子宮原発悪性リンパ腫の2例

—免疫組織学的検討—

西川 俊郎¹⁾, 笠島 武¹⁾, 武雄 康悦¹⁾
 安藤 明子¹⁾, 増田 昭博¹⁾, 河上 牧夫²⁾

1) 東京女子医科大学第二病理学講座

2) 東京女子医科大学病院病理科

(平成3年4月9日受付)
 (平成3年6月4日受理)

Two cases of primary malignant lymphoma of uterus —An immunohistochemical study—

Toshio Nishikawa¹⁾, Takeshi Kasajima¹⁾, Yasuyoshi Takeo¹⁾
 Akiko Andoh¹⁾, Akihiro Masuda¹⁾, and Makio Kawakami²⁾

1) Department of Pathology, Tokyo Women's Medical College

2) Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical College

Malignant lymphoma originating from the uterus is reported extremely rarely. Since Epperson described the first case in 1950, no more than about fifty cases have been reported world wide. Here we report two cases of primary uterine malignant lymphoma diagnosed according to Fox and More's criteria. One of the patients was a 39-year-old housewife who suffered from atypical genital bleeding. Hysterectomy was performed and histological examination revealed malignant lymphoma, diffuse, medium sized. Upon immunohistochemical examination, the tumor cells were positive for several antibodies against B lymphocytes and also for CD74 (LN2). The patient is currently alive and well after surgery. The other patient was an 80-year-old housewife who suffered from abdominal discomfort. Clinical examination revealed abnormal enlargement of the uterus and obstruction of the urinary tract. Eight days after admission, she died of general consumption, and autopsy was performed. The uterus was markedly enlarged with a tumor, which extended to the serosa of the intestine and the peritoneum, involving one lymph node. However, there were no other tumors in other organs examined. Histologically, the tumor cells were distributed diffusely throughout the entire uterine wall and were medium-sized lymphoid cells. Immunohistochemical analysis revealed a B-lymphocyte nature, with positivity for L26, CD20, CD22, CD74 (LN2) and sIgD (surface IgD), but both T lymphocytic and histiocytic markers were negative.

Key words : Malignant lymphoma, Uterus, Immunoperoxidase, Extranodal lymphoma

はじめに

リンパ節外に発生する悪性リンパ腫は本邦ではワルダイエル輪に属する扁桃・口蓋、胃粘膜、皮膚などにみられる。一方、生殖器原発は概して少ないが、殊に子宮に原発する悪性リンパ腫は極めて少ない。今回、手術および剖検によりそれぞれ1例ずつ経験したので、病理組織学的・免疫組織学的検索と文献的検討を加え報告する。

症 例

症例1 39歳主婦で妊娠3回、出産3回。

主訴は性器出血である。既往歴、家族歴にともに著変はない。初潮は13歳で順調に過している。

現病歴：1982年12月23日から出血が続き、1983年1月近医で内膜検査をうけ、悪性リンパ腫の疑いといわれ、検査と治療の為、東京女子医科大学産婦人科を受診し、入院した。

入院時現症と経過：胸腹部に著しい異常はなく、内診上子宮体は前傾前屈、鶏卵卵大であった。付属器は触知されない。表在リンパ節の腫大はなく、肝・脾の腫大も認められない。諸検査では異常はみられなかった。同年1月28日、腹式子宮全摘術および両側付属器摘出術が施行された。術後経過はよく退院、以後外来で経過観察しているが、再発・異常をみない。

摘出標本：子宮は160gで全体に肥大、子宮内膜は厚く、ポリープ様に隆起している部分が底部にみられる(図1)。内膜には小型から中等大の円形のリンパ球のびまん性の増殖がみられ、濾胞様構築はない。腫瘍細胞は核は概ね円形で核質は中等度、円形核からややcleavedな核を持ち、核小体は比較的小さいものが多い。子宮内膜腺は圧排され、正常構築を失い、間質細胞も不明瞭で、筋層表層部に腫瘍の浸潤をみるが筋層の深層までは至らない(図2)。

免疫組織学的検討：パラフィン切片による免疫組織化学・間接法で検討した。症例2を含めて使用した抗血清は表に示したごとくである(表1)。

腫瘍細胞はCD45(LCA), CD74(LN2), L26などのリンパ球膜性状を有し、Bリンパ球の性格を呈した(図3)。腫瘍細胞は胞体にIgM陽性であるがlight

chainはいずれも陰性であった。T細胞のそれであるCD45RO(UCHL1), CD3は反応性に介在するリンパ球に陽性であるが、腫瘍細胞では陰性、CD57(Leu7), LeuM1, EMA, などのモノクローナル抗体に対する反応は陰性、CEA, Lysozyme, Ferritinなどのポリクローナル抗体に対する反応は陰性であった。以上の結果から悪性リンパ腫、びまん性中細胞型、B細胞性と診断した。

