

[原著]

子宮原発中胚葉性混合腫瘍

——自験4症例と本邦報告例の文献的考察——

石毛英男* 長尾孝一** 丸山孝士*
 上野哲夫* 鈴木通也*** 増田武***
 将基面誠*** 吉原暉文***

(昭和55年3月10日受付)

要 旨

WHO 分類に該当する子宮原発の中胚葉性混合腫瘍の自験4例を報告するとともに、本邦報告例54症例を加えた58例の組織型、及びその予後との関係を考察した。自験4例は、57~69歳で発症し、閉経後7~22年を経過している。術前に診断のついた症例は、1例のみであった。本邦報告例58例の組織型をまとめると、上皮性成分としては、腺癌が51例(88%)、類表皮癌が12例(21%)、未分化癌が6例(10%)であり、非上皮性成分としては、未分化肉腫が37例(64%)、横紋筋肉腫が15例(26%)、軟骨肉腫が13例(22%)、平滑筋肉腫が8例(14%)、線維肉腫が8例(14%)、骨肉腫が3例(5%)であった。

本腫瘍の予後は、一般に悪く、1年生存率は、41%、5年生存率は、7%であった。類表皮癌を含む症例の予後がことに悪く、14%が1年以上生存しているのにすぎず、一方、非上皮性成分として、横紋筋肉腫を含む例の予後が悪く、22%であった。予後の良いものとしては、軟骨肉腫を含む例で、56%が1年以上生存した。

組織発生については、自験例の1例に、癌腫細胞と肉腫細胞との間に、類似性がみられたことから、本腫瘍が、ミューラー管起源の多分化能をもつ中胚葉性成分より発生したとする説を支持したい。

Key words: mesodermal mixed tumor, uterus, Müllerian mixed tumor.

はじめに

子宮原発の中胚葉性混合腫瘍(mesodermal mixed tumor)は、きわめて悪性の経過をとる比較的稀な疾患である。組織学的には、WHOの分類によると、癌と肉腫が併存し、かつ、肉腫が異所性要素を含むものと定義されている。

本邦において、本腫瘍として発表されているものは、90例を超すが、そのうち組織像が明確で、癌と肉腫の共

存を確認しえたのは、54例である。

最近、我々は、子宮体部に発生した本症4例を経験したので報告し、文献的考察を加えたい。

症 例

一般臨床所見：1972年より1979年の間に、当センターで経験した自験4例の臨床的所見を Tab. 1 に示した。これらの患者の年齢は、57~69歳で、閉経後7年~22年を経過して、発生している。妊娠2~9回、分娩2~7回。

* 千葉県がんセンター研究所病理研究部 ** 千葉大学医学部第1病理学教室 *** 千葉県がんセンター婦人科
 HIDEO ISHIGE, KOICHI NAGAO, KOSHI MARUYAMA, TETSUO UENO, MICHIIYA SUZUKI,
 TAKESHI MASUDA, MAKOTO SYOOGIMEN, TERUFUMI YOSHIHARA: Mesodermal mixed
 tumor of the uterus —Report of 4 cases review of the literature—

* Department of Pathology, Chiba Cancer Center Research Institute, Chiba 280. ** First Department of Pathology, School of Medicine, Chiba University, Chiba 280. *** Department of Gynecology, Chiba Cancer Center Hospital, Chiba 280.

Received for publication, March 10, 1980.

Table 1. Clinical findings.

case no.	age	grav.	para.	yrs. since menopause	chief complaints	clinical diagnosis	therapy	prognosis
1. A.S.	62	2	2	13	genital bleeding	carcinoma corporis uteri	simple hysterectomy with bilat. adn. chemotherapy	died (5 months)
2. G.O.	69	7	4	19	genital bleeding	carcinoma cervicis uteri (II b)	radiotherapy chemotherapy	died (18 months)
3. C.N.	57	9	7	7	genital bleeding	mesodermal mixed tumor	radical hysterectomy with bilat. adn. radiotherapy	living (10 months)
4. A.K.	64	6	5	22	genital bleeding	carcinoma corporis uteri	radical hysterectomy with bilat. adn. radiotherapy	living (7 months)

