

●症 例

14年間にわたり治療経過を観察している肺良性転移性平滑筋腫の1例

泉山 典子¹⁾ 三木 祐¹⁾ 斎藤 泰紀²⁾ 鈴木 博義³⁾ 菊池 喜博¹⁾

要旨：症例は40歳時に子宮筋腫で単純子宮全摘術の既往がある女性で、47歳時検診で肺多発結節陰影を指摘された。肺生検を施行し、病理組織像で短紡錘形の細胞増殖が認められ、7年前の子宮筋腫のものと類似していた。またエストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプターが陽性であり、肺良性転移性平滑筋腫 (benign metastasizing leiomyoma, BML) と診断した。プロゲステロンによるホルモン療法により腫瘍数、径ともに退縮していたが、2度の自己中断のたびに増大、治療再開で縮小を認め、治療開始後14年が経過した。無症状であるが、ここ4年ほどはゆっくりと陰影は増悪しており、プロゲステロンの効果が減弱してきた可能性があるため治療薬の変更を検討中である。BMLは病理学的に良性の子宮平滑筋腫が肺転移をきたし臨床的には悪性の性質を有する非常に稀な疾患であり、10年以上の長期経過の詳細な報告はない。本例は14年間にわたってプロゲステロンで治療中のBMLの1例であり報告する。

キーワード：肺良性転移性平滑筋腫，子宮筋腫，ホルモン療法，プロゲステロン

Benign metastasizing leiomyoma, Uterine leiomyoma, Hormone therapy, Progesterone

緒 言

肺良性転移性平滑筋腫 (benign metastasizing leiomyoma, 以下BML) は病理学的に良性の子宮平滑筋腫が肺に遠隔転移をきたすという臨床的には悪性の性質を有する稀な病態であり、疾患の概念や病因は未だ明確にされていない^{1)~7)}。更に10年以上にわたる長期経過の詳細な報告はない。自験例は、14年間ホルモン療法を行っているBMLの1例であり、文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例：47歳，女性。

主訴：胸部X線異常陰影。

既往歴：40歳時（1989年3月），子宮筋腫で単純子宮全摘術施行。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：なし。

現病歴：1996年7月の検診で胸部X線写真上多発結節影を指摘され当院を受診，同年8月30日精査のため入院となった。

現症：身長149cm，体重63kg，体温36.0℃，脈拍82/

分，血圧108/75mmHg，リンパ節は触知せず，呼吸音は正常であった。

検査所見 (Table 1)：末梢血血算，生化学，腫瘍マーカーで異常は認めなかった。

画像所見：胸部X線写真および胸部CT (Fig. 1) で径0.5~2.5cm大の辺縁明瞭な結節影を両側全肺野に多数認めた。縦隔，肺門リンパ節の腫脹は認めなかった。全身検索で他臓器に異常所見は認めなかった。

経過：原発性肺癌，あるいは転移性肺腫瘍を疑い同年9月15日気管支鏡検査を施行したが，確定診断がつかなかった。このため当院呼吸器外科にて10月4日左肺開胸生検を施行した。

手術所見：左S3領域にある結節の一つを摘出した。腫瘍は示指頭大で，黄白色，弾性軟，表面は平滑で境界は明瞭であった。

病理組織学的所見 (Fig. 2)：好酸性の細胞質を有する短紡錘形細胞の密な増殖が認められた (Fig. 2A)。核分裂像や細胞異型は目立たず，壊死巣などに悪性所見もなかった。免疫染色ではサイトケラチンは陰性，ビメンチン陽性。わずかに平滑筋アクチンの発現も認められた。エストロゲンレセプター，プロゲステロンレセプターとともに陽性 (Fig. 2C, Fig. 2D) であった。1989年3月に摘出された子宮筋腫の組織像 (Fig. 2B) を再度確認したが，両者は類似した所見であった。以上より本例は肺良性転移性平滑筋腫と診断した。両側肺に多発し手術での全摘出は困難であること，エストロゲンレセプターとプロゲステロンレセプターが陽性であることから，治

〒983-8520 宮城県仙台市宮城野区宮城野2-8-8

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構仙台医療センター呼吸器科

²⁾ 同 呼吸器外科

³⁾ 同 臨床検査科病理

(受付日平成22年8月18日)

