症 例

平滑筋肉腫との鑑別に苦慮した
高悪性度子宮内膜間質肉腫の1例望月 紀英¹⁾ 町田 知久¹⁾ 伊藤 仁²⁾ 平林 健一³⁾
梶原 博³⁾ 平澤 猛⁴⁾ 中村 直哉³⁾ 長村 義之³⁾東海大学医学部附属八王子病院中央臨床検査科病理¹⁾, 東海大学医学部附属病院病理検査技術科²⁾,
東海大学医学部基盤診療学系病理診断学³⁾, 同 専門診療学系産婦人科学⁴⁾

背景: 子宮内膜間質肉腫は, 子宮体部に発生する悪性腫瘍の約 0.5%とされるまれな腫瘍である。今回われわれは, 平滑筋肉腫との鑑別に苦慮した α -平滑筋アクチン陽性を示す紡錘形細胞を主体とした高悪性度子宮内膜間質肉腫の1例を経験したので報告する。

症例: 65 歳, 女性。子宮腫大が指摘され, 東海大学医学部附属病院を紹介受診。T2 強調 MRI 検査で子宮体部に約 11 cm 大の充実性腫瘍が指摘され, 細胞診および子宮内膜生検が施行された。細胞像は多形性を示す紡錘形細胞を主体とした腫瘍細胞が孤立散在性に多数出現しており, 免疫細胞化学的に α -平滑筋アクチン陽性を示したため平滑筋肉腫が疑われた。生検では同様に平滑筋肉腫が疑われたが, CD10, α -平滑筋アクチン陽性, desmin, h-caldesmon 陰性を示し, 子宮内膜間質肉腫と診断され, 子宮全摘出術および両側付属器摘出術が施行された。

結論: 高悪性度子宮内膜間質肉腫は低分化癌や他の肉腫との鑑別がしばしば困難であり, 本例のように高度な多形性を示す紡錘形腫瘍細胞の出現や α -平滑筋アクチンの陽性像は平滑筋肉腫との鑑別が問題となる。

Key words: Uterine body, Endometrial stromal sarcoma, Endometrial cytology, Leiomyosarcoma, Case report

I. はじめに

子宮内膜間質肉腫は, 子宮体部に発生する悪性腫瘍のうち約 0.5%, 非上皮性悪性腫瘍の約 10%とされるまれな腫

瘍である^{1,2)}。今回われわれは, 著しい多形性を示す紡錘形細胞を主体とした形態学的所見に加えて, 一部の平滑筋マーカーが陽性を示した免疫組織化学的所見から, 平滑筋肉腫との鑑別に苦慮した高悪性度子宮内膜間質肉腫の1例を経験したので報告する。

II. 症 例

症 例: 65 歳, 女性。3 経妊 2 経産, 50 歳閉経。
既往歴・家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 健診で子宮腫大が指摘され, 近医を受診し, 子宮内膜擦過細胞診にて Class V (扁平上皮癌疑い) の結果から, 精査, 加療目的で東海大学医学部附属病院を紹介受診された。T2 強調 MRI 検査で子宮体部に約 11 cm 大の内部不均一な信号を呈する充実性腫瘍が認められ (Photo. 1), 子宮頸部は正常に存在し, 子宮体癌もしくは平滑筋肉腫が

A case of endometrial stromal sarcoma mimicking leiomyosarcoma

Norihide MOCHIZUKI¹⁾, C.T., I.A.C., Tomohisa MACHIDA¹⁾, C.T., I.A.C., Hitoshi ITOH²⁾, C.T., C.M.I.A.C., Kenichi HIRABAYASHI³⁾, M.D., Hiroshi KAJIWARA³⁾, M.D., Takeshi HIRASAWA⁴⁾, M.D., Naoya NAKAMURA³⁾, M.D., Yoshiyuki OSAMURA³⁾, M.D., F.I.A.C.

¹⁾Division of Clinical Laboratory, Tokai University Hachioji Hospital

²⁾Division of Diagnostic Pathology, Tokai University Hospital

³⁾Department of Pathology, ⁴⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Tokai University School of Medicine

論文別刷請求先 〒192-0032 東京都八王子市石川町 1838 東海大学医学部附属八王子病院中央臨床検査科病理 望月紀英

平成 21 年 3 月 12 日受付

平成 21 年 7 月 8 日受理

Photo. 1 Pelvic MRI of a solid 11 cm tumor in the uterus (sagittal plane, T2-weighted).