と多く、主訴は、4例とも性器出血であった。臨床診断は、内膜掻爬、または、子宮頸部細胞診で行われている。症例1は、細胞診でパパニコロー、クラスV、内膜掻爬で、高分化腺癌、症例2は、子宮頸部細胞診で、パパニコロー、クラスV、組織診で、中分化類表皮癌、症例3は、細胞診で、パパニコロー、クラスV、内膜掻爬で、mesodermal mixed tumor、症例4は、細胞診で、パパニコロー、クラスIV、組織診で、類表皮癌と診断された。術前に、診断のついたのは、症例3のみであった。

手術及び剖検所見：症例1は、子宮単純摘除術十両側付属器摘除術が、症例3、4は、広汎子宮全摘除術十両側付属器摘除術が行われている。症例2は、子宮頸癌(II b)として照射療法が行われている。症例1(手術例：O-3265)：腹腔に280 mlの血性腹水があり、肝表面、腸間膜、ダグラス窩、子宮膀胱窩に、粟粒大～大豆大の播種性転移が認められた。また、右腋窩リンパ節にも、転移が認められた。手術により原発巣と思われる子宮の全摘除を行ったが、腫瘍の完全摘除は出来ず、腫瘍の残存が認められた。原発腫瘍は弾性軟で、子宮体部後壁に基底を有し、子宮腔を充たす、10×7×4.5 cmの、ポリープ状の腫瘍で、剖面では、全体に多彩で充実性の灰白色の部分と、その間に混在する赤褐色の部分からなり、壊死が認められた。また、それら腫瘍組織内には、粘稠な軟骨を思わす組織や骨組織が混在していた(Fig. 1)。

症例2(A-79021)：剖検された症例で、前述の如く、子宮頸癌(II b)の診断で手術はせず、放射線治療のみを行っている。癌腫局所の放射線治療後、18カ月で死亡し、病理解剖が、施行された。病変の主座は、腫大した子宮で、放射線治療の影響のために、全体は、壊死性で、小腸及び大腸と瘻形成が認められた。その周囲は、強い化膿性骨盤腹膜炎を呈していた。両側尿管は、共に、腫瘍の浸潤のために、子宮頸部に近い部分で狭窄を

起こし、両側腎には、高度の水腎症の所見が認められた。強い壊死におちいった子宮の剖面では、子宮頸部より体部にかけて、13×12×10 cmの大きさの出血と壊死を伴った腫瘍塊が認められた。腫瘍組織は柔らかく、一見肉腫様で、散在性に軟骨様組織の介在が認められた。腫瘍は、骨盤リンパ節、後腹膜リンパ節、腸間膜、膀胱、両側肺(結節多数)、腸管、腹膜、肝(結節多数)、両側尿管と、広範囲に転移し、小腸は、骨盤臓器とのゆ着による通過障害を呈していた。

症例3(手術例：O-4324)：腹水なく、子宮以外の臓器には、腫瘍の転移は、認められなかった。腫瘍は、症例1と同様、子宮体部後壁に基底を有する。ポリープ状の、5×6×4 cmの腫瘍で、ほとんど子宮腔を充たしていた。しかし、剖面は、症例1に比較して硬かった。

症例4(手術例：O-4567)：症例3と同様、子宮以外の臓器には、著変は、認められなかった。腫瘍は、7×4.5×4 cm、弾性軟で、子宮体部後壁より、有茎性に子宮腔内を充たすものであった。

組織所見：組織は、多種類の癌腫及び肉腫成分よりなっていた。例えば、症例1では、異型性の強い、核質に富む核を有する腺癌の組織像と、ときに2核性を示す異型性の強い軟骨細胞と、軟骨基質とからなる軟骨肉腫の像と、紡錘形細胞からなる線維肉腫の像とが混在していた(Fig. 2)。症例2では、部分的に角化傾向の認められる中等度に分化した扁平上皮癌と、これに混在して軟骨肉腫がみられ、ある部分では、類骨形成の傾向の強い、骨肉腫の所見も認められた(Fig. 3)。転移巣においても、ほぼ同様の所見を示していた。症例3では、腺癌とこれに混在する卵円形から紡錘形、あるいは、円形の比較的大きな好酸性の原形質をもった、横紋筋肉腫様細胞、及び、特別な構造及び分化を示さない、未分化肉腫と考えられる細胞の増生が認められた(Fig. 4)。症

