecol.* 37, 348-357 (1971).

別刷請求先:

(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学産婦人科学講座 三好正幸

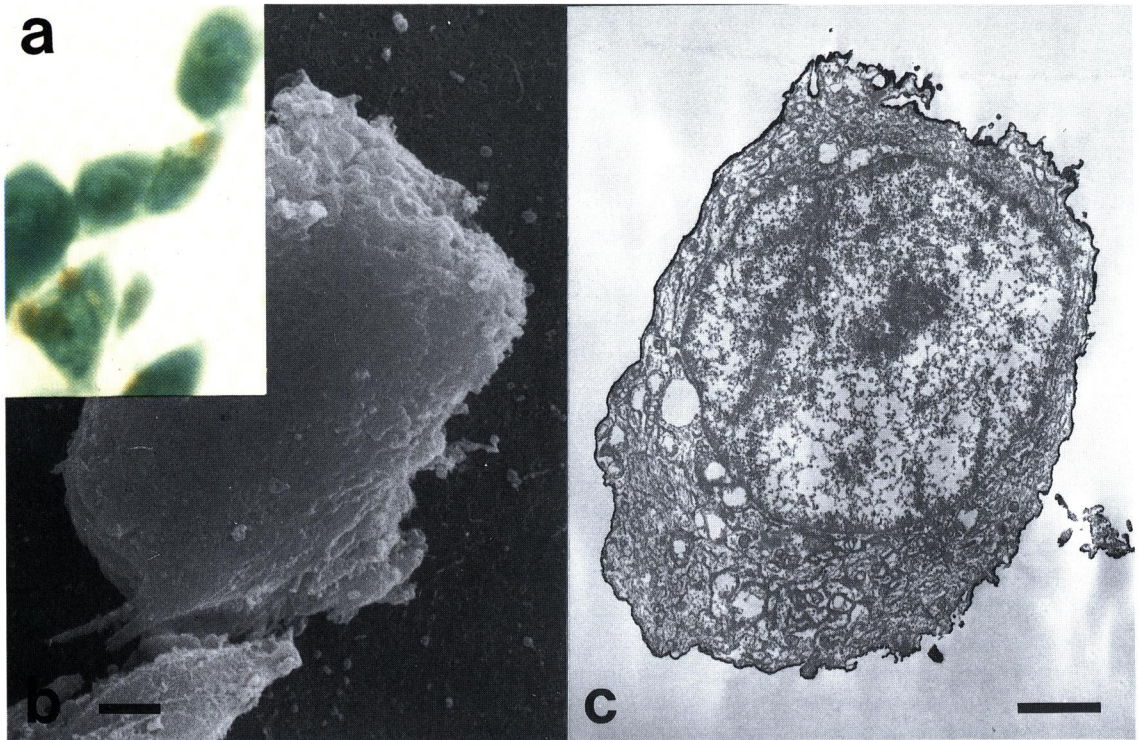


Fig. 1 Cytotrophoblasts(CTs) obtained from normal chorionic villi (a : LM appearance, $\times 410$, b : SEM appearance, Bar, $2\mu\text{m}$, C: TEM appearance Bar, $2\mu\text{m}$).

