

# 子宮体部 Intravenous leiomyomatosis の一例 —病理・免疫組織化学的検討を中心に—

高比良飛香 岡本 宙 井上佳奈子 一瀬俊介<sup>1)</sup>  
牧野謙二<sup>2)</sup> 北村 慶<sup>2)</sup> 内藤慎二<sup>3)</sup>

IRYO Vol. 67 No. 4 (169–173) 2013

## 要 旨

症例は36歳女性。腹痛と不正性器出血のため当嬉野医療センター婦人科を受診。経膈エコーで子宮右側壁に結節性腫瘍性病変を指摘された。MRIでは、110×75×55mm大の境界がやや不明瞭な腫瘍性病変が認められ変性子宮筋腫と考えられた。鑑別疾患として平滑筋肉腫や子宮内膜間質肉腫が考えられ、子宮筋腫および両側卵巣の子宮内膜症の診断のもと子宮腔上部切断術+両側付属器切除術が施行された。摘出された病変は子宮体部に位置する黄白色調弾性硬、大小の結節からなる不整な形状を呈する腫瘍性病変であった。組織学的には、平滑筋細胞様の紡錘形細胞が多数の小血管をとまないながら大小胞巣状に増生していた。また、胞巣状の組織とその周囲の子宮間質組織との間にはスリット状の裂隙が認められ、裂隙の内側は1層の扁平あるいは立方状の細胞により裏打ちされていた。免疫組織化学では、平滑筋細胞様の紡錘形細胞は、vimentin (+), actin (+), p53 (-), Ki-67 (ほぼ-) で、裂隙の内側を覆う1層の細胞はCD34 (+), D2-40 (-) であった。以上の特徴的組織像と免疫組織化学の結果より Intravenous leiomyomatosis (IVL) と診断した。IVLは、主に子宮に認められるまれな腫瘍で、病理組織学的には細胞異型に乏しい良性の平滑筋腫瘍であるが、細胞生物学的には静脈内への浸潤、増殖を特徴とする悪性的な性格を示す。今回、IVLの1例を経験し、免疫組織化学を中心に病理組織学的検討を行ったので若干の文献的考察を加え報告する。

キーワード Intravenous leiomyomatosis, CD34, 病理組織, 免疫組織化学

## はじめに

Intravenous leiomyomatosis (IVL) は、主に子宮にみられるまれな腫瘍で、病理組織学的には良性の平滑筋腫瘍である。しかしながら、静脈内への進

展を特徴とし、下大静脈をこえて心臓内に広がるなど、細胞生物学的動態は時に悪性の形をとる<sup>1)–3)</sup>。

今回、IVLの1例を経験し免疫組織化学を用いて病理組織学的検討を行ったので文献的考察を加え報告する。

国立病院機構嬉野医療センター 研修医 (教育研修部), 1) 産婦人科, 2) 放射線科, 3) 病理診断科 (教育研修部)  
別刷請求先: 内藤慎二 国立病院機構嬉野医療センター 病理診断科 (教育研修部) 〒843-0301 佐賀県嬉野市嬉野町下宿丙2436

(平成24年9月18日受付, 平成25年2月8日受理)

A case of Intravenous Leiomyomatosis of the Uterus: Histopathological Examination with Immunohistochemical Analysis

Asuka Takahira, Hiroshi Okamoto, Kanako Inoue, Shunsuke Ichinose, Kenji Makino, Kei Kitamura and Shinji Naito, NHO Ureshino Medical Center

Key Words: intravenous leiomyomatosis, CD34, histopathology, immunohistochemistry

