

診療 (依頼稿)

Mixed Müllerian Tumor について

近畿大学医学部産科婦人科学教室

教授 野田 起一郎

Mixed Müllerian Tumor

Kiichiro NODA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kinki University School of Medicine, Osaka

Key words : Mixed mesodermal tumor • Carcinosarcoma • Adenosarcoma

緒 言

Mixed müllerian tumor は、その構成成分として、上皮性腫瘍成分と間葉性腫瘍成分とが混在する腫瘍で、そのほとんどは子宮に原発する。その大部分は悪性であり、malignant mixed müllerian tumor と呼ばれる。

子宮に原発し、上皮性、非上皮性の両要素が混在する腫瘍については、組織型、組織発生の観点から、従来、多くの名称が使用されており、その概念も不統一の部分が残っているが、最近では、mixed müllerian tumor と総称するのが一般的である。

以下、本腫瘍について、その分類、病理、細胞像、臨床的特徴などについて述べる。

分類、名称

前述の如く、本腫瘍に対しては、従来、多くの名称が使用されており、これらを組織発生、肉眼像および組織構築の観点から、山辺らは表1の如く整理している⁵⁾。

上皮性、非上皮性の両要素が混在し、しかも単胚葉性の腫瘍として理解し得るものに対して、一般的には癌肉腫 (carcinosarcoma) や中胚葉性混合腫瘍 (mixed mesodermal tumor) という名称が好んで用いられているが、間葉成分が homologous な要素 (平滑筋や内膜間質などの通常子宮の構成成分) からなるものを癌肉腫, heterologous な要素 (横紋筋, 軟骨, 骨などの通常の子宮の構成成分として存在しないもの) からなるものを中胚葉性混合腫瘍として両者を区別し、その

表1 同義語および関連語 (山辺ら)

1. 組織由来によるもの	(malignant) mesodermal mixed tumor (Kehrer, 1906)
	(malignant) mixed müllerian tumor (Lahm, 1929)
	dysontogenetic tumor (McFarland, 1935)
	(malignant) mesenchymal mixed tumor, malignant mesenchymoma (Stout, 1948)
	combined mesenchymal sarcoma and carcinoma (Hill, 1951)
	mixed mesenchymal sarcoma (Alznauer, 1955)
	mesenchymal sarcoma (Ober, 1959)
2. 肉眼像によるもの	sarcoma colli uteri hydropicum papillae (Spiegelberg, 1879)
	traubiges sarkom (Pfannenstiel, 1892)
	grape-like sarcoma, botryoid sarcoma
3. 組織構造によるもの	carcinosarcoma (Borst)
	mixed sarcoma (Shaw, 1928)
	fibromyxochondrosarcoma (Rankin, 1931)
	adenosarcoma (Poole, 1943)
	coexistent carcinoma and sarcoma (Gennessy, 1947)
	mixed cell tumor (Corscaden, 1951)
	adenocarcinoma with malignant stromatosis (Cope, 1958)
	stromal endometriosis on endometrial sarcoma (Hunter, 1953)

両者を総称して mixed müllerian tumor と呼ぶのが、今日では一般的であると考えられる。

しかし、現在でもなお、本腫瘍と全く同様の腫瘍が Müller 管と関係のない部位からも発生することを理由に mixed müllerian tumor という名称の使用に反対するものもあり¹⁰⁾、また, malignant mixed müllerian tumor と mixed mesoder-

表2 Mixed müllerian tumor の分類

Tumor	Malignant potential	Epithelial component	Mesenchymal component
Adenofibroma	None	Benign	Benign, homologous
Adenosarcoma	Low	Benign	Homologous or heterologous sarcoma
Mixed mesodermal tumor	High	Carcinoma	Heterologous sarcoma
Carcinosarcoma	High	Carcinoma	Homologous sarcoma

mal tumor とを同義的に扱い、これを homologous type と heterologous type に分類することを主張するものなどがあり⁹⁾、見解の一致をみしていない点もある。

最近、日本産科婦人科学会では、子宮癌登録委員会を窓口として日本病理学会と共同で、子宮頸癌・体癌の取り扱い規約を検討しているが、このなかで、この種の混合腫瘍については、次のような合意が得られている。