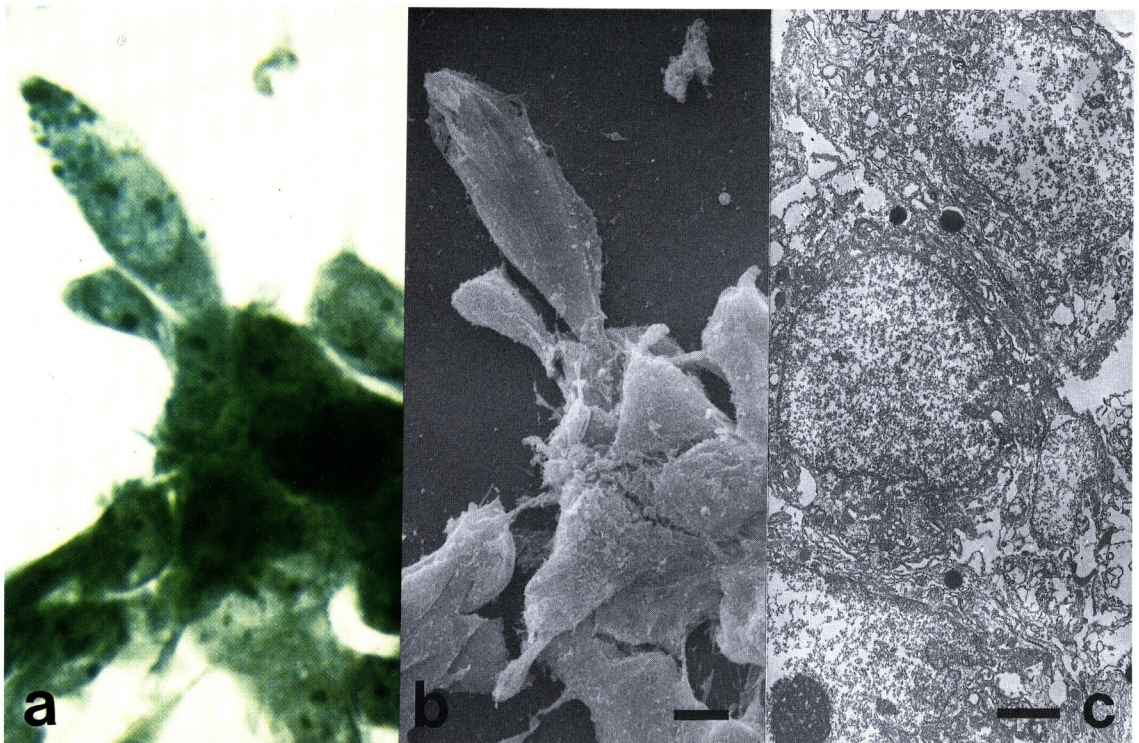


Fig. 2 CTs obtained from normal chorionic villi (a : LM appearance, $\times 410$, b : SEM appearance, Bar, $10\mu\text{m}$, c : TEM appearance, Bar, $2\mu\text{m}$).

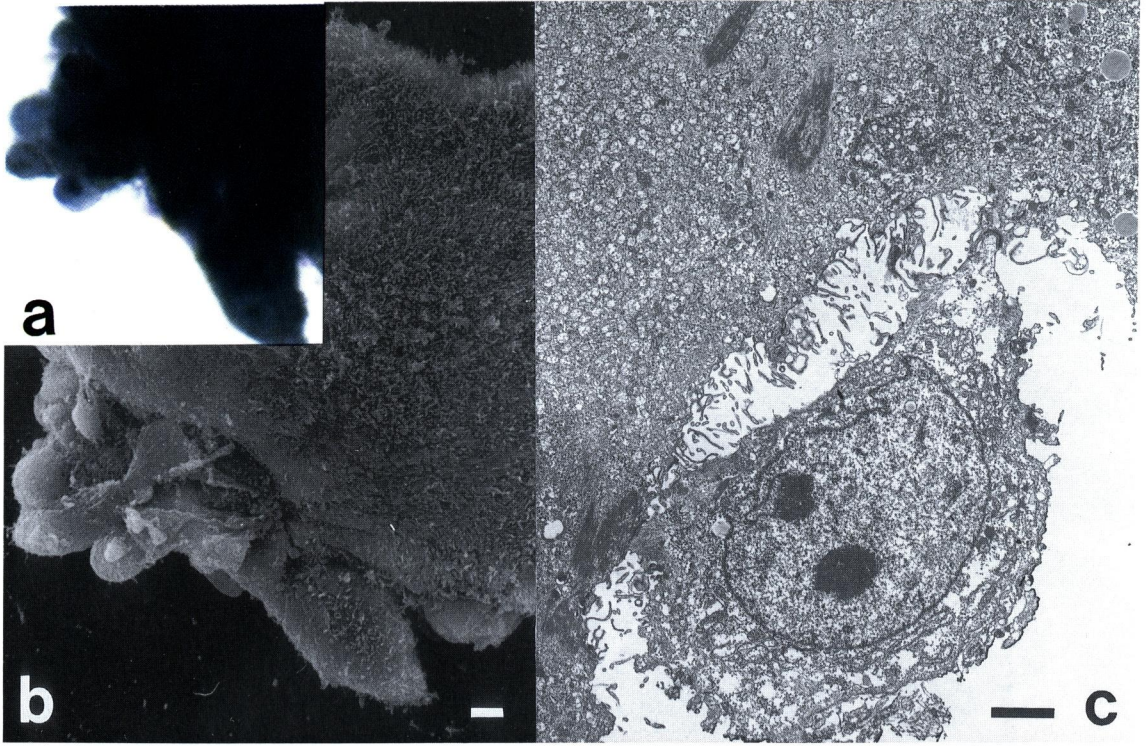


Fig. 3 CTs and syncytiotrophoblast (ST) from normal villi (a: LM appearance, $\times 410$, b: SEM appearance, Bar, $5\mu\text{m}$, c: TEM appearance, Bar, $2\mu\text{m}$).