Photo. 2 Endometrial cytology. Many spindle cells proliferate against a necrotic background (Papanicolaou staining, $\times 20$).

Photo. 3 Endometrial cytology. Note giant and multinuclear cells (Papanicolaou staining, $\times 40$).

Photo. 4 Endometrial cytology. Tumor cells exhibit hyperchromatic and irregular nuclei (Papanicolaou staining, $\times 100$).

疑われた。腹水の貯留はみられず、血液検査、腫瘍マーカー検索にも異常所見は認められなかった。子宮内膜擦過細胞診（エンドサーチ）および子宮内膜生検が施行され、平滑筋肉腫が疑われたが、免疫組織化学的検索により、高悪性度子宮内膜間質肉腫と診断された。子宮全摘出術および両側付属器摘出術が施行され、術中の腹腔内所見については特記すべき所見はなく、臨床進行期はⅠ期であった。術後の治療としては子宮体癌に準じた TC（パクリタキセル・カルボプラチン）療法 6 クールが行われた。術後約 1 年で両側肺転移が発見され、胸部の放射線治療が施行されたが、術後約 1 年 5 ヶ月で永眠された。剖検は行われなかった。

III. 細胞学的所見

子宮内膜擦過細胞診では、壊死物質を背景に伴い、ライトグリーン好性の細胞質を有する紡錘形を主体とした腫瘍細胞が孤立散在性に多数出現していた (Photo. 2)。上皮性結合は認められず、円形～楕円形の核は腫大し、クロマチン増量や著明な核形不整を示し、一部に明瞭な核小体を有していた (Photo. 3, 4)。2～3 個の多核細胞や核分裂像も高頻度に観察された。これらの所見から平滑筋肉腫を疑い、免疫細胞化学的に α -平滑筋アクチンを染色したところ陽性を示したため (Photo. 5)、平滑筋肉腫と判定した。

Photo. 5 Immunocytochemical staining. Tumor cells are positive for α -SMA (Immunocytochemical staining, $\times 40$).

Photo. 6 Histological endometrial biopsy findings. Note diffuse proliferation of large cells (Hematoxylin-eosin staining, a : $\times 10$, b : $\times 40$).

Photo. 7 Macroscopic findings of the surgically resected uterus.

Photo. 8 Histological findings of the resected uterus. (a) Tumor cells consist of pleomorphic patterns (Hematoxylin-eosin staining, $\times 10$). (b) Note frequent mitotic figures in the tumor (Hematoxylin-eosin staining, $\times 40$).

IV. 病理組織学的所見

子宮内膜生検組織所見：類円形から紡錘形の多彩な形態を示す腫瘍細胞が散在性または集簇性に出現していた (Photo. 6a)．腫瘍細胞はクロマチンの増量した不整形核を有し，壊死物質や核分裂像も散見された (Photo. 6b)．HE 染色では，細胞診同様に平滑筋肉腫が疑われたが，免疫組織化学的に CD10, α -平滑筋アクチン陽性, desmin, h-caldesmon 陰性を示し，子宮内膜間質肉腫と診断された．

摘出標本肉眼所見：腫瘍は子宮体部前壁を占める隆起性の充実性腫瘍で (Photo. 7)，剖面は白色調で一部に出血を伴っていた．

摘出標本組織所見：核の大小不同や核形不整が目立ち，

明瞭な核小体を伴う紡錘形腫瘍細胞が充実性に出現し，多数の多核細胞や核分裂像も認められた (Photo. 8a, b)．腫瘍内に，壊死，出血，硝子化が観察された．明らかな上皮性配列は確認されなかった．腫瘍細胞は，子宮筋層 1/2 を越え，子宮傍結合組織近傍まで浸潤していた．

免疫組織化学所見：腫瘍細胞は，CD10 (Photo. 9a)， α -平滑筋アクチン (Photo. 9b)，vimentin に陽性を示し，desmin, h-caldesmon (Photo. 9c)，cytokeratin (AE1/AE3・CAM5.2)，estrogen receptor, progesterone receptor, S-100 蛋白はいずれも陰性であった．MIB-1 index は約 50～60%を示した (Photo. 9d)．以上の所見より，高悪性度子宮内膜間質肉腫と診断された．

Photo. 9 Immunohistochemical tumor findings. Tumor cells are positive for (a) CD10 and (b) α -SMA, but negative for (c) h-caldesmon. (d) 50-60% of tumor cells are positive for MIB-1 (Immunohistochemical staining, $\times 40$).

