症 例

子宮頸部 carcinoid 腫瘍の1例

——細胞診, 組織診, 電顕所見について——

広島大学医学部産科婦人科教室

岩沖 靖久 野河 孝充 勝部 泰裕 藤原 篤

子宮頸部原発 carcinoid 腫瘍は比較的少なく, その細胞診, 組織診, 電顕像についての総合的な報告はまだわずかである. 今回われわれは, 細胞診で頸部腺癌と考え, 摘出物の組織診で carcinoid 腫瘍と判明した症例を経験したので報告する. 症例は31歳の主婦で, 接触出血を訴え受診. 初診時の内診で子宮腔部前唇に拇指頭大の易出血性ポリープ状腫瘍を認め, 子宮頸癌 Ib 期の診断のもとに拡大単純子宮全摘術を施行した. 子宮頸部擦過細胞診では, 腫瘍細胞は散在性ないし集塊状に出現していた. 核は比較的小型で類円形から楕円形を示し, 大小不同は軽度で核縁は比較的平滑, 肥厚も著明でなく, 顆粒状ないし細顆粒状の chromatin pattern を認め, 核小体は1ないし数個認めたが特徴的ではなかった. 腫瘍細胞の N/C 比は大きく, 細胞質は light green で比較的少なく細胞境界は不明瞭で, 頸部腺癌と判定した. 摘出物の病理組織像は, H-E 染色で好酸性の胞体をもつ小型異型細胞が充実性胞巣状に増殖し, rosette 形成を認めた. Masson-Fontana 染色は陰性であったが, Grimelius 染色では細胞質内に微細な好銀顆粒が染色され, 電顕での検索で境界膜を有する神経分泌顆粒が認められ, 子宮頸部原発の低分化型 carcinoid 腫瘍と診断された.

Key words : Uterine cervix——Cytology——Carcinoid tumor——Case report

は じ め に

carcinoid 腫瘍は Oberndorfer¹⁶⁾ の報告以来, 消化管以外にも気管支あるいは泌尿生殖器までのさまざまな場所に発生することが報告されている^{1,2,5~7,9,10,12,19,20)}. しかしながら子宮頸部原発 carcinoid 腫瘍の報告例^{1,9,12,19)}は少なく, その組織由来, 発生頻度, 細胞診所見, あるいは産生する amine および peptide hormone, 予

後などに関して不明な点も多い. 今回われわれは, 細胞診で頸部腺癌を考え, 摘出物の組織診断で carcinoid 腫瘍と判明した症例を経験したので細胞診, 組織診, 電顕像を中心に報告する.

症 例

患 者 : 有○裕○, 31 歳, 主婦.

主 訴 : 接触出血.

家族歴, 既往歴 : 特記すべきことなし.

月経歴 : 初潮 13 歳, 周期 26 日型, 整, 持続 6 日間, 月経障害なし.

妊娠歴 : 妊娠 6 回, 分娩 2 回, 人工流産 2 回, 自然流産 2 回.

現病歴 : 昭和 58 年 11 月 12 日接触出血を認めたため某婦人科受診し, 子宮頸部擦過細胞診にて Class III, 11 月 15 日子宮頸部組織診にて squamous cell carcinoma の診断を受け, 当科を紹介受診した.

A case of the cervical carcinoid tumor——Cytologic, histologic, and electromicroscopic study——

Yasuhisa IWAOKI, M.D., Takayoshi NOGAWA, M.D.,
Yasuhiro KATSUBE, M.D., and Atsushi FUJIWARA, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima, Japan

論文別刷請求先 ☎734 広島市南区霞 1 の 2 の 3 広島大学医学部産科婦人科教室 岩沖靖久

昭和 60 年 4 月 26 日受付

昭和 60 年 10 月 11 日受理

図1 初診時の colposcopy 所見 (×6)
子宮頸部より突出する拇指頭大の腫瘍表面に斑点状白色上皮および樹枝状に走る血管網を認める

図2 摘出標本
子宮頸部前唇に局限した腫瘍を認める (▶)

