

子宮筋腫術後 10 年目に胸部異常陰影で発見された 良性転移性平滑筋腫の 1 例

小宮一利¹・末岡尚子¹・中村朝美¹・
櫻木 徹²・坂尾幸則²・林真一郎¹

要旨 **背景**．良性転移性平滑筋腫 (benign metastasizing leiomyoma, 以下 BML) は異型性がほとんどない平滑筋腫が肺に出現するまれな疾患である．多くは子宮全摘術の既往を認めるが, その病態は未だ明らかではない．我々は子宮筋腫術後 10 年目に発見された BML の 1 例を経験し, 肺結節と子宮筋腫の組織を用いた免疫組織化学的検討を行ったので報告する．**症例**．53 歳, 女性．胸部異常陰影の精査のため, 当院を紹介された．両肺に径 3~18 mm の多発結節影を認め, 転移性肺癌の疑いで胸腔鏡下肺生検を施行し, BML と診断した．その病態を考察する目的で estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR), p53, Bcl-2, Ki-67 の免疫染色を行ったところ, ER, PgR, Bcl-2 陽性, p53, Ki-67 陰性と肺結節, 子宮筋腫両者の組織で同じ染色パターンを呈した．**結論**．本症例では肺結節, 子宮筋腫は組織学的に同様の所見を呈し, いずれも ER, PgR 陽性であり, 性ホルモンの関与が推測された．BML はまれな疾患であるが, 肺多発結節影の鑑別診断の 1 つとして考慮する必要がある．(肺癌．2004;44:773-777)

索引用語 子宮筋腫, 良性転移性平滑筋腫 (BML), 肺多発結節影, 胸腔鏡下肺生検

A Case of Benign Metastasizing Leiomyoma Diagnosed 10 Years After Hysterectomy

Kazutoshi Komiya¹; Naoko Sueoka¹; Tomomi Nakamura¹;
Toru Sakuragi²; Yukinori Sakao²; Shinichiro Hayashi¹

ABSTRACT **Background.** Benign metastasizing leiomyoma (BML) is a rare entity among leiomyomas in the lung. Most cases had previously undergone hysterectomy for uterine leiomyoma, but the pathogenesis and biology have not been elucidated yet. In this paper, we report a case of BML found 10 years after hysterectomy along with the results of immunohistochemical analyses of both the lung nodule and uterine tissue specimens. **Case.** A 53-year-old woman was found to have an abnormal shadow on a chest X-ray film and was referred to our hospital for further evaluation. Chest CT scan showed multiple smoothly marginated nodules 3 to 18 mm in diameter in bilateral lung fields. Although metastatic lung cancer was suspected, no primary lesion was detected. Thoracoscopic lung biopsy was performed, and the diagnosis of BML was made histopathologically. To attempt to clarify the pathogenesis of BML, immunohistochemical analyses of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR), p53, Bcl-2, and Ki-67 of both lung nodules and uterus tissue specimens were performed. Both tissues stained positively for ER, PgR, and Bcl-2, but both were negative for p53 and Ki-67. **Conclusion.** Immunohistochemical analyses revealed similar results from both the lung nodule and uterus tissue. In particular, ER and PgR were positive in both tissues, suggesting a role of sex hormones in the pathogenesis of BML. Although BML is rare, it should be considered as a possible differential diagnosis when multiple nodules occur

佐賀大学医学部 ¹内科, ²胸部外科.

別刷請求先: 林真一郎, 佐賀大学医学部内科, 〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島 5-1-1.

Department of ¹Internal Medicine, ²Thoracic Surgery, Saga University School of Medicine, Japan.

Reprints: Shinichiro Hayashi, Department of Internal Medicine, Saga University School of Medicine, 5-1-1 Nabeshima, Saga-shi, Saga 849-8501, Japan.

