

診断後長期経過を観察し得た

benign metastasizing leiomyoma の 1 例

永島 明¹・川崎雅之²・綿屋 洋²・
吉松 隆¹・大崎敏弘¹

要旨 **背景**．いわゆる benign metastasizing leiomyoma (BML) は稀な疾患であり，また散見される症例報告もその長期の経過を明らかにしたものは少ない．診断後長期に経過を観察し得た症例を経験したので報告する．**症例**．症例は 39 歳女性．37 歳で子宮筋腫のため単純子宮全摘術を受け，2 年後胸部レントゲン写真で肺の多発結節影を指摘された．胸腔鏡下にその一部を摘出し，BML と診断された．術後 6 カ月間 gonadotropin releasing hormone (GnRH) アゴニストである酢酸ブセレリンを投与したが効果なく，肺腫瘍はわずかに増大した．その後無治療で経過観察していたが，ゆっくりではあるが徐々に増大し，新たな腫瘍の発現も認めた．5 年後に GnRH アゴニストである酢酸リユープロレリンを 6 回投与し，肺腫瘍は明らかに縮小を認めた．その後再びわずかに増大傾向を示しているが，診断後 6 年 6 カ月現在症状なく，無治療にて経過観察中である．**結論**．閉経前の患者では GnRH アゴニストは BML の治療選択肢の 1 つと思われた．(肺癌．2003;43:729-733)

索引用語 肺平滑筋腫，子宮筋腫，転移性肺平滑筋腫，ホルモン治療

Benign Metastasizing Leiomyoma of the Lung: a Case of Long-term Follow-up After Diagnosis

Akira Nagashima¹; Masayuki Kawasaki²; Hiroshi Wataya²;
Takashi Yoshimatsu¹; Toshihiro Osaki¹

ABSTRACT **Background.** Benign metastasizing leiomyoma (BML) is a rare clinical entity that has been described in several previous reports, and most documents do not make mention of long-term consequences. **Case.** We present a case of BML in a 39-year-old woman followed up for a long time after diagnosis. She had undergone a total abdominal hysterectomy without oophorectomy for uterine myoma at age 37. Two years later, her chest roentgenogram showed multiple nodular shadows in the lung field. A thoracoscopic lung biopsy revealed leiomyomatous tumors that were pathologically similar to the uterine leiomyoma removed previously, and the tumors were eventually diagnosed as BML. In spite of medical castration using GnRH agonist (buserelin acetate) for six months after surgery, the residual lung tumors showed slight increased in size. After that, she received no further treatment for five years, and chest CT showed slight increase in size and number of the lung tumors. Then, six courses of GnRH agonist (leuprorelin acetate) were administered, and obtained decrease in the size of the tumors. Six years and 5 months after diagnosis and with no further therapy, the patient remains asymptomatic with very slowly growing lung tumors. **Conclusion.** Medical castration using GnRH agonist appears to be the treatment of choice in the pre-menopausal patient with BML. (JJLC. 2003;43:729-733)

北九州市立医療センター¹呼吸器外科，²呼吸器科。
別刷請求先：永島 明，北九州市立医療センター呼吸器外科，〒
802-0077 福岡県北九州市小倉北区馬借 2-1-1。
Department of ¹Chest Surgery, ²Respiratory Medicine, Kitakyu-
shu Municipal Medical Center, Japan.

Reprints: Akira Nagashima, Department of Chest Surgery, Kita-
kyushu Municipal Medical Center, 2-1-1 Bashaku, Kokurakita-ku,
Kitakyushu 802-0077, Japan.

Received June 27, 2003; accepted July 16, 2003.

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

KEY WORDS Pulmonary leiomyoma, Uterine leiomyoma, Benign metastasizing leiomyoma, Hormone therapy

はじめに

子宮筋腫の既往のある女性の肺に多発性の肺平滑筋腫を認めることが知られており、良性転移性平滑筋腫(benign metastasizing leiomyoma: BML)と呼ばれている。我々は胸腔鏡下生検にてBMLと診断し、以後長期にわたり経過を観察し得た症例を経験したので報告する。