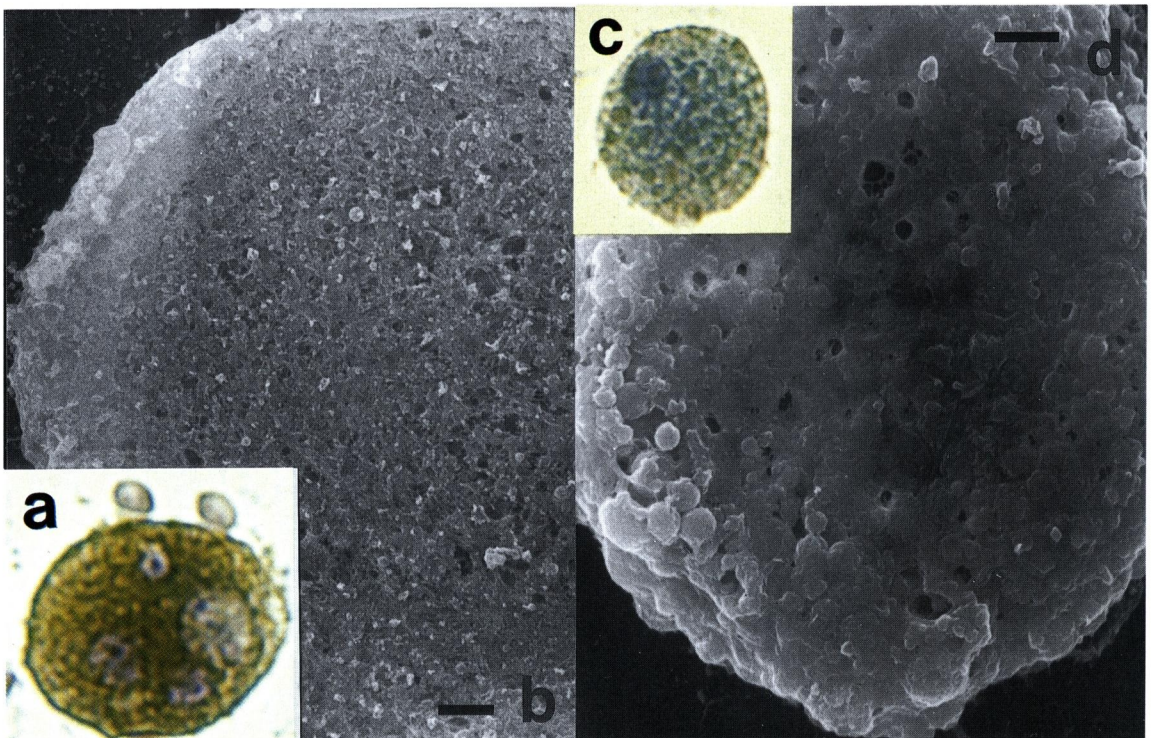


Fig. 4 Histiocytes (a: LM appearance of a multinucleated histiocyte, $\times 410$, b: SEM appearance, Bar, $2\mu\text{m}$, c: LM appearance of a histiocyte, $\times 410$, d: SEM appearance, Bar, $2\mu\text{m}$).

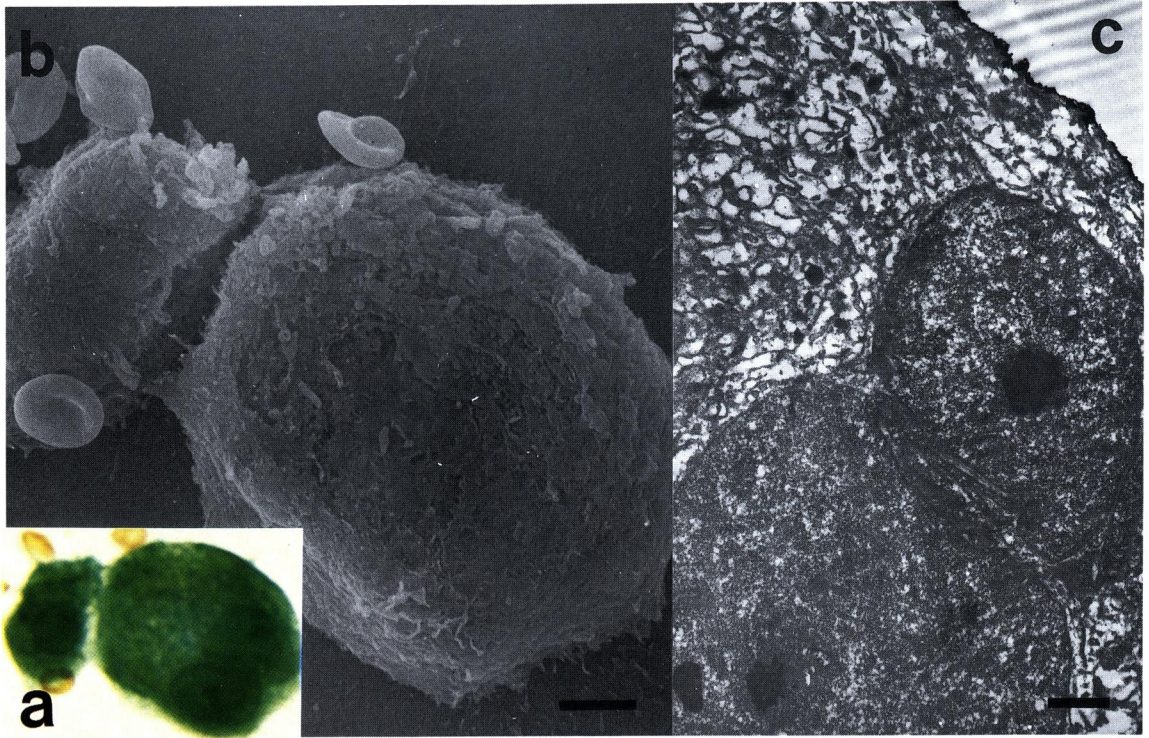


Fig. 5 CTs from a hydatidiform mole (a: LM appearance, $\times 410$, b: SEM appearance, Bar, $5\mu\text{m}$, c: TEM appearance, Bar, $2\mu\text{m}$).

