症 例

卵巣 Steroid (Lipid) cell tumor の 1 例

— unclassified type —

宮崎医科大学産婦人科¹⁾, 癌研究会附属病院細胞診断部²⁾, 宮崎医科大学病理学第 1 講座³⁾永井 公洋¹⁾ 荒井 祐司²⁾ 丸塚 浩助³⁾ 山内 憲之¹⁾山口 昌俊¹⁾ 池ノ上 克¹⁾

背景:術前に testosterone 産生卵巣腫瘍と診断し, まれな steroid cell tumor, unclassified type であった症例を経験したので, 主に術中捺印細胞診像, 病理組織所見を報告する。

症例:19 歳の女性, 無月経で近医を受診した。骨盤内腫瘍のため当科を紹介受診した。肥満と男性化徴候もみられ, 内分泌学的には testosterone 高値を示した。内診, 超音波検査, MRI 検査では左卵巣腫瘍が疑われ, testosterone 産生卵巣腫瘍と術前診断した。左付属器切除術を行い, 腫瘍を摘出した。術中捺印細胞診では, 淡く泡沫状の豊富な細胞質を有する腫瘍細胞が主に散在性に monotonous に出現していた。核は円〜類円形で不整はなく, クロマチンはやや粗で均等に増量し, 核縁の肥厚はない。核小体は円形で腫大していた。Reinke 結晶は認めなかった。病理組織学的には, 細胞質は豊富で明るいものと好酸性に染まるものがみられた。核は円形から類円形で, 腫瘍細胞はびまん性に増殖していた。核異型は弱く, 核分裂像もまれであった。脂肪染色では, 細胞質がオレンジ色に染色された細胞を多数認めた。Reinke 結晶はなかった。以上の所見より卵巣 steroid cell tumor, unclassified type と診断した。

結語:clinical course, 病理組織所見, 脂肪染色より卵巣 steroid cell tumor, unclassified type と診断したが, 術中捺印細胞診でも, monotonous な出現の仕方から, 鑑別診断の 1 つとして推定可能ではないかと示唆された。

Key words: Steroid cell tumor—Imprint cytology—Ovary—Case report

I. はじめに

A case of the steroid cell tumor of the ovary—unclassified type—

Kimihiko NAGAI¹⁾, M.D., Yuji ARAI²⁾, C.T., I.A.C., Kousuke MARUTSUKA³⁾, M.D., Noriyuki YAMAUCHI¹⁾, M.D., Masatoshi YAMAGUCHI¹⁾, M.D., Tsuyomu IKENOUE¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Miyazaki Medical College

²⁾Department of Cytology, Cancer Institute Hospital

³⁾First Department of Pathology, Miyazaki Medical College

論文別刷請求先 〒 889-1692 宮崎県宮崎郡清武町大字木原 5200 宮崎医科大学産婦人科 永井公洋

平成 13 年 1 月 25 日受付

平成 13 年 9 月 7 日受理

卵巣 steroid cell tumor は卵巣の sex cord-stromal tumor の中でもまれで, 以前は Lipid cell あるいは Lipid cell tumor といわれていたものである。この steroid cell tumor は卵巣腫瘍の 0.1% の頻度であり, 3 つの subtype にわかれている¹⁾。その中の unclassified type で, 今回われわれは男性化, 肥満, 無月経などを来した症例を経験したので, その捺印細胞像と病理組織所見を中心に, 文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

患者：19歳，女性，未婚未産

既往歴：17歳時骨折し，この時高脂血症を指摘された。

家族歴：祖母に高血圧

月経歴：初経9歳。月経周期は初経以降現在まで不整，月経血は中等量，月経時障害はない。最終月経は平成9年2月でそれ以降は無月経であった。

現病歴：小学校低学年の頃より肥満傾向があった。中学生になり多毛を自覚し，しだいに声が太く，低くなった。最近は毎日剃毛している。平成9年2月を最終月経として以後無月経のため近医を受診し，骨盤内腫瘍と血中 testosterone 高値 (319 ng/dl) を指摘された。精査，治療目的で平成11年3月3日当科を紹介受診，同年3月19日入院した。

