

診 療

骨盤腔に発生した Primary Extrauterine Endometrial Stromal Tumor 症例

熊本大学医学部産科婦人科学教室

(主任：岡村 均教授)

片 測 秀 隆 末 永 義 人 前 田 知 子
鄭 俊 明 新 田 慎 岡 村 均

A Case of Primary Extrauterine Endometrial Stromal Tumor Occupying the Pelvic Cavity

Hidetaka KATABUCHI, Yoshito SUENAGA, Tomoko MAEDA,

Toshiaki TEI, Makoto NITTA and Hitoshi OKAMURA

Department of Obstetrics and Gynecology,

Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto

(Director : Prof. Hitoshi Okamura)

Abstract We report here a case of extrauterine endometrial stromal tumor in a 39-year-old Japanese woman. Laparotomy revealed a man's fist-sized cystic mass located retroperitoneally and adjacent to the uterine cervix and extending in front of the left parametrium. A total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy was performed. A fleshly mural nodule was included in the hemorrhagic cyst. No evidence of uterine tumor was noted. The tumor was characterized histologically by a monotonous proliferation of round or oval cells, widely distributed small vascular vessels, mild cellular atypia and low mitotic figures. Endometriotic foci were found but they were not associated with the neoplasm. Although immunohistochemically α -smooth muscle actin was found to be diffusely expressed in tumor cells, no bundles of filaments were ultrastructurally observed in the cytoplasm. The patient is well without recurrent disease 12 months postoperatively.

Key words : Extrauterine endometrial stromal tumor · Endometriosis · Immunohistochemistry · Electron microscopy

緒 言

子宮内膜間質腫瘍のほとんどは子宮に発生するが、卵巣、直腸腔靱帯や後腹膜等の子宮外の臓器や組織にも原発性の腫瘍として出現する。子宮内膜間質腫瘍は組織学的に結節と肉腫に分けられ、肉腫はさらに低悪性度と高悪性度に分類され¹⁾、これは子宮体部にみられる悪性腫瘍の約5%を占める肉腫の10%以下と低い発生頻度を示す²⁾。その一方で、子宮外原発の子宮内膜間質腫瘍 primary extrauterine endometrial stromal tumor の

頻度は明らかではない。この種の腫瘍の報告としては、1993年の Chang et al. による臨床病理学的検討が代表的なものとして挙げられ、このなかには多くの興味ある知見が示されている³⁾。しかし、この報告にあっても米国 Stanford 大学の病理学教室で28年間に集積した20例に過ぎないことから判断すると、子宮外を原発とする子宮内膜間質腫瘍は婦人科領域のなかでも極めて稀な腫瘍のひとつと考えられる。

今回われわれは、チョコレート嚢胞と子宮筋腫

の臨床診断で開腹し、子宮外の骨盤腔に発生した子宮内膜間質腫瘍の1例を経験し、病理組織学的に詳細な検討を行う機会を得たので、文献的考察を加え報告する。

症 例

症例は39歳の未婚の未婚妊婦人で、職業は看護婦である。初経は10歳、月経は28日型整順で、期間は5～7日間であった。既往歴ならびに家族歴に特記すべき事項はない。

1995年に受けた定期健康検診で骨盤腔に異常を指摘され、近医産婦人科を受診し、左側卵巣チョコレート嚢胞の臨床診断が得られ経過観察中であった。1999年夏頃より下腹部腫瘍感とその圧痛を自覚するようになり、2000年6月に同医で行われた超音波断層法検査で嚢胞の増大傾向がみられたことから、同年7月5日、熊本大学医学部附属病院産科婦人科へ紹介受診となった。

初診時、外診にて下腹部に臍下1横指を頂点とする弾性軟な腫瘍を触知し、双合診でダグラス窩に可動性不良な同腫瘍の下端を触れたが、子宮は前傾前屈で正常大を呈していた。経腔超音波断層法検査にて、左側付属器領域に、正常大子宮の後壁に隣接する128×101×90mmの輝度の高い充実性腫瘍が認められ、さらに96×60×41mmの嚢胞性腫瘍が接して観察された。骨盤部MRI検査では、T2強調画像にてダグラス窩にhigh intensityの嚢胞性腫瘍が認められ、内容は血液成分と考えられた(写真1)。さらに、子宮の前方に子宮筋と同程度の信号強度を示す充実性腫瘍がみられ、子宮との連続性が存在すると判断した(写真1)。以上のことから、チョコレート嚢胞と漿膜下子宮筋腫の臨床診断にて保存的手術を目的に同年8月28日に当科へ入院となった。

