症 例

子宮体部原発小細胞癌の 1 例

涌井架奈子¹⁾ 松井 成明¹⁾ 安田 政実⁶⁾ 梶原 博⁵⁾
 伊藤 仁⁴⁾ 村上 優³⁾ 佐藤 慎吉²⁾ 長村 義之⁵⁾

東海大学医学部附属大磯病院病理検査科¹⁾, 同 病理診断科²⁾, 同 産婦人科³⁾,
 東海大学医学部附属病院病理検査技術科⁴⁾, 東海大学医学部基盤診療学系病理診断学⁵⁾,
 埼玉医科大学国際医療センター病理診断科⁶⁾

背景：子宮体部原発小細胞癌の 1 例を経験したので報告する。

症例：62 歳，女性．近医にて悪性腫瘍を疑われ精査加療目的に当院に入院．MRI では大きさ約 4 cm の骨盤内腫瘍を指摘された．生検組織診では採取材料に乏しく判定は困難であったが，子宮内膜細胞診で Class IV，小細胞癌が疑われ摘出術が施行された．子宮内膜細胞診では背景に小型類円形細胞が索状，木目込み細工様配列を呈して出現していた．N/C 比は高く裸核様，クロマチンは細顆粒状に増量していた．本症例の興味深い所見として，原発巣と腹腔細胞診に出現する腫瘍細胞に相違があり，前者は小細胞癌，後者は腺癌細胞が主体として出現していた．組織学的に原発巣をみると腫瘍の大部分は小細胞癌が占拠していたが，卵管口近傍の一部に類内膜腺癌がわずかに存在していた．腹腔細胞診における所見の相違は，腫瘍の占拠部位を原因として腺癌細胞が経卵管的に腹腔内に出現したことが推測された．

結論：子宮体部原発小細胞癌においては，われわれの経験した症例のごとく，原発巣と腹腔細胞診で組織型が乖離することがある．本腫瘍の組織学的性格を認識し，子宮内膜細胞診および腹腔内に出現する腫瘍細胞には留意が必要と考えられた．

Key words : Endometrium, Small cell carcinoma, Adenocarcinoma, Peritoneal cytology, Case report

I. はじめに

子宮体部原発小細胞癌は全子宮悪性腫瘍の約 1% の頻度で発生する比較的まれな腫瘍である¹⁾．発見時にはすでに進行している例が多く，予後はきわめて不良とされる．今回われわれは，子宮内膜細胞診により子宮体部原発小細胞癌を推定しえたものの，術中腹腔細胞診では小細胞癌と様相の異なる腺癌細胞が出現していた 1 例を経験したので報告する．

II. 症 例

症 例：62 歳，女性．
 主 訴：不正性器出血．
 妊娠歴：2 経妊 0 経産．

A case of small cell carcinoma of the endometrium

Kanako WAKUI¹⁾, C. T., I. A. C., Naruaki MATSUI¹⁾, C. T., I. A. C., Masanori YASUDA⁶⁾, M. D., Hiroshi KAJIWARA⁵⁾, M. D., Hitoshi ITOH⁴⁾, C. T., I. A. C., Masaru MURAKAMI³⁾, M. D., Shinkichi SATO²⁾, M. D., Yoshiyuki OSAMURA⁵⁾, M. D., F. I. A. C.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Division of Diagnostic Pathology, ³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Tokai University Oiso Hospital

⁴⁾Division of Diagnostic Pathology, Tokai University Hospital

⁵⁾Department of Pathology, Tokai University School of Medicine

⁶⁾Department of Pathology, Saitama Medical University International Medical Center

論文別刷請求先 〒259-0198 神奈川県中郡大磯町月京 21 の 1 東海大学医学部附属大磯病院病理検査科 涌井架奈子

平成 21 年 2 月 13 日受付

平成 21 年 8 月 17 日受理

Photo. 1 Magnetic resonance imaging showing a 40 mm tumor of the uterine body.

既往歴：甲状腺機能亢進症にて甲状腺摘出。

現病歴：不正性器出血を主訴に近医を受診し、悪性腫瘍を疑われ精査加療目的にて当院に入院。生検組織診では採取材料に乏しく良悪の判定は困難であったが、子宮内膜細胞診では Class IV, 小細胞癌が疑われた。MRI では、大きさ約 4 cm の骨盤内腫瘍を認め (Photo. 1), 臨床的に子宮体癌の診断のもと拡大子宮全摘出術, 両側付属器切除, 骨盤リンパ節廓清, 大網切除が施行された。術中腹腔細胞診は陽性。術後 1 年を経過した現在, 再発転移は認められていない。

III. 細胞学的所見

1. 子宮内膜細胞診所見

エンドサイトにより得られた細胞診標本内には、背景に多数の壊死と大小の細胞集団、索状および木目込み細工様配列を示す細胞集団が観察された (Photo. 2)。これらは小型類円形細胞で構成され、N/C 比は高く裸核様を呈していた。核膜は薄く、クロマチンは細顆粒状に増量、核小体は不明瞭であった。以上の結果から小細胞癌が推定された。また、標本内のごく一部 (3 視野) には高分化型類内膜腺癌に相当する異型細胞も認められていた。

