症例報告：

診断に苦慮した子宮カルチノイド腫瘍の肺転移の一部検例

戸島 敏*, 安田 洋^{2*}, 新井 正^{2*}, 伊東 祐二^{2*}
早川 和良^{2*}, 高屋 忠丈^{2*}, 土井 百恵*, 渋谷 智顕*
伊藤 俊哉^{3*}, 檜木 良友^{4*}, 吉見 直己^{5*}

今回我々は、転移性が疑われた肺腫瘍の診断をきっかけに、子宮頸癌（腺扁平上皮癌）にカルチノイド腫瘍が混在していたと考えられた一部検例を経験した。その細胞像および組織像について検討したので報告する。症例は43歳の女性。不正出血が持続したために来院、子宮頸部細胞診が施行された。細胞像は、扁平上皮癌細胞と腺癌細胞が混在して見られた。子宮頸部の生検においても同様の所見を認め腺扁平上皮癌と診断された。広汎子宮全摘および所属リンパ節郭清術が施行され、化学療法を行い定期的に経過観察されていたが、術後約4年3か月経過時の胸部レントゲン写真において異常陰影を指摘され、精査目的にて気管支鏡が施行された。気管支鏡検査時に採取されたポリープの病理組織像および電子顕微鏡所見より、肺カルチノイドと診断された。同時に作製した捺印による細胞診像においてもカルチノイド腫瘍を強く疑う所見が得られた。このため *retrospective* に初診時の子宮頸部の細胞診像および病理組織像を検討したが腺癌および扁平上皮癌の所見を認めるのみでカルチノイド腫瘍を疑う所見は得られなかった。しかし、神経内分泌マーカーであるNSE, chromogranin Aの免疫組織染色を施行した結果、子宮頸部組織の腺癌様的一部分に陽性所見が認められたことより、子宮頸部癌は腺扁平上皮癌に神経内分泌性の性状を有する腫瘍が混在していたものと考えられた。このことから組織診、細胞診上、低分化の腺癌および扁平上皮癌を疑う場合は、子宮頸部のカルチノイドを含めた神経内分泌腫瘍も鑑別診断の一つとして考慮すべきであり、免疫組織染色、電子顕微鏡的検索を加えて確定診断することが重要であると考えられた。

①子宮頸癌 ②肺カルチノイド腫瘍 ③神経内分泌腫瘍 ④免疫組織染色 ⑤電子顕微鏡

は じ め に

子宮頸部の内分泌細胞への分化傾向を示す腫

瘍として定型カルチノイド、非定型カルチノイド、大細胞神経内分泌癌、小細胞癌などがあげられている。近年これらの腫瘍はいずれも内分泌性分化を示し悪性の経過をたどるという共通の性状から神経内分泌癌とよばれている。今回我々は子宮頸部癌（腺扁平上皮癌）手術後経過観察中に転移性と考えられた腫瘍を肺カルチノイドと診断し、子宮頸部癌（腺扁平上皮癌）を *retrospective* に検討した結果、子宮頸部癌に

* 501-2105 岐阜県高富町高富1187-3

岐阜県厚生連岐阜総合病院病理

^{2*} 同内科

^{3*} 同産婦人科

^{4*} 同外科

^{5*} 岐阜大学医学部病理学第一講座

(受付：1999年3月24日)

神経内分泌性の性状をもつ腫瘍，特にカルチノイド腫瘍が混在していたと考えられた症例を経験したので，免疫組織染色所見ならびに電子顕微鏡所見を含めて報告する。

症例および概要

症例：43歳，女性。

主訴：咳嗽，呼吸困難。

既往歴：1986年腎結石，1989年子宮頸癌，1993年胃潰瘍。

現病歴：1989年11月子宮頸癌にて手術施行。病理組織診断は腺扁平上皮癌 Stage 1 a 期と診断され，定期的に経過観察されていた。1993年3月胸部レントゲン写真にて異常影を指摘され，精査目的にて入院となり，気管支鏡検査時に採取された生検組織より肺カルチノイドと診断された。家族及び本人の希望により治療は他院にて行われていたが，1994年5月に咳嗽，呼吸困難が出現したため当院を受診し入院となっ

