

—— 症例報告 ——

閉経後女性の子宮内膜増殖症をみとめた Sertoli-Leydig 細胞腫の一例

仲 野 靖 弘, 渋谷 里 絵*, 佐 藤 直 実*
 新 倉 詩央香, 佐 藤 友里恵, 遠 藤 俊
 笹 瀬 亜 弥, 赤 石 美 穂, 平 山 亜由子
 宇賀神 智 久, 羽根田 健, 今 井 紀 昭
 早 坂 篤, 大 槻 健 郎

要旨: 症例は 70 歳女性, X-4 年前に性器出血を主訴に前医受診した。複雑型子宮内膜増殖症 (異型なし) のため当院紹介受診, 当院にてフォローアップが開始された。X-3 年には月経様出血をみとめ, X-1 年には血中エストロゲンの上昇をみとめた。X 年子宮内膜組織診ならびに子宮内膜全面搔爬にて子宮内膜異型増殖症の診断, 子宮脱も合併していたため, 腹腔鏡補助下腔式子宮全摘術+両側卵巣卵管切除術+腔壁形成術を施行した。病理検査の結果, 子宮内膜異型増殖症ならびに左卵巣の Sertoli-Leydig 細胞腫 (中分化型+高分化型混在) の診断であった。ホルモン産生性の卵巣腫瘍としては顆粒膜細胞腫や莢膜細胞腫の頻度が高く, とともにエストロゲン産生性であることがしられている。高齢者の性器出血では, 子宮体部の異常だけでなく, エストロゲン産生性の卵巣腫瘍の可能性も念頭において検索をすすめることが重要であると考え, 文献的考察を行った。

はじめに

性索間質性腫瘍である Sertoli-Leydig 細胞腫は全卵巣腫瘍のうち 0.5% 以下と非常に稀な腫瘍である。30 歳以下の年齢層に発生し, アンドロゲンを産生, 男性化徴候を示すことが多いとされる。今回, 好発年齢に比べて高齢でエストロゲン依存性と考えられる子宮内膜増殖症をしめした, Sertoli-Leydig 細胞腫としては非典型的な症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 70 歳, 女性
妊娠分娩歴: 3 妊 2 産
月経歴: 閉経 58 歳
既往歴: 糖尿病, 高血圧
現病歴: X-4 年に性器出血を主訴に前医受診

した。子宮内膜肥厚をみとめ, 子宮内膜組織診にて複雑型子宮内膜増殖症 (異型なし) の診断, 当院紹介受診した。当院にて子宮内膜細胞診と子宮内膜組織診の定期フォローアップを開始した。この間に子宮脱をみとめ, X-3 年から毎月月経様の性器出血をみとめるようになった。X-1 年には子宮内膜が 12.7 mm と肥厚していたため, ホルモン検査を行ったところ, エストロゲンが 56.1 pg/mL (閉経後は 21 pg/mL 以下が正常) と上昇をみとめた。ホルモン産生腫瘍の存在を疑い全身 CT を行ったが, 明らかな腫瘍性病変はみとめなかった。

X 年子宮内膜組織診で異型性のある所見をみとめ, 子宮内膜全面搔爬術を行ったところ, 子宮内膜異型増殖症の診断であった。子宮脱の治療とあわせて同年, 腹腔鏡補助下腔式子宮全摘術+両側卵巣卵管切除術+腔壁形成術を施行した。

検査所見: X-1 年 E2: 56.1 (pg/mL), CEA: 1.5 (ng/mL), CA19-9: 6 (U/mL), CA125: 23 (U/

仙台市立病院産婦人科
 *同 病理診断科

mL), HCG<2 (mIU/mL), FSH: 9.27 (mIU/mL), LH: 8.90 (mIU/mL), プロラクチン: 16.62 (ng/mL), FT3: 2.36 (pg/mL), FT4: 0.90 (ng/mL)

X 年術後一ヶ月 E2: 21.6 (pg/mL)

