

予後不良の転帰をとった卵巣顆粒膜細胞腫の一例

林谷 誠治¹⁾ 平岡 仁司¹⁾ 松尾 裕也¹⁾
黒島 司²⁾ 米満 伸久³⁾ 杉原 甫³⁾

Key words : ovarian carcinoma, granulosa cell tumor

性顆粒膜細胞腫を経験したので報告する。

はじめに

婦人科悪性腫瘍のなかでも、子宮頸癌については、近年集団検診などによる早期発見、早期治療が普及してきた為、その予後は極めて良くなってきている。ところが、もう一つの代表的な婦人科悪性腫瘍である悪性卵巣腫瘍については、かなり進行する迄無症状である事が多い為、依然として予後不良の疾患である。また卵巣からは、原発性・転移性をとわず、多種多様の病理組織像を呈する腫瘍が発生し、WHOなどでも詳しく分類されているが¹⁾、日産婦卵巣腫瘍登録委員会では、その予後を考慮し、良性群・中間群・悪性群の三つに分類している(表1)²⁾。一般に、顆粒膜細胞腫は、比較的予後良好の経過をとる事が多い為、中間群に分類されているが、今回我々は、病理組織学的に多彩な像を呈し、臨床的にも極めて予後不良の転帰をとった卵巣の悪

症 例

症 例：53歳，主婦

主 訴：下腹部腫瘍

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：虫垂切除（10歳）

月経歴：初潮12歳，閉経50歳

結婚歴：19歳，妊娠歴：5妊3産

現病歴：1986年1月中頃より腹部圧迫感が出現し、1月25日より2月22日迄、某病院外科に入院。以後外来にて経過観察されていたが、5月10日腹部膨満、食欲不振にて当院内科に緊急入院となり、5月13日当科に紹介された。

内診所見：子宮は鶏卵大，下腹部全体は腫大し、臍上部に迄可動性の硬い腫瘍を認めた。

検査所見：WBC $11,400 \times 10^3$, RBC 322×10^4 , Hb 10.9g/dl, Ht 32.5%, 尿糖(-), 尿蛋白(+), Urobilinogen : N(+), 肝機能：正常, DIP：左無機能腎, BSR 50mm/hr, CT・超音波：充実性腫瘍, α -Feto

1) 北九州総合病院産婦人科

2) 北九州総合病院検査部

3) 佐賀医科大学病理学教室

表1 日本産科婦人科学会卵巣腫瘍登録委員会分類 (新分類) (1981年)

	良 性 群	中 間 群	悪 性 群
嚢 胞 性	漿液性嚢胞腺腫	漿液性嚢胞腺腫 (低悪性度)	
	ムチン性嚢胞腺腫	ムチン性嚢胞腺腫 (低悪性度)	
	類内膜嚢腫	類内膜嚢腫 (低悪性度)	
	類中腎嚢腫	類中腎嚢腫 (低悪性度)	
	類皮嚢胞腫	(付) 腹膜偽粘液腫	
充 実 性 (一部または全部)	線 維 腫	未分化胚細胞腫	単純性原発癌
	線維筋腫	顆粒膜細胞腫	漿液性嚢胞腺癌
	筋 腫	男化腫瘍	ムチン性嚢胞腺癌
	Brenner 型腫瘍	充実性奇形腫	類内膜癌
	莢膜細胞腫		類中腎癌
	甲状腺腫		分類不能癌
	類副腎腫		類皮嚢胞癌
	門細胞腫		embryonal carcinoma (樋口, 加藤)
			{ A群 { B群 { C群
			絨毛上皮腫
			肉 腫
			転移癌
分 類 不 能			

8 ng/ml (正常値の上限: 20, 以下同様), CEA 9.9ng/ml (5), CA 12-5: 890unit/ml (35), CA 19-9: 550unit/ml (37), TPA: 300unit/l (110), 血清アミラーゼ: 1,661 somogyi/dl (216), 尿中アミラーゼ: 1,085 somogyi/dl (810), 胸部X-P: 正常.

