症 例

子宮頸部神経内分泌細胞癌 2 例の細胞診所見
および病理組織化学的検討東海大学産婦人科¹⁾, 同 病理診断科²⁾, 同 病理³⁾平園 賢一¹⁾ 篠塚 孝男¹⁾ 伊藤 仁²⁾ 川井 健司²⁾
堤 寛³⁾ 長村 義之³⁾

今回われわれは、子宮頸部の神経内分泌細胞癌 2 例を経験し、検討したので報告する。

症例は 32 歳と 50 歳の主婦。ともに子宮頸部 Ib 期の臨床診断にて、広汎子宮全摘および所属リンパ節郭清施行後、50 Gy の外照射を行ったが 6 ヶ月から 1 年で血行転移を来し、化学療法 (CAP) を施行したが効果なく術後 2 年足らずで死亡した。細胞像は、孤立散在性または集団状に出現し、いわゆる対細胞もみられた。細胞はリンパ球よりやや大きく円形ないしは楕円形で大小不同を認めた。細胞質は乏しく裸核状のものも多く、核クロマチンは中等度増量し粗大顆粒状、核小体は著明ではないが出現する場合は数個認められた。組織像は、主に小型で未分化な腫瘍細胞が充実性シート状に配列し、一部カルチノイドにみられるような索状およびロゼット形成が認められ、腺癌病変も一部に認められた。また腫瘍細胞に一致してグリメリュウス、神経内分泌マーカーであるクロモグラニン A、NSE、Leu 7、上皮性マーカーであるサイトケラチン、EMA が陽性を示した。電顕的には細胞質に神経内分泌顆粒が認められた。

Key words: Uterine cervix—Cytology—Small cell carcinoma—Neuroendocrine cell carcinoma—Case report

I. はじめに

子宮頸部において小細胞癌と診断されるものの中には、小細胞非角化型扁平上皮癌、予備細胞癌、基底細胞癌、神経内分泌細胞癌、カルチノイドなどさまざま

な診断用語が含まれており多様な疾患概念としてとらえられてきた。

また子宮癌取り扱い規約では原則として、未分化癌の中に分類され好銀性顆粒ないしは神経内分泌顆粒を有するものとして理解されている。今回われわれは、子宮頸部の神経内分泌細胞癌 2 例について検討を加えたので報告する。

II. 症 例

症例 1: 患者; 32 歳, 1 妊 1 経, 主婦

主 訴: 接触出血

家族歴: 特になし

既往歴: 特になし

現病歴: 1988 年 5 月主訴にて来院, 子宮頸部擦過細胞診にてクラス V. 組織診にて小細胞非角化型扁平

Neuroendocrine cell carcinoma of uterine cervix: Two cases report, cytological and histochemical study

Kenichi HIRAZONO¹⁾, M.D., Takao SHINOZUKA¹⁾, M.D., Hitoshi ITOH²⁾, C.T., Kenji KAWAI²⁾, C.T., Hiroshi TUTUMI³⁾, M.D., Yoshiyuki OSAMURA³⁾, M.D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, ²⁾Division of Diagnostic Pathology, ³⁾Department of Pathology, Tokai University School of Medicine

論文別刷請求先 ☎ 259-11 神奈川県伊勢原市望星台 東海大学産婦人科学教室 平園賢一

平成 6 年 7 月 7 日受付

平成 6 年 10 月 28 日受理

Table 1 Clinical and Pathological Features of 2 Patients

Case	Age	Stage	Histological feature	Therapy	Recurrence	Survival time after therapy
1	32	Ib (pT _{1b} N ₀ M ₀)	solid sheet trabecula rosette (+adeno Ca)	Surgery Irradiation Chemo (CAP)	Vagina Lung Skin Bone	Died 1 Y 8 M
2	50	Ib (pT _{2b} N ₀ M ₀)	solid sheet trabecula	Surgery Irradiation Chemo (CAP)	Liver Pancreas Adrenal gland	Died 1 Y 10 M

写真 1 腫瘍細胞は細胞質に乏しく、孤立散在性または集団状に出現し、重積性に乏しい (×20)

上皮癌，子宮頸部 Ib 期治療の目的にて当科入院。

手術：1988 年 6 月広範子宮全摘＋リンパ節郭清

病理診断：神経内分泌細胞癌，リンパ節転移 (0/27)