MRI: 子宮底部にわずかな占拠性病変をみとめるのみで、明らかな筋層浸潤はみとめなかった。異型増殖症あるいは高分化型体癌が疑われた。両側卵巢腫大はみとめなかった。(図 1)

手術所見: 子宮と両側卵巢は年齢の割に萎縮していなかった。子宮底部に占拠性病変をみとめた。両側卵巢は腫大していなかった。(図 2, 3, 4)

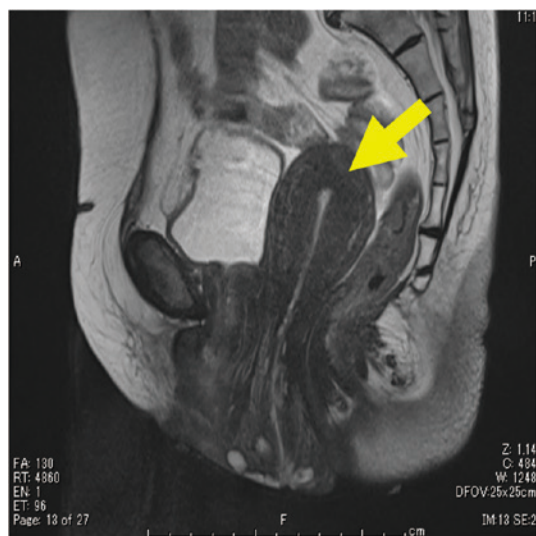


図 1. MRI T2WI
矢印は子宮底部の占拠性病変を示す。

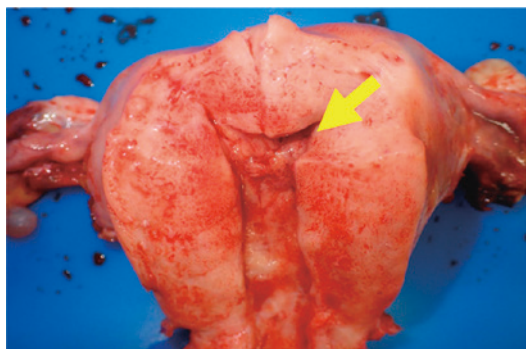


図 2. 摘出子宮
矢印は子宮底部の占拠性病変を示す。

病理: 子宮: 子宮内膜異型増殖症 (図 5)

左卵巢: 中分化型 + 高分化型混在の Sertoli-Leydig 細胞腫 (図 6, 7)

免疫染色では Sertoli 様細胞成分 (図 6) にサイトケラチン (AE1/AE3) が陽性, Leydig 細胞様部分 (図 7) にカルレチニンが陽性を示した。どちらの細胞もインヒビン陽性を示した。EMA, シナプトフィジン, AFP はいずれも陰性であった。

右卵巢・左右卵管: 悪性所見なし。

考 察

卵巢の Sertoli-Leydig 細胞腫は性索間質性腫瘍に分類され、全卵巢腫瘍のうち 0.5% 以下と非常にまれな腫瘍である。好発年齢は 25 歳前後で、30 歳以下が 75% を占め、50 歳以降の閉経女性の