Received July 7, 2004; accepted September 28, 2004.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

within the lung associated with a history of uterine leiomyoma. (*JJLC*. 2004;44:773-777)

KEY WORDS Uterine leiomyoma, Benign metastasizing leiomyoma (BML) Multiple lung nodules, Thoracoscopic lung biopsy

はじめに

良性転移性平滑筋腫 (benign metastasizing leiomyoma , 以下 BML) は , 1939 年に Steiner が報告して以来現在まで , 我々が調べた限りにおいて 90 報余りの報告があるにすぎない比較的まれな疾患である ¹⁻⁵ . その病因は , 低悪性度の平滑筋肉腫の転移説 , 性ホルモン依存性の多源説が報告されているが , 未だ不明な点が多い ^{1,2} . 今回肺多発結節影で発見され , 胸腔鏡下肺部分切除術にて BML と診断した症例を経験し , 肺結節と子宮筋腫において , 免疫組織化学的な比較検討を行ったので報告する .

症 例

症例 : 53 歳 , 女性 .

主訴 : 胸部異常陰影 .

既往歴 : 高血圧 (22 歳時) , 子宮筋腫にて子宮全摘術 (44 歳時) , 脳梗塞 (45 歳時) , 脳出血 (46 歳時) , 高脂血症 (50 歳時) .

喫煙歴 : なし .

現病歴 : 高血圧 , 高脂血症で近医にて経過観察中 . 2001 年 9 月胸部 X 線検査で左中肺野に径約 20 mm の結節影を認めた . 咳嗽 , 喀痰などの呼吸器症状は認めず , 1996 年 8 月の胸部 X 線写真では異常はなかった . 胸部 CT 検査で , 左 S³ の結節影に加え , 両肺に径 3 ~ 7 mm の小結節影が散在していた . 転移性肺癌を疑い , 原発巣の検索目的で上部消化管内視鏡検査 , 大腸造影 , 腹部及び頸部 CT 検査を行なったが異常を認めなかった . 気管支鏡検査で確定診断に至らなかったため , 胸腔鏡下肺生検目的で当院へ転院となった .

入院時現症 : 身長 150.5 cm , 体重 73.3 kg , 体温 36.7 °C , 脈拍 76 / 分整 , 血圧 182 / 106 mmHg , 呼吸数 16 / 分 . 表在リンパ節は触知しなかった . 心音は 2 RSB を最強点とする Levine II ° の収縮期雑音を聴取した . 呼吸音正常 . 腹部異常なし . 四肢に浮腫なし . 右上下肢に軽度の不全麻痺あり , 右上下肢で深部腱反射亢進を認めた .

入院時検査所見 : 総コレステロール 259 mg / dl , 中性脂肪 163 mg / dl と高値を示した以外 , 生化学検査に異常を認めなかった . 腫瘍マーカーは CEA , SLX , CYFRA , SCC 全て正常範囲内であった .

胸部 X 線写真 (Figure 1) : 左中肺野に径 20 mm の辺縁平滑な結節影がみられた .

胸部 CT 写真 (Figure 2) : 左 S³ に径 18 mm の辺縁整

の結節影を認め , その他径 3 ~ 7 mm 程の小結節が両肺に散在していた .

経過 : 確定診断目的で , 2002 年 2 月 28 日胸腔鏡下左上葉部分切除術を施行した . 病理学的所見では , 紡錘型の細胞が束状 , あるいは交錯しながら密に増殖していたが , 細胞異型や核分裂像は認めず (Figure 3A) , 10 年前に外科的切除を行った子宮筋腫組織と同様の所見であった (Figure 3D) mitotic index はいずれも 0 であった . 免疫組織学的検査では α -smooth muscle actin 陽性 , サイトケラチン陰性 , epithelial membrane antigen 陰性 , S-100 蛋白陰性であった . また切除断端近くにも 2 mm 程の小結節がみられ , これも同様の細胞成分から成っていた . 以上の所見より , BML と診断した . 現在も嚴重な経過観察を行っており 2 年 6 ヶ月が経過しているが , 胸部 CT 上腫瘍の増大や新たな病変は認めていない .

肺結節と子宮筋腫組織に対する免疫組織化学的検討 : ER (Figure 3B, E) PgR (Figure 3C, F) p53 (Figure 4A, D) Bcl-2 (Figure 4B, E) Ki-67 (Figure 4C, F) について免疫組織染色を行った . 肺結節 , 子宮筋腫組織ともに ER , PgR , Bcl-2 は陽性であり , p53 , Ki-67 は陰性であった .