2. 術中腹腔細胞診

炎症性細胞を背景に大小の乳頭状集団が出現していた (Photo. 3)。集団を構成する細胞は比較的豊富な細胞質を有し、核の大小不同、切れ込み・くびれがめだち、大型核小体が観察された。これらの細胞像からは腺癌が推定された。なお、小細胞癌成分の出現はごくわずかであった。

Photo. 2 Endometrial cytology. Tumor cells showing a high N/C ratio and a granular chromatin pattern (a). Characteristic molding of nuclei (b). (Pap. staining, $\times 100$).

Photo. 3 Peritoneal cytology. Tumor cells characteristic of adenocarcinoma (Pap. staining, $\times 100$).

Photo. 4 Gross view of the hysterectomy specimen—a solid tumor occupying the uterine body.

IV. 病理組織学的所見

摘出された子宮腔長は約 7 cm, 腫瘍は約 35×30 mm 大。肉眼的に腫瘍断面は灰白色充実性で一部に壊死を伴っていた (Photo. 4)。組織学的には、腫瘍組織の大部分が小型類円形細胞で構成されていた (Photo. 5a)。これらはびまん性の増殖を示し、筋層深部にまで達しており脈管侵襲や核分裂像 (16 個/10HPF) がめだっていた。また、これらの所見に加え子宮底部卵管口近傍の一部の粘膜上皮 (腫瘍全体の約 3%) には、乳頭状増殖を示す類内膜腺癌が観察された。小細胞癌と類内膜腺癌は隣接するものの明らかな移行像はとらえられなかった (Photo. 5b)。なお、リンパ節および大網転移は認められなかった。

免疫組織化学的に小細胞癌成分は、CD56, chromogranin A, synaptophysin, cytokeratin AE1/3, EMA が陽性, vimentin, LCA, ACTH は陰性であった。また、類内膜腺癌部分は vimentin が陽性, CD56 は陰性であった (Photo. 6, Table 1)。

以上の病理組織学的所見より小細胞癌 (pT3aN0M0 stage IIIa) と診断された。

Photo. 5 Histological findings. Highly atypical SMCC tumor cells arranged in solid nests (a). Tubular and papillary endometrioid adenocarcinoma tumor cells (b). (a: HE staining, $\times 60$, b: $\times 4$).

V. 考 察

子宮体部原発小細胞癌は WHO 分類¹⁾によると肺の小細胞癌に類似した形態を示すまれな腫瘍とされる。一方、本邦取扱い規約²⁾では、明確な記載はされておらず、その他の悪性腫瘍の範疇に位置づけられている。現在、子宮体部原発小細胞癌の組織学的診断基準は、Travis ら³⁾の提唱した肺神経内分泌腫瘍の診断基準を骨子としている。これによると神経内分泌腫瘍はカルチノイド、異型カルチノイド、大細胞神経内分泌癌、小細胞癌に区別され、小細胞癌は高悪性度の腫瘍に位置づけられている⁴⁾。子宮体部原発小細胞癌においては、臨床進行期 I 期の 5 年生存率は約 60% 程度、進行癌での予後はきわめて不良とされる⁵⁻⁷⁾。

前述のごとく、本腫瘍の組織像は肺の小細胞癌に類似した形態を呈する。また、子宮体部原発例においては他の組織型と共存することが多く、異型内膜増殖症、類内膜腺癌、

Photo. 6 Immunohistochemical findings. SMCC tumor cells positive for CD56 (a), chromogranin A (b), synaptophysin (c), and AE 1/3 (d). ($\times 60$).

Table 1 Immunohistochemical findings

	SMCC	EA
CD56	+	—
Chromogranin A	+	—
Synaptophysin	+	—
SSTR2a	—	—
Cytokeratin AE1/3	+	+
EMA	+	+
LCA	—	—
ACTH	—	—
Vimentin	—	+
p53	—	—

+ : positive, — : negative

SMCC : small cell carcinoma, EA : endometrioid adenocarcinoma

腺扁平上皮癌^{5,6,8)}やまれに癌肉腫, 肉腫などとの報告例⁹⁾も見受けられる. 本症例の組織所見においても小型類円形の腫瘍細胞がびまん性の増殖を示し, 広範な壊死, 核分裂像

が高い頻度で観察された. 免疫組織学的にも上皮系マーカー, 神経内分泌系マーカーのそれぞれが発現を示し, 神経内分泌腫瘍と診断された. さらに, 本症例では, これらの部分像として類内膜腺癌が共存していた.