Table 2. Histological findings.

histological elements	case no.			
	1	2	3	4
epithelial				
adenocarcinoma	+		+	+
epidermoid carcinoma		+		+
adenoacanthoma				+
anaplastic carcinoma				+
non-epithelial				
chondrosarcoma	+	+	+	+
osteosarcoma		+		+
rhabdomyosarcoma	+			+
fibrosarcoma	+	+	+	
leiomyosarcoma			+	
anaplastic sarcoma	+	+	+	+
unclassified sarcoma	+			

例4では、未分化肉腫と軟骨肉腫の混在が認められた (Fig. 5)。しかし、癌腫の組織像を示す細胞と、肉腫の組織像を示す細胞との間には、一部で形態学的類似性が認められた (Fig. 6)。

これらの観察された組織型をまとめると Tab. 2 に示す如く、癌腫としては、腺癌、類表皮癌、腺棘細胞腫、未分化癌があり、そのうち腺癌が3例に、類表皮癌が2例にみられた。肉腫としては、軟骨肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、線維肉腫、平滑筋肉腫、未分化肉腫と多様であるが、軟骨肉腫及び未分化肉腫を示す組織型は全例にみられた。なお、未分化癌及び未分化肉腫の鑑別は、銀染色によった。

治療及び予後：治療については、いまだ手術以外有効なものはないといわれているが、当センターの4症例では、Tab. 1 に示すような治療が行われた。化学療法は、MFC (マイトマイシン, 5Fu, キロサイト) 及びアドリアマイシンの投与を行い、放射線治療は、ラルストロン及びリニアック X線照射が行われている。

予後については、症例1は手術時すでに子宮以外の臓器に転移があり、術後5カ月で死亡している。症例2は、子宮頸癌 (II b) の診断のもとに放射線治療を行っており、治療後18カ月で死亡している。症例3及び4は、手術時、子宮以外の臓器への転移はなく、それぞれ、術後10カ月、7カ月経過した、今もなお、特別な所見なく健在である。

考 察

Mesodermal mixed tumor は、その組織学的表現型

から、carcinosarcoma, Müllerian mixed tumor, mixed heterologous mesenchymal sarcoma, mixed mesenchymal sarcoma, combined mesenchymal sarcoma などと、種々の名称で呼ばれている。

1975年、WHO の分類委員会が、その定義 (Tab. 3) を明確にし、最近では、一般に認められている。

臨床的事項に関しては、勝部ら²⁾によると、本邦における症例年齢分布は、平均57.2歳で、89.5%は、閉経後発生している。外国においても、本邦における場合とほぼ同様の傾向で、60歳前後で閉経後に多く発症するというものが多い^{3,4)}。

肉眼像に関しては、Chuang ら⁵⁾ が詳しく述べているが、2~8 cm (平均4.7 cm) の大きさで、その80%は、ポリープ状を呈し、色は淡赤色から灰白色で、しばしば、壊死巣、出血巣を伴うとされている。我々の4例にも、上記一般臨床事項、肉眼像とほぼ同様の傾向が認められた。

Tab. 4 は、我々が集め得た、本邦54例に自験4例を

Table 3. WHO classification of Müllerian mixed tumor (1975)¹⁾

a. Carcinosarcoma	A malignant neoplasm having an admixture of carcinoma and sarcoma. The sarcoma does not contain heterologous elements and is undifferentiated.	
b. Mesodermal mixed tumor	A malignant tumor with an admixture of carcinoma and sarcoma, the latter containing heterologous elements.	

