症 例

アミラーゼ産生卵巣類内膜腺癌の1例

兵庫県立成人病センター産婦人科¹⁾, 赤堀病院産婦人科²⁾,兵庫県立成人病センター病理細胞診室³⁾, 兵庫県立柏原病院検査部⁴⁾衣笠 万里¹⁾ 赤堀泰一郎²⁾ 岡村 昌幸¹⁾ 長谷川和男¹⁾武内久仁生¹⁾ 高橋満智子³⁾ 指方 輝正³⁾ 石橋万亀朗⁴⁾

アミラーゼ産生を示した卵巣類内膜腺癌の1例を経験したので報告する。

患者は56歳、未妊の主婦で開腹術により卵巣癌 Stage III c と診断された。術前に血清および尿中アミラーゼが異常高値を示し、アイソザイム分析では唾液腺型が優位であった。主病巣を摘出した後、アミラーゼ値およびアイソザイムパターンはいずれも正常域に復した。術後組織診で類内膜腺癌と診断され、捺印細胞診では孤立散在性、重積性もしくは柵状の配列を示す腺癌細胞が認められた。酵素抗体法により捺印細胞および摘出組織中にアミラーゼの局在が証明され、電顕的にも腫瘍細胞中に zymogen 様顆粒の存在が認められたことから、本症例はアミラーゼ産生卵巣癌であることが確認された。術後化学療法および放射線療法を施行したが、腹水の貯留および肝転移が出現し、術後9ヵ月目に死亡した。この間、血清アミラーゼ値およびアイソザイムパターンはいずれも正常域にあった。

今回の症例経験より、アミラーゼを腫瘍マーカーとして過大評価すべきではないと考えるが、原因不明の高アミラーゼ血症の症例などにおいて細胞診断上のマーカーとして今後も応用可能であると思われた。

Key words : Ovary—Cytology—Amylase—Endometrioid adenocarcinoma—Case report

Hyperamylasemia due to endometrioid adenocarcinoma of the ovary : A case report

Masato KINUGASA¹⁾, M.D., Taiichiro AKAHORI²⁾, M.D., Masayuki OKAMURA³⁾, M.D., Kazuo HASEGAWA¹⁾, M.D., Kunio TAKEUCHI¹⁾, M.D., Machiko TAKAHASHI³⁾, C.T.I. A.C., Terumasa SASHIKATA³⁾, M.D., Makiro ISHIBASHI⁴⁾, C.T.I.A.C.

¹⁾Hyogo Medical Center for Adults, Department of Obstetrics and Gynecology

²⁾Akahori Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology

³⁾Hyogo Medical Center for Adults, Department of Pathology and Cytology

⁴⁾Hyogo Prefectural Kaibara Hospital, Department of Clinical Laboratory

論文別刷請求先 ☎ 673 明石市北王子町13の70 兵庫県立成人病センター産婦人科 衣笠万里

平成2年11月18日受付

平成3年2月22日受理

I. 緒 言

従来、血清および尿中アミラーゼ値の測定は膵疾患において診断的価値が高かったが、1951年 Weiss et al.¹⁴⁾ が血清アミラーゼ値の上昇を伴った肺癌症例を報告して以来、膵・唾液腺の疾患以外に、高アミラーゼ血症を伴う悪性腫瘍のあることが知られてきた。婦人科的には淋菌性卵管炎や卵管妊娠破裂などで血清アミラーゼ値の上昇をみた症例が報告されている^{1,5)}他に、アミラーゼ産生卵巣腫瘍の存在が知られている^{7-11,13,15)}が、その多くは漿液性腺癌の症例である。今回著者らは高アミラーゼ血症を伴った卵巣類内膜腺癌の1例を経験し、免疫細胞・組織化学的にアミラーゼ

Sep. 7 (術前)

Sep. 26 (術後)

図1 血清アミラーゼのアイソザイムパターン

電気泳動法によるアミラーゼアイソザイム分析では、術前は左上図のごとく脾型に比して唾液腺型アイソザイムが優勢であり、唾液腺型アイソザイムは3種類のマイナーコンポーネントを伴っていた。術後は右上図のごとく脾型優勢の正常パターンになった。