入院後の経過: 5月13日に悪性卵巣腫瘍の診断にて当科に転科.

5月20日開腹手術施行.

開腹時所見: 腫瘍は腹腔全体に播種しており, 腹壁及び下行結腸との間に充実性の腫瘍塊を形成.

術 式: 腫瘍切除, 大網切除を可及的に行ない, 横行結腸にて人工肛門を造設 (血性腹水 1,200ml, 総出血量 1,940ml).

病理組織像: 摘出腫瘍は充実性で, 弾性硬, 剖面黄色であり, 原発巣が左右どちら由来かは不明の状態であった (図1). 病理組織学的には, 多量の実質細胞と結合組織より構成されていたが, その組織像は多彩で, HE 染色で

は卵胞の顆粒膜細胞に類似したやや濃染した核をもつ小円形及び紡錘形, 多角形の実質細胞が細胞巣を作って増殖し (図2), 拡大像では中心小腔を囲んでロゼット状に配列しており, いわゆる Call-Exner 小体がみられた (図3, 4). また他方では, 異型細胞が網目状に増生した部位や (図5), 多彩な形態を呈する異型細胞の存在部 (図6), 充実した癌胞巣の形成 (図7), 肉腫様に異型核をもった紡錘形細胞が錯走する部位 (図8) などがみられた. これらについて特殊染色を施行したが, 粘液染色 (PAS およびムチカルミン染色) では, ほとんどそまらず (図9, 10, 11), 脂肪染色では Sudan III 陽性物質が一部にみられた (図12). 鍍銀にては嗜銀線維が腫瘍部分を塊状に分割しており, 個々の細胞間には認められなかった (図13). また Grimelius 染色では一部淡染しているものもみられたが, 全体として陰性であった (図14). また CEA 染色も行なったが, 所々陽性部分がみられた (図15).