Table 4. Histological findings in 58 cases.

histological elements	No. of cases	(%)
epithelial		
adenocarcinoma	51	(88)
epidermoid carcinoma	12	(21)
anaplastic carcinoma	6	(10)
adenoacanthoma	5	(9)
non-epithelial		
anaplastic sarcoma	37	(64)
rhabdomyosarcoma	15	(26)
chondrosarcoma	13	(22)
liomyosarcoma	8	(14)
fibrosarcoma	8	(14)
osteosarcoma	3	(5)
unclassified sarcoma	6	(10)

加えた58例の組織型をまとめたものである。それらを整理すると、上皮性成分では、腺癌が51例(88%)で大部分を占め、ついで類表皮癌が12例(21%)、未分化癌が6例(10%)であった。一方、非上皮性成分では、未分化肉腫37例(64%)、横紋筋肉腫15例(26%)、軟骨肉腫13例(22%)で、以下 Tab. 4 に示す如くであった。我々の症例でも、上皮性成分の形態表現としては、ほぼ同様の傾向が認められたが、非上皮性成分では、軟骨肉腫が全例に、線維肉腫が3例にみられたことは特異的といえる。Tab. 5 は、文献上にみられた組織型と予後との関係を示したものである。ただし、本腫瘍58例の1年生存率は、41%、5年生存率は、7%で、非常に予後の悪い疾患であるため、1年生存率で比較した。すなわち、上皮性成分として、類表皮癌をもつ症例の予後が悪く、7例中1例(14%)しか生存しているに過ぎず、一方、非上皮性成分として、横紋筋肉腫を含む例の予後が悪く、1年生存率は、9例中2例(22%)であった。予後の良いものとしては、軟骨肉腫を含む例で、9例中5例(56%)が1年以上生存した。外国においても、Symmonds ら⁹⁾は、軟骨を含むものは予後が良く、横紋筋を含むものは、予後が悪いと述べている。これは、本論文の結果と良く一致している。

また Chuang ら¹⁰⁾や、Mortel ら¹¹⁾は、組織型所見より、腫瘍の拡がりの程度が、もっとも予後を左右する因子であるとしている。例えば、腫瘍が子宮内に限局した例では、13例中4例(31%)が、5年以上生存し、子外に波及した12例中には、生存例はなかったと、報告している⁹⁾。我々の例でも手術時、子宮外に拡がっていた症例1は、5カ月で死亡しており、子宮内に限局していた症例3、4では、いずれも現在健在である。

本腫瘍の組織発生については、従来、胎生中胚葉組織遺残説、及びミューラー管中胚葉起源説があったが、前者については、月経という現象のため、30~40年間、子宮内膜は、周期的に激しく、脱落、再生をくりかえすので、胎生期組織が残存することは、不可能であるとして、現

在否定的である。後者についても、2通りの意見がある。1つは、Silverberg ら⁹⁾の主張する如く、ミューラー管より発生する癌腫と、その間をうずめる間葉性細胞より発生する肉腫との同時発生説である。その根拠として、電顕的に本腫瘍を検索した結果、basic stromal cell と malignant chondrocytes の間に移行像はみられるが、癌腫と肉腫には、移行像はみられないという所見をあげている。Rubin⁹⁾は、腫瘍細胞の組織培養による研究から、癌腫の性格をもった細胞と、肉腫の性格をもった細胞とは、全く異なった2種類の細胞から発生し、その両者の間には移行像及び中間型が、みられなかったと述べて、Silverberg の同時発生を支持している。もう一つの考えは、Norris ら¹⁰⁾、Bartsich ら¹¹⁾によるもので、ミューラー管中胚葉に由来する子宮内膜間質は、多分化能をもち、上皮性細胞と、非上皮性細胞に分化するとする説である。同時発生説に関しては、何らかの因子が、はたして同時に、上皮及び非上皮を癌化させるかどうかという点で疑問が残る。自験例の1例には、上皮性成分と非上皮性成分との形態学的類似性が認められた点から、Norris ら¹⁰⁾のいう如く、多分化能をもつ、ミューラー管起源の中胚葉性成分が、何らかの因子により、腫瘍化し、それがさまざまなタイプの癌腫及び肉腫を形成するのではないかと思われる。