産生腫瘍であることを確認したので、その生化学的所見および細胞学的、組織学的特徴などについて報告する。

II. 症 例

患者：56歳主婦，初経14歳，閉経54歳，未妊婦

主訴：不正性器出血，下腹部膨満感

現病歴：昭和60年2月に不正性器出血を認め、毎朝下腹部痛を自覚していた。同年4月に近医を受診したところ、子宮筋腫との診断で経過をみていたが、同年7月頃より、さらに下腹部膨満感を自覚するようになったので精査を希望し、当センターを受診した。

既往歴：18歳、腎結核にて右腎摘出

家族歴：糖尿病（祖父）、高血圧（祖父）、胃癌（おじ）

入院時所見：臍高に達する小児頭大の下腹部腫瘤を触れ、CTにて腫瘤は子宮と区別され、悪性卵巣腫瘍が疑われた。子宮頸部細胞診ではクラスVで、腺癌を示唆するものであった。さらに子宮内膜搔爬診で、well differentiated adenocarcinomaが検出され、子宮体癌と卵巣癌との合併、あるいは一方から他方への浸潤もしくは転移が疑われた。臨床検査ではCA 19-9(2,800 U/ml)、CA 125(180 U/ml)、LDH(924 IU/L)などの腫瘍マーカーが高値を示すとともに、血清アミラーゼ値が2,444 IU/L、尿中アミラーゼ値が3,416 IU/dayときわめて高値を示した。電気泳動法によるアミラーゼアイソザイム分析では、図1左のごとく脾型に比して唾液腺型アイソザイムが優勢であり、唾液腺型アイソザイムの陽極側に3種類のマイナーコンポーネ

ントを伴っていた。

手術時所見：昭和60年9月12日、開腹し単純子宮全摘術、両側付属器摘出術および大網切除術を施行した。開腹時、淡血性の腹水2,500 mlを認めた。左卵巣は小児頭大に腫大しており黄褐色、一部暗赤色の充実性部分と、嚢胞性部分とが混在していた。その漿膜面は破綻しており、S状結腸との癒着がみられた。右卵巣は鶏卵大で一部嚢胞状、一部充実性であった。子宮は正常大であったが、その内腔に乳頭状に増殖した部分を認めた。しかし卵巣病変との連続性は認められなかった。膀胱後面、直腸前面を中心に無数の腹膜播種が認められ、大網にも直径2~3 cmの転移巣が2ヵ所認められた。以上のことからFIGO分類による卵巣癌III c期と診断した（写真2）。

細胞学的所見：子宮頸部擦過スミアではtumor diathesisは著明ではなかったが、核の大小不同および核小体の著明な肥大を呈する腺癌細胞が集塊をなして少数認められたが、卵巣由来か子宮由来かを示唆する所見はえられなかった（写真1）。捺印細胞診では類円形の核を有し、核縁は不整でクロマチンは粗顆粒状を呈し、肥大した核小体を呈する腺癌細胞が認められた。その出現態度は孤立散在性、重積性、もしくは柵状であった（写真3A）。また一部に濃染性の豊富な細胞質を有し、シート状に配列する腺系異型細胞集団や明らかな角化傾向を示す細胞も認められ、扁平上皮化生の存在を示唆する所見もみられた（写真3B）。

組織学的所見：両側卵巣ともに腫瘍細胞が管状、乳頭状に増殖し、子宮内膜高分化型腺癌に類似した部分（写真4A）と充実性の腫瘍を形成する部分（写真4B）とからなり、前者が優勢であった。他に扁平上皮化生（写真4C）や腺腔が拡大し著明な分泌能を示唆する所見（写真4D）も一部に認められた。これらのことから、卵巣類内膜腺癌と診断した。子宮内腔の乳頭状の部分より得られた標本でも高分化型腺癌が認められ、一部に筋層への浸潤がみられたが、この部分と卵巣癌との間には連続性は認められなかった。

免疫細胞・組織化学的所見：Nordic社製ウサギ抗ヒト唾液腺アミラーゼ抗体を用いてABC法によりアミラーゼの局在を検討した。捺印細胞標本では腺系異型細胞集団に明らかな陽性所見が認められた（写真5A）。卵巣の組織標本では、拡大した腺腔を取り囲む腫瘍細胞のapicalあるいは腺腔内の分泌物を中心に陽性所見が認められた（写真5B）。通常の内腺類似の腺腔形成を示す部分や充実性の部分には陽性所見は認

