症 例

子宮頸部の小細胞癌

—その細胞学的1例報告と文献的検索—

岐阜大学医学部第1病理学教室¹⁾, 東京都ガン検診センター²⁾武内 康雄¹⁾ 加藤 一夫¹⁾ 田中 卓二¹⁾大林 太¹⁾ 高橋 正宜¹⁾ 藤井 雅彦²⁾

われわれは、子宮頸部に発生した小細胞癌の1例を経験した。

症例は、31歳の主婦で、子宮頸癌 IIb 期の臨床診断により、広汎性子宮全摘術および所属リンパ節の廓清術が施行されたのち、5,000 rad の ⁶⁰Co と化学療法をうけたが、旁大動脈リンパ節に転移し、術後約1年半で死亡した。組織学的には、腫瘍はリンパ芽球様の細胞または、紡錘形の細胞よりなる未分化な癌で、電顕的検索では、neurosecretory-like granule が認められた。細胞診では、腫瘍細胞は小型で、N/C 比が高く裸核状で、きわめて疎な上皮性結合を示していた。また、核は類円形または紡錘形で、核膜の肥厚はみられなかった。

小細胞癌は、きわめて悪性な腫瘍で、本腫瘍の早期診断の重要性が注目された。

Key words : Uterine cervix—Cytology—Small cell carcinoma

検討し、文献的考察も試みた。

1. はじめに

小細胞癌は、おもに肺にみられる悪性腫瘍で Argyrophil cell carcinoma として注目され、特徴的な細胞学的所見や、臨床的不良な予後をとる腫瘍として知られている。しかし組織発生的には、Kultschitzky 細胞起源に関する疑問も再び討論されている。発生はまれに子宮頸部にもみられるという報告が散見されるが^{2,8-11,16,21,26)}、その細胞像に関する報告は少ない¹⁶⁾。われわれは、子宮頸部に発生した小細胞癌を経験したので、その細胞像を

2. 症 例

患者 : 31 歳, 主婦。

主 訴 : 黄色帯下。

家族歴 : 特記事項なし。

既往歴 : 特記事項なし。

月経歴 : 初潮 14 歳, 月経周期は 30 日型で整順。

妊娠歴 : 5 回経妊・3 回経産。

現病歴 : 2 ヶ月前より少量の帯下があり、帯下増量のため某医を受診、子宮頸癌の疑いにて、岐阜大学付属病院産婦人科に紹介入院となった。

入院時所見 : 子宮頸部は癌腫様で、両側の子宮旁組織への浸潤が疑われ、臨床進行期は Stage IIb であった。生化学的検査では異常はみられず、ホルモンの検索はされなかった。

手術時所見 : 腫瘍は 5 × 5 × 6 cm の大きさで、前唇より発生し、上端は内子宮口にまで達していた (写真 1)。腔壁や付属器への浸潤はみられなかったが、両側の所属リンパ節への転移がみられ、広範性子宮全摘術およ

Small cell carcinoma of the uterine cervix — A cytological observation in one case and a review of the literature —

Yasuo BUNAI, M.D., Kazuo KATO, M.D., Takuji TANAKA, M.D., Futoshi OHBAYASHI, M.D. and Masayoshi TAKAHASHI, M.D., F.I.A.C.

1st Department of Pathology, Gifu University School of Medicine

Masahiko FUJII, M.D.

Tokyo Metropolitan Detection Center of Cancer

論文別刷請求先 ☎500 岐阜市司町 40 岐阜大学医学部第1病理学教室 武内康雄

昭和 59 年 2 月 9 日受付

写真1 手術摘出標本

写真2 腫瘍細胞は裸核状で孤立散在性にみられる。核は類円形または楕円形である (Pap. 染色, ×100)

び両側のリンパ節廓清術が行われた。腫瘍の断面には、出血巣や壊死巣が認められた。

術後、患者は 5,000 rad の ^{60}Co の照射と、5-FU や BCM の投与を受けたが、約1年後旁大動脈リンパ節への転移のため再入院し、術後約1年半で死亡した。剖検は行われなかった。

3. 結 果

細胞診所見: 腫瘍細胞は小型で、N/C 比が高く、裸核状であり、淡染性の細胞質が核を縁どる程度にみられるものもあった。細胞は孤立散在性または結合性のきわめて疎な上皮性集団として認められた。核型はほぼ類円形であったが、楕円形のものもみられた。クロマチンは粗顆粒状で、核膜に付着する傾向がみられた。核小体は小さく、好塩基性で、ヘテロクロマチンとの区別が困難であった。核膜の肥厚はみられなかった。背景には壊死物が多くみられ、変性し濃縮した核も多数みられた(写真

写真3 核は類円形でクロマチンは粗顆粒状である。核膜には肥厚はみられない。小さな核小体が数個みられる (Pap. 染色, ×400)

