症例報告

ポリープ状異型腺筋腫と子宮内膜異型増殖症が共存し子宮鏡下に切除した一例

高木病院産婦人科¹⁾、病理部²⁾岩崎聡美¹⁾、野見山真理¹⁾、尾崎麻理¹⁾、大淵 紫¹⁾、
有馬 薫¹⁾、小島加代子¹⁾、山崎文朗²⁾、岩坂 剛¹⁾

Atypical Polypoid Adenomyoma Coexistent with Atypical Endometrial Hyperplasia Treated with Hysteroscopic Transcervical Resection: Case Report

Satomi Iwasaki¹⁾, Mari Nomiyama¹⁾, Mari Ozaki¹⁾, Yukari Ohbuchi¹⁾,
Kaoru Arima¹⁾, Kayoko Kojima¹⁾, Fumio Yamasaki²⁾, Tsuyoshi Iwasaka¹⁾
Takagi Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology¹⁾, Department of Pathology²⁾

Abstract :

An atypical polypoid adenomyoma (APAM) is a benign mixed epithelial and mesenchymal tumor. Histologically, an APAM features a biphasic proliferation of atypical endometrial glands within myofibromatous stroma. To emphasize the potential risk for myometrial invasion, APAM with markedly complex glands is designated "atypical polypoid adenomyoma of low malignant potential" (APA-LMP). We report a case of a 27-year-old infertile woman with an atypical polypoid adenomyoma coexistent with atypical endometrial hyperplasia. She underwent hysteroscopic transcervical resection followed by medroxyprogesterone acetate therapy. After a complete response was achieved, she received clomiphene therapy and subsequently underwent in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). Although APAM is a benign tumor, a persistent lesion or recurrence is frequently observed. Occasionally, APAM coexists with endometrial hyperplasia or carcinoma. Clinical management of APAM has not been elucidated; however, fertility conservation should be considered if it is followed by careful observation.

Key words: atypical polypoid adenomyoma of low malignant potential, atypical endometrial hyperplasia, fertility preservation

【緒 言】

不妊女性の10～15%に子宮内膜ポリープ、粘膜下筋腫などの子宮内腔病変が発見される¹⁾。今回我々は不妊治療を目的に受診した若年女性に、ポリープ状異型腺筋腫 (atypical polypoid adenomyoma, APAM) と子宮内膜異型増殖症 (atypical endometrial hyperplasia, AEH) が共存した症例を経験したので報告する。

【症 例】

患者：27歳女性、既婚 BMI24.7 kg/m²
主訴：月経不順、挙児希望
妊娠分娩歴：0経妊0経産

月経歴：初経12歳、周期不順、過多月経あり。希発月経のため20歳頃から中用量ピル内服やカウフマン療法などの治療を不定期に受けていた。

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：挙児希望を主訴に当科を受診した。半年間、婦人科を受診しておらず、最終月経は不明で、当科初診の2週間前に1日のみ性器出血があった。初診時、経腔超音波検査にて子宮内膜厚は13.8mmで、三層構造を認めなかった。右卵巣に径5cm大で内部全体に点状エコーを有する嚢胞性腫瘍を認めた。血液検査で血色素量9.3 g/dlと貧血を認めた。腫瘍マーカーはCEA: 1.1 ng/ml、CA19-9: 28 U/ml、CA125: 46.7 U/mlとCA125の軽度上昇を認める以外は基準値内であった。右卵

図1a T2強調画像
子宮内腔を占拠し、子宮頸部に突出するような腫瘍性病変を認める。

図1b 脂肪抑制Gd造影T1強調画像
子宮内腫瘍は増強効果を認めるが小さな腺腔構造を認めない。

巣腫瘍の精査目的で造影MRI検査を行ったところ、子宮内腔を占拠し、子宮頸部に突出するような腫瘍性病変を認めた。腫瘍は子宮内膜より低信号で、増強効果を認め、子宮内膜ポリープの可能性が疑われた（図1）。卵巣の腫瘍は後日消失し、機能性嚢胞であった。子宮頸部および内膜細胞診は陰性であった。Chemical curettage目的で中用量ピルを21日間投与した。内服開始20日目より性器出血を認め、10日間以上持続したため受診。子宮鏡検査は灌流不良のため視野不明瞭。Sonohysterographyで子宮内腔を占拠するポリープを認めた。子宮内膜組織診を施行したところ、性器出血が増量し止血しなかったため、同日、緊急子宮鏡下経頸管的切除（transcervical resection: TCR）を行った。

