

ライディッヒ細胞への分化もある卵巣間質細胞（門細胞）の過形成性変化を伴った転移性卵巣癌の1例

渋谷里絵, 長沼 廣, 菅原 準一*
渡辺孝紀*, 山田隆之**, 石井 清**
遠藤希之***, 本山 悌一****

はじめに

転移性卵巣腫瘍はクルッケンベルグ腫瘍としてよく知られている。1938年にNovakら¹⁾はクルッケンベルグ腫瘍の診断基準として1) 癌の卵巣転移である, 2) 癌は粘液産生性で, 印環細胞癌である, 3) 卵巣間質細胞が肉腫様変化を示すと報告している。更に間質細胞の黄体化も特徴であるとの報告もある^{2,3)}。転移性卵巣腫瘍の頻度は悪性卵巣腫瘍の7~15%といわれる^{4~6)}。日本において婦人科腫瘍以外の原発では胃癌が最も多く, 他には乳癌, 大腸癌等から転移してくる^{5,7~9)}。充実性の腫瘍が両側に生じ, 術前に診断されれば, 根治不能のため対症療法が選択される。原発性腫瘍と転移性腫瘍では治療法が異なるので, 術前・術後の鑑別が重要である。今回我々は胃癌術後に片側性の卵巣嚢胞性病変が見つかり, 胃癌の転移を疑われつつも, 原発性卵巣腫瘍との鑑別が難しく, 手術された症例を経験した。組織学的には胃癌の転移として矛盾しないが, 著しい間質門細胞の増生を伴い, 原発性卵巣腫瘍との鑑別を要したので, 若干の考察を加えて報告する。

症 例

【症例】 60代 女性

仙台市立病院病理診断科

*同 産婦人科

**同 放射線科

***仙台厚生病院病理診断・臨床検査科

****山形大学医学部人体病理学教室

【主訴】 卵巣腫瘍（胃癌術後）

【既往歴】 40歳頃 B型肝炎, 原発性胆汁性肝硬変, 胆摘

【家族歴】 特記事項なし

【現病歴】 1年前に某病院にて進行胃癌のため幽門側胃切除術を受けた。血清AFP値が114 ng/mlと高値であり, 病理診断はAFP産生胃癌であった。術後, 化学療法が施行された。以後, 経過観察されていたが, 2ヶ月前にCTにて右卵巣腫瘍を指摘された。原発性或いは転移性卵巣腫瘍として当院婦人科紹介となり, 開腹両側付属器摘除術が施行された。卵巣腫瘍手術前のAFP値は5 ng/mlと低値であった。