症 例

患者：39歳，女性。

主訴：症状なし。

既往歴：1994年5月，子宮筋腫のため単純子宮全摘術を受けた。

現病歴：1996年9月，人間ドックの胸部レントゲン写真で多発肺結節影を指摘された。転移性肺腫瘍を疑われ全身の検索を行うも原発巣と思われる病変を認めなかった。子宮筋腫の病理も再度見直したが良性の平滑筋腫であった。確診を得るための胸腔鏡下生検を目的に当科入

院となった。なお，1995年11月の胸部レントゲン写真は異常を認めなかった。

入院時現症：腹部手術創以外に異常所見なし。

入院時検査成績

血液生化学検査：異常なし。腫瘍マーカーも正常であった。

胸部CT：両側肺野に多発する径3mmから19mmの辺縁明瞭な類円形の結節を多数認める。縦隔リンパ節の腫大は認めない(Figure 1)。

手術：胸腔鏡下に右S³(腫瘍最大径18mm)，S⁵(腫瘍最大径19mm)の腫瘍を周囲の肺を含め楔状に切除した。最も大きく，胸膜直下で切除もしやすいこと，診断の如何に関わらず今後症状を呈する可能性の最も高い病巣と判断しこの2病巣の切除を行った。残存する腫瘍はCT上最大径8mm以下の比較的小さなものであるが，術中所見ではCTで認める以上に多数の小結節を胸膜直下に認めた。

病理：切除された肺の腫瘍は黄白色，弾性硬で周囲肺

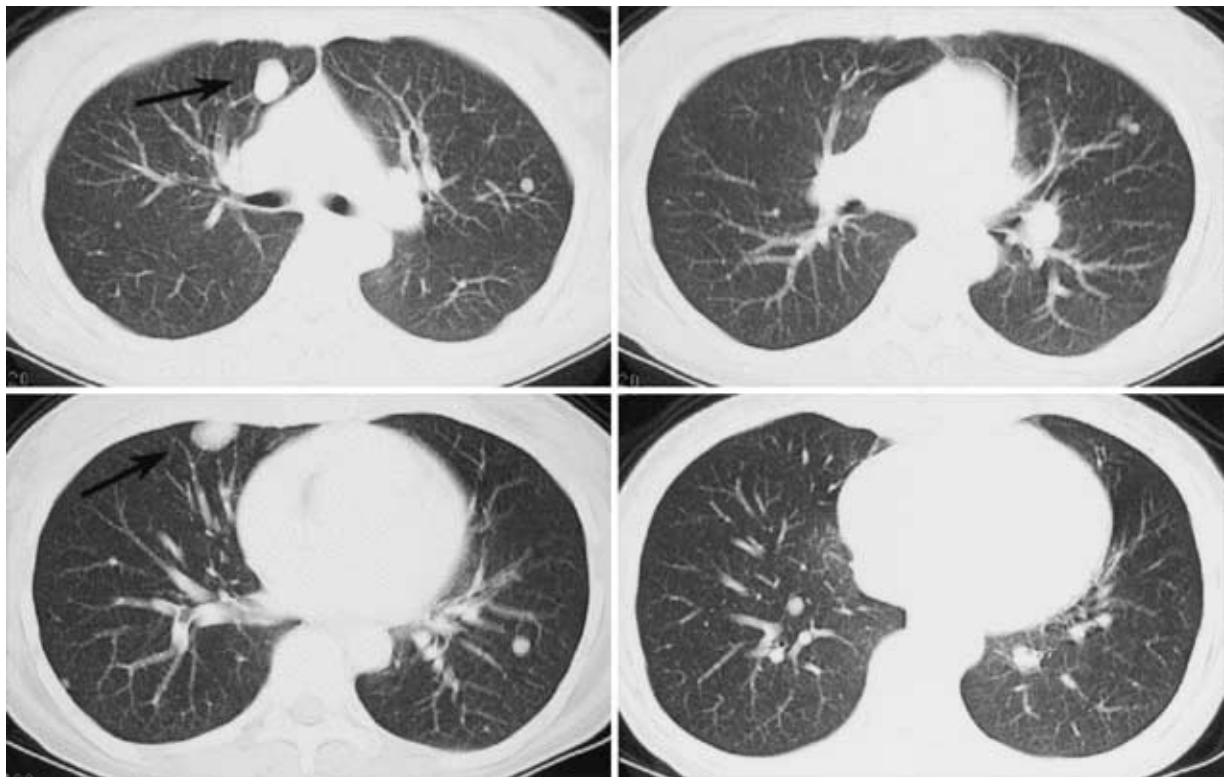


Figure 1. Chest CT taken in October 1996. It showed multiple round nodules in both lung fields. The two largest nodules in right S³ and S⁴ (arrows) were resected thoracoscopically.

