症 例

子宮頸部腺癌を伴った体部癌肉腫の1例

国立呉病院産婦人科¹⁾, 同 臨床検査科²⁾

木岡 寛雅¹⁾ 藤井 恒夫¹⁾ 谷本 博利¹⁾ 谷岡 慶英¹⁾
 福田 智²⁾ 戸田 環²⁾ 山根 哲実²⁾ 片山 正一²⁾

子宮頸部に内頸部型高分化腺癌を伴った体部癌肉腫例を経験したので報告する。症例は62歳の5妊2産の主婦で、不正性器出血を主訴に受診した。術前、子宮頸部擦過、内膜吸引細胞診ともにクロマチンが粗顆粒状を示し、核小体を有する核が不規則に重積する細胞集塊を認め、頸部腺癌が疑われたが、術前細胞診で癌肉腫病変を推定することは困難であった。摘出物は子宮底部に2 cm大のポリープ状腫瘤を認め、病理組織像は癌肉腫であった。また、子宮頸部に3 cm大の潰瘍を形成した高分化型の内頸部型腺癌を認めた。免疫組織化学的な検討では、頸部腺癌はCEA, EMAが陽性であったが、癌肉腫の腺癌部分はCEA陰性, EMA陽性であった。Keratin, Desmin, Vimentinについても検討したが、頸部腺癌、癌肉腫いずれの成分も陰性であった。以上、頸部腺癌を合併した体部癌肉腫例というまれな症例を経験し、免疫組織化学的検討が診断に有用であった。

Key words : Uterine carcinosarcoma——Cervical adenocarcinoma (double cancer)——
 Immunohistochemistry

I. はじめに

子宮体部に原発する悪性ミューラー管混合腫瘍 (Malignant mixed Müllerian tumor) は、子宮体部悪性腫瘍全体の2~3%とされ¹⁾, その構成成分により癌肉腫 (Carcinosarcoma) と悪性中胚葉性混合腫瘍 (Malignant mixed mesodermal tumor) に分類さ

れている。今回われわれは子宮頸部腺癌を合併した体部癌肉腫という興味深い症例を経験したので、その免疫組織学的検討を含めて報告する。

II. 症 例

患 者 : 62歳, 女性

主 訴 : 不正性器出血

既往歴 : 高血圧 (58歳)

月経歴 : 初潮17歳, 閉経50歳

妊娠分娩歴 : 5回経妊2回経産, 人工妊娠中絶3回

現病歴 : 平成4年9月中旬頃より不正性器出血が出現し, 10月19日精査目的にて当科を初診した。

初診時所見 : 子宮は前傾前屈で鶏卵大であり, 両側付属器および子宮旁組織に著変はなかった。子宮ゾンドは前方に6 cm挿入が可能であり, 頸管部にやや不規則な抵抗を認めた。コルポ診では外子宮口にナボット胞が観察され, 頸管内に隆起性の病変を認めた。

A case of carcinosarcoma in the uterine body with endocervical adenocarcinoma in the cervix

Hiromasa KIOKA¹⁾, M.D., Tsuneo FUJII¹⁾, M.D., Hirotoshi TANIMOTO¹⁾, M.D., Yoshihide TANIOKA¹⁾, M.D., Satoshi FUKUDA²⁾, C.T., Tamaki TODA²⁾, C.T., Tetsumi YAMANE²⁾, M.D., Shouichi KATAYAMA²⁾, M.D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, ²⁾Department of Clinical Laboratory, Kure National Hospital

論文別刷請求先 ☎ 737 広島県呉市青山町3の1 国立呉病院産婦人科 木岡寛雅

平成6年8月25日受付

平成6年12月17日受理

検査所見：血液生化学検査には異常なく、腫瘍マーカーはCEAが7.1 ng/mlと軽度上昇していたが、CA 125, CA 19-9, SCC, hCG β -CFは正常範囲内であった。

細胞診所見：ブラシ法による頸管擦過細胞診では細胞密度の上昇した細胞集塊を認め、半島状や乳頭状の細胞突出像が観察された(写真1A)。核は重積しており、クロマチンは顆粒状に増量し、明瞭な核小体を認めた。また、巨大な偏在した核を持ち、泡沫状の細胞質を有する細胞も散見され(写真1B)、子宮内頸部型腺癌が推察された。内膜吸引細胞診では出血性の背景に頸部細胞診で認められたものと同様な偏在核を有する細胞が観察された。また、クロマチンの凝集した核を持ち紡錘形の細胞質を有するN/C比の上昇した細胞も少数認めたが、肉腫を推定することは困難であった(写真1C)。

