

# 子宮頸部擦過細胞診にて診断し得た 子宮頸部小細胞癌の1例

河原崎 由紀子 大塚 証 一 後 藤 務  
山 田 清 隆 岡 本 香 織 田 島 敬 夫  
笠 原 正 男 市 川 義 一<sup>1)</sup> 根 本 泰 子<sup>1)</sup>  
服 部 政 博<sup>1)</sup> 稲 田 健 一<sup>2)</sup>

静岡赤十字病院 検査部病理

1) 同 産婦人科

2) 藤田保健衛生大学医学部第一病理学教室

**要旨：**症例は60歳代女性 ピンクから褐色の帯下，不正性器出血にて，当院婦人科受診。子宮口より腫瘍の露出を認めた。子宮頸部細胞診でClass Vと判定され小細胞癌を強く疑い，同時に施行された生検組織診にて小細胞癌と診断されたため，広汎子宮全摘出術が施行された。本症例は，細胞形態的に小細胞癌の基本的特徴である①細胞が小型で小リンパ球の3倍を超えない，②細胞質が非常に少ない，③核小体が目立たない，④細顆粒状のクロマチンが全体に増加するを全て満たし，さらに木目込み細工様配列もみられることから，小細胞癌の判定が可能であった。小細胞癌はきわめて予後不良であるため，細胞学的診断に際して，細胞形態の特徴を常に念頭に置き，臨床情報を含めた総合的な判断と迅速な報告が必要である。今回は，鑑別を要する非角化型扁平上皮癌，低分化腺癌，カルチノイド，悪性リンパ腫の4疾患における細胞形態の所見について文献の検討を加え報告した。

**Key word：**子宮頸部，小細胞癌，細胞診

## I. はじめに

子宮頸部小細胞癌は，子宮頸部悪性腫瘍の1～6%と稀な腫瘍で，5年生存率が14～39%ときわめて予後不良とされている<sup>1)</sup>。今回我々は，細胞診的検査及び免疫組織化学染色結果から子宮頸部小細胞癌と診断された症例を経験したので，細胞形態の所見を中心に報告する。

## II. 症 例

症例：60歳代 女性 8回経妊4回経産  
主訴：ピンクから褐色の帯下，不正性器出血  
既往歴：虫垂炎 高血圧  
現病歴：平成20年7月頃よりピンクから褐色の帯下，不正性器出血を認め，当院婦人科を受診した。この時，足の付け根が引っ張られるような感じあり。

内診にて，子宮口より腫瘍の露出あり，出血を認めた。子宮頸部細胞診ではClass Vと判定され，同時に施行された生検組織診で小細胞癌と診断され，広汎子宮全摘出術が施行された。

来院時検査所見：

CEA 1.55 ng/ml, CA-125 15 U/ml, SCC 0.6 ng/ml, NSE (EIA) 6.8 ng/ml, Pro GRP 13.9 pg/ml (NSEとPro GRPは初診時から18日後の採血)と腫瘍マーカーは基準値内であり，特に特記すべき異常所見は認めなかった。

MRI：子宮頸部にirregular signalを認めるが，病変の境界は不明瞭であった。子宮体部筋層にも不明瞭な高信号が見られ，病変が広範に浸潤している可能性があった。

CT：子宮頸部やや腫大あるも明らかなmassは指摘できなかった。有意なリンパ節腫大や遠隔転移も認められなかった。

細胞診所見：小リンパ球の2－3倍程度の大きさで、N/C比大あるいは裸核様の細胞が、孤立散在性あるいは結合の緩い集塊で多数認められた（図1）。核クロマチンは顆粒状に増量し、核膜は薄く、核小体は不明瞭であった（図2）。一部に木目込み様の上皮結合が認められた（図3）。明らかな扁平上皮を示唆する胞体の厚みや角化などの所見は見られなかった。小細胞癌を強く疑い、Class Vと判定した。二度目に提出された細胞診標本を用いて、免疫組織化学染色を施行したところ、多くの細胞がCD56陽性を示した（図4）。