入院時、身長156.0cm、体重54.5kg、体温36.1℃で、血圧98/69mmHg、脈拍66/分整であった。子宮腔部細胞診ならびに子宮内膜細胞診はそれぞれクラスI、陰性であった。

ヘモグラムならびに血液生化学検査に異常所見は認められず、血沈の亢進もみられなかった。腫瘍マーカーでは、CA125が71.8U/ml(正常:<37.0U/ml)と上昇していたが、LDHは正常範囲内であった。胸部X線、排泄性尿路造影を含めた他の検査に異常は認められなかった。

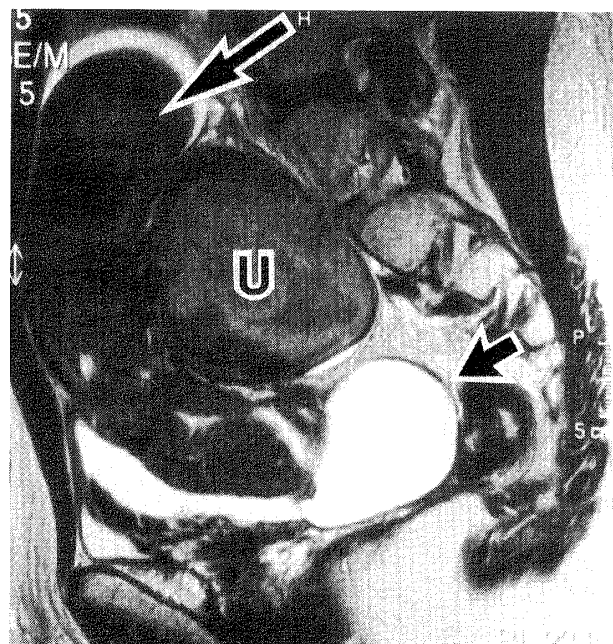


写真1 骨盤部MRI矢状断T2強調画像
子宮(U)とは区別される嚢胞性腫瘍(←)と充実性腫瘍(→)が骨盤腔を占拠している。この写真では、両者は個々に存在するように読影される。

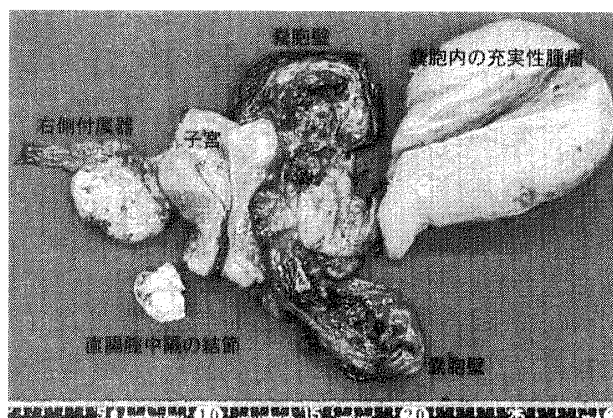


写真2 摘出臓器の肉眼所見
子宮頸部の左側に接して腫瘍が認められる。腫瘍は嚢胞性で内部に充実性腫瘍を容れている。子宮内膜は平滑である。

9月1日、開腹術を施行した。骨盤腔内正中から左側にかけて後腹膜腔に過手拳大の嚢胞性腫瘍が認められた。同腫瘍は子宮頸部に接し、左側子宮傍結合織の前面に発育しており、これによって広間膜前葉が著しく伸展していた。子宮温存を考慮して手術操作を進めたが腫瘍とその周囲組織の新生血管が著明であったことから、腫瘍のみを摘出することは困難と判断し、腫瘍を含め子宮と両側