手術所見：平成4年11月5日広汎性子宮全摘術、骨盤および傍大動脈リンパ節廓清術を行った。子宮は表面平滑で鶯卵大、両側卵巣、卵管に異常はなかった。子宮断面では内腔底部に2×1.5 cm大の暗赤色のポリープ状の腫瘍が観察され(写真2)、内子宮口から頸管部にかけて2.5×3.5 cm大の癌性潰瘍を認めた。骨盤リンパ節および傍大動脈リンパ節には転移はなかった。

病理組織学的所見：内子宮口付近に認められた癌性潰瘍部には、高円柱状の内頸部型高分化型腺癌が観察された。同部位の免疫組織学的検討ではCEAが一部の癌細胞の細胞質に陽性であり、EMAは癌細胞の細胞質が瀰漫性に陽性所見を示したが、Keratin, Desmin, Vimentinは陰性であった(写真3A, B, C)。子宮底部のポリープ状腫瘍のほとんどは円形、紡錘型、多型の腫瘍細胞が不規則に分布していた。2核、多核細胞や核分裂像も散見されたが、横紋や骨組織は認められなかった(写真4A)。また、肉腫成分に混在して腫瘍の一部に腺腔様構造を示す腺癌部分が存在し(写真5A)、癌肉腫と診断した。同部位の免疫組織学的検討ではCEAは腺癌、肉腫部分両者とも陰性であった。EMAは腺癌部分には陽性を示したが(写真5B)、肉腫部分は陰性であった。同様にKeratin, Desmin, Vimentinを検討したが、腺癌、肉腫両者とも陰性であった(写真4B, 表1)。

術後臨床経過：術後CAP療法(CDDP 70 mg/m², EPI-ADM 30 mg/m², CPA 400 mg/m²)を5クール行い、3ヵ月に1回の周期的CAP療法を施行

表1 免疫染色の結果

	頸部腺癌	体部癌肉腫	
		腺癌部分	肉腫部分
CEA	+	-	-
EMA	+	+	-
Keratin	-	-	-
Desmin	-	-	-
Vimentin	-	-	-

中である。現在術後1年7ヵ月を経過して、腫瘍マーカーなど臨床的にも異常を認めていない。

III. 考 察

子宮体部原発の悪性ミューラー管混合腫瘍(Malignant mixed Müllerian tumor, MMMT)は子宮体部原発悪性腫瘍の2~3%とされ¹⁾、本邦でも約100例の報告がある²⁾。MMMTはその構成成分により肉腫部分が子宮体部に存在するhomologousなもの、すなわち子宮内膜間質肉腫endometrial stromal sarcoma、平滑筋肉腫leiomyosarcomaなどである場合は癌肉腫(carcinosarcoma)とし、子宮体部に存在しないheterologousなもの、すなわち横紋筋肉腫rhabdomyosarcoma、軟骨肉腫chondrosarcoma、骨肉腫osteosarcomaなどの場合は悪性中胚葉性混合腫瘍(mixed mesodermal tumor, MMT)に分類されている。この他、Clementら³⁾はMMMTの中で腺上皮成分が乏しく良性であるものをMüllerian adenosarcomaとして区別し、予後不良である他のMMMTよりMüllerian adenosarcomaは予後が良好であると報告している。

癌肉腫の発生年齢は本邦で平均58.9歳²⁾、外国で62~67歳^{1,4)}とされ、閉経後に発生するものが多いとされている。肉眼的には本症例のようにその80%がポリープ状を呈し、子宮後壁または底部から発生するものが多い²⁾。組織発生については、いまだ結論は出ていないが、Müller管中胚葉由来の子宮内膜間質細胞やsingle stem cellは多分化能を有し、これが上皮性細胞および非上皮性細胞に分化するというcombination tumor説⁵⁾と、Müller管上皮由来の癌腫とMüller管周囲のmesenchyme由来の肉腫のcomposition tumorである⁴⁾という2説が有力である。

また、一般に細胞診で癌肉腫を診断することは困難であるとされ、術前細胞診で16.7%の診断率であったと報告されている⁶⁾。その理由として肉腫の構造成

分が多彩であり、腫瘍すべてを反映する細胞像を得ることが困難であることが考えられる。癌肉腫の細胞像の特徴としては結合性の乏しい紡錘形、卵円形、不正形の細胞質を持ち、クロマチンが不規則に増量し、核小体の腫大した非上皮性の細胞と大小不同の異型核が重積した上皮性の細胞集塊が存在することである。本症例は子宮頸部に浸潤腺癌が存在したため、上皮性の腫瘍細胞の細胞数が多く、術前細胞診では診断が困難であった。

