症 例

22年の経過を示した扁平上皮化生を伴う卵巣顆粒膜細胞腫の1例

香川医科大学第1病理学教室¹⁾, 同 病院病理部²⁾羽場 礼次¹⁾ 小林 省二¹⁾ 船本 康申²⁾ 岸田不二夫²⁾河野 幸治²⁾ 三木 洋²⁾ 大森 正樹¹⁾

腹水, 胸水細胞診にて推定診断が困難で, 剖検により扁平上皮化生を伴う顆粒膜細胞腫と診断された1例を報告した。本症例は肝臓に多房性嚢胞状病変を認めたが, 肝穿刺生検時に出血が強く組織診材料が得られないため, 組織学的診断がつかなかった。腹水と胸水の細胞診では重積性のある細胞集塊や数石状の配列を示す細胞集団がみられ, 核の大小不同, クロマチンの増量と核分裂像の増加を認め悪性が示唆される所見であったが, 細胞の起源は不明であった。剖検の結果, 腹水と胸水に出現した腫瘍細胞は顆粒膜細胞腫の扁平上皮化生による非定型的な細胞像を示していたことが判明した。

Key words : Granulosa cell tumor—Cytology—Ascites—Pleural effusion—Squamous cell metaplasia

I. はじめに

顆粒膜細胞腫は比較的古くから知られた卵巣腫瘍である。全卵巣腫瘍の約1~2%, 悪性卵巣腫瘍の約5~10%を占める。WHO分類ではsex cord-stromal tumorsに位置づけられ, 境界悪性の比較的予後のよい腫瘍である。しかし約25%の症例では骨盤腔, 腹腔内を主体として肝臓, 肺, 骨, リンパ節などにも再発, 転移するといわれている。またホルモン産生腫瘍であり, エストロゲンの上昇により子宮内膜癌を合併することも

知られている。今回は顆粒膜細胞腫が扁平上皮化生をともなって再発と転移を起こしたが, 腹水と胸水の細胞診では推定診断が困難であった1例を報告する。

II. 症 例

患者: 69歳, 女性

主 訴: 全身倦怠感, 腹部膨満感

家族歴: 父, 68歳のとき胃癌で死亡

既往歴: 47歳で右側卵巣腫瘍の摘出術をうけ, 顆粒膜細胞腫と病理診断され(写真1), 術後50.0 Gyのコバルト照射をうけた。

現病歴: 1976年(55歳)頃より, 腹部膨満感が出現。1989年7月頃より全身倦怠感, 体動時の咳も増強したため9月当院附属病院を受診。エコー検査で肝臓に多房性嚢胞状病変と腹水を, 胸部X線で左胸水を認めたため精査目的で入院した。血液検査ではCA 125, Ca 19-9などの腫瘍マーカーの上昇とestradiol (E₂)の高値を認めた。また子宮内膜の搔爬組織検査では中分化型腺癌が認められた。癌の肝臓転移を疑いFAM (5-FU 200 mg, CPA 200 mg, MMC 2

A case of ovarian granulosa cell tumor with squamous metaplasia that ran a course of 22 years.

Reiji HABA¹⁾, M.D., Shoji KOBAYASHI¹⁾, M.D., Yasunobu FUNAMOTO²⁾, C.T., J.S.C., Fujio KISHIDA²⁾, C.T., J.S.C., Kouji KOHNO²⁾, C.T., J.S.C., Hiroshi MIKI²⁾, M.D., Masaki OHMORI¹⁾, M.D.

¹⁾First Department of Pathology, ²⁾Department of Hospital Pathology, Kagawa Medical School, Kagawa, Japan

論文別刷請求先 ☎ 761-07 香川県木田郡三木町池戸1750の1 香川医科大学第1病理学教室 羽場礼次

平成4年3月6日受付
平成4年6月19日受理

写真 1 組織像

a : 胞体の乏しい腫瘍細胞が索状に増殖している (H-E 染色, $\times 33$ 倍)

b : 核溝を認める (H-E 染色, $\times 132$ 倍)

写真 2 胸水細胞診像。重積性のある細胞集塊。核の大小不同, N/C 比の増大を認める (Pap. 染色, $\times 200$ 倍) 写真 3 腹水細胞診像。重積性のある細胞集塊。N/C 比の増大, 明瞭な核小体を認める (Pap. 染色, $\times 500$ 倍)

写真 4 腹水細胞診像

数石状配列を示す細胞集塊 (Pap. 染色, $\times 200$ 倍)

mg) 療法を施行。また腹腔, 胸腔穿刺時には MMC 2 mg が注入された。その後も数回の腹腔, 胸腔穿刺が行われた。この間, 肝穿刺生検を行ったが出血がひどく組織診材料が得られないため, 組織学的診断は不可能で, 数回の腹水と胸水の細胞診が行われた。その後高 Ca 血症を合併し, 5 月 14 日心不全のため死亡し剖検された。