考 察

BML は , 子宮平滑筋腫の既往のある女性の肺に異型性の乏しい平滑筋腫が多発する疾患であり , 我々が調べた



Figure 1. Chest X-ray film shows a nodule in the left middle lung field.

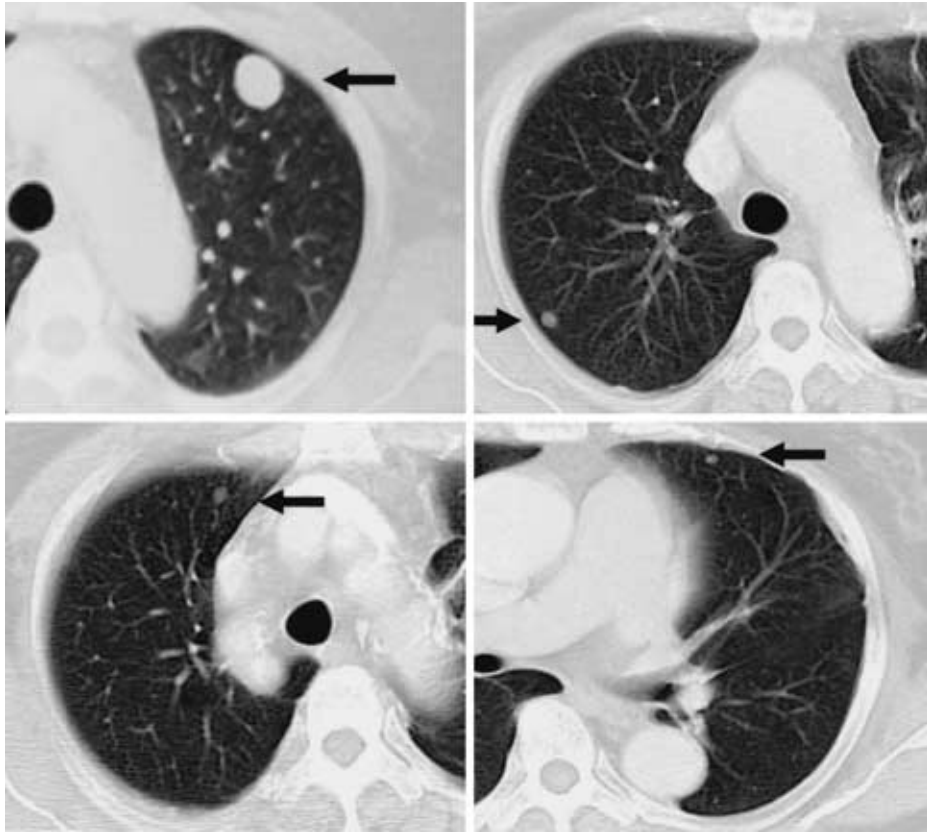


Figure 2. Chest CT scan shows several smoothly margined nodules (arrows)

限りにおいて，現在まで欧米 75 報，本邦 17 報の報告があるにすぎない比較的まれな疾患である．胸部単純 X 線写真，胸部 CT では両肺に多発する数 mm ~ 数 cm の辺縁平滑な結節影または腫瘤影を認めるが，石灰化，胸水はみられず，腫瘤の内部は均一であり増強効果に乏しく，肺門・縦隔リンパ節の腫大もみられない事が多いと報告されている！原因としては子宮筋腫からの肺転移説，low grade malignancy の子宮平滑筋肉腫の転移説，多源説，性ホルモン依存説などが考えられているが，未だ不明な点が多い！^{1,2} 子宮筋腫摘出後肺病変が発見されるまでの期間は 4 ~ 23 年と一般的に長く，^{1,3,4} 本症例も子宮筋腫摘出から約 10 年が経過していた．本症例では，胸部 X 線写真，CT 所見で辺縁平滑な結節影を認め，病理学的に紡錘形の細胞が束状あるいは交錯しながら密に増殖しており，細胞異型はなく，mitotic index も 0 で肉腫を示唆する所見を認めない事から，BML と診断した．