写真4 腫瘍細胞は、薄い血管結合織性の間質に隔てられながら充実性に増殖している (H-E 染色, ×40)

2, 3)。転移したリンパ節の細胞像も同様で、ともに肺の小細胞癌の細胞像に類似していた。

組織像: 腫瘍はリンパ芽球様の腫瘍細胞や、それより大きな紡錘形の腫瘍細胞よりなり、薄い血管結合織性の間質に隔てられた充実性胞巣を形成していた(写真4)。所々に Pseudorosette の形成もみられた(写真5)。Grimelius 染色では少数ながら Argyrophil cell が認められたが(写真6)、Fontana-Masson 染色は陰性で、Argentaffin cell はみられなかった。また、PAS 染色および Alcian-blue 染色は、陰性であった。転移したリンパ節も同様な所見を示した。

超微形態像: 腫瘍細胞は高い N/C を示し、細胞質は乏しかった。細胞の形は不正形で、ときには細長い細胞突起を有していた。核は不正形で、クロマチンは核膜に付着する傾向がみられた。デスモゾームもみられたが、発達は悪かった。細胞質内には豊富なりボゾームがみら

写真 5 Pseudorosette の形成がみられる (H-E 染色, $\times 400$)

写真 6 好銀性顆粒がみられる (Grimelius 染色, $\times 400$)

写真 7 腫瘍細胞は小型で不正形である。核は不正形で、ヘテロクロマチンが核膜にくっついている ($\times 4,000$)

れ、ときには多数のミトコンドリアや、大きなゴルジ装置もみられたが、粗面小胞体の発達はきわめて悪かった (写真 7, 8, 9)。また、ときには、多数のマイクロフィラメントがみられるとともに、細胞の辺縁や、細胞突起内には、50-110 m μ の限界膜に囲まれた neurosecretory-like granule もみられた (写真 8, 9)。

4. 考 案

小細胞癌はおもに肺に発生する腫瘍であるが、近年、肺以外の臓器にも発生することが知られてきた。

本腫瘍は、カルチノイドなどとともにセロトニンや ACTH、カルシトニンなどの、多様なホルモンを分泌す

る異所性ホルモン産生腫瘍として注目されている。ホルモン産生腫瘍はアミンを産生し、FIF (formaldehyde induced fluorescence) を示し、好銀性顆粒や嗜銀性顆粒を有するとともに、電顕的には neurosecretory-like granule を持つことが知られている。Pearse¹⁷⁾ は、アミンを含有し、FIF を示す細胞群を共通の性格と発生を有する APUD series の細胞群と考えた。APUD series とは Amine content and/or Amine Precursor Uptake and Decarboxylation の能力を持つ細胞群で、このような APUD series の細胞のうち、副腎の髄質細胞などは、neural crest より発生することが知られている。Pearse^{17,18)} はこれら APUD series の細胞は neural crest (neuroectodermal cell) から発生すると考え、カルチノ

写真 8 neurosecretory-like granule がみられる (×10,000)

写真 9 細胞突起内に多数の neurosecretory-like granule がみられる (×10,000)

イドや小細胞癌を Apudoma つまり neural crest (neuroectodermal cell) から発生した APUD series の細胞の腫瘍と考えた^{18,19)}。一方、藤田⁶⁾は、Pearse の APUD series の概念をより拡大した Paraneuron という概念を提唱した。これは、Pearse の APUD series が、アミン代謝を指標としているのに対して、通常は neuron とみなされないが、機能や構造・代謝などの面で neuron と

共通する性格を有する細胞群を示す概念で、その発生起源は、neuron と同じ (i.e. neuroectodermal origin) と考えた。しかし、APUD series (Paraneuron) とみなされる細胞のうちのいくつかの細胞については、内胚葉性の細胞から発生するという報告もみられ^{3,4,20)}、消化管や呼吸器系の臓器から発生するカルチノイドや小細胞癌の発生を内胚葉性の組織に求めるものもある²³⁾。

子宮頸部での本腫瘍の発生に関しても、建石ら²⁶⁾によれば、54 例中 19 例に、また Fox ら⁵⁾によれば、120 例中 2 例に、Argyrophil cell (APUD cell) が認められており、この細胞を発生母地と考えるものもある^{2,10,16,26)}。しかし、結腸の Argentaffin cell (APUD cell) は Stable で、その再生が未熟な上皮より起こるという報告³⁾などから考えると、松山ら¹¹⁾の、子宮頸部の小細胞癌は、多分化能を有する未熟な上皮から発生するという考えも妥当なものと思われる。

臨床的には、本例が、術後短期間のうちに再発し、不幸な転機をとったように、小細胞癌は、一般に腺癌や扁平上皮癌に比べ、予後の悪い腫瘍と考えられており、従来の子宮頸癌の分類とは区別した方がよいという考えもみられる²³⁾。

