

## 症 例

子宮体部原発の  
小細胞神経内分泌癌の一例

土田 弘次      山内 盛正      吉田 桂子      行岡 直哉  
長浜赤十字病院

## 【要 旨】

子宮体部原発小細胞神経内分泌癌の1例を経験したので報告する。

症例：70代女性。不正性器出血があり、婦人科受診。エコー検査にて子宮内腔に67x47mmの辺縁不整な腫瘍を認めた。術前の細胞診にて出血性、壊死性の背景に、木目込み細工様配列を呈する腫瘍細胞が出現していた。細胞のN/C比は高く、核クロマチンは細顆粒状に増量しており小細胞神経内分泌癌と推定したが、組織診では初回は鑑別困難であった。再検で小細胞神経内分泌癌と診断され摘出術が施行された。組織診では小型異型細胞の集塊がみられ充実性に配列、部分的に核の大小不同がみられた。核分裂像や核形不整が目立ち、シナプトフィジン強陽性であった。

結論：本症例では初回の組織診より早期に小細胞神経内分泌癌を推定することが出来た。壊死性背景、腫瘍細胞の索状配列および木目込み細工様配列に留意することで鑑別は可能であると考えられた。

## キーワード

Endometrium, Small cell neuro-endocrine carcinoma, Cytology, Case report

## はじめに

小細胞神経内分泌癌 (small cell neuroendocrine carcinoma: SCNEC) は婦人科領域では子宮頸部や卵巣にしばしば見られるが、子宮体部での発生はきわめて稀であり、子宮体部で発生する原発性悪性腫瘍の約0.3%と報告されている<sup>1) 2) 3)</sup>。

今回我々は、術前の細胞診が診断の一助となったSCNECの一例を経験したので報告する。

## I. 症 例

患者：70代女性。

既往歴：高血圧、糖尿病、高脂血症。

主訴：尿失禁、血尿。

現病歴：不正性器出血の症状があり外科を受診される。導尿では血液貯留なく婦人科を紹介された。エコー検査にて子宮内腔に67x47mmの辺縁不整な腫瘍を認め、子宮頸部細胞診、子宮体部細胞診、および子宮内膜組織診が提出された。

受診時の血液検査値ではLDHが463IU/L、NSEが84.4ng/ml、CA125が80.4U/mlといずれも高値を示していた。

細胞診にて、SCNECと推定され、組織診では初回は腫瘍細胞が少なく挫滅も生じていたため確定

には至らなかったが、再検でSCNECと診断された。

その後、CTにてリンパ節転移（内腸骨動脈～傍大動脈リンパ節）がみられ、子宮体癌Ⅲc2期にて、単純子宮全摘術、両側付属器切除術、横行結腸下大網切除術および一部リンパ節郭清術が施行された。

摘出材料においてもSCNECと診断されたことにより、CE療法（エトポシド、カルボプラチン）にて追加治療された結果、3サイクル後にNSE、CA125は陰性化、傍大動脈リンパ節は著明に縮小した。現在術後1年経過し、再発、転移は認めていない。

## 細胞所見

### 子宮頸部細胞診所見

比較的きれいな背景に木目込み細工様の配列を呈するN/C比の高い細胞が集塊から散在性に出現していた。核クロマチンは細顆粒状で増量し、核小体の目立つ細胞も認めた（Figure1）。

### 子宮体部細胞診所見

背景は出血性、壊死性で、頸部細胞診同様、N/C比の高い細胞が集塊から散在性に出現していた。木目込み細工様の配列を呈する腫瘍細胞がみられた。また一部核小体が目立つ比較的大型の細胞も散見された。体部腺細胞はシート状で結合性の強い集塊で出現し、異型は認めなかった（Figure2）。