本腫瘍のこれまでの細胞学的報告によると, 1) リンパ球の3~5倍ほどの大きさを示す類円形細胞, 2) N/C比はきわめて高く裸核様, 3) 木目込み細工様の配列, 4) クロマチンは細顆粒状に増量することを特徴^{8~10)}としている. 本症例もこれに一致した細胞所見を示していたが, われわれの術前子宮内膜細胞診の結果は, Class IV, 小細胞癌疑いの診断にとどまっていた. この要因には, 本腫瘍がきわめてまれな腫瘍であること, 小型類円形細胞(子宮内膜間質細胞よりやや大きい程度)で構成されていること, 腺癌細胞に相当する異型細胞の出現がごくわずかであったことがあげられた. また, 鑑別が必要となる他の子宮体部原発性腫瘍と比較しても (Table 2) 腫瘍細胞の大きさ, 出現態度

Table 2 Comparison of cytological findings

Cytological findings/diagnosis disorder	SMCC	ESS	ML
Background	necrosis (tumor)	necrosis (inflammatory)	clear
Cellular pattern	clusters, molding and scattered	clusters, isolated and scattered	isolated, scattered
Cell size	< diameter of 3 lymphocytes	> diameter of 5 lymphocytes	> diameter of 2 lymphocytes
Cellular form	round to oval	round to oval or spindle	round to oval
Nucleus			
Shape	round	round	round
Chromatin	fine granular	fine granular	coarse reticular
Nucleus	absent	present	present
N/C ratio	naked nucleus or >90%	naked nucleus or >90%	varied

SMCC : small cell carcinoma, ESS : endometrial stromal sarcoma, ML : malignant lymphoma (diffuse, large cell type, B-cell phenotype)

に類似点が多く、その細胞判定に躊躇した。したがって本腫瘍を細胞学的に推定する場合、個々の細胞観察に加え、標本内における広範な壊死を指摘し、神経内分泌腫瘍に特徴とされる索状、木目込み細工様配列などの、構造異型に着目することが重要と考えられた。また、今回の症例では細胞診での免疫染色は実施されなかったが、術前組織診による裏づけがない場合、積極的に免疫染色を実施することで、より精度の高い診断につながるものと思われた。

今回われわれの経験した症例において、特に興味深い所見として子宮体部細胞診、腹腔細胞診に出現する腫瘍細胞が、それぞれで異なる様相を示しており、前者は小細胞癌、後者は類内膜腺癌を主体としていた。これらの所見を組織像と対比すると子宮内における腫瘍組織は、大部分が小細胞癌で占拠されているものの、卵管口近傍の粘膜上皮に類内膜腺癌がわずかに認められていた。すなわち、腹腔内にみられた多数の腺癌細胞は、腫瘍の量的因子よりも腫瘍局在に起因し、これらが経卵管的に出現したことが推測された。

以上のように本腫瘍においては、われわれの経験した症例のごとく、原発巣と腹腔細胞診では組織型が乖離することがある。したがって、子宮体部小細胞癌においてはその組織学的性格を十分認識し、内膜細胞診および腹腔細胞診に出現しうる腫瘍細胞に留意することが重要と考えられた。

Abstract

Background : We report a case of small cell carcinoma (SMCC) of the endometrium.

Case : A 62-year-old woman seen for irregular genital bleeding was found in magnetic resonance imaging to have a 40 mm tumor of the uterine body. Endometrial cytology showed nuclei to be small, denuded, and granular, with characteristic molding of the nuclei suggesting SMCC. Peritoneal cytology, however, indicated adenocarcinoma cells were more

predominant than SMCC. The hysterectomy specimen was diagnosed as SMCC combined with minor endometrioid adenocarcinoma. Immunohistochemically, neuroendocrine differentiation of SMCC was proven by chromogranin A and CD56 expression.

Conclusion : The significant difference in cytological patterns between endometrial and peritoneal cytology demonstrate that a variety of tumor cells may be encountered in SMCC.

文 献

- 1) Fattaneh, A. T., Peter, D. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon : IARC press ; 2003.
- 2) 日本産婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 編. 子宮体癌取扱い規約 改訂第2版. 東京 : 金原出版 ; 1996.
- 3) Travis, W. D. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991 ; 15 : 529-553.
- 4) World Health Organization. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. 3rd ed. International Histological Classification of Tumours. Berlin : Springer ; 1999.
- 5) 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.
- 6) Van Hoesen, K. H., Hudock, J. A., Woodruff, J. M., Suhlman, M. J. Small cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 1995 ; 14 : 21-29.
- 7) Proca, D., Keyhani-Rofagha, S., Copeland, L. J., Hameed, A. Exfoliative cytology of neuroendocrine small cell carcinoma of the endometrium. A report of two cases. *Acta Cytol* 1998 ; 42 : 978-982.
- 8) 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1例. *日臨細胞誌* 2004 ; 43 : 38-41.
- 9) 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.
- 10) 梅澤 敬, 野村浩一, 春間節子, 山口 裕, 安田 允, 福永真治. 子宮体部原発神経内分泌性小細胞癌の1例. *日臨細胞誌* 2002 ; 41 : 171-174.