

偽性早熟を呈した若年型 卵巣顆粒膜細胞腫の一治験例

仁尾正記*, 渡辺 至, 的場直矢
呉 繁夫**, 堺 武夫**, 中川 洋**
渡辺修一**, 森永正二郎***

卵巣顆粒膜細胞腫はホルモン産生腫瘍として成人例での記載は多いが、小児での発生例は意外に少ない。本腫瘍は報告によれば、卵巣悪性腫瘍の10%以下、全卵巣腫瘍の2%以下であり、また思春期以前に発症するものは全顆粒膜細胞腫の5%に満たないと言われ¹⁾、小児では極めて稀な疾患に属するものと思われる。

最近、腹部腫瘍、乳腺肥大、性器出血などの特徴的な臨床症状を呈した4才女児例を経験し、左卵巣一付属器摘除術とその前後にわたる経時的ホルモン定量検査を施行し得た。組織分類、臨床予後について一般になお議論のある腫瘍でもあり、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患児：M.H. 4才4ヶ月，女児。

主訴：腹部腫瘍，両側乳房肥大，性器出血。

家族歴：両親，同胞1人にも特記すべき疾患の既往はない。

既往歴：正常出産，生下時体重3,340g，妊娠期間中，母親に服薬の既往はない。

現病歴：昭和57年9月中旬，不定の腹痛を訴え，ほぼ時期を同じくして，性器出血，両側乳房の肥大を母親によって認められ，近医を受診した。この時，腹部腫瘍を指摘され，精査，手術のため当院紹介となった。

入院時所見：体重15kg，一般状態は良好で

あったが，局所的には両側乳房肥大を認め，腹部腫瘍を触知した(図1)。腫瘍は正中よりやや左側に扁し，臍上部より恥骨におよび，小児頭大，表面平滑，弾性硬で無痛性，可動性を有していた。乳房肥大はむしろ軟なる腫瘍として触知した。

入院時検査成績：表1に示す通りである。一般検査では血清炎症反応に軽度異常を認め，またLDHの上昇を認めた。内分泌学的には，血清エストロゲン，特にE₂エストラジオール，および血清プロゲステロンに異常高値が認められた。また，血清E₁エストロン，尿中E₃エストリオールにも上昇を認めた。その他は血清FSHがやや低値であった以外，尿中カテコールアミンも含めて全て正常範囲内であった(表3)。

X線検査所見：胸部X線に異常はなく，腹部X線にても消化管ガス像の圧排所見以外に石灰化像などの異常は認めなかった(図2)。

DIPにては，左腎盂，尿管に軽度拡張を認めるが，著しい狭窄や圧排の所見は得られなかった(図3)。

腹部CTにて，腫瘍は仙骨前方より腹壁直下まで下腹部を大きく占めており，周囲との境界は明瞭で，多胞性の嚢胞を有していることが示された(図4)。

超音波検査所見：腹部超音波検査にても同様，左卵巣部に多胞性の嚢胞の存在と一部充実性の部分の存在を認めた(図5)。

以上の所見より機能性卵巣腫瘍の診断のもと昭和57年9月24日，患児4才4ヵ月にて全麻下開腹手術を施行した。

手術所見：左側経腹直筋切開にて開腹すると，

仙台市立病院外科

* 東北大学第二外科

** 仙台市立病院小児科

*** 国立がんセンター病理部

表 1. 入院時一般検査

耳 血		肝機能	
WBC	6,600 (lymph 32%)	総ビ	1.10
RBC	433 万	GOT	45
Hb	11.0 g/dl	GPT	11
Hct	32.9%	ALP	18.9
Thromb	22.8 万	LAP	69
尿 所 見		γ-GTP 7	
タンパク	(-)	Ch-E	6.36
尿沈査		LDH	1,052
RBC	(-)	ZTT	2.6
WBC	6~10 個/lgf	腎機能	
Cast	(-)	Bun	14 mg/dl
タンパク		Creatinin	0.46 mg/dl
総タンパク	7.3 g/dl	Umic acid	4.3 mg/dl
Albumin	4.0 g/dl	血中P	4.5 mg/dl
分画に著変なし		電解質	
炎症反応		Na	137
CRP	2+	K	4.7
ESR	1h 25	Cl	104
	2h 55		



