現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020年，pp.383-388

子宮峡部と内膜に同時多発しリンチ症候群と診断された子宮体癌の一例

中西　美恵・矢野　友梨・谷　佳紀・堀口　育代・永坂　久子・高田　雅代・米澤　優

香川県立中央病院　産婦人科

Synchronous uterine endometrial carcinoma arising at both isthmus and endometrium, diagnosed as Lynch syndrome: A case report

Yoshie Nakanishi・Yuri Yano・Yoshinori Tani・Ikuyo Horiguchi
Hisako Nagasaka・Masayo Takata・Masaru Yonezawa

Department of Obstetrics and Gynecology, Kagawa Prefectural Central Hospital

子宮体癌のうち，腫瘍が子宮体下部（LUS: lower uterine segment）から頸部上部にかけて限局して存在することが肉眼的に明らかなものが，子宮峡部癌と定義される。子宮峡部癌はリンチ症候群との関連が知られている。発生部位の特徴から，腫瘍の進展方向によっては子宮頸部癌との鑑別が必要になる。症例は43歳。不正性器出血を自覚していた。子宮頸部細胞診で腺癌と，子宮内膜生検で類内膜癌grade 3 と診断された。MRI画像診断では子宮体癌ⅠA期と子宮頸癌ⅠB1期の重複癌と考えられ，広汎性子宮全摘，両側付属器切除，骨盤・傍大動脈リンパ節廓清，大網部分切除術を実施した。手術標本から子宮頸部病変の発生部位を詳細に検討した結果，子宮峡部癌と診断した。若年発症であること，同時多発子宮体癌の一方は子宮峡部癌であること，血縁にリンチ症候群関連腫瘍である大腸癌や子宮癌の発症者がいることをふまえて本人の同意を得たうえで，DNAミスマッチ修復遺伝子タンパクの免疫組織化学染色検査を実施した。その結果MSH2の遺伝子変異が疑われ，さらにgerm line mutation を検索してリンチ症候群と確定診断し，関連腫瘍のサーベイランスを開始するにいたった。

Uterine carcinoma of the lower uterine segment (LUS) is a malignant uterine tumor arising between the uterine anatomical internal os and histological internal os. Previous studies have indicated an association with Lynch syndrome. Uterine carcinomas arising within the LUS must be differentiated from cervical carcinoma, depending on the direction of tumor growth.
A 43-year-old woman was admitted to our hospital with abnormal genital bleeding. Grade 3 endometrioid carcinoma was detected on endometrial biopsy. On magnetic resonance imaging, two discontinuous tumors were observed, sized 4 cm in the uterine cavity and 33 mm in the uterine cervix, respectively. The clinical diagnosis was double cancer, with uterine corpus cancer (T1aN0M0), and cervical cancer (T1b1N0M0). We performed radical hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, and pelvic and para-aortic lymphadenectomy. Histopathological examination showed that the cervical tumor was endometrial cancer arising in the LUS. In this case, a family history of Lynch syndrome (LS)-related tumors and juvenile onset were observed. Therefore, we performed immunohistochemical staining of the DNA mismatch-repair (MMR) gene, which was positive. Therefore, with the consent of the patient, germline LS genetic testing was performed and germline MSH2 gene mutation diagnosed. The patient was started on surveillance for LS-associated tumors.

キーワード：子宮峡部，子宮体癌，リンチ症候群
Key words：lower uterine segment (LUS)，endometrial carcinoma, Lynch syndrome

緒　　言

子宮体癌のうち，腫瘍が子宮体下部（lower uterine segment: LUS）から頸部上部にかけて限局して存在することが肉眼的に明らかなものが，子宮峡部癌と定義される[1)]。子宮峡部は，「子宮体部と頸部の移行部に相当し，解剖学的内子宮口と組織学的内子宮口の間」と定義されている[2)]。その発生部位の狭さから，腫瘍の進展方向によっては子宮頸部癌との鑑別が求められる。