現 症：身長154 cm，体重95 kg，Body mass index 40.06，血圧135/70 mmHg，声は低音，乳房の萎縮は認めなかった。多毛は上下肢，腹部，背部に認めた。

局所所見：恥毛は男性型で陰核肥大 (clitoral index 180 mm²，正常は80 mm²以下) であった。腔鏡診では子宮頸部は正常大でびらんはなかった。双合診では子宮は前傾，前屈で正常大，骨盤内に超手拳大の軟らかい腫瘍を触知した。

検査所見：血液一般検査；異常なし，血液生化学検査 (() 内は正常値)；GOT 113 IU/L (9-32)，GPT 135 IU/L (3-33)，LDH 531 IU/L (221-401)，T-cho 258 mg/dl (129-238)，TG 594 mg/dl (37-161)，FFA 553 μ Eq/L (176-535) といずれも高値であった。電解質，腎機能は正常であった。腫瘍マーカー；CA 125：17.0 U/ml (35以下)，CA 19-9：15.3 U/ml (37以下)，CEA：1.9 ng/ml (4.7以下) で，いずれも陰性であった。1日血糖；食前120-130 mg/dl，食後2時間112-132 mg/dl

内分泌学的検査，(() 内は正常値)：luteinizing hormone 14.09 mIU/ml (8-80)，follicle stimulating hormone 8.32 mIU/ml (20以下)，estradiol 55.4 pg/ml (11-390)，progesterone 0.8 ng/ml (0.1-15) は正常であった。total testosterone 328 ng/ml (10-60)，free testosterone 21.0 pg/ml (5以下)，Androstenedione 12 ng/ml (0.6-5.0) と上昇し，sex hormone binding globulin は6.2 mmol/l以

Photo. 1 T2-weighted MR image of the pelvis (sagittal). The tumor, above the uterus, shows speckled low and high signal intensity.

下と低値であった。

骨盤部 MRI：骨盤内中央前方に直径約6 cmの内部分不均一で境界明瞭な腫瘍を認めた (Photo. 1)。

以上より，testosterone 産生卵巢腫瘍と診断し，平成11年3月30日左付属器切除術を施行した。腫瘍は軟らかくだ円形で直径約6 cm，表面は平滑であった。断面は脂肪組織様で黄色を呈していた (Photo. 2)。手術時に両側の卵巢静脈より採血し total testosterone を測定したが，右側 (健側) は120 ng/ml であったのに対し左側 (患側) では4800 ng/ml と著しく高値であった。

捺印細胞所見：淡く泡沫状の豊富な細胞質を有する腫瘍細胞が孤立散在性 (Photo. 3) や血管の豊富な集塊 (Photo. 4, 5) で monotonous に出現していた。核は円～類円形，不整はなく，軽度の大小不同を認めた。クロマチンは顆粒状，やや粗で均等に増量し核縁の肥厚はなく，円形の腫大した核小体を主に単個で認めた (Photo. 6)。一部の細胞には好酸性に染色される物質を細胞質にびまん性に認めた。Reinke 結晶は確認できなかった。

病理組織所見：一見副腎皮質腫瘍様にみえる構造を呈している。大型であかるく豊富な細胞質を有し，円～類円形の核の細胞境界明瞭な腫瘍細胞が，細胞境界

不明瞭で好酸性に染まる細胞質を有する細胞や血管を、取り囲むようにびまん性に増殖していた (Photo. 7, 8). 核異型は弱く、核分裂像もまれであった。また Reinke 結晶は認めなかった。脂肪染色 (oil-red) では、細胞質がオレンジ色に染色された細胞を多数認め、この腫瘍が脂肪成分を多く含んでいると考えられた (Photo. 9)。これらの所見より本症例は ovary の steroid cell tumor で unclassified type と診断した。