## 症 例

患者；36歳女性

主訴；月経痛，下腹痛

既往歴；29歳の時，子宮筋腫核出術（病理診断：Leiomyoma）

家族歴；特記事項なし。

現病歴；2008年10月，下腹痛，月経痛にて，嬉野医療センター婦人科外来受診。経腔エコーで子宮右側壁に腫瘤を指摘され，子宮筋腫疑いにて造影 magnetic resonance imaging (MRI) が施行された。変性子宮筋腫が疑われ，子宮温存目的にGn-RH (gonadotropin-releasing hormone) アナログ療法が開始されたが，腫瘤の縮小効果は小さく，2009年7月，腫瘤の摘出手術が行われた。手術は，体部病変を子宮筋腫と判断し，また子宮内膜症によるものと考えられた子宮後壁と骨盤との強い癒着のために子宮腔上部切断術＋両側付属器切除術が施行された。

身体所見；子宮は超鶯卵大。可動性は比較的良好であった。

血液生化学所見；Hb：14.7g/dl，CA125：65.6↑，CA19-9：141.37↑

MRI所見；子宮右側に，突出する内部不均一な多結節状腫瘤が認められた (Fig. 1, arrow)。腫瘤と筋層との境界は不明瞭であった。

### 病理学的所見および免疫組織化学的所見

摘出された標本は10%中性ホルマリン固定後，パラフィン包埋され，hematoxylin and eosin (HE) 染色，特殊染色および免疫組織化学用に3 μmに薄切された。免疫組織化学はavidin-biotin-peroxidase complex (ABC) 法を用い，deamino-benzidine (DAB) で発色し観察した。免疫組織化学には，CD34 (monoclonal mouse anti-human endothelial cells, clone：QBEnd/10, 1：50 dilution, Novocastra Laboratories Ltd)，D2-40 (monoclonal mouse anti-human lymphatic endothelial cells, clone：D2-40, dilution：prepared, Nichirei Biosciences Inc)，actin (monoclonal mouse anti-human actin, clone：HHF35, dilution：prepared, Nichirei Biosciences Inc)，p53 (monoclonal mouse anti-human p53 protein, clone：DO-7, 1：50 dilution, DakoCytomation)，Ki-67 (monoclonal mouse anti-human Ki-67 antigen, clone：MIB-1, 1：50 dilution, DakoCytomation)，ER (monoclonal mouse anti-human estrogen receptor α, clone：1D5, 1：50 dilution, DakoCytomation)，PR (monoclonal mouse anti-human progesterone receptor, clone：PgR 636, 1：800 dilution, DakoCytomation) の抗体を用いた。

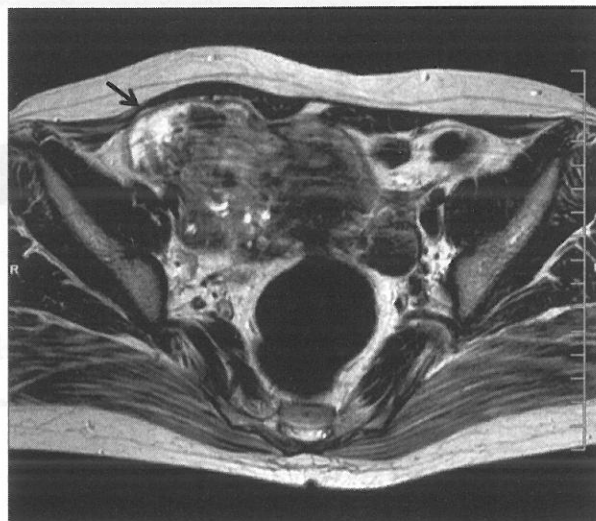


Fig. 1 Pelvic MRI

T2-weighted axial image shows a lobulated mass of mixed signal intensity on the right side of uterus.

ホルマリン固定標本肉眼所見：病変は，約7×5 cm大，黄白色調弾性硬，やや境界不明瞭な癒合する大小の結節からなる腫瘍性病変で，出血や壊死は認められなかった (Fig. 2 A)。

顕微鏡学的所見：筋線維性の子宮間質組織を背景に，辺縁にスリット状の裂隙をともなう大小胞巣状の組織が認められた。裂隙の内側は1層の扁平あるいは立方状の細胞により裏打ちされ，胞巣状の組織は，大小多数の血管と平滑筋細胞様紡錘形細胞の錯綜増生から構成されていた (Fig. 2 B)。

