

診 療

Ovarian Clear Cell Adenofibromatous Tumor の 2 例

大阪医科大学産科婦人科学教室

*生駒総合病院産婦人科

**大阪医科大学第 2 病理学教室

鶴長 建充	岩井 恵美	岡本 吉明	植田 政嗣
柳川 泰彦	岡村 信介	植木 実	杉本 修
田中 啓子*	好川 卓司*	森 浩志**	

Ovarian Clear Cell Adenofibromatous Tumor : Report of 2 Cases

Takemichi TSURUNAGA, Emi IWAI, Yoshiaki OKAMOTO,
 Masatsugu UEDA, Yasuhiko YANAGAWA, Shinsuke OKAMURA,
 Minoru UEKI, Osamu SUGIMOTO, Hiroko TANAKA*,
 Takuji YOSHIKAWA* and Hiroshi MORI**

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College, Osaka

*Department of Obstetrics and Gynecology, Ikoma General Hospital, Nara

**The 2nd Department of Pathology, Osaka Medical College, Osaka

Key words : Adenofibroma • Cystadenofibroma • Clear cell tumor • Ovary

緒 言

卵巣上皮性腫瘍の中に間質組織の高度増殖を伴う腫瘍が存在し、新しい卵巣腫瘍取扱い規約²⁾でこれらは腺線維腫 (adenofibroma : AF) や囊胞腺線維腫 (cystadenofibroma : CAF) と分類された。AF や CAF の上皮成分は良性から悪性までさまざまな分化度を示すが、間質成分は良性とされている^{2)~11)}。今回我々は、AF や CAF の中でもまれとされている clear cell type の 2 例を経験したので報告する。

症 例

症例 1：55歳、3妊3産。月経歴；初経14歳、閉経47歳。現病歴は1987年9月より腹部膨満感、不正性器出血を自覚し、1988年2月に当科を受診した。小骨盤腔内に超男性手拳大、弾性硬、表面平滑で可動性良好な腫瘍を触知し、超音波断層法では均一な high echo 像を示す直径約20cmの腫瘍を認めた。卵巣充実性腫瘍を疑つたが、患者の希望で経過観察した。腫瘍の増大は緩徐であり、腫瘍マーカー等には異常を認めなかつたが、1年後の1989年2月にそれまで正常に推移していた腫瘍マーカーの上昇 (CA125；253U/ml) を認めた

ため手術を施行した。開腹時、褐色漿液性腹水を約50ml 認め、左卵巣は新生児頭大に腫大、表面は赤褐色調を帯び平滑で弾性硬であつた。腹水細胞診陽性、迅速病理組織診は adenocarcinoma であつたため、左卵巣癌 Ic 期と診断し、単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、大網切除術を施行した。

病理所見：肉眼所見；腫瘍は直径約20cm、重量1,060g で剖面は黄褐色充実性であつた（図1）。

組織所見；間質成分の増殖を認め、一部は線維性結合織となり、その中に大小多数の cyst が散在していた。Cyst は一層の低円柱状あるいは立方状の上皮で覆われ、内腔は mucicarmine や toluidine blue に染色された。これら上皮や間質成分の多くの部分には明らかな悪性所見はなかつたが、一部の cyst では上皮が乳頭状に増殖し、その上皮細胞に peg-like や hobnail appearance が認められた。また重層性に配列する clear cell が充実性細胞巣を形成し、間質内へ微小浸潤する部分もあつた（図2）。そこでは、PAS 染色陽性で diastase で消化される glycogen 顆粒を認めた。