昭和58年12月24日初診時、身長151cm、体重43.5kg、栄養状態は良好で、下痢、便秘、皮膚紅潮などの症状は認められなかった。内診では子宮体部は鶏卵大・表面平滑で両側付属器には特に異常を認めなかったが、子宮腔部は超鳩卵大で前唇に拇指頭大で易出血性のポリープ状腫瘍を認め、同部の擦過細胞診および組織生検を行った。colposcopyでは腫瘍表面に数箇所斑点状白色上皮を認め、腺管開口をもった白色上皮もみられた。また、大小さまざまな樹枝状に走る豊富な血管像があり、これらの所見は腫瘍部に局限していた(図1)。

昭和59年1月5日入院。術前の諸検査では特に異常なく、1月12日子宮頸癌Ib期の診断のもとに拡大単純子宮全摘術および両側骨盤リンパ節廓清術を施行した。開腹所見では子宮体部および付属器には異常なく、腫瘍は子宮頸部に局限しており(図2)、摘出リンパ節の病理組織学的検索でも転移は認めなかった。現在術後14ヵ月経過したが再発の徴候なく、外来にて経過観察中である。

図3 初診時の子宮頸部擦過細胞診 (Papanicolaou 染色, ×400)
比較的小型の異型細胞が集簇性に存在する

図4 初診時の子宮頸部擦過細胞診 (Papanicolaou 染色, ×1,000)

核は円形ないし楕円形で顆粒状の chromatin pattern を示し、細胞境界は不明瞭な N/C 比の高い小型異型細胞の小集塊

細胞診所見：初診時の子宮頸部擦過細胞診では、赤血球が散在する比較的清い背景のなかに、集塊状ないし散在性に異型細胞が出現していた(図3)。これら異型細胞は約15~20 μ の大きさで、核は約10~15 μ 程度と N/C 比は高く、比較的小型で類円形から楕円形を示し、大小不同は軽度認められた。核縁は一部の異型細胞で軽度凹凸を認めたが、多くの場合比較的平滑で肥厚も著明でなく、chromatin pattern は細顆粒状ないし一部顆粒状を呈しており、核小体も著明ではないが、1ないし数個認められた(図4)。細胞質は淡く light green で乏しく、細胞境界は不明瞭で、これらの所見から頸部腺癌と判定した。

光顕所見：摘出標本の H-E 染色では、腫瘍部に好酸性の胞体をもつ小型異型細胞が充実性、胞巣状に増殖し、rosette 形成が認められた(図5)。間質により境された各胞巣辺縁には1層の細胞層がみられ、この細胞の核は胞巣内部の細胞に比べて小型で濃染していた。また、細

図 5 腫瘍の病理組織像(H-E 染色, ×100)

小型異型細胞が充実性, 胞巣状に増殖しており, 散在性に rosette 形成を認める

胞質も少なく強い好酸性を示し, 胞巣内部の大半の異型細胞は, 辺縁部細胞層に比べてやや大きく, 細胞形も多様形となり約 $15\sim 20\mu$ 程度の大きさを示していた (図 6). Grimelius 染色では好銀性顆粒が間質側の細胞に比較的多く局在して認められ, 胞巣内部の細胞では好銀性顆粒の含有量は個々の細胞間に差があり, 比較的びまん性に細胞質内に分布していた (図 7). Masson-Fontana 染色は陰性で, 本症例は好銀反応陽性, 銀還元反応陰性と判明した. 同時に PAS 染色, alcian blue 染色を施行したがいずれも陰性であった. 以上の所見より子宮頸部原発の低分化型 carcinoid 腫瘍と診断された.

蛍光顕微鏡所見: V 励起 ($410\sim 420\text{ nm}$) を行いニコン 460 (黄色) 吸収フィルターを用いて観察した結果, 胞巣状に増殖した腫瘍細胞巣辺縁の一部の細胞に serotonin の黄色蛍光が認められた.