III. 考 察

以前、卵巣の steroid cell tumor は lipid cell tumor あるいは lipoid cell tumor といわれていたものであるが、その約 25% に lipid を全くか、あるいはほとんど含まないものもあること、そして steroid hormone を分泌することから、現在では steroid cell tumor と呼ばれている^{2,3)}。卵巣腫瘍の約 0.1% とまれな疾患であり、stromal luteoma, Leydig cell tumor (Hilus cell tumor, Leidig cell tumor; nonhilar type) と Steroid cell tumor, unclassified の 3 つの subtype に分類されている¹⁾。その起源は明らかでなく、副腎遺残あるいは黄体化細胞ないしは leydig 細胞起源で副腎機能を獲得したとも考えられている⁴⁾。

今回経験した症例は、患側の卵巣静脈にきわめて高濃度の steroid hormone が存在したこと、tumor の病理組織所見で明るい豊富な細胞質で、円形、類円形の小さな核をもつ細胞が胞巣状に、あるいはびまん性に増殖し、細胞質に脂肪を多く含んでいたこと、Reinke 結晶がなかったことより steroid cell tumor, unclassified type と診断した。この type は Hayes らによれば平均年齢は 40 歳前半で、腫瘍径は 8 cm のものが多く両側性のものは 5% にすぎないとされている³⁾。通常は成人での発症であるが、本症例は 19 歳と若年であった。2 歳から 13 歳までの若年の報告は 23 例あるが^{3,5-7)}、すべて悪性所見はなかった。また本症例の腫瘍径は 6 cm で、それ程大きいものではなかった。早熟や男性化がしばしば合併し、60~70% の高頻度でみられている^{3,8)}。本症例でも中学生の頃から典型的な男性化徴候がみられていた。

この steroid cell tumor, unclassified type は稀少症例であり、学会発表での報告が散見されるのみで、その術中捺印細胞所見まで含めた症例報告はきわめて少ない。本症例の捺印細胞像は、前記した特徴の腫瘍細胞が孤立散在性で monotonous に出現している。本症

例の細胞像を他の steroid cell tumor (特に leydig cell tumor) と比較すると、leydig cell tumor は細胞質が好酸性、顆粒状であるのに対し、泡沫状で明るくぬけた細胞質を有する腫瘍細胞が主体であることがあげられる。また、この腫瘍細胞は組織球との鑑別が必要と思われるが、核所見 (核形およびクロマチン態度) の違いから鑑別可能である。術前に testosterone 産生が疑われ、かつ術中の捺印細胞診で、本例の様な腫瘍細胞が monotonous にみられた場合、捺印細胞診だけでも steroid cell tumor の unclassified type を鑑別診断の 1 つに想定することは可能と思われる。もちろん、良性・悪性の判断は捺印細胞診だけでは困難である。約 20% の症例は手術時には骨盤内に播種していたことが報告されており⁹⁾、25~43% は臨床的に悪性の経過をとっている^{3,10)}。また 16 歳以下に発生した腫瘍は良性といわれている。現在のところ悪性度と相関があると考えられているのは次の 5 項目である³⁾。核分裂像が 2 MF/10 HPFs 以上 (92% の相関)、壊死所見 (86%)、腫瘍径が 7 cm 以上 (78%)、出血像 (77%)、Grade 2 以上の核異型 (64%) であり、これらの所見がみられた場合は、術後の化学療法を含めた追加治療が必要となると思われる。幸い本症例はいずれの所見もなく、現在外来管理中である。

以上、若年に発症した steroid cell tumor, unclassified type を報告したが、本症例の様な特殊なケースでも臨床経過を踏まえた上での術中捺印細胞診は診断推定に有用であると考えられた。

Abstract

Background: Unclassified ovarian steroid cell tumor is rare. We report its cytological, pathological, and endocrinological findings.