図 2

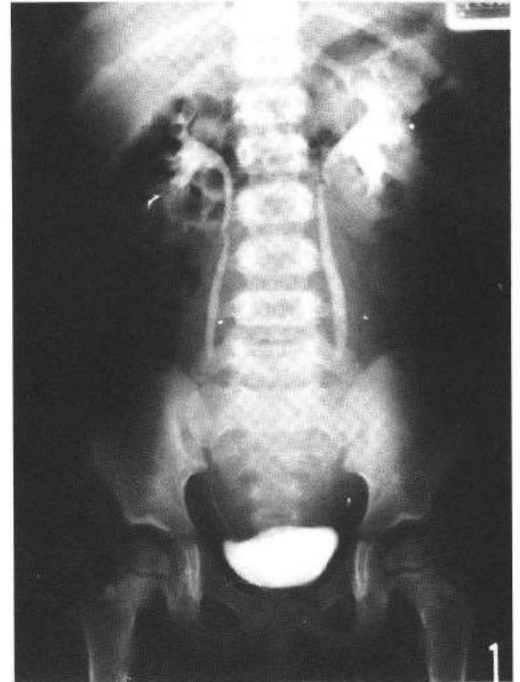


図 3

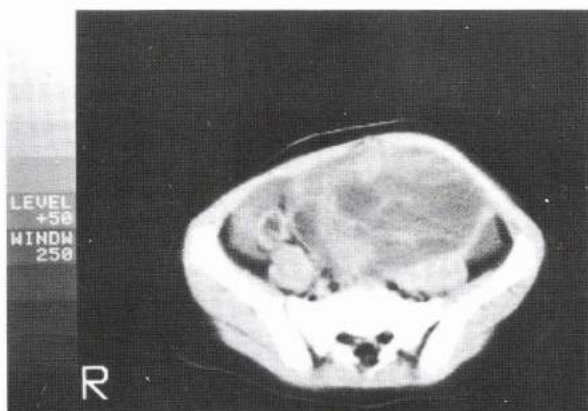


図 4

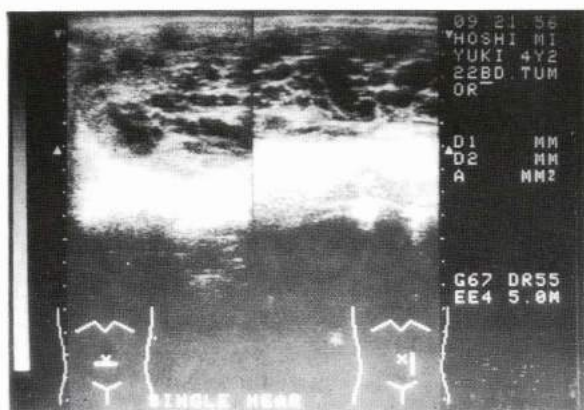


図 5

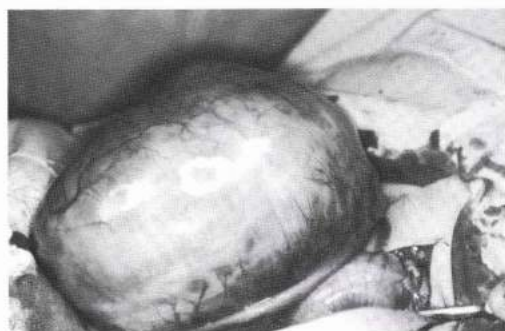


図 6

少量の血性腹水の貯留を認めた。腫瘍は左卵巣より発生し、表面は平滑、小児頭大であった(図6)。左卵管は腫瘍被膜にそって過伸展されていた。右卵巣には著変認めず、子宮は子宮底まで約5 cm

表 2. 嚢胞内ホルモン濃度

E ₁ (Estron)	235 pg/ml
E ₂ (Estradiol)	4,569 pg/ml
E ₃ (Estriol)	16.3 pg/ml
Progesteron	44 ng/ml