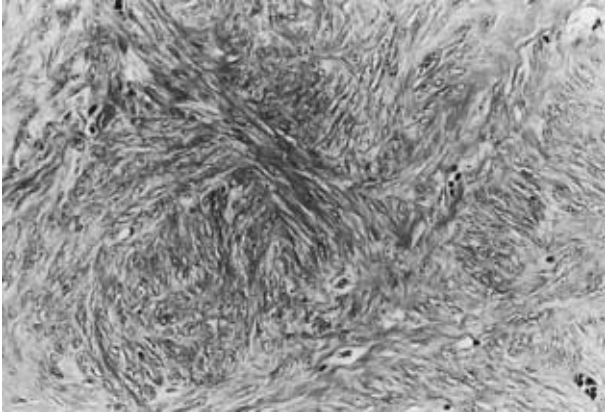


Figure 2. Microscopic findings of a specimen obtained from a lung tumor. It showed similar histological findings to the previous uterine leiomyoma. Neither nuclear atypia nor mitotic figures were found (H.E. $\times 150$)

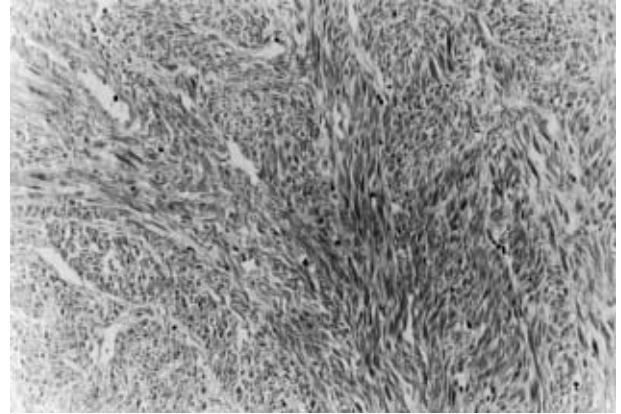


Figure 3. Microscopic findings of the specimen obtained from the intrauterine tumor. It showed benign leiomyoma with hypocellular spindle shaped cells. Neither nuclear atypia nor mitotic figures were found (H.E. $\times 150$)

組織との境界は明瞭であった。組織学的にもよく境界された腫瘍で、紡錘形の細胞が束状に増殖しており、細胞密度は高くなく、核分裂像をほとんど認めず、また異型性も乏しかった (Figure 2)。腫瘍内には立方状上皮細胞で裏打ちされる腺管様構造が、特に腫瘍の辺縁に散在していた。以前に摘出された子宮の平滑筋腫は最大径 7 cm で単発であった。その病理組織学的所見も細胞数の少ない、小型紡錘形細胞からなる典型的な平滑筋腫で、核異型はなく、分裂像をほとんど認めず、腫瘍細胞の脈管侵襲像も認めなかった (Figure 3)。標本の追加切り出しも行ったが異なる所見は得られず、10 HPF (high power field) あたりの核分裂像も 1 未満であった。以上より肺の多発腫瘍は BML と診断した。なお肺の平滑筋腫のエストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプターはともに免疫染色法で陽性であった。免疫染色は Ventana HX System を用い、抗体は ER (6F11) と PgR (1A6) を使用した。

術後経過：経過良好で術後 6 病日に退院した。術後 6 ヶ月間 GnRH アゴニスト (酢酸ブセレリン) を投与しながら経過を見たが、CT 上残存腫瘍はわずかに増大傾向を示した。その後無治療で経過観察したが、非常にゆっくりではあるが徐々に腫瘍の増大と新たな結節の出現を認めた (Figure 4)。この間の tumor doubling time は 1035 日であった。5 年後に GnRH アゴニスト (酢酸リユープロレリン) を 6 回投与したが、これにより肺腫瘍は明らかな縮小を認め、腫瘍縮小率は 40% であった (Figure 5)。投与中止後は再びゆっくりではあるが肺腫瘍は増大傾向を示している。診断後 6 年 6 ヶ月現在無治療にて経過観察中であるが、全経過を通じ肺病変による症状の出現は認めない。

