症 例

子宮内膜細胞診が診断の契機となった虫垂原発
goblet cell carcinoid の 1 例岩手県立大船渡病院臨床検査科¹⁾, 同 病理科²⁾, 岩手県立中央病院病理科³⁾高橋久美子¹⁾ 中村 泰行²⁾ 佐熊 勉³⁾

背景：虫垂原発 goblet cell carcinoid は、粘液産生の著明な杯細胞様細胞と神経内分泌細胞への分化を示す細胞を併せもつ比較的まれな腫瘍である。今回子宮内膜および腹水から本腫瘍の細胞所見を検討する機会を得たが、特に内膜標本に本腫瘍細胞が出現した報告は見あらず、貴重な症例と思われたので報告する。

症例：45 歳，女性。排尿障害，腹部膨満感を主訴に受診。子宮内膜および腹水細胞診の結果，両検体から腫瘍細胞が確認された。腫瘍細胞は，シート状あるいは軽度に重積した集塊を形成し，杯細胞型の粘液豊富な細胞と N/C 比の高い類円形核を有する細胞が混在している。また粘液産生に乏しい細胞からなるロゼット様配列も見出された。

結論：杯細胞様細胞をまじえた腫瘍細胞が，内膜や腹水中などに出現した場合，きわめてまれではあるが，本症も念頭に置くべき疾患で，その細胞像を把握しておくことは重要と思われる。また，杯細胞型の腫瘍細胞と N/C 比の高い腫瘍細胞の混在，あるいはロゼット様構造などの特徴的所見に着目すれば，胃など消化管原発 adenocarcinoma の転移との鑑別はある程度可能と思われた。

Key words : Appendix vermiformis — Goblet cell carcinoid — Cytology — Endometrium
— Case report

I. はじめに

虫垂原発 goblet cell carcinoid は、粘液産生の豊富

Goblet cell carcinoid tumor developing in vermiform appendix, diagnosed from cytological examination of endometrium and ascitic fluid—A case report—

Kumiko TAKAHASHI¹⁾, C.T., I.A.C., Yasuyuki NAKAMURA²⁾, M.D., Tsutomu SAKUMA³⁾, M.D.

¹⁾Department of Medical Laboratory, ²⁾ Department of Pathology, Iwate Prefectural Ofunato Hospital

³⁾Department of Pathology, Iwate Prefectural Central Hospital
論文刷請求先 〒 022-8512 岩手県大船渡市大船渡町字山馬

越 10 の 1 岩手県立大船渡病院臨床検査科 高橋久美子

平成 15 年 3 月 31 日受付

平成 15 年 7 月 4 日受理

な杯細胞様細胞と神経内分泌細胞への分化を示す細胞を併せもつまれな腫瘍で，その組織像については比較的多くの症例が集積されている。しかし，細胞像に関する報告はきわめて少なく，さらに，子宮内膜標本に本腫瘍細胞が出現した症例は，検索しえた範囲では見あたらない。今回私たちは，子宮内膜および腹水中に出現した本腫瘍の細胞像を検討することができたが，細胞診学的な視点から goblet cell carcinoid の所見を把握できる貴重な症例と思われたので，報告する。

II. 症 例

患 者：45 歳，女性。

主 訴：排尿障害，腹部膨満感。

家族歴・既往歴：特記事項なし。

現病歴：平成 13 年夏頃より排尿障害、腹部膨満感が出現し、当院婦人科を受診。右卵巢腫瘍および腹水貯留を指摘された。入院時の血液・生化学検査はすべて基準値内で、腫瘍マーカーでは、CA125 のみ 130U/ml（正常 35U/ml 以下）と高値を示した。なお、術前検査で消化管・肝臓・膵胆道系に病変は認められない。一方、診断確定のため施行された子宮内膜および腹水細胞診で、いずれの検体からも腫瘍細胞が確認され、右卵巢転移性腫瘍および子宮体部続発性腫瘍が疑われた。

