症 例

皮膚筋炎を合併した、正常大の卵巣漿液性腺癌の1症例

青森県立中央病院産婦人科¹⁾, 同 病理検査科²⁾,
青森県総合検診センター³⁾

高村 郁世¹⁾ 菅 三知雄²⁾ 貝森 光大²⁾ 竹越美佐江²⁾
一戸志津子³⁾ 水野 博子³⁾ 石沢ひと美³⁾ 桜庭 厚³⁾

皮膚筋炎(Dermatomyositis)が先行合併し、子宮腔部および子宮腔内細胞診で腫瘍細胞を認めた、正常大の卵巣に発生した漿液性囊胞腺癌の症例を経験したので報告する。

症例は44歳、女性、皮膚筋炎のため当院皮膚科に入院治療していたが、腫瘍マーカー血清CA 125が上昇してきたため当科に婦人科悪性腫瘍の有無の検索が依頼された。内診、超音波および骨盤CT scanでは異常所見は認められなかったが、子宮腔部および子宮腔内細胞診で、腫瘍背景を欠如し、psammoma bodyをともなった腺癌細胞集塊がみられた。ダグラス窩穿刺細胞診でも同様の腺癌細胞を認めたため卵巣腫瘍(卵巣漿液性囊胞腺癌)を推定病変として開腹手術を予定したが、肺炎の合併、その他一般状態の悪化のため中止せざるをえなかった。その後最終的には脳血管障害で死亡し剖検が行われた。Macroscopicには腹腔内に著変はみられなかったが、両側正常大卵巣に漿液性囊胞腺癌の病理所見が認められ、また両側卵管に疎通性を認めた。子宮腔部および子宮腔内細胞診上の腫瘍細胞出現機序としては経卵管由来であることが示唆された。

Key words : Ovary—Cytology—Dermatomyositis—Normal sized ovarian cancer—
Case report

I. はじめに

皮膚筋炎(dermatomyositis)は膠原病の一つとさ

れ、原因の詳細は不明であるが、40歳以上の症例の場合は、悪性腫瘍が高率に合併することが知られている。悪性腫瘍の臓器特異性はなくあらゆる種類の悪性腫瘍にわたるが、皮膚科領域で皮膚筋炎を認めた場合、その治療と同時に悪性腫瘍の有無の検索が開始される。正常大の卵巣漿液性囊胞腺癌であったため、内診、超音波、CT scanで異常所見を把握することはできなかったが、細胞診がその診断上有用であった。

II. 症 例

症 例 : 44歳、女性、2経妊、2経産

主 訴 : 紅斑性発疹、筋肉痛

家族歴・既往歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 臨床経過は図1に示したごとくであるが、昭和62年8月頃、日光過敏症様症状が出現し、右上肢

A case of serous cystadenocarcinoma, arising from normal sized ovary, associated with dermatomyositis

Ikuyo TAKAMURA¹⁾, M.D., Michio SUGA²⁾, M.D., Mitsuhiro KAIMORI²⁾, M.D., Misae TAKEKOSHI²⁾, C.T., Shizuko ICHINOHE³⁾, C.T., Hiroko MIZUNO³⁾, C.T., Hitomi ISHIZAWA³⁾, C.T., Atsushi SAKURABA³⁾, C.T.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, ²⁾Department of Pathology, Aomori Prefectural Central Hospital

³⁾Aomori Prefectural Synthesis Medical Examination Center

論文別刷請求先 ☎ 030 青森市大字造道字磯野33の2 青森県立中央病院産婦人科 高村郁世

平成2年9月25日受付

平成3年2月22日受理

図 1 臨床経過

表 1 症状および検査結果

ヘリオトロープ疹	+	CPK	↑
Gotttron's sign	+	LDH	↑
爪囲紅斑	+	GOT	→
レイノー症状	-	GPT	→
痒 痒 感	≡	血 沈	亢進
筋 肉 痛	+	LH テスト	-
脱 力 感	+	ANF	+
関 節 痛	±	抗 DNA テスト	-
CA ₁₂₅	↑	RA テスト	-