III. 腹水, 胸水細胞診所見

入院中数回の腹水および胸水穿刺が行われた。その細胞所見 (パパニコロー染色) に異常を認めたのは 1991 年 3 月, 4 月の 2 回のみであった。いずれもほぼ同様の像を呈していた。すなわち, 多数の中皮細胞

や組織球および血液細胞を背景として, 腫瘍細胞は重積性のある細胞集塊 (写真 2, 3), 数石状配列を示す細胞集団 (写真 4), あるいは 1~数個の散在性細胞として認められた。腫瘍細胞は N/C 比が高く大型で, 細胞質はライトグリーンに好染していた。核は主として円形で著明な大小不同を認めたが, 切れ込みやくびれはみられなかった。クロマチンは増量し細顆粒状で不均等に分布しているが, 核縁肥厚は目立たなかった。円形で大型~中型の核小体が 1 個または数個認められ, 多数の核分裂像がみられた。管腔形成傾向やロゼット様配列などは認められなかった。以上のことから悪性が示唆され, 悪性中皮腫も疑われる像であったが, 細胞診のみからは推定診断が困難であった。

写真5 肝断面の肉眼像。嚢胞状病変を認める

写真6 組織像。核溝を有する小型の腫瘍細胞がびまん性、小濾胞状に増殖している (H-E 染色, ×200 倍)

写真7 組織像。棘細胞性分化を認める (H-E 染色, ×100 倍)

写真8 組織像。顆粒膜細胞腫と扁平上皮化生の移行像 (H-E 染色, ×100 倍)

IV. 剖検所見

悪液質の状態で、300 ml の血性腹水と左 900 ml、右 800 ml の血性胸水がみられ癌性腹膜炎と癌性胸膜炎を伴っていた。肝臓右葉には直径 15 cm、左葉には直径 10 cm の多房性嚢胞状病変をそれぞれ認め (写真5)、肝臓は横隔膜と強く癒着していた。骨盤腔内では両側の卵巣間膜、卵管間膜、子宮広間膜にかけて腫瘍の板状の浸潤性増殖がみられ、子宮前壁に 4.0×4.0 cm の腫瘤、またダグラス窩に 8.0×6.0×3.0 cm の塊状病巣が認められた。

組織学的所見：胞体に乏しく、核は小型で核溝を有する腫瘍細胞がびまん性あるいは索状に浸潤増殖しており、一部では Call-Exner body も認められ典型的な顆粒膜細胞腫の像であった (写真6)。一方、顆粒膜細胞腫の占める面積とほぼ同量程度に、大型で核小

体の明瞭な多形性に富む核をもつ腫瘍細胞の増殖も認められた。この部分の腫瘍細胞には好酸性の豊富な細胞質と細胞間橋がみられ、腫瘍細胞の棘細胞性分化と考えられた (写真7)。この両者は部分的には明瞭な境界を形成しているが、広範囲にわたって移行像がみられた (写真8)。子宮内膜には萎縮した内膜像と小石灰化巣を認めるのみで、入院時に組織診断された内膜腺癌は認められなかった。その他、心臓左室に心筋梗塞の瘢痕巣を、大動脈に粥状硬化巣を認めた。

免疫組織化学的所見：keratin (DAKO), epithelial membrane antigen (DAKO) の抗体を使用し、ストレプトアビジンとビオチンを用いた免疫染色パオキシダーゼ法を行った。keratin 抗体に対して扁平上皮化生の像を示す腫瘍細胞では、核周囲の細胞質が陽性を示した。EMA 抗体は keratin と同様に核周囲の細胞質で陽性反応を示した。しかし、顆粒膜細胞腫

写真 9 電顕像。核のくびれ，明瞭な核小体を認める（×3800 倍）

写真 10 電顕像。デズモゾームを多数認める（×3800 倍）

の像を示す腫瘍細胞は keratin, EMA とともに陰性であった。両者の移行部の腫瘍細胞については、EMA 抗体のみが一部の腫瘍細胞の核周囲の細胞質に対して陽性反応を示した。

電顕的所見：中性緩衝ホルマリン固定後の肝臓転移腫瘍から組織小片をとり、通常の方法で超薄切片を作

製し JEM-200 CX（日本電子）で観察した。顆粒膜細胞腫の像を示す腫瘍細胞では、核は辺縁不整で分葉状あるいは深い切れ込みを有し、核内にはヘテロクロマチンと小型の核小体を認めた。細胞質には多数のミトコンドリア、脂肪滴および少数の小胞体がみられ、細胞境界は非常に不明瞭であった（写真 9）。扁平上