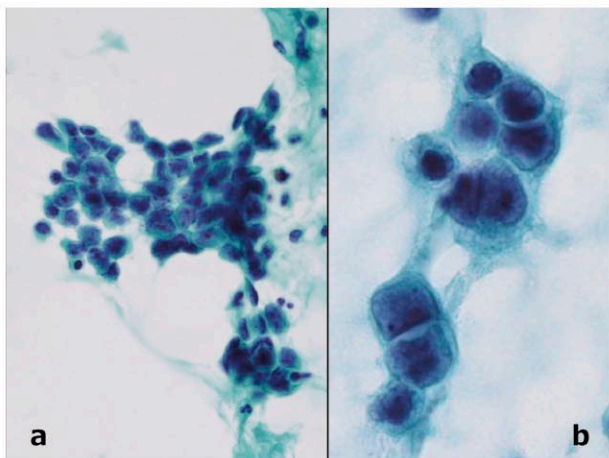


Figure 1 a:x40 b:x100 (Pap.stain)

以上の所見よりSCNECと診断した。また、画像所見に加え、体部の壊死性背景、腫瘍細胞の出現量から、体部原発の可能性が示唆された。

## 組織像

### 内膜生検組織所見

小型異型細胞の集塊が出現しており、核分裂像や核形不整が目立ち、SCNECと診断された。

### 免疫組織化学所見

CD20、CD3、ケラチンは陰性、シナプトフィジン強陽性であった。

## 摘出材料

腫瘍は子宮体部に79x58mmの外方性発育を呈し、断面は淡黄色で子宮内転移がみられた（Figure3）。

## 腫瘍捺印細胞像

裸核様のN/C比の高い腫瘍細胞が多くは孤立性に、また一部は緩い上皮性結合を有する細胞集塊として認められた。木目込み細工様の結合を示す細胞集塊がみられ、核分裂像が散見された。部分的に大型核の細胞や核小体の目立つ細胞もみられた（Figure4）。

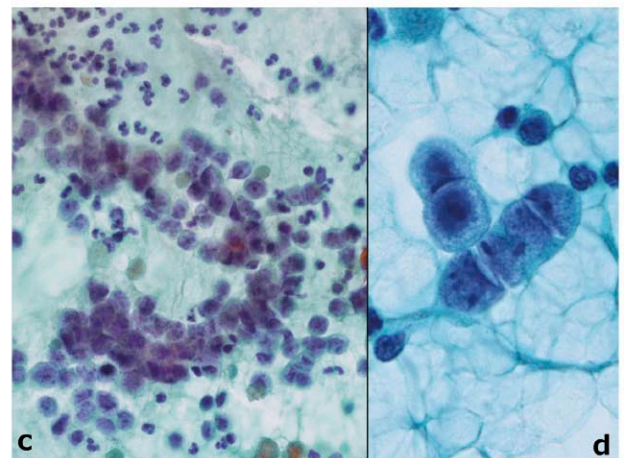


Figure 2 c:x40 d:x100 (Pap.stain)