免疫組織化学的所見：胞巣組織辺縁の裂隙を裏打ちする細胞はCD34陽性，D2-40陰性であり，また胞巣組織内部も同様の細胞により分葉状に分けられていた (Fig. 3 A)。CD34陽性，D2-40陰性細胞は血管内皮細胞でありこの裂隙は拡張した血管腔と考えられ，胞巣組織を構成する紡錘形細胞はvimentinとactinが陽性で (Fig. 3 B)，平滑筋細胞あるいは筋線維芽細胞と考えられた。また，これらの血管内皮細胞や紡錘形細胞はp53陰性でKi-67陽性率は低く (Fig. 3 C)，紡錘形細胞の核にはestrogen receptor (ER) (Fig. 3 D) とprogesterone receptor (PR) が強発現していた。

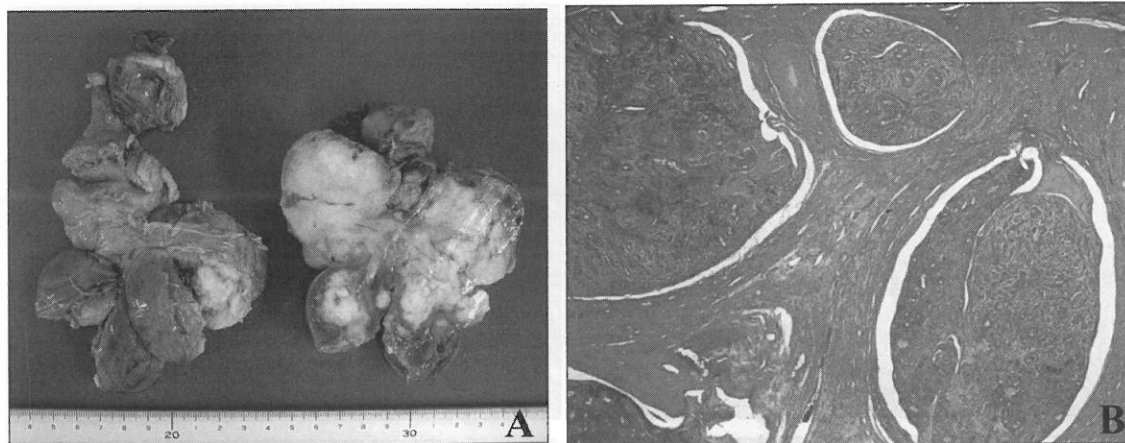


Fig. 2 Macroscopic appearance of intravenous leiomyomatosis

A: The surgically resected tumor is about 7x5 cm in size, yellowish in color and multi-nodular.

B: Histological finding shows large and small nests composed of smooth muscle cell-like spindle cells' proliferation filling the vascular lumina (x12.5, HE stain).

## 考 察

IVL は、1896年に Birsh-Hirschfeld により初めて報告された疾患で<sup>4)</sup>、多くは子宮に発生し平滑筋腫が静脈内に浸潤、進展するまれな腫瘍である<sup>1)-3)</sup>。腫瘍は肉眼的に通常の平滑筋腫に類似するが、組織像は胞巣状に増殖する平滑筋腫で、胞巣辺縁を内皮細胞が被覆するといった特徴的組織像を示す。富細胞性で、時に粘液腫様、脂肪平滑筋腫様の像を呈し、線維化や硝子化が目立つ場合もある<sup>5)</sup>。本腫瘍も、弾性硬の結節性病変で肉眼的には平滑筋腫と類似しており、組織学的には大小の胞巣状構造を示し、その辺縁には、CD34陽性細胞から裏打ちされたスリット状の裂隙が認められた。胞巣状構造は、actin陽性の紡錘形細胞と小血管の増生からなり、CD34陽性細胞によりさらに分葉状に分画されるなど、過去 Du らが示した IVL の免疫組織化学所見と一致していた<sup>6)</sup>。また、IVL は月経年齢とは無関係に発症し腫瘍細胞は女性ホルモン依存性と考えられているが<sup>7)</sup>、本腫瘍を構成する actin 陽性の紡錘形細胞もまた ER, PR を過剰発現しておりホルモン依存性である可能性が示唆された。