細胞診所見；捺印細胞診では、cyst の上皮細胞と思われる桑実胚様配列を示す異型性のない細胞

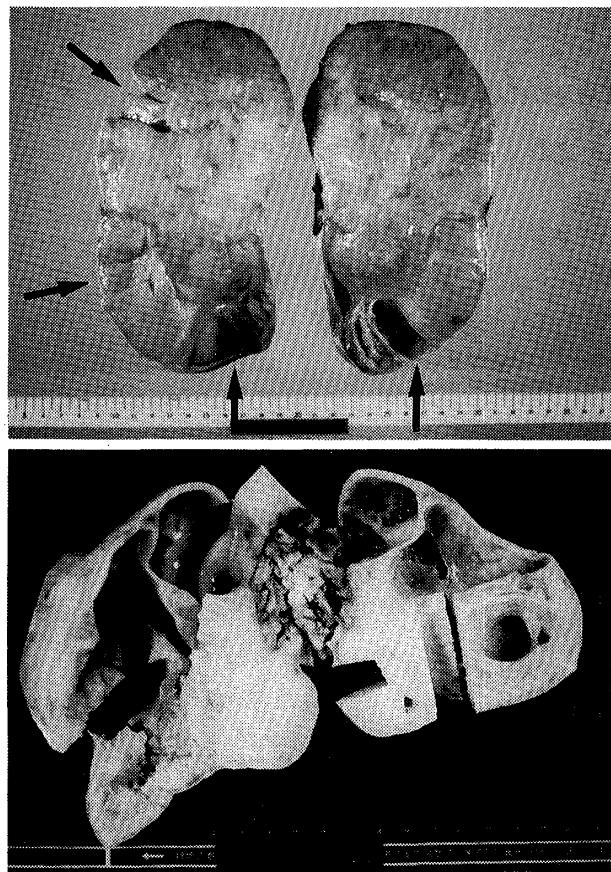


図1 肉眼所見（上；症例1, 下；症例2）

症例1：腫瘍は22×12×10cm, 重量1,060gで剖面は黄褐色充実性であつた（矢印：迅速病理標本提出部位）。症例2：腫瘍は12×10×10cm, 重量630gで、剖面の約1/3が黄褐色充実性、他の部分は多発性嚢胞を形成していた。

集団が多数みられた。また一部には、大型多角形、辺縁明瞭で、細胞質はレース状、N/C比は小さく、核小体が目立つclear cellが散在性に出現し、樹枝状配列も認められた（図3）。

以上の所見より、腫瘍の大部分は良性であるが、一部に間質内へのmicroinvasionを認めるclear cell AF（malignancy）と診断した。

手術後経過：術後抗癌剤を腹腔内（CDDP；100mg, VP-16；100mg）に1回、静脈内（CPA；400mg, THP；60mg, CDDP；75mg）に5回投与し、約3カ月で血清CA125は正常値に復帰した。現在、維持化学療法（HCFU；300mg/day）を施行しており、腫瘍マーカー値を含め再発所見を認めていない。

症例2：60歳、2妊0産。月経歴；初経18歳、閉経40歳。現病歴は1989年7月より腹部膨満感を

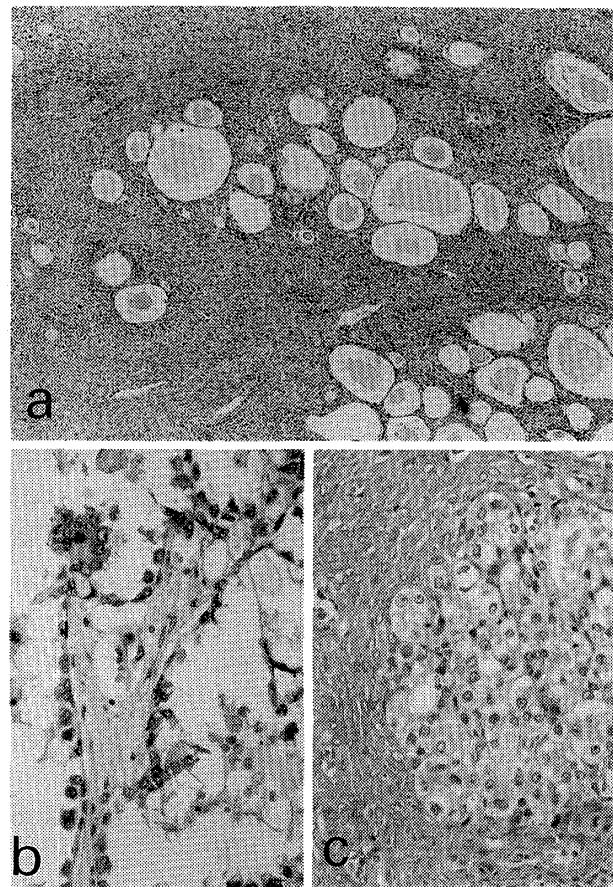


図2 症例1の病理組織像

a) 腫瘍の大部分は、一層の異型性の乏しい腺上皮細胞が多数の小嚢胞を形成し、豊富な間質の中に散在する像を呈す（H.E.染色、40倍）。b) peg-likeやhobnail cell appearanceの所見を認める（H.E.染色、100倍）。c) 少数の微小腺腔を有するclear cellの充実性増殖巣（H.E.染色、100倍）。