治療としては、一般に手術がなされているが、摘出不能例に対しては、放射線療法や化学療法がなされている^{2,8,10,11,21,26)}。肺の小細胞癌では、この腫瘍がきわめて早期より遠隔転移をきたし、全身性疾患となりやすいことより、強力な化学療法が行われてきたが、化学療法において、完全寛解が得られないと治癒が望めないことより、外科的切除術や放射線治療の局所的治療法の併用が重視されるようになってきている¹⁵⁾。子宮頸部の小細胞癌でも、局所的療法に加え、強力な化学療法が併用されるべきであるという意見もある⁹⁾。

現在、子宮頸部の組織分類では、WHO 分類²⁷⁾でも、子宮頸癌取り扱い規約²⁴⁾においても小細胞癌は独立して分類されていない。そのため、組織学的には、小細胞癌と診断すべきものが Small cell non-keratinizing carcinoma と診断されたり⁸⁾、ときには、Undifferentiated carcinoma と診断されることもあると思われる。また、肺では小細胞癌のなかに角化や腺管の形成のある腫瘍は、中間細胞型に分類されており^{14,28)}、小細胞癌の 14% ぐらいを占めるという報告もみられる¹²⁾。今回、われわれが経験した子宮頸部の小細胞癌の症例では、他の組織像を有する癌腫の混在はみられなかったが、腺癌や扁平上皮癌の像を示す部位のある例も報告されており^{12),26)}、このような腫瘍の取り扱いも問題になると思われる。また、子宮頸部には、Apudoma の 1 種であるカルチノイドが発生することが知られている^{1,13)}。カルチノイドは小細胞癌とよく似た組織像を示すが、細胞像はあまり異型性が強くなく、臨床的にもやや異なった経過をとる腫瘍である。Albores-Saavedra ら¹⁾は、彼らの症例を Well differentiated carcinoid と Poorly differentiated carcinoid に分類し、それぞれの臨床経過に違いがあると報告しているが、彼らのいう Poorly differentiated car-

cinoid とは、小細胞癌に類似したものである。またカルチノイドとして報告されているものには、細胞学的には小細胞癌と考えたほうがよい症例もみられる²²⁾。予後や治療方法が違うことなどを考えると、小細胞癌をカルチノイドと診断するのは、不適当と考えざるを得ないと思われる。

子宮頸部の小細胞癌の細胞像についての報告は少ないが¹⁶⁾、肺ではその細胞像が詳しく述べられている²⁵⁾。本症例では、腫瘍細胞は小型で、N/C 比が高く裸核状で、きわめて疎な結合性を示していた。また、核は類円形ないし楕円形で、核膜の肥厚はみられなかった。この所見は、大内ら¹⁶⁾の報告に一致しており、肺の小細胞癌の診断においても重要な所見とされている²⁵⁾。他臓器では、Horai ら⁷⁾が食道の小細胞癌の細胞像を報告しているが、他の多くの臓器に小細胞癌が発生することが知られており⁹⁾、他臓器の細胞診においても、以上の細胞像に留意すべきであると思われる。

もちろん、小細胞癌の診断には、細胞像のほかに、組織像や Grimelius 染色、電顕的観察が必要であるが、その特徴的な細胞像により、早期に細胞診にて小細胞癌をスクリーニングすることは、後の確定診断や治療に有益であると思われる。

5. む す び

子宮頸部に発生した小細胞癌の 1 例を報告し、その細胞像および臨床学的・病理学的意義について、若干の文献的考察を加えた。

Summary

Small cell carcinoma is a rare tumor in the uterine cervix. A 31 year-old Japanese woman complaining of yellow flow was diagnosed as stage IIb carcinoma of the uterine cervix. In spite of radical hysterectomy accompanied by radiation and chemotherapy, the patient died of recurrence of tumor one and half years after the operation. Histologically tumor was composed of small undifferentiated cells with oval hyperchromatic nuclei and scant cytoplasm. The nests of tumor cells were separated by thin fibro-vascular stroma. Pseudorosette formation was also seen. A few argyrophil tumor cells were identified by the Grimelius stain. By the ultrastructural study, neurosecretory-like granules measuring about 100 nm were also observed. Cytology of the tumor was identical with that of small cell carcinoma of the lung. The

cytoplasm was scant in amount and poorly stained. The nuclear chromatin was coarsely granular and the nuclear rim was fairly thin. The nucleoli were hardly distinguished from prominent karyosomes.

This tumor underwent a grave clinical course like pulmonary small cell carcinoma. Though histological, histochemical and ultrastructural studies are necessary to diagnose small cell carcinoma, cytological attention to detect is lymphoma-like, small naked, hyperchromatic cell important for the early detection of such a highly and malignant tumor.