写真 6 ホルマリン固定材料からの戻し電顕像

- A: 細胞質内に散在性に多数の中～高電子濃度の円形顆粒がみられる ($\times 4000 \times 3$)
 B: 分泌顆粒の拡大像。顆粒の大きさは直径 350～550 nm で高電子濃度のものが多い ($\times 8000 \times 3$)

臨床経過

図 2 術前に高値を示した血清アミラーゼや CA 125 を始めとする腫瘍マーカーは腫瘍摘出後は低値となった。その後化学療法および放射線療法を追加したが、CA 125 値の再上昇が認められ、術後 6 ヶ月目に腹水および肝転移が出現し、術後 9 ヶ月目の昭和 61 年 5 月 31 日、死の転帰をとった。この間、血清アミラーゼ値はほぼ正常域内に推移した

められなかった。

電顕的所見:ホルマリン固定材料からのもどし電顕像では、腫瘍細胞の胞体内に直径 350～550 nm 程度の限界膜に囲まれた円形顆粒が散在性に認められ、それらは中～高電子濃度の均質な内容を有しており、zymogen 顆粒の可能性が示唆された(写真 6)。

臨床経過:術前に高値を示した血清アミラーゼ値は術後速やかに正常域に復し、アイソザイムパターンも

正常化し腓型優位となった(図 1)。その後 CDDP, ADM, CPM による化学療法を 3 クール施行し、さらに moving strip 法によるリニアク全腹部照射を追加したが、CA 125 値の再上昇が認められ、術後 6 ヶ月目には腹水および肝転移が出現し、術後 9 ヶ月目の昭和 61 年 5 月 31 日、死の転帰をとった。この間血清アミラーゼ値は、一時期軽度の再上昇を認めた以外はほぼ正常域内に推移した(図 2)。

III. 考 察

本症例は術前に血中および尿中アミラーゼが高値を示し、術後速やかに正常値に復したことから、さらに酵素抗体法により捺印細胞および腫瘍組織内にアミラーゼの局在が証明されたことから、アミラーゼ産生卵巣癌と考えられた。1960 年に Ende⁴⁾ が胸水中のアミラーゼ活性の上昇を伴った卵巣癌症例を報告して以来、卵巣癌と異所性アミラーゼ産生に関する報告が散見されるようになった^{6,7,9,11,12,15)}。病理組織学的にはそのほとんどが漿液性嚢胞腺癌であり、高アミラーゼ血症を伴った類内膜腺癌については布川ら¹⁰⁾および松田ら⁸⁾の報告をみるのみである。

腫瘍組織内のアミラーゼの局在に関して、松田ら⁷⁾は腺管構造を呈する比較的分化した部位にアミラーゼが豊富であったと報告しているが、高橋ら¹¹⁾は組織の分化度とは無関係に様に分布していたと報告している。本症例では前者と同様に、アミラーゼはかなり拡張した腺腔を取り巻く腫瘍細胞の apical 側や腺腔内の分泌物中に豊富に認められた。また電顕的にも腺腔周囲の細胞内に zymogen 様顆粒の存在が認められたことから、腫瘍細胞の外分泌腺的な分化傾向を示唆するものといえる。一方、典型的な back to back 構造を有する部分や充実性部分にはアミラーゼの局在は認められず、腫瘍細胞の heterogeneity もうかがわれた。

電気泳動法によるアミラーゼアイソザイムの分析では、唾液腺型が優位であり、その陽極側にも 3 個のマイナーコンポーネントを伴っていた。一般に腫瘍由来のアミラーゼのほとんどは唾液腺型もしくはその陽極側のマイナーコンポーネントからなり、腺型は含まれないといわれており^{6,12)}、本症例におけるアミラーゼ値の上昇は主に唾液腺型の増加によるものと考えられる。ただし、腺型および唾液腺型という命名は電気泳動上のわずかな易動度の差に基づいており、腫瘍の産生するアミラーゼが唾液腺由来のものと全く同じか否かは明らかでない。生化学的分析から卵巣腫瘍由来のアミラーゼが腺型とも唾液腺型とも異なっており、特異的な腫瘍マーカーとなる可能性があるという報告¹³⁾もあるが、一方で卵巣癌患者では腫瘍が産生したアミラーゼが嚢胞内腔や体腔液中で脱アミド化や糖鎖の修飾を受けるために、本来唾液腺型であったアミラーゼが分子量や荷電状態に変化を来しているにすぎないとする説¹⁶⁾もある。よってこの問題はアミラーゼの腫