V. 考 察

子宮内膜間質肉腫は異型度や発育様式によって、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3つの組織型に分類される³⁾。前二者は性成熟期における増殖期内膜間質細胞に類似した腫瘍細胞の増殖からなり、後者は高度な異型と多形性を示す細胞からなる。高悪性度子宮内膜間質肉腫は増殖期内膜間質細胞との類似性が乏しいため、WHO 分類では、未分化内膜肉腫として分類されている⁴⁾。低悪性度子宮内膜間質肉腫は腫瘍組織が子宮内膜から主に筋層内に浸潤、進展し、腫瘍表面に正常内膜組織が被覆していることが多いため、子宮内膜細胞診の診断率および陽性率は低いとされる^{5,6)}。高悪性度子宮内膜間質肉腫は高度な異型を伴い、典型的な細胞像を示さないことが多く、悪性腫瘍の診断は比較的容易だが、低分化癌や他の肉腫との鑑別を要する⁷⁾。

本例は高度な多形性を伴う紡錘形細胞を多数認めたことより、術前の細胞診および組織診ともに平滑筋肉腫が疑われた。内膜間質細胞類似の裸核状異型細胞が上皮性結合を伴わずに出現し、泡沫細胞や硝子様物質が観察されるといった典型的な出現様式を示す子宮内膜間質肉腫であれば平滑筋肉腫との鑑別はある程度可能だが、これらは主に低悪性度子宮内膜間質肉腫に観察される所見である^{3,8)}。高悪性度子宮内膜間質肉腫は特徴ある細胞像を示さないことを念頭におき、本例のような出現様式を示した場合には、積極的に免疫細胞化学的検索を行い、臨床所見および画像診断もあわせて注意深く判定することが肝要である。

一般的に子宮内膜間質肉腫は CD10 陽性、平滑筋マーカー陰性を示す一方、平滑筋肉腫ではその逆の結果を示す⁷⁾。しかし、例外も存在し、典型的な子宮内膜間質肉腫においても平滑筋マーカー（特に、 α -平滑筋アクチンと desmin）が陽性を示し、逆に平滑筋肉腫においても CD10 の発現がみられることがあるとされている^{7,9)}。したがって、従来広く用いられている α -平滑筋アクチンと desmin のみでは両者の鑑別が困難な場合があり、より特異性の高い平滑筋マーカーである h-caldesmon などを用いる必要があると考えられる^{7,9,10)}。h-caldesmon はアクチン結合性細胞骨格関連蛋白で、平滑筋収縮に関与している。分化型の平滑筋マーカーとして有用であり、子宮内膜間質肉腫においては陰性を示すとされる^{7,9)}。すなわち、子宮内膜間質肉腫と平滑筋肉腫の鑑別には、CD10, h-caldesmon を含む複数のマーカーを組み合わせた免疫組織化学的検索が肝要と考えられた。

高悪性度子宮内膜間質肉腫は、きわめて予後不良で、高頻度に再発が認められる^{8,10)}。子宮に発生する肉腫の治療は、一般に第一選択は手術療法である。術式について、土岐らは、子宮全摘出術に加えて子宮周囲の小脈管を摘出する意義から両側付属器摘出術を行う必要があると述べている¹⁰⁾。症例によっては骨盤内リンパ節郭清も追加する必要があるといわれているが、一定の見解は得られていない。Gloor らは、両側付属器摘出術を施行しなかった群の再発率は 68% であるのに対し、施行した群の再発率は 16% であったと報告している¹¹⁾。子宮に発生する肉腫の治療方針について、標準術式や術後追加療法など一定の基準がないのが現状であり¹²⁾、標準的治療法のガイドライン作成が待たれる。