考 察

いわゆる benign metastasizing leiomyoma (BML) は稀な疾患であり、その疾患概念、病因論にはいまだに混乱があり、必ずしも明らかではない。同様の多発肺平滑筋腫が上皮成分と間葉成分が認められることより、multiple pulmonary fibroleiomyomatous hamartoma (MPFLH) の名称で呼ばれ、BML とは別の疾患として扱われてきたが、Wolff ら² は平滑筋腫成分の中に認められる上皮成分は平滑筋腫の増殖により取り残された正常上皮であり、BML と同一疾患である可能性が大きいとした。また Herrera ら³ も同様に電子顕微鏡所見より、腫瘍に見られる腺腔構造が呼吸細気管支または肺胞であることを指摘した。本症例でも腫瘍内に同様の上皮成分の混在を認めている。Martin⁴ も MPFLH はきわめて珍しい疾患であり、報告された症例の大部分は BML であったろうと述べている。最近では腫瘍の clonality を解析し、転移性が多源的発生の過誤腫性かを同定した報告も見られるようになってきている。^{5,6}

一方 BML が本当に良性の平滑筋腫の転移か否かの議論もあり、Wolff ら² は常に mitotic activity が認められること、電子顕微鏡で細胞の未熟性が示されることより、BML は低悪性度の子宮平滑筋腫の肺転移であるという考え方を主張している。Gall ら⁷ も低悪性度の転移性子宮平滑筋腫とする組織学的診断基準が提案されるならば BML という曖昧な表現はすべきでないとした。また、BML の病因として良性の平滑筋腫の腫瘍塞栓をあげている者もいる。⁸ 本症例では子宮筋腫の組織像は再度の検索によっても異型性を認めず、核分裂像もほとんど認めない良性平滑筋腫の像であった。たしかに生物学的