と肥大していた。その他、肝、後腹膜、腹腔内臓器には著変はない。腫瘍と共に左卵巣一付属器を切除した。

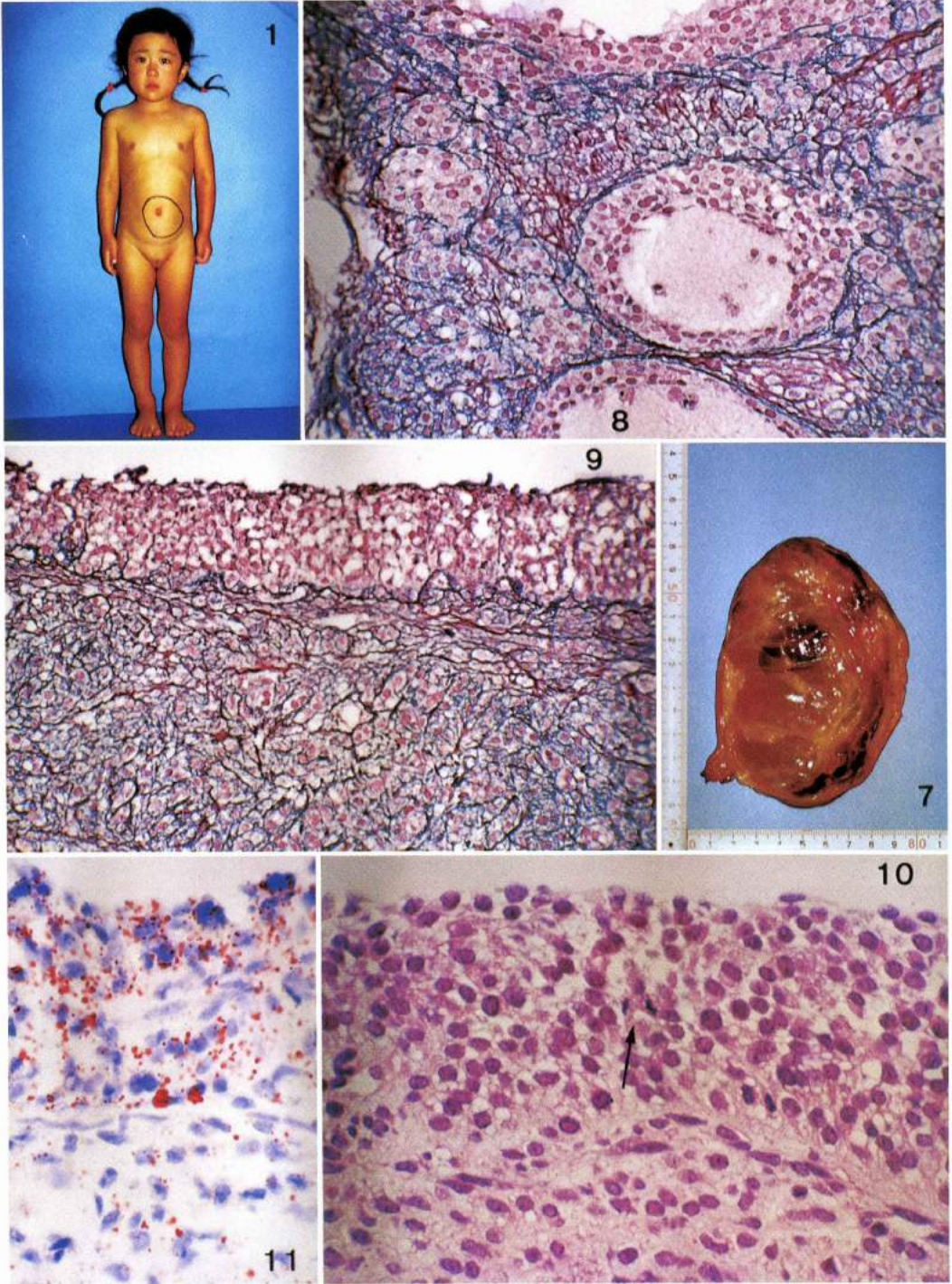
摘出標本所見: 摘出した腫瘍は9×9×12 cm, 重量は内容液を含めて440 gであった。断面では結合織性被膜の中には大小の嚢胞と一部白色充実性であり、小出血巣、粘液性、実質性の部分と多彩な様相を呈していた(図7)。嚢胞内貯溜液を直ちに定量試験に供した。その結果を(表2)に示す。

