症 例

卵巣原発の中胚葉性混合腫瘍の1例

兵庫県立西宮病院産婦人科¹⁾, 同 病理検査科²⁾, 東大阪市立中央病院産婦人科³⁾井谷 嘉男¹⁾ 伊藤 公彦¹⁾ 倉井 信夫¹⁾ 興梠 隆²⁾
仲原 鈴美²⁾ 染谷香代子²⁾ 川野夕起子²⁾ 野田 恒夫³⁾

卵巣原発の中胚葉性混合腫瘍 mesodermal mixed tumor (以下 MMT) はまれな疾患で、国内の報告例は 23 例にすぎない。今回、われわれは卵巣原発 MMT homologous type の症例を経験した。症例は 54 歳、5 妊 4 産、閉経 50 歳の主婦で、全身倦怠感、腹部膨満感および呼吸困難を主訴として受診。超音波断層法と CT にて、下腹部より横隔膜下におよぶ high density part に一部 cystic low density part を含む腫瘍と、多量の胸・腹水を認めた。血清 CA 125 440 U/ml, LDH 3,212 IU/l と上昇し、開腹手術を行い卵巣悪性腫瘍 IV 期と診断し、cytoreductive surgery を施行した。腹水細胞診では、レース状の細胞質と明瞭な核小体を有する腺癌細胞が主であり、腫瘍の捺印細胞診では好塩基性に淡染する辺縁不明瞭な細胞質と、紡錘形または類円形の核を有する非上皮性悪性細胞が存在した。病理組織学的には類内膜腺癌と肉腫成分が混在し、免疫染色と特殊染色にて MMT homologous type と診断した。carboplatin と etoposide の併用化学療法により軽快し、一時的に外来通院可能となった。本症の細胞学的および病理組織学的検討を行い、さらに組織発生や化学療法についても考察した。

Key words : Ovary—Mesodermal mixed tumor—Cytology—Immunohistochemistry—Histogenesis

I. はじめに

卵巣原発 mesodermal mixed tumor (以下

MMT) はまれな疾患で、熊井ら¹⁾の集計によると外国の報告は約 240 例にのぼるが、国内での報告例は 23 例^{2~4)}にすぎない。本腫瘍は卵巣腫瘍取扱い規約第 1 部⁵⁾によると、表層上皮性・間質性腫瘍のうち類内膜腫瘍として分類され、肉腫部分が homologous な要素のみからなるものを MMT homologous type とし、骨、軟骨、横紋筋、脂肪組織などの heterologous な要素からなるものを MMT heterologous type とし分類される。

今回、われわれは卵巣原発の MMT homologous type の症例を経験したので、その細胞像および病理組織像を検討するとともに、その治療法と組織発生に關しても文献的考察を加えた。

A case of mesodermal mixed tumor (MMT) of the ovary—cytological and immunohistochemical study—

Yoshio ITANI¹⁾, M.D., Kimihiko ITO¹⁾, M.D., Nobuo KURAI¹⁾, M.D., Takashi KOURO²⁾, M.D., Suzumi NAKAHARA²⁾, C.T., J.S.C., Kayoko SOMETANI²⁾, C.T., J.S.C., Yukiko KAWANO²⁾, C.T., J.S.C., Tuneso NODA³⁾, M.D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, ²⁾Department of Pathology, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital

³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Higashiosaka Central Municipal Hospital

論文刷請求先 ☎ 662 兵庫県西宮市六湛寺町 13 の 9 兵庫
県立西宮病院産婦人科 井谷嘉男

平成 5 年 9 月 12 日受付

平成 5 年 12 月 18 日受理

II. 症 例

患 者：54歳，5妊4産，50歳閉経

主 訴：全身倦怠感，腹部膨満感，呼吸困難

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：50歳，肝硬変症，52歳，上口蓋癌にて手術。

現病歴：平成3年6月，発熱・全身倦怠感・腹部膨満感にて当科受診。胸部X線・胸部および腹部CT・腹部超音波断層法にて胸・腹水の著明な貯留と，下腹部より横隔膜下におよぶ巨大な腫瘍像を認めた。腫瘍のCT像では high density の一部に不規則な low density part を伴う像が認められた（写真1）。血清 CA 125 が 440 U/ml と上昇し，動脈血ガス分析は PO_2 65.9 mmHg， PCO_2 22.8 mmHg で終日就床が必要であり performance status（以下 PS）4 の状態であっ