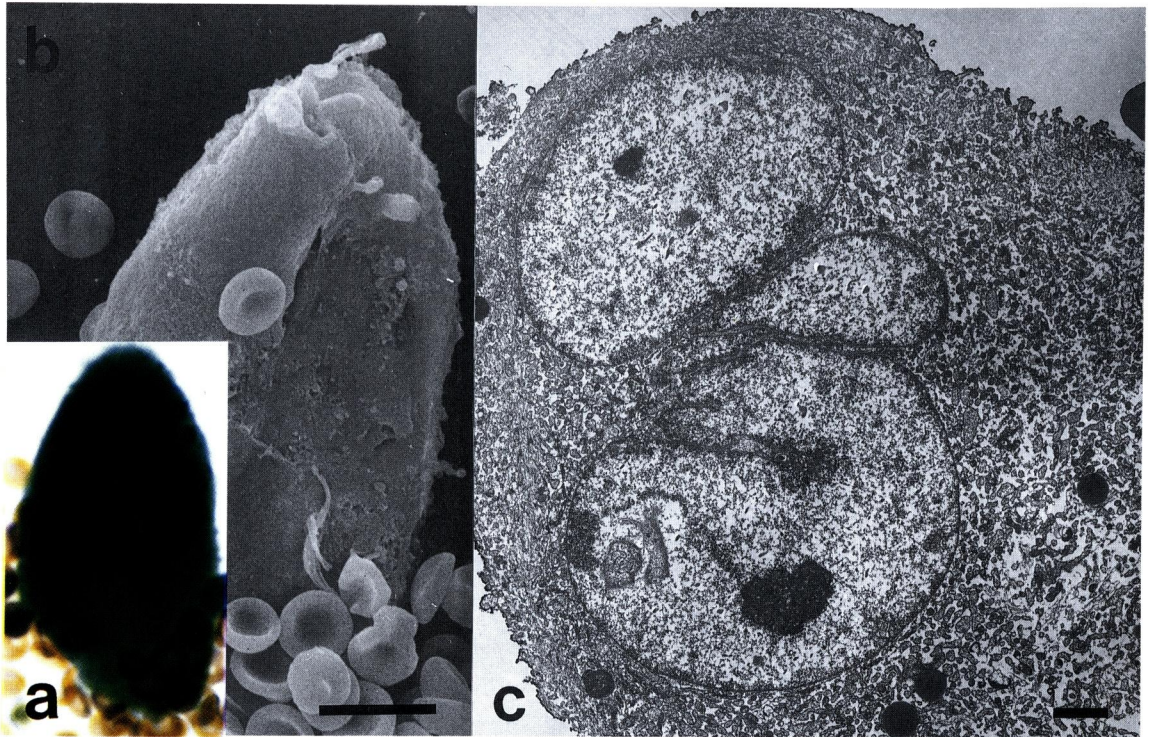


Fig. 6 CT from a hydatidiform mole (a: LM appearance, $\times 410$, b: SEM appearance, Bar, $5\mu\text{m}$, c: TEM appearance, Bar, $2\mu\text{m}$).