誘因については、従来、既応の放射線治療との関連性を示唆する報告が多数なされている。Bartsich ら¹¹⁾は、21例中8例に、Krupp ら¹²⁾は、51例中2例に、放射線治療の既応ありとしている。陳ら¹³⁾によると、放射線治療後、子宮の悪性腫瘍が発生した例は、その発生までの期間が、1~18年であり、平均10年であるという。我々の症例で放射線治療を受けた例は、治療後18カ月経過して、病理学的に診断されている。しかし、本腫瘍は、術前に診断がつきにくいいため、放射線治療前における本腫瘍の存否については確証がない。さらに、放射線療法の多様化にもかかわらず、本腫瘍の発生が今日なお稀なことから、放射線を誘因とすることには疑問が残る。ま

Table 5. Histological types and prognosis.

histological type	No. of patients	No. of survivors over 1 yr.	1 yr. survival rate (%)
adenocarcinoma	25	11	44
epidermoid carcinoma	7	1	14
chondrosarcoma	9	5	56
rhabdomyosarcoma	9	2	22
fibrosarcoma	5	2	40
leiomyosarcoma	4	2	50

た代謝性変化が、本腫瘍の発生に関与するのではないかという考えもある。例えば、Williamsonら¹⁴⁾は、48例の患者に、肥満41.7%、高血圧31.3%、糖尿病10.4%であったとしている。我々の症例では、高血圧が症例2、3に、糖尿病が症例2にみられた。未だ誘因として確かなものはないが、放射線のみならず妊娠、分娩、外因性エストロゲンの影響、慢性炎症疾患、真菌症などの既応を幅広く考慮し、その組織発生を解明する必要があると考えている。

SUMMARY

Four cases of mesodermal mixed tumor of the uterus were presented with a clinicopathological review of 54 cases reported in the Japanese literature.

Epithelial elements seen in tumor tissues of these 58 cases consisted of adenocarcinoma (51 cases; 88%), epidermoid carcinoma (12 cases; 21%), and anaplastic carcinoma (6 cases; 10%).

As non-epithelial elements, anaplastic sarcoma (37 cases; 64%), rhabdomyosarcoma (15 cases; 26%), chondrosarcoma (13 cases; 22%), leiomyosarcoma (8 cases; 14%), fibrosarcoma (8 cases; 14%), and osteosarcoma (3 cases; 5%) were observed.

Prognosis of patients with tumors that contained epidermoid carcinoma or rhabdomyosarcoma was poorer than that of patients with tumors with elements of other histological types. The one-year survival rate was 14% in cases with epidermoid carcinoma and 22% in cases with rhabdomyosarcoma. By contrast, prognosis of patients with tumors that contained chondrosarcoma was better, the one-year survival rate being 56%.

Essential similarities between carcinoma cells and sarcoma cells as observed in one of our cases were in favor of the theory that multipotential mesodermal cells of the Müllerian duct may be possible origin of this neoplasm.