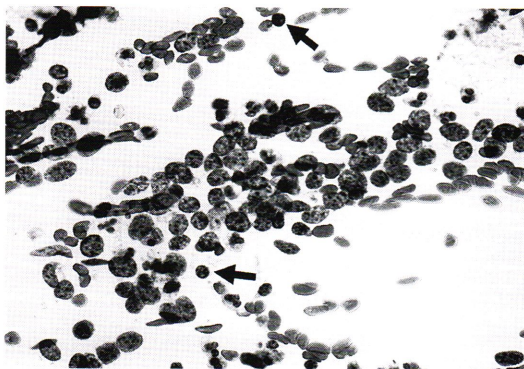


図1 細胞診所見（Pap染色 ×60）

出血性背景に、疎結合性あるいは散在性に小型の腫瘍細胞を認める。腫瘍細胞の核は、小リンパ球の2～3倍程度の大きさを示す。（矢印：小リンパ球）

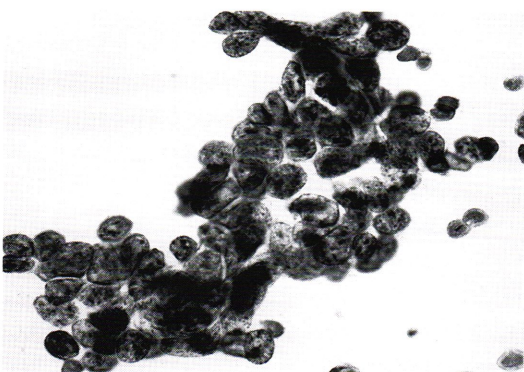


図2 細胞診所見（Pap染色 ×100）

クロマチンは粗顆粒状に増量し、核膜は薄く、核小体は不明瞭。

生検組織診所見：裸核様で核クロマチンに富む円型から類橢円形を呈する細胞が、数石状に配列していた。間質に乏しく、充実性に配列し中等度の核異型を認めた。核分裂像は乏しかった。

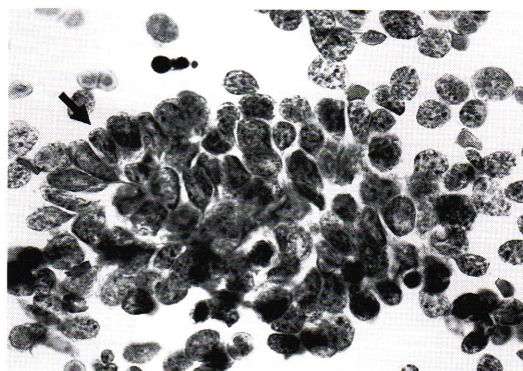


図3 細胞診所見（Pap染色 ×100）  
木目込み細工様の上皮結合を認める（矢印）。

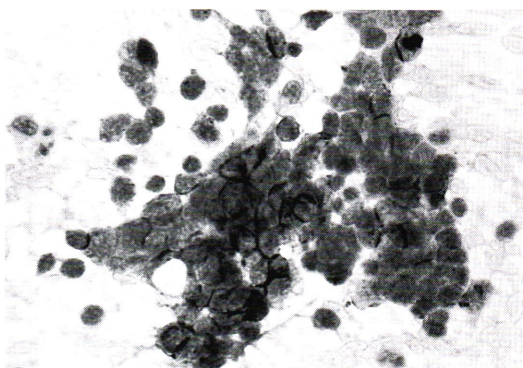


図4 細胞診所見（CD56 ×60）  
腫瘍細胞の細胞膜がCD56陽性を示す。

免疫組織化学的検索にてCD56（+）、CD99（+）、EMA（+）、CK（focal +）、chromogranin A（-）、synaptophysin（-）、S-100（-）、NSE（-）、carletinin（-）、CD79a（-）、CD20（-）、CD3（-）、CD45RO（-）の結果が得られ、小細胞癌と診断された。

摘出標本肉眼所見：腫瘍は、大きさ2.2×2.0×1.6 cm、表面は茶褐色を呈し子宮頸部に局限し、内腔に向かって外向性に発育していた（図5、図6）。

手術組織診所見：腫瘍は、扁平円柱上皮移行部（SC junction）に存在し、表層扁平上皮との連続性が窺われた。腫瘍胞巣は、類円形、多稜形、ときに紡錘形の核を有する異型細胞が、充実性あるいは索状胞巣を形成し、浸潤、増生していた。細胞の大きさは小型リンパ球の3倍前後で、N/C比が高く胞体は乏しく、細胞境界は不明瞭であった。核は濃染性で繊細なクロマチンに富むが、核小体は目立たなかった。核分裂像は頻繁に観察された。胞巣内の細胞密度がきわめて高く、木目込み像 nuclear



molding や少数のロゼット配列 (Homer-Wright 型) が観察された。腫瘍間質は乏しく、角化や腺腔形成は認められなかった。一部に壊死を伴っていた (図 7, 図 8)。