肺結節と子宮筋腫の分子生物学的な比較を行い，BML の原因を考察する目的で，肺，子宮それぞれの組織に対し免疫組織化学的検討を行った．子宮筋腫組織では，ER，PgR，Bcl-2 はいずれも陽性であり，子宮筋腫として典型的な染色パターンを示した⁵⁻⁷ 肺組織でも HE 染

色にて形態的に子宮筋腫と同様の所見であるとともに，免疫組織所見も両者に差を認めなかった事より，同質の細胞で構成される腫瘍が子宮摘出後 10 年目に他臓器である肺に発生したと考える．Mitotic index は 0 で平滑筋肉腫を示唆する所見はない事，両者の腫瘍発生には 10 年の隔たりがある事より子宮筋腫からの転移とは考えにくい．いずれも ER，PgR 陽性であり，本症例では性ホルモン依存性という同様の性質をもつ腫瘍が多発した多源説の可能性が最も高いと考えられた．Jautzke ら⁸ は 74 例の BML についてレビューしているが，このうち 5 例で免疫組織化学的検討が施行されており，4 例で ER 陽性，5 例で PgR 陽性と報告している．また，Kayser ら⁹ は 10 例の BML で検討しているが，8 例で ER 陽性，7 例で PgR 陽性であり，両者の報告からも性ホルモンの関与が示唆されると考えられる．

子宮筋腫の発育に性ホルモンが関与する事は様々な報告から既に明らかにされているが，BML においても，妊娠中に出現した肺腫瘤影が子宮全摘，左卵巣摘出後に完全消失した症例¹⁰，妊娠中から分娩後にかけて肺腫瘤が自然消退した症例¹¹ などが報告されており，性ホルモンが腫瘍形成に関与している事が示唆される．また子宮筋