臨床経過：1988 年 12 月腔壁転移にて摘出術施行し放射線療法 (50 Gy)，1989 年 3 月仙骨転移，5 月肺転移，6 月全身骨転移，8 月右腋窩リンパ節転移 (5 月から 8 月にかけて CAP 3 クール施行)，1990 年 2 月死亡 (Table 1)。

症例 2：患者；50 歳，2 妊 2 経，主婦

主訴：不正出血

家族歴：特になし

既往歴：特になし

現病歴：1989 年 6 月主訴にて来院，子宮頸部擦過細胞診クラス V，組織診にて小細胞癌，子宮頸癌 Ib 期治療目的にて当科入院。

手術：1989 年 7 月広範子宮全摘＋リンパ節郭清

病理診断：神経内分泌細胞癌，浸潤 (子宮傍結合組織，広間膜，付属器，腔壁)，リンパ節転移 (0/23)

臨床経過：1989 年 7 月放射線療法 (50 Gy)，1990 年 8 月脾臓，副腎転移，9 月腔壁，肝転移，12 月左胸壁転移 (9 月から 12 月にかけて CAP 3 クール)，

写真 2

写真 3

写真 2, 3 核は類円形および短楕円形で核クロマチンは粗顆粒状で，中等度に増量。核小体は著明ではないが数個認められる。本腫瘍に特徴的な Moulding がところどころ (矢印) に認められる (×100)

1991 年 5 月死亡 (Table 1)。

III. 結 果

細胞診所見：腫瘍性背景，リンパ球よりやや大きく円形ないしは楕円形を呈する悪性細胞が孤立散在性または集団状に出現し，細胞形に大小不同を認めた (写真 1)。細胞質はきわめて乏しく裸核状のものも多く

写真 4 小型の異型細胞が充実性に増殖している (症例 1×40)

写真 5 腫瘍細胞が索状に配列している (症例 2×40)

写真 6 腫瘍細胞が大小のロゼッタを形成している (症例 1×40)

写真 7 腫瘍細胞質内に好銀性顆粒がみられる (Grimelius 染色症例 1×400)

Table 2 Immunohistochemical and ultrastructural study of small-cell neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix

Case	GRM	CGN	NSE	Leu 7	S-100	CK	EMA	*EM
1	(+)	(+)	(#)	(+)	(-)	(#)	(#)	+
2	(+)	(-)	(#)	(+)	(-)	(+)	(+)	+

GRM, grimelius : CGN, chromogranin (Immunon. co. ×50) : NSE, neuron-specific enolase (DAKO, co. ×100) : CK, cytokeratin (KL 1 Immunotech. co. ×100) : EMA, epithelial membrane antigen (DAKO, co. ×100) : S-100 (DAKO, co. ×200)

*EM, indicate electron microscopy to demonstrate dense-core granules

(#), most cell positive : (+), a moderate number of cells positive, a few cells positive : (-), negative

みられ、本腫瘍に特徴的な大小不同な核が相互に圧迫している、いわゆる moulding もみられた (矢印：写真 2, 3)。核クロマチンは中等度に増量し、核小体は著明ではないが出現する場合は数個認められた (写真 1～3)。

病理組織所見：小型で未分化な腫瘍細胞が充実性シート状に配列 (症例 1, 写真 4) し、一部にカルチノ

イドにみられるような索状 (症例 2, 写真 5) およびロゼッタ形成 (症例 1, 写真 6) が認められた。免疫組織化学的検索にて、腫瘍細胞に一致してグリメリウス陽性 (症例 1, 写真 7)、神経内分泌マーカーであるクロモグラニン A, NSE, Leu 7 および上皮性マーカーであるサイトケラチン, EMA は陽性を示した (Table 2)。

写真 8 胞体内に約 250 nm の神経内分泌顆粒を認める（スケール 500 nm，症例 2）

電顕所見：腫瘍細胞の胞体内に約 250 nm（症例 2，写真 8）の神経内分泌顆粒を認めた。

IV. 考 察

子宮頸部の小細胞癌と診断されるものの中で，神経内分泌細胞癌は，子宮癌取り扱い規約¹⁾において未分化癌に分類されており，組織学的特徴は腫瘍細胞はリンパ芽球様小円形ないしは燕麦様細胞で，細胞質に乏しく核クロマチンが増量し核分裂像も認められる．充実性シート状，索状，リボン状などの形態をとり増殖するが，間質の線維芽細胞の増生はほとんどなく，リンパ球浸潤も認められないとされている．組織化学的にはグリメリュウス染色にて好銀性細胞の存在，および電顕的に神経内分泌顆粒を証明できればより確かであるとされている．