た。全身状態の嚴重な管理下に平成3年7月16日，開腹手術を施行した。

手術所見：血性腹水が約 4,000 ml 貯留していた。腫瘍は右卵巢原発で成人頭大を示し，脆弱で軟らかい充実性部分と，一部嚢胞状部分を認めた。腹腔を占拠した腫瘍は小腸の一部を巻き込み，さらに腫瘍の下縁では結腸と子宮に浸潤し一塊となっていた。そこで，単純子宮全摘術・両側付属器切除術・大網切除術・小腸部分切除端々吻合術・S状結腸切除術・結腸直腸端々吻合術にて cytoreductive surgery を施行した。摘出腫瘍の重量は 2,500 g に達した。卵巢悪性腫瘍Ⅳ期と診断し，腹腔用リザーバーを留置した。

臨床経過（図1）：平成3年9月より etoposide と carboplatin（以下 CBDCA）を併用した体腔（胸腔および腹腔）内投与を開始し，3コース終了時点で胸水は消失し，CTでも腹腔内に腫瘍は検出されなかった。強力な化学療法の継続を勧めたが，患者拒否にてやむなく外来通院とし，etoposide または 5-Fu 剤の経口投与による維持化学療法とした。

退院後に鼻出血を認め，耳鼻科による生検にて上顎洞癌が発見され重複癌と診断した。平成4年7月血清 CA 125 の再上昇を認め，平成4年12月腔断端と臍部の擦過細胞診にて肉腫細胞が検出され再発を確認した。以後は対症療法のみにて経過し，平成5年3月死亡した。

III. 細胞診所見

1. 入院時の胸水細胞診所見

腫瘍細胞は重積性が強く大きな細胞集塊を形成し，大小不同が著明であった。細胞質はレース状・細網状で，N/C比は増大していた。核は過染性で，細顆粒状のクロマチンパターンを示し，著明な核小体が認められ腺癌細胞と考えた。また腹水中にも同様の細胞が認められた（写真2）。

2. 腫瘍の捺印細胞診所見

比較的孤立散在性に存在する腫瘍細胞は，辺縁が不明瞭で好塩基性に淡染する細胞質を有し，核は紡錘形～類円形で大小不同が著しく，細顆粒状のクロマチンパターンを示し，非上皮性悪性細胞と診断した（写真3a）。

3. 再発したときの臍部の擦過細胞診所見

上述の腫瘍捺印細胞と同様の紡錘形の非上皮性悪性細胞と考えられる細胞が認められた（写真3b）。

写真1 初診時画像診断。a：胸部X線。胸水の貯留を認めた。b：腫瘍部CT。腹部を占拠する混合性陰影を認める

写真3 a: 摘出腫瘍捺印細胞診にて紡錘形～類円形の肉腫細胞が認められた (Pap.×40). b: 臍肉芽形成部よりの擦過細胞診大小不同を示す紡錘形の悪性細胞で再発が疑われた (Pap×40)

表1 免疫組織染色の結果

antibody	epithelial element	mesenchymal element
EMA	+	—
CEA	—	—
CA 125	+	—
desmin	—	±
vimentin	—	+
actin	—	+
myosin	—	+
myoglobin	—	+

部では myoglobin 陽性像が認められた(写真5).

VI. 特殊染色所見

結合組織線維と神経膠線維の鑑別のみでなく, 線維素や横紋筋内横紋の染色も同時に行える phosphotungstic acid hematoxylin (PTAH) を用い組織標本を染色したが, 横紋筋は確認できなかった.

以上の検討より, myoglobin が一部の腫瘍組織で

写真4 H-E 染色. a: 癌腫成分および肉腫成分が混在する (×10), b: 癌腫成分: 類内膜腺癌 (×20), c: 肉腫成分: 平滑筋肉腫 (×20)

陽性であったが, H-E 染色にて明らかな横紋筋組織を認めなかったこと, PTAH 染色が陰性であったことなどより, 最終的に肉腫部分は平滑筋肉腫 leiomyosarcoma と判定した.