【術前画像所見】 CTでは壁の一部が造影される右嚢胞性卵巣腫瘍を認めた(図1)。MRIでは非血性内容物を容れ, 壁の一部に結節状腫瘍を認めた(図2)。

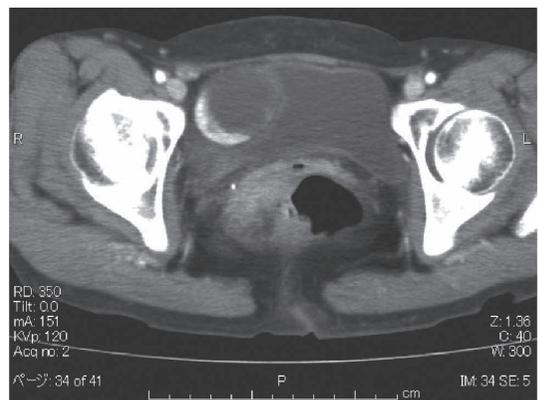


図1. 腹部CT像; 片側性の右卵巣嚢胞

【術中所見】 腹水少量（細胞診にて悪性所見なし）

【肉眼所見】 右卵巢は漿液性内容液を容れた径6 cm 大の囊胞状であった（図3）。表面平滑で周

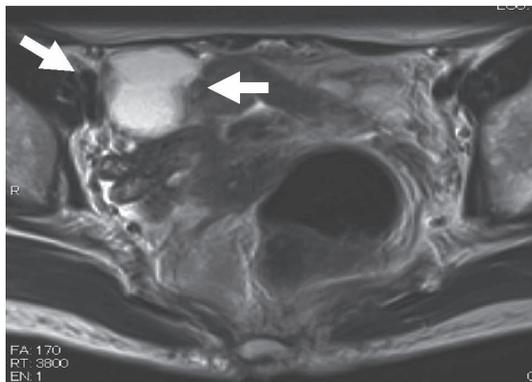


図2. 腹部MRI像；右卵巢に囊胞状病変を認め、囊胞壁の一部に結節あり（矢印）。左卵巢に著変はない。

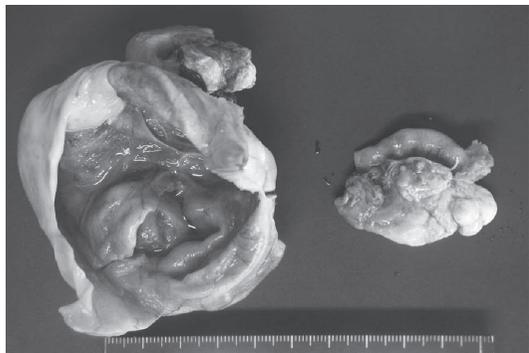


図3. 摘出された卵巢囊胞肉眼像

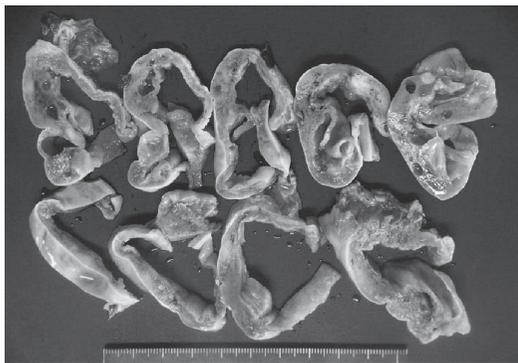


図4. 卵巢囊胞剖面像

囲との癒着はなかった。卵巢腫瘍は囊胞性病変を示し、内腔には漿液性内容液を入れていた。囊胞壁はやや浮腫状で、一部肥厚、充実性であったが、壊死を伴うような充実性腫瘍は認めなかった（図4）。対側卵巢には囊胞性病変や充実性腫瘍は認めなかった。

【病理組織所見】 胃癌組織像；胃癌は2型の形態を示し（図5），組織学的には胞体が淡明な中分化型管状腺癌が壁全層を貫き，漿膜下までび漫性に増殖浸潤していた（図6，7）。著明な脈管侵襲を認め，リンパ節転移も見られた（pSS, in, INFb, ly3, v3, pN1）。免疫染色にて部分的にAFP