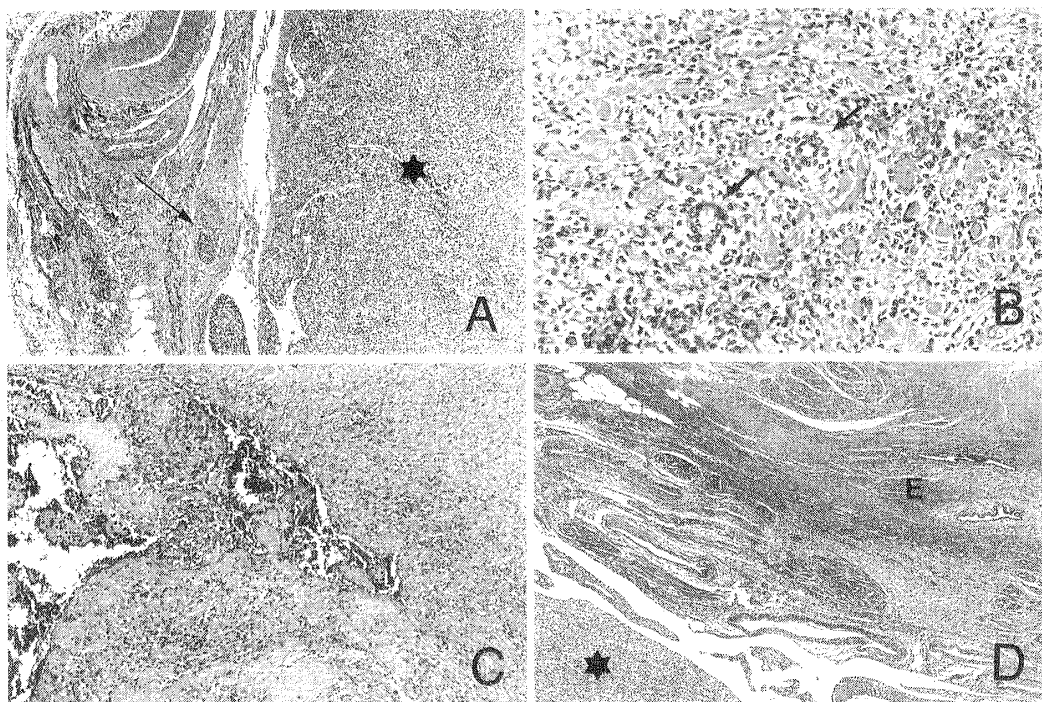


写真3 摘出腫瘍の病理組織所見

腫瘍(★)は子宮の傍結合織と境界をなすが、腫瘍細胞が浸潤する所見がみられ、腫瘍塞栓(→)も観察される(A)。多形性を示す腫瘍細胞は密に増殖し、腫瘍細胞間に介在する小型の血管(←)と硝子化が特徴的で(B)、出血・壊死も認められる(C)。腫瘍(★)との連続性はないが、子宮内膜症(E)の病巣がみられる(D)。ヘマトキシリン-エオジン染色、×12(A)、×50(B)、×25(C)、×10(D)。

付属器の摘出術を行った。また、右側直腸腔靱帯に、断面が灰白色、弾性やや軟の超拇指頭大の結節性腫瘍がみられ、これも摘除した。摘出した過手拳大の嚢胞性腫瘍の内部には淡赤色で一様に充実性を示す腫瘍を容れ、その断面には肉眼上小さな出血巣が散在していたが、変性や石灰化等は認められなかった(写真2)。

子宮頸部に隣接する主腫瘍の重量は265gで、嚢胞壁と内部に存在した充実性腫瘍は共に同じ腫瘍細胞で構成されていた。密に増殖する腫瘍細胞の子宮頸部への浸潤が組織学的に確認され(写真3A)、腫瘍細胞間には子宮内膜の螺旋動脈類似の小血管が比較的豊富に観察された(写真3B)。腫瘍細胞は楕円形、紡錘形から不整形の形状を示し、核は円形から類円形で、細胞質は乏しかった(写真3B)。一部には異型のある細胞もみられたが、核分裂像は10強視野あたり2個であった。さらに、starburst patternと表現される硝子化を伴った膠原線維の増生(写真3B)、出血や壊死(写真3C)、そして腫瘍細胞自身の変性、さらには、腫瘍の脈管侵襲

