

症例から学ぶ婦人科腫瘍学

## 2) 卵巢病変 ホルモン産生卵巢腫瘍

座長：和歌山県立医科大学教授  
梅咲 直彦東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
生殖機能協同学助教授  
久保田俊郎コメンテーター：久留米大学教授  
嘉村 敏治

### はじめに

性ステロイドホルモンなどを産生する腫瘍が、卵巢から発生する頻度の高いことは広く知られている。ホルモン産生腫瘍と判断される条件は、1) 腫瘍と内分泌症状の共存があること、2) 内分泌症状の原因となるホルモンを血中あるいは尿中に証明できること、3) 腫瘍中にそのホルモンが大量に存在すること、4) 腫瘍摘出により、その内分泌症状が消失すること、5) In vitro で摘出腫瘍がそのホルモンを分泌すること、などが挙げられる。

卵巢には多種の細胞群が存在しそれぞれから腫瘍が発生するので、ホルモン産生卵巢腫瘍の組織型も多彩である。現在報告されているこれらの卵巢腫瘍と分泌されるホルモンについては表 1<sup>1)</sup>に示す。最も発生頻度の高いのは性索間質性腫瘍であり、その中でエストロゲンを産生する顆粒膜細胞腫と莖膜細胞腫が約90%を占め、またアンドロゲン産生腫瘍にはセルトリ・間質細胞腫やライディク細胞腫などが存在する。胚細胞腫瘍では、hCG を産生する未分化胚細胞腫、サイロキシンを産生する卵巢甲状腺腫やセロトニンを産生する島状カルチノイドが挙げられる。さらに上皮性卵巢癌やクルッケンベルグ腫瘍の中にも、性ステロイドホルモンを産生する腫瘍の存在が報告されている。本稿では、ホルモン産生卵巢腫瘍の中で最も出現頻度の高い顆粒膜細胞腫の1症例を取り上げ、その臨床的特徴について解説する。

### 症 例

症例は42歳、0経妊0経産、主訴は続発性無月経と挙児希望であった。既往歴として、38歳時甲状腺癌にて甲状腺全摘出を受けているが、術後甲状腺補充療法にて甲状腺機能は正常に保たれている。家族歴に特記すべきことはない。月経歴では、39歳時(3年前)より月経が不順となり、その後無月経となった。上記主訴により精査目的で当科外来を受

Hormone Producing Ovarian Tumor

Toshiro KUBOTA

Comprehensive Reproductive Medicine, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo

Key words : Hormone producing ovarian tumor · Granulosa cell tumor · Estrogen · Inhibin · Sex cord/stromal tumors

(表1) ホルモン産生卵巣腫瘍の分類と分泌されるホルモン

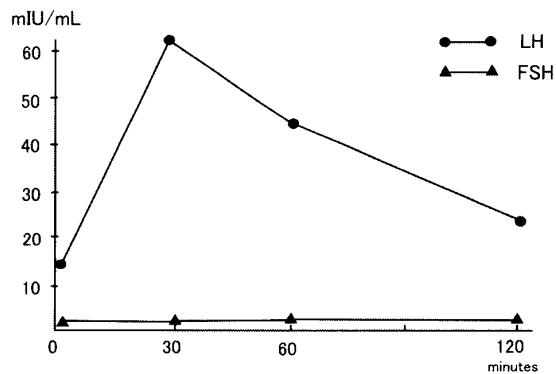
1. 性索間質性腫瘍	
1) 顆粒膜細胞腫	エストロゲン, インヒビン
2) 莢膜細胞腫	エストロゲン
3) セルトリ・間質細胞腫瘍	アンドロゲン
4) ライディク細胞腫	アンドロゲン
2. 胚細胞腫瘍	
1) 未分化胚細胞腫	hCG
2) 絨毛癌	甲状腺ホルモン
3) 卵巣甲状腺腫	セロトニン
4) 島状カルチノイド	アンドロゲン
3. 性腺芽腫	
4. 表層上皮性・間質性腫瘍	
1) 上皮性卵巣腫瘍	エストロゲン
2) プレンナー腫瘍	まれにアンドロゲン
5. 二次性(転移性)腫瘍	
1) クルッケンベルグ腫瘍	まれにアンドロゲン, エストロゲン

診した。

全身所見は、身長155cm、体重50kg、全身状態は良好で、血液学的所見では血算・血液生化学検査はすべて正常範囲内であった。腫瘍マーカーはCA19-9 14U/ml、CA125 33U/ml、CA72-4 3.0U/ml以下と正常値を示した。

