

帝王切開癒痕部から発生したと考える子宮体がんの 1例

| | |
|-----|---|
| 著者 | 望月 琴美, 柴田 俊章, 伊藤 敏谷, 小田 智昭, 安立 匡志, 成瀬 香織, 松家 まどか, 村上 浩雄, 中山 毅, 北村 公也, 伊東 宏晃 |
| 雑誌名 | 静岡産科婦人科学会雑誌 |
| 巻 | 9 |
| 号 | 2 |
| ページ | 37-45 |
| 発行年 | 2020-10 |
| URL | http://hdl.handle.net/10271/00003764 |

帝王切開癒痕部から発生したと考える子宮体がんの1例

Case report: endometrial cancer arising from a caesarean section of the lower uterus

¹浜松医科大学産婦人科学講座

²富士宮市立病院産婦人科

³JA 静岡厚生連遠州病院産婦人科

⁴浜松赤十字病院産婦人科

望月琴美^{1,2}、柴田俊章¹、伊藤敏谷¹、小田智昭¹、安立匡志¹、成瀬香織³、松家まどか¹
村上浩雄¹、中山毅¹、北村公也⁴、伊東宏晃¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine

²Department of Obstetrics and Gynecology, Fujinomiya City General Hospital

³Department of Obstetrics and Gynecology, JA Shizuoka Kohseiren Ensyu Hospital

⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Hamamatsu Hospital

Kotomi MOCHIZUKI, Toshiaki SHIBATA, Toshiya ITOH, Tomoaki ODA, Masashi ADACHI,
Kaori NARUSE, Madoka MATSUYA, Hirotake MURAKAMI, Takeshi NAKAYAMA,
Kimiya KITAMURA, Hiroaki ITOH

キーワード : Endometrial cancer, Caesarean section scar, Lower uterine segment, Lynch syndrome

〈概要〉

帝王切開癒痕部から発生する子宮体がんは極めて稀な疾患と考えられ、帝王切開癒痕部の組織学的特性と子宮峡部癌の臨床的特徴および病理学的、遺伝学的特性を併せ持つ病態である。症例は54歳、3妊2産。2回の帝王切開術既往がある。子宮腺筋症に伴う月経困難症で前医に定期通院されていたが、子宮の病理学検査異常で当院紹介となった。子宮峡部前壁に発生する子宮体がんおよび子宮漿膜破綻を疑い、術前ⅢA期と診断し手術療法を行った。帝王切開癒痕部の自然破綻を認め、子宮体がんⅢC1期(類内膜癌、Grade2、pT3aN1M0)と診断した。術後再発高リスクのため補助化学療法を施行した。現在治療後1年経過し再発所見は認めていない。また、マイクロサテライト不安定

性(MSI)検査は陽性であった。子宮峡部癌を含む帝王切開癒痕部に発生する子宮体がんは様々な問題点が想起されるが、未だ病態解明が待たれる疾患であるため、今後の症例集積による知見の向上が期待される。

<Abstract>

Endometrial cancer arising from caesarean section scars is an extremely rare disorder with the histological characteristics of caesarean section scars and the clinical, pathological, and genetic characteristics of endometrial cancer of the uterine isthmus. A 54-year-old woman with a history of three pregnancies (two caesarean sections) was being treated for dysmenorrhea associated with adenomyosis, and was referred to our

hospital for abnormal pathological findings of the uterus. She was suspected of having endometrial cancer in the anterior wall of the uterine isthmus and rupture of the uterine serosa, preoperatively diagnosed as stage IIIA, and underwent surgery. She was diagnosed with stage IIIC1 endometrial cancer (endometrioid cancer, Grade 2, pT3aN1M0) with spontaneous rupture of caesarean section scar. Adjuvant chemotherapy was performed because of a high risk of postoperative recurrence. She has had an uneventful course after the surgery without recurrence for one year. The lesion was positive for microsatellite instability (MSI). Endometrial cancers, including that of the uterine isthmus, arising from caesarean section scars may cause various problems, although their pathology remains poorly defined. Further studies should be conducted in larger sample sizes.