VII. 考 察

MMT はまれな疾患であるが, 比較的子宮体部に好発する. 卵巣原発の MMT はかなりまれで, Barwick ら⁶⁾によると, 卵巣悪性腫瘍の1%以下とされている. 本腫瘍は卵巣腫瘍取扱い規約第一部⁵⁾では類内膜腫瘍の範疇に分類されており, 悪性の上皮成分(癌腫)は主として類内膜腺癌または漿液性腺癌であるが, ほかの腺癌や扁平上皮癌のこともある⁵⁾. そして, 子宮体部の MMT と同様に肉腫成分の違いにより, 同所性 homologous (間質細胞肉腫または平滑筋肉腫)と異所性 heterologous (軟骨肉腫, 骨肉腫, 横紋筋肉腫など)に亜分類されている⁵⁾.

子宮における MMT の発生は, Müller 管上皮由来

写真 5 免疫組織染色. a: 抗 EMA 抗体による免疫組織染色腺癌部分のみ染色された ($\times 40$), b: 抗 CA 125 抗体による免疫組織染色腺癌部分のみ染色された ($\times 40$), c: 抗 vimentin 抗体による免疫組織染色, 肉腫部分のみ染色された ($\times 40$), d: 抗 myoglobin 抗体による免疫組織染色, 肉腫部分の一部に染色性を認めた ($\times 40$)

の癌腫と Müller 管周囲間質由来の肉腫との同時発生説 (collision tumor 説) や, Müller 管およびその周囲の mesenchyme から発生した肉腫が腺上皮に癌を誘発するという composition tumor 説があるが, 最近 Müller 管由来, すなわち内膜間質細胞の多元性細胞に由来する combination tumor 説が有力視されつつある.

一方, 卵巢原発 MMT の発生起源に関しては, 以前は, 卵巢は Müller 管に由来しないとの考えから, 卵巢の子宮内膜症の存在が必須であると考えられていた. しかし, 本腫瘍と子宮内膜症が共存する症例が少ないこと, さらに閉経後の高齢者に発生頻度が高いことから, この説は否定的となった. 近年では, 卵巢の表層上皮は子宮内膜と同じ Müller 管由来の体腔上皮から発生しているため, 子宮の MMT と同様に Müller 管上皮の中胚葉由来の多分化能を有する未分化細胞から発生すると考えられている^{7,8)}. さらに Caroline ら⁹⁾は病理組織学的に卵巢原発 homologous MMT と診断された腫瘍の樹立細胞株を用いて, これが EMA, vimentin の両方に染色されることを認め, この細胞株の多分化能を *in vitro* で証明している.

今回われわれが経験した MMT においても, 肉腫

成分は大部分が平滑筋肉腫であったが, そのごく一部において, 典型的な横紋構造は認められないものの, 抗 myoglobin 抗体を用いた免疫組織染色で横紋筋肉腫の存在が示唆された. これらの細胞は横紋筋芽細胞類似の肉腫細胞とした方が妥当であり, 平滑筋肉腫細胞との移行も考慮された. このことは, MMT が多分化能を有する未分化細胞から発生した可能性を推測させるものである. したがって MMT を homologous と heterologous に細分類するのが困難な例も少なくないように思われ, homologous type と診断された MMT においても, 詳細な検索により heterologous な成分を認めうる可能性のあることを念頭におく必要がある. いずれにしても, 本腫瘍の組織発生については不明な点が多く, 今後さらに検討の余地があると思われる.

表 2 は本邦での報告 23 例のまとめであるが, 年齢は 24 歳から 75 歳で平均 57 歳であった. 欧米の報告では未妊や閉経後に多いとされているが, 本邦では未妊は 23 例中 6 例 (25%) であった. 本症の最も重要な予後因子は臨床進行期であるが, 組織学的には homologous type の方が予後良好とされている⁷⁾. しかし, 全体としての予後は不良で, Dehner ら⁷⁾によると, 1 年生存率および 2 年生存率はそれぞれ 20%