た。

初診時子宮頸部細胞診所見および生検病理組織所見：術前に採取された子宮頸部の細胞像は，好中球がやや目立って見られるものの背景は比較的きれいで，一部に異常角化様にみられる N/C 比の高い微小浸潤癌ないし扁平上皮癌を疑う細胞（写真1-a）と，クロマチンがやや増量してみられる小型細胞が腺管様構造を示す腺癌を示唆する細胞集塊（写真1-b）が認められ，腺扁平上皮癌が疑われた。また，生検による子宮頸部腫瘍の病理組織像は小型異型細胞が腺管形成してみられる腺癌部分と，クロマチンに富む小型異型細胞が極性を失い島状に増殖する扁平上皮癌部分が混在してみられ，腺扁平上皮癌と診断された（写真2）。尚，手術により摘出された手術材料からの病理組織像においても同様の所見が認められ，腺扁平上皮癌と診断された。

経過観察中胸部レントゲン写真および気管支鏡所見：両肺に多数の結節影，左上肺に索状影が認められ転移性肺腫瘍を疑わせる（写真3-

写真1-a

写真1-b

写真3-a

写真3-b

写真2

写真4-a

写真4-b

a)。精査目的にて行われた気管支鏡にてポリープ状の腫瘍が確認された(写真3-b)。

気管支鏡検査時に左B6気管支より採取されたポリープの病理組織所見および細胞診所見：病理組織像は腫瘍細胞がシート状の充実性ないし、巣状結節増生してみられた。細胞質は好酸性で核は軽度の大小不同と核小体が認められた。また一部に腺管、ロゼット様構造を伴い、薄い結合織と血管からなる間質を認めカルチノイド構造を呈していた(写真4-a)。確認のため行った神経内分泌系のマーカーであるchromogranin Aの免疫組織染色において陽性所見を認めた(写真4-b)。電子顕微鏡による検索においても細胞質に神経分泌顆粒を多数認めカルチノイドと診断された(写真5)。細胞診像は腫瘍細胞が平面的でロゼット様に配列してみられた。腫瘍細胞の細胞質は豊富でライトグリーン好性に淡く染まり、核の大小不同、異型、クロマチンの増量はともに軽度でカルチ

ノイドを示唆する所見を認めた(写真6)。

剖検所見：転移巣は両肺、肝臓、両腎臓、膵臓に大小の多結節病変が認められ、病理および細胞診像において肺と同様のカルチノイド腫瘍の所見を認めた(写真7-a)。加えて、免疫組織染色においてchromogranin A陽性所見を認めた(写真7-b)。

子宮頸部腫瘍と肺カルチノイド腫瘍の関係についての検討：子宮および肺腫瘍との関係を検索する目的で、神経内分泌顆粒の有無の検索のためにGrimelius染色および、神経内分泌系腫瘍のマーカーであるchromogranin Aの免疫組織染色を両組織標本に施行した。その結果、肺生検により得られた腫瘍部分全体にGrimelius染色、chromogranin A染色ともに陽性所見を認めた。子宮頸部腫瘍において扁平上皮癌様の所見を示す組織ではGrimelius染色、chromogranin A染色ともに陰性であったが、腺癌様の所見を示す組織においては陽性所

写真5

写真7-a

写真7-b

写真6

写真8

見を一部の組織に認めた(写真8)。尚、剖検により採取された転移巣においても chromogranin A 染色陽性および電子顕微鏡による検索において神経分泌顆粒が確認された。このことより、子宮頸部腫瘍は腺扁平上皮癌に神経内分泌性の分化をもった腫瘍、特にカルチノイド腫瘍が混在していたと考えられるのが妥当と思われる。しかし、retrospective に5年前の子宮頸部より得られた細胞診標本および病理組織標本を再検討したが、Papanicolaou 染色標本および HE 染色標本からカルチノイド腫瘍の混在を疑う所見は得られなかった。

