

診 療

子宮外に平滑筋腫を認め、性ステロイドホルモンに対して 異なる影響が示唆された2症例

神戸市立中央市民病院産婦人科

*財団法人田附興風会北野病院産婦人科

小島 謙二 竹田 英香* 曾根 知*
高畠 桂子* 矢野 樹理*

Two Cases of Extra-uterine Leiomyomas Which May Be Effected Differently by Gonadal Hormones

Kenji KOJIMA, Ayaka TAKEDA*, Tomo SONE*, Keiko TAKABATAKE* and Juri YANO*

Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe City General Hospital, Kobe

*Department of Obstetrics and Gynecology, Kitano Medical Research Institute and Hospital, Osaka

Abstract Endocrine dependency of benign metastasizing leiomyoma (BML) has been postulated. We report two cases of BML that were treated with manipulation of gonadal steroids. Patient 1: A 39-year-old woman was diagnosed with BML on open lung biopsy for dyspnea. The patient conceived after danazol and chemotherapy. The symptoms and the size of lung lesions spontaneously diminished after two cesarean sections. Patient 2: A 41-year-old woman was diagnosed with BML on thoracoscopic lung biopsy. Recurrent retroperitoneal metastasis was discovered after GnRH-agonist therapy. The patient underwent TAH-BSO and dissection of a retroperitoneal lesion. The pulmonary BML has been unchanged for two years since the operation. These cases underscore the hypothesis of hormonal dependency of BML and the effects of gonadal steroids for BML may be different.

Key words: Benign metastasizing leiomyoma · Gonadal hormones

緒 言

Benign metastasizing leiomyoma (BML)は、子宮平滑筋腫の既往のある女性の肺に異型性の乏しい平滑筋腫が多発する疾患で、1939年のSteinerの報告¹⁾以来、現在迄に欧米で69例、本邦で21例の報告例を認めるのみの稀な疾患である。今回われわれは、子宮、肺に平滑筋腫を認める症例と子宮、肺以外に付属器、後腹膜に平滑筋腫を認め、multifocalと考えられる症例を経験した。その2症例は性ステロイドホルモンに対して異なる影響が示唆されたため、文献的考察を加えて報告する。

症 例 1

患者：39歳。
主訴：胸痛。
家族歴：祖父胃痛。
妊娠歴：G0P0。

既往歴：昭和61年(24歳)他院にて筋腫核出術施行。

現病歴：昭和63年頃より時々右胸痛を自覚していたが、平成元年の会社の健康診断では異常を指摘されなかった。平成2年の会社の健康診断にて多発性肺異常陰影を指摘され、財団法人田附興風会北野病院(当院)呼吸器科を受診、精査治療のため11月10日入院となった。気管支鏡では確定診断が得られず、胸部外科に転科後、12月6日開胸生検を施行した。肺の病理組織診断では、HE染色で、mitosisは1/10HPF未満と乏しく、細胞異形も目立たない平滑筋腫像を示し、BMLとされた(写真1a)。免疫組織染色では、デスミン陽性で、ERは陰性、PRは陽性であった(写真1b～d)。婦人科の内診所見では、子宮は鵝卵大に腫大していて、子宮腺筋症が示唆されたが、腫瘍は認めなかった。

