症例報告

子宮鏡下切除術にて子宮内膜癌を早期診断し追加治療が奏功した2例

帝京大学医学部付属溝口病院産婦人科

松見泰宇、佐渡島陽子、大貫裕子、中林 稔
竹村由里、西井 修

Two cases of successful treatment of early stage Ia endometrial carcinoma diagnosed by hysteroscopic polypectomy

Hirotaka Matsumi, Yoko Sadoshima, Hiroko Ohnuki, Minoru Nakabayashi,
Yuri Takemura and Osamu NishiiDepartment of Obstetrics and Gynecology, University Hospital, Mizonokuchi,
Teikyo University School of Medicine, Kanagawa, Japan

Introduction: Endometrial polyps are a common cause of abnormal uterine bleeding. In some cases, premalignant or malignant lesions are identified within polyps in a biopsy or polypectomy specimen. Hysteroscopic polypectomy, a minimal invasive surgical procedure, has the added benefit of accurate pathologic diagnosis based on complete removal of the lesion. Herein we report two cases of successful treatment of stage Ia endometrial carcinoma pathologically-diagnosed by hysteroscopic polypectomy.

Case: Case 1: A 49-year-old patient was referred to our hospital for a cervical polypoid lesion protruding from the external cervical os with abnormal vaginal bleeding. Ultrasound and MRI revealed a pedunculated endometrial polyp-like mass in the uterine cavity occupying the cervical canal. The histologic diagnosis after hysteroscopic resection showed an endometrial carcinoma (G2) confined to a small portion of the base of the polypoid lesion, with the prominent portion being a benign polyp. She underwent a semi-radical hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and pelvic and paraaortic lymphadenectomy. Case 2: A 37-year-old patient with a history of secondary infertility was referred to our hospital for selective chromotubation by hysteroscopy, in order to clarify the hysterosonographically-diagnosed left tubal obstruction. Hysteroscopic examination revealed a tiny polyp without abnormal vessels in the uterine cavity, which showed well-differentiated endometrial adenocarcinoma (G1) by hysteroscopic surgery. The patient was started on continuous oral medroxyprogesterone acetate (600 mg/day for 6 months), and subsequently underwent laparoscopically-assisted myomectomy, followed by ovarian stimulation with clomiphene citrate. She gave delivered a male infant by cesarean section at 37 weeks gestation, weighing 2.3 kg.

【検索用語】 子宮鏡下手術、子宮内膜ポリープ、子宮内膜癌

はじめに

子宮内膜ポリープの診断にて子宮鏡下手術後に子宮内膜癌の診断を得たが、追加治療が奏効した2例を経験した。1例は子宮頸管ポリープと診断さ

れた子宮口まで突出する病変を摘出した結果、ポリープ基部の内膜に悪性像が限局して認められたため、根治術を追加した。1例は卵管閉塞が疑われる不妊症患者に対し、子宮鏡を施行することにより子宮内隆起病変を認め、手術後に子宮内膜癌

を早期診断し、MPA (medroxyprogesteron acetate) 療法後に妊娠に至った。術前に子宮内膜ポリープと診断された子宮内隆起病変が、子宮鏡下手術後に悪性であると判明する確率は緒家の報告では0.8~3%である^{1,4)}。悪性となるリスク因子は、年齢 (60才以上)、閉経後、不正出血、腫瘍径1.5cm以上などが挙げられている²⁾。子宮鏡下手術は病変を完全に切除することが可能であることから、子宮内隆起病変が認められた場合には積極的にこれを施行し、子宮内膜癌の診断であった場合には適切な治療を追加する必要があることを再認識し、この2例について若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

[症例1]

[患者] 49才。未経妊。結婚25才。

[家族歴及び既往歴] 特記すべきことなし。

[月経歴] 閉経37才。

[主訴] 不正出血

[現病歴] 平成18年9月、不正出血を主訴に近医受診し、子宮頸管ポリープを指摘され当科に紹介受診。外来にて以下の検査を施行した。

経腔超音波断層法; 子宮内膜は19mmと肥厚していた (図1-A)。

子宮鏡検査; 子宮頸管ポリープと思われる表面平滑な腫瘍が子宮口から突出しており、子宮鏡 (OESヒステロファイバースコープオリンパス OLYMPUS HYF TYPE XP; オリンパスメディカルシステムズ) の子宮内腔への挿入は不可能であった。