開腹所見：原発巣の確認と組織学的診断、および治療方針決定のため、開腹術が施行された。開腹時、腹水は 2,700 ml で黄色清。大網は一塊となり、腫瘍の腹腔内播種が疑われた。腫大した右卵巢は小児頭大（重量 630 g）で、充実性ないし部分的に嚢胞状を呈していた。左卵巢には肉眼的に異常を認めない。子宮は鶯卵大で、小さな筋腫を合併しているほか、膀胱子宮窩に軽度の癒着がみられた。一方、婦人科領域以外では、虫垂突起の壁が軽度に肥厚していたほかは、肉眼的あるいは触診上、消化管および肝・膵・胆道系には、異常所見は確認されなかった。単純子宮全摘出術、両側卵管卵巣摘出術、大網部分切除術および虫垂突起切除術が施行された。

術後経過：docetaxel hydrate（タキソテール®）および carboplatin（パラプラチン®）を中心とした化学療法が施行されたが、約 1 年の経過で癌性腹膜炎のため死亡。剖検の承諾は得られなかった。

III. 細胞所見

内膜細胞所見：平面的な配列を示す良性内膜細胞と混在して、大型の核を有する腫瘍細胞の集塊が観察された（Photo. 1）。腫瘍集塊は 2 種類の細胞、すなわち粘液産生細胞と粘液産生に乏しい細胞から構成されていた。粘液産生の豊富な腫瘍細胞は杯細胞に類似し、細胞質内に多量の粘液を伴っている。核は類円形で小型のものから、細胞質内の粘液に圧排され三日月状を呈している細胞も見出される。一方、粘液産生に乏しい細胞の核は類円形で、比較的大きさが揃い、クロマチンは顆粒状に増量し、腫大した核小体を伴っている。これら 2 種類の細胞が混在して重積性のある腫瘍集塊を形成し、あるいは孤立散在性に出現していた（Photo. 2）。また、粘液産生に乏しい腫瘍細胞で構成

Photo. 1 Tumor cells with normal endometrial cells against a hemorrhagic background (Pap. stain, $\times 10$).

されるロゼット様配列も見出された（Photo. 3）。なお、マリノールを用いた細胞転写法で、内膜のパパニコロウ染色標本から免疫染色を試みたが、クロモグラニン A（DAKO 社）について、腫瘍を構成する粘液産生に乏しい細胞で陽性像が確認され（Photo. 4）、杯細胞型の腫瘍細胞には陽性像は認められなかった。

腹水細胞所見：腫瘍細胞が孤在性あるいは結合性の低下した集塊として出現していたが、内膜標本中の腫瘍細胞に比し、核の大小不同や核縁の不整、明瞭な核小体の存在など核異型が強調されている（Photo. 5）。また、杯細胞様の腫瘍細胞では、ジアスターゼ消化 PAS 染色および Alcian-blue 染色ともに陽性であった（Photo. 6）。

IV. 組織所見

内膜細胞診と同時に施行された内膜掻爬生検標本では、細胞診同様、杯細胞様の粘液産生細胞と粘液産生に乏しい N/C 比の高い腫瘍細胞からなる腫瘍集塊が、

Photo. 7 Resected vermiform appendix showing slight mural thickening.

Table 1 Summary of immunohistochemical results

Antibody	Result	
	a) *	b) *
Chromogranin A	—	+
Synaptophysin	—	—
CEA	+	+
CA19-9	±	±
CA125	—	—
Cytokeratin (AE1 + AE3)	+	+
CAM5.2	+	+
EMA	+	+
MUC2	+	—
MUC6	—	—
Gastric mucin	+	—
Insulin	—	—
Serotonin	—	—
Somatostatin	—	—
HIK1083	—	—
MIB-1	+ >50%	+ >50%
p53	—	—

CEA : carcinoembryonic antigen

EMA : epithelial membrane antigen

(—) : negative (±) : equivocal staining

(+) : positive

a) * tumor cells with goblet-like appearance

b) * tumor cells without mucin-production

Photo. 8 Microscopically, tumors involved the whole appendiceal wall, but mainly the submucosa. A trabecular pattern is predominant in submucosa, composed of goblet-like mucus-producing cells and those with a high N/C ratio and round to oval nuclei (H.E. stain, × 20).

