

診 療

血中セロトニン値が高値を示した子宮頸部原発 神経内分泌癌の1例

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

*慶應義塾大学医学部病理診断部

秋葉 靖雄 三上 幹男 小室 優貴 岸川 剛
 佐久間雄一 青木 大輔 宇田川康博 向井万起男*
 吉村 泰典 野澤 志朗

A Case of Neuroendocrine Carcinoma of Uterine Cervix with the Elevated Plasma Level of Serotonin

Yasuo AKIBA, Mikio MIKAMI, Yuki KOMURO, Takeshi KISHIKAWA,
 Yuichi SAKUMA, Daisuke AOKI, Yasuhiro UDAGAWA,
 Makio MUKAI*, Yasunori YOSHIMURA
 and Shiro NOZAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keio University, Tokyo

**Department of Diagnostic Pathology, School of Medicine, Keio University, Tokyo*

Key words: Uterine cervical cancer • Neuroendocrine carcinoma • The plasma level of serotonin

緒 言

子宮頸部に発生する神経内分泌癌は子宮頸部腫瘍の中で極めて稀な疾患であり、早期に再発・転移を来すことが多く予後不良な疾患として知られている^{1)~3)}。神経内分泌腫瘍は銀親和性顆粒ないし神経内分泌顆粒を有することが特徴で、その中にカルチノイド、神経内分泌癌、小細胞癌、好銀性細胞癌などの名称で呼ばれているものが含まれている。「子宮頸癌取扱い規約⁴⁾」によれば、カルチノイドは腺癌類似の腫瘍で細胞質内に好銀性顆粒をもつものと定義され、神経内分泌癌は未分化癌の1亜型として定義されている。神経内分泌癌が産生するホルモンとしてはACTH, MSH, ソマトスタチン, カルシトニン, インシュリン, セロトニン等が知られているが、子宮頸部原発のものに関しては、血中ACTHの上昇がみられた数例が報告されているのみで⁵⁾、それ以外のホルモンで血中濃度の上昇がみられた症例の報告はみられない¹⁾³⁾⁶⁾。今回、我々は血中セロトニン値の異常高値を認めた子宮頸部原発神経内分泌癌の1例を経

験したのでその病理組織学的所見を中心に報告する。

症 例

患者：46歳，女性，主婦。
 主訴：性器出血。
 既往歴・家族歴：特記すべきことなし。
 月経歴：初経12歳，周期・整。
 妊娠歴：4回経妊3回経産。
 現病歴：平成7年7月，主訴出現し近医受診。子宮頸部細胞診にて腺系悪性細胞の出現が疑われたため，当院紹介となる。
 診察所見：子宮は前傾後屈で稍大，両側付属器は触知せず，両側の子宮旁結合織は軟，ダグラス窩に硬結・腫瘍を認めなかった。
 検査所見
 コルポ診：子宮頸部に易出血性の有茎性腫瘍を認めた(写真1A)。
 子宮頸部細胞診：class V。比較的豊富な細胞質をもつ悪性細胞が重積性の強い集塊を形成し出現していると同時に(写真1B)，N/C比の高い小型～



