

妊娠初期の流産によって判明した 子宮体癌合併妊娠の保存的加療後に健児を得た 1 例

長屋 陽平・高石 清美・曳野 耕平・内山美穂子・南 星旭
西村 典子・月原 悟・申神 正子・金森 康展

総合病院山口赤十字病院 産婦人科

Successful delivery following conservative treatment of a pregnancy with endometrial cancer diagnosed at miscarriage in early pregnancy

Yohei Nagaya・Kiyomi Takaishi・Kohei Hikino・Mihoko Uchiyama・Ouk Nam Sung
Noriko Nishimura・Satoru Tsukihara・Masako Sarugami・Yasunobu Kanamori

Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Yamaguchi Hospital

近年、子宮体癌の罹患率と死亡数はいずれも増加傾向にあるが、妊娠に合併することは非常に稀である。今回、われわれは、妊娠初期流産の子宮内容物の摘出標本によって診断された若年子宮内膜癌症例を経験したので報告する。症例は27歳1妊未産女性である。自然周期で妊娠成立したが、近医で胎状奇胎が疑われたため、当院へ紹介となった。初診時、最終月経から妊娠10週1日で不正出血を伴い、経腔超音波断層法で子宮内腔に不整な嚢胞性病変が認められた。胎状奇胎を否定できない所見であり、血中hCGは29,200mIU/mlであった。その後、胎児の発育がみられず、稽留流産の診断で妊娠11週0日に流産手術を施行した。摘出標本の肉眼所見では絨毛成分が確認され、病理組織学的所見においては、少量の絨毛組織と、内膜腺の篩状構築を含めた構造異型を呈する腺管が認められ、高分化型類内膜癌の診断に至った。骨盤造影MRI検査で筋層浸潤を疑う所見は認められず、CTでリンパ節腫大や遠隔転移はみられなかった。本人と家族の強い妊孕性温存の希望から、術後23日目よりmedroxyprogesterone acetate (MPA) による黄体ホルモン療法を開始した。黄体ホルモン療法を6か月施行後の子宮内膜搔爬術では摘出検体に悪性所見を認めず、2周期のLEP投与後に妊娠許可とし、その2か月後に自然排卵周期にタイミング療法で妊娠成立した。40週6日で経腔分娩で健児を出産し、その半年後も再発なく経過良好である。若年、高黄体ホルモン環境下でも子宮体癌を合併することがあり、特に経腔超音波断層法で通常と異なる所見を呈する場合には、病理組織学的検索を実施することが重要である。また子宮体癌合併妊娠については報告が少なく、今後の更なる症例の蓄積が望まれる。

Endometrial cancer associated with intrauterine pregnancy is rare. The authors report a case of endometrioid carcinoma discovered in a patient who underwent dilatation and curettage (D&C) after spontaneous abortion. A 27-year-old woman (gravida 1, para 0) experienced abnormal vaginal bleeding and exhibited irregular cystic uterine lesions found on transvaginal ultrasonography at 10 weeks' gestation. Her human chorionic gonadotropin level was 29,200 IU/L, and she was diagnosed with spontaneous abortion. D&C was performed and pathology revealed well-differentiated endometrioid carcinoma. In addition, magnetic resonance and computed tomography imaging were used to diagnose endometrial cancer stage IA, grade G1. Wishing to remain fertile, the patient was administered oral high-dose medroxyprogesterone acetate for 6 months. Repeat D&C was performed at 3 months and 6 months, and pathological analysis revealed no evidence of disease. Two months after treatment, the patient became pregnant with timing therapy and delivered at 40 weeks' gestation. Six months after delivery, there was no recurrence. If transvaginal ultrasonography yields abnormal findings, endometrial cancer may be associated even at a young age with no risk; as such, as many miscarriage specimens as possible should be submitted for detailed pathological analysis.

キーワード：子宮体癌合併妊娠、経腔超音波断層法、黄体ホルモン療法

Key words: endometrial carcinoma with pregnancy, transvaginal ultrasonography, progestin therapy

緒 言

先進諸国における悪性腫瘍と妊娠の合併症例は、1964年の2,000妊娠に1例から2000年の1,000妊娠に1例と増加傾向ではあるが稀である¹⁾。そのうち、妊娠を機に診