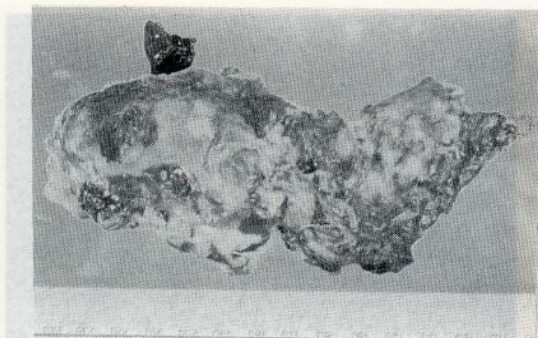


図1 摘出した卵巣腫瘍、充実性で表面凹凸、弾性硬、断面黄色である（肉眼写真）。

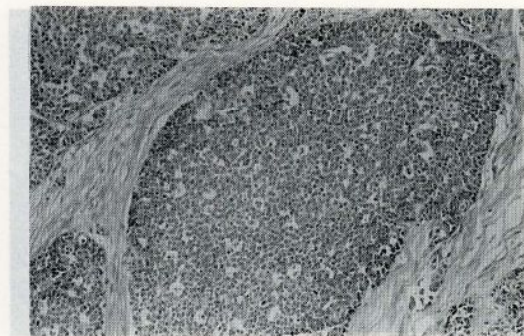


図2 卵胞の顆粒膜細胞に類似した小円形の実質細胞が細胞巣を形成している（HE染色×40）。

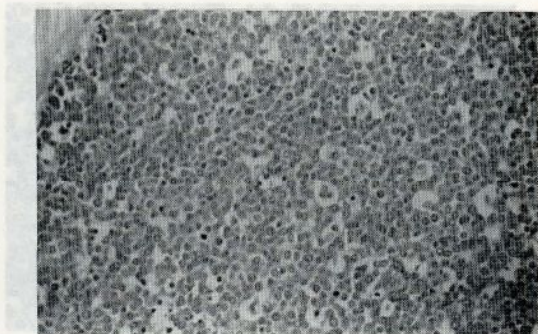


図3 強拡大でみると、各実質細胞は中心小腔を囲んでロゼット状に配列しており、いわゆるCall-Exner小体がみられる（HE染色×100）。

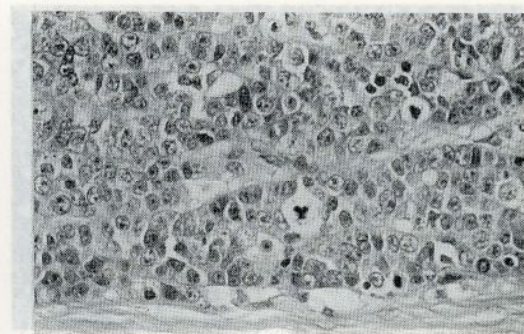


図4 さらに強拡大でみると各腫瘍細胞は小円形の核をもち、クロマチンは粗大顆粒状、細胞の形態は多種多様である（HE染色×200）。

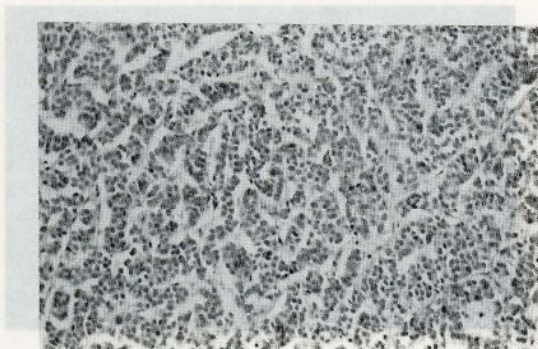


図5 他の部位では腫瘍細胞が網目状に配列した所見もみられる（HE染色×100）。

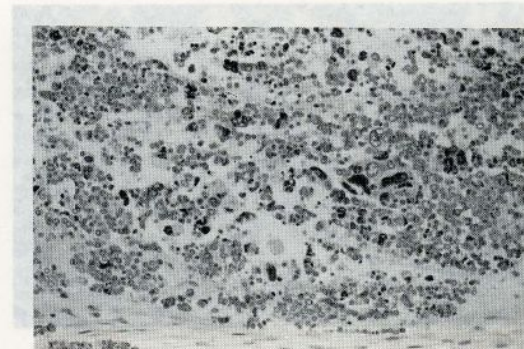


図6 異型性が強く多種多様の形態を示した部分（HE染色×100）。

さらに腫瘍断面よりタッチスメアを採取したが、比較的著明な核小体と粗網状および粗顆粒状のクロマチンをもつ類円形の核を有する比較的均一な異型細胞が認められた（図16）。

手術後の経過：術後、食欲不振、全身栄養状態不良の為高カロリー静脈栄養を施行した。

化学療法は全身状態を考慮し、MMC 4mg×2の腹腔内投与後、維持化学療法として、Tegafur 300mg及びPSK 3.0g/日を投与したが、同年7月25日全身状態悪化し死亡した。

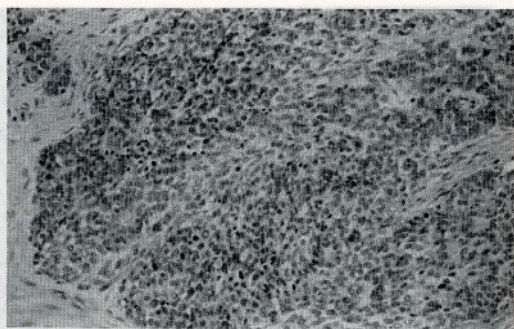


図7 均一な腫瘍細胞が充実性に増殖した部分 (HE染色×40).

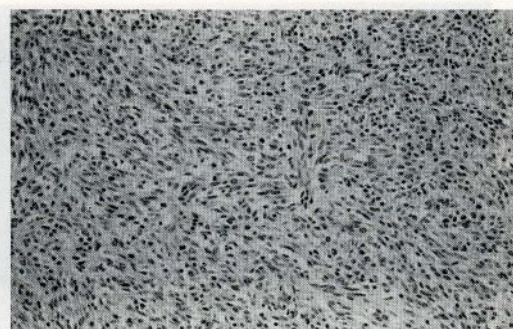


図8 肉腫様に異型核を持った紡錘形細胞が錯走する部位 (HE染色×40).