考 察

1972年 Albores Saavedra ら¹⁾が子宮頸部のカルチノイドを報告して以来、内分泌細胞への分化を示す腫瘍が子宮頸部にもまれに発生することが明らかとなってきた。これら子宮頸部に発生する内分泌性の分化をもつ腫瘍の組織所見は、肺や消化管のカルチノイドに似た比較的高分化なものから肺小細胞癌に類似した異型の強い腫瘍など多彩であり²⁻⁴⁾、報告者によりカルチノイド、好銀細胞癌、小細胞癌、燕麦細胞癌、神経内分泌癌など、さまざまな名前で報告されている⁵⁾。一方、組織所見は多彩ではあるが内分泌性分化を示し悪性の経過をたどるという共通の性状から同一の腫瘍とみなすことが可能であり、神経内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma) と総称することが提唱されている⁶⁾。一方、本邦においては、その発生頻度はきわめて低く、山脇らによれば子宮頸部浸潤癌のわずか0.31%を占めるにすぎないと報告されている⁷⁾。しかし、その悪性度は高く、病期に関わらずリンパ節、肺、肝、脳、骨などへ転移し早期に死亡する例が多いともいわれている⁸⁻¹⁰⁾。今回われわれが経験した症例は、子宮頸部の腺扁平上皮癌手術後経過観察中に、胸部レントゲン写真にて異常陰影を指摘され、転移性腫瘍を疑い、精査目的にて行った経気管支肺生検で得られた組織より子宮頸部癌の組織型とは異なりカルチノイドと診断された。確認のため行った血清検査の内分泌ホルモンの検索においてセロ

トニンの異常高値が確認された。また、子宮頸部の神経内分泌癌では、ときに扁平上皮癌や腺癌成分を合わせ持つことがあるとの報告もあり^{3,6)}、本症例においても同様に腺癌、扁平上皮癌成分が混在してみられた。このため、当初の子宮頸部の組織、細胞診標本を再検討したが、扁平上皮系および腺系の悪性像が主体であり、カルチノイド腫瘍の存在を疑う所見は得られず、病理組織標本および細胞診標本から得られる所見のみでカルチノイドと確定診断することは困難であった。しかし、子宮の病理組織標本を用いた、Grimelius 染色および、免疫組織染色による chromogranin A および NSE の神経内分泌マーカーが陽性所見を示した。さらに、電子顕微鏡学的に神経内分泌顆粒の存在が証明されたことより retrospective に考えると、子宮頸部の腺扁平上皮癌に合併したカルチノイド腫瘍の肺転移と考えるのが最も妥当と考えられた。このことから組織診、細胞診上、低分化の腺癌および扁平上皮癌を疑う場合は、子宮頸部のカルチノイドを含めた神経内分泌系腫瘍も鑑別診断の一つとして考慮すべきであり、免疫組織染色、電子顕微鏡的検索を加えて確定診断することが重要であると考えられた。

結 語

- 1) 肺転移を来したと考えられた、腺扁平上皮癌を合併した子宮頸部カルチノイドの一部検例を報告した。
- 2) 子宮頸部カルチノイドは稀ではあるが、扁平上皮癌、腺癌を合併する症例もあることから細胞診、病理組織診断時に免疫組織染色 (chromogranin A 等) を施行することが診断上重要であると考えられた。

文 献

- 1) Albores-Saavedra, J., Poucell, S., Rodrigues-Martines, H. A. Primar carcinoid of the uterine cervix. Pathologia 1972; 10: 185-193.
- 2) Tateisi, R., Wada, A., Hayakawa, K., et al. Argrophil cell carcinomas (Apudomas) of the uterine cervix. Light and electron microscopic observations of 5 cases. Virchows Arch. Apathol. Histol. 1975; 366: 257-274.

