

—症例—

検診で発見された

子宮頸部原発の腺癌成分を伴う小細胞癌の一例

(株) 秋田病理組織細胞診研究センター<sup>1)</sup>

秋田大学医学部 病理病態医学講座 器官病態学分野<sup>2)</sup> 同産婦人科学講座<sup>3)</sup>

田口医院<sup>4)</sup> 湖東総合病院 産婦人科<sup>5)</sup>

阿部一之助 (C.T.,I.A.C.)<sup>1)</sup> 南條 博 (M.D.)<sup>2)</sup> 高橋 正人 (M.D.)<sup>2)</sup>

増田 弘毅 (M.D.)<sup>2)</sup> 藤本 俊郎 (M.D.)<sup>3)</sup> 田中 俊誠 (M.D.)<sup>3)</sup>

田口 圭樹 (M.D.)<sup>4)</sup> 五十嵐信一 (M.D.)<sup>5)</sup>

## —症例—

## 検診で発見された

## 子宮頸部原発の腺癌成分を伴う小細胞癌の一例

(株) 秋田病理組織細胞診研究センター<sup>1)</sup>秋田大学医学部 病理病態医学講座 器官病態学分野<sup>2)</sup> 同産婦人科学講座<sup>3)</sup>田口医院<sup>4)</sup> 湖東総合病院 産婦人科<sup>5)</sup>阿部一之助 (C.T.,I.A.C.)<sup>1)</sup> 南條 博 (M.D.)<sup>2)</sup> 高橋 正人 (M.D.)<sup>2)</sup>増田 弘毅 (M.D.)<sup>2)</sup> 藤本 俊郎 (M.D.)<sup>3)</sup> 田中 俊誠 (M.D.)<sup>3)</sup>田口 圭樹 (M.D.)<sup>4)</sup> 五十嵐信一 (M.D.)<sup>5)</sup>**Key words :** Uterine cervix, Cytology, Small cell carcinoma, Case report

## I. はじめに

子宮頸部に発生する悪性腫瘍の多くは扁平上皮癌であるが、まれに小細胞癌、小細胞性神経内分泌癌、カルチノイドなどが発生する。小細胞癌、小細胞性神経内分泌癌は病期に関らず、急激な臨床経過をたどり、予後不良であることから、非角化型扁平上皮癌、低分化腺癌、悪性リンパ腫と鑑別することが臨床に必要である<sup>1-6)</sup>。確定診断には、免疫組織化学染色や電子顕微鏡による、神経内分泌顆粒の証明が不可欠であるが、まず初めに、子宮頸部擦過細胞診でその可能性を考えることが、早期診断および治療にとって重要である。

今回われわれは、子宮頸部擦過細胞診および生検組織診で小細胞癌と診断し、摘出標本により、子宮頸部原発の腺癌成分を伴う小細胞癌と確定診断された症例を経験したので、その細胞像と組織像を中心に報告する。

## II. 症 例

症例は、47歳、主婦、既婚、2妊2産。平成11年から近医において、過多月経のため、卵胞・黄体ホルモン合剤にて加療中であった。平成17年、自覚症状なく、子宮癌検

診目的で子宮頸部擦過細胞診が施行され、この際、肉眼的に子宮腔部に花野菜状の腫瘍があり、子宮頸癌が疑われた。子宮頸部擦過細胞診および生検組織診により子宮頸部小細胞癌Ib1期と診断されたため、秋田大学医学部附属病院産婦人科に転院、広汎子宮全摘出術、両側付属器摘出術、および骨盤ならびに傍大動脈リンパ節郭清術が施行された。摘出された子宮頸部には、表面不規則な暗赤色調の粘膜が認められ、子宮頸部原発の腺癌成分を伴う小細胞性神経内分泌癌と確定診断された。術後に、化学療法（シスプラチン15mg/m<sup>2</sup> x 5days、エトポシド100mg/m<sup>2</sup> x 3days、エピルピシン60mg/m<sup>2</sup> x 1day）を5コース施行し10ヶ月を経過するが、再発徴候は認められない。

