症 例

扁平上皮癌・腺癌成分を伴った子宮頸部
neuroendocrine carcinoma の1例

八戸市立市民病院検査科病理¹⁾, 信州大学産婦人科²⁾, 近畿大学産婦人科³⁾, 新潟大学第1病理⁴⁾

熊谷 幸江¹⁾ 高坂 公雄¹⁾ 奥沢 悦子¹⁾ 方山 揚誠¹⁾

土岐 利彦²⁾ 斉藤 淳子³⁾ 本山 悌一⁴⁾

扁平上皮癌・腺癌成分を伴った子宮頸部 neuroendocrine carcinoma の1例を経験し、術前子宮頸部擦過細胞診においてそれぞれの細胞成分が観察されたので報告する。

症例は41歳の女性で、子宮頸癌IB期の臨床診断により広汎子宮全摘術が施行された。細胞診では炎症性の背景に、1) 小型核、裸核状、濃染核で、きわめて疎な結合性を示す肺小細胞癌類似の腫瘍細胞と、2) これらよりやや大きめの核で索状配列や豊富な細胞質を有しときに核小体の目立つ平面的集塊の腫瘍細胞の二つの細胞型が観察された。また扁平上皮癌、腺癌細胞もおおの通常の腫瘍細胞の特徴を示し認められた。

摘出標本の組織像は、N/C比の高い小型の腫瘍細胞が、充実性に増殖する像が主体をなす肺小細胞癌類似の像と、やや大きめの核と豊富な細胞質を有し索状配列を示すカルチノイド様の像がみられた。腫瘍はGrimelius染色陽性で、免疫組織学的にはNSE, chromogranin A, cytokeratin, CEA, serotonin, gastrin が検出された。電顕的にも神経内分泌顆粒が証明されたため neuroendocrine carcinoma と診断された。さらに微小浸潤扁平上皮癌と微小浸潤腺癌の像が隣接して認められるまれな組織型の頸癌であった。neuroendocrine carcinoma は予後不良であることが知られており、スクリーニング時裸核状の小型核をもつ異型細胞がみられたときは注意深い観察が要される。

Key words : Uterine cervix—Cytology—Neuroendocrine carcinoma—Squamous cell carcinoma—Adenocarcinoma

A case of uterine cervical neuroendocrine carcinoma associated with foci of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma

Yukie KUMAGAI¹⁾, C.T., J.S.C., Kimio KOUZAKA¹⁾, M.T., Etsuko OKUSAWA¹⁾, C.T., I.A.C., Yosei KATAYAMA¹⁾, M.D., F.I.A.C., Toshihiko TOKI²⁾, M.D., F.I.A.C., Junko SAITO³⁾, M.D., Teiichi MOTOYAMA⁴⁾, M.D., F.I.A.C.

¹⁾Department of Pathology, Hachinohe City Hospital

²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Shinshu University School of Medicine

³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Kinki University School of Medicine

⁴⁾Department of Pathology, Niigata University School of Medicine

論文別刷請求先: ☎ 031 青森県八戸市糠塚古常泉下7 八戸市立市民病院検査科病理 熊谷幸江

平成5年12月13日受付

平成6年2月18日受理

I. はじめに

子宮頸部 neuroendocrine carcinoma は比較的にまれな腫瘍で、早期に遠隔転移をおこすことが知られており、悪性度の高い腫瘍である。しかし、扁平上皮癌・腺癌成分を伴った例の報告はきわめて少ない。今回われわれは、術前子宮頸部擦過細胞診においてそれぞれの細胞成分が認められた例を経験したので、その細胞像を中心に組織像も加えて報告する。

II. 症 例

患 者：41歳，女性，4妊3産

主 訴：白色帯下

既往歴：39歳時白内障手術

現病歴：1991年9月頃白色帯下があり，某医を受診し，10月子宮腔部冷凍凝固術施行。その際の生検組織診で上皮内腺癌が疑われ，11月に八戸市立市民病院に紹介された。

初診時，子宮腔部は肉眼的にはビラン状だがコルポ診では浸潤癌で，臨床診断は子宮頸癌IB期であった。同年12月広汎子宮全摘術が行われた。術後化学療法が施行され現在経過観察中である。

入院時検査所見：血液・生化学的検査に異常は認められなかった。腫瘍マーカーも，CEA 1.0 ng/ml，CA 19-9 9.7 U/ml，SCC 0.4 ng/mlと異常は認められなかった。