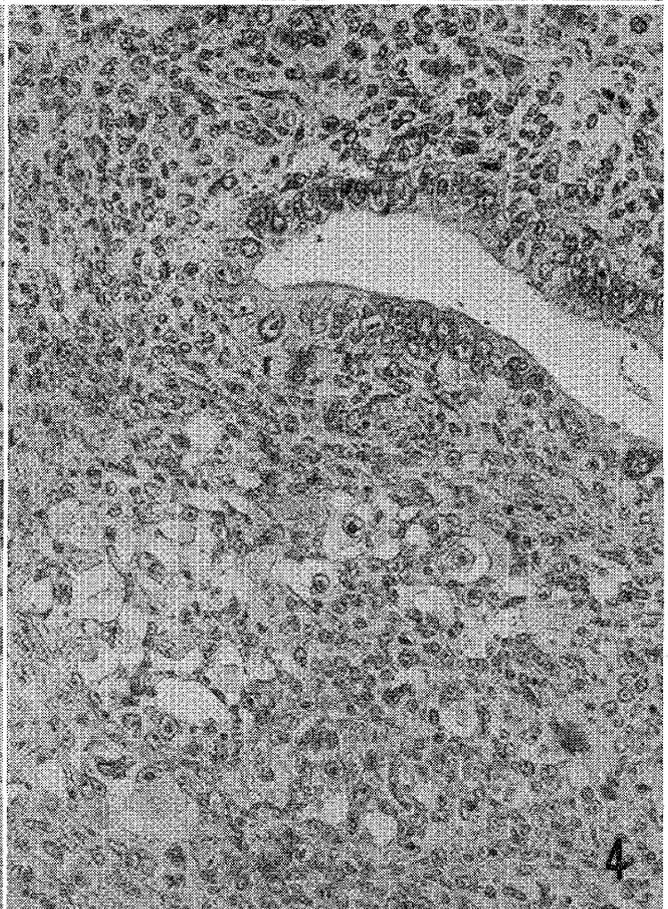
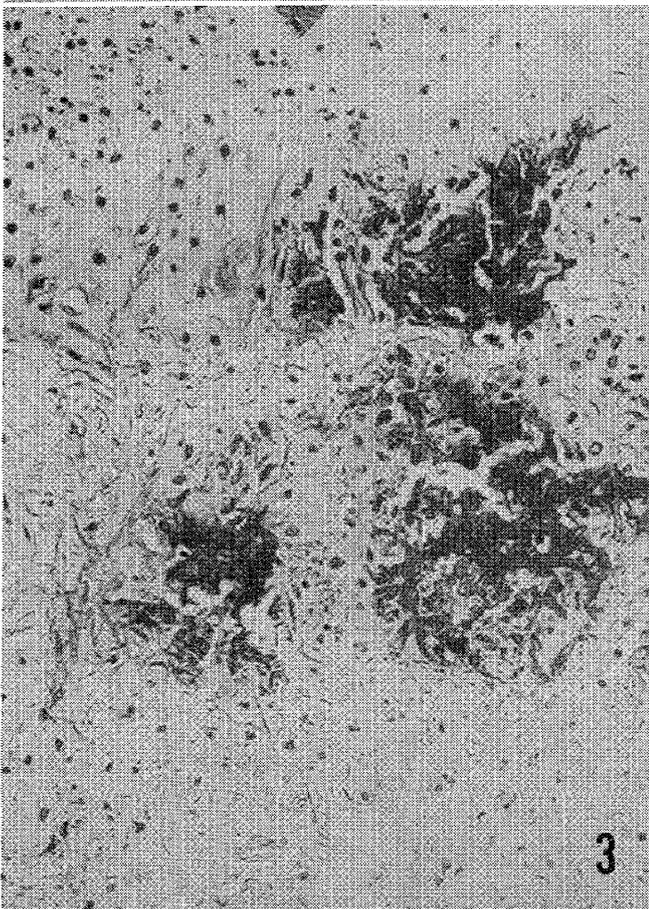
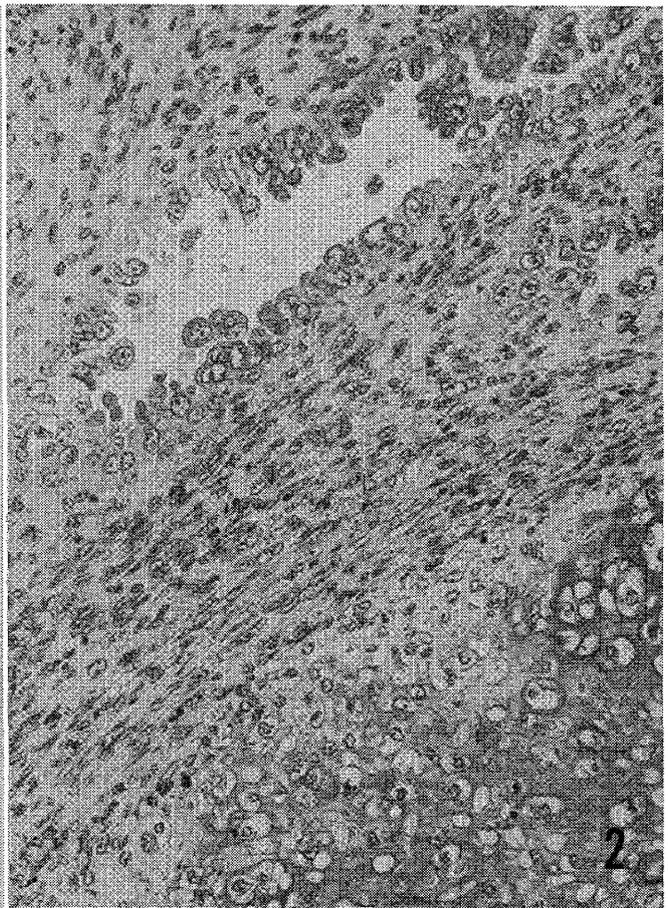
文 献