Table 1 Laboratory Data on Admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	6,200/ μ l	AST	14 mU/ml
Neutro	69.0%	ALT	29 mU/ml
Lympho	23.7%	LDH	282 mU/ml
Mono	4.3%	BUN	12 mg/dl
Eos	1.3%	Cre	0.3 mg/dl
Baso	0.4%	TP	6.0 g/dl
RBC	418×10^4 / μ l	Alb	3.8 g/dl
Hb	12.9 g/dl	T-Bil	0.5 mg/dl
Hct	39.5%	CRP	<0.1 mg/dl
Plt	24.9×10^4 / μ l		
		Tumor marker	
		CEA	1.6 ng/ml
		AFP	1.9 ng/ml
		CA19-9	<0.1 U/ml
		SCC	0.5 ng/ml

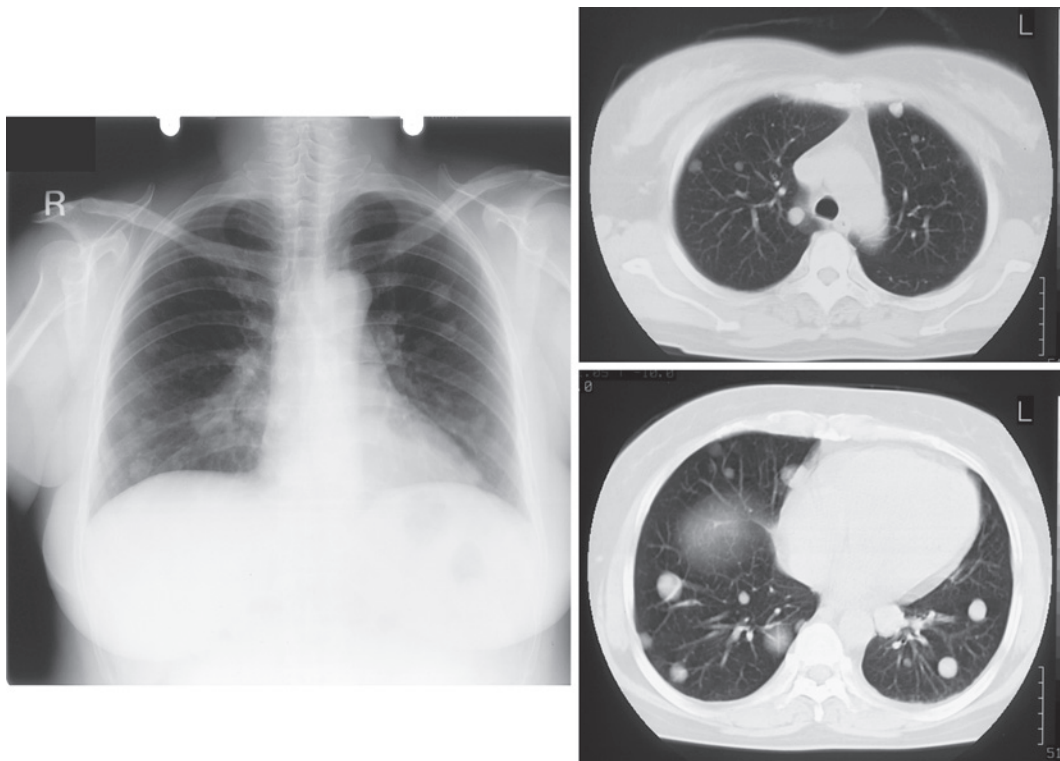


Fig. 1 Chest X-ray film and CT scan on admission show multiple tumors in both lung fields.

療はホルモン療法を選択し同年11月9日より酢酸メドロキシプロゲステロンの内服を開始した。治療によりゆっくりではあるが徐々に病巣数は減少し、腫瘍径も縮小しており (Fig. 3A) 経過順調であったことから、2000年7月より近医での処方を受けることとなり、当院への受診は半年毎のフォローアップとなっていた。しかし、治療開始後4年目の2001年1月26日の受診時の胸部X線写真 (Fig. 3B) で、陰影は悪化していた。患者さん

は治療の経済的負担が大きいため約半年間プロゲステロンを自己中断していたとのことであった。治療中断で悪化していることを説明し治療再開したところ半年後の胸部レントゲン写真で陰影の改善を認めた。治療開始後8年目の2005年4月15日も胸部X線写真で結節影の数が著明に増加しており、この際も同様の理由で2カ月ほどの自己中断があった。再開により多発結節影は消退した。以降は中断せずに治療され、現在14年が経過した。