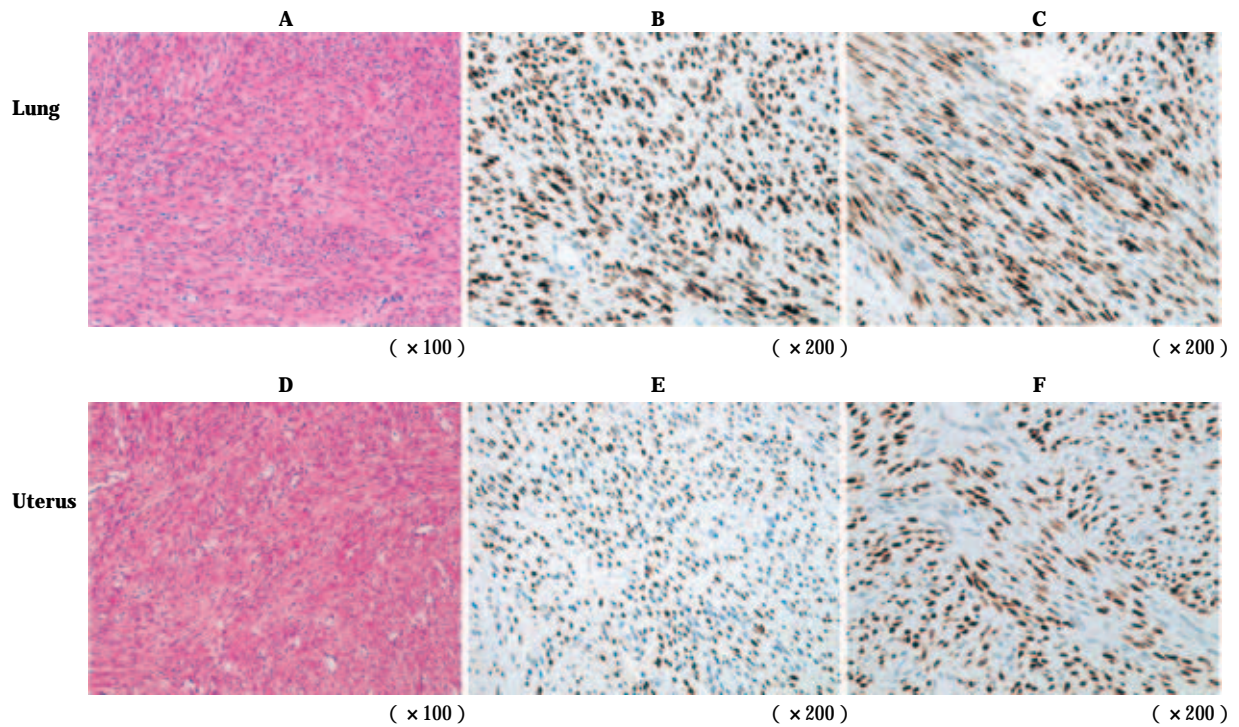


Figure 3. HE staining of lung (A) and uterus (D) nodules. Immunohistochemical stainings for estrogen receptor (B, E) and progesterone receptor (C, F) reveal nuclear staining of spindle cells in a lung nodule (B, C) and a leiomyoma of the uterus (E, F)

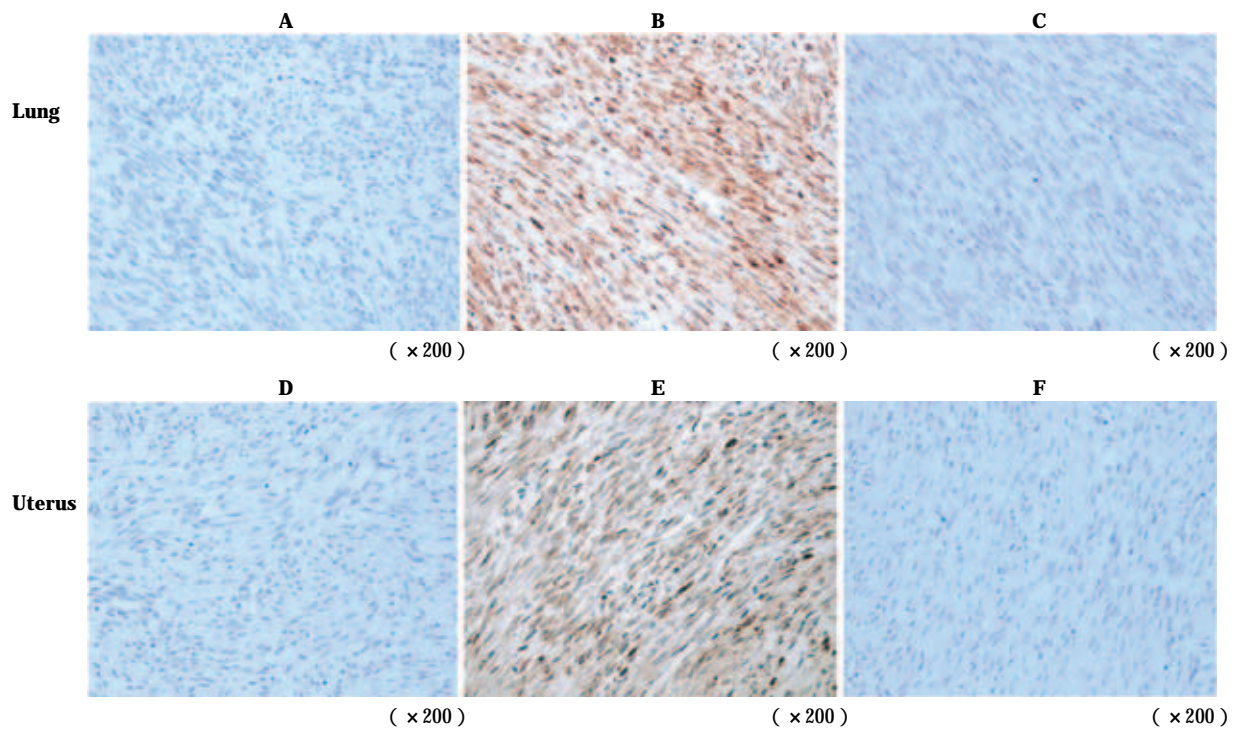


Figure 4. Immunohistochemical stainings for p53 (A, D) Bcl-2 (B, E) and Ki-67 (C, F) of a lung nodule (A, B, C) and a leiomyoma of the uterus (D, E, F) Bcl-2 is positively stained in both tissues, but negative for p53 and Ki-67.