電顕所見: ホルマリン固定標本より電顕試料を作製したため, 細胞内小器官が不明瞭ではあるが, 腫瘍細胞の核は類円形, 辺縁不整で軽度の凹凸を示していた. 細胞質内には直径約 $130\sim 400\text{ nm}$ の大きさで, 種々の電子密度をもった限界膜を有する円形の神経分泌顆粒が認められた. 顆粒の数についても多く含む細胞からほとんど存在しない細胞までさまざまであり, Grimerius 染色での所見に一致していた (図 8, 9). 細胞質内には比較的豊富な rER, Golgi 装置, mitochondria, microfilament を認め, 細胞間にはまばらに desmosome がみられた (図 9).

考 察

carcinoid 腫瘍は 1907 年 Oberndorfer¹⁶⁾ により腸管に発生した特異的な病理組織構造をもつ低悪性腫瘍とし

図 6 腫瘍の病理組織像 (H-E 染色, ×400)

胞巣内部に明瞭な rosette 形成を認め, 個々の細胞は多様形を示している

図 7 腫瘍細胞の病理組織像 (Grimelius 染色, ×400)

個々の腫瘍細胞細胞質内に微細な銀粒子を認め, 特に胞巣周辺部に多くみられる

て命名され, 現在では amine ないし peptide hormone 産生による特異的症候を示す例や, 遠隔転移例も存在することがわかっている. 発生部位に関しても消化管以外に気管支, 肺より泌尿生殖器にまで及ぶ分野で報告^{1,2,5~7,9,10,12,19,20)} されており, Masson¹³⁾ が示唆した神経堤由来とする考え方では説明できなくなっている. carcinoid 腫瘍の報告例の大半は内胚葉系由来の組織に発生しているが, 卵巣や子宮頸部原発例など中胚葉系の組織にも発生している^{1,2,7,9,12,19)}. 建石ら²⁴⁾ は子宮頸部に argyrophil cell が存在しており, これが carcinoid 腫瘍などの argyrophil cell carcinoma の発生母体であると述べている. 1968 年 Pearse は peptide hormone 産生細胞を神経堤由来の一群の細胞と考え, APUD (amine precursor uptake and decarboxylase) 系細胞という名称を提唱した. 現在では APUD 系腫瘍 (APUDoma) は甲状腺髄様癌³⁾ などのような神経堤由来以外の組織にも発生するとされ, 好銀性または銀還元性, ときに両者とも陰性でも電顕では神経分泌顆粒を認める amine ない

図 8 腫瘍の電顕像 (×4,000)

細胞質内に種々の電子密度を有する直径約 130 から 400 nm の円形の神経分泌顆粒を多数認める

図 9 腫瘍の電顕像 (×10,000)

細胞質内に多数の神経分泌顆粒が存在しており, microfilament (→), mitochondria もみられる.
細胞間にはまばらに desmosome (▶) を認める

し peptide hormone 産生細胞を総称する言葉として使われ^{8,18,25)}, carcinoid 腫瘍もこのなかに含まれている。一方、藤田らはこれら腫瘍が neuron と多くの共通点をもつことを指摘し, paraneuron なる概念を唱え, paraneuron という呼び方を推奨している。このように本腫瘍の組織発生についてはいまだ不明な点が多いといわざるを得ない。

子宮頸部原発 carcinoid 腫瘍の発生頻度については, Albores-Saavedra ら¹⁾は子宮頸部悪性腫瘍 3,507 例中 12 例 (0.34%) と報告しているが, 建石ら²³⁾は Grimelius 染色により子宮頸部進行癌 97 例中 5 例 (5.2%) に argyrophil tumor cell がみられたと述べており, 好銀染色を併用しながら検索すれば現在よりも発見率は高まるものと考えられる。

症状については現在までのところ, 子宮頸部原発 carcinoid 腫瘍で臨床的に下痢, 皮膚紅潮など amine および peptide hormone 産生による特異的症状を示した症例は転移を起こした症例^{11,14)}に多く, 初期癌では特異的症状を示す症例はわれわれの調べた範囲ではみあたらなかった。したがって内分泌腫瘍としての性格を有する子宮頸部 carcinoid 腫瘍ではあるが, その早期発見のためには常に本腫瘍の存在を考慮して細胞診および生検による詳細な検索は欠くことができないものである。