皮化生の像を示す腫瘍細胞では細胞内小器官の発達は悪く、細胞間には多数のデスモゾームがみられ細胞接着装置の発達を認めた(写真10)。

V. 考 按

顆粒膜細胞腫は境界悪性に位置する腫瘍で、一般的には比較的予後のよい腫瘍とされている。しかし、診断時に患者が40歳以上であるとき、卵巣外へ播種しているとき、腫瘤が触知されたり腹部症状のあるとき、両側に腫瘍があるとき、大きさが15 cm以上のとき、充実性の腫瘍で核分裂像の多いときなどは予後が悪いとされている⁴⁾。転移する部位については骨盤腔内、腹腔内のことが多いが、肝臓⁶⁾、肺、リンパ節、骨などにもごくまれにみられ、遠隔転移の頻度は約25%とされている⁹⁾。このため、腹水や胸水細胞診および穿刺吸引細胞診では推定診断のつかない場合もある。しかし、細胞学的には大小不同のない類円形の核が核溝を有すること、核が微細顆粒状の比較的均一なクロマチンを有すること、細胞質がライトグリーンに淡染し辺縁が不明瞭なこと、Call-Exner bodyやロゼット様配列をとることなどが認められれば診断は決して困難ではないと考えられている^{1-3,5,10)}。最近では小卵胞型の顆粒膜細胞腫でその剥離細胞が腹水に出現したとき、メイ・ギムザ染色、PAS染色および酵素抗体法によるestradiol染色が細胞診の診断に有用であったとする報告¹¹⁾もみられる。

今回著者らの経験した症例では22年前に顆粒膜細胞腫の手術歴があり、そのときの年齢は47歳で、充実性の腫瘍であり、しかも多数の核分裂像を認めたため再発の可能性が高い症例であるとは十分考えられた。しかし2度目の入院時の腹水と胸水の細胞診では顆粒膜細胞腫に特徴的な細胞像はみられなかった。腹水、胸水とも重積性のある細胞集塊が形成され、核の大小不同、クロマチンの増量および核分裂像の増加が認められた。特に一部の腫瘍細胞では核周囲の細胞質がライトグリーンに好染し、辺縁が全周性に淡染する傾向が認められ、悪性中皮腫を想起させる像であったが確定的ではなかった。剖検による組織学的検索の結果、腹水と胸水中にみられた腫瘍細胞は顆粒膜細胞腫と扁平上皮化生の移行像にあたる中間型の細胞であると考えられた。

顆粒膜細胞腫の扁平上皮化生については、原発性顆粒膜細胞腫も、転移や再発した顆粒膜細胞腫において

も、扁平上皮化生を示したという報告は検索した範囲では皆無であった。本症例のような腫瘍のまれな組織学的変異を解釈するにあたり、22年前の原発腫瘍の摘出術後に行われた50.0 Gyの放射線照射が、腫瘍細胞の形質発現に関与した遺伝子になんらかの影響を与え、そのために扁平上皮化生という、顆粒膜細胞腫には今まで報告されたことのないような現象が生じたのではないかと推察した。

Summary

A case of granulosa cell tumor with squamous metaplasia in a 69-year old woman is described.

In the cytological examination of ascitic fluid and pleural effusion, tumor cells showed different nuclear sizes, increased numbers of mitoses and prominent nucleoli, but the origins of the tumor cells were difficult to determine.

Histological examination at autopsy revealed that tumor cells in ascites and pleural effusion fluids were intermediate in type, between granulosa cell tumor and squamous cell metaplasia.

文 献

- 1) Benda, A., Zaleski, S.: Fine needle aspiration cytologic features of hepatic metastasis of granulosa cell tumor of the ovary, *Acta Cytol*, 88: 527~532, 1988.
- 2) Bjersing, L., Frankedal, B., Angstrom, R.: Studies on a feminizing ovarian mesenchymoma (granulosa cell tumor); I, Aspiration biopsy cytology, histology and ultrastructure, *Cancer*, 32: 1360~1369, 1973.
- 3) Fedler, W.J.: Recurrent granulosa-cell tumor; Aspiration cytology findings, *Acta Cytol*, 266: 668~690, 1982.
- 4) Fox, H., Agrawal, K., Langley, F.A.: A clinicopathologic study of 92 cases of granulosa cell tumor of the ovary with special reference to the factors influencing prognosis, *Cancer*, 35: 231~241, 1975.
- 5) Hormoz, E., Warren, R.: Cytology of granulosa cell tumor of the ovary, *Am. J. Cytol. Pathol*, 85: 402~405, 1986.
- 6) Margolin, K.A., Pak, H.Y.: Hepatic metastasis in granulosa cell tumor, *Cancer*, 56: 691~695, 1985.
- 7) Shashikant, B., et al.: Squamous cell carcinoma arising in ovarian endometriosis, *Gynecol. Oncol*, 6: 290~293, 1977.
- 8) Shingleton, H.M., Middleton, F.F., Gore, H.: Squa-

- mous cell carcinoma in the ovary, Am. J. Obstet. Gynecol., 120 : 556~560, 1974.
- 9) Simmonds, R.L., Sciarra, J.J. : Treatment of late recurrent granulosa cell tumors of the ovary, Surg. Gynecol. Obstet., 124 : 65~70, 1967.
- 10) 杉江茂幸・他：穿刺吸引細胞診にて診断し得た顆粒膜細胞腫の1例, 日臨細胞誌, 26 : 129~133, 1987.
- 11) 高橋久雄・他：腹水中に腫瘍細胞の出現を認めた悪性顆粒膜細胞腫の1例, 日臨細胞誌, 30 : 1216~1217, 1991.
-