## III. 細胞診所見

子宮頸部擦過細胞診（スパーテル）では、標本背景に壊死物質はなく、好中球を中心とした炎症性細胞を散在性に認めた。扁平上皮細胞と頸管腺上皮細胞に混在して、小型腫瘍細胞が集塊で多数出現していた（写真1）。個々の細胞は、N/C比が大きく、多くは裸核状で不規則な重積性を示したが、集塊辺縁

がほつれ、結合性が欠如し、散在する腫瘍細胞も多数みられた(写真2)。強拡大像では、腫瘍細胞は、小リンパ球の3~5倍の大きさの、類円形から紡錘形の細胞が主体で、核の大小不同を認めた。ライトグリーン好性の極小の細胞質がみられることもあるが、多くは細胞境界不明瞭であった。核クロマチンは、細から粗大顆粒状に増量するが、核縁は菲薄で、肥厚はみられず、核小体は不明瞭であった(写真3)。以上の細胞像は、肺の中間型小細胞癌に類似しており、小細胞癌を推定した。なお、標本上に腺癌および扁平上皮癌成分は認めなかった。

#### IV. 生検組織所見

腫瘍組織は小型から中型の類円形~紡錘形の癌細胞からなり、細胞境界は不明瞭であった。充実性に大小の胞巣(写真4)を形成し、一部ではロゼット様構造(写真5)を認めた。腫瘍細胞の核は類円形で、細顆粒状のクロマチンに富み、多くの核分裂像を認めた。免疫組織化学染色で、腫瘍細胞はNSE(写真6)、synaptophysin陽性であり、小細胞癌と診断した(表)。

#### V. 摘出標本組織所見

摘出された子宮頸部腫瘍の大部分は、術前の生検により切除されており、表面不規則な暗赤色調の頸部粘膜のみを認めた(写真7)。組織学的に、頸部粘膜に残存する腫瘍細胞は、比較的大きさのそろった中型細胞が、流れるように充実性に増殖し、血管結合織に区画された大小の胞巣を形成していた。一部でロゼット様構造を認めた。核は、類円形から楕円形で、クロマチンに富み、強拡大一視野あたり3~6個の分裂像を認めた。腫瘍の胞巣内に、核崩壊産物が認められたが、炎症性細胞浸潤はほとんどみられなかった。以上の小細

表 組織化学及び免疫組織化学染色結果

	生検	手術標本		山脇ら小細胞癌6症例 (陽性率%)
		小細胞癌	腺癌	
Glimerius		+	-	4/6 (66.7)
NSE	+	+	-	6/6 (100)
Chromogranin A		+	-	5/6 (83.3)
Synaptophysin	+	+	-	
EMA	-	-	+	
Cytokeratin 7		-	+	

+ : 陽性 - : 陰性

胞癌成分のほかに、腺癌成分を一部に認めた(写真8)。免疫組織化学染色においては、小細胞癌成分はNSE、chromogranin A(写真9)、synaptophysin陽性で、腺癌成分は、消化PAS(写真10)、EMA、cytokeratin 7が陽性だった(表)。増殖関連抗原である、Ki-67(MIB-1)陽性率は95%(写真11)であり、増殖能がきわめて高いことが示された。リンパ管侵襲ならびに脈管侵襲、腔壁浸潤や子宮傍組織浸潤およびリンパ節転移は認めなかった。

#### VI. 考察

子宮頸部に発生する、小細胞癌および小細胞性神経内分泌癌の発生頻度は極めて低く、本邦では山脇ら<sup>1)</sup>が、過去17年間で、子宮頸部浸潤癌1917例中、6例(0.31%)であったと報告している。発症平均年齢は40歳代と、比較的若い年齢に発症<sup>3,6,7)</sup>し、早期から脈管侵襲のほか、リンパ節および遠隔転移をきたすため、同じ臨床進行期の扁平上皮癌より一般に予後が不良<sup>1-7)</sup>で、加勢ら<sup>3)</sup>は、臨床進行期I期、もしくはII期でも5年生存率は36.4%であったと報告している。