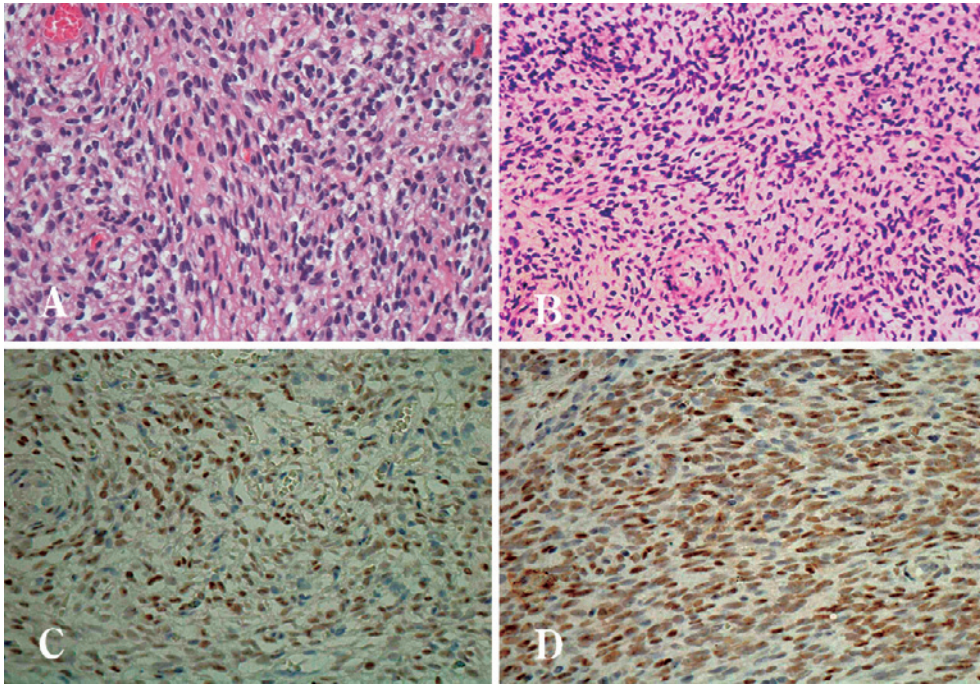


Fig. 2 A: Histological findings of the biopsied specimen show that the tumor consisted of spindle-shaped cells and rich collagen, with no atypical or mitotic appearance (hematoxylin-eosin (HE) stain, $\times 400$). B: Histological finding of the uterine leiomyoma removed in 1989 (HE stain, $\times 400$). C: Immunohistochemical stain for estrogen receptors of the biopsied specimen. ($\times 400$) D: Immunohistochemical stain for progesterone receptors of the biopsied specimen. ($\times 400$)

しかし特に症状はないものの、ここ4年間はゆっくりであるが腫瘍径は増大し、病巣数も増えている (Fig. 4)。自覚症状がないため、プロゲステロンの継続で注意深く経過観察している。

考 察

肺良性転移性平滑筋腫 (benign metastasizing leiomyoma, 以下 BML) は組織学的に良性の所見を呈する子宮筋腫を原発として肺への遠隔転移をきたすという臨床的には悪性の経過をみる稀な疾患である¹⁾。最初の報告は1938年のSteinerによるもので、子宮に多発性平滑筋腫があり、同時に肺の多発結節と縦隔リンパ節の腫脹を来した36歳の女性例を提示し、病理学的に両者が同一の組織所見であることから、metastasizing fibroleiomyoma of uterusと報告した²⁾。一方、1960年にKeersらは肺平滑筋腫は上皮成分と間葉成分が存在することからfibroleiomyomatous hamartoma (FLH)と報告した³⁾。1979年、Wolffらは上皮成分は既存の気管支が腫瘍に巻き込まれたもので、成人女性の肺平滑筋腫の場合、子宮平滑筋腫から転移したものであり、metastasizing fibroleiomyomaとFLHの両者は同一のものであるという見解を示したが⁴⁾、疾患の概念については明確となっていない。またBMLの病因については良性子宮平滑筋