子宮鏡下手術所見：腰椎麻酔下にストルツ社製26Fr（外径8mm）モノポーラレゼクトスコープを挿入した。灌流液は3%D-ソルビトール（ウロマチック[®]）を用い、自動灌流装置（ストルツ、エンドマットTM）により子宮内を定圧灌流、持続吸引した。電極は切除用ループ電極を、パワーソースはCOVIDIEN, VallylabTMを使用し、切開40W、凝固20Wで手術を行った。子宮腔内の観察所見で、子宮底から発生した4×2×2cmの分葉した有茎性腫瘍を認めた（図2）。茎部に出血点を認め、凝固止血した。体下部に径2cmの広基性腫瘍、近傍に小型のポリポイド状に分葉化した隆起性病変を認めた。すべての病変を切除した。術後経過は問題なく、術後2日目に退院となった。病理組織所見：子宮底の有茎性腫瘍、体下部の広基性腫瘍の組織像では、内膜腺の増殖と平滑筋性

図2 子宮鏡下手術所見
子宮底から発生した4×2×2cmの分葉した有茎性腫瘍を認める。

間質の介在を認めた。内膜腺は密に増殖し、軽～中等度の細胞異型を認めた。部分的にback to backや篩状構造を呈し、高分化類内膜腺癌に匹敵するほどの構造異型を認めた。APAMの特徴の一つとされる桑実様化生を伴っていた（図3）。構造異型が強いことから、atypical polypoid adenomyoma of low malignant potential（APA-LMP）と診断した。小型のポリポイド状隆起性病変の組織像では、軽～中等度の細胞異型を伴う内膜腺の密な増殖とback to backや篩状構造を認め、atypical endometrial hyperplasia（AEH）と診断した。以上よりAPA-LMPとAEHの共存と診断した。

術後経過：TCR後15日目に子宮内膜全面搔爬を施行した。病理組織所見は前回のTCR標本に類似する組織像で、軽～中等度の細胞異型を伴う内膜腺が広範かつ密に増殖していた（図4）。back to backや所々では篩状構造を呈するに至り、桑

図3a 病理組織所見（40倍 HE染色）
内膜腺の増殖と平滑筋性間質の介在を認める。

図4 病理組織所見（40倍 HE染色）
軽～中等度の細胞異型を伴う内膜腺の広範かつ密な増殖を認める。正常な子宮内膜組織は全く見られない。

図3b 病理組織所見（100倍 HE染色）
軽～中等度の細胞異型を認める。

図3c 病理組織所見（100倍 HE染色）
内膜腺は密に増殖し、高分化類内膜腺癌に匹敵するほどの構造異型を認める。桑実様化生を伴っている。

実様化生も著明であった。一部に、平滑筋増生が混じるAPAM様の組織像も見られた。検体の全てがAEHの組織像で、正常な子宮内膜組織は全く見られず、病変残存の可能性が示唆された。

患者は妊孕性温存を希望したため、高次施設で高用量MPA療法を行った。その後、病変は消失したため、当院で不妊治療を再開した。クロミフェン療法を3周期施行後、体外受精を開始している。採卵2回、胚移植を2回施行し、現在のところ妊娠は成立していない。不妊治療中も、子宮内膜細胞診や超音波断層法により病変再発の有無は定期的に確認しており、ホルモン療法後7ヶ月経過した現在のところ再発は認めていない。