腹部造影MRI検査; T2強調画像でやや高信号を呈する造影効果の乏しい細長い構造物を子宮内腔に認めた (図1-B)。

なお、前医にて施行された細胞診は以下の通りであった。

子宮内膜細胞診; class I、子宮頸部細胞診; class II (前医)。

超音波およびMRI検査にて子宮内腔より頸管まで連続する腫瘍を認め、悪性との確定診断が得られないため、子宮内膜ポリープの診断にて平成19年1月、子宮鏡下切除術を施行。

手術記録; 手術前日に子宮口を拡張するために挿入していたラミケンRを抜去。子宮口から突出する腫瘍と子宮口の間からレゼクトスコープ (OES 4000ヒステロレゼクトスコープ; オリンパスメディカルシステムズ) を挿入。子宮内腔の底部右側

より突出する腫瘍の基部より腫瘍を切除した。

手術所見; 異型血管を認めない、表面平滑な小腫瘍を一塊に摘出 (図2)。

病理組織学所見; ポリープ自体は拡張した内膜腺の増生からなる内膜ポリープで、異型は目立たない。ポリープの基部に異型上皮があり、ポリープとは別に切除された内膜組織に異型腺管の増生及びback to back構造が認められた (図3-A, B)。

病理診断; Endometrioid carcinoma G2。

Endometrioid carcinoma G2との病理診断の結果に基づき、平成19年3月、準広汎子宮全摘術、骨盤リンパ節郭清術を施行した。

病理組織学所見; 肉眼的に子宮後壁の内膜上にポリープ状の突出が認められ、顕微鏡的には内膜のポリープ状部分と、一部ポリープ状でない部分に限局性に進展する内膜癌が認められた (図3-C)。術後診断はendometrioid adenocarcinoma G1, pT1aN0M0で経過良好にて退院。外来にて経過観察中である。

図1 症例1; 画像所見;

図1-A) 超音波断層法; 子宮内膜の肥厚 (19mm) を認める。

図1-B) MRI T2強調画像; 造影効果の乏しい、T2強調画像でやや高信号を呈する細長い構造物を子宮内腔に認めた。

図2 症例1；子宮鏡所見；

図2-A) ポリープ先端

図2-B) ポリープ基部；異型血管を認めない表面平滑な小腫瘍

図3 症例1；病理所見；

図3-A) ポリープルーペ像（初回手術時）

図3-B) ポリープ基部の強拡大像；×400（初回手術時）；ポリープ自体は拡張した内膜腺の増生からなる内膜ポリープで異型は目立たない。ポリープと別に切除された内膜組織に異型腺管の増生及びBack to back構造が見られた。

図3-C) 摘出子宮弱拡大像；×100（追加手術時）；肉眼的に子宮内膜後壁にポリープ状の突出が認められ、顕微鏡的には内膜のポリープ状部分と一部ポリープ状でない部分に限局性に進展する内膜癌が認められた。

〔症例2〕

〔患者〕37才。1回経妊0回経産。結婚25才。

〔家族歴及び既往歴〕特記すべきことなし。

〔月経歴〕月経周期28日型、順、経時障害なし。

〔主訴〕続発性不妊症

〔現病歴〕平成15年10月、続発性不妊を主訴に近医受診。子宮卵管造影検査にて左卵管閉塞を認めたため、子宮鏡下選択的卵管通色素検査施行目的に当科紹介された。なお、前医にて施行された子宮頸部細胞診はclass Iであった。平成16年2月、子宮鏡検査を施行した。子宮鏡にて内膜ポリープと考えられる病変の内腔に突出しているのが観察された。選択的卵管通色素検査を施行したが、左卵管の疎通性は認められなかった。子宮鏡検査直後に実施したsonohysterography (SHG)でも径6mmの隆起病変を認めた（図4-A, B）。平成16年3月、診断的腹腔鏡及び子宮鏡下内膜ポリープ切除術施行。腹腔鏡にて子宮後壁に径7cm大の子宮筋腫を認めた。左卵管の疎通性は確認できなかった。子宮鏡下にポリープと考えられる隆起病変は切除した。

図4 症例2；画像所見；

図4-A) HFS(hysteroscopy)；径6mm大の異型血管を認めない表面平滑な小腫瘍

図4-B) SHG(sonohysterography)；小腫瘍と漿膜下筋腫を認める。

図4-C) MRI、T2強調画像；子宮後壁に径7cmの漿膜下筋腫を認める。

病理組織学所見：分泌像を示唆する異型の乏しい腺構造からなる内膜組織の間に核異型、構造異型とも高度なG1の類内膜腺癌に相当する組織を認める（図5-A）。類内膜腺癌のER（エストロゲン受容体）及びPgR（プロゲステロン受容体）は共に陽性であった。