すなわち、癌腫成分と肉腫成分が混在している悪性腫瘍をミューラー管混合腫瘍 (mixed müllerian tumor) と総称し、そのうち、癌腫成分と homologous な肉腫成分とよりなるものを癌肉腫 carcinosarcoma とし、癌腫成分と heterologous な肉腫成分とより成るものを中胚葉性混合腫瘍 mixed mesodermal tumor とするという考え方である。今後、わが国においてはこのような分類でこれらの名称が用いられるようになると思われる。

このような概念で一括される腫瘍のなかには、きわめて稀に上皮性成分が良性 (内膜腺様腺管であることがほとんどである) であることがあり、müllerian adenosarcoma (ミューラー管腺肉腫) と呼ばれる。また、理論的には上皮腫、非上皮腫ともに良性のこともあり得 (adenofibroma)、事実このような例の報告もある。これらの点について Norris et al.¹⁰⁾ は表2のように整理している。

病理学的事項

本腫瘍はそのほとんどが子宮体部および頸部にみられるが、腔・外陰・卵巣などにもきわめて稀にみられることがある。

子宮体部に発生するものは、肉眼的には子宮腔

に大型のポリープ状に発生するものが大部分である。単発が多く、多発することもあるが、そのほとんどは底部に発生し、柔軟で脆く、表面は平滑または不整である。壊死や出血を伴うことが多く、断面は多彩で脆い。断面に肉眼で不整形、半透明な軟骨組織を認めることがある。腫瘍の大きさは種々で、小児頭大や3kgのものの報告までであるが、多くは鶏卵大くらいまでに発見される。

小児の頸部にみられるものはぶどう状の不整な腫瘍としてみられるものが多く、軟らかく、易出血性である。

組織学的には種々の組織成分が混在するのが特徴であるが、多彩な成分のすべてが中胚葉由来として理解し得ることが必要である。三胚葉由来の組織成分の混在するものは奇形腫として区別し、本腫瘍と混同してはならない。

本腫瘍にみられる上皮性成分としては、腺癌がもつとも多く、その他扁平上皮癌、明細胞癌、未分化癌などの存在が指摘されている。

非上皮性成分として、癌肉腫の場合は homologous な要素がみられ、中胚葉性混合腫瘍の場合には heterologous な要素がみられることは、さきに述べた通りである。前者では線維肉腫、平滑筋肉腫、内膜間質肉腫であり、後者では横紋筋肉腫、軟骨肉腫、骨組織、脂肪組織、粘液腫などが認められるが、胎生期間葉 (原始中胚葉) に類似する未分化細胞肉腫と呼ぶべき網状構造の肉腫組織の存在する例が多く、これらの組織から軟骨組織や粘液腫様組織への連続的な移行を認めることができる。横紋筋肉腫組織の存在は本腫瘍の特徴の一つであるが、必ずしも本組織の存在を必要としない。横紋筋肉腫は紡錘形の厚い細胞質をも

つた肉腫細胞からなるが、多形性が著しい。PTHA 染色で胞体内に横紋が証明されることがあるが、低分化のものでは必ずしも、観察し得ないことがある。非定型的横紋や重屈折性の顆粒をもった好酸性の大型の細胞や巨核細胞などが不規則に散在する。

上皮性腫瘍成分の存在は本腫瘍にとつて本質的ではないとする見解もあるが、上皮性成分を含まないで、いくつかの heterologous な間葉成分のみで構成される腫瘍は mixed heterologous sarcoma⁸⁾として、本腫瘍とは別に分類する方が混乱がないように思われる。

本腫瘍の転移巣については、癌腫のみのもの、肉腫のみのもの、両者ともに認めるものなどがあり⁷⁾、必ずしも原発巣の組織構築とは一致しない。原発巣が癌肉腫でありながら、転移巣にはじめて heterologous な間葉成分が出現したという報告もある³⁾。このことは、癌肉腫と中胚葉性混合腫瘍とを分けて取り扱うことに反対する理由ともなっている。いずれにせよ、原発巣の組織学的検索に際しては多くの部位からの多数の切片によつて慎重な検索を行う必要のあることを示している。

また、癌肉腫としばしば混同されるものに、内膜癌の肉腫様増生がある。分化した腺癌組織と一部未分化な腺癌細胞が肉腫様配列を示す部分とが混在する場合には癌肉腫とまぎらわしいので注意を要する。