子宮頸部 carcinoid 腫瘍の細胞診所見に関する報告は少なく, 本邦においては建石²⁴⁾, 坂本¹⁹⁾らの報告をみるに過ぎないが, これらに共通する細胞診所見の特徴を要約すると, ① 細胞配列は孤立性ないし集塊状に存在する, ② 核は比較的小型で円形ないし楕円形であり大小不同は著明でない, ③ クロマチンは細顆粒状, とくに粗顆粒状で核小体は著明でない, ④ 細胞質は乏しく N/C 比が高く light green に淡染し, 胞体の境界は不明瞭であることの 4 点があげられており, われわれの所見もこの 4 項目をすべて満たしていた。さらに子宮頸部 APUDoma (argyrophil cell tumor) の細胞診所見については, 大内¹⁷⁾, 武内²²⁾, 田崎²⁵⁾らが報告しており, 組織型を反映して carcinoid 腫瘍の場合よりもいっそう未分化の傾向を示し, 腫瘍細胞の散在傾向が強く, クロマチンもより粗大となり, N/C 比はさらに高くほとんど裸核に近いと述べている。以上により carcinoid 腫瘍および APUDoma の細胞診所見は低分化腺癌ないし小細胞性未分化癌類似の所見を呈することが推察され, 小型の低分化型悪性細胞と推定される場合には常に本腫瘍との鑑別に注意を払わねばならないことが貴重な教訓として経験された。

carcinoid 腫瘍の組織型は, 気管支および消化器の 62

症例を検討した曽我ら²⁰⁾によると, A 型 (充実性胞巣状), B 型 (索状または吻合状リボン構造), C 型 (管状, 小葉状またはロゼット状), D 型 (低分化型), 混合型の 5 型に分類されている。このうち 27 例が混合型で最も多く, ついで A 型 14 例, B 型 13 例となっている。われわれの症例は充実性胞巣状に発育した病巣内にところどころに rosette 構造を認め, 曽我の分類の D 型 (低分化型) に相当していた。子宮頸部 carcinoid 腫瘍の場合も, 組織学的分化度は高分化型から低分化型まで存在し, 組織学的形態も多様であることが首肯される。すなわち, 曽我の分類の混合型に相当する報告^{6,9,12,14,19)}が多いが, D 型 (低分化型) の報告^{11,15)}もみられ, 混合型にあたる症例を構成型別にみても A 型から D 型まであらゆる型が認められている。carcinoid 腫瘍の診断のために好銀反応および銀還元反応が行われるが, 子宮頸部 carcinoid 腫瘍において銀還元反応が陽性¹²⁾あるいは両者とも陰性と述べた報告は少なく, 大半が好銀反応陽性と報告^{1,6,19)}している。曽我²¹⁾は 106 例の carcinoid 腫瘍のうち好銀反応を Silver-Munger 法で行い, 反応陰性例は 39.6% との結果を得ており, Grimelius 法で行った場合には Silver-Munger 法に比較して反応陰性例は減少し陽性例が増加するであろうと述べている。

carcinoid 腫瘍の診断に電顕的に神経分泌顆粒を証明することも欠くことができない検査である。この顆粒は限界膜を有し, 球形のものが多く直径は約 100~300 nm とする報告^{15,24)}が多く, 桿状の顆粒も証明されている¹⁴⁾。神経分泌顆粒以外に認められる細胞内小器官として豊富な microfilament や microtubule が存在するといわれており, 細胞間の desmosome 結合は上皮細胞に比して少ないといわれている²⁴⁾。われわれの症例はホルマリン固定標本よりのもどし電顕所見であり, 微細な所見については明確さを欠いていると考えられるが, 直径 130~400 nm の主として球形の限界膜を認める神経分泌顆粒があり, rER, Golgi 装置も比較的良好に発達し分泌細胞の特徴を示した。さらに microfilament, mitochondria を認め, 細胞間にまばらに desmosome が認められた。