病理診断：endometrioid carcinoma G1。

子宮内膜ポリープと考えられた腫瘍は子宮内膜癌であったため、平成16年4月、子宮内膜全面搔爬術を施行した。腹部MRI検査を施行したが子宮後壁に径7cmの漿膜下筋腫を認める（図4-C）ものの、endometrioid carcinoma G1 clinical stage IAとの臨床診断を得た。妊孕性温存を患者が希望したため、平成16年5月よりMPA療法（600mg/day）を開始し、子宮内膜全面搔爬術にて2ヶ月毎に治療効果を判定する方針とした。平成16年7月、9月、11月に施行した子宮内膜全面搔爬術による病理診断はそれぞれ、endometrioid carcinoma G1、atypical endometrial hyperplasia, complex、Decidual change of the endometrium with a few atypical glandsであった。

平成16年11月の病理所見がDecidual changeを示す内膜組織中に、少量の異型腺管を認め、Focal atypical gland（図5-B）と判断されたため、患者

の希望を考慮し不妊治療を再開した。平成17年1月、子宮後壁の漿膜下筋腫に対して腹腔鏡補助下子宮筋腫核出術施行。平成17年6月よりクロミフェン療法による不妊治療を開始し、11月に妊娠を確認。平成18年6月、妊娠37週3日で選択的帝王切開術にて2380gの男児を分娩した。追加治療に関しては、妊孕性の温存を強く希望するため、外来にて経過を観察することとなった。平成19年2月に施行した子宮内膜全面搔爬術による病理診断はearly secretoryphase endometriumであった。平成20年2月現在、第2子を妊娠している（妊娠20週）。

図5 症例2；病理所見；

図5-A) 初回手術時；分泌像を示唆する異型の乏しい腺構造からなる内膜組織の間に核異型、構造異型とも高度なG1の類内膜腺癌に相当する組織を認める。（×400）、病理診断；endometrioid carcinoma G1

図5-B) H16年11月手術時；Decidual changeを示す内膜組織中に、少量の異型腺管を認める。Focal atypical glandと判断される。（×400）、病理診断；Decidual change of the endometrium with a few atypical glands

考 察

当科では不妊症、不正出血のスクリーニング目的に子宮鏡外来を開設し積極的に子宮鏡検査を施行している。今回、子宮鏡検査を施行することにより子宮内膜癌を早期診断し追加治療に成功した2例を経験した。

いずれの症例においても腫瘍は異型血管を伴わず、表面平滑で良性のポリープと術前診断されていた。症例2では小腫瘍全体が内膜癌組織であったが、症例1では摘出された腫瘍径19mmのポリープの大部分の組織は良性のポリープであったものの、ポリープ基部の限局された一部分の組織に異型腺管の増生を伴う悪性像が認められた。また、根治術により摘出された子宮の病理標本においてもポリープの付着部付近の子宮内膜に限局する組織に悪性像が認められた。

一般的に、子宮内膜癌は子宮鏡検査によって乳頭状、結節状およびポリープ状に隆起する腫瘍として認められるが、子宮内隆起病変を悪性として診断するために最も重要なのは血管所見で、腫瘍表層を走る不整血管や不整拡張血管が内膜癌の約80%に認められる⁵⁾。内膜内に限局した進行期Ia期の癌でも、不規則走行であるが微細な異型血管がしばしば認められるが、ポリープ状に隆起する腫瘍の場合には、不整拡張血管が表面に巻き付くように認められる例や血管のほとんど認められない例もあり、診断に特に注意が必要である。ポリープが子宮内膜癌の術後診断となる危険因子として不正出血があるが、Ben-Yehudaらの不正出血を呈する症例のみを対象とした後方視的検討でも子宮鏡検査による所見だけでは、病理診断が子宮内膜癌と判明した初期の子宮内膜癌の80%は子宮内膜増殖症と診断され、子宮内膜増殖症の正診率も約50%に留まる結果となっている⁶⁾。今回提示した症例は2例とも極めて初期の内膜に限局する進行期Ia期の癌であったため、異型血管が全く認めることができず、良性のポリープと術前診断される結果となった。