また，ホルモンの検索はされなかったが，内分泌学的異常を示す臨床症状も認められなかった。

III. 細胞所見

子宮頸部の擦過細胞診標本では，炎症性の背景に1) 小型でN/C比がきわめて大きく裸核状の腫瘍細胞が，小集塊または重積性集塊で多数認められた。結合性は大部分疎であったが一部は上皮様結合性を示していた。細胞質は乏しく，核は類円形で，軽度の大小不同を示し，クロマチンは著明に増量し，濃染性で細から顆粒状であった。核縁は平滑で核小体は目立たなかった。いわゆる肺小細胞癌に類似していた(写真1)。

写真1 小型核，裸核状，結合性疎な細胞集塊。核クロマチンは著明に増量している (Pap. 染色，対物×100)

また，2) これらよりやや大きめの核の腫瘍細胞も平面的あるいはやや重積した小集塊で多数みられた。一部に索状配列が認められた。細胞質はやや豊富でライトグリーン淡染性，核は類円形ときに大小不同を示し，クロマチンは増量しているが濃染性は強くなく，微細から細顆粒状であった。核縁は平滑で小型核小体を1から数個有し，核分裂像も認められた(写真2)。

さらに，長径約15 μ の円から長楕円形核が重積性・腺腔配列を示す腺系腫瘍細胞も認められた。核は濃染性が強く微細から細顆粒状クロマチンで，核小体は目立たなかった。扁平上皮系腫瘍細胞は，小型のものが少数みられた。細胞質はライトグリーンまたはオレンジG好性厚めで核形不整，軽度の核縁肥厚を示し，クロマチンは増量し，顆粒状であった(写真3)。

写真2 左：やや大きめの核で，豊富な細胞質を有し，核小体の目立つ平面的細胞集塊 (Pap. 染色，対物×100)
右：索状配列を示す (Pap. 染色，対物×100)

写真3 左：腺癌細胞。長楕円形核が腺腔配列を示し，核クロマチンは著明に増量している (Pap. 染色，対物×100)
右下：厚目の細胞質で，核形不整，核縁肥厚を示す扁平上皮系腫瘍細胞 (Pap. 染色，対物×100)

写真 4 左：N/C 比の高い小型腫瘍細胞が、充実性に増殖する肺小細胞癌様組織像 (H-E 染色，対物×40)
右：やや大きめの核と豊富な細胞質を有し，索状配列を示すカルチノイド様組織像 (H-E 染色，対物×40)

写真 5 左：neuroendocrine carcinoma の像 (←) に近接して認められる扁平上皮癌の組織像 (H-E 染色，対物×10)
右：扁平上皮癌の強拡大像 (H-E 染色，対物×40)

写真 6 neuroendocrine carcinoma の像 (←) に近接して認められる腺癌の組織像 (H-E 染色，対物×20)

写真 7 免疫組織化学所見 (neuroendocrine carcinoma)
左：serotonin 陽性像 (対物×40)
右：gastrin 陽性像 (←) (対物×40)

IV. 病理組織所見

摘出標本では，腫瘍は子宮頸部後壁より発生していた。組織学的には，N/C 比の高い小型の腫瘍細胞が充実性に増殖・浸潤する像が主体をなしており，肺小細胞癌類似の像を呈していた。核分裂像が多く，一部に壊死巣も認められた。

また，これらよりやや大きめの核で豊富な細胞質を有し，索状配列，島状配列，ロゼット様または腺腔様配列を示すカルチノイド様の部分もみられた (写真 4)。これらの部分では核分裂像は少なく，壊死巣も認められなかった。浸潤先進部は小細胞癌からなり，カルチノイド様の部分は腫瘍の中心部に存在し両者は密に混在していた。

さらに，小細胞癌の部分に接する狭い範囲に，微小

浸潤扁平上皮癌と微小浸潤腺癌の像が隣接して認められたが，それぞれの移行像は明確でなかった (写真 5, 6)。これらの部分では免疫組織学的に NSE (neuron specific enolase) 陰性であった。また，腺癌の部分では Grimelius 染色陰性で，ジアスターゼ消化後の PAS 染色陽性，免疫組織学的にも CEA (carcinoembryonic antigen) が陽性を示した。

小細胞癌とカルチノイド様の部分ではいずれにも Grimelius 染色陽性細胞が認められ，免疫組織学的には NSE, chromogranin A, cytokeratin (40, 45, 52, 56 kd) が同様に検出された。また，小細胞癌の部分では serotonin が多くの腫瘍細胞に強陽性，gastrin は一部の腫瘍細胞に陽性であった (写真 7)。さらに，CEA も一部で細胞質全体やロゼット様または腺腔様配列の中心部で陽性像を示した (表 1)。