従来消化管および気管支に発生した carcinoid 腫瘍の予後は比較的良好と考えられていたが, Godwin ら⁵⁾によると 5 年生存率は虫垂原発の場合で 99%, S 状結腸の場合 33% とかなりの差があり, Hadju ら⁷⁾によると carcinoid 腫瘍を浸潤方向により垂直方向と水平方向に 2 大別したところ, 腫瘍浸潤が垂直方向に向かう場合は 85% に転移がみられ 65% が腫瘍死し, 水平方向に浸潤した場合より明らかに予後不良と述べている。Johnson ら¹⁰⁾によれば平均生存期間は carcinoid 腫瘍の組織型に

よって異なり, 混合型はほぼ2.5年で未分化型は0.5年と予後不良であることが報告されている。しかし子宮頸部carcinoid腫瘍の予後に関してはまだその症例数^{1,12,15)}が少ないため, いまだ明らかではないが, Albores-Saavedra ら¹⁾が, 12例の子宮頸部carcinoid腫瘍について報告し, 高分化型と未分化型の各6例について検討したところ, 未分化型の方が予後不良であり, 追跡調査を行った9例中6例が死亡していたと報告しているように, 子宮頸部carcinoid腫瘍は虫垂carcinoid腫瘍などより予後不良と考えられる。

最近報告例の多い子宮頸部APUDomaの予後に関してはMatsuyama ら¹⁴⁾によれば, 子宮頸部未分化癌8例中4例に神経分泌顆粒および豊富なargyrophil cellを認め, 神経分泌顆粒を認めない残りの4例に比して予後が悪かったと述べている。建石ら²⁴⁾も子宮頸部嗜銀細胞癌6例(I期5例, II期1例)の手術症例中3例が術後5年以内に再発死亡したと報告しており, 子宮頸部APUDomaの予後も不良と推定される。

む す び

子宮頸部原発carcinoid腫瘍の1症例を経験したので細胞診, 組織診, 電顕所見について検討した。細胞診所見は低分化腺癌あるいは未分化癌に共通する特徴を有し, APUDomaの細胞診所見よりは分化度の高い所見であった。組織診ではrosette形成を示し, Grimelius染色および電顕的観察により確定診断に至り, 蛍光顕微鏡にてserotoninを確認した。他臓器原発例よりも予後不良の例が多い子宮頸部原発carcinoid腫瘍においても細胞診, 組織診, Grimelius染色, 電顕の一連の検索により, 初期病変における診断が可能となりうることが経験された。

稿を終えるにあたり, 蛍光顕微鏡所見についてご指導, ご教示を頂いた広島大学総合科学部・難波紘二教授, 呉共済病院臨床病理科・井藤久雄先生に深謝いたします。

Summary

A case of 31-year-old woman with primary carcinoid tumor of the uterine cervix was reported. Carcinoid syndrome was not observed in her clinical course. She had received the operation with the diagnosis of clinical stage Ib. The cervical Papanicolaou smear revealed round or oval-shaped small atypical cells, these atypical cells were scattered or clustered. The nuclei indicated high

N/C ratio and granular chromatin-pattern. The basophilic cytoplasm was formy and scanty, and the cell borders were vague. Histologically, this case was characterized by the formation of solid nest with rosette structure and revealed positive argyrophil reaction but negative argentaffin reaction. Ultrastructurally, numerous round neurosecretory granules were observed in cytoplasm and the diameter of the granules were ranged from 130 nm to 400 nm. The prognosis of cervical carcinoid tumor is thought to be worse than the other sites of carcinoid tumor. For this reason, preoperative correct diagnosis is recommended by cytological and histological examination including Grimelius stain and electromicroscopic observation.