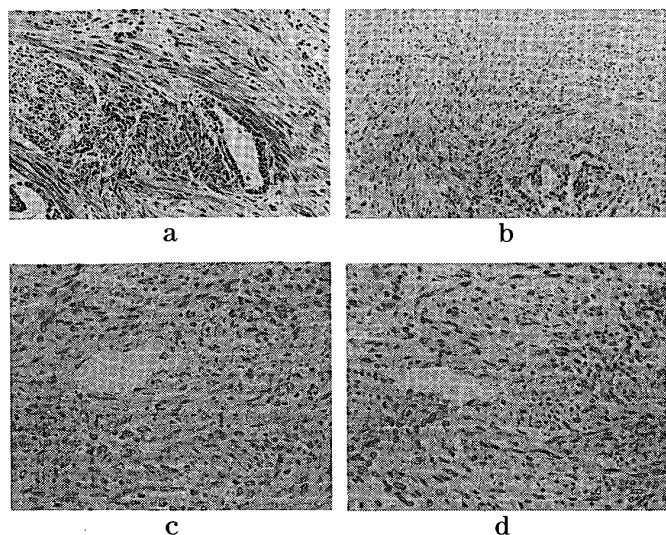


写真1 症例1の肺組織像の免疫組織染色

a: HE b: デスミン c: ER d: PR

患者が子宮温存を強く希望したため、ダナゾール療法を4カ月間施行したが、肺異常陰影に変化を認めず、子宮肉腫の可能性を考えて、平成3年4月5日に当院婦人科(当科)に入院し、4月9日試験開腹術を施行した。子宮には肉眼的に腫瘤を認めず、子宮、付属器共に温存し、子宮の生検のみ施行した。病理組織診断では子宮腺筋症であった。肺異常陰影に変化を認めなかったため、呼吸器科に4月22日転科し、CBDCA 300mg, VDS 3mg, MMC 10mgの化学療法を2クール施行した。しかし、やはり肺異常陰影に変化を認めず、退院した。患者の挙児希望が強く、不妊治療後タイミング法にて妊娠に至った。当科外来にて妊婦健診を行っていた。平成4年12月17日(妊娠35週)胎動の自覚がないため、当科外来を受診、同日入院した。翌日子宮破裂による子宮内胎児死亡と判明したため、緊急帝王切開術を施行した。死胎児を娩出し、破裂した子宮後壁を修復して閉腹した。破裂した子宮筋層の組織診の病理組織診断では子宮腺筋症を認めた。術後自然気胸を認めたが、自然に軽快した。また肺異常陰影は妊娠前に比して縮小傾向を認めた。平成6年1月29日再度右胸痛を認め、右肺自然気胸にて入院し、保存的治療にて軽快し、退院した。その後も2カ月に一度、月経に一致して右肺自然気胸を繰り返した。平成9年3月に妊娠7週と判明した。その後の妊娠経過中は自然気胸の再発はなく、9月4日(妊娠33週5日)選択的帝王切開術を施行し、1,959gの女児をAp8/9にて娩出した。妊娠中の肺異常陰影は妊娠前に比して

変化を認めなかった。退院後も呼吸器科外来にて経過観察をしているが、右肺自然気胸の頻度も減少し、平成13年9月現在肺異常陰影の大きさに変化を認めていない。

症例2

患者: 41歳。

主訴: 健康診断にて多発性肺異常陰影を指摘された。

家族歴: 祖母胃癌。

妊娠歴: G2P2 第1子は正常分娩、第2子は帝王切開術、筋腫核出術施行。

既往歴: 他院にて平成元年5月24日(妊娠38週)帝王切開術、筋腫核出術施行。

現病歴: 平成10年6月健康診断にて多発性肺異常陰影を指摘され(写真2a)、7月に国立国際医療センター呼吸器科を受診、9月に胸腔鏡下肺生検を施行。病理組織診断でBMLと判明した(写真3b)。免疫組織染色では、Elastica van Gieson (EVG), Masson trichrome (Mtrichro)共に陽性で、ER, PRも陽性であった(写真4a, b)。平成11年2月よりリュウプリン®1.88を施行し、肺異常陰影の縮小傾向が認められたが、更年期障害等の副作用が強く認められたため、その軽減のためにadd back療法(プレマリン®0.625隔日投与)を併用した。9月に転居して関西に在住し、当科受診後もリュウプリン®1.88とadd back(プレマリン®0.625隔日投与)の併用を継続していた。当院呼吸器科で経過観察していたところ肺異常陰影には変化を認めなかったが、平成12年5月の内診、超音波検査にて4cm×8cmの下腹部腫瘤を認めた。骨盤MRI, CT等の画像診断にてBMLによる骨盤内腫瘍が示唆され(写真2b)、精査、手術目的にて6月23日当科に入院し、6月27日試験開腹術を施行した。左付属器と左後腹膜腔に腫瘍を認めた。術中迅速病理組織診断では平滑筋腫のため、BMLによる骨盤内腫瘍と診断し、腹式子宮全摘術、両側付属器摘出術、後腹膜腫瘍摘出術を施行した。最終病理組織診断では、摘出したどの腫瘍にもmitosisは目立たず(写真3c, d)、最も多いとみられた後腹膜腫瘍に認めたmitosisの数でも約1/50 HPFであった。

写真3で、今回の手術までに摘出してleiomyomaと診断された腫瘍の病理組織を比較したが、どの病理組織でもmitosisは目立たず、約1/50 HPF認めた後腹膜腫瘍が最も多かった。