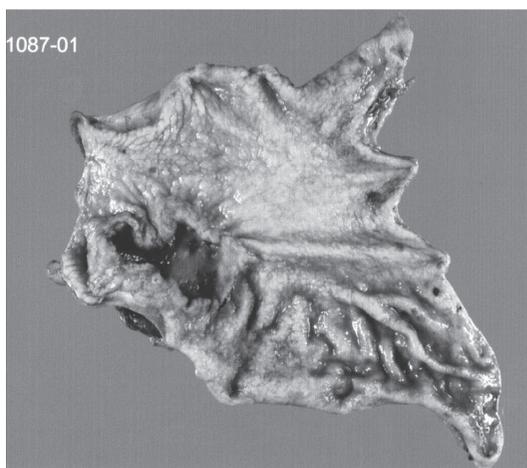


図5. 摘出胃癌の肉眼像；前庭部後壁に2型腫瘍を見る。

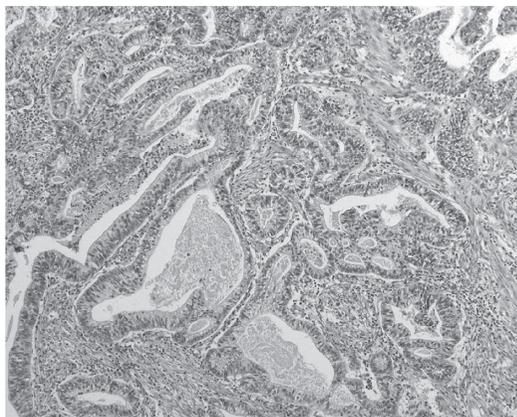


図6. 胃癌組織像；胞体が淡明な中分化型管状腺癌の増殖を認める。

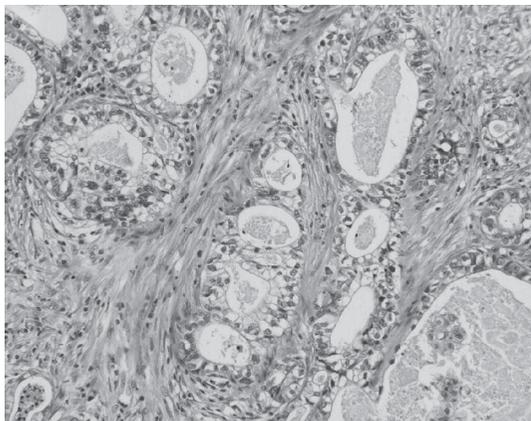


図 7. 胃癌組織拡大像

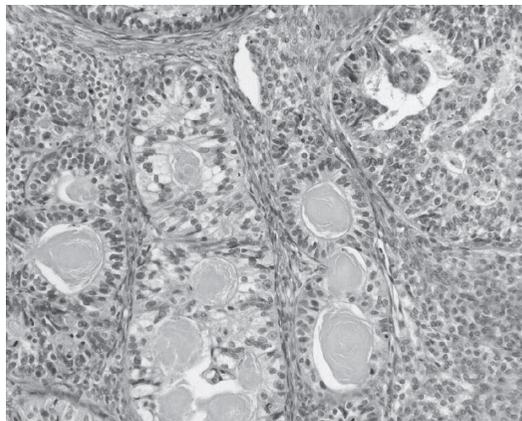


図 10. 卵巣嚢胞組織拡大像；淡明な胞体を持つ管状腺癌を認める。

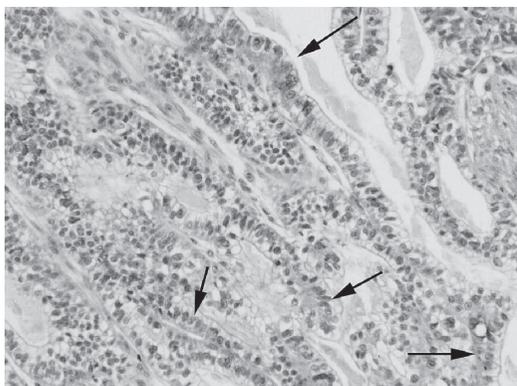


図 8. AFP 免疫染色像；一部の腺癌に AFP が陽性である（矢印）。

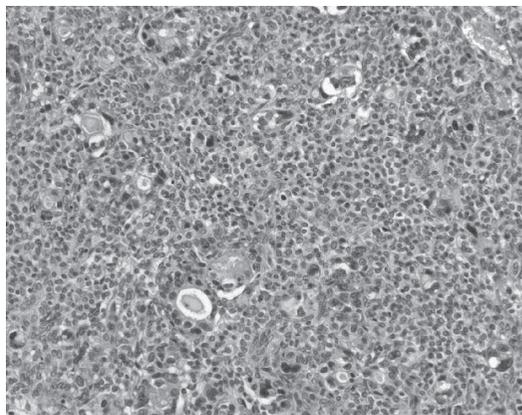


図 11. 卵巣嚢胞間質像；腺癌の周囲に好酸性胞体を持つ卵円形細胞の増殖を認める。

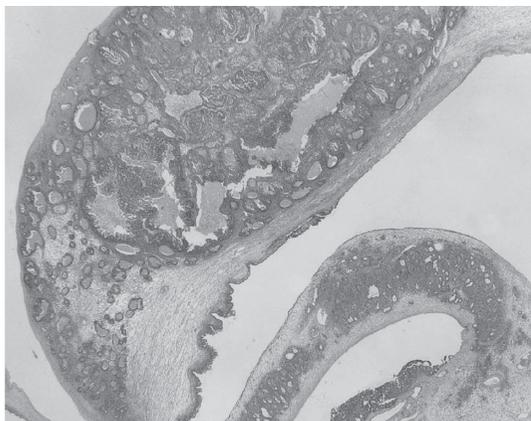


図 9. 卵巣嚢胞組織像；厚い壁内には管状構造が多数見られる。

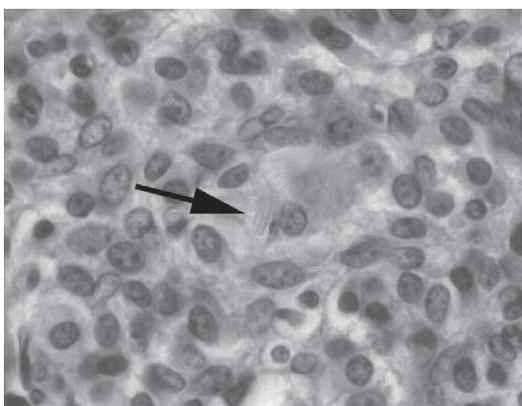


図 12. 拡大像；ラインケの結晶（矢印）を認め、ライディッヒ細胞様の門細胞の像である。

表 1. 免疫染色の結果

	胃癌	卵巣腫瘍 (上皮成分)	卵巣腫瘍 (間質細胞)