文 献

- 1) Albores-Saavedra, J., et al.: Carcinoid of the uterine cervix, *Cancer*, 38: 2328~2342, 1976.
- 2) Bruge, M.A., et al.: Small cell tumor of cervix with neuroepithelial features, *Cancer*, 43: 1138~1145, 1979.
- 3) Chang, W.W.L. and Leblond, C.P.: Renewal of epithelium in the descending colon of the mouse, *Ame. J. Anat.*, 131: 101~110, 1971.
- 4) Cheng, H. and Leblond, C.P.: Origin, differentiation, and renewal of four main epithelial cell types in the mouse small intestine V, *Amer. J. Anat.*, 141: 537~562, 1974.
- 5) Fox, H., et al.: Argyrophil and argentaffin cells in the female genital tract and ovarian mucous cysts, *J. Path. Bact.*, 88: 479~488, 1964.
- 6) Fujita, T.: Concept of Paraneurons, *Arch. hist. jap.*, 40 Suppl.: 1~12, 1977.
- 7) Horai, T., et al.: A cytologic study on small cell carcinoma of the esophagus, *Cancer*, 41: 1890~1896, 1978.
- 8) Jones, H.W., et al.: Small Cell Non-keratinizing Carcinoma of Cervix Associated with ACTH Production, *Cancer*, 38: 1629~1635, 1976.
- 9) Levenson, R.M.Jr., et al.: Small Cell Carcinoma Presenting as Extrapulmonary Neoplasm: Sites of Origin and Response to Chemotherapy, *J.N.C.I.*, 67: 607~612, 1981.
- 10) Lojek, M.A., et al.: Cushing's Syndrome with Small Cell Carcinoma of the Uterine Cervix, *Amer. J. Med.*, 69: 140~144, 1972.
- 11) Matsuyama, M., et al.: Argyrophil cell carcinoma of the uterine cervix with ectopic production of ACTH, β -MSH, serotonin, and amylase, *Cancer*, 44: 1813~1823, 1979.
- 12) Matthews, M.J. and Gazdar, A.F.: Lung Cancer I, 283~306, Martinus Nijhoff, The Hague, 1981.
- 13) Mullins, J.D., et al.: Cervical Carcinoid ("Argyrophil Cell" Carcinoma) Associated with an Endocervical Adenocarcinoma, *Cancer*, 47: 785~790, 1981.
- 14) 日本肺癌学会編: 肺癌取り扱い規約(改訂第2版), 77~84, 金原出版, 東京, 1982.
- 15) 太田満夫・他: 切除された肺小細胞癌の治療成績, *肺癌*, 22: 459~466, 1982.
- 16) 大内和子・他: 細胞診で推定し, 電顕的検索で確診した子宮頸部 oat cell carcinoma の1例, *日臨細胞誌*, 20: 572~577, 1981.
- 17) Pearse, A.G.E.: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept, *J. Histochem. Cytochem.*, 17: 303~313, 1969.
- 18) Pearse, A.G.E.: Neurocristopathy, neuroendocrine pathology and the APUD concept, *Z. Krebsforsch.*, 84: 1~18, 1975.
- 19) Pearse, A.G.E., et al.: Polypeptide hormone producing by "Carcinoid" Apudomas and their relevant cytochemistry, *Virchows Arch. B Cell Path.*, 16: 95~109, 1974.
- 20) Pictet, R.L., et al.: The Neural Crest and the Origin of the Insulin-Producing and Other Gastrointestinal Hormone-Producing Cells, *Science*, 191: 191~192, 1976.
- 21) Richard, P., et al.: Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix: Implications for Staging and Therapy, *Gynecologic Oncology*, 12: 120~128, 1981.
- 22) 坂本康紀・他: 子宮頸部 carcinoid tumor (Argyrophil cell carcinoma) の1例—その細胞像について—, *日臨細胞誌*, 22: 459~466, 1982.
- 23) Sidhu, G.S.: The Endodermal Origin of Digestive and Respiratory Tract APUD Cells, *Am. J. Pathol.*, 96: 5~20, 1979.
- 24) 子宮頸癌取り扱い規約編集会: 子宮頸癌取り扱い規約とその解説, 33~35, 金原出版, 東京, 1982.
- 25) Takahashi, M.: Color Atlas of Cancer Cytology, 2nd ed., 309~311, Igaku Shoin, Tokyo-New York, 1981.
- 26) Tateishi, R., et al.: Argyrophil Cell Carcinomas (Apudomas) of the Uterine Cervix, Light and Electron Microscopic Observations of 5 Cases, *Virchows Arch., A Path. Anat. and Histol.*, 366: 257~274, 1975.
- 27) World Health Organization: Histological Typing of Female Genital Tract Tumors, WHO, Geneva,

1975.

of Lung Tumors (Revision), WHO, Geneva, 1977.

28) World Health Organization : Histological Typing