子宮峡部癌の頻度は全子宮体癌の３～3.5％と報告されており，リンチ症候群（Lynch syndrome: LS）との関連が知られている[1)]。

今回我々は，子宮頸部癌との鑑別を要した同時多発子宮体癌の一例を経験したので報告する。

症　　例

患者：43歳１ヶ月　女性
主訴：血性帯下
妊娠分娩歴：３妊３産
月経歴：初経14歳　持続/周期：７日/25～28日　整順

既往歴：なし
嗜好歴：喫煙歴22年間　受診の１年前から禁煙，機会飲酒
家族歴：大腸癌（父：52歳発症，父方叔父：50歳代発症），子宮癌（父方叔母：40歳代後半発症，部位不詳），膀胱癌（父方祖父：64歳死亡），肺癌（母方叔父：54歳死亡）
現病歴：２～３ヶ月前からの血性帯下を主訴に近医を受診。子宮頸部細胞診でclassV，adenocarcinoma，子宮頸管腺由来を考える悪性細胞との所見結果であり，子宮頸管癌または子宮体癌疑いに対する精査加療目的に当科紹介となった。
初診時現症：身長164.5cm，体重48kg，BMI 17.74
内診所見：子宮体部・子宮腟部ともやや大きく，両側付属器に腫大は無かった。
腟鏡診：中等度の腟部びらんを認めた。
経腟超音波断層法：子宮内腔２cm大腫瘤と子宮頸管内２～３cm腫瘤を認め，両者に連続性は認めなかった（図２）。
病理学的検査
　子宮腟部細胞診（腟部の擦過。頸管内ではない）：NILM
　子宮内膜組織診：既存の子宮内膜とともに，充実性から一部腺腔形成を示す異型細胞の増殖を認め，部分的に扁平上皮への分化がみられた。免疫組織化学染色（免染）では，ER陽性，vimentin一部陽性，p16少量陽性であり，Endometrioid carcinoma, Grade（以下，Gと略す）３と診断した（図１）。
血液検査所見：腫瘍マーカーは，CA125：31U/ml，CA19-9：13U/ml，CEA：2.1ng/ml，SCC：1.1ng/mlと，いずれも基準値範囲内だった。
画像検査
　MRI所見：子宮体部内腔に１/２未満の筋層浸潤を伴う40mm大の腫瘤と，子宮頸部に限局する33mm大の腫瘤を認めた。腫瘤はともにT2WI中間信号を呈し拡散制限を伴っていた。子宮頸部を超える浸潤は認めなかった。両側外腸骨リンパ節は８～９mm径で指摘された（図２）。
　PET/CT所見：子宮体部にSUVmax 18.58の，子宮頸部にSUVmax 17.58のFDG集積を認めた（図２）。両側外腸骨リンパ節へのFDG集積はSUVmax ２～３だった。
臨床経過：子宮体癌（類内膜癌G3）ＩA期（T1aN0M0）と子宮頸部腺癌ＩB1期（T1b1N0M0）との重複癌と術前診断し，広汎性子宮全摘・両側付属器切除・骨盤リンパ節廓清・傍大動脈リンパ節廓清・大網部分切除術を実施した。
摘出物病理組織診断と所見（図３）：
①子宮体部病変：Endometrioid carcinoma with squamous differentiation, G2, 筋層浸潤１/２未満，脈管侵襲なし，pT1a（充実性や篩状，不整管状構造を示すEndometrioid carcinomaの増殖を認め，扁平上皮