一方、MMMT について免疫組織学的な検討が諸家によってなされている⁷⁻⁹⁾。上皮性腫瘍のマーカーとして epithelial membrane antigen (EMA) は陽性を示すものが多く、上皮性部分はほぼ 100% に、非上皮性部分も Auerbach ら⁷⁾、Costa ら⁸⁾は症例によっては focal に陽性であったと報告している。本症例は子宮体部癌肉腫に頸部腺癌が合併したまれな症例であったが、癌肉腫の腺癌成分および頸部腺癌に EMA が陽性であり、肉腫部分は陰性であった。同じく上皮系のマーカーとして cytokeratine が検討され、上皮性部分に高い陽性率を示している。また、非上皮系細胞のマーカーとして、Vimentin, Desmin, myoglobin, S-100 などが検討されている。肉腫成分に間葉系細胞の中間径フィラメント Vimentin の陽性率は高く、Desmin については筋肉細胞由来であり、平滑筋、横紋筋ともに陽性となり、特に横紋筋肉腫の同定に myoglobin は有用であるという報告も多い⁷⁾。S-100 は軟骨肉腫、骨肉腫の同定に有用性が認められている⁸⁾。今回、Vimentin, Desmin を検討したが、両者とも癌肉腫、頸部腺癌いずれの組織も陰性であり、森川ら¹⁰⁾の報告した癌肉腫例と同様であった。ところで、向井¹¹⁾は軟部腫瘍診断における免疫組織化学に関して、絶対的特異性を示すものは横紋筋に対する myoglobin など少数であり、組織・細胞特異性をあざやかに示すというふれこみで登場してきた中間径フィラメントの神話 (Vimentin: 間葉系細胞, Desmin: 筋肉細胞, neurofilament: 神経細胞, glial fibrillary acidic protein: 神経膠細胞) は崩壊していることを指摘し、その応用には慎重が必要であるとしている。

CEA については頸部腺癌で陽性率が高く、特に腺異形成では 95% が陰性であることよりその鑑別をしようとする試みもされているが、正常の腺上皮や扁平上皮化生でも陽性を示すことがあり、その特異性は疑問視されている。本症例は頸部腺癌を合併した体部癌肉腫であったため CEA についても検討したが、頸部

腺癌と癌肉腫の腺癌成分の染色性は異なっており、両者の鑑別診断に有用であった。

また、MMMT は他臓器との重複癌が多く、加藤ら¹²⁾は 17 例中 5 例が他臓器癌治療後の 2 次癌で 1 例が同時癌であったと報告している。しかも、1 次癌の発生から長時間経過した後に本腫瘍の発生をみることが多いことを指摘している。その他、放射線治療と MMT 発生の関連性を指摘するものもある⁹⁾が、否定的な意見も存在する²⁾。本症例は子宮体部癌肉腫と頸部腺癌という同一臓器に同時期に認められたまれな重複癌例である。放射線治療の既往歴もなく、組織発生についても興味深い。組織発生については、前述したように combination tumor 説と composition tumor 説があるが、本症例はそのどちらの可能性も示す症例と考えられる。すなわち、体部癌肉腫は初期病変であり、stem cell の多分化能により発生した可能性が高い。一方本症例の両腫瘍がこのまま増大すると両者が癒合し composition tumor となる可能性もあるからである。

癌肉腫の予後は不良とされており、5 年生存率は、外国では 25~38%¹⁾、本邦では 28.6%²⁾とされ、術後 1 年以内に再発死亡するものが多いと報告されている。癌肉腫と MMT との予後の差は、MMT の方が予後不良であるとするもの、同じであるとするものがある。肉腫成分として軟骨の存在、横紋筋の欠如は予後良好であるという報告⁴⁾や、肉腫成分の種類で予後に差はなく、上皮成分の悪性度によって予後が決まると主張するものもある¹³⁾。いずれにしても予後にもっとも影響するものは腫瘍の広がり、すなわち臨床進行期であると思われる。治療に関しては放射線治療、抗癌剤の効果も否定的であり、手術のみが唯一の根治法とされ準広汎性子宮全摘術以上の術式と骨盤リンパ節廓清術が推奨されている²⁾。本症例は広汎性子宮全摘術を施行し、その後浸潤頸部腺癌も合併していたため CAP 療法を行った。現在再発は認めていないが、今後も慎重な経過観察、管理が必要であると思われる。

本論文の要旨は第 34 回日本臨床細胞学会総会において発表した。

Summary

We report a case of carcinosarcoma in the uterine body with endocervical adenocarcinoma in the cervix.