も認められた(写真3A)。また、この腫瘍に接する子宮頸部には子宮内膜症の病巣が認められたが(写真3D)、腫瘍との連続性はみられず、このほかに右側卵巣と直腸腔靱帯の結節にも子宮内膜症が観察された。子宮には、径5cmの平滑筋腫と子宮腺筋症の病巣以外に特筆すべき所見はみられなかった。

免疫組織化学的検討では、ビメンチン(DAKO)はすべての腫瘍細胞の細胞質に一様に陽性を示し、デスミン(DAKO)は一部の腫瘍細胞に、 α -平滑筋アクチン(DAKO)はほとんどの腫瘍細胞に一致して強い陽性像が認められた(写真4A)。しかし、CD34(DAKO)は陰性で、ケラチン(DAKO)やepithelial membrane antigen(DAKO)の陽性細胞もみられなかった。また、エストロゲン受容体(ZYMED)とプロゲステロン受容体(ZYMED)の陽性が腫瘍細胞の核に観察された(写真4B)。超微形態学的観察では、腫瘍細胞は円形あるいは不整形性を呈し、長径は13~20 μ mで、細胞質突起やbasal laminaは認められなかった。細胞質には小型の脂

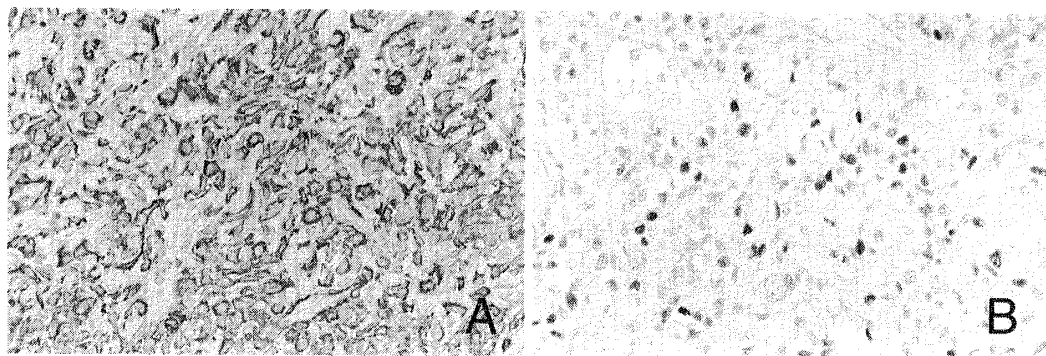


写真4 摘出腫瘍の免疫組織化学所見

α -平滑筋アクチンが腫瘍細胞の細胞質に陽性を示す(A)。プロゲステロン受容体がエストロゲン受容体とともに腫瘍細胞の核に陽性である。メチル緑染色, $\times 100$ (A), $\times 100$ (B)。

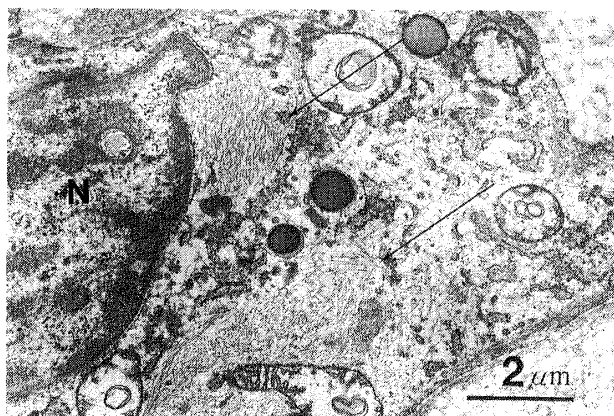


写真5 摘出腫瘍の電子顕微鏡所見

腫瘍細胞の細胞質には細フィラメント(←)が散見されるが, dense body や basal lamina は認められない。そのほかに, オスミウム好性の脂質顆粒や細胞辺縁の micropinocytotic vesicles も観察される。N: 核。クエン酸鉛+酢酸ウラン染色, $\times 15,000$ 。