Photo. 9 Histopathology of uterus showing marked lymph vessels invasion of goblet cell carcinoid tumor in myometrium (A) and in endometrial stroma (B) (H.E. stain, × 10).

充実性胞巣を形成して内膜間質内に出現していた。周辺の内膜組織には腫瘍性病変は認められない。

術後の摘出材料の組織学的検索結果を示す。まず、摘出された虫垂突起では全周性での壁肥厚がうかがわれる (Photo. 7)。そして、全割された虫垂突起の標本すべてに索状配列を主体とした腫瘍の浸潤性増殖が確認された。浸潤は主に粘膜下層から固有筋層内で観察され、一部漿膜下層にまで及んでいたが、細胞診所見同様、杯細胞型の粘液産生細胞と比較的小型で N/C 比の高い腫瘍細胞で構成されている (Photo. 8)。

一方、粘膜固有層の一部には杯細胞型の腫瘍細胞の集簇も認められた。

以上の組織所見と免疫染色の結果 (Table 1) を併せ、虫垂原発の goblet cell carcinoid と診断された。すでに子宮・両側卵巣・大網に転移しており、特に子宮では、筋層内から内膜間質あるいは頸部上皮直下にまで腫瘍のリンパ管内進展像が拡がっていた (Photo. 9)。なお、右卵巣は、肉眼的にも組織学的にも典型的な Kruckenberg 腫瘍の像である。また、肉眼的には正常大であった左卵巣にも顕微鏡的な転移巣が見出された。

V. 考 察

虫垂原発 goblet cell carcinoid (以下本症と略す.) は 1969 年, Gagne ら¹⁾ により初めて報告されたまれな腫瘍で, その組織像や予後などに関しては本邦においても詳細な報告がなされている²⁻⁶⁾. これらの文献によれば, 臨床的に急性虫垂炎を疑われ, 術後の病理組織検索で初めて診断される症例が多い. そして, 虫垂突起に限局した本症の予後は比較的良好とされている反面, 周辺臓器への浸潤や他臓器への遠隔転移, 腹膜播種を伴った症例の予後はおおむね不良で, その生物学的悪性度についての統一された見解はいまだにないようである.

一方, 本症の細胞像についての報告はきわめて少なく, 腹水⁷⁾ や肝転移巣からの穿刺吸引⁸⁾ など, きわめて少数の報告例がある程度で, 子宮内膜に腫瘍細胞が出現したとの症例報告は, 私たちが検索しえた範囲では見あたらない.

ここで, 今回の症例の細胞所見を振り返ってみると, 私たちは, 内膜細胞所見から転移性腫瘍を強く疑った. すなわち, 採取された内膜が少量であったこと, 粘液性背景あるいは腫瘍性背景が見あたらないこと, そして, 特に腫瘍集塊が良性子宮内膜細胞集塊と混在して出現していることなどがその根拠である.

一般的に, 子宮体部への転移性腫瘍は, 子宮頸部や卵巣のほか, 婦人科領域以外では乳腺 (小葉癌) や消化管からの転移の頻度が高いとされている⁹⁾. そして, 杯細胞型の粘液産生の豊富な腫瘍細胞が内膜細胞診に出現した場合, 頻度的には胃など消化管原発 adenocarcinoma の転移がまず疑われるであろう.

ところで, 細胞所見から, 子宮内膜あるいは腹水中に出現した本症の腫瘍細胞を, 腹膜播種や子宮体部への転移を生じた消化管原発腺癌症例の細胞像と鑑別することは可能だろうか. 前述したように本症の細胞像については, きわめて少数の報告しか見あたらない^{7,8)}. そこで, 今回私たちが経験した症例から, 本症の細胞学的な特徴を要約してみると, 以下になる. すなわち, ①乳頭状構造や腺腔構造が不明瞭な重積性のある腫瘍集塊, ②粘液産生の豊富な多数の杯細胞型の腫瘍細胞と, その間を埋める粘液産生に乏しく N/C 比の高い類円形核をもつ腫瘍細胞との混在, ③粘液産生に乏しい腫瘍細胞での, 顆粒状に増量したクロマチンと腫大した 1 ないし複数個の核小体の存