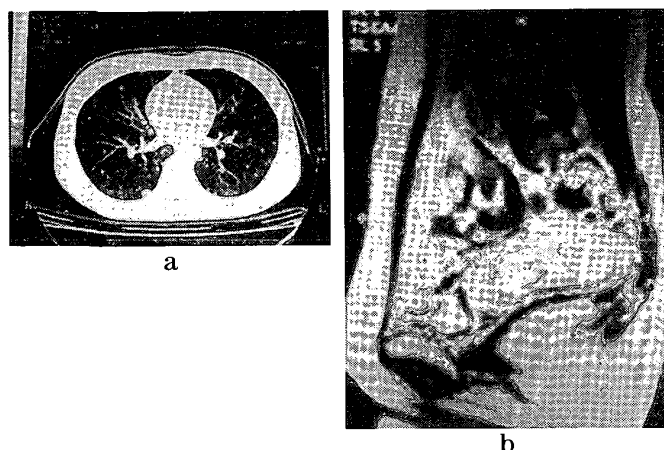


写真2 症例2の画像診断及び開腹時所見
a: 胸部CT b: 骨盤部MRI(縦断象)

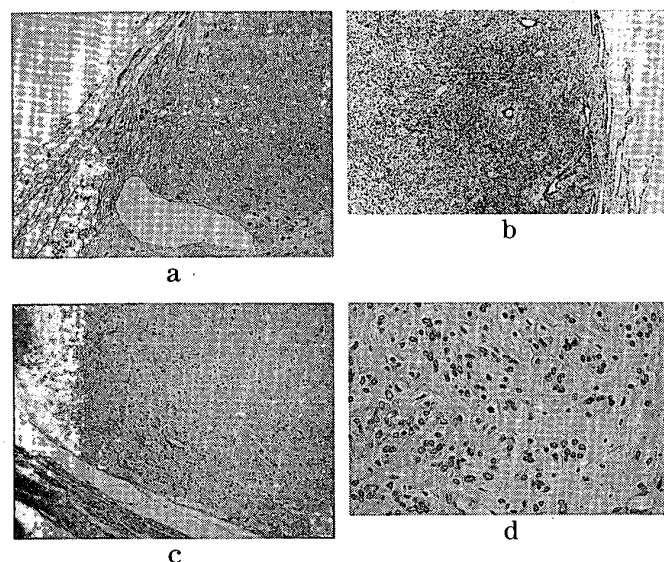


写真3 症例2で種々の組織で認めた平滑筋腫像
a: 初回手術の筋腫核出術で得られた筋腫核(30歳)
b: 胸腔鏡下で得られた肺腫瘍(39歳) c: 当院で子宮全摘術を施行し、子宮左後壁内に認めた筋腫核
d: 当院で摘出した後腹膜腫瘍

免疫組織染色では、ER、PR共に陽性で(写真4 c, d), 胸腔鏡下肺生検での肺腫瘍の免疫組織染色と同様の所見を示した(写真4)。

術前後で肺異常陰影には変化を認めなかった。現在婦人科、呼吸器科外来で経過観察中であるが、平成13年9月現在再発徴候は認めていない。

考 察

BMLは、子宮平滑筋腫の既往のある女性の肺に異型性の乏しい平滑筋腫が多発する疾患で、1939年のSteinerが、36歳の女性で子宮に平滑筋腫が多発し、肺に線維筋腫性の多発性の転移巣をみた