VI. 結 語

著しい多形性を示す紡錘形細胞を主体とした形態学的所見に加えて、 α -平滑筋アクチンが陽性を示した免疫組織化学的所見から、平滑筋肉腫との鑑別に苦慮した高悪性度子宮内膜間質肉腫を経験した。子宮内膜間質肉腫と平滑筋肉腫の鑑別には、複数のマーカーを組み合わせた免疫組織化学的検索が肝要と考えられた。

本論文の要旨は、第 49 回日本臨床細胞学会総会（2008 年 6 月、東京）にて発表した。

Abstract

Background : Endometrial stromal sarcoma (ESS) is a rare malignancy of the uterine body. We report a case of high-grade ESS mimicking

leiomyosarcoma.

Case : A 65-year-old woman admitted for an enlarged uterus was found in magnetic resonance imaging (MRI) to have an 11 cm solid mass of the uterine body. Endometrial cytology showed proliferation of spindle cells with pleomorphism. Immunocytochemistry showed that tumor cells were positive for alpha-smooth-muscle actin (SMA). Our initial diagnosis was leiomyosarcoma. Although histological findings of biopsy and surgically resected specimens also showed a diffuse proliferation of spindle shaped cells, tumor cells were positive for CD10 and SMA and negative for desmin and h-caldesmon in immunohistochemistry, indicating high-grade ESS.

Conclusion : Differential diagnosis of high-grade ESS from other sarcomas and poorly differentiated carcinoma may be difficult. Cytology thus requires immunohistochemistry using both SMA and CD10 and h-caldesmon for distinguishing leiomyosarcoma from other conditions.

文 献

- 1) 田中 躍, 杉浦 賢, 竹内 努, 黒瀬圭介, 左治晴也, 加藤久盛・ほか. 子宮内膜間質肉腫の5例—その術前細胞診断は可能か—. 日臨細胞誌 2003; 42: 137-1142.
- 2) 黒木博子, 安永耕介, 松浦祐介, 田中真由美, 川越俊典, 土岐尚之・ほか. 子宮内膜間質肉腫5症例の臨床病理学的検討. 日婦腫瘍会誌 2004; 22: 277-282.
- 3) 日本産婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 編. 子宮体癌取り扱い規約 (改訂第2版). 東京: 金原出版; 1996. 51.
- 4) Tavassoli, F. A., Devilee, P. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics. Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003. 233-244.
- 5) 岡野滋行, 平井康夫, 梅澤 聡, 根本玲子, 荒井祐司, 竹島信宏・ほか. 子宮肉腫の術前細胞診断に関する検討. 日臨細胞誌 1999; 38: 522-527.
- 6) 石川由起雄, 工藤圭美, 桑原 淳, 小松崎栄, 岡部一裕, 赤坂喜清・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) 柳井広之, 吉野 正. 上皮・間質性および間質性腫瘍 (平滑筋腫瘍以外). 病理と臨床 2008; 26 (4): 380-384.
- 8) 伊藤 潔, 佐藤信二. 子宮内膜間質肉腫の診断と治療. 産科と婦人科 1999; 66: 807-811.
- 9) 三上芳喜, 笹野公伸, 赤平純一, 伊藤 潔, 八重樫伸生, 森谷卓也・ほか. 婦人科領域の非上皮性悪性腫瘍の組織診断における免疫組織化学の有用性と落とし穴—CD10 と KIT を中心に—. 日婦腫瘍会誌 2004; 22: 18-24.
- 10) 土岐尚之, 川越俊典, 松浦祐介, 蜂須賀徹, 柏村正道. 低悪性度子宮内膜間質肉腫 (ESS low-grade) —子宮筋腫, 高悪性度肉腫との鑑別—. 産科と婦人科 2007; 74: 658-662.
- 11) Gloor, E., Schnyder, P., Cikes, M., Hofstetter, J., Cordey, R., Burnier, F., et al. Endolymphatic stromal myosis. Surgical and hormonal treatment of extensive abdominal recurrence 20 years after hysterectomy. Cancer 1982; 50: 1888-1893.
- 12) 鈴木彩子. 子宮肉腫 (平滑筋肉腫・内膜間質肉腫). 産婦人科の実際 2007; 56 (11): 1748-1751.