質顆粒や細フィラメントが存在し, 細胞膜に micropinocytotic vesicles が観察されたが, dense body は認められなかった(写真5)。

以上の所見から, 本症例は子宮外に発生した低悪性度子宮内膜間質肉腫と診断した。患者は術後18日目に退院し, 現在12カ月を経て再発なく順調に経過している。なお, 追加治療は行っていない。

考 察

子宮外に発生する子宮内膜間質腫瘍の発生頻度は先述したように極めて低いと考えられる。このことから, その組織診断にあたっては慎重な判断が必要とされるが, 鑑別疾患として平滑筋腫瘍が挙げられ, さらに臨床的に予後を反映することか

ら悪性度の決定が重要な点となる。

増殖期子宮内膜間質細胞類似の腫瘍細胞の増殖と螺旋動脈様の細血管の介在のほかに, 出血や硝子化, 壊死に伴った泡沫細胞の集簇, 腫瘍細胞の性索様配列, 腺細胞への分化等が本腫瘍の組織学的特徴であり, 平滑筋腫瘍と識別する所見である²⁾³⁾。また, 子宮内膜間質腫瘍では平滑筋細胞への分化に遭遇することが多いが, 逆に平滑筋腫瘍で子宮内膜間質腫瘍の成分を観察することは非常に稀である。このことから, Silverberg and Kurman は両者の成分を有する腫瘍では子宮内膜間質腫瘍として取り扱うことを強調している²⁾。免疫組織化学が間葉系腫瘍の診断にしばしば用いられるが, このふたつの腫瘍の鑑別に限っては必ずしも有効な手段とはならない²⁾。今回の症例でも示されたように, 子宮内膜間質腫瘍ではデスミンや α -平滑筋アクチンが陽性を示す症例の存在が指摘されている⁴⁾⁵⁾。また, 本来平滑筋に特異的に発現する α -平滑筋アクチンが正常の子宮内膜間質細胞⁶⁾や乳房の培養間質細胞⁶⁾にも発現することが示されている。そこで, われわれは今回の腫瘍について電子顕微鏡による観察を行った結果, 平滑筋腫瘍に特徴的な所見である細フィラメントの束である dense body は確認されなかった。

子宮に出現する本腫瘍の悪性度判定, すなわち子宮内膜間質結節, 低悪性度子宮内膜間質肉腫, 高悪性度子宮内膜間質肉腫の鑑別には, 腫瘍の正常の周囲組織への浸潤や脈管侵襲の有無, 腫瘍細胞の核分裂数と異型の程度から判断する Norris and Taylor の基準¹⁾が一般的である。Young et al.

は卵巣に発生した子宮内膜間質腫瘍について彼らの診断基準に準拠して判断し、これが予後を反映していることを示している⁷⁾。しかし、Chang et al. は卵巣原発を含めた子宮外のこの腫瘍では核分裂数も細胞異型の程度も患者の生死、無病期間や再発の回数との関連はないとしている³⁾。

子宮由来の低悪性度子宮内膜間質腫瘍の約30%は子宮外に病巣が及んでいることから²⁾、子宮外に病巣が認められる症例では子宮由来であることをまず完全に除外する必要がある。今回の症例では子宮には子宮筋腫と子宮腺筋症以外の病変は認められず、他の組織に由来したと考えられる。腹膜とミューラー管臓器は発生の初期段階で起源を同じくすることから、腹膜の中皮細胞から化生⁸⁾を経て子宮内膜間質腫瘍が発生する過程が考慮される⁹⁾。その一方で、骨盤内に発生するこの類の腫瘍の母細胞として子宮内膜症が挙げられている²⁾³⁾⁴⁾⁷⁾。本腫瘍の発生部位は卵巣、直腸陰嚢帯、後腹膜や腸間膜等で³⁾⁴⁾⁷⁾、特に卵巣の発生頻度が高く⁷⁾、これらは子宮内膜症の好発部位と一致する。また、他の肉腫が比較的高齢者にみられるなかで、子宮外の子宮内膜間質腫瘍は比較的若い年齢層に認められる³⁾¹¹⁾⁷⁾。今回の症例で確認された子宮内膜症病巣と本腫瘍との連続性は確認されなかったが、発生部位や発症年齢は上記の報告に一致する。さらに、腫瘍がチョコレート嚢胞様腫瘍のなかに充実性部分を含む特異な形状であったことも子宮内膜症との関連性を臨床的に示唆する。先の Chang et al. が報告した20例のなかで、われわれの症例と同様の肉様の充実性結節を内包する出血性嚢胞が3例に認められていること³⁾は大変興味深い。