表2 本邦における卵巣原発 Mesodermal Mixed tumor 報告例

報告者	診断時 年 齢	妊/産	進行期	大きさ	腫瘍成分		治療	報告時 予後	tumor marker
					癌腫成分	肉腫成分			
1. Fukui et al.	65	0/0	I c ?	直径 10 cm	明細胞	横紋筋	部分切除 Ch. 5-Fu	3 ヶ月死	
2. 浅井ら	57	0/0	I a ?	過手拳大	腺	横紋筋	Sub H. r-SO, Rad : 6,048 r Ch. : FAMT, CPM	17 ヶ月生	
3. 井上(悟)ら	49	2/2	I c	小児頭大	腺	横紋筋, 軟骨	H. SO. I. Ch. : FT, CQ, MMC.	4 ヶ月生	
4. 岩沖ら	64	4/4	I c	鶏卵大	腺, 腺扁平上皮	横紋筋, 間質細胞	H. SO. Rad : 5,720 r I. Ch. : FT, MMC	5 ヶ月死	
5. //	70	1/1	IIb	過手拳大	腺, 腺扁平上皮	横紋筋, 間質細胞	H. SO. Rad : 4,600 r I. Ch. : 5-Fu, CPM, MMC	9 ヶ月死	
6. //	61	3/2	IV	手拳大	腺, 腺扁平上皮	横紋筋, 間質細胞	H. SO. Rad : 4,600 r I. Ch. : FT, CPM, MMC	8 ヶ月死	
7. 井上(由)ら	66	0/0	I c ?	成人頭大	腺	軟骨, 横紋筋	H. SO. Ch. : 5-Fu, CPM, MMC	19 ヶ月生	
8. 窪澤ら	68	6/4	IV ?	骨盤腔内	腺, 腺扁平上皮	脂肪, 粘液, 横紋筋, 軟骨, 線維	試験開腹	3 ヶ月死	
9. 蓮尾ら	24	1/1	II ?	小児頭大	腺	横紋筋	H. SO. Ch. : Acr.	7 ヶ月死	
10. 菊地ら	58	0/0	IV	過鶏卵大	腺	平滑筋, 間質細胞	H. SO. Rad : 5,000 r Ch. : ACFuCY, VAC, Prog.	4 ヶ月死	
11. //	54	3/2	III	過成人頭大	腺, 腺扁平上皮	平滑筋, 間質細胞	H. SO. Ch. : ACFuCY, Prog.	4 ヶ月生	
12. 島田ら	53	0/0	III	小児頭大	腺	軟骨	H. SO. Ch. : FAMT, CAP	2 ヶ月死	
13. 白井ら	54	1/1	III	小児頭大	腺	軟骨	H. SO. Rad : 8,000 r I. Ch. : 5-Fu, CPM, Ad, DTIC	13 ヶ月死 (脳出血)	
14. 北ら	52	2/1	I a ?	小児頭大	腺, 明細胞	線維, 平滑筋	H. SO. Ch. : CAP.	19 ヶ月生	
15. 西川ら	44	1/1	IIIb	成人頭大	腺, 明細胞, 扁平上皮癌	軟骨, 間質細胞	H. SO. I. Ch. : VAC, FT 207	60 ヶ月生	LDH
16. 劉ら	65	4/4	III ?	小児頭大	腺	間質細胞	H. SO, Om, 腸切 Ch. : CDDP-ip, CAP	3 ヶ月生	CA 125
17. 熊井ら	61	2/2	III	新生児頭大	腺	横紋筋	H. SO, Om, 腸切 Ch. : IPCP, CAP	7 ヶ月生	CA 125
18. 茂田ら	47	2/2	I a	成人頭大	腺	腺維	H. SO, Om, Ch. : CAP	8 ヶ月生	
19. 石原ら	60	不詳	I c	過手拳大	不詳	不詳	H. SO, Om, PL, PAN Ch. : CDDP-ip, CAP, ETP, 5 Fu	12 ヶ月生	LDH CA 125
20. 名方ら	75	0/0	III	小児頭大	腺, 腺扁平	横紋筋, 軟骨, 骨	SO. 腸切	4 ヶ月死	CA 125
21. 清水ら	57	1/1	IIIc	手拳大	腺	骨, 軟骨, 筋	H. SO, Om, appe Ch. : PEP, CAP	5 ヶ月死	CA 125
22. 伊藤	58	3/2	III	超手拳大	腺	軟骨	SO, Om, Ch. : CDDP-ip, ETP-ip, CAP	11 ヶ月死	CA 125
23. 小林ら	51	4/3	III	成人頭大	腺	間質	H. SO. Ch. : CDDP-ip, EP	12 ヶ月生	CA 125

H : 子宮全摘術, SO : 卵巣卵管切除術, I : 免疫療法, Ch : 化学療法, R : 放射線療法, Sub H : 膈上部切除術, ? : 進行期不明, 著者が独断で記入したもの. appe : 虫垂切除術, Om : 大網切除術, PL : 骨盤内リンパ節廓清術, PAN : 傍大動脈リンパ節廓清術, ip : 腹腔内投与 (西川らに追加, 一部改変)