- 3) 熊谷幸江, 高坂公雄, 奥沢悦子, 他. 扁平上皮癌・腺癌成分を伴った子宮頸部 neuroendocrine carcinoma の一例. 日臨細胞誌 1994 ; 33 : 548—553.
- 4) Albores-Saavedra, J., Larraza, O., Poucell, S., et al. Carcinoid of the uterine cervix. Additional observations on a new tumor entity. Cancer 1976 ; 38 : 2328—2342.
- 5) Rosai, J. Female reproductive system. Rosai, J. ed. Ackerman's Surgical Pathology, 8th ed. Mosby, St. Lois, 1996 ; 1319—1563.
- 6) 建石竜平. 低分化扁平上皮癌 (小細胞癌) と未分化癌の相違. 森脇昭介, 杉森甫編, 取扱規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス「子宮頸部」. 東京: 文光堂, 1991 : 71—76.
- 7) 山脇孝晴, 手島英雄, 荒井祐司, 他. 子宮頸部 small-cell neuroendocrine carcinoma の細胞診. 日臨細胞誌 1995 ; 34 : 1064—1069.
- 8) Kurman, R. J., Norris, H. J., Wilkinson, E. J. Tumors of the Cervix, Vulva. Atlas of Tumor Pathology, Washington, D. C., 1992.
- 9) Abeler, V. M., Holm, R., Nesland, J. M., Kjorstad, K. E. Small cell carcinoma of the cervix. A clinicopathologic study of 26 patients. 1994 ; 73 : 672—677.
- 10) Gersell, D. J., Mazoujian, G., Mutch, D. G., Rudloff, M. A. Small-cell undifferentiated carcinoma of the cervix. A clinicopathologic, ultrastructural, and immunocytochemical study of 15 cases. Am. J. Surg. Pathol. 1988 ; 12 : 684—698.

Histopathological Case of Uterine Carcinoid Tumor Metastasized to the Lung

Satoshi TOSHIMA^{*}, Yo YASUDA^{2*}, Tadashi ARAI^{2*}, Yuji ITO^{2*},
Kazuyoshi HAYAKAWA^{2*}, Tadatake TAKAYA^{2*}, Momoe DOI^{*},
Chiken SHIBUYA^{*}, Toshiya ITO^{3*},
Yoshitomo KASHIKI^{4*} and Naoki YOSHIMI^{5*}

With the diagnosis of metastatic tumor of the lung suspected, we had a chance to experience a histopathological case of carcinoma of the uterine cervix (adenoid squamous cell carcinoma), which was thought to coexist with carcinoid tumor. In this paper, we report the results of cytological as well as histological examinations of the case.

The patient was as 43-year-old woman. She visited our hospital, complaining about abnormally prolonged uterine bleeding (metrorrhagia). Cytodiagnosis was performed with a Papanicolaou smear. A microscopic examination revealed squamous cell carcinoma occurring together with adenocarcinoma. A similar finding was obtained by cervical biopsy. Thus, the case was diagnosed as adenoid squamous cell carcinoma. Then the patient underwent radical hysterectomy and lymphadenectomy, followed by chemotherapy. After leaving the hospital, she was put under doctor-monitored observation. About 4 years after the surgery, a chest x-ray examination found abnormal shadows. For inspection, bronchoscopy was performed. Carcinoid of the lung was diagnosed through histopathological as well as electron microscopic examination of specimens taken from bronchial polyps during bronchoscopy. At the same time a cytologic study was conducted. It also revealed neoplasms strongly suspected of carcinoid tumors.

Retrospective studies of cytological and histopathological images of the uterine cervix when the patient first visited us found only adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, but no signs of carcinoid tumors. However, the immunohistological staining of NSE and chromogranins A, both neuroendocrine markers, showed positive findings in some adenocarcinomatous parts of the tissues of the uterine cervix. Therefore, we considered that the cervical cancer is compounded of adenoid squamous cell carcinomas and tumors having properties of neuroendocrine cells.

From this, we concluded that it is necessary to take into account a differential diagnosis of neuroendocrine tumors including carcinoid of the uterine cervix when less differentiated adenocarcinoma and squamous cell carcinoma are suspected in histological and cytological examinations. Furthermore, we thought it important to make a definite diagnosis after meticulous examinations by immunohistological staining and electron microscopy.

^{*} Division of Pathology, ^{2*} Division of Internal Medicine, ^{3*} Division of Gynecology

^{4*} Division of Surgery, Gihoku General Hospital

^{5*} The 1st Department of Pathology, Gifu College of Medical Technology