腫からの転移のほか、子宮筋腫からの転移ではなく、平滑筋腫が複数の臓器、それぞれから発生したのではないかという多源起源説⁵⁾、子宮の原発巣自体が、低悪性度ながら、実際は子宮平滑筋腫の性質を有しているという低悪性度肉腫説⁴⁾、妊娠、閉経によって腫瘍の自然消退を認めた報告から示唆される性ホルモン依存説⁶⁾などが挙げられているが、結論はでない。

治療に関しては腫瘍数が少なければ腫瘍摘出術が行われるが、両側多発性で困難なことが多い¹⁾。性ホルモンに依存性であることから、卵巣摘出術が有効という報告が見られる^{7,8)}。またホルモン療法としてプロゲステロンレセプター陽性例ではプロゲステロンが選択され^{9,10)}、他にはGn-RH誘導体^{8,11,12)}、アロマターゼ阻害剤⁸⁾などの投与も有効とされる。また一般に閉経後はエストロゲン分泌の減少で、腫瘍への刺激作用も低下することが予想されるため無治療、経過観察を選択する場合も多い^{1,13,14)}。しかし、無治療で経過観察中に増大した例¹¹⁾やプロゲステロン投与で腫瘍の増大を認めた例に対してGn-RH誘導体に変更して腫瘍縮小を得られた報告¹²⁾や、Gn-RH誘導体では改善が得られず抗エストロゲンレセプター阻害剤とアロマターゼ阻害剤の併用により腫瘍の縮小をはかりその後増大なく経過している報告があり⁸⁾、治療方法の変更を要することもある。現在のところ治療方法の選

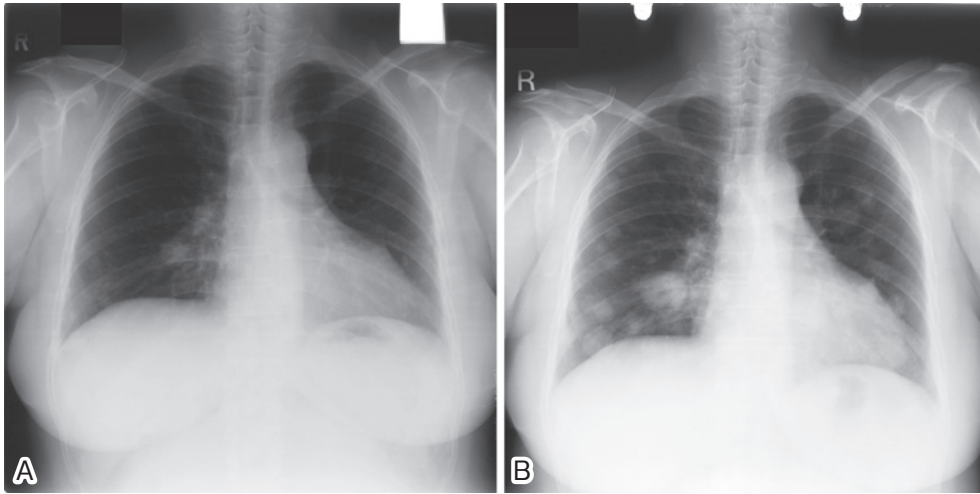


Fig. 3A, B A: Chest X-ray film obtained in January 1998, 14 months after beginning progesterone treatment, shows multiple tumors that had decreased in size and number. B: Chest X-ray film obtained in January 2001, after discontinuation of medication for about 6 months, revealed that the tumors had increased in size and number.

