

診 療

子宮内膜間質肉腫10症例の臨床的検討

新潟大学医学部産科婦人科学教室

*秋田赤十字病院産婦人科

**新潟市民病院産婦人科

***木戸病院産婦人科

****荘内病院産婦人科

永田 裕子 倉林 工 鈴木 美奈 今井 勤
 常木郁之輔 加勢 宏明 倉田 仁 児玉 省二
 田中 憲一 田中 耕平* 藤盛 亮寿* 関根 正幸**
 徳永 昭輝** 源川 雄介*** 藤田 和之**** 斎藤 憲康****

Clinical Analysis of 10 Cases of Endometrial Stromal Sarcoma of the Uterus

Yuko NAGATA, Takumi KURABAYASHI, Mina SUZUKI, Tsutomu IMAI,
 Ikunosuke TSUNEKI, Hiroaki KASE, Hitoshi KURATA, Shoji KODAMA,
 Kenichi TANAKA, Kohei TANAKA*, Ryojyu FUJIMORI*, Masayuki SEKINE**,
 Akiteru TOKUNAGA**, Yusuke MINAGAWA***, Kazuyuki FUJITA****
 and Noriyasu SAITO****

Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata University, School of Medicine, Niigata

**Department of Obstetrics and Gynecology, Akita Redcross Hospital, Akita*

***Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata Citizens Hospital, Niigata*

****Department of Obstetrics and Gynecology, Kido Hospital, Niigata*

*****Department of Obstetrics and Gynecology, Shonai Hospital, Yamagata*

Abstract Ten cases of endometrial stromal sarcoma (ESS) of the uterus were evaluated at Niigata University Hospital and collaborating hospitals. Patients averaged 46.9 years of age (24 to 69 years). Most (70%) complained of genital bleeding. Only 40% were diagnosed as having malignant uterine tumors before surgery. The prognostic factors for ESS were the histological grade, i.e. mitotic count, the degree of myometrial invasion and the residual tumor after a primary operation. In recurrent cases, although the patients with high grade ESS tended to have a poor prognosis, those with low grade ESS tended to have long-term survival if they underwent repeated cytoreductive surgery.

Key words: Endometrial stromal sarcoma • Prognostic factor • Medroxyprogesterone acetate

緒 言

子宮内膜間質肉腫(Endometrial stromal sarcoma, 以下ESSと略)は, 子宮体部悪性腫瘍中約0.5%¹⁾と稀であり, 術前診断は難しく, 診断基準も報告者により異なり, 治療内容や予後因子に関する知識も断片的である。そこで, 今回我々は,

自験例のESS 10例を対象に, 臨床病理組織学的検討から, 特に予後因子に關与する組織像について知見を得たので報告する。

対象と方法

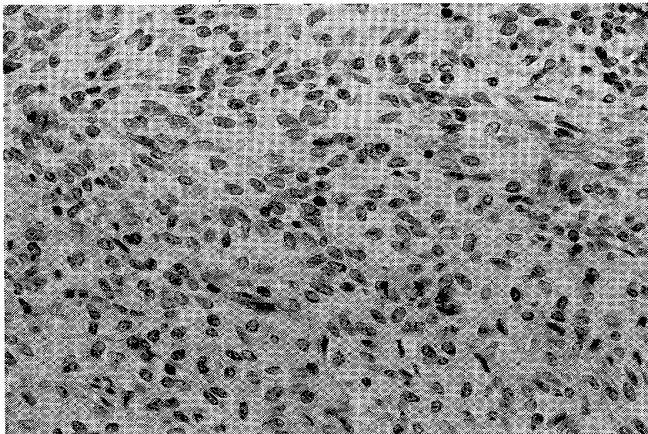
1981年11月より1997年10月までの16年間に当科及び関連病院におけるESS 10例を対象に, 術前診