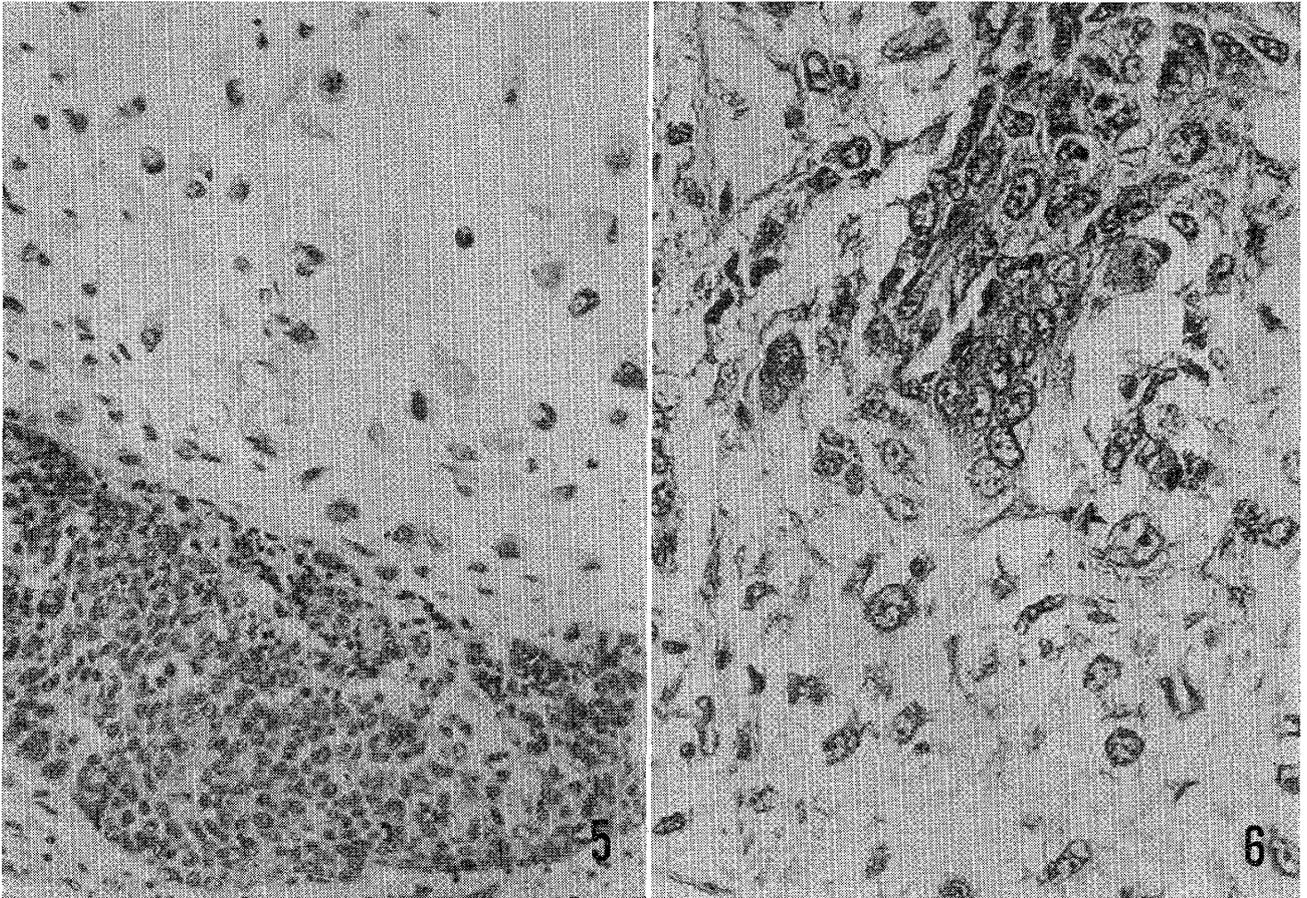
1) Poulsen, H.E. and Taylor, C.W.: International histological classification of tumors No. 13. Histological typing of female genital tract tumors. p 69, W.H.O., Geneva. 1975.