Case: A 19-year-old woman with a pelvic tumor and a high concentration of total serum testosterone had been amenorrheic for 2 years. Physical examination revealed obesity (95 kg, body mass index: 40.06) with obvious increasing facial and truncal hair and acne. Pelvic examination noted an enlarged clitoris. Total serum testosterone was 328 ng/ml (normal: 10-60), and androstenedione was 12 ng/ml (0.6-5.0). Magnetic resonance imaging (MRI) of the pelvis identified the left ovarian tumor, so we conducted left salpingo-oophorectomy. The imprint smear showed a monotonous pattern of scattered tumor cells and clumps accompanied by vessels. Histologically, cells were arranged

in diffuse columns or nests, and demonstrated abundant pale cytoplasm without crystals of Reinke, intermingled with rather small cells with granular, eosinophilic cytoplasm. Lipid staining showed lipid-rich tumor cells.

Conclusion : Unclassified steroid cell tumor is difficult to differentiate from other ovarian tumors in cytological specimens, but clinical findings and imprint specimen pattern of are indicative of unclassified steroid cell tumor.

文 献

- 1) Young, R.H., Scully, R.E. Sex cord-stromal and steroid cell ovarian tumors, Kurman R.J., Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. New York : Springer-Verlag, 4th ed. 1994 : 818~824.
- 2) Scully, R.E. Tumors of the ovary and maldeveloped. Atlas of Tumor Pathology. Washington DC : Armed Forces Institute of Pathology, 2nd, Fascicle 16, 1979 : 215~220.
- 3) Hayes, M.C., Scully, R.E. Ovarian steroid cell tumors (not otherwise specified) : a clinicopathological analysis of 63 cases. Am. J. Surg. Pathol. 1987 ; 11 : 835~845.
- 4) 滝 一郎, 上田外幸, 辻本正彦. ステロイド細胞腫瘍. 婦人科腫瘍の臨床病理. 東京 : メディカルビュー, 1992 : 226~228.
- 5) Mitty, H.A., Cohen, B.A. Adrenal imaging. Urol. Clin. North. Am. 1985 ; 12 : 771.
- 6) Fristachi, C.E., Santo, G.C., Pascalicchio, J.C., Baract, F.F. Lipid cell tumor cell of the ovary. Rev. Paul. Med. 1991 ; 109 : 88~90.
- 7) Younis, J.S., Bercovici, B., Zlotogorshi, A., Horne, T., Gaser, B. Lipid cell tumor of the ovary : steroid hormone secretory pattern and localization using 75 Se-seleno methylcholesterol. Gynecol. Obstet. Invest. 1989 ; 27 : 110~112.
- 8) Taylor, H.B., Norris, H.J. Lipoid cell tumor of the ovary. Cancer 1967 ; 20 : 1953~1962.

写真説明

- Photo. 2** The sectioned surface of the well-circumscribed, yellow-orange tumor was uniformly soft and focally lobulated.
- Photo. 3** Imprint cytology. Tumor cells are uniform and scattered, with both abundant and scant cytoplasm (Papanicolaou stain, $\times 20$).
- Photo. 4** Imprint cytology. Tumor-cell clumps accompanied by vessels (Papanicolaou stain, $\times 4$).
- Photo. 5** Imprint cytology. Tumor-cell clumps accompanied by vessels (Papanicolaou stain, $\times 20$).
- Photo. 6** Imprint cytology. Tumor cells have ovoid nuclei with 1 prominent nucleoli and mild variation in nuclear size (Papanicolaou stain, $\times 40$).
- Photo. 7** Microscopic tumor appearance. Cells are arranged in sheets or nests separated by vascular network (H.E. stain, $\times 4$).
- Photo. 8** Microscopic tumor appearance. Cells demonstrate abundant pale cytoplasm, mild nuclear atypia, and no crystals of Reinke, intermingled with rather small cells with granular, eosinophilic cytoplasm (H.E. stain, $\times 20$).
- Photo. 9** Tumor cells are lipid-positive, with Lipid products noted diffusely in the cytoplasm (Oil-red O stain, $\times 20$).

Photo. 2

Photo. 3

Photo. 4

Photo. 5

Photo. 6

Photo. 7

Photo. 8

Photo. 9