写真 1 皮膚生検組織像 (H-E 染色, ×50)
表皮下浮腫, 炎症細胞浸潤と膠原線維の膨化

皮膚に掻痒感をともなう紅斑を認め、皮疹は両上肢から前胸部、頸部、顔面へと広がった。同年 11 月末頃から全身倦怠感が増強し、さらに食欲不振、全身筋肉痛、脱力感、顔面の浮腫などみられるようになり、同年 11 月 26 日青森県立中央病院皮膚科へ入院となった。入院後の臨床経過、おもな症状および検査結果の概要は図 1 と表 1 に示したが、特徴的の皮膚症状としては顔面の両上眼瞼に紫紅色の浮腫状腫脹いわゆるヘリオトロープ疹を認め、その他つよい掻痒感をともなった紅斑が後頸部、前胸部、腰部および対称性に上肢伸側、大腿外側、膝関節部に、また浮腫状紅斑が両手指関節背面(ゴットロン症状)や指爪周囲にみられた。四肢の筋力や握力の低下を認めた。

おもな臨床検査成績では LDH, CPK が上昇し、右側三角筋と上腕二頭筋の筋電図検査は筋原性パターンを示し、右上腕の皮膚生検では、表皮が萎縮しており、真皮に軽度の浮腫や血管周囲性のリンパ球浸潤、膠原

線維の膨化などの所見がみられた(写真 1)。また三頭筋の筋生検では筋線維の軽度萎縮や変性一部断裂がみられ、間質は浮腫性で血管周囲にリンパ球や組織球が浸潤し血管内皮は腫脹していた(写真 2)。以上の皮膚筋炎症状および検査所見は、現在、世界で最も多くもちいられている Bohan らの皮膚筋炎の診断基準およびわが国の厚生省特定疾患調査研究班案のそれを満たしており皮膚筋炎と診断された。

ステロイド療法が行われるとともに、悪性腫瘍合併の有無の検索も皮膚科より各科に頼診され開始された。入院時血清 CA 125 は 12 U/ml で正常値を示していたが、昭和 63 年 6 月 28 日、113 U/ml、同年 10 月 1 日、825 U/ml と上昇してきたため、婦人科悪性腫瘍の有無の検査を依頼され当科に紹介された。内診、超音

写真2 筋生検組織像 (H-E 染色, $\times 50$)
筋の変性と炎症細胞浸潤

写真5 子宮腔内細胞像 (Pap. 染色, $\times 330$)
腺癌細胞 (右上) と小型の正常子宮内膜細胞 (左下)

写真3 子宮腔部細胞像 (Pap. 染色, $\times 100$)
腫瘍背景をかくきれいな背景に, 腺癌細胞集塊がみられる

写真6 ダグラス窩穿刺細胞像 (Pap. 染色, $\times 330$)
Psammoma body をともなった腺癌細胞集塊

写真4 子宮腔部細胞像 (Pap. 染色, $\times 330$)
Psammoma body をともなった腺癌細胞

写真7 剖検時摘出子宮および付属器
標本作製後の状態, 両側卵巣は正常大

波および骨盤 CT scan 所見では特に骨盤内腫瘍を示唆する所見はえられなかったが, 子宮腔部および子宮腔内細胞診で, 腺癌細胞が認められ, 一部 psammoma body をともなっていた (写真4)。

子宮腔部および子宮内膜組織診の結果は陰性であり, 細胞診上, 腫瘍背景を欠如していた。さらにダグラス窩穿刺細胞診でも psammoma body をともなった同様の腺癌細胞 (写真6) が出現していたため, 子

写真 8 卵巣腫瘍の組織像 (H-E 染色, ×50)
乳頭状や充実性に増殖している

写真 9 卵巣腫瘍の組織像 (H-E 染色, ×132)
Psammoma body をとりかこむ腺癌細胞

宮外腫瘍（卵巣漿液性嚢胞腺癌）を推定病変として開腹手術をすすめたが、全身状態もわるく、本人から手術に耐える自信がないという理由で同意がえられなかった。化学療法（MMC, 5-FU, CDDP など）が施行されたが、次第に症状が悪化し、最終的には平成元年 6 月 19 日脳血管障害で死亡し、剖検が行われた。

剖検所見：

腹腔内および骨盤内臓器に macroscopic には明らかな腫瘍形成や播種の所見はみられず、著明な腹水の貯留はなく、ダグラス窩に少量の漿液性の貯留液をみるのみであり、子宮、卵管、卵巣にも著変なく、ダグラス窩の腹膜面や子宮後面、卵巣表面などがやや粗く、ざらついた様相を呈している程度であった。卵管周囲には癒着はなく、両側卵管共に外科ゾンドの挿入が卵管采より容易に可能で疎通性が認められた。卵巣は左側が $3 \times 1.2 \times 1$ cm, 右側が $3 \times 1.8 \times 1$ cm で正常大あるいはむしろ萎縮性であった(写真 7)。しかし両側卵巣に漿液性嚢胞腺癌の病理組織所見が確認され、剖検時に行われた、ダグラス窩、卵管内腔、両側卵巣剖面の捺印細胞診およびダグラス窩貯留液の細胞診で生前と同様の psammoma body をともなった腺癌細胞が観察された。