The patient was a 62-year-old woman, gravida 5, para 2. She consulted us concerning irregular genital bleeding. Prior to the operation, we suspected cervical adenocarcinoma as a result of observing clusters with nuclei of coarse chromatin and evident nucleoli in the cervical and endometrial smear, but it was difficult to presume carcinosarcoma. We found a polyp 2 cm in length at the fundus in the uterine cavity, which was histologically diagnosed as carcinosarcoma, and at the cervix, well-differentiated endocervical adenocarcinoma. Immunohistochemical staining for both a CEA and EMA was positive for endocervical adenocarcinoma, whereas only EMA was positive for adenocarcinoma in carcinosarcoma. In the same way, we used keratin, desmine and vimentin, but found no areas positive for carcinosarcoma or endocervical adenocarcinoma.

文 献

- 1) Chuang, J.T., Van Velden, D.J.J., Graham, J.B.: Carcinosarcoma and mixed mesodermal tumor of the uterine corpus, *Obstet. Gynecol.*, 35: 769~780, 1970.
- 2) 生駒久男, 島 和夫, 矢本希夫・他: 子宮体部原発の carcinosarcoma の 2 例, *産婦 進 歩*, 38: 399~410, 1986.
- 3) Clement, P.B., Scully, R.E.: Mullerian adenosarcoma of the uterus, *Cancer*, 34: 1138~1149, 1974.
- 4) Norris, H.J., Roth, E., Taylor, H.B.: Mesenchymal tumors of the uterus, *Obstet. Gynecol.*, 28: 57~63, 1966.
- 5) Silverberg, S.G.: Malignant mixed mesodermal tumor of the uterus, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 110: 702~706, 1971.
- 6) 中山一武・他: 子宮肉腫の細胞診, *日産婦誌*, 40: 21~25, 1988.
- 7) Auerbach, H.E., LiVolsi, V.A., Merino, M.J.: Malignant mixed mullerian tumors of the uterus, *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 7: 123~130, 1988.
- 8) Costa, M.J., Khan, R., Judd, R.: Carcinosarcoma (malignant mixed mullerian tumor) of the uterus and ovary, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 115: A 583~590, 1991.
- 9) 藤井恒夫・他: 子宮頸癌放射線治療後に発生したミューラ管混合腫瘍の細胞診, 組織診および免疫組織化学的検討, *日臨細胞広島支部会報*, 11: 11~15, 1990.
- 10) 森川政夫・他: 子宮体部癌肉腫例の剝離細胞および免疫細胞化学的検討, *産婦 進 歩*, 41: 23~29, 1989.
- 11) 向井万起男: 軟部腫瘍診断における免疫組織化学(II), *病理と臨床*, 11: 307~312, 1993.
- 12) 加藤友康・他: 子宮体部のミュレリアン混合腫瘍の臨床病理学的研究, *病理と臨床*, 5: 805~809, 1987.
- 13) Sakamoto, A., Sugano, H.: Mixed mesodermal tumor of the uterine body: Relationship between history and survival, *Gann.*, 67: 263~271, 1976.

写真説明

- 写真 1 A: 半島状や乳頭状の細胞突出像を認める細胞密度の上昇した細胞集塊 (ブラシ法, Pap. 染色, $\times 20$)
B: 偏在した核を持つ異型細胞 (ブラシ法, Pap. 染色, $\times 40$)
C: 紡錘型の細胞質を持つ N/C 比の上昇した細胞 (吸引法, Pap. 染色, $\times 40$)
- 写真 2 子宮底部に発生したポリープ状腫瘍のルーペ像 (←: 腺癌部分, ⇐: 肉腫部分)
- 写真 3 A: 子宮頸部に認めた内頸部型腺癌 (H-E 染色, $\times 20$)
B: 免疫染色 (CEA, ABC 法, $\times 10$)
C: 免疫染色 (EMA, ABC 法, $\times 10$)
- 写真 4 A: 癌肉腫の肉腫部分 (H-E 染色, $\times 20$)
B: 免疫染色 (Vimentin, ABC 法, $\times 10$)
- 写真 5 A: 癌肉腫の腺癌部分 (H-E 染色, $\times 20$)
B: 免疫染色 (EMA, ABC 法, $\times 10$)

写真 1

写真 3

写真 2

写真 4

写真 5