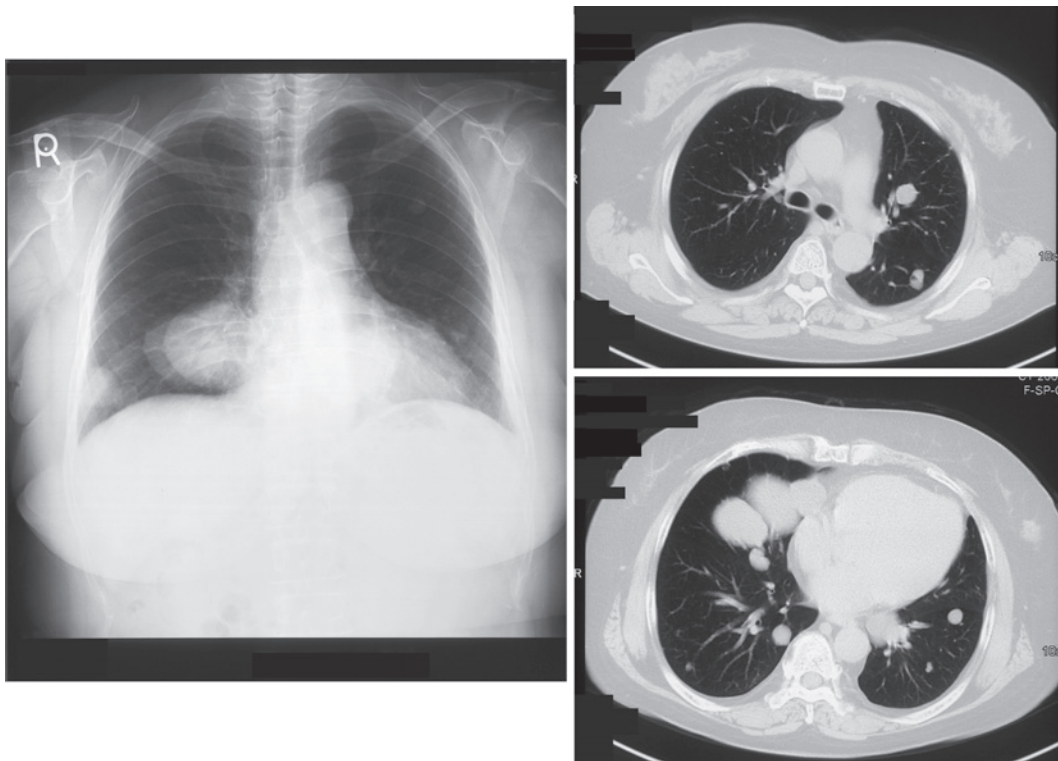


Fig. 4 Chest X-ray film and CT scan obtained in June 2010, 13 years and 7 months after initiation of progesterone treatment. Multiple tumors can be seen, with large masses in the right lower lung field.

択について確立されたものはなくその効果についても、まだ不確定である。

本例の治療方針に関しては閉経期に近いことが予想されたが、結節の数が非常に多く、また腫瘍径も最大で2.5 cm 超と大きかったこと、プロゲステロンレセプターが

陽性であったことをふまえて、プロゲステロンによるホルモン療法を選択した。ゆっくりではあるが病巣数、腫瘍径ともに退縮し治療経過は順調であった。しかし2度の内服中断のたびに陰影が増大し再開で改善を認めたという経緯から、診断後約10年間はプロゲステロンの効

果があったことは明らかである。しかしながらここ4年ほどは閉経後にもかかわらず、徐々に腫瘍径、病巣数ともに増加しており、コントロールが不良となっている。BMLの報告は我々が検索した範囲では本邦で60例程と非常に少なく、更に長期治療経過についての詳細な報告は6年間で最長であった¹¹⁾。海外の報告であるが、診断後11年、あるいは36年の経過を確認した2症例がありこれらは無症状ではあるが概ねゆっくり増悪している¹⁵⁾。また、閉経後無治療経過観察のみで14年後に左肺野全体に及ぶ空洞病変を呈したという報告¹⁶⁾もある。一般にBMLの予後は良好とされているが、本例のように10年以上に及ぶ経過では閉経後でも陰影の増悪する可能性があるため注意深い観察を要すると考えられる。

乳癌や子宮内膜癌などのエストロゲン依存性上皮性腫瘍では、閉経後、血中のエストロゲンレベルが低下するにもかかわらず、腫瘍組織内のエストロゲンレベルは保たれており、腫瘍の増悪、進展に影響することが明らかになっている。これは副腎由来のアンドロゲンが脂肪組織や筋組織に分布する酵素であるアロマターゼによってエストロゲンへ転換されるためである¹⁷⁾。本例の場合もこのように閉経後、エストロゲンの合成過程が変化したため、プロゲステロンの抗エストロゲン作用が減弱したのではないかと推測している。腫瘍は徐々に増大傾向ではあるが、進行は比較的ゆっくりであり、自覚症状も全くないため、これまではプロゲステロンの継続で注意深く経過をみてきた。しかし、さらに腫瘍の増大が進行する場合にはアロマターゼ阻害剤への変更を考慮している。

今回我々は14年にわたってプロゲステロンでホルモン治療を行っているBMLの1例を報告した。無症状で経過するものの、10年以上の長期に及ぶ場合には病巣数や腫瘍径の増悪が認められるため、治療薬の変更を検討する必要がある。