III. 細胞所見

子宮腔部細胞診では、比較的にきれいな背景の中に、核の腫大やクロマチン増量を示す異型細胞が重積性のともなった集塊を形成して出現し、N/C 比大で核は大小不同、平滑な核縁、細顆粒状クロマチンパターンを示し、1～数個の明瞭な核小体を有し、核分裂像も散見された。核は偏在傾向を示し、胞体はライトグリー

ンに淡染性で空胞を有する細胞もみられた(写真 3)。またなかには psammoma body を含む腫瘍細胞集塊の出現も認められた(写真 4)。子宮腔内細胞診およびダグラス窩穿刺細胞診でも同様の異型細胞集塊が観察された(写真 5, 6)。以上の細胞診所見から子宮外腫瘍特に卵巣漿液性嚢胞腺癌の推定が可能であった。剖検時採取塗抹したダグラス窩、卵管内腔および両側剖面の捺印細胞診では子宮腔部および子宮内腔細胞診にくらべ腺癌細胞集塊の数は直接塗抹であるため圧倒的に多数出現していたが、その所見は基本的には同様であった。

IV. 病理組織所見

両側卵巣の特に皮質表層の数ヵ所に小結節状（径 2～5 mm）の腫瘍病巣が認められ、核の大小不同や不正形を示す細胞が乳頭状や充実性に増殖していた（写真 8）。中には小さな嚢胞の形成や psammoma body の出現（写真 9）もみられ漿液性嚢胞腺癌の所見を示していた。腫瘍は卵巣被膜を破綻しており、ダグラス窩腹膜面にも 2～3 mm ほどの小さな腫瘍播種の所見が散在して認められた。

子宮は正常大であったが、組織所見では子宮体部内膜（頸部寄り）の一部の上皮下間質部分に大きさ 1 mm ほどの微小な腫瘍病巣がみられ転移性のものと考えられた。両側卵管は剖面の連続組織診で転移腫瘍病巣は認められなかったが、内腔面の捺印細胞診では両側とも腫瘍細胞が観察された。

表2 皮膚筋炎に合併悪性腫瘍の種類

	Callen	篠島(1958~1974)				金子(1973~1983)	
		男	女	不明	計		
胃 癌	26	44	24	3	71	57	
肺 癌	52	8	6		14	26	
乳 癌	57		10		10	21	
大 腸 癌	25	3	3		6	11	
子 宮 癌	24		12		12	10	
食 道 癌		4	1		5	9	
脾 臓 癌	4	4			4	6	
肝 癌		5	3		8	5	
卵 巢 癌	28		3		3	5	
リンパ腫	20	5	4	1	10	5	
胆 嚢 癌		1	3	1	5	3	
鼻咽頭癌	16	1			1	2	
前立腺癌	13					2	
膀胱,尿管癌	5	2	3		5	2	
悪性黒色腫						2	
腎 癌		1			1	1	
甲状腺癌	5	2	2		4	1	
胸 腺 腫		1	1		2	1	
不明,その他	54	4	1		5	11	
計	329	85	76	5	166	180	

V. 考 察

皮膚筋炎は膠原病の一つに数えられ, その発生機序として自己免疫が考えられている⁹⁾.

また, 皮膚筋炎と悪性腫瘍の合併は 1916 年, Stertz および Kankleit が初めて報告して以来, 各国で多数例が報告されている. 皮膚筋炎と悪性腫瘍の合併する頻度は 20~30% 前後と報告されているが, 男性, 女性ともに 40 歳を境として悪性腫瘍合併症例が急増してくる.

40 歳以上の皮膚筋炎に悪性腫瘍の合併する頻度は報告者により幅がみられ, 25~75% とされているが, おおむね 50% 前後で 40 歳未満の若年層にくらべ上昇する. なお金子ら²⁾は全国皮膚科医療施設での皮膚筋炎 635 症例の集計調査結果の分析から男性では 50 歳以上, 女性では 30 歳以上の症例で, 掻痒感があり, ヘリオトロープ疹が著明な症例に悪性腫瘍の合併率が高いとしている. 私たちの症例は 44 歳の女子で掻痒感がつよく, 入院時よりヘリオトロープ疹がみられ典型的な症例といえる.

