症 例

子宮内膜細胞診，組織診が診断の契機となった
子宮内膜間質肉腫の1例牛島 倫世¹⁾ 山川 義寛¹⁾ 高越 優子²⁾ 加藤 潔¹⁾岡田 英吉²⁾高岡市民病院産婦人科¹⁾，同 病理部²⁾

背景：子宮内膜間質肉腫はまれな疾患で予後不良であり，術前診断は困難である．子宮内膜細胞診・組織診が診断の契機となった1例を報告する．

症例：52歳，4回経妊2回経産，50歳閉経．主訴は不正性器出血．経膈超音波で子宮体部に径5.5cmの腫瘤を認めた．子宮内膜吸引細胞診陽性であり，内膜生検にて間質細胞に著明な核異型と核分裂像を認め，子宮内膜間質肉腫が疑われた．CTで腫瘤は辺縁が不均一に造影され，MRIではT2強調像できわめて不均一であり，出血性壊死を疑わせる所見であった．病変は子宮内に限局しており，腹式単純子宮全摘術・両側付属器摘出術を施行した．病理所見では，子宮内腔に広基性ポリープ状腫瘤を認め，多くの核分裂像を伴った多形性の腫瘍細胞からなっており，脈管侵襲を認めた．免疫染色ではCD10, vimentinに陽性，cytokeratinAE1/AE3, SMA, S-100, ERに陰性であり，high-grade endometrial stromal sarcomaと診断された．

結論：本症例では免疫染色を含む細胞診，組織診が子宮内膜間質肉腫の診断に有用であった．

Key words : Endometrial stromal sarcoma, Undifferentiated endometrial sarcoma, Endometrial cytology, CD10, Vimentin

I. はじめに

子宮内膜間質肉腫（endometrial stromal sarcoma：以下ESS）は，子宮肉腫の10%未満という比較的まれな腫瘍の一つである．子宮肉腫のなかで平滑筋肉腫，癌肉腫に次ぐ頻度で認められ，組織，細胞学的異型度により①子宮内膜

間質結節，②低悪性度子宮内膜間質肉腫（low-grade ESS：以下LGESS），③高悪性度子宮内膜間質肉腫（high-grade ESS：以下HGESS）に分類されている¹⁾．

HGESSの予後は不良であり，5年生存率は25～55%にすぎないため早期の診断が重要である．

しかし，画像診断では子宮筋腫，子宮腺筋症との鑑別が困難であり，特徴的な腫瘍マーカーもない．また子宮内膜細胞診・組織診による診断率はもとより陽性率も低いとされている．われわれは細胞診・組織診がHGESSを診断する契機となった1例を経験したので，その細胞所見，組織所見を臨床経過とともに報告する．

II. 症 例

患 者：52歳，女性，4回経妊2回経産，50歳閉経．

主 訴：不正性器出血．

既往歴：16歳時虫垂切除術，34歳時胆嚢摘出術．

A case of high-grade endometrial stromal sarcoma diagnosed using endometrial cytology

Michiyo USHIJIMA¹⁾, M. D., Yoshihiro YAMAKAWA¹⁾, M. D., F. I. A. C., Yuko TAKAGOSHI²⁾, C. T., Kiyoshi KATOU¹⁾, M. D., Eikichi OKADA²⁾, M. D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, ²⁾Department of Pathology, Takaoka City Hospital

論文別刷請求先 〒933-8550 富山県高岡市宝町4の1 高岡市民病院産婦人科 牛島倫世

平成21年1月20日受付

平成21年6月1日受理

Photo. 1 T2-weighted sagittal magnetic resonance imaging.
Polypoid tumor filling the endometrial cavity.

