—臨床および実験報告—

消化管，肝臓などに転移のみられた悪性 ミュレリアン混合腫瘍の2剖検例

孫 玫¹⁾・塩谷 猛¹⁾・王 若皎¹⁾・石渡 俊行¹⁾
内藤 善哉¹⁾・喬 炎¹⁾・浅野 伍朗¹⁾・大秋 美治²⁾
国見 聰宏³⁾・武内 務⁴⁾・土居 大祐⁴⁾・荒木 勤⁴⁾

¹⁾日本医科大学病理学教室

²⁾日本医科大学付属千葉北総病院病理部

³⁾日本医科大学内科学第1教室

⁴⁾日本医科大学産婦人科学教室

Two autopsy cases of malignant mixed müllerian tumor of the
uterus with metastasis to alimentary tract and liver

Mei Sun¹⁾, Takeshi Shioya¹⁾, Ruo-jiao Wang¹⁾, Toshiyuki Ishiwata¹⁾, Zenya Naito¹⁾,
Yan Qiao¹⁾, Goro Asano¹⁾, Yoshiharu Ohaki²⁾, Toshihiro Kunimi³⁾,
Tsutomu Takeuchi⁴⁾, Daisuke Doi⁴⁾ and Tsutomu Araki⁴⁾

¹⁾Department of Pathology, Nippon Medical School

²⁾Division of Pathology, Nippon Medical School Chiba Hokusô Hospital

³⁾The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

⁴⁾Department of Obsteric and Gynecology, Nippon Medical School

Two autopsy cases (69 and 87-year-old women) of malignant mixed müllerian tumor (MMMT) following radiation therapy for uterine cervical cancer sixteen and twenty years ago respectively were reported. They were admitted due to abdominal pain and diagnosed as ileus. In the first case, CT examination revealed a tumor measuring about 8 × 10 cm in size in the uterine posterior wall. Recurrence of the uterine cancer was suspected and hysterectomy combined with sigmoidectomy was performed. In the second case, artificial anus formation was performed because of sigmoid stricture by the invasion of the tumor. Histologically, tumors in both cases were composed of carcinomatous and sarcomatous components including heterologous elements such as cartilage. The patients died of extensive spreads and metastasis in the liver and alimentary tract.

Key words: malignant mixed müllerian tumor, secondary carcinoma, uterine cancer, colon cancer

緒 言

子宮体部の悪性ミュレリアン混合腫瘍 (malignant mixed müllerian tumor) (以下 MMMT と略す), あるいは悪性中胚葉性混合腫瘍 (malignant mixed mesodermal tumor) は比較的稀な腫

瘍であるが, 近年増加の傾向にあり, 特にこの腫瘍が他臓器癌の治療後の二次癌として発症することが注目されている²⁾. ここに一次癌の放射線治療から16~20年後に MMMT が発症した症例に, さらに重複癌として大腸腫瘍が合併し, 肺, 肝など多臓器に転移のみられた剖検症例を経験し

たので、その病理組織学的変化について文献的考察を加え検討したので報告する。

症 例

症例 1

患者：69 歳，女性。

主訴：無尿。

家族歴：特になし。

既往歴：1977 年子宮頸部癌（stage III～IV）と診断された。

現病歴：1977 年他院にて子宮頸部癌（stage III～IV）に対し、放射線治療が施行された（照射量不明）。1993 年 10 月 10 日、腹痛が増悪したため当院内科に緊急入院となった。入院時白血球数 13,100 と高値、下腹部を中心に圧痛を認め、腸閉塞と診断されたが、症状の寛解を認めないため産婦人科へ転科した。転科後の CT 検査では子宮後方に直径約 10 cm 大の腫瘤を指摘され（図 1）、子宮癌の再発の疑いで、11 月 9 日子宮＋両側卵巣全摘＋S 状結腸部分切除術が施行された。摘出標本では、子宮後壁より後方へ突出する約 8×10 cm 大の境界不明瞭な灰白色の硬い腫瘍が見られ、S 状結腸、直腸上部へ浸潤していた。剖面では子宮内腔に向かい腫瘍が不整な乳頭状発育を示し、著明な出血と壊死を伴っていた（図 2）。組織学的には管状腺癌様成分と未分化癌成分に加え、軟骨肉腫成分と血管肉腫成分が含まれ、悪性中胚葉性混合腫瘍（malignant mixed mesodermal tumor）と診断された（図 3、4）。術後は化学療法を施行され退院したが、1994 年 4 月 8 日突然無尿となり再入院した。MMMT 術後再発による両側尿管狭窄が疑われ、腎瘻造設術が施行された。以来発熱、白血球増加、尿量減少、血圧低下をきたし、同年

