症 例

子宮頸癌放射線治療後 30 年を経て発症した 腔原発悪性線維性組織球腫の 1 例

札幌医科大学産婦人科学講座

森 泰宏 根井 英行 小泉 基生 田中 恵
寒河江 悟 水内 英充 伊東 英樹 工藤 隆一

子宮頸癌の手術ならびに放射線治療後 30 年を経て発生した腔原発 malignant fibrous histiocytoma (MFH) を経験したので細胞所見, 免疫組織化学所見ならびに超微形態学的所見について報告する。昭和 35 年, 子宮頸部扁平上皮癌にて放射線照射を施行した後広汎子宮全摘を施行, 治療後約 30 年を経て, 腔壁腫瘍が出現したため当科受診し, 腔原発肉腫の疑いにて入院したが, 急激な全身状態の悪化により死亡した。術前細胞診では, 出血性の背景に孤立散在性に存在する多形性に富む非上皮性の悪性細胞群が認められ, 主に類円形の histiocyte 様細胞と紡錘形の fibroblast 様細胞の 2 種類の細胞から構成されていた。摘出組織でも多彩な細胞像が混在し, 一部はいわゆる storiform pattern を呈し, 病理診断は, 腔原発 MFH であった。電顕所見および免疫組織染色でも MFH を支持する所見が得られ, 放射線誘発の 2 次性悪性腫瘍と考えられた。

Key words: Vaginal malignant tumor—Postirradiation sarcoma—Malignant fibrous histiocytoma—Cytology—Case report

I. はじめに

放射線被曝により発症する悪性腫瘍は, 従来より多数報告されてきたが, 近年, 悪性腫瘍の放射線治療成績が著しく向上してきている一方, それに伴う晩期放射線障害としての放射線誘発性悪性腫瘍が注目されている。特に, 放射線治療が奏功し長期経過観察例も少

くない子宮頸癌の治療症例での報告例が多い。そのなかで軟部組織の悪性腫瘍である悪性線維性組織球腫 (malignant fibrous histiocytoma, 以下 MFH) に関しては, Pinkston¹⁰⁾, 野田⁹⁾, 永田⁵⁾, 西村⁸⁾, 西嶋⁷⁾, 高橋¹²⁾の報告を含め, 本邦では数例の症例報告がみられるのみである。今回, われわれは子宮頸癌放射線治療後 30 年を経て照射野に発生した腔原発 MFH の 1 例を経験したので, 細胞像, 組織像, 電顕像を中心に若干の文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

症 例: 72 歳, 5 妊 5 産

主 訴: 陰部腫瘍 (腔壁腫瘍)

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 昭和 35 年, 子宮頸癌 II b 期 (扁平上皮癌) のため当科にて放射線照射 (Radium 腔内照射

A case of postirradiated malignant fibrous histiocytoma of the vagina.

Yasuhiro MORI, M.D., Hideyuki NEI, M.D., Motoiki KOIZUMI, M.D., Satoshi TANAKA, M.D., Satoru SAGAE, M.D., Hidemitsu MIZUUCHI, Eiki ITO, M.D., Ryuichi KUDO, M.D.,

Department of Obstetrics and Gynecology, Sapporo Medical College

論文別刷請求先 ☎ 060 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目 札幌医科大学産婦人科学講座 森 泰宏

平成 4 年 4 月 6 日受付

平成 4 年 6 月 19 日受理

5,200 mg)を行った後、広汎子宮全摘術を施行した。治療後の経過は良好で、再発徴候は認められなかった。昭和62年頃より下血を認め、晩期放射線障害による癒着性イレウスのため人工肛門を造設していた。

現病歴：平成2年6月より腔内に腫瘤を触れ、近医産婦人科を受診したところ、細胞診にてPap.クラスIIIと診断され、精査目的にて当科初診となった。初診時、腔内に壊死性、易出血性の鶏卵大の腫瘍を認め(写真1)、細胞診および生検を施行した。その結果、腔原発の平滑筋肉腫を疑い、当科入院となった。

入院時検査所見：検尿にて軽度の潜血および白血球を認めた。一般検血では白血球18,500と増加しており、ヘモグロビン9.4 g/dlと貧血を示すほか、肝機能、腎機能などに異常は認められなかった。尿路造影により左重複尿管を指摘されたが、水腎症は認められなかった。CEA, TPA, SCC, SLXなどの腫瘍マーカーはすべて正常範囲内であった。