断, 病理組織像, 治療内容から予後に関する特徴について, 臨床的検討を行った。

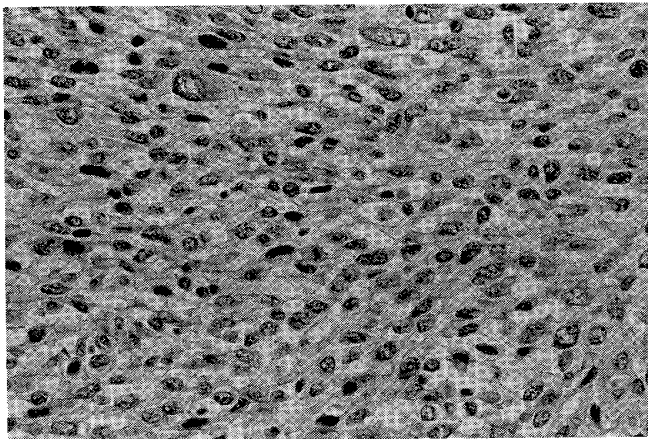
臨床進行期は, 子宮体癌の進行期分類(日産婦 1995, FIGO 1988)に準じて分類した²⁾. Endometrial stromal tumor は, ① Endometrial stromal nodule, ② Endometrial stromal sarcoma, low grade, ③ Endometrial stromal sarcoma, high grade の三つに分類されるが²⁾, 今回の検討では, 上記②と③を ESS とした. すべての標本を同一検者が再検し, 組織像において核分裂像が10個/10HPF 未満を low grade, 10個/10HPF 以上を high grade と分類した³⁾(写真1). 自験例は low grade 6例, high grade 4例であった。

成 績

10例の臨床像では, 年齢は24歳から69歳に分布



a. low grade(100倍)

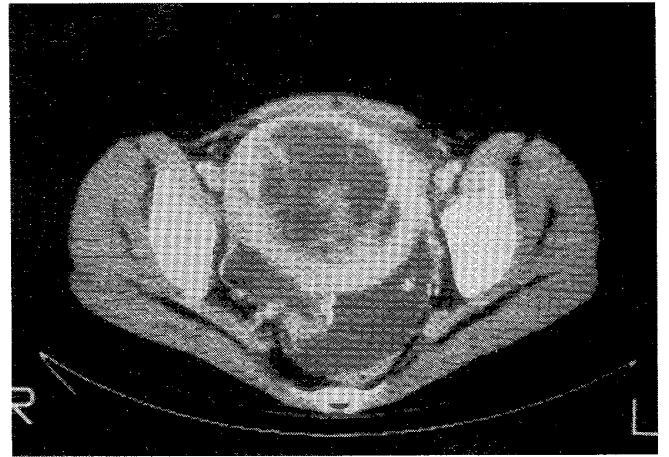


b. high grade(100倍)

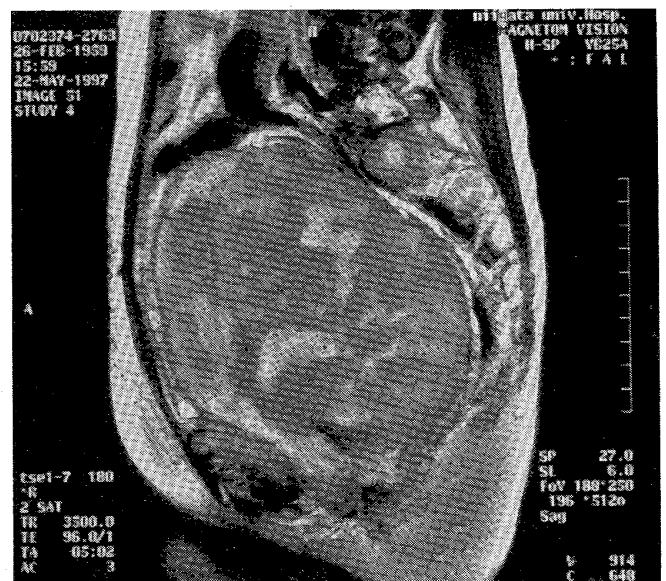
写真1 子宮内膜間質肉腫の組織像

し平均46.9歳で, 6例(60%)が閉経前の発症であった. 主訴は, 性器出血7例(70%), 下腹部痛及び下腹部腫瘤感2例, 帯下1例であった. 摘出物の腫瘍の肉眼的所見は, 6例(60%)で子宮底部から子宮内腔に突出する polyp 様発育を示していた(表1).