6 月 11 日に永眠された。

主要剖検所見：骨盤腔内臓器および腸管には腫瘍の浸潤増殖による強度の癒着が認められ、上行結腸（回盲部）の噴火口様の病変に加えて、血性腹水貯留（1,400 ml）と腫瘍の肝臓内、脾周囲、横隔膜、腸管、膀胱と局所の腹腔内リンパ節への転移が見られた。また、腎瘻造設術後の腎盂内と腹腔内への出血などに続発した腎機能不全、心・肺機能不全の発生を裏付ける形態変化として右心室の拡張、諸臓器うっ血が見られるとともに甲状腺と左副腎の腺腫、系統的動脈硬化症と肺気腫の合併が見られた。

症例 2

患者：87 歳，女性。

主訴：胸部苦悶感，呼吸困難。

家族歴：特になし。

既往歴：20 年前（67 歳）に、他院にて子宮癌の放射線治療が施行された（照射量不明）。

現病歴：1993 年 12 月 13 日労作時の胸痛，呼吸困難を訴え、心電図検査で I，II，V₄～V₆に ST 上昇を認めたため心筋梗塞が疑われ当院 CCU に入院した。入院時の生化学検査では異常を認めず、入院後の UCG や血清酵素値も正常のため心筋梗塞は否定され心膜炎が疑われた。その後腹痛，便秘を訴えたため 12 月 28 日 CT 検査が施行された。骨盤 CT では子宮の萎縮、腹水貯留に加えて腸管の拡張像よりイレウスと診断された。その後注腸造影で S 状結腸の高度狭窄を認めたため外科にて人工肛門造設術が施行された。術後は疼痛が持続し、1 カ月後に永眠された。

主要剖検所見：骨盤腔、腹腔内臓器には腫瘍の浸潤増殖が見られ、広範な癒着と S 状結腸の高度

図 1 CT 像。骨盤腔内の子宮に一致して約 8×10 cm 大の腫瘤が認められ、腫瘤内部には不整な低密度領域が見られるが、周囲への明らかな浸潤像やリンパ節腫脹は認められない。

図 2 摘出子宮の後壁には、腫瘍の周囲への浸潤が見られ、剖面では子宮内腔に腫瘍の不整な乳頭状発育を認め、著明な出血と壊死がみられる。

図 3 症例 1：子宮の腫瘍内に、腺扁平上皮癌様の腫瘍細胞の増殖をみる（×200，H & E 染色）。

図 4 症例 1：腫瘍内での腫瘍性軟骨細胞の増殖を示す（×100，AB-PAS 染色）。

図 5 症例 2：子宮内病巣で細胞異型を伴う上皮系細胞と非上皮系細胞の増殖を示す（×200，H & E 染色）。

図 6 症例 2：直腸病変（粘液腺癌）（×200，H & E 染色）。

の狭窄が確認された。腫瘍は腹膜、肝、脾、膵、副腎、小腸、大腸、膀胱、胸膜、腹膜、両側卵巢、肺への浸潤転移に加え、腸間膜リンパ節への転移も見られた。子宮は萎縮し、肉眼的には周囲と一塊となっていた。また、直腸には 3×2.5 cm の Borrmann 3 型様の病変が見られた。他に、心不全を裏付ける右心室の拡張、諸臓器うっ血、下腿の浮腫に加えて気管支肺炎と系統的動脈硬化症の合併が見られた。

表 1 症例 1 の中胚葉性混合腫瘍の組織化学的性状

	腺上皮	内膜間質	血管内皮	平滑筋	軟骨
AB-PAS	+	+	+	+	+
CEA	+	—	±	—	—
EMA	+	—	—	—	—
デスミン	—	—	—	+	—
ケラチン	+	—	—	—	—
ビメンチン	±	—	+	+	±

図 7 a 症例 1：小腺腔を形成する細胞および一部の間質細胞にケラチン陽性所見を認める (×200, 酵素抗体法)。
図 7 b 症例 1：増殖する幼若な腫瘍細胞は CEA 陽性を示す (×200, 酵素抗体法)。
図 8 肝転移巣：組織学的には未熟で小型の不正円型、あるいは紡錘型の非上皮様細胞の増殖が見られる (a, 症例 1, b, 症例 2) (×100, H & E)。