入院後臨床経過：腫瘍は腔断端部から発生したものと考えられ、平成2年11月2日、腔壁腫瘍部分切除術を行い、組織所見、各種免疫組織化学染色所見、および電顕所見から腔原発MFHと診断された。その後、全身の転移病巣検索目的のため膀胱鏡、CT、MRIを施行し、これらの検査により直腸、膀胱周囲組織への直接浸潤を疑わせる所見を得たが、明らかな遠隔転移を認められなかったため、骨盤内臓器摘出術を予定した。しかし、その後、急激に全身状態が悪化したため手術は施行されず、平成3年4月4日、心不全にて他界された。経過中、抗癌剤などの化学療法は施行されなかった。

III. 細胞診所見

擦過細胞診により得られた細胞は、N/C比が高く多形性に富んだ非上皮性の悪性細胞群からなり、出血性の背景に孤立散在性に存在していた。腫瘍細胞は主に2種類の細胞群から構成され、類円形のhistiocyte様細胞が主体をなし、また紡錘形のfibroblast様細胞も多く観察された。類円形のhistiocyte様細胞の細胞質はライトグリーン好性で薄く、一部の細胞で泡沫状であり、細胞質縁は不明瞭であった。大小不同の核は、単核もしくは多核で偏在傾向を示していた。核クロマチンは細顆粒状ないし細網状で高度な増加を認め、核小体も1ないし数個みられた(写真2)。一方、

紡錘形のfibroblast様細胞の細胞質は線維形～楕円形で明るく、細胞質縁が比較的保たれライトグリーン好性に染まっていた。核は細胞のほぼ中心に存在し、増加した核クロマチンと一部に核小体も認められた(写真3)。これらの細胞のほかにも、histiocyte様細胞とfibroblast様細胞の移行型とおもわれるbizarreな核をもつ単核ないし多核巨細胞も認められた(写真4)。

以上の術前細胞診から腔原発の平滑筋肉腫を疑った。

IV. 病理学的所見

摘出された組織には、短ないし長紡錘形のfibroblast様細胞、やや大型の多核形細胞、また類円型～不定形の多核巨細胞と多彩な細胞像が混在してみられた。これらの細胞は多形性、異型性に富み、全体として錯綜する密な増殖パターンを取り、紡錘形のfibroblast様細胞が優位を占める部分では、いわゆるstoriform patternを呈していた(写真5, 6)。また、部分的には細胞成分に富み疎に結合するmyxoid changeを示していた。necrosisも比較的広範囲に存在し、mitosisも多数認められた。さらに、組織切片に対し酵素抗体法による免疫組織化学染色を行い、vimentin, α_1 -antichymotrypsinで陽性、keratin, desmin, S100, factor VIIIで陰性所見を得た。病理学的診断は、腔原発MFH (ordinary type)であった。

電顕所見：

fibroblast様細胞は細胞形が長紡錘形であり、核も長紡錘形を示し、核縁に著明なクロマチンの凝集を認めた。細胞質内にはよく発達した粗面小胞体(rough ER)が認められ、内腔の拡張しているものも多い。またほとんどの細胞において、その辺縁にmicrofilamentを認めることが特徴的であり、少数のmitochondriaとlysosomeを認めた(写真7)。一方、histiocyte様細胞は類円形～楕円形で細胞膜の糸状偽足(filopodia)を認めることが特徴的であり、核は半円形～楕円形で数ヵ所に核膜の不規則な陥凹を認めた。細胞質内には多くのmitochondriaと発達したrough ERを認め、またさまざまな程度のlysosomeやphagocytotic vacuoleを認めた(写真7)。以上の諸検査結果より、腫瘍細胞はhistiocyteとfibroblastの性格を示しており、MFHの診断基準と合致するも

写真 7 Fibroblast 様細胞の細胞質内には良く発達した ER が存在している

のと思われた。

V. 考 察

MFH は以前は比較的な疾患と考えられてきたが、Weiss と Enzinger^{14,15)} により、histiocyte 様細胞と fibroblast 様細胞をさまざまな割合で有する未分化で多形性の高い肉腫であるとする疾患概念が確立されて以来、従来の症例の見直しが行われ、現在では成人に発症する最も頻度の高い軟部悪性腫瘍とみなされるにいたった。MFH の確定診断は必ずしも容易ではないが⁴⁾、Weiss¹⁴⁾ によると、

- 1) 腫瘍細胞に多形性があり、腫瘍巨細胞がみられる。
 - 2) histiocyte 様細胞と fibroblast 様細胞がさまざまな割合で混成する。
 - 3) 膠原線維産生および貪食作用以外の特殊分化を示さない。
 - 4) 一部に storiform pattern を示す。
- などが診断規準としてあげられている。MFH の発生