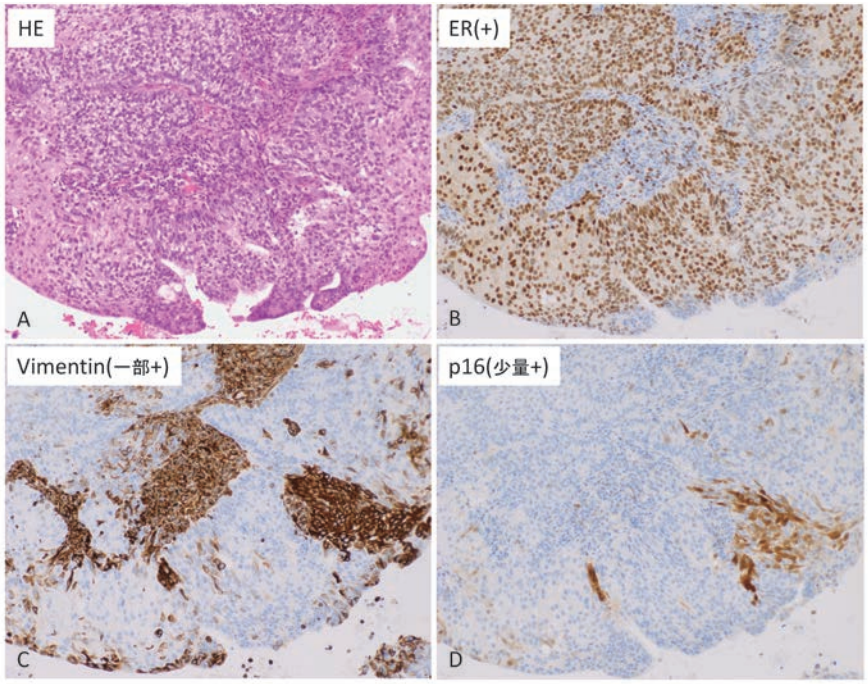

図１　子宮内膜組織診　病理組織画像と免疫組織化学染色（×100）
A）HE染色　endometrioid G3
B）ER　陽性
C）vimentin　一部陽性
D）p16　少量陽性

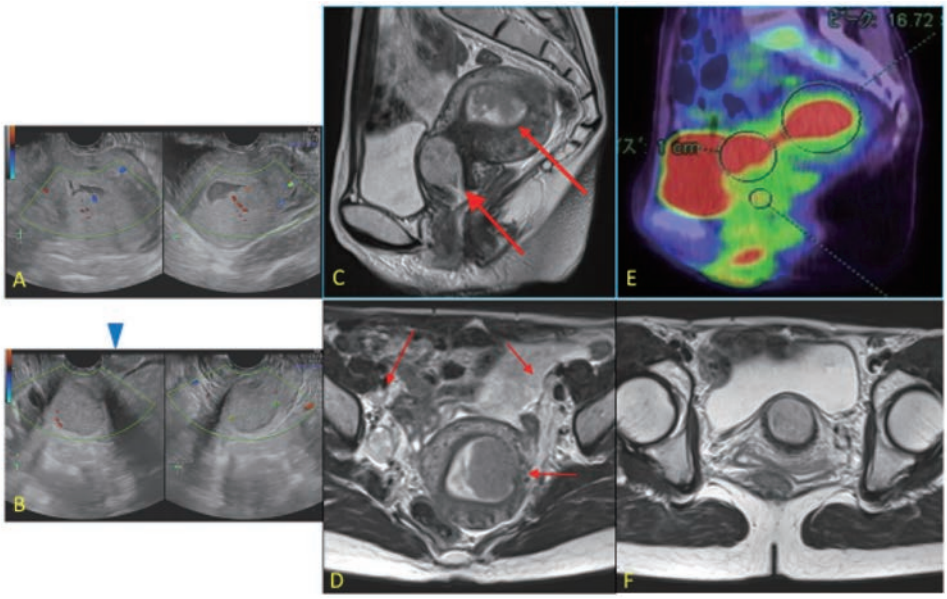

図２　経腟超音波検査，MRIとPET/CT画像

A）超音波検査画像　　子宮体部　左側壁から内腔へ突出する腫瘤
B）超音波検査画像　　子宮頸部　頸管内に発育する腫瘤（青矢印：外子宮口）
C）MRI T2WI 矢状断　子宮体部内腔腫瘤と，頸部の腫瘤
D）MRI T2WI 水平断　子宮体部筋層浸潤像と，わずかに腫大した両側外腸骨リンパ節
E）PET/CT 矢状断　　子宮体部腫瘤と頸部腫瘤へのFDG集積
F）MRI T2WI 水平断　stromal ringに断裂なし