図 3. 右卵巢
肉眼的に異常所見なし。



図 4. 左卵巢
肉眼的に異常所見なし。

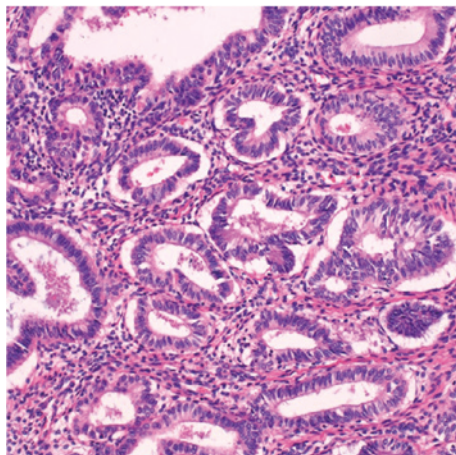


図 5. 子宮内膜組織 (HE 染色)
細胞異型と軽度の構造異型を示す大小の腺管の増殖を伴って肥厚している。

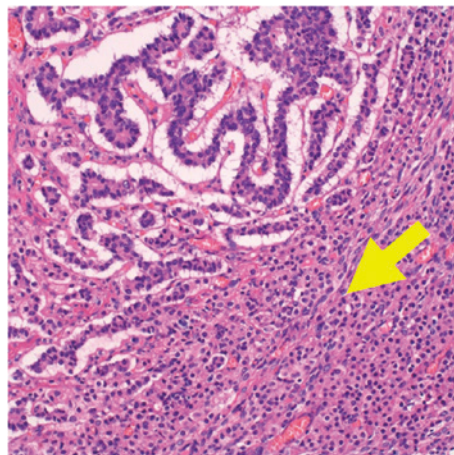


図 7. 左卵巣 (HE 染色)
Sertoli 様細胞の周囲に好酸性の胞体を有する Leydig 様細胞の増殖を伴う。
矢印は Leydig 様細胞を示す。

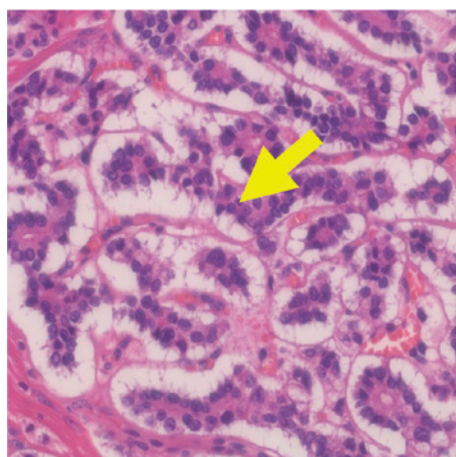


図 6. 左卵巣 (HE 染色)
不整形の類円形核と淡明な胞体を有す Sertoli 細胞様の腫瘍細胞が管状、索状、小胞巣、一部充実性に増殖浸潤している。矢印は Sertoli 様細胞を示す。

割合は 10% ほどである^{1,2)}。

アンドロゲン産生による男性化徴候をみとめることが多く、60% でアンドロゲンの過剰産生がみとめられる³⁾。一方で 15% ほどの割合でエストロゲン過剰産生をみとめ³⁾、不正性器出血や子宮内膜過形成、子宮体癌の合併を生じることがある⁴⁾。

病理組織学的分化度の違いと発症年齢の間には関係性があり、高分化型の場合は平均発症年齢が

41 歳であるが、中分化型では 23 歳、低分化型では 19 歳と、低分化のものほど低年齢化する傾向がある⁵⁾。

また、低分化であるほど男性化徴候が強くあらわれる傾向があり^{5,6)}、低分化の腫瘍ほど腫瘍径が大きい傾向にある⁵⁾。高分化型の平均腫瘍径は 6 cm であるのに対して中分化型では 7.5 cm、低分化型では 13.5 cm となっている⁵⁾。

エストロゲンが産生される機序として腫瘍本体から産生される可能性や末梢におけるアンドロゲンからの変換の可能性が示唆されている³⁾。

Sertoli-Leydig 細胞腫と同様に性索間質性腫瘍に分類される卵巢顆粒膜細胞腫は、境界悪性腫瘍で組織学的に成人型 (95%) と若年型 (5%) に分類され、閉経前後に好発し、エストロゲン産生をしめすことが多い腫瘍である⁷⁾。顆粒膜細胞腫では *FOXL2* 遺伝子変異が起こることが知られている⁸⁾ が、*FOXL2* 遺伝子はステロイド産生、炎症、アポトーシス、解毒など様々な生理作用に関与しているとされており^{9,10)}、成人型顆粒膜細胞腫における *FOXL2* 遺伝子変異はアロマターゼがターゲットになっているという報告がある¹¹⁾。顆粒膜細胞腫における *FOXL2* 遺伝子発現率は成人型で 97%、若年型で 100% であり、遺伝子変異につい