CAM5.2	+	+	-
CK7	-	-	-
CK20	-	focal	-
CEA	+	+	-
AFP	focal	focal	-
Chromogranin A	focal	+	-
CD10	+	+	-
CDX2	-	+	-
Vimentin	-	-	+
ER	-	-	-
PR	-	-	+
S-100	-	-	-
α -Inhibin	-	-	+
Carletinin	-	-	+
p53	+	+	-

が陽性であった (図 8)。

卵巣腫瘍組織像；卵巣嚢胞壁には不規則な管腔を形成する腺癌の増殖浸潤を認めた (図 9)。一部では淡明な胞体を持つ癌細胞が単管状に配列していた (図 10)。前医での胃癌組織像と比較してみると増殖する癌細胞は非常に類似していた。また、癌の間質には小型円形細胞の充実性増生が見られ、一部でラインケ結晶を認めた (図 11, 12)。原発性卵巣癌と転移性卵巣癌との鑑別、間質細胞の質的診断をするために種々の免疫染色を施行した。

【免疫染色結果】 表 1 のように胃癌と卵巣腫瘍はほぼ同じ染色状態を示した。また、間質細胞はヴィメンチン、 α インヒビン (図 13)、カルレチニン、プロゲステロンレセプターが陽性で、門細胞として判断された。

【最終病理診断】 間質門細胞の反応性過形成を伴った胃癌の転移

考 察

本例は胃癌術後の経過観察中に卵巣腫瘍が見つかり、臨床的には片側性で、かつ漿液性内容液を入れた嚢胞性腫瘍であった。卵巣原発腫瘍か転移性卵巣腫瘍かが問題となり、組織学的にも鑑別に