断されるものとしては子宮頸癌、ついで卵巣癌が多い。一方で、妊娠中に子宮体癌と診断される症例は極めて稀である。

今回、われわれは、流産の摘出標本を契機に診断された若年子宮内膜癌に対して保存的加療を行い、その後に

健児を得た症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例は27歳、1妊0産の既婚女性である。既往歴に特記事項はなく、家族歴は母方曾祖父に胃癌がある。乳癌、大腸癌、ならびに子宮体癌の家族歴はなかった。喫煙や飲酒歴はない。初経は11歳で、月経周期は28日で整、月経困難症や不正出血は認めなかった。今回、自然周期で妊娠に至り、最終月経より妊娠9週0日に近医を受診した。受診時の経腔超音波断層法で胎状奇胎が疑われたため、妊娠10週1日に当院を紹介初診となった。初診時の身体所見としては身長 157cm、体重 46kg、BMI 18.7kg/m²であった。腹部は軟、骨盤双合診では子宮は超鶏卵大、圧痛は認めなかった。不正出血を伴い、経腔超音波断層法で子宮内腔に胎囊様構造物と共に周囲に不整な囊胞性病変がみられたが胎児成分は認められなかった(図1)。血液検査所見では血中hCGは29,200mIU/mlであった。

その後も外来で嚴重管理していたが、経腔超音波断層法で胎児成分を認めず、稽留流産の診断で妊娠11週0日に手動真空吸引法による子宮内容除去術を施行した。摘



図1 初診時経腔超音波断層法所見

子宮内腔に胎囊様構造物と共に周囲に不整な囊胞性病変がみられた。胎児成分は認められなかった。

出検体の肉眼所見としては、2.0mmを超える水腫様の囊胞性病変はなく、脆弱な腫瘍性病変や明らかな癌腫を疑う病変は認めなかった。病理組織学的所見は、トロフォブラストの異常増殖はみられず、少量の絨毛成分とともに内膜腺の篩状構築を含めた構造異型を有する腺管が認められ、類内膜癌(grade 1相当)の診断であった(図2)。術後に骨盤造影MRI検査を施行したところ、筋層浸潤や明らかな遺残病変の所見はなく、CT検査では明らかなリンパ節腫大や遠隔転移はみられなかった(図3)。以上の検査所見から子宮体癌 IA期(grade 1相当)と診断した。

本人と家族の強い妊孕性温存の希望から、術後23日目よりmedroxyprogesterone acetate (MPA)による黄体ホルモン療法を開始した。治療開始から2か月半後の子宮内膜掻爬術の病理組織診では悪性所見はなく、さらに3か月後の効果判定目的の子宮内膜掻爬術の病理組織診でも悪性所見は認められなかった。加療は6か月間行い、その後に低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬



図3 骨盤部MRI検査(T2強調矢状断像)
明らかな筋層浸潤は認められなかった。

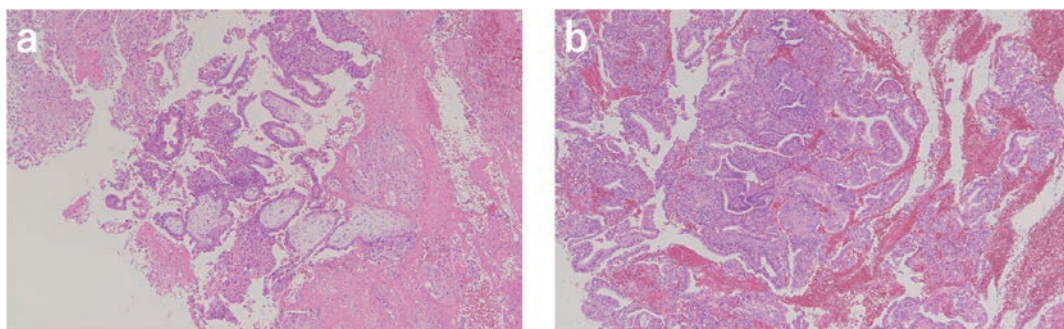


図2 病理組織学的所見(HE染色×100)

- a: 少量の妊娠初期の絨毛成分を認める。
b: 内膜腺の篩状構築を含めた構造異型を呈する腺管が認められる。

を2周期投与した後に妊娠許可とした。2か月後に自然排卵周期にタイミング療法で妊娠成立し、妊娠経過は順調であった。40週6日に誘発分娩にて経膈分娩に至り3,310gの男児を出産した。児のApgarスコアは10（1分値）/10（5分値）であった。子宮体癌の診断時より、妊孕性温存しても分娩後には子宮摘出が望ましいことを本人と家族に説明しており、分娩後にも再度、同様に説明したが、本人と家族から、現在経過良好であり、第2子の妊娠を強く希望されたため、再発リスクを十分に説明した上で3か月毎の子宮内膜細胞診と経膈超音波断層法で厳重経過観察の方針となった。分娩後半年経過後も、再発兆候はみられていない。

考 察

子宮体部悪性腫瘍の2018年の世界全体の罹患率は8.4人/10万人、罹患数は38万人で、女性のがんでは6番目に多く、死亡数は9万人である²⁾。本邦における子宮体癌は年間約16,000人が罹患し、約2,600人が死亡している。年齢別罹患数ならびに罹患率は増加傾向であり、20-39歳の罹患数は15年前に比して約2.5倍、罹患率は約4倍となっている³⁾。