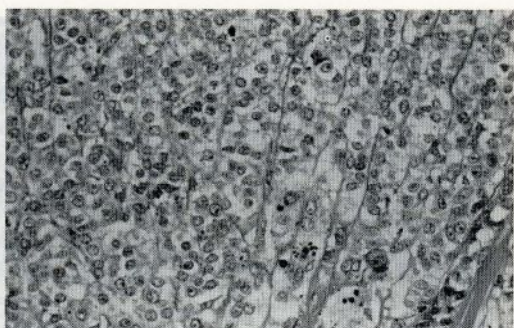


図9 PAS染色を行なってみると細胞質内にPAS陽性顆粒が少量存在する (PAS染色×200).

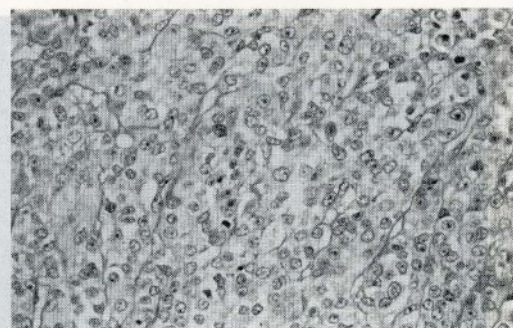


図10 PAS消化試験を行なうとこれらの少量のPAS陽性顆粒は消失した (PAS消化試験×200).

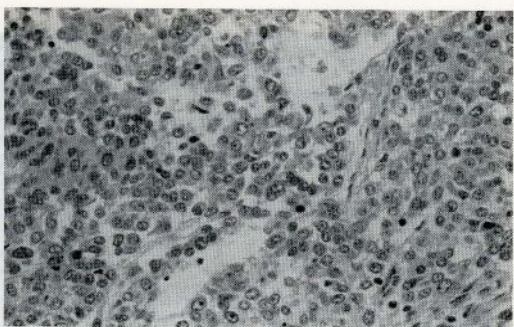


図11 ムチカルミン染色では、ほんの一部陽性部分のみみられたものの大部分は陰性であった (ムチカルミン染色×200).

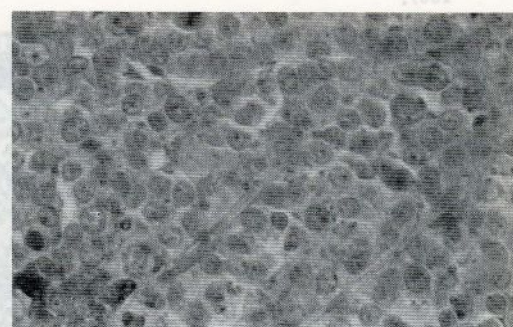


図12 脂肪染色では多数の腫瘍細胞の細胞質にSudan III陽性物質が認められた (脂肪染色×400).

考 案

卵巣の顆粒膜細胞腫は比較的稀な腫瘍であり、WHO分類では性索-間質系腫瘍に分類されている¹⁾。その頻度については、Novak³⁾

や Busby & Anderson⁴⁾は卵巣の充実性腫瘍中10~15%と報告しているが、本邦の報告については、症例を最も多く有する慈恵医大収集例によると卵巣充実腫瘍1,218例中61例 (5.0%)⁵⁾、日産婦学会卵巣腫瘍委員会の集計では1,262例中48例 (3.8%) となってお