自覚し、8月に生駒総合病院を受診した。下腹部に男性手拳大、弾性硬、表面平滑な腫瘍を触知した。超音波断層法ではpolycysticで、一部high echo像を示す直径約11cmの腫瘍を認め、卵巣腫瘍と診断した。腹水吸引細胞診は陰性であったが、血清CA125（464U/ml）、CA19-9（65U/ml）が高値であり、手術を施行した。開腹時、黄色漿液性腹水を約3,000ml認め、左卵巣は男性手拳大、多嚢胞状で硬く、表面平滑、黄白色調であった。腹水細胞診は疑陽性であり、左卵巣癌Ic期と診断し、単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、大網切除術を施行した。

病理所見：肉眼所見；腫瘍は直径約11cm、重量630gで、剖面の約1/3が黄褐色充実性、他の部分は多数の嚢胞を形成していた（図1）。

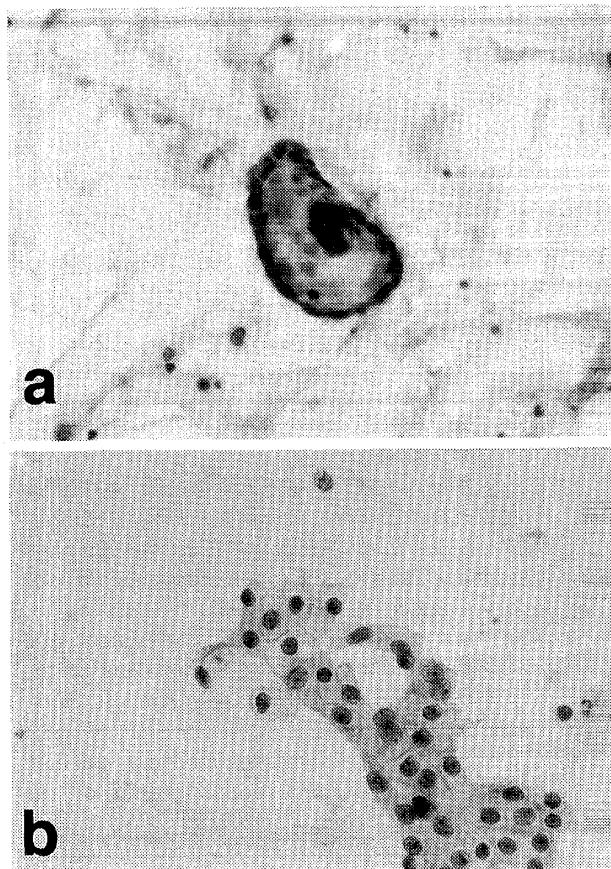


図3 症例1の捺印細胞診像

a) 柔実胚様配列を示す細胞集団を認め、滑脱した microcyst の上皮と思われる (Papanicolaou 染色, 200倍). b) 細胞質が大型多角形、辺縁明瞭、レース状で、核小体が目立つ clear cell の集団を認める (Papanicolaou 染色, 200倍).