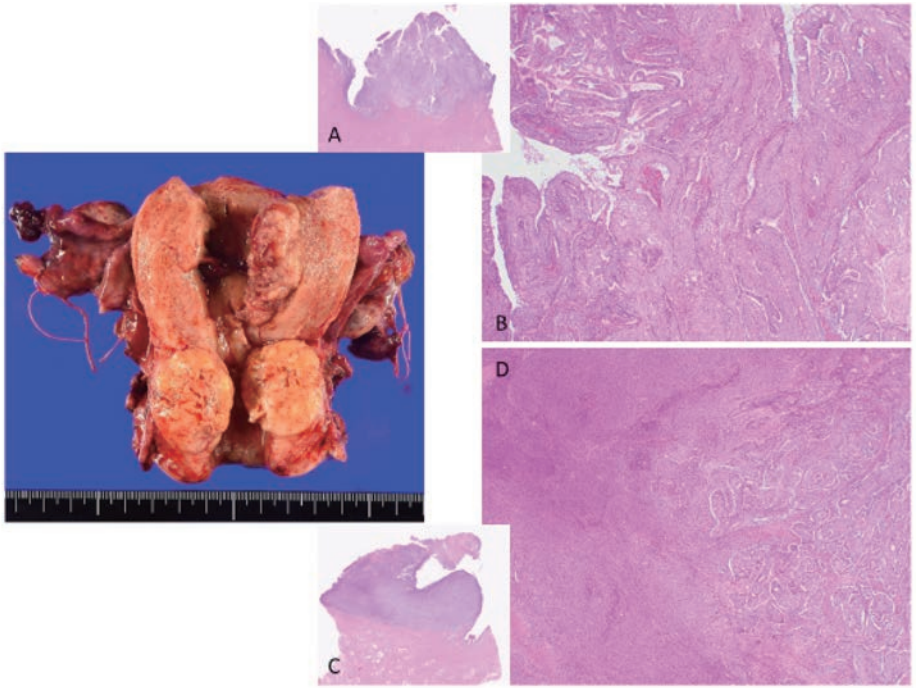

図３　摘出標本と病理組織所見

左）体部の淡褐色腫瘍と頸部の黄白色腫瘍との間に連続性を認めない
A）体部腫瘍（HE，ルーペ像）
B）体部腫瘍（HE，×20）類内膜癌G2
　篩状，不整管状構造を示す。扁平上皮への分化を認める。
C）頸部腫瘍（HE，ルーペ像）
D）頸部腫瘍（HE，×20）類内膜癌G3
　大部分を占める充実部と，一部に篩状，管状構造を認める。

化生を示す領域が多く含まれる。）

②子宮頸部－峡部病変：Endometrioid carcinoma, G3（図４）

頸部筋層浸潤１/２以上，傍組織浸潤なし，腟壁浸潤なし，脈管侵襲なし（高度な壊死を伴い，充実性や一部篩状，管状構造を示す異型細胞の増殖を認める，低分化なAdenocarcinoma。免染は，ER陽性，p16一部陽性，p53少量陽性（wild type），CEA陰性。G3相当のEndometrioid carcinoma。）

頸部－峡部病変と体部病変との間に連続性を認めなかった。リンパ節転移や付属器と大網への転移も認めず，腹腔洗浄細胞診は陰性だった。

以上より，子宮頸部－峡部病変の組織型は類内膜癌と診断されたが，子宮頸部腺癌なのか子宮内膜癌なのか，局在診断が必要となった。切り出し標本で腫瘍の無い切片でのHE染色像を詳細に検討し，子宮内膜腺管と子宮頸管腺および峡部腺管を同定した（図５）。その結果，子宮頸部－峡部病変は子宮峡部癌であり（図６），子宮体部癌ⅠA期，pT1aN0M0，類内膜癌G2と子宮峡部癌Ⅱ期，pT2N0M0，類内膜癌G3の同時多発癌と診断した。

頸部間質浸潤を伴う類内膜癌G3は再発高リスク群に分類されるため，術後補助化学療法としてTC（PTX：180mg/m^2，CBDCA：AUC=６）療法を３コース実施した。根治手術から１年経過し，無再発生存中である。

一方，43歳と若年発症であること，子宮峡部癌の診断，LS関連癌の家族歴から，LSの可能性を強く疑っていた。治療終了後，遺伝カウンセリングを経て本人の同意を得た上で，腫瘍組織のMLH1，MSH2，MSH6，PMS2 の免染を行った。子宮体部と峡部いずれの腫瘍組織でもMSH2とPMS2の発現が消失していた（図７）。このためgerm line mutationについても検索し，MSH2病的変異を確認した。LSとしてのサーベイランスを開始している。

考　　案

子宮内膜は病理学的にuterine corpus proper（UC）とlower uterine segment（LUS）の二つの領域に区別されている。子宮体癌は多くの場合子宮体部や底部（UC）の内膜から発生する。一方，子宮体癌のうち，腫瘍が子宮体下部（LUS）から頸部上部にかけて限局して存在していることが肉眼的に明らかな場合，子宮峡部癌と定義される。その頻度は３～3.5％と報告され，稀である[1]。