組織学的所見: 組織切片でも腫瘍は小嚢胞を多数有しており、被膜由来とみられる少量の結合織と小血管成分以外は、小型の腫瘍細胞の密なる増生よりなっていた。壊死巣、出血巣はほとんど認められない。腫瘍細胞は、H-E染色下では一様に小型、円形、多形性のもので、胞体に乏しく、密集しており、両染色性の核は小型でクロマチン量は中等度、核小体も著明ではない。これらのもので胞体が空胞化して弱塩基性となり、核が扁在するものが群状に集簇する傾向が強く認められた。腫瘍細胞のルテイン化である。

Gomoriによる鍍銀染色を施してみると本腫瘍が二種の細胞より形成されていることが明瞭であった。すなわち、銀線維が細胞間隙に関与しない、あたかも癌腫様の増殖を示す顆粒膜細胞群と、銀線維が個々の細胞間に侵入、核、胞体ともに紡錘型化する性格を有する莢膜細胞群である。

顆粒膜細胞群では成人の顆粒膜細胞腫における場合と異なり、いわゆる Call-Exner 小体を認めず、また核膜の indentation を有する、いわゆる coffee-beans pattern も見出し得なかった。これらは主に小嚢胞周辺に集簇するが、これとはなれてルテイン化を示している部位も多かった。異型性高度の部位では稀ならず核分裂像を認めた(図11, 矢印)。

上記の所見から juvenile granulosa-theca cell



tumor と診断された。

組織化学的には顆粒膜細胞成分、卵胞膜細胞成分ともに豊富な脂肪滴(Sudan III 染色, 図 11)を有し, また PAS 染色によるグリコーゲン顆粒が証明された。Alcian Blue 染色 (pH 2.5) では, 囊胞内容液, 顆粒膜細胞間および間質細胞間隙が青染し酸性粘液多糖類の存在が示されていた。

電顕所見; 大型の囊胞を裏打ちする細胞は多角形を示し, 互いに密に接するが所々に広い隙隙を残している。核縁は一般に整であるが, 時に核膜の陥入を見る。核質は真性染色質を示し, 小型の核小体をもつ(図 12)。細胞質には, 糸粒体, 粗面小胞体, ゴルジ装置が種々の程度に見られるが, これら小器官の乏しい細胞も多く, そのような細胞では相対的に自由リボゾームが目立つ。糸粒体は

棒状で, 稜は板状である。滑面小胞体は認められない。その他, 細胞質内にはしばしば脂肪滴が認められ, また時に細糸の集簇が認められる。細胞間には接着斑様の構造がよくみられる(図 13)。

囊胞周囲の間質を電顕で見ると, 基質中に種々の形態を示す細胞が散在性に, あるいは数個の細胞が密接して島状に出現しており, いずれも基底膜様の構造が2重ないし3重に取り囲んでいる(図 14)。細胞の微細構造は, おおむね上述の細胞と同様であるが, 核縁は不整で陥入が目立ち, また細胞質がより豊富で, 糸粒体, 粗面小胞体, ゴルジ装置, 脂肪滴が数多い点がやや異なる。糸粒体の多くは滑面小胞体はやはり認められない(図 15)。板状の稜をもった棍棒状の形態を示すが, まれには小胞状の稜をもつ大型円形の糸粒体もみら