〈緒言〉

子宮の帝王切開癒痕部は、現在多くの場合子宮下節を横切開した領域に存在する。この部位は、組織学的に子宮内膜から頸管内膜に移行する子宮峡部と呼ばれ、子宮体部に分類されている。日常の婦人科腫瘍診療において、この領域に腫瘍を認める悪性腫瘍は浸潤性または進行性の子宮体がんや子宮頸がんとしてしばしば遭遇する。しかしながら、腫瘍発生部位としてみた場合、子宮峡部から発生していると断定される癌（いわゆる子宮峡部癌）は非常に稀であるとされ、帝王切開癒痕部から発生した例はさらに少ないと考えられる。実際このような例の報告

は極めて少ない^{1), 2)}。

子宮峡部から発生する癌は、臨床的特徴および病理学的特性や遺伝学的特性において通常の子宮体がんとは異なることが指摘されており、明確な分類には至っていないが子宮峡部癌と呼ばれることがある^{1), 3)-6)}。

一方、帝王切開癒痕部と癌との関係に関して、癒痕部陥凹に新生血管増生やマイクロポリープ発生などの変化を起こす月経異常を中心とした障害を来す帝王切開癒痕症候群という概念が近年確立し始めていることや⁷⁾、子宮峡部に浸潤する子宮体がん症例の考察から^{8), 9)}、何らかの組織学的な影響を推察はされるが直接的な関連の報告はない。しかしながら、物理的な組織の菲薄化が子宮体がん進展増悪の一助となっていることは明白である。

以上より、帝王切開癒痕部から発生する子宮体がんは、様々な問題点を有すると理解され、さらに、今後晩婚化に伴う出産年齢の高齢化による症例増加が予想されるとの社会的背景も鑑み、症例の蓄積が重要と考え報告することとした。

〈症例〉

54歳、3妊2産

妊娠出産歴：自然流産1回、32歳と37歳時の計2回帝王切開

既往歴：なし

アレルギー歴：なし

家族歴：祖母 大腸がん

現病歴：当院初診 3か月前、月経痛と過多月経を主訴に近医を受診し、子宮前壁の軽度肥厚所見より子宮腺筋症と診断され経過観察されていた。その後、断続する不正性器出血と下腹部痛を認めたため、初診 3か月後に近医を再診し、その際採取された子宮頸部細胞診で異型腺

細胞集塊を認めたため、精査加療目的で前医へ紹介となった。前医経膈超音波検査では、子宮内膜肥厚を認めないが、子宮体部から頸部前壁に5 cm大の腫瘤性病変を認めるとともに、病理学的検査で、頸部細胞診はASC-US、内膜組織診で類内膜癌(Grade1)との結果であったため、精査および加療目的で当院紹介となった。

初診時所見：膈鏡診では、子宮膈部に肉眼的腫瘤は認めなかった。経膈超音波検査では、子宮体部から頸部前壁に前医所見と同様に腫瘤性病変を認めた(図1)。内診では、子宮腫大を触知するがその可動は明らかに制限されておらず、直腸診でも子宮傍組織の硬結は触知しなかった。血液学的検査では、炎症反応上昇や貧血所見は認めず、腫瘍マーカーは、CA125が231 U/ml、CA19-9が159 U/mlと上昇していた。骨盤部MRI検査のT2強調像では、子宮体部下部に4 cm強の腫瘍を認め、子宮漿膜への浸潤が疑われるものの明らかな膀胱浸潤像は認めなかった(図2)。造影CT検査では明らかな遠隔転移やリンパ節腫大は認めなかった。



図1 経膈超音波検査：子宮体部から頸部前壁に5 cm大の腫瘤性病変を認める(→)

病理組織所見を含め以上の所見より、子宮体がんⅢA期(cT3aN0M0)と診断し、手術療法を主とする治療を行うこととした。

術前経過：初診2週間後に大量性器出血を認め救急外来を受診され、血液学的検査でHb 4.9 g/dlと低下していたため、緊急入院しRBC輸血4単位、膈内ガーゼ充填による圧迫止血を行った。同加療により大量出血はコントロールされたが性器出血は継続しており、手術日程を前倒しし施行することとなった。