子宮峡部は解剖学的内子宮口と組織学的内子宮口の間[2]という狭い領域で，組織学的には，表層上皮および腺上皮に２種類の細胞，円柱上皮と線毛上皮が存在し，繊維状の間質を有するのが特徴である[3][4]。

本症例では，切り出し標本で腫瘍のない切片のHE染色像を詳細に検討し，子宮頸管腺の上端すなわち組織学的子宮口と，内膜腺が始まる部位すなわち解剖学的内子宮口を同定し，その間の約1.5mmの子宮峡部を同定することができた（図５）。摘出子宮で組織学的内子宮口の高さを示すと図６の黄色線となるため，子宮頸部の腫瘍は子宮峡部にまたがって発育しており，子宮峡部癌と診断するに至った。

子宮峡部癌は腫瘍の進展に伴い，子宮体癌の頸部浸潤や子宮頸部癌との鑑別が必要になる。

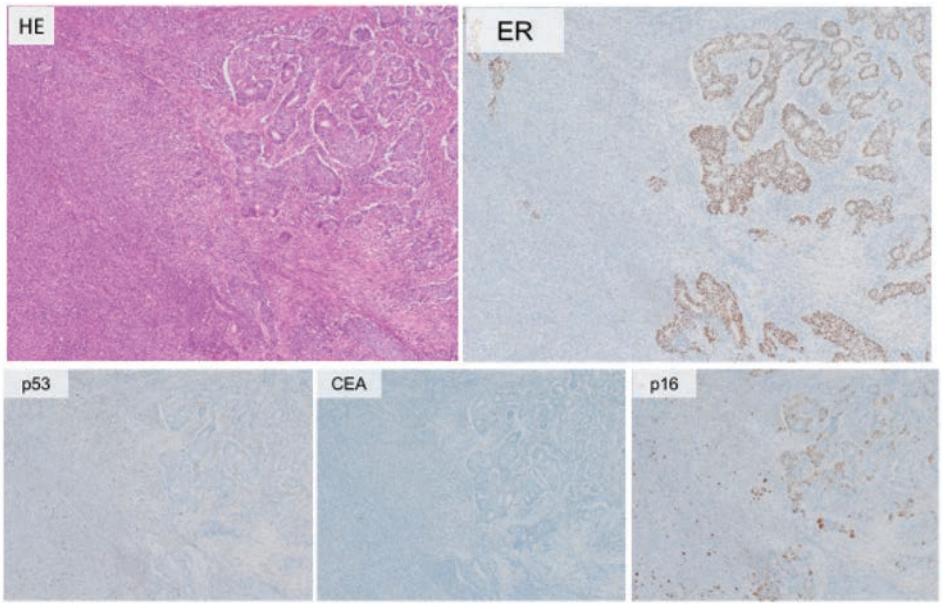

図４　子宮頸部腫瘍の病理組織画像と免疫組織化学染色（×40）
腺管形成部：ER（＋），p53（Wild type），CEA（－），p16（一部＋）
充実部　　：ER（－），p53（Wild type），CEA（－），p16（一部＋）
類内膜癌の所見として矛盾しない