現病歴：不正性器出血を主訴に当科初診。超音波では子宮体内腔に径 5.5 cm の腫瘍を認めた。子宮頸部細胞診 class II，子宮内膜吸引細胞診陽性であり，子宮内膜組織診で ESS と診断された。

MRI では子宮内腔に径 7 cm 大の腫瘍を認め，T1 強調像では等信号，T2 強調像で低信号と高信号が混在した不均一な像を呈し，造影像では腫瘍内部はほとんど造影されず出血性壊死が示唆された (Photo. 1)。また腫瘍の筋層浸潤も疑われた。CT では，子宮内腔に辺縁が不均一に造影される腫瘍を認め，変性した筋腫または子宮内膜由来の腫瘍が疑われた。リンパ節の腫大はなく，胸部 X 線・胸部 CT では異常所見を認めなかった。血液検査では血算・生化学に異常所見を認めなかった。血沈が 67 mm/hr，110 mm/2hr と亢進しており，腫瘍マーカーは CEA が 7.6 ng/ml と軽度上昇を認めたが，CA125，CA19-9，AFP は正常範囲であった。子宮内膜間質肉腫臨床進行期 I 期の診断で，腹式単純子宮全摘術・両側付属器摘出術を施行した。腹水は少量のみであり腹水細胞診は陰性であった。子宮は超手拳大，子宮漿膜面に異常なく，両側付属器に肉眼的な異常は認めなかった。

術後，血行性転移の可能性があり化学療法を勧めたが同意を得られず経過観察となった。

III. 細胞所見

子宮頸部細胞診 class II，子宮内膜吸引細胞診陽性 (Photo. 2a, b)。出現細胞は出血を背景に，孤立散在性や緩い結合性を示している。細胞は長楕円形，紡錘形，類円形，または大小不同を呈する。細胞質はライトグリーンに淡染，核は

Photo. 2 Endometrial aspiration cytology.
Loosely cohesive tumor cells against a bloody background. Papanicolaou staining, a : $\times 40$, b : $\times 100$.

類円，楕円，長楕円，不整形と多彩である。核膜は薄くクロマチンは細顆粒状で増量，核小体は 1～数個認められる。これらの細胞所見から，非上皮系由来の悪性細胞と判定した。

IV. 病理組織学的所見

内膜組織診：腺上皮には異型性は認めないが，間質細胞には著明な核異型を認め，核分裂像もみられた (Photo. 3)。免疫組織染色において，腫瘍細胞は vimentin，MIB-1，p-53 に陽性，cytokeratinAE1/AE3 に陰性であった (Photo. 4a, b)。以上の所見より ESS と推定した。

摘出子宮病理所見：子宮内腔に前壁から発生した径 7.5 cm 大の広茎性ポリープ状腫瘍を認めた。

組織学的に腫瘍は強い核異型を伴った紡錘形腫瘍細胞の増殖からなっており，一部壊死を伴っていた。多形性のある腫瘍細胞は不規則に交錯する層状配列を呈し，核異型は著明であった。核分裂像は強拡大 10 視野あたり 38 個認め

Photo. 3 Endometrial biopsy findings.
Moderate nuclear atypia and frequent mitotic figures.
HE staining, $\times 20$.

られた。腫瘍は子宮筋層を圧排するように増殖しており、一部筋層浸潤を認めた。また腫瘍増殖内には裂隙状の血管がみられ、腫瘍細胞の血管侵襲像が認められた (Photo. 5a, b)。LGESS でみられるような、らせん動脈様小血管やその周囲を同心円状に配列する腫瘍細胞は認められなかった。免疫組織染色では、腫瘍細胞は CD10, vimentin に陽性、p-53, PgR に一部陽性であり、cytokeratinAE1/AE3, SMA, S-100, ER に陰性であった (Photo. 6a, b)。以上の所見より HGESS と診断した。

V. 考 察

子宮内膜間質肉腫は、①子宮内膜間質結節、②LGESS、③HGESS に分類されている。LGESS が子宮内膜間質細胞に類似した細胞よりなる肉腫であり、子宮筋層に侵襲し時に子宮外の脈管へ侵襲するのに対して、HGESS は多くの分裂像を伴った多形性の細胞からなり、良性の子宮内膜間質細胞とはほとんど類似していないことが多い。新しい WHO 分類では、子宮内膜未分化肉腫 (undifferentiated endometrial sarcoma) に分類されている²⁾。

発生母地は endometrial stromal origin と考えられており、ほとんどが子宮内膜間質から発生し、異所性の発生は子宮内膜症が発生母地ではないかと考えられている³⁾。

HGESS は閉経後に発症することが多く、患者の平均年齢は 43.5 歳である。臨床症状としては不正出血、骨盤痛、腹部膨満感が主であるが、無症状で子宮腫大から発見されることも多い。予後に関しても LGESS の 5 年生存率は 80～100% であるが、HGESS では 25～55% にすぎず、再発率も高い^{4,5)}。

Photo. 4 Immunohistochemical endometrial biopsy staining findings.
Tumor cells (a) positive for vimentin and (b) negative for AE1/AE3, ($\times 40$.)