悪性腫瘍と妊娠の合併症例は1964年の2,000妊娠に1例から2000年の1,000妊娠に1例と増加傾向であり、これは出産年齢の上昇によるものと不妊治療の普及により卵巣刺激や排卵誘発によって高エストロゲン環境とその維持が子宮体癌の発生率の増加に寄与しているという報告はあるが⁴⁾、これについては一定の見解は得ていない。妊娠中に診断される悪性疾患は妊娠初期に子宮頸部細胞診が実施されていることもあり、子宮頸癌が最多で

ある。Sekine et al.の報告によると、悪性疾患合併妊娠227例のうち、子宮頸癌は162例（71.4%）と最も多く、子宮体癌はわずか2例（0.9%）であった¹⁾。われわれが渉猟し得た文献から、これまで妊娠第1三半期に報告された妊娠に合併する子宮体癌の症例は23例で、そのうち16例は自然流産となっている（表1）⁵⁻⁷⁾。流産を契機に診断された子宮体癌症例のうち、20代は4例のみで、本症例は3番目に若年となる。また報告された23例のうち18例は不正出血を認めており、本症例も同様に持続する不正出血を伴い、子宮内には経膈超音波断層法では不整な嚢胞性病変があり典型的な所見とは異なっていた。また子宮体癌合併妊娠として報告された症例の多くが、肥満や多嚢胞性卵巣症候群、Lynch and Cowden Syndromeのような遺伝性疾患、ならびに高齢などのリスクファクターを有さなかったとされている⁸⁾。本症例でも既存の報告と同様に明らかなリスクファクターを認めなかった。

本症例においては、摘出検体の病理組織学的検索にて正常子宮内膜組織が確認できたことから、初期の局所的な子宮体癌が先に存在しており、別の正常子宮内膜部分に着床した可能性がある。それにより不正出血を高率に合併し、子宮体癌により子宮内環境が正常妊娠とは異なっていたと推測される。経膈超音波断層法で非典型的な所見を呈する場合には、流産や中絶症例においても、胞状奇胎や本症例のように子宮体癌を合併している可能性があるので病理組織学的検査に提出が必要である。

また高用量MPA療法は妊孕性温存希望の類内膜癌grade 1相当の子宮体癌症例にとって、本邦で推奨されている唯一の保存的治療法である⁹⁾。しかしながら再発

表1 妊娠第1三半期に流産または人工妊娠中絶により子宮体癌と診断された症例

報告者	年齢	主訴/症状	週数/時期	診断	Stage/Grade	治療	経過	文献
Schumann et al.	43	不正性器出血	妊娠10-12週	稽留流産	IB, G1	TAH + BSO	治療後1年8か月間再発なし	5
Westmann et al.	40	不正性器出血	妊娠第1三半期	稽留流産	IA, G1	TAH + BSO	不明	5
Karlen et al.	21	不正性器出血	妊娠6-8週	稽留流産	IA, G1	TAH	治療後6か月間再発なし	5
Sandstrom et al.	37	不正性器出血	妊娠8-10週	人工妊娠中絶	IA, G1	TAH + BSO	治療後2年6か月間再発なし	5
Zirkin et al.	42	不正性器出血	妊娠第1三半期	不明	IB, G1	TAH + BSO	不明	5
Suzukiet al.	30	不正性器出血	妊娠7週	稽留流産	IB, G2	TAH + BSO	治療後5年間再発なし	5
Pulitzer et al.	33	不正性器出血	妊娠第1三半期	稽留流産	IA, G1	TAH + BSO	治療後3か月間再発なし	5
Carinelli et al.	40	無月経	妊娠第1三半期	人工妊娠中絶	IA, G1	rep D&C	治療後6か月間再発なし	5
Hoffmann et al.	35	なし	妊娠8-9週	人工妊娠中絶	IA, G2	TAH + BSO	不明	5
Orlov et al.	42	不正性器出血	妊娠9週	稽留流産	IA, G1	TAH + BSO	不明	5
Schneller et al.	26	無月経	妊娠5週	人工妊娠中絶	IA, G1	rep D&C	治療後7か月間再発なし	5
Kovacs et al.	35	不正性器出血	妊娠7週	稽留流産	IB, G1-G2	BRT + TAH + BSO + RT	治療後1年間再発なし	5
Schammel et al.	38	不妊	妊娠9週	稽留流産	IA, G1	rep D&C	治療後4年10か月間再発なし	5
	41	不正性器出血	妊娠13週	稽留流産	IA, G1	TAH+BSO	治療後4年間再発なし	5
	29	なし	妊娠9-10週	稽留流産	IA, G1	不明	不明	5
	34	不正性器出血	妊娠13週	稽留流産	IA, G1	PGT + D&C, TAH + BSO	治療後1年間再発なし	5
Victoriano et al.	不明	不正性器出血	妊娠第1三半期	稽留流産	不明	不明	不明	5
Ayhan et al.	44	不正性器出血	妊娠5週	稽留流産	IA, G1	TAH + BSO + OMT + IND	不明	5
Vaccarello et al.	35	不正性器出血	妊娠9週	稽留流産	IA, G1	TAH + BSO	不明	5
Hannuna et al.	39	なし	妊娠9週	稽留流産	IA, G1	PGT + D&C	治療後1年6か月間再発なし	5
Zhou F et al.	40	不正性器出血	妊娠8週	稽留流産	IA, G1	rep D&C	不明	6
	33	不正性器出血	妊娠9週	稽留流産	IA, G1	rep D&C	治療後4か月間再発なし	6
Rizzuto et al.	29	不正性器出血	妊娠7週	稽留流産	IA, G1	PGT + D&C	治療後4年間再発なし 治療後に分娩	7
本症例	27	不正性器出血	妊娠11週	稽留流産	IA, G1	PGT + D&C	治療後1年8か月間再発なし 治療後に分娩	