在, ④ N/C 比の高い類円形核を有する細胞からなるロゼット様配列などがあげられる. しかし, ①重積性のある腫瘍集塊, ③クロマチンの増量や明瞭な核小体の存在などは消化管原発 adenocarcinoma にも共通する像と思われ, 鑑別にはあまり役に立たないであろう. したがって, ②粘液産生の豊富な多数の杯細胞型の腫瘍細胞と, その間を埋める粘液産生に乏しく N/C 比の高い類円形核をもつ腫瘍細胞との混在した重積性のある腫瘍集塊, あるいは④ロゼット様構造などが本症の細胞診学的な特徴として集約されることになる. そして, これらの特徴的な像が認識できれば, 胃など消化管原発 adenocarcinoma の転移との鑑別もある程度可能と思われた. さらに, 細胞像から本症が疑われた場合, クロモグラニン A などの免疫染色が確定診断に有用となるだろう. なお, まれではあるが, 本症は肺¹⁰⁾ や大腸¹¹⁾, 卵巣¹²⁾ など虫垂突起以外からの発生も報告されており, 当然ながら細胞像のみから原発臓器を特定することはできない.

さて, 婦人科領域以外からの子宮体部への転移性腫瘍は, 主に漿膜面に播種の形態で生じることが多いとされている. しかし, 本症例ではリンパ行性の転移様式が主体で, 筋層内から内膜間質内へ, あるいは子宮頸部上皮直下へも浸潤が達しており, その結果, 内膜細胞診が診断の契機となりえたものと推測される. おそらく卵巣の転移巣から進展したと思われるが, この点でも特異な症例と考える. なお, 腹水中の腫瘍細胞が経卵管的に子宮内腔に出現した可能性は否定はできない. しかし, 同時に施行された内膜搔爬生検標本では, ほとんどの腫瘍集塊は内膜間質内に観察された. したがって, 内膜細胞診標本中に出現した腫瘍細胞も主に内膜間質への浸潤巣からのものと思われる.

以上, 子宮内膜細胞診を契機に診断された虫垂原発の goblet cell carcinoid 症例について, 内膜および腹水細胞像を中心に報告した. 杯細胞様あるいは印環細胞様細胞をまじえた腫瘍集塊が, 子宮内膜や腹水中などに出現した場合, きわめてまれではあるが, 念頭に置くべき疾患と思われ, 本症の細胞像を把握しておくことは重要と考える.

本論文の要旨は, 第 41 回日本臨床細胞学会秋期大会 (2002 年 11 月, 下関) にて報告した.

Abstract

Background : Goblet cell carcinoid tumor of the vermiform appendix, a subtype of carcinoid tumor, comprises cells showing both neuroendocrine and glandular differentiation, including a mucus-producing goblet-cell-like appearance. We detail cytological features of this tumor in view of its extreme rarity in the literature.

Case : A 45-year-old woman with dysuria and abdominal distension due to large amounts of ascites was found on cytological examination of the endometrium and ascites to have signs of malignancy. In the endometrium, a mixture of cells with tumor cells with a goblet-cell-like appearance and those with a high N/C ratio and round to oval nuclei were arranged sheet-like or in slightly overlapping clusters. A few rosette patterns were recognized. Preoperative biopsy of the endometrium already suggesting unique features, together with postoperative histopathology, certified a diagnosis of goblet cell carcinoid tumor arising from the vermiform appendix with metastases to the uterus, both ovaries, and the peritoneum.

Conclusion : We present typical findings for goblet cell carcinoid tumor was presented. The presence of typical features such as tumor clusters comprising goblet cells and a rosette-like arrangement is cytologically different from mucus-producing adenocarcinoma of the uterus, either primary or metastatic.

文 献

- 1) Gagne, F., Fortin, P., Dufour, V., Delage, C. Tumeurs de l'appendice associant des caracteres histologiques de carcinoide et d'adenocarcinome. *Ann. Anat. Pathol* 1969 ; 14 : 393 ~ 406.
- 2) 岩下明德, 黒岩重和, 遠城寺宗知, 恵良昭一, 佐野寿昭. 虫垂の杯細胞カルチノイド (goblet-cell carcinoid). 杯細胞カルチノイドは本当にカルチノイド腫瘍の 1 variant

か? 胃と腸 1989 ; 24 : 939 ~ 947.