写真 8 Histiocyte 様細胞は糸状偽足をもち、細胞質内には rough ER, mitochondria を認める

部位は、下肢、上肢、胸壁がほとんどであり、婦人科領域での発生はまれとされている。

MFH の細胞診所見に関する報告も多く¹³⁾、一般に上記の組織所見を反映し、histiocyte 様細胞、fibroblast 様細胞、単核および多核巨細胞などの出現が共通する所見としてあげられている。本症例でも同様の所見がみられたが、fibroblast 様細胞優位の組織所見に対し、細胞診では histiocyte 様細胞が多く観察された。細胞診上の MFH の鑑別診断としては組織診断と同様、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、血管肉腫、滑膜肉腫などがあげられるが、典型的な型以外はその診断は困難であることがまれではない^{4,13)}。補助診断としてスメア内の細胞に対する免疫組織化学的染色なども工夫されているが、細胞診のみによる確定診断は必ずしも容易ではないといえよう。

また、補助診断として免疫組織化学特殊染色が用いられることが多いが、間葉系細胞に認められる vimentin、組織球由来のマーカーとしての α_1 -antichymotrypsin 染色で陽性所見をえ、上皮性細胞由来

を示す keratin, 筋細胞に認められる desmin, 神経系細胞に由来する細胞に認められる S 100, 血管由来を示す factor VIII関連抗原で, 陰性所見を得た。これらは, 組織球由来と考えられる MFH の診断に矛盾しない所見であると思われる。

各種悪性腫瘍に対する放射線照射後に発生する2次性の悪性腫瘍は, 以前より多数報告されている。その疾患概念として1948年にCahanら²⁾が postirradiation sarcoma の診断規準を初めて提示して以来, 多くの定義が提唱されているが, 本邦では代表的な基準として酒井らの確信度分類¹¹⁾がよく用いられている。そのなかでも最も厳密な A-1 分類は, 1) 異なる臓器, 組織型, 2) 照射野内での発生, 3) 5年以上の潜伏期(除 白血病)の3条件を満たす腫瘍に限定している。本症例では, 原疾患は子宮頸部扁平上皮癌であり, 摘出組織によって確認された MFH とは明らかに異なることに加え, 発生部位が照射野と一致し, 30年の潜伏期間をもつことから, このような放射線誘発の2次癌の概念に合致すると考えられる。

放射線誘発の悪性腫瘍のなかでは, 放射線治療が他の悪性腫瘍に比し有効であるとされる子宮頸癌治療後における2次癌の発生が比較的高いとされ, 酒井らによれば, 子宮頸癌は1次癌全体の約43%を占めるという¹¹⁾。これは放射線治療が子宮頸癌に対し有効であることから頻用され, 治癒率, 生存率が高く長期観察が可能な例が多いことによると考えられている。子宮頸癌治療後における2次癌の統計的検討は荒居ら¹⁾, 中塚ら⁶⁾により報告されている。荒居らによると, 子宮頸癌放射線治療後の放射線誘発の悪性腫瘍の発症頻度(A-1分類)は約0.3%であり, 直腸癌が最も頻度が高く, ついで白血病, 子宮体癌, 膀胱癌, 骨肉腫などがみられるとされている。これらの2次癌に関し危険度を算定した結果, 白血病と直腸癌で有意差を認めたが, 他の癌では2次癌発生の危険度と自然発生率に有意差は認められなかった。本症例のような MFH に関しては, Pinkston ら¹⁰⁾が1982年に初めて報告して以来, 野田ら⁹⁾, 永田ら⁵⁾, 西村ら⁸⁾, 西嶋ら⁷⁾, 高橋ら¹²⁾の症例報告を含め本邦では数例しか報告されていない。また, 腔原発の MFH 自体も報告例が少なく, 1986年石原ら³⁾による症例報告があるのみである。

このような放射線治療後の2次癌の発生を考慮しても, 現在の放射線治療の臨床的な有効性を損ねるものではない。しかし, 放射線治療を含む悪性腫瘍治療成

績の向上, 患者生存率の上昇に伴い, これらの疾患が増加する可能性も十分考えられる。また, 放射線治療後の2次癌が原疾患の再発であるのか, 放射線誘発性の悪性腫瘍であるのかという鑑別診断は, 悪性度や予後の評価, 治療法の選択の点からも十分慎重に行わなければならない。悪性腫瘍の放射線治療後の長期経過観察を行う場合, まれではあるが2次癌の発生が起こりうるということを念頭において実施すべきであろう。

Summary

An unusual case of postirradiated malignant fibrous histiocytoma of the vagina in a 72-year-old female is reported. The tumor occurred in the radiation field 30 years after radical hysterectomy and preoperative radiation therapy (Radium 5,200 mgh) for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. She had been disease free for 30 years until she noticed a large mass in the vagina.