特殊染色ならびに免疫組織化学的検索では、PAS (-), D-PAS (-), Alcian-blue (-), CK (+), chromogranin A (-), synaptophysin (-), CD 56(++) , CEA (-), p 53 (+), MIB-1 (++) (80-90%) との結果から、小細胞癌と診断された。また、扁平上皮癌や腺癌など他の組織像は認められなかった (図 9)。

腫瘍は筋層深く浸潤し、筋層の外側 1/2 に達していたが、漿膜 (外膜) には及んでいなかった。明らかな脈管侵襲像は確認されなかった。腔側断端部、傍付属器、ならびに郭清リンパ節には、腫瘍の浸潤、転移は確認されなかった。

術後経過：術後 25 日目に退院となった。本人の希望により、抗癌剤治療は行っていない。現在、明らかな転移、リンパ節腫脹は認められていない。

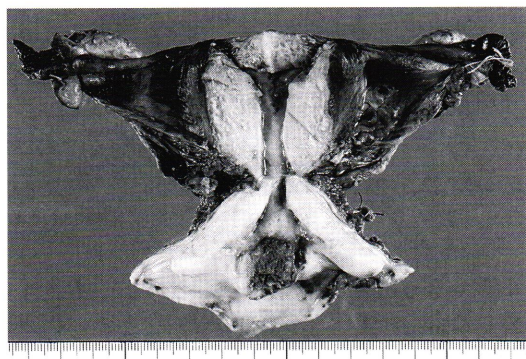


図 5 摘出標本肉眼所見

腫瘍の大きさは  $2.2 \times 2.0 \times 1.6$  cm, 表面は茶褐色を呈し子宮頸部に局限し、内腔に向かって外方性に発育していた。

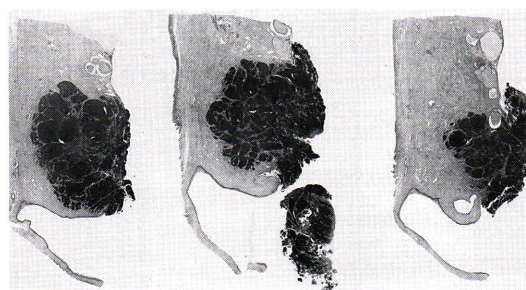


図 6 腫瘍のルーベ像

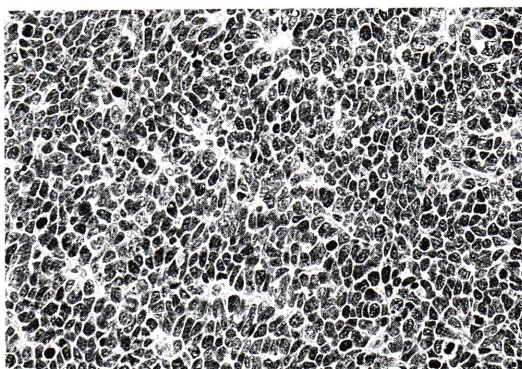


図 7 病理学的所見 (HE 染色  $\times 40$ )

腫瘍細胞は裸核状で、類紡錘形から類楕円形を呈し、核クロマチンに富み、敷石状配列を形成している。

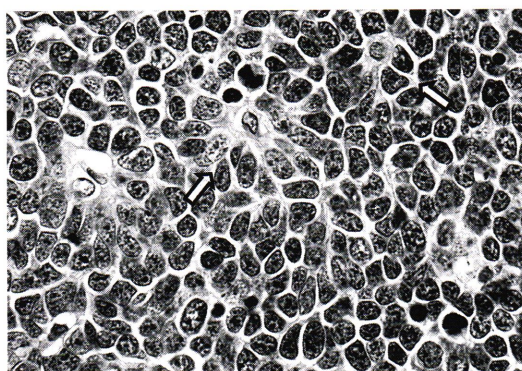


図 8 病理学的所見 (HE 染色  $\times 100$ )

腫瘍胞巣の中に花冠状の細胞配列 (Homer Wright ロゼット形成：矢印) が認められる。



図 9 病理学的所見 (CD 5 6  $\times 100$ )

腫瘍細胞の細胞膜が CD 56 強陽性を示す。



### Ⅲ. 考 察

子宮頸部小細胞癌は、神経内分泌腫瘍に含まれ、子宮頸癌取扱規約（第2版）<sup>2)</sup> および旧 WHO 分類において、カルチノイドと小細胞癌に分類されていた。2003 年の WHO 分類<sup>1)</sup> では肺と同様に、定型的カルチノイド、非定型的カルチノイド、大細胞神経内分泌癌、小細胞癌と亜分類されている。