今回，われわれの検討した 2 例の小細胞癌は形態学的，免疫組織化学的，および電顕的検索にて，神経内分泌細胞癌と診断したわけだが，漠然とした小細胞癌という診断には臨床的問題があると思われる．その理由として，井上²⁾らは，小細胞癌が大細胞癌，角化

癌，腺癌と比べ有意に予後不良であり，その原因がリンパ行性の転移率の差ではなく血行性転移の差にあることを報告し，さらに小細胞癌の 16% に好銀染色陽性癌（神経内分泌細胞癌）を認め，好銀染色陰性小細胞癌と比べ有意に予後不良（絶対生存率 $p < 0.05$ ）であることを合わせて報告している．さらに，Ulish³⁾，Ueda⁴⁾，Inoue⁵⁾らは NSE を有用な神経内分泌マーカーであると報告し，グリメリュウス染色のみならず neuron-specific-enolase (NSE) 染色をはじめとした神経内分泌マーカーを免疫染色することで，より正確に神経内分泌細胞癌とその他の小細胞癌を鑑別できることを示唆している．今回われわれの経験した 2 症例も組織診では小細胞癌と診断され，術後病理診断にて好銀染色陽性とされ，NSE をはじめ各種神経内分泌マーカー陽性であった．そしてその臨床経過はいずれも臨床進行期 I b 期（症例 2 は pT2bN0M0），リンパ節転移はなかったが血行性転移を来し術後 6 ヶ月から 1 年で再発し 2 年以内に死亡している．この事実は，この腫瘍の癌が腫瘍量全体が比較的，小さい時期からすでに血行転移しやすい性格を持っていることを示唆する．予後との関係上，形態学的診断とともに

機能面も考慮した小細胞癌の診断が必要であると思われる。

V. ま と め

まず細胞診で小細胞癌が疑われた場合は、組織化学的にグリメリュウス染色にて好銀性細胞の存在を確かめ、さらに陽性率の高いNSEをはじめ免疫組織化学的に各種神経内分泌マーカーを検索し、電顕による積極的検討が望まれる。

本要旨は第31回日本臨床細胞学会秋期大会(宝塚)にて発表した。

Summary

We performed histological, cytological, immunohistochemical and electron-microscopic analysis in two cases of neuroendocrine cell carcinoma of the uterine cervix.

Cytological findings were as follows: Small cells with round or oval nuclei exhibiting minimum polymorphism were either separated from each other or arranged in loose clusters. Moulding disposition of the cells was seen in some places. The cytoplasm was scanty, and there were fair numbers of naked nuclei. The nuclear chromatin was moderately increased and displayed a coarsely granular pattern. The nucleoli were not prominent, but when present tended to be multiple. Histologically, the predominant cells were arranged in solid nests with a trabecular pattern and rosette-like structures which were Grimelius stain-positive. Im-

munochemical staining for neuroendocrine markers was positive for chromogranin A, NSE and Leu 7. The electron-microscopic diagnosis was neuroendocrine cell carcinoma with neurosecretory-type granules.

This is a rare malignant tumour with a poor prognosis. In lesions with the above-described cytological and histological finding, histochemical and ultrastructural analysis is also necessary to make a diagnosis of neuroendocrine cell carcinoma.

文 献

- 1) 子宮頸癌取り扱い規約とその解説. 金原出版, 東京, 1982.
- 2) 井上武夫, 葛谷和夫, 西日出郎・他: 子宮癌の組織型と予後—好銀細胞癌を中心に—, 臨産婦, 35(10): 745~750, 1981.
- 3) Ullrich, T.R., Laio, S.Y., Layfield, L., et al.: Endocrine and tumor differentiation makers in poorly differentiated small-cell carcinoids of the cervix and vagina. Arch. Pathol. Lab. Med, 110: 1054~1057, 1984.
- 4) Ueda, G., Shimizu, C., Shimizu, H., et al.: An Immunohistochemical study of small-cell and poorly differentiated carcinoma of the cervix using neuroendocrine makers. Gynecologic Oncology, 34: 164~169, 1989.
- 5) Inoue, M., Ueda, G., Nakajima, T.: Immunohistochemical demonstration of neuron-specific enolase in gynecologic malignant tumors. Cancer, 55: 1686~1690, 1985.