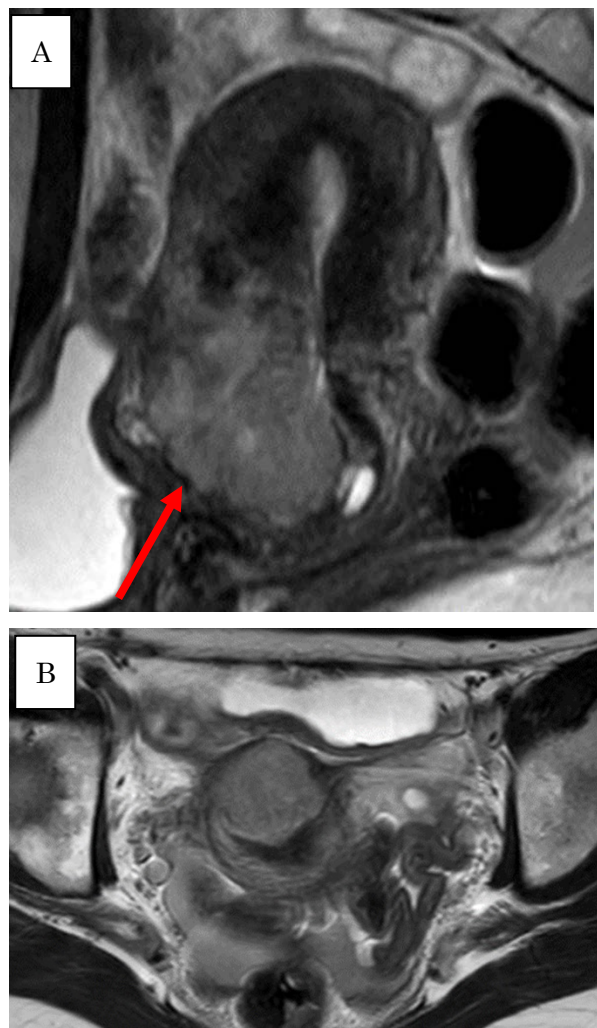


図2 初診時の骨盤部MRI検査

A 矢状断T2強調像：子宮前壁に腫瘤性病変を認める。(→)肥厚は認めない

B 水平断T2強調像：子宮前壁漿膜への浸潤が疑われる

手術所見：準広汎子宮全摘出、両側付属器切除、骨盤内リンパ節郭清、大網部分切除術を施行した。腹腔内に明らかな播種病変はなく両側卵巣も正常所見であった。膀胱は子宮体部中央まで吊り上がりを認め、その直下に腫瘤を触知した。膀胱を子宮より剥離すると、子宮峡部の帝王切開瘢痕部と一致する部分が自然破綻していた。肉眼的には術前のMRI検査どおり膀胱剥離面には肉眼的な浸潤所見を認めなかった。

術後診断：摘出標本肉眼所見では、術前画像診断どおり子宮内腔には腫瘍性病変を認めず、子宮漿膜および表層は子宮峡部前壁の帝王切開瘢痕部の自然破綻を認めるのみであった(図3)。

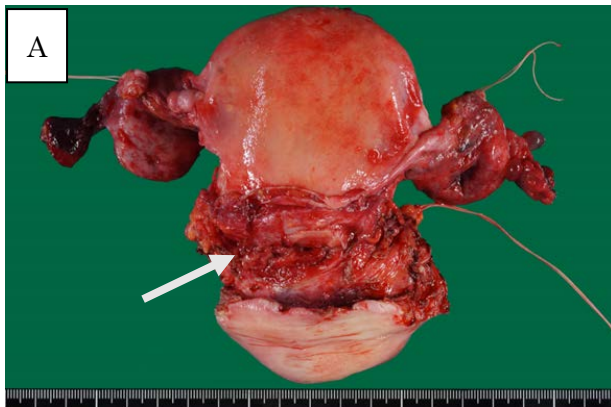


図3 手術摘出病理検体のマクロ所見

A：帝王切開瘢痕部の自然破綻を認める(→)