子宮頸部細胞診陽性例は施行8例中1例(13%), 子宮内膜細胞診(エンドサイトを用いた擦過法による)陽性例は施行7例中2例(29%)であった. 子宮内膜組織診では施行5例中 ESS と診断されたものは2例(40%)にすぎず, 子宮悪性腫瘍1例, 壊死組織1例, 非悪性1例と術前診断さ



a. 骨盤腔 CT 像



b. 骨盤腔 MRI 像

写真2 子宮内膜間質肉腫の画像診断

表1 症例一覧(1)

No.	症例	年齢	経妊 経産	主訴	子宮の大き さ(内診)	術 前				腫瘍の肉眼的 発育形態	
						子宮頸部 細胞診	子宮内膜 細胞診	子宮内膜 組織診	腫瘍 マーカー		臨床診断
1	I. T.	41	3-3	不正性器出血	正常大	class V	陽性	子宮内膜間 質肉腫(LG)	(-)	子宮内膜間 質肉腫(LG)	子宮内腔にけば 立ち
2	A. K.	55	3-3	下腹部痛	新生児頭大	class I	不適切検体	未施行	(-)	子宮筋腫	子宮内腔を占め る腫瘍
3	Y. I.	39	4-2	過多月経	超鶏卵大	class I	陰性	未施行	(-)	子宮筋腫	子宮内腔に突出 する polyp
4	M. I.	24	0-0	過多月経	臍上3横指	class II	陰性	悪性所見 なし	LDH, IAP	子宮筋腫	子宮内腔に突出 する polyp
5	T. M.	35	0-0	不正性器出血	手拳大	class II	陰性	未施行	CA125	子宮筋腫	骨盤腔内を占居 する外向性発育
6	Y. M.	41	4-2	下腹部腫瘤感	超手拳大	未施行	未施行	未施行	CA19-9	子宮腺筋症	筋層内びまん性 発育
7	K. W.	45	2-1	不正性器出血	正常大	class II	陰性	子宮内膜間 質肉腫(HG)	(-)	子宮内膜間 質肉腫(HG)	子宮内腔に突出 する polyp
8	T. Y.	69	7-6	不正性器出血	超鷲卵大	class II	未施行	壊死組織	CA125, LDH	子宮肉腫	子宮内腔に突出 する polyp
9	H. K.	57	3-3	帯下	鷲卵大	未施行	陽性	子宮悪性腫 瘍	LDH	子宮肉腫	子宮内腔に乳頭 状に突出する腫 瘍
10	S. S.	63	4-3	不正性器出血	手拳大	class I	陰性	未施行	CA19-9	子宮筋腫	子宮頸部から後 壁に向かう腫瘍

LG: low grade, HG: high grade

れていた(表1)。

術前の画像所見は、超音波断層法を施行した7例中3例(43%)で高エコーと低エコーが混在し、ほかの2例(29%)で内部嚢胞状低エコー領域がみられた。また、骨盤腔CTを施行した5例中全例に、内部濃淡不整像が認められた(写真2a)。MRIを施行した3例中2例において、T2強調画像で腫瘍の内部に高信号を示す部分が不規則に分葉状に存在する像がみられた(写真2b)。これらの画像は腫瘍が血管に富み、変性・壊死巣を伴うことを示していた。腫瘍マーカーでは、LDHが3例、CA125が2例、CA19-9が2例、IAPが1例で上昇していた。

術前臨床診断は、ESS 2例(20%)、子宮肉腫2例、子宮筋腫5例、子宮腺筋症1例であり、良性子宮腫瘍として開腹手術が行われ、摘出病理組織によって初めて子宮悪性腫瘍と診断された例が6例(60%)と多く認められた。

手術は、9例に単純子宮全摘術と両側付属器摘出術が行われ、病巣が子宮外進展のため初回手術時腫瘍残存は2例であった。進行期分類では、I期6例、II期2例、III期1例、IV期1例であった。

初回手術後の化学療法は5例に行われ、酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)の大量療法は7例に行われた。

予後は、5例に再発を認め、1例は局所治療により非担癌生存、1例は担癌生存、2例は原病死、1例は他病死した(表2)。

数回の再発、手術を繰り返すものの長期生存している症例4と症例6は、各再発時摘出物の組織像を比較したところ、腫瘍細胞の形態と核分裂数の増加はみられず low grade の症例であった。症例10は high grade ESS の再発例であった。

考 察

1. 発症年齢と初発症状

本例は閉経前に多くみられ、Norris et al. は ESS の平均年齢は45歳であると報告し³⁾、自験例でも46.9歳で、10例中6例が閉経前の発症であった。そして不正出血を訴えることが多く、子宮筋腫の年代と症状に類似していることに留意すべきである⁴⁾。

2. 診断

ESS の超音波断層法・骨盤腔CT・MRI の画像所見は、腫瘍が血管に富み変性・壊死巣を伴うこ

表2 症例一覧(2)

