症 例

転移性小脳腫瘍で発見され、類内膜腺癌と共存していた
子宮体部原発の小細胞癌の1例

今北 正美 三ノ浦康彦 大重 友紀 米倉 由香

りんくう総合医療センター市立泉佐野病院検査科

背景：子宮体部原発の小細胞癌はまれで、腺癌、腺扁平上皮癌や悪性ミューラー管混合腫瘍などと共存することが知られている。小脳転移による症状から発見され、子宮体部原発の類内膜腺癌と小細胞癌が共存したまれな症例を経験したので報告する。

症例：41歳、女性。後頭部痛、回転性めまいと嘔吐が出現し、歩けなくなったため、近医を受診した。MRI検査で、左小脳半球に嚢胞性腫瘍を指摘され、当院で開頭腫瘍摘出術が施行された。組織学的に、転移性小細胞癌の可能性が高いと診断され、MRI検査で、子宮内腔の腫瘍と多発性子宮筋腫を認めた。子宮頸部細胞診で、比較的小型の異型細胞を認め、子宮内膜細胞診では、類内膜腺癌と判定された。子宮および付属器摘出術が施行され、病理学的検査で、類内膜腺癌と小細胞癌が共存していた。

結論：子宮内膜癌には小細胞癌の成分が混在する可能性があり、小細胞癌の成分の有無は予後の判断に重要と考えられるので、注意が必要と思われた。

Key words : Small cell carcinoma, Endometrioid adenocarcinoma, Brain metastasis, Endometrium, Case report

I. はじめに

肺外の小細胞癌はまれではあるが、種々の部位での発生が報告されている¹⁾。女性生殖器に発生する小細胞癌は女性生殖器に発生する悪性腫瘍の2%以下といわれており、子宮頸部に最も多いが、子宮内膜、卵巣、膣などでの発生も報告されている²⁾。子宮内膜原発の小細胞癌はきわめてまれで^{3~5)}、53例の英語論文があると報告されている⁶⁾。本邦における子宮体部原発の小細胞癌の報告は、われわれ

の検索では57例のみである（検索方法：医学中央雑誌「子宮体癌」AND「小細胞癌」をキーワードとして検索した。原著論文は6編（6例）のみで、ほかは会議録であった^{7~12)}）。今回われわれは、子宮体部原発の小細胞癌と類内膜癌が共存し、転移性小脳腫瘍で発見されたまれな症例を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者：41歳、女性、3回妊娠、2回分娩。

現病歴：約1週間前から後頭部痛、回転性めまいと嘔吐が出現した。歩けなくなったため、近医を受診し、MRI検査で、左小脳半球に嚢胞性腫瘍を指摘された。当院に紹介入院となり、開頭腫瘍摘出術が施行された。組織学的に、転移性小細胞癌の可能性が高いと診断された。CTおよびMRI検査で全身検索を施行し、子宮内腔の腫瘍と多発性子宮筋腫を認めたが、他の臓器に腫瘍を疑わせる所見は認められなかった。子宮頸部細胞診で、比較的小型の異型細胞を認め、子宮内膜細胞診では、類内膜腺癌と判定された。

A case of endometrial small cell carcinoma mixed with endometrioid adenocarcinoma, presenting with cerebellar metastasis

Masami IMAKITA, M. D., Yasuhiko MINOURA, C. T., I. A. C., Yuki OOCHO, C. T., I. A. C., Yuka YONEKURA, C. T., I. A. C.

Department of Pathology, Rinku General Medical Center, Izumisano Municipal Hospital

論文別刷請求先 〒598-8577 大阪府泉佐野市りんくう往来北2の23
りんくう総合医療センター市立泉佐野病院検査科 今北正美

平成20年11月27日受付

平成21年7月21日受理

Photo. 1 Abdominal computed tomography (CT) showing three small nodules in the right hepatic lobe.

Photo. 3 Endometrial cytology showing clumped tumor cells with irregular protrusions, coarse chromatin, and prominent nucleoli (Pap. stain, $\times 40$).

Photo. 2 Cervical cytology showing a large clump of tumor cells with scanty cytoplasm and granular chromatin (Pap. stain, $\times 40$).

Photo. 4 Endometrial cytology showing clumped tumor cells with scanty cytoplasm and granular chromatin (Pap. stain, $\times 40$).