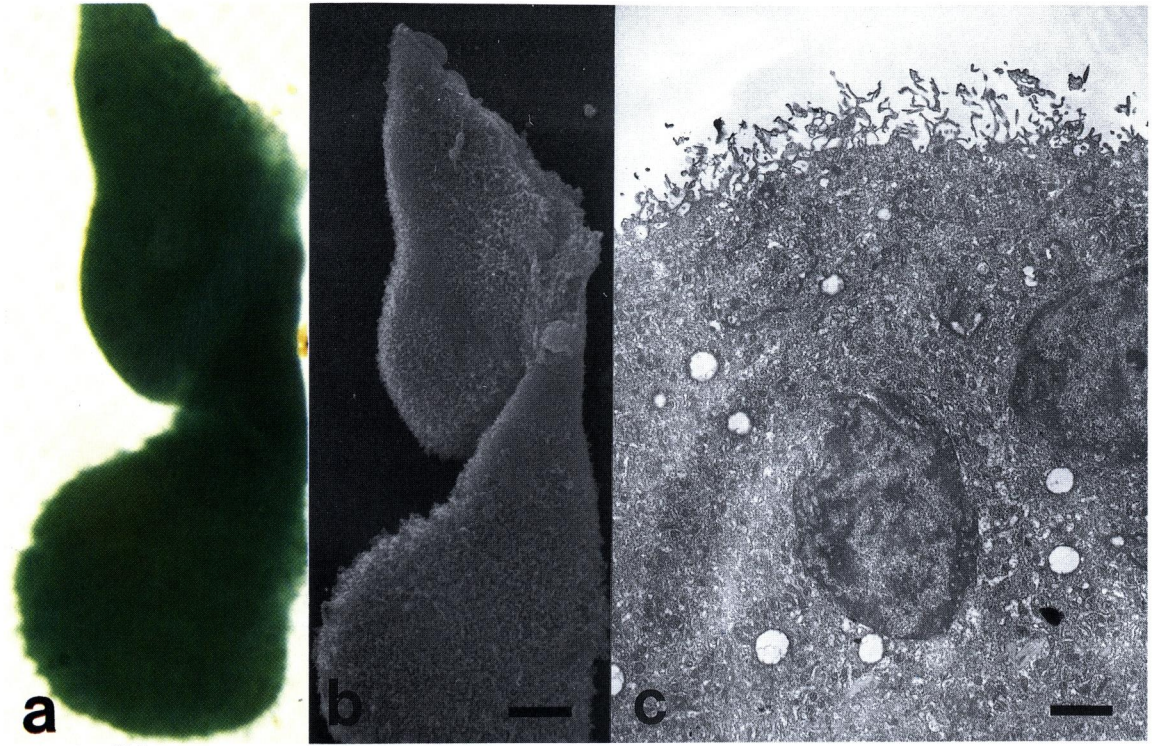


Fig. 7 STs from a hydatidiform mole (a: LM appearance, $\times 410$, b: SEM appearance, Bar, $10\mu\text{m}$, c: TEM appearance, Bar, $2\mu\text{m}$).

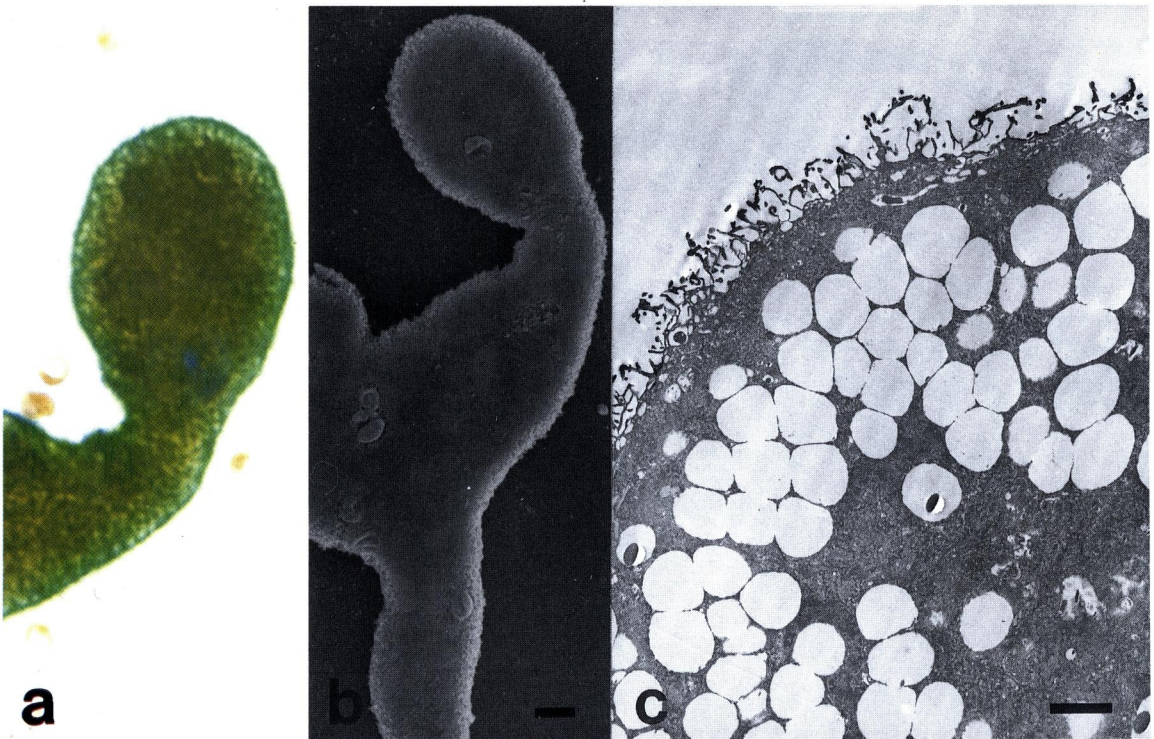


Fig. 8 ST from a hydatidiform mole (a: LM appearance, $\times 410$, b: SEM appearance, Bar, $10\mu\text{m}$, c: TEM appearance, Bar, $2\mu\text{m}$).