電顕的には、小細胞癌の部分に、およそ 150 nm の限界膜を有する神経内分泌顆粒が証明された (写真 8)。

以上により、扁平上皮癌・腺癌成分を伴った neuroendocrine carcinoma と診断された。

腫瘍は子宮頸部に局限していたが、頸部筋層の約半分の深さに浸潤していた。また、骨盤内リンパ節への転移は認めなかった。

V. 考 察

子宮頸部 neuroendocrine carcinoma は免疫組織化学や電顕で神経内分泌的分化が証明される腫瘍に用いられているが、小細胞癌、カルチノイド、small cell neuroendocrine carcinoma, argyrophil cell carcinoma, neuroendocrine differentiation を示す低分化腺癌、未分化癌などの名称でも発表されてきた¹⁻⁷⁾。Kurman et al. は子宮頸部腫瘍のうち小細胞癌

とカルチノイドを neuroendocrine carcinoma の項目のもとに記載している¹⁾。彼らによると、子宮頸部小細胞癌は肺の小細胞癌と類似の N/C 比の高い小型腫瘍細胞が、充実性、浸潤性に増殖し、顕著な核分裂像と壊死巣が認められ、Grimelius 染色陽性または電顕的に神経内分泌顆粒の存在が証明されることで診断でき、さらに免疫組織学的に、NSE, chromogranin A や異所性ホルモンである serotonin, somatostatin などの検出も有用であるとしている。また、子宮頸部のカルチノイドについては神経内分泌顆粒を有し、リボン状、索状、ロゼット様配列を示すカルチノイドの特徴を持った低分化の腺癌ととらえている。彼らは、一般に子宮頸部のカルチノイドは悪性度が高いと考えられているが子宮頸部に純粋なカルチノイドが存在するかどうかは疑問とし、神経内分泌顆粒を有する carcinoma は小細胞癌-非定型的カルチノイドの spectrum に位置づけられるとしている²⁾。本例においては、小細胞癌とカルチノイド様の両者が密に混在し、Grimelius 染色陽性細胞も両者にみられた。また免疫組織化学染色のパターンも同じでおのおの、NSE, chromogranin A が陽性を示し、神経/神経内分泌系への分化が示唆され、CEA, cytokeratin も陽性を示し、上皮系への分化も示唆された。さらに serotonin, gastrin 陽性のホルモン産生能も証明され、肺小細胞癌同様、多様な性格を有しており⁸⁾、両者は

表 1 免疫染色 (neuroendocrine carcinoma)

NSE	陽 性
chromogranin A	陽 性
serotonin	陽 性
gastrin	陽 性
cytokeratin	陽 性
CEA	陽 性

写真 8 電顕所見. 左: 細胞質内に神経内分泌顆粒が認められる (×4,000)
右: 強拡大像 (×12,000)

同一 spectrum 上にある neuroendocrine carcinoma と考えられた。

しかし、現在子宮頸癌取り扱い規約⁹⁾の組織分類では neuroendocrine carcinoma は独立した腫瘍単位として分類されていない。神経内分泌顆粒を有する悪性腫瘍には未分化癌の中の small cell neuroendocrine carcinoma あるいは argyrophil cell carcinoma と、カルチノイドがあげられているが、本例は規約の中の small cell neuroendocrine carcinoma とカルチノイドの両者の像が一つの腫瘍に認められた。このような場合両者をあえて区別せず、neuroendocrine carcinoma として一括しておくのがよいと考える。さらに自験例のような扁平上皮癌、腺癌の混在した例の取り扱いも含め、診断上、分類上今後の検討を要するものと考えられる。同様のことは肺小細胞癌においてもいわれている。