文 献

- 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) Steiner PE. Metastasizing fibromyoma of the uterus. *Am J Pathol* 1939; 15: 89—109.
- 3) Keers RY, Smith FA. A case of multiple pulmonary "hamartoma" of unusual type. *Br J Dis Chest* 1960; 54: 349—352.
- 4) Wolff M, Silva F, Kaya G. Pulmonary metastases (with admixed epithelial elements) from smooth muscle neoplasms. Report of nine cases, including three males. *Am J Surg Pathol* 1979; 3: 325—342.
- 5) Cho KR, Woodruff JD, Epstein JI. Leiomyoma of the uterus with multiple extrauterine smooth muscle tumors: a case report suggesting multifocal origin. *Hum Pathol* 1989; 20: 80—83.
- 6) Horstmann JP, Pietra GG, Hartman JA, et al. Spontaneous regression of pulmonary leiomyomas during pregnancy. *Cancer* 1977; 39: 314—321.
- 7) Martin E. Leiomyomatous lung lesions. *Am J Roentgenol* 1983; 141: 269—272.
- 8) Rivera JA, Christopoulos S, Small D, et al. Hormonal manipulation of benign metastasizing leiomyomas: Report of two cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3183—3188.
- 9) 大塚 崇, 野守裕明, 渡辺健一, 他. いわゆる肺良性転移性平滑筋腫 (benign metastasizing leiomyoma) の1例. *日本呼吸器学会雑誌* 2005; 43: 99—102.
- 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の縮小をみたいわゆる Benign metastasizing leiomyoma の一例. *日本胸部疾患会誌* 1993; 31: 890—895.
- 11) 永島 明, 川崎雅之, 綿屋 洋, 他. 診断後長期経過を観察し得た benign metastasizing leiomyoma の1例. *肺癌* 2003; 43: 729—733.
- 12) Pawlik C, Wildberger JE, Tietze L, et al. Benign metastasizing leiomyoma of the lung—a rare differential diagnosis of pulmonary space occupying lesions. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 551—555.
- 13) 小宮一利, 末岡尚子, 中村朝美, 他. 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. *肺癌* 2004; 44: 773—777.
- 14) Arai T, Yasuda Y, Takaya T, et al. Natural decrease of benign metastasizing leiomyoma. *Chest* 2000; 117: 921—922.
- 15) Bachman D, Wolff M. Pulmonary metastases from benign-appearing smooth muscle tumors of the uterus. *Am J Roentgenol* 1976; 127: 441—446.
- 16) Hoetzenecker K, Ankersmit HJ, Aigner C, et al. Consequences of a wait-and-see strategy for benign metastasizing leiomyomatosis of the lung. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 614—614.
- 17) 石田浩幸, 塩津行正, 秋永士郎. ステロイドサルファターゼ阻害剤. *医学のあゆみ* 2008; 224: 81—86.

Abstract**A case of benign metastasizing leiomyoma medicating for 14 years**

Noriko Izumiyama¹⁾, Hiroshi Miki¹⁾, Yasuki Saito²⁾, Hiroyoshi Suzuki³⁾ and Yoshihiro Kikuchi¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Sendai Medical Center

²⁾Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Sendai Medical Center

³⁾Department of Pathology, National Hospital Organization Sendai Medical Center

We report a case of benign metastasizing leiomyoma medicated for 14 years after the diagnosis. A 47-year-old woman, who had undergone hysterectomy for uterine myoma at age 40 in 1989, was readmitted in 1996 because of abnormal shadows found on a chest X-ray film. Computed tomography (CT) and further chest X-ray films showed multiple nodules in bilateral lung fields. Open lung biopsy revealed leiomyomatous nodules histologically similar to those found at age 40. Tests for both estrogen and progesterone receptors in the biopsied specimen were positive. We diagnosed the lung nodules as benign metastasizing leiomyoma (BML) and gave her progesterone. Apart from 2 occasions when the patient elected to stop receiving medication, we obtained decreases in the size and number of tumors for 10 years from the start of treatment. However, despite continued administration of progesterone, the tumors continued to grow slowly during the next 4 years. We believe that the effectiveness of progesterone may have gradually decreased in this case, and thus are considering a change in treatment. BML is rare, and it must be carefully followed up long-term in post-menopausal patients.