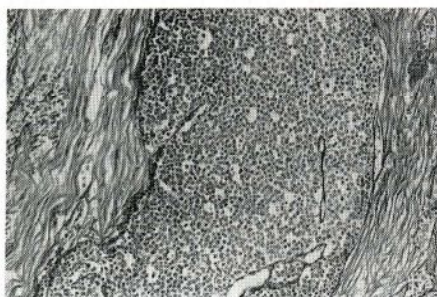


図13 鍍銀では嗜銀線維は腫瘍部分を塊状に分割しており、個々の細胞間には認められなかった（鍍銀×40）。

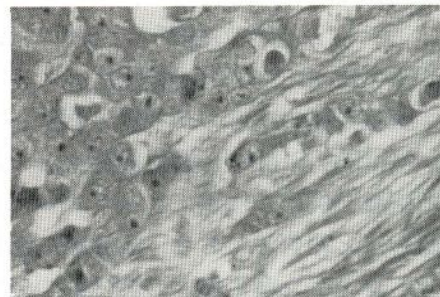


図14 Grimelius 染色では一部淡染しているものもみられたが、染色不良であった（Grimelius 染色×400）。

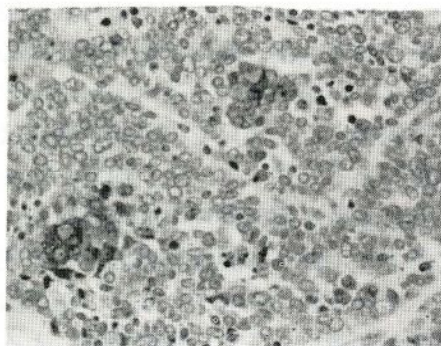


図15 CEA 染色にては、好染性の腫瘍細胞の集塊が認められた（CEA 染色×100）。

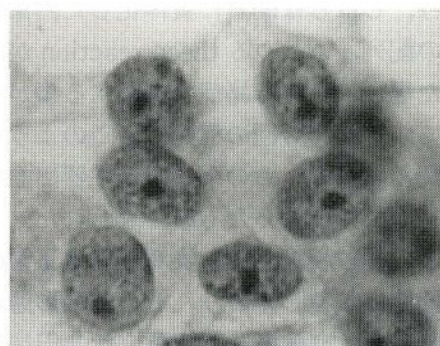


図16 腫瘍断面からのタッチスミアでは、比較的著明な核小体と粗網状、粗顆粒状のクロマチンを持つ類円形の核を有する比較的均一な異型細胞がみられた（パパニコロ染色×800）。

り²⁾、大体日本では4～5%とされている。本腫瘍の発生年齢については、一般に全年齢層に発現するが、特に40～60歳代の閉経期前後に好発し、稀に10歳以下の若年者の発生もみられる。

本腫瘍は通常1側性、時には両側性に発生し、腫瘍の表面は平滑、あるいは結節状で、硬度と断面の様相は嚢胞、細胞成分の多寡、間質の性状などによって異なり、色調は黄色～黄白色を呈し、しばしば出血、壊死を伴う⁶⁾。内診は、下腹部の軟らかい充実性腫瘍として触知される。臨床症状としては下腹部の腫瘤感の他、茎捻転などによる腹部痛が主体であるが、エストロゲンを産生する症例では、思春期前では性早熟症を呈し、性成熟婦

人では不正性器出血、閉経後婦人では再女性化徴候などがみられ、時にエストロゲン上昇による子宮内膜の腺嚢胞性肥厚症にもとづく不正出血を認めることがある。今回は、これらのエストロゲン産生を示す臨床症状を欠如し、術後病理組織判明後エストロゲンを測定したが、腫瘍が残存しているにもかかわらず低値であった。

一般に顆粒膜細胞腫はホルモン産生腫瘍全体の80%以上を占めるとされているが^{7)~8)}、実際に顆粒膜細胞腫のうち、エストロゲン活性を呈するのはこれらの $\frac{1}{3}$ ～ $\frac{1}{2}$ のみと報告されており、慈恵医大例では⁹⁾55例の顆粒膜細胞腫中エストロゲン効果の認められたものは性早熟症8例、子宮内膜肥厚症6例の計