子宮頸部小細胞癌および神経内分泌癌の組織所見は多彩で、充実性増殖のほか、ロゼット様腺腔形成、リボン状配列像などを示すことが知られている<sup>1,3)</sup>。また、腺癌や扁平上皮癌への異分化を示すことが、3割程度に観察されているが<sup>1-3)</sup>、本例でも異型腺管が認められ、腺癌への異分化と考えられる。神経内分泌癌の確定診断には、免疫組織化学および電子顕微鏡での検索が必要とされる<sup>1-6)</sup>。

山脇ら<sup>1)</sup>の報告では、小細胞性神経内分泌癌6例の検討で、Grimelius染色6例中4例、NSEは全例、chromograninは5例が陽性であったと報告している。本症例においては、Grimelius、NSE、chromogranin、synaptophysinが陽性であり、腫瘍の神経内分泌への分化が免疫組織化学染色で確認された(表)。また、電顕的検索は行なわれていない。

小細胞癌および小細胞性内分泌癌の診断には、上記で示した免疫組織化学あるいは電子顕微鏡学的診断が必須であるが、悪性度が高く、予後不良な腫瘍であり、早期発見を担う細胞診では、まず本腫瘍を疑うことが重要である。細胞診所見として、山脇ら<sup>1)</sup>は、①背景に壊死物質が多く、炎症性細胞は少ない ②腫瘍細胞は、散在性もしくは結合性の弱い、上皮性集塊で出現する ③集塊は、細胞配列に一定の方向性を認めず、一部に裸核状のほつれ像を伴う ④核は、円形から類円形で、N/C比は極めて高い ⑤扁平上皮癌や腺癌を伴うことがある、などの特徴を報告している。今回の症例では、背景に壊死はみられず、きれいであったが、山脇らの②~④と合致していた。細胞診で鑑別を要する腫瘍に、非角化型扁平上皮癌、低分化腺癌、悪性リンパ腫があげられるが、最も難しいのが、小細胞性非角化型扁平上皮癌との鑑別で<sup>1-4)</sup>、扁平上皮癌に比べ、裸核状に類円形を示し、核縁が菲薄で肥厚に乏しく、細顆粒状優位の核クロマチン像で、核がスリガラス様に明るくみえることが、鑑別の重要な手がかりになると考えられる。

最後に、本症例は、脈管侵襲およびリンパ節転移が認められなかったため、細胞診により比較的早期に発見された子宮頸部小細胞癌であると考えられる。本腫瘍は、予後不良な

ことから、早期に診断治療を行なうことが重要である。自覚症状が出現する以前に診断可能な子宮頸部細胞診は、小細胞癌および小細胞性神経内分泌癌の早期発見に今後ますます重要な役割を担うものと考えられる。

## 文 献

- 1) 山脇孝晴、手島英雄、荒井祐司、他：子宮頸部 small-cell neuroendocrine carcinoma の細胞像。日臨細胞誌 34：1064-1069, 1995.
- 2) 広瀬隆則、山田順子、山本洋介、他：子宮頸部に発生した小細胞性神経内分泌癌の1例。日臨細胞誌 36：233-237, 1997.
- 3) 加勢宏明、児玉省二、江村巖、他：子宮頸部 Neuroendocrine small cell carcinoma の1例。日臨細胞誌 37：250-254, 1998.
- 4) 小林寛：子宮頸部の細胞診-小細胞癌。病理と臨床 20：740-741, 2002.
- 5) 井上正樹：子宮頸部小細胞癌。産婦人科治療 86：224-234, 2003.
- 6) 河口哲、高橋道、佐藤直樹、他：子宮頸部小細胞癌の1例。産婦人科治療 88：119-121, 2004.
- 7) 長谷川清志、西澤春紀、宇田川康博：検診で発見された子宮頸部原発の腺癌成分を伴う小細胞癌の一例。子宮頸部【5】その他、特殊型、悪性リンパ腫など。石塚文平、金山尚裕、鈴木秋悦、他編。新選産婦人科診療。永井書店、大阪、66-68、2006.