- 3) 李 俊哲, 徐 冰, 広川満良, 田代 敬, 佐野壽昭. 虫垂原発の Goblet cell carcinoid (GCC) における E-cadherin, β -catenin および Ki-67 の発現と臨床病理学的検討. *ホルモンと臨床* 2001 ; 49 (夏季増刊号 : 内分泌病理学 最近の進歩 2001) : 206 ~ 212.
- 4) 鎌田智有, 田中 信治, 春間 賢, 三原充弘, 後藤豊子, 清平国主・ほか. 虫垂杯細胞カルチノイドの 1 例. *日消誌* 1996 ; 93 : 367 ~ 372.
- 5) 高橋 節, 大谷真二, 角 賢一, 村田陽子, 衣笠陽一, 浜副隆一. 虫垂杯細胞カルチノイドの 1 例. *日臨外会誌* 1998 ; 59 : 2841 ~ 2844.
- 6) 山下 巖, 廣川慎一郎, 唐木芳昭, 黒木嘉人, 榊原年宏, 塚田一博. 虫垂杯細胞カルチノイド (goblet-cell carcinoid) の 1 例. *日臨外会誌* 1999 ; 60 : 762 ~ 766.
- 7) Eva, M.W., Suzanne, M.S. Goblet-Cell carcinoid tumor in peritoneal fluid : A case report. *Diagnostic Cytopathology* 1991 ; 7 : 155 ~ 157.
- 8) Pedram, A., Karen, H., Van, H., Renee, L.A. Diagnosis of metastatic appendiceal adenocarcinoid in liver by Fine-needle aspiration cytology. *Diagnostic Cytopathology* 1995 ; 12 : 59 ~ 61.
- 9) Buckley, C., Fox, H. Non-mullerian endometrial neoplasms. In : Gottlieb, L. S., Munro, N. A., Walker, F., eds *Biopsy pathology of the endometrium. Biopsy pathology series. London : Chapman and Hall Medical* 1989 ; 220 ~ 233.
- 10) Gia-Khanh, N., Theodor, K.S. Aspiration biopsy cytology of adenocarcinoid tumor of the bronchial tree. *Acta Cytologica* 1987 ; 31 : 726 ~ 730.
- 11) 石井陽子, 若木邦彦, 石澤 伸, 木屋千恵子, 斉藤勝彦, 笹原正清. 直腸原発杯細胞カルチノイドの 1 例. *日臨細胞誌* 2001 ; 40 : 616 ~ 621.
- 12) 上杉憲子, 岩崎 宏, 坂田則行, 竹林茂夫. 卵巣原発粘液性カルチノイドの 1 剖検例. *診断病理* 2002 ; 19 : 151 ~ 154.

写真説明

Photo. 2 Endometrial cytology.

(A) Loosely adhesive clusters containing two types of tumor cells.

(B) A mixture of cells showing a goblet-like appearance and cells with a high N/C ratio, round to oval nuclei, and prominent nucleoli (Pap. stain, $\times 40$).

Photo. 3 Rosette-like arrangement of tumor cells in endometrium (Pap. stain, $\times 40$).

Photo. 4 Immunocytochemically, tumor cells without mucin production were positive for chromogranin A (in the endometrium) ($\times 40$).

Photo. 5 Ascitic fluid cytology. Tumor cells singly and in loosely adhesive clusters. Compared to endometrial cytology, marked nuclear atypia, such as nuclear enlargement, indentation of the nuclear rim, and prominent nucleoli, was recognized (Pap. stain, $\times 40$).

Photo. 6 Mucus of goblet-like tumor cells positive both for periodic acid Schiff stain resistant to diastase digestion (A) and for Alcianblue staining (pH 2.5) (B) ($\times 40$).

Photo. 2

Photo. 3

Photo. 4

Photo. 5

Photo. 6