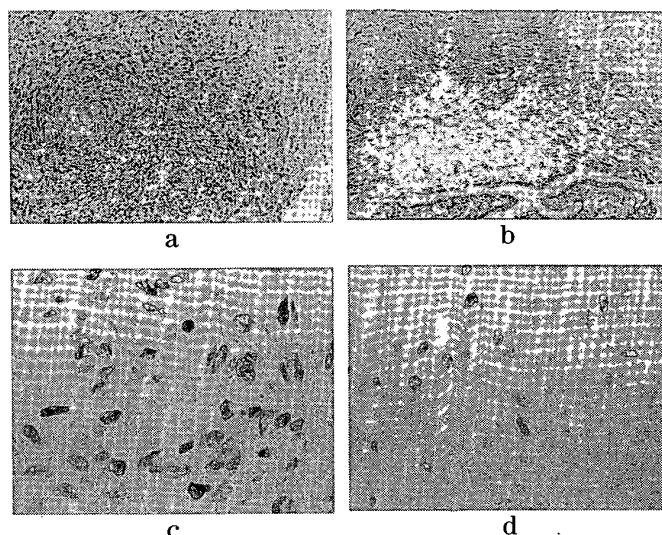


写真4 症例2の免疫組織染色

a: 胸腔鏡下で得られた肺腫瘍のER b: 胸腔鏡下で得られた肺腫瘍のPR c: 当院で摘出した後腹膜腫瘍のER d: 当院で摘出した後腹膜腫瘍のPR

症例について、組織学的には良性だが、縦隔リンパ節への転移もあり、‘metastasizing fibroleiomyoma of the uterus’¹⁾とした報告が最初である¹⁾。Steinerの報告以来、BMLはさまざまな名称で呼ばれている。1960年Keers and Smithは上皮成分と間質成分がみられることから‘pulmonary hamartoma of unusual type’²⁾として報告した²⁾。またLaustelaは‘fibromyomatous hamartoma’³⁾としてBMLとは異なる疾患として報告した³⁾。1979年Wolff and Kaeyは、両疾患の比較検討を行い、成熟女性にみられた場合は、同一疾患とした⁴⁾。病因は以下の4説が挙げられている⁵⁾。

1) 子宮筋腫からの肺転移説。

2) low grade malignancyの子宮平滑筋肉腫の転移説。子宮平滑筋肉腫ではmitosisが重要と考えられており、1978年Hare et al.⁶⁾が、mitosisの数で分類を行い、10以上/10HPFで肉腫と診断した。5以下/10HPFではたいてい良性。5～9/10HPFでは再発、転移の可能性がある、良性・悪性の区別は明瞭ではないとした。

3) 多源説。1986年Groeneveld et al.⁷⁾が、皮下深部軟部組織、消化管、腸間膜、後腹膜、子宮に多発性にみられた良性の平滑筋腫の1例を報告した⁶⁾。mitosisは最大で、5/10HPFであったが、死亡時のmitosisは10/10HPFと増加し、異型性も顕著であった。しかし、肺、肝、リンパ節への転移はなかった。Cho et al.⁷⁾、Horiuchi et al.⁸⁾も同

様に multifocal に腫瘍が発生する症例を報告しているが、Groeneveld et al. の報告した症例と異なり、報告の時点で致死的な状況にまでは至っていない。

4) 性ステロイドホルモン依存説。Boyce and Buddhdev⁹⁾は、妊娠中に出現した肺腫瘍影が子宮全摘、左卵巣摘出後に完全消失した症例を、Horstmann et al.¹⁰⁾は、妊娠中から分娩後にかけて肺腫瘍影が自然消失した症例を報告している。BMLでは、ERに比してPRが有意に高値との報告もある¹¹⁾¹²⁾。鑑別診断として、肺リンパ管に沿って平滑筋増殖をみるリンパ管筋腫症(lymphangiomyomatosis)¹³⁾もエストロゲンとの関連性が示唆されている。Martin¹⁴⁾は、性ステロイドホルモン感受性と臨床経過から、BML, Intravenous leiomyomatosis (IVL)¹⁵⁾、肺リンパ管筋腫症を、性成熟期の女性に発症する leiomyomatosis として、同一の範疇にとらえることを提唱し、これらは、女性ホルモンに感受性をもつ予後良好な平滑筋腫症であり、男性例は、leiomyomatosis とは異なり、女性ホルモンに感受性をもたない予後不良の metastatic leiomyoma であるとした。そして、metastasizing leiomyoma を leiomyomatosis in mature woman, metastatic leiomyoma in men and children, multiple pulmonary fibroleiomyomatous hamartomas (MPFLH) in men, women or children の3つに分類することを提唱し、BMLを leiomyomatosis の一型とした。

治療法として両側卵巣摘出術が劇的な効果をもたらすことは異論がないように見える¹¹⁾¹⁶⁾。抗エストロゲン効果を期待して酢酸メドロキシプロゲステロンやLHRH analogue のブセレリン投与が試みられているが、有効であるとの報告¹²⁾¹⁷⁾¹⁸⁾もあれば、無効との報告¹¹⁾もある。