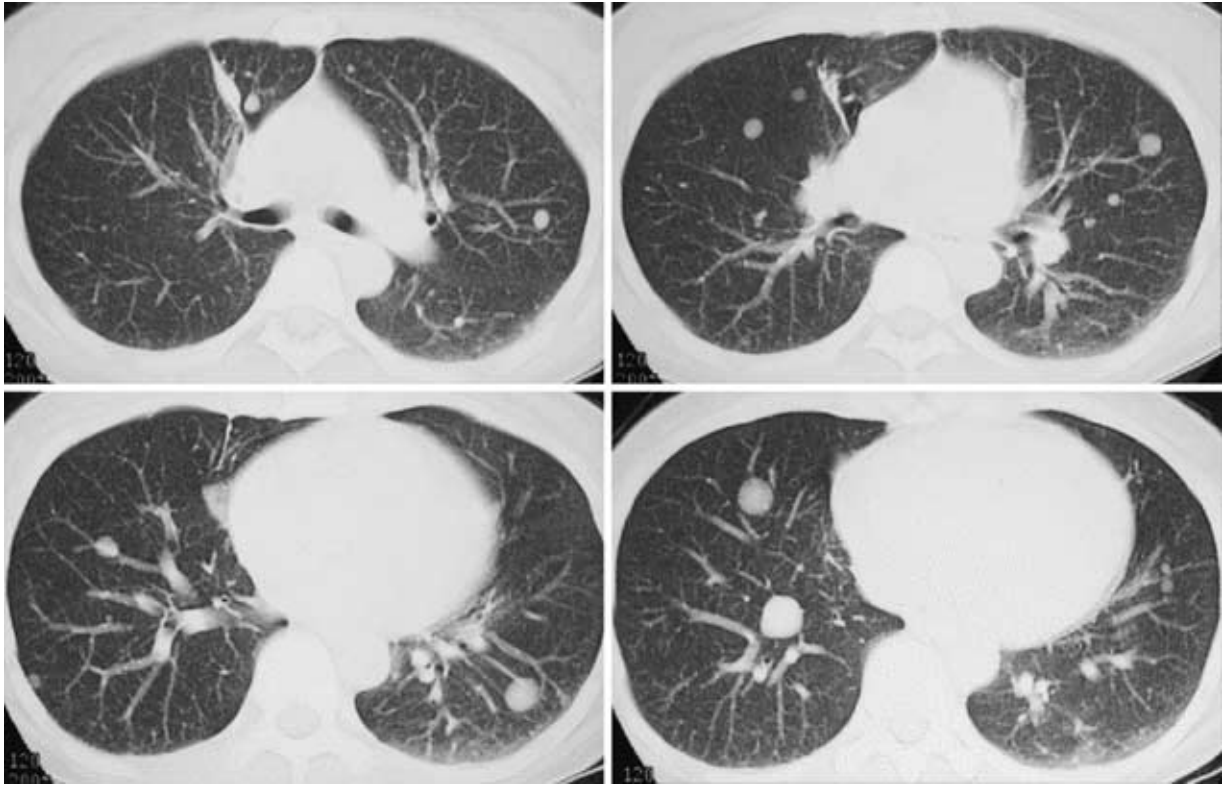


Figure 4. Chest CT taken in October 2001. It showed increase in size and number of the pulmonary tumors.

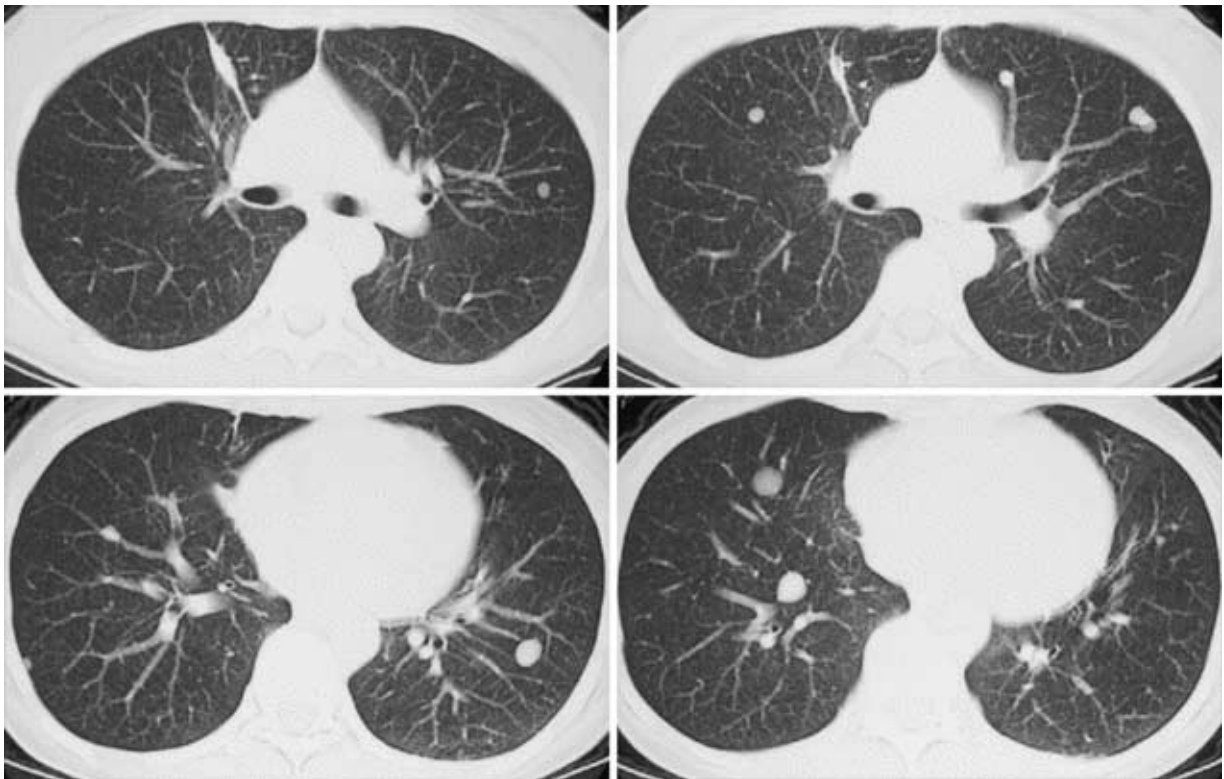


Figure 5. Chest CT taken in April 2002. It showed significant reduction in size of the pulmonary tumors after administration of GnRH agonist (leuprorelin acetate)