子宮頸部に原発した neuroendocrine carcinoma で扁平上皮癌、腺癌成分を伴い、おのおの組織型が細胞診標本像で観察された例の文献報告は、われわれの調べた限りみられない。neuroendocrine carcinoma は、1) 小型核、裸核状、濃染核、疎な結合性を示す肺小細胞癌類似の腫瘍細胞と、2) これらよりやや大きめの核で、索状配列や、豊富な細胞質を有し、ときに核小体の目立つ平面的集塊の腫瘍細胞の二つの細胞型が観察された。2) の腫瘍細胞は異型が強く定型的ではなかったが、組織像でみられたカルチノイド様の部分に類似していた。腺癌由来の腫瘍細胞では、通常の頸部腺癌よりもやや小型の長楕円形核で、核小体も目立たず、核の濃染性が強かったが、重積性、腺腔配列が特徴的であった。扁平上皮癌は病巣が小部分であったためか出現細胞が少なかったが、細胞質が厚く核形不整が認められ、通常の扁平上皮系腫瘍細胞の特徴を示していた。同一標本において以上のように多彩な細胞像が観察された。小細胞癌類似の細胞は小型核であるため出現細胞が少数である場合、スクリーニングで見逃される可能性もあり注意を要すると思われる。

本腫瘍の発生起源に関しては、neuroendocrine carcinoma、扁平上皮癌、腺癌と三型が混在し、互いに近接した部位にみられることや、免疫組織学的に neuroendocrine carcinoma が多様な分化能を有することが推定されたことなどより、一元的に多分化能を有する未熟上皮 (reserve cell) からの発生の可能性が示唆される。

子宮頸部細胞診において neuroendocrine car-

cinoma と鑑別が必要な小型悪性細胞には悪性リンパ腫、低分化腺癌、小細胞性非角化型扁平上皮癌があげられる。非上皮性腫瘍の悪性リンパ腫とは鑑別可能と思われる。低分化腺癌では核小体が目立つこと、重積性がみられること、小細胞性非角化型扁平上皮癌では結合性がありクロマチンが粗いことなどにより鑑別可能なことも考えられるが、Grimelius 染色、免疫組織化学、電顕的検索による神経内分泌顆粒の有無の確認も必要であり、実際には細胞形態上での鑑別は困難であろう。

Neuroendocrine carcinoma は子宮頸癌の 2~5% を占め²⁾、報告例でも術後 2 年以内の再発、死亡が多く、予後不良であることが知られている^{1~4,6,7)}。したがって、頻度は低いもののスクリーニングには十分注意を払い、裸核状の小型核をもつ異型細胞がみられたときは、結合性の有無、クロマチンパターン、細胞配列などに注目し、本症を考慮にいれ、積極的に組織学的、免疫組織学および電顕的検索を行う必要があると考えられた。

稿を終えるにあたり、電顕標本作製に協力いただいた八戸市立市民病院検査科病理・十文字文男氏に感謝致します。

本論文の要旨は、第 34 回日本臨床細胞学会総会において発表した。

Summary

We report a rare case of the uterine cervical neuroendocrine carcinoma with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma components in a 42-year-old female. Cervical cytology revealed two types of cells indicating neuroendocrine carcinoma, i. e., cells with hyperchromatic nuclei with scant cytoplasm resembling the cells of small cell carcinoma of the lung and with cells one or two distinct nucleoli and abundant cytoplasm which were arranged in cords or sheets.

Histological examination of the surgical specimen revealed small neoplastic cells with scant cytoplasm resembling small cell carcinoma of the lung. Some of them were arranged in cords, like carcinoid. These neoplastic cells were argyrophilic and positive for NSE, chromogranin A, serotonin, gastrin, cytokeratin and CEA. Electron microscopy revealed neurosecretory granules in the cytoplasm of the neoplastic cells.

Histologically, tiny foci of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma were also detected immediately adjacent to

the neuroendocrine carcinoma.

文 献

- 1) Kurman, R.J., et al.: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, pp.245~246, Springer Verlag, New York, 1987.
- 2) Kurman, R.J., Norris, H.J., Wilkinson, E.J.: Tumors of the cervix, vagina, and vulva. In: Atlas of tumor pathology, pp.103~106, AFIP, Washington, D.C., 1992.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 清川貴子・他: Neuroendocrine differentiation を示した低分化型子宮頸部腺癌の1例, 日臨細胞誌, 30: 1193~1197, 1991.
- 7) Fujii, S., et al.: Small cell undifferentiated carcinoma of the uterine cervix: histology, ultrastructure, and immunohistochemistry of two cases, Ultrastructural Pathology, 10: 337~346, 1986.
- 8) 三枝 圭・他: 肺小細胞癌及びカルチノイドの剝離細胞形態とその免疫組織化学的性格—両肺腫瘍に関する系統的分類についての一考察—, 日臨細胞誌, 31: 386~398, 1992.
- 9) 日本産科婦人科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編: 子宮頸癌取り扱い規約, pp. 60~61, 金原出版, 東京, 1987.