症例2 80歳、無職。

主訴は性器出血と下腹部膨満感である。家族歴には脳出血、癌を認めるが詳細は不明。既往歴では74歳で高血圧、75歳で狭心症に罹患している。

現病歴：1989年2月頃から下腹部の腫瘍の存在に自らが付いていたが放置していた。同年2月から約1週間続く血塊の混じった性器出血があった。2月27日に東京女子医大産婦人科受診。内診で成人頭大の腫瘍を認め入院を勧められたが、本人が拒否保留した。同年3月14日再診、状態は変わらなかった。5月8日腫瘍が増大し、臍高部へ腫瘍の上縁が達し、呼吸状態も悪化、緊急入院した。なお表在リンパ節の触知はない。

検査所見：末梢血では強い貧血はなく、入院時白血球は4700/mm³、死亡時11200/mm³で、顆粒球85%で異常リンパ球はない。血清蛋白、蛋白分画に異常ない。LDH、尿素窒素、クレアチニンが上昇している。CA19-9は上昇しわずかにCA125も上昇している。GPT、GOTは正常範囲である。

経過：入院後無尿状態となり、腎後性腎不全の状態で血液透析開始したが、全身衰弱激しく、入院後8日目で死亡。全経過はほぼ1年3カ月と考えられた。剖検に付された。

剖検所見：腹部は膨張し、腹水約1400ml貯溜している。子宮は腫大し小児頭大で外側は粒状隆起があり、腹膜、腸管漿膜にも多数の播種性小隆起をみる。傍大動脈周囲に1個の示指頭大のリンパ節腫脹を認める。子宮内腔は囊胞状拡大し、内腔内に出血性粘稠物質が充満している。子宮壁は全体に白色均質性で出血部は全体に暗赤色を呈している(図4)。腔部は膨化・軟化し、びらんを認める。腹膜、漿膜はやや肥厚している。肝、脾に腫瘍はない。両側の尿管拡張と水腎症があり、肺はうっ血、左肺出血性梗塞

図1 症例1：手術摘出標本でポリープ状の突出した腫瘍が子宮内膜に覆われている（矢印）。

図2 症例1：腫瘍細胞は子宮内膜にびまん性に分布し内膜腺を圧迫している（矢印）。

図3 症例1：腫瘍細胞はややcleavedな核を有している(HE)。右は免疫染色でLN2陽性反応を示している(メチル・グリーン後染色)。3A：×200, 3B：×400

表1 Immunocytochemical and Histochemical Results
on Tumor Cells of the Present Cases
(Indirect Immunoperoxidase Method)

Antibodies Reagents	Case 1	Case 2	Sources of Antibodies
CD 3 (Leu4)	—	—	B-D
CD 4(Leu3a)	—	—	B-D
CD 8(Leu2a)	—	—	B-D
CD 9(IOB2)	nd	+	Immunotech
CD 19	nd	+	Dako
CD 20(B1)	—	—	Coulter
CD 21(C3dR, BU32)	—	—	Dako, Bind-S.
CD 22	nd	+	Dako
CD 23(H107, BU38)	—	—	Dako, Bind-S.
CD 24(BA-1)	nd	+	Hybritech
CD 30(Ki-1, BerH2)	—	—	Dako
CD 40(IOB7)	nd	+/-	Immunotech
CD 45(LCA)	+	+	Dako
CD 45RO(UCHL-1)	—	—	Dako
CD 54(ICAM-1)	nd	+	MBL
CD 74(LN2)	+	+	Seika
CDw 75(LN1)	—	—	Seika
L 26	+	+	Dako
DRC-1	nd	—	Dako
IgM	+	+	Dako
IgG	—	—	Dako
IgD	—	+(s)*	Dako
IgE	—	—	Dako
IgA	—	—	Dako
κ	—	—	Dako
λ	+	—	Dako
Lysozyme	—	—	Dako
Ferritin	—	—	Dako
NSE	—	—	Dako
CEA	—	—	Dako
Al. phosphatase	nd	—	
Anti-mouse Ig	/	/	Amersham Japan
Anti-rabbit Ig	/	/	MBL

B-D: Beckton-Dickinson Co., Dako: Dakopatts Japan.,
Coulter: Coulterclone Japan., Bind-S: Binding Site.,
Seika: Seikagaku Kogyo., Hybritech: Hybritech Inc.,
Immunotech: Immunotech Inc., MBL: Medical Biological Lab.
nd: not done. *: Positive on cell surface.