B 前壁をY字切開した図：帝王切開瘢痕部を中心に腫瘤形成を認めるが、内腔には腫瘍性病変を認めない

病理組織像では複雑な乳頭状構造を示し、充実性増殖は5%未満だが核異型が高度であるため類内膜癌 Grade2 と診断した(図4)。帝王切開瘢痕自然破綻部周囲において、子宮峡部や頸部の剥離面断端に癌の露出を認めていた。腔断端には癌の露出は認めなかった。静脈侵襲、リンパ管侵襲はいずれも陽性であった。また、子宮外所見は左外腸骨リンパ節に転移所見を認めていた。免疫組織染色は、エストロゲンレセプター部分的弱陽性、プロゲステロンレセプター部分的弱陽性、vimentin 部分的陽性、p16 部分的陽性、p53 は wild-type、Ki-67 標

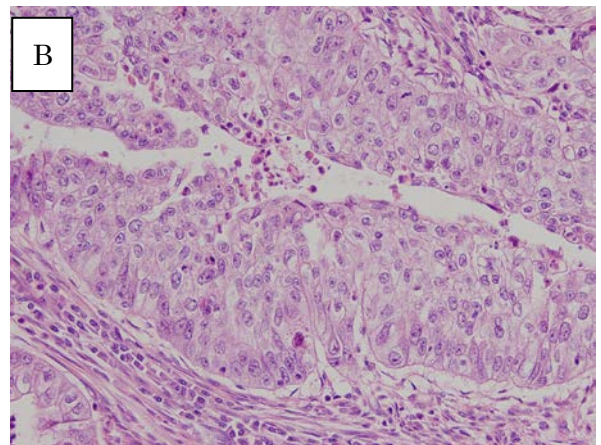
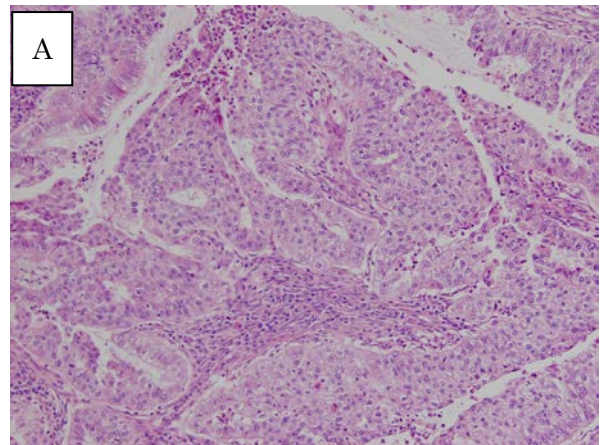


図4 病理組織像(ヘマトキシリン-エオジン染色)

A 100倍：複雑な乳頭状構造を示し、充実性成分は5%未満

B 200倍：高度な核異型を認める

識は高値を示していた。腹水細胞診は陰性であった。これらより、子宮体がんⅢC1期 (pT3aN1M0) と診断し、術後再発高リスク群と判断した。また、マイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査は陽性であった。

術後経過：術後補助化学療法 (パクリタキセル、シスプラチン併用) として、計 6 コース施行している。現在、術後 1 年経過しているが再発所見は認めていない。MSI 検査陽性であったため、遺伝カウンセリングを推奨し、受診はされたが Lynch 症候群の診断検査は希望されなかったため確定診断には至っていない。

〈考察〉

帝王切開創部は、現在の一般的な術式から子宮峡部領域の横切開創として形成される。子宮峡部は、解剖学的には子宮頸部と考えられるが組織学的には子宮頸部と子宮峡部を区別する境界が squamocolumnar junction (SCJ) と同様に存在するため子宮体部と考えられている^{5,10)}。そのため、子宮峡部から発生する上皮性悪性腫瘍は子宮体がん分類される。Westin らは、通常の子宮体がんの 28 %に子宮峡部への浸潤があるとし、子宮峡部から発生する子宮体がんは 3.5 %としている⁹⁾。また、本邦からの知見でも、その頻度は 1.4~3 %とされ、稀な疾患とされている^{3),11)}。さらに本症例の如く、帝王切開癒痕部における子宮峡部発生の子宮体がん限定すると、Westin らが子宮全摘出術を施行した子宮体がん 1009 例のうち、帝王切開既往を有しており子宮峡部のみに腫瘍が存在した症例は 5 例であったと報告⁹⁾しているほか、本邦からは青木らの症例報告が 1 例あるのみであり²⁾、極めて稀な病態であるといえる。