瘍マーカーとしての将来的な有用性を評価するために今後検討を要するものと考ええる。

現時点における腫瘍マーカーとしてのアミラーゼの利用価値に関しては、頻度は低いものの術前に高いアミラーゼ値を示した症例では腫瘍の摘出とともにそれが速やかに正常化し、症例によっては再発時の再上昇も確認されている¹¹⁾ことからある程度の有用性はあるものと考えられる。しかし本症例では残存病巣の存在にもかかわらず、血清アミラーゼ値およびアイソザイムパターンの両者とも術後正常化しており、しかも肝転移や腹水貯留が認められた時点でもそれらは正常域にあったことから、腫瘍マーカーとしてのアミラーゼの臨床的な有用性を過大評価すべきではないと考えられる。しかしこの事実は前述した腫瘍細胞の heterogeneity にも関係があるものと思われ興味深い。つまり腫瘍細胞のうち実際にアミラーゼを産生しているものは一部の高分化型細胞に過ぎず、再発病巣が主に低分化な腫瘍細胞から構成されている場合には、初回治療時に認められた高アミラーゼ血症が再発時には認められなくなる可能性も推察される。本症例は剖検による再発病巣の病理学的検索が行われていないため詳細は不明であるが、松田ら⁷⁾は初回治療前に高アミラーゼ血症を伴った卵巣漿液性腺癌の一症例において、再発時には本症例と同様にアミラーゼが正常値であり、剖検により手術時に比べ明らかに低分化な腺癌組織が確認されたことを報告している。したがって治療後 follow up のマーカーとしてアミラーゼを用いる場合にはこのことを十分考慮したうえで CA 125 など、他のマーカーと併用することが望ましいと考える。

しかし今回、捺印細胞においてアミラーゼの局在を証明した免疫細胞化学的手法は、卵巣に限らずアミラーゼ産生腫瘍が疑われ、体腔液細胞診、喀痰細胞診あるいは穿刺細胞診等を行う場合にも応用可能であると思われ、今後も検討を進めていく予定である。

なお、本症例は子宮内膜癌を合併しており、両側卵巣病変が子宮病変からの転移巣である可能性も否定できない。しかし卵巣類内膜腺癌はしばしば子宮内膜癌を合併することが知られており、両者が independent primary tumor であると考えられる場合が多いとされている^{2,3)}。本症例も両者の組織型や発育形態から重複癌である可能性が高いと考えられ、またアミラーゼの局在が卵巣病変にのみ認められたことから、今回アミラーゼ産生卵巣癌として報告した。

本症例の要旨は第25回日本臨床細胞学会秋季大会で発表した。

Summary

A 56-year-old woman was admitted because of genital bleeding, abdominal pain and distention. Laboratory studies showed elevated serum and urine amylase activity, and isozyme analysis revealed the predominance of salivary-type amylase. At laparotomy, bilateral ovarian cancer, stage III c, was found, and the pathological findings resulted in a diagnosis of endometrioid adenocarcinoma.

Following total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and omentectomy, the patient's amylase levels and isozyme pattern became normal. Immunocytochemical testing revealed the presence of amylase in tumor cells. Despite several courses of chemotherapy and radiotherapy, the patient died of recurrence 9 months after initial treatment. Although her amylase levels and isozyme pattern were within the normal range after surgery, the patient's CA 125 levels increased as the tumor progressed. These results suggest that amylase is only of limited value as a clinical tumor marker in ovarian cancer. It may, however, be a useful marker in immunocytochemical studies of cases of hyperamylasemia of unknown origin.