写真1A

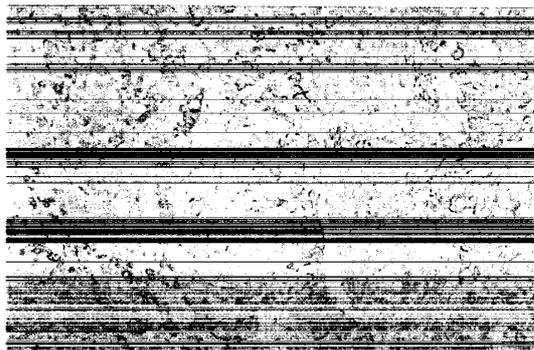


写真2B



写真1B

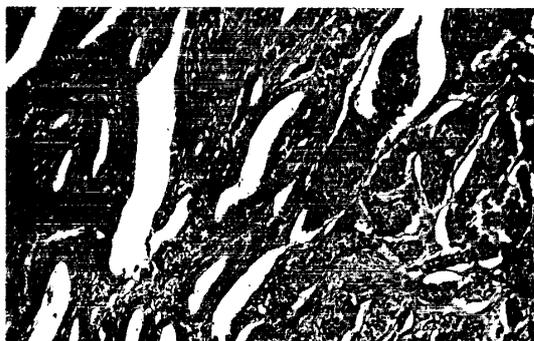


写真3A

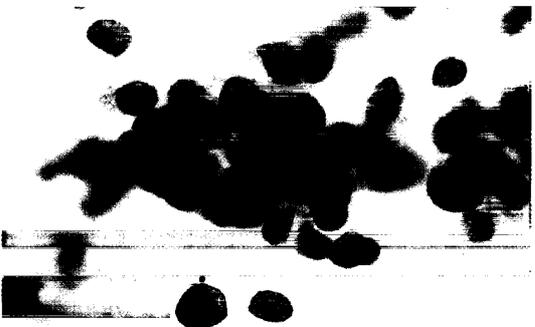


写真1C

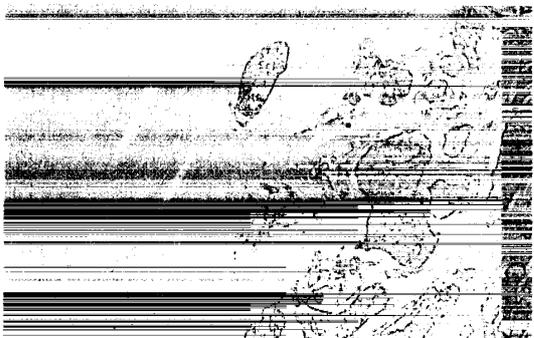


写真3B

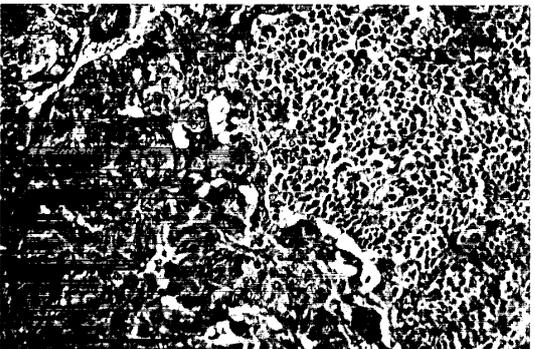


写真2A

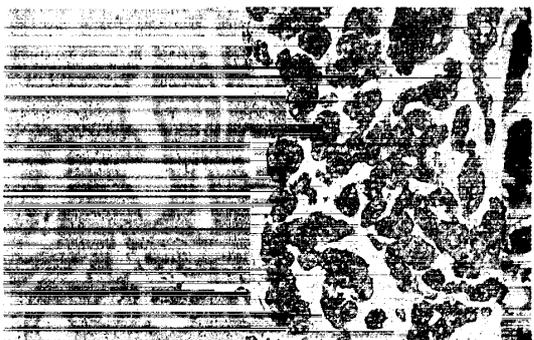


写真3C

中型の悪性細胞が散在性あるいはシート状に出現している所見もあり(写真1C), 腺癌と扁平上皮癌の合併が疑われた。

狙い組織診: HE染色標本にて, 扁平上皮癌(大細胞非角化型)を思わせる中型~大型細胞よりなる部分及び未分化な小型細胞よりなる部分が認められたため(写真2A), 扁平上皮癌(大細胞非角化型及び小細胞非角化型の合併)もしくは神経内分泌癌の鑑別を目的として特殊染色を行った。扁平上皮癌を思わせる中型~大型細胞部分はグリメリウス染色陽性で, また中型~大型細胞部分及び小型細胞部分共に免疫組織化学的にクロモグラニン陽性の細胞が認められたことより中型~大型細胞部分及び小型細胞部分共に神経内分泌癌であると推定された(写真2B)。

CT: 頸部に限局する3cm大の low density area を認めた。

生化学的血液検査所見: 血中セロトニン値が335ng/ml(正常値53~200ng/ml)と高値を示すのみで, 他のホルモン値はすべて正常範囲内であった。

入院後経過: 以上の検査所見より子宮頸癌Ib期(組織診断; 神経内分泌癌)と診断され, 平成7年9月, 広汎性子宮全摘術を施行した。本腫瘍は術後の再発が極めて早期にかつ高頻度に起きるといわれているため, 後療法として肺小細胞癌に準じた化学療法, すなわち, CDDP 50mg/m²(Day 1), VP-16 40mg/m²/day(Day 1, 3, 5)の点滴静注を5コース施行した。現在までのところ再発徴候を認めていない。術前に335ng/mlと高値を示した血中セロトニン値は, 術後1カ月目で185ng/ml, 術後4カ月目には70ng/mlと正常範囲内に下降している。