しかし、ESS の内膜細胞診による診断率はもとより陽性率も低いとされている。これは腫瘍組織の表面に正常内膜組織が被覆していることが多いためと思われる⁶⁾。永田らの ESS 10 例の報告では子宮内膜細胞診陽性例は施行 7 例中 2 例 (29%) にすぎなかった⁷⁾。また、田中らの ESS 5 例の報告では、細胞診陽性例は 5 例中 3 例 (60%) であるが、典型的な子宮内膜間質肉腫細胞の出現様式を示していたのは 1 例にすぎなかった⁸⁾。術前組織診についても、永田らは ESS の診断がついたのは施行 5 例中 2 例 (40%) にすぎず、田中らは施行 4 例すべてが非上皮性悪性腫瘍と診断されるも ESS と診断がついたのは 4 例中 2 例のみであったと報告している。

免疫組織学的検討において ESS は、間葉系細胞のマーカーである vimentin に陽性を示し、平滑筋特異的のアクチンである SMA, 神経系細胞に染まる S-100 は陰性であるとされている⁹⁾。また、CD10 は子宮内膜間質に強発現することから ESS の優れたマーカーとして診断的有用性が高い¹⁰⁾。し

Photo. 5 Histological findings.

Tumor consisting of atypical spindle cells resembling endometrial stromal cells. Moderate nuclear atypia and frequent mitotic figures. HE staining, a: ×40.

Tumor cells invading blood vessels. HE staining, b: ×20.

しかし HGESS においては CD10 の発現が減弱するか陰性になることもある。本症例においては CD10, vimentin 陽性であり SMA 陰性であることから ESS と診断し、病理組織では多形性の目立つ腫瘍細胞からなっており、核分裂指数も高く壊死を伴っており高悪性度と診断した。

画像診断においては、子宮筋腫、子宮腺筋症との鑑別が困難である。超音波では境界不明瞭な腫瘍像、腫瘍内部の豊富な血流信号が指摘されている。一般的には MRI では、腫瘍辺縁が不整で浸潤傾向の疑われる腫瘍、びまん性の出血を伴う腫瘍では肉腫を疑い、高信号の腫瘍内部に葉脈状の低信号、隣接する内膜の肥厚などを認めれば ESS を考慮に入れるとされている。しかし、続発性変化をきたした筋腫と肉腫の鑑別は困難である。また、一般的に腫瘍マーカーに特徴的なものはなく、LDH がマーカーとなりうるといった報告もある¹¹⁾が、本症例では CEA の軽度上昇と血沈の軽度亢進を認めるのみであり診断には結びつかなかった。

Photo. 6 Immunohistochemical staining findings.

Tumor cells are positive for (a) CD10 and (b) vimentin. ×40.

以上のように臨床所見、画像診断、血液検査のみで HGESS を診断することは困難であり、本症例では細胞診、免疫染色を含めた組織診で ESS を診断できたことが他の検査所見を参照するうえで有用であった。

治療は手術療法が第一選択となり、腹式単純子宮全摘出術および両側付属器摘出術が適応となる。リンパ節の有無については相反する報告がなされており、骨盤内リンパ節郭清の意義については議論がある^{5,12)}。本症例では明らかなリンパ節転移を示唆する所見はなく、腹式単純子宮全摘術＋両側付属器摘出術にとどめた。

HGESS は術前診断が難しく、子宮内膜細胞診にて明らかな悪性所見を認めないことが多いとされている。本症例は、子宮内膜細胞診、免疫染色を含めた組織診で診断にすることができ、治療方針の決定に非常に有用であった。

Abstract

Background: Endometrial stromal sarcomas—very rare neoplasms

accounting for less than 0.5% of all malignant uterine tumors—are difficult to diagnose preoperatively. We report a case of high-grade endometrial stromal sarcoma diagnosed using cytological, histological, and immunohistochemical findings from preoperative specimens.