TAH : total abdominal hysterectomy, BSO : bilateral salpingo-oophorectomy, rep : repeat, D&C : dilatation and curettage, RT : radiation therapy, PGT : progestin therapy
IND : lymph node dissection, OMT : omentectomy

率も高く、根治的手術加療に変更を余儀なくされる症例も少なくない。本症例でも若年で未妊であることから、治療についてはMPA療法を希望されたが、高黄体ホルモン環境下で合併する子宮体癌について黄体ホルモン抵抗性の可能性があり¹⁰⁾、今後の再発に関して慎重にフォローする必要があると考える。

本症例はMPA療法後に妊娠成立し、分娩後も再発なく、初回治療開始から20か月経過後も経過良好である。子宮体癌合併妊娠については診断後にほとんどが手術加療をされており、本症例を含めてMPA療法により保存的加療を行ったものは3例であった。そのうち2例は20か月以上再発なく妊娠し生児を獲得できていることから、妊娠子宮から偶発的に発見された若年女性の類内膜癌grade 1相当の早期子宮体癌症例においては、診断後に保存的管理をすることができる可能性が示唆される。

結 語

今回、われわれは流産を契機に子宮体癌の診断に至るも、保存的加療後に正期産で健児を得た症例を経験した。子宮体癌合併妊娠については報告が少ないが、今後さらなる症例の蓄積が望まれる。

謝 辞

本症例の病理組織所見について、貴重なご助言を賜りました熊本大学病院病理診断科 三上芳喜先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Sekine M, Kobayashi Y, Tabata T, Sudo T, Nishimura R, Matsuo K, Grubbs BH, Enomoto T, Ikeda T. Malignancy during pregnancy in Japan: an exceptional opportunity for early diagnosis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18: 50.
- 2) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424.
- 3) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(全国がん登録). 2020, https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html. [2020.11.05]
- 4) Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, Trivella M, Sotiraki M, Mavromatis I, Psaltopoulou T, Skalkidou A, Petridou ET. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer-a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 105-123.
- 5) Hannuna KY, Putignani L, Silvestri E, Pisa R, Angioli R, Signore F. Incidental endometrial adenocarcinoma in early pregnancy: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 1580-1584.
- 6) Zhou F, Qian Z, Li Y, Qin J, Huang L. Endometrial adenocarcinoma in spontaneous abortion: two cases and review of the literature. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 8230-8233.
- 7) Rizzuto I, Nicholson R, Dickinson K, Juang HJ, MacNab W, Rufford B. A case of incidental endometrial adenocarcinoma diagnosed in early pregnancy and managed conservatively. *Gynecol Oncol Rep* 2019; 28: 101-103.
- 8) Vaccarello L, Apte SM, Copeland LJ, Boutselis JG, Rubin SC. Endometrial carcinoma associated with pregnancy: a report of three cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 118-122.
- 9) 日本婦人科腫瘍学会編. 子宮体がん治療ガイドライン2018年版. 東京: 金原出版, 2018; 169-172.
- 10) Risberg B, Grøntoft O, Westholm B. Origin of carcinoma in secretory endometrium—a study using a whole-organ sectioning technique. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 32-41.

【連絡先】

長屋 陽平
総合病院山口赤十字病院産婦人科
〒753-8519 山口県山口市八幡馬場 53-1
電話: 083-923-0111 FAX: 083-925-1474
E-mail: n.yohei00000416@gmail.com