14例で、25.5%と報告している。また悪性度とエストロゲン活性の関係については、Klaften¹⁰⁾、Meyer¹¹⁾らは良性例ではエストロゲン産生を認めるものが多いと報告しているが、Muth & Stoll¹²⁾は悪性経過をとった顆粒膜細胞腫5例中4例迄にエストロゲン産生を認めたと報告しており、本腫瘍の悪性度とエストロゲン産生能との関係については様々な報告があり意見の一致がみられていない。次に、このエストロゲン産生能の病理組織学的所見として、Traut¹³⁾は、顆粒膜細胞腫では、しばしば間質に黄体化した内葉膜細胞様の配列、いわゆる theca reaction が認められた場合には内分泌症状を呈する事が多いとしているが、今回の症例ではこのような所見は認められず、この事が不正性器出血などの症状の欠如となったものと思われた。

ところで顆粒膜細胞腫の実質細胞は正常の顆粒膜細胞に類似しており、その配列形態から、Meyer¹¹⁾は本腫瘍を卵胞型、迂曲円柱型、混合型に分類し、また Scully ら¹⁴⁾は、その分化度から小卵胞型、大卵胞型、索状型、島状型、watered-silk pattern, solid-tubular pattern, 肉腫型に分類し、小卵胞型は腫瘍細胞が規則的な放射状配列をしめして細胞巣を作り、その小管腔内に特徴的な Call-Exner 小体を形成するものとし、大卵胞型では顆粒膜細胞がエオジン好性の液体を充満した大きな嚢胞を形成したものとしている。

顆粒膜細胞腫のうち悪性の経過を示すものについては、本邦では樋口⁵⁾、林¹⁵⁾、福島¹⁶⁾、杉田¹⁷⁾、北村¹⁸⁾、酒井¹⁹⁾、仲野²⁰⁾、木村²¹⁾、竹内²²⁾、早田²³⁾らの報告がみられるが、これらの頻度については Klaften¹⁰⁾ 5%, Compton²⁴⁾ 17.4%, 福島¹⁶⁾ 17.4%, Muth & Meigs¹²⁾ 50%, Novak & Brawner²⁵⁾ 28.1%, Meigs²⁶⁾ 50%と色々である。そして病理組織像と予後に関しては、Anderson²⁷⁾は腫瘍細胞の異型性から grade 1~3 に分類して再発率との関係を検討したところ、grade I の再

発率は12%, grade II は30%, grade III では67%であったと報告し、Stenwig²⁸⁾らは、細胞異型の程度および高倍視野中の核分裂数が2以下と3以上では予後に有意の差があり、細胞異型の高度のものに死亡例が多いと述べ、病理組織像と予後との関連を示唆している。ところが Norris, H. J.²⁹⁾らは、主として組織学的見地から予後と組織学的所見との関連を検討し、腫瘍の被膜侵襲、およびリンパ節への浸潤のみが予後と関係し、治療の種類、細胞の異型度、核分裂像は無関係としているほか、Novak & Brawner²⁵⁾も顆粒膜細胞腫では組織学的悪性度と臨床的悪性度とは必ずしも一致しない事が多いと述べ、Muth & Stoll¹²⁾も組織像にもとづいての予後の判定は極めて困難であると述べている。他方、Fox ら³⁰⁾は92例の多数を臨床病理学的に検討し、20年間に患者の半数が本腫瘍を原因として死亡したが、その予後不良因子として、1) 診断時の年齢が40歳以上、2) 腹部症状による発症、3) 下腹部腫瘤、4) 腫瘍の卵巣外進展、5) 両側性、6) 充実性腫瘍、7) 腫瘍の直径が15cm以上、8) 多数の組織学的核分裂像などを悪性因子としてあげ、本腫瘍には悪性度の高い腫瘍と長期間にわたって slow growing の腫瘍の2つのグループがあるとし、すべての顆粒膜細胞腫は臨床的に悪性として取り扱うべきだと述べている。一般的にはこのように病理組織像と予後の関連については意見の一致がみられていないようである。

治療としては手術療法が原則であり、Mayo clinic からの報告³¹⁾のように、両側付属器摘出術と共に子宮内膜の過形成や癌化も考慮にいれて子宮全摘術が行なわれるべきで、もし転移が認められる場合には、できるだけ転移巣を切除することがすすめられている。後療法としては、Schwartz & Smith³²⁾は、予後は手術後に放射線療法か多剤併用化学療法をすすめており、術後照射は腫瘍の被膜が術中破綻しているか、残余の腫瘍が2cm未満の