臨床的事項

本腫瘍は比較的稀な腫瘍であるが、その正確な頻度は明らかではない。子宮肉腫は全子宮悪性腫瘍の0.5~1.1%といわれる。欧米では leiomyosarcoma よりも本腫瘍の頻度の方が高いとされているが、本邦では全子宮悪性腫瘍の0.15%という報告⁹⁾があり、筆者の教室でも0.13%である。

あらゆる年齢層に発生するが、閉経期以降に多く、平均年齢は60~68歳の間の報告が多い。本邦における83例の報告を集計した大田の報告では平均年齢は59.3歳で、50歳から70歳代の症例が全体の83%を占めるという。頸部に発生するものは若年者、さらに小児にも見られる。

癌肉腫と中胚葉混合腫瘍の間には、その臨床像に差はなく平均年齢もほぼ同様である。肥満、高血圧、糖尿病、不妊などの一般の体癌のリスク因子は、本腫瘍には該当しないようであるが⁶⁾、放射線治療の既往と本腫瘍の発生とは密接な関係があるという報告がある¹⁴⁾。Norris et al.は本腫瘍17例中13例に放射線治療の既往があつたと報告し、また、照射の既往のある例は本腫瘍の発生年齢が低いという報告もある¹⁷⁾。しかし、これには否定的な見解もあり¹⁵⁾、その因果関係については未だ明らかではない。

臨床症状は不正性器出血、下腹部腫瘤感、下腹痛、帯下などであるが、不正性器出血を主訴とする例がもつとも多い。

治療としては根治手術以外に有効な手段がない。放射線治療、化学療法ともにその治療成績は不良である。本腫瘍はかなり早期から転移の可能性が考えられるので、従来は根治手術の可能な時期に発見することは、偶然の発見のほかは、かなり困難であつたが、今後老健法によつて体癌検診がシステム化されると、本症の早期発見例も増加することが考えられる。

予後はきわめて不良とされる。全子宮肉腫の予後よりも本症の予後は不良であり、5年生存率は10%前後の報告が多い³⁾¹³⁾。当然のことながら予後を左右する因子としてもつとも重要なのは腫瘍の進展度であるというのは諸家の一致した見解であり⁹⁾、治療の時点で子宮外へ進展していたものの予後はきわめて不良で1年以内にそのほとんどが死亡する。

この腫瘍の組織型と生物学的な悪性度との関連については、homologous な肉腫成分からなるものは heterologous な成分を含むものより予後がよく¹⁰⁾、ことに横紋筋肉腫を含むものは予後不良であるとするもの、これらの間には差はないとするもの¹⁸⁾、予後を左右するのはむしろ癌腫成分の悪性度であると主張するもの¹⁴⁾、これを否定するものなどがあり、一定の見解は得られていないようである。本邦報告例のうち予後の記載のある53例を集計した大田ら³⁾の報告によると、生存期間の長い例ほど横紋筋肉腫の比率が小さく、軟骨肉

腫の比率が大きい傾向がみられるが、推計学的には有意差はなく、また上皮性成分の良悪性の比率も無関係であつたと述べている。

診断（生検組織診・細胞診）

臨床診断は生検組織診によるが、頸部に発生し、腔内にぶどう房状に存在する、いわゆる *sarcoma botryoides* の場合は別として、子宮体部に発生したものは、治療前に正確に本症の診断を行うことはかなり困難である。生検材料で多彩な組織像のすべてを確認することは無理であることは当然としても、上皮性成分と非上皮性成分の両者を確認することですら、その腫瘍の形態や組織成分の分布状態などに左右される面が大きく、困難である場合が多い。ただ、生検材料に *heterologous* な肉腫成分が証明された場合は本症の存在を強く疑う根拠とはなろう。

このような腫瘍全体の組織像を検出し得ない生検組織診の欠点を補う意味で細胞診に期待する面が多いが、子宮腔よりの細胞診検査の成績についても、本症の多彩な組織像の正確な反映という意味では、従来悲観的な報告が多い。

この腫瘍のあり方からすると細胞診断に当つては、その採取法が診断結果を左右するものと考えられ、従来の吸引細胞診では、肉腫成分の細胞が剝離し難い点から、非上皮成分が細胞診標本上にあらわれない可能性がある。この点、広い範囲にわたつて、腫瘍面を擦過して新鮮な細胞を採取することのできるエンドサイト法を本症の診断上有用であるとして推奨するものもある。