No.	進行期	grade	術式	初回手術時 残存腫瘍	化学療法・放射線療法	MPA 大量療法	再発	経過・予後
1	a	low	TAH+BSO+ PLA+PAN	(-)	(-)	(+)	(-)	14ヵ月生
2	b	low	TAH+BSO+AP	(-)	CPA+ACR+CBDCA	(-)	(-)	26ヵ月生
3	c	low	TAH	(-)	(-)	(+)	(-)	170ヵ月生
4	a	low	① TAH+RSO+ LO+pOM+PLA ② 腫瘍摘出術 ③ LSO+腫瘍摘出術 ④ 腫瘍摘出術	(+)	① VAC+ADM+5FU+VP16 ② VP16+CBDCA+NDP ③ (-) ④ (-)	(-) (-) (-) (+)	(+)	171ヵ月生(拒癌)
5		low	① 腫瘍核出術 ② TAH+BSO	(-)	① (-) ② VAC	(+) (+)	(+)	120ヵ月他病死
6	c	low	① TAH+LSO ② 腫瘍摘出術(骨盤内) +膀胱切除	(-)	① (-) ② 照射+FCAP+VP16 ③ CDDP 動注	(-) (+) (-)	(-)	156ヵ月生
7	a	high	TAH+BSO+PLA	(-)	(-)	(-)	(-)	21ヵ月生
8	c	high	TAH+BSO	(-)	① CAP ② DTIC+VCR+THP-ADM	(-) (-)	(+)	17ヵ月原病死
9		high	TAH+BSO+PLA+ PAN	(-)	① CPA+ACR+CBDCA+ 5FU	(+)	(-)	34ヵ月生
10	a	high	① TAH+BSO ② 腫瘍摘出術(骨盤内+ 大網) ③ 腫瘍摘出術(肺) ④ 腫瘍摘出術(骨盤内)	(+)	① FAMT ② 5FU+CPA+ACR+ CDDP ③ (-) ④ CDDP 腹腔内+NDP+ VP16+CDDP+ACR	(-) (-) (+) (+)	(+)	118ヵ月原病死

①~④：第1回~第4回の手術あるいは化学療法

TAH：腹式単純子宮全摘術，BSO：両側付属器摘出術，RSO：右側付属器摘出術，LSO：左側付属器摘出術

LO：左側卵巣生検，pOM：大網部分切除術，AP：虫垂切除術，PLA：骨盤内リンパ節郭清術，PNA：傍大動脈リンパ節生検

FAMT：5FU+CPA+MMC+CHRM，FCAP：5FU+CPA+ADM+CDDP，CAP：CPA+ADM+CDDP，

VAC：VCR+ACT-D+CPA，MPA：酢酸メドロキシプロゲステロン

とから，echo，densityならびにintensityの高低の混在像を示す。また腫瘍の肉眼的形態は，子宮内腔へ突出する polyp 様発育を示す例が多く，今回は4例中1例がその生検でESS high gradeと診断された。

3. 治療

手術は，一般に子宮全摘術及び両側付属器摘出術が必須であり，さらに骨盤内リンパ節郭清も症例により追加すべきである⁵⁾。放射線照射の有効性については評価は一定していない。術後化学療法については，有効例の報告として，doxorubicin，cyclophosphamideに加え，etoposide経口投与⁶⁾，局所再発例にcisplatinとdoxorubicinの動注化学療法及び放射線照射⁷⁾，臨床進行期IV期のhigh grade ESSに対しifosfamide，doxorubicin及びcisplatinの併用療法(consecutive

IAP療法)⁸⁾などがある。今回の検討では各々異なったレジメンが行われており，ある特定の抗癌剤が有効という結果は得られなかった。

また，一般にMPA大量療法はgradeが低く，腫瘍組織のプロゲステロンとエストロゲンの受容体陽性例の奏効率が高いとされている⁹⁾¹⁰⁾。今回の10例ではこれらの受容体の検出症例が少なく，MPA大量療法の有効性については，今後の検討が必要である。

4. 予後因子

ESSの予後因子として，Nordal et al. は初回手術の完遂度，組織学的grade，FIGO分類による臨床進行期，腫瘍径，閉経の有無などが重要であるとしている¹¹⁾。一般的に核分裂像の数と予後が相関することが知られており，Kempson and Bariは，核分裂像が20個以上/10HPFの10例のう