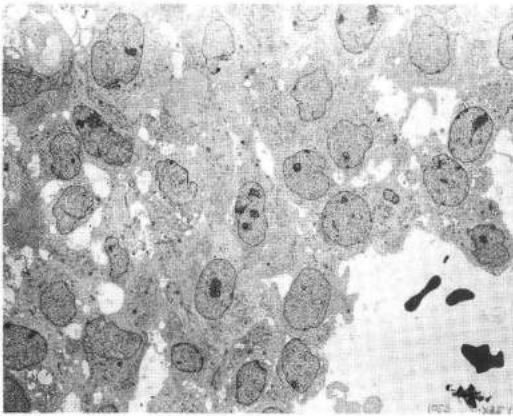


図 12

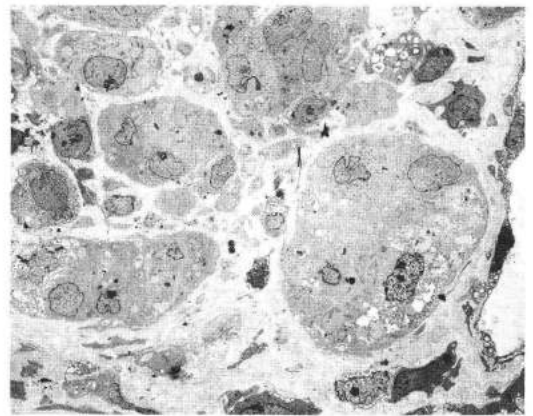


図 14

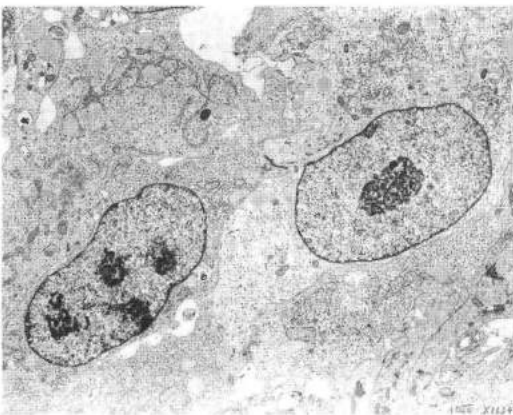


図 13

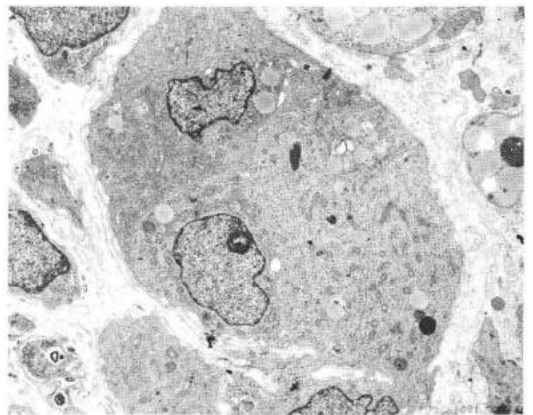
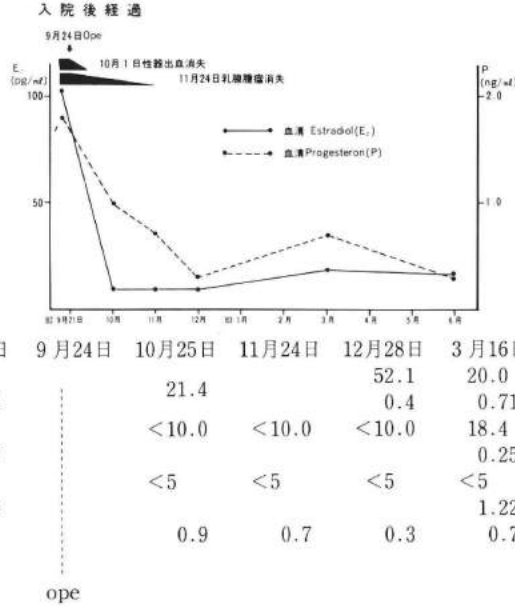


図 15



れる。

術後経過: 術後1週間程で性器出血は消失し、また、2カ月目には両側乳房肥大も認められなくなった。術前高値を示していた血清および尿中エストロゲン、プロゲステロンは術後急速に低下し、外来にて経時的に測定を行っているが、術後12カ月を経過した現在、その上昇を認めていない（上図）。

考 按

顆粒膜細胞腫はその年齢分布、組織学的特徴等より、成人型と若年型とに分けられる。

Youngら²⁾はこれらの主な相異点を表4のようにならまとめている（表4）。

本例は小児発症例であり、組織学的所見からも定型的な若年型顆粒膜細胞腫である。

診断は女性化症状と腹部腫瘤より本症を疑い、エコー、CT等により、腫瘍の局在および形態を知る。さらに血中、尿中ホルモン定量により、腫瘍の機能性を知ることによって、機能性卵巣腫瘍がほぼ診断される。思春期前の顆粒膜細胞腫において、性早熟徴候が現れるのはその約3/4であるという²⁾。本症が女性化症状を呈さない時、他の腹部腫瘍との鑑別は困難で、ホルモン測定によっても