子宮頸部小細胞癌の発生頻度は子宮頸癌の 1～6%と極めて稀な腫瘍であるが、5 年生存率が 14～39%<sup>1)</sup> と高悪性度を呈する予後不良の腫瘍であるため、早期に本疾患の可能性を疑い検索を開始すべきである。

子宮頸部小細胞癌は、細胞質に乏しく、比較的均一な小型腫瘍細胞がびまん性に増殖する細胞形態的に極めて分化の低い癌である。本腫瘍は神経内分泌性格をもつ頻度が高く、扁平上皮癌や腺癌への分化を一部に伴うことがあり、これらの分化傾向が腫瘍全体の 5%以下の場合には、小細胞癌として取り扱うことになっている<sup>3)</sup>。

小林<sup>4)</sup> は、小細胞癌の基本的特徴として①細胞が小型で小リンパ球の 3 倍を超えない、②細胞質が非常に少ない、③核小体が目立たない、④細顆粒状のクロマチンが全体に増加する、の 4 項目をあげており、これらの 2 項目以上が異なるものは、診断基準を満たさないと考えるべきであると述べている。本症例は、これら 4 項目を全て満たし、さらに木目込み細工様配列もみられることから、小細胞癌と判定することが可能であった。

また、山脇ら<sup>5)</sup> は、細胞診断学的特徴として①背景には壊死物質が多く、炎症細胞は少ない、②腫瘍細胞は孤立散在性あるいは結合性の弱い上皮性集塊

として出現する、③集塊は一定の方向性（流れ）を認めず、また、一部裸核状のほつれ像を伴う、④核は円形～楕円形、細胞質は狭小、N/C 比はきわめて大きく、クロマチンは細顆粒状で、核小体は目立たない、⑤扁平上皮癌や腺癌成分を伴うことがある、と述べている。本症例も②～④の細胞形態的特徴に合致していた。しかし、山脇らは背景に壊死物質の出現をあげているが、本症例の細胞診標本上では壊死物質は認められなかった。摘出標本組織像からも壊死巣は腫瘍表層の一部にしか認められず、細胞診標本上には塗沫されなかったと考えられる。壊死物質の存在は採取条件により異なる可能性があるため、必須条件とは考えにくい。また、本症例は均一な増殖を呈する小細胞癌であったため、扁平上皮癌や腺癌など他の細胞成分は認められなかったと言える。小細胞癌と扁平上皮癌や腺癌など他の組織型を含む症例の場合、細胞診断上、小細胞癌と推定できる小型の細胞を見逃さないことが重要である。

細胞形態的に鑑別を要する疾患として、小型細胞からなる非角化型扁平上皮癌、低分化腺癌、カルチノイド、悪性リンパ腫が挙げられる。特に鑑別が重要である小細胞非角化型扁平上皮癌では、上皮性結合が強く、流れのある細胞集塊としてみられ、N/C 比が高いが、核形不整、核の大小不同性が顕著で、クロマチン構造はより粗造である<sup>6)</sup>。低分化腺癌では、核は偏在し、類円形の核小体が認められる<sup>7)</sup>。カルチノイドでは、比較的均一な細胞からなり、核は小型で異型性に乏しい<sup>2)</sup>。非定型的カルチノイドの場合は、核異型が目立つ<sup>8)</sup>。悪性リンパ腫では、上皮性の結合がなく、クロマチンが粗く核小体が腫大するといった点が鑑別のポイントに挙げられる（表 1）。

表 1 鑑別疾患の細胞形態の所見

	小細胞癌	小型非角化型扁平上皮癌	低分化腺癌	悪性リンパ腫	カルチノイド
構造	・結合性の弱い ・上皮結合～孤立散在性 ・木目込み細工様配列	・上皮性結合 ・配列に一定の方向性	・結合性低下 ・孤立散在性	・散在性 ・大きさ、形はほぼ均一	・平面的で結合性疎 ・時コロゼット状配列 ・大きさ、形はほぼ均一 ・細胞質はやや豊富
核	・核線形薄 ・N/C 比が高く、 ・裸核の出現を見る ・円から類円形 ・クロマチンは微細顆粒状 ・核線形成	・核線形薄く均等 ・円から卵円型 ・クロマチンは粗顆粒状で不均一	・偏在 ・切れ込み、彎曲など ・不整を示すことが多い ・大小不同性 ・クロマチンはレース状、網状	・クロマチンは粗大顆粒状	・円形でほぼ均一 ・偏在傾向 ・クロマチンは粗顆粒状 (非定型カルチノイドは核異型が目立つ)
核小体	・不明瞭	・小型あるいは不明瞭	・類円形で 1～2 個	・大型で明瞭	・不明瞭