組織所見：腫瘍の大部分を占める囊胞性病変部の辺縁では、小型の腺上皮細胞が多数の微小腺腔を形成して充実性に増殖していた。腫瘍の中央に向かうにつれ、乳頭状、囊胞状配列を示した。腫瘍細胞の核に異型性は軽度であるが、分裂像が多く、細胞質は中等量で淡明ではなかつた。この部分は serous cystadenocarcinoma と考えられた。一方これとは別に間質組織が増殖し、その中に小さな細胞巣の散在する部分が認められた。豊富な明るい細胞質を持つ細胞からなり、充実性の細胞巣もあるが、一層の細胞が小囊胞を形成する部分が多かつた。核に軽度の異型性はあるが悪性所見に乏しく間質内浸潤を認めなかつた (図4)。

以上より、腫瘍は組織学的に二成分からなり、その大部分は serous cystadenocarcinoma で、一部に clear cell CAF (borderline malignancy) を

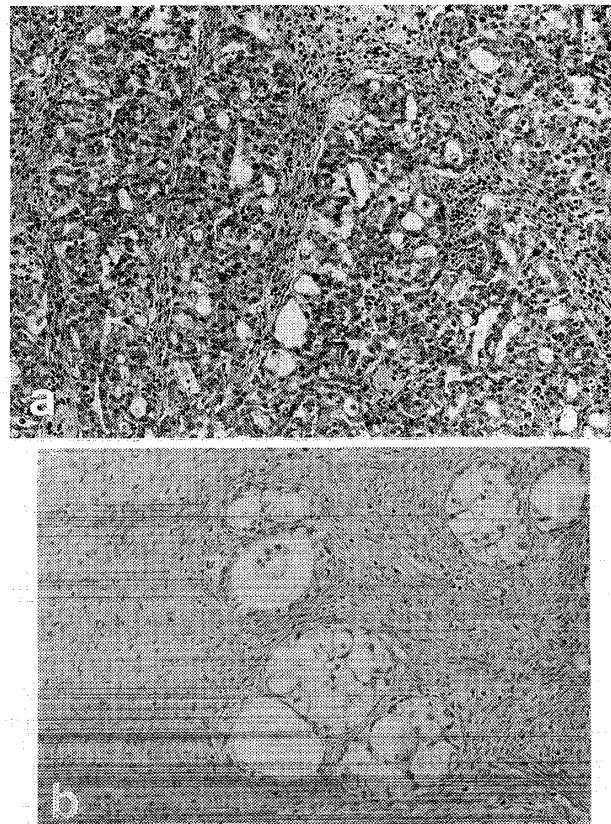


図4 症例2の病理組織像

a) serous cystadenocarcinoma と考えられた部分 (H.E. 染色, 100倍). b) clear cell CAF と考えられた部分。核に軽度の異型性はあるが悪性所見に乏しく、間質内浸潤を認めなかつた (H.E. 染色, 100倍).

合併するものと診断した。

手術後経過：術後抗癌剤を腹腔内 (CDDP; 100 mg) に 2 回、静脈内 (CDDP; 50mg, MMC; 40 mg, CPA; 400mg) に 3 回投与し、約 3 カ月で血清 CA125 及び CA19-9 値は正常値に復帰した。現在、維持化学療法 (HCFU; 300mg/day) を施行しており、腫瘍マーカー値を含め再発所見を認めていない。

考 案

本邦における従来の卵巣腫瘍分類では、AF/CAF に相当する項目はなかつたが、新しい卵巣腫瘍取扱い規約²⁾では、これらの腫瘍に対して新たな項目が設定された。そこでは、AF/CAF を、(1) 細胞形態 (serous, endometrioid, mucinous, clear cell), (2) 構造形態 (充実性, 囊胞性), (3) 悪性度で評価する WHO の概念¹⁰⁾が導入され、良性充実性であれば AF, 一部に囊胞を伴えば CAF, 上皮成分が悪性であれば腺癌線維腫

(adenocarcinofibroma : AcaF), 囊胞腺癌線維腫 (cystadenocarcinofibroma : CAcaF) と分類している。

AF/CAF の発生頻度については、漿液性卵巣腫瘍の約 4 %が CAF であるとされ^{6,7)}、AF の発生頻度は更に低いと報告されている⁵⁾。また上皮成分の組織形態は約 90% が serous type, 10% が endometrioid type で、mucinous や clear cell type はまれとされている^{6,7)}。