IVL を構成する平滑筋細胞の由来については、静脈壁由来とする説、子宮平滑筋腫の血管内進展とする説、またそれらの混合と考えられる症例報告がみられるが<sup>3)-8)-10)</sup>、本腫瘍でみられた CD34陽性細胞に裏打ちされたスリット状裂隙とそれに囲まれた胞巣状構造、CD34陽性細胞による胞巣内部の分葉状分

画の形成とその中の平滑筋細胞様紡錘形細胞の増生は、本腫瘍が静脈および静脈壁由来である可能性を示唆する所見と思われた。そして、このような血管と平滑筋腫細胞が複雑に絡み合う IVL 独特の組織構造が、IVL の特性である平滑筋腫細胞の脈管進展を可能にしていると推察された。また、子宮に発生した IVL の静脈内進展形式として、子宮静脈から内腸骨静脈を経由するもの (25%) と卵巣静脈から腎静脈を経由するもの (47%) が示されているが<sup>2)</sup>、下大静脈を介して心臓に達するものは、その約10%程度で<sup>11)</sup>、その際は、致死になる可能性が高く腫瘍摘出術の適応となる<sup>3)-5)</sup>。本症例は、現在、定期的に経過観察を行っているが、放射線画像上は、子宮静脈、内腸骨静脈、腎静脈、下大静脈、心臓への腫瘍の進展を疑う所見は認められていない。

癌抑制遺伝子である p53 遺伝子は、さまざまな腫瘍の発生や悪性転化に関与している遺伝子で、筋原性腫瘍においても平滑筋肉腫や横紋筋肉腫などの悪性腫瘍で過剰発現が認められる<sup>12)-13)</sup>。また、Ki-67 蛋白は、細胞周期、細胞増殖に関与する蛋白で、種々の軟部悪性腫瘍でも高率な発現が認められる<sup>13)</sup>。本腫瘍細胞は細胞異型性に乏しく、p53は陰性で、Ki-67陽性率も低いことから組織学的には良性と考えられる。しかしながら、Du らは、IVL 18例中40歳以下の3症例 (16.67%) に再発がみられたことを報告し、IVL 患者で、もし今後子供を産む予定がなければ再発予防のために子宮摘出 (hysterectomy) と片側卵管卵巣摘出術 (unilateral salpingo-