手術時、剖検時の組織学的所見：両症例ともに子宮体部には悪性上皮成分と悪性間葉系成分の混在する腫瘍性増殖像が認められた。悪性上皮性成分では、小さな管腔を形成する細胞増殖からなる、高度の異型性を伴う腺癌、あるいは腺扁平上皮癌の像が見られ、悪性間葉系成分としては、症例1では血管肉腫様成分、軟骨肉腫様成分や小型で未分化の間葉系腫瘍細胞の増殖像が観察された。

症例2の腫瘍の組織変化を図5に示す。症例2では腸管壁への腫瘍の浸潤の他に直腸病変は粘液腺癌の組織像を示していた(図6)。症例1の免疫組織化学的所見(表1, 図7a, b)と症例1, 2の肝転移像は図8a, bに示す通りである。

考 察

悪性ミュレリアン混合腫瘍(MMMT)は欧米では子宮の悪性腫瘍の1～2%にみられ²⁾、本邦においても近年増加の傾向にある。Silverberg¹⁾によると子宮体部に発生したMMMTの頻度は、子宮悪性腫瘍の3%といわれており、体部に発生する本腫瘍の特性は一般的に高齢者、閉経前後、あるいは閉経後に発生し、平均年齢は68歳とされている³⁾。近年MMMTは一次癌の放射線治療後に6～20年の間隔をおいて、二次癌として発生する頻度が高いことが明らかになっている²⁾。本腫瘍の組織発生に関しては悪性上皮成分は中胚葉に由来するミュレリアン管の被覆上皮から分化した性管上皮からの発生、悪性間葉成分については正常子宮間質の構成成分から発生するとされ、このhomologous componentから生じた肉腫成分を有するものを癌肉腫(carcinosarcoma)とし、正常の子宮としては異所的成分(heterologous component)からなる肉腫成分を有するものを悪性中胚葉性混合腫瘍に分類し、合わせて悪性ミュレリアン混合腫瘍(MMMT)としている。著者らの症例では上述の癌肉腫(症例2)と悪性中胚葉性混合腫瘍(症例1)に相当する像がみられたが、特に後者には癌腫の合併をみることが多いとされている。本腫瘍の予後は不良であり、五年生存率は極めて低く、約6.4～31%と報告されている^{1,2,5,8,9)}。特に二次癌として発症したMMMTの

ほうが単発癌としての発症例より予後も悪い傾向があるといわれている²⁾。この予後に関与する要因としては、子宮筋層への浸潤の程度、頸部への広がり、リンパ節転移の有無などが重要とされている^{7,8)}。一方、病理組織像と予後との関連では軟骨、横紋筋肉腫成分を有するheterologous typeのほうがhomologous typeより予後が不良と報告されている^{1,3～6,9～11)}。症例1, 2においても子宮筋層への浸潤と局所のリンパ節、さらに他臓器への転移が認められ、MMMTの診断よりわずか1～8カ月以内で死亡している。治療としては、初期における手術治療は有効で術式としては単純子宮全摘術+両側付属器摘出、あるいは手術療法と放射線療法の併用が生存率を高める可能性がある³⁾。

文 献

- 1) Silverberg, S.G.: Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor) of the uterus; A gynecologic oncology group pathologic study of 203 cases. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 9, 1～19, 1990.
- 2) 加藤友康：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.
- 3) 黒川篤一郎：子宮体部中胚葉性混合腫瘍剖検の1例について。産科と婦人科, 53, 1446～1450, 1986.
- 4) Sakamoto, A.: Mixed mesodermal tumor of the uterine body; Relationship between histology and survival. *Gann*, 67, 263～273, 1976.
- 5) Clement, P.B., and Scully, R.E.: Müllerian adenocarcinoma of the uterus; A clinicopathologic analysis of the cases of a distinctive type of müllerian mixed tumor. *Cancer*, 34, 1138～1149, 1974.
- 6) 泉 陸一：中胚葉性混合腫瘍。病理と臨床, 8, 1231～1237, 1990.
- 7) Dictor, M.: Malignant mixed mesodermal tumor of the ovary; A report of 22 cases. *Obstet. Gynecol.*, 65, 720～724, 1985.
- 8) 森脇昭介：子宮体部取扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス。P. 65～70, 文光堂, 東京, 1993.
- 9) Barwick, K.W., and Livolsi, V.A.: Malignant mixed müllerian tumors of the uterus; A clinicopathologic assessment of 34 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 3, 125～135, 1979.
- 10) Spanos, W.J., Wharton, J.T., and Gomez, L.: Malignant mixed müllerian tumors of the uterus. *Cancer*, 53, 311～316, 1984.
- 11) Williamson, E.O.: Malignant mixed müllerian tumor of the uterus. *Cancer*, 29, 585～592, 1972.

(受付：1995年5月10日)