内分泌学的所見：血清中LH 17 mIU/ml、FSH 0.8mIU/ml、estradiol(E<sub>2</sub>) 33.0pg/ml、progesterone 0.9ng/ml、TSH 0.05 μU/ml以下、free T<sub>3</sub> 3.5pg/ml、free T<sub>4</sub> 1.50ng/dl、inhibin 17 IU/ml(卵胞期：3.0~4.8、黄体期：2.3~11.7)であった。GnRH負荷テストの結果は図1に示すが、FSHの反応はhypo-poorであったのに対しLHはhyper-goodで、両者の間に解離がみられた。以上を要約すると、血中E<sub>2</sub>値は卵胞期初期としては正常範囲内で、血中LHが上昇しFSHは低値、inhibinは高値を示した。GnRH負荷テストでは、血中LHは正常反応を示したがFSHは無反応であった。

骨盤内所見：内診では、子宮は前



(図1) 術前のGnRHテスト



(図2) CT検査所見

子宮左側に、6×4×5cmの充実性左卵巣腫瘍を認める。

傾前屈，鶏卵大で異常は見られなかった。左卵巢は超鶏卵大で弾性硬の腫瘍を触知し，右卵巢は触知しなかった。経腔超音波断層法及びCT検査(図2)では，径6×4×5cmの充実性左卵巢腫瘍が確認された。以上の結果より，左卵巢充実性腫瘍，続発性無月経，不妊症と診断され，初診より2カ月後に開腹手術が施行された。

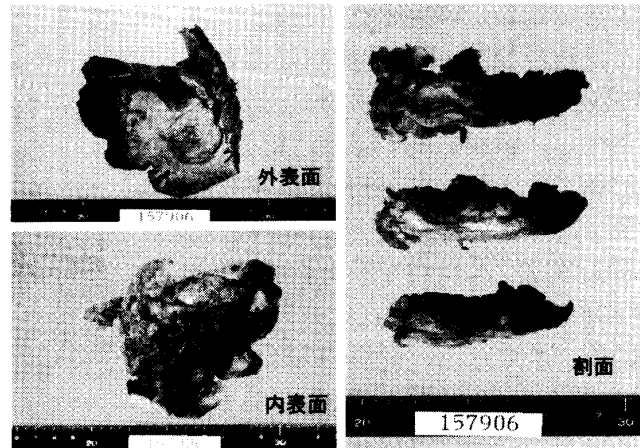
開腹時所見：左卵巢は6.5×5.5×4.5cmに腫大した充実性腫瘍で，表面は平滑で周囲との癒着はなく茎捻転もなかったが，一部腫瘍被膜の破綻を認めた。子宮は異常を認めず，右卵巢は萎縮していた。以上の所見により，左付属器摘出術と右卵巢楔状切除術を施行した。摘出標本のマク口所見では，腫瘍は充実性で一部に嚢胞状病変がみられ，剖面の充実性部分は黄色味を帯びた灰白色調を呈していた(図3)。病理組織学的所見では，数層の腫瘍細胞が特異な索状配列を呈し網状に連なって増生しており，微小濾胞像を示すCall-Exner bodyを認めた。また，核にはコーヒー豆様のくびれを有する細胞が認められ(図4)，左顆粒膜細胞腫(成人型)stage I c

(被膜破綻)と診断された。さらに，抗inhibin  $\alpha$  鎖ヤギ抗体および抗inhibin  $\beta$ A 鎖マウス抗体(北里大学：長谷川喜久教授提供)を用いた免疫組織学的検査により，顆粒膜細胞腫の腫瘍細胞質内にこの2種類のinhibin subunitの発現が証明された(図5)。

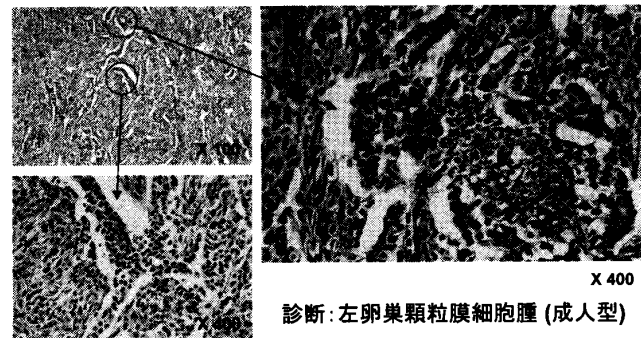
手術後の所見：術後14日目の内分泌学的所見をみると，血中LH 10.7mIU/ml，FSH 7.3mIU/ml，E<sub>2</sub> 639.2pg/ml，progesterone 0.92ng/ml，inhibin 8.4IU/mlを示し，血中FSH値の上昇と血中inhibin値の著明な低下が観察された。術後16日目には自然排卵しその後正常月経周期となり，術後4カ月目には自然妊娠に至った。以後妊娠期間中は順調に経過し，術後14カ月目の妊娠38週に2,614gの女児を経腔分娩した。Apgar score 9点(1分後)，10点(5分後)であった。分娩後1年目に，顆粒膜細胞腫の再発を避ける目的に，腹式単純子宮全摘術，右付属器摘出術および大網切除術を施行し，その後10年間再発はみられていない。