摘出標本の病理組織学的所見: 病変は子宮頸部に限局し, 生検ではみられなかった高分化型腺癌の部分と中型細胞よりなる充実性胞巣を認め(写真3A), 生検でみられた小型細胞よりなる部分は摘出標本では認められなかった。特殊染色の結果, 充実性胞巣部分はグリメリウス染色陽性で(写真3B), 免疫組織化学的検索にてセロトニン(写真3C), クロモグラニン, NSE 及び Leu-7陽性であった。さらに, 電顕的検索を加えたところ, 細胞質内に多発する神経内分泌顆粒の存在を認めた(写

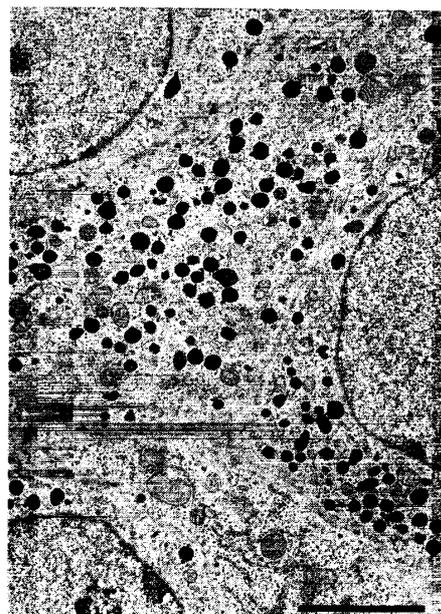


写真4 電顕において, 腫瘍細胞の細胞質内に多数の神経内分泌顆粒を認めた。
(写真右下のバーは2.5μmを示す)

真4)。以上より, 子宮頸部に発生した神経内分泌癌及び内頸部型腺癌の合併と診断された。

考 察

Albores-Saavedra et al. が内分泌腫瘍で光顕的にグリメリウス染色陽性, 電顕的に神経内分泌顆粒を認める子宮頸癌を報告して以来, 同様の報告が相次いでなされている^{3)5)~8)}。神経内分泌癌の診断は電顕による神経内分泌顆粒の同定によってなされるが, 神経内分泌マーカーの免疫組織化学的検索も診断補助として有効である。特に, クロモグラニン, NSE, Leu-7等が陽性であることが多く⁹⁾¹⁰⁾, 本症例でも, クロモグラニン, NSE, Leu-7が陽性であった。また本腫瘍は純粋型のほかに, 腺癌や扁平上皮癌と混在するものが報告されているが⁵⁾¹¹⁾, 本症例においても高分化型腺癌との合併がみられた。

子宮頸部原発神経内分泌癌の中では, ACTH産生のために Cushing 症候群を呈した症例が報告されているが⁵⁾, それ以外のホルモン産生により症状を呈した報告例は極めて少ない。今回経験した症例は, 血中セロトニン値が正常の約2倍の値を示したが, それに由来する皮膚紅潮, 頻脈, 下痢などの臨床症状は呈さなかった。我々が検索し

た範囲ではセロトニン産生が確認された症例は過去に数例のみで、しかもそれらは免疫組織化学的検索だけでセロトニン産生を確認したものであり、本症例のごとく血中セロトニン値が高値を示した子宮頸部原発神経内分泌癌の報告はみられない¹⁾³⁾⁶⁾。今回の症例は、血中セロトニン値が高値を示した子宮頸部原発神経内分泌癌という極めて稀な例であり、血中セロトニン値が有用な腫瘍マーカーであると考えられた。

本腫瘍は子宮頸癌の中では極めて発生頻度が低いが、早期癌でも高率に再発・転移を来す疾患であり、放射線に対しても治療抵抗性であることが報告されている²⁾。発生頻度が低いため、確立された化学療法の regimen はないが、病理組織学的に肺小細胞癌に類似していること、及び肺小細胞癌は化学療法に比較的感受性の高いことより、肺小細胞癌に準じた化学療法が行われている。現在、肺小細胞癌に対して first line として採用されているのは PVP (CDDP+VP-16)療法であるため¹³⁾、本症例においても PVP 療法を5コース施行した。5コースを終了した現在、特に再発徴候は認めていないが、今後慎重な経過観察が必要であると思われる。