論文別刷請求先：

〒015-0041

由利本荘市薬師堂字芝取場 21-1

(株) 秋田病理組織細胞診研究センター

阿部一之助

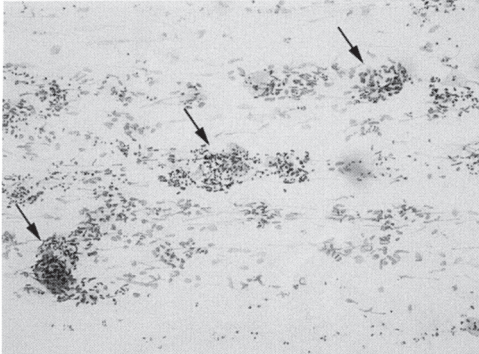


写真1 子宮頸部擦過細胞像 (Pap 染色、x10)  
小型腫瘍細胞が集塊で多数出現している

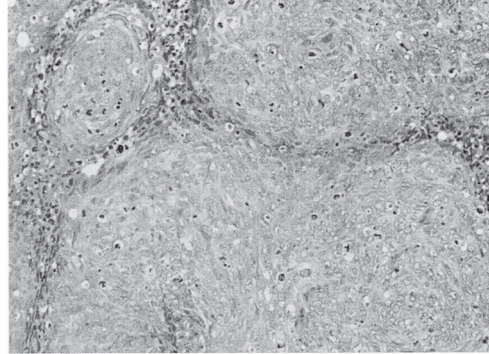


写真4 生検組織像 (HE 染色、x10)  
類円形ないし紡錘形の腫瘍細胞が、大小の胞巣を形成し、充実に増殖している

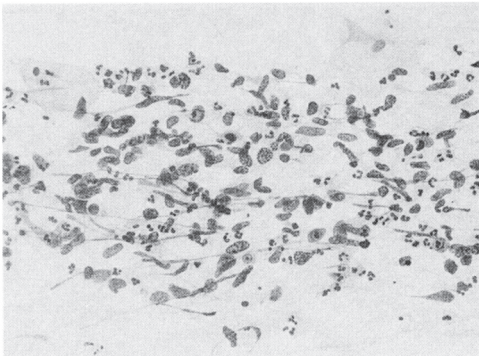


写真2 子宮頸部擦過細胞像 (Pap 染色、x40)  
結合性の乏しい裸核状の腫瘍細胞を認める

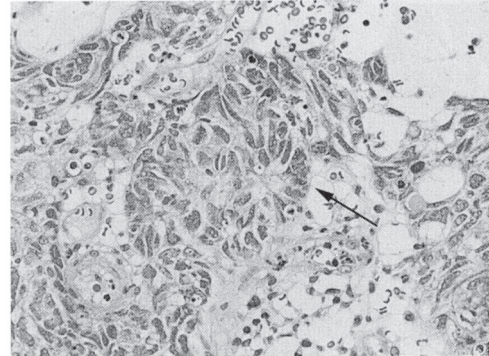


写真5 生検組織像 (HE 染色、x40)  
一部ではロゼット様の構造を認める (矢印)