本症例は、子宮摘出標本から、帝王切開癒痕部を中心に子宮体部と子宮頸部の前壁筋層内に

広がる腫瘍として存在し、子宮検体の中では内腔を含め他部位に腫瘍を認めていないこと (図 3)、また、組織型は類内膜癌であり子宮体がんが多い組織型であること、さらに興味深い所見として、MRI 画像において偶然他院で撮影されていた 3 年前のもの (図 5) と比べて明らかに帝王切開癒痕部が腫瘍に置換されていること (図 2A)、後述する子宮峡部癌で高頻度に検出される腫瘍組織でのマイクロサテライト不安定性 (MSI) を示す検査で陽性であったことより、帝王切開癒痕部の子宮峡部が発生源であることが強く示唆される。本症例は稀な病態であることを踏まえると、その発生機序として、子宮腺筋症が癌化する報告¹²⁾⁻¹⁴⁾や帝王切開の腹壁創部に移植された子宮内膜症病変が悪性転化したとされる報告^{15),16)}があることから、偶発的に帝王切開癒痕部の子宮内膜症病変が癌化するという稀な機序により発生したとの仮説も挙がる。しかしながら、本症例の摘出標本でも子宮腺筋症病変は確かに存在していたが、明らかに腫瘍と連続する病変は認められず、この仮説を立証する証拠は得られていない。また、組織欠損を来す帝王切開癒痕部にそもそも内膜上皮が存在していたかどうかは臨床確証を得ることはできないが、Morris らは、帝王切開癒痕部組織は子宮内膜組織を欠損する例もあるが、多くの場合において子宮内膜組織は残存することを示している⁷⁾。よって、帝王切開癒痕部から子宮体がんが発生することには矛盾はないと考えている。

帝王切開癒痕部は筋層を含む組織欠損により菲薄化していることが多く、産科領域において子宮破裂が危惧されることから機械的伸展に弱いとの物理的特徴を有していると考えられている。加えて、同部は一般的に子宮峡部にあた

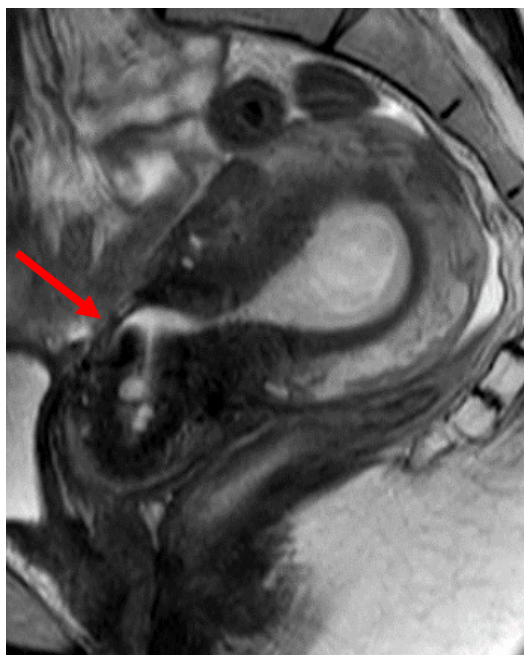


図5 初診3年前のMRI画像

初診3年前は菲薄化していた帝王切開癒痕部

ることから、後述する子宮峡部癌としての一定した特徴を併せ持つと考えられ、帝王切開癒痕部から発生する子宮体がんは、通常の子宮体がんにも重積する特徴が付与されている病態と言える。

子宮峡部癌には明らかな診断基準はないものの、子宮体下部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子宮体がんとして定義され、内膜肥厚や頸部腫瘍を伴う場合は子宮体がんや頸がんの浸潤と考えられるため子宮峡部癌には含まれないとされている¹⁷⁾。その臨床および病理学的特徴を次に挙げる。発症年齢は一定しないが若年傾向にあるとされる^{1),18)}。組織型は通常体がんと同じく類内膜癌であるもしくは扁平上皮分化を伴う類内膜癌が多いとされ、分化度はGradeが高い例も多いとの報告もあるが一定はしていない^{1),3),18),19)}。筋層浸潤/脈管侵襲/リンパ節転移に関しては起こりやすいとされ、内膜肥厚を伴わないために