子宮内膜生検で小細胞性未分化癌と診断され、子宮および付属器摘出術が施行された。子宮および付属器摘出術後 11 日目の CT 検査で、肝臓右葉に 4 個の 1 cm 以下の結節影を認めた (Photo. 1)。全脳放射線療法 (40 Gy/20day) と化学療法 [CPT-11 80 mg (60 mg/m^2) + CDDP 80 mg (60 mg/m^2)] 5 (コース) が施行され、肝臓の転移巣は消失した。術後約 5 年が経過しているが、再発や転移は認めていない。

III. 細胞学的所見

子宮頸部細胞診：壊死性背景に類円形の核をもち、N/C 比が高く、細胞間の結合性の弱い比較的小型の異型細胞が小集塊状あるいは孤立散在性に認められた。クロマチンは顆粒状で、時に腫大した核小体が認められた (Photo. 2)。類内膜癌と断定できる異型細胞集塊は認められなかった。

子宮内膜細胞診：核が濃染し、細胞密度の高い内膜細胞

集塊を多数認めた。細胞の配列は不規則で、重積性を示し、不整形突出像も認められた (Photo. 3)。また、頸部細胞診で認められたと同様の比較的小型の異型細胞の小集塊も混在していた (Photo. 4)。

IV. 組織学的所見

小脳腫瘍：胞体の乏しい異型細胞がシート状あるいは血管周囲に乳頭状を呈して増生していた。著明な出血、壊死を伴い、分裂像が散見された (Photo. 5)。

子宮内膜生検：小脳腫瘍と同様の胞体が乏しい異型細胞がシート状を呈して増生していた。ごく一部 (標本の 5% 以下) に類内膜腺癌を認めた。

子宮：子宮内膜腺に類似した異型細胞が管状、乳頭状あるいは充実性に増生している部分と胞体の乏しい異型細胞がシート状を呈して増生している部分を認めた。両成分

Photo. 5 In histological findings of the cerebellar tumor, tumor cells with scanty cytoplasm showing finely dispersed chromatin and inconspicuous nucleoli (HE stain, $\times 20$).

Photo. 6 Microscopic endometrial examination showing coexistent small-cell carcinoma and endometrioid adenocarcinoma (HE stain, $\times 10$).

Photo. 7 Tumor cells showing immunoreactivity for synaptophysin (Immunostaining, $\times 40$).

が衝突しているようにみえる部分もあるが、低分化な部分と未分化な部分が混在している部分も認められた。小細胞癌と類内膜腺癌との比率は7:3程度で、腺癌は主として腫瘍の辺縁部に存在していた。筋層への浸潤は小細胞癌が主体で、筋層の1/2を越えていなかったが、脈管侵襲を多数認めた (Photo. 6)。

免疫組織化学では、上記のいずれの組織標本でも胞体の乏しい異型細胞は、keratin wide, epithelial membrane antigen が陽性で、neuron-specific enolase, CD56, synaptophysin, chromogranin A が一部の細胞で陽性を示した (Photo. 7)。

V. 考 察

肺外に発生する小細胞癌はまれであるが、頭頸部（喉頭、唾液腺、口腔、舌、鼻腔）、消化管（食道、胃、小腸、大腸、膵臓、胆道）、泌尿生殖器系（膀胱、腎臓、尿管、前立

腺、子宮、卵巣）などほとんどすべての部位での発生が報告されている¹⁾。一般的に急速に局所で増大し、周囲に浸潤するとともに、早期に遠隔転移をきたす侵襲性の強い悪性腫瘍で、多分化能を有する幹細胞から発生すると考えられている。女性生殖器に発生する小細胞癌は女性生殖器に発生する悪性腫瘍の2%以下といわれており、子宮頸部に最も多いが、子宮内膜、卵巣、陰などでの発生も報告されている²⁾。

肺外に発生する小細胞癌の形態学的所見は、肺に発生するものと同様である。一般的に充実性の増生を示すが、索状やロゼット様を呈する部分も認められる。細胞は胞体に乏しい、成熟リンパ球の2、3倍の大きさで、細顆粒状の核クロマチンを示し、核小体はめだたない。多数の分裂像や壊死を伴っている。

免疫組織化学で、neuron-specific enolase, synaptophysin, chromogranin A, CD56などの神経内分泌マーカーが、cytokeratinやepithelial membrane antigenなどとともに陽性を示す。

子宮内膜原発の小細胞癌はきわめてまれで³⁻⁵⁾、53例の英語論文があると報告されている⁶⁾。異常性器出血が初発症状であることが多いが、他臓器への転移による症状で発見されることもある。転移部位としては、陰、子宮付属器、リンパ節、骨、肺、脳などがある⁴⁾。本例では、小脳への転移による神経症状が初発症状であったが、日本における転移性脳腫瘍の全国集計では、子宮癌の転移は3.2%と少ない¹³⁾。われわれが検索できた本邦での子宮体部原発の小細胞癌の報告57例中で、脳転移の記載がみられたのは1例のみであった¹⁴⁾。