また免疫組織化学染色が診断の補助的手段となるが、今回細胞診標本を用いた免疫組織化学染色の結果、神経内分泌腫瘍の1つの特徴として挙げられているCD 56のみが陽性所見であった。現在、神経内分泌癌の内に小細胞癌が亜型とし分類されている。しかし、小細胞癌の中でも神経内分泌性格を全く認めない症例が20～30%ほどあることや<sup>4)</sup>、子宮頸部の正常上皮細胞や他の組織型でも神経内分泌性格をもつ細胞の存在があることも考慮しなくてはならず<sup>3), 8)</sup>、小細胞癌の診断には細胞形態の特徴を確実に捉えることが最も重要と考えられる。

子宮頸部小細胞癌は、きわめて予後不良の疾患であるため、臨床的に早期診断、早期治療が必要であることから、診断機会の第一歩である細胞診スクリーニングにおいて、細胞の特徴を常に念頭に置き標本全体を観察し臨床情報を含めた総合的な判断と、小細胞癌を示唆する細胞所見の存在とともに生検検索の必要性を、臨床側へ迅速に情報提供する必要があると考えられた。

#### IV. 結 語

子宮頸部細胞診にて診断し得た、子宮頸部小細胞癌を経験したので、細胞形態的、免疫組織学的検索と、鑑別疾患について細胞形態的比較を加え報告した。

#### 参 考 文 献

- 1) Travassoli, F.A., Devilee, P, eds. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC; 2003: 259-279.
- 2) 日本産科婦人科学会他ほか. 子宮頸癌取扱い規約 (改訂 第2版). 東京: 金原出版; 1997.
- 3) 梶原博, 安田政実. 子宮の病理 I 子宮頸部 稀な子宮頸部腫瘍. 病理と臨床 2008; 26: 263-274.
- 4) 小林寛. 子宮頸部の細胞診—小細胞癌. 病理と臨床 2002; 20: 740-741.
- 5) 山脇孝晴, 手島英雄, 荒井祐司ほか. 子宮頸部 small-cell neuroendocrine carcinoma の細胞診. 日臨細胞誌 1995; 34: 1064-1069.
- 6) 畠榮, 三上芳喜, 森谷卓也. 子宮の病理 I 子宮頸部 子宮頸部の細胞診. 病理と臨床 2008; 26: 237-244.
- 7) 大野正文, 金西賢治, 五十嵐達也ほか. 子宮頸部神経内分泌腫瘍の臨床病理. 日臨細胞中国四国連合会会報 2005; 20: 84-88.
- 8) 清川貴子. 頸部 神経内分泌腫瘍. 子宮腫瘍病理アトラス. 東京: 文光堂; 2007. 172-175.

# Small cell carcinoma of the uterine cervix. Report of a case diagnosed with cervical smear preparation.

Yukiko Kawaharasaki, Shoichi Ohtsuka, Tsutomu Goto  
Norio Tajima, Kaori Okamoto, Kiyotaka Yamada  
Masao Kasahara, Yoshikazu Ichikawa<sup>1)</sup>, Taiko Nemoto<sup>1)</sup>  
Masahiro Hattori<sup>1)</sup>, Ken-ichi Inada<sup>2)</sup>

Pathology Unit, Laboratory of Medicine, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

1) Department. of Gynecology and Obstetrics, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

2) 1st Department of Pathology, Fujita Health University School of Medicine

**Abstract :** A sixty-years-old women visited our hospital, who complained an abnormal uterine bleeding for three months. Colposcopy revealed a tumor with hemorrhage at the internal uterine orifice. Cytological examination of the cervix was class V and small cell carcinoma was strongly suspected. Resected tumor as well as biopsy specimen proved to be small cell carcinoma of a typical case, so radical hysterectomy was done.

We concluded that the present case was the typical and educational case of small cell carcinoma in that #1: the size of the nuclei was two to three times larger than those of small lymphocytes, #2: cytoplasm was extremely scant, #3: nucleoli were not prominent, #4: nuclear chromatin was fine granular, and #5: nuclear molding was found. The cervical cancer showing neuroendocrine differentiation is thought to be poor prognosis, so careful examination and unerring detection of neuroendocrine differentiation is very important.

**Key word :** uterine cervix, small cell carcinoma, cytology



---

連絡先：河原崎由紀子；静岡赤十字病院 検査部病理

〒420-0853 静岡市葵区追手町 8-2 TEL (054) 254-4311