【考 察】

ポリープ状異型腺筋腫（atypical polypoid adenomyoma, APAM）は腺筋腫の変異型で、上皮性・間葉性混合腫瘍の良性病変に属する²⁾。子宮内腔に向かいポリープ状に突出することが多く³⁾、大きさは2～6 cmで、比較的明瞭な腫瘤を形成する⁴⁾。組織学的には、異型を示す子宮内膜型上皮が、異型のない平滑筋成分からなる間質の中に分布している²⁾。腺腔内に桑実様化生morulesの形成が目立つことも特徴の一つとされる³⁾。隆起性病変であるために、子宮内膜生検で捉えやすいが、異型上皮と平滑筋成分を混じているために癌の筋層浸潤との鑑別を要する³⁾。好発年齢は40歳前後で、不正性器出血で発見されるケースが多く、不妊治療の際、偶然発見される場合もある⁴⁾。APAM発症には、長期的または過剰なエストロゲンによる子宮内膜の過形成が関連する可能性が指摘されている。APAMには桑実様増殖など高エストロゲン状態による影響と考えられる組織像が頻繁に観察される。Clementらはターナー症候群の患者に長期的にエストロゲン投与を行った後に出現したAPAMの2症例を報告し

た⁵⁾。エストロゲンは子宮内膜増殖症や類内膜腺癌の発症に重要な役割を果たしており、APAMと共通の病因が関わっていると考えられる⁶⁾。Heatleyの系統的レビューによると⁷⁾、APAM 136例中、12例 (8.8%) で背景に子宮内膜増殖症を認めた。また、12例 (8.8%) に子宮内膜癌の併存を認め、そのうち3例では隣接した子宮内膜に癌を認め、残りの9例で癌はAPAM内またはその基部に位置していた。

本症例は若年不妊患者であり、不妊治療を契機にAPAMとAEHが発見された。月経不順があり、持続的なエストロゲン刺激がAPAMおよびAEH発症に関与した可能性が示唆される。APAMのMRI画像所見として、T2強調像で低信号を示すポリプ状腫瘍のなかに点状高信号の散在を認めること、不規則な増強効果を認めることが特徴とされる^{8,9)}。本症例の診断において、MRI所見で腫瘍は子宮内膜より低信号で、増強効果を認めるものの小さな腺腔構造がみられなかったことから、術前診断では子宮内膜ポリプを疑い、鑑別診断としてAPAMを挙げていなかった。また、子宮内膜細胞診が陰性であったため、Chemical curettageを目的とした中用量ピル投与を行ったが、組織診の重要性を改めて認識させられた。

APAMは比較的まれでありその病態についても不明なことが多く、適切な管理法は確立していない。比較的若年者で未産婦・不妊症患者が多いため、子宮温存を希望する 경우가多く、取り扱いに苦慮する⁹⁾。

Longacreらの報告では¹⁰⁾、55例のAPAM症例のうち、26例 (47.3%) に初回治療として子宮全摘が行われた。残りの29例 (52.7%) に子宮内膜全面搔爬またはポリペクトミーを行った後、プロゲステロン製剤が投与された。

松元らは、JCOG婦人科腫瘍グループ参加施設において診断・治療されたAPAM症例29例を集積・解析した¹¹⁾。9例 (31.0%) は子宮内膜全面搔爬、2例 (6.9%) は経腔的切除、10例 (34.5%) はTCR、8例 (27.6%) は子宮全摘を行った。

APAMの妊孕性温存療法が子宮内膜全面搔爬やポリペクトミーであった時代の過去の文献では病変持続・再発率は高く¹²⁾、Longacreによると29例中13例 (44.8%)¹⁰⁾、Heatleyのレビューでは136例中41例 (30.1%) であった⁷⁾。これに対し、松元らの報告では、妊孕性を温存した21例中5例 (23.8%) に再発を認めた¹¹⁾。再発率はTCRで10% (1/10)、その他の治療法で36.4% (4/11) であった。

TCRでの再発率が低いことから、TCRによる直視下の確実な病変切除が再発率低下に寄与している可能性があり、妊孕性温存を希望する患者においては、TCRによる治療が推奨される¹⁰⁾。

Longacreらの報告したAPAM 55例では¹⁰⁾、25例 (45%) が高分化癌との鑑別が困難な著しい構造異型を示していた。構造異型の目立たないAPAMでは筋層浸潤は見られず、局所切除後の再発率が33%であったのに対し、構造異型の強いAPAMでは20%に筋層への表層浸潤を認め、局所切除後の再発率は60%と高かった。Longacreらはこのような構造異型の著しいAPAMをAPA of low malignant potential (APA-LMP) と分類した。