と消耗が死因と考えられた。

組織学的所見：子宮のほぼ全域にわたり，中等度の大きさの円形腫瘍細胞がびまん性に分布し，子宮

内膜から筋層，さらに漿膜面に達している。核網は比較的明るく核膜は明瞭で分割像もみる。内膜腺は圧迫萎縮しており(図5)，筋層は断裂している。頸

図4 症例2：剖検子宮。子宮は著しく大きくなっており、全層均質的で白く、出血を伴っている。

図5 症例2：腫瘍細胞は子宮内膜から筋層を越えてびまん性に分布し、内膜腺がわずかにみられる(矢印)。腫瘍細胞は中細胞の大きさである。HE
5A：×60，5B：×200

部は全体に腫瘍組織に置換されている。腫瘍細胞は腹膜、腸間膜、腸管漿膜に浸潤した形を呈して分布している。傍大動脈リンパ節にも浸潤の形を認めるが、腫大の程度は軽度であった。組織学にも肝、脾、肺などの実質臓器への浸潤をみなかった。なお、水腎症は腫瘍浸潤にともなう尿管狭窄によるもので直接の死因は肺の浮腫と肺出血性梗塞と考えられた。

免疫組織学的検索：パラフィン切片と剖検時PLP (periodate-lysin-paraformaldehyde) 固定凍結切片で間接法で行った。凍結切片では概ねB細胞系のモノクローナル抗体に対する反応が陽性でCD20(B1), CD45(LCA), L26, CD74(LN2) 陽性で(図6), T細胞のそれは陰性であった。また表面IgM, IgD陽性でMantle zone lymphomaの性格を表出している。なおアルカリフォスファターゼ染色は陰性であった。以上の結果から悪性リンパ腫、びまん型、中細胞性、B細胞性と診断した。

考 按

リンパ節外に原発する悪性リンパ腫はワルダイエル輪に含まれるリンパ組織、胃・腸管、鼻・副鼻腔、皮膚、中枢神経などにみられる¹⁾。一方、生殖器原発は少なく、僅かに乳腺、卵巣、睪丸にみられるが、子宮原発は極めて稀である。文献上最も古い報告例は1879年 Willschanin によるが²⁾、Fox らの後の検索では原発としての証左に欠けるとされている³⁾。Sugarbaker et al⁴⁾は女性生殖器原発の悪性リンパ腫は196例のリンパ腫のうち1例、同様に Rosenberg (1961)⁵⁾では1269例のリンパ腫中5例であったと報告しており、他の報告でも極めてその発生は稀である。子宮原発悪性リンパ腫と診断するために Fox and More³⁾は

1. 初診断時に病変が子宮に局限している。
2. 初検査が子宮以外に病変の存在を示唆しない。
3. 白血球(化)がない。

図6 症例2:免疫染色でCD20(B1), sIgDおよびCD74(LN2)陽性である。PLP固定凍結切片 間接法 メチル・グリーン後染色 6 A, B, C ×400

4. 病変が他に転移しても、初病巣と転移巣の出現の時間差が数カ月以上経ている。

の4点が必要と主張している。彼らはこの診断基準から考えて、それまでの報告例を再検討した結果、1879年から1965年までの報告のうち9例のみが子宮原発の悪性リンパ腫としての位置が与えられた。今回われわれは1879年から1990年までの子宮原発悪性リンパ腫の報告文献をできる限り蒐集したが、Harris⁶⁾の集約的な27例の解析報告⁵⁾、Komakiらの報告⁷⁾を含めても極めて少ない。また、Harrisらの論文を検討したが全てが子宮原発とはいきれない面もあり、明らかに子宮内膜に原因している2例と頸部原発といわれる21例中6例を除くと、やや原発としての論拠に欠けるきらいがある。したがって、現在までの報告はHarrisらの27例全て含めても60例前後と考えられる(表2)。本邦での報告は最近逐次なされており⁸⁾⁹⁾、室月ら¹⁰⁾によればほぼ20例になる