ち9例が原病死, 5個以下/10HPFを示した7例は再発なく経過したと報告している¹²⁾。しかし, ESSにおいて核分裂数で分類する low grade と high grade では, 腫瘍の生物学的特徴が異なり, 各々臨床的経過が異なることになっている¹³⁾。10例の自験例では, low grade は初回手術時完遂例は全例再発がないのに対し, 進行例の腫瘍残存例では再発を繰り返し, 4回の腫瘍摘出術により171カ月間担癌生存した症例を経験した。これは low grade 腫瘍の発育速度が緩徐であることによると考えられた。一方, high grade 腫瘍では, 初回手術で完全摘出例の3例のうち筋層浸潤が1/2以内の2例は再発なく生存しているが, 子宮筋層浸潤が1/2をこえる症例8は再発し, 原病死した。腫瘍残存の症例10は原病死し, 予後不良である。

手術術式を決定するには, 術前臨床診断にて少なくとも子宮悪性腫瘍の診断がなされなければならないが, 今回の検討では40%しか術前に悪性の診断がされていない。術前の画像診断にて少しでも悪性の疑いがあれば, 術前に子宮内膜組織診や腫瘍の針生検を行ったり, 術中の迅速組織診断を併用し, 正確な診断に努めるべきである。一方, 報告例は少ないが, consecutive IAP 療法のような neoadjuvant chemotherapy を行って, 初回手術の完遂度を高めることも考慮する価値はあろう⁸⁾。

今回の自験例から, (1) ESSの予後因子として, 従来から報告されている組織学的 grade と初回手術における手術完遂度と同様に, 筋層浸潤度が重要であること, (2) 再発例では high grade 例は予後不良だが low grade 例は繰り返しの腫瘍摘出が延命につながる結果が得られた。

文 献

1. Silverberg SG, Kuman RJ. Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Uterine Corpus and Gestational Trophoblastic Disease. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1991; 91-111
2. 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. 子宮体癌取扱い規約(改訂第2版). 東京: 金原出版, 1996
3. Norris HJ, Taylor HG. Mesenchymal tumors of the uterus. A clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors. Cancer 1966; 19: 755-766
4. 倉田 仁, 斎藤憲康, 深瀬真之, 阿部 穰, 桑間直志. 後腹膜腔に転移を認めた Endolymphatic stromal myosis の一例. 日産婦新潟地方会誌 1991; 62: 53-57
5. DiSaia PJ, Creasman WT. Clinical Gynecologic Oncology. 5th ed. ST. Louis: Mosby, 1997; 169-179
6. Lin YC, Kudelka AP, Tresukosol D, Malpica A, Carrasco CH, Laerence DD, Collier RE, Munoz A, Delclos L, Kavanagh JJ. Prolonged stabilization of progressive endometrial stromal sarcoma with prolonged oral etoposide therapy. Gynecol Oncol 1995; 58: 262-265
7. 垣本和宏, 安藤良弥. 化学動注療法と放射線療法の併用により著効した子宮内膜間質肉腫の1例. 癌と化療 1996; 23: 1209-1212
8. Yamawaki T, Shimizu Y, Hasumi K. Treatment of stage IV high-grade endometrial stromal sarcoma with ifosfamide, adriamycin, and cisplatin. Gynecol Oncol 1997; 64: 265-269
9. Gloor E, Schnyder P, Cikes M, Hofstetter J, Cordey R, Burnier F, Knobel P. Endolymphatic stromal myosis. Surgical and hormonal treatment of extensive abdominal recurrence 20 years after hysterectomy. Cancer 1982; 50: 1888-1893
10. 豊田長康, 谷口晴記, 山本稔彦, 小塚良允, 村田和平, 杉山陽一, 植松有門. Progestogen 治療が奏効した stromal endometriosis (Endolymphatic stromal myosis) の1例. 日産婦誌 1988; 40: 251-254
11. Nordal RR, Kristensen GB, Kaern J, Stenwig AE, Pettersen EO, Trope CG. The prognostic significance of surgery, tumor size, malignancy grade, menopausal status, and DNA ploidy in endometrial stromal sarcoma. Gynecol Oncol 1996; 62: 254-259
12. Kempson RL, Bari W. Uterine sarcomas: Classification, diagnosis, and prognosis. Hum Pathol 1970; 1: 331-349
13. Gadducci A, Sartori E, Landoni F, Zola P, Maggino T, Urgesi A, Lissoni A, Losa G, Fanucchi A. Endometrial stromal sarcoma: Analysis of treatment failures and survival. Gynecol Oncol 1996; 63: 247-253

(No. 7964 平10・7・17受付)