症例報告

妊娠中に発見された成熟嚢胞性奇形腫に卵巣カルチノイドを合併した1例

聖マリア病院 産婦人科
勝田隆博、藤田智之、松隈 健

A case of primary ovarian carcinoid with mature cystic teratoma found during pregnancy

Takahiro Katsuda, Tomoyuki Fujita, Ken Matsukuma

Our Lady of the Snow Social Medical Corporation St. Mary's Hospital, Department of Gynecological Oncology

Abstract

Carcinoid is a neuroendocrine tumor that often originates in the gastrointestinal tract. The frequency of primary ovarian carcinoid is about 1.3%. There is a debate whether it should be considered a germline borderline malignant tumor and be treated according to ovarian cancer treatment guidelines or considered a neuroendocrine tumor (NET) and be treated according to gastrointestinal carcinoid guidelines. It most commonly occurs after menopause and coexists with mature cystic teratoma in about 60-76% of the cases. Here, we report a case of primary ovarian carcinoid with mature cystic teratoma found during pregnancy. A 25-year-old woman experienced pain in her lower right abdomen at 29 weeks of gestation and was referred to our hospital. She had no obstetrical abnormalities, and ultrasonography and magnetic resonance imaging revealed a 9 cm mature cystic teratoma in the Douglas fossa. There was no suspicion of malignancy, and the pain subsided naturally, so we decided to perform the surgery after vaginal delivery. She delivered the baby on the 40th week of pregnancy. Laparoscopic surgery was performed 6 months after the delivery. Since cystic teratomas were found on both ovaries, bilateral cystectomy was performed. The postoperative pathology indicated a small focal lesion (ovarian carcinoid tumor) in the right mature cystic teratoma. A right salpingo-oophorectomy was planned. Mature cystic teratomas could coexist with ovarian carcinoids even in young women, and it is necessary to investigate treatment methods after analysis of relevant gynecological cases.

Key words: laparoscopic surgery, ovarian carcinoid, pregnancy

【緒 言】

カルチノイドは神経内分泌細胞由来の腫瘍(neuroendocrine tumor: NET)で、その多くが腸・消化管原発であり卵巣カルチノイドの頻度は約1.3%である。卵巣カルチノイドの頻度は全卵巣腫瘍の0.1%以下と非常に稀な腫瘍で、胚細胞境界悪性腫瘍に分類される。好発年齢は閉経後で、約60-76%に成熟嚢胞性奇形腫を合併すると言われている。治療法に関しては、卵巣がん治療ガイドラインに沿って胚細胞境界悪性腫瘍として加療すべきか、神経内分泌腫瘍(NET)として消化管カルチノイドに準じて加療すべきかで議論がある。今回、妊娠中に発見された成熟嚢胞性奇形腫

に卵巣カルチノイドを合併した1例を経験したので報告する。なお、本論文は患者に同意を得て投稿している。

【症 例】

症例：26歳、女性、1妊0産

家族歴・既往歴：特記事項はなかった。

現病歴：前医で妊婦健診を行われ、異常は指摘されていなかった。妊娠29週時に右下腹部痛を主訴に当院紹介受診した。内診所見では、子宮口は未開大であった。経陰超音波検査を行ったところ子宮頸管長は保たれており、ダグラス窩に9cm大の二房性嚢胞性腫瘍を認めた。経腹超音波検査で胎児に異常所見はなく、胎盤肥厚や胎盤後血腫は

認めなかった。単純MRI検査では骨盤内に8 cm大の二房性囊胞性腫瘍を認め、腫瘍の大部分がT2強調画像で高信号、T1強調画像で低信号の漿液性囊胞であった。腫瘍の一部にT1およびT2強調画像で高信号、脂肪抑制T1強調画像で低信号の部分をもつため漿液性囊胞腺腫の一部に成熟囊胞性奇形腫が混在する右卵巢腫瘍と診断した(図1)。腫瘍の捻転や破裂を示唆する所見はなかった。腫瘍マーカーはCA19-9 70.6 U/mL、SCC 2.5 ng/mLと軽度上昇を認めていた。以上より、妊娠29週、卵巢腫瘍合併妊娠と診断した。当院受診後は自然に痛みが軽快しており、慎重に経過観察をおこない分娩後に腹腔鏡下手術を施行する方針とした。その後妊娠40週5日に自然陣痛発来し経膈分娩した。産褥の経過は問題なかった。分娩3か月後に施行した造影MRI検査では右卵巢腫瘍の漿液性囊胞部が8 cmから9 cm大に増大したが、明らかな悪性所見は無かった(図2)。分娩6か月後に腹腔鏡下手術を施行した。