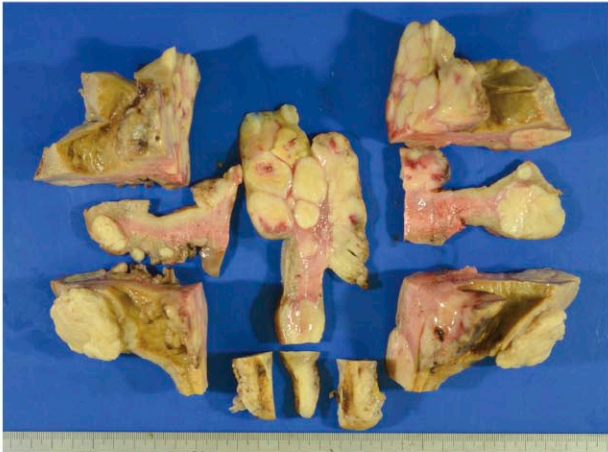


Figure3

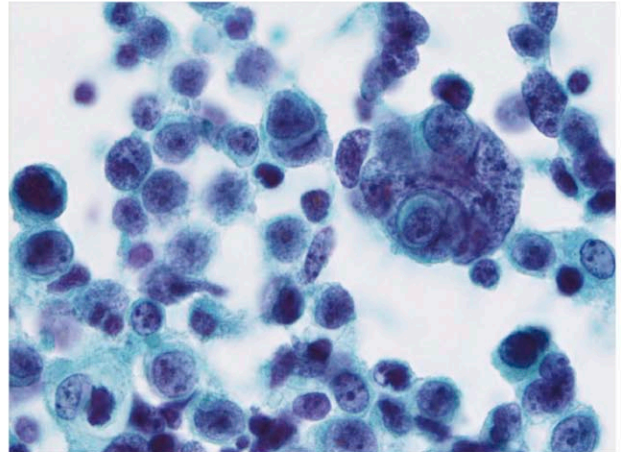


Figure4 :x100 (Pap.stain)

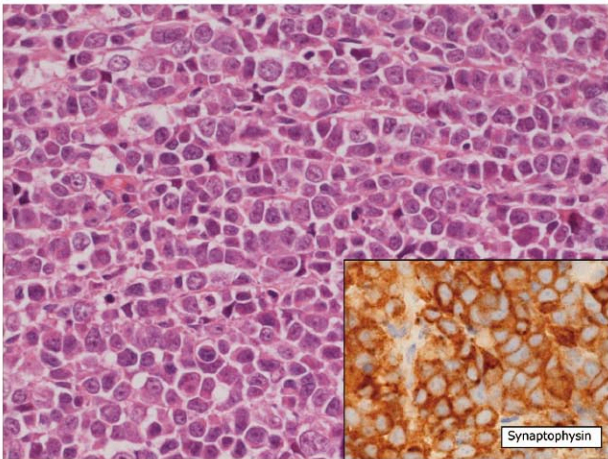


Figure5 (HE stain)

### 術後の組織所見

生検時同様、腫瘍細胞が充実性に配列しており、部分的に核の大小不同が目立ち、大型細胞が散見された。明確な腺管構造は見られず、未分化なSCNECと診断された。脈管侵襲が高度で、リンパ節転移を伴っていた (Figure5)。

## II. 考 察

子宮体部のSCNECはWHO(2014)分類でneuroendocrine carcinoma(NEC)に分けられ、さらに本例は高悪性度のsmall cell neuroendocrine carcinoma(SCNEC)に分類される<sup>1)</sup>。SCNECは本邦取扱い規約で、小型でN/C比の高い腫瘍細胞が密に増生する癌腫と定義されており、肺の

小細胞癌に類似した癌腫で多数の核分裂、壊死を伴うことが多く、神経内分泌細胞の性格(グリメリウス染色陽性、クロモグラニンA、シナプトフィジン、CD56などの発現、電子顕微鏡による神経内分泌顆粒の確認)を示すとされている<sup>2)</sup>。また子宮体部原発neuroendocrine carcinomaの診断基準として(1)小細胞癌の形態をとること、(2)免疫組織化学染色で、1つ以上のneuroendocrine markerと呼ばれる神経系特異蛋白質が陽性であること、(3)組織が子宮内膜由来であることが提唱されている<sup>4)</sup>。

診断時にはすでに進行している例が多く、進行期I期でも5年生存率は60%程度の予後不良の腫瘍とされる<sup>5)</sup>。

主訴は不正性器出血が多く、血液検査値に関しては、肺小細胞癌と類似し、血中NSE値が高い例が多くみられ、血中LDH値やCA125値高値の報告もみられる<sup>6) 7)</sup>。治療に関しては肺小細胞癌や子宮体癌に準じて行われている<sup>6) 7) 8)</sup>。

本症例は提唱されている診断基準を満たしており子宮体部原発SCNECと診断した。また診断時には、内腸骨動脈から傍大動脈リンパ節周囲に転移があり、Ⅲc 2期の進行した状態であり、NSEやLDH等の血中腫瘍マーカーについても高値であった。