子宮内膜間質腫瘍に対する治療は子宮内外の発生部位の別なく手術療法が第一である。また、化学療法や放射線療法の効果が懐疑的であるなかで、不完全手術症例や再発症例に対する寛解を目的としたプロゲステロン製剤による内分泌療法の有効性が指摘され、事実再発率が高いなかで5年を越える長期生存が報告されている³⁾¹⁰⁾。しかし、完全手術症例に対する補助療法としてのプロゲステロンの意義は定かではない。今回の症例は子宮摘出を併行することで手術により腫瘍は完全に摘除された。免疫組織化学的にプロゲステロン受容

体の発現が腫瘍細胞に確認されたが、低悪性度であることから内分泌療法を行わずに現在経過観察を行っている。しかし、低悪性度においても、特に子宮外の腫瘍は子宮内の腫瘍に比べて再発の頻度が高く、かつ長い年数を経た後の肺への遠隔転移等が報告されていることから³⁾、今後長期にわたる厳重な追跡が必要である。

本症例の組織診断にあたり、貴重なご助言を頂いた米国 Maryland 大学病理学教室 Steven G. Silverberg 教授ならびにスペイン Barcelona 大学病理学教室 Jaime Prat 教授に深謝申し上げます。

文 献

1. Norris HJ, Taylor HB. Mesenchymal tumors of the uterus. I. A clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors. *Cancer* 1966; 19: 755—766
2. Silverberg SG, Kurman RJ. Endometrial stromal tumors. In: Silverberg SG, Kurman RJ, eds. *Atlas of Tumor Pathology Tumors of the Uterine Corpus and Gestational Trophoblastic Disease*: Armed Forces Institute of Pathology. Washington D.C.: Armed Forces Institute of Pathology 1992; 91—111
3. Chang KL, Crabtree GS, Lim-Tan SK, Kempson RL, Hendrickson MR. Primary extrauterine endometrial stromal neoplasms: A clinicopathologic study of 20 cases and a review of the literature. *Int J Gynecol Oncol* 1993; 12: 282—296
4. Fukunaga M, Ishihara A, Ushigome S. Extrauterine low-grade endometrial stromal sarcoma: Report of three cases. *Pathol Int* 1998; 48: 297—302
5. Franquemont DW, Frierson HF Jr, Mills SE. An immunohistochemical study of normal endometrial stroma and endometrial stromal neoplasms. Evidence for smooth muscle differentiation. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 861—870
6. Rønnevig-Jessen L, van Deurs B, Celis JE, Petersen OW. Smooth muscle differentiation in cultured human breast gland stromal cells. *Lab Invest* 1990; 63: 532—543
7. Young RH, Prat J, Scully RE. Endometrioid stromal sarcoma of the ovary. A clinicopathologic analysis of 23 cases. *Cancer* 1984; 53: 1143—1155
8. Okamura H, Katabuchi H. Detailed morphology of human ovarian surface epithelium focusing on its metaplastic and neoplastic capability. *Int J Anat Embryol* 2001; 106(suppl 2): 263—276
9. Ober WB. Carcinosarcoma of the ovary: Case report, review of literature, and comment on the subcoelomic mesenchyme. *Am J Diagn Gynecol Obstet* 1979; 1: 73—82
10. Piver MS, Rutledge FN, Copeland L, Webster K, Blumenson L, Suh O. Uterine endolymphatic stromal myosis: A collaborative study. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 173—178

(No. 8194 平13・6・28受付, 平13・8・20採用)