少量である時に行なうとしている。今回の症例では、残存病変が多量である事、及び片側が無機能腎であった為全身状態を考慮し、MMCの腹腔内投与とUFTの維持化学療法のみにとどめた。

最後に本腫瘍の予後については、Busby & Anderson⁴⁾は、卵巣内に腫瘍が限局した71例の5年生存率は88.8%であり、卵巣周囲に浸潤があった21例では57.2%であったと報告している。そして再発例では1年以内のものが多く、中には長期間の潜伏後に再発することもあり、20年間の追跡調査で約半数が腫瘍死したとの報告もみられる³⁰⁾、本腫瘍の管理にあたっては転移の有無や治療法の如何にかかわらず長期間にわたる慎重な管理が大切である。

おわりに

今回我々は比較的稀な卵巣の悪性顆粒膜細胞腫を経験し、その多彩な病理組織に対し特殊染色を試み若干の所見が得られたので報告した。

謝 辞

稿を終わるにあたり、種々御教示頂いた産業医大病院病理部実藤隼人助教授、ならびに標本作成にあたり御尽力頂いた同病理部藤原仁氏に深謝致します。

(なお本文の要旨の一部は、第22回日本産科婦人科学会卵巣腫瘍登録委員会症例検討会(東京)にて発表した。)

文 献

- 1) Serov S F, Scully R E : International Histological Classification of Tumours. No.9, Histological Typing of Ovarian Tumours. 17-21, WHO, Geneva, 1973
- 2) 加藤 俊：卵巣腫瘍登録委員会報告。日産婦誌 30 : 295-298, 1978
- 3) Novak, E. R. : Gynecologic & Obstetric Pathology. 7th Ed, 449-468, WB Saunders Co, Philadelphia, 1974
- 4) Busby T, Anderson G W : Feminizing mesenchymomas of the ovary. Am J Obstet Gynecol 68 : 1391-1420, 1954
- 5) 樋口一成, 山下藤太郎：顆粒膜細胞腫の1例およびその特異なる多型像について。癌 32 : 206-207, 1938
- 6) 石川栄世, 牛島 有, 遠城寺宗知：外科病理学。754-761, 文光堂, 東京, 1984
- 7) Anikwue C : Granulosa and theca cell tumors. Obstet Gynecol 51 : 214-220, 1978
- 8) 上田外幸：ホルモン産生腫瘍についての最近の知見とその取り扱い方。産婦人科 Mook 10, 72-81, 金原出版, 東京, 1980
- 9) 加藤 俊：現代産科婦人科学体系。8-B 1, 224-231, 中山書店, 東京, 1973
- 10) Kluft E : Granulosazellgeschwulst mit Pubertas praecox bei einem vierjährigen Kinde. Arch Gynaek 155 : 342-352, 1942
- 11) Meyer R : Über gewebliche Anomalien und ihre Beziehung zu einigen Geschwulsten der Ovarien. Arch Gynaek 145 : 2-69, 1931
- 12) Muth H, Stoll P : Zur Frage der Bosartigkeit der Granulosazelltumoren. Zbl Gynaek 74 : 1249-1255, 1952
- 13) Traut H F, Kuder A, Cadden J F : A study of the reticulum and of luteinization in granulosa and theca cell tumours of the ovary. Am J Obstet Gynaecol 38 : 798-814, 1939
- 14) Scully R E : Tumours of the ovary and mal-developed gonads, 152-156 AFIP, Washington DC, 1979
- 15) 林 藤丸：卵巣顆粒膜細胞腫について。産科と婦人科 16 : 22-27, 1949
- 16) 福島溪二：卵巣顆粒膜細胞腫の知見補遺。慈恵医大誌 70 : 256-262, 1954
- 17) 杉田長久：顆粒膜細胞腫について。産婦人科の実際 6 : 345-347, 1957
- 18) 北村満雄, 真鍋英夫：悪性の経過をとった卵巣顆粒膜細胞腫の1例。産婦の進歩 11 :