本腫瘍が非常に予後の悪いことを考えると、術前術後の病理診断を特殊染色を用いて正確に行うと共に、各種ホルモン値の亢進の有無を確認し、その推移をみていくことが重要であろう。

写真説明

写真1 A；子宮頸部に母指頭大の易出血性有茎性腫瘤を認める。

B, C；比較的豊富な細胞質をもつ悪性細胞が重積性の強い集塊を形成し出現していると同時に、N/C比の高い小型～中型の悪性細胞が散在性あるいはシート状に出現している所見もあり、腺癌と扁平上皮癌の合併が疑われた(100倍)。

写真2 A；HE染色標本にて、扁平上皮癌(大細胞非角化型)を思わせる中型～大型細胞よりなる部分(標本左側)及び未分化な小型細胞よりなる部分(標本右側)が認められた(10倍)。

B；免疫組織化学的にクロモグラニン陽性の細胞が中型～大型細胞よりなる部分及び未分化な小型細胞よりなる部分共に認められた(10倍)。

写真3 A；HE染色標本にて、標本左側の高分化な腺癌の像を呈する部分と、標本右側の中型細胞が充実性胞巣を形成している部分がみられた(10倍)。

B；標本右側の充実性胞巣を示す部分がグリメリウス染色陽性であった(10倍)。

C；標本右側の充実性胞巣を示す部分がセロトニン陽性であった(10倍)。

文 献

1. Scully RE, Aguirre P, Deellis RA. Argyrophilia, serotonin and peptide hormones in the female genital tract and its tumors. *Int J Gynecol Pathol* 1984; 3: 51-70
2. Albores-Saavedra J, Poucell S, Rodriguez-Martinez HA. Primary carcinoid of the cervix. *Pathologia* 1972; 10: 185-193
3. Sheets EE, Berman ML, Hrountas CK, Liao SY, DiSaia PJ. Surgically treated, early-stage neuroendocrine small cell cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 10-14
4. 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. 子宮頸癌取扱規約 東京：金原出版, 1987; 53-63
5. 松浦博夫, 平本忠憲, 玉田 隆, 土光文夫. クッシング症候群を呈した子宮頸部原発の好銀細胞癌. *広島医学* 1989; 42: 246-256
6. 勝部泰裕, 寺本秀樹, 野村一志, 宮川和康, 井藤久雄, 難波紘二. Serotonin 陽性の子宮原発 Carcinoid tumor の1例. *癌の臨床* 1984; 30: 198-204
7. Matsuyama M, Inoue T, Ariyoshi Y, Doi M, Suchi T, Sato T, Tashiro K, Chihara T. Argyrophil cell carcinoma of the uterine cervix with ectopic production of ACTH, β -MSH, serotonin, histamin, and amylase. *Cancer* 1979; 44: 1813-1823
8. 井上武夫, 千原 勤. 子宮頸癌の異所性ホルモン産生について. *日産婦誌* 1982; 34: 1283
9. Yamasaki M, Tateishi R, Hongo J, Ozaki Y, Inoue M, Ueda G. Argyrophil small cell carcinoma of uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1984; 3: 146-152
10. Ueda G, Yamasaki M. Neuroendocrine carcinoma of the uterus. In *Gynecological Tumors. Recent Progress in Diagnostic Pathology*, In: Sasano N, ed. Current Topics in Pathology 85, Berry CL, Grundmann E, ed. Berlin: Springer-Verlag, 1992; 309-335
11. Ulich TR, Liao SY, Layfield L, Romansky S, Cheng L, Lewin KJ. Endocrine and tumor differentiation markers in poorly differentiated small-cell carcinoids of the cervix and vagina. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 1054-1057
12. Randall M, Constable W, Chb D, Hahn S, Kim J, Mills S. Result of the radiotherapeutic management of carcinoma of the cervix with emphasis on the influence of histological classification. *Cancer* 1988; 62: 48-53
13. 河野圭子, 西田正人, 角田 肇, 西出 健, 染谷勝巳, 久保武士, 下田隆夫, 蔵本博行. In vitro における子宮頸部小細胞癌の抗癌剤感受性. *J Jpn Soc Cancer Ther* 1993; 28: 1816-1823

(No. 7784 平8・7・15受付)