Case : A 52-year-old woman seen for abnormal uterine bleeding was found in a gynecological examination to have an enlarged fist-sized uterus. Cytological and pathological specimens from endometrial aspiration cytology and endometrial biopsy showed malignant nonepithelial cells diagnosed immunohistochemically as uterine endometrial stromal sarcoma necessitating simple hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy.

Histologically, tumor cells had a pleomorphic pattern and frequently invaded surrounding blood vessels. Immunohistochemistry staining showed tumor cells to be positive for CD10 and vimentin, partially positive for PR, and negative for cytokeratin AE1/AE3, SMA, S-100, and ER.

Conclusion : Cytological and immunohistochemical findings were useful in preoperatively diagnosing and selectively treating endometrial stromal sarcoma.

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会. 子宮体癌取扱い規約 改訂第2版. 東京: 金原出版; 1996.
- 2) Silverberg, S.G., Kurman, R.J., Nogales, F., et al. Epithelial tumours and related lesions. Tavassoli, F.A., Devilee, P., eds, World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon : IARC Press ; 2003. 217-257.
- 3) Norris, H.J., Tayler, H.B. Mesenchymal tumors of the uterus. I. A clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors. *Cancer* 1966 ; 19 (6) : 755-766.
- 4) Huang, K.T., Chen, C.A., Tseng, G.C., Chen, T.M., Cheng W.F., Hsieh, C.Y., et al. Endometrial stromal sarcoma of twenty cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996 ; 75 : 551.
- 5) Gadducci, A., Sartori, E., Landoni, F., Zola, P., Maggino, T., Urge-si, A., et al. Endometrial stromal sarcoma : Analysis of the treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996 ; 63 : 247.
- 6) 石川由起雄, 工藤圭美, 桑原 淳, 小松崎栄, 岡部一裕, 赤坂善清・ほか. 術前の子宮内膜擦過細胞診で診断し得た子宮内膜間質肉腫の1例. *日臨細胞誌* 1999 ; 38 : 597-601.
- 7) 永田裕子, 倉林 工, 鈴木美奈, 今井 勤, 常木郁之輔, 加勢宏明・ほか. 子宮内膜間質肉腫 10 症例の臨床的検討. *日産婦誌* 1998 ; 50 : 776-780.
- 8) 田中 躍, 杉浦 賢, 武内 務, 黒瀬圭介, 佐治晴也, 加藤久盛・ほか. 子宮内膜間質肉腫の5症例—その術前細胞診断は可能か—. *日臨細胞誌* 2003 ; 42 : 137-142.
- 9) Franquemont, D.W., Frierson, H.F. Jr, Mills, S.E. An immunohistochemical study of normal endometrial stroma and endometrial stromal neoplasms. Evidence of smooth muscle differentiation. *Am J Surg Pathol* 1991 ; 15 (6) : 861-870.
- 10) McCluggage, W.G., Sumathi, V.P., Maxwell, P. CD10 is a sensitive and diagnostically useful immunohistochemical marker of normal endometrial stroma and of endometrial stromal neoplasms. *Histopathology* 2001 ; 39 (3) : 273-278.
- 11) 岩田正範, 斎藤 馨, 吉田典生, 大平誠子, 庄司 潔, 渡辺知緒・ほか. 急激な再発の経過をたどった高悪性度の子宮内膜間質肉腫の1例. *産科と婦人科* 1997 ; 64 : 1172-1176.
- 12) Goff, B.A., Rice, L.W., Fleischhacker, D., Muntz, H.G., Falkenberg, S.S., Nikrui, N., et al. Uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma : lymph node metastases and sites of recurrence. *Gynecol Oncol* 1993 ; 50 (1) : 105-109.