子宮内膜の小細胞癌は腺癌、腺扁平上皮癌や悪性ミューラー管混合腫瘍などと混在していることもあり³⁾、本例で

も、類内膜癌と混在していた。まれとは思われるが、子宮内膜癌に小細胞癌の成分が混在する可能性があることを念頭においておかなければ、小細胞癌の成分が少量の場合は内膜細胞診で見逃す可能性があると思われる¹⁾。今回のわれわれの症例では免疫組織化学を施行できなかったため、細胞診では小細胞癌の診断にいたらなかったが、可能であれば免疫組織化学で確認することが望ましい。予後は不良で、2年以上再発を示さない症例の報告はきわめて少なく、小細胞癌の成分の有無は予後の判断に重要と考えられる。本例は遠隔転移を伴っていたにもかかわらず、治療によく反応し、再発もなく術後5年が経過している。

Abstract

Background : Small cell carcinoma of the endometrium is rare, and tumors may be mixed with other endometrial malignancies such as adenocarcinoma, adenosquamous carcinoma, or mixed müllerian tumors. We report a case of endometrial small cell carcinoma mixed with endometrioid adenocarcinoma presenting with cerebellar metastasis.

Case : A 41-year-old woman admitted for a cerebellar tumor was found in histological examination to have suspected metastatic small cell carcinoma. Magnetic resonance imaging (MRI) showed an endometrial tumor and multiple uterine myomas. Cervical cytology showed small atypical cells with scanty cytoplasm and nuclear pleomorphism, while endometrial cytology showed adenocarcinoma cells with mild to moderate atypia and small atypical cells. Histological examination showed small cell carcinoma coexisting with endometrioid adenocarcinoma. Small tumor cells with finely distributed chromatin, inconspicuous nucleoli, and scant cytoplasm showed focal immunoreactivity with neuron-specific enolase, chromogranin A, synaptophysin, and CD56.

Conclusion : Because most subjects with endometrial small cell carcinoma face a dismal prognosis, detection of a small cell carcinoma component by endometrial cytology in endometrial carcinoma is an important prognostic factor.

文 献

1) Frazier, S.R., Kaplan, P.A., Loy, T.S. The pathology of extrapul-

- monary small cell carcinoma. *Semin Oncol* 2007 ; 34 : 30-38.
- 2) Croder, S., Tuller, E. Small cell carcinoma of the female genital tract. *Semin Oncol* 2007 ; 34 : 57-63.
- 3) Abeler, V.M., Kjorstad, K.E., Nesland, J.M. Undifferentiated carcinoma of the endometrium : A histologic and clinical study of 31 cases. *Cancer* 1991 ; 68 : 98-105.
- 4) Huntsman, D.G., Clement, P.B., Gilks, C.B., Scully R.E. Small-cell carcinoma of the endometrium : A clinicopathological study of sixteen cases. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18 : 364-375.
- 5) van Hooften, K.H., Hudck, J.A., Woodruff, J.M., Schriand, M.J. Small cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 1995 ; 24 : 21-29.
- 6) Katahira, A., Akahira, J., Niikura, H., Ito, K., Matsuzawa S., Maki-noda, S., et al. Small cell carcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 2004 ; 14 : 1018-1024.
- 7) Tsujioka, H., Eguchi, F., Emoto, M., Hachisuga, T., Kawarabayashi, T., Shirakawa, K. Small-cell carcinoma of the endometrium : an immunohistochemical and ultrastructural analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 1997 ; 23 : 9-16.
- 8) 福井章正, 今石裕人, 熊谷晴介, 大隈良謙, 大蔵尚文. 子宮体部の類内膜癌と共存した小細胞神経内分泌癌の一症例. *日婦腫瘍会誌* 2003 ; 21 : 347-352.
- 9) 鈴木啓太郎, 福田貴教, 松本直樹, 田部 宏, 森裕紀子, 西井寛・ほか. 子宮より発生した小細胞癌の3例. *日産婦関東連会報* 2004 ; 41 : 3-7.
- 10) 櫻井博文, 上垣外明子, 中島英恵, 森 篤, 保坂典子. 小細胞癌(神経内分泌癌)を伴った子宮体部異所性癌肉腫の1例. *日臨細胞誌* 2004 ; 43 : 299-300.
- 11) 長田憲和, 岩下寿子, 藤谷真弓, 三野直純, 山本嘉昭. 子宮体部原発の小細胞癌と腺棘細胞癌が共存した一例. *日臨細胞誌* 2002 ; 43 : 38-41.
- 12) 乾 泰延, 國見幸太郎, 木村光弘, 平野浩紀. 教訓的症例から学ぶ産婦人科診療のピットフォール 子宮筋腫分娩と診断した類内膜腺癌, 小細胞癌共存子宮体癌Ⅳ期の1例. *臨床産科婦人科* 2008 ; 62 : 1587-1590.
- 13) 松谷雅生. 転移性脳腫瘍. *New Lecture 3/脳腫瘍*. 東京: 篠原出版; 1996. 333-347.
- 14) 伊野塚喜代乃, 矢島正純, 和地祐一, 安藤 索, 岩下光利. 術後早期に脳転移をきたした子宮体部小細胞癌の1例. *日産婦関東連会報* 2008 ; 45 : 280.