本症例の pathogenesis に関しては、症例1では妊娠を契機に肺陰影、症状が軽減傾向を示し、腫瘍のER(-), PR(+)でダナゾール療法が無効なことから、4)の性ステロイドホルモン依存説の中で、プロゲステロン感受性が高い症例であることが示唆された。また症例1では開腹時の子宮の生検病理組織診断で子宮腺筋症を認めた。子宮腺筋症も子宮筋腫同様、性ステロイドホルモンとの関連性が指摘され、悪性化の報告¹⁹⁾もみられるが、BMLとの関連性は明らかではない。

症例2では腫瘍のER(+), PR(+)で、LHRH analogue の投与は一過性に有効であったが、付属

器、後腹膜等に腫瘍を認め、腫瘍、付属器摘出後も肺陰影に著明な改善傾向は認められなかった。multifocal に発生していることから3)の多源説の中で、緩徐な経過を辿る Cho et al.⁷⁾、Horiuchi et al.⁸⁾の症例に類似していると考えられる。mitosis が少ないことから平滑筋肉腫の転移とは考えがたく、平滑筋腫は性ステロイドホルモンの影響下にどこにでも発育し得るものと考えられる²⁰⁾。

また近年、多発性の筋腫の発生は各独立したクローンによると考えられるが、結節性の筋腫では polyclonal な発生が示唆されるとの報告がみられる²¹⁾。また disseminated peritoneal leiomyomatosis (DPL)²²⁾²³⁾、BMLに関して腫瘍を遺伝子検索したところ、同一クローンによる (monoconal & unicentric origin) ものではないかとの報告がみられる²⁴⁾。現時点では、上述の多源説の病因として、腫瘍の発生が同一クローンの転移によるものか (metastatic deposits of unicentric disease)、多発性のクローンか (multicentric clones) は不詳であり、文献的には前者の説が支持されている²⁵⁾が、本症例2では、後者の説が妥当と考えられた。また肉腫では、良性の平滑筋腫と染色体異常のパターンが異なる、との報告²⁶⁾²⁷⁾もみられる。

今回われわれが報告した2症例は、性ステロイドホルモンによる影響及び pathogenesis が異なる可能性がある。今後の遺伝子診断等による解明を通して、BMLの定義及び分類の再確認が行われることが期待される。

本症例に関する貴重な病理組織標本を提供して頂いた伊丹市民病院産婦人科浅田昌宏先生と国立国際医療センター呼吸器科竹田雄一郎先生に感謝いたします。

また本症例の病理組織標本を御供覧頂き、患者の治療並びに疾患の pathogenesis に関して貴重なご助言を頂いた京都大学医学部婦人科学産科学教室藤井信吾教授に感謝いたします。

本論文の要旨は第53回日本産科婦人科学会学術講演会(2001年5月12日~15日、札幌市)において発表した。

文 献

1. Steiner P. Metastasizing fibroleiomyoma of the uterus. Am J Pathol 1939; 15: 89-109
2. Keers RY, Smith FA. A case of multiple pulmonary "hamartoma" of unusual type. Br J Dis Chest 1960; 54: 349-352
3. Laustela E. Myomatosis of the lung: report of one case. Acta Chir Scand 1964; 127: 311-313
4. Wolff M, Kaey G. Pulmonary metastases (with ad-