手術所見：全身麻酔下に手術を開始した。トロッカー配置は、臍にカメラ用の12 mmポートを留置し、両側上前腸骨棘の3 cm内側と下腹部正中に5 mmポートをそれぞれ留置するダイヤモンド法で手術を施行した。腹腔内所見は以下の通りである。腹腔内には明らかな癒着を認めず、淡黄色の腹水の貯留を少量認めた。右卵巢は手拳大に腫大し、表面平滑、灰白色で、一部に脂肪成分を有する成熟囊胞性奇形腫を認めていた。左卵巢は正常大であったが、一部に黄白色に透見できる部位があった。腹腔内貯留液を採取し細胞診に提出した。右卵巢表面を切開し、内部の腫瘍を正常の卵巢組織から剥離し摘出した。腫瘍を摘出する途中で腫瘍が破綻し、粘調度の高い脂肪様の内溶液の流出を認めた。左卵巢は黄白色の部分を開切すると中より脂肪様の内溶液の流出を認めたため、成熟囊胞性奇形腫と判断し腫瘍を摘出した。摘出した腫瘍はEZパースTM(八光メディカル)に収納し回収した。腹腔内を生理食塩水で十分に洗浄し、止血を確認した。インターシードTM(ジョンソンエンドジョンソン)を囊腫摘出後の部分に貼付し、手術を終了した。手術時間は1時間27分、出血は少量であった(図3)。

病理組織検査：左卵巢 囊胞壁には扁平上皮、脂肪腺、汗腺、軟骨がみられた。成熟囊胞性奇形腫の所見であった。

右卵巢 腫瘍は二房性囊胞であり、大きな囊胞は丈の低い漿液性の円柱上皮に被覆されており、

図1a

図1b

図1c

図1 骨盤MRI水平断像(妊娠29週) a:T1強調画像、b:T2強調画像、c:脂肪抑制T1強調画像 腫瘍の大部分がT2強調画像で高信号、T1強調画像で低信号の漿液性囊胞

図2a

図3a 右卵巣は手拳大に腫大しており、表面平滑、灰白色で周囲との癒着を認めなかった。

図2b

図3b 左卵巣は正常大だったが、一部に黄白色に透見できる部位があった (→)。

図2c

図3c 右卵巣嚢腫核出術後の状態。

図2 骨盤MRI水平断像（分娩後）a:T1強調画像、b:T2強調画像、c: 脂肪抑制
T1強調画像 腫瘍の漿液性嚢胞の増大を認めたが、明らかな悪性所見は無かった。

漿液性嚢胞腺腫の所見であった。もう一方の嚢胞は毛包・脂腺、毛根・毛髪、汗腺、気管支絨毛上皮、脂肪組織で構成される嚢胞が観察され成熟嚢胞性奇形腫の所見であった。その一部に、比較的均一な円形核で小包巣を形成する細胞集塊の増殖がみられた。やや好酸性の細胞質を有し、核には明瞭な核小体を認めた。腫瘍細胞は神経内分泌マーカーのCD56、クロモグラニンA、シナプトフィジンが陽性であった。Ki-67指数は1%未満で、核分裂像は強拡大10視野で2個未満であった。腫瘍細胞の一部に甲状腺濾胞様の細胞がみられたが、TTF-1、サイログロブリンは陰性であった。以上より両側卵巢成熟嚢胞性奇形腫、右卵巢カルチノイド (NET、Grade 1)、右卵巢漿液性嚢胞腺腫と診断した。カルチノイドの部分は2×2 mm程度で嚢胞壁内に留まっていた (図4)。