今回の症例はAEHを合併しており、妊孕性温存を希望したため、黄体ホルモン療法を行った。APA-LMPとAEHが併存しているため、癌のリスクを念頭においた厳重なフォローアップが必要と考えている。

松元らのAPAM29例の報告では¹¹⁾、初回治療後、観察期間中 (1~202ヶ月、平均39.6ヶ月)、すべての患者が生存している。Longacreらの報告では¹⁰⁾、APAM 55例のうち追跡可能であった54例は、診断後1~112ヶ月間 (平均25.2ヶ月)、すべて生存しており子宮外再発は認めていない。また、妊孕性温存29症例のうち5例 (17.2%) が妊娠・正期産に至った。このうち4例の組織型はAPA-LMPであった。筋層浸潤のリスクを有し、再発率の高いAPA-LMPにおいても、子宮温存は容認されうると考えられる。妊孕性温存にあたっては、癌併存の有無を精査し、十分な説明を行ったうえで患者が強く子宮温存を希望した症例に限るべきである。子宮温存療法を選択した場合は確実なフォローアップを行い、再発に注意して経過観察していくことが重要と考える。

【結 論】

未産婦・不妊症患者に子宮腔内異常所見を認める場合は、APAMも鑑別診断に挙げて精査する必要があると考えられた。

APAMは時に子宮体癌に匹敵する著しい構造異型を示したり筋層浸潤を認めたりするものの、APAMによる死亡例の報告はない。子宮体癌において症例を限って妊孕性温存療法が許容されるならば、APAMに関しても常に癌併存の可能性を考慮しつつ、子宮温存に努める必要があると考える。直視下に病変を確認・切除できるTCRは妊孕性温存療法において特に有用であると考えら

れる。

本論文の要旨は第53回日本産科婦人科内視鏡学会において発表した。

<引用文献>

- 1) Bosteels J, et al.: Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2013 ; 31 : 1.
- 2) 日本産科婦人科学会：4. 組織分類と診断基準、子宮体癌取り扱い規約第3版、2012；57、金原出版.
- 3) 向井 清、真鍋俊明、深山正久編：25 子宮体部、外科病理学 [第4版]、2006；1104-1105、文光堂.
- 4) 高橋千絵、他：Atypical polypoid adenomyomaの子宮鏡所見、日産婦内視鏡学会、2004；20 (1)：184-186.
- 5) 川崎彰子、他：不妊治療目的に子宮鏡下切除した子宮内膜ポリープがAtypical polypoid adenomyomaと診断された症例、日産婦内視鏡学会、2011；27 (2)：433-437.
- 6) Horita A, et al.: Coexistent atypical polypoid adenomyoma and complex atypical endometrial hyperplasia in the uterus. Diagn Cytopathol 2010 ; 38 : 527-532.
- 7) Heatley MK: Atypical polypoid adenomyoma: a systematic review of the English literature. Histopathology 2006 ; 48 : 609-610.
- 8) Yamashita Y, et al.: MR imaging of atypical polypoid adenomyoma. Comput Med Imaging Graph. 1995 ; 19 : 351-355.
- 9) 馬場 長、小西 郁生: 子宮ポリープ状異型腺筋腫 (atypical polypoid adenomyoma、APAM) の取り扱い、産婦の進歩、2011；63 (2)：197-201.
- 10) Longacre TA, et al.: Atypical polypoid adenomyofibromas (atypical polypoid adenomyomas) of the uterus. A clinicopathologic study of 55 cases. Am J Surg Pathol 1996 ; 20 : 1-20.
- 11) Matsumoto T, et al.: Clinical management of atypical polypoid adenomyoma of the uterus. A clinicopathological review of 29 cases. Gynecol Oncol 2013 ; 129 : 54-57.
- 12) 井上佳代、他：妊孕能温存治療を行った若年者 atypical polypoid adenomyoma (APAM) の2例、産婦の進歩、2012；64 (4)：483-489.