文 献

- 1) Chow, A.W., Soll, B.A., Targan, S.R., et al. : Hyperamylasemia associated with gonococcal salpingitis and perihepatitis, *Obstet. Gynecol.*, 48 : 29~30, 1976.
- 2) Czernobilsky, B., Silverman, B.B., Mikuta, J.J. : Endometrioid carcinoma of the ovary, A clinicopathologic study of 75 cases, *Cancer*, 26 : 1141~1152, 1970.
- 3) Eifel, P., Hendrickson, M., Ross, J., et al. : Simultaneous presentation of carcinoma involving the ovary and the uterine corpus, *Cancer*, 50 : 163~170, 1982.
- 4) Ende, N. : Studies of amylase activity in pleural effusions and ascites, *Cancer*, 13 : 283~287, 1960.
- 5) Flege, J.B.Jr. : Ruptured tubal pregnancy with elevated serum amylase levels, *Arch. Surg.*, 92 : 397~398, 1966.
- 6) Lehrner, L.M., Ward, J.C., Karn, R.C., et al. : An evaluation of the usefulness of amylase isozyme differentiation in patients with hyperamylasemia, *Am. J. Clin. Pathol.*, 66 : 576~587, 1976.
- 7) 松田壮正, 井筒俊彦, 利部輝雄・他 : アミラーゼ産生卵巣癌の臨床病理学的研究, *日癌治*, 20(5) : 935~942, 1985.
- 8) 松田壮正, 小野大志, 西谷巖・他 : アミラーゼと CA125 を産生するエストロゲンレセプター陽性卵巣癌の一例, *日臨細胞誌*, 27(1) : 71~76, 1988.
- 9) 中田鉦一郎, 平井朝子, 鷲崎誠・他 : 血清, 胸水, 腹水, 尿中のアミラーゼおよびアルカリフォスファターゼが異常高値を呈した卵巣癌の一例—特異的なアミラーゼアイソエンザイムおよび Regan アイソエンザイム産生卵巣癌の一例—, *肺癌*, 14(4) : 287~293, 1974.
- 10) 布川茂樹, 菰田温美, 松田 勲・他 : アミラーゼ産生を示した卵巣類内膜癌の1例, *日臨細胞誌*, 25(3) : 547~551, 1986.
- 11) 高橋義弘, 生水真紀夫, 加藤三典・他 : アミラーゼ産生卵巣腫瘍の細胞診と病理学的検討 : 産と婦, 56 : 1239~1243, 1989.
- 12) 竹内利行, 亀谷徹 : アミラーゼアイソザイムと腫瘍産生アミラーゼ, *代謝*, 16(3) : 41~49, 1979.
- 13) Van Kley, H., Cramer, S., Bruns, D.E. : Serous ovarian neoplastic Amylase (SONA) : A potentially useful marker for serous ovarian tumors, *Cancer*, 48 : 1444~1449, 1981.
- 14) Weiss, M.J., Edmondson, H.A., Wertman, M. : Elevated serum amylase associated with bronchogenic carcinoma : report of case, *Am. J. Pathol.*, 21 : 1057~1061, 1951.
- 15) 横須賀智子, 神津忠彦, 大内広子・他 : 内分泌と代謝をめぐる CPC (63) : 原発性卵巣癌に伴う高アミラーゼ血症, *医学のあゆみ*, 93(3) : 107~119, 1975.
- 16) Zakowsky, J.J., Gregory, M.R., Bruns, D.E. : Amylase from human serous ovarian tumors : purification and characterization, *CLIN. CHEM.*, 30(1) : 62~68, 1984.

写真説明

写真 1 手術時摘出標本

両側性の卵巣腫瘍および子宮内腔の乳頭状腫瘍を認める

写真 2 子宮頸部擦過細胞診標本 ($\times 1,000$)

標本背景は tumor diathesis は著明ではないが, 核の大小不同および著明な核小体肥大がみられる腺癌細胞が集塊をなして少数認められた

写真 3 捺印細胞標本

A: 重積性の配列を示す腫瘍細胞 ($\times 1,000$). 核縁不整な類円形の核, 粗顆粒状のクロマチン, 肥大核小体を認める

B: シート状の配列を示す腫瘍細胞 ($\times 400$). 濃染性の豊富な細胞質を有する類円形から多角形の細胞の集団がみられ, 扁平上皮化生の存在を示唆する所見と考えられる

写真 4 病理組織像 ($\times 100$)

A: 腫瘍細胞が管状に増殖し, back to back の像を呈し, 子宮内膜高分化型腺癌に類似した部分

B: 充実性の増殖を示す部分

C: 扁平上皮化生を示す部分

D: 腺腔が拡大し著明な分泌能を示唆する所見

写真 5 ABC 法によるアミラーゼ染色像

A: 捺印細胞標本 ($\times 1,000$). 重積性の腫瘍細胞の細胞質にアミラーゼ陽性像を認める

B: 組織標本 ($\times 100$). 拡大した腺腔を取り囲む腫瘍細胞の細胞質および腺腔内の分泌物に陽性所見が認められた

写真 1

写真 2

写真 3

写真 5

写真 4