異常を認めない時は、その確診には開腹を待たなければならぬ。

女性化症状を呈する卵巣腫瘍には顆粒膜細胞腫の他に莢膜細胞腫がある。しかし、実際にはこの2つの組織成分が種々の割合で混合していることが多く、特殊な例を除いては、本例の場合のごとく銀染色を施行すれば、この2種の細胞を区別することは可能である。顆粒膜-莢膜細胞腫はエストロゲン産生腫瘍として知られるが、Kurmanら³⁾の報告によると、本腫瘍はかなり広範囲のステロイドを産生しており、顆粒膜細胞の部には主としてエストラジオールが、莢膜細胞の部には主としてプロゲステロンが存在しているという。

治療に関しては、Mayo Clinicからの報告⁴⁾のように全例に子宮全摘と両側付属器切除術を適応とすべきであるとの考えもあるが、若年者例で、しかも早期のものについては妊孕性の温存を考慮することが妥当であろう。小児例で、Stage Ia、すなわち、腫瘍が片側卵巣にのみ限局しており、腹水を認めないという場合には片側の付属器切除術でよいとの点では多くの研究者の間で一応の意見の一致をみているようである。しかし、Stageの進んだものでは現在のところ治療の基準はなく、本例の場合も対側卵巣には異常を認めなかったが、血

表3 入院時内分泌学的検査

() 内は正常値

① エストロゲン		
血中 E ₁	58.9 pg/ml (50 以下)	尿中 E ₁ 2.04 μg/day (3 以下)
E ₂	111 pg/ml (50 以下)	E ₂ 1.87 μg/day (1 以下)
E ₃	5 pg/ml 以下 (5 以下)	E ₃ 4.20 μg/day (3 以下)
② プロゲステロン		
血中	1.9 ng/ml (0.1~0.9)	
③ テストステロン		
血中	0.7 ng/ml (0.66~1.95)	
④ カテコールアミン		
尿中 Adrenalin	3.9 μg/day (3~15)	
Noradrenalin	31.7 μg/day (26.0~121.0)	
Dopamin	492.1 μg/day (190~740)	
VMA	7.6 mg/day (4.7~11.4)	
HVA	3.6 mg/day (1.3~6.6)	
⑤ 副腎皮質ステロイド		
尿中 17-KS	0.6 mg/day (1.5~6.5)	
17-OHCS	1.9 mg/day (1.5~5.8)	
17-KGS	3.1 mg/day (3.9~14.5)	
⑥ ゴナドトロピン		
血中 LH	4.2 mIU/ml (0.6~6)	
FSH	1.9 mIU/ml 以下 (5 以下)	
⑦ その他		
血中 GH	6.6 ng/ml (0~20)	
CEA	3.1 ng/ml (0~5.0)	
α-FP	2 ng/ml 以下 (0~20)	

表4. 顆粒膜細胞腫の成人型と若年型の対比²⁾

成人型	若年型
・思春期前は1%未滿	・50%は思春期前
・30才以降が普通	・30才以上は稀
・ろ胞は成熟しており、Call-Exner小体を伴うことが多い	・ろ胞は未熟で粘液の分泌を認める
・核は淡明で切れ込みをもつことが多い	・核は暗く、切れ込みはない
・黄体化は稀	・黄体化の頻度が高い

性腹水を認めており、Stage Icに相当するものであったが、片側付属器切除術のみを施行しており、今後、嚴重なる予後追跡が必要なものと考えている。

本症には放射線療法が有効で、進行例や再発例でもかなりの効果が期待できる^{5),6)}。化学療法に

関しては一定の見解が得られていない。アクチノマイシンD, 5Fu, サイクロフォスファミドの多剤併用療法が有効であったとの報告⁶⁾やアルキル化剤の単独療法に効果を認めたとの報告^{7),8)}がなされている。