本症の典型的な細胞像としては、腫瘍性背景 (*tumor diathesis*) の中に上皮性の悪性細胞と非上皮性の腫瘍細胞とが同一標本上に出現する。上皮性腫瘍成分のうち腺癌は多くの場合、内膜腺癌細胞と同様の所見を呈する。扁平上皮癌のそれは頸癌のそれと同様であるが、角化型のものは少ない。

非上皮性腫瘍成分由来の細胞はそれぞれの母組織の性格を表現する細胞が孤立散在性にあらわれる。横紋筋肉腫細胞は定型的あるいは非定型的横紋を認め、軟骨肉腫由来の細胞は細胞周辺に軟骨基質を認めるなどそれぞれの母組織の特異的な所

見を示すといわれる。しかし、実際にはこのような特異所見が認められることはむしろ少なく、非上皮性悪性細胞と判定はできても組織由来までを明確にすることは困難な場合が多い。

さきに筆者らは 9 例の本腫瘍の細胞所見を報告したが、これらの例はいずれも、一見内膜腺癌を疑わせる所見を示した。しかし、さらに仔細に検討してみると、*cluster* をつくり、重積性をもつた細胞集団の他に大型の楕円形の細胞質をもつた散在性の細胞や、核小体が著明に肥大し大きい核をもつ、非上皮性性格の細胞が散在性に認められた症例が大部分であつた。したがつて、日常の婦人科診療において、腺癌を思わせる細胞標本の中に、上記のような非上皮性細胞成分を認めた場合は、好発年齢も考慮し、本腫瘍の存在に強い疑いをもつ必要がある。しかし、この両者の混在のみでは癌肉腫と中胚葉混合腫瘍の鑑別はなし得ない。*heterologous* な間葉成分の証明のためには、横紋筋肉腫細胞に注目する必要がある。細胞学的に特異な像を示し、*heterologous* な肉腫細胞のなかでは比較的確認しやすいので、この細胞の発見は中胚葉性混合腫瘍の細胞学的診断に重要な意味をもつ。前述のように横紋筋肉腫細胞は分化のよいものでは紡錘形で明らかな横紋のある長い帯状の細胞質をもつことが特徴といわれるが、筆者らの経験した症例では、このような細胞は全くなく、*hyperchromasia* の著明な不正形の核が偏在するきわめて大型の細胞で長楕円形、エオジンまたはビスマルクブラウンに好染する重厚な細胞質の中に暗視野ではじめて、かろうじて不定の横紋様構造を認めるか、あるいは重屈折性の顆粒をもつものが主であつた。本腫瘍に認められる横紋筋肉腫の多くは未分化型であり、周囲との連絡を断たれて剝離した単独細胞の形態は球型に近づくので、このような所見を呈するのであろう。

ミューラー管腺肉腫 *müllerian adenosarcoma*

混合腫瘍のうち、上皮性成分が良性であつて、間葉成分のみが悪性のものをいう。このさい、間葉成分は *homologous* の場合と *heterologous* の場合とがある。

本腫瘍も中胚葉性混合腫瘍と同様にあらゆる年

年齢層に発生するが(14~79歳), 平均 57 歳である。発生のリクス因子は特定できない。主訴は不正性器出血であり, 子宮体部, 頸部に多く発生するが, 卵巣, 卵管の発生報告もある。

子宮体部に孤立性の大きな息肉として発生することが多く, 一般に軟らかく出血, 壊死巣をもっている。

組織学的には上皮性成分としては増殖性の子宮内膜腺であることがもつとも多く, 軽度の異型を認めることがあるが, 良性所見を呈する。

非上皮性成分としては線維肉腫あるいは内膜間質肉腫であるのが一般的である。これらは 10 強拡大視野中に 4 個以上の核分割像を認めることで肉腫と判定される。heterologous な要素としては横紋筋, 軟骨, 脂肪肉腫が報告されている。転移巣には肉腫成分のみが認められる。

本腫瘍の悪性度は悪性中胚葉性混合腫瘍より低いとされる。その 5 年生存率は 76% であるという⁸⁾。

組織発生

本腫瘍の組織発生については, この腫瘍がはじめて記載された時から, きわめて多くの考え方があるが, その有力なものは, Müller 管起源説, Wolf 管起源説, 内膜間質細胞起源説の三つに大別できる。