とされるが、著者らの文献上での検索でこれらが全てFoxらの診断基準に合致する臨床上的のデータが不明な点があり、この点は検討の余地を残している。

この点に鑑みてわれわれの2例について検索した。症例1は生検、手術例でFoxらの診断基準の提言に合致し、子宮摘出後数年を経るが健康である。症例2は臨床的には高齢発症、検査所見に乏しく、初発時期も同定し得ない。しかし、末梢血では白血化はない。この症例は剖検の約1週前に腔部生検でリンパ腫が疑われたものの、組織変性が強く確診に至らなかった。剖検では腫瘍はほぼ子宮を主体に占拠し、僅かに漿膜、腹膜に播種がみられるものの、1つのリンパ節に浸潤をみる以外、諸臓器への浸潤がなく、子宮原発と考えられた。

現在までの報告ではHarrisの例では報告時まで5年生存率は75%であり、他の報告でも比較的予後の良い傾向を示している。

形態学的にはHodgkin病の4例^{11)~14)}を除いて、全て非Hodgkin悪性リンパ腫である。濾胞性は少なく、発見時びまん性になっているものが大半である。細胞型は報告者の診断基準に多少の違いがあるが中細胞から大細胞型が多く、少数ながらT細胞性の報告がある¹²⁾。

子宮原発の悪性リンパ腫についての免疫組織学的検討は症例が少ないこととあいまって極めて少ない。著者らは2例について各種のモノクローナルおよびポリクローナル抗体を用いて検討した。

自験例はいずれもびまん性中細胞型で免疫組織学的検索ではいずれもLN2陽性、L26陽性のB細胞の性格を呈し、症例2はsIgD, sIgM陽性のmantle zone cellの性格を表出した。

子宮粘膜では扁桃、消化管粘膜、甲状腺などに比べて、病的状態でもリンパ濾胞の出現頻度は極めて低い。著者らの日常の生検でもそのような傾向を体験している。Wesleyらは子宮粘膜ではリンパ濾胞の出現は稀であるが、閉経前では往々にして出現することがあるとし、この時期での悪性リンパ腫の発生の可能性を示唆している¹⁶⁾。悪性リンパ腫の病理発生についての検索はすでに広範且つ詳細になされている。とくにBリンパ球の性格を有する濾胞性・びまん性リンパ腫がリンパ濾胞から発生することは明らかにされている。リンパ濾胞の出現は抗原や免疫複合体を樹状細胞が捕捉することにはじまる。この現象が子宮内膜では生理的に少ないと考えられなくもない。頸部でのリンパ濾胞の形成が内膜に比し

表2 Reported Cases of Primary Malignant lymphoma of Uterus

Case No.	Age	Site	Histology	Examined with	Author(s)& Year
1.	42	Cervix	RCS	?	Epperson, 1950
2.	36	Endometr.	RCS	Hysterectomy	Walton, 1953
3.	88	Cervix	Lymphosarcoma	Hysterectomy	Walton, 1953
4.	49	Cervix	Lymphosarcoma	Biopsy?	Johnson et al. 1957
5.	44	Cervix	RCS	Hysterectomy	Ober et al. 1959
6.	47	Intramular	RCS	Hysterectomy	Ober et al. 1959
7.	?	Cervix	Hodgkin	Hysterectomy	Reritas 1960
8.	47	Cervix	RCS	Biopsy	Welch et al. 1963
9.	?	?	Hodgkin	Hysterectomy	Nasiell 1964
10.	59	Body	Fol.med.	Hysterectomy	Fox et al. 1965
11.	40	Cervix	RCS	Hysterectomy	Aaro et al. 1966
12.	63	Cervix	RCS	Hysterectomy	Aaro et al. 1966
13.	50	Cervix	RCS	Hysterectomy	Wright 1973
14.	34	Endometr.	RCS arising from Fol.	Local excision	Wright 1973
15.	41	Body	Histiocytic	Hysterectomy	Spagnoli et al. 1981
16.	78	Body	Dif.mix.	Autopsy	Sudo et al. 1983
17.	57	?	T-lymphoblastic	? Autopsy	Zhuravlev 1984
18.	31	Cervix	Dif. lymphoblastic	Bio-& Autopsy	Obwegeser et al. 1984
※19-40.					Harris et al. 1984
41.	43	Cervix	Dif. large	Biopsy	Komaki 1984
42.	38	Cervix	Dif.large	Biopsy	Komaki 1984
43.	38	Cervix	Dif. med	Biopsy	Komaki 1984
44.	35	Body	Hodgkin NS	Hysterectomy	Hung et al. 1985
45.	25	Body	T-lymphoblastic	Bio-& Autopsy	Cunningham 1986
46.	46	Body	Dif. large	Bio-& Autopsy	Maeda et al. 1988
47.	26	?	Hodgkin MC	Laparotomy	Raggio et al. 1988
48.	43	Cervix	?	Biopsy	Gabor et al. 1989
49.	65	Body	Fol. mix	Biopsy	Kuhn et al. 1989
50.	85	Cervix	Dif. med	Hysterectomy	Murozuki 1989
51.	14	Body	Burkitt	Laparotomy	Erwautu 1989
52.	39	Endometr.	Dif. med	Hysterectomy	Present case 1991
53.	80	Body	Dif. med	Bio-& Autopsy	Present case 1991

RCS: Reticulum cell sarcoma, Fol.: Follicular lymphoma, Dif.: Diffuse lymphoma, Endometr.: Endometrium, med.: medium sized, mix.: mixed cell.