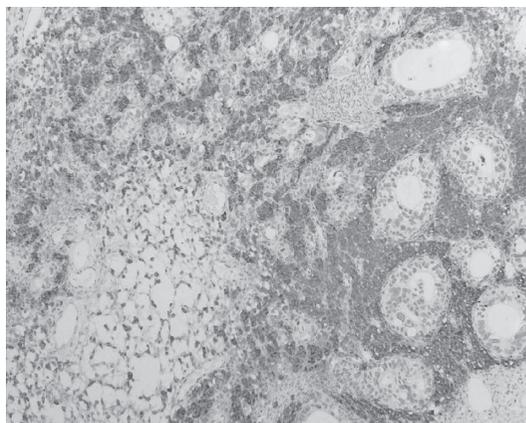


図 13. インヒビン免疫染色像；腺癌は陰性であるが、間質細胞は強陽性である。

苦慮した例である。胃癌術前の血清 AFP は 114 ng/ml と高値で、胃癌の免疫染色にて一部の腫瘍細胞が AFP 陽性となり、胃癌は AFP 産生癌と診断されていた。術後は AFP 値が低下し、胃癌が産生していたとして矛盾しないと考えられた。術後経過観察中も AFP は低値で、卵巣腫瘍が発見された時点でも再発を疑う検査値はなかった。従って、転移性よりも原発性卵巣腫瘍が疑われていた。一般的には転移性卵巣腫瘍は両側性で、充実性腫瘍が多いため⁷⁾、片側性で、かつ壁が薄い嚢胞性腫瘍の場合は原発性卵巣腫瘍との鑑別が難しい。

卵巣は女性生殖器の中でも他臓器原発悪性腫瘍の転移を受けやすい臓器で、原発巣としては胃癌、大腸癌、乳癌の頻度が高い^{5,7-9)}。また、原発巣よりも転移性腫瘍が大きい場合もあり、臨床症状や卵巣腫瘍の形態だけでは転移を否定することは出来ない⁴⁾。転移性卵巣腫瘍は両側性・充実性・多結節性と言われるが、片側性や嚢胞形成もまれではない^{8,9)}。大腸癌の転移性腫瘍の場合は大きな嚢胞を形成することがあり、粘液嚢胞腺癌と鑑別を要する⁴⁾。本例は臨床経過から胃癌の転移が最も考えられたが、前述のように術前の診断は確定できず、また、胃以外の他臓器癌の転移も否定出来なかった。

転移性卵巣腫瘍はクルッケンベルグ腫瘍と呼称されている²⁾が、その定義は今なお曖昧である。

典型的なクルッケンベルグ腫瘍は白色調，多結節性で，断面は粘稠で嚢胞性変化を伴う。組織学的には印環細胞癌が線維性卵巣間質の増生を伴って増殖浸潤する。これに対して，管腔形成が目立つ癌細胞が反応性間質細胞の増生を伴って増殖浸潤する例を非典型として管状クルッケンベルグ (tubular Krukenberg) 腫瘍と呼ぶことがある⁷⁾。特に非典型的クルッケンベルグ腫瘍では間質細胞が黄体化する場合は性索間質性腫瘍と鑑別を要する⁴⁾。すなわち，クルッケンベルグ腫瘍はあくまで特殊な形態を示す転移性卵巣腫瘍と認識すべきである。さまざまな臓器から転移してきた卵巣腫瘍に関しては転移性卵巣癌や転移性卵巣腫瘍と呼ぶことになる³⁾。本例は中分化型管状腺癌の増殖浸潤，間質細胞の反応性増生が見られた。間質細胞は好酸性胞体を持つ卵円形細胞で，ヴィメンチン， α -インヒビン，カルレチニンが陽性で門細胞と判断された¹⁰⁾。また，一部にラインケ結晶を見ることから，ライディッヒ細胞への分化も示唆される。従って，性索間質性腫瘍の様な像を呈していた転移性卵巣癌の例となる。