発見が遅れる傾向が指摘されることもあり、予後が悪いことが示唆されている^{1),4),18),20)}。免疫組織学的特性として、子宮体がんはエストロゲンレセプター(ER)陽性を示しやすいが、子宮峡部癌ではER発現は低下しているとの報告や通常の子宮体部類内膜癌と同様であるとの報告があり、一定はしないとされている^{1),19)}。p53異常発現に関しては、通常の子宮体がんと比較して高頻度にみられるとされている^{1),19)}。多くの特徴を有する疾患であるが近年注目されていることはLynch症候群との関連である。Lynch症候群は大腸がんや子宮体がんを好発する遺伝性疾患で、一般的な子宮体がんでの頻度は1~2%と言われているが⁶⁾、その頻度が高いとの報告が散見され、Westinらは29%のものばかり、それらの多くでミスマッチ修復遺伝子(hMSH2)変異を認めたと報告している¹⁾。Gargらは50歳以下の子宮体がん患者で病理組織像よりLynch症候群が疑わしい症例におけるミスマッチ修復遺伝子タンパク(MLH1, MLH2, MSH6, PMS2)の発現について検討した結果、発現低下を認めた群の方が異常を認めなかった群と比較して子宮峡部癌の割合が高かった(32症例中5例と39症例中1例)ことを報告している²¹⁾。

本症例では遺伝カウンセリング受けてはいるものの、患者の意向によりLynch症候群の診断検査を行っていないためLynch症候群であるとは言えないが、MSI検査陽性は子宮峡部を発生源とする有力な所見と考えられる。その他、免疫組織学的所見など病理学的特性は、前述のように確固たる基準は得られていないが、分化度、筋層浸潤、脈管侵襲、リンパ節転移など臨床病理学的所見は不良な傾向があり、本症例でも予後を注視していく必要があると考えら

れる。

本症例の術式検討において、帝王切開癒痕部の被膜破綻を介した膀胱浸潤の可能性を考慮し、術前に泌尿器科とのカンファレンスを行った結果、腫瘍の発育部位から膀胱浸潤があれば膀胱全摘となることが想定されるとの意見をいただいていた。本意見と術中の癒痕部被膜破綻があったとの所見、加えて、画像や診察より明らかな基靭帯浸潤を認めていないことと、可能な限り膀胱温存の患者希望を考慮し、腫瘤性病変の摘除を主体とした術式を行うこととし、子宮頸部間質浸潤を来していると考えられる術前画像診断所見であったが、本術式を準広汎子宮全摘出術、両側付属器摘出術、骨盤内リンパ節郭清、大網部分切除とし施行した。

子宮峡部癌であり、帝王切開癒痕部に発生していること、の二つの特徴を併せ持つ帝王切開癒痕部発生の子宮体がんは進行しやすい腫瘍であると考えられる。本症例でも、子宮腺筋症として一時経過観察され診断に難渋したこと、治療の段階では被膜破綻、深い筋層浸潤、リンパ節転移を認めていたことより、進行がんとして初回治療が行われた。幸いにも現在まで再発所見は認めていないが、今後の慎重な経過観察するとともに Lynch 症候群と診断されれば他がん腫瘍がんにも気を配っていくことも必要と考えている。

また、他文献からも示唆されるように、社会的に帝王切開の増加や晩婚化に伴う高齢出産を踏まえて考えると帝王切開部から発生する子宮体がんは増える可能性がある²²⁾。しかしながら、子宮峡部に発生する子宮体がんの分子生物学的知識の集積やゲノム診断・医療の向上による余地が残されている疾患とも考えられ、今後は診断技術の発展や治療選択幅の拡大が期待さ

れる。

結論

帝王切開癒痕部から発生する子宮体がんは極めて稀である。本疾患は、帝王切開癒痕部の特徴と子宮峡部癌としての特性を併せ持つため、通常の子宮体がんと比較して診断や治療が困難になることと、その生物学的特性により予後が悪い傾向にあることが示唆される。また、遺伝的問題を高頻度に孕んでいること、これを理解し、その対応も考慮すべきことも忘れてはいけない。