※21 cases of primary uterine lymphoma (19 cases cervix origin and 2 cases body origin) were reviewed in Cancer vol. 53.⁹⁾

て多いということと頸部発生の悪性リンパ腫が Harris らの症例（頸部19例，体部2例）を含めみると頸部に発生する症例が統計的にみて多いことから，このような免疫現象の存在がひきがねとみる可能性もある。一方，Tリンパ腫の報告例も少なくとも2例をみるが，この点についての検索は不明であ

る。ウイルスとの関連が考慮されるが，子宮での解析はなされていない。子宮原発悪性リンパ腫は症例が少なく，また，原発を決定しえる根拠（前述）を充足する症例は他の節外リンパ節のそれと多少こととなり，臨床的にも病理学的にも充分検討することが必要である。

なお症例1の要旨は日本産婦人科学会関東支部会で和田順子講師によって発表されたもので(日産婦関東連会報88号61頁),この症例の検索の機会を与え

られた和田順子先生に御礼申し上げます。本論文製作に御協力下さった教室の今出恵美子氏と深澤哲雄,渡邊満宏両技師に深謝します。

文

献

- 1) 須知泰山, 本告 匡, 長谷川かをり, 尾山 淳: 節外性リンパ腫の病理学的特徴, 病理と臨床 4 : 475-479 1986
- 2) Willschänin P: Arch Gynäk 14: 164-168 1879 文献 3 より引用
- 3) Fox H, More JRS: Primary malignant lymphoma of the uterus. J Clin Path 18: 723-728 1965
- 4) Sugarbacker ED, Craver IF: Lymphsarcoma. A study of 196 cases with biopsy. J Amer med Ass 115: 112-117 1940
- 5) Rosenberg SA, Diamonf HD, Craver IF: Lymphsarcoma. A review of 1296 cases. Medicine (Baltimore) 40: 31-84 1961
- 6) Harris NL, Sculy RE: Malignant lymphoma and granulocytic sarcoma of the uterus and vagina. A clinicopathologic analysis of 27 cases. Cancer 53: 2530-2545 1984
- 7) Komaki R, Cox JD, Hansen RM, Gunn WG, Greenberg M: Malignant lymphoma of the uterus cervix. Cancer 5: 1699-1704 1984
- 8) 須藤淳一, 朝倉康景, 石川 哲, 迫田秀治, 有正修道, 小林敏成, 佐藤博道, 伊藤慈秀: 寒冷凝集素症を伴った子宮原発悪性リンパ腫の1例, 日内会誌 72: 430-437 1983
- 9) Maeda T, Kamegai H, Mori H: Malignant lymphoma presenting as initial symptom in the uterus. Case report. Br J Obstet Gynecol 95: 1195-1197 1988
- 10) 室月 淳, 矢崎士郎, 早川澄夫, 山下 徹, 高橋克朗: 子宮腔部原発 malignant lymphoma の1例, 癌の臨床 35: 1716-1720 1989
- 11) Retikas DG: Hodgkin's sarcoma of the uterus. Report of a case. Am J Obstet Gynec 80: 1104-1107 1960
- 12) Nasiell M: Acta cytol (Philad) 8: 6 1964 文献 4 から引用
- 13) Hung LHY, Kurtz DM: Hodgkin's disease of the endometrium. Arch Pathol Lab Med 109: 952-953 1985
- 14) Raggio ML, Bostrom SG, Harden EA: Hodgkin's lymphoma of the uterus presenting as refractory pelvic inflammatory disease. A case report. J Reprod Med 33: 827-830 1988
- 15) Cunningham D, Gilchrist NL, Lee FD, Haxton M, Hepeston A, Forrest G, Soukop M: T-cell lymphoblastic lymphoma the uterus complicated by chlamydia of trachomatis pneumonia. Postgr Med J 62: 55-57 1986
- 16) Weseley AC, Berrigan MV: Reticulum cell sarcoma of the vagina. Obstet Gynecol 11: 192-195 1958