腫細胞株を用いた基礎的研究では、プロゲステロンが Bcl-2 の発現を亢進し、一方エストロゲンが p53 蛋白の発現を抑制する事が報告されている。両者の性ホルモンの作用により結果的にアポトーシスが抑制され、腫瘍の増大が起こると考えられる^{1,2-14}。本症例でも肺、子宮組織両方で Bcl-2 の強い発現がみられ、PgR 陽性、ER 陽性、p53 陰性である事から性ホルモンの関与、またその結果としてのアポトーシスの抑制が、腫瘍の発育に寄与していると推測される。

治療は現在のところ確立したものはなく、外科的切除、両側卵巣摘出術、ホルモン療法などが行われているが、その有効性は未だ確立されていない¹⁵。しかし BML は一般に無治療でも進行はなく予後良好とされている¹。本症例も嚴重な経過観察を行っているが、腫瘍の増大や新たな病変は認めていない。

肺多発結節影の鑑別として、BML を考慮する必要がある。子宮筋腫摘出後病変が発見されるまでの期間は 4~23 年と一般的に長いため、詳細な病歴聴取が重要と考えられる。

謝辞：稿を終えるにあたり、病理組織学的検索にご協力いただきました佐賀大学病理部、佐藤敏美先生に深謝致します。

本論文の要旨は、第 50 回日本呼吸器学会九州地方会において発表した。

REFERENCES

1. Abramson S, Gilkeson RC, Goldstein JD, et al. Benign metastasizing leiomyoma: clinical, imaging, and pathologic correlation. *Am J Roentgenol*. 2001;176:1409-1413.
2. 高橋唯郎, 富田友幸. Benign metastasizing leiomyoma. 別冊日本臨牀. 領域別症候群. 4. 呼吸器症候群(下巻). 大阪: 日本臨牀社; 1994:111-114.
3. 富田剛治, 野崎善成, 荒能義彦. 術後 12 年で発見された子宮筋腫多発肺転移の 1 例. *肺癌*. 2002;42:203-207.
4. 澤端章好, 井内敬二, 松村晃秀, 他. 子宮筋腫肺転移の 2 例. *胸部外科*. 1998;51:1140-1143.
5. Wilson EA, Yang F, Rees ED. Estradiol and progesterone binding in uterine leiomyomata and in normal uterine tissues. *Obstet Gynecol*. 1980;55:20-24.
6. Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, et al. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1991;419:309-315.
7. Vu K, Greenspan DL, Wu TC, et al. Cellular proliferation, estrogen receptor, progesterone receptor, and bcl-2 expression in GnRH agonist-treated uterine leiomyomas. *Hum Pathol*. 1998;29:359-363.
8. Jautzke G, Muller-Ruchholtz E, Thalmann U. Immunohistological detection of estrogen and progesterone receptors in multiple and well differentiated leiomyomatous lung tumors in women with uterine leiomyomas (so-called benign metastasizing leiomyomas). A report on 5 cases. *Pathol Res Pract*. 1996;192:215-223.
9. Kayser K, Zink S, Schneider T, et al. Benign metastasizing leiomyoma of the uterus: documentation of clinical, immunohistochemical and lectin-histochemical data of ten cases. *Virchows Arch*. 2000;437:284-292.
10. Boyce CR, Buddhdev HN. Pregnancy complicated by metastasizing leiomyoma of the uterus. *Obstet Gynecol*. 1973;42:252-258.
11. Horstmann JP, Pietra GG, Harman JA, et al. Spontaneous regression of pulmonary leiomyomas during pregnancy. *Cancer*. 1977;39:314-321.
12. 松尾博哉, 丸尾 猛. 子宮筋腫と性ステロイド. 産婦人科治療. 2003;86:251-256.
13. Matsuo H, Maruo T, Samoto T. Increased expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up-regulation by progesterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:293-299.
14. Gao Z, Matsuo H, Nakago S, et al. p53 tumor suppressor protein content in human uterine leiomyomas and its down-regulation by 17 β -estradiol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3915-3920.
15. 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.