皮膚筋炎と卵巣癌の合併症例は 1981 年, 西川ら⁵⁾が皮膚筋炎を初発症状とし, その 7 ヶ月後, 両側手拳大の卵巣腫瘍を触知し, 腹水をともなった卵巣漿液性囊

表3 皮膚筋炎と悪性腫瘍の時間的關係

	篠 島	Barnes	金 子
皮膚筋炎先行	84.7%	59%	82.4%
悪性腫瘍先行	15.3%	31%	17.6%
同時 発症		10%	

※どちらが先行しても大半が1年以内に発見されている

胞腺癌で I b 期と診断した症例を報告している. 合併する悪性腫瘍の種類に関しては, 癌腫が多くみられるが, 特に特定の臓器の腫瘍に限定されず, あらゆる悪性腫瘍にわたっている. Callen¹⁾, 篠島⁷⁾, 金子²⁾らの集計 data をみると表 2 のごとく本邦では胃癌が最も多く, ついで肺癌, 乳癌が比較的多くみられる. 欧米では乳癌, 肺癌が最も多く, 卵巣癌, 胃癌, 大腸癌, 子宮癌とつづいている. 本邦における篠島(1958~1974)と金子(1973~1983)の data を比較してみると, 胃癌, 子宮癌が減少し, 大腸癌, 肺癌, 乳癌が増加してきており, 金子は悪性腫瘍の発生率の推移の一般的傾向を反映しているのであろうと述べている. 特に女性に限定すると本邦では胃癌が最も多いが, 乳癌, 子宮癌, 卵巣癌といった女性特有の悪性腫瘍が全体の三分の一を占めているので, 女性の場合はその検索にあたり女性特有の悪性腫瘍を念頭におかなければならない. 皮膚筋炎と悪性腫瘍発症の時間的關係をみると表 3 に示したように, 皮膚筋炎の先行するものが最も多く, ついで悪性腫瘍が先行するもの, 同時発症の順になっている. 大多数を占める皮膚筋炎先行例では, 皮膚筋炎の診断確定後熱心に悪性腫瘍の検索がなされるため, ほとんどの症例が 1 年以内に発見される. 本症例では皮膚筋炎で皮膚科入院, 11 ヶ月後に細胞診で卵巣癌の存在の推定がなされた.

皮膚筋炎に悪性腫瘍が合併する原因論としては, 悪性腫瘍の治療により皮膚筋炎が軽快する症例の存在すること, また悪性腫瘍の抽出物質の皮内反応陽性例や患者血清中に悪性腫瘍抗体を証明した報告例もみられ⁹⁾, まず腫瘍が発生し, その組織中にある成分が抗原となり自己抗体がつくられ, 両者の反応の結果皮膚筋炎が発生するという考え方がなされているが, 悪性腫瘍非合併皮膚筋炎症例の存在, 悪性腫瘍の手術後でも皮膚筋炎が好転しない症例やむしろ術後皮膚筋炎の症状悪化症例の報告など矛盾点も指摘され, 発生機序の決定的なことはわかっていない. 私たちの卵巣癌の症例の診断のきっかけは, まず先行する皮膚筋炎のため当院皮膚科に入院となり, 同時に悪性腫瘍の有無の検

索が、各科に頼診され開始され、入院時正常値であった CA 125 が上昇してきたため当科に紹介されてきたことからじまる。正常大の卵巣に発生した卵巣癌であったため、初診時内診、超音波、CT scan では手掛りとなる所見はえられなかったが、そのとき採取した子宮腔部および子宮腔内細胞診 (endocyt 法) 上 psammoma body をともなった腺癌細胞が出現し、腫瘍背景をかき、その後行った子宮腔部および子宮腔内全面搔爬組織診陰性であり、さらにダグラス窩穿刺細胞診でも psammoma body をともなった同様の腺癌細胞集塊が認められたことから子宮外腫瘍 (卵巣漿液性嚢胞腺癌) を推定した。