本論文の内容は令和元年度静岡産科婦人科学会秋期学術集会で発表した。

〈参考文献〉

1. Westin SN, Lacour RA, Urbauer DL, et al. Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2008; 26: 565-5971
2. 青木早織, 高石清美, 田代浩徳, 他. 子宮体下部 (lower uterine segment: LUS) 発生の子宮体癌に卵巣癌を合併した帝王切開既往女性の1例: LUS癌の進展様式に関する考察. *日産婦会誌* 2015; 33: 61-67
3. Hachisuga T, Kaku T, Enjoji M. Carcinoma of the lower uterine segment. Clinicopathologic analysis of 12 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1989; 8: 26-35
4. Masuda K, Banno K, Yanokura M, et al. Carcinoma of the Lower Uterine Segment (LUS): Clinicopathological

- Characteristics and Association with Lynch Syndrome. *Curr Genomics* 2011; 12: 25-29
5. 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
 6. 増田健太, 阪埜浩司, 矢野倉恵, 他. 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
 7. Morris H. Surgical pathology of the lower uterine segment caesarean section scar: is the scar a source of clinical symptoms? *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14: 16-20
 8. Baba T, Mandai M, Yamanishi Y, et al. Endometrial cancer implanted within a cesarean section scar. *J Obstet Gynecol* 2011; 37: 245-249
 9. 高松士朗, 馬場長, 松村謙臣, 他. 帝王切開部への浸潤が疑われた子宮体癌の2症例. *産婦の進歩* 2012; 64: 352-354
 10. Hoogduin KJ, Hopman ANH, Ramaekers FCS, et al. BCL2 and keratin 5 define the uterine-cervix-isthmus junction, a transition between endocervical and tubal-like epithelium. *Int J Gynecol Pathol* 2013; 32: 122-130
 11. Masuda K, Banno K, Hirasawa A, et al. Relationship of lower uterine segment cancer with lynch syndrome: A novel case with an hMLH1 germline mutation. *Oncol Rep* 2012; 28: 1537-1543
 12. 小西博巳, 佐々木浩, 愈史夏, 他. 子宮腺筋症の癌化と考えられた類内膜腺癌8症例の検討. *産婦人科の進歩* 2015; 67: 247-253
 13. Taga S, Sawada M, Nagai A, et al. A case of endometrioid adenocarcinoma arising from adenomyosis. *Case Rep Obstet Gynecol* 2014; 2014: 569295
 14. Mao X, Zheng W, Mao W. Malignant changes in adenomyosis in patients with endometrial adenocarcinoma: A case series. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8336
 15. Monist M, Lewkowicz D, Jozwik M, et al. Atypical Endometrial Hyperplasia Arising in a Cesarean Section Scar: A Mechanism of Malignant Transformation. *Case Rep Oncol* 2019; 12: 317-321
 16. Provendier A, Angeles MA, Meyrignac O, et al. Clear cell adenocarcinoma arising from the abdominal wall after cesarean section in a patient with uterine adenomyosis. *J Surg Case Rep* 2020; 2020: rjaa070
 17. Markopoulos C, Gogas H, Eleftheriou G, et al. Endometrioid carcinoma arising in a scar of caesarean section. Case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996; 17: 520-521
 18. Hachisuga T, Fukuda K, Iwasaka T, et al. Endometrioid adenocarcinomas of the uterine corpus in women younger than 50 years of age can be divided into two distinct clinical and

- pathologic entities based on anatomic location. *Cancer* 2001; 92: 2578-2584
19. Jacques SM, Qureshi F, Ramirez NC, et al. Tumors of the uterine isthmus: clinicopathologic features and immunohistochemical characterization of p53 expression and hormone receptors. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16: 38-44
20. Watanabe Y, Nakajima H, Nozaki K, et al. Clinicopathologic and immunohistochemical features and microsatellite status of the uterine isthmus. *Int J Gynecol Pathol* 2011; 83: 513-517
21. Garg K, Leitao MM, Kauff ND, et al. Selection of endometrial carcinomas for DNA mismatch repair protein immunohistochemistry using patient age and tumor morphology enhances detection of mismatch repair abnormalities. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 925-933
22. MacDorman MF, Menacker F, Declercq E. Cesarean birth in the United States: epidemiology, trends, and outcomes. *Clin Perinatol* 2008; 35: 293-307