本症の予後は悪性腫瘍としては比較的良好とされている。NorrisとTaylor⁹⁾によると、顆粒膜細胞腫全体としての10年生存率は93%であると報告されており、Stage I症例の予後は更に良好なものと期待できる。予後に影響を与える因子として、Stage^{10),11)}、腫瘍の大きさ¹⁰⁾⁻¹⁴⁾とともに組織像が重要なものとされている^{10),11),15)}、しかし、同一の腫瘍内においても多彩な組織像を呈することが多いという事実などからも、その組織像から予後を推定しようとする時はかなりの慎重さを要するものと考えられる。実際、若年型はその組織像の未

熟さにより成人型に比して悪性度が高いとの推察に反して、その予後は必ずしも悪いものではなく、Young¹⁾の103例中、臨床的に悪性と判明したものは5例のみであったという。もっとも若年型顆粒膜細胞腫に関しては、その頻度の低さもあって、予後の検討が充分になされているとは言えない現状にあり、結果を得るまでには、さらに多くの症例の長期間にわたる経過追跡が心要である。

本例は術後12カ月の現在、再発の徴候は認めない。しかし、術後長期を経ての再発も知られており、今後経時的なホルモン測定も含めての厳重な経過観察を要するものと考えている。

なお、本論文の要旨は第147回小児科学会東北地方会(仙台)、第5回東北地区小児悪性腫瘍検討会(仙台)、内分泌と代謝をめぐるCPC(157)¹⁶⁾において発表した。

文 献

- 1) Scully, R.E.: Tumors of the ovary and male-veloped gonads. In: Atlas of tumor pathology, fascicle No. 16. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1980.
- 2) Young, R.H. & Scully, R.E.: Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors: Recent progress. International J. Gynecol. Pathol. **1**: 101, 1982.
- 3) Kurman, R.J.: Steroid localization in granulosa-theca cell tumors of the ovary. Cancer, **43**: 2377, 1973.
- 4) Evans, A.T., Gaffey, T.A., Malkasian, G.D., & Annegers, J.F.: Clinicopathological review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. Obstet. Gynecol. **55**: 231, 1980.
- 5) Schwartz, P.E. & Smith, J.P.: Treatment of ovarian stromal tumors. Am. J. Obstet. Gynecol. **125**: 402, 1976.
- 6) Simmons, R.L. & Sciarra, J.J.: Treatment of the recurrent granulosa cell tumors of the ovary. Surg. Gynecol. Obstet. **126**: 65, 1967.
- 7) Malkasian, G.D., Webb, M.J. & Jorgensen, E. O.: Observations on chemotherapy of granulosa cell carcinomas and malignant ovarian teratomas. Obstet. Gynecol. **44**: 885, 1976.
- 8) Lusch, C.J., Mercurio, T.M. & Runyeon, W.K.: Delayed recurrence and chemotherapy of granulosa cell tumor. Obstet. Gynecol. **5**: 505, 1978.
- 9) Norris, H.J. & Taylor, H.B.: Prognosis of granulosa-theca cell tumors of the ovary. Cancer **21**: 255, 1968.
- 10) Björkholm, E. & Silfverswärd, C.: Prognostic factors in granulosa cell tumors. Gynecol. Oncol. **11**: 261, 1981.
- 11) Stenwig, J.T., Hazekamp, J.T. & Beecham, J. B.: Granulosa cell tumors of the ovary. A clinicopathological study of 118 cases with long term follow up. Gynecol. Oncol. **7**, 136, 1979.
- 12) Björkholm, E. & Petterson, F.: Granulosa-cell and theca-cell tumors. The clinical picture and long term outcome for the Radiumhemmet series. Acta Obstet. Gynecol. Scand. **59**: 361, 1980.
- 13) 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, 1975.
- 14) Sjostedt, S. & Wahlen, T.: Prognosis of granulosa cell tumors. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. **40**: 3, 1961.
- 15) Kottmeier, H.L.: Carcinoma of the female genital tract. In: The Abraham Flexner lectures, series No. 11. Baltimore: Williams and Wilkins, 1953.
- 16) 医学のあゆみ **127**: 828-837 (昭58).

(昭和58年9月25日 受理)