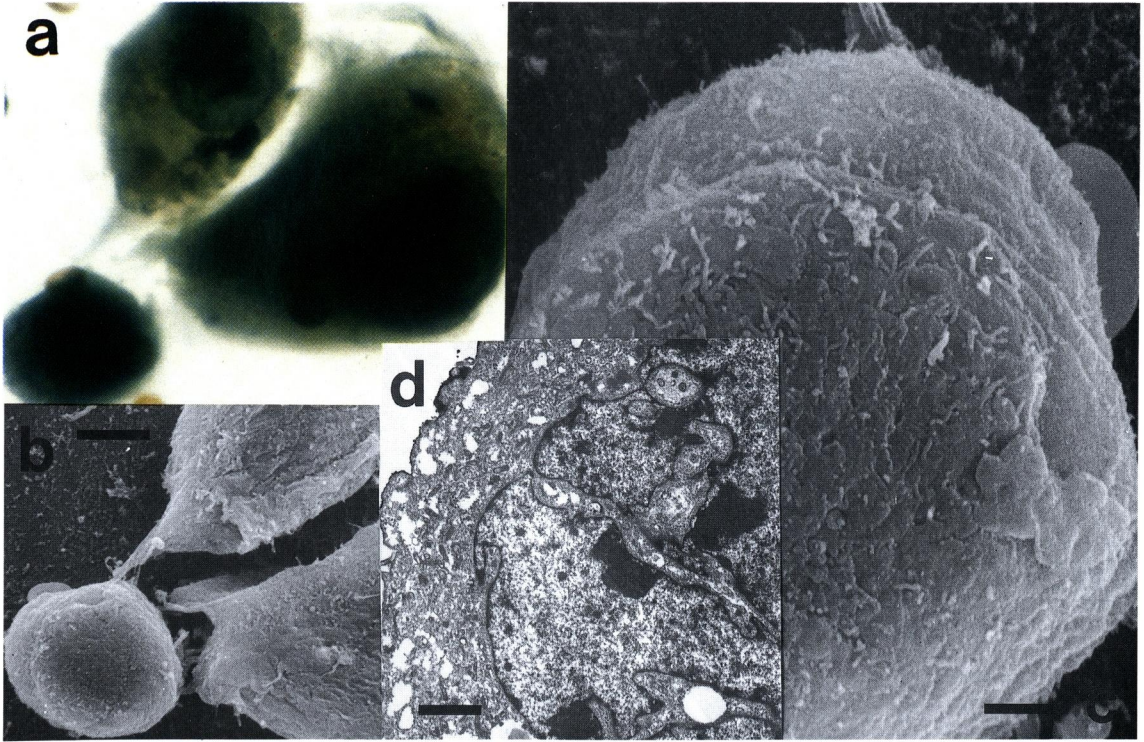


Fig. 9 CTs from an invasive mole (a: LM appearance, $\times 410$, b: SEM appearance, Bar, $10\mu\text{m}$, c: SEM appearance, Bar, $2\mu\text{m}$, d: TEM appearance, Bar, $2\mu\text{m}$).

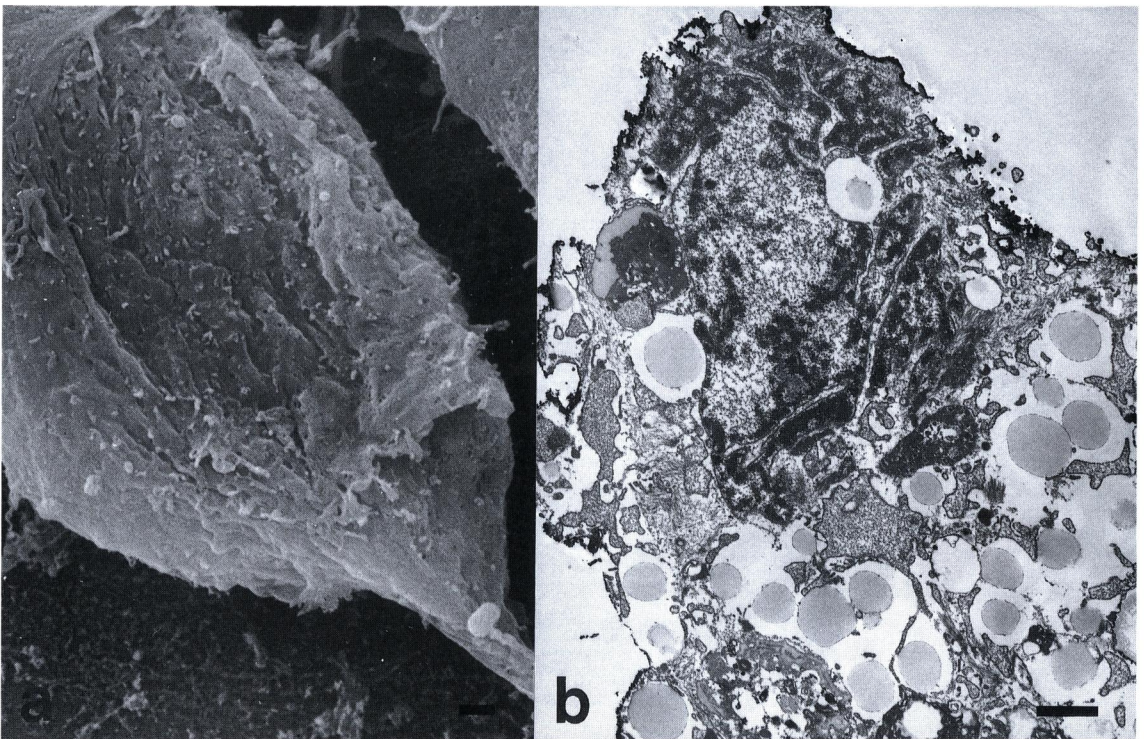


Fig. 10 CT from an invasive mole (a: SEM appearance, Bar, $2\mu\text{m}$, b: TEM appearance, Bar, $2\mu\text{m}$).

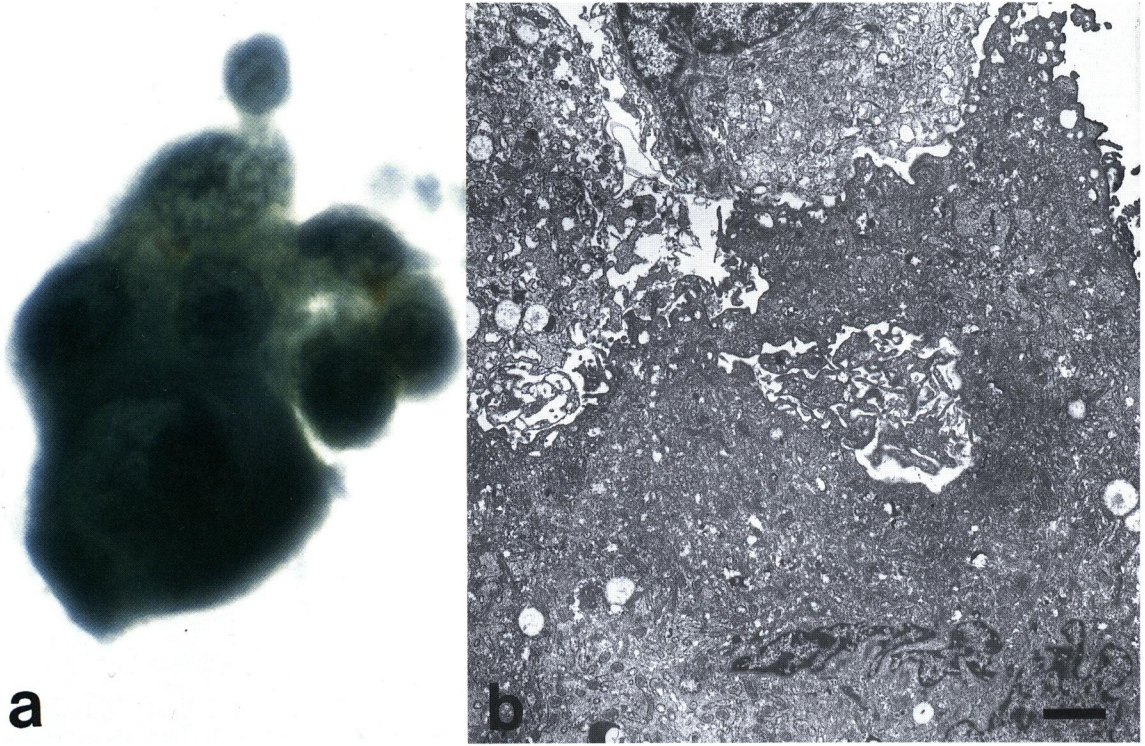


Fig. 11 CTs from an invasive mole (a: LM appearance, $\times 410$, b: TEM appearance, Bar, $2\mu\text{m}$).

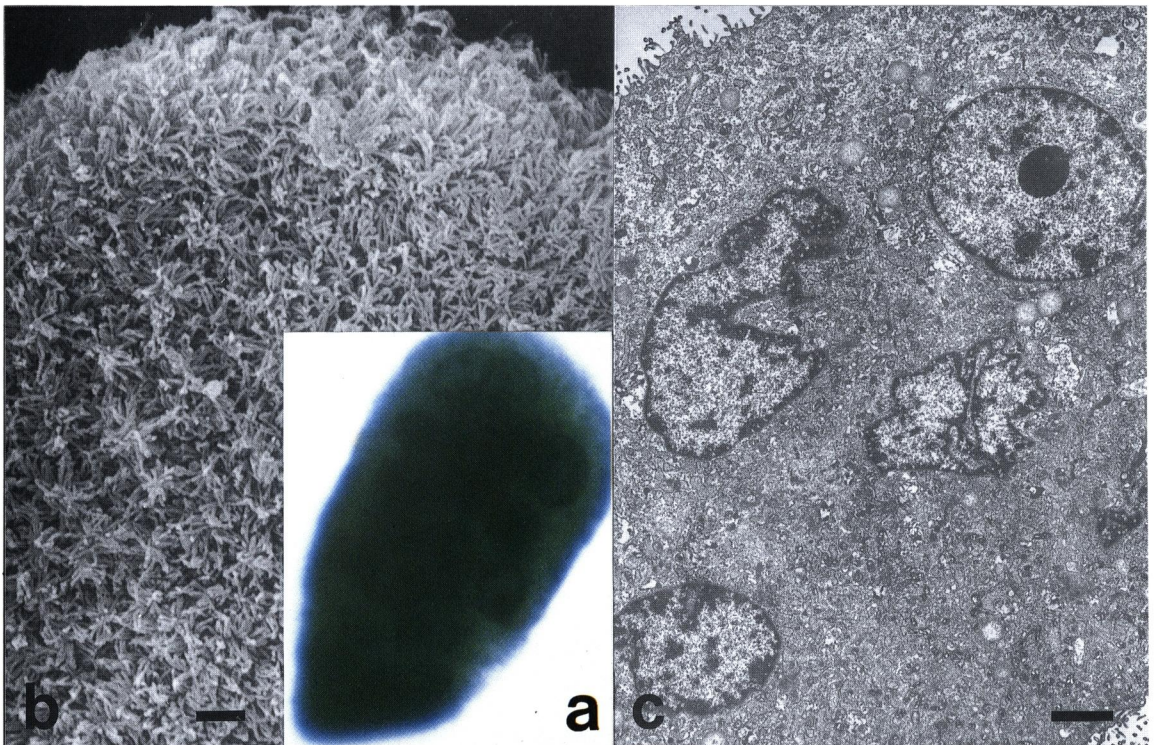


Fig. 12 ST from an invasive mole (a: LM appearance, $\times 410$, b: SEM appearance, Bar, $2\mu\text{m}$, c: TEM appearance, Bar, $2\mu\text{m}$).

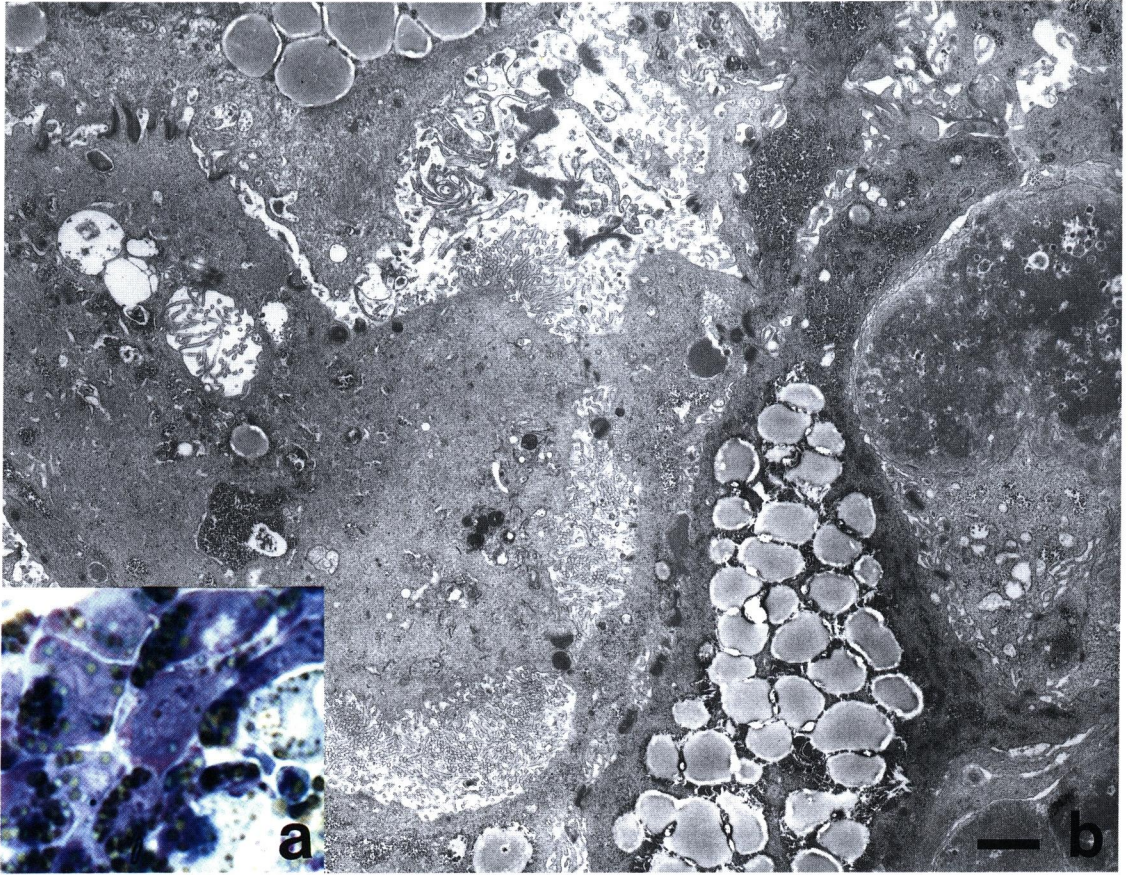


Fig. 13 LM and TEM appearances of a tissue specimen from an invasive mole (a: toluidine blue stain, $\times 410$, b: TEM appearance of the same part, Bar, $2\mu\text{m}$).