および1.3%であり平均6ヵ月で死亡するとされていた。その予後を改善するため、Leleら¹⁰⁾は卵巣MMT 35例について、14種類の抗癌剤の効果を検討したが、特に有効なものはなく、VAC療法が比較的有效であったと報告している。ところが、本邦でもみ

られるように(表2)、プラチナ製剤の化学療法への導入により短期生存率はかなり向上しつつあり、プラチナ製剤使用例における報告時点での短期生存率は6/8例と比較的良好な成績が認められている。このようにIII~IV期といった本症の進行症例でも、上皮性卵

巣癌における治療法に準じて, cytoreductive surgery とプラチナ製剤を中心とした化学療法を併用することにより, 多少の延命をはかれる可能性が示唆される。

今回, われわれは etoposide とプラチナ製剤である CBDCA を併用する EP 療法を採用した。これにより胸・腹水に対して著効を示し, 短い期間ではあったが, 約 1 年の間 PS 0~1 程度の状態が維持され外来通院が可能であった。これは, 胸・腹水中に存在した腫瘍細胞の大部分が化学療法に比較的感受性を示す類内膜腺癌由来の上皮性細胞であったことに起因している可能性も否定できない。しかし, EP 療法は本例に対し試みられるべき治療法であると考えられ, 今後の症例の蓄積を期待したい。

Summary

A primary ovarian tumor with carcinomatous and sarcomatous elements intimately mixed together is called mesodermal mixed tumor (MMT). Only 23 cases have been reported to date in Japan. We had an opportunity to treat an MMT originating from the ovary and studied it cytologically, pathologically and immunohistopathologically. This case was a 54-year-old gravida 5 para 4 performance status grade 4 woman with a huge mixed density tumor in the abdomen and right pleural effusion. Cytology of the effusion revealed adenocarcinomatous cells. The patient underwent exploratory laparotomy and chemotherapy consisting of etoposide and platinum preparations (carboplatin). Spindle~round sarcoma cells were detected by imprint cytology of the tumor.

Pathological examinations showed coexistence of epithelial and mesenchymal components. The former showed swollen, nuclei varying in size and having prominent nucleoli. The cytoplasm of the latter was basophilic, the margin being obscure. The cells showed positive immunostaining with

CA 125, EMA in the epithelial component, and with actin, vimentin and myoglobin in the mesenchymal component. This case was diagnosed as having a homologous type ovarian tumor, MMT, on the basis of these histological examinations.

文 献

- 1) 熊井健得・他：卵巣原発の中胚葉性混合腫瘍の一例—細胞・組織学的ならびに電顕的観察—, 日臨細胞誌, 28 : 872~880, 1989.
- 2) 伊藤耕造：卵巣原発 Mixed Mesodermal Tumor の一例, 日臨細胞誌, 31 : 541~545, 1992.
- 3) 岩沖靖久・他：卵巣原発の mesodermal mixed tumor の 3 例の臨床的並びに病理組織学的検討, 癌の臨床, 28 : 175~180, 1982.
- 4) 西川義雄・他：卵巣原発 mixed mesodermal tumor の一例, 産と婦, 57 : 123~128, 1990.
- 5) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会編：卵巣腫瘍取扱い規約第一部, p. 24, 金原出版, 東京, 1990.
- 6) Barwick, K.W., Livolsi, V.A. : Malignant mixed mesodermal tumors of the ovary, Am. J. Surg. Pathol. : 37~42, 1980.
- 7) Dehner, L.P., Norris, J.H., Taylor, H.B. : Cartinosarcomas and mixed mesodermal tumors of the ovary, Cancer, 27 : 207~216, 1971.
- 8) Ortega, I., Nolgales, F.F., Amerigo, J.J., et al. : Cartinosarcomas and mixed mesodermal tumors of the ovary : A clinicopathologic study of six cases, Int. J. Gynecol. Obstet., 15 : 561~565, 1978.
- 9) Caroline, V.H., Peter R., Susan B. : Two homologous mixed Müllerian tumor lines of the ovary and their characteristics, Cancer, 65 : 1753~1761, 1990.
- 10) Lele, S.B., Piver, M.S., Barlow, J.J. : Chemotherapy in management of mixed mesodermal tumors of the ovary, Gynecol. Oncol., 10 : 298~302, 1980.