- mixed epithelial elements) from smooth muscle neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1979; 3: 325—342
5. 高橋唯郎, 富田友幸. Benign metastasizing leiomyoma. 別冊 日本臨床 領域別症候群 4 呼吸器症候群(下巻)1994; 111—114
 6. Groeneveld AB, Bosma A, Ceelen TL, Kouwenvloot TJ, Meuwissen SG. Progressive and fatal course of a patient with a multifocal leiomyomatous tumor. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 702—707
 7. Cho KR, Woodruff JD, Epstein JI. Leiomyoma of the uterus with multiple extrauterine smooth muscle tumors: A case report suggesting multifocal origin. *Hum Pathol* 1989; 20: 80—83
 8. Horiuchi K, Yabe H, Mukai M, Morioka H, Udagawa Y, Nozawa S, Yabe Y. Multiple smooth muscle tumors arising in deep soft tissue of lower limbs with uterine leiomyomas. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 897—901
 9. Boyce CR, Buddhdev HN. Pregnancy complicated by metastasizing leiomyoma of the uterus. *Obstet Gynecol* 1973; 42: 252—258
 10. Horstmann JP, Pietra GC, Harman JA, Cole NG Jr, Grinspan S. Spontaneous regression of pulmonary leiomyomas during pregnancy. *Cancer* 1977; 39: 314—321
 11. Evans AJ, Wiltshaw E, Kochanowski SJ, Macfarlane A, Sears RT. Metastasizing leiomyoma of uterus and hormonal manipulations. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 646—648
 12. 茂木 充, 高柳 昇, 山洞善恒, 生方幹夫, 今井進, 鈴木 忠, 中島 孝, 吉田一郎. プロゲステロン投与で肺腫瘍影の縮小をみたいわゆる Benign metastasizing leiomyoma の 1 例. 日胸疾会誌 1993; 31: 890—895
 13. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *New Engl J Med* 1990; 323: 1254—1260
 14. Martin E. Leiomyomatous lung lesions: A proposed classification. *Am J Roentgenol* 1983; 141: 269—272
 15. Norris HJ, Parmley T. Mesenchymal tumors of the uterus. V. Intravenous leiomyomatosis. *Cancer* 1975; 36: 2164—2178
 16. Banner AS, Carrington CB, Emory WB, Kittle F, Leonard G, Ringus J, Taylor P, Addington WW. Efficacy of oophorectomy in lymphangiomyomatosis and benign metastasizing leiomyoma. *New Engl J Med* 1981; 305: 204—209
 17. Hague WM, Abdulwahid NA, Jacobs HS. Use of LHRH analogue to obtain reversible castration in a patient with benign metastasizing leiomyoma *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 455—460
 18. Maheux R, Parent JG, Samson Y, Jean C, Farid NR. Utilization of luteinizing hormone-releasing hormone against in pulmonary leiomyomatosis. *Fertil Steril* 1987; 48: 315—317
 19. 小島謙二, 永井優子, 小西光長, 曾根 知, 高島桂子, 矢野樹理. 子宮筋腫より発生した可能性のある低分化子宮内膜癌の 1 例. 日産婦誌 2001; 53: 994—998
 20. 藤井信吾. 子宮筋腫の発生機序. 産婦人科の実際 1984; 33: 679—687
 21. Mashal RD, Schoenberg Fejzo ML, Friedman AJ, Mitchner N, Nowak RA, Rein MS, Morton CC, Sklar J. Analysis of androgen receptor DNA reveals the independent clonal origins of uterine leiomyomata and the secondary nature of cytogenetic aberrations in development of leiomyomata. *Genes Chromosomes Cancer* 1994; 11: 1—6
 22. Tavassoli FA, Norris HJ. Peritoneal leiomyomatosis (leiomyomatosis peritonealis disseminata): A clinicopathologic study of 20 cases with ultrastructural observations. *Int J Gynecol Pathol* 1982; 1: 59—74
 23. Fujii S, Nakashima N, Okamura H, Takenaka A, Kanzaki H, Okuda Y, Morimoto K, Nishimura T. Progesterone-induced smooth muscle-like cells in the subperitoneal nodules by estrogen: Experimental approach to leiomyomatosis peritonealis disseminata. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 164—172
 24. Quade BJ, McLachlin CM, Soto-Wright V, Zuckerman J, Mutter GL, Morton CC. Disseminated peritoneal leiomyomatosis-Clonality analysis by X chromosome inactivation and cytogenesis of a clinically benign smooth muscle proliferation. *Am J Pathol* 1997; 150: 2153—2166
 25. Tietze L, Gunther K, Horbe A, Pawlik C, Klosterhalfen B, Handt S, Merkelbach-Bruse S. Benign metastasizing leiomyoma: a cytogenetically balanced but clonal disease. *Hum Pathol* 2000; 31: 126—128
 26. Sreekantaiah C, Ladanyi M, Rodriguez E, Chaganti RSK. Chromosomal aberrations in soft tissue tumors-Relevance to diagnosis, classification, and molecular mechanisms. *Am J Pathol* 1994; 144: 1121—1134
 27. El-Rifai W, Sarlomo-Rikala M, Knuutila S, Miettinen M. DNA copy number changes in development and progression in leiomyosarcomas of soft tissues. *Am J Pathol* 1998; 153: 985—990

(No. 8226 平 13・9・25 受付, 平 14・3・11 採用)