診断精度にやや難点があるものの、不正出血や細胞診異常などの患者に対するスクリーニング検査として、4方向内膜組織診あるいは子宮内膜全面搔爬と比較すると、子宮鏡検査は無麻酔でも苦痛なく施行出来るという利点を持つことから、これらの侵襲度の高い検査の前にまず試みるべき検査であると考えられる。一方、子宮鏡による直視下の生検は、子宮内膜全面搔爬術と比較しても有意に診断精度が高い。生検により得られた検体と子宮鏡による生検後に子宮内膜全面搔爬術を施行し得られた検体とを比較検討した報告では、子宮鏡による生検後に子宮内膜全面搔爬術を施行しても正診率は向上しないと結論されている⁷⁾。この報告によると、子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖症および子宮内膜癌のいずれかの診断が得られた

173症例の中で、子宮鏡による直視下の生検では、病理診断を得るために有効な検体を約98%の症例で採取することが可能であったのに対して、生検後に子宮内膜全面搔爬術を施行し得られた残りの検体では、約87%の症例のみで病理診断が可能であったと指摘している。この理由として子宮鏡下切除術は病変を直視下で切除することが可能であるため、病変の肉眼的所見が得られることとともに病変が残存する可能性が低いことがあげられる。外来にてしばしば施行される4方向内膜組織診の場合、子宮内膜全面搔爬術と比較するとよりスクリーニング的意味合いが高いが、本邦での報告例によると、本症例のようなIa期の類内膜腺癌に限れば4方向内膜組織診の正診率は約70%に留まる。また、組織型および進行期分類で層別した場合、類内膜腺癌でその正診率が低く、その中でもG1の正診率はG2、G3と比較して有意に不良である^{8,9)}。

子宮内膜ポリープが子宮鏡下手術後、悪性腫瘍であると判明する確率は緒家の報告では0.8~3%である^{1,4)}。術前に子宮内膜ポリープと診断され、悪性と判明する危険因子は、前述した不正出血以外に、①年齢(60才以上) ②閉経後 ③腫瘍径1.5cm以上が挙げられるが^{1,2,10)}、その他に高血圧や肥満などの患者背景も危険因子となりうる³⁾。症例1は閉経後、不正出血を伴い、径が1.9cmの腫瘍であった。一方、症例2は上述する危険因子を全く伴わない微少な隆起病変であった。

いずれの症例もendometrial carcinoma clinical stage Iaであったが、症例1では閉経後であったため、子宮体癌に対する根治手術を追加し、現在まで経過良好である。症例2では、患者が妊孕性温存を強く希望したため、MPAによる高用量プロゲスチン療法を施行し、子宮内膜組織診による治療効果判定を繰り返したのち、内膜組織が“少量の異型腺管を認めるのみ”の状態まで治療が奏効したことを確認し、不妊治療を経て生児を得た。

40才以下の若年発症例は子宮内膜癌全体の2-14%を占め¹¹⁻¹⁶⁾、月経周期不整、無排卵、不妊症などを主訴とする多嚢胞性卵巣症候群などに代表される卵巣機能不全を背景とする患者に好発することが多く、高分化型の類内膜腺癌であることが多い。妊孕性温存療法は通常臨床進行期Ia期の患者に対して、本邦では高用量プロゲスチン療法としてMPA 600mgの経口投与が選択されている。治療効果判定は2ヶ月毎の子宮内膜組織診によりなされる。過去の報告における治療プロトコールが一定でないことや多数例での検討に基づいた報

告がないことから本治療法の客観的有効性を正確に示すのは困難であるが、特にプロゲステロン受容体が陽性の場合の方が陰性の場合と比べて奏効率が高い。諸家の報告によると、プロゲステロン受容体陽性症例の患者に対する高用量プロゲステロン療法は奏効率は60-70%程度であるのに対し、受容体陰性症例の奏効率は16-18%である¹⁷⁻¹⁹⁾。症例2は卵巣機能不全を伴う不妊症の患者でエストロゲン受容体およびプロゲステロン受容体が陽性の若年性高分化型類内膜腺癌であり、高用量プロゲステロン療法が奏功する典型例であった。治療効果に関しても、2ヶ月毎の子宮内膜組織診の結果は、それぞれ、endometrioid carcinoma G1、atypical endometrial hyperplasia, complex、Decidual change of the endometrium with a few atypical glandsと極めて順調な経過を辿り、排卵障害に対する不妊治療としてクロミフェン療法を施行後、早期に妊娠に至った。また、継続して第2子を妊娠したことから、子宮内膜癌の再発を認めることなく子宮内膜は着床能という正常な機能を持続していたと考えられる。