剖検時の病理学的検査の結果、ダグラス窩貯留液、両側正常大卵巣断面、および卵管内腔捺印細胞診で腺癌細胞集塊を多数認め、組織学的には両側卵巣に漿液性嚢胞腺癌の病変が確認され、両側卵管に転移巣を認めず、ダグラス窩、子宮後面漿膜面に転移巣が証明された。その他子宮内膜上皮下層の間質にも微小な限局性転移巣が発見されたので子宮腔部および子宮腔内細胞診上に出現した腺癌細胞はその部位から剝離した可能性も否定できないが、転移巣は間質に限局した小範囲であり子宮腔側表層には増殖性転移巣は認められず、また子宮腔内全面搔爬組織診陰性であったこと、通過性があり転移巣を有さない両卵管内腔の捺印細胞診で多数の腺癌細胞を認めたことなどから経卵管由来がおもなルートであったことが示唆される。一般的に卵巣癌症例で子宮腔部および子宮腔内細胞診上卵巣癌細胞が出現する機序としては神田ら^{3,4)}によると子宮への転移巣から剝離してくる場合と経卵管的に由来する場合およびその両者から同時に由来する機序が考えられ、その陽性率は子宮への転移巣の有無、転移がない場合は卵管に通過性があれば、少量であっても腹水の有無に関連していることが指摘されている。

一方正常大の原発性卵巣癌に関しては、腫瘍も触知されず、無症状で、子宮腔部細胞診および子宮腔吸引細胞診で腺癌細胞を検出した漿液性嚢胞腺癌の 2 症例が土田ら⁵⁾により報告されている。

IV. おわりに

皮膚筋炎が先行発症して、悪性腫瘍合併の有無の検索が開始され、子宮腔部および子宮腔内細胞診 (endocyt 法) で診断しえた正常大の原発性卵巣癌の 1 症例を報告した。

本論文の要旨は、第 28 回日本臨床細胞学会秋期大会において発表した。

稿を終えるにあたり、皮膚筋炎についてご教示いただいた青森県立中央病院、皮膚科、福士堯部長ならびに千代谷成史先生に感謝いたします。

Summary

Dermatomyositis, which has been classified as a collagen disease, is an idiopathic disease characterized by symmetrical, proximal muscle weakness and typical cutaneous lesions. An association between this disorder and malignancy has long been suspected in adult patients, especially older than the fifth decade. Recently we encountered a case of serous cystadenocarcinoma arising in a normal sized ovary which was associated with dermatomyositis. A 44-year-old-female whose dermatomyositis pursued an unrelenting course was admitted to our hospital.

On admission the malignancy was asymptomatic. Pelvic examination, CT scan and ultrasonography were negative because of the normal size of the primary ovarian cancer. The malignancy was detected by cytology. Cervical and endometrial smears showed adenocarcinoma cells with psammoma bodies, and tumor diathesis was absent. Similar malignant cells were also found in the cell samples obtained by cul-de-sac needle aspiration. Cervical and endometrial biopsies, however, failed to reveal any apparent malignancy. These cytological findings were highly suggestive of extra-uterine malignancy: possibly serous cystadenocarcinoma of the ovary. Cancer cells may have appeared in the cervical and endometrial smears after passing through the fallopian tube.

Serous cystadenocarcinoma was confirmed histologically bilaterally in the normal-size ovaries at autopsy.

文 献

- 1) Callen, J.P., et al.: The value of malignancy evaluation in patients with dermatomyositis, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 6: 253~259, 1982.
- 2) 金子佳世子・他: 皮膚筋炎と悪性腫瘍, *皮膚臨床*, 27: 499~505, 1985.
- 3) 神田雄司・他: 腔頸管細胞診, 子宮内膜細胞で Psammoma body が認められた卵巣癌の 2 例, *日臨細胞誌*, 25: 1113~1118, 1986.
- 4) 神田雄司・他: 腔頸管・子宮内膜細胞診における卵巣癌細

胞の出現機序, 日臨細胞誌, 26:1027~1029, 1987.

- 5) 西川義雄・他: 皮膚筋炎に合併した卵巢漿液性腺癌の 1 症例, 産婦人科治療, 42:252~255, 1981.
 - 6) 税田武三・他: 悪性腫瘍を合併した皮膚筋炎の 2 例, 臨床皮膚, 31:655~662, 1977.
 - 7) 篠島 弘・他: 悪性腫瘍を合併した皮膚筋炎一本症の 2 例と本邦報告例の統計的観察一, 皮膚臨床, 19:743~752, 1977.
 - 8) 土田容子・他: 細胞診で推定しえた, 正常大の原発性卵巢癌の 2 症例, 日臨細胞誌, 27:283, 1988.
-