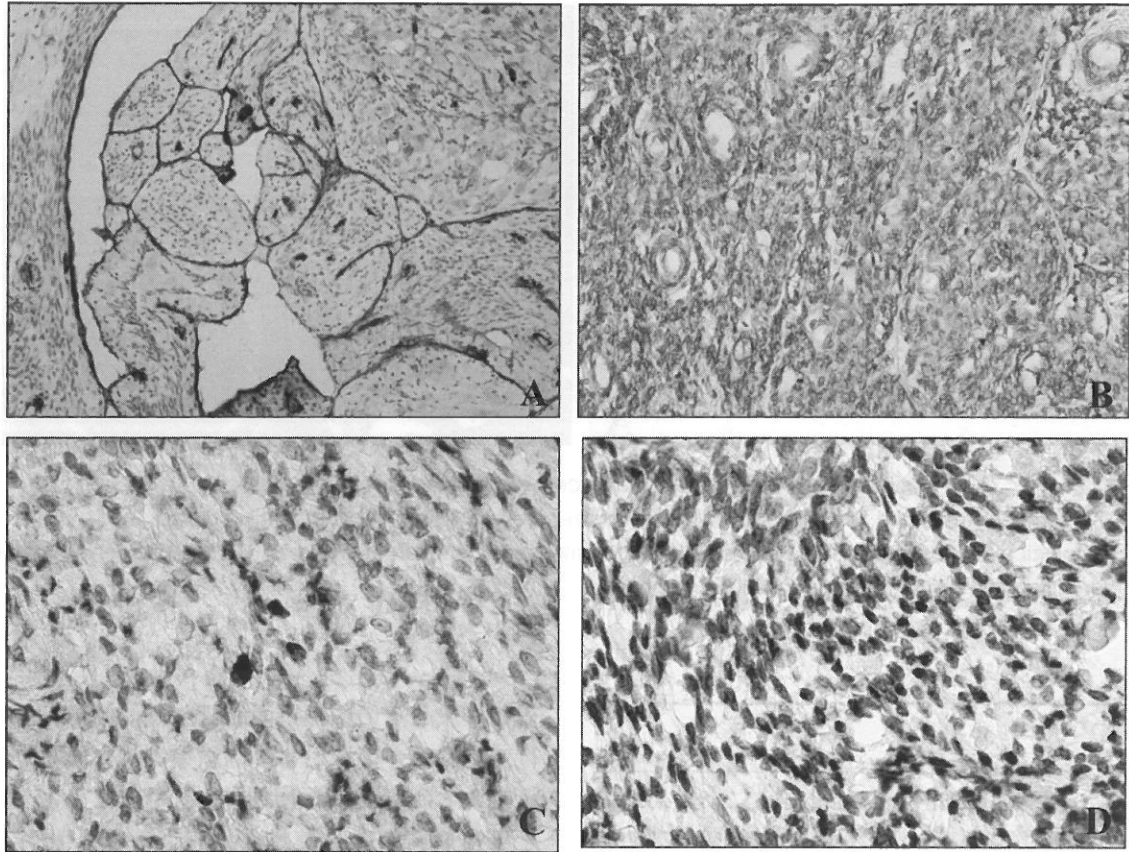


Fig. 3 Immunohistochemical characteristics in intravenous leiomyomatosis

- A: The tumor mass grows within the veins lined by a single layer of flat and/or cuboidal cells showing CD34 positive (x100, DAB colorization).  
 B: Spindle cells proliferating in the nest are positive for actin (x200, DAB colorization).  
 C: Ki-67 protein is expressed in the nuclei of a few spindle cells (x400, DAB colorization).  
 D: Overexpression of estrogen receptor protein is observed in the nuclei of the spindle cells (x400, DAB colorization).

oophorectomy) を行うことを勧めており<sup>6)</sup>、本症例は36歳で、子宮平滑筋腫と両側卵巣子宮内膜症の診断のもと結果的にこの術式と同様の手術を受けているが、このような再発をおこしやすい腫瘍の性格から、今後も定期的に下大静脈や心臓を含めた画像による精査が必要であると思われる。

以上、IVLの1例を経験し、その特徴的組織像と構成細胞の免疫組織化学的特徴を示した。IVLは、血管と平滑筋腫細胞が複雑に絡み合う特有な構造によって平滑筋腫細胞の脈管進展を容易にし脈管を介した心臓への進展といった悪性に類似した細胞生物学的動態を可能にしていると考えられた。

## ま と め

IVLの1例を経験し、免疫組織化学を中心に病理組織学的検討を行った。

IVLは、組織学的に異型に乏しく、免疫組織化学的にもKi-67やp53の過剰発現など悪性を示唆する所見は示さないものの、その生物学的動態は悪性であり、その経過観察には下大静脈や心臓などの脈管系を中心とした精査、観察が重要である。

## 【文献】

- 1) Wu CK, Luo JL, Yang CY et al. Intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension. Intern Med 2009; 48: 997-1001.
- 2) 小ヶ口恭介, 並木健二, 渡辺徹雄. 下大静脈内に進展した血管内平滑筋腫 (intravenous leiomyomatosis) の1例. 日血外会誌 2007; 16: 815-7.
- 3) 菅野 恵, 館林孝幸, 手塚光洋ほか. 心内進展を示した高齢者のintravenous leiomyomatosisの1手