子宮鏡検査による子宮内膜癌の腹腔内播種に関しては、本症例のようなI期の子宮内膜癌に対しての報告を検討すると²⁰⁻²²⁾、腹水洗浄細胞診において陽性細胞が認められるリスクは増加しないという報告もある²⁰⁾ものの、疑陽性あるいは陽性細胞が認められる頻度に焦点を絞るとそのリスクは有意に増加する^{21,22)}と考えられる。従って、本症例のように術後に悪性と診断されるような極めて初期の病変の場合は致し方ないものの、術前に悪性が疑われるような症例においては、腹膜播種のリスクを念頭に入れ、子宮鏡による検査は必要最低限度に留めるべきであると考ええる。

おわりに

子宮内膜ポリープの診断にて子宮鏡下手術を施行後、子宮内膜癌との診断に至ったが適切な追加治療が奏功した2例について報告した。不妊症、不正出血、細胞診異常のスクリーニングには積極的に子宮鏡検査を施行すること、子宮内膜ポリープが子宮鏡にて認められた場合には、積極的に子宮鏡下手術を施行し、悪性であった場合には適切な追加治療を施行する必要があることを痛感した。

本論分の要旨は第20回日本内視鏡外科学会総会(仙台)において発表した。

文 献

- 1) Ben-Arie A, et al: The malignant potential of endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 115(2): pp206-210: 2004
- 2) A. Antunes Jr, et al: Endometrial polyps in pre-and postmenopausal women: factors associated with malignancy. *Maturitas* 57(4): pp415-421: 2007
- 3) Savelli L, et al: Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 188(4): pp927-931: 2003
- 4) Papadia A, et al: The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps: Should every polyps be resected? *Minerva Ginecol* 59(2): pp117-124: 2007
- 5) 高島英世: カラーアトラス、子宮鏡検査、悪性腫瘍(1) 子宮内膜癌、内膜癌の子宮鏡所見、金原出版、pp40-41: 1997
- 6) Ben-Yehuda OM, Kim YB, Leuchter RS: Dose hysteroscopy improve upon the sensitivity of dilatation and curettage in the diagnosis of endometrial hyperplasia or carcinoma? *Gynecol Oncol* 68(1): pp4-7: 1998
- 7) Bedner R, Rzepka-Gorska I: Hysteroscopy with direct biopsy versus dilatation and curettage for the diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in perimenopausal women. *Eur J Gynaecol Oncol* 28(5): pp400-402: 2007
- 8) Ohkawara S, et al: Comparison of endometrial carcinoma coexisting with and without endometrial hyperplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 21: pp573-577: 2000
- 9) 上坊敏子、新井努、海野信也: 産科と婦人科、産婦人科外来マニュアル、13子宮内膜組織診での留意点、診断と治療社、pp1478-1481: 2007
- 10) Giordano G, et al: Postmenopausal status, hypertension and obesity as risk factors for malignant transformation in endometrial polyps. *Maturitas* 56(2): pp190-197: 2007
- 11) Dockerty MB, Lovelady SB, Foust GT Jr: Carcinoma of the corpus uteri in young women. *Am J Obstet Gynecol* 61: pp966-981: 1951
- 12) Crissman JD, et al: Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 57: pp699-704: 1981
- 13) Gallup DG, Stock RJ: Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 64: pp417-420: 1984
- 14) Kaku T, et al: Endometrial carcinoma in woman aged 40 years or younger: a Japanese experience. *Int J Gynecol Cancer* 3: pp147-153: 1993
- 15) Evane-Metcalf ER, et al: Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 91: pp349-354: 1998

- 16) Tran BN, et al: Characteristics and outcome of endometrial carcinoma patients age 45 years and younger. *Am J Clin Oncol* 23: pp476-480: 2000
- 17) Park RC: Principle and practice of gynecologic oncology (et Hoskins WJ, et al), Lippincott Co, Philadelphia: pp663-693: 1992
- 18) Creasman WT, et al: Influence of cytoplasmic steroid receptor content on prognosis of early stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 151: pp922-932: 1985
- 19) Creasman W, et al: Carcinoma of the corpus uteri. *J Epidermiol Biostat* 3: pp35-61: 1998
- 20) Biewenga P, de Blok, Birnie E: Does diagnostic hysteroscopy in patients with stage I endometrial carcinomama cause positive peritoneal washings? *Gynecol Oncol* 93(1): pp194-198: 2004
- 21) Obermair A, et al: Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D&C) versus hysteroscopy and D&C. *Cancer* 88(1): pp139-143: 2000
- 22) Takac I, Zegura B: Office hysteroscopy and the risk of microscopic extrauterine spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 107(1): pp94-98: 2007