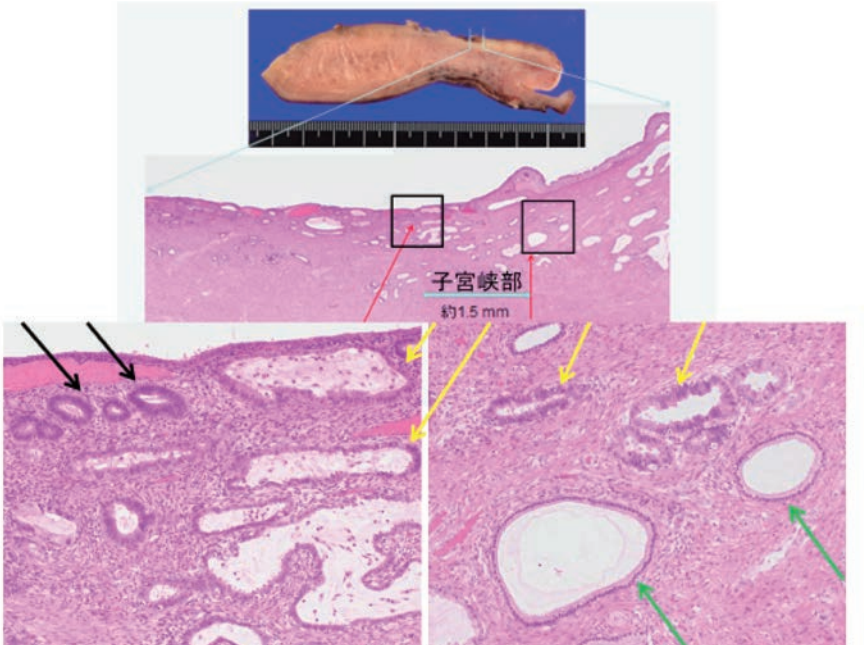

図５　摘出標本における子宮峡部の同定
黒矢印：内膜腺管（粘液に乏しい高円柱上皮）
黄矢印：峡部の腺管（線毛をもつ細胞が混在している）
緑矢印：頸管腺（粘液を有する高円柱上皮）
頸管腺上端と内膜腺下端の間の約1.5mmの幅を子宮峡部と同定した

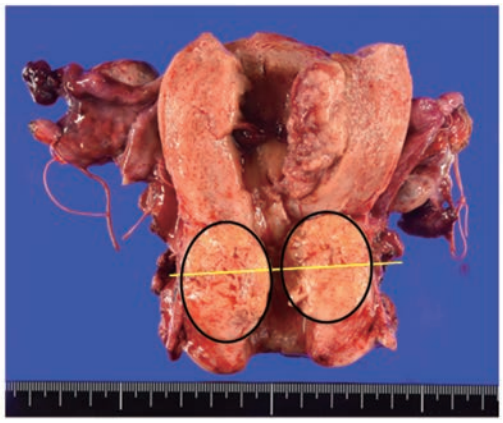

図６　摘出標本
組織学的内子宮口の位置（黄色の線）と子宮峡部腫瘍（黒丸）

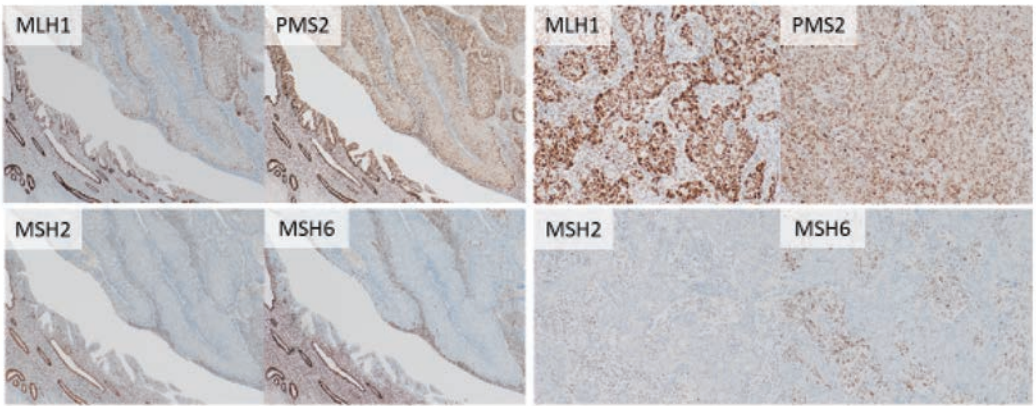

図７　ミスマッチ修復蛋白の免疫組織化学染色
左）体部腫瘍　　右）峡部腫瘍
いずれもMSH2・MSH6蛋白の欠失を認めた

子宮峡部癌の組織型と分化度について，Westin et al.は77.1％が類内膜癌で，そのうちG3は22％だったと報告している[5]。蜂須賀はレビューの中で類内膜癌が主体であり，自験例でG3は58％だったと報告している[3]。

一方，子宮頸部類内膜癌は，子宮頸部に発生する子宮内膜腺に類似する腫瘍腺管で構成される腺癌で，頸部腺癌全体の５％未満を占めるに過ぎない。子宮頸部の類内膜癌をみた場合，子宮内膜原発の類内膜癌の頸部進展の可能性も念頭に置き，これを除外した上で診断を確定する必要がある[6]とされる。