現時点で大方のコンセンサスの得られているのは Müller 管由来説であつて, そのことが, 本腫瘍の名称として用いられる所以でもある。

子宮内膜の上皮と間質は発生学的に Müller 管中胚葉より分化するが, Silverberg¹⁶⁾は主として電顕的な検討から本腫瘍を Müller 管中胚葉由来とみなし, Müller 管上皮から発生する癌と Müller 管周囲間質由来の肉腫の同時的な発生と考えている。小森ら²⁾は同様な電顕所見からこの考え方に賛意を表している。このように未分化中胚葉組織から発生すると考えるとその totipotentiality から多くの種類の間葉性成分への分化を説明しやすい。

一方, この腫瘍細胞の組織培養による検討から Müller 管由来の stem cell から癌と肉腫が同時に発生すると考えるべきいくつかの知見が得られて

いる¹¹⁾²⁾。前者はいわば composition tumor, 後者は combination tumor という理解であるが, いずれにせよ Müller 管の原始中胚葉由来とする考え方では一致している。

おわりに

以上, 主として子宮に発生する上皮性成分と, 非上皮性成分とが混在する腫瘍について, その概念の整理を行い, その臨床像, 細胞像, 組織発生などについて総説した。

文 献

1. 石渡 勇, 石渡千恵子: Mixed mesodermal tumor の組織発生についての考察. 日臨細胞誌, 23: 766, 1984.
2. 小森昭人, 工藤隆一, 松浦正裕: 子宮体部中胚葉性混合腫瘍の細胞学的ならびに電子顕微鏡的研究. 日臨細胞誌, 12: 1, 1973.
3. 大田義則, 小川英式: 子宮体部中胚葉性混合腫瘍について. 産婦の実際, 35: 1263, 1986.
4. 佐藤 滋, 佐藤 章, 矢島 聰, 野田起一郎: 子宮体部中胚葉性混合腫瘍の剝離細胞像について. 日臨細胞誌, 12: 12, 1973.
5. 山辺 徹, 宮嶋凱夫, 徳永 毅: 子宮中胚葉性混合腫瘍について. 産婦の実際, 17: 867, 1968.
6. Barwick, K.W. and LiVolsi, V.A.: Malignant mixed mullerian tumor of the uterus. A clinicopathologic assessment of 34 cases. Am. J. Surg. Pathol., 3: 125, 1979.
7. Chuang, J.T., Van Velden, D.J.J. and Graham, J.B.: Carcinosarcoma and mixed mesodermal tumor of the uterine corpus. Review of 49 cases. Obstet. Gynecol., 35: 769, 1970.
8. Kempson, R.L.: Sarcomas and related neoplasm, The uterus. Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1973.
9. King, M.E. and Kramen, E.E.: Malignant muellerian mixed tumors of the uterus. Cancer, 45: 188, 1980.
10. Norris, H.J. and Zandonk, C.J.: Mesenchymal tumors of the uterus pathology of the female genital tract. 2nd ed., Springer Verlag, New York, 1982.
11. Norris, H.J. and Taylor, H.B.: Postirradiation sarcomas of the uterus. Obstet. Gynecol., 26: 689, 1965.
12. Rubin, A.: The histogenesis of carcinosarcoma (mixed mesodermal tumor) of the uterus as revealed by tissue culture studies. Am. J. Obstet. Gynecol., 77: 269, 1959.
13. Saksela, E., Lampinen, V. and Procope, B.J.:

- Malignant mesenchymal tumors of the uterine corpus. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 120 : 452, 1974.
14. *Sakamoto, A.* : Mixed mesodermal tumor of the uterine body : Relationship between histology and survival. *Gann*, 67 : 263, 1976.
 15. *Salazar, O.M., Bonfiglio, T.A., Patten, S.F., Keller, B.E., Feldstein, M., Dunne, M.E. and Rudolph, J.H.* : Uterine sarcomas. Natural history, treatment and prognosis. *Cancer*, 42 : 1152, 1978.
 16. *Silverberg, S.G.* : Malignant mixed mesodermal tumor of the uterus : An ultrastructural study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 110 : 702, 1971.
 17. *Symmonds, R.E. and Dockerty, M.B.* : Sarcoma and sarcoma-like proliferations of the endometrial stroma. II. Carcinosarcoma. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 100 : 322, 1955.
 18. *Williamson, E.D.* : Malignant mixed muellerian tumors of the uterus. *Cancer*, 29 : 585, 1972.
-