術後経過：術後経過は良好で、術後4日目に退院した。腹水細胞診は陰性であった。遠隔転移の検索目的で施行した胸腹部造影CT検査では転移を示唆する所見を認めなかった。上部・下部の消化管内視鏡検査で特に異常所見は無かった。術中に腫瘍の破綻はあったが、カルチノイドの病巣は嚢胞壁内に留まっており、同部位の破綻は無かったので術後進行期はpT1aNxM0、stage IAとした。本患者は妊孕性の温存を希望しており、今後腹腔鏡下右付属器摘出術を追加し残存病変が無ければ外来で経過観察を行う方針としている。

【考 察】

卵巢カルチノイドは消化管の高分化神経内分泌腫瘍NET Grade 1に類似した腫瘍で、卵巢腫瘍の取り扱い規約では胚細胞性腫瘍の単胚葉性奇形腫および皮様嚢腫に伴う体細胞型腫瘍に分類される¹⁾。10～70歳代まで幅広い年齢層に発生するが、閉経前後に好発する²⁾。また本症例のように成熟

図4b HE染色 強拡大

図4c 免疫染色 クロモグラニンA

図4d 免疫染色 シナプトフィジン

図4a HE染色 ルーベ像

図4e 免疫染色 Ki-67指数

嚢胞性奇形腫と合併する症例が多い。成熟嚢胞性奇形腫を合併群と非合併群でわけて調査を行った報告では合併していない群でサイズが大きく、転移率が高く、予後も悪かった³⁾。本症例は術中に腫瘍の被膜破綻をきたしたが、カルチノイドの病巣が微小で嚢胞壁内にとどまっていたため、進行期のアップステージは無かった。術前に良性卵巢腫瘍と診断された場合も、術後の病理診断で境界悪性腫瘍もしくは悪性腫瘍と診断される可能性があり、腫瘍被膜破綻をきたさない様に愛護的に腫瘍を扱い、破綻した際には腫瘍内溶液の撒布を最小限にとどめる必要があると思われる。

卵巢カルチノイドは病理学的には甲状腺腫性カルチノイド、索状カルチノイド、島状カルチノイド、粘液性カルチノイド、混合型の5型に分類される。日本人では甲状腺腫性カルチノイドが約80%で最も多く、次いで索状カルチノイドが多いと報告されている。最も多くカルチノイドが発生する膵・消化管では2010年WHO分類で臨床経過と最も相関するとされる核分裂像数とKi-67指数をもとに分化度を分類するように提唱され、高分化型のNET Grade 1、Grade 2、低分化型の神経内分泌癌（neuroendocrine carcinoma：NEC）と分類されていた。2017年WHO分類では分化度によりまず高分化型のNETと低分化型のNECに分け、NETのなかでもKi-67指数が20%を超える腫瘍をNET Grade 3としている⁴⁾。本症例は、Ki-67指数は1%未満で、核分裂像は強拡大10視野で2個未満であった。形態的には甲状腺腫性カルチノイドを示唆するような所見を認めたが、TTF-1、サイログロブリンが陰性であったため亜分類は行わず、卵巢カルチノイド NET、Grade 1の診断に留めた。また両側性に病変が存在する場合や、成熟嚢胞性奇形腫を合併していない、腹膜播種がある、リンパ管侵襲がみられる場合などは転移性の卵巢カルチノイドのリスク因子であり、全身検索や消化管の精査も必要である⁵⁾。本症例では上記の所見を認めず、術後に造影CT検査による全身検索と上部・下部消化管精査を施行したが異常所見は無かった。

頻度は病理分類によって様々であるが、セロトニンなどの生理活性物質により下痢、顔面紅潮、腹痛・腹名などの症状を呈する場合を古典的カルチノイド症候群という。またペプチドYYを産生する場合は頑固な便秘を呈することが多く本山らが新カルチノイド症候群を提唱している⁶⁾。古典的カルチノイド症候群は島状カルチノイドで多く

みられ、新カルチノイド症候群は甲状腺腫性カルチノイドで多くみられる。本症例は術前に便秘などの症状は認めていなかったが、成熟嚢胞性奇形腫で上記の症状がある場合は、カルチノイドの合併を考慮する必要がある。