子宮峡部癌を子宮頸部腺癌と鑑別する方法として，Westin et al.は免染法を挙げ，次のように報告している。類内膜癌成分を有する子宮峡部癌26例中，92％がER陽性，96％がvimentin陽性，80％がCEA陰性であり，子宮内膜発生の類内膜癌の典型的な染色パターンと同様であった。逆に，頸部腺癌は，ER陰性，vimentin陰性，CEA陽性を呈す。p16はいずれにも種々の陽性率だが，頸部腺癌の方がよりびまん性に陽性となる[5]。本症例では，ER陽性，vimentin陽性，CEA陰性，p16一部陽性であり，子宮峡部類内膜癌として矛盾しないと考えた。

重複癌は，Warren & Gatesの報告した，①各腫瘍がそれぞれ一定の悪性像を示す，②互いにはなれた部位に存在している，③一方の腫瘍が他方の腫瘍の転移ではないと証明できる，という定義が一般的に用いられている[7]。Obata et al.は，子宮頸部・体部同時発生の類内膜癌をそれぞれが独立して発生した癌であることの証拠として，PTEN遺伝子変異の差異を示した[8]。本症例では，体部・峡部とも類内膜癌であったが，①一方は扁平上皮化生を多くの領域で認めるG2，他方は低分化な腺癌で免染結果を踏まえて類内膜癌と診断したG3と異種であったこと，②両者に連続性を認めず，両部位とも脈管侵襲を認めなかったことから，多発癌と判断した。峡部の脈管侵襲は，HE染色で筋層浸潤の最深部を含め８切片で確認した。本症例では峡部腫瘍の組織型確定を目的とした免染しか行っておらず，他の分子生物学的検索を追加することでより確定的な診断が得られた可能性がある。

LSは，DNAミスマッチ修復遺伝子の変異によって引き起こされる家族性腫瘍である。本症候群の腫瘍細胞では，マイクロサテライト不安定性やMLH1，MLH2，MSH2，MSH6，PMS2遺伝子などの変異が認められる。LSの患者では大腸癌，子宮内膜癌の発症リスクが非常に高く，結腸・直腸癌，子宮内膜癌発症の生涯リスクは40～60％，卵巣癌12％，胃癌13％などとされている。本症例は，43歳の若年で発症した子宮峡部癌というLSを疑う臨床的特徴を有し，血縁にLS関連腫瘍発症者が複数いることから，十分な説明と同意のもとに遺伝子変異の検索を行い，診断を確定することができた。LS関連子宮内膜癌の女性は，同時性，異時性の大腸癌を発症するリスクが高い[2]ため，確定診断をした上で適切なサーベイランスに導くことが非常に重要である。

謝　辞

本症例の病理学的診断にあたりご教示いただきました香川県立中央病院病理診断科の安藤翠先生，溝渕光一先生に深謝いたします。

文　献

1）増田健太，阪埜浩司，矢野倉恵，小林佑介，辻浩介，木須伊織，植木有紗，野村弘行，平沢晃，進伸幸，青木大輔．子宮峡部癌の臨床病理学的特徴とLynch症候群との関連．家族性腫瘍　2013；13：1-5.

2）日本産科婦人科学会編　産科婦人科用語集・用語解説集．改訂第４版．東京：2018

3）蜂須賀徹．子宮峡部付近に発生する腺癌の臨床像．病理と臨床　2013；31：650-655.

4）Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnet BM. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 7th edn. Switzerland: Springer Nature, 2019. 384.

5）Westin SN, Lacour RA, Urbauer DL, Luthra R, Bodurka DC, Lu KH, Broaddus RR. Carcinoma of the Lower Uterine Segment: A Newly Described Association With Lynch Syndrome. J Clin Oncol 2008; 26: 5965-5971.

6）子宮頸癌取り扱い規約　病理編　第４版，東京：金原出版，2017. 38.

7）Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: A survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer 1932; 16: 1358-1414.

8）Obata T, Nakamura M, Mizumoto Y, Matsumoto T, Takakura M, Fujiwara H. Synchronous endometrioid adenocarcinomas in the uterine cervix and corpus. J Obstet Gynaecol Res 2016; 10: 1390-1394.

【連絡先】
中西　美恵
香川県立中央病院産婦人科
〒760-8557　香川県高松市朝日町一丁目 2-1
電話：087-811-3333　FAX：087-802-1188
E-mail：y-nakanishi@chp-kagawa.jp