## 考 察

この症例の病態を考察すると，顆粒膜細胞腫から過度に分泌されたinhibinがFSH産



(図3) 手術後の摘出標本



(図4) 病理組織学的所見

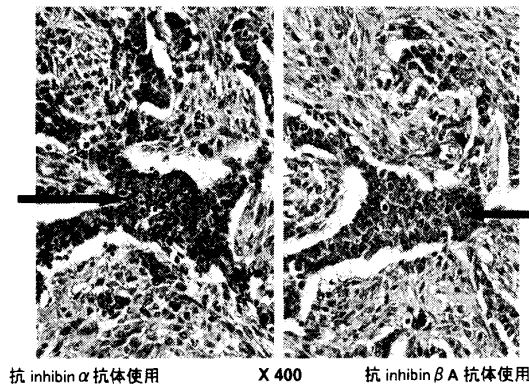
数層の腫瘍細胞が特異な索状配列を呈し，網状に連なって増生しており，微小濾胞像を示すCall-Exner bodyを認める。また，核にコーヒー豆様のくびれを有する細胞を認める。

生を抑制し、無月経を引き起こしたと推測された。腫瘍の摘出による inhibin の低下に伴い FSH 分泌が正常化し、卵巢機能の回復と排卵周期が確立し、ついには妊娠・分娩に至ったと考えられる。エストロゲン産生腫瘍である顆粒膜細胞腫は、inhibin をも産生することが知られている。最近では、血清中の高濃度の inhibin が顆粒膜細胞腫の特別なマーカーであり、かなりの症例で月経異常の主な原因となることが報告されている<sup>2)3)</sup>。

顆粒膜細胞腫は、全卵巢腫瘍の1%、充実性腫瘍の4~5%を占め、また性索間質性腫瘍に属するホルモン産生腫瘍の約70%を占める。境界悪性腫瘍で、組織像より成人型(95%)と若年型(5%)に分類される。成人型は閉経後に多く認め、平均年齢は52歳である。本腫瘍はエストロゲンを産生する頻度が高いため、閉経後婦人では不正性器出血、閉経前婦人では月経異常が初発症状になることが多い。月経発来前では早発月経や早発思春期などの症状が出現する。高エストロゲン環境のため、子宮内膜増殖症、子宮体癌の合併頻度も高く、子宮内膜増殖症は1/3以上の症例に、子宮体癌は2~13%の症例に合併すると報告されている。本腫瘍の大きさは種々にわたり、また肉眼所見も完全充実状から嚢胞状まで多様で特徴的なものはない。

治療は、手術療法が第一選択で悪性卵巢腫瘍に準ずる場合が多く、初回手術は単純子宮全摘術と両側付属器摘出術を行う。但し妊孕性の温存が必要で病変が卵巢に局限している場合は、患側付属器摘出術のみとしその後厳重に管理する。若年型ではその95%以上はIa期であることより、片側付属器摘出術が選択されることが多い。予後は比較的良好であり、この腫瘍の多くはstage Iでその5年生存率は90%と報告され、全進行期でも75~90%の長期生存が期待される<sup>4)</sup>。したがって十分な staging が行われていれば、I期では初回治療として手術療法のみで十分であると考ええる。しかし成人型では20%~30%の症例に再発し、I期でも約10%に再発すると報告されている。術後化学療法はIc期以上または再発症例において行われている。レジメンとしてはBEP(ブレオマイシン・エトポシド・シスプラチン)療法が主流だが、最近ではTJ(パクリタキセル・カルボプラチン)療法が有望視されている<sup>5)</sup>。

日常診療でホルモン産生卵巢腫瘍を診断するためには、1) 内診や画像診断により、特に充実性卵巢腫瘍が疑われた場合には常に念頭におく。2) 年齢不相応な女性化徴候や男性化徴候、不正性器出血や月経異常などの内分泌症状を見逃さない。3) 卵巢の所見の他に、問診、全身の注意深い観察と外陰部の視診、腔鏡診、腔スメアー、子宮内膜所見などに注意する。4) 疑わしい場合には、血中のステロイドホルモン・ゴナドトロピン・甲状腺ホルモン・inhibin、尿中hCGなどを測定してみる、ことが診断の第一歩と考えられる。



(図5) 免疫組織学的所見

抗 inhibin  $\alpha$  鎖ヤギ抗体および抗 inhibin  $\beta A$  鎖マウス抗体を用いたABC法で、顆粒膜細胞腫の腫瘍細胞質内にこの2種類の inhibin subunit の発現が認められた。(抗体：長谷川喜久教授 提供)