本症例では他の組織型との共存はなかったが、子

宮体部SCNECは他の組織型と共存することが多く、高分化や中分化の類内膜腺癌の合併例が多い。佐々木らのまとめでは全体の約6割は他の組織型が共存し、約4割で他の組織型の共存のない純粋型と報告されている<sup>6)</sup>。

免疫染色ではCD56 (+)、シナプトフィジン (+)、クロモグラニン (-~+)、NSE (+)、EMA (+)、ER、PgR (-)、p53 (-) との報告が有り<sup>5) 9)</sup>、本症例はCD20、CD3、ケラチンは陰性、シナプトフィジン陽性であった。

子宮体部SCNECの細胞像として、腫瘍細胞はN/C比は高く、裸核様、核膜は薄く核クロマチンは細顆粒状で増量、木目込み細工様の配列を呈することが特徴と報告されている<sup>5)9)10)</sup>。本症例では一部大型で核小体の明瞭な細胞も出現していたが、上記所見に一致した細胞像を呈していた。鑑別腫瘍として、悪性リンパ腫や肉腫、低分化な腺癌等がある。また、免疫組織化学染色で本症例のように神経内分泌マーカーの発現がみられ、上皮性マーカーが陰性である腫瘍にparagangliomaがあり、転移例では腫瘍細胞は小型でN/C比が高く、腫瘍細胞の結合性は弱く単個に出現する傾向がみられるとされているが<sup>11)</sup>、上記の特徴的所見や背景の壊死、細胞の上皮様配列に留意することで鑑別は可能と考えられた。

本症例は初回に採取された生検では、腫瘍組織が少数で鑑別困難であり、診断の確定に至らなかった。子宮体部SCNECでの内膜生検では、壊死物質のみであることや、採取材料に乏しいことなど生検で診断のつかなかつた例が報告されており<sup>5) 7) 9)</sup>、腫瘍組織が採取されにくいことや組織の挫滅がうかがわれる。生検と同時に細胞診を施行することで、組織診での診断が得られるよりもより早期に組織型を推定でき、診断、治療に貢献できると考えられた。

まれな症例ではあるが本腫瘍も念頭に置き詳細な細胞観察を行う事が重要であると考え。

本症例は第38回滋賀県医学検査学会にて発表しました。

## 文 献

- 1) Zaino R, Matias-Guiu X, Carinelli SG, et al. Neuroendocrine tumors. In: Kurman RJ, Carcangiu M, L, Herrington CS, et al. WHO classification of tumors of female reproductive organs. Lyon: IARC; 2014. 131-132
- 2) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 他 (編): 「子宮体癌取扱い規約」改訂第3版, 金原出版, 東京, 2012.
- 3) 婦人科主要委員会報告: 「2014年患者年報」, 日産婦誌, 2016; 68: 1117-1160.
- 4) 笠原 恭子, 他: 「子宮体部原発のNeuroendocrine carcinomaの1症例」, 産婦の進歩, 1998; 50: 523-529.
- 5) 涌井架奈子, 他: 「子宮体部原発小細胞癌の1例」, 日臨細胞誌, 2009; 48: 404-408.
- 6) 佐々木 充, 他: 「子宮体部小細胞癌の一例」, 現代産婦人科, 2010; 59; No2: 209-214.
- 7) 中川 美生, 他: 「TC療法が著効した子宮体部小細胞癌の1例」, 産婦の進歩, 2012; 64; 4: 495-499.
- 8) 小崎 章子, 他: 「化学療法が効果なく放射線照射療法が奏効した子宮体部原発神経内分泌小細胞癌の1例」, 日農医誌, 2014; 62; 5: 768-772.
- 9) 梅澤 敬, 他: 「子宮体部原発神経内分泌性小細胞癌の1例」, 日臨細胞誌, 2002; 41: 171-174.
- 10) 長田 憲和, 他: 「子宮体部原発の小細胞癌と腺棘細胞癌が共存した1例」, 日臨細胞誌, 2004; 43: 38-41.
- 11) 畠 榮, 他: 「褐色細胞腫および傍神経節腫の塗抹細胞像」, 日臨細胞誌, 1995; 34: 634-639