文 献

- 1) Albores-Saavedra, J., et al.: Carcinoid of the uterine cervix—Additional observation on a new tumor entity—, *Cancer*, 38: 2328~2342, 1976.
- 2) Fox, H., et al.: Argyrophil and argentaffin cells in the female genital tract and in ovarian mucinous cysts, *J. Path. Bact.*, 88: 479~488, 1964.
- 3) 藤本吉秀・他: 甲状腺髄様癌, *臨床科学*, 13: 1354~1361, 1977.
- 4) 藤田恒夫: パラニューロンとAPUD系, *臨床科学*, 13: 1403~1406, 1975.
- 5) Godwin, J.D.: Carcinoid tumor—An analysis of 2,837 cases—, *Cancer*, 36: 560~569, 1975.
- 6) Habib, A., et al.: Carcinoid of the uterine cervix—A case report with light and electron microscopic studies—, *Cancer*, 43: 535~538, 1979.
- 7) Hadju, S.I., et al.: Carcinoid tumors—A study of 204 cases—, *Am. J. Clin. Pathol.*, 61: 521~528, 1974.
- 8) 服部正次・他: 肺のAPUDOMA, *臨床科学*, 13: 1347~1353, 1977.
- 9) 井上正樹・他: 腺および扁平上皮癌成分を伴う子宮頸部carcinoidの1症例, *日臨細胞誌*, 23: 455~460, 1984.
- 10) Johnson, L.A., et al.: Carcinoids—The association of histologic growth pattern and survival—, *Cancer*, 51: 882~889, 1983.
- 11) Jones, H.W., et al.: Small cell nonkeratinizing carcinoma of the cervix associated with ACTH production, *Cancer*, 38: 1629~1635, 1976.
- 12) 勝部泰裕・他: Serotonin陽性の子宮頸部原発Carcinoid tumorの1例, *癌の臨床*, 30: 198~204, 1984.
- 13) Masson, P.: Carcinoids (argentaffin cell tumors) and nerve hyperplasia of the appendicular mucosa, *Am.*

- J. Path., 4: 181~212, 1928.
- 14) Matsuyama, M., et al.: Argrophil cell carcinoma of the uterine cervix with ectopic production of ACTH, β -MSH, serotonin, histamin, and amylase, *Cancer*, 44: 1813~1823, 1979.
 - 15) 三輪淳夫・他: 子宮頸部に発生したいわゆる悪性 apudoma の1剖検例, 癌の臨床, 27: 178~184, 1981.
 - 16) Oberndorfer, S.: Karcinoide Tumoren des Dunndarms, *Frankfurt Z. Path.*, 1: 426~432, 1907.
 - 17) 大内和子・他: 細胞診で推定し, 電顕的検索で確診し得た子宮頸部 oat cell carcinoma の1例, 日臨細胞誌, 20: 572~577, 1981, 1977.
 - 18) 笹野伸昭: APUD 系とその腫瘍—病理学の立場から—, 臨床科学, 13: 1387~1394, 1977.
 - 19) 坂本康紀・他: 子宮頸部 carcinoid tumor (argrophil cell tumor) の1例—その細胞像について—, 日臨細胞誌, 21: 702~708, 1982.
 - 20) Soga, J., et al.: Pathologic analysis of carcinoids —Histologic reevaluation of 62 cases—, *Cancer*, 28: 990~998, 1971.
 - 21) 曾我 淳: いわゆる Apudoma と消化管 carcinoid (Urgut Endocrinoma), 臨床科学, 13: 1362~1369, 1977.
 - 22) 武内康雄・他: 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—, 日臨細胞誌, 23: 448~454, 1984.
 - 23) Tateishi, R., et al.: Argrophil cell carcinomas (Apudomas) of the uterine cervix—Light and electron microscopic observation of 5 cases—, *Virchows Arch. A. Path. Anat. and Histol.*, 366: 257~274, 1975.
 - 24) 建石竜平・他: APUD 系細胞群とホルモン産生腫瘍—特に子宮頸部嗜銀細胞癌について—, 臨床科学, 11: 1009~1014, 1975.
 - 25) 田崎民和・他: 子宮頸部扁平上皮癌に重複した oat cell carcinoma の1例—細胞診所見ならびに組織学的特徴—, 産婦人科の実際, 31: 2261~2265, 1982.
-