にはBMLという診断名は奇異である。しかしながら、現在の平滑筋腫瘍の形態学的診断基準が変わらない以上はこの診断名は今後も使われていくものと思われる。

BMLの治療法としては外科切除が最も確実と思われるが、本症例のように多数の肺病巣を認める場合は不可能である。BMLは女性ホルモン依存性の増殖をするといわれており、⁴ 妊娠や閉経により肺平滑筋腫が消退したとの報告もある。¹ 卵巣摘出術、⁹ プロゲステロン投与、¹⁰ GnRHアゴニスト投与¹¹の有効性が報告されている。しかしながらその効果については不明の点も多く、プロゲステロン投与で逆に腫瘍を増殖させたという報告もあり、¹² ホルモンレセプターとホルモン療法の有効性との関係も明らかではない。本症例はエストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプターともに陽性であった。当初GnRHアゴニストである酢酸ブセレリンを投与しながら経過を見たが効果は認められなかった。しかしながら同じGnRHアゴニストである酢酸リュープロレリンにより肺腫瘍は明らかに縮小を認めた。この理由は不明であるが子宮筋腫に対する酢酸ブセレリンを対照とした酢酸リュープロレリンの二重盲検比較試験において酢酸リュープロレリンの有用性が指摘されており、酢酸リュープロレリンが4週に1回の皮下投与を行う徐放性製剤であるのに対し、酢酸ブセレリンが1日3回の点鼻を必要とし、コンプライアンスの問題、鼻粘膜からの吸収率にも個体差が大きいといったことなどが指摘されている。¹³ 本症例は副作用もありその後無治療で経過観察中であり、ゆっくりではあるが再び増大傾向を示している。今後閉経により肺腫瘍の増殖速度の低下あるいは縮小を期待しながら経過を観察することになるが、今までの経過より予測される予後は良好で、症状の発現をきたすことは当分ないのではと考えている。

REFERENCES

1. Horstmann JP, Pietra GG, Harman JA, et al. Spontaneous regression of pulmonary leiomyomas during pregnancy. *Cancer*. 1977;39:314-321.
2. Wolff M, Kaye G, Silva F. Pulmonary metastases (with admixed epithelial elements) from smooth muscle neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 1979;3:325-342.
3. Herrera GA, Miles PA, Greenberg H, et al. The origin of the pseudoglandular spaces in metastatic smooth muscle neoplasm of uterine origin. *Chest*. 1983;83:270-274.
4. Martin E. Leiomyomatous lung lesions: A proposed classification. *Am J Roentgenol*. 1983;141:269-272.
5. Tietze L, Gunther K, Horbe A, et al. Benign metastasizing leiomyoma: a cytogenetically balanced but clonal disease. *Hum Pathol*. 2000;31:126-128.
6. Kato N, Endo Y, Tamura G, et al. Multiple pulmonary leiomyomatous hamartoma with secondary ossification. *Pathol Int*. 1999;49:222-225.
7. Gall AA, Brooks JSJ, Pietra GG. Leiomyomatous neoplasms of the lung: a clinical, histologic, and immunohistochemical study. *Mod Pathol*. 1989;2:209-215.
8. Canzonieri V, D Amore ES, Bartoloni G, et al. Leiomyomatosis with vascular invasion. A unified pathogenesis regarding leiomyoma with vascular microinvasion, benign metastasizing leiomyoma and intravenous leiomyomatosis. *Virchows Arch*. 1994;425:541-545.
9. Abu-Rustum NR, Curtin JP, Burt M, et al. Regression of uterine low-grade smooth-muscle tumors metastatic to the lung after oophorectomy. *Obstet Gynecol*. 1997;89:850-852.
10. 茂木 充, 高柳 昇, 山洞善恒, 他. プロゲステロン投与で肺腫瘍影の縮小をみたいわゆる Benign metastasizing leiomyoma の 1 例. 日胸疾会誌. 1993;31:890-895.
11. Hague WM, Abdulwahid NA, Jacobs HS, et al. Use of LHRH analogue to obtain reversible castration in a patient with benign metastasizing leiomyoma. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986;93:455-460.
12. Cohen JD, Robins HI. Response of "benign" metastasizing leiomyoma to progestin withdrawal. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1993;14:44-45.
13. 武谷雄二, 水野正彦, 矢嶋 聡, 他. 子宮筋腫に対する酢酸リュープロレリン徐放性製剤 (TPA-144-SR) の臨床的有用性に関する検討. 酢酸ブセレリンを対照薬とした二重盲検比較試験. 産科と婦人科. 1995;62:741-769.