- 2) 勝部泰裕, 青木陽一郎, 江川健士, 宮岡繁樹, 井原俊彦, 松浦博夫: 転移巣において異所性分化を示した子宮体部 Müllerian mixed tumor の1剖検例. 癌の臨床 **23**, 1360-1366, 1977.
- 3) Norris, H.J. and Taylor, H.B.: Mesenchymal tumors of the uterus. *Cancer* **19**, 755-766, 1966.
- 4) Saksela, E., Lampinen, V. and Procope, B. J.: Malignant mesenchymal tumors of the uterine corpus. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **120**, 452-460, 1974.
- 5) Chuang, J. T., van Velden, D.J.J. and Graham, J.B.: Carcinosarcoma and mixed mesodermal tumor of the uterine corpus. Review of 49 cases. *Obstet. Gynec.* **35**, 769-780, 1970.
- 6) Symmonds, R.E., Dockerty, M.B.: Sarcoma and sarcoma-like proliferations of the endometrial stroma. *Surg. Gynec. Obstet.* **100**, 232-240, 1955.
- 7) Mortel, M., Koss, L. G., Lewis, J. L., and D'Urso, J. A.: Mesodermal mixed tumors of the uterine corpus. *Obstet. Gynec.* **43**, 248-252, 1973.
- 8) Silverberg, S. G.: Malignant mixed mesodermal tumor of the uterus. An ultrastructural study. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **110**, 702-712, 1971.
- 9) Rubin, A.: The histogenesis of carcinosarcoma (mixed mesodermal tumor) of the uterus as revealed by tissue culture studies. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **77**, 269-274, 1959.
- 10) Norris, H. J., Roth, E. and Taylor, H. B.: Mesenchymal tumors of the uterus, II. A clinical and pathologic study of 31 mixed mesodermal tumors. *Obstet. Gynec.* **28**, 57-63, 1966.
- 11) Bartsch, E.G., O'Leary, J.A., Moore, J.G.: Carcinosarcoma of the uterus. *Obstet. Gynec.* **30**, 518-523, 1967.
- 12) Krupp, P. J., Sternberg, W. H., Clark, W. H., ST. Romain, M. J., and Smith, R. C.: Malignant mixed Müllerian neoplasms (mixed mesodermal tumors). *Amer. J. Obstet. Gynec.* **81**, 959-969, 1961.

13) 陳 焯堂, 山田 喬, 佐藤豊彦, 関 智己, 岡本一也, 土井久平, 藤森 勲, 田村 潤: 特異な病理学的形態を示す子宮癌肉腫の1例. 日本臨床細胞学会雑誌 15, 196-204, 1976.

14) Williamson, E. O., Christopherson, W. M.: Malignant mixed Müllerian tumors of the uterus. *Cancer* 29, 585-592, 1972.





- Fig. 1 A cross-section of the uterus, containing mesodermal mixed tumor (case 1).
 Fig. 2 Histologic feature showing areas of adenocarcinoma, chondrosarcoma and fibrosarcoma (HE, $\times 100$, case 1).
 Fig. 3 Co-existence of chondrosarcoma and osteosarcoma (HE, $\times 100$, case 2).
 Fig. 4 An area consisting of adenocarcinoma, rhabdomyosarcoma and anaplastic sarcoma (HE, $\times 100$, case 3).
 Fig. 5 Anaplastic sarcoma growing around chondrosarcoma (HE, $\times 200$, case 4).
 Fig. 6 Transitional types between carcinoma cells and sarcoma cells are seen (HE, $\times 400$, case 4).