前述のごとく本例では性索間質性腫瘍との鑑別を要した。本例が原発性卵巣腫瘍の場合はセルトリ・間質細胞腫瘍あるいはセルトリ細胞型類内膜腺癌が考えられる。セルトリ・間質細胞腫瘍は管状構造（高分化）の部分では細胞異型に乏しく，管状の部分では α -インヒビンは陽性，CEA，CDX2は陰性である¹¹⁾。セルトリ細胞型類内膜腺癌は機能性間質細胞を誘導する類内膜腺癌で，管腔内の変性壊死像が消化器癌の転移に比べて軽度である。通常は管状の部分で50%以上の細胞にER陽性となり，CK7が陽性，CK20，CDX2は陰性である⁵⁾。本例では腺癌部分ではCEA，CD10，CDX2，クロモグラニンAが陽性で， α -インヒビンは陰性であった。組織学的形態，表に示した免疫染色所見より卵巣腫瘍は胃癌とほぼ同一と考えて問題ない結果であったが，セルトリ・間質細胞腫瘍様に見えるほど門細胞が増生し，診断に苦慮した。クルッケンベルグ腫瘍を含めた転移性卵巣腫瘍では，間質細胞が反応性にステロイド産生細胞（門細胞）に変化し，女性化，男性化の症状を

見ることも報告されている^{4,6,10)}。また，ライディッヒ細胞への分化も見られ，ライディッヒ細胞は間質細胞から分化すると考えられている¹²⁾。本例では臨床的にホルモン異常は指摘されていなかった。

間質細胞がステロイド産生細胞である門細胞に変化する機序は不明である。本例の原発部胃癌および卵巣転移部胃癌は共にクロモグラニンAが癌細胞に少なからず陽性（20～30%）であった。卵巣原発の奇形腫（卵巣甲状腺腫，カルチノイド，皮様嚢胞）や転移性カルチノイドでは，機能性間質細胞の増生を伴うことがあると報告されている⁶⁾。ので，神経内分泌系への分化が関係している可能性は否定出来ないと考えられる。

文 献

- 1) Novak C et al : Krukenberg tumor of the ovary : Clinical and pathological study of four cases. *Surg Gynecol Obstet* **66** : 157, 1938
- 2) Wong PC et al : Krukenberg tumors of the ovary. Ultrastructural, histochemical, and immunohistochemical studies of 15 cases. *Cancer* **57** : 751-760, 1986
- 3) Hirono M et al : Clinico-pathological studies on ovarian metastasis from gastric cancer. *Japanese J Surg* **13** : 25-31, 1983
- 4) Bullon A et al : Tubular Krukenberg tumor ; A problem in histopathologic diagnosis. *Am J Surg Pathol* **5** : 225-232, 1981
- 5) 安座間誠 他 : 当科における転移性卵巣腫瘍の検討. *日本臨床細胞学会雑誌* **47** : 250, 2008
- 6) Caron P et al : Mammary ovarian metastases with stromal cell hyperplasia and postmenopausal virilization. *Cancer* **66** : 1221-1224, 1990
- 7) 石倉 浩 他 : 転移性卵巣腫瘍. *病理と臨床* **17** : 491-495, 1999
- 8) 名方保夫 他 : 転移性卵巣腫瘍. *卵巣腫瘍病理アトラス* (石倉浩編), 文光堂, 東京, pp 302-306
- 9) 本山悌一 : 転移性卵巣癌の臨床と病理. *日本婦人科病理・コルポスコピー学会雑誌* **12** : 146-151, 1994
- 10) Jones MW et al : Immunohistochemical profile of steroid cell tumor of the ovary : a study of 14 cases and a review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* **29** : 315-320, 2010
- 11) 三上芳喜 : 卵巣腫の診断におけるピットフォール—転移性卵巣腫瘍—. *病理と臨床* **26** : 304-305,

2008

- 12) Sternberg WH et al : Ovarian stromal tumors containing Leydig cells. I. Stromal-Leydig cell tumors and

non-neoplastic transformation of ovarian stroma to Leydig cells. *Cancer* **32** : 940-951, 1973