- 157-160, 1959
- 19) 酒井康弘: 多彩な組織像を呈した悪性顆粒膜細胞腫の1部検例. 産婦の実際 22: 851-857, 1973
- 20) 仲野良介, 三浦 徹, 丸尾 猛, 川口吉永, 齋田幸次, 二村和光: 顆粒膜細胞腫の病理学的所見と臨床経過. 産科と婦人科 43: 165-170, 1976
- 21) 木村好秀: 悪性経過をたどった granulosa cell tumour の2例. 産科と婦人科 49: 1636-1640, 1982
- 22) Takeuchi H, Hamada H, Sodemoto Y: Juvenile granulosa cell tumour associated with rapid distant metastases. Acta Pathol Jpn 33: 537-545, 1983
- 23) 早田 隆, 渥美正典, 小林孝夫, 川島吉良: 顆粒膜細胞腫と化学療法. 産科と婦人科 52: 1208-1213, 1985
- 24) Compton B C: Malignancy of granulosa cell tumours. Am J Obstet Gynecol, 34: 85-92, 1973
- 25) Novak E, Brawner J N: Granulosa cell tumours of the ovary. Am J Obstet Gynaecol 28: 637-649, 1934
- 26) Meigs J, Armstrong S H, Hamilton H H: A further contribution to the syndrome of fibroma of the ovary with fluid in the abdomen and chest, Meigs' syndrome. Am J Obstet Gynaecol 46: 19-37, 1943
- 27) Anderson W R, Levine A J, Macmillan D: Granulosa-theca cell tumours: Clinical and pathologic study. Am J Obstet Gynaecol 110: 32-35, 1971
- 28) Stenwig J T: Granulosa cell tumour of the ovary's clinicopathological study of 118 cases with long term follow up. Gynaecologic Oncol 7: 136-152, 1979
- 29) Norris H J: Prognosis of granulosa-theca tumours of the ovary. Cancer 21: 255-263, 1968
- 30) Fox H, Agrawal K, Langlay F A: A clinicopathologic study of 92 cases of granulosa cell tumour of the ovary with special reference to the factors influencing prognosis. Cancer 35: 231-241, 1975
- 31) Evans A T, Gaffey T A, Malkasian G D, Annegers J F: Clinicopathological review of 118 granulosa and 82 theca cell tumours. Obstet Gynecol 55: 231-238, 1980
- 32) Schwartz P E, Smith J P: Treatment of ovarian stromal tumours. Am J Obstet Gynaecol 125: 402-411, 1976

A Case of Granulosa Cell Tumour Which Resulted in Unfavorable Prognosis

Seiji Hayashidani¹⁾, Hitoshi Hiraoka¹⁾, Yuya Matsuo²⁾,
Tsukasa Kuroshima²⁾, Nobuhisa Yonemitsu³⁾, Hajime Sugihara³⁾

1) Department of Gynecology & Obstetrics, Kitakyushu General Hospital

2) Department of Medical Laboratory Technology, Kitakyushu General Hospital

3) Department of Pathology, Saga Medical College

Abstract :

Generally, a granulosa cell tumour is regarded as an intermediate type of ovarian tumour which tends to result in a favorable prognosis. We will report a case of granulosa cell tumour which resulted in a rapid unfavorable prognosis. This case is one of a 53-year-old women, whose ovarian cancer was disseminated in an abdominal cavity. We removed the tumour mass as quickly as we could. An extirpated tumour mass proved to be a granulosa cell tumour because of the histological findings. Variable findings were shown using a H-E stain, including a typical Call-Exner body, a reticulated arrangement of tumour cells, a variable shape which looked like an epithelial tumour, solidly proliferative parts of a relatively uniformed tumour cell and complicated parts of sarcomatous spindle cells. To certify the histological diagnosis, we also performed a PAS, diastase PAS, mucicarmine, fatty, silver, grimelius and CEA stains.