治療は悪性卵巢胚細胞性腫瘍に準じれば、両側付属器摘出術＋単純子宮全摘術＋大網切除術で、患者が若年で妊孕性温存を希望した場合は、患側付属器摘出術＋大網切除術＋腹腔細胞診である⁷⁾。2011年にSociety of Gynecologic Oncology (SGO) が婦人科臓器のカルチノイドは消化管カルチノイドの管理に準じて管理すべきとしている⁸⁾。膵・消化管神経内分泌腫瘍（NEN）診療ガイドライン2019では、残存なしを目的とした腫瘍の外科的切除である³⁾。卵巢カルチノイドの約91%がI期であり、一般的に予後良好で5年生存率はほぼ100%と言われている⁹⁾。I期の卵巢カルチノイドにおいて、開腹手術でおこなうべきか、腹腔鏡手術で行うべきか、また子宮摘出・対側付属器摘出・大網切除を行う必要があるかは、現時点で明確な答えはない。ただ前述のとおり、卵巢カルチノイドのI期は一般的に予後良好であり、患者の年齢や背景から妊孕性温存療法から根治的手術まで選択されるべきである。表1に近年の本邦の卵巢カルチノイドの40歳未満の症例報告を挙げた¹⁰⁻¹⁷⁾。全ての症例で初回に腹腔鏡下手術が行われており、成熟嚢胞性奇形腫を合併していた。病期は全例I期で、8例中2例は初回手術の時点で患側付属器摘出術が施行され、6例は卵巢嚢腫摘出術であった。8例中1例で術中迅速病理検査が行われ、悪性腫瘍が否定できず術中に嚢腫摘出術から患側付属器摘出術に術式が変更された。追加手術を行われたのは4例で、いずれの症例も妊孕性温存を希望され腹腔鏡下患側付属器摘出術であった。また、卵巢嚢腫摘出術のみで経過観察されている症例は2例あった。Stamatiosらは成熟嚢胞性奇形腫の中に極小のカルチノイド成分を認めた場合は腫瘍摘出術のみにとどめ、慎重に経過観察を行う方針としている¹⁸⁾。本症例は妊孕性温存を希望しており、腹腔鏡下に患側付属器摘出術を行う予定である。

術後管理については、膵・消化管神経内分泌腫瘍（NEN）診療ガイドライン2019では、NET Grade1で残存腫瘍を認めない場合は術後療法の適応は無いとしている³⁾。本症例も追加手術で腫瘍の残存が認められなければ経過観察を行う方針としている。卵巢カルチノイドは化学療法や放射

表1 若年発症の卵巢カルチノイドの症例報告

	Age	Size (cm)	Overlying teratoma	Treatment	Variant	Stage	Additional treatment	Author
1.	26	5	+	cystectomy	Strumal	IC1	-	Tanaka et al ⁸⁾
2.	21	10	+	cystectomy	Strumal	IC1	LLSO	Sakai et al ⁹⁾
3.	35	6.8	+	cystectomy	Insular	IA	LLSO	Yamazaki et al ¹⁰⁾
4.	30	8	+	RSO	Strumal	IA	-	Hashimoto et al ¹¹⁾
5.	32	7	+	cystectomy	Trabecular	IA	LRSO	Wagatsuma et al ¹²⁾
6.	31	5.5	+	cystectomy	Insular	IA	LLSO	Shionoiri et al ¹³⁾
7.	30	4	+	cystectomy	Trabecular	IC1	-	Okada et al ¹⁴⁾
8.	31	10.3	+	RSO	Strumal	IA	-	Iidaka et al ¹⁵⁾

RSO= right salping-oophrectomy

LLSO=Laparoscopic left salping-oophrectomy

LRSO=Laparoscopic right salping-oophrectomy

線治療の効果が乏しく、Ⅲ－Ⅳ期の5年生存率は約33 %である²⁾。また7年後に肝転移・脾転移をきたした晩期再発の症例も認めており長期間の経過観察が必要である¹⁹⁾。進行および再発症例では、卵巢悪性胚細胞腫瘍で推奨されるBEP療法などのレジメンや放射線療法も考慮されるが有効性については詳細な検討がない。膵・消化管神経内分泌腫瘍（NEN）診療ガイドライン2019では、ランレオチドなどのソマトスタチンアナログ、エベロリムスなどの分子標的治療薬、ストレプトゾシンなどの細胞障害性抗がん剤が用いられる。また肝転移に対しては、ラジオ波焼灼術や肝動脈化学塞栓術なども選択される⁴⁾。今後は婦人科症例を蓄積し、治療指針についてまとめる必要がある。