ては成人型で93%, 若年型で0%であった¹²⁾。一方で, Sertoli-Leydig 細胞腫においては **FOXL2** 遺伝子発現率は50%で, 遺伝子変異のあるものは7%ほどであった¹²⁾。また, 顆粒膜細胞腫ならびに Sertoli-Leydig 細胞腫において免疫染色によるアロマターゼの細胞内局在が確認されたという報告がある¹³⁾。これらのことから Sertoli-Leydig 細胞腫においてもエストロゲン産生には **FOXL2** 遺伝子変異によるアロマターゼ活性化を介した機序が関与している可能性が考えられた。

病理診断では不整な類円形核と淡明な胞体をもつ Sertoli 細胞様の腫瘍細胞が管状, 索状に増殖し (図6), その周囲には好酸性の胞体をもつ Leydig 細胞の増殖をみとめた (図7) ことから, 形態学的に Sertoli-Leydig 細胞腫の診断であった。免疫染色により性索間質性腫瘍にみとめられるインヒビンや中皮マーカーであるカルレチニンが Leydig 細胞様部分で陽性となり, Sertoli 細胞様部分ではインヒビンに加えて汎上皮性マーカーであるサイトケラチン (AE1/AE3) が陽性となった。上皮性腫瘍でみとめられる EMA, 神経内分泌腫瘍でみとめられるシナプトフィジン, 胚細胞腫瘍でみとめられる AFP はいずれも陰性となった^{14,15)}。これら免疫染色の結果も Sertoli-Leydig 細胞腫であることの診断の根拠となった。

本症例にみとめられた Sertoli-Leydig 細胞腫は, 高齢発症で, 腫瘍径が小さく, 高分化型, エストロゲン過剰症状を示すというこれまでの報告に一致した結果であった。エストロゲン過剰症状の背景には Sertoli-Leydig 細胞腫では頻度が少ないといわれている **FOXL2** 遺伝子変異が存在する可能性も考えられた。

高齢者であるほど高分化となること, また高分化であるほどエストロゲン症状が強く出現するこ

とについてはいまだ解明されていない点が多く, 今後の研究が待たれるところである。

ま と め

本症例では閉経後の女性において高エストロゲン状態とそれに伴う性器出血ならびに子宮内膜増殖症をみとめた一例であった。顆粒膜細胞腫ならびに Sertoli-Leydig 細胞腫はきわめて稀な腫瘍であるが, 高齢者の性器出血においてはそのようなホルモン産生性腫瘍の存在も念頭に置いて診断をすすめなければならないと考えられた。

文 献

- 1) Talerma A et al. : Cancer **60** : 3056-3064, 1987
- 2) Carrington A et al. : Int J Gynecol Cancer **16** : 435-438, 2006
- 3) Gui T et al. : Gynecol Oncol **127** : 384-389, 2012
- 4) Abu-zaid A et al. : Case Rep Obst Gynecol Article ID : 858501, 2013
- 5) Roth LM et al. : Cancer **48** : 187-197, 1981
- 6) Zanotti KM et al. : J Gynecol Oncol **7** : 129-133, 2002
- 7) 日本婦人科腫瘍学会 : <https://jsgo.or.jp/guideline/img/ransou2010-07.pdf> 令和元年7月28日参照
- 8) Shah SP et al. : N Engl J Med **360** : 2719-2729, 2009
- 9) Escudero JM et al. : J Ovarian Res **3** : 4, 2010
- 10) Batista F et al. : Proc Natl Acad Sci USA **104** : 3330-3335, 2007
- 11) Fleming NI et al. : PLoS ONE **5** : 12 e14389, 2010
- 12) Al-Agha OM et al. : Am J Surg Pathol **35** : 484-494, 2011
- 13) Kato N et al. : Int J Gynecol Pathol **35** : 41-47, 2016
- 14) PathologyOutlines.com : <http://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorsertolileydig.html>, 平成31年2月23日参照
- 15) Costa MJ et al. : Hum Pathol Jul : **23**(7) : 787-797, 1992