- 術例. 胸部外科 2001 ; 54 : 791-3.
- 4) Birsh-Hirschfeld FV. Lehrbuch der Pathologischen Anatomie, Ed. Vogel W, Thieme ; 5<sup>th</sup> ed. Leipzig: 1896 : p226-58.
  - 5) 深山正久, 真鍋俊明, 向井 清. 静脈内平滑筋腫症 B. 平滑筋腫瘍 IX. 間葉系腫瘍と関連病変. 外科病理学 [第4版]. 東京 : 文光堂 ; 2006 : p1096-104.
  - 6) Jing Du, Xiulan Zhao, Donghui Guo et al. Intravenous leiomyomatosis of the uterus A clinicopathologic study of 18 cases, with emphasis on early diagnosis and appropriate treatment strategies. Hum Pathol 2011 ; 42 : 1240-6.
  - 7) Kir G, Kir M, Gurbuz A et al. Estrogen and progesterone expression of vessel walls with intravascular leiomyomatosis ; Discussion of histogenesis. Eur J Gynaecol Oncol 2004 ; 25 : 362-6.
  - 8) Knauer E. Beitrage zur Anatomie der Uterus-myome. Beitr Geburtshilfe Gynaekol 1903 ; 1 : 695-735.
  - 9) Sitzenfrey A. Uber Venenmyome des Uterus mit intraveskularem Wachstum. Z Geburtshilfe Gynaekol 1911 ; 68 : 1-25.
  - 10) Arinami Y, Kodama S, Kase H et al. Successful one-stage complete removal of an entire intravenous leiomyomatosis in the heart, vena cava, and uterus. Gynecol Oncol 1997 ; 64 : 547-50.
  - 11) Clement PB. Intravenous leiomyomatosis of the uterus. Pathol Annu 1988 ; 23 : 153-83.
  - 12) Yoo J, Lee HK, Kang CS et al. P53 Gene mutations and p53 protein expression in human soft tissue sarcomas. Arch Pathol Lab Med 1997 ; 121 : 395-9.
  - 13) Stefanou DG, Nonni AV, Agnantis NJ et al. p53 /MDM-2 immunohistochemical expression correlated with proliferative activity in different subtypes of human sarcomas : A ten-year follow-up study. Anticancer Res 1998 ; 18 : 4673-82.

---

## A case of Intravenous Leiomyomatosis of the Uterus : Histopathological Examination with Immunohistochemical Analysis

Asuka Takahira, Hiroshi Okamoto, Kanako Inoue,  
Shunsuke Ichinose, Kenji Makino, Kei Kitamura and Shinji Naito

### Abstract

A case of intravenous leiomyomatosis of the uterus in a 36-year-old woman is reported. Tumorous lesion on the right side of uterine body was pointed out by transvaginal ultrasound examination. Magnetic resonance imaging indicated a mass of 110 x 75 x 55 mm in size, suggesting degenerative leiomyoma. Differential diagnosis was thought to be leiomyosarcoma and/or endometrial stromal sarcoma. supravaginal hysterectomy with salpingo-oophorectomy was performed in the diagnosis of leiomyoma of the uterus and adenomyosis of ovaries. Macroscopically, the tumor was confined to the uterus and yellowish in color, and it was composed of multi-nodules with unclear margin. Microscopically, the tumor was made up of large and small nests, which were characterized by endothelium-covered proliferations of smooth muscle cell-like spindle cell within the vessels. In addition, the slit-like space was seen between the nest and its surrounding stromal tissue. In histochemical examination, smooth muscle cell-like spindle cell showed positive immunostaining for vimentin and actin, but stained negative for p 53 and almost negative for Ki-67. The endothelial cells lining on the slit-like space were immunohistochemical positive for CD 34 and negative for D 2-40. The sum of these findings resulted in the diagnosis of intravenous leiomyomatosis. Intravenous leiomyomatosis of the uterus is a rare neoplasm, characterized by a histologically benign-looking smooth muscle cell tumor without atypia. However, this tumor shows the vessel permeation and broadly extends to vessels like malignant tumor.