【結 論】

妊娠中に発見された成熟嚢胞性奇形腫に卵巢カルチノイドを合併した1例を経験した。卵巢カルチノイドは一般的に予後良好であるが、晩期再発症例も認めており、長期的な経過観察が必要である。また、卵巢カルチノイドの治療法は卵巢がん治療ガイドラインに沿って胚細胞境界悪性腫瘍として加療すべきか、神経内分泌腫瘍（NET）として消化管カルチノイドに準じて加療すべきかで議論があり、今後婦人科症例を蓄積し治療指針についてまとめる必要がある。

すべての著者は開示すべき利益相反はない。

【文 献】

1) 日本産科婦人科学会、日本病理学会、編：卵

巣腫瘍取り扱い規約病理編 第1版、2016; 50-51、金原出版

2) 曾我淳：カルチノイドおよび類縁の内分泌癌－本邦症例と外国症例の比較－、日臨外会誌 64：2953-2966、2003

3) Soga J, Osaka M, Yakuwa Y: Carcinoids of the ovary: An analysis of 329 reported cases. J Exp Clin Cancer Res 2000; 19: 271-280

4) 日本神経内分泌腫瘍研究会：膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診療ガイドライン2019、2019; 15-130、金原出版

5) Dotto J, et al.: Primary or secondary? Genotyping confirmation of an ovarian primary carcinoid tumor. Int J Gynecol Pathol 2008; 27(1): 33-36.

6) Motoyama T, et al.: Functioning ovarian carcinoids induce severe constipation. Cancer 1992; 70: 513-518.

7) 日本婦人科腫瘍学会：卵巢がん治療ガイドライン 2015年版、2015; 167-169、金原出版

8) Gardner GJ, Reidy-Lagunes D, Gehrig PA: Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. Gynecol Oncol 2011; 122: 190-198

9) Davis KP, Hartmann LK, Keeney GL, et al: Primary ovarian carcinoid tumors. Gynecological Oncology 61: 259-265, 1996

10) 田中浩彦、他：腹腔鏡下手術後に判明した成熟奇形腫合併甲状腺腫性カルチノイドの1例、日産婦内視鏡学会誌、2009; 25: 233-235

- 11) 坂井昌弘、他：腹腔鏡下手術で摘出した卵巢成熟嚢胞性奇形腫に微小な甲状腺腫性カルチノイドを認めた1例、日産婦内視鏡学会誌、2013; 29: 206-209
- 12) 山崎悠紀、他：腹腔鏡下手術後に診断された成熟嚢胞性奇形腫合併卵巢カルチノイドの1例、日産婦内視鏡学会誌、2014; 30: 236-239
- 13) 橋本千明、他：卵巢甲状腺腫性カルチノイドの1例、仙台市立病院医誌、2011; 31: 33-37
- 14) 我妻理重、他：成熟嚢胞性奇形腫に合併した卵巢索状カルチノイドの1例、日産婦内視鏡学会誌、2019; 35: 175-179
- 15) 塩野入規、他：二期的腹腔鏡下手術にて治療をおこなった卵巢島状カルチノイドの1例：最近の腫瘍分類に基づく治療方針、日産婦内視鏡学会誌、2015; 30: 427-431
- 16) 岡田さおり、他：成熟嚢胞性奇形腫に合併した卵巢索状カルチノイドの1例、日産婦内視鏡学会誌、2007; 23: 100-103
- 17) 飯高満三芳、他：卵巢甲状腺腫性カルチノイドの1例、日産婦内視鏡学会誌、2016; 32: 265-270
- 18) Stamatios P, et al. : Mature Ovarian Teratoma with Carcinoid Tumor in a 28-year-Old Patient. Case Reports in Obstetrics and Gynecology 2013; 2013: 1-3.
- 19) 島田慎吾、他：切除7年後に肝転移・脾転移を来した卵巢カルチノイドの1例、日臨外会誌 2008; 69: 2675-2680

投稿日：2019年10月24日

採択日：2020年1月7日