Cytological study showed mainly two types of non-epithelial malignant cells; spindle-shaped fibroblast-like cells and histiocyte-like cells. Bizarre mono or multinucleated giant cells were often observed.

The operative specimen revealed an arrangement composed of short or long spindle cells and vacuolated mononucleated and large multinucleated cells. The diagnosis was confirmed by immunohistological and ultrastructural study.

We have reviewed the literature on malignant fibrous histiocytoma occurring after radiation for cervical carcinoma.

文 献

- 1) 荒居竜雄, 福久健二郎, 武田栄子・他: 子宮頸癌放射線治療における二次癌の検討, 癌と化学療法, 13: 1506~1513, 1986.
- 2) Cahan, W.G., Woodard, H.Q., Higinbotham, N.H., et al.: Sarcoma arising irradiated bone. Report of eleven cases, Cancer, 1: 3~29, 1948.
- 3) 石原 理, 白水健士, 高橋道子・他: 腔原発 malignant fibrous histiocytoma の1例, 癌の臨床, 32: 446~451, 1986.
- 4) 永井荘一郎, 篠崎克巳, 篠原正樹・他: Malignant fibrous histiocytoma の一例, 日臨細胞誌, 21: 737~742, 1982.
- 5) 永田 章, 宮本祐一, 江頭泰幸・他: 子宮頸部扁平上皮癌の放射線治療後に発生した Malignant fibrous his-

- tiocytoma の一剖検例, 癌の臨床, 29: 1029~1033, 1983.
- 6) 中塚幹也, 児玉順一, 野田清史・他: 子宮頸癌放射線治療と二次発癌, 日産婦, 44: 181~185, 1990.
 - 7) 西嶋博司, 斉藤泰雄, 高仲 強・他: 子宮頸癌放射線治療後, 照射野の右腸骨から発生した malignant fibrous histiocytoma の1例, 臨放, 36: 749~752, 1991.
 - 8) 西村哲夫, 野末政志, 手島 威・他: 子宮頸癌の放射線治療後に発生した軟部悪性線維性組織球腫, 癌の臨床, 37: 1019~1025, 1991.
 - 9) 野田恒夫, 富井由文, 斉藤 滋・他: 子宮頸部扁平上皮癌の放射線治療後に発生した Malignant fibrous histiocytoma の1例, 日臨細胞誌, 23: 658~666, 1984.
 - 10) Pinkston, J.A., Sekine, I.: Postirradiation sarcoma (Malignant fibrous histiocytoma) following cervix cancer, Cancer, 49: 434~438, 1982.
 - 11) 酒井邦夫, 日向 浩, 北村達夫: 放射線治療後の発癌に関する全国調査成績, 日医放会誌, 41: 24~32, 1981.
 - 12) 高橋 司, 蓮見賢一郎, 小崎浩一・他: 術後照射後発生した悪性線維性組織球腫の一例, Oncologia, 24: 109~113, 1991.
 - 13) 筒井康子, 陣内城司, 篠原典夫: 悪性線維性組織球腫の細胞診, 日臨細胞誌, 22: 545~553, 1983.
 - 14) Weiss, S.W., Enzinger, F.M.: Malignant fibrous histiocytoma. An analysis of 200 cases, Cancer, 41: 2250~2266, 1978.
 - 15) Weiss, S.W.: Malignant fibrous histiocytoma. A reaffirmation, Am. J. Surg. Pathol., 6: 773~784, 1982.
-

写真 1 腔内より突出する腫瘤
(入院時)

写真 2 類円形の Histiocyte 様細胞. 細胞質はライト
グリーン好性で薄く, 細胞質縁は不明瞭, 核
クロマチンの高度な増加を認める (Pap. 染色,
×400)

写真 3 紡錘形の Fibroblast 様細胞. 線維形～橢円形の明
るい細胞質, 核は細胞のほぼ中心に存在し, 増加
したクロマチンを認める (Pap. 染色, ×400)

写真 4 bizarre な核をもつ単核ないし多核巨細胞.
Histiocyte 様細胞と Fibroblast 様細胞の移
行型と思われる (Pap. 染色, ×400)

写真 5 MFH の組織像, いわゆる storiform pattern を
呈する (H-E 染色, ×100)

写真 6 摘出された組織には多彩な細胞像がみられた.
(H-E 染色, ×250)