AF/CAF と一般の上皮性卵巣腫瘍との組織学的鑑別において重要な所見は、良性の間質組織増殖像であるとされる。しかしこのような像は、一般の上皮性腫瘍、特に漿液性囊胞腺腫において focal にみられることが多い⁵⁾、両者の境界は不明確である。また、endometrioid type では endometriosis との鑑別が必要であり^{4,8,11)}、内膜間質の所見に乏しい endometriosis では更に鑑別が困難となる。また、症例 2 のように他の上皮性腫瘍との混在や、組織型が異なる AF/CAF が混在する mixed type も多く^{3,6,9)}、predominant component は良性であつても、minor component に悪性所見がみられる場合があり診断には注意を要する。

また実験的に誘発した卵巣癌では、AF/CAF の過程を経て悪性化が起こるとされ¹⁾、AF/CAF の前癌病変としての意義も重要である。実際に clear cell AF/CAF では、約 80% 以上が悪性所見を伴うとされ^{3,9)}、症例 1 でも一部は AcaF であつた。上皮の悪性化を示唆する所見は、細胞異型性、上皮の重層化、cyst 内分離増殖、間質内浸潤などであり、間質も上皮の悪性化に伴い線維化が亢進する^{6,9)}。AF/CAF を診断する際には前癌病変としてとらえ、このような所見に十分注意を払うことが必要である。

今回経験した clear cell type は、不正性器出血を主訴とすることが多く、slow growing, 片側性で、子宮内膜症や子宮内膜増殖症を合併する場合があり、閉経後の症例では AcaF や CAcaF が多いとされている^{3,9)}。症例 1 は子宮内膜症や子宮内膜増殖症の合併を除き、これらの所見を満たしていた。またその予後については、境界悪性病変症例での再発はまれであるが、AcaF 及び CAcaF では約 1/3 が術後 5 年以内に再発している^{3,9)}。今

回の 2 例は上皮成分に悪性所見や間質内浸潤を認めたため、一般的の卵巣悪性腫瘍に準じた手術と化学療法を施行し、2 年経過したが再発は認められない。

以上のように AF/CAF の発生はまれであり、診断基準や他の上皮性腫瘍との鑑別についてもいまだ不明な部分がある。今後、新しい卵巣腫瘍取扱い規約のもとに、AF/CAF の臨床病理学的特徴を明らかにしてゆく必要があると思われる。

文 献

1. 加藤 俊：実験的卵巣腫瘍を省みて。日産婦誌, 37: 1367, 1985.
2. 日本産科婦人科学会・日本病理学会編：卵巣腫瘍取扱い規約、第 1 部、金原出版、東京、1990.
3. Bell, D.A. and Scully, R.E. : Benign and borderline clear cell adenofibromas of the ovary. Cancer, 56: 2922, 1985.
4. Bell, D.A. and Scully, R.E. : Atypical and borderline endometrioid adenofibromas of the ovary. A report of 27 cases. Am. J. Surg. Pathol., 9: 205, 1985.
5. Czernobilsky, B. : Cystadenofibroma, adenofibroma, and malignant adenofibroma of the ovary. pathol. Annu., 12: 201, 1977.
6. Kao, G.F. and Norris, H.J. : Cyatadenofibromas of the ovary with epithelial atypia. Am. J. Surg. Pathol., 2: 357, 1978.
7. Kao, G.F. and Norris, H.J. : Unusual cystadenofibromas: Endometrioid, mucinous, and clear cell types. Obstet. Gynecol., 54: 729, 1979.
8. Roth, L.M., Czernobilsky, B. and Langley, F.A. : Ovarian endometrioid adenofibromatous and Cystadenofibromatous tumors: Benign, proliferating and malignant. Cancer, 48: 1838, 1981.
9. Roth, L.M., Langley, F.A., Fox, H., Wheeler, J. E. and Czernobilsky, B. : Ovarian clear cell adenofibromatous tumors. Benign, of low malignant potential, and associated with invasive clear cell carcinoma. Cancer, 53: 1156, 1984.
10. Serov, S.F., Scully, R.E. and Sabin, L.H. : Histological typing of ovarian tumors. In: International Histological Classification of Tumors, No. 9, Geneva: World Health Organization, 1973.
11. Snyder, R.R., Norris, H.J. and Tavassoli, F. : Endometrioid proliferative and low malignant potential tumors of the ovary. A clinicopathologic study of 46 cases. Am. J. Surg. Pathol., 12: 661, 1988.

(No. 7050 平 3・8・19受付)