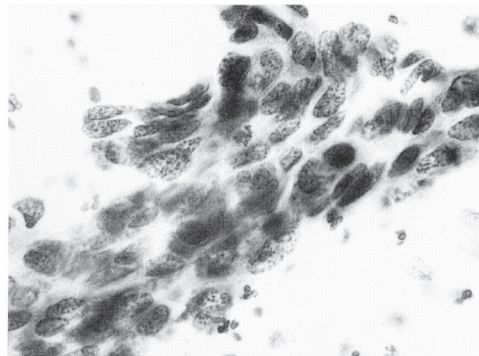


写真3 子宮頸部擦過細胞像 (Pap 染色、x100)  
類円形の細胞が主体で細胞境界不明瞭。核縁非薄で細顆粒状に核クロマチンが増量している。

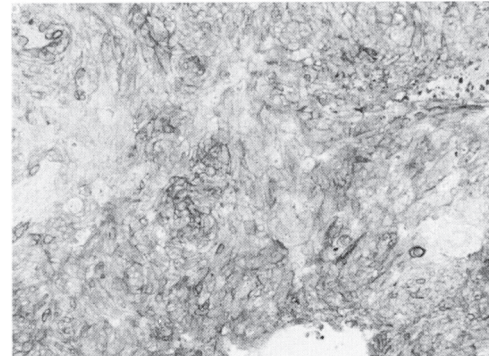


写真6 免疫染色 (生検、NSE 免疫染色、x40)  
腫瘍細胞はNSE 陽性を示す



写真7 摘出標本肉眼像  
腫瘍は術前の生検により切除されており、表面不規則な暗赤色調の頸部粘膜のみを認める(矢印)

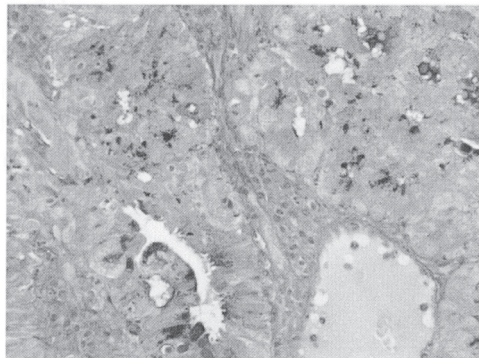


写真10 組織像(消化PAS染色、x40)  
腺癌腫瘍細胞で陽性を示す

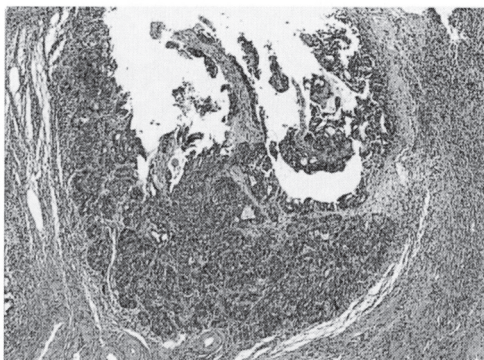


写真8 組織像(HE染色、x4)  
充実性に増殖する小細胞癌成分のほかに、乳頭状に腺管を形成する腺癌成分を一部に認める

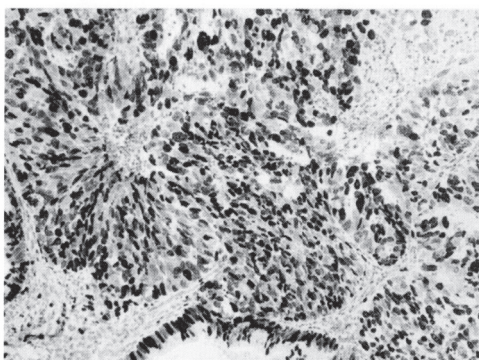


写真11 免疫染色(Ki-67(MIB-1)免疫染色、x40)  
腫瘍細胞の95%に陽性を示す

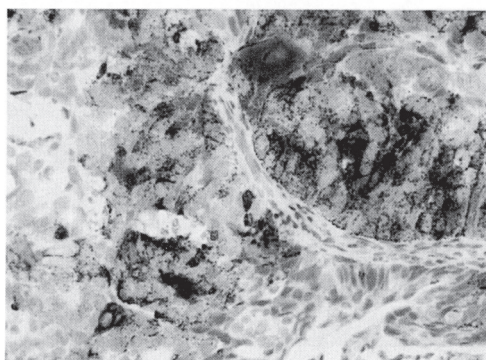


写真9 免疫